

Türkiye Cumhuriyeti
Kocaeli Üniversitesi
Tıp Fakültesi

KLİNİĞİMİZDE TAKİP VE TEDAVİ EDİLEN DİL
KANSERLİ OLGULARIN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ

Dr. Fidan Rahimli

KBB Anabilim dalı
Uzmanlık tezi

2018

**Türkiye Cumhuriyeti
Kocaeli Üniversitesi
Tıp Fakültesi**

**KLİNİĞİMİZDE TAKİP VE TEDAVİ EDİLEN DİL
KANSERLİ OLGULARIN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

Dr. Fidan Rahimli

**KBB Anabilim dalı
Uzmanlık tezi**

Danışman: Dr.Öğr.Üyesi Fatih Mutlu

KÜ GOKAEK 2018/230

2018

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	VI
KISALTMALAR DİZİNİ	VII
TABLOLAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.EMBRİYOLOJİ	2
2.2.HİSTOLOJİ	3
2.3.ANATOMİ	4
2.3.1.Dilin kasları	5
2.3.2.Arteriyel kanlanma	6
2.3.3.Venöz kanlanma	6
2.3.4.Lenfatik drenaj	7
2.3.5.İnnervasyon	7
2.4.FİZYOLOJİ	8
2.4.1.Yutma fizyolojisi	8
2.4.2.Konuşma fizyolojisi	9
2.4.3.Tat alma fizyolojisi	9
2.4.4.Çiğneme fizyolojisi	9
2.5.EPIDEMİYOLOJİ,İNSİDANS,PREVALANS,MORTALİTE	9
2.6.ETYOLOJİ	11
2.6.1.Sigara ve alkol	11

2.6.2.Viral enfeksiyon	12
2.6.3.Radyasyon maruziyeti	13
2.6.4.Beslenme alışkanlıkları	13
2.6.5.Genetik Faktörler	13
2.6.6.Ağız Hijyeni	13
2.6.7.Dental Travma	13
2.6.8.İmmun Yetmezlik	14
2.6.9.Plummer Vinson Sendromu	14
2.6.10. Prekanseroz oral lezyonlar	14
2.7.PATOLOJİ	15
2.8.EVRELEME	16
2.9.KLİNİK	18
2.10.GÖRÜNTÜLEME	18
2.11.İKİNCİ(SEKONDER) PRİMER TÜMÖRLER	20
2.12.TEDAVİ	21
2.12.1.Erken evre tümörlerde dile yaklaşım	21
2.12.2.Erken evre tümörlerde boyuna yaklaşım	22
2.12.3.İleri evre tümörlerde dile yaklaşım	23
2.12.4.İleri evre tümörlerde boyuna yaklaşım	25
2.13.KOMPLİKASYONLAR	25
2.14.PROGNOZ	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM	28
4.BULGULAR	29
5.TARTIŞMA	52

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	64
7.ÖZET	66
8.İNGİLİZCE ÖZET (<i>abstract</i>)	67
9.KAYNAKLAR	68



Teşekkür

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince, tecrübe ve bilgilerini esirgemediğim eğitimimde önemli rolleri olan, her konuda desteklerini ve yardımlarını gördüğüm değerli hocalarıma, başta Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Murat Öztürk ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Fatih Mutlu olmak üzere tüm öğretim üyelerimize en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitim sürecimin başlangıcında beraber çalışmanın gururuna eriştiğim, tecrübesinden yararlandığım, değerli Prof. Dr. Mete İşeri'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmaktan her zaman mutluluk ve onur duyduğum, bu süreci benim için kolaylaştıran, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma; uyum içinde çalıştığım servis, poliklinik ve ameliyathanemiz hemşirelerine ve tüm çalışanlarına en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca ve uzmanlık eğitim süresince hep yanımda olan, desteklerini her zaman hissettiğim çok değerli aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Kısaltmalar Dizini

BT	Bilgisayarlı Tomografi
EBV	Epstein-Barr virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HPV	İnsan papilloma virüsü (<i>Human Papilloma Virus</i>)
HSV	Herpes simpleks virüsü
KT	Kemoterapi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network)
OPVL	Oral Proliferatif Verrüköz Lökoplaki
PET	Pozitron emisyon tomografisi
RNA	Ribonükleik asit
RT	Radyoterapi
YEHK	Yassı epitel hücreli karsinom

Tablolar Dizini

	Sayfa No:
Tablo 1. Amerikan Kanser Ortak Komitesi TNM Evreleme Sistemi	17
Tablo 2. Hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı	29
Tablo 3. Yaşa göre sigara ve alkol alışkanlığı dağılımı	30
Tablo 4. Cinsiyete göre sigara ve alkol alışkanlığı dağılımı	31
Tablo 5. Hastaların başvuru şikâyetleri dağılımı	31
Tablo 6. Ek malignitesi olan hastaların dağılımı	32
Tablo 7. Lezyon lokalizasyonuna göre hastaların dağılımı	33
Tablo 8. Postoperatif histopatolojik sonuçlara göre hastaların dağılımı	33
Tablo 9. Preoperatif ve postoperatif farklı histopatolojik sonuçların karşılaştırılması	34
Tablo 10. Diferansiasyon derecelerine göre tümörlerin dağılımı	34
Tablo 11. Klinik ve patolojik T evrelerinin karşılaştırmalı dağılımı	41
Tablo 12. Klinik ve patolojik N evrelerinin karşılaştırmalı dağılımı	42
Tablo 13. T evresine göre başvuru anında boyun metastaz oranları	42
Tablo 14. Dil kökü ve dil mobil kısım yerleşimli tümörlerde tanı anında boyun metastaz oranları	43
Tablo 15. Diferansiasyon derecesine göre başvuru anındaki boyun metastaz oranları	43
Tablo 16. N evresine göre lokal nüks ve boyun nükslerinin sayısal dağılımı	44
Tablo 17. Başvuru anındaki yaşa göre nüks oranları	44
Tablo 18. Lokalizasyona göre lokorejyonel nüks dağılımı	45

Tablo 19.	Tümör diferansiasyon derecelerine göre lokorejyonel nüks dağılımı	45
Tablo 20.	Tümör difenrasiasiyon derecesi ile boyun rekürrensi gelişmesi arasında ilişki	46
Tablo 21.	N0 boyunlara profilaktik boyun disseksiyonu yapılan ve yapılmayan hastaların bölgesel nüks gelişmesi açısından karşılaştırılması	47
Tablo 22.	N0 boyunlara profilaktik boyun disseksiyonu yapılan ve yapılmayan hastaların uzak metastaz gelişmesi açısından karşılaştırılması	47
Tablo 23.	Profilaktik boyun disseksiyonu uygulanan ve uygulanmayan hastaların sağkalım yüzdeleri	48
Tablo 24.	N evresi ile uzak metastaz arasında ilişki	48
Tablo 25.	Tümör diferansiasyon derecesi ile uzak metastaz arasında ilişki	49
Tablo 26.	Hastaların ölüm nedenleri	49
Tablo 27.	Hastaların yaşına göre sağkalımı	50
Tablo 28.	Tümör yerleşim yerine göre sağkalım	50
Tablo 29.	Tümör diferansiasyon derecelerine göre sağkalım	50
Tablo 30.	T evresine göre sağkalım değerlendirilmesi	51

Şekiller Dizini

		Sayfa No:
Şekil 1.	Dilin embriyolojik gelişimi	2
Şekil 2.	Dilin histolojisi	3
Şekil 3.	Dil mukozasının yüzey anatomisi	4
Şekil 4.	Dil kasları	5
Şekil 5.	Dilin arteriyel ve venöz kanlanması	6
Şekil 6.	Dilin innervasyonu	8
Şekil 7.	Dekatlara göre sayısal veriler	30
Şekil 8.	Oral dil tümör ve cerrahi işaretlenmesi	35
Şekil 9.	Parsiyel glossektomi sonrası peroperatif görüntü	36
Şekil 10.	Defektin primer suture edilerek kapatılması	36
Şekil 11 ve 12.	Oral dil T3 tümör ve tümörün rezeksiyonu sonrası defektin peroperatif görüntüsü	36
Şekil 13.	Hemiglossektomi materyali	37
Şekil 14.	Defektin <i>Split Thickness Skin Graft</i> ile kapatılması sonrası postoperatif 1. hafta görüntüsü	37
Şekil 15.	Mandibulotomi ile total glossektomi yaklaşımı sonrası oluşan defekt	38
Şekil 16 ve 17.	Total glossektomi defektinin Pectoralis Major Flebi ile onarımı ve mandibulanın tekrar yerine alınması	38
Şekil 18 ve 19.	Total glossektomi defekti rekonstrüksiyonu için Pectoralis Major Flebinin hazırlanması	39
Şekil 20.	Geniş hemiglossektomi sonrası oluşan defektin rekonstrüksiyonu için Radial ön kol free flebinin dizaynı	40
Şekil 21.	Dil kökü yerleşimli tümör ve <i>pull through</i> yöntemi ile eksizyon	40

1.Giriş ve amaç

Dil kanseri, ağız boşluğunu ilgilendiren tüm malignitelerin yüzde 20 ila 50'sini oluşturur ve önemli morbidite ve mortalite oranına sahiptir. ^{1,2}

Tütün içimi ve alkol kullanımı, periodontal hastalık, radyasyon maruziyeti, immün yetmezlik ağız boşluğu kanserleri için önemli risk faktörleridir.³ Dil kanserlerinin gelişmesinde kötü ağız hijyeni, uzun süreli uygun olmayan diş protezlerinin kullanımına bağlı kronik irritasyon, Plummer-Wilson sendromu, riboflavin ve demir eksikliği, atrofik glossit etyolojik açıdan diğer suçlanan etkenlerdir.⁴ Enfeksiyöz ajanlardan İnsan Papilloma Virüsü (*Human papilloma virus-HPV*) de kanserojen olarak rol oynayabilir.⁵ Dilde ortaya çıkabilen lezyonların prekanseröz lezyon veya kanser olma riski nedeniyle bu alanda çalışan hekimlerin dikkat etmesi gerekmektedir. Çünkü dil kanserlerindeki en önemli prognostik faktörlerden biri erken teşhistir. Sağkalımı belirlemede önemli diğer faktörler tümör evresi, histopatolojik evre, boyunda lenf nodu, uzak organ metastazı ve ikinci primer odak varlığıdır.⁶

Hastalığın tedavisinde öncelikli yaklaşım cerrahi olmakla beraber, radyoterapi ve kemoterapi de uygulanabilmektedir. Tedavi seçeneğine karar verirken hem fonksiyonel açıdan uygun sonuçları elde etmeyi düşünmek, hem de onkolojik prensipleri göz önünde tutmak gerekir. Kanser ileri evre olduğunda yapılacak olan cerrahi tedavinin agresif olması gerektiği için lezyon boyutunun küçük olduğu erken evrede yapılan cerrahi tedavi çok daha uygun fonksiyonel sonuçlar vermektedir.^{7,8}

Bu çalışmamızda kliniğimizde tedavi edilen dil kanserli olguların demografik bilgileri, etyolojik açıdan önemli olabilecek faktörler, histopatolojik verileri, uygulanan tedavi yöntemi ve postoperatif takip süreçleri incelenmiş, bu verilerin sağkalım üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi ve güncel literatür verileri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

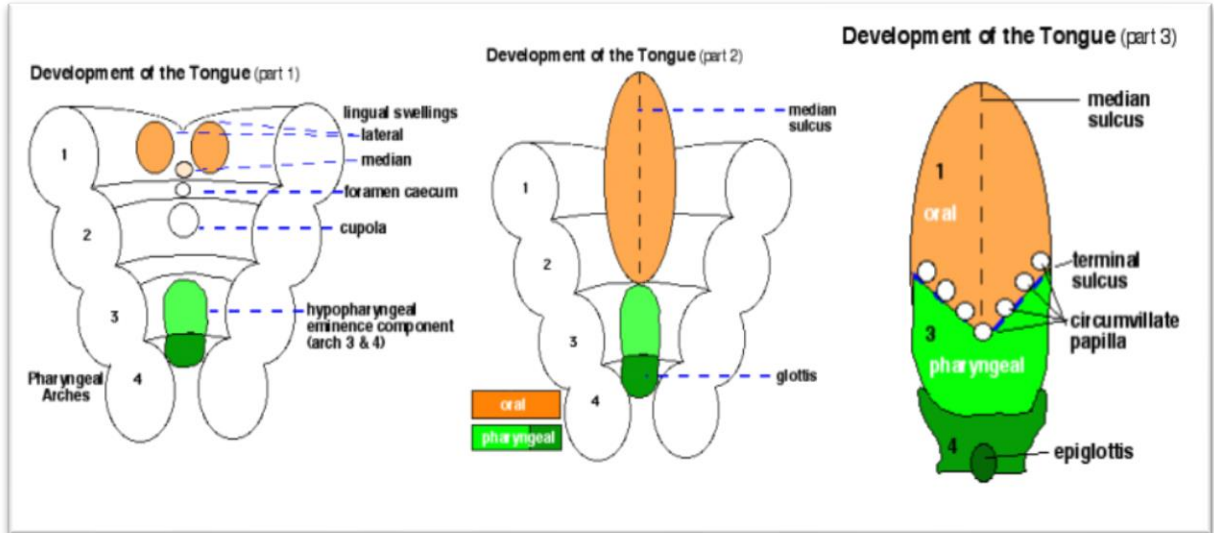
2.Genel Bilgiler

2.1.Embriyoloji

Dil embriyolojik olarak ektodermal (anterior 2/3) ve endodermal (posterior 1/3) kökenlidir. Embriyolojik gelişimin 4. haftasında birinci ve ikinci faringeal arkustan 2 lateral dil şişliği, 1 medial dil şişliği ve tuberkulum impar ortaya çıkar. Bunlar dilin anterior 2/3'nün gelişimine katkıda bulunur.

İkinci ve üçüncü faringeal arkustan ve dördüncü arkusun bir kısmından kaynaklanan, kopula veya hipobrankial çıkıntı adı verilen dördüncü bir şişlik ise dilin posterior 1/3'ne başlangıç verir.

Dil kaslarının büyük kısmı, oksipital somitlerden kaynaklanan myoblastlardan gelişir. Dil gövdesini örten mukoza 1. farengial arkusdan kaynaklanır. Sirkümvallat papillalar embriyolojik gelişimin 8-20. haftasında, filliform ve fungiform papillalar ise 11. haftada gelişir.⁹



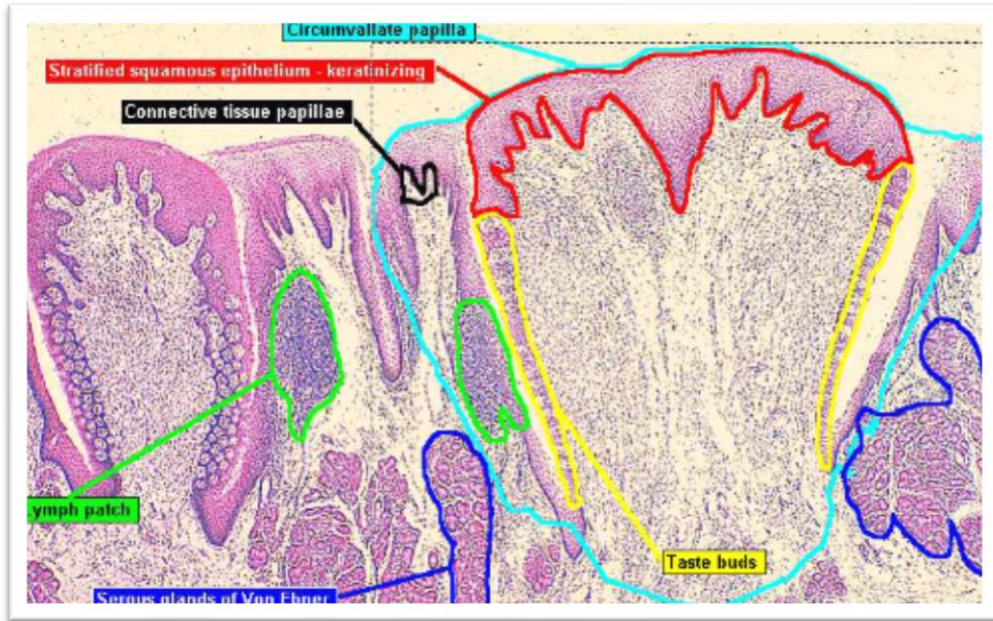
Şekil 1. Dilin embriyolojik gelişimi

2.2.Histoloji

Dil stratiye yassı epitele sahip müköz membranla çevrili yapıya sahiptir. Dilin mukozası üzerinde papillalar mevcuttur. Bunlar filiform, fungiform ve sirkümvallat ve foliat papillalardır.

Filiform papillalar tat hücreleri içermezler. Yemek yeme sırasında yiyeceklerin dil ve sert damak arasında ezilmesi ve parçalanması için yüzey oluşturur. Temas ve ısıya duyarlı afferent sinir uçları vardır. Fungiform papillalar dilin anteriorunda yerleşmişlerdir. Foliat papillalar ise lateralinde dağınık olarak bulunurlar ve tat duyusunu alırlar. Sirkümvallat papillalar sulcus terminalis ve orta hat foramen caecumun anteriorunda tipik olarak 'V' şeklinde dizilmişlerdir.

Papillaların etrafındaki oluklara seröz bezlerin kanalları açılır. Dil kökü mukozası daha kalındır ve gevşektir. Mukoza altında lenfoid yapılar nedeniyle düzensiz görünüme sahiptir. Papilla yapısı yoktur. Lenfoid yapılar lingual tonsil denilmektedir. Dilin arka 1/3'ünde lentiküler papillalar adı verilen lenfoid dokular yerleşir. Ventral ve yan duvarları keratinize olmayan çok katlı yassı epitel şeklinde ağız tabanı ile devam eder. Uç ve dorsum parçaları kalın keratinize epitel biçiminde, özelleşmiş tat mukozasıyla kaplıdır. Bu mukozanın dilin intrinsek kasları ile birlikte, ekstrinsek kaslarını kaplamaktadır^{10,11,12}

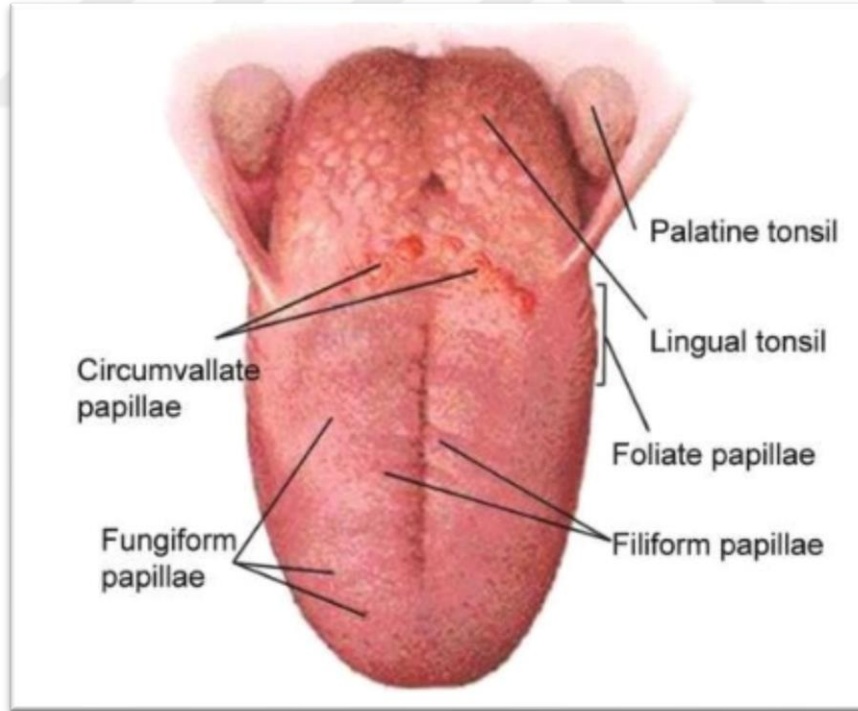


Şekil 2. Dilin histolojisi

2.3. Anatomi

Dilin ön 2/3'lük hareketli ve serbest bölgesi oral dil veya mobil dil olarak adlandırılır. Arkada sirkumvallat papillaların oluşturduğu sulkus terminalis tarafından arka 1/3'ü oluşturan dil kökünden ayrılır. Sulkus terminalis V şeklindedir ve önünde *foramen cecum* adı verilen, tiroid glandın geçtiği tiroglossal kanalın embriyolojik kalıntısı bulunur, yanlarda palatoglossal arklara doğru uzanır. Dilin anterior 2/3'ü oral kavitenin; posterior 1/3'ü ise orofarenksin parçasıdır. Anterior 2/3'ün yüzeyi lingual papillalar nedeniyle pürüzlüdür.

Dil uç, dorsum, yan duvarlar ve ventral parça olarak da bölgelere ayrılabilir. Dil kökü dilin sirkumvallat papillalarının oluşturduğu hattın posterioru, sulkus terminalisten başlayıp vallekülaya uzanan kısmıdır. Dil altındaki mukoza ince olup, frenulum ile ağız tabanı ile ilişkilidir. Frenulumun her iki yanında submandibular kanalların açılma yerleri olan sublingual papillalar bulunur. ¹⁰



Şekil 3. Dil mukozasının yüzey anatomisi

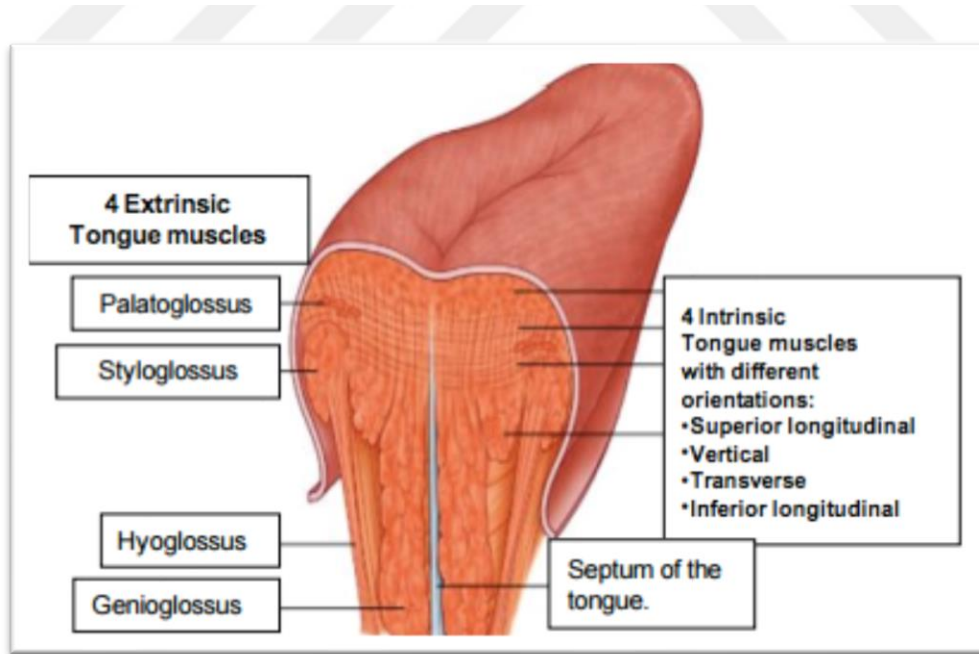
2.3.1. Dilin kasları

Dil kasları intrinsek ve ekstrinsek olarak iki gruba ayrılır.

İntrinsek kaslar, süperior ve inferior longitudinal, transvers ve vertikal olarak dört adettir. İntrinsek kaslar tamamen dilin içinde yerleşir ve kemiğe bağlı değildir. Bunlar çiğnerken, yutarken ve ses çıkarırken dilin şeklinin değişmesini sağlar.

Ekstrinsek kaslar ise genioglossus, hyoglossus, styloglossus, palatoglossus kaslarıdır. Ekstrinsek kaslar kemiğe bağlıdır. Genioglossus kası en büyük kastır ve dilin esas kısmını oluşturur. Ekstrinsek kaslar dili stabilize eder ve kontraksiyonlarıyla dilin hem şeklini, hem de pozisyonunu değiştirebilirler.

Kaslar çift olarak yerleşirler, orta hatta ise lingual septum nedeniyle ideal bir klivaj oluşur. Bu sebeple dili ortadan uzunlamasına kolayla ikiye ayırmak mümkün olur. Dilin derininde lingual septum daha gevşektir, dorsuma doğru intrinsek kasların lifleri bağlandığından daha serttir.



