

Oral Kavite Kanserlerinde Evreleme, Prognostik Faktörler ve Evreleme Sistemi Üzerine Değerlendirmeler

Staging, Prognostic Factors in Oral Cavity Cancers and Evaluation of Staging System

Mehmet HAKSEVER

Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, Bursa

Geliş Tarihi / Received: 05.03.2012

Kabul Tarihi / Accepted: 12.03.2012

ÖZET

Oral kavite kanserleri baş boyun kanserleri arasında larinks kanserlerinin ardından ikinci sırada yer alır. Kanser tedavisi planlanırken hastalığın evresi çok önemlidir. Oral kavite kanserleri için halen kullanılan yegane evreleme sistemi TNM sistemidir. Bu sistem tedavi planlaması ve prognoz açısından yol gösterici olsa da bazı eksiklikleri mevcuttur. Özellikle evreleme yapılırken tümör diferansiasyonunun ve tümörün invazyon derinliğinin dikkate alınmamış olması eleştirilebilir bir noktadır. Baş boyun kanserlerinde boyundaki lenf nodu pozitifliğinin prognoz üzerine negatif etkisi tartışılmaz bir gerçektir. Bu makalede tümöre ait bazı faktörlerin boyun lenf nodlarına ve dolayısıyla da prognoza etkisi literatür bilgileri eşliğinde tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Oral kavite tümörleri; TNM evrelemesi; prognoz.

ABSTRACT

Oral cavity cancers are the second most common among the head-neck malignancies following larynx cancers. Staging of cancer is very important during the planning of management. For oral cavity cancers, still the only system used is TNM staging system. Although this system guides us for treatment plan and prognosis, there are some shortages. Neck lymph node involvement has an negative effect on prognosis in head-neck cancer patients. In this article, some factors belonging to tumor affecting neck lymph node involvement and consequently on prognosis are discussed by the review of literature.

Keywords: Oral cavity tumors; TNM staging; prognosis.

GİRİŞ

Oral kavite kanserleri genellikle orta yaş ve üzerindeki insanlarda görülen ve kötü ağız hijyeni, sigara ve alkol tüketimi ile ilişkili bir hastalıktır. Ülkemizde yapılmış sağlıklı bir epidemiyolojik çalışma yoktur. ABD'de yapılan bir çalışmada yıllık olgu sayısı 21.900 ve bunun insidansı 100 000'de 9.5 olarak bulunmuştur. Tüm malignitelerin % 2-5'ini oluşturur (1,2).

Oral kavite kanserleri larenks kanserinden sonra baş-boyun bölgesinde en sık rastlanan kanserlerdir. Dil, ağız tabanı, yanak, sert damak retromolar üçgen ve gingiva tümörleri anatomik yerleşimleri ve değişik histolojik ve davranış özellikleri nedeniyle alt bölgelere ayrılarak ayrı ayrı değerlendirilir (3).

Oral kavite kanseri aslında oral skuamöz hücreli karsinom ile eş anlamlı kullanılabilir. Skuamöz hücreli karsinom tüm oral kavite karsinomlarının % 90'dan fazlasını oluşturur (1,2). Bunun dışında kalan % 10'luk bölüm de ise minör tükrük bezi kaynaklı tümörler, melanom lenfoma ve sarkomlar gözlenir (1).

Oral kavite kanserinin tedavisinde erken evrelerde radyoterapi ve cerrahinin eşit başarı sağladığı bildirilmektedir. İleri evre tümörlerde ise cerrahi ve postoperatif radyoterapi genellikle tedavi seçeneğidir. Bu kanserlerin tedavisinde nadiren kemoterapi kullanılır (1).

Bir kişiye kanser tanısı koymak ne kadar önemli ise, bu kanserin hangi evrede olduğu da en az onun kadar önemlidir. Aynı organın farklı evredeki kanserlerinde erken evrede tam kür sağlanabilirken ileri

Yazışma ve tıpkı basım için iletişim: Op.Dr. Mehmet HAKSEVER

Adres: Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği Bursa

Telefon: 0 505 477 17 39/0 224 295 50 00

e-posta: drmethaksever@gmail.com

evreye uygun tedavi planını seçmek, hastalığın prognozu hakkında fikir sahibi olmak, sonuçları literatür ile kıyaslayabilmek için evreleme sistemine ihtiyaç duyulur. Hastalık evrelendirilerek ortak bir terminoloji kullanılmış ve herkes aynı dili konuşmuş olur.

