T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DUDAK SKUAMOZ HÜCRELİ KANSERLERİNİN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİK İNVAZYON DERİNLİĞİNİN PATOLOJİK İNVAZYON DERİNLİĞİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Rumeysa AKIN GÜNDOĞDU

Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2025

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DUDAK SKUAMOZ HÜCRELİ KANSERLERİNİN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİK İNVAZYON DERİNLİĞİNİN PATOLOJİK İNVAZYON DERİNLİĞİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Rumeysa AKIN GÜNDOĞDU

Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Uğur TOPRAK

ESKİŞEHİR
2025

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Dudak Skuamoz Hücreli Kanserlerinin Bilgisayarlı Tomografik İnvazyon Derinliğinin Patolojik İnvazyon Derinliği ile Karşılaştırılması" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 02.05.2024 tarihinde, 40 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Rumeysa AKIN GÜNDOĞDU
Tarih:
İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Rumeysa AKIN GÜNDOĞDU'ya ait "Dudak Skuamoz Hücreli Kanserlerinin Bilgisayarlı Tomografik İnvazyon Derinliğinin Patolojik İnvazyon Derinliği ile Karşılaştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:……..

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Uğur TOPRAK Radyoloji Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Çiğdem ÖZTUNALI Radyoloji Anabilim Dalı
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Emre EMEKLİ Radyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …../…../……
Tarih ve ……/…. Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında, tez fikrinin ortaya çıktığı andan itibaren tamamlanmasına kadar geçen süreçte değerli fikirleri, katkıları ve yoğun desteğinden ötürü tez danışmanım sayın Prof. Dr. Uğur TOPRAK' a, tez yazma sürecinde karşılaştığım soru işaretleriyle ilgili danıştığımda hiçbir zaman benden yardımını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Emre EMEKLİ' ye, tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim boyunca destekten kaçınmayan, bilgi ve beceri edinmemde büyük katkıları olan tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve değerli aileme teşekkür ederim. Ayrıca bu çalışmanın patolojik verilerini sağlayan, patoloji anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa Fuat AÇIKALIN ve Dr. Öğr. Üyesi Nazlı Sena ŞEKER'e verdikleri emeklerden ötürü teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık ve tez sürecimde sevgisi ve desteği ile her türlü zorluğu benim için kolaylaştırmaya çalışan sevgili eşim, Dr. Muhammed GÜNDOĞDU'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Akın Gündoğdu, R. Dudak skuamoz hücreli kanserlerinin bilgisayarlı tomografik invazyon derinliğinin patolojik invazyon derinliği ile karşılaştırılması, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2025. Bu çalışmanın amacı, dudak skuamoz hücreli karsinom (SHK) tanısı alan hastalarda, bilgisayarlı tomografi (BT) ile ölçülen radyolojik invazyon derinliğinin (rİD) patolojik invazyon derinliği (pİD) ile korelasyonunu araştırmaktır. Ayrıca gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum değerlendirilmiş olup, tümör kalınlığı (TK), tümörün en büyük çapı, tümör dansitesi ve lenf nodu parametreleri ile BT'nin tanısal doğruluğu irdelenmiştir. Ocak 2010 ile Nisan 2024 tarihleri arasında dudak SHK tanısı almış 101 hasta retrospektif olarak tarandı. Preoperatif boyun BT'si mevcut olan 72 hasta değerlendirildi; kalite yetersizliği, artefaktlar, primer lezyonun seçilememesi gibi nedenlerle 21 hasta dışlanarak çalışma 51 hasta ile tamamlandı. BT verileri radyoloji araştırma görevlisi olan gözlemci-1 ile baş-boyun radyolojisinde kıdemli gözlemci-2 tarafından bağımsız olarak ikişer kez ölçüldü. Tümörün en büyük çapı ve dansite değerleri, TK, rİD ve lenf nodu çap ve dansite değerleri kaydedildi. Ayrıca lenf nodu diseksiyonu yapılan 27 hastada BT bulguları patoloji ile karşılaştırıldı. rİD ile pİD arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmış olup, (Gözlemci 1 için r=0,685, Gözlemci 2 için r=0,781, p<0,001) TK ve tümörün en büyük çapı ölçümlerinde de patolojik verilerle yüksek uyum oranları bulunmuştur. Gözlemciler arası ve gözlemci içi korelasyon katsayıları genellikle iyi ile çok iyi arasında değişkenlik göstermiştir. Lenf nodu metastazlarının BT ile saptanabilirliği yüksek bulunmuş; ancak reaktif lenf nodlarının yanlış pozitif değerlendirilebileceği gösterilmiştir. Lenf nodu dansite ölçümleri patolojik ve reaktif lenf nodları için karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. BT'den elde edilen verilerle patolojik verilerin gösterdiği uyum BT'nin tanı ve tedavi planlamasındaki etkin rolünü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Dudak kanseri, Bilgisayarlı tomografi, İnvazyon derinliği, Tümör kalınlığı, Lenf nodu metastazı, Radyolojik uyum