Şekil 4. Dil kasları

2.3.2. Arteriyel kanlanma

Ana arteriyel beslenme, eksternal karotid arterin üçüncü dalı olan lingual arter tarafından sağlanır. Lingual arter hyoid kemiğin büyük boynuzu seviyesinde eksternal karotid arterden çıkar ve yukarıya doğru yönelerek suprahyoid dalını verir. Takiben hyoglossus kasının derinine girer ve dilin posterior 1/3'ünü besleyen dorsal lingual arter dalını verir.

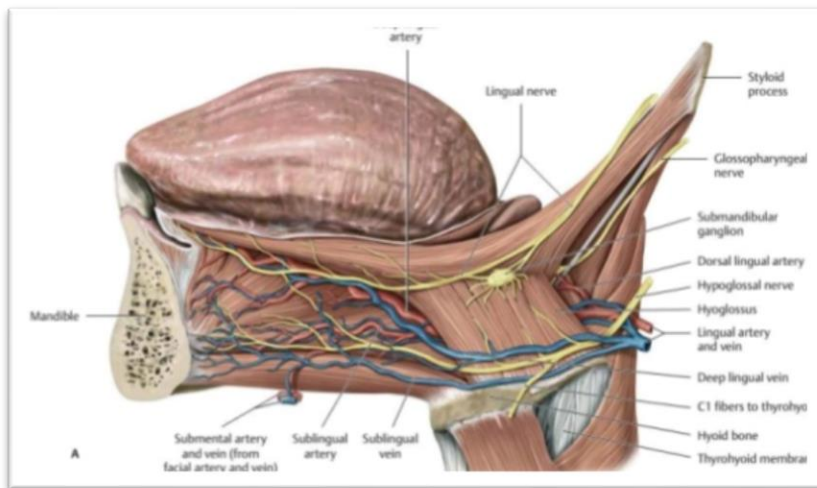
Hyoglossus kasının anterior sınırına yakın bölgede ise terminal iki dala ayrılır: derin lingual arter ve sublingual arter. Derin lingual arter dilin ön 2/3'ünün tamamına yakını besler. Fasiyal arterin tonsiller dalı ve assendan faringeal arter de beslenmesinde katkıda bulunur.

Dilin orta kısmı ise iki kas grubunun kan damarlarının anastomozunu önleyen fibröz septumun sertliğinden dolayı avasküler bir yüzeydir.

2.3.3. Venöz kanlanma

Dilin venöz drenajı, hypoglossal sinire eşlik eden bir ven hariç, arteriyel kanlanmaya paralel olarak seyrederek.

İki adet ven lingual artere ve onun terminal dallarından biri olan derin lingual artere eşlik eder. Bu iki ven birleşerek lingual veni oluşturur. Lingual ven, lingual artere eşlik eder ve genellikle hyoidin büyük boynuzunun yakınında internal juguler vene katılır.



Şekil 5. Dilin arteriyel ve venöz kanlanması.

Dilin ucu, orta hattın iki ucunun ventralinde görünür olan derin lingual venler tarafından drene olur. Aynı zamanda derin lingual ven ve sublingual venlerin birleşmesiyle oluşan ve hypoglossal sinire eşlik eden ven de dilin venöz drenajına katkıda bulunur. Bu ven de hyoglossus kasının yüzeğinde bulunur ve lingual vene dökülür.

2.3.4. Lenfatik drenaj

Dilin lenfatik drenajı çoğunlukla juguloomohyoid ve jugulodigastrik lenf nodları ile bu nodların arasındaki derin servikal lenf nodlarına drene olurlar. Genel kural olarak, dilin anterioruna gidildikçe boyunda daha inferior seviyedeki lenf nodlarına drene olur. Dil ucunun lenfatikleri mylohyoid kası delerek submental nodlara drene olduktan sonra en inferiordeki juguloomohyoid lenf nodlarına ve üst derin servikal nodlara dökülür. Arkaya doğru gidildikçe drenaj submandibuler nodlara ve juguloomohyoid nodun daha süperiorundaki üst derin servikal nodlara olur. Dilin arka 1/3'ü ise süperior konstriktör adeleyi delerek jugulodigastrik noda ve üst derin servikal nodlara drene olur.

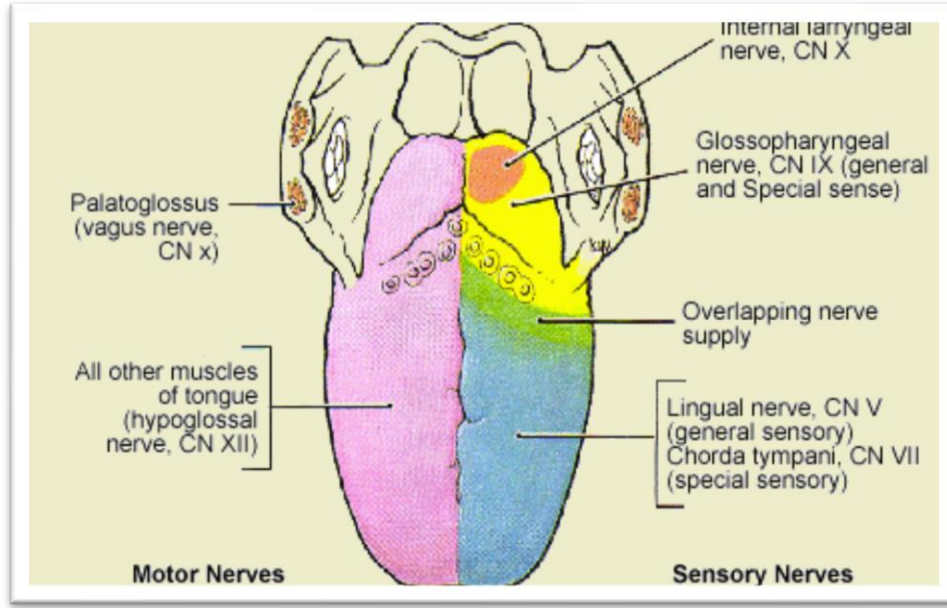
Lateralde yerleşimli bölgelerin lenfatik drenajı ipsilateral iken; dil ucu, dil kökü ve medial yerleşimli bölgelerin lenfatik drenajı orta hattı geçer ve bilateraldir. Bu lenfatiklerin farklı bir özelliği de, özellikle ipsilateral kanallar bloke olduysa, bir taraftaki lenfin boynun her iki tarafındaki nodlara ulaşabilmesidir.

2.3.5. İnnervasyon

Dil kaslarının motor innervasyonu hypoglossal sinir tarafından sağlanır. Hypoglossal sinir faringeal pleksus tarafından innerve olan palatoglossus dışında dilin tüm kaslarını innerve eder. Dilin sensöriyal sinirleri genel duyu ve özel duyu olarak ikiye ayrılır.

Dilin anterior 2/3'ünün sensöriyal innervasyonu lingual sinir ve korda timpani tarafından sağlanır. Lingual sinir genel duyu, korda timpani ise tat duyusunun sağlanmasında yer alır.

Dilin posterior 1/3'ünün innervasyonu glossofaringeal ve süperior laringeal sinirin internal dalı tarafından sağlanır. Glossofaringeal sinir tat ve genel duyu, süperior laringeal sinirin internal dalı ise vallekula mukozasının innervasyonunda yer alır.^{10,11,13,14}



Şekil 6. Dilin innervasyonu

2.4.Fizyoloji

Dil yutma, konuşma, tat alma ve çiğneme rol alır.

2.4.1.Yutma fizyolojisi

Normal yutma fazlara bölünmektedir.

- Preoral ön hazırlık fazı: Yiyeceği görme, koklama ve tatma ile başlayan fazdır. Duyular uyarıldığı için tükürük üretimi başlar.
- Oral hazırlık fazı: Yiyecek oral kaviteye girer. Dil, dudaklar, yanaklar, damak ve çene tarafından çiğnenmiş yiyecek dil tarafından bolus haline getirilir.
- Oral transport fazı: Yiyecek farinkse gönderilmek üzere hazırlanır. Dilin ön kısmı intrinsek kasların kasılmasıyla eleve olur ve sert damağa baskı oluşturur. Lokma plikalara doğru basınç uygular ve faringeal faz başlar.
- Faringeal faz: Yutma refleksi oluştuğundan sonra başlayan fazdır. Bolusun nazal kaviteye girişini engelleyen velofaringeal kapanma, bolusun farinks boyunca hareket etmesini sağlayan faringeal konstriktör kaslarla peristaltik kontraksiyon,

aspirasyonu önlemek için laringeal elevasyon ve larinksin kapanması, bolusun farinksten özofagusa geçişini sağlayan üst özofageal sfinkterin açılması evrelerinden oluşur.

- e) Özofagial faz: Bolusun özofagusa geçişinden sonra özofagial konstriktör kasların hareketiyle peristaltizm oluşur ve bolus özofagustan geçer.¹⁵

2.4.2. Konuşma fizyolojisi

Dil konuşmanın artikülasyon evresinde rol alır. Damaklar, dil ve dudak hareketleri ile ses artikülasyonu tamamlanır ve konuşma elde edilir. Sesli harfler alt çene ve dilin karakteristik bir tını bölgesi oluşturması, sessiz harfler bu bölgelerde oluşan engellerle meydana gelir.^{11,12}

2.4.3. Tat alma fizyolojisi

Dilde yer alan tat hücrelerine sahip olan papillalar (filiform, fungiform, foliat) tat duyusunu alırlar. Tat alma hücreleri tat tomurcuklarında yerleşmişlerdir. Tat tomurcukları epitel ile örtülüdür ve dil ve oral kavite mukozasına gömülmüşlerdir. Tat tomurcukları özellikle dilin uç, yan ve arka bölgelerine yerleşmişlerdir. Erişkin bir insanda ağızda ortalama 9000-10000 tat tomurcuğu bulunur.

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.

2.4.4.Çiğneme fizyolojisi

Çiğneme fonksiyonu çene kasları tarafından sağlanır, ama mandibula, hiyoid ve dilin koordine hareketleriyle kolaylaşır.

2.5. Epidemiyoloji, insidans, prevalans ve mortalite

Baş ve boyun kanseri dünya çapında en sık görülen 6. kanserdir.^{16,17,18} Tütün ve alkol kullanımı, başlıca etiyolojik faktörlerden olup, baş ve boyun tümörlerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır.

Dünya çapında, baş ve boyun kanseri, yılda 550.000'den fazla vaka ve 380.000 ölüme neden olmaktadır.¹⁹ Amerika Birleşik Devletleri'nde baş ve boyun kanseri, malignitelerin yüzde % 3'nü oluşturuyor; yaklaşık 63.000 Amerikalı, her yıl baş ve boyun kanseri geliştiriyor ve hastaların 13.000'i ölüyor.²⁰ Avrupa'da, 2000'li yılların başında yaklaşık 250.000 vaka (kansere insidansının tahmini %4'ü) ve 2012'de 63.500 ölüm vardı.²¹

Erkekler 2:1'den 4:1'e kadar değişen oranlarda kadınlardan anlamlı derecede daha fazla etkilenmektedir. Erkeklerde insidans oranı, Fransa, Hong Kong, Hint Yarımadası, Orta ve Doğu Avrupa, İspanya, İtalya ve Brezilya bölgelerinde ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Afrikalı Amerikalılar arasında 100.000'de 20'yi aşmaktadır.

Oral kavite kanserleri tüm malignitelerin % 2-5'ini oluşturan ve larinks kanserinden sonra baş-boyun bölgesinde en sık görülen kanser türüdür.^{19,20} Her yıl, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yaklaşık 100.000 erişkinde 11'i ağız boşluğu kanseri tanısı almaktadır.³⁵ Oral kavite ve dil kanserleri, Hint Yarımadası'nda daha sık görülür.^{22,23}

Farklı histolojileri ve davranış özelliklerinde değişiklikler nedeniyle dil, ağız tabanı, yanak, sert damak, retromolar üçgen ve gingiva tümörleri gibi anatomik alt bölgelere ayrılarak değerlendirilir.²⁴

Yassı epitel hücreli karsinomlar (YEHK), ağız boşluğu ve larinkste bulunan lezyonların % 90-95'ini oluşturur. Bunlar iyi diferansiye (yüzde 75'ten fazla keratinizasyon), orta derecede diferansiye (yüzde 25 ila 75 keratinizasyon) ve kötü diferansiye (yüzde 25'in altında keratinizasyon) tümörler olarak kategorize edilebilirler. Daha az görülen histolojiler arasında verrüköz karsinom (bir yassı epitel hücreli hücreli karsinom varyantı), adenokarsinom, adenoid kistik karsinom ve mukoepidermoid karsinomlar bulunur.²⁵

Oral dil yassı epitel hücreli karsinom, bu hastalığın yaygın ve genellikle mortalite oranı yüksek bir şeklidir. Genelde 60'lı ve daha büyük yaştaki erkekleri, çok miktarda tütün ve alkol kullanımından sonra etkilediği düşünülmüştür.²⁶⁻²⁹ Son yirmi yılda oral dil yassı epitel hücreli karsinom insidansı, tütünlü ilişkili risklerin daha iyi bilinmesi nedeniyle bu popülasyonda azalmıştır. Bununla birlikte, çalışmalar, aynı dönemde genç hastalarda, özellikle beyaz kadınlar arasında kayda değer bir artış olduğunu kaydetmiştir.³⁰⁻³⁴ Bazı çalışmalar benzer eğilimler göstermiş olsa da, bu artışın etiyojisi bilinmemektedir.^{31-33,35}

Hastaların yaşı, sahip oldukları etnik köken, yaşam tarzı ve kültürü, sosyo-ekonomik gelişim düzeyi görülme sıklığında değişikliklere yol açmaktadır.³⁶ Genç hastalarda baş boyun kanserleri arasında en sık primer odak olarak dil görülür. Ve 20 yaş ve daha genç her 1000 hastanın 1’de baş boyun yassı epitel hücreli kanser görülür.³⁷

2.6. Etiyoloji

Baş ve boyun kanseri ile ilişkili birincil risk faktörleri arasında tütün kullanımı, alkol tüketimi, insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu (orofaringeal kanser için) ve Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu (nazofaringeal kanser için) yer alır. Bunların dışında marihuana gibi maddelerin kullanımı ağız kanseri hastalarında artmış bulunurken,^{38,39} bu maddelerin kanser oluşturma mekanizması belli değildir.^{40,41}

2.6.1. Sigara ve alkol

Tütün ürünleri (sigara, puro, pipo) baş ve boyun kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörüdür.⁴² Sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre 5-25 kat artmış kanser riski vardır.⁴²⁻⁴⁴ Diğer tütün maruziyetleri de baş ve boyun kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir. Hem puro hem de pipo içimi, baş ve boyun kanseri insidansı ile ilişkilidir ve bu risk artışı, hiç sigara içmemiş kişilerde bile mevcuttur.⁴² Dumansız tütün (hem çiğneme tütünü, hem de enfiye), ağız boşluğu ve farinks kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir.⁴³

Esrar kullanımı ve baş-boyun kanseri gelişimi ile ilgili kanıtlar biraz çelişmektedir.⁴⁷⁻⁵⁰

Alkol tüketiminin üst aero-sindirim sistemde kanser riskini arttırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^{43,51-53} Alkol nedeniyle baş ve boyun kanseri gelişimi riski doza bağımlı gibi görünmektedir.⁵²⁻⁵⁴ Alkol dehidrojenaz (ADH) ve aldehit dehidrojenazın (ALDH) genetik polimorfizmleri ile baş ve boyun kanseri gelişme riski üzerinde genetik yatkınlık ve alkol alımının etkileşimi olabilir.⁵⁵

Alkolün baş- boyun kanserleri geliştirmesi çeşitli mekanizmalarla olmaktadır. Bunlar arasında etanolün kanserojenler için çözücü etkisi, etanol veya metaboliti olan asetaldehidin DNA’ya zarar vermesi, etanol dışı alkol bileşenlerinin kanserojen etkilerin sayılabilir.⁵⁶

Tütün ürünlerini hiç kullanmayan bireylerde baş ve boyun kanseri için etiyolojik faktörler henüz tam olarak anlaşılammıştır.⁵⁶ Baş ve boyun kanseri hastalarının %5 - %30'u hiç sigara içmemektedir.^{57,58} Sigara içmeyenler sigara içen kişilerden farklı olarak, daha az TP53 gen mutasyonuna sahiptirler, kromozom 3p ve 4q kromozom kollarında

heterozigosite kaybı daha düşüktür ve kromozom 11q13'de (heterozigotluk kaybının olduğu kromozomal bölgeler) ağız kanserinin ilerlemesi sırasında ve sigara içenlerde ortaya çıkan baş ve boyun tümörlerine oranla daha az mikrosatellit değişiklikleri olmaktadır.⁵⁹

Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve diğer endüstrileşmiş bölgelerde tanı konan baş ve boyun kanserlerinin en az % 75'i sigara içimi ve alkol içilmesinin kombinasyonuna bağlanabilir.^{56,60,61,62} Alkol ve sigara kullanımının kombine etkisi, ağır sigara içenler ve içmeyenlere kıyasla 200 kat daha fazla baş ve boyun kanseri gelişme riski oluşturur.⁶³

2.6.2. Viral enfeksiyon

Çok sayıda viral enfeksiyon, özellikle EBV, HPV, hepatit C virüsü (HCV), Herpes simpleks virüs (HSV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) dahil olmak üzere baş ve boyun kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Epstein-Barr virüsü: Nazofaringeal karsinom çoğu popülasyonda nispeten nadir bir malignitedir, ancak Çin'in güneyindeki en yaygın kanserlerden biridir. Geniş bir kanıt gövdesi, EBV'nin nazofaringeal karsinom patogeneğinde birincil etiyolojik ajan olarak rolünü desteklemektedir.⁶⁴ Bazı araştırmacılar oral yassı epitel hücreli karsinomlarda (YEH Ca) EBV ilişkisi olduğunu söylemektedir, ^{65,66} diğer çalışmalar bu ilişkiyi çürütmektedir.^{67,68}

İnsan papillomavirus: Epidemiyolojik ve moleküler kanıtlar, başta tip 16 olmak üzere, baş ve boyun kanserli hastalarda, özellikle de dil, tonsil ve ağız tabanında HPV ile ilişkiyi göstermiştir. Bu virüsle ilişkili kanserlerin insidansı hızla artmaktadır, bu da son yirmi yılda artmış HPV'ye maruziyeti düşündürmektedir. HPV ile ilişkili orofaringeal kanserler tipik olarak tütün ve alkol almayan genç erkeklerde görülür. HPV ile ilişkili kanserler oral kavitede nadirdir ve % 5,9 oranında görülür.¹⁶

Herpes simpleks virüsü - HSV, EBV veya HPV'den daha az oral karsinom gelişimi ile ilişkilidir. HSV, hücreleri in vitro bir malign fenotipe dönüştürebilir. Bu, enfekte olmuş hücrelerin mutajenitesini arttıran bir HSV-kodlu peptide bağlı olabilir. Baş ve boyun kanseri olan 31 genç erişkin serisinde, antipeptid antikör düzeyleri kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.⁶⁹

Hepatit C virüsü: Baş ve boyun kanseri olan 409 hasta ve akciğer, özofageal veya mesane kanserli 694 kontrol grubunu kapsayan bir kohort çalışması, HCV ribonükleik

asidinin (RNA) serumda varlığı ile tanımlanan HCV pozitifliği ve HCV enfeksiyonu insidansını incelemiştir. HCV antikorları, HCV RNA'sı gibi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hem orofaringeal hem de non-orofaringeal kanserli hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranda mevcuttu.

2.6.3. Radyasyon maruziyeti

Radyasyon maruziyeti ile ilişkili tümörler tiroid kanseri, tükrük bez tümörleri, sarkomalar ve yassı epitel hücreli karsinomlardır.⁷⁰⁻⁷⁵ Ama radyasyon maruziyeti uzun dönem sonra ortaya çıkan ve düşük riskli bir etyolojik faktör olarak düşünülebilir.^{71,72}

2.6.4. Beslenme alışkanlıkları

Çeşitli çalışmalar, meyve ve sebzelerin artan tüketimi ile ilişkili koruyucu bir etki göstermiştir.^{73,74} C vitamini ve fenollerin oral kanserlerde önleyici etkisi moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁷⁷ Taze meyve sebzedden yoksun diyet, A, C, E vitaminlerinin eksikliğine, bunlar da oral kanser ve prekanseröz lezyonlara sebep olur.^{75,76}

2.6.5. Genetik Faktörler

Çoklu genetik faktörler ve yollar baş ve boyun kanseri riskindeki artışa katkıda bulunabilir ve bu faktörler bilinen diğer risk faktörleri ile etkileşime girebilir.⁸¹ Bu faktörlere, tütün dumanındaki karsinojenler, DNA onarım gen polimorfizmleri ve karsinojeneze katkıda bulunan diğer yollardaki değişikliklere maruz kalmayı etkileyen metabolik polimorfizmler örnek olabilir.

2.6.6. Ağız Hijyeni

Ağız gargaralarının, bu tür ürünlerin çoğunun önemli bir bileşeni olan alkolün karsinojenisitesi nedeniyle baş ve boyun kanseri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Uluslararası Baş Boyun Kanseri Epidemiyoloji Konsorsiyumu tarafından yapılan bir çalışmada, sadece oral kavite ve orofaringeal kanserler için ve 35 yıldan fazla ve günde bir kereden fazla ağız gargarası kullananların toplam insidansında önemli bir artış izlendi.⁸²

2.6.7. Dental Travma

Uygun olmayan protezlerin kullanımına bağlı kronik irritasyon alanlarından gelişen

oral karsinomlar bulunmaktadır.⁸³

2.6.8. İmmun Yetmezlik

İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü (HIV)'e bağlı gelişen immün yetmezlik, baş ve boyun bölgesinde kanser riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. HIV ile enfekte hastalarda baş ve boyun YEH Ca insidansında yaklaşık iki ila üç kat artış vardır.

Ayrıca, organ transplantasyonu yapılmış hastalarda da bu insidans artmıştır. 2817 organ transplantasyonu yapılmış hastalardan ibaret bir seride, 175 hastada 391 baş ve boyun kanseri gelişmiştir.⁸⁴

2.6.9. Plummer Vinson Sendromu

Plummer-Vinson sendromu disfaji, demir eksikliği anemisi ve özofajial web (halka) birlikteliği ile karakterize bir sendromdur. Üst aerodigestiv sistem, laringeal, faringeal ve dil kanseri geliştirme riski nedeniyle yakın takip edilmesi gereken bir durumdur.⁸⁵

2.6.10. Prekanseröz oral lezyonlar

a) Lökoplaki: Oral lökoplaki, oral mukozanın beyaz lekeleri veya plakları olarak görülen prekanseröz bir lezyondur. Lökoplaki her yaşta ortaya çıkabilirse de, genellikle 40 yaşın altındaki bireylerde görülür.⁸⁶ Lökoplaki sigara içenler arasında sigara içmeyenler arasında altı kat daha fazla görülür.⁸⁷

b) Oral proliferatif verrüköz lökoplaki: Oral proliferatif verrüköz lökoplaki (OPVL), multifokalite ve ekzofitik ve siğil benzeri lezyonlar geliştirme ve malign transformasyona uğrama eğilimi ile karakterize, nadir görülen, agresif bir oral lökoplaki formudur.^{88,89,90} Tüm etnik gruplarda görülür ve yaşlı kadınlarda daha sık görülür. Nedeni bilinmemektedir. Geleneksel lökoplaki ile karşılaştırıldığında tütün veya alkol kullanımı veya HPV enfeksiyonu ile bilinen bir ilişkisi yoktur.⁹⁰ OPVL başlangıçta dişeti, oral mukoza veya dil üzerinde bulunan tek veya çoklu lökoplakik alanlar olarak ortaya çıkar. Zaman içinde lezyonlar yaygınlaşır ve yassı epitel hücreli karsinomaya dönüşebilen ekzotik, siğil benzeri veya eritroplakik alanlar geliştirir. Ortalama 10 yıllık takip süresinden sonra ölüm oranı yaklaşık yüzde 30'dur.⁹⁰

c) Oral eritrolökoplaki: Klinik görünüm, mukozada düz veya içe çökük eritematöz değişiklik ile karakterizedir. Aynı lezyonda hem kırmızı hem de beyaz değişiklikler

“eritrolökoplaki” olarak tanımlanmaktadır. Eritroplazinin prevalansı % 0.02 ile% 0.83 arasında değişmektedir. Çoğunlukla orta yaşlı ve yaşlı erkeklerde görülür. Çoğunlukla, ağız boşluğunun herhangi bir kısmının yüzeyi üzerinde tek bir lezyon oluşur. Ancak en çok etkilenen bölgeler yumuşak damak, ağız tabanı ve bukkal mukoza olarak bildirilmiştir.^{91,92} Yüksek malign transformasyon oranı nedeniyle erken etkili tedavi zorunludur.⁹²

d) Oral liken planus: Oral mukozanın herhangi bir kısmını etkileyebilen bir lezyondur, en çok etkilenen bölgeler, dilin, bukkal mukozanın ve diş etinin dorsumudur. Tipik olarak, lezyonlar simetrik, bilateral ve genellikle asemptomatiktir. Oral mukozal tutulum, izole bir olay olarak veya kutanöz veya genital hastalık ile birlikte liken planus ile ortaya çıkabilir. Oral liken planus kronik olma eğilimindedir ve ağız kanseri riskini artırabilir.⁹³

2.7.Patoloji

Oral kavitede en sık görülen kanser türü yassı epitel hücreli kanserdir. YEHK oral kavite ve larinks kanserlerinin yüzde 90 ila 95 arasında bir insidansına sahiptir.⁶⁰ Daha az sıklıkla, adenokarsinoma, adenoid kistik karsinoma, mukoepidermoid karsinoma, melanoma görülebilir.