Bunun için oral kavite kanserlerinde, Amerikan Kanser Ortak Komitesinin Tanımladığı (American Joint Committee on Cancer staging) ve 2002'de yeniden gözden geçirdiği TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu evreleme sistemi Tablo I'de gösterilmiştir. Bu sistem temel olarak primer tümörün boyutu ve lokal yayılımı (T), boyundaki lenf nodlarının boyutu ve sayısı (N) ve uzak metastaz (M) olup olmadığı üzerine kurulmuştur. TNM evreleme sistemi birçok açıdan eleştirilmektedir. Bu sınıflama sağkalım ve prognoz açısından her zaman belirleyici bir değer taşımamakta ve prognozu tahmin etmekte güvenilir sonuç vermemektedir (1). Oral kavite kanserlerinin prognozunda önemli olabilecek bazı parametreler sınıflama içerisine alınmamıştır. Bunlardan en önemlileri invazyon derinliği, diferansiasyon derecesi ve diğer histopatolojik özelliklerdir (4). Ayrıca boyundaki lenf nodu sadece boyut ve sayı açısından ele alınmış, ektrakapsüler yayılım, lenf nodu fiksasyonu, lenf nodunun kistik olup olmayışı gibi parametreler sınıflama içinde yoktur. Bir diğer eleştiri noktası bu evreleme sisteminin sadece primer yassı hücreli kanserler için öne sürülmüş olmasıdır. Ağız içinde görülen diğer tümörlerde ve persistan hastalığı olanlarda oturmuş bir sınıflama yoktur (1). Yukarıda sayılan ve bunlara ekleyebileceğimiz birçok eleştiriye rağmen halen elimizde mevcut ve uluslararası kabul gören başka bir evreleme sistemi de yoktur.

Prognozu belirlemede yukarıdaki eleştirilere rağmen TNM evrelemesi değerli bilgiler verir. Her türdeki oral kanser için lezyonun evresi, boyunun durumu, metastaz olup olmaması istatistiki olarak anlamlı verilerle prognozu etkilemektedir (1). Bunların yanında tekrarlayıcı hastalık varlığı, ikinci primer varlığı, cerrahi sınır pozitifliği prognozda önemlidir.

Şimdi sırasıyla TNM sisteminde kullanılan tümörün boyutu, boyunda lenf nodu durumu ve bu lenf nodlarına etki edecek faktörlerin prognoz ve sağkalım üzerine etkisini literatür eşliğinde tartışacağız.

Literatürde aksini bildiren yayınlar olmasına rağmen, yani tümör boyutunu artması ile boyun lenf nodu tutulumu arasında sıkı bir korelasyon olmadığı yönünde (5,6), genel kabul edilen görüş tümörün T evresinin hastanın prognozu üzerinde negatif etkisi olduğu şeklindedir. Yılmaz ve ark. T1-2 de 3 yıllık hastaliksiz yaşamı %78,8; T3-4 hastalarda ise %54,5 olarak sunmuştur (7). Yapılan diğer bir çalışmada ise bu oran sırasıyla %51 ve %18 olarak bulunmuştur (8). Tablo II'de verilen çalışmaların hemen hepsi hasta survi açısından bu verileri desteklemektedir.

Oral kavite gibi lezyonun tesbitinin oldukça kolay olduğu bir yerde hastaların yaklaşık üçte birlik bir bölümünün ileri evrede (T3-T4) başvurmasının nedenleri sorgulanmalıdır. Ağız içi lezyonları hakkında toplumun bilinçlendirilmesinin yanında pratisyen hekimlerin ve diş hekimlerin şüpheli tutumu ve 3 haftadan uzun süren lezyonlarda biyopsi ihtiyacı olduğunu belirtmenin faydalı olduğu açıktır.

Baş boyun kanserlerinde en önemli prognostik faktör servikal lenf nodlarının durumudur. Bu oral kavite kanserleri içinde geçerlidir (9,10). Boyundaki tek bir lenf nodunda metastaz varlığı hastanın survini yaklaşık %50 düşürmektedir (9). Dolayısıyla servikal lenf nodlarının doğru tedavisi hasta için kritik önem taşır.

Pericott ve ark. yaptıkları çalışmada oral kavite kanserli hastaların lenf nodu tutulumuna göre dağılımını şöyle bildirmiştir (11). Hastaların % 44,8'i N0, %36,2'si N1, %15,5'i N2, %3,4'ü N3'tür. Hernandez ve ark. 30 hastalık dil kanseri serisinde klinik olarak N0 vaka oranını %73,3 olarak raporlamıştır (12). Ülkemizden yapılan tez çalışmasında N0 hasta oranı %65,6, Yılmaz ve arkadaşları yaptığı 88 vakalık dil kanseri serisinde ise N0 hasta oranı % 70 olarak bulunmuştur (7,8). Çalışmaların verileri Tablo III'te karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Bazı yayınlardaki N0 hasta oranının düşük olması o çalışmadaki hastaların T evresinin yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca boyun lenf nodu değerlendirilmesinde doktorun kişisel deneyiminin de etkisinin olduğu kısmen subjektif bir sonuç olduğunu hatırdta tutmak gerekir.