ABSTRACT

Akın Gündoğdu, R. Comparison of Computed Tomographic and Pathological Depth of Invasion in Lip Squamous Cell Carcinomas, Medical Specialty Thesis, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Eskişehir Osmangazi University, Eskişehir, 2025. The aim of this study is to investigate the correlation between radiological depth of invasion (rDOI), measured by computed tomography (CT), and pathological depth of invasion (pDOI) in patients diagnosed with lip squamous cell carcinoma (SCC). In addition, intra- and interobserver agreement were assessed, and the diagnostic accuracy of CT was evaluated in terms of tumor thickness (TT), maximum tumor diameter, tumor density, and lymph node parameters. A retrospective review was conducted on 101 patients diagnosed with lip SCC between January 2010 and April 2024. Among them, 72 patients with available preoperative neck CT scans were evaluated. Twenty-one patients were excluded due to insufficient image quality, presence of artifacts, or inability to identify the primary lesion, resulting in a final study cohort of 51 patients. CT measurements were independently performed twice by Observer-1 (a radiology resident) and Observer-2 (a senior radiologist specialized in head and neck imaging). Maximum tumor diameter, tumor density, TT, rDOI, and lymph node size and density were recorded. In 27 patients who underwent lymph node dissection, CT findings were compared with histopathological results. A significant correlation was observed between rDOI and pDOI ($r=0.685$ for Observer 1 and $r=0.781$ for Observer 2; $p<0.001$). Measurements of TT and maximum tumor diameter also showed high concordance with pathological data. Inter- and intraobserver correlation coefficients generally ranged from good to excellent. The detectability of lymph node metastases by CT was found to be high; however, reactive lymph nodes may lead to false-positive interpretations. No statistically significant difference was observed between the density values of metastatic and reactive lymph nodes. The agreement between CT-derived data and pathological findings supports the effective role of CT in diagnostic and therapeutic planning.

Key Words: Lip cancer, Computed tomography, Depth of invasion, Tumor thickness, Lymph node metastasis, Radiologic concordance

İÇİNDEKİLER

		Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI		iii
TEŞEKKÜR		iv
ÖZET		v
ABSTRACT		vi
İÇİNDEKİLER		vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ		ix
ŞEKİLLER DİZİNİ		x
TABLOLAR DİZİNİ		xi
1.	GİRİŞ	1
2.	GENEL BİLGİLER	3
2.1.	Dudak Embriyolojisi	3
2.2.	Dudak Histolojisi	3
2.3.	Dudak Anatomisi	4
2.3.1.	Dudak Kanlanması ve Lenfatikleri	6
2.3.2.	Dudak İnnervasyonu	6
2.3.3.	Dudak Kasları	7
2.4.	Dudak Kanseri Epidemiyoloji ve Etiyolojisi	7
2.5.	Dudak Kanseri Tanısı ve Evreleme	9
2.6.	Dudak Kanserinde Prognoz ve Sağkalım	13
2.7.	Dudak Kanserinde Tedavi ve Takip	14
2.8.	Dudak Kanserinde Görüntüleme	17
2.8.1.	Yayılım Yolları	18
2.8.2.	Görüntüleme Protokolleri	21
2.9.	Dudak Kanserinde İnvazyon Derinliği	22
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1.	Hasta Seçimi	25
3.2.	Görüntülerin Değerlendirilmesi	25
3.3.	BT Protokolü	27
3.4.	Histopatolojik Değerlendirme	27
3.5.	İstatistiksel Analiz	28

Sayfa

4.	BULGULAR	39
4.1.	Demografik Veriler	39
4.2.	Tanımlayıcı Veriler	40
4.3.	Uyum Analizleri	43
4.3.1.	Gözlemci İçi Uyum Analizleri	43
4.3.2.	Gözlemciler Arası Uyum Analizleri	45
4.3.3.	Patoloji ve Gözlemcilerin Uyum Analizleri	47
4.4.	Lenf Nodu Verilerinin Analizleri	49
5.	TARTIŞMA	53
5.1.	İnvazyon Derinliği	53
5.2.	Tümör Kalınlığı	56
5.3.	Tümörün En Büyük Çapı	57
5.4.	Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi	57
5.5.	Düzeltilmiş Tümör ve Lenf Nodu Dansite Oranlarının Değerlendirilmesi	59
5.6.	Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	60
5.7.	Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları	61
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR		64

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	Amerikan Ortak Kanser Komitesi
BHK	Bazal Hücreli Karsinom
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
ENE	Ekstrakapsüler yayılım
HPV	Human Papilloma Virüs
ICC	Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı
İOUS	İntraoral Ultrasonografi
KRT	Kemoradyoterapi
LNM	Lenf Nodu Metastazı
MR	Manyetik Rezonans
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NCDB	Ulusal Kanser Veri tabanı
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
pİD	Patolojik İnvazyon Derinliği
rİD	Radyolojik İnvazyon Derinliği
RT	Radyoterapi
SCM	Sternokleidomastoideus Kası
SHK	Skuamoz Hücreli Karsinom
SLNB	Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
TK	Tümör Kalınlığı
TNM	Tümör-Lenf Nodu-Metastaz
US	Ultrasonografi
UV	Ultraviyole

