

T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI



**ERKEN EVRE ALT DUDAK SKUAMUZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA
HASTA VE TÜMÖR ÖZELLİKLERİNİN LOKAL NÜKSE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper İNCE

Balıkesir, 2018

T.C.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI



ERKEN EVRE ALT DUDAK SKUAMUZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA
HASTA VE TÜMÖR ÖZELLİKLERİNİN LOKAL NÜKSE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper İNCE

DANIŞMAN

Prof. Dr. Betül GÖZEL

Balıkesir, 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, azmi, meslek sevgisi ve kiőiliđi ile örnek aldđım, ilk asistanı olmaktan gurur duyduğum, değerli hocam ve tez danıőmanım Prof. Dr. Betül GÖZEL 'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Kısa bir dönem de olsa birlikte çalışma fırsatı bulduğum için mutluluk duyduğum Prof. Dr. Ali Engin ULUSAL, Prof. Dr. Yavuz DEMİR, Prof. Dr. Őakir ÜNAL, Doç. Dr. Haőmet YAZICI, Dr. Öğretim Üyesi Teoman Özcan ve Dr. Cansu Ünden Özcan'a teşekkür ederim.

Hayatımın her aőamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen aileme ve eőim Dr. Tuğba MELİKÖYLÜ İNCE 'ye teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Alper İNCE

ÖZET

AMAÇ: Bu retrospektif çalışmanın amacı, alt dudak skuamoz hücreli kanser tanısı konmuş bir seri hastada, hasta özellikleri (yaş, cinsiyet, alışkanlıklar), histopatolojik ve klinik parametrelerin (tümör çapı ve derinliği, tümörün alt dudaktaki yerleşim yeri, tümörün evresi, lenf nodu metastazı varlığı) lokal nükse etkisini araştırmak ve sonuçları literatür verileriyle karşılaştırmaktır.

YÖNTEM VE GEREÇLER: 2008-2017 yılları arasında Balıkesir Üniversitesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda alt dudak skuamoz hücreli tümör nedeniyle opere edilen 33 hasta retrospektif olarak incelendi.

Hastaların klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, alışkanlıklar) tümörün alt dudakta anatomik yerleşim bölgesi, TNM sınıflamasına göre evresi, hastaya uygulanan cerrahi türü, patoloji sonuçları kayıtlardan derlendi. Post operatif dönemdeki takipler, klinik muayene ve boyun ultrasonuyla yapıldı. Tümör nüksü ve lenf nodu metastazlarının varlığı araştırıldı.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 23.00 istatistik paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ile birlikte sürekli değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız iki grup t testi, iki kategorik değişken arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla ki-kare testi kullanılmıştır. Nüks durumunu karşılaştırmak için Kaplan Meier analizi yapılmıştır. Tüm analizler için istatistik anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak alınmıştır.

SONUÇLAR: Hastaların yaş ortalaması 64,73'tür (40-81) ve %75,76'sını erkek hastalar oluşturmaktadır. Tümör büyüklüğü seriyeye dahil edilen 33 hastanın 18'inde T1, 15'i ise T2 evresindedir. Tümörler %21,2 hastada orta hattın solunda, %30,3'ünde sol komissürde, %30,3'ünde orta hatta, %9,1'inde orta hattın sağında, %6,1'inde sağ komissürde ve %3'ünde birden fazla bölgede yerleşim göstermekteydi. Hastaların %63,6'sına primer tümör rezeksiyonunun yanı sıra profilaktik boyun diseksiyonu da yapılmıştır. Hastaların hiçbirisinde patolojik lenf nodu tutulumuna rastlanmamıştır. Ortalama takip süresi 29,27 (2-66) aydır. Otuz üç olgunun sadece iki tanesinde 3. ve 6. aylarda lokal nüks görülmüş ve nüks görülenlerde tümör çapının anlamlı şekilde yüksek

olduğu tespit edilmiştir. Nüks eden iki olgu T2 evresinde olup, tümörün yerleşim bölgeleri orta hatta ve orta hattın solundadır. İki hasta da erkektir ve sigara kullanımı mevcuttur.

TARTIşMA: Literatüre göre tümör çapının ve derinliğinin artması lokal nüksü arttırmaktadır. Çalışmamız da tümör çapının artmasının lokal nüksü arttırdığını desteklemektedir. Erken evre alt dudak skuamoz hücreli karsinomlarında boyun lenf nodlarına yaklaşım halen tartışmalıdır. Mevcut stratejiler şunlardır: yakın takip (bekle ve gör politikası), profilaktik boyun diseksiyonu ve sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanması. Çalışmamızda 33 hastanın 21'ine profilaktik boyun diseksiyonu yapılmış olup, hastaların hiçbirisinde patolojik boyun lenf nodu tutulumu bulunmamıştır. Sonuçlar erken evre alt dudak skuamoz hücreli karsinomlarında boyuna yönelik yaklaşımda lenf nodu diseksiyonun gerekli olmayabileceğini ve izlem yapılmasının yeterli olabileceği önerisini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Alt dudak tümörü, lenf nodu diseksiyonu, erken evre, lokal nüks

ABSTRACT

AIM: The aim of this retrospective study was to investigate the local nucleus effect of the characteristics of the patients (age, sex, habits), histopathological and clinical parameters (tumor diameter and depth, tumor location, tumor stage, presence of lymph node metastasis) in a series of patients diagnosed with lower lip squamous cell carcinoma and to compare the results with literature data.

METHODS: 33 patients who underwent surgery for lower lip squamous cell tumor in Balikesir University Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery Department between 2008 and 2017 were retrospectively studied.

The clinical characteristics (age, sex, habits), anatomic location of the tumor in the lower lip, stage by TNM classification, the type of surgery applied to the patient, and by clinical and pathologic staging records of the patients were compiled from the records. Post operative follow-ups was performed by clinical examination and neck ultrasonography. The presence of tumor recurrence and lymph node metastases was investigated.

Statistical analysis of the data was done by SPSS 23.00 statistical package program. Independent two-group t-test was used to compare the mean of continuous variables with descriptive statistics, and chi-square test was used to show the relationship between two categorical variables. Kaplan Meier analysis was performed to compare recurrence. For all analyzes, statistical significance level was taken as $p \leq 0.05$.

RESULTS: The mean age of the patients was 64.73 (40-81) and 75.76% were male patients. Tumor size is T1 in 18 and 15 in the T2 of the 33 patients. According to the location of resection, tumors were found in 21.2% of patients in the median line on the left, 30.3% in the left commissure, 30.3% in the middle line, 9.1% in the middle line on the right, %6,1 in the right commissure, In 3% of the cases in the whole lower part of the lip. In 63.6% of patients, primary tumor resection as well as prophylactic neck dissection were performed. No pathologic lymph node involvement was found in any of the patients. The mean follow-up period is 29.27 (2-66) months. Local recurrence was seen in only two of the thirty-three cases at 3 and 6 months, and the tumor diameter was

found to be significantly higher in relapsed cases. Two recurrent cases are in T2, and the tumor is located in the middle line and the median line on the settlement area. Both patients are male and smoking.

CONCLUSION: According to the literature, increased tumor diameter and depth, increase local recurrence. Our study also supports that the increase in tumor diameter increases local recurrence. The approach to the neck lymph nodes in early stage lower lip squamous cell carcinomas is still controversial. Current strategies are: close follow-up (wait and see policy), prophylactic neck dissection and sentinel lymph node biopsy. In our study, 21 of 33 patients underwent prophylactic neck dissection and none of the patients had pathologic neck lymph node involvement. The results support the proposal that the lymph node dissection may not be necessary in the longitudinal approach in early stage lower lip squamous cell carcinomas.

Keywords: Lower lip tumor, lymph node dissection, early stage, local recurrence.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SEMBOLLER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Dudak Anatomisi	2
2.1.1. Dudağın innervasyonu	4
2.1.2. Dudağın kanlanması	5
2.1.3. Dudağın lenfatikleri	5
2.2. Dudak Kanseri	7
2.2.1. Epidemiyoloji	7
2.2.2. Dudak premalign lezyonları	8
2.2.3. Dudak malign tümörleri	9
2.2.4. Dudak Kanserlerinde Evreleme	11
2.2.5. Dudak Kanserlerinde Yayılım	13
2.2.6. Dudak Kanseri Tedavisi	13
2.2.7. Erken Evre Karsinomlarda Tedavi	15
2.2.8. İleri Evre Karsinomlarda Tedavi	16
2.2.9. Dudak Rekonstrüksiyonu Yöntemleri	16
2.2.10. Radyoterapi ve Kemoterapi	24
2.2.11. Dudak Kanserlerinde Boyun Diseksiyonu	25
2.2.12. Prognoz ve Sağkalım	26
3. YÖNTEM	29
4. BULGULAR	31
4.1. Nüks Görülen Olguların Analizi	32

5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR	47



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Dudak Kasları	3
Tablo 2. Dudak kanserlerinde AJCC evreleme sistemi	12
Tablo 3. Tümör Boyutlarının Ortalaması	33
Tablo 4. Alt Dudak Ameliyatı Tekniği- Tümör Yeri Karşılaştırması	34
Tablo 5. Kritik Cerrahi Sınır Sahip Olan Olguların Özellikleri	34



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Dudak Kaslarının Anatomisi	4
Şekil 2. Dudak Arterlerinin Dağılımı.....	5
Şekil 3. Dudakların Lenfatik Drenajı.....	7
Şekil 4. Dudak Defektlerinde Cerrahi Rekonstrüksiyon Teknikleri Algoritması	17
Şekil 5. V-Y Mukozal İlerletme Flebi	19
Şekil 6. Karapandzic Yöntemi İle Tedavi Edilen Hasta	21
Şekil 7. Tek Taraflı Depresör Anguli Oris Miyokutan Flebi	22
Şekil 8. Bilateral Depresör Anguli Oris Miyokutan Flebi	23
Şekil 9. Çap, Derinlik, Ön - Arka Çap Şematik Gösterimi	31

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

SCC : Skuamöz Hücreli Karsinom



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dudak kanserleri oral kavite kanserlerinin %25–30'unu, vücut kanserlerininse %1'den az bir kısmını oluşturmaktadır. Oral kanserlerin en fazla görülen formu dudak kanseridir ve bu kanser türü %1 oranında dudak komissüründe, %4 üst dudakta ve %95 alt dudakta yerleşmektedir (1, 2). Erkek ve kadınlardaki oran üst dudak için 5/1, alt dudak için 10-80/1'dir (1, 3).

Yaş ilerledikçe görülme sıklığı da progresif olarak artmakta ve 7. ve 8. dekada pik yapmaktadır (4). En fazla 50-70 yaşları arasında görülmektedir (1, 3, 5). Spesifik bir etiolojik faktöre bağlanamamasına rağmen travma, immunosupressif tedavi, kötü ağız hijyeni, kronik alkolizm, tütün kullanımı ve güneş ışığına maruz kalma, risk faktörleri arasındadır (3, 6, 7). Predispozan faktörler hiperkeratoz, lökoplazi, senil elastozis ve kronik keilitir (6). Dudak kanserlerinin büyük bir bölümünü skuamoz hücreli karsinomlar teşkil etmektedir. Bunların da %85'i iyi diferansiye tümörlerdir ve yavaş seyirli dirler (8). Hem kolaylıkla tanınabilmeleri hem de seyirlerinin yavaş olması, tedavilerini kolaylaştırmaktadır. Literatürde tedaviyle alakalı çeşitli görüşler bulunmaktadır. En sık uygulanan tedavi yöntemleri radikal cerrahi, parsiyel rezeksiyon ve radyoterapidir.

Bu retrospektif çalışmanın amacı, 2008-2017 yılları arasında hastanemizde alt dudak skuamoz hücreli kanser tanısı konmuş vakaların özelliklerinin, tümör çapının, tümör derinliğinin ve tümörün histopatolojik özelliklerinin lokal nükse etkisini araştırmak ve vakaların bulgularının literatür verileriyle karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dudak Anatomisi

Dudaklar, ağız girişini çevreleyen, fonksiyonel ve estetik görevleri olan oluşumlardır. Oral kavitenin ön duvarını oluşturur. Üst ve alt dudak ağız boşluğuna giriş- çıkış yoludur. Gülme, öpme, ıslık, emme, artikülasyon ve ses çıkarmada görevleri vardır. Üst ve alt dudak yanlarda komissür ile birleşir.

Embriyolojik olarak dudaklar beş fasiyal çıkıntının mezenkiminin birleşmesi ile şekillenir. İki lateral maksiller çıkıntı, ortada yer alan frontonazal çıkıntı ile birleşerek üst dudağı oluşturur. İki mandibüler çıkıntı, ortada alt dudağı oluşturmak üzere birleşir. Dudak kasları ikinci brankiyal (mandibular) arkten gelişir (9).

Dudaklar, enine olarak açıklığı arkaya bakan ve maksilla ve mandibulanın kabartısına uyan bir eğrilik gösterir. Her iki dudağın, önden örtükleri alveol ve dişlerin yüksekliğine uygun bir yüksekliği vardır. Ağız komissürleri birinci azı dişleri hizasına rastlar. Üst dudağın transvers uzunluğu alt dudaktan biraz fazladır. Üst dudak ortalama 8 cm, alt dudak 7,5 cm uzunluktadır. Dudakların kalınlığı yaşa, cinsiyete göre değişir. Yenidoğanda dudaklar dişlerin bulunmaması ve emme fonksiyonu nedeniyle ortada kalın tüberkül yapar. Yaşlılarda dudaklar vestibüle doğru dönüktür.

Dudaklar, yukarıda burun tabanına, anterior nazal çıkıntıya, aşağıda mental oluğa ve yanlarda nazolabial sulkusa yapışır (10). Üst ve alt dudakta, deri ve mukozanın birleştiğı çizgi vermilyon çizgisi adını alır. Üst dudakta, ortada estetik önemi olan simetrik çukurcuk filtrum ve "cupid's bow" (eros yayı) yer alır. Vermilyon kapiller ve sinir uçlarını içerir. Üst dudakta yer alan filtrum denilen oluk, kolumella altından dudağın serbest kenarının ortasındaki tüberküle uzanır. Üst dudağın ön yüzünü yanaktan ayıran nazolabial sulkustur. Alt dudak çeneden, açıklığı aşağı bakan mentolabial sulkus ile ayrılır.

Dudakların kendilerine özgü işlevi maddelerin ağız boşluğuna giriş ve çıkışlarının düzenlenmesidir. Dudakların bu işlevi lifleri esas olarak horizontal planda

yerleşen orbikülaris oris kası ile kontrol edilir. Levatör labii superioris, zigomatikus majör ve levatör anguli oris kasları, üst dudağın elevasyonunu sağlayan kaslardır.

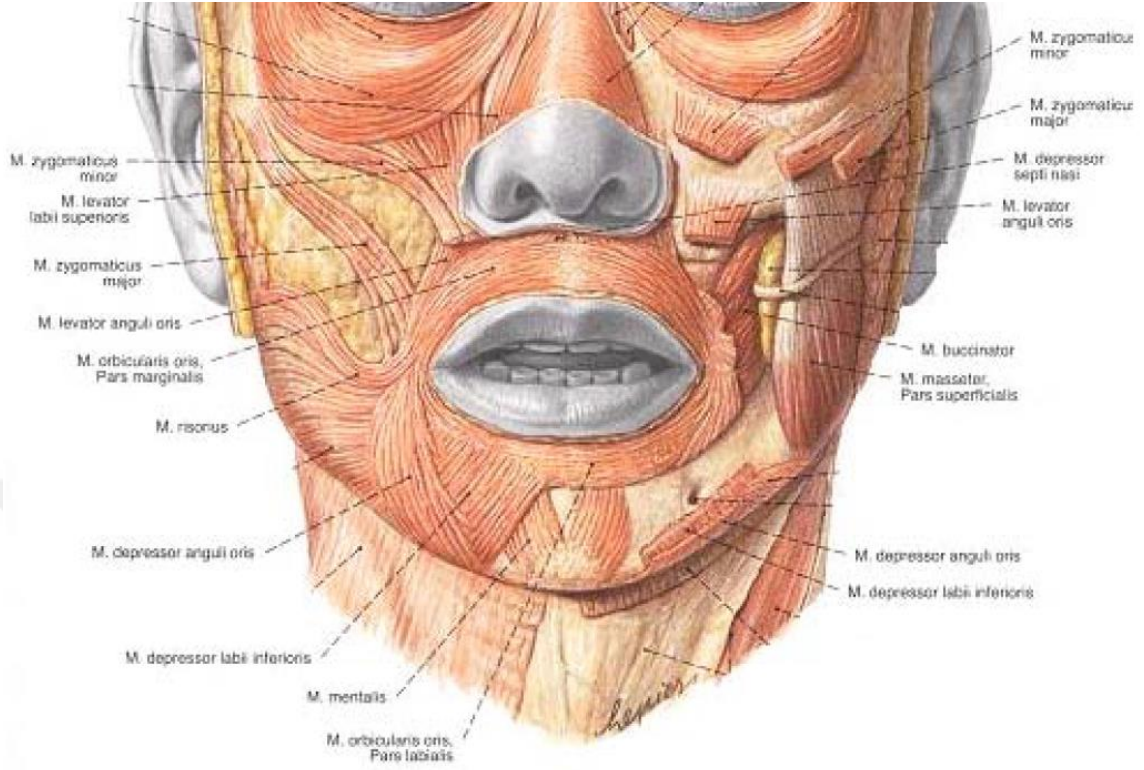
Nazalis kasının, asıl işlevi burun ucunun aşağıya doğru çekmesi, diğer işlevi ise üst dudağın orta bölümünü yukarıya kaldırmasıdır.