Yassı epitel hücreli karsinom: Sıklıkla ağrıyla seyreden, ekzofitik veya ülseratif lezyonlar olarak karşımıza çıkar. Tümör sınırları net değildir, üzerinde kabuklanmalar oluşabilir, çevresinde eritem, kanama oluşabilir. Primer dil lezyonları olan hastaların üçte ikisine kadar nodal hastalığı vardır; sert damak ve dudak kanserli hastalarda bu insidans önemli ölçüde daha düşüktür.⁹⁶

Hücrelerde diferansiyasyon derecesi, hiperkromazi, keratinizasyon ve mitoz derecelerine göre 4 grade olarak derecelendirilir: grade 1 veya iyi diferansiye (% 75'ten fazla keratinizasyon), grade 2 veya orta diferansiye (%25-75 arası keratinizasyon), grade 3 veya kötü diferansiye (%25'in altında keratinizasyon), grade 4 veya indiferansiye tümörler (keratinizasyon izlenmiyor).

Tümör gradeleri arttıkça yayılma ve metastaz yapma potansiyelleri de artar. En sık lenfatik drenaj sistemi ile metastaz yapar.

P53 gen mutasyonları YEHK'da en sık bulunan genetik anormalliktir. P53 gen mutasyonları apoptozise dayanıklı tümör hücreleri üretmektedir.

YEHK'ların bir sıra alt tipleri vardır: verrüköz karsinom, işsi hücreli (*spindle cell*) karsinom, bazaloid hücreli karsinom, papiller tip yassı hücreli karsinom

Verrüköz tip yassı hücreli karsinom: Tipik olarak, egzofitik kitleler şeklinde görülür, yavaş büyür, lokal yayılmaya meyillidir, metastaz yapmazlar.⁹⁷ Tedavisi cerrahidir, prognozu genellikle, iyidir. Radyoterapinin YEHK'ya transformasyon riskini arttırdığı gösterilmiştir.⁹⁸

İşsi hücreli karsinom: İki komponentli bir tümör olarak kabul edilir. Hem epitelyal, hem de mezenkimal komponentlere sahiptir.¹⁰⁰ Agresif tümörlerdir.⁹⁹ Lokal nükse metastazlardan daha sık rastlanır.^{101,102}

Bazaloid hücreli karsinom: Nadir rastlanan, prognozu YEHK ile benzer olan tümördür.¹⁰³

Papiller tip yassı hücreli karsinom: Tümör ekzofitik gelişir, tabanında yassı epitel hücreli karsinomu andıran özellikler taşır.¹⁰⁴

2.8. Evreleme

Dil kanserlerinin evrelenmesi TNM evreleme sistemine göre yapılır. Bu sistem tümör prognozunu, tedavi seçeneklerini değerlendirmek için kullanılır. T ile anatomik olarak tümör büyüklüğü, N ile lenf nodu metastazı, M ile uzak organ metastazı gösterilir.

TNM evreleme sistemi Amerikan Kanser Ortak Komitesi-American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından yapılmıştır ve 2016 yılında 8. güncellemesi yapılarak tümör invazyon derinliği evreleme sistemine prognostik faktör olarak dahil edilmiştir (105).

Tablo 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	Boyut ≤ 2 cm; invazyon derinliği ≤ 5 mm
T2	Boyut ≤ 2 cm; invazyon derinliği >5 mm veya boyut >2 cm ve ≤ 4 cm; invazyon derinliği ≤ 10 mm
T3	Boyut >4 cm veya herhangi tümör invazyon derinliği >10 mm
T4a	Orta ileri lokal hastalık: (dudak) tümör kortikal kemiği veya inferior alveolar siniri, ağız tabanını veya yüz cildini invaze etmiş (yani, çene veya burun); (oral kavite) tümör komşu dokuları invaze etmiş (mandibula veya maksillanın kortikal kemiği veya yüz cildi); kemik / diş socketinin (tek başına) bir dişeti primeri ile yüzeysel erozyonunun, bir tümörün T4 olarak sınıflandırılması için yeterli değil
T4b	Çok ileri lokal hastalık: tümör mastikator boşluğu, pterigoid tabakayı, veya kafa tabanını ve/veya internal karotis invaze etmiş
Regional lenfadenopati	
Nx	Tespit edilemeyen lenfadenopati
N0	Metastaz bulgusu yok
N1	Tümörle aynı tarafta <3 cm ve ektranodal yayılım yok
N2a	Tümörle aynı tarafta ≤ 3 cm ve ektranodal yayılım olan; veya tümörle aynı tarafta 3 ile 6 cm arası ve ektranodal yayılım olmayan lenfadenopati
N2b	Tümörle aynı tarafta < 6 cm multipl lenfadenopati ve ektranodal yayılım yok
N2c	Bilateral veya kontralateral < 6 cm ektranodal yayılım olmayan lenfadenopati
N3a	> 6 cm ve ektranodal yayılım olmayan lenfadenopati
N3b	Tümörle aynı tarafta tek, > 3 cm ve ektranodal yayılım olan veya multiple aynı taraflı, kontralateral veya bilateral ve ektranodal yayılım olan lenfadenopati

Uzak Metastaz	
Mx	Tespit edilemeyen uzak metastaz
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Evreleme			
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 8, New York, NY,2016)

2.9. Klinik

Dil kanseri olan hastaların KBB polikliniğine başvurusu, dilde yara olabileceği gibi, yutma güçlüğü, kulak ağrısı gibi non spesifik semptomlar da olabilir. Primer tümörün ilk değerlendirmesi, ayrıntılı bir anamnez ve tam baş-boyun muayenesine dayanır. Yeni tanı konmuş tüm baş boyun kanseri hastaları için bölgesel lenf nodu yayılmasına özellikle dikkat edilmesi gerekir, dikkatli bir palpasyon ve uygun bir görüntüleme ile boyunda metastatik lenf nodu araştırılmalıdır. Lokal olarak ilerlemiş tümörü olan hastalarda, uzak metastaz araştırılması için ek görüntüleme önerilir. Sigara, alkol veya ailesinde malignite öyküsü olan hastalar da, metastaz veya ikinci primer tümör olasılığı için kapsamlı değerlendirilmelidir.¹⁰⁶

2.10. Görüntüleme

Görüntüleme çalışmaları (bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve entegre PET / BT), lokal infiltrasyonun

derecesini, bölgesel lenf nodlarının tutulumunu ve uzak metastazların veya ikinci primer tümörlerin varlığını değerlendirmek için önemlidir .¹⁰⁶

BT, baş ve boyun tümörlerinin tanımlanmasında, anatomik bozuklukların gösterilmesinde, tümörlerin tedavi sonrası takibinde kullanılır. MRG ile karşılaştırıldığında, BT kemik destrüksiyonu ve invazyonu değerlendirilmesi için daha iyidir.

Ağız boşluğuna ait kanserler için kontrastlı BT, derin dil kaslarına tümör invazyonunun derecesini ve mandibulanın tutulu olup olmadığının belirlenmesine yardımcı olabilir. "Şişirilmiş yanak" tekniği, ağız boşluğunun lezyonlarının değerlendirilmesini kolaylaştırır. Bu teknik, hastaların yanaklarını şişirerek ağız boşluğunu hava ile kendi kendilerine şişirmelerini gerektirir.¹⁰⁸

BT veya MRG, boyun lenf nodlarının evrelemesi için klinik muayeneyi tamamlayıcı tetkiklerdir. Bölgesel lenf nodlarının BT değerlendirmesinde lenf nodlarının boyutu ve ektrakapsüler yayılımı belirlemek için oldukça duyarlıdır.

BT taraması ile fizik muayeneyi karşılaştırmak için yapılan bir çalışmada, 15 yıllık bir literatür taraması sonucunda İngilizce literatürden elde edilen bulgular değerlendirdi (109). BT'nin, duyarlılık (% 83'e karşı % 74), özgüllük (%83'e karşı % 81), doğruluk (%83'e karşı %77) ve patolojik servikal lenfadenopatinin saptanması (%91'e karşı % 75) açısından fizik muayeneden üstün olduğu görüldü.

Tıbbi görüntüleme sırasında radyasyon dozuna maruz kalma konusunda artan farkındalık vardır. BT taramalarının beklenen yararlarına karşı potansiyel riski de dikkate alınmalıdır.¹⁰⁷ Gelişen BT teknolojisi radyasyon dozunu azaltmaya yardımcı olmaya devam etmekte ve hastalığa bağlı kanser riski azalmaktadır.

MRG, BT ile karşılaştırıldığında yumuşak doku değerlendirilmesinde daha üstündür ¹¹⁰ ve sıklıkla BT'ye tamamlayıcı bilgiler sağlayabilir. Örneğin, MRG dil tümörlerinin daha doğru tanımını sağlayabilir ve yüzeysel tümörler için daha hassastır. MRG ayrıca, tümörü mukustan ayırmak ve kemik iliği invazyonunu saptamak için BT'den daha iyidir. Bu nedenle, MRG, özellikle BT için zorluğa neden olabilecek kartilaj invazyonu değerlendirilmesinde yararlı olabilir.

Diğer taraftan, MRG taraması kemiksiz detay göstermediğinden, BT taraması kemik korteksi invazyonunun saptanması için MRG'den daha iyidir. Bununla birlikte, dual enerji ve multispektral BT'nin bulunması, MRG ile dual enerji BT arasında doğrudan bir karşılaştırma bildirilmemesine rağmen, kartilaj değerlendirmesinde MRG avantajını azaltabilir.¹¹¹

MRG, perinöral yayılımın, kafa tabanı invazyonunun ve baş ve boyun kanserinin intrakranial uzantısının değerlendirilmesi için BT'den üstündür. MRG ayrıca dil ve parotis bezlerinin değerlendirilmesinde BT ile karşılaştırıldığında ek yararlar sağlayabilir. MRG taraması, kafa tabanı erozyonunu değerlendirmek için Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları tarafından önerilen görüntüleme modalitesidir.¹¹²

Kombine pozitron emisyon tomografisi (PET) / BT taramaları, primer tümörün evresinin değerlendirilmesinde doğruluk sağlayabilir ve definitif radyasyon tedavisi (RT) düşünülüyorsa, hedef tanımlamaya yardımcı olabilir. PET taraması patolojik ve fizyolojik lenf nodlarını tanımlamaya, tümör evrelendirmeye yardımcı olabilir.¹¹²

PET, bölgesel nodal metastazların yanı sıra uzak metastazların ve ikinci primer tümörlerin saptanması için hem BT hem de MRG'den daha üstündür.^{113,114,115}

Bu verilere rağmen, PET, klinik olarak negatif (N0) boyunu olan hastalar 5 mm'den küçük gizli nodal metastazları saptamada rolü kesinleşmemiştir. Bir çalışmada aksini söylese de¹²⁰; dört ayrı çalışmada, PET duyarlılığının bu açıdan düşük olduğu gösterilmiştir.¹¹⁶⁻¹¹⁹

2.11. İkinci (sekonder) primer tümörler

Baş-boyun YEHK'lı hastalar, aynı anda veya primer tümörün tanısından sonraya ortaya çıkan ikinci bir primer tümör geliştirme açısından yüksek risk altındadır.

Sekonder primer tümörlere, aynı anda veya primer tümör tanısından 6 ay sonraya kadarki süre içerisinde ortaya çıkarsa, primer simültane tümör; primer tümörün tanısından 6 ay sonraki süreçte ortaya çıkarsa, metakron tümörler adı verilir.

Sekonder primer tümörlerin lokal nüks veya primer tümörlerin metastazından ayıcı tanısı yapılması gerekir.¹²¹

2.12. Tedavi

Dil kanserlerinde tedavi seçimi, tümör evresi ve boyun ve uzak metastaz durumuna bağlı olarak değişebilir. Erken evre tümörlerde, ağırlıklı olarak cerrahi tedavi veya radyoterapi ; ileri evre tümörlerde ise kombine yaklaşım tercih edilebilir.

2.12.1 Erken evre tümörlerde dile yaklaşım

Tümör boyutu, invazyonun kapsamı veya derinliği ve bölgesel lenf nodu metastazlarının varlığı veya yokluğu tedavi planlaması için kritik öneme sahiptir. Erken evre yassı epitel hücreli karsinomun invazyon derinliğini saptamak preoperatif dönemde zordur. Ağız boşluğunun kapsamlı muayenesi ve palpasyonu, ardından tedavi öncesi görüntülemeler tümör boyutunu ve etraf dokularla ilişkisini öğrenmek için önemlidir.

Erken evre tümörlerde, önerilen öncelikli tedavi, cerrahidir. Ulusal Kanser Veritabanında yer alan 20.000 erken evre oral kavite kanseri hastasının güncel bir çalışması, primer radyoterapi (RT) ile tedavi edilen hastalarda cerrahi ile kıyaslandığında belirgin bir artmış ölüm riskini ortaya koymuştur.¹²⁴ Bununla birlikte, bu çalışmadaki hastaların büyük çoğunluğunun cerrahi olarak tedavi edildiğine dikkat edilmelidir. Tedavi seçiminde ayrıca, primer tümörün yerleştiği bölge ve boyun tedavisi için potansiyel ihtiyacın dikkate alınması gerekir.

Cerrahi tedavinin tercih edilmesinin bir başka sebebi de, cerrahinin invazyon derinliği de dahil, patolojik evreleme için olanak sağlar.

Definitif RT, cerrahiye tolere edemeyen veya cerrahi, özellikle ciddi fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanabilecek hastalar için uygundur.^{125,126}

Transoral lazer rezeksiyonu veya robotik cerrahi gibi minimal invaziv cerrahi kullanılmasına rağmen, bir cerrahi tekniğin diğerine göre nispi avantajları iyi saptanmamıştır.^{192,193} Minimal invaziv teknolojinin esas faydası, standart enstrümanlarla kolayca yaklaşılamayan orofarenks ve larenks gibi yapılara erişme imkanı tanınmasıdır. Bununla birlikte, erken evre oral kavite tümörlerine genellikle geleneksel transoral yaklaşımlarla erişilebilir.

En erken evre oral kavite kanserleri büyük, uzun süreli, fonksiyonel veya kozmetik deformite olmaksızın çıkarılabilir. Yutma işlevi genellikle uygun rekonstrüksiyon ve postoperatif rehabilitasyon ile mükemmel sonuç verebilir. Konuşmada oluşan kısa süreli bozukluklar (ör., dil ameliyatından sonra "t" harfini telaffuz etme zorluğu) normal veya normal fonksiyona düzeltilebilir.

Negatif cerrahi sınırların sağlanması cerrahi tedavide dikkat edilecek en önemli noktadır. Negatif rezeksiyon sınırlarının sağlanması için her girişim yapılmalıdır, çünkü pozitif sınırlar daha kötü prognoz ile ilişkilidir.¹³⁰ Eğer uygulanabilir ise, herhangi bir pozitif sınırın yeniden rezeksiyonu tercih edilir. Aksi takdirde, postoperatif RT ve kemoterapi (KT) veya sadece RT endikedir.

2.12.2 Erken evre tümörlerde boyuna yaklaşım

Dilin erken evre kanserleri olan hastalarda boyun yönetimi tartışmalıdır. Lenf nodu metastazı riski, invazyon derinliği ile orantılıdır. Bununla birlikte, nadiren yapılan tam kalınlıkta biyopsiler dışında, preoperatif invazyon derinliğinin belirlenmesi zordur.

Düşük ve yüksek lenf nodu metastaz riski olan hastaların belirlenmesinde cerrahlar arasında fikir birliği yoktur. Boyun diseksiyonu ile ilgili kararın verilmesi için her erken evre oral dil kanseri hastasının olası risk ve faydalarının kapsamlı bir değerlendirmesi gerekir.

Tümör kalınlığı, özellikle ağızda ortaya çıkan tümörler için ağız boşluğunun yassı epitel hücreli karsinomunda gizli metastazları öngörmek için yararlı bir parametredir. Her ne kadar tümör kalınlığı veya invazyon derinliği tanımları ve ölçümleri çalışmalarda farklılık gösterse de, çoğu çalışma artan tümör kalınlığının artmasının gizli metastaz riski ile ilişkili olduğunu ve nüksüz ve genel sağkalımı azalttığını göstermiştir.^{131,132}

Boyun diseksiyonunun optimal kapsamı belirsizliğini korumaktadır. Diseksiyonun kapsamını sınırlamak, morbidite potansiyelini azaltır. Bazı çalışmalara göre, supraomohyoid boyun diseksiyonu (seviye I ila III / IV) klinik olarak N0 oral kavite kanseri için yeterlidir, çünkü seviye IV ve V lenf nodları diğer seviyelerde klinik hastalık olmaksızın nadiren yer alırlar.¹³³⁻¹³⁶

Seviye IIB ve IV, cerrahın takdirine göre disseke edilir. Seviye V diseksiyonu genellikle gereksizdir. Primer tümörlere orta hatta yakın olan veya orta hattan oluşan hastalar, bilateral boyun diseksiyonu veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile tedavi edilmelidir.

Sentinel lenf nodu biyopsisi, erken evre oral kavite kanseri olan seçilmiş hastalar için boyun diseksiyonuna uygun bir alternatif olabilir. Sentinel lenf nodu biyopsisinin güvenli ve uygulanabilir olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^{137,138} Ama bu prosedür için özel eğitim gereklidir. Sentinel lenf nodu biyopsisi, Avrupa'da erken evre oral kavite kanseri için yaygın bir şekilde benimsenmiştir. Avrupa'nın geniş kapsamlı ve 415 hastayı içeren bir çalışmasında yüzde 95'lik bir sensitivite değeri bulunmuştur.¹³⁹

Sentinel nod biyopsisi deneyseldir ve bugüne kadar erken evre oral kavite kanseri için elektif boyun diseksiyonuna sentinel lenf nodu biyopsisini karşılaştıran seviye I kanıt bulunmamaktadır. Ancak negatif olduğunda planlanan boyun diseksiyonunun yerini alabilir ve ayrıca orta hatta yaklaşan daha kalın tümörler için kontralateral boynu değerlendirmek için de kullanılabilir.

2.12.3.İleri evre tümörlerde dile yaklaşım

Dil kanserlerinde , tipik olarak, evre III ve IV hastalık için beş yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları %39 ve 27'dir.¹⁴⁰

Preoperatif tedavi planlaması için tüm hastalar ameliyat öncesi cerrah, radyasyon onkoloğu ve medikal onkolog tarafından görülmelidir. Komorbidite, konuşma ve yutma işlevi, beslenme durumu, diş ve psikososyal açıdan değerlendirilmesi de tedavi planlamasında önemli adımlardır.

İleri evre tümörleri olan hastalar uzak metastaz açısından da araştırılmalıdır. Bunun için ilk olası akciğer metastazı açısından toraks BT veya tüm vucüt PET/BT taraması yararlı olacaktır.⁸

Oral kavite kanserlerine transoral yaklaşım veya kombine transoral ve transservikal yaklaşım ile erişilebilir. Lokal olarak ileri hastalık için hemiglossektomi veya total glossektomi yapılabilir. Bu durumlarda aspirasyonu önlemek için total larinjektomi gerekebilir. Ayrıca, bu tümörlerin cerrahi tedavisinde özellikle, rekonstrüksiyon tekniklerini bilmek önemlidir. Eş zamanlı kemoterapi ile birlikte veya tek radyasyon tedavisi (RT), lokal olarak ilerlemiş dil kanseri olan hastalar için cerrahi sonrası lokal

rekürrens riski olduğundan, endikedir.¹⁴² İstisnai durum, negatif rezeksiyon sınırlı bir primer lezyon ve ektranodal yayılma olmaksızın tek bir metastatik lenf nodu olan hastalardır.

Postoperatif RT veya kemoradyoterapinin (KRT) eklenmesi ile cerrahi tedavi sadece cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığında hastalık kontrolünü iyileştirdiği görülmektedir.¹⁴¹ Postoperatif adjuvan RT pozitif veya yakın cerrahi sınırlar dışında, kemik invazyonu ve patolojik olarak pozitif lenf nodu izlendiğinde de endikedir. Pozitif sınırlar ve ektranodal yayılım, kemoradyoterapi için endikasyonlardır ve ileri nodal hastalık veya perinöral veya vasküler invazyon, RT'ye kemoterapinin eklenmesi için bir neden olabilir. T3 veya T4 hastalığının varlığı, başka yüksek riskli özellikler olmaksızın, yalnızca RT için bir endikasyondur. Postoperatif RT, lokal olarak ilerlemiş oral kavite kanseri olan hastalar için genellikle preoperatif RT'ye tercih edilir. Preoperatif RT'nin uygulanması cerrahiye geciktirebilir ve postoperatif komplikasyon riskini artırır. Oral kavite kanserleri olan hastaları kapsayan randomize çalışmalar, lokal ileri baş ve boyun kanseri olan yüksek riskli hastalarda tek başına postoperatif RT ile karşılaştırıldığında postoperatif eşzamanlı kemoradyoterapinin yararını doğrulamıştır.¹⁴¹

Lokal ileri baş ve boyun kanseri için definitif kemoradyoterapiye kıyasla postoperatif RT ile yapılan randomize bir çalışma, sağkalım oranlarının gruplar arasında benzer olmasına karşın, oral kavite kanserlerinin ,özellikle cerrahi ile sağkalım avantajı gösterdiğini ortaya koymuştur.²⁰⁰

Dil kökünün ilerlemiş hastalıkları, kemoterapi ile birlikte radyoterapi veya cerrahi ile birlikte adjuvan radyoterapi gibi iki terapötik strateji ile yönetilebilir. Orofaringeal rekonstrüksiyondaki ilerlemeler, dil tabanının ve çevre dokuların büyük defektleri olan hastalarda bile iyi bir fonksiyon ve iyileştirilmiş hayat kalitesi sağlayabilir.²⁰²

2.12.4.İleri evre tümörlerde boyuna yaklaşım

Evre III ve IV oral kavite kanseri olan hastalar ya klinik olarak boyunda lenf nodu içerir ya da primer tümörün boyutu nedeniyle subklinik nodal tutulum riski taşırlar. Bu yüzden boyun tedavisi endikedir .¹⁴²

Bu tedavi genellikle postoperatif radyasyon tedavisi (RT) ile tek taraflı veya bilateral boyun diseksiyonunu içerir.

Orta hatta yaklaşan veya geçen tümörler için kontralateral boyun metastazı ve dolayısıyla bilateral boyun diseksiyonu ihtiyacı daha olasıdır.¹⁴³

2.12.5. Komplikasyonlar

Konuşma, çiğneme ve yutmada diilin rolü göz önüne alındığında, hem cerrahi hem de RT'nin yaşam kalitesi üzerinde büyük etkisi olabilir.

Bu nedenle, tüm lokal olarak ilerlemiş dil kanseri hastaları için dikkatli hasta seçimi ve cerrahi planlama gereklidir. Lokal olarak ilerlemiş dil kanserlerinde multimodalite yaklaşımın kullanılması ciddi komplikasyon riskini artırmaktadır.

Potansiyel direkt cerrahi komplikasyonlar arasında enfeksiyon, kanama, aspirasyon, yara nekrozu, flep kaybı ve fistül bulunur.¹⁴⁴

Oral kavite ve boyuna radyoterapi uygulanması mukozit, cilt reaksiyonu, ağız kuruluğu (kserostomi), tat kaybı ve disfaji ile sonuçlanabilir.