ŞEKİLLER

		Sayfa
2.1.	Tümör kalınlığı ve invazyon derinliğinin karşılaştırılması	24
3.1.	Aksiyal planda ülseratif tümörde invazyon derinliği ölçümü	29
3.2.	Aksiyal planda ekzofitik tümörde invazyon derinliği ölçümü	30
3.3.	Sagittal planda tümör kalınlığı ölçümü	31
3.4.	Aksiyal planda tümörün en büyük çapının ölçümü	32
3.5.	Aksiyal planda lenf nodunun en büyük çapının ölçümü	33
3.6.	Seviye 1A düzeyinde reaktif lenf nodları	34
3.7.	Bilateral seviye 1B ve solda seviye 2A düzeyinde patolojik lenf nodları	35
3.8.	Aksiyal planda lenf nodu dansitesinin ölçümü	36
3.9.	Aksiyal planda tümör dansitesinin ölçümü	37
3.10.	Aksiyal planda SCM kası dansitesinin ölçümü	38
4.1.	Cinsiyete göre yaş dağılımı	39
4.2.	Kategorik veriler için gözlemciler ve patolojinin ortalama ölçüm değerleri	41
4.3.	Kategorik veriler için gözlemcilerin ortalama ölçüm değerleri	42
4.4.	Kategorik veriler için gözlemci içi uyum değerleri	45
4.5.	Kategorik veriler için gözlemciler arası uyum değerleri	47
4.6.	Kategorik veriler için gözlemciler ve patoloji arası uyum değerleri	49

TABLOLAR

		Sayfa
2.1.	Dudak Kanserlerinin Mukozal T Kategori Evrelemesi (AJCC 8. Baskı-2016)	10
2.2.	Dudak Kanserlerinin Eksternal Vermilyon T Kategori Evrelemesi (AJCC 8. Baskı-2016)	10
2.3.	Dudak Kanserlerinin klinik kN Kategori Evrelemesi (AJCC 8. Baskı-2016)	11
2.4.	Dudak Kanserlerinin Patolojik pN Kategori Evrelemesi (AJCC 8. Baskı-2016)	12
2.5.	Dudak Kanserlerinin M Kategori Evrelemesi (AJCC 8. Baskı-2016)	12
2.6.	Dudak Kanserlerinin Tümör Evre Gruplaması (AJCC 8. Baskı-2016)	13
4.1.	Demografik veriler	39
4.2.	Kategorik veriler için gözlemciler ve patolojinin ölçüm değerleri	40
4.3.	Kategorik veriler için gözlemcilerin ölçüm değerleri	42
4.4.	Gözlemci-1'in gözlemci içi uyumu	44
4.5.	Gözlemci-2'nin gözlemci içi uyumu	44
4.6.	Gözlemci-1 ve gözlemci-2'nin gözlemciler arası uyumu	46
4.7.	Gözlemci-1 ve patolojinin uyumu	48
4.8.	Gözlemci-2 ve patolojinin uyumu	48
4.9.	Patolojik lenf nodları için radyolojik ve patolojik incelemenin karşılaştırılması	50
4.10.	Gözlemci-1'in düzeltilmiş maksimum-ortalama dansite oranları, maksimum-ortalama dansite ölçümleri ve lenf nodu dansitelerinin tümör dansitelerine oranlarının patolojik lenf nodlarıyla reaktif lenf nodları için karşılaştırılması	51

Sayfa

4.11. Gözlemci-2'nin düzeltilmiş maksimum-ortalama dansite oranları, maksimum-ortalama dansite ölçümleri ve lenf nodu dansitelerinin tümör dansitelerine oranlarının patolojik lenf nodlarıyla reaktif lenf nodları için karşılaştırılması 52

1.GİRİŞ

Dudaktaki skuamoz hücreli karsinom (SHK), oral kavitenin en sık görülen kanseridir. Tütün ve alkolün kötüye kullanılması en önemli risk faktörlerinden biridir. Oral kavite kanserlerinin diğer türlerinden farklı olarak, uzun süreli güneş ışığına maruz kalma da önde gelen bir nedendir (1,2). Erken evre dudak SHK'sinde 5 yıllık sağkalım oranı %90'dır, ancak boyun metastazı varlığında sağkalım oranı %50 azalır (3,4).

Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) evreleme sistemi, dudak SHK'lerini evrelemek için kullanılan mevcut sistemdir (5). AJCC evreleme kılavuzunun sekizinci baskısı 2016 yılında yayınlanmış olup, baş ve boyun kanserlerinin evrelemesine yönelik önemli değişiklikler içermektedir (6). Tümör kalınlığının (TK) uzun süredir oral kavite karsinomu için potansiyel bir prognostik gösterge olduğu belirtiliyordu (7,8), ancak yeni kanıtlar invazyon derinliğinin (İD) sonucun daha iyi bir öngörücüsü olabileceğini öne sürmektedir. Spesifik olarak, İD'nin lokal nüks ve nodal metastazın güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (9–11). Bu tür verilerin bir sonucu olarak İD, AJCC evreleme kılavuzunun sekizinci baskısında, dudak ve oral kavite karsinomlarının patolojik tümör evrelemesine dahil edildi (12).

Tümör invazyon derinliği, epitelyal bazal membran seviyesinden tümörün invaziv sınırına kadar olan mesafe olarak tanımlandı (11). Önemli prognostik değerine rağmen ameliyat öncesi ve sonrası İD'nin değerlendirilmesi hala bir zorluk olmaya devam etmektedir (13).