Mentalis kası, alt dudağın orta kısmının elevasyonunu ve protrüzyonunu sağlar.

Depressör labii inferior kası, mandibulanın alt kenarında simfizis ile mental foramen arasından başlar, lifleri yukarı ve mediale doğru ilerler ve orbikülaris oris lifleri arasına karışırlar. Bu kas alt dudağı aşağıya doğru çeker. Depressör anguli oris kası, depressör labii inferior kasının altından doğar ve modiolusa doğru yukarıya devam eder. Kas lifleri bu noktadaki başlama yerinde platisma kasının liflerine karışır. Ağız köşelerinin aşağı ve laterale doğru çekilmesinde rol alırlar (11, 12) (Tablo 1) (Şekil 2).

Tablo 1. Dudak Kasları

M. orbikülaris oris
M. levator labii superioris
M. levator anguli oris
M. buksinator
M. risorius
M. zigomatikus majör ve minör M. depressör anguli oris
M. depressör labii inferioris
M. mentalis
M. depressör septi-dilatör naris



Şekil 1. Dudak Kaslarının Anatomisi

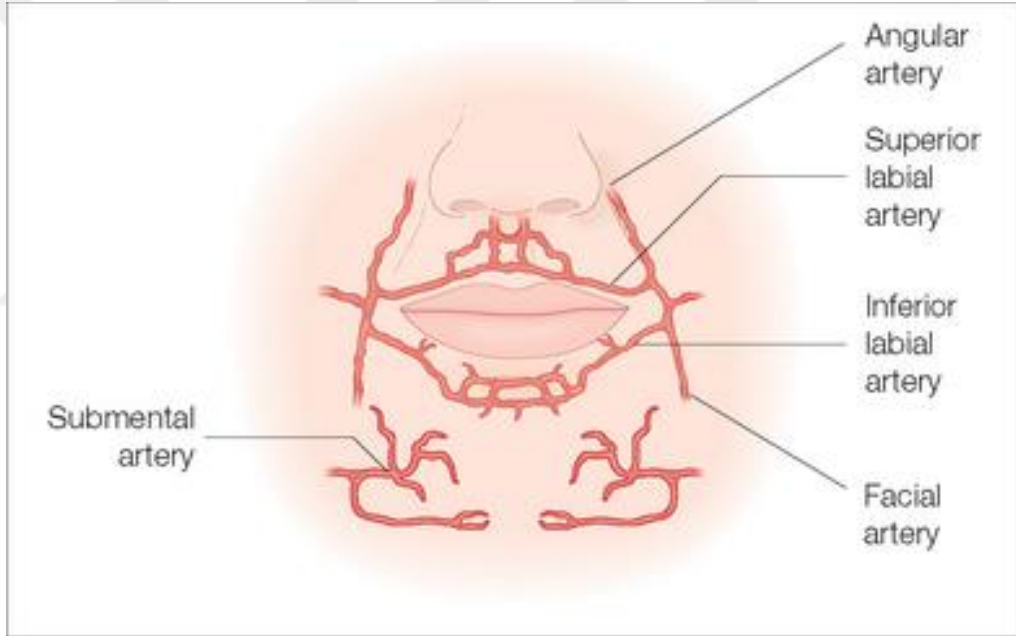
Submukozada elastik lifler, minör tükrük bezleri yer alır. Dudak mukozası yanak mukozası ile belli bir sınır olmaksızın birleşir. Dudakların mukoza yüzünde gingiva ile arasında vestibül çukurluğu yer alır. Dudaklar ile gingiva arasında ortada frenulum denilen plikalar bulunur. Dudak mukozası önde vermilyon sınırında deriyle birleşir. Alt dudak vermilyonu üst dudakinkinden daha dışa sarkıktır (10).

2.1.1. Dudağın innervasyonu

Dudağın duyuşal innervasyonu trigeminal sinirin dallarından sağlanmaktadır. Üst dudağın deri ve mukoza duyusu esas olarak n. maksillarisin infraorbital dalından sağlanır. Ağız komissürü n. mandibularisin bukkal dalı, alt dudak deri ve mukozası n. mandibularisin mental dalından inerve olur. Dudağın motor innervasyonu fasiyal sinirin dalları tarafından sağlanır (10). Bukkal ve zigomatik dallar dudak elavatörleri ve retraktörlerini inerve ederler. Marjinal mandibular dalı ise dudak depresör kaslarını inerve eder.

2.1.2. Dudağın kanlanması

Dudakların kan desteği, eksternal karotis arter sisteminden kaynaklanan bir ağ ile sağlanır. Eksternal karotis dalı olan fasiyal arter, masseter kasının hemen anteriorunda mandibula korpusuna dolanır. Fasiyal arter orbikularis oris kasının yüzeysel ve derin tabakası arasında seyreder. Fasiyal arter oral komissürün 1,5 cm uzağında seyreder ve superior labial arter ile inferior labial arter dallarına ayrılır (1). Labial arterler karşı tarafta bulunan labial arterlerle anastomoz yaparlar (Şekil 2). Venler arterlere yakın seyrederek ama dudaklarda fasiyal ven iyi gelişmediğinden daha çok venöz pleksusa benzerler.



Şekil 2. Dudak Arterlerinin Dağılımı

Kaynak: <https://clinicalgate.com/perioral-reconstruction/>

2.1.3. Dudağın lenfatikleri

Vermilyonda mukozal ince kapiller ağ şeklinde başlayan lenfatikler birleşerek trunkusu oluşturur. Mukozaya ve deriye ait lenfatikler birbiriyle bağlantılıdır (1, 13, 14).

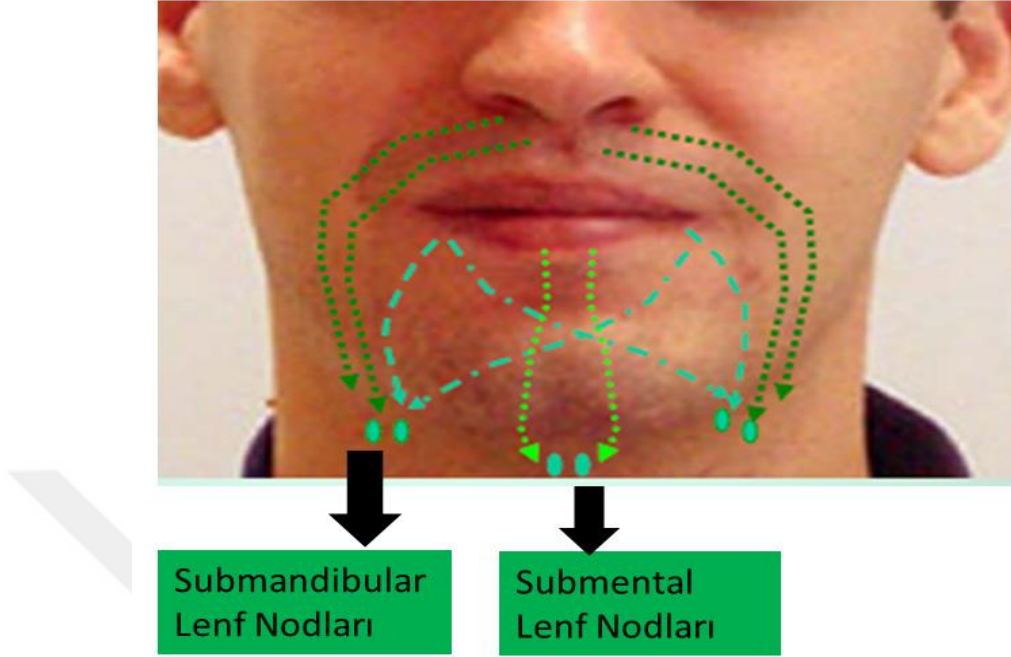
2.1.3.1. Alt dudak lenfatikleri

Alt dudakta orta ve lateralde olmak üzere üç ana trunkus vardır. Alt dudakta lenfatikler ağ şeklinde olup, santral yol submentuma drene olur. Dudağın 1/3'lük iç kısmında ve alt dudağın 2/3'lük dış yanlarını iki tarafa drene eden lateral yollar vardır. Medial yol submental lenf nodlarına, lateraldekiler submandibüler lenf nodlarına drene olur. Lateral kanallar fasiyal damarları izleyerek, submandibüler nodlara gider (Şekil 4).

Lenfatik kapillerlerin oluşturduğu pek çok anastomoz, ortadan iki tarafa da drene olur. Lateral 1/3 kanallar nadiren karşı submandibüler nodlara geçer. Alt dudak lenfatik kanalları periosta yakın seyrederek ve mental foramene girer. Lenfatikler üst derin jugüleri (bölge 2) veya genellikle orta derin jugüleri (bölge 3) nodlara boşalır.

2.1.3.2. Üst dudak lenfatikleri

Lenfatikler periparotid yolla ortalama 3-5 trunkus halinde preauriküler, infraparotid, postauriküler, submandibüler, submental nodlara boşalır. Metastazlar daha çok infraparotid ve preauriküler nodlara olur. Üst dudağın yüzeysel kutanöz lenfatik kapillerleri karşı taraf nodlara geçer. Üst dudak mukozasında ise ortadan diğer tarafa geçiş gösterilememiştir. Submental bölgede ortada lenfatikler anastomoz yapar. Üst dudağın ve komissürün skuamöz hücreli karsinomlarının metastaz potansiyeli yüksek olup bilateral lenfatik bağlantıları vardır. Üst dudak skuamöz hücreli karsinomu, alt dudaktakinden daha agresif özellik taşır. Hastaların %50'sinde metastaz görülür. Eğer submental lenf nodu tutulumu varsa karşı tarafa metastaz olasılığı yüksektir. Eferent lenfatikler submental, submandibüler üçgenden ve periparotid bölgeden üst ve orta derin jugüleri nodlara (bölge 2 ve bölge 3) boşalır.



Şekil 3. Dudakların Lenfatik Drenajı

2.2. Dudak Kanseri

2.2.1. Epidemiyoloji

Baş ve boyun bölgesinde, deri kanserlerinden sonra en fazla görülen kanser, dudak kanseridir. Avustralya nüfusunun 7.7/100.000'sinde, ABD nüfusunu 1.8/100.000'inde dudak kanseri olduğu bilinmektedir (27,28). ABD'de bulunan ulusal kanser bilgi bankasının verilerine göre 1990-2004 seneleri arasında yapılmış retrospektif bir araştırmada bulunan dudak kanseri sıklığı 1990-1994 seneleri için %3.5; 1995-1999 seneleri için %2.7; 2000-2004 seneleri içinse %1.9 şeklinde saptanmıştır (15).

Geniş çapta yapılmış bir araştırmaya göre dudak kanseri görülme konusunda erkek/kadın oranı 6/1 olarak bulunmuştur (14). Dudak kanseri genelde erkeklerde, hayatın 6. ya da 7. dekadında ve açık tenli insanlarda görülmektedir (14, 16). Koruyucu olan pigment tabakasına sahip olmadığı için dudaklar, solar hasara karşı daha az dayanıklı olmaktadır.

Oral kavite kanserlerinin en sık yerleştiği yer dudaktır. Dudak kanserleri, dudakların vermilyon sınırında köklenen, epitelyal kaynaklı tümörlerdir. Yerleşim yerlerine göre dudak kanserleri komissür bölgesi, alt dudak ve üst dudak olarak üçe ayrılmaktadır. Dudaktaki yerlerine göre bu kanserler farklı karakteristiklere sahiptir ve klinik tabloları farklıdır (14). Dudak kanserlerinin %2'si komissür bölgesinde, %2-7'si üst dudakta, %88-98'iye alt dudakta ortaya çıkmaktadır (17).

Alt dudak bölgesinde kanserin daha fazla sık görülmesinin sebebinin, alt dudağın güneşe daha fazla maruz kalmasının olduğu düşünülmektedir (17). Skuamoz hücreli karsinom, dudak kanserlerinin %90'ını oluşturur. Yerleşim yerlerine göre bu bölge kanserleri değerlendirildiği zaman, üst dudakta bazal hücreli karsinomlar, alt dudakta da skuamoz hücreli karsinomlar en sık görülmektedir (14, 16).

2.2.2. Dudak premalign lezyonları

Tütün çiğneme ve sigara içme, içinde bulunan karsinojen maddelerin yanında, askorbik asit seviyesinin de azalmasına neden olur. Taze meyve ve sebzenin az yendiği durumlarda da E, C ve A vitaminleriyle karoten eksikliği, kişiyi prekanseröz lezyonlara ve oral kansere yatkın kılmaktadır (18).

Yine coğrafyalar arasındaki fark incelenirken hayat şekli ve sosyoekonomik durum üzerinde çalışılmış, sosyoekonomik düzeyin arttığı durumlarda prekanseröz lezyon sıklığının azaldığı görülmüştür. Doğrudan bir bağlantı bulunamasa da prekanseröz lezyon görülme sıklığının azalma nedeninin büyük bir ihtimalle psikososyal faktörler, yeterli beslenme ve medikal hizmetle ilgili olduğu düşünülmüştür (19).

Lökoplaki malign transformasyon oranının %1- %20 arasında olduğu belirtilmektedir (20-23).

Eritroplaki lökoplakiden daha az görülmesine rağmen malign potansiyel daha fazladır. Lezyonların histopatolojisi %80 oranında in-situ karsinom veya ağır displazik değişimler göstermektedir (24).

Liken planusta 10 sene içerisinde görülecek malign değişiklik riskinin %1 oranında olduğu tahmin edilmektedir (25).

Keratoakantomun malign transformasyonu oranı % 32,6 (26), aktinik keilitin % 16.9 (27), aktinik keratozların % 10 olarak bildirmiştir (28, 29).

Kseroderma pigmentosum da deri tümörlerinin insidansı normal popülasyondan 5 kat daha fazladır. Deri lezyonu insidansının % 45 idi, cilt neoplazmı insidansının % 40 olduğu bildirilmiştir (30-33).

2.2.3. Dudak malign tümörleri

Dudaklarda görülebilen malign tümörler, dudağın yapısını meydana getiren dokulardan ve içerdiği deri ekleriyle yukarıda bahsi geçen premalign lezyonlardan kaynaklanabilir. Bu tümörleri şu şekilde sınıflandırmak mümkündür (66).

- Malign melanom
- Malign pleomorfik adenom
- Asinik hücreli karsinom
- Mukoepidermoid karsinom
- Silendroma: adenoid kistik karsinom
- Minor tükrük bezi karsinom
- Mikrokistik adenokarsinom
- Bazal hücreli karsinom
- Skuamoz hücreli karsinom

Skuamoz hücreli karsinom: Skuamoz hücreli karsinom, dudaklarda en sık görülen malign tümör şeklidir. Dudak mukozası içerisinde, öncelikle küçük yüzeysel ülserasyonlar ile başlamakta, sonrasında kabuklanma, kabukların dökülmesi ve kanamalar görülmekte, iyileşmeyen yaralar şeklinde olan bu lezyonlar da büyüyerek karnabahar ya da infiltratif bir kitle gibi görünebilmektedir. Bu gelişim sürecinin sonunda dudak karsinomları, şu formlarda karşımıza çıkabilmektedir.

- a) **Vegetan tip:** Üzerinde kanama ve ülserasyon görülen, yüzeyden kabarık şeklindeki kitleler halinde olmaktadır. Bu tipe egzofitik tip de denilmektedir.

Tedavisiz kalma durumundaysa derin dokulara yayılmakta ve görüntüsünü değiştirebilmektedir.

- b) **Ülseratif tip:** Bül biçiminde başlayan, yüzeysel kalan, 2-3 mm derinliğe inebilen ve mukozal seviyeyi aşmayan tümör şeklidir.
- c) **Verrüköz tip:** Nodül biçiminde olan bu tipin üzeri, düzgün mukozayla örtülü olmaktadır. Küçük hacimde olanların dahi boyun metastazına neden olduğu görülmüştür.

Açıklanan bu üç tip arasında yavaş seyri bulunan ve prognozu en iyi olan, ekzofitik tiptir. En hızlı yayılansa nodüler tiptir.

Bazal hücreli karsinom: Genellikle üst dudakta görülmektedir. Üst dudakta görülen malign tümörler, alt dudaktakilere göre daha agresif davranan, çevreye yayılma gösteren lenfoid dokular, kemik ve kasları invaze eden, belli sınırlara sahip, ağrısız ülserler, lezyon biçiminde ortaya çıkmaktadır.

Mikrokistik adneksel karsinom: Yanakta ve üst dudakta daha fazla görülmektedir. Yüzeyi telenjektazik, sert ve sarı görünümlü plaklar biçimindedir. Perinöral invazyonu daha sık lokal saldırganlığı yüksek ve bölgesel lenf nodu metastazı seyrek olan tümörlerdir.

Silindroma (Adenoid Kistik Karsinom): Dudakta yavaş büyür. Ülserleşmiş haldedir veya normal mukoza ile örtülüdür ve ilerledikçe çevreye yayılır. Perinöral invazyon, hematojen yayılım ve lenf metastazına yol açar (34).