Modern konformal tekniklerle bile, ağız boşluğunun radyoterapisinden sonra ağız kuruluğunun düzelmesi, submandibular bezlere, oral mukozaya ve minör tükürük bezlerine daha yüksek dozlarda radyasyon uygulanması nedeniyle diğer baş ve boyun bölgelerine göre daha sınırlıdır.¹⁴⁵ Kserostomi ayrıca yutma güçlüğü, konuşma bozukluğu ve diş çürüğü gibi diğer geç komplikasyonları da şiddetlendirir.¹⁴⁶

Mandibula osteoradyonekrozu, ağız boşluğuna yüksek doz radyasyonun özellikle korkulan bir sonucudur ve cerrahinin sıklıkla RT'ye tercih edilmesinin başlıca nedenlerinden biridir.¹⁴⁷

Hemiglossektomi, maksillektomi ve mandibulotomi gibi cerrahi prosedürler, konuşma ve yutmada fonksiyonel bozukluklara neden olabilir, ancak bunlar optimal rekonstrüksiyonla azaltılabilir.^{148,149} Bununla birlikte, bu rekonstrüktif teknikler motor veya duyuşal işlevi geri kazandırmaz. Bu durum daha küçük defektlerde (örneğin, radial ön kol serbest flep ile rekonstrükte edilmiş hemiglossektomi defekti) kabul edilebilir sonuçlar doğurur. Diğer taraftan, daha büyük defektler (örneğin, rektus serbest flebi ile rekonstrükte edilmiş total glossektomi defekti) kalıcı fonksiyonel kayıplarla sonuçlanabilir.

Bilateral boyun diseksiyonu, bilateral boyun RT ile kombine edilirken, hastalarda ödem gelişiminin önlenmesi için juguler venlerin cerrahi olarak korunması gerekmektedir.¹⁵⁰

2.12.6.Prognoz

Erken evre dil kanseri olan hastalarda prognoz, Ulusal Kanser Veri Tabanındaki 6830 hastanın analizi yapılarak değerlendirilmiştir.¹⁵² Beş yıllık genel sağkalım oranı % 70 oranında görüldü.

Lenf nodu tutulumu, oral kavite kanserlerinde en önemli prognostik faktördür.¹³ Lenf nodu metastazının varlığına veya yokluğuna ek olarak, diğer faktörler arasında pozitif lenf nodlarının sayısı ve boyutu, ektranodal yayılım varlığı ve pozitif lenf nodlarının toplam eksize edilmiş lenf nodu sayısına oranı bulunmaktadır.^{154,155,156}

Düzenli tedavi sonrası takip, hem tekrarlayan hastalığı tespit etmek hem de gelişebilecek ikinci maligniteleri teşhis etmek ve fonksiyonel sorunların sonuçlarını tedavi etmek veya önlemek için, tedaviden sonra hastaların bakımının önemli bir parçasıdır. Hastalar, ağrı, disfaji, kanama ve büyümüş lenf nodları dahil olmak üzere tümör nüksünün olası belirtileri ve semptomları hakkında eğitilmelidir.

Hasta takipleri, genel olarak, ilk 2-4 yılda en yüksek nüks oranı nedeniyle yakın aralıklarla yapılmalıdır, bu zaman zarfında tüm nükslerin yaklaşık %80-90'ı ortaya çıkar.⁸ Sigara kullanımına devam eden hastalarda daha yüksek oranda yüksek rekürrens ve ikinci primer malignite riski nedeniyle, bu hastalar daha sık ve beş yıldan daha uzun bir süre takip edilmelidir.

İleri evre oral kavite kanseri için tedavi edilen hastalar için yoğun fonksiyonel rehabilitasyon gerekebilir. Hastalar sigara bırakma konusunda bilgilendirilmeli ve diş, konuşma, duyma ve yutma değerlendirmesi için yönlendirilmelidir.

Komplike baş-boyun kanseri vakaları, mümkün olduğunca donanımlı merkezlerde ve deneyimli cerrahlar tarafından tedavi edilirse, sonuçlar daha iyi olabilir.^{157,158}



3.Gereç ve Yöntem:

2007-2018 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda cerrahi tedavi uygulanan ve takip edilen dil kanserli hastaların bulguları retrospektif olarak incelenmiştir. Hasta verileri hastane arşivi, bilgi toplama sisteminden ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. Verilerinin tamamına ulaşamayan, tanı sonrası takip ve tedaviye devam etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan KÜ GOKAEK 2018/230 proje numarasıyla onay alınmıştır.

Çalışma grubundaki tüm hastaların yaş ve cinsiyetleri dağılımı, alışkanlıkları, ek hastalıkları ve ek malignite öyküsü, şikâyetlerinin başlama zamanı, tümör yerleşim yerleri derlenmiştir. Tam KBB fizik muayene bilgileri, preoperatif görüntülemeler incelenerek "American Joint Committee on Cancer" (AJCC)-e göre geliştirilen tümör-nod-metastaz (TNM) sistemine göre evrelendirme yapılmıştır. Hastaların büyük çoğunluğunda (n=53; %88,3) tümör invazyon derinliği bilgisi rapor edilmediği için bu vakalarda tümör invazyon derinliği dikkate alınmadan evreleme yapılmıştır. Yapılan cerrahi tedavi yöntemleri, boyun disseksiyonları ve çeşitleri tümör boyutuna ve evresine uygun olarak gruplandırılmıştır. Histopatolojik raporlar preoperatif ve postoperatif olarak 2 ayrı grupta değerlendirilmiş, aralarındaki farklılıklar ve benzerlikler kaydedilmiştir. Histopatolojik raporlardan tümör diferansiyasyon bilgilerine ulaşılmış ve bunlara göre gruplandırılmıştır. Takip süreleri boyunca nüks, yakın ve uzak metastaz oranları ve bunlara yönelik yapılan cerrahi veya onkolojik tedaviler incelenmiştir. Tümör boyutunun, lokalizasyonun, diferansiyasyon derecesinin, başvuru anında boyun metastaz oranının, etyolojik faktörlerin sağkalım, nüks ve uzak metastaz oluşturma ile ilişkisine bakılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler Ortalama \pm standart sapma ve medyan (25. - 75. persentil) ve frekans (yüzdeler) olarak verildi.

Kategorik değişkenlere göre tanı konulduktan sonra yaşama olasılıkları Kaplan-Meier Yaşam analizi ile gerçekleştirildi. $p < 0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır.

4.Bulgular

66 hastanın verileri değerlendirmeye alınmıştır. 60 hastanın histopatolojik tanısı yassı epitel hücreli karsinom, 6 hastanın ise yassı epitel hücreli dışı tümörler olarak izlendi. Bu 6 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 60 hastanın 38'sini erkek (% 63); 22'sini kadın (% 37) hastalar oluşturmaktaydı. Hastalar 45 yaş altı ve 45 yaş üstü olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Bu kapsamda 45 yaş altı hastaların %50'si kadın; %50'sini erkek hastalar oluşturmaktaydı. 45 yaş üstü hastalarda bu oranlar kadın ve erkeklerde sırasıyla %38 ve %62 olarak bulunmuştur.

Tablo 2. Hastaların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

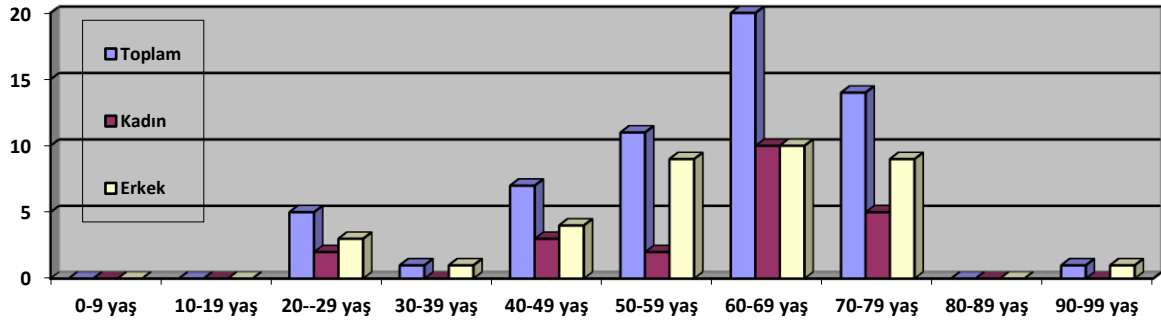
Cinsiyet /Yaş	<45	≥45	Toplam (%)
Kadın	4 (50)	18 (35)	22 (37)
Erkek	4 (50)	34 (65)	38 (63)
Toplam	8 (100)	52 (100)	60 100)

<45 - 45 yaş altı hastalar

≥45- 45 yaş üstü hastalar

Yaş dağılımına baktığımızda en küçük yaş 26, en büyük yaş 90, yaş ortalaması 58,9 olarak bulunmuştur. Hastaların büyük kısmı 7. dekatta (%33; n=20) görülmüştür. Kadın ve erkeklerde ayrı ayrı değerlendirdiğimizde de bu oran değişmemiştir. Kadınlarda %43,5 (n=10) ve erkeklerde %27 (n=10) 7. dekatta hastalar izlenmiştir.

Şekil 7. Dekatlara göre sayısal veriler



Alışkanlıkları araştırdığımızda sigara ve alkol kullanım düzeyine bakıldı. Hastaların %25'nin (n=15) sadece sigara kullandığı; sekiz hastanın hem sigara, hem alkol kullandığı; iki hastanın sadece alkol kullandığı izlendi. Cinsiyete ve yaşa göre dağılımda 45 yaş üstü ve erkek hastalar çoğunlukta idi.

Tablo 3. Yaşa göre sigara ve alkol alışkanlığı dağılımı

Yaş	Sigara-alkol kullanan hasta sayısı (%)				Toplam(%)
	<i>kullanmayan</i>	<i>sigara</i>	<i>alkol</i>	<i>sigara ve alkol</i>	
<45	6	2	0	0	8
≥45	29	13	2	8	52
Toplam (%)	35 (58,4)	15 (25)	2 (3,3)	8 (13,3)	60 (100)

Tablo 4. Cinsiyete göre sigara ve alkol alışkanlığı dağılımı

Cins	Sigara-alkol kullanan hasta sayısı (%)				Toplam(%)
	<i>kullanmayan</i>	<i>sigara</i>	<i>alkol</i>	<i>sigara ve alkol</i>	
Erkek	20	9	2	6	37
Kadın	15	6	0	2	23
Toplam(%)	35 (58,4)	15 (25)	2 (3,3)	8 (13,3)	60 (100)

On iki hastada etyolojik olarak kronik iritasyon (diş protezi kullanımı, dil ısırma alışkanlığı, devamlı sıcak beslenme) düşünülmüştür. Diş protezi olan beş hastada sigara kullanım öyküsü de mevcuttu.

Tablo 5. Hastaların başvuru şikâyetleri dağılımı

Şikâyet	Vaka Sayısı (%)
Dide yara	39 (65)
Dilde kitle	11 (19)
Dilde ağrı	3 (5)
Yutma güçlüğü	2 (3,3)
Boyun kitlesi	2 (3,3)
Çene ağrısı	1 (1,7)
Kulak ağrısı	1 (1,7)

Hastalar tarafımıza ilk başvurduğunda büyük çoğunlukla (%65; n=39) dilde iyileşmeyen yaradan şikâyet etmiştir. Bunları sırasıyla dilde kitle, yutma güçlüğü, kulak ağrısı, boyunda kitle ve çene ağrısı şikâyetleri izlemiştir. Şikâyetlerin başlaması ile tarafımıza başvuru tarihleri 1 ay ile 10 yıl arasında ve ortalama 10 ay olarak görülmüştür. Hastaların başvuru şikâyetleri dağılımı tablo 5’te gösterilmiştir.

Hastaların 7’de (% 10,5) özgeçmişinde ek malignite hikayesi tespit edilmiştir. Bunlar arasında larinks, meme, akciğer, tiroid malignitesi ve Hodjkin lenfoma gibi maligniteler izlenmiştir. Ek malignitesi bulunan hastaların 4’de (%57) sigara öyküsü de mevcuttu. Bu hastaların dağılımı tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Ek malignitesi olan hastaların dağılımı

Ek malignite	Vaka sayısı (%)
Larinks	2 (3)
Meme	2 (3)
Tiroid	1 (1,5)
Akciğer	1 (1,5)
Hodjkin lenfoma	1 (1,5)
Toplam	7 (10,5)

Ailesinde malignite öyküsü olan toplam altı hasta (larinks, prostat, mesane, kolon, serviks malignitesi ve malign melanoma) görüldü.

Tümör lokalizasyonuna baktığımızda 51’i (%85) oral dil, 9’u (% 15) dil kökü yerleşimli idi. Hastaların 24’ünde (% 40) lezyon sağ taraflı, 25’inde (% 41.6) sol taraflı, 10’unda (% 16,7) orta hatta; 1’inde bilateral 2 lezyon (%1,7) şeklinde görülmüştür. Hastaların lezyon lokalizasyonuna göre dağılımı Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Lezyon lokalizasyonuna göre hastaların dağılımı

Lokalizasyon	Oral dil (n=49)			Dil kökü (n=11)		
	Sağ	Sol	Orta hat	Sağ	Sol	Orta hat
Vaka sayısı	24	21	5	0	4	5

Preoperatif histopatolojik inceleme için lezyondan alınan biyopsi sonuçlarına baktığımızda 56 hastada yassı epitel hücreli karsinom (% 93,3); 1 hastada epidermoid karsinom (% 1,7);1 hastada verrüköz hücreli karsinom(% 1,7) 1 hastada periferik sinir kılıfı tümörü (%1,7); 1 hastada bazal hücreli karsinom (%1,7) tanısı raporlanmıştır.

60 hastanın 58'nde cerrahi tedavi uygulanmıştır. Operasyon yapılmayan hastaların birinde tanı anında akciğer metastazı izlenmesi üzerine kemoradyoterapi için onkoloji bölümüne sevk edilmiş,diğeri ise *inoperable* kabul edilerek radyoterapi alması amacıyla radyasyon onkolojisine sevk edilmiştir. Preoperatif yassı epitel hücreli karsinom tanısı alan 5 hastada operasyon sonrası cerrahi spesimen preparatlarında malign tümör izlenmemiştir. Yapılan biyopsinin lezyonun eksizyonuna yönelik olmasa da, tümörlü dokunun tamamının çıkarılmış olması tahmin edilmiştir. Bu 5 hasta en az 5; en fazla 29 ay boyunca takip edilmiş ve nüks izlenmemiştir. 2 hasta takiplere gelmemiş ve sonraki durumları hakkında bilgilere ulaşılammıştır.

Tablo 8. Postoperatif histopatolojik sonuçlara göre hastaların dağılımı

Histopatolojik Tanı	Vaka Sayısı(%)
Yassı epitel hücreli karsinom	53 (80,4)
Psödoepitelyomatöz hiperplazi	1 (1,5)
Tümör izlenmeyen	5 (7,6)

Postoperatif olarak hastaların tamamı yassı epitel hücreli karsinom tanısı almıştır. Preoperatif olarak tümörlerin histopatolojik inceleme raporlarına baktığımızda bazı hastalarda postoperatif sonuçlarla farklılıklar izlenmiştir. Bu farklılıklar tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Preoperatif ve postoperatif farklı histopatolojik sonuçla karşılaştırılan hastalar

Preoperatif	Postoperatif	Vaka sayısı
Periferik Sinir kılıfı tümörü	Yassı epitel hücreli karsinom	1
Epidermoid karsinom	Yassı epitel hücreli karsinom	1
Bazal hücreli karsinom	Yassı epitel hücreli karsinom	1
Verrüköz karsinom	Yassı epitel hücreli karsinom	1

Tümör diferansiyasyon derecelerine göre bakıldığında 17 hastada iyi diferansiye; 15 orta; 9 hastada az diferansiye tümör görülmüştür. 19 hastanın histopatolojik inceleme raporlarında diferansiyasyon derecesiyle ilgili bilgiye ulaşılamadı. Bu hastalar tablo 10’a dahil edilmemiştir.

Tablo 10. Diferansiyasyon derecelerine göre tümörlerin dağılımı

Diferansiyasyon	Toplam (%)
iyi	17 (41,5)
orta	15 (36,5)
kötü	9 (22)
Toplam	41 (100)

Cerrahi tedavi uygulanan 58 hastanın tümör yerleşim yeri ve boyutuna uygun olarak 41'ine parsiyel glossektomi, 7'sine hemiglossektomi ve 10'una total glossektomi uygulanmıştır.

39 hastada defekt primer suture edilerek kapatılmıştır. Geriye kalan 19 hasta ise farklı greft ve flepler ile rekonstrükte edilmiştir. 8 hastaya pectoralis major reyonel flebi; 8 hastaya *split thickness skin graft*'i; 1 hastaya lokal rotasyon flebi; 4 hastaya rectus abdominis serbest flebi; 1 hastaya radial ön kol serbest flebi; 1 hastaya fibula serbest flep ile rekonstrüksiyon yapılmıştır. Parsiyel glossektomi yapılan hastalarda defekt primer kapatma veya *split thickness skin graft* ile rekonstrükte edilirken, hemiglossektomi veya total glossektomi vakalarında reyonel ve uzak serbest flep ile onarım tercih edilmiştir.

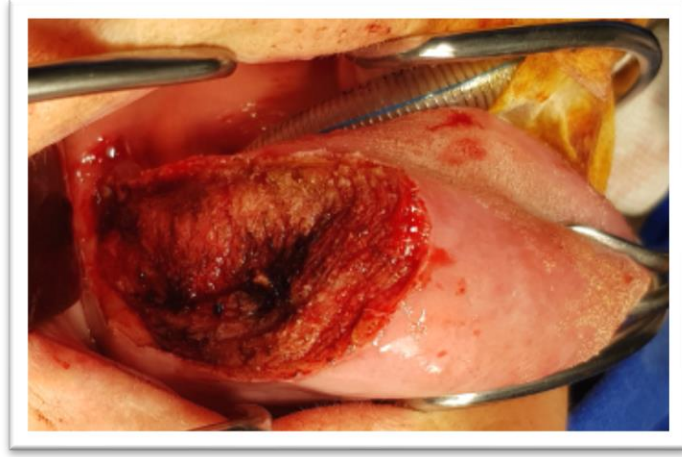
Toplam 7 hastada postoperatif histopatolojik inceleme raporunda cerrahi sınır 5 mm'den daha yakın izlenmiştir. Bu hastalar ileri evre tümöre sahip hastalar olmuştur. Bu hastalardan biri önerilen ek tedaviyi kabul etmemiştir. Diğer 6 hastaya postoperatif RT verilmiştir.

Hastaların % 75'ne (n=45) boyun disseksiyonu uygulanmıştır. Bunlardan 39 (%65) vakaya aynı seansta, 1'ne farklı seansta, 5'ne tümör nüksü geliştikten sonra yapılan reeksizyon esnasında; 18 ipsilateral tek taraflı, 21 çift taraflı boyun disseksiyonu uygulanmıştır.

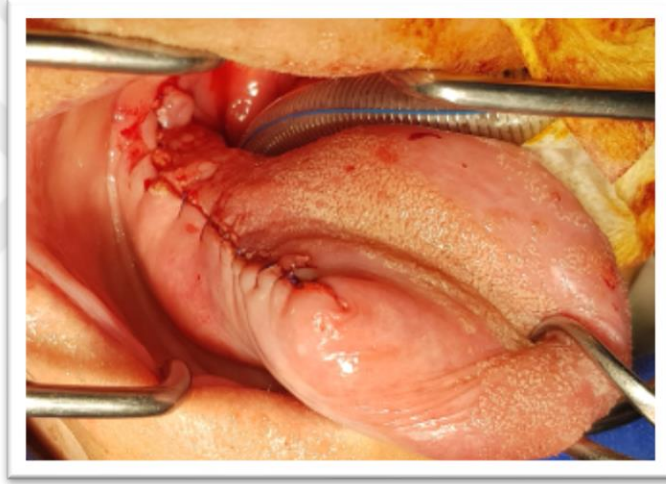
Şekil 8-21 arasında kliniğimizde cerrahi tedavi uygulanan hastalardan kesitler yer almıştır.



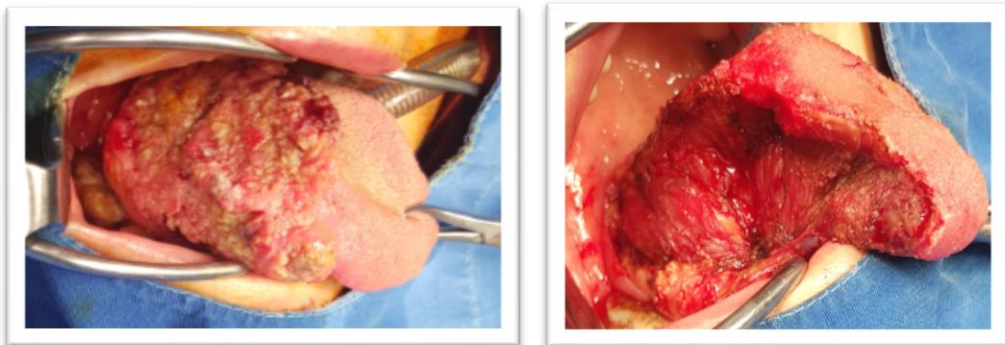
Şekil 8. Oral dil tümör ve cerrahi işaretlenmesi



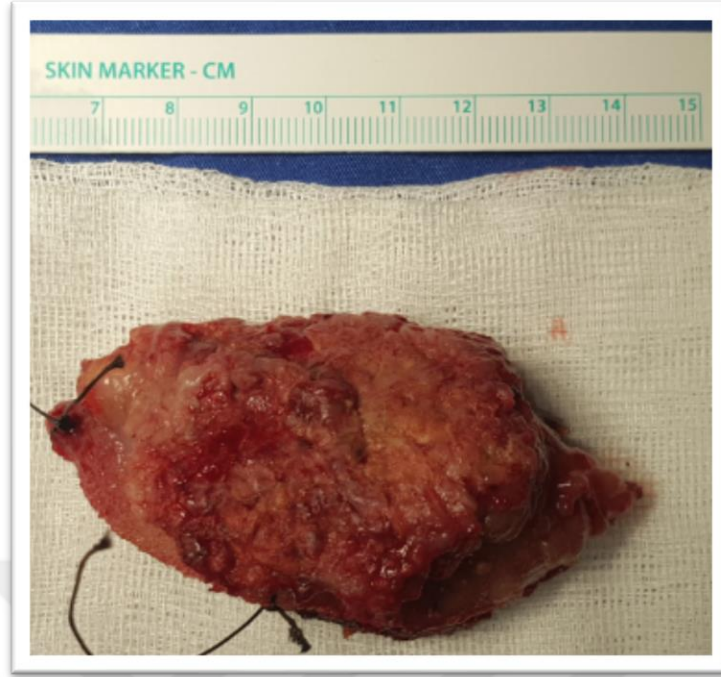
Şekil 9. Parsiyel glossektomi sonrası peroperatif görüntü



Şekil 10. Defektin primer suture edilerek kapatılması



Şekil 11 ve 12. Oral dil T3 tümör ve tümörün rezeksiyonu sonrası defektin peroperatif görüntüsü