Oral kavite SHK'lerinin doğru evrelemesi ameliyattan sonra yapılır ve patolojik İD (pİD) ile değerlendirilir. Bununla birlikte, pİD ancak cerrahi rezeksiyondan sonra elde edilebildiğinden, radyolojik İD'nin (rİD) ameliyat öncesi noninvaziv değerlendirmesi, klinisyenlere hastaların prognozunun erken değerlendirilmesinde yardımcı olacaktır. Her ne kadar rİD'yi değerlendirmek için çeşitli görüntüleme teknikleri kullanılsa da pİD ile rİD arasındaki korelasyon görüntüleme tekniğine göre değişmektedir (14–17). Ancak tanısal görüntülemeyi de içeren klinik ölçüm yöntemleri henüz net bir şekilde tanımlanmamış ve formüle edilmemiştir. AJCC evreleme kılavuzunun 8. baskısında preoperatif incelemede

bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonansın (MR) etkili olduğu belirtilmesine rağmen, preoperatif İD ölçümünün standart yöntemi henüz oluşturulmamıştır (18).

Literatürde oral kavite ve dil SHK'lerine yönelik çok sayıda çalışma yapılmış olmakla birlikte, dudak SHK'lerine yönelik çalışma sayısı yetersizdir. Bu araştırmada dudak SHK'lerinde kontrastlı boyun BT görüntülerinde ölçülen invazyon derinliğinin, patoloji spesmenlerinde ölçülen invazyon derinliği ile korelasyonu ve kontrastlı boyun BT görüntülerindeki invazyon derinliği ölçümlerinin gözlemci içi-gözlemciler arası uyumu araştırılacaktır. Ayrıca BT görüntülerinde ve patoloji spesmenlerinde tümörün en geniş çapı ve tümör kalınlığı ile patolojik lenf nodları da değerlendirilip, korelasyonun araştırılması ikincil amaçtır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Dudak Embriyolojisi

Yüzün temel morfolojisi konsepsiyondan sonraki 4. ve 10. haftalar arasında oluşur. Üst dudak oluşumu konsepsiyondan sonraki 24. günde başlar ve 37. günde tamamlanır (19–21). Beşinci gebelik haftasında, embriyo 3 mm uzunluğunda olduğunda, nöral plakanın yakınındaki ektoderm kendi üzerine katlanarak nöral tüpü oluşturur. Ektodermal kökenli özel nöral krest hücreleri özel bir ektomezenşim oluşturmak üzere farklılaşır. Ektomezenşim başın üzerinden ve çevresinden göç eder ve ilkel ağız boşluğunu çevreleyen beş yüz çıkıntısının oluşumuna katılır: Frontonazal çıkıntı, bir çift maksiller çıkıntı ve bir çift mandibular çıkıntı. Frontonazal çıkıntı beynin üzerindeki orta hatta gelişir. Embriyogenezin 5. haftasında frontonazal çıkıntının nazal bileşeni, iki taraflı iki ektodermal kalınlaşma olan nazal plakodları oluşturur (21).

Her bir nazal plakod, oval bir nazal çukur oluşturacak şekilde invajine olur ve frontonazal çıkıntıyı medial ve lateral nazal çıkıntılara böler. 6. haftada, iki medial nazal çıkıntı birleşerek burnun orta hattını, üst dudağın medial kısmını, filtrumu, kesici dişleri ve primer damağı oluşturur. Primer damak, foramen incisivumun ventralinde bulunan damak kısmıdır, sekonder damak ise foramen incisivumun dorsalinde bulunan kısımdır. Lateral nazal çıkıntı daha sonra nazal kanatları ve tabanını oluşturur. 6. haftada ağzın her iki tarafındaki maksiller çıkıntılar öne doğru büyür ve medial nazal çıkıntılarla birleşerek üst dudağın lateral kısımlarını, maksillanın çoğunluğunu ve sekonder damağı oluşturur. Mandibular çıkıntılar mandibula ve alt dudağı oluşturur. Yüz şişkinliklerinin kaynaşması, postkonsepsiyonel 4 ila 6. haftalar arasında gerçekleşir. Normal damak füzyon süreci foramen insisivumda başlar ve daha sonra posterior yönde kapanır. Gerçek dudak füzyonu kranial olarak başlar ve daha sonra kaudal yönde kapanır (22).

2.2. Dudak Histolojisi

Dudakları mikroskopla lateral olarak gözlemleyip büyüttüğümüzde histolojik olarak 3 kısım görürüz. Dış kısım dudak derisidir. Medial kısım dudağın vermilyon sınırıdır (geçiş zonu) ve iç tabaka dudak mukozasıdır. Cilt bölgesi ince,

çok katlı yassı keratinize epitel ile kaplıdır; cilt, geçiş bölgesi adı verilen dudakların kırmızı bölgesini oluşturan vermilyon sınırına kadar uzanır. Bildiğimiz gibi epitel daha incedir ve keratinize skuamöz epitel ile kaplıdır, ancak kıl foliküllerinin bulunmadığı epidermise göre daha az kornifiyedir. Vermilyon bölgesi kalın, keratinize, çok katlı yassı epitel ile kaplıdır ve kıl folikülleri yoktur. Lamina proprianın çok sayıda, yoğun şekilde paketlenmiş dermal papillaları vasküler yapıların yüzeye yakın erişimini sağlayarak bu bölgeye kırmızı bir renk verir. Dudağın iç yüzeyi kalın, çok katlı keratinize olmayan yassı mukozal epitel ile kaplıdır; stratum granulosum yoktur. Mukozal epitel ayrıca yanakları, ağız tabanını ve dilin ventral yüzeyini kaplar. Dudakların küçük tükürük bezleri, labial bezler olarak da adlandırılır ve lamina proprianın altındaki submukozada bulunur. Hem seröz hem de mukus salgıları üretir; kanalları bu salgıları oral kavitenin vestibülüne boşaltır. İç dudağın epiteli ve yüzeyi bunların üzerinde yer alır. Bu bezler submukozada, orbikülaris oris kasını oluşturan liflerin yakınında bulunur (23).