Mukoepidermoid Karsinom: Dudakta, kadınlarda ve 40 yaşından sonra görülür. Solid küçük kitle veya kistik mavi-gri renkte kabarıklık şeklinde başlar (34).

Asinik Hücreli Karsinom: Ülserleşmiş, ağrısız şişlik olup çevreye invazyon yapar. Uzak metastaz yapabilir (34).

Malign Pleomorfik Adenom: Ağrılı, ülserleşmiş ve süratli büyüyen kitlelerdir. Lenfatik ve uzak metastaz yapar. Malign tümörde klinik evre ve histopatolojik incelemeye göre tedaviye radyoterapi, kemoterapi eklenir (34).

2.2.4. Dudak Kanserlerinde Evreleme

1920 yılında Broders dudak kanserlerini hücrel differansiyasyona dayanarak derecelendirmiştir ve 4 gruba ayırmıştır (35, 36).

Diferansiyasyon kötüleştikçe kanserlerde metastaz insidansı artar ve prognoz kötüleşir (14). Tüm dudak kanserlerinin %85'i derece I ve II'dir (14, 35, 36); %2'si derece IV'tür (3). (Tablo 2)

Klinik evreleme için TNM (primer Tumor, bölgesel Nodal tutulum, uzak Metastaz) sınıflaması kullanılır. Tedaviyi belirlemek, prognozu saptamak için evreleme sistemi kullanılır. Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin (AJCC) tanımladığı oral kavite malignansilerinin evreleme kılavuzlarına göre TNM evrelemesi Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Dudak kanserlerinde AJCC evreleme sistemi

Primer Tümör			
Tx	Primer tümör belirlenemiyor		
To	Primer tümöre dair kanıt yok		
Tis	Karsinoma in situ		
T1	Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha küçük		
T2	Tümörün en büyük boyutu 2-4 cm arası		
T3	Tümörün en büyük boyutu 4 cm'den daha büyük		
T4a (orta ileri lokal hastalık)	Tümörün kortikal kemik, inferior alveolar sinir, ağız tabanı ve yüz derisini (burun ve çene derisi) tutması		
T4b (çok ileri lokal hastalık)	Tümörün mastikatör boşluk, pterogoid plaklar veya kafa tabanını tutması ve/veya internal karotis arteri invaze etmesi		
Bölgesel Lenf Nodları			
Nx	Bölgesel lenf nodları belirlenemiyor		
No	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		
N1	En büyük boyutu 3 cm veya 3 cm'den küçük tek, ipsilateral lenf nodu		
N2a	En büyük boyutu 3 cm'den büyük, 6 cm'den küçük olan, tek ipsilateral lenf nodu		
N2b	En büyük boyutu 6 cm'den küçük, multipl ipsilateral lenf nodları		
N2c	En büyük boyutu 6 cm'den küçük, bilateral veya kontralateral lenf nodları		
N3	En büyük boyutu 6 cm'den büyük lenf nodu veya nodları		
Uzak Metastaz			
Mo	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
Histolojik Grade			
Gx	Grade değerlendirilemiyor		
G1	İyi diferansiye		
G2	Orta diferansiye		
G3	Kötü diferansiye		
G4	Andiferansiye		
TNM Evreleme			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	No	M0
Evre 2	T2	No	M0
Evre 3	T3	No	M0
	T1-3	N1	M0
Evre 4a	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-4a	N2	M0
Evre 4b	Herhangi T	N3	M0
	T4b	Herhangi N	M0
Evre 4c	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.2.5. Dudak Kanserlerinde Yayılım

Karsinom, doğrudan invazyon yanında lenfatik, perinöral ve çok seyrek olarak hematojen yolla uzak metastaz yapar. Cerrahi girişim ve ameliyat sonrası radyoterapi uygulananlarda boyunda permeasyon yayılım olabilir. Lenfatik metastaz skuamöz hücreli karsinomda önemli prognostik faktör olup primer tümörün saldırganlığını belirtir. Tümörün çapı 2 cm'den fazla olursa metastaz olasılığı artar. Dudakta metastaz olasılığı T1'den T4'e gidildikçe %2 den 16'ya ulaşır. Submental, submandibüler lenf nodlarının tutulumu ortalama %8'dir (14, 37, 38). Mandibulaya doğrudan, perinöral ya da lenfatik olarak ilerler. Mental forameninden girerek mental sinir boyunca yayılır. Komissüre geçen lezyonlarda lokal metastaz oranı daha fazladır ve bu oran %15-20 arasındadır (14, 37).

2.2.6. Dudak Kanseri Tedavisi

Dudak karsinomu erken tedavi edilirse baş boyun maligniteleri içinde şifayla sonuçlanlardan biridir (1). Eğer erken tedavi edilmezse mentuma, alveolar mukozaya doğru ilerler. Daha gecikmiş hastalarda tümör ağız tabanı, mandibula, maksilla, yanak hatta dile doğru uzanır.

Tedavinin amacı, tümörün çevresinde geniş güvenlik sınırı bırakılarak, gerekiyorsa drene olduğu bölgedeki lenf nodları ile birlikte radikal eksizyonu ve dudak fonksiyonlarının ve kozmetiğinin yeniden sağlanmasıdır. Alt dudak lenfatikleri mandibulanın periostuna yakın seyrettiğinden mandibula korpusunun üzerini örten periost dahil edilerek dudak spesmeniyle birlikte çıkarılmalıdır. Bu noktaya dikkat edilmelidir. Palpe edilebilir lenf nodu olmayan hastalarda o tarafa supraomohyoid diseksiyon yapılarak primer tümörle birlikte tek parça (en blok) şeklinde çıkarılır. Supraomohyoid diseksiyon profilaktik tedaviden çok biyopsi amacı taşır. Alınan örneğin histopatolojik incelenmesinde lenf nodu metastazı saptanırsa aynı tarafa radikal boyun diseksiyonu uygulanır. Primer tümör orta hatta ise ve palpe edilebilir lenf nodu bulunamamışsa, bilateral supraomohyoid diseksiyon yapılır. Örneğin incelenmesinde metastaza rastlanırsa o tarafa radikal boyun diseksiyonu yapılır (39). Cerrahinin

üstünlükleri şunlardır; rehabilitasyon ve tedavinin daha kısa sürmesi, iyi fonksiyonel ve kozmetik sonuç alınması, radyoterapinin erken ve geç komplikasyonlarından sakınılıması, cerrahi sınırın histopatolojik olarak daha iyi değerlendirilmesi, ileri tümörde daha yüksek şifa elde edilmesidir.

Erken evre alt dudak kanseri olan hastalarda lokal kontrol ve sağkalım oranları oldukça yüksektir. Ancak, erken evre alt dudak kanserli hastalarda boyun yönetimi tartışmalıdır. Mevcut stratejiler şunlardır: “bekle ve gör” politikası, profilaktik boyun diseksiyonu ve sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmasıdır. İlgili kılavuzlar erken evre dudak kanseri olan hastalarda boyun tedavisi için “bekle ve gör” politikasının uygulanmasını önermektedir (40). Ancak, böyle bir politikanın gerekçesi ve uzun vadeli sonuçları geniş çapta değerlendirilmemiştir. Erken evre oral kavite kanserleri olan hastalar üzerinde yapılan prospektif, randomize kontrollü bir çalışma, elektif boyun diseksiyonu yapılan hastalarda sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarını, terapötik boyun diseksiyonu yapılanlara göre daha iyi bulmuştur (41). Bununla birlikte değerlendirilen hastaların büyük çoğunluğu dil kanserleridir, hiçbirinde dudak kanseri yoktu.

Literatür alt dudak kanserli hastalarda lenf nodu metastazı için çeşitli risk faktörleri sunmaktadır. Rodolico ve ark. alt dudak kanserli hastaların klinikopatolojik ve moleküler özelliklerini incelemiştir (evre T1–3). Perinöral tutulum, 2 cm'den büyük tümör çapı, kötü diferansiyasyon, 6 mm'den büyük tümör kalınlığı ve p27K11 protein ekspresyonu, lenf nodu metastaz riskini arttırmaktadır (42).

Boyun diseksiyonunun destekleyicileri, mikrometastazın yüksek oranda bölgesel rekürrens ile ilişkili olabileceğini ve böylece sağkalımı azaltabileceğini vurgulamaktadır. Bucur ve Stefanescu, boyun diseksiyonu yapılan klinik N0 dudak kanserli hastalarda mikrometastaz oranının %20 olduğunu bildirmişlerdir, ancak çalışma popülasyonu tümör evresi açısından heterojendir (43). Yazarlar, alt dudak kanserli hastalarda bölgesel kontrol sağlamak için elektif boyun diseksiyonunu savunmuşlardır. Buna karşılık, boyun diseksiyonu muhalifleri, lenf nodu tutulum riskinin yüzde 20'den az olduğunu, bunun da boyun diseksiyonu için sınır değer olduğunu ve boyun diseksiyonunun erken evre alt dudak kanserinde agresif bir yaklaşım olduğunu vurgulamaktadırlar. Ayrıca, elektif ve

terapötik boyun diseksiyonu yapılan erken evre dudak kanserli hastalarda henüz bir sağkalım farkı yoktur.

Morselli T1 dudak kanserli hastalığı olanlarda radikal tümör rezeksiyonunun uygun olduğunu bildirmiştir; Tatmin edici onkolojik sonuçlar açısından boyun diseksiyonu gerekmediğini savunmuştur (44). Başka bir çalışmada, sadece 2 olguda bölgesel rekürrens saptanmış (%2.1); Yazarlar, “ultrasonografi takipli bekle ve gör” politikasının uygulanmasının klinik evre T1–2N0 hastaları için uygun olduğunu öne sürmüşlerdir (45).

2.2.7. Erken Evre Karsinomlarda Tedavi

1 cm'den küçük lezyonlarda radyoterapi veya V eksizyon önerenler vardır. Estetik açıdan başarılı sonuçlar alınabilir. Büyük çaptaki lezyonlarda ise cerrahi veya cerrahi artı radyoterapi birlikte uygulanabilir. Primer cerrahi, hastalığı ortadan kaldırır, cerrahi sınırların patolojik incelenmesine ve histolojik derece (grade) lendirmeye olanak sağlar.

Alt dudak erken evre karsinomlarında krioterapi ile ablasyon, elektrokoagülasyon ve radyoterapi uygulanabilmektedir. Ancak tercih edilmesi gereken tedavi şekli cerrahidir (27).

Dudak Mukozasının Dekortikasyonu: Vermilyonektomi, mukoza ile sınırlı, premalign veya yüzeysel lezyonlarda uygulanabilir. Alt dudakta yer alan liken planus, lökoplazi gibi premalign lezyonlarda 0.3-0.5 cm'lik güvenlik marjı bırakılarak mukoza insizyonu yapılır. Lezyon deri sınırına gelmişse, buradan da küçük bir deri şeridi alınıp patoloji spesmenine katılır. Alttaki kas tabakası mukoza ile eleve edilerek eksize edilir (10). Dudak iç yüzeyindeki mukoza ilerletilerek vermilyon konturu yeniden sağlanır. Ameliyatta şüpheli yerden frozen yapılmalıdır.

Dudağın U Eksizyonu (Shield Eksizyon): Alt dudak karsinomlarında primer tedavi cerrahidir. Yeterli güvenlik marjı bırakılarak lezyon çıkarılır. Yüzeysel tümörlerde olduğu gibi alt dudak karsinomunda da tümör çapının ölçülmesinde endurasyon sınırları göz önünde bulundurulur. Endurasyon dahil, çapı 5-15 mm'yi geçmeyen tümörlerde yeterli güvenlik marjı bırakılarak yapılan V eksizyon yeterli

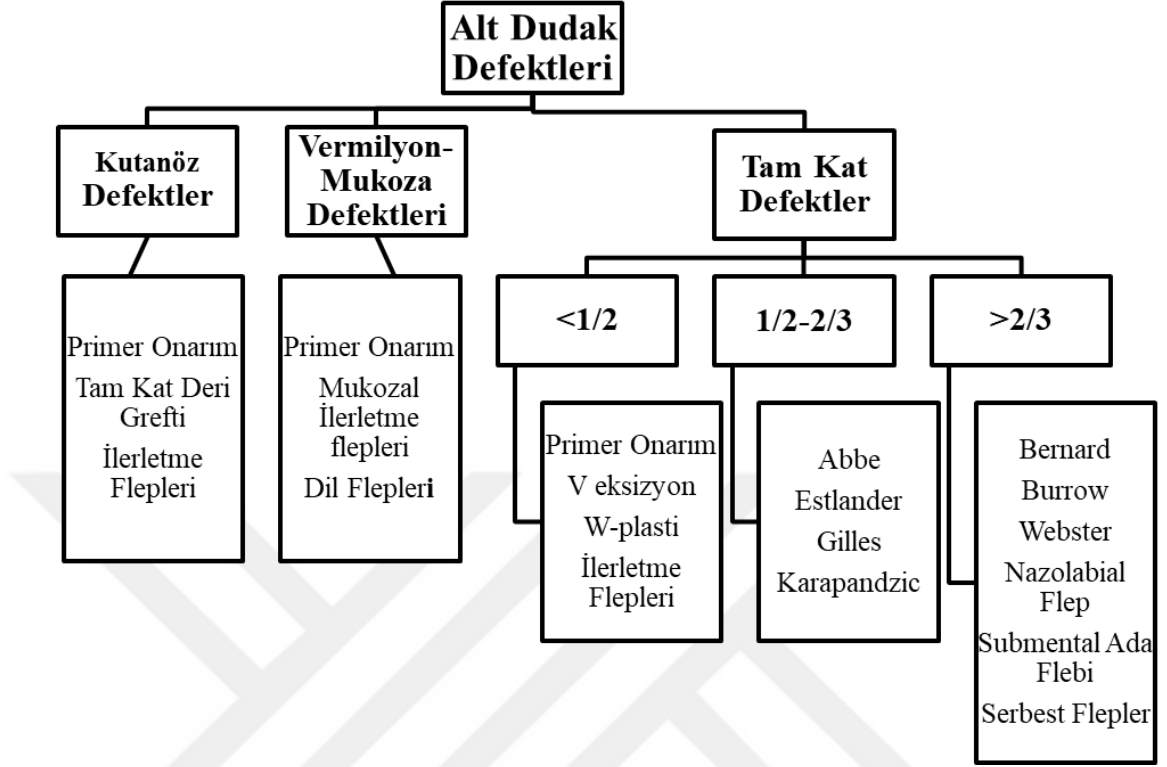
sayılabilir (37). Standart yaklaşımda primer lezyon, gerekli güvenlik marjı bırakılarak, tam kat eksize edilebilir. Eksizyon U şeklinde yapılmalıdır. Bu şekil V şeklindeki eksizyona tercih edilir. Çünkü V'nin kenarı uca doğru tümör sınırına çok yaklaşmış olur. Primer kapatma üç tabaka yani deri, kas ve mukoza olacak şekilde karşılıklı getirilerek yapılır.

2.2.8. İleri Evre Karsinomlarda Tedavi

İlerlemiş tümörlerde ağız yumuşak dokuları, mandibula, çene derisi, yaklaşık 2 cm civarında güvenlik sınırı bırakarak eksize edilmektedir. Sekonder deformiteleri en aza indirgeyecek biçimde ve deri insizyonları rekonstrüksiyon şekline göre yapılmaktadır. Alt dudağın ağız tabanını ve mandibulayı infiltre eden tümörlerde parsiyel mandibula rezeksiyonu ile beraber boyun diseksiyonu da yapılarak primer tümör en blok rezekte edilmektedir (46). T3- T4 tümörler, servikal metastaz, rezeksiyon sınırının pozitif olması, tümörlü yerden dış çekilmesi, mandibula invazyonu rekürrens riskini artırmaktadır. T3- T4 tümörlerdeki ameliyatlar daha geniş olmalıdır. Üst dudağın maksilla ve alveol ya da burun tabanına doğru infiltre olan tümörlerde de güvenlik sınırı bırakılmalı ve geniş rezeksiyon yapılmalıdır.

2.2.9. Dudak Rekonstrüksiyonu Yöntemleri

Dudak defektleri için yapılmış sınıflandırma şemaları anatomik yerleşim yeri (tam kat, vermillion, kutanöz), kalınlık (tam kat, kısmi) ve dudağın boyutuna oranla defektin göreceli genişliğine dayanır. Şekil 4'te cerrahi rekonstrüksiyon teknikleri için kullanılan algoritma gösterilmiştir (47).



Şekil 4. Dudak Defektlerinde Cerrahi Rekonstrüksiyon Teknikleri Algoritması

Rekonstrüksiyonun temel amacı: oral kompetansı sağlamak, mobilitayı ve mümkünse duysal uyarımı sürdürmek ve maksimum oral açıklığı, maksimum estetik başarıyı sağlamaktır. Rekonstrüksiyon sfinkterik ve kas fonksiyonunu sürdürmeli, alt dudak vermilyonları karşılıklı gelmeli, yemekler için yeterli açıklık olmalıdır. Cerrah, tüm rekonstrüksiyon tekniklerine hakim olmalı ve tercihini olguya özel yapmalıdır (48).