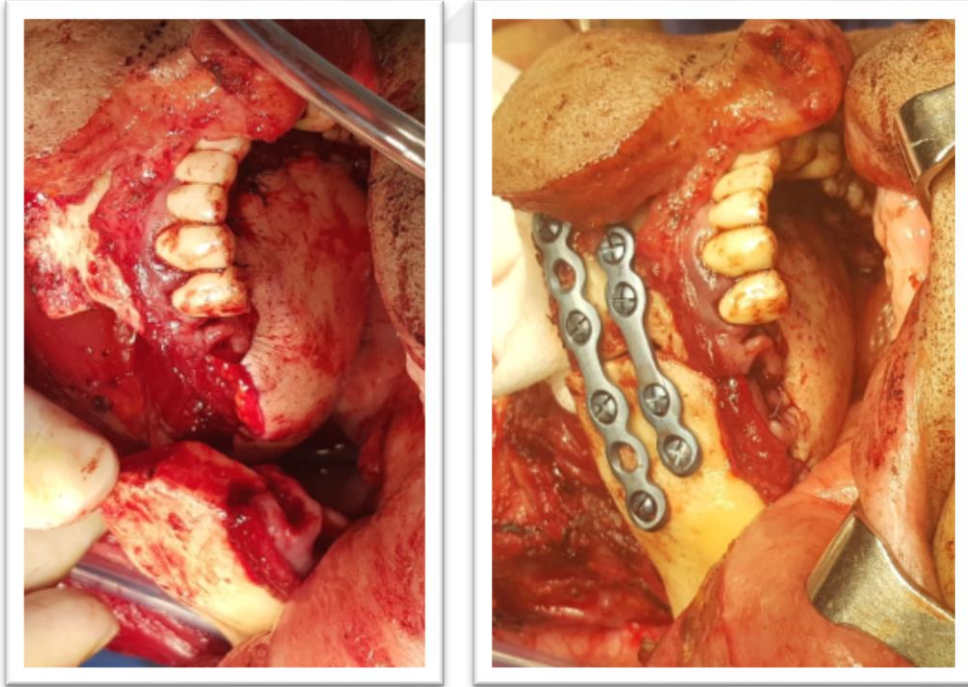
Şekil 13. Hemiglossektomi materyali



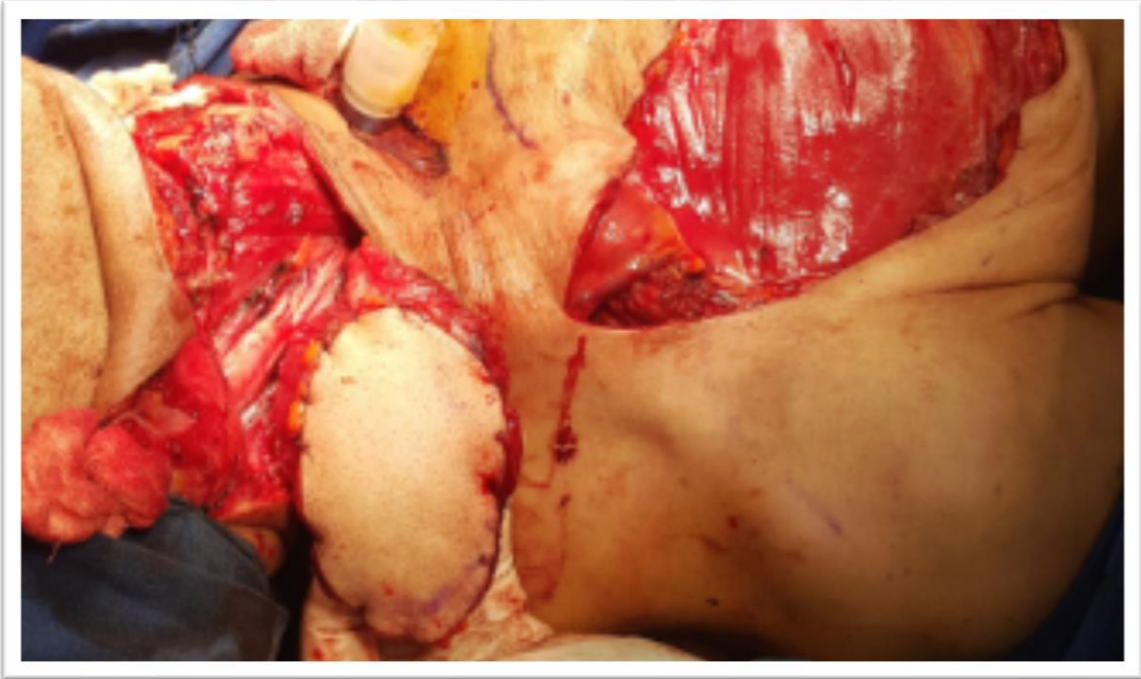
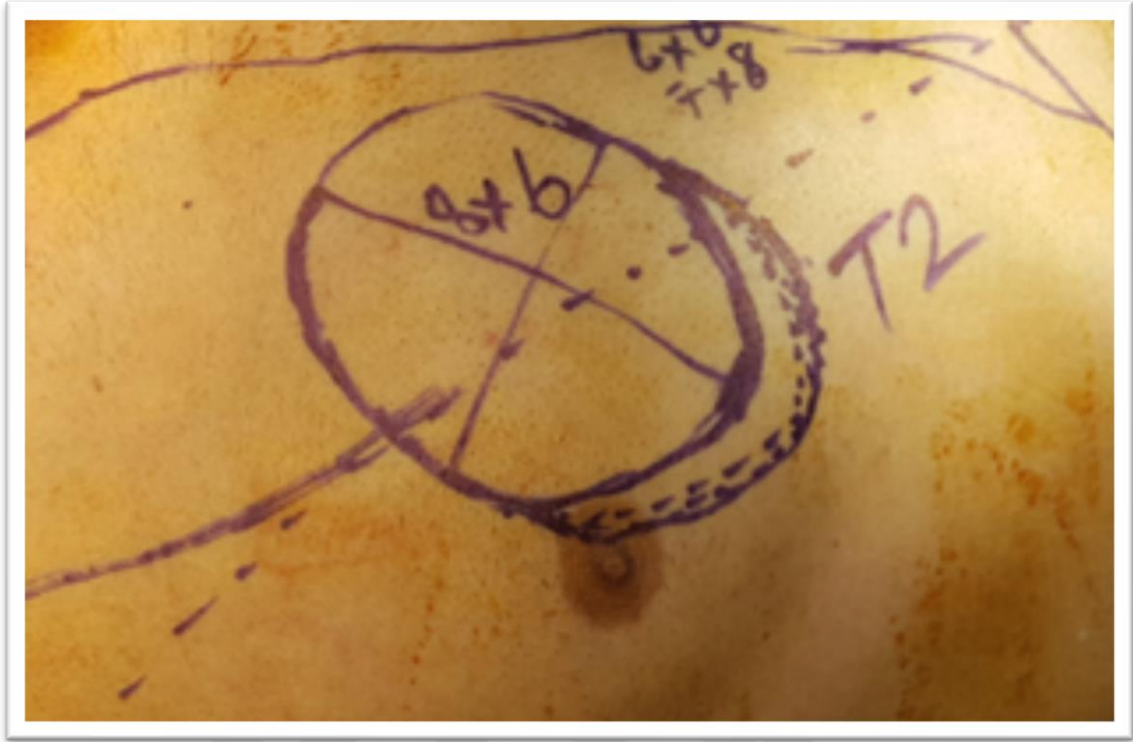
Şekil 14. Defektin *Split Thickness Skin Graft* ile kapatılması sonrası postoperatif 1. hafta görüntüsü



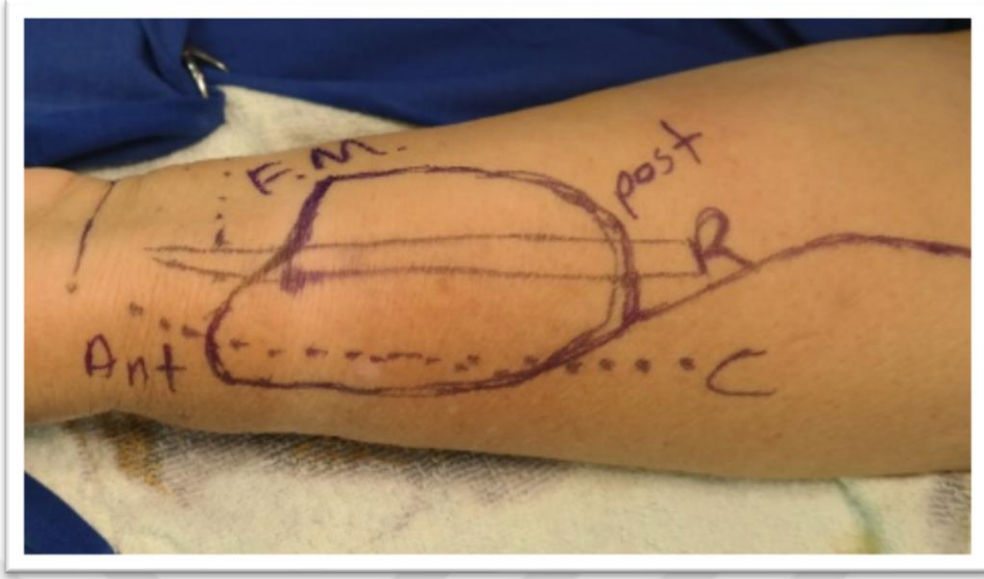
Şekil 15. Mandibulotomi ile total glossektomi yaklaşımı sonrası oluşan defekt



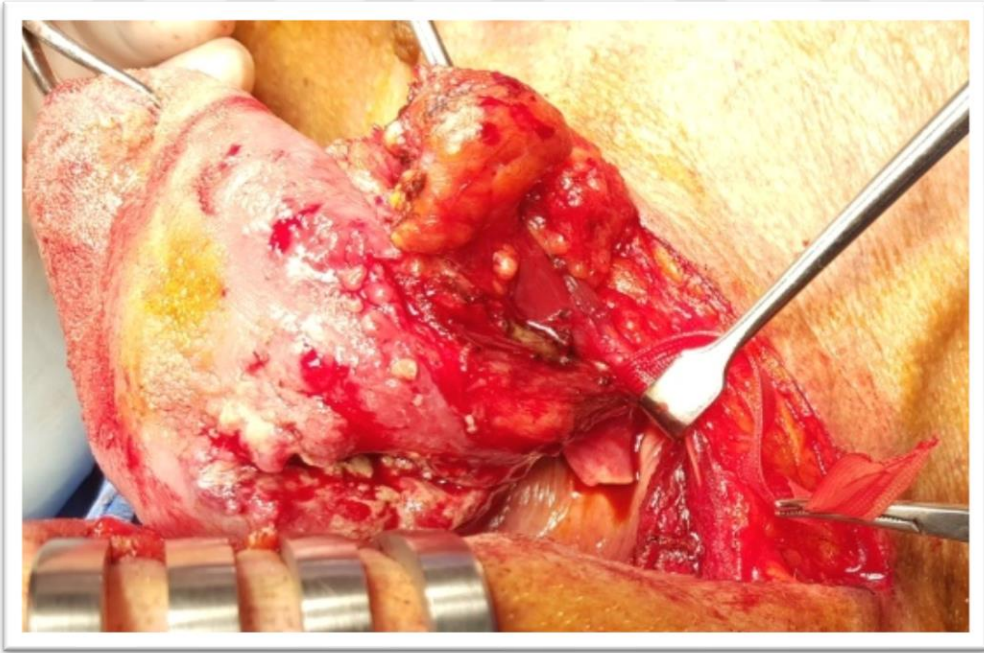
Şekil 16 ve 17. Total glossektomi defektinin Pectoralis Major Flebi ile onarımı ve mandibulanın tekrar yerine alınması



Şekil 18 ve 19. Total glossektomi defekti rekonstrüksiyonu için Pectoralis Major Flebinin hazırlanması



Şekil 20. Geniş hemiglossektomi sonrası oluşan defektin rekonstrüksiyonu için Radial ön kol free flebinin dizaynı



Şekil 21. Dil kökü yerleşimli tümör ve *pull through* yöntemi ile eksizyon

25 hastaya intraoperatif trakeotomi açılmış ve hepsi postoperatif dönemde kapatılmıştır. Hiçbir hastada solunum güçlüğü, yutkunamama yada aspirasyon gibi sorunlarla kalıcı trakeotomi ihtiyacı olmamıştır. Bir hastaya postoperatif radyoterapi aldığı dönemde larinks ödemi nedeniyle trakeotomi açılmıştır.

39 hastaya ileri evre hastalık nedeniyle postoperatif adjuvan radyoterapi uygulanmıştır. 5 hastaya primer odak veya boyun nüksü geliştikten sonra radyoterapi uygulanmıştır. Bu hastaların 9'na radyoterapiye ek olarak kemoterapi de uygulanmıştır.

Hastaları ilk başvuru anındaki T evresine göre değerlendirdiğimizde çoğunlukla (n=26;%43,3) T2 tümörler görüldü. Postoperatif histopatolojik incelemeye göre T evrelerini değerlendirdiğimizde de T2 tümörler çoğunlukta (n=27; %45) izlendi. Hastaların T evresi dağılımı tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Klinik ve patolojik T evrelerinin karşılaştırmalı dağılımı

Klinik T Evresi	Tx	T0	T1	T2	T3	T4A	Toplam
Vaka Sayısı(%)	0	0	21 (35)	26(43,3)	6(10)	7(11,7)	60(100)
Patolojik T evresi	Tx	T0	T1	T2	T3	T4	Toplam
Vaka Sayısı(%)	2(3,3)	5(8,3)	10(16,7)	27(45)	5(8,3)	11(18,3)	58(100)

Hastaların başvuru anındaki ve postoperatif boyun metastaz oranları Tablo 12'de gösterilmiştir. Tablodan görüldüğü üzere büyük oranda N0 tümörler izlenmiştir (n=37;%61,7).

En sık (n=22) boyun metastazları seviye II'de görülmüştür. Bunu sırasıyla seviye III ve I takip etmiştir.(10 hastada seviye III; 7 hastada seviye I, II hastada seviye IV boyun metastazı). Dört hastanın postoperatif histopatolojik raporlarından boyun metastazı bilgisine ulaşılamamıştır.

Tablo 12. Klinik ve patolojik N evrelerinin karşılaştırmalı dağılımı

Klinik N Evresi	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Toplam
Vaka Sayısı(%)	37(61,7)	9(15)	6(10)	9(15)	3(5)	2(3,3)	60(100)

Patolojik N evresi	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3	Toplam
Vaka Sayısı(%)	17(41,5)	4(9,7)	4(9,7)	13(31,7)	2(4,8)	1 (2,4)	41(100)

Hastaların başvurusundaki klinik T evresine göre başvuru anında boyun metastaz oranlarına baktığımızda T1 evresindeki 21 hastanın 2'sinde (%9,5), T2 evresindeki 26 hastanın 16'sında (%61,5), T3 evresindeki 6 hastanın 5'inde (%83,4), T4 evresindeki 7 hastanın 4'ünde (%57,1) klinik olarak boyun metastazı izlenmiştir.

Tablo 13. T evresine göre başvuru anında boyun metastaz oranları

T evresi	N0	N+	Toplam
T1	19	2	21
T2	10	16	26
T3	1	5	6
T4	3	4	7

N0-tanı anında boyun metastazı yok

N+ tanı anında boyun metastazı var

Tümörü dil kökü ve oral dil yerleşimli hastaların boyun metastaz oranlarına baktığımızda dil kökü kanserli olguların tanı anında boyun metastaz oranı bütün hastaların %13,3'ünü; dil kökü kanserli olguların %88,9'nu kapsamaktadır. Buna karşılık oral dil

kanserli olguların yarısından fazlasında (%62,7) tanı anında boyun metastazı izlenmemiştir. Tümör yerleşim yerlerine göre tanı anında klinik olarak boyun metastaz oranları tablo 12’da gösterilmiştir.

Tablo 14. Dil kökü ve dil mobil kısım yerleşimli tümörlerde tanı anında boyun metastaz oranları

Lokalizasyonu	N0 (%)	N+(%)	Toplam(%)
oral dil	32 (53,3)	19 (31,7)	51(85)
dil kökü	1 (11,1)	8 (88,9)	9 (15)
Toplam(%)	33 (55)	27 (45)	60 (100)

Tümör diferansiyasyon derecesine göre başvuru anındaki boyun metastaz oranları iyi diferansiye tümörlerde %47, orta diferansiye tümörlerde %26,7, kötü diferansiye tümörlerde ise %88,9 olarak görülmüştür. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir. Yani tümör diferansiyasyon derecesi azaldıkça hastanın başvuru esnasında klinik olarak boyun metastazı izlenme olasılığı anlamlı derecede yüksek görülmüştür.($p=0,008$)

Tablo 15. Diferansiyasyon derecesine göre başvuru anındaki boyun metastaz oranları

Diferansiyasyon	N0	N+	Toplam
iyi	9	8	17
orta	11	4	15
kötü	1	8	9
Toplam	21	20	41

21 hastada operasyon sonrası lokal ve bölgesel nüks izlenmiştir. Bu hastalardan 16'da primer odak, 11'de boyun nüksü izlenmiştir. 6 hastada primer odak + boyun nüksü izlenmiştir. Tablo 13'te klinik N evresine göre lokal ve boyun nüksü dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 16. N evresine göre lokal ve boyun nükslerinin sayısal dağılım

N evresi	Lokal nüks		Boyun nüksü		Toplam
	yok	var	yok	var	
N0	23	10	25	8	33
N1	7	2	9	0	9
N2a	5	1	5	1	6
N2b	5	3	6	2	8
N2c	2	0	2	0	8
N3	2	0	2	0	2
Toplam	44	16	49	11	60

Hastaların başvuru anındaki yaşına göre nüks oranları değerlendirildi. 45 yaş üstü 52 hastanın %27'sinde; 45 yaş altı 8 hastanın %25'inde lokal nüks izlenmiştir.

Tablo 17. Başvuru anındaki yaşa göre nüks oranları

Tanı anında yaş	Lokal nüks		Toplam(%)
	yok	var	
<45	6 (75)	2 (25)	8 (13,3)
≥45	38 (73)	14 (27)	52 (86,7)
Toplam(%)	44 (73,3)	16 (26,7)	60 (100)

Lezyonun lokalizasyonuna göre lokal nüks geliştirme oranına baktığımızda oral dil yerleşimli tümörlerin %27,5'nin, dil kökü yerleşimli tümörlerin %22,2'sinin nüks geliştirdiğini gördük.

Tablo 18. Lokalizasyona göre lokal nüks dağılımı

Lokalizasyonu	Lokal nüks (%)		Toplam (%)
	yok	var	
oral dil	37 (72,5)	14 (27,5)	51
dil kökü	7 (77,8)	2 (22,2)	9

Tümör diferansiyasyon derecelerinin lokal nüks oranının etkisini görmek amacıyla yapılan araştırmada iyi diferansiye tümörlerde %23,5, orta diferansiye tümörlerde %26,7; kötü diferansiye tümörlerde %44,4 oranında lokal nükse rastlanmıştır.

Tablo 19. Tümör diferansiyasyon derecelerine göre lokal nüks dağılımı

Diferansiyasyon	Lokal nüks		Toplam
	Yok	Var (%)	
iyi	13 (76,5)	4 (23,5)	17
orta	11 (73,3)	4 (26,7)	15
kötü	5 (55,6)	4 (44,4)	9
Toplam	29	12	41

Tümör diferansiyasyon derecesi bölgesel nüks gelişmesi ile karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak anlamlı oran izlenmiştir. (p=0,023)

Tablo 20. Tümör diferansiyasyon derecesi ile bölgesel nüks gelişmesi arasında ilişki

Diferansiyasyon	Bölgesel nüks		Toplam
	yok	var	
iyi	16	1	17
orta	9	6	15
kötü	5	4	9
Toplam	30	11	41

Klinik N0 görülen toplam 33 hastanın 16'na (% 48,5) tümör eksizyonu ile eşzamanlı profilaktik boyun disseksiyonu uygulanmıştır. 14 hastaya fonksiyonel (seviye I-V) ; dört hastaya supraomohioid (seviye I-III) boyun disseksiyonu uygulanmıştır.

Boyun disseksiyonu yapılan hastaların toplam 3'de (% 18,75) 7ay; 11 ay ve 1 yıl sonrasında olmak üzere boyunda rejyonel nüks oluşmuştur. Klinik N0 olup boyun disseksiyonu yapılmayan 17 hastanın 8'inde (%47), 2 ay ile 30 ay arasında değişen sürelerde boyunda metastazı saptanmıştır. Bu hastaların 3'ne boyuna radyoterapi uygulanmasına karar verilmiş; 4'ne seviye I-V modifiye radikal boyun disseksiyonu; 1'ne seviye I-V radikal boyun disseksiyonu uygulanmıştır.

Profilaktik boyun disseksiyonu uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında bölgesel nüks gelişme oranı ve uzak metastaz gelişme oranına bakılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. (p>0,005)

Tablo 21. N0 boyunlara profilaktik boyun disseksiyonu yapılan ve yapılmayan hastaların bölgesel nüks gelişmesi açısından karşılaştırılması

Boyun Disseksiyonu	Bölgesel nüks		Toplam
	yok	var	
Yapılmayan	9	8	17
Yapılan	13	3	16
Toplam	22	11	33

Tablo 22. N0 boyunlara profilaktik boyun disseksiyonu yapılan ve yapılmayan hastaların uzak metastaz gelişmesi açısından karşılaştırılması

Boyun Disseksiyonu	Uzak metastaz		Toplam
	yok	var	
Yapılan	15	2	17
Yapılmayan	15	1	16
Toplam	30	3	33

Profilaktik boyun disseksiyonu uygulanan ve uygulanmayan hastaların sağkalım açısından değerlendirilmesi sonucu boyun disseksiyonu yapılmayan hastaların sağkalım yüzdesi 94,1; yapılanların sağkalım yüzdesi ise 68,75 olmuştur.

Tablo 23. Profilaktik boyun disseksiyonu uygulanan ve uygulanmayan hastaların sağkalım yüzdeleri

Boyun Disseksiyonu	Ölüm		Sağ kalım yüzdesi	Toplam
	yok	var		
Yapılmayan	16	1	94,1%	17
Yapılan	11	5	68,75%	16
Toplam	27	6		33

Uzak metastaz hastaların % 15’de (n=9) görüldü. Bunlar akciğer ve karaciğer metastazları olarak izlendi. Uzak metastazların görülme zamanı 1-14 ay arasında, ortalama 8 ay idi. Tümör N evresi ile uzak metastaz arasındaki ilişki tablo 23’te gösterilmiştir.

Tablo 24. N evresi ile uzak metastaz arasında ilişki

N evresi	Uzak metastaz		Toplam
	yok	var	
N0	30	3	33
N1	8	1	9
N2a	4	2	6
N2b	7	1	8
N2c	1	1	2
Toplam	51	9	60

Tümör diferansiyasyon derecesi ile uzak metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterecek düzeyde ilişki bulunmuştur. Tablodan da görüldüğü üzere tümör diferansiyasyon derecesi azaldıkça uzak metastaz görülme oranında artış izlenmektedir. (p=0,036)

Tablo 25. Tümör diferansiyasyon derecesi ile uzak metastaz arasında ilişki.

Diferansiyasyon	Uzak metastaz(%)		Toplam
	yok	var	
iyi	15(88)	2(12)	17(100)
orta	15(100)	0(0)	15(100)
kötü	6(67)	3(33)	9(100)
Toplam	36(88)	5(12)	41(100)

Takipler sırasında toplam 16 hasta kaybedilmiştir. Bunlardan 13 hasta onkolojik, 3 hasta onkolojik olmayan sebeplerden kaybedilmiştir. Tablo 26 ve 27’de hastaların ölüm nedenleri ve sağkalım yüzdeleri gösterilmiştir.

Tablo 26. Hastaların ölüm nedenleri

Ölüm nedeni	Vaka sayısı
Tümör ile ilgili nedenler	12
Pnömoni	1
Üst GİS kanaması	1
KBY	1
Prostat karsinomu	1

Tablo 27. Hastaların yaşına göre sağkalımı

Yaş	Toplam	Ölen hasta sayısı	Yaşayan hasta sayısı	Sağkalım yüzdesi
<45	8	1	7	87,5%
≥45	52	11	41	78,8%
Toplam	60	12	48	80%

Tümör yerleşim yerine göre hastaların sağkalım oranına baktığımızda tümörü dil kökü yerleşimli olan hastaların sağkalım oranı %77,8; oral dil yerleşimli olan hastaların sağkalım oranı %74,5 olmuştur.

Tablo 28. Tümör yerleşim yerine göre sağkalım

Lokalizasyonu	Toplam	Ölen hasta sayısı	Yaşayan hasta sayısı	Sağkalım yüzdesi
oral dil	51	13	38	74,5%
dil kökü	9	2	7	77,8%
Toplam	60	15	45	75,0%

Tümör diferansiyasyon derecelerine göre sağkalım değerlendirmesini yaptığımızda iyi diferansiye tümörlerde sağkalım yüzdesi % 82,4; orta diferansiye tümörlerde % 66,7; kötü diferansiye tümörlerde % 66,7 olarak bulunmuştur.

Tablo 29. Tümör diferansiyasyon derecelerine göre sağkalım

Diferansiyasyon	Toplam	Ölen hasta sayısı	Yaşayan hasta sayısı	Sağkalım(%)
iyi	17	3	14	82,4%
orta	15	5	10	66,7%
kötü	9	3	6	66,7%
Toplam	41	11	30	73,2%

Takipleri devam eden yaşıyan hastaların T evrelerine göre sağkalım değerlendirilmesinde T1 evre tümörlerin sağkalım yüzdesi %90,5; T2 %69,2; T3 %66,7; T4 %57,1 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 30. T evresine göre sağkalım değerlendirilmesi

T evresi	Toplam hasta sayısı	Ölen hasta sayısı	Yaşıyan hasta sayısı	Sağkalım %
T1	21	2	19	90,5%
T2	26	8	18	69,2%
T3	6	2	4	66,7%
T4	7	3	4	57,1%
Toplam	60	15	45	75%

Hastalarımızın N evresine göre sağkalım düzeyini değerlendirdiğimizde başvuru N evresi N0 olan hastaların sağkalım yüzdesi %81,8; N1 hastaların %77,8; N2a evresinde olan hastaların sağkalımı %50; N2b %75; N2c %100; N3 %0 olarak bulunmuştur.