Oral Kavite Kanserlerinde Evreleme
Staging in Oral Cavity Cancers

Tablo I: Oral kavite kanserlerinde tnm evrelemesi (AJCC 2002).

Primer Tümör(T)

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
To	Primer tümör yok
T _{is}	in situ karsinom
T1	Tümör 2 cm yada daha küçük
T ₂	Tümör 2 cm'den büyük fakat 4 cm'den küçük
T ₃	Tümör 4 cm'den büyük
T4a	Tümör çevre dokuları invaze etmiş (ör., kortikal kemik, derin [eksirensek] dil adaleleri [genioglossus, hiyoglossus, palatoglossus ve stiloglossus], maksiler sinüs , yüz derisi)
T4b	Tümör mastikatör boşluğu, pterigoid kemiği, veya kafa tabanını invaze etmiş ve/veya internal karotid arter tutulumu var

Not: Gingiva primerinin oluşturduğu tek başına yüzeysel kemik/diş soketi erozyonu tümörü T4 olarak sınıflamak için yeterli değildir.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

N _x	Bölgesellenf nodları değerlendirilemiyor
No	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek, ipsilateral, 3 cm yada küçük lenf nodu metastazı
N2a	Tek, ipsilateral, 3 cm 'den büyük 6 cm'den küçük lenf nodu metastazı
N2b	Birden çok, ipsilaterallenf nodu metastazı, hiçbiri 6 cm 'den büyük değil
N2c	iki taraflı veya kontralaterallenf nodu metastazı, hiçbiri 6 cm 'den büyük değil
N3	Çapı 6 cm'den büyük lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M)

Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

Evreleme Grupları

Evre	T	N	M
Evre 0	T _{is}	NO	MO
Evre I	T1	NO	MO
Evre II	T2	NO	MO
Evre III	T3	NO	MO
Evre IVA	T1	N1	MO
	T2	N1	MO
	T3	N1	MO
	T4a	NO	MO
	T4a	N1	MO
	T1	N2	MO
	T2	N2	MO
Evre IVB	T3	N2	MO
	T4a	N2	MO
	Her T	N3	MO
Evre IVC	T4b	Her N	MO
	Her T	Her N	M1

Tablo II: Çeşitli çalışmalarda T evresine göre hastaların dağılımı.

Çalışmalar	T1+T2(%)	T3+T4(%)
Lindelov ve ark.(11)	56.0	44.0
Wildt ve ark.(27)	67.0	33.0
Sanabria ve ark.(28)	44.7	55.3
Lim ve ark. (29)	75.1	24.9
De Zinis ve ark.(9)	55.0	45.0
Yılmaz ve ark.(7)	75.0	25.0
Uzmanlık tezi(8)	65.0	35.0

Tablo III: Hastaların başvuru anında klinik olarak boynun durumu.

Çalışmalar	No (%)	N+ (%)
Lindelov ve ark.(11)	67.0	33.0
Wildt ve ark.(27)	70.0	30.0
Sanabria ve ark.(28)	68.1	31.9
De Zinis ve ark(9)	49.0	51.0
Yılmaz ve ark.(7)	70.0	30.0
Uzmanlık tezi.(8)	65.6	34.4
Çakıl ve ark.(30)	70.0	30.0

Tablo IV: Çeşitli çalışmalardaki invazyon derinliğinin sınır değerleri.

Çalışmalar ve yılları	İnvazyon derinliği sınır (cut of value) değerleri		
Spiro ve ark.(31) ((1986)			
Gonzalez-Garcia ve ark.(32) 2008	<2mm	>2mm	
Urist ve ark. (33) (1987)	<1,5mm	>1,5mm	
Jones ve ark. (34) (1992)			
Fukano ve ark. (23) (1997)	<5mm	>5mm	
S.V. Kane ve ark. (20)(2006)			
Clark ve ark. (21) 2006	<2mm	3-8mm	>8mm
M.B. Menezes ve ark. (22) 2006	<3mm	3-5mm	>5mm
Alataş ve ark. (35) 2000 *	10,56mm	14,67mm	
G.L. Ross ve ark. (36) 2003	<2	2-5mm ve ayrı grup olarak 5-10mm	>10 mm
IN Wu-long ve ark. (19) 2008	Mukozal tabaka invazyonu	Submukozal tabaka invazyonu	Muskuler tabaka invazyonu
Wallwork ve ark. (5) 2007	<2,5mm	<7,5mm	<10mm
	>2,5mm	<7,5mm	>10mm

*tümör kalınlık ortalaması alınmıştır

Oral Kavite Kanserlerinde Evreleme
Staging in Oral Cavity Cancers

Tablo V: İnvazyon derinliği ile ilgili çalışmaların karşılaştırılması.