Tümörlerin rezeksiyonundan sonra dudağın rekonstrüksiyonu da ayrı bir önem taşır. Dudaktaki doku kaybının mümkün olduğunca dudak ile aynı yapıda, uyarımı ve kanlanması korunmuş ya da sağlanmış doku ile yeterli bir bukkal sulkus oluşturularak kapatılmaya çalışılması kayıp bölgesinin esas işlevlerinin mümkün olduğunca devamlılığının sağlanması en az travma ve skar dokusu ile kabul edilebilir kozmetik sonuç elde edilmesi rekonstrüksiyonun temel prensipleridir (49, 50).

Dudak rekonstrüksiyonunda kullanılan teknikler dört temel gruba ayrılmaktadır. Bunlar:

- 1) Rezeksiyon sonrası kalan dudak dokusunun kullanıldığı yöntemler,

- 2) Karşı dudaktan doku transferi ile yapılan yöntemler,
- 3) Komşu yanak dokusundan transfer ile yapılan yöntemler,
- 4) Serbest fleplerle rekonstrüksiyon.

Dudağın 1/3'e kadar olan defektlerinde primer onarım yapılabilir. Daha büyük defektler için tercihen donör alanına yapışık yerlerden ya da üst dudaktan doku transferi yapılabilir(3). Tümör dudakta tam kat doku defekti oluşturduğu zaman önceliğe göre hedefler şunlardır; salyayı önlemek, çiğneme sırasında sıvıların ağızdan dışarıya akışını önleyecek darlığın oluşturulması, yemek, diş işlemleri ve havayolu girişi için yeterli oral açıklığın sağlanması, dinlenme durumunda simetrik görünümün korunması, dudak duyusunun korunması, konuşma için doğru sözel ifadelerin sağlanması, duygusal ifadenin sağlanması, içine çekmek ve ılık için dudakların hareketine izin verilmesidir. Bunların ne kadarını gerçekleştireceği defekt boyutuna ve defektin lokalizasyonuna bağlıdır (51).

Diyabetes mellitus, periferik damar hastalığı öyküsü, sigara öyküsü, steroid kullanımı ve keloid oluşum öyküsü, tedavi ve rekonstrüksiyon tercihini etkileyebilen olumsuz faktörlerdir (52).

Miyomukozal Flepler: Vermilyon mukozası defektleri, ağızda bulunan mukoza fleplerinin kaydırılmasıyla kapatılmaktadır. Mukozanın yanında, doku kaybı anlamına gelen vermilyon için dilin ön kısmından hazırlanan miyomukozal flep de kullanılabilir. Yaklaşık 20 gün geçtikten sonra, dilin ucundan pedikül kesilmektedir. Geri kalan kas ve mukozayla vermilyon rekonstrükte edilmektedir (53, 54). Oluşan yeni dudak mukozası, dil mukozasının yüzünden biraz pütürlü olmaktadır. Hastanın konuşmasını ve yutmasını zorlaştırdığı için bu yöntem nadir kullanılmaktadır.



Şekil 5. V-Y Mukozal İlerletme Flebi

Dieffenbach Yöntemi: Üst ve alt dudağın ortasındaki primer kapatılması yapılamayan defektler, perialar bölgede yanaktan flep çevrilerek, gerginliğe neden olmadan ve geri kalan dudak segmentlerinin de kullanılmasıyla kapatılır (55).

Bernard Plasti: Alt dudaktaki geniş defektlerde uygulanmaktadır. Mevcut defekte göre tek ya da bilateral nazolabial sulkustan, tabanı aşağıda olacak şekilde üçgen deri çıkartılmaktadır. Mukoza ve submukoza yeterince geniş bırakılmalı, vermilyon dişlere doğru, içe dönük olmamalı, alt dudakta gerginlik yaratılmamalıdır. Gerginliğin olduğu durumlarda mentuma uyan yerde beslenme bozulacağı için, dikişler

açılabilir. Üçgenin medial kenarının nazolabial sulkusa yakın olması sağlanırsa, ameliyat sonrası için daha doğal bir görünüm elde edilmektedir. Kas ve derinin eksizyonu dikkatle yapılmalıdır. Yanak kalın ise, üçgen flepte bulunan derialtı dokusu ve fazla kas eksize edilmektedir. Alt dudağın ortasındaki bölgede geniş olan tümörlerde 1-1,5 cmlik güvenlik sınırı bırakmak kaydıyla dörtgen biçiminde insizyon yapılmaktadır. İnsizyonlarla supraomohyoid diseksiyon insizyonu birleştirilmektedir. Bu alanda mentum ve mandibulayı örten periost, spesmen ile beraber çıkartılmaktadır. Nazolabial sulkusta üçgen biçiminde insizyonlar yapılmaktadır. Bu üçgen şekillerin deri tabakasında eksizyon yapılır. Kas tabakası ve mukoza inferior bazlı flep biçiminde vermilyonu oluşturabilmek amacıyla bırakılır. Yan taraflardan çıkarılmış olan deri kaydırma fleplerinin genişliğinin, alt dudakta bulunan defektin enine olan genişliğine göre hesaplaması yapılmalıdır. Dudak derisi, orta kısımda dikilmektedir. Ağız mukozası gingivaya dikilmekte ve mukoza flepleri de vermilyon ve komissür oluşturması için kaydırılmaktadır (56).

Karapandzic Yöntemi: 1974 yılında Karapandzic tarafından tanımlanmıştır. Bu flep alt dudağın yarısı ile üçte ikisi arasındaki büyük defektler için kullanılabilir hatta total alt dudak defektleri için de kullanılabilir. Her prosedürün kendine özgü artıları ve eksileri olduğu gibi, Karapandzic flebinin başlıca dezavantajı, dudaktaki daha büyük defektler için kullanıldığında mikrostomiye neden olabilmesidir, ancak bu düzeltici komissuroplasti ile genelde düzeltilebilir. En büyük avantaj ise, tek aşamalı bir cerrahi prosedürde tam alt dudak defekti için kullanılabilmesidir (57). Ağız çevresindeki iki tane arter ve sinirleri olan orbikularis oris kası ve deri korunur. Flebin kas fonksiyonu ve duyusu mevcuttur (58).



Şekil 6. Karapandzic Yöntemi İle Tedavi Edilen Hasta

Abbe Ameliyatı: Üst dudaktaki median tümörlerin eksizyonunu yaptıktan sonra defekti kapatmak için, alt dudağın ortasından tüm katları içine alan üçgen deri flebi çevrilir. Flep pedikülünün vermilyona yakın bırakılması sağlanır ve böylece kanlanmanın yeterli miktarda olmasını sağlayacak arterler korunur. Alt dudaktaki üçgen flebin labiomental sulkusa inmemesine dikkat edilmelidir (53). Çizgi biçiminde kötü bir iz kalmaması adına alt dudakta bulunan donör kısım, Z flepler ile kapatılır.

Depresör Anguli Oris Flebi: Tobin, depressor anguli oris flebini ilk defa tanımlayan kişidir (59). İlerlemiş tümörlerde özellikle primer onarım ve wedge

rezeksiyonun yetmeyeceği tek taraflı alt dudak defekti onarımı yapılırken kullanılmıştır (60). Pedikülünü inferior labial arter ve eşlik eden ven oluşturmaktadır. Motor innervasyonu fasiyal sinirin mandibular dalı, duysal innervasyonu ise trigeminal sinirin mental dalıyla sağlanmaktadır (59). Mukoza, kas ve deriyi içeren bu fleple duysal ve motor innervasyona sahip bir oral sfinkter onarımı sağlanmaktadır (şekil 8 ve şekil 9).



şekil 7. Tek Taraflı Depresör Anguli Oris Miyokutan Flebi



Şekil 8. Bilateral Depresör Anguli Oris Miyokutan Flebi

Estlander Ameliyatı: Estlander yönteminde oral komissürlere bitişik olan alt dudağın lateral defektlerinin onarımı için üçgen şeklinde tam kalınlıklı bir flep üst dudaktan nakledilir. Flebin medial kenarından pedikül hazırlanır ve flebin pedikülü oral komissürü oluşturur. Tipik olarak karşı dudaktan alınan doku, dudak defektinin yarıdan fazla olduğu durumlarda rekonstrüksiyon amacıyla kullanılır. Flep, oral komissür boyunca labial arteri içeren küçük bir vasküler pedikül üzerinde transpoze edilir. Tek basamaklı olarak yapılır, sadece diğer dudağın lateral bölgesindeki defektler için kullanılır (61). Abbe-Sabbatini yönteminden dudaktaki doku kaybının ve hazırlanan

flebin konumlarının farklı olması ile ayrılır. Estlander yönteminin en büyük dezavantajı tutulan oral komissürde dolgunluk ya da küntlük oluşturmaktır. Bu deformite dudaklar kapalı olduğunda çok izlenmese de, ağız açık tutulduğunda ve iki komissür birden izlendiği zaman çok açık bir şekilde ve sıklıkla izlenmektedir. Bu nedenle bu bölgeye komissüroplasti uygulanması gerekir. Farklı teknikler olmasına rağmen doğal görünüm tam olarak sağlanamaz (61).

Serbest Deri ve Kemik Flepleri: Lokal fleplerin yetersiz olduğu geniş defektleri kapatmak için osteomyokutan flepler ya da vaskülarize serbest greftler kullanılabilir. Fakat ortaya fonksiyonel ve kozmetik yetersizlikler çıkabilir. Radial önkol serbest flebi dudak rekonstrüksiyonunda en çok tercih edilen serbest fleptir (62). Grasilis kas flebi, anterolateral uyluk flebi alt dudak rekonstrüksiyonunda kullanılabilen serbest flep seçeneklerindedir. Eş zamanlı mandibula defekti olan hastalarda ise kimerik fibula flebi veya kemikli radial önkol flebi tercih edilebilir (63, 64).

2.2.10. Radyoterapi ve Kemoterapi

Dudak karsinomunda radyoterapi eksternal, kontakt veya interstisyel olarak uygulanabilir. Yüzeysel lezyonlarda radyum implantasyonu kullanılmıştır. Derine infiltrate lezyonlarda eksternal radyoterapi yapılır (10, 37).

Radyoterapi dudak kanserinde küratif, adjuvan veya palyatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Ameliyat açısından riskli olgularda radyoterapi küratif amaçlı verilebilir. Bunun dezavantajları arasında cerrahi sınırların kontrol edilmesinde zorluk ve yüksek nüks oranları sayılabilir. Palyatif radyoterapi, tedavi seçeneği olmayan hastaların yaşam kalitesinin artırılması için kullanılabilir (65).

Ameliyat sonrası radyoterapi endikasyonları pozitif cerrahi sınır, T3-T4 tümörler, rekürren tümörler, perinöral invazyon, ekstrakapsüler yayılım veya lenf nodu metastazı oluşudur. NO boyunda tümörün çapı 3 cm'den küçük ise primer tümörün eksizyonunun yapılmasını ve boyun tedavisi için beklenmesini önerenler vardır. Nükslerde lokal eksizyon ve ameliyat sonrası radyoterapi uygulanabilir. Tedavi süresi 5-6 haftadır. Radyoterapi az risklidir, invazif değildir, bundan dolayı ameliyatın önemli komplikasyonları görülmez. İleri evrelerde yara kontraktürü, doku kaybı, mandibula osteoradyonekrozu olabilir. Daha sonra yapılacak rekonstrüksiyonları sınırlayabilir (37).

Uzak metastazlarda kemoterapi palyatif amaçlı uygulanabilir.

2.2.11. Dudak Kanserlerinde Boyun Diseksiyonu

Dudak kanserlerindeki lenf nodu metastaz oranları %3-29 arasında değişim göstermektedir (1). Erken evrede olan tümörlerde %10'un altında bir oranda olmaktadır (66). Fakat ileri evrede olan tümörlerde, tümörün derinliği ve boyutuyla alakalı olarak, kansere bağlı mortalite oranı ve boyun lenf nodu metastazı önemli ölçüde artış göstermektedir (66, 67). Primer tümörün büyüklüğü yani T değeriyle boyuna metastaz oranları ilişkilidir ve T1 tümörlerdeki metastaz oranı %0- 15, T2 tümörlerdeki %11- 35, T3 tümörlerdekinin de %63 olduğu belirtilmiştir. Boyunda en sık ve ilk olarak submental ve submandibüler bölgeye metastaz görülür (68). Boyun lenf nodlarına metastazı etkileyen faktörler tümörün yerleşimi, diferansiyasyon derecesi, çapı, semptomların başlama süresinin uzunluğu gibi faktörlerdir. T evresi ve muhtemelen daha da önemlisi tümörün kalınlığı ile ilişkilidir. 4 mm'den daha kalın tümörler için profilaktik boyun tedavisinin (cerrahi veya radyoterapi) yararlı olduğu vurgulanmıştır (69). Komissürde yerleşimli tümörlerin lenf nodu metastazı yapma ihtimalinin daha sık olduğu bilinmektedir. Ayrıca, üst dudak ve oral komissür lezyonları sadece submandibuler bezlere değil, preauriküler ve periparotid lenf nodlarına da yol açabilir. Bu nedenle, daha düşük sağ kalım muhtemelen oral komissür dudak SCC'sinin lenfatik yayılımının kabiliyeti ve seyri ile ilişkilidir, fakat kesin mekanizmanın açıklığa kavuşturulması gerekir (70). Lenf nodu tutulumu, üst dudak ve alt dudak lezyonları için benzer (% 8- 9) ancak komissüral lezyonlar için daha yüksektir (% 19) (71). İlk olarak submental ve submandibular lenf nodlarını tutar ve sonrasında jugular lenf nodlarına geçer. Daha önce boyuna herhangi cerrahi veya radyoterapi uygulanmadıysa bölgesel lenf nodlarına yayılım sırası tahmin edilebilir. Tedavi uygulanmış olan hastalarda lenfatik drenaj düzeni beklenenden farklı bir paternde lenfatik yayılımla sonuçlanabilir. Tümör orta hatta ne kadar yakınsa servikal bezlerin bilateral tutulma riski o kadar yüksektir (71).

Alt dudaktaki karsinomlarda bölgesel lenf nodlarına metastaz oranı %5- 10 dolayındadır. T3-T4 lezyonlardaki metastaz oranı artış göstererek %67'ye ulaşmaktadır. Üst dudak skuamoz hücreli karsinomu daha çok metastaz yapmaktadır. N0

boyunda dahi %5,5- 30 gibi okült metastaz riski bulunmaktadır. T evrelendirme nodal metastazda yetersiz kalmaktadır. Diğer parametreler de önemli role sahiptir. N0 boyunda supraomohyoid diseksiyon yapılmaktadır. Dudağın herhangi bir yarısı tutulmuş ise, o tarafta unilateral supraomohyoid diseksiyonun uygulanması gerekir (10, 37). Orta kısımda bulunan tümörde bilateral supraomohyoid diseksiyon yapılması gerekir. Supraomohyoid diseksiyon biyopsi amacına sahip olduğu için histopatolojik incelemede pozitif lenf nodunun olduğu tarafa boyun diseksiyonu uygulanması gerekmektedir.

Lenf nodu metastazlarında boyun diseksiyonunun yapılması gerekmektedir. Lezyonun 1,5 cm'den büyük olduğu durumlarda, tümör rekürrense, histolojik olarak da infiltratif ve agresifse, orta hatta bulunuyorsa, bilateral profilaktik supraomohyoid diseksiyon önerilmektedir. Boyun N pozitif ise, boyun diseksiyonu daha geniş yapılmaktadır. Gerektiği durumlarda ameliyat sonrasında radyoterapi eklenebilir (72).

2.2.12. Prognoz ve Sağkalım

Alt dudak kanserleri, farklı klinik seyirlere sahiptir. Lezyonlar genelde lokalize olarak kalmakta, uzun zaman içerisinde yavaşça gelişmekte, nadiren de olsa çevre dokulara yayılıp büyük boyutlara sahip olabilmektedir. Büyümesi yavaş olan bu tümörler derin invazyondan ziyade periferik ve lateral yayılım göstermektedirler. Öte yandan bazı tümörler hızla yayılmakta, dudağın altındaki kemik dokuyu ve yumuşak dokuları tutabilmektedirler (14). Şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalarda dudak kanserlerindeki evreleme sisteminin prognostik değeri vurgulanmıştır. Erken evre iyi diferansiye tümörlere göre ileri evre kötü diferansiye tümörlerin lenfatik ve lokal rekürrens yayılım eğilimleri daha fazla olmaktadır ve prognozları kötüdür (14). Rekürren tümör, tümörün kötü diferansiye olması, tümör çapının 2 cm'den büyük olması, lenfatik tutulum ve perinöral invazyon prognoza kötü anlamda etki eden temel nedenlerdir (3,73). Prognoz açısından histopatolojik bulgular önemlidir. Diferansiyasyon seviyesi keratin üretimi, mitoz, nükleus görünümü gibi tümör özellikleri ve dezmozoplastik reaksiyon, enflamasyon, damarsal invazyon veya invazyon şekilleri gibi kişiye ait faktörler göz önünde tutulmalıdır. Komissür, maksillaya, mandibula, ağız tabanına yayılım hem lokal nüksü artırır, hem de sağ kalım oranını düşürür. Lokal

enflamasyon tümör yayılımını hızlandırır. Cerrahi sınır pozitifliği hem lokal nüksü hem de metastaz riskini artırır

Mental sinir tutulumu, tümörün intrakraniyal olarak ilerleyebilmesi sayesinde büyük bir problem oluşturmakta ve ayrı bir önem taşımaktadır. Alt dudak kanserleri perinöral olarak veya doğrudan, bölgesel lenf nodlarında yayılma gösterebilmektedirler (14). Dudak kanserinin yerine bağlı olarak lenf nodları, farklı gruplar halinde tutulabilirler. Submental lenf nodu tutulumu orta hatta yerleşmiş tümörlerde oluşmaktadır. Komissür ve lateral yerleşimli tümörlerdeyse en çok submandibuler lenf nodu tutulumu gelişmektedir. Fakat istatistiksel anlamda submandibuler grupta en fazla olmak üzere sırası ile azalarak submental, jugular zincir ve intraparatid gruplar takip eder; diğer boyun lenf nodu grupları çok nadir tutulur (14).