5. Tartışma

Oral kavite YEHK, özellikle oral dil YEHK giderek artan bir insidansa sahip gibi görünmektedir.^{35,159} Son yıllarda yapılan çalışmalarda oral kavite YEHK'larında cinsiyet dağılımı başlangıç yaşına göre farklılıklar göstermektedir: 45 yaş üstü erkeklerde oral kavite YEHK % 70'ten fazla oranda, 45 yaş altı erkeklerde ise % 50-65 oranında görülmektedir. Bu fark, genç kadınlarda sigara içme ve alkol kullanma oranının erkeklerden daha az olması ile açıklanabilir.^{160,161,162} Çalışmamızdaki hastalarda 45 yaş üstü erkek-kadın oranı %65-%35 olarak bulunmuştur. 45 yaş altındaki hasta sayımız genel hasta sayımızın %13,3'ünü kapsamakta olup (n=8), erkek-kadın oranı %50-%50 olarak bulunmuştur. Sigara ve alkol kullanımı açısından 45 yaş üstü ve erkek hastalar çoğunlukta idi. Bulgularımız literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Ülkemizde son yıllarda yapılan bir çalışmada dil kanserli olguların yaş ortalaması 58,7 bulunmuştur, bu hastalardan %56.5'i erkek, %43.5'i kadın hasta olmuştur.¹⁶³ Bir diğer çalışmada da özellikle 40-60 yaş arası bireylerde görülme oranı çoğunlukta izlenmiştir, bu çalışmada 42 kadın ve 49 erkek hasta değerlendirilmiştir.¹⁶⁴ T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 2015 yılında yayınladığı Türkiye kanser istatistikleri verilerine göre dil kanserlerinin 7. ve 8. dekatta pik yaptığı görülmektedir.¹⁹⁹ Çalışmamızdaki hastaların başvuru anındaki yaş ortalaması 58,9 olarak görülmüş ve özellikle 7. dekatta pik yaptığı izlenmiştir. Erkek-kadın oranı %63-%37 bulunmuştur.

Hilly ve ark. yaptıkları çalışmada; genç hastaların yaşlı hastalara kıyasla daha yüksek nüks ve daha düşük sağkalım oranına sahip olduğunu ileri sürülmüştür.¹⁶⁶ Başka bir çalışma ise genç oral dil yassı epitel hücreli karsinom hastalarının erken rekürrens için bir eğilime sahip olabileceğini öne sürmektedir.¹⁶⁵ Bizim çalışmamızdaki 45 yaş altı hastalar sağkalım ve nüks açısından 45 yaş üstü hastalarla kıyaslandığında genç hastaların sağkalım yüzdesinin yaşlı hastalara kıyasla daha iyi olduğunu gördük (45 yaş altı hastalarda sağkalım %87,5 ve 45 yaş üstü hastalarda %78,8). Sonuç istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Ayrıca genç hasta sayımızın az oluşundan dolayı bu sonuç genç hastalarda tümör proqnozunun iyi olduğunu göstermez. Yaşa göre lokal nüks oranlarına baktığımızda ise 45 yaş üstü hastaların nüks oranının (%27) genç hastaların nüks oranına (%25) benzer olduğunu gördük.

Tütün ve/ veya alkol tüketimi baş ve boyun kanseri gelişimi için bilinen en önemli risk faktörüdür.^{1,2,56,106;167,168} Tütünün kanserojen etkilerinin ortaya çıkmasında genetik yatkınlığın rolü olduğu ve tütün ile alkol tüketiminin sinerjistik bir etkisi olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁶ Sadece alkol veya sadece sigara kullanan olguları araştıran bir çalışma, tütün kullanımının yokluğunda, alkol tüketimi ile baş boyun kanseri riski arasındaki ilişkinin zayıf olduğunu göstermiştir. Tek başına alkol tüketiminin sadece yüksek dozlarda ve sadece faringeal, laringeal kanserler için belirgin risk faktörü olduğu gösterilmiştir.⁵⁶ Çalışmamızdaki 60 hastanın 50'sinde alkol kullanımı hikayesine rastlanmamıştır. Otuz yedi hastada ise sigara kullanımı olmadığı görülmüştür. Dil kanseri etyolojisindeki en önemli faktör olan sigara ve alkol kullanımının çalışmamızdaki hastalarda az görülmesi, etyolojik açıdan başka faktörlerin de değerlendirilmesi gerektiğini gösterir niteliktedir.

Dil kanseri etyolojisinde suçlanan bir diğer etken olan kronik irritasyon¹²⁹ da çalışmamızdaki hastalarda görülmüştür. On hastada diş protezi kullanımı ve buna bağlı irritasyon öyküsü; bir hastada kronik olarak dilini ısırma alışkanlığı; bir hastada ise devamlı sıcak beslenme öyküsü mevcuttu. Diş protezi olan beş hastada sigara ve alkol kullanımı izlenmemiştir. Bu da sigara-alkol dışı etyolojik etkenlerin olmasını destekleyebilir. Bunun dışında, yaşadığımız bölgede sanayinin yoğun olmasının etyolojik açıdan kimyasallarında ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Dil kanseri, infiltratif ve/veya ekzofitik bir lezyon olarak büyüyebilir. Semptomlar arasında dilde iyileşmeyen yara, ağrı (odinofaji, otalji), obstrüktif uyku apnesi, horlama, kanama veya boyun kitlesi olabilir.¹⁰⁶ Başvuru semptomu, dizartri ile birlikte ya da dizartri olmaksızın sıklıkla ağrıdır. Dizartri, ileri tümör evresinde derin kas invazyonu anlamına gelir. Hastaların başvuru süresi ortalama olarak şikâyetlerin başlangıcından 6 ay sonrasındır.^{11, 171} Çalışmamızdaki hastaların başvuru şikâyeti büyük çoğunlukla (%65; n=39) dilde iyileşmeyen yara; ortalama başvuru süresi 1 ay ile 10 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 10 ay olarak hesaplanmıştır. Ağrı şikâyeti olan 3 hastamız (%5) olmuştur. Dizartri şikâyeti ile gelen hastamız olmamıştır. Hastalarımızın %47'sinin tümörü T1-T2 evresinde, yani tümörün dilin derin kaslarına invazyonu olmadan teşhis edilmiştir.

Fakat tümörün dil kökünde yerleştiği durumlarda erken evrede genelde semptom görülmez veya non spesifik şikâyetler görülebilir ve bu nedenle tanıda gecikmeler yaşanabilir.^{11,173} Tümörü dil kökü yerleşimli olan hastalarımızda başvuru şikâyeti sırasıyla

yutma güçlüğü, boyun kitlesi, dilde yara ve kitle olmuş, hastaların başvurusunda tümör evresi iki hastada evre 3 (%18), altı hastada evre 4a (%55) ve bir hastada evre 4c (%9) olarak izlenmiştir. Bu bulgular tümörü dil kökü yerleşimli hastaların geç başvuru yaptığını kanıtlar niteliktedir.

Dil kanserlerinde tümörün %55-70 oranında oral dil yerleşimli olduğu bildirilmiştir. Burda da en sık yerleşim yeri lateral kısımlar ve orta ve posterior 1/3 bileşkedir.^{62,95,172} Çalışmamızdaki hastalarda tümörler, literatür ile uyumlu olarak %85 oranında (n=51) oral dil yerleşimli, %15 oranında (n=9) dil kökü yerleşimli görülmüştür. Bunların da en sık lokalizasyonu dil lateral kısımlar olmuştur.

Dil kökü ve oral dil yerleşimli tümörlerde hastaların sağkalımı her iki yerleşim yerinde benzer oranda (oral dil için %74,5; dil kökü için %77,8) izlenmiştir. Her hastada yeterli takip süresinin olmaması, tümörü dil kökü yerleşimli olgulara kliniğimizde daha agresif cerrahi tedavi ve bilateral boyun diseksiyonu uygulanması bu olgularda sağkalımın daha iyi olmasını açıklayabilir.

Bölgesel nüks (oral dil-%11,1;dil kökü-%88,9) ve lokal nüks oranına da (oral dil-%27,5; dil kökü %22,2) bakılmıştır. Bölgesel nüksün lokalizasyona göre izlenme oranı tümörü dil kökü yerleşimli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı bulunmuştur (p=0,003). Lokal nüks geliştirmesi açısından lokalizasyonlar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Dil malignitelerinin büyük çoğunluğu, yüzde 95'inden fazlası, yassı epitel hücreli karsinomlardır.^{1,2,36,174} YEHK dışı maligniteler (sarkoma, lenfoma, adenoid kistik karsinoma ve melanoma) dil kanserlerinin az bir kısmını oluşturmaktadır.³⁶ Çalışmamıza dahil etmediğimiz, YEHK dışı toplam 6 hasta, kliniğimizde takip ve tedavi edilen dil kanserli olguların %9 oranını oluşturmaktaydı. Bu dağılım genel olarak beklenen oranlarla uyum göstermektedir.

Tümörün köken aldığı dokuya benzerliğinin derecesi ile değerlendirilen özelliğine diferansiasyon adı verilir. Tümörün köken aldığı dokuya benzerliği arttıkça diferansiasyon derecesi de artar. Bu benzerlik azaldıkça diferansiasyon derecesi de azalır ve tümörü tanımak, identifiye etmek zorlaşır.^{175,6} Tümörler Broder sınıflamasına göre iyi, orta ve kötü diferansiye olarak ayrılır.¹¹

Dil kanserleri, genelde, iyi diferansiye kanserler olarak tanımlanır. Oral kavite yassı epitel hücreli kanserlerinin değerlendirildiği 256 vakalık bir seride, diferansiyasyon derecelerine göre, iyi diferansiye %31,2; orta diferansiye % 64,5 ve kötü diferansiye %4,3 vaka bulunmuştur.¹⁷⁹ Sathyan ve ark.'nın yaptığı 147 vakalık oral kavite tümörlerini içeren çalışmada, hastaların %27'de tümör diferansiyonu belirtilmemiştir. Diferansiyonu belirtilen hastaların dağılımı ise iyi diferansiye %35, orta diferansiye %62 ve kötü diferansiye %3 olarak gösterilmiştir. (176) Türkiyede sadece dil kanserlerinin değerlendirildiği 96 olgudan ibaret tez çalışmasında, 77 hastanın postoperatif histopatolojik tanıları değerlendirilmiştir. Bunlardan da %23.4'nün iyi, %44.1'nin orta, %7.8'nin kötü diferansiye yassı epitel hücreli karsinom olduğu görülmüştür. Sayılan yüzdelerin dışındaki hastalar YEHK dışı tümörlerdir (11). Çalışmamızdaki on yedi hastada (%28) iyi diferansiye; on beş hastada (%25) orta; dokuz hastada (%15) kötü diferansiye tümör görülmüştür. %32 hastanın diferansiyasyon derecesi ile ilgili bilgiye ulaşılamamıştır.

Diferansiyasyon derecesinin klinik olarak N0 boyunlarda okkült metastaz oluşturma riskini arttırdığı da bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin, klinik olarak N0 olan 100 dil kanseri hastasının elektif boyun diseksiyonları sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, okkült lenf nodu metastaz oranının diferansiyasyon derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunmuştur. Diferansiyasyon derecesi azaldıkça okkült metastaz gelişme oranı artmıştır.¹⁸⁰

Byers ve ark.'nın¹⁸¹ yaptığı çalışmaya göre, dil kanserli hastalarda lenf nodu metastazı ile tümör diferansiyasyonu arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Tümör diferansiyasyon derecesinin azalması ile boyunda lenf nodu metastazı oluşma riskinin arttığı görülmüştür. Buna uyumlu olarak, çalışmamızdaki hastalarda tümör diferansiyasyon derecesi azaldıkça hastanın başvuru esnasında boyun metastazı izlenme olasılığı anlamlı derecede yüksek görülmüştür. (p=0,008)

Diferansiyasyon derecesinin prognoza etkisine bakıldığında az diferansiye tümörlerin ortalama yaşam süresini azalttığını literatürde belirtilmiştir.^{6,182,183} Benzer şekilde çalışmamızda iyi diferansiye tümörlerde sağkalım yüzdesi % 82,4; orta diferansiye tümörlerde % 66,7; kötü diferansiye tümörlerde % 66,7 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızdaki hastaların lokal nüks oranına baktığımızda iyi diferansiye tümörlerde %23,5, orta diferansiye tümörlerde %26,7; kötü diferansiye tümörlerde ise %44,4 oranında

lokal nükse rastlanmıştır. Bu oranlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>0,05$)

Hastalarımızda tümör diferansiasiyon derecesinin azalması bölgesel nüks ve uzak metastaz gelişmesi riskini istatistiksel olarak anlamlı oranda artırmıştır. (sırasıyla $p=0,023$ ve $p=0,036$)

Dolayısıyla, diferansiasiyon derecesinin operasyon öncesi belirlenmesi tedavinin planlanmasında, klinik N0 boyunlarda elektif diseksiyon kararının verilmesinde, prognoz belirlenmesinde ve hasta takiplerinde faydalı olacağı söylenebilir.

Tümör invazyon derinliğinin baş boyun kanserlerinde metastaz yapma olasılığını araştırmaya yönelik çok sayıda çalışma mevcuttur. İnvazyon derinliği tümörün mukozal yüzeyden başlayıp maksimum derinliğe kadar mesafesidir. Birim olarak, genellikle, milimetre (mm) kullanılır.^{6,184}

2012 yılında Melchers ve ark.¹⁸⁷ 351 oral YEHK olgusunda, invazyon derinliğini bağımsız bir prognostik faktör olarak araştırmak için bir çalışma yapmış ve klinik N0 hastalarda invazyon derinliğini prognostik parametre olarak göstererek, 4 mm olmasının boyun diseksiyonu açısından endikasyon oluşturmasını önermişlerdir.

2012 yılında Aygenc ve Ozdem,¹⁸⁵ dil kanserlerinde T evresi ve tümör derinliğinin birlikte önemli prognostik faktörlerden biri olduğunu göstermiştir.

Garzina-Demo ve ark.¹⁸⁸ 2016'da oral YEHK için opere edilen 525 hastanın parametrelerini ve sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Önceki çalışmalarda standardize edildiği gibi, boyun tedavisine duyulan ihtiyaca karar vermek için tümör invazyon derinliği için 4 mm'lik bir eşik düşünmüşlerdir.

Baş ve boyun kanserleri olan hastalarda prognostik faktörler üzerinde yapılan çalışmalar, evreleme sisteminin değiştirilmesini ve konuyu bir kez ve herkes için açıklığa kavuşturmak için prospektif, randomize bir çalışmaya ihtiyaç duyulmasını önermiştir. Dünyada onkologlar ve patologlar arasında önemli sayıda çalışma ve fikir birliği yapıldıktan sonra, Eylül 2016'da yayınlanan giren Amerikan Kanser Ortak Komitesi-American Joint Committee on Cancer (AJCC) El Kitabı'ndaki en son 8. baskı güncellemesi, Tümör İnvazyon Derinliği (DOI), tümör evrelemede prognostik faktör olarak dahil edilmiştir.¹⁸⁹

Hastalarımızın çok az bir kısmında (n=9; %15) postoperatif histopatolojik raporlarda tümör invazyon derinliği bilgisine ulaşıldı. Bu sebepten, invazyon derinliği açısından istatistiksel değerlendirilme yapılmadı.

Dil kanserlerinin tedavisinde T1-T2 evresindeki tümöre yaklaşım seçenekleri primer cerrahi ve definitif radyasyon tedavisidir. Primer cerrahi RT'ye kıyasla daha az morbiditeye sahiptir ve invazyon derinliği dahil olmak üzere patoloji bilgisi sağlayarak daha ayrıntılı evreleme sağlar. Ayrıca tümör boyutunun 4 cm'den küçük olması oluşacak defektin kabul edilebilir düzeyde olmasına, minimal kozmetik ve fonksiyonel sorunlar oluşturmasına neden olur. Definitif RT, cerrahiye kabul etmeyen, genel sağlık durumu cerrahiye uygun olmayan veya cerrahi rezeksiyonun özellikle ciddi fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanabileceği hastalar için tercih edilir.^{190,191} Çalışmamızdaki T1-T2 evresinde olan tümörlerin tamamına (n=38) transoral cerrahi uygulanarak tümör sağlam sınırlarla başarıyla rezeke edildi. Üç hastaya defektin onarımı için STSG gerekti, diğerleri primer kapatıldı.

Lokal olarak ilerlemiş oral kavite kanserleri, tek başına cerrahi veya definitif RT'yi takiben yüksek rekürrens oranlarına sahip agresif malignitelere dir.²³⁸

Her hasta için optimal cerrahi, RT ve kemoterapi ile ilgili kararlar multidisipliner bir yaklaşım ile yapılmalıdır. Tedavi yönetimi, tedavinin olası fonksiyonel sonuçları ve tedavi ekibinin uzmanlığı dikkate alınarak yapılmalıdır.⁸

Lokal olarak ilerlemiş oral kavite kanserlerinde başlangıç tedavisi olarak cerrahi genellikle önerilmektedir, ancak RT ile cerrahi tedaviyi karşılaştıran veriler sınırlıdır.^{240,25} Çoğu durumda, eş zamanlı rezeksiyon ve rekonstrüksiyon kabul edilebilir fonksiyonel sonuçlarla yapılabilir. RT veya kemoradyoterapi, cerrahiye reddeden, teknik olarak rezeke edilemeyen bir tümöre (örneğin, karotis arter kılıfı, vertebra veya beyin invazyonu nedeniyle), cerrahi ile kabul edilemez bir fonksiyonel sonuca sahip olacak veya tıbbi olarak çalışamaz duruma gelecek hastalara alternatiflerdir. İndüksiyon kemoterapisi bir seçenek olabilir, ama mevcut veriler sağkalım açısından avantaj göstermemektedir. Bu nedenle, indüksiyon kemoterapisinin kullanımı, seçilmiş vakalar ve/veya klinik çalışmalarla sınırlandırılması önerilmektedir.¹⁹⁸

Kliğinimizde ileri evre tümörlere yaklaşım olarak total glossektomi veya hemiglossektomi ile kitlenin tamamının çıkarılması ve oluşan defekt durumuna göre fleplerle onarımı tercih edilmektedir. Hastalara pectoralis major rotasyon flebi, deltopectoralis, fibula, radial ön kol free flep uygulamaları gerekmiştir. Postoperatif defekti uygun olan hastalar primer sütüre edilerek kapatılmıştır. Patolojik olarak yeniden evrelendikten ve prognostik faktörler değerlendirildikten sonra hastalara genellikle adjuvan RT yada kemoradyoterapi uygulanmıştır.

İki hastamıza cerrahi tedavi önerilmemiştir. Bu hastalardan ilkinde tanı anında akciğer metastazı görülmüştür. Diğer hasta ise lokal ilerlemiş tutulumu olan tümörün cerrahi ile uygun sınır sağlanarak çıkarılamayacağı düşünülerek *inoperable* kabul edilmiştir. Bu hastalar primer KRT alması amacıyla onkoloji bölümüne sevk edilmiştir.

Cerrahi yapılan hastalarda pozitif cerrahi sınır kötü prognoza yol açtığı için negatif cerrahi sınırın elde edilmesine çalışmak çok önemlidir. Bunun dışında, 5 mm'den daha az olarak tanımlanan yakın cerrahi sınırlarda kötü prognoz göstergesi olabilmektedir.^{194,195} Buna karşı Zanoni ve ark.¹⁹⁶ yakın tarihli bir çalışmada, daha dar bir sınırın kabul edilebilir olabileceğini öne sürmüştür.

Loree ve ark.¹⁹⁷ pozitif cerrahi sınırların değerlendirilmesini yaptığı 398 hastadan oluşan bir çalışmada, T evresi arttıkça pozitif cerrahi sınır olan hasta yüzdesinin artmasını göstermiştir. Negatif cerrahi sınır olan hastalarda beş yıllık sağkalım %60, pozitif cerrahi sınır olan hastalarda ise %52 bulunmuştur. Ayrıca, lokal nüks oranı pozitif cerrahi sınır olan hastalarda negatife göre 2 kat daha fazladır. Bu oranın operasyon sonrası radyoterapi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında radyoterapi alan hastalarda daha düşük olduğu gözlenmiştir. Erken evre hastalarımızın 4'ünde; ileri ve lokal ileri hastalarımızın 3'ünde postoperatif histopatolojik inceleme raporunda cerrahi sınır 5 mm'den daha yakın izlendi. Bu hastalardan biri önerilen ek tedaviyi kabul etmemiştir. Diğer altı hastaya postoperatif RT verildi. Bu hastaların beşi takiplerine devam etmektedir ve son takiplerinde herhangi metastaz veya nükse rastlanmamıştır. Bir hastada 8 ay sonra boyun rekürrensi gelişmiş ve alınan KRT tedavisine rağmen yanıt alınamamış ve hasta karotis invazyonu nedeniyle kanama sonucu *exitus* olmuştur.

Genel olarak kabul edilen görüş, tümörün T evresinin artmasının prognoz üzerinde negatif etki oluşturmasıdır. Bunun aksini iddia eden bazı yayınlar da vardır. Bu yayınlarda

tümör boyutunun artması ile boyun lenf nodu tutulumu arasında sıkı bir kolerasyon olmadığı bildirilmiştir.^{60,203} T1-T2 evresinde olan hastalarımızın %38,3'ünde; T3-T4 evresinde olan hastalarımızın ise %69,3'ünde boyunda lenf tutulumu izlenmiştir. Bulgularımız literatür ile uyumludur, ve beklenildiği gibi T evresi ile bölgesel yayılımın arttığı görülmüştür.

Oral kavite kanserlerinin prognostik faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada tümör büyüklüğü ve lenf nodu tutulumunun sağkalımı etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, erken T ve lokal ileri T olarak gruplanan hastalarda, beş yıllık sağkalımlar sırasıyla %51 ve %18 olarak hesaplanmıştır.⁶ Yılmaz ve ark.²⁰⁴ yaptığı bir başka çalışmada ise T1-2'de 3 yıllık hastaliksız sağkalım %78,8; T3-4 hastalarda ise %54,5 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda T evrelerine göre sağkalım değerlendirilmesinde T1 evre tümörlerin sağkalım yüzdesi %90,5; T2 %69,2; T3 %66,7; T4 %57,1 olarak hesaplanmıştır. T evresi arttıkça sağkalımın düştüğü gözlenmektedir.

Dil YEHK tedavisinde boyuna yaklaşımda N+ hastalara törapotik boyun diseksiyonu yapılması konusunda fikir birliği mevcuttur. Klinik olarak N0 olan hastalara elektif boyun diseksiyonu gerekip gerekmediği yıllardır süren bir tartışma konusudur.^{86,189,206-209}

Boyun diseksiyonu için cerrahi seçenekler, primer tümörün çıkarılması sırasında elektif boyun diseksiyonu yapmak veya 'bekle ve gör' yaklaşımı izleyip nodal hastalığı tedavi etmek için terapötik boyun diseksiyonu yapmaktır. Elektif boyun diseksiyonu önerenler, nüks oranlarının azaldığını ve daha iyi sağkalım oranları olduğunu göstermiştir.^{186,189,207-211,215,216} Birçok çalışma, özellikle oral dil YEHK'sı olan hastalarda yüksek oranda okkült nodal metastaz olduğunu göstermiştir. Klinik olarak N0 olan hastaların 20%-44%'nün, klinik veya radyolojik inceleme ile saptanamayan gizli metastazları barındırdığı bildirilmiştir.^{186, 207,212-216} Ayrıca, elektif boyun diseksiyonu, patolojik evrelemeye olanak sağlar ve böylece ek tedavi ihtiyacının belirlenmesine yardımcı olur.

Bunlara rağmen, birçok hasta bu tür bir tedaviye ihtiyaç duymayabilir. Gereksiz boyun diseksiyonu sonrası morbidite oluşabilir veya kanser yayılmasına karşı doğal bariyerler ortadan kaldırılabilir.²¹⁷ Boyun diseksiyonu ihtiyacını belirlemede son yıllarda birçok merkezde giderek artan oranlarda sentinal lenf nodu biyopsisi uygulanmakta, işlem sonrası patolojik tutulumu göre boyun diseksiyonu ya da takip kararı verilmektedir. Bunun dışında,

geniş retrospektif bir çalışmada, bir supraomohoid boyun disseksiyonunun (seviye I – III), nüks ve genel sağkalım oranlarında anlamlı farklılık ile ilişkili olmadığını belirtilmiştir.²¹⁸ Boyun disseksiyonu zamanı ortaya çıkabilecek esas morbidite, seviye IIB ve V seviyelerinde meydana gelir.^(219,220) Bu seviyelere selektif yaklaşım morbiditeyi azaltabilir. Yapılan çalışmalarda oral kavite kanserlerinde seviye IIB’da nodal tutulum oranları % 1.8²¹⁹ ve %10 oranında izlenmiştir.²²⁰ Seviye V düzeyindeki tutulum oranları literatürde % 3 ila % 7 arasında değişmiştir.²²¹⁻²²³

Çalışmamızdaki klinik N+ hastaların lokal ileri evre tümörü nedeniyle inop olarak değerlendirilen ve tanı anında akciğer metastazı izlendiği için KRT alması kararıyla medikal onkolojiye devredilmiş iki hasta dışında tamamına eşzamanlı boyun disseksiyonu uygulanmıştır.