Çalışma Ve Yılı	Bölge	Hastaların Klinik Evrelemesi	Sonuç
Hiratsuka ve ark. (5) 1997	Oral kavite	T1-T4 N0	En önemli prognostik faktör invazyon derinliğidir.
Bundgaard ve ark. (37) 2002	Oral kavite	T1 N0	İnvazyon durumu hastalısız yaşam açısından en önemli histolojik kriterdir.
S.V. Kane ve ark. (20) 2006	Oral kavite	T1-T2, N0	Mikroskopik tümör derinliği servikal lenf nodu metastazı için en önemli histolojik parametredir.
Wu-long ve ark. (19) 2008	Oral dil	T1-T4, N0	İnvazyon derinliği ile servikal metastaz ilişkisi anlamlıdır.
Menezes ve ark. (22) 2006	Ağız tabanı ve dil	T1-T2 ,N0	Oral kavite kanserlerinde tümör derinliği önemli prognostik belirteçdir.
Alataş ve ark. (35) 2000	Oral dil	T1-T4,N0-N+	Tümör derinlik ortalaması boyun metastazı ile ilişkilidir.
Wallwork ve ark. (24) 2007	Ağız tabanı	T1-T2 ,N0	Ağız tabanı kanserlerinde tümör derinliği ile lenf nodu tutulumu direk olarak ilişkilidir.

Yılmaz ve ark. dil kanserli 88 hasta üzerinde yaptığı değerlendirmede T1-2 hastaların klinik N0 oranını %65,2, T3-4 'de de %27,3 olarak hesaplamıştır (7). Lindelow ve ark. histopatolojisi yassı hücreli karsinom olan oral kavite kanserli 304 hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastaların evrelere göre sağkalımını incelemiştir (11). Üç yıllık sağkalım evre I'de %65, evre II'de %45, evre III'de %17 ve evre IV'de % 6 dir. 367 vakalık dil kanseri serisinde evrelere göre 5 yıllık sağkalım evre I'de % 66, evre II de % 64 evre III'de % 55 evre IV'de %28 olarak bulunmuştur (13). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise hastalar evre I-II ve evre III-IV olarak ayrılmış ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla % 64 ve % 17 hesaplanmıştır (8).

Chen ve ark. oral kavite kanserli 703 vakayı analiz etmiş beş yıllık sağkalım oranlarını evre I'de % 72, evre II'de % 38,9, evre III'de %26,7 ve evre IV' de %11,8 olarak bildirmiştir (14).

Oral kavite kanserlerinde boyundaki lenf nodu tutulumunun prognoz üzerine etkisi ispatlayan birçok yayın vardır (9,10,15). Dolayısıyla boyun tedavisi hasta için kritik önem taşır. Klinik olarak boyunda lenf nodu tesbit edilen hastalarda boyuna uygulanacak cerrahi konusunda çok fazla fikir ayrılığı olmasa da klinik olarak N0 boyunun tedavisi halen tartışmalıdır (16). Boyundaki lenf nodu pozitifliğinin hastalığın prognozu ile ilişkisi kesin olduğuna göre hangi tip

tümörlerde boyunda lenf nodu daha çok ortaya çıkıyor; bu konunun irdelenmesi anlamlı olacaktır.

Tümör diferansiasyonu bir tümörün köken aldığı dokuya benzerliği ile değerlendirilen bir özelliktir ve 'grade' ile ifade edilir. Tümör kaynaklandığı dokuya ne kadar çok benziyorsa o kadar iyi diferansiyedir. Bu durumun tersi diferansiasyonun azaldığını gösterir. Tümörün diferansiasyonu azaldıkça tanıyıp, spesifiye etmek güçleşir ve tanı koydurucu özel teknikler gerekebilir (1).

Baş boyun kanserlerinde de diğer anatomik lokalizasyonlarda olduğu gibi tümörün grade'i ile primer lezyonun bulunduğu alan, hastalığın evresi lenf nodu tutulumu ve prognoz arasında bir ilişki vardır (1).

Sathyan ve ark. oral kavite tümörlerini içeren 147 vakalık çalışmada; hastaların % 27' sinde tümör diferansiasyonu belirtmemiştir (17). Diferansiasyonu belirtilen hastaların dağılımı ise şöyledir. İyi diferansiyeye %35, orta diferansiyeye %62 ve kötü diferansiyeye %3 Effiom ve ark. ise çok farklı bir sonuç bulmuşlardır (18). Bu çalışmanın sonucuna göre iyi diferansiyeye %32,6; orta diferansiyeye %19,7 ve kötü diferansiyeye %47,6 dır. Bu çalışmadaki mandibular gingiva tümör ağırlığı %31,8 dir.