Dudak kanserlerini tedavi ederken genelde iyi sonuçlar beklenmektedir. Tedavisi yapılan hastaların prognozu, tümörün evresiyle alakalıdır. Radyoterapi almış ya da cerrahi olarak çıkarılmış erken evre (evre I ve II) tümörlerde beş senelik sağkalım oranı %90'dır (14). Boyun lenf nodlarında tutulum görülmesi prognoza olumsuz etki etmektedir. Lenf nodu tutulumu görülen durumlarda beş senelik sağkalım oranı ortalama %50'ye düşmektedir (14, 17, 66). Cerrahiyle tedavisi yapılan 117 olgunun incelendiği bir araştırmada beş senelik sağkalım oranı %83 şeklinde bulunmuştur (66). Metastatik lenf nodlarının derin dokulara yapışık olduğu, tümörün çevre kemik ve kas yapıları tuttuğu ya da tümörün hacminin çok büyük olduğu durumlarda sağkalım oranları %50'nin altına düşmektedir (14). Bir çalışmada 80 yaşın üstünde ve 40 yaşın altındaki hastalarda prognozun daha kötü bir seviyede seyrettiği belirtilmiştir (66). Cerrahi tedaviden sonra tümörün ilk görüldüğü bölgede, boyunda ya da her iki bölgede birden rekürrens gelişebilmektedir. Dudak kanserinin görüldüğü olguların %5- 15'lik kısmında lokal rekürrens görülebilmekte, bu oran orijinal tümörün büyüklüğüne paralel olabilmektedir (14). Rowe ve ark.nın yaptığı bir araştırmada dudak kanserlerindeki rekürrens oranı %7.6- %10.5 aralığında bulunmuştur (72).

Tedavilerdeki yetersizlikler, lokal rekürrens nedenlerinin başında gelmektedir. Ameliyat esnasında cerrahi eksizyon sınırının frozen patolojik incelemeyle kontrol edilmesi, lokal rekürrens görülme riskini azaltabilmektedir. Rekürrens olgularında klinik

anlamda belirlenemeyen gizli lenf nodu tutulumu %25'tir. Bu nedenle rekürrens olgularda cerrahi tedavinin parçası niteliğinde olan boyun diseksiyonu da yapılmalıdır. Lokal rekürrens olgularında cerrahi tedavi, %75- 80 oranlarında başarılı olmaktadır (14). Sonradan veya başlangıçta lenf tutumuna sahip olan rekürrens olgulardaki iyileşme oranları daha düşük olmaktadır. Boyun bölgesinde ortaya çıkan lenfatik tutulumu kontrol etmek de zor olmaktadır. Boyundaki rekürrens oranları, bölgesel lenf nodu tutulumunun tedavisinden sonra nodal tutulumun evresiyle paralel olarak artmaktadır. Boyunda rekürrens oranı nodal tutulum evresi N3 olan olgularda %100, N1 olgularda %40'tır (14).



3. YÖNTEM

Bu çalışma Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 15.11.2017 tarihli 2017/111 karar numaralı onay alınarak, Balıkesir Üniversitesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı olanakları kullanılarak yapıldı.

Araştırma sadece vaka gruplarını değerlendiren retrospektif bir çalışma olarak tasarlandı. Hastane veri tabanında kayıtlı olan dudak kanseri hastalarının isimleri tarandı. Bu hastalar arasından kayıtlarına ulaşabilme imkanı olan Ocak 2008 – Ekim 2017 tarihleri arasında alt dudak skuamoz hücreli kanser tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi ve bu hastaların geriye dönük değerlendirilmesi yapıldı.

Dudak kanseri nedeni ile diagnostik ve profilaktik boyun diseksiyonu yapılan hastalardaki sağkalım, ölüm ve nüks oranları; hastaların en son kontrol tarihi tespit edilerek hasta bilgileri; dosya kayıtları, bilgisayar kayıtları ve hastalara ulaşılarak bilgiler toplandı. Bu çerçevede, çalışmadaki toplam 33 kişilik hasta grubunun varsa hastaneye yatış dosyası, patoloji sonuç kayıtları tarandı. Bütün hastalardan elde edilen tüm veriler kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik özellikleri (yaş, cinsiyet), sigara kullanımı, tümörün dudaktaki yerleşim yeri, tümörün çapı ve derinliği, cerrahi sınır, histopatolojik özellikler ve hastaya uygulanan tedavi seçenekleri not edildi. Evreleme ve TNM sınıflaması ile ilgili kayıtlarda bilgiye ulaşıldıysa bu bilgi alındı, ancak herhangi bir bilgi saptanamadıysa cerrahi uygulanan hastalarda patolojik evreleme ve ultrason çıktıları not edildi.

Tümörlerin çaplarına göre sınıflandırılmasında Baker ve Krause tarafından önerilen ve 1976 yılında ileri sürülen sınıflama esas alındı (1). Bu sınıflandırmaya göre Karsinoma *in situ* grubu T1s, en geniş çapı 2 cm'den küçük olan tümörler T1, en geniş çapı 2 cm ile 4 cm arasında olan tümörler T2 olarak isimlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 23.00 istatistik paket programı ile yapıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama±standart sapma ve minimum-maksimum değerleri verilmiş ve iki grup

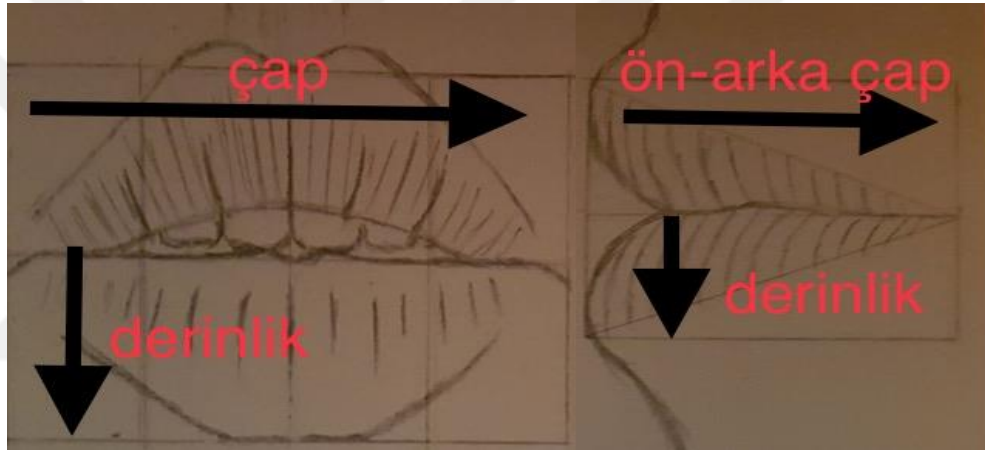
ortalamlarının karşılaştırılması amacıyla bağımsız iki grup t testi yapılmıştır. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak sayı ve yüzde verilmiş ve iki kategorik değişken arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm analizler için istatistik anlamlılık düzeyi (p) $\leq 0,05$ olarak alınmıştır.



4. BULGULAR

33 olgunun 25'i erkek (%75,76), 8'i kadındı (%24,24). Kadınların 67'si, erkeklerin de 63,7'si olmak üzere olguların yaş ortalaması 64,73 (40- 81) olarak belirlendi. Erkeklerde %68'i, kadınlarda ise %37,5'i olmak üzere tüm olguların %61'i sigara kullanmaktaydı. Alkol kullanım oranı erkeklerde %52, kadınlarda ise %12,5 idi.

Ortalama tümör çapının 1,76 (0,4- 3,8) cm, tümör derinliğinin 0,75 (0,1- 2) cm ve ön-arka çapın 1,15 (0,2- 2,5) cm olduğu tespit edildi. (Tablo 3)



Şekil 9. Çap, Derinlik, Ön - Arka Çap Şematik Gösterimi

En yakın yan cerrahi sınırının ortalaması 0,58 (0,1- 2) cm ve taban cerrahi sınırının ortalaması ise 0,95 (0,1- 6) cm olarak hesaplandı. (Tablo 3)

Hastaların %85,3'ünün alt tip tümörüne bakılmamıştı. Değerlendirilen olgulardaki tümör tipleri %5,9 infiltratif, %5,9 ekspansif ve infiltratif, %2,9 mikroinvazivdi.

Tümörlerin %78,8'i iyi, %21,2'si orta differansiye idi. Olguların hiçbirisinde atipik mitoz yoktu. Lenfositik infiltrasyon bulunan hasta oranı %20, perinöral invazyon bulunan hasta oranı %18,2; subkutan invazyon oranı %27,3; kas invazyon oranı %9,1 olarak belirlendi. Olguların hiçbirisinde lenfovasküler invazyon görülmedi.

Hastalarının %21,2'sinin tümör yeri sol, %30,3'ünün sol komissür, %30,3'ünün orta, %9,1'inin sağ, %6,1'inin sağ komissür ve %3'ünün birden fazla bölgedeydi.

Rekonstrüksiyon tekniği olarak %32,4 olguda Bernard, %35,3'ünde wedge rezeksiyon ve primer sütünasyon, %14,7'sinde Depressor anguli oris flebi, %8,8'inde Karapandzic, %5,9'unda V-y mukoza ilerletme ve %2,9'unda serbest flep kullanıldı. (Tablo 4)

Olguların preoperatif boyun ultrasonografileri ile değerlendirilmelerinde sadece bir hastada (%2,9) sağ jugulodigastik bölgede en büyüğü 15x6 mm boyutlarında multiple hipoekoik lenf nodları vardı. Bu hastanın evresi T2 idi.

Olguların %63,6'üne profilaktik boyun diseksiyonu yapıldı. Diganostik boyun diseksiyonu yapma kriterimiz 1,5 cm üstündeki tümörler veya kommissür tutulumu olması idi. Nüks eden iki vakaya ilk ameliyatlarında ve ikinci ameliyatlarında da daha geniş olarak boyun diseksiyonu yapıldı.

T1 evresindeki 18 hastanın 12 tanesine profilaktik boyun diseksiyon yapılmazken, T2 evresindeki 15 hastanın hepsine profilaktik boyun diseksiyon yapıldı.

Olgularda patolojik lenf nodu tutulumuna rastlanmadı.

Ortalama takip süresi $29,27 \pm 20,79$ (2-66) ay olan olgularda sadece 2 tanesinde (%6,1) nüks görüldü. Bu hastaların birinde nüks üçüncü ayda, diğerinde ise altıncı ayda gerçekleşti. Nüks eden tümörlerin yerleşimi orta hattın solunda ve santral bölgedeydi. Bu tümörlerin iyi ve orta derecede differansiye idi ve bir tanesinde perinöral invazyon mevcuttu. Sağlam cerrahi sınır marjı 0,1 ve 0,2 cm' dir. Her iki hastaya da ikinci kez operasyon yapıldı. Olgulara geniş eksizyonu takiben serbest doku aktarımı ve wedge eksizyon/primer sütünasyon yapıldı.

4.1. Nüks Görülen Olguların Analizi

Hastalarda nüks durumu cinsiyete göre farklılaşmamaktaydı ($p=0,372$).

Tümör çapının nüks durumuna göre farklılaştığı görüldü ($p=0,013$). Nüks görülen hastaların ortalama tümör çapı ($3,25 \pm 1,06$) idi ve nüks görülmeyen hastalardan ($1,66 \pm 0,82$) anlamlı şekilde yüksek bulundu. Nüks durumuna göre tümör kalınlığının farklılaşmadığı görüldü ($p=0,127$). Tümör kalınlığı, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da nüks eden vakaların tümör kalınlığı daha fazla idi ($1,3-1,4$ cm). Hastalarda nüks durumu yaşa göre farklılaşmamaktaydı ($p=0,674$). Tümör evresi nüks durumuna göre farklılaşmamaktaydı ($p=0,199$). Tümör evresi, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da nüks

eden vakalar T2 idi. Nüks durumuna göre ön-arka çapının farklılaşmadığı görüldü (p=0,207). Nüks durumuna göre yakın cerrahi sınırın farklılaşmadığı görüldü (p=0,118). En yakın cerrahi sınır, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da nüks eden vakalarda temiz cerrahi sınır daha azdı (0,1 ve 0,2 cm). Nüks durumuna göre taban sınırın farklılaşmadığı görüldü (p=0,490). Taban cerrahi sınır, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da nüks eden vakalarda temiz taban cerrahi sınır büyüklüğü daha azdı(0,4 ve 0,5 cm).

Sigara kullanımına göre nüks durumunda anlamlı bir farklılık görülmedi (p=0,523).

Olguların ortalama takip süresi 29,27±20,79 (2-66) aydı. Takipler sırasında hastaların sağ kalımı %100'dü.

Tablo 3. Tümör Boyutlarının Ortalaması

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Tümör çap (cm)	0,40	3,8	1,7606	0,90033
Tümör kalınlık (cm)	0,10	2,00	0,7545	0,56684
Ön arka çap (cm)	0,20	2,50	1,1545	0,68057
En yakın yan cerrahi sınır (cm)	0,10	2,00	0,5773	0,39747
Taban sınır (cm)	0,10	6,00	0,9515	1,03987

Tablo 4. Alt Dudak Ameliyatı Tekniği- Tümör Yeri Karşılaştırması

	Sol	Sol komissür	Orta	Sağ	Sağ komissür	Tüm alt dudak	Toplam	Ki- kare	p
Bernard	1	4	2	2	2	0	11		
Wedge	5	1	4	1	0	0	11		
Depressor anguli oris flebi	1	4	0	0	0	0	5		
Karapandzic	0	0	3	0	0	0	3	57,95	0,00
V-y mukoza ilerletme	0	1	1	0	0	0	2		
Free flep	0	0	0	0	0	1	1		
Toplam	7	10	10	3	2	1	33		

Tablo 5. Kritik Cerrahi Sınıra Sahip Olan Olguların Özellikleri

	Lokal Nüks Eden Olgular		Lokal Nüks Etmeyen Olgular			
	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2
En yakın yan cerrahi sınır (cm)	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2
Yaş	65	49	54	53	60	48
Cinsiyet	E	E	E	E	E	E
Sigara	+	+	+	-	+	-
Yerleşim	Santral	Sol	Sağ	Santral	Sağ	Sağ
Alt Tip	Bakılmamış	Bakılmamış	Bakılmamış	Bakılmamış	Bakılmamış	İnfiltratif
Diferansiyasyon	İyi	Orta	İyi	İyi	İyi	İyi
Atipik Mitoz	-	-	-	-	-	-
Lenfosit İnfiltrasyonu	-	+	-	-	-	+
Perinöral İnvazyon	-	+	-	-	-	-
Lenfovasküler İnvazyon	-	-	-	-	-	-
Subkutan İnvazyon	-	-	-	-	-	+
Kas invazyonu	-	-	-	-	-	+

5. TARTIŞMA

Araştırmamızdaki hastaların %75,76'sı erkek ve %24,24'ü de kadınlardan oluşmaktaydı. Bu durum, erkeklerin dudak kanserinin etiolojik faktörlerine daha çok maruz kaldıklarını düşündürmektedir. Hastalarımızda, cinsiyet ayrımı olmadan yapılan hesaplamada tüm olguların yaş ortalaması 64.73 idi. Fazıl Apaydın ve ark.'nın yaptığı çalışmada erkek hastalar %80, kadın hastalar %20'sini oluşturmaktadır. Yaş ortalaması 64,7 olarak bulunmuştur (74). Serimizdeki erkek hastaların yaş ortalaması 63,7, kadınları 67 bulunmuştur. Literatürde dudak kanserinin erkekler arasında ve özellikle 60 yaş üzeri kişilerde daha sık görüldüğüne dair çalışmalar yer almaktadır (34). Bu araştırmalardan 1977-1996 yılları arasında Güney Avustralya'da yaşayan 2095 erkek ve 621 kadın olmak üzere toplam toplam 2716 hastayı ve hastalık nedeni ile ölen 35 vakayı analiz eden geniş bir araştırmada erkekler için ortalama tanı yaşı 58.3 ve kadınlar için yaşı 66 olarak hesaplanmıştı (75). Bununla birlikte Portekiz'de 1993-2000 yılları arasındaki 228 olgunun analiz edildiği bir başka çalışmada erkek hastaların toplam örneklemin %80'ini oluşturduğu ve ortalama tanı yaşının 67.6 olduğu bulunmuştur (76). Batı Avustralya'da 1982-2006 yılları arasında 2152 vaka üzerinden yapılan bir diğer çalışmada ise yine erkeklerin toplam olgu sayısının %80'ini oluşturduğu ve ortalama tanı yaşının 40 olduğu bulunmuştu (77). Diğer taraftan ülkemizde Eryılmaz ve ark. tarafından 17 hasta (13 erkek, 4 kadın) üzerinden yapılan araştırmada hastaların yaş ortalaması 56 olarak hesaplanmıştı (78). Erdibil ve ark.'ın 101 vakalık çalışmasında hastaların yaşı 27- 82 arasında olup, ortalama yaş 55,8 ve E/K oranı 7,4 idi. Tuna ve ark.'ın 47 vakalık (40 erkek, 7 kadın) çalışmasında ise yaş ortalaması 53 (79), Karanfil ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada da E/K oranı 3/1 ve yaş ortalaması 65.8 olarak bulunmuştur (4). Yakın tarihli araştırmalardan Değirmenci'nin çalışmasında 18 hasta incelenmiştir. Bu hastalardan 17 tanesi erkek ve 1 tanesi kadın olmak üzere ortalama tanı yaşı 65.44 bulunmuştur. Yine aynı yıl Bozan tarafından 92 hasta üzerinden yapılan bir diğer çalışmada erkeklerin oranının %80 ve kadınların oranının %20 olduğu görüldü. Bununla birlikte erkeklerin yaş ortalaması 60.50 ve kadınların yaş ortalaması 68.72 olarak hesaplandı. Miskinli tarafından bildirilen 59 kişilik bir hasta grubunda genel (%91 erkek, %9 kadın) yaş ortalaması 60,6 iken erkeklerde bu ortalama 61,2 ve

kadınlarda ise 54,2 idi. Yapılan çalışmalar erkeklerde dudak tümörünün daha yaygın olduğunu ve tanı yaşının kadınlara oranla daha düşük olduğunu göstermekte ve bizim araştırma bulgularımız ile örtüşmektedir. Tseng ve ark. hastalığın erkek cinsiyette daha fazla olduğunu ve daha erken yaşlarda ortaya çıktığını belirtmişler ve bunu genç erkeklerin daha yüksek riskli yaşam tarzına sahip olmasından kaynaklandığını öne sürmüşlerdir. Sigara içme, alkol tüketimi ve tütün çiğnemek sayılan yüksek risk faktörleri arasındadır (80).