Klinik N0 görülen hastalarımızın % 48,5’ne tümör eksizyonu ile eşzamanlı elektif boyun disseksiyonu uygulanmıştır. 14 hastaya seviye I ve V (fonksiyonel) ; 4 hastaya seviye I ve III(supraomohoid) boyun disseksiyonu uygulanmıştır.

Profilaktik boyun disseksiyonu uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında bölgesel nüks gelişme oranı ve uzak metastaz gelişme oranına bakıldığında, hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. ($p>0,005$) Bu sonuçlar kısmen hasta sayısının düşüklüğünden, gruplar arasındaki prognostik faktörler açısından dağılım farklılıklarından ve ileri evre kötü prognostik faktörlerin varlığında ek olarak adjuvan tedavilerin uygulanması nedenleri ile olabilir.

Bu hastaları sağkalım açısından değerlendirdiğimizde boyun disseksiyonu yapılan hastaların sağkalım oranı %68,75; yapılmayanların %94,1 olmuştur. Hastaların ölüm nedenlerine baktığımızda bir hastanın operasyon sonrası takiplerine gelmediği, tanıdan 5 sene sonra vefat ettiği öğrenilmiştir. Bir hastada tanıdan 6 ay sonra lokal nüks ve uzak metastaz gelişmiştir, diğer üç hasta ise farklı sürelerde boyun metastazı ve lokal nüks gelişmiş ve tedavi tamamlanamadan *exitus* olmuşlardır. Bu hastalardan birinde prognozu kötüleştiren faktörlerden postoperatif histopatolojik inceleme raporunda tümör derinliğinin 19 mm; cerrahi sınırın 2 mm; tümör diferansiasyon derecesinin orta ve perinöral invazyon olduğu görülmüştür, diğer hastaların prognozunu kötüleştiren sebeplerden hepsinde ortak

olan tümörlerinin orta derecede diferansiasyon göstermesi ve başvuru anında lokal ileri evre olmaları söylenebilir.

Boyunda lenf nodlarının varlığı oral kavite kanserleri için önemli prognostik faktörlerden biridir.^{225,226} Boyunda tek bir lenf nodunun pozitif olması hasta sağkalımını yaklaşık %50 düşürmektedir.^{225,227} Boyunda metastatik lenf nodunun artışı uzak organ metastaz riskini de arttırmaktadır.²²⁸ Bu yüzden boyun lenf nodlarının değerlendirilmesi ve tedavisi büyük önem taşır.

Oral kavite kanserleri, seviye I'den III'e kadar boyun lenf düğümlerine en yüksek yayılma riskine sahiptir. Seviye I'den III'e kadar nodal hastalık yokken seviye IV veya V'ye sıçrama oranı son derece nadirdir.²⁰⁵ Çalışmamızdaki hastaların başvuru anındaki klinik N evreleri çoğunlukla N0 (%61,7) olarak belirlenmiştir. Boyunda metastatik lenf nodu izlenen hastalarda bu lenf nodları en sık seviye II'de görülmüştür. Bu oran tümörü dil kökünde yerleşmiş hastaları ayrı değerlendirdiğimizde de değişmemiştir. Çalışmamızda N evresi arttıkça uzak organ metastazı; lokal nüks görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı artış görülmemiştir. ($p>0.05$)

Hastalarımızın N evresine göre sağkalım oranı ise şu şekildedir: N0-%81,8; N1-%77,8; N2a-%50; N2b-%75; N2c-%100; N3-%0 olarak bulunmuştur. Ek tedaviler, agresif yaklaşımlar ve vaka sayılarının dağılımındaki dengesizlikler nedeniyle beklenen sonuçlar burada elde edilememiştir.

N2c evresinde olan hasta sayımızın azlığı ($n=2$); bu hastalardan birinin erken T evresinde oluşu, her iki hastada ek hastalığın olmaması ve başarılı cerrahi tedavi %100 oranda sağkalımı açıklar niteliktedir. N3 evresinde iki hasta görülmüş ve bu hastalardan biri primer hastalığından bağımsız, ek hastalık nedeniyle *exitus* olmuştur. Diğerinin başvuru anında uzak organ metastazı izlenmiş olup primer KRT tedavisi planlanmış ve tedavi tamamlanmadan *exitus* olmuştur.

Özellikle artmış rekürrens riski ile ilişkili faktörler arasında ekstranodal yayılım, pozitif rezeksiyon sınırları, N2 veya N3 nodal hastalık, perinöral invazyon ve vasküler invazyon bulunur. Lokal ve bölesel nüks oluşmasındaki risk faktörlerinden en sık tartışılanı perinöral ve perivasküler invazyonlardır. Perinöral invazyonun lokal rekürrensi etkileyip etkilemediği aslında tam olarak belli değildir.²²⁹⁻²³³ Bunların oluşunun lokal rekürrensi

arttırdığını savunan çalışmalar vardır.^{185,233-237} Diğer çalışmalarda perinöral invazyonla lokal nüks arasında ilişki olmadığı görülmüştür.^{96,103} Boyundaki metastatik lenf nodunun ekstrakapsüler yayılım yapması da prognoz üzerinde negatif etki yapar.²³⁴

Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında lokal ve bölgesel nüksler en erken 2 ay en geç 10 yıl sonra; %37 dilde, %26 boyunda, %37 dil ve boyunda tespit edilmiştir.¹¹ Bizim hastalarımızın 21 hastada operasyon sonrası lokal ve bölgesel nüks izlenmiştir. Bu hastalardan 16'sında lokal nüks, 11'inde bölgesel nüks izlenmiştir. Altı hastada lokal nüks ve bölgesel nüks izlenmiştir. Bu hastaların 4'ünde perinöral invazyon izlenmiştir.

Ağız boşluğu tümörleri sıklıkla lokal invazyon, doku tahribatı ve lenf nodu metastazları ile karşımıza çıkarlar, fakat sıklıkla uzak metastazlara sahip değildirler.^{7, 206}

Hicks ve ark.²³⁹ yaptığı bir çalışmada, uzak metastaz oranı %4, ortalama metastaz süresi 3-127 ay olarak bildirilmiştir. Uzak metastaz hastalarımızın % 15'inde (n=9) görüldü, ortalama metastaz süresi 1-14 ay arasında değişmiştir. Bunlar akciğer ve karaciğer metastazları olarak izlendi.

Dünya çapında, baş ve boyun kanseri, yılda 550.000'den fazla vaka ve 380.000 ölüme neden olmaktadır.²²⁴ Oral kanser dünyada en yaygın 15. ölüm nedenidir.¹⁵¹

T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünün yayınladığı Türkiye kanser istatistikleri verilerine göre 2015 yılında toplam 87451 ölüm vakasının 1502'si (%1,7) ağız kanseri nedeniyle olmuştur.¹⁹⁹

Sekonder primer tümörler, baş boyun YEHL hastalarının 2. en sık ölüm sebebini oluşturur.^{121,122,123} Çalışmamızda ölen hasta sayısı 16 olmuştur (%26,7). Bunlardan dil kanseri nedeniyle ölen hasta sayısı 12; sekonder primer tümörü nedeniyle ölen hasta sayısı 1; onkolojik olmayan sebeplerden ölen hasta sayısı 3 olmuştur. Dil kanseri nedeniyle ölen hastaların ölüm sebepleri lokal ve bölgesel nüksler, yapılan tedaviye tümörün dirençli oluşu veya genel durum bozukluğu sebebiyle radyoterapi veya kemoterapinin devam ettirilmemesi veya hastaların tedaviyi kendi istekleriyle yarım bırakmaları olmuştur. Bunun sonucunda gelişen karotis invazyonu nedeniyle boyundan abondan kanama, perikardiyal efüzyon sonrası kardiyak arrest veya akciğer metastazı nedeniyle solunum arresti hastaların ölüm nedenleri arasındadır.



6. Sonuç ve öneriler:

Dil kanserleri büyük çoğunlukla, orta yaş ve üzeri sigara kullanan erkeklerde görülür. Alkol kullanan hasta sayısı ile kanser gelişen hasta sayısı arasında ilişkili görülmemiştir. Etyolojik olarak, daha detaylı araştırmalar, özellikle, sigara ve alkol dışındaki etkenlerin de araştırılması gerekmektedir.

Hastaların başvuru şikâyeti büyük çoğunlukla dilde iyileşmeyen yara; ortalama başvuru süresi 10 ay; bu süre 1 ay ile 10 yıl arasında değişmektedir. En sık yerleşim yeri dil ön 2/3 kısım, yani oral dildir. Tümörü dil kökü yerleşimli olan hastalarda başvuru genellikle, daha geç evrelerde ve başvuru şikâyetleri yutma güçlüğü, boyun kitlesi olabilmektedir.

Hastaların başvurudaki T evresi arttıkça, sağkalımın düştüğü gözlemlendi. Kliniğe başvuran hastaların tam kulak burun boğaz fizik muayenesi dikkatlice yapılmalı, dilde ve ağız içindeki yaraların oluşma zamanı sorgulanmalı, dil kökü bakışı mutlaka yapılmalı, prekanseröz lezyonlar ve malign lezyonlar açısından incelenmelidir. Bu yönde diş hekimlerinin ve pratisyen hekimlerin de şüpheli yaklaşımı; hastaların da bu konuda bilinçlendirilmesi önemlidir.

Dil kanserlerinin büyük çoğunluğunu yassı epitel hücreli karsinomlar oluşturmaktadır. Dil kökü ve oral dil yerleşimli tümörlerde hastaların sağkalımı, boyun metastazı ve nüks oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Tümör diferansiyasyon derecesi azaldıkça hastanın başvuru esnasında boyun metastazı izlenme olasılığı artmaktadır. Tümör diferansiyasyon derecesinin azalması ile boyun rekürrensi ve uzak metastaz gelişme oranı da artmaktadır. Tümör diferansiyasyonunun preoperatif belirlenmesinin tedavi planlanması, elektif boyun diseksiyonu yaklaşımı, hasta takipleri ve prognoz açısından önemli olduğunu vurgulamak gerekir.

Klinik N0 görülen hastalardan profilaktik boyun diseksiyonu uygulanan hastalar arasında gizli metastaza rastlanmamıştır. Profilaktik boyun diseksiyonu uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında boyun metastazı gelişme oranı, lokal nüks oranı ve uzak metastaz gelişme oranına bakıldığında, hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu konudaki çelişki halen devam etmekte olup daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ölüm nedenleri onkolojik olmayan nedenler dışında primer hastalığa bağlı ve sekonder primer tümör olmuştur. Primer hastalığa bağlı ölen hastalarda ölüm nedeni lokal ve bölgesel nüksler ve hastaların tedaviyi yarım bırakmaları olmuştur. Bu yüzden yakın takipler ve hasta bilgilendirilmesi bu açıdan çok önemlidir.



7. Özet

Kliniğimizde takip ve tedavi edilen dil kanserli olguların retrospektif incelenmesi

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda kliniğimizde tedavi edilen dil kanserli olguların demografik bilgileri, etyolojik açıdan önemli olabilecek faktörler, histopatolojik veriler, tedavi seçenekleri ve postoperatif takip süreçleri incelenerek, sağkalım üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve literatür verileriyle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'nda 2007-2018 yılları arasında dil kanseri nedeniyle tedavi edilen ve histopatolojik sonucu yassı epitel hücreli karsinom olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın yaş ortalaması 58,9, erkek kadın oranı 2/1 olarak tespit edilmiştir. Hastaların %85'inde tümör oral dilde, %15'de dil kökünde yerleşimli idi. Hastaların %96,7'sine tümör boyut ve yerleşimine göre transoral yaklaşımla parsiyel glossektomi, hemiglossektomi veya total glossektomi uygulanmıştır. En sık boyun metastazı seviye II'de görülmüştür. %35 hastada operasyon sonrası lokal ve bölgesel nüks izlenmiştir. %15 hastada uzak organ metastazı izlenmiştir.

Sonuç: Dil kanserlerinin büyük çoğunluğunu yassı epitel hücreli karsinomlar oluşturmaktadır. Hastaların başvuru evresi arttıkça, sağkalımın düştüğü gözlenmiştir. Tümör diferansiyasyon derecesi azaldıkça hastanın başvuru esnasında boyun metastazı, boyun rekürrensi ve uzak metastaz gelişme oranı da artmaktadır. Tümör diferansiyasyonunun preoperatif belirlenmesinin tedavi planlanması, elektif boyun diseksiyonu yaklaşımı, hasta takipleri ve prognoz açısından önemli yere sahiptir. Klinik N0 görülen hastalara boyun diseksiyonu yapılması konusundaki çelişki devam etmektedir. Primer hastalığa bağlı ölen hastalarda ölüm nedeni lokorejyonel nüksler ve hastaların tedaviyi yarım bırakmaları olmuştur.

Anahtar kelimeler: dil kanseri, tümör diferansiyasyonu, prognostik faktörler, yassı epitel hücreli karsinom

8. İngilizce Özet (*Abstract*)

Retrospective analysis of patients with tongue cancer have been followed and treated in our clinic

Background and Objectives: The aim of this study was to evaluate the demographic information of patients with tongue cancer have been treated in our clinic, to evaluate the etiologic factors, histopathological data, treatment options and postoperative follow-up processes, to evaluate their effects on survival and to compare them with the literature data.

Materials and Methods: Tongue cancer patients with histopatology result of squamous cell carcinoma who have been treated in Kocaeli University Faculty of Medicine , Department of Otorinolaryngology, between 2007-2018 were included in the study.

Results: The mean age of the 60 patients included in the study was 58.9, and male/female ratio was 2/1. In 85% of the patients, the tumor was located in the oral tongue and 15% in the tongue root. 96.7% of the patients underwent partial glossectomy, hemiglossectomy or total glossectomy with transoral approach according to tumor size and location. The most common neck metastasis was seen at level 2. Local and regional recurrence was observed in 35% of the patients. Distant organ metastasis was observed in 15% of the patients.

Conclusion: The majority of tongue cancers are squamous cell carcinomas. Survival was observed to decrease as the additionally T-phase increased cases. As the degree of tumor differentiation decreases, the rate of neck metastasis, neck recurrence and distant metastasis development is increased during admission. Preoperative management of tumor differentiation has an important role in the treatment planning, elective neck dissection approach, patient follow-up and prognosis. There is still controversy about neck dissection in patients with clinical N0. In the patients who died due to primary disease, the cause of death was locoregional recurrences and the patients discontinued the treatment.

Key words: tongue cancer, tumor differentiation, prognostic factors, squamous cell carcinoma

9.Kaynaklar

1. Lam L, Logan RM, Luke C. Epidemiological analysis of tongue cancer in South Australia for the 24-year period, 1977-2001. Aust Dent J. 2006 Mar;51(1):16-22.
2. Liewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people--a comprehensive literature review. Oral Oncol. 2001 Jul;37(5):401-18.
3. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncol. 2009 Apr-May;45(4-5):309-16.
4. Aygenç E, Özdem C. Dil Yassı Hücreli Kanserlerinde Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız: Prospektif Çalışma. KBB-Forum 2002; 1(4).
5. Machado J, Reis PP, Zhang T ve ark. Low prevalence of human papillomavirus in oral cavity carcinomas. Head Neck Oncol. 2010 Mar 12;2:6.
6. Haksever M. Oral Kavite Kanserlerinde Evreleme, Prognostik Faktörler ve Evreleme Sistemi Üzerine Değerlendirmeler. Kocatepe Medical Journal. 2013 Mayıs;14: 109-117.
7. Gross ND, Lee NY, Okuno S, Shyam SD Rao. Treatment of stage I and II (early) head and neck cancer: The oral cavity. In: Up To Date [online]. updated: Jun 04, 2018.
8. LEE NY, Gross ND, Okuno S, Shyam SD Rao. Treatment of locoregionally advanced (stage III and IV) head and neck cancer: The oral cavity. In: Up To Date [online]. updated: Feb 26, 2018.
9. Chan Y, Goddard JC. The Oral Cavity, Pharynx, and Esophagus . K LEE's Essential Otolaryngology. 11. basım. McGraw-Hill; 2016:564-584.
10. Tuncel Ü. Oral kavite ve hastalıkları. Önerci M, Korkmaz H. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi ve Hastalıkları, 1. basım. Ankara, 2018:125-147
11. Kubat G. 2000-2013 yılları arasında kliniğimizde takip ve tedavi edilen dil kanserli hastalardan elde edilen sonuçlar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi. 2013.
12. Kuru FD. Kliniğimizde cerrahi tedavi uygulanan oral kanserli olguların retrospektif incelenmesi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi. 2011.

13. Shah JP, Patel SG, Singh B. Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology, 4. Basım. Philadelphia, 2012:232-233
14. Lowry LD, Onart S. Anatomy and Physiology of the Oral Cavity and Pharynx. Snow JB, Ballenger JJ. Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 18. Basım. Spain. 2003:1009-1019
15. Scholes M, Ramakrishnan V. ENT Secrets. 1. Basım. 2016:5-20.
16. Brägelmann J, Dagogo-Jack I, El Dinali M ve ark. Oral cavity tumors in younger patients show a poor prognosis and do not contain viral RNA. Oral Oncol. 2013 Jun;49(6):525-33.
17. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55(2):74-108.
18. Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. Clin Cancer Res 2009;15(22):6758-62.
19. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol 2017; 3:524.
20. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017; 67:7.
21. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. Eur J Cancer 2015; 51:2130.
22. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer 2013; 132:1133.
23. Lambert R, Sauvaget C, de Camargo Cancela M, Sankaranarayanan R. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; 23:633.
24. Koç C (editör). Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi. 1nci Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 953-64.

25. Turner SL, Slevin NJ, Gupta NK, Swindell R. Radical external beam radiotherapy for 333 squamous carcinomas of the oral cavity--evaluation of late morbidity and a watch policy for the clinically negative neck. *Radiother Oncol* 1996; 41:21.
26. Bachar G, Hod R, Goldstein DP, Irish JC, Gullane PJ, Brown D, et al. Outcome of oral tongue squamous cell carcinoma in patients with and without known risk factors. *Oral Oncol* 2011;47:45–50.
27. Listl S, Jansen L, Stenzinger A, Freier K, Emrich K, Holleczeck B, et al. Survival of patients with oral cavity cancer in Germany. *PLoS One* 2013;8:e53415.
28. Majchrzak E, Szybiak B, Wegner A, Pienkowski P, Pazdrowski J, Luczewski L, et al. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a review of the literature. *Radiol Oncol* 2014;48:1–10.
29. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011. *CA Cancer J Clin* 2011;61:212–36.
30. Ng JH, Iyer NG, Tan M-H, Edgren G. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head Neck* 2017;39:297–304.
31. Patel SC, Carpenter WR, Tyree S, Couch ME, Weissler M, Hackman T, et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. *J Clin Oncol* 2011;29:1488–94.
32. Brown LM, Check DP, Devesa SS. Oral cavity and pharynx cancer incidence trends by subsite in the United States: Changing gender patterns. *J Oncol* 2012;2012:1–10.
33. Saba NF, Goodman M, Ward K, Flowers C, Ramalingam S, Owonikoko T, et al. Gender and ethnic disparities in incidence and survival of squamous cell carcinoma of the oral tongue, base of tongue, and tonsils: A surveillance, epidemiology and end results program-based analysis. *Oncology* 2011;81:12–20.
34. Müller S, Pan Y, Li R, Chi AC. Changing trends in oral squamous cell carcinoma with particular reference to young patients: 1971-2006. The Emory university experience. *Head Neck Pathol* 2008;2:60–6.

35. Farquhar DR, Tanner AM, Masood MM ve ark. Oral tongue carcinoma among young patients: An analysis of risk factors and survival. *Oral Oncol.* 2018 Sep;84:7-11.
36. Zini A, Czerninski R, Sgan-Cohen HD. Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites. *J Oral Pathol Med.* 2010 Apr;39(4):299-305
37. Wein RO, Weber RS. Malignant Neoplasms of the oral cavity. Flint PW, Haughey BH, Lund W ve ark. *Cummings Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 6. basım. Philadelphia. 2015:1359-1387
38. Annertz K, Anderson H, Biörklund A, Möller T, Kantola S, Mork J, Olsen JH, Wennerberg J. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. *Int J Cancer* 101: 95-99, 2002.
39. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya K.A.A.S. Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in Southern England. *J Oral Pathol Med* 33: 525-532, 2004.
40. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case control study. *Oral Oncol* 35:360-367, 2004.
41. 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. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 44-51, 2000.
42. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol* 2013; 178:679.
43. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48:3282.
44. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 1994; 21:281.
45. Tan EH, Adelstein DJ, Droughton ML, et al. Squamous cell head and neck cancer in nonsmokers. *Am J Clin Oncol* 1997; 20:146.

46. Wyss AB, Hashibe M, Lee YA, et al. Smokeless Tobacco Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis of US Studies in the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol* 2016.
47. Firth NA. Marijuana use and oral cancer: a review. *Oral Oncol* 1997; 33:398.
48. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:1071.
49. Aldington S, Harwood M, Cox B, et al. Cannabis use and cancer of the head and neck: case-control study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138:374.
50. Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, et al. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1829.
51. Kato I, Nomura AM. Alcohol in the aetiology of upper aerodigestive tract cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30B:75.
52. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:777.
53. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, et al. Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case-control study in Uruguay. *Oral Oncol* 1998; 34:99.
54. Lewin F, Norell SE, Johansson H, et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* 1998; 82:1367.
55. Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, et al. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *Lancet Oncol* 2009; 10:173.
56. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007 May 16;99(10):777-89.

57. Franceschi S , Talamini R , Barra S , Baron AE , Negri E , Bidoli E , et al . Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy . *Cancer Res* 1990 ; 50 : 6502 – 7 .
58. Herrero R , Castellsague X , Pawlita M , Lissowska J , Kee F , Balaram P , et al . Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study . *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 1772 – 83 .
59. Koch WM , McQuone S . Clinical and molecular aspects of squamous cell carcinoma of the head and neck in the nonsmoker and nondrinker . *Curr Opin Oncol* 1997 ; 9 : 257 – 61.
60. Moore C, Kuhns JG, Greenberg RA. Thickness as prognostic aid in upper aerodigestive tract cancer. *Arch Surg* 1986;121(12):1410-4.
61. King GN, Healy CM, Glover MT, et al. Increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 1995; 332:1052.
62. Bomford CK, Kunkler IH. *Walter and Miller's Textbook of Radiotherapy: Radiation Physics, Therapy, and Oncology*: Churchill Livingstone; 1993.
63. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012; 307:693.
64. Stenson KM. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. In: *Up To Date* [online]. updated: Jan 30, 2018.
65. Cruz I, Van den Brule AJ, Steenbergen RD, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinomas, premalignant lesions and normal mucosa--a study using the polymerase chain reaction. *Oral Oncol* 1997; 33:182.
66. Kobayashi I, Shima K, Saito I, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma. *J Pathol* 1999; 189:34.
67. Cruz I, Van Den Brule AJ, Brink AA, et al. No direct role for Epstein-Barr virus in oral carcinogenesis: a study at the DNA, RNA and protein levels. *Int J Cancer* 2000; 86:356.
68. Goldenberg D, Benoit NE, Begum S, et al. Epstein-Barr virus in head and neck cancer assessed by quantitative polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 2004; 114:1027.