Literatür sonuçları oral kavite kanserli hastaların tümör diferansiasyonu oranları açısından birbirleriyle çelişmektedir. Birçok yayında iyi diferansiyeye tümörler birinci sırada iken bazı yayınlarda kötü diferansiyeye tümörlerin ön plana geçtiği izlenir. Bunun nedeni hastaların seçildiği bölgeler ve dolayısıyla da tümör etiolojisinin ve lokalizasyonun değişmesi olabilir. Örneğin Afrika ve uzak doğuda gingiva kanserleri ilk sırada ve bunlarla ilişkili tütün çiğneme alışkanlığı etiyojik olarak ön plana geçerken, yurdumuzda ve batı ülkelerinde dil kanseri birinci sırayı alıp sigara ve alkol tüketimi etiyojik olarak ön plana geçmektedir (1,4,18). Yukarıdaki sonuçlar boyun klinik muayenesine bakılmadan tümörünün diferansiasyonu bilinen tüm hastaları kapsayan hastaların sonucudur. Boyunda klinik muayenede lenf nodu tespit edilen hastaların tedavisinde genellikle fikir birliği mevcuttur. Primer tümörün ve lenf nodunun durumuna göre boyun diseksiyonunun herhangi bir tipi yapılır. Ancak klinik olarak N0 boyunda diferansiasyon ile lenf nodu tutulumunun bir ilişkisini ortaya koymak daha anlamlı olacaktır. Literatürde diferansiasyonun lenf nodu tutulumuna etkisini araştıran çalışmalar kısıtlıdır. Ayrıca ulaşılabildiğimiz literatürde genelde klinik N0

boyunda diferansiasyonun boyuna etkisi çalışılmıştır. Bu yüzden şimdi de klinik N0 boyunda tümör diferansiasyonun boyun tutulumuyla ilişkisine bakalım.

Wu-long ve ark. 100 klinik olarak N0 dil hastasını içeren dil kanserinde bu oranları şöyle vermektedir. İyi diferansiyeye %17,1, orta diferansiyeye %31,58, kötü diferansiyeye % 60,00. Bu verilerin istatistiksel analizi yapıldığında diferansiasyon derecesinin boyun metastazi ile ilişkisi olduğu ve diferansiasyon azaldıkça boyun lenf nodu tutulumunun arttığı ve dolayısıyla prognozun kötüleştiği söylenebilir (19).

S.V Kane ve ark. klinik olarak N0 48 oral kavite yassı hücreli karsinom çalışmasında boyun tutulumunu şu şekilde rapor etmiştir. İyi diferansiyeye %0, orta diferansiyeye %25,8, kötü diferansiyeye % 28,5. Bu çalışmadaki iyi diferansiyeye tümör vaka sayısı toplam 3'tür (20).

Clark ve ark. 32 N0 oral kavite kanserli hastayı incelemiş ve diferansiasyona göre boyun tutulumunu şu şekilde vermiştir. İyi diferansiyeye %27 orta diferansiyeye %36 kötü diferansiyeye %56. Bu hastaların ortalama yaşam süreside sırasıyla şöyledir 5,05 yıl, 6,35 yıl, 2,05 yıl (21).

Yukarıda verilen çalışmalarda tümör diferansiasyonu ile lenf nodu tutulumu ilişkisinin desteklenmektedir. Ancak literatürde bunun aksi yönde yani tümör diferansiasyonu ile lenf nodu tutulumu arasında ilişki olmadığına dair yayınlarda mevcuttur. Tümör diferansiasyonunun parametre olarak ele alındığı çalışmalarda, tümörün invazyon derinliğide parametre olarak alınmış ve hemen hemen çalışmaların tümünde invazyon derinliği üzerine yoğunlaşılmıştır.

M.B. Menezes ve ark. dil ve ağız tabanı kanserlerini içeren 55 hastayı incelemiş ve sonuç olarak diferansiasyonun direkt olarak sonuçları etkilemediği ancak kötü diferansiyeye tümörlerin organize olmayan invazyonundan dolayı kötü prognozla sonuçlandığını belirtmiştir (22). Benzer şekilde Fukano ve ark. 34 dil kanserli vakada tümör diferansiasyonunun boyun lenf nodu tutulumunu etkilemediğini ortaya koymuştur (23). Ancak bu çalışmada zaten hastaların % 86'sı iyi diferansiyeye tümör olarak belirtilmiş.