Araştırmamızdaki hastaların %61'i sigara kullanmaktadır. Bu oran erkeklerde %68, kadınlar da ise %37,5 olarak tespit edilmiştir. Hui-wen Tseng ve ark. yaptıkları çalışmada 112 hastayı retrospektif olarak incelemiş, 83 (%74,1) hastanın sigara kullandığını tespit etmişlerdir (80). Raskob ve ark.nın 1252 vakalık alt dudak tümörü serilerinde, 347'si ağır sigara içicisi, 39 orta yoğunlukta sigara içicisidir ve tütün kullanmayan sadece 56 kişi vardır (81). 2012 yılında yapılan başka bir çalışmada %86 hasta sigara kullanmaktadır (82). Başka bir çalışmada sigara kullanım oranı %72,3'tür (83). Tütün çiğneme alışkanlığı hakkında Güney Asya'da yapılan bir metaanaliz sonucuna göre tahmini rölatif risk oranı 4,72 olarak bulunmuştur (84). Yemen de oral skuamoz kanserleri içeren bir çalışma da tütün çiğneme oranı %76,1, khat (yemen) otu %59,8, sigara ise %23,9'dur (85). Bölgemizde tütün çiğneme alışkanlığı çok olmadığından bu konu hakkında çalışma bulunmamaktadır. Alt dudak skuamoz hücreli kanser gelişimi ile alkol tüketimi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır (77, 82, 86). Hui-wen Tseng ve ark. yaptıkları çalışmada 112 hastayı retrospektif olarak incelemiş, 69 (%61,6) hastanın alkol kullandığını bulmuşlardır (80). Maruccia ve ark. yaptığı çalışmada 540 olguluk çalışmada alkol kullanım oranını % 69,4 olarak tespit etmişlerdir (87). Alkol kullanımını çalışmamızda %42 oranında bulunmuştur ve erkeklerde %52 iken, kadınlarda %12,5 tir. Çalışmamız da literatürde yer alan yüksek riskli yaşam tarzı alışkanlıkları olarak belirtilen sigara ve alkol kullanımının kanserle ilişkisini ortaya koymaktadır. Ancak çalışmamızda alkol kullanım sıklığı genel literatür verilerinin gerisindedir. Bu oran dinimiz gereği alkolün yasak olmasından ya da kültürel alışkanlık farklılıklarından kaynaklanmış olabilir.

Sigara kullanımına göre lokal nüks durumu ve yaşa göre lokal nüks durumu farklılaşmamaktaydı. Çalışmamızda lokal nüks ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki

bulunmamıştır. Biasoli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nüks ve klinik evreleme, cinsiyet, yaş ve alkol tüketimi arasındaki ilişkinin tek değişkenli analizi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (88).

Kötü ağız hijyeni ve immunosupresif tedavi risk faktörleridir (3). Bizim çalışmamızda ağız hijyeni ile ilgili ileri bir bakım bozukluğu tespit edilmemiştir, ancak hastaların birçoğunda düzenli diş fırçalama alışkanlığı yoktur.

Araştırmamızda da tüm hastalar için tümör çapının ortalaması 1,76 cm olarak hesaplandı. Tümör çapının nüks durumuna göre farklılaştığı ve nüks görülen hastaların ortalama tümör çapı nüks görülmeyen hastalardan anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi. Nüks görülen hastaların ortalama tümör çapı (3,25cm) diğer hastalardan daha yüksekti. Bu veriler literatürdeki verileri desteklemektedir.

Casal ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 228 dudak kanserli olguyu incelemişler ve klinik olarak tümör boyutunu ortalama 2.07 ± 1.49 cm (0.3- 9) olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, ortalama takip süresi 62,1 ay olup ölüm oranı % 8,3'tür. Tümör çapının 5 yıllık sağkalımı belirgin düzeyde etkilediği saptanmıştır (76). Ülkemizde Miskinli cerrahi sırasında eksize edilen tümörlerin en uzun çapları intraoperatif olarak değerlendirildiğinde ortalamasının 1,5 cm, postoperatif olarak değerlendirildiğinde ise 1,7 cm olduklarını tespit etmiştir. Raskob ve arkadaşları 1252 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada nüks durumu ile tümör çapı arasında anlamlı bir ilişki tespit etmemiştir (81).

Dudak kanserinin cerrahi tedavisinde lokal rekürrensleri önlemek için küçük lezyonlarda bile 1 cm'lik emniyet marjı bırakılması önerilmektedir (78). Schüller ve arkadaşları (89) 2014 yılında 105 hasta üzerinden yaptıkları retrospektif çalışmada rezeksiyon sınırının genişliği ile ilgili 39 hastadan ayrıntılı bilgi elde etmişlerdir. 14 hastada minimal rezeksiyon marjı 0.75 cm'nin üzerindedir ve 25 hastada minimal rezeksiyon marjı 0.75 cm'den azdı. Tümör nüksü, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da histolojik rezeksiyon marjıyla ilişkilidir. Rezeksiyon marjı 0,75 cm'den (n = 14) fazla olduğunda nüks görülmezken, histolojik rezeksiyon marjı 0.75 cm'den az olduğunda 5/25 (% 20) nüks kaydedildi. Bu çalışmanın bir bulgusu, rezeksiyon sınırının tümör nüksünün en güçlü belirleyicisi olduğudur. T1 ve T2 büyüklüğünde nod negatif primer

lezyon, histolojik olarak 0.75 cm'den daha fazla bir marj ile eksize edildiğinde tümör nüksünün ortaya çıkmadığı belirlenmiştir. Bu çalışmada histolojik marj belgemesinin vaka sayısı düşük (n = 39) olmasına rağmen nüksüz sağkalım için 0.75 mm'den fazla bir rezeksiyon marjı makul görünmektedir. Bununla birlikte, tümörsüz sınırın bir eşiği açıkça önerilmemektedir. T1 ve T2 dudak karsinomları ile ilgili Avustralya'daki bir çalışmada, <2 mm'lik bir rezeksiyon marjı yetersiz olarak tanımlanmıştır (90). De Visscher ve ark. 72 hastada, intraoperatif frozen kesit analizi ile klinik olarak görülebilen rezeksiyon marjı en az 3 mm ile kontrol edildiğinde lokal nüks oranını % 2,8 (iki hasta) olarak bildirmişlerdir (91). Biasoli ve arkadaşları histopatolojik incelemede saptanan riskli cerrahi sınırların, yaklaşık %3.3 oranında lokal nüks riskini artırdığını bulmuşlardır (88). Schüller ve ark nın yaptığı çalışmada olduğu gibi nüks durumuna göre cerrahi sınır farklılaşmasada, daha az bulunmuştur ve ortalaması 0,15mm dir. Aynı şekilde taban cerrahi sınır nüks eden hastalarda daha az bulunmuş (0,45) ve yine istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır. Rezeksiyon marjı için 1, 0,75 ve 0,3 cm olarak önerilmektedir. Hastalarımızda en yakın yan cerrahi sınırı ortalamasının 0,58 cm olduğu görüldü. Bununla birlikte taban sınırının ortalaması ise 0,95 olarak hesaplandı. Nüks eden iki olgumuzda rezeksiyon marjı 0,1 ve 0,2 cm olarak tespit edildi. Bu sonuçlar tümörlerin yeterli rezeksiyon marjıyla eksize edilmediğini düşündürülebilir. Ancak öte yandan aynı rezeksiyon marjlarına sahip 4 hastamızda ise nüks görülmemiştir. Bu iki sonucu karşılaştırdığımızda serimizdeki hastalara ait yüksek riskli yaşam tarzı alışkanlıklarına, tümörün yerleşim yerine, histopatolojik özelliklerine ve boyutlarına bakmamıza neden olmuştur. Bu kritik marjlı 6 hasta da sigara ve alkol kullanımına göre fark bulamadık ve hastaların hepsi T2 evresindeydi. Tümör çapının nüksü arttırdığını tespit ettik. Nüks eden olgumuzun birinde perinöral invazyon mevcut olup diğer 5 hasta da bulunmamaktaydı. Nüks eden 0,1 cm güvenlik marjı olan hastada tümörün histopatolojik özelliklerinin iyi yönde olmasına rağmen tümör çapının büyük olması nükse neden olmuş olabilir.

Hastalarda cinsiyete göre nüks durumunun farklılaşmadığı görülmesine rağmen nüks eden 2 hasta da erkektir. Bu erkeklerin yüksek riskli yaşam tarzı alışkanlıklarının daha fazla olmasına ya da tümör davranışında cinsiyet ya da genetikle ilgili faktörlere bağlı olabilir.

Tümör evresine göre nüks durumunun farklılaşmadığı görüldü. T1 tümörlerde 0/18 nüks, T2 tümörlerde nüks 2/15 (%13,3) bulunmuştur. Genel tümör nüksü %6,1'dir. Dudak karsinomlarıyla alakalı bir çalışmada T1 ve T2 tümörlerden oluşan 217 hastanın nüks oranı %27 olarak saptanmıştır (90). Tseng ve arkadaşları tarafından 112 dudak kanserli vaka üzerinde yapılan araştırmada lokal nüks görülme oranı %12,5 bulunmuştur. T1 hastalarda lokal nüks %8,4, T2 hastalarda lokal nüks oranı %17,1'dir (80). Raskob ve ark.'nın lokal nüks oranını %11,3 bulmuşlardır (81). Schüller ve arkadaşlarının çalışmasında ise 5 yıl süre ile takip edilen olgulardan %7,6'sında nüks görülmüştür (89). Fazıl Apaydın ve ark. yaptığı çalışma da lokal nüksü %4 bulmuşlardır ve T1 için bu oran %3'dür (74). Özkül ve arkadaşlarının yaptığı T1 ve T2 tümörlerden oluşan çalışmada lokal nüks oranı %8,7'dir (92). Lokal nüks oranımızın genel literatür verilerine göre daha düşük olmasında hastalarımızda perinöral invazyon oranının az olması, atipik mitozun bulunmaması, kötü diferansiyasyona sahip tümörlerin bulunmaması neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda tümör kalınlığının ortalaması $0,75 \pm 0,57$ cm olarak bulunmuştur. Fazıl Apaydın ve ark. çalışmasında ortalama tümör kalınlığını 5mm olarak bulmuşlardır (74). Huang ve ark. yaptıkları bir metaanaliz sonucunda, tümör kalınlığı ve boyun lenf nodu tutulumu arasında yakın ilişki saptamış ve tümör kalınlığı için optimal eşik değerini 4 mm olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada elde ettikleri verilere dayanarak 4 mm'den daha kalın tümörler için profilaktik boyun tedavisinin (cerrahi veya radyoterapi) yararlı olduğunu vurgulamışlardır (69). Bizim araştırmamızda lenf nod tutulumu olan hastaya rastlanmamıştır. Tuna ve ark.'nın çalışmasında, klinik olarak N0 olan 40 hastanın üçünde (%7), klinik olarak N1 olan altı hastanın dördünde (%66) histopatolojik lenf nodu metastazı saptanmıştır (79). Alt dudak kanserlerinde tanı sırasında servikal lenf nodu metastazı olasılığı %2-16 arasında değişmektedir. Tümörün 2 mm'den derin infiltrasyonu da nodal metastaz riskini arttırmaktadır (93, 94). Çalışmamızda tümör derinliğinin literatürde belirtilen riskli değerlerden yüksek olmasına rağmen boyuna patolojik metastaz saptanmamasının nedeni tümörlerdeki yüksek riskli histopatolojik özelliklerin az olması veya hiç bulunmamasıyla açıklanabilir.

Tümör kalınlığına göre nüks durumunun farklılaşmadığı görülmesine rağmen nüks eden olgularda tümör kalınlığı daha fazladır (p=0,127). Nüks etmeyen olguların kalınlık ortalaması 0,71cm iken nüks eden olguların tümör kalınlıkları 1,3 ve 1,4 cm'dir. Özkul ve arkadaşlarının 32 ay süre ile takip ettiği hasta grubunda tümör kalınlığı 0,36 mm bulunmuş ve tümör kalınlığı ile nüks arasında aynı yönlü korelasyon bulunmuşlardır (92).

Histolojik olarak alt dudak kanserleri üst dudaktakilere göre daha differansiyedir (95). Dudak kanserlerinin büyük bir kısmı (yaklaşık %95'i) skuamöz hücrelidir ve sıklıkla alt dudakta yerleşimlidir (96). Hastalarımızdaki lezyonların %79'u iyi differansiye ve %21'i orta diferansiye idi. Karanfil ve ark.'ın 125 vakayı içeren retrospektif çalışmasında, tüm tümörler incelendiğinde %44.1'i iyi, %51.6'sı orta ve %4.1'i kötü differansiye olarak saptanmış ve differansiyasyon derecesinin boyun metastazı gelişmesinde etkili faktörlerden biri olduğu belirlenmiştir (4). Tuna ve ark.'nın çalışmasında ise tüm hastalar skuamoz hücreli karsinom olup tümörler 39 hastada (%83) iyi, yedi hastada (%15) orta derecede, bir hastada (%2) az differansiye idi (79). Fazıl Apaydın ve ark. nin çalışmasında tümörlerin oranı %63'ü iyi, %29'u orta ve %8'i kötü diferansiye idi (74). De Visscher ve ark. serilerindeki tümör differansiyasyon derecelerini %45,8 iyi, %51,4 orta ve %2,8 kötü differansiye olarak tespit etmişlerdir (91). Özkul ve ark. yaptığı çalışmada %73,9 iyi differansiyasyon, %26,1 orta differansiyasyon bulunmuşlardır (92). Çalışmamızda kötü differansiyasyona sahip tümör bulunmamaktadır. Bu da lokal nüks oranının az olmasını ve boyuna metastaz olmayışını açıklayabilir.

Kronik inflamasyonlarla kanserlerin ilişkisi bilinmektedir. Rudolph Virchow tarafından meme kanserli dokularda lökosit infiltrasyonlarının görülmesiyle inflamasyon-kanser ilişkisi ilk kez gündeme gelmiştir. Virchow'un bu gözleminden sonra günümüze kadar birçok çalışma da inflamasyon-kanser ilişkisi gösterilmiştir. Tüm kanserlerin yaklaşık %25'ine kronik inflamasyon, kronik enfeksiyon ya da her ikisinin birlikte neden olduğu düşünülmektedir (97, 98). Hastalarımızda premalign lezyonlara ve inflamatuvar hastalıklara rastlanmamıştır.

Serimizdeki hastalarımızda lenfositik infiltrasyon oranı %20 oranında bulunmuştur. Cinsiyet, en yakın yan cerrahi sınır ve en yakın taban cerrahi sınır ve lenfositik infiltrasyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Alaeddini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenfositik infiltrasyon oranı %39,4 bulunmuştur (99).

Çalışmamızda lenfovasküler invazyona rastlanmamıştır. Özkul ve arkadaşları yaptıkları çalışmada lenfovasküler invazyon oranını %2,2 bulmuşlardır (92). Heiduschka ve arkadaşları lenfovasküler invazyon oranını oral skuamöz kanserlerde %13,8 bulmuşlardır (101).