2.3. Dudak Anatomisi

Dudaklar insan yüzünün önemli bir unsurudur ve yüz ifadesinde, fonasyonda, çiğnemede, fiziksel çekimde ve yakınlıkta kritik bir rol oynar. Üst ve alt dudaklara sırasıyla labium superius oris ve labium inferius oris adı verilir. Hem üst hem de alt dudakta mukozal membran, vermilyon ve kutanöz yüzeyler bulunur.

Üst dudak nazolabial kıvrımlardan burnun alt kenarına kadar uzanırken ve alt dudak, lateral komissürler ile çenenin labiomental kıvrımı arasındaki alanı kapsar. Üst ve alt dudaklar, komissür adı verilen ağız açısında kesişir. Bu, dudak hareketinde rol oynayan birçok kasın bağlandığı noktadır (24–27). Alt dudak, yüzey anatomisi açısından üst dudağa göre çok daha basittir. Üst dudaktan biraz daha kısadır ve genişliği uzunluğu boyunca değişir. Mental kıvrım, dudak ve çene arasındaki sınırı belirler ve diş eti oluğunun en alt kısmına karşılık gelir (28).

Üst dudak, nazal septumun hemen altında, filtrum olarak bilinen santral çöküntüyü çevreleyen simetrik bir çift paramedian dikey filtral çıkıntı ile karakterize edilir. Filtral çıkıntılar ve filtrum, dermal kollajen ve yoğun elastik doku koleksiyonundan oluşur. Yaşla birlikte elastikiyet azaldığı için filtrum daha az belirgin bir görünüme bürünür. Filtrumun, üst dudağın gerilmesini gerektiren ağız hareketleri için kullanılacak ek bir deri kaynağı olarak hizmet ettiğine inanılmaktadır.

Filtrumun alt kenarı, Cupid yayının aşağı doğru kemerini oluştururken, alttaki dolgun kısım tüberkül veya procheilon olarak bilinir. Üst ve alt dudakların vermilyon-kutanöz bileşkelerinde, alttaki orbikülaris oris kasının çıkıntısıyla oluşan, beyaz rulo olarak bilinen 2 ila 3 mm kalınlığındaki soluk bir dışbükeylik vermilyon sınırını oluşturur. Üst ve alt dudaklar, sırasıyla frenulum labii superioris ve frenulum labii inferioris adı verilen yapılarla diş etlerine bağlanır.

Vermilyon, tüysüz, oldukça vaskülarize, keratinize olmayan çok katlı yassı epitelden oluşan modifiye edilmiş bir mukozal membrandan meydana gelir. Bu membran, 16 katmanlı yüz derisinin aksine, üç ila beş hücresel katman kalınlığındadır. Ayrıca, vermilyon kutanöz yüzeylerde bulunan tipik deri eklentilerinden yoksundur, kıl folikülleri veya tükürük, ter ve yağ bezleri taşımaz. Vermilyonun rengi etnik kökene bağlı olarak pembeden kahverengiye kadar değişir.

Vermilyon bölgesinin karakteristik kırmızılığı, melanositlerin azlığına ve membranın altında bulunan yüzeyel damarların yüksek yoğunluğuna ikincildir. Bu nedenle, özellikle daha açık tenli kişilerde vasküler yapılar belirgin görünür. Kırmızı çizgi hem üst hem de alt dudaklarda kuru vermilyon ile oral kavitenin mukozal membranı arasındaki ayrımı belirtir. Islak labial mukozaya geçiş, submukozal tükürük bezlerinin varlığı ve cilt çizgilerinin aniden kesilmesiyle belirlenir.

Dudaklar oral kaviteyi çevreler ve çiğneme, yüz ifadesi, fonasyon, dokunma hissi ve yakınlık gibi konularda kritik bir rol oynar. Dudaklar, yiyecekleri ağızda tutarak ve sıvıların ağız boşluğundan dışarı dökülmesini önleyen hava geçirmez bir conta oluşturarak yemeye yardımcı olur. Dudaklar, meme ucunun emilmesini sağlayacak huni şeklini oluşturarak emzirmede kritik bir rol oynar. Konuşma aygıtının önemli bir bileşeni olan dudaklar, bilabial (m, p, b) ve labiodental (f, v) ünsüz seslerin ve ünlü yuvarlama/labializasyonunun oluşturulmasında rol oynar.

İşitme kaybı olan kişiler, sesleri algılamadan konuşmayı anlamak için dudakların okunmasına güvenebilir. Dudaklar ayrıca ıslık çalmak ve üflemeli çalgılar çalmak için de gereklidir. Dudakların geniş hareketliliği, gülümseme ve kaş çatma gibi duygusal ifadeyi mümkün kılan önemli hareketlere izin verir. Ek olarak, dudaklar cinsel çekiciliği iletmede rol oynar ve öpüşme eylemi sırasında kullanılan iyi bilinen bir erojen bölgedir (24–27).