Chang Lim ve ark. ise klinik olarak lenf nodu pozitif olan 66 oral ve orafaringeal kanseri inceleyerek bulardaki perifasial lenf nodu tutulumunu araştırmış.

Perifasial lenf nodu tutulumu üzerine tümör diferansiyasyonunun etkisi istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (9).

Son olarak; çalışmaların çoğunda diferansiyasyonu boyun lenf nodu tutulumuna etkisinin olduğu bulunmuştur. Sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı çalışmalar vaka azlığı açısından ve çalışmanın dizaynı açısından eleştirilebilir. Çalışmalar prognoz açısından ele alınacak olursa az diferansiyasyonlu tümörlerde ortalama yaşamın anlamlı olarak daha az olduğu söylenebilir (21,22).

Diferansiyasyon genellikle operasyon materyali ile belirlenebilen bir sonuç olması dolayısıyla preoperatif olarak tedavi planını etkileyemeyeceği açıktır. Ancak operasyonun patoloji sonucunda belirtilmesi gerektiği, ek tedavileri belirlerken ve hasta takibinde diferansiyasyon derecesinde diğer parametreler yanında ek olarak değerlendirilmesinin faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Baş boyun kanserlerinde tümörün invazyon derinliği ile metastaz yapma potansiyeli arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. İnvazyon derinliği mukozal yüzeyden başlayarak tümörün maksimum derinliğe olan mesafesidir (23). Genellikle birim olarak milimetre (mm) kullanılır. İnvazyon derinliği ile ilgili çok sayıda literatür olmasına rağmen, gruplandırma yapmak için hangi değerlerin sınır (cut-off value) alınacağı iyi tanımlanmamıştır. Cumming Otolarinoloji ve Baş Boyun Cerrahisi sınır değerleri olarak 2 mm'den küçük, 2-9 mm ve 10 mm'den büyük olarak vermiştir (4). Bu konuyla ilgili olarak ulaştığımız literatürdeki sınır değerleri ve tarihleri Tablo IV'de gösterilmiştir.

S.V. Kane ve ark. 48 T1-T2 NO oral yassı hücreli kanserli hastayı içeren çalışmada tümör derinliği 5 mmden az ise lenf nodu tutulumu %12,5 5mm den büyük ise % 50 olarak hesaplamıştır (20). Bu çalışmada ayrıca tümörün gross görünümü, diferansiyasyonu, infiltrasyon paterni, stromal cevap, inflamatuvar cevap, eozinofili varlığı, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon gibi birçok histopatolojik parametre incelenmiş ve bunlar içerisinde servikal metastaz ilişkili olarak en anlamlı parametrenin tümörün invazyon derinliği olduğu vurgulanmıştır.

Wallwork ve ark., 53 ağız tabanı kanserli hastada yaptığı çalışmada tümör kalınlığı 5 mm'den az ise lenf nodu tutulumu %13 iken 10 mm den fazla ise % 48

olarak hesaplamıştır (24). Bu sonuç klinik olarak anlamlıdır ve tümör kalınlığı servikal metastaz ile ilişkilidir.

Fukono ve ark. 34 dil kanserinde invazyon derinliğinin klinik NO boyunda metastazla ilişkisini araştırmış ve sonuçları şöyle bulmuştur. İnvazyon derinliği 5 mm'den az ise boyun tutulumu %5,9, 5mm'den fazla ise % 43,4 (23). Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Clark ve ark. ise 164 oral kavite kanserinde benzer sonuçlar yayınlamıştır (21).

Bizim literatürde ulaştığımız kadarıyla; invazyon derinliğinin boyun metastazı ile ilişkisini konu alan çalışmaların hemen hepsinde bu iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur. Yani invazyon derinliği arttıkça boyun metastazı artmaktadır. İnvazyon derinliğindeki sınır değerlerin çalışmadan çalışmaya farklı alınması, çalışmadaki hastaların dizaynı (hastaların preoperatif boyun durumu NO/N+) ve ölçme tekniğindeki farklılıklar nedeniyle sayısal değerlerde farklılıklar izlenmektedir. Çalışmaların bir kısmı Tablo V'te özetlendi.

Çalışmaların hemen tamamında invazyon derinliği patolojik olarak belirlenmiş olup bu operasyondan sonra patoloji raporuyla netleşmektedir. Oysa cerrahi tedavinin planlanması preoperatif ya da intraoperatif yapılması gerekir. Wallwork ve ark.(24) ve Kane ve ark. (20) yaptıkları çalışmada benzer duruma dikkat çekerek operasyon sırasında frozen yapılabileceği önermişlerdir. Ancak ağız içi tümörlerinin eksizyonunda boyun diseksiyonu yapılacaksa çoğu kez bu primer tümörün eksizyonundan önce yapılır. İntraoral rezeksiyon yapılmayacaksa genelde boyundan *pull trough* şeklinde tümöre ulaşılır ve çıkarılır. Ayrıca tümörün boyun spesimeni ile birlikte en-blok çıkarılması önerilir (1). Bu nedenle frozen kesit ile invazyon derinliği ölçümünün klinik kullanılabilirliğinin sınırlı olduğu kanatindeyiz.