Literatürde perinöral invazyonun varlığı nüks ve metastaz ile ilişkidir ve adjuvan tedavinin gerekebileceği bildirilmiştir (4, 102). Hastalarımızda perinöral invazyon oranı %18,2 olarak tespit edildi. Alaeddini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada perinöral invazyon %27,3 bulunmuştur (99). Özkul ve arkadaşlarının çalışmasında perinöral invazyonu %2,2 oranında bulmuşlardır (92). Gutiérrez-Pascual ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada perinöral invazyon hastaların %8,1'nde vardır (83). Çalışmamızda olduğu gibi Liao ve ark. da perinöral invazyonun prognostik etkisini bulamamışlardır, sadece perinöral invazyon varlığı ile adjuvan radyoterapinin önerilemeyeceğini bildirmişlerdir (103). Heiduschka ve ark yaptığı çalışmada perinöral invazyon ile lokal nüks arasındaki tehlike oranını 1,84 bulmuşlardır. Bu perinöral invazyon olan hastaların, invazyon olmayan hastalara göre %84 daha fazla oranda nüks edeceği anlamına gelmektedir (104). Baş- boyun skuamöz hücreli karsinomlarını içeren bir çalışmada perinöral invazyonu olan hastaların %23'ü, perinöral invazyon olmayan hastaların %9'unda lokal nüks ortaya çıkmıştır (105). Çalışmamızda perinöral invazyonu olan hastaların %16,6'sı, perinöral invazyon olmayan hastaların ise %3,7'sinde lokal nüks görülmüştür. Perinöral invazyonun varlığının lokal nüksü arttırdığı görülmekle birlikte istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Perinöral invazyon oranının literatüre göre daha düşük bulunması lokal nüksü azaltmış ve boyuna yayılımı engellemiş olabilir. Ancak kesin bir yargıya varmak için daha büyük hasta serilerine ihtiyaç vardır.

Hastalarımızda kas invazyon oranı %9,1'dir. Cinsiyet, en yakın yan cerrahi sınır ve en yakın taban cerrahi sınırla kas invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

ilişki bulunamadı. Chandler ve arkadaşları 2011 yılında 61 ağız kanserli hastada kas invazyonunu araştırmış ve olgulardan 43 (%70) tanesinde kas invazyonu gözlemlemiştir. Gutiérrez-Pascual ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kas invazyonu hastaların %8,1'inde vardır (83). Brezilya'da yapılan bir çalışmada kas invazyonu %67,2 dir (106). Amerika'da yapılan başka bir çalışmada ise %84 bulunmuştur (107). Serimizdeki hastalarda kas invazyonu oranının düşük olması tümörün kötü histopatolojik özelliklerinin az olmasıyla açıklanabilir.

Serideki hastalarımızın %21,2'sinin inin tümör yerleşim yeri orta hattın solu, %30,3'ünün sol komissür, %30,3'ünün orta hat, %9,1'inin orta hattın sağı sağ, %6,1'inin sağ komissür ve %3'ünün birden fazla bölgedeydi. Nüks eden 2 vakamız ise orta hattın solunda ve santral bölgede yerleşimlidir. Bir çalışmada tümörün yerleşim yeri %41,7 sol taraf, %38,9 orta kısım ve %19,4 sağ taraf olarak bildirilmiştir (91). Salihu ve arkadaşlarının 789 dudak kanseri vakası üzerinde yaptıkları araştırmalarında tümörlerin %56,9'u alt dudakın sağ tarafında tespit edilmiştir. 220 olguda (%35,8) sol tarafta görülürken sadece 45 olguda (%7,3) dudakın ortasında yerleşim göstermiştir (108). Biasoli ve ark.'nın yaptığı çalışmada tümörler hastaların 5'inde sağ komissürde, 23'ünde sağ tarafta, 63'ünde orta hatta, 28'inde sol tarafta, 5'inde sol komissürde, 3 hastanın tüm alt dudakta, 3'ünde sağ yarıda ve 3'ünde sol yarıda yerleşim göstermiştir (88). Başka bir çalışmada lezyonların %29,7'si dudakın sol yarısında, %34,7'sinde orta, %35,6'sı alt dudakın sağ yarısında yer almıştır (83).

Serimizde kullanılan rekonstrüksiyon tekniklerinin %32,4'ü Bernard, %35,3'ü Wedge eksizyon- primer sütürasyon, %14,7'si Depressor anguli oris flebi, %8,8'i Karapandzic, %5,9'u V-y mukoza ilerletme, %2,9'u serbest flepti. Tümör yerine göre seçilen tekniğin farklılaştığı görüldü ancak tümör evresine göre farklılaşmamaktaydı. Nüks eden iki vakanın ilk ameliyat tekniği wedge rezeksiyon-primer onarım ve wedge rezeksiyon + Bernard flebi ile rekonstrüksiyondu. İkinci ameliyatlarında ise geniş wedge rezeksiyon yapıp, primer onarım ve serbest flep ile rekonstrüksiyon yapılmıştır. Nüks eden olguların cerrahi sınır marjı 0,1 ve 0,2 cm'dir. Bu da literatüre göre yetersiz rezeksiyon anlamı taşımaktadır. Nüksün cerrahiden sonra 3. ve 6. ay gibi görece erken zamanlarda görülmesi de savımızı desteklemektedir. Nüks eden olguların ilk cerrahisinde tercih edilen wedge rezeksiyon yerine U eksizyon tercih edilmiş olsa

sağlam cerrahi sınır marjının daha fazla olması sağlanıp, lokal nüks oranlarının azaltılabileceği inancındayız. Schüller ve arkadaşları (89) 105 hastalık retrospektif çalışmalarında tümör büyüklüğüne göre uygulanan ameliyat tekniğinin farklılaştığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada T1 evresindeki tümörlerde Wedge ve stair step, T2 evre tümörlerde Bernard ve Abbe, T3 evre tümörlerde ise en çok Bernard-Fries tekniğinin kullanıldığı belirtilmiştir (89). Fazıl Apaydın ve ark. ise %62,4 primer, %15,8'i Abbe-Estlander flebi, %5,9'u Karapandzic flebi, %5'i Bilobed/melolabial flebi, %4'ü Bernard-Burrow-Webster flebi, %3'ü Gilles-fan flebi, %1'i Yu's flebi, %1'i V-Y ilerletme flebi, %1'i Supraklavikular arter ada flebi, %1 serbest flep tercih etmişlerdir (74). Hastalarımızda ameliyat tekniği tümörün yerine ve büyüklüğüne göre optimal ağız açıklığını sağlayacak şekilde, fonksiyonel ve estetik açıdan en iyi sonuç verecek şekilde seçildi. Kontroller sırasında hastalarımız ağız açıklıklarının yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Kozmetik görünüm olarak serbest flep yapılan bir hastamız dışında diğerleri memnundur.

Serimizde T1 evresindeki 18 hastadan 6'sına, T2 evresindeki 15 hastanın tamamına profilaktik boyun diseksiyonu yapılmıştı (%63,9). Salihu ve arkadaşları 789 dudak kanseri vakasınının %24'üne boyun diseksiyonu yapmışlardı (108). Diseksiyon yapılan hastaların hiçbirinde boyun diseksiyon materyalinde patolojik lenf nodu saptanmamıştır. Raskob ve ark. T1 tümörlerde %7, T2-T4 tümörlerde %16 boyun metastazı bulmuşlardır (81). Başka bir çalışmada T1 tümörlerde %4, T2-3 tümörlerde %16,7'sinde boyun metastazı saptanmıştır (89). Özkul ve arkadaşları T1 evresindeki 44 hastanın 10 tanesine, T2 evresindeki 2 hastanın tamamına boyun diseksiyonu yapmışlardır ve sadece 2 hastada (%4,3) boyuna metastaz ile karşılaşmışlardır (92). İzmir'de yapılmış bir çalışmada 69 hastanın 28'ine boyun diseksiyonu yapılmış sadece 4 (%5,8) hasta da patolojik lenf nodu tutulumuna rastlanmıştır. Bu dört hastanın 1 tanesi T3 diğer 3 tanesi ise T4 evresindedir. T1 ve T2 tümörlerde boyuna patolojik metastaz saptanmamıştır (109). Literatürde boyun metastazıyla ilgili veriler değişkenlik göstermekle birlikte bu çalışma ve çalışmamız da görüldüğü üzere erken evre alt dudak skuamoz hücreli kanserlerde boyun diseksiyonunun gereksiz olabileceği düşünülmele birlikte, bu yöndeki çalışmalarda hasta sayısının arttırılması ve takip sürelerinin daha uzun olması sağlandığında bize daha kesin sonuçlar verebilir.

Bhandari ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasında klinik olarak N0 olan alt dudak skuamoz hücreli karsinomunda elektif lenf nodu diseksiyonunu (END) araştırmışlar. Bu kapsamda 22 retrospektif, 1 prospektif toplamda 23 çalışmayı incelemişlerdir (110). T1 ve T2 tümörleri içeren bir çok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda END yapılan hastaların boyun metastaz oranları %5,5-%20 aralığında bulunmuştur.(111-113) Diğer tarafta elektif lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastaların takipler sırasındaki boyuna metastaz oranlarını değerlendiren farklı çalışmalar da yapılmıştır. Yılmaz ve ark (111) 5 yıllık takiplerde boyun metastaz oranlarını %20 bulurken, Salgaralli ve ark (114) 3,2 yıllık takiplerde %3 bulmuştur. Morselli'nin (115) T1 tümörleri içeren 57 hastalık çalışmasında 2,6 yıl takip ortalaması olan vakalarda metastaza rastlanmamıştır. Jaquet (116) 21 hastadan oluşan T1 ve T2 hastaları içeren, 7 yıl takip süresi olan çalışmasında boyuna metastaz oranını %13 oranında bulmuştur. Rodolico (117) T1, T2 ve T3 tümörlerden oluşan 74 hastayı 5 yıl takip etmiş ve boyun metastazına rastlamamıştır. Visscher'ın (118) 4,6 yıl süre ile takip ettiği T1 ve T2 evredeki tümörleri içeren 166 hasta üzerindeki çalışmasında boyun metastaz oranları %4,8 iken, Picoto'nun aynı evredeki 42 hastanın 3,5 yıllık takiplerinde boyuna metastaz tespit etmemiştir. Bu metaanaliz çalışması sonucunda primer dudak skuamoz hücreli kanserlerinde herhangi bir tanı modalitesi ile palpe edilemeyen veya görünmeyen lenf nodları tedavi edilmeden bırakılabilir, yakın gözlem altında tutulabilir ve metastaz geliştikten sonra tedavi edilir. Yine de primer klinik olarak N0 olan dudak skuamoz hücreli kanserinde boynun elektif tedavisini doğrulamak için yeterli değildir. Halen bazı çalışmalarda sentinel lenf nodu biyopsisinin erken oral skuamoz hücreli kanseri hastalarında klinik N0 boynunun tedavisinde etkili bir yöntem olduğu ve bölgesel metastazların doğru bir şekilde değerlendirilmesi için geçerli bir tanı tekniği olduğu sonucuna varılmıştır (119, 120). Ancak, sadece dudak skuamoz hücreli kanserini ele alan uzun süreli çalışmalar mevcut değildir.

Erken evre alt dudak kanseri olan hastalarda lokal kontrol ve sağkalım oranları oldukça yüksektir. Ancak, erken evre alt dudak kanserli hastalarda boyun yönetimi tartışmalıdır. Mevcut stratejiler şunlardır: “bekle ve gör” politikası, profilaktik boyun diseksiyonu ve sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmasıdır (40). Bizim sonuçlarımız da bekle ve gör politikasını desteklemektedir.

Komissüral lezyonların lenf nodu metastazları ile daha sık ilişkili olduğu iddia edilmektedir. Bu daha düşük sağkalıma sahip olunmasının muhtemel nedeni olabilir (70). Mackay ve ark'ı lenf nodu tutulumunu üst dudak ve alt dudak lezyonları için benzer oranlarda (% 8-9) ancak komissüral lezyonlar için daha yüksek (% 19) bulmuşlardır. Bu farklılıklar sağ kalım oranlarına yansımıştır (71). Farklı bir görüş olarak tümör yerleşim yerinin boyuna metastaz ilişkisi açısından fark bulamayan çalışma da mevcuttur (121). Serimizde tümörü komissürde yerleşimli 12 hastaya profilaktik boyun diseksiyonu yapılmış ve lenf nodu metastazına rastlanmamıştır. Boyun diseksiyonuna karar vermede tümörün dudaktaki yerleşim bölgesinden ziyade tümörün histopatolojik özelliklerine ve boyutlarına önem verilmesi daha doğru bir yaklaşım olabilir.

6. SONUÇ

Erken evre alt dudak skuamoz hücreli karsinomlarında boyun lenf nodlarına yaklaşım halen tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda T1 ve T2 evresinde olan 33 hastanın 21'ine profilaktik k boyun diseksiyonu yapılmış olup, hastaların hiçbirinde patolojik boyun lenf nodu tutulumu bulunmamıştır. Çalışmamızdan çıkan bu sonuçlar erken evre alt dudak skuamoz hücreli karsinomlarında lenf nodu diseksiyonun gerekli olmayabileceğini ve izlem yapılmasının uygun olduğu (bekle ve gör) önerisini desteklemektedir.

Literatüre göre tümör çapının ve derinliğinin artması lokal nüksü arttırmaktadır. Bu bulguları destekleyecek şekilde çalışmamızda tümör çapının lokal nüksü etkilediği istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Tümör kalınlığı ve en yakın temiz cerrahi sınır ile lokal nüks arasında istatistiksel açıdan fark bulunamamıştır. Ancak nüks eden iki olguda cerrahi sınır literatürde genel kabul gören temiz cerrahi sınırın altındadır. Serimizde kötü differansiyasyona ve atipik mitozla sahip tümör bulunmamaktadır ancak nüks eden olgulardan birinde perinöral invazyon ve lenfosit infiltrasyon tespit edilmiştir ve bu olguda 3. ayda nüks bulguları ortaya çıkmıştır. Nüks eden iki olgu da erkek cinsiyettir ve sigara, alkol kullanım öyküsü vardır.

Çalışmamızda lokal nüks gördüğümüz hastaların ortak özellikleri; erkek cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı varlığı, tümör kalınlığının fazla olması ve tümör evresinin T2 olmasıdır. Bu etkenlerin istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşabilmesi için daha geniş hasta serilerine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Baker SR, Krause CJ. Carcinoma of the lip. *The Laryngoscope*. 1980;90(1):19-27.
2. Howell RE, Wright BA, Dewar R. Trends in the incidence of oral cancer in Nova Scotia from 1983 to 1997. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*. 2003;95(2):205-12.
3. Luce EA. Carcinoma of the lower lip. *Surgical Clinics of North America*. 1986;66(1):3-11.
4. KARANFİL H, MISIRLIOĞLU A, TOKSOY S, KARACA M, BİLGİÇ Mİ, AKÖZ T. Kliniğimizde alt dudak kanseri nedeniyle opere edilen hastaların retrospektif analizi. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. 2009;19(4):179-83.
5. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA: A cancer Journal for Clinicians*. 1999;49(1):8-31.
6. Öztürkcan S, DY H. Güneş hasarı etki mekanizması. *Dermatose*. 2005;4(3):116-21.
7. Moore SR, Johnson N, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. *Oral diseases*. 1999;5(3):185-95.
8. Bernier J, Clark M. Squamous cell carcinoma of the lip; a critical statistical and morphological analysis of 835 cases. *Military surgeon*. 1951;109(4):379.
9. Flint PW, Haughey BH, Robbins KT, Thomas JR, Niparko JK, Lund VJ, et al. *Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery E-Book: Elsevier Health Sciences*; 2014.
10. Esclamado R, Krause C. Lip cancer. *Head and neck surgery otolaryngology Philadelphia: JB Lippincott*. 1993:1148-59.
11. Zide B. Reconstructive surgery of the lip. *Grabb and Smith's Plastic surgery*. 1997:483-500.
12. Zide B. Deformities of the lips and cheeks. *Plastic surgery*. 1990;3:2009-56.

13. Knabel MR, Koranda FC, Panje WR, Grande DJ. Squamous-cell carcinoma of the upper lip. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1982;8(6):487-91.
14. Zitsch 3rd R. Carcinoma of the lip. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1993;26(2):265.
15. Cooper JS, Porter K, Mallin K, Hoffman HT, Weber RS, Ang KK, et al. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-Year update. *Head & neck*. 2009;31(6):748-58.
16. Casino A, Toledano IP, Jorge JF, Díez JMO, Llobet CC, Prat MA. Brachytherapy in lip cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:E223-9.
17. Langdon JD, Ord RA. The surgical management of lip cancer. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery*. 1987;15:281-7.
18. Zain RB. Cultural and dietary risk factors of oral cancer and precancer—a brief overview. *Oral oncology*. 2001;37(3):205-10.
19. Hashibe M, Jacob B, Thomas G, Ramadas K, Mathew B, Sankaranarayanan R, et al. Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalignant lesions. *Oral oncology*. 2003;39(7):664-71.
20. Sapp J, Eversole L, Wysocki G. *Contemporary oral and maxillofacial pathology*, St. Louis, US: Mosby-Year Book. Inc; 1997.
21. Küffer R, Lombardi T. Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). *Oral oncology*. 2002;38(2):125-30.
22. Epstein JB, Van Der Waal I. *Oral cancer. Burket's oral medicine Diagnosis and treatment 10th ed* New York: BC Decker. 2003:194-234.
23. Haya-Fernández MC, Bagan J, Murillo-Cortés J, Poveda-Roda R, Calabuig C. The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral diseases*. 2004;10(6):346-8.
24. Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J. *Developmental defects of the oral and maxillofacial region. Oral and Maxillofacial Pathology Philadelphia: WB Saunders*2008. 2002:695-7.