69. Das CM, Schantz SP, Shillitoe EJ. Antibody to a mutagenic peptide of herpes simplex virus in young adult patients with cancer of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75:610.
70. Schneider AB, Lubin J, Ron E, et al. Salivary gland tumors after childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck: dose-response relationships. *Radiat Res* 1998; 149:625.
71. Miyahara H, Sato T, Yoshino K. Radiation-induced cancers of the head and neck region. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998; 533:60.
72. Van der Laan BF, Baris G, Gregor RT, et al. Radiation-induced tumours of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1995; 109:346.
73. Sale KA, Wallace DI, Girod DA, Tsue TT. Radiation-induced malignancy of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131:643
74. Whatley WS, Thompson JW, Rao B. Salivary gland tumors in survivors of childhood cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134:385.
75. Kang HK. Feasibility of an epidemiologic study of submariners who received radium irradiation treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 115:433.
76. Freedman ND, Park Y, Subar AF, et al. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Int J Cancer* 2008; 122:2330.
77. Boeing H, Dietrich T, Hoffmann K, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study. *Cancer Causes Control* 2006; 17:957.
78. Chen PC, Pan CC, Kuo C, Lin CP. Risk of oral nonmalignant lesions associated with Human papillomavirus infection, betel quid chewing, and cigarette smoking in Taiwan: an integrated molecular and epidemiologic study. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 Jan;130(1):57-61
79. Zain RB. Cultural and dietary risk factors of oral cancer and precancer--a brief overview. *Oral Oncol*. 2001 Apr;37(3):205-10.
80. Zheng T, Boyle P, Willet WC, Hu H, Dan J, Evstifeeva TV, Niu S, Macmahon B. A case-control study of oral cancer in Beijing, People's Republic of China. Associations with nutrient intakes, foods and food groups. *Eur J Cancer B oral Oncol*. 1993 JAN;29 b(1):45-55.

81. Lacko M, Braakhuis BJ, Sturgis EM, et al. Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89:38.
82. Boffetta P, Hayes RB, Sartori S, et al. Mouthwash use and cancer of the head and neck: a pooled analysis from the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Eur J Cancer Prev* 2016; 25:344.
83. Bektaş K. Pral Sküamöz hücreli karsinoma hastalarında l-myc gen polimorfizminin araştırılması. Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi.2006.
84. Rabinovics N, Mizrachi A, Hadar T, et al. Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head Neck* 2014; 36:181
85. Jessner W, Vogelsang H, Püspök A, Ferenci P, Gangl A, Novacek G, et al. Plummer-Vinson syndrome associated with celiac disease and complicated by postericoid carcinoma and carcinoma of the tongue. *Am J Gastroenterol* 2003;98(5):1208-9.
86. Greer RO. Pathology of malignant and premalignant oral epithelial lesions. *Otolaryngol Clin North Am* 2006; 39: 249-275.
87. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 2009; 45: 317-323.
88. Gillenwater AM, Vigneswaran N, Fatani H, et al. Proliferative verrucous leukoplakia (PVL): a review of an elusive pathologic entity! *Adv Anat Pathol* 2013; 20:416.
89. Bagan J, Scully C, Jimenez Y, Martorell M. Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. *Oral Dis* 2010; 16:328.
90. Pentenero M, Meleti M, Vescovi P, Gandolfo S. Oral proliferative verrucous leucoplakia: are there particular features for such an ambiguous entity? A systematic review. *Br J Dermatol* 2014; 170:1039.
91. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol* 2010; 46: 423-425.
92. Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia--a review. *Oral Oncol* 2005; 41: 551-561

93. Yardımcı G, Kutlubay Z, Engin B, Tuzun Y. Precancerous lesions of oral mucosa. *World J Clin Cases* 2014 December 16; 2(12): 866-872.
94. Arakeri G, Brennan PA. Oral submucous fibrosis: an overview of the aetiology, pathogenesis, classification, and principles of management. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013; 51: 587-593
95. 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.
96. Magnano M, Bongioannini G, Lerda W ve ark. Lymphnode metastasis in head and neck squamous cells carcinoma: Multivariate analysis of prognostic variables. *J Exp Clin Cancer Res.* 1999;18(1):79-83.
97. Başerer. Oral kavite kanserleri. İn: Engin K, Erişen L, ed. *Baş Boyun Kanserleri, Nobel Tıp Kitabevi,2003,22.237-270.*
98. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1995;32(1):1-21.
99. Rizzardi C, Frezzini C, Maglione M, Tireli G, Mauro M. A look at the biology of spindle cell squamous carcinoma of the oral cavity: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:264-268
100. Katase N, Tamamura R, Gunduz M, Murakami J, Asaumi J, Tsukamoto G, et al. A spindle cell carcinoma presenting with osseous metaplasia in the gingiva: a case report with immunohistochemical analysis. *Head Face Med* 2008;4:28.
101. Leventon GS, Evans HL. Sarcomatoid squamous cell carcinoma of the mucous membranes of the head and neck: a clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1981;48:994-1003.
102. Kriskovich MD, Harnsberger HR, Haller JR. Spindle cell carcinoma of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:436-8.
103. Liao CT, Chang JT, Wang HM, et al. Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(3):915-922.
104. Crissman JD, Kessiss T, Shah KV ve ark. Squamous papillary neoplasia of the adult upper aerodigestive tract. *Hum Pathol* 1988;19:1387-96.

105. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B et al. Head and Neck Cancers—Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *Ca Cancer J Clin* 2017;67:122–137
106. Poon CS, Stenson KM. Overview of the diagnosis and staging of head and neck cancer. In: *Up To Date* [online]. updated: Nov 14, 2017.
107. Albert JM. Radiation risk from CT: implications for cancer screening. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201:W81.
108. Weissman JL, Akindele R. Current imaging techniques for head and neck tumors. *Oncology (Williston Park)* 1999; 13:697
109. Merritt RM, Williams MF, James TH, Porubsky ES. Detection of cervical metastasis. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123:149.
110. Sakata K, Hareyama M, Tamakawa M, et al. Prognostic factors of nasopharynx tumors investigated by MR imaging and the value of MR imaging in the newly published TNM staging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:273.
111. Kuno H, Onaya H, Iwata R, et al. Evaluation of cartilage invasion by laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma with dual-energy CT. *Radiology* 2012; 265:488.
112. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site (Accessed on September 12, 2016).
113. Johansen J, Buus S, Loft A, et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. *Head Neck* 2008; 30:471.
114. Escott EJ. Role of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in head and neck cancer. *Radiol Clin North Am* 2013; 51:881.
115. Xu G, Li J, Zuo X, Li C. Comparison of whole body positron emission tomography (PET)/PET-computed tomography and conventional anatomic imaging for detecting distant malignancies in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2012; 122:1974.

116. Stuckensen T, Kovács AF, Adams S, Baum RP. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. *J Craniomaxillofac Surg* 2000; 28:319.
117. Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M, Schmid S. Is there a role for positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in the initial staging of nodal negative oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2002; 24:345.
118. Wensing BM, Vogel WV, Marres HA, et al. FDG-PET in the clinically negative neck in oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2006; 116:809.
119. Ng SH, Yen TC, Chang JT, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J Clin Oncol* 2006; 24:4371.
120. Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 2001; 92:3030.
121. Baxi SS, Pinheiro LC, Patil SM, et al. Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer. *Cancer* 2014; 120:1507.
122. Sturgis EM, Miller RH. Second primary malignancies in the head and neck cancer patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104:946.
123. León X, Del Prado Venegas M, Orús C, et al. Metachronous second primary tumours in the aerodigestive tract in patients with early stage head and neck squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262:905.
124. Ellis MA, Graboyes EM, Wahlquist AE, et al. Primary Surgery vs Radiotherapy for Early Stage Oral Cavity Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 158:649.
125. Sykes AJ, Allan E, Irwin C. Squamous cell carcinoma of the lip: the role of electron treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8:384.
126. de Visscher JG, Grond AJ, Botke G, van der Waal I. Results of radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vermilion border of the lower lip. A retrospective analysis of 108 patients. *Radiother Oncol* 1996; 39:9.

127. Boudreaux BA, Rosenthal EL, Magnuson JS, et al. Robot-assisted surgery for upper aerodigestive tract neoplasms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135:397.
128. Eckel HE, Volling P, Pototschnig C, et al. Transoral laser resection with staged discontinuous neck dissection for oral cavity and oropharynx squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1995; 105:53.
129. 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.
130. Bradley PJ, MacLennan K, Brakenhoff RH, Leemans CR. Status of primary tumour surgical margins in squamous head and neck cancer: prognostic implications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15:74.
131. Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M. Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Head Neck* 2005; 27:1080.
132. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, et al. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer* 2009; 115:1489.
133. Byers RM, Weber RS, Andrews T, et al. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 1997; 19:14.
134. Dias FL, Lima RA, Kligerman J, et al. Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue and the floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134:460.
135. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Elective management of the neck in oral cavity squamous carcinoma: current concepts supported by prospective studies. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009; 47:5.
136. De Cicco C, Trifirò G, Calabrese L, et al. Lymphatic mapping to tailor selective lymphadenectomy in cN0 tongue carcinoma: beyond the sentinel node concept. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:900.
137. Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE, et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell

- carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1395.
138. Thompson CF, St John MA, Lawson G, et al. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270:2115.
139. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51:2777.
140. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, et al. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. *Laryngoscope* 2002; 112:616.
141. Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. Carcinoma of the oral tongue: a comparison of results and complications of treatment with radiotherapy and/or surgery. *Head Neck* 1994; 16:358.
142. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf (Accessed on February 20, 2018).
143. Capote A, Escorial V, Muñoz-Guerra MF, Rodríguez-Campo FJ, Gamallo C, Naval L. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma-- does it influence recurrence and survival? *Head Neck*. 2007 Jan;29(1):3-11
144. Koch, WM, Stafford, et al. Cancer of the oral cavity.. In: *Head and neck cancer: a multidisciplinary approach.*, 3rd ed, Harrison, LB, Sessions, RB, Hong, WK (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009. p.250.
145. Gomez DR, Zhung JE, Gomez J, et al. Intensity-modulated radiotherapy in postoperative treatment of oral cavity cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:1096.
146. Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, Colangelo LA. Speech and swallowing in irradiated and nonirradiated postsurgical oral cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118:616.
147. Oh HK, Chambers MS, Martin JW, et al. Osteoradionecrosis of the mandible: treatment outcomes and factors influencing the progress of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67:1378.

148. Curtis DA, Plesh O, Miller AJ, et al. A comparison of masticatory function in patients with or without reconstruction of the mandible. *Head Neck* 1997; 19:287.
149. Urken ML, Buchbinder D, Weinberg H, et al. Functional evaluation following microvascular oromandibular reconstruction of the oral cancer patient: a comparative study of reconstructed and nonreconstructed patients. *Laryngoscope* 1991; 101:935.
150. Frank DK, Sessions RB. Management of the neck: Surgery. In: *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*, 3rd, Harrison LB, Sessions RB, Hong WK (Eds), Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia 2009. p.181.
151. Candia J, Fernández A, Somarriva C, Horna-Campos O. Mortalidad por cáncer oral en Chile, 2002-2012. *Rev Med Chile* 2018; 146: 487-493
152. Liao CT, Chang JT, Wang HM, et al. Survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity: differences between pT4 N0 and other stage IVA categories. *Cancer* 2007; 110:564.
153. Shah JP, Cendon RA, Farr HW, Strong EW. Carcinoma of the oral cavity. factors affecting treatment failure at the primary site and neck. *Am J Surg* 1976; 132:504.
154. Gil Z, Carlson DL, Boyle JO, et al. Lymph node density is a significant predictor of outcome in patients with oral cancer. *Cancer* 2009; 115:5700.
155. Gross ND, Patel SG, Carvalho AL, et al. Nomogram for deciding adjuvant treatment after surgery for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2008; 30:1352.
156. Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 2001; 92:3030.
157. Corry J, Peters LJ, Rischin D. Impact of center size and experience on outcomes in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:138.
158. Boero IJ, Paravati AJ, Xu B, et al. Importance of Radiation Oncologist Experience Among Patients With Head-and-Neck Cancer Treated With Intensity-Modulated Radiation Therapy. *J Clin Oncol* 2016; 34:684.

159. Ng JH, Iyer NG, Tan MH, Edgren G. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head Neck*. 2017 Feb;39(2):297-304.
160. Paderno A, Morello R, Piazza C. Tongue carcinoma in young adults: a review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2018;38:175-180
161. Harris SL, Kimple RJ, Hayes DN, Couch ME, Rosenman JG. Never-smokers, never-drinkers: unique clinical subgroup of young patients with head and neck squamous cell cancers. *Head Neck*. 2010 Apr;32(4):499-503.
162. Hussein AA, Helder MN, de Visscher JG ve ark. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2017 Sep;82:115-127.
163. Midilli R, Midilli R, Akyıldız S, Yavuzer A, Aydemir B, Öğüt F. Araştırma oral kanserli 231 hastanın epidemiyolojik özelliklerinin retrospektif analizi. *KBB-Forum* 2005;4(1) www.KBB-Forum.net
164. Karagöz G, Kayhan KB, Metin ZB, Keskin Y, Ünür M. Dil kanserleri: 91 olgunun değerlendirilmesi. *GÜ Diş Hek Fak Derg* 29(1): 1-6, 2012
165. Blanchard P, Belkhir F, Temam S ve ark. Outcomes and prognostic factors for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults: a single-institution case-matched analysis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2017;274:1683–90.
166. Hilly O, Shkedy Y, Hod R, Soudry E, Mizrachi A, Hamzany Y et al (2013) Carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: comparison with patients older than 60 years. *Oral Oncol* 49:987–990.
167. Blanchard P, Belkhir F, Temam S. Outcomes and prognostic factors for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults: a single-institution case-matched analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Mar;274(3):1683-1690.
168. Wight AJ, Ogden GR. Possible mechanisms by which alcohol may influence the development of oral cancer--a review. *Oral Oncol*. 1998 Nov;34(6):441-7
169. Lim YC, Koo BS, Lee JS, Choi EC. Level V lymph node dissection in oral and oropharyngeal carcinoma patients with clinically node-positive neck: is it absolutely necessary? *Laryngoscope*. 2006 Jul;116(7):1232-5.

170. Bandeira CM, de Almeida AA, Carta CFL. Tobacco influence in heavy metals levels in head and neck cancer cases. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018 Sep;25(27):27650-27656.
171. 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 Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 Nov;98(5):546-52.
172. Goldenberg D, Ardekian L, Rachmiel A, Peled M, Joachims HZ, Laufer D. Carcinoma of the dorsum of the tongue. *Head Neck*. 2000 Mar;22(2):190-4.
173. Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1995;45(6):328-51.
174. Annertz K, Andersen H, Björklund A ve ark. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. *Int. J. Cancer*: 101, 95–99 (2002)
175. Engin K, Erişen L (editör). *Baş-boyun kanserleri*. 1inci Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2003:235-70.
176. Sathyan KM, Sailasree R, Jayasurya R. Carcinoma of tongue and the buccal mucosa represent different biological subentities of the oral carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132(9):601-9.
177. Cummings WC, Flint WP, Harker AL. *Otolaryngology head and neck surgery*. 4th Edition, Philadelphia Pennsylvania: Elsevier Mosby, 2005:1578-638.
178. Chen YK, Huang HC, Lin LM. Primary oral squamous cell carcinoma: an analysis of 703 cases in southern Taiwan. *Oral Oncol* 1999;35(2):173-9.
179. Zhong LP, Zhang CP, Ren GX. Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil Followed by Surgery Versus Up-Front Surgery in Locally Advanced Resectable Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 20;31(6):744-51.
180. Jin WL, Ye WM, Zheng JW. Occult cervical lymph node metastases in 100 consecutive patients with cN0 tongue cancer. *Chin Med J* 2008;121(19):1871-4.

181. 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.
182. Clark JR, Naranjo N, Franklin JH. Established prognostic variables in N0 oral carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135(5):748-53.
183. 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 Oncol* 2007;43(7):656-61.
184. Fukano H, Matsuura H, Hasegawa Y. Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. *Head Neck* 1997;19(3):205-10.
185. Aygünç E, Özdem C. Dil yassı hücreli kanserlerinde tedavi sonuçlarımız. *KBB-forum* 2002;1(4):80-5.
186. Keski-Säntti H, Atula T, Törnwall J, Koivunen P, Mäkitie A. Elective neck treatment versus observation in patients with T1/T2 N0 squamous cell carcinoma of oral tongue. *Oral Oncol*. 2006 Jan;42(1):96-101. Epub 2005 Oct 26.
187. Kheur SM, Routray S. Comment on "Tumour infiltration depth P4 mm is an indication for an elective neck dissection in pT1cN0 oral squamous cell carcinoma" by Melchers et al., *Oral Oncol* 2012;48(4):337-42. *Oral Oncol*. 2012 Jun;48(6):e20-1.
188. Garzino-Demo P, Zavattoni E, Franco P ve ark. Parameters and outcomes in 525 patients operated on for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016 Sep;44(9):1414-21. doi: 10.1016/j.jcms.2016.06.007. Epub 2016 Jun 15.
189. Lydiatt WM, Patel SG O'Sullivan B. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):122-137.
190. Sykes AJ, Allan E, Irwin C. Squamous cell carcinoma of the lip: the role of electron treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8:384.
191. de Visscher JG, Grond AJ, Botke G, van der Waal I. Results of radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vermilion border of the lower lip. A retrospective analysis of 108 patients. *Radiother Oncol* 1996; 39:9.

192. Boudreaux BA, Rosenthal EL, Magnuson JS, et al. Robot-assisted surgery for upper aerodigestive tract neoplasms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135:397.
193. Eckel HE, Volling P, Pototschnig C, et al. Transoral laser resection with staged discontinuous neck dissection for oral cavity and oropharynx squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1995; 105:53.
194. Standards and minimum datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reports on head and neck carcinomas and salivary neoplasms. In: *Royal College of Pathologists Guidelines, 2nd*, Helliwell T, Woolgar JA (Eds), Royal College of Pathologists, London 2005.
195. Bradley PJ, MacLennan K, Brakenhoff RH, Leemans CR. Status of primary tumour surgical margins in squamous head and neck cancer: prognostic implications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15:74.
196. Zanoni DK, Migliacci JC, Xu B, et al. A Proposal to Redefine Close Surgical Margins in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 143:555.
197. Loree TR, Strong EW. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg* 1990;160:410-4.
198. Oliver RJ, Clarkson JE, Conway DI, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD006205.
199. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf
200. Iyer NG, Tan DS, Tan VK, et al. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer* 2015; 121:1599.
201. Chen MM, Colevas AD, Megwalu U, Divi V. Survival benefit of post-operative chemotherapy for intermediate risk advanced stage head and neck cancer differs with patient age. *Oral Oncol.* 2018 Sep;84:71-75.
202. Sabri A. Oropharyngeal reconstruction: current state of the art. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Aug;11(4):251-4.

203. Hiratsuka H, Miyakawa A, Nakamori K, et al. Multivariate analysis of occult lymph node metastasis as a prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1997;80(3):351-6.
204. Yılmaz T, Ünal F, Saraç F. Dil kanseri: 88 hastanın deneyimi. *KBB ve Baş Boyun Dergisi* 1999;7(3):213.
205. Haranadh S, Nandyala R, Bodagala V, Hulikal N: A prospective analysis of prevalence of metastasis in levels IIB and V neck nodes in patients with operable oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 83 (2018) 115–119
206. Hegde P, Roy S, Shetty T, Prasad BR, Shetty U. Tumor Infiltration Depth as a Prognostic Parameter for Nodal Metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Appl Basic Med Res.* 2017 Oct-Dec;7(4):252-257.
207. Yuen AP, Wei WI, Wong YM, Tang KC. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma. *Head Neck.* 1997 Oct;19(7):583-8
208. Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ, et al. Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head Neck* 1999; 21:517.
209. Capote A, Escorial V, Muñoz-Guerra MF, Rodríguez-Campo FJ, Gamallo C, Naval L. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma does it influence recurrence and survival? *Head Neck.* 2007 Jan;29(1):3-11.
210. Huang SF, Kang CJ, Lin CY ve ark. Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer: comparison between observation, supraomohyoid dissection, and extended dissection. *Cancer.* 2008 Mar 1;112(5):1066-75.
211. Huang SF, Chang JT, Liao CT ve ark. The role of elective neck dissection in early stage buccal cancer. *Laryngoscope.* 2015 Jan;125(1):128-33.
212. Sheahan P, O'Keane C, Sheahan JN, O'Dwyer TP. Effect of tumour thickness and other factors on the risk of regional disease and treatment of the N0 neck in early oral squamous carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2003 Oct;28(5):461-71.
213. Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG, Shoaib T, Camilleri IG, Robertson AG. Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients

- with head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2004 Feb;11(2):213-8.
214. Sparano A, Weinstein G, Chalian A, Yodul M, Weber R. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Oct;131(4):472-6.
 215. Kokemueller H, Rana M, Rublack J ve ark. The Hannover experience: surgical treatment of tongue cancer--a clinical retrospective evaluation over a 30 years period. *Head Neck Oncol*. 2011 May 21;3:27.
 216. El-Naaj IA, Leiser Y, Shveis M, Sabo E, Peled M. Incidence of oral cancer occult metastasis and survival of T1-T2N0 oral cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Oct;69(10):2674-9.
 217. Onercl M, Yilmaz T, Gedikoğlu G. Tumor thickness as a predictor of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Jan;122(1):139-42.
 218. Feng –supraomohoid). Feng Z, Li JN, Niu LX, Guo CB. Supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous cell carcinoma: special consideration for skip metastases at level IV or V. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Jun;72(6):1203-11.
 219. Vicente JC, Santamarta TR, Pena I, Villalain L, Fernandez-Valle A, Gonzalez-Garcia M. Relevance of level IIB neck dissection in oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 Sep; 20(5): e547–e553.
 220. Dabholkar JP, Kapre NM. Level IIB Neck Dissection in Oral Cavity Cancers- When Should One Address it..? *Indian J Surg Oncol*. 2016 Sep;7(3):303-6. doi: 10.1007/s13193-015-0461-5. Epub 2015 Sep 16.
 221. Lim YC, Koo BS, Lee JS, Choi EC. Level V lymph node dissection in oral and oropharyngeal carcinoma patients with clinically node-positive neck: is it absolutely necessary? *Laryngoscope*. 2006 Jul;116(7):1232-5.
 222. Shin YS, Koh YW, Kim SH, Choi EC. Selective neck dissection for clinically node-positive oral cavity squamous cell carcinoma. *Yonsei Med J*. 2013 Jan 1;54(1):139-44.
 223. Parikh DG, Chheda YP, Shah SV, Patel AM, Sharma MR. Significance of level v lymph node dissection in clinically node positive oral cavity squamous

- cellcarcinoma and evaluation of potential risk factors for level v lymph node metastasis. *Indian J Surg Oncol.* 2013 Sep;4(3):275-9.
224. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017; 3:524.
225. 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. *Laryngoscope* 2006;116(12):2187-90.
226. Shingaki S, Takada M, Sasai K. Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas. *Am J Surg* 2003;185(3):278-84.
227. Yuasa-Nakagawa K, Shibuya H, Yoshimura R, Miura M, Watanabe H, Kishimoto S, Omura K. Cervical lymph node metastasis from early-stage squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Acta Otolaryngol.* 2013 May;133(5):544-51.
228. Gillies EM, Luna MA. Histologic evaluation of neck dissection specimens. *Otolaryngologic clinics of North America.* 1998;31(5):759- 71.
229. Gonzalez-Garcia R, Naval-Gias L, Roman-Romero L, Sastre-Perez J, Rodriguez-Campo FJ. Local recurrences and second primary tumors from squamous cell carcinoma of the oral cavity: A retrospective analytic study of 500 patients. *Head Neck.* 2009;31(9):1168-1180.
230. Chinn S.B., Spector M.E., Bellile E.L., et al. Impact of perineural invasion in the pathologically N0 neck in oral cavity squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149(6):893-899.
231. Aivazian K., Ebrahimi A., Low T.-H.H., et al. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: Quantitative subcategorisation of perineural invasion and prognostication. *J Surg Oncol.* 2015;111(3):352-358.
232. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery.* 1998;124(6):637-640.

233. Brandwein-Gensler M., Teixeira M.S., Lewis C.M., et al. Oral squamous cell carcinoma: Histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(2):167-178.
234. Sano D, Myers JN. Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Cancer Metastasis Rev* 2007;26(3-4):645-62.
235. Hoşal AS, Unal OF, Ayhan A. Possible prognostic value of histopathologic parameters in patients with carcinoma of the oral tongue. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998;255(4):216-9.
236. Soo KC, Carter RL, O'Brien CJ, Barr L, Bliss JM, Shaw HJ. Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope.* 1986;96(10):1145-1148.
237. Lydiatt DD, Robbins KT, Byers RM, Wolf PF. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head Neck.* 1993;15(4):308-312.
238. Oliver R, Clarkson JE, Conway D ve ark. Interventions for the treatment of oral cancer: chemotherapy .The CSROC Expert Panel, Helen V Worthington | 24 Jan 2007
239. 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.
240. Robertson AG, Soutar DS, Paul J, et al. Early closure of a randomized trial: surgery and postoperative radiotherapy versus radiotherapy in the management of intra-oral tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10:155.