Buraya kadar oral kavite kanserlerinde servikal metastaz ve prognozla ilişkili olarak tümör lokalizasyonunu, tümörün T evresini, *grade* ini, invazyon derinliğini incelemiş olduk.

Wu-long ve ark. 100 klinik NO dil kanserinde yaptıkları çalışmada; invazyon derinliği ve histolojik *grade* yanında tümörün büyüme paternini de servikal metastaz ile ilişkili bulmuştur (19). İnfiltratif büyüme paterni % 48,8 okkült boyun metastazı oranı ile ülseratif ve ekzofitik formdan anlamlı olarak yüksektir.

Perinöral ve perivasküler invazyonun lokal reküransi artırrak prognozu kötü etkilediğini gösteren çalışmalarda yayınlanmıştır (16,25,26). Boyundaki metastatik lenf nodunda ekstrakapsuler yayılım olması prognoz üzerine önemli negatif etki yapar (25). Bunların haricinde boyun lenfatik tutulumu ve prognoz üzerine etkili olabilecek diğer parametreler tümörün infiltrasyon paterni, tümöre stromal cevap, inflamatuvar cevap, eozinofili varlığı ve cerrahi ile radyoterapi arasındaki süre sayılabilir (1,16,20,25).

Kanserli bir hastada uzak metastaz varlığının prognoz üzerine negatif etkisi açıktır ve bu tartışma konumuz dahilinde ele alınmamıştır.

Kısaca, baş boyun kanserlerinde elimizdeki yegane evreleme sistemi TNM sistemidir. Daha öncede belirtildiği gibi evreleme kanser tedavisinde hastaların tedavisinde standardizasyon sağlamak, prognozu tahmin etmek, çeşitli tedavileri birbirleri ile kıyaslamak, ve herkesin aynı dili konuşabilmesi için elzemdir. TNM sitemi bu açıdan ele alındığında çeşitli eksik yönleri vardır. TNM'in T'si yani tümör boyutu beklediği kadar prognozla ilişkili olmayabilir. TNM'in N'i yani boyumdaki lenf nodu varlığı hastalığın prognozu üzerine belirgin etki yapar. Ancak lenf nodu metastazını etkileyen diğer nedenlerin irdelenmesi gerekebilir. Klinik olarak boyunda N+ hastalarda tedavi genellikle bellidir. Klinik NO hastalarda boyunda gizli metastaz varlığını değerlendirirken ek klinik-patolojik parametrelerin olduğu hatırlanmalıdır. Bunlardan en önemlisi invazyon derinliğidir. Diğer önemli parametreler ise tümörün diferansiyasyonun infiltrasyon paterni, tümöre stromal cevap, inflamatuvar cevap, eozinofili varlığı sayılabilir.

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve yapılacak klinik-radyolojik çalışmalar sonucunda invazyon derinliği pre-operatif tespit edilebilirse hastalığın prognozu konusunda daha sağlıklı bir tahmin yapılabilir ve evreleme sistemimizi kökten değiştirebilir.

KAYNAKLAR

- Engin K, Erişen L (editör). Baş-boyun kanserleri. 1nci Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2003:235-70.
- Wingo PA, Bolden S, Tong T, et al. Cancer statistics for African Americans, CA Cancer J Clin 1996;46(2):113-25.
- Koç C (editör). Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi. 1nci Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 953-64.
- Cummings WC, Flint WP, Harker AL. Otolaryngology head and neck surgery. 4th Edition, Philadelphia Pennsylvania: Elsevier Mosby, 2005:1578-638.
- Hiratsuka H, Miyakawa A, Nakamori K, et al. Multivariate analysis of occult lymph node metastasis as a prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer 1997;80(3):351-6.
- Moore C, Kuhns JG, Greenberg RA. Thickness as prognostic aid in upper aerodigestive tract cancer. Arch Surg 1986;121(12):1410-4.
- Yılmaz T, Ünal F, Saraç F. Dil kanseri: 88 hastanın deneyimi. KBB ve Baş Boyun Dergisi 1999;7(3):213.
- Uğurluer G. Oral kavite tümörlerinde prognostik faktörlerin ve sağkalımın retrospektif incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Ankara: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, 2003.
- Lim YC, Lee JS, Choi EC. Perifacial lymph node metastasis in the submandibular triangle of patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma with clinically node-positive neck. Laryngoscope 2006;116(12):2187-90.
- Shingaki S, Takada M, Sasai K. Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas. Am J Surg 2003;185(3):278-84.
- Lindelov B, Kirkegaard J, Hansen HS. Squamous cell carcinoma of the oral cavity. An unselected material from a 5-year period. Acta Oncol 1990;29(8):1011-5.
- Gallegos-Hernandez JF, Bustos-Colmenars BE, Hernandez-Hernandez DM. Elective neck dissection in oral tongue cancer. Rev Oncol 2004;6(19):41-4.
- Franceschi D, Gupta R, Spiro RH. Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. Am J Surg 1993;166(4):360-5.
- Chen YK, Huang HC, Lin LM. Primary oral squamous cell carcinoma: an analysis of 703 cases in southern Taiwan. Oral Oncol 1999;35(2):173-9.
- Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO. Detection of lymph node micrometastases in patients with squamous carcinoma of the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol 2008;265(10):1147-53.