25. Cawson R, Odell E. Cawson's Essentials of Oral Medicine and Pathology. Churchill Livingstone; 2002.
26. Sanchez Yus E, Simon P, Requena L, Ambrojo P, de Eusebio E. Solitary keratoacanthoma: a self-healing proliferation that frequently becomes malignant. *The American Journal of dermatopathology*. 2000;22(4):305-10.
27. Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral diseases*. 2004;10(4):212-6.
28. Calcaianu N, Popescu S, Diveica D, Lascar I. Surgical attitude in premalignant lesions and malignant tumors of the lower lip. *Journal of medicine and life*. 2015;8(1):109.
29. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment: a patient-oriented perspective. *Archives of dermatology*. 1991;127(7):1029-31.
30. Akdeniz N, BİLGİLİ SG, ÇALKALKA Ö, KARADAĞ AS. Xeroderma pigmentosum in eastern Turkey: a review of 15 cases. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2012;42(4):719-23.
31. Runger T, Digiovanna J, Kraemer K. Hereditary disorders of genome instability and DNA repair. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th edn USA: McGraw-Hill. 2008:1323-30.
32. Gül Ü, Kılıç A, Gönül M, Çakmak SK, Soylu S. Xeroderma pigmentosum: a Turkish case series. *International journal of dermatology*. 2007;46(11):1125-8.
33. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. *Arch dermatol*. 1987;123(241):50.
34. Çelik O. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi: Asya Tıp Kitabevi; 2007.
35. De Visscher J, Van der Waal I. Etiology of cancer of the lip. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 1998;27(3):199-203.

36. Lindqvist C. Risk factors of lip cancer: a critical evaluation based on epidemiological comparisons. *American journal of public health.* 1979;69(3):256-60.
37. Baker SR, Krause CJ. Cancer of the lip. *Cancer of the Head and Neck.* 1981:280-300.
38. Teichgraeber JF, Larson DL. Some oncologic considerations in the treatment of lip cancer. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery.* 1988;98(6):589-92.
39. Hosal IN, Onerci M, Kaya S, Turan E. Squamous cell carcinoma of the lower lip. *Am J Otolaryngol.* 1992;13(6):363-5.
40. Kim HL, Puymon MR, Qin M, Guru K, Mohler JL. NCCN clinical practice guidelines in oncology™. 2014.
41. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R, et al. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *The New England journal of medicine.* 2015;373(6):521-9.
42. Rodolico V, Barresi E, Di Lorenzo R, Leonardi V, Napoli P, Rappa F, et al. Lymph node metastasis in lower lip squamous cell carcinoma in relation to tumour size, histologic variables and p27Kip1 protein expression. *Oral Oncol.* 2004;40(1):92-8.
43. Bucur A, Stefanescu L. Management of patients with squamous cell carcinoma of the lower lip and N0-neck. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery.* 2004;32(1):16-8.
44. Morselli P, Masciotra L, Pinto V, Zollino I, Brunelli G, Carinci F. Clinical parameters in T1N0M0 lower lip squamous cell carcinoma. *The Journal of craniofacial surgery.* 2007;18(5):1079-82.
45. Rena W, Lia Y, Liua C, Qianga C, Zhang L, Gaoa L, et al. Surgical management of squamous cell carcinoma of the lower lip: an experience of 109 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(4):e398-402.
46. Arick Forrest L, Schuller DE, Sullivan MJ, Lucas JG. Rapid analysis of mandibular margins. *The Laryngoscope.* 1995;105(5):475-7.

47. Eskiizmir G, Baker S, Cingi C. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck: reconstruction. *Facial Plastic Surgery Clinics*. 2012;20(4):493-513.
48. Coppit GL, Lin DT, Burkey BB. Current concepts in lip reconstruction. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2004;12(4):281-7.
49. Bayramiçli M, Numanoğlu A, Tezel E. The mental VY island advancement flap in functional lower lip reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 1997;100(7):1682-90.
50. Kroll SS. Staged sequential flap reconstruction for large lower lip defects. *Plastic and reconstructive surgery*. 1991;88(4):620-5; discussion 6-7.
51. Calhoun KH. Reconstruction of small-and medium-sized defects of the lower lip. *American journal of otolaryngology*. 1992;13(1):16-22.
52. An KP, Ratner D. Surgical management of cutaneous malignancies. *Clinics in dermatology*. 2001;19(3):305-20.
53. McKaig RG, Baric RS, Olshan AF. Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. *Head & neck*. 1998;20(3):250-65.
54. Kulak EKCKB. *Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. Burun ve paranazal sinüs tümörleri Güneş Kitabevi, Ankara. 2004:745-69.
55. AN K. Baş-boyun ve tiroid kanserleri. Topuz E, Aydın A, Karadeniz AN, editörler *Klinik Onkoloji İstanbul: Tunç Matbaası*. 2000:161-200.
56. Lee KJ, Maniglia AJ. *Essential otolaryngology: head & neck surgery*: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2008.
57. Dadhich AS, Shah S, Saluja H, Tandon P, More V. Karapandzic Flap for Esthetic and Functional Reconstruction of Large Defect of Lower Lip. *Annals of maxillofacial surgery*. 2017;7(2):300-3.
58. Hanasono MM, Langstein HN. Extended Karapandzic flaps for near-total and total lower lip defects. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;127(3):1199-205.
59. Tobin G, O'Daniel T. Lip reconstruction with motor and sensory innervated composite flaps. *Clinics in plastic surgery*. 1990;17(4):623-32.

60. Telliöğlu AT, Koçer U, Çelebioğlu S, Ősensöz Ö, Akyüz M. Applications of innervated depressor anguli oris flap in lower lip reconstruction. *Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi (Turk J Plast Surg)*. 1994;2(1).
61. Arnold WH, Bietau V, Renner PO, Gaengler P. Micromorphological and micronanalytical characterization of stagnating and progressing root caries lesions. *Archives of oral biology*. 2007;52(6):591-7.
62. Thorne CH. *Grabb and Smith's plastic surgery: Lippincott Williams & Wilkins*; 2013.
63. Yildirim S, Gideroglu K, Aydogdu E, Avcı G, Akan M, Akoz T. Composite anterolateral thigh-fascia lata flap: a good alternative to radial forearm-palmaris longus flap for total lower lip reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(6):2033-41.
64. Ninkovic M, Spanio di Spilimbergo S, Ninkovic M. Lower lip reconstruction: introduction of a new procedure using a functioning gracilis muscle free flap. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(5):1472-80.
65. Ho T, Byrne PJ. Evaluation and initial management of the patient with facial skin cancer. *Facial Plastic Surgery Clinics*. 2009;17(3):301-7.
66. Cruse CW, Radocha RF. Squamous cell carcinoma of the lip. *Plastic and reconstructive surgery*. 1987;80(6):787-91.
67. Veness MJ, Ong C, Cakir B, Morgan G. Squamous cell carcinoma of the lip. Patterns of relapse and outcome: reporting the Westmead Hospital experience, 1980–1997. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2001;45(2):195-9.
68. Dinehart SM, Pollack SV. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip: an analysis of twenty-seven cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989;21(2):241-8.
69. Cawson R, Odell E. *Cawson's essentials of oral pathology and medicine 7th edition*. Churchill Livingstone. 2002;277.

70. Han AY, Kuan EC, Mallen-St Clair J, Alonso JE, Arshi A, St John MA. Epidemiology of squamous cell carcinoma of the lip in the United States: a population-based cohort analysis. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2016;142(12):1216-23.
71. MacKay E, Sellers A. A statistical review of carcinoma of the lip. *Canadian Medical Association Journal*. 1964;90(11):670.
72. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: implications for treatment modality selection. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992;26(6):976-90.
73. Frierson Jr HF, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Human pathology*. 1986;17(4):346-54.
74. Ozturk K, Gode S, Erdogan U, Akyildiz S, Apaydin F. Squamous cell carcinoma of the lip: survival analysis with long-term follow-up. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;272(11):3545-50.
75. R. Moore JA, David Roder, Angela M. Pierce, David F. Wilson, Simon. LIP CANCER IN SOUTH AUSTRALIA, 1977 1996. *Pathology*. 2001;33(2):167-71.
76. Casal D, Carmo L, Melancia T, Zagalo C, Cid O, Rosa-Santos J. Lip cancer: a 5-year review in a tertiary referral centre. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2010;63(12):2040-5.
77. Abreu L, Kruger E, Tennant M. Lip cancer in Western Australia, 1982–2006: a 25-year retrospective epidemiological study. *Australian dental journal*. 2009;54(2):130-5.
78. Eryılmaz A, Özeri C, Arslan N, Samim E, Şafak MA, Kocaoğlan A, et al. DUDAK KANSERLERİ: CERRAHİ TEDAVİ SONUÇLARI.
79. ÜNSAL TUNA E, ÖKSÜZLER Ö, ÖZBEK C, ÖZDEM C. Alt dudak kanserlerine cerrahi yaklaşım. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*. 18(3):148-52.

80. Tseng HW, Liou HH, Tsai KW, Ger LP, Shiue YL. Clinicopathological study of lip cancer: a retrospective hospital-based study in Taiwan. *Apmis*. 2017;125(11):1007-16.
81. Raskob GE, Zitsch III RP, Park CW, Renner GJ, Rea JR JL. Outcome analysis for lip carcinoma. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 1995;113(5):589-96.
82. Maruccia M, Onesti MG, Parisi P, Cigna E, Troccola A, Scuderi N. Lip cancer: a 10-year retrospective epidemiological study. *Anticancer research*. 2012;32(4):1543-6.
83. Gutiérrez-Pascual M, Vicente-Martín F, Fernández-Álvarez J, Martín-López R, Pinedo-Moraleda F, López-Estebanz J. Squamous cell carcinoma of the lip. A retrospective study of 146 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26(9):1116-21.
84. Khan Z, Tönnies J, Müller S. Smokeless tobacco and oral cancer in South Asia: a systematic review with meta-analysis. *Journal of cancer epidemiology*. 2014;2014.
85. Sawair FA, Al-Mutwakel A, Al-Eryani K, Al-Surhy A, Maruyama S, Cheng J, et al. High relative frequency of oral squamous cell carcinoma in Yemen: qat and tobacco chewing as its aetiological background. *International Journal of Environmental Health Research*. 2007;17(3):185-95.
86. Mangabeira AC, Gerais-Brazil MC-M. Lip squamous cell carcinoma in a Brazilian population: epidemiological study and clinicopathological associations. *CEP*. 2011;39401:001.
87. Maruccia M, Onesti MG, Parisi P, Cigna E, Troccola A, Scuderi N. Lip cancer: a 10-year retrospective epidemiological study. *Anticancer Res*. 2012;32(4):1543-6.
88. Biasoli ÉR, Valente VB, Mantovan B, Collado FU, Neto SC, Sundefeld MLMM, et al. Lip cancer: a clinicopathological study and treatment outcomes in a 25-year experience. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016;74(7):1360-7.
89. Schüller M, Gosau M, Müller S, Gerken M, Rohrmeier C, Legal S, et al. Long-term outcome and subjective quality of life after surgical treatment of lower lip cancer. *Clinical oral investigations*. 2015;19(5):1093-9.

90. Najim M, Cross S, Gebiski V, Palme CE, Morgan GJ, Veness MJ. Early-stage squamous cell carcinoma of the lip: The Australian experience and the benefits of radiotherapy in improving outcome in high-risk patients after resection. *Head & neck*. 2013;35(10):1426-30.
91. De Visscher J, Gooris P, Vermey A, Roodenburg J. Surgical margins for resection of squamous cell carcinoma of the lower lip. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2002;31(2):154-7.
92. Ozkul Y, Songu M, Imre A, Tunc E, Ozkul Z, Arslanoglu S, et al. Early stage squamous cell carcinoma of the lower lip: predictive factors for recurrence. *The Journal of laryngology and otology*. 2016;130(4):369.
93. Koç C, Akyol MU, Çekiç A, Çelikkanat S, Özdem C. Role of suprahyoid neck dissection in the treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 1997;106(9):787-9.
94. Stein AL, Tahan SR. Histologic correlates of metastasis in primary invasive squamous cell carcinoma of the lip. *Journal of cutaneous pathology*. 1994;21(1):16-21.
95. Başerer N. Important recognition of reviewed published articles in international fields. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi: KBB= Journal of ear, nose, and throat*. 2003;10(5):xi.
96. Stringer S, Meyerhoff W, Wright C. Ototoxicity. *Otolaryngology*. 1991;2:1653-70.
97. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436.
98. Perwez Hussain S, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *International journal of cancer*. 2007;121(11):2373-80.
99. Alaeddini M, Etemad-Moghadam S. Comparison of the histologic risk assessment model between lower lip and oral squamous cell carcinoma. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*. 2017.

100. Liu S-A, Wang C-C, Jiang R-S, Lee F-Y, Lin W-J, Lin J-C. Pathological features and their prognostic impacts on oral cavity cancer patients among different subsites—A single institute's experience in Taiwan. *Scientific reports*. 2017;7(1):7451.
101. Heiduschka G, Virk SA, Palme CE, Ch'ng S, Elliot M, Gupta R, et al. Margin to tumor thickness ratio—A predictor of local recurrence and survival in oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology*. 2016;55:49-54.
102. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*. 2004;97(4):423-31.
103. Liao C-T, Chang JT-C, Wang H-M, Ng S-H, Hsueh C, Lee L-Y, et al. Does adjuvant radiation therapy improve outcomes in pT1-3N0 oral cavity cancer with tumor-free margins and perineural invasion? *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2008;71(2):371-6.
104. Heiduschka G, Virk SA, Palme CE, Ch'ng S, Elliot M, Gupta R, et al. Margin to tumor thickness ratio - A predictor of local recurrence and survival in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2016;55:49-54.
105. 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):637-40.
106. Santos LRMD, Cernea CR, Kowalski LP, Carneiro PC, Soto MN, Nishio S, et al. Squamous-cell carcinoma of the lower lip: a retrospective study of 58 patients. *Sao Paulo Medical Journal*. 1996;114(2):1117-26.
107. Mehregan DA, Roenigk RK. Management of superficial squamous cell carcinoma of the lip with Mohs micrographic surgery. *Cancer*. 1990;66(3):463-8.
108. Salihu S, Güven O, Gllareva E, Prekazi M, Salihu L. A clinical study on survival rate of patients with squamous cell carcinoma of the lower lip in Kosovo. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2014;42(8):1773-7.

109. Tugay C, Ulusal BG, Tugay G, Öztan Y. Alt Dudak Tümörlerinde Lenf Nodu Tutulum Oranı Ve Tümörün Boyutu İle İlişkisi. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi. 1999;37:59-62.
110. Bhandari K, Wang Dc, Li Sc, Jiang Bh, Guo Yx, Koirala U, et al. Primary cN0 lip squamous cell carcinoma and elective neck dissection: Systematic review and meta-analysis. Head & neck. 2015;37(9):1392-400.
111. Yilmaz S, Ercocen AR. Is elective neck dissection in T1–2, N0 patients with lower lip cancer necessary? Annals of plastic surgery. 2009;62(4):381-3.
112. Bucur A, Stefanescu L. Management of patients with squamous cell carcinoma of the lower lip and N0-neck. Journal of cranio-maxillo-facial surgery. 2004;32(1):16-8.
113. Guney E, Yigitbasi O. Functional surgical approach to the level I for staging early carcinoma of the lower lip. Otolaryngology—Head and Neck Surgery. 2004;131(4):503-8.
114. Salgarelli AC, Sartorelli F, Cangiano A, Pagani R, Collini M. Surgical treatment of lip cancer: our experience with 106 cases. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2009;67(4):840-5.
115. Morselli P, Masciotra L, Pinto V, Zollino I, Brunelli G, Carinci F. Clinical parameters in T1N0M0 lower lip squamous cell carcinoma. Journal of Craniofacial Surgery. 2007;18(5):1079-82.
116. Jaquet Y, Pasche P, Brossard E, Monnier P, Lang FJ. Meyer's surgical procedure for the treatment of lip carcinoma. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck. 2005;262(1):11-6.
117. Rodolico V, Barresi E, Di Lorenzo R, Leonardi V, Napoli P, Rappa F, et al. Lymph node metastasis in lower lip squamous cell carcinoma in relation to tumour size, histologic variables and p27Kip1 protein expression. Oral oncology. 2004;40(1):92-8.

118. de Visscher JG, Botke G, Schakenraad JA, van der Waal I. A comparison of results after radiotherapy and surgery for stage I squamous cell carcinoma of the lower lip. *Head & neck*. 1999;21(6):526-30.
119. Dequanter D, Shahla M, Paulus P, Lothaire P. Long term results of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma. *OncoTargets and therapy*. 2013;6:799.
120. Thompson C, John MS, Lawson G, Grogan T, Elashoff D, Mendelsohn A. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270(7):2115-22.
121. Zitsch RP, Lee BW, Smith RB. Cervical lymph node metastases and squamous cell carcinoma of the lip. *Head & neck*. 1999;21(5):447-53.