2.3.1. Dudak Kanlanması ve Lenfatikleri

Eksternal karotid arter, fasial arter dalı aracılığıyla dudakların vaskülarizasyonunu sağlayan ana arterdir ve komissürlerin lateralinde bulunan süperior ve inferior labial arterleri oluşturur. Labial arterler, vermilion-mukoza bileşkesi submukozasında, orbikülaris orisin derinliklerinde yer alır. Labial arterler üst ve alt dudakların kutanöz kısımlarını beslemek üzere yukarı ve aşağı doğru ince dallarını verir. Dudakların venöz drenajı üst ve alt labial venler aracılığıyla gerçekleşir. Bu damarlar doğrudan ipsilateral fasial venlere ve bu venler de internal juguler vene boşalır (29,30). Venöz drenaj genellikle arterlerle birlikte ilerler; ancak üst dudak, oftalmik ven aracılığıyla kavernöz sinüse boşalarak labial enfeksiyonların intrakranial olarak yayılması için bir yol sağlayabilir (31).

Üst dudaktan ve alt dudağın lateralinden gelen lenfatik drenaj aynı taraftaki submandibuler lenf nodlarına drene olur. Alt dudağın santral kesimi ise submental lenf nodlarına drene olur. Dudak bölgesinden lenfatik drenaj desenlerinde önemli çaprazlama potansiyeli vardır (29,30). Sol ve sağ üst dudak arasındaki embriyolojik sınır, lenfatik drenajın ipsilateral olarak gerçekleşmesine neden olur. Alt dudağın böyle bir sınırı yoktur ve bilateral olarak servikal lenf düğümlerine drene olabilir (28).

2.3.2. Dudak İnnervasyonu

Fasial sinirin bukkal dalı orbikülaris orise, dudak ve dudak komissürlerinin elevatörlerine motor innervasyon sağlar. Dudak depresyonundan sorumlu kasların çoğu, fasiyal sinirin marjinal mandibular dalı aracılığıyla innerve olur. Alt dudağın depresyonunda da rol oynayan platisma, innervasyonunu fasiyal sinirin servikal dalı aracılığıyla alır (29,30). Sinirler, innervasyonunu marjinal mandibular sinirden yüzeysel olarak alan mentalis kası hariç, kasların derinlerine girer. Marjinal mandibular sinir felci, depressor anguli oris ve depressor labii inferiorisin fonksiyon kaybına bağlı olarak etkilenen ağız tarafının alt dudak lateral kesiminde yükselmeye neden olabilir (31).

Trigeminal sinirin veya V. kranial sinirin çeşitli dalları, dudaklara duyusal innervasyon sağlar. Trigeminal sinirin maksiller bölümünün infraorbital dalı üst

dudağa duyusal innervasyon sağlarken, mandibular bölümünden köken alan mental sinir, alt dudağın duyusunu alır.

2.3.3. Dudak Kasları

Yüz ifade kasları olarak kabul edilen dudaklara etki eden kaslar, ikinci faringeal ark mezoderminden kaynaklanır. Bu kaslar panniculus carnosus'un bir parçasıdır ve dermise tutunarak üstteki derinin çukurlaşmasına neden olur.

Dudakların ana kası, esas olarak ağız açıklığı için bir sfinkter görevi gören sirkumferansiyel orbikülaris oristir. Oldukça benzersiz bir şekilde, orbikülaris oris doğrudan kemik bağlantılara sahip değildir, ancak ona bağlanan diğer ağız kasları tarafından eklenir. Özellikle, nazolabial kıvrımlar, dudak elevasyonundan sorumlu kasların orbikülaris orise bağlanmasıyla oluşur. Filtrumda, orbikülaris orisin lifleri karşı filtral çıkıntıya tutunmak üzere çaprazlaşır. Kas liflerinin komissürlerde iç içe geçmesi makas benzeri bir kapanmaya izin verir. Orbikülaris orisin yeterli fonksiyonu, ağzın kapanması, çiğneme ve ağızda sızdırmazlık oluşması için gereklidir.

Modiolus, ağız komissürlerinin 10 ila 12 mm süperolateralinde yer alan fibromüsküler bir yapıdır. Orbikülaris oris, levator ve depresor anguli oris, risorius, platisma, buksinatör ve zigomatikus majör dahil olmak üzere çeşitli yüz kas liflerinin çaprazlanmasıyla oluşur. Modiolus, bu kasları sabitlemede, çiğnemeyi, fonasyonu ve yüz ifadesini kolaylaştırmada kritik bir rol oynar. Ek olarak modiolus, hastaların bir kısmında yüz çukurlarının oluşmasından da sorumludur (29,30).