16. Aygenç E, Özdem C. Dil yassı hücreli kanserlerinde tedavi sonuçlarımız. KBB-forum 2002;1(4):80-5.
17. Sathyan KM, Sailasree R, Jayasurya R. Carcinoma of tongue and the buccal mucosa represent different biological subentities of the oral carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2006;132(9):601-9.
18. Effiom OA, Adeyemo WL, Omitola OG. Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathologic review of 233 cases in Lagos, Nigeria. J Oral Maxillofac Surg 2008;66(8):1595-9.
19. Jin WL, Ye WM, Zheng JW. Occult cervical lymph node metastases in 100 consecutive patients with cN0 tongue cancer. Chin Med J 2008;121(19):1871-4.
20. Kane SV, Gupta M, Kakade AC. Depth of invasion is the most significant histological predictor of subclinical cervical lymph node metastasis in early squamous carcinomas of the oral cavity. Eur J Surg Oncol 2006;32(7):795-803.
21. Clark JR, Naranjo N, Franklin JH. Established prognostic variables in N0 oral carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;135(5):748-53.
22. Menezes MB, Lehn CN, Gonçalves AJ. Epidemiological and histopathological data and E-cadherin-like prognostic factors in early carcinomas of the tongue and floor of mouth. Oral Oncol 2007;43(7):656-61.
23. Fukano H, Matsuura H, Hasegawa Y. Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. Head Neck 1997;19(3):205-10.
24. Wallwork BD, Anderson SR, Coman WB. Squamous cell carcinoma of the floor of the mouth: tumour thickness and the rate of cervical metastasis. ANZ J Surg 2007;77(9):761-4.
25. Sano D, Myers JN. Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue. Cancer Metastasis Rev 2007;26(3-4):645-62.
26. Hoşal AS, Unal OF, Ayhan A. Possible prognostic value of histopathologic parameters in patients with carcinoma of the oral tongue. Eur Arch Otorhinolaryngol 1998;255(4):216-9.
27. Wildt J, Bjerrum P, Elbrønd O. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analysis of treatment and prognosis. Clin Otolaryngol Allied Sci 1989;14(2):107-13.
28. Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG. Comorbidity is a prognostic factor in elderly patients with head and neck cancer. Ann Surg Oncol 2007;14(4):1449-57.
29. Lim YC, Koo BS, Choi EC. Bilateral neck node metastasis: a predictor of isolated distant metastasis in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma after primary curative surgery. Laryngoscope 2007;117(9):1576-80.
30. Çakıl H, Gürbüz MK, Altuna E. Dil oral bölümünün kanserlerinde tedavi sonuçlarımız. OGU Tıp Fakültesi Dergisi 2004;26(1):23-30.
31. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. Am J Surg 1986;152(4):345-50.
32. González-García R, Naval-Gías L, Rodríguez-Campo FJ. Contralateral lymph neck node metastasis of squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study in 315 patients. J Oral Maxillofac Surg 2008;66(7):1390-8.
33. Urist MM, O'Brien CJ, Soong SJ. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. Am J Surg 1987;154(4):411-4.
34. Jones KR, Lodge-Rigal RD, Reddick RL. Prognostic factors in the recurrence of stage I and II squamous cell cancer of the oral cavity. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992;118(5):483-5.
35. Alataş N, Akyol U, Sungur A. Dilde epidermoid kanserlerde yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımının prognoza etkileri. K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 2000;8(1):46-50.
36. Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG. Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma. Ann Surg Oncol 2004;11(2):213-8.
37. Bundgaard T, Rossen K, Henriksen SD. Histopathologic parameters in the evaluation of T1 squamous cell carcinomas of the oral cavity. Head Neck 2002;24(7):656-60.