2.4. Dudak Kanseri Epidemiyoloji ve Etiyolojisi

Dudak kanserinin genel yaygınlığı %1-2'dir (32) ve tüm oral kavite kanserlerinin %23,6-30'unu oluşturur (33). Dudak kanserinin baş ve boyun bölgesinde en sık görülen ikinci cilt kanseri olduğu bulunmuştur (4); Okyanusya, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki dudak kanseri görülme oranları sırasıyla yaklaşık 100.000'de 13,5, 12 ve 12,7'dir (34). Amerika Birleşik Devletleri'nde dudak kanseri tanılarının %95'i erkeklerde görülür ve alt dudakta daha sık görülmektedir. Çeşitli çalışmalar, erkeklerin işlerinin bir parçası olarak güneşe daha fazla maruz kalmaları, daha fazla alkol ve tütün kullanımı nedeniyle dudak kanserine kadınlara göre daha yatkın olduklarını göstermiştir (35). Diğer çalışmalar erkek-kadın oranının 5-8:1

olduğunu bildirmiştir (4,33). Survival Epidemiology End Results veritabanından 1973'ten 2012'ye kadar elde edilen veriler, tüm dudak SHK'lerinin yaklaşık %90'ının alt dudakta, %8 ila %9'unun üst dudakta ve %1 ila %2'sinin oral komissürde olduğunu ortaya koymuştur (36). Dudak kanseri en sık açık tenli bireylerde ve pipo içen 50-70 yaş arası erkeklerde görülmektedir (37). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 15.000 ila 20.000 yeni mukozal dudak ve oral kavite kanseri vakası teşhis edilmektedir. Mukozal dudak ve oral kavite malignitelerinin yaklaşık %90'ı skuamöz hücreli karsinomdur (38).

Ultraviyole (UV) radyasyonu dudak karsinomunun gelişmesinde en önemli risk faktörüdür; radyasyon reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve pirimidinler arasında kovalent bağ oluşumunu neden olur. Bu nedenle, uzun süreli UV radyasyonuna maruz kalan popülasyonlar (yani yaşlılar, açık havada çalışanlar ve ekvatora yakın kişiler) en yüksek risk altındadır ve güneşten korunmanın önemi konusunda bilgilendirilmelidirler. Benzer şekilde, bronzlaşma cihazlarının kullanımı SHK riskinde 2,5 kat artışla ilişkilidir (39).

Şiddetli güneş yanığı öyküsü, bir diğer önemli risk faktörüdür; çünkü tetikleyici olayın yaşı, bazal hücreli karsinom (BHK) ve SHK arasında farklılık göstermektedir. Bir çalışma, 10-14 yaş arası şiddetli güneş yanığının BHK ile ilişkili olduğunu, 35-39 yaş arası güneş yanığının ise SHK ile ilişkili olduğunu göstermiştir (40). İlginçtir ki, tütünün laringeal ve akciğer SHK ile ilişkilendirilmesine rağmen, 61 hastayı kapsayan bir vaka kontrollü çalışmada tütün ile alt dudak SHK arasında bir ilişki bulunamamıştır (41).

Sarı veya kızıl saç ve açık ten gibi belirli özellikler, UV radyasyonuna karşı koruyucu bir rol oynayan melanin seviyelerinin düşük olması nedeniyle dudak SHK geliştirme açısından artan risk altındadır (34). Risk altında olan diğer popülasyonlar arasında immünsüprese veya daha önce cilt kanseri teşhisi konmuş kişiler yer alır. Organ nakli alıcılarında ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda SHK insidansı 65-250 kat artar (39).

Human papilloma virüsü (HPV) 16'nın orofarenks SHK ile güçlü bir ilişkisi olmasına rağmen, dudak SHK vakalarının %10'undan azı HPV-16 enfeksiyonu ile bağlantılıdır. 155 dudak SHK örneğinin incelendiği bir çalışmada, vakaların %3,3'ünde HPV-DNA bulunmuştur (42). 88 dudak SHK vakası üzerinde yapılan

farklı bir çalışmada, %6'sında DNA-PCR ve p16 proteininin immün boyaması ile HPV-DNA doğrulanmıştır (43).

Ayrıca başka bir çalışmada genetik yatkınlık (p53 baskılayıcı geninin mutasyonu) ve prekanseröz lezyonların (radyodermatit, kronik keilit, kseroderma pigmentosum) evrimi dudak SHK ile ilişkilendirilmiştir (44).

2.5. Dudak Kanseri Tanısı ve Evreleme

Herhangi bir dudak kanserine yönelik inceleme, ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile başlar. Primer tümörün ve yayılımının belirlenmesi önemli olup, hasta bölgesel servikal lenfadenopati açısından değerlendirilmelidir. Dudakta iyileşmeyen herhangi bir ülseratif lezyon, histopatolojik analiz için biyopsi gerektirir (45). Dudak karsinomu için şüpheli olabilecek diğer lezyonlar arasında aktinik keilit ve keratoakantom bulunur (46).

Skuamöz hücreli karsinom genellikle pullu, eritematöz yamalar veya düzensiz kenarlı, kanama, kabuklanma veya ülserleşme yapabilen kabarık, nodüler lezyonlar olarak görülür. Dermoskopik muayenede, beyaz alanlar, kalın keratin pulları üzerinde kan lekeleri ve/veya polimorf vasküler desenler görmek yaygındır (47).

Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomları için en sık kullanılan evreleme sistemi, AJCC tarafından geliştirilen ve sekizinci baskısı 2016'da yayınlanan TNM sınıflamasıdır. TNM sınıflamaları, hastalığın evresini (yani evre I, II, III veya IV) belirlemek için tablolaştırılır. Önceki evreleme sisteminden önemli değişiklikler arasında, mukozal dudak kanserlerinin evrelemesinde İD'nin primer tümör evrelemesine dahil edilmesi ve dudak kanserlerinde ekstranodal yayılım bölgesel nodal evrelemeye entegre edilmesi yer almaktadır (18).

Dudak, iki farklı kanser grubunun anatomik birleşimidir. Mukozal dudak kanserini kutanöz dudak kanserinden ayırmak önemlidir; çünkü bu iki antitenin farklı patofizyolojisi ve prognostik etkileri vardır. Mukozal dudak kanserleri, ince mukozal epitelyuma sahip, kılcal damarlar ve minör tükürük bezlerinden zengin olan internal vermilyon veya ıslak dudaktan kaynaklanır. Buna karşılık, kutanöz dudak veya dış vermilyonda, baş ve boyun cildinin geri kalanına benzer şekilde kalın keratinize bir epidermis izlenmektedir (38).

Patofizyolojik ve prognostik farklılıklar nedeniyle Amerikan Ortak Kanser Komitesi Evreleme Kılavuzunun 8. Baskısında mukozal ve kutanöz dudak kanserlerinin evrelemesinde primer tümör özelliklerini gösteren ‘‘T’’ bölümü ayrı evrelendirilmiştir. Mukozal dudak kanserlerinde oral kavite kanserleriyle benzer şekilde invazyon derinliği dikkate alınırken, kutanöz dudak kanserlerinde invazyon derinliği dikkate alınmamaktadır (18).

Tablo 2.1. Dudak Kanserlerinin Mukozal T Kategori Evrelemesi (AJCC 8. Baskı-2016)

T- PRİMER TÜMÖR	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör en büyük boyutu ≤ 2 cm ve invazyon derinliği (İD) 5 mm’ den küçük
T2	Tümör en büyük boyutu ≤ 2 cm, İD > 5 mm - ≤ 10 mm veya tümör en büyük boyutu >2 cm - ≤4 cm ve İD ≤ 10 mm
T3	Tümör en büyük boyutu > 2 cm- ≤4 cm ve İD > 10 mm veya tümör en büyük boyutu > 4 cm ve İD ≤ 10 mm
T4	Orta veya çok ileri lokal hastalık
T4a	Orta ileri lokal hastalık tümör en büyük boyutu >4 cm ve İD >10 mm veya tümör sadece çevre dokulara (maksilla veya mandibulada kortikal kemiğe, maksiller sinüse veya yüz derisi) invaze
T4b	Çok ileri lokal hastalık; tümör mastikatör boşluk, pterygoid düzlem veya kafa tabanına invaze ve/veya internal karotid arteri sarmış.

Tablo 2.2. Dudak Kanserlerinin Eksternal Vermilyon T Kategori Evrelemesi (AJCC 8. Baskı-2016)

T- PRİMER TÜMÖR	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör en büyük boyutu ≤ 2 cm
T2	Tümör en büyük boyutu >2 cm - ≤4 cm
T3	En büyük boyutu > 4 cm veya minör kemik erozyonu veya perinöral invazyon veya derin invazyon olan tümör
T4	Büyük kortikal kemik/kemik iliği, kafa tabanı ve/veya kafa tabanı foramen invazyonu olan tümör
T4a	Büyük kortikal kemik/kemik iliği invazyonu olan tümör
T4b	Kafa tabanı ve/veya kafa tabanı forameni tutulumu olan tümör

Tablo 2.3. Dudak Kanserlerinin klinik kN Kategori Evrelemesi (AJCC 8. Baskı-2016)

N – BÖLGESEL LENF NODU	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı (LNM) yok
N1	Tümör ile aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek LNM ve ekstrakapsüler yayılım (ENE)(-)
N2	Aynı tarafta en büyük boyutu> 3 cm ancak ≤ 6 cm tek LNM ve ENE (-) veya aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla LNM ve ENE (-) veya bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm LNM(lar)ı ve ENE(-)
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu> 3 cm ancak ≤ 6 cm tek LNM ve ENE (-)
N2b	Aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla LNM ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2c	Bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm LNM(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3	Boyutu ≥ 6 cm LNM ve ekstrakapsüler yayılım (-) veya klinik olarak tespit edilebilen ENE olduğu herhangi bir LNM
N3a	Boyutu ≥ 6 cm LNM(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3b	Klinik olarak tespit edilebilen ENE olduğu herhangi bir LNM

Tablo 2.4. Dudak Kanserlerinin Patolojik pN Kategori Evrelemesi (AJCC 8. Baskı-2016)

N – BÖLGESEL LENF NODU	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel LNM yok
N1	Tümör ile aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek LNM ve ekstrakapsüler yayılım (ENE)(-)
N2	Tümör ile aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek LNM ve ekstrakapsüler yayılım (ENE) (+) ya da aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek LİM ve ENE (-) veya aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla LNM ve ENE (-) veya bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm LNM(lar)ı ve ENE(-)
N2a	Tümör ile aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek LNM ve ekstrakapsüler yayılım (ENE)(+) ya da aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek LNM ve ENE (-)
N2b	Aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla LNM ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2c	Bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm LNM(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm olan tek LNM ve ENE (+);ya da multiple ipsilateral, kontrolateral veya bilateral ENE (+) lenf nodu; ya da bir tane herhangi bir boyutta ENE (+) kontrolateral LNM; ya da boyutu ≥ 6 cm LNM(lar)ı ve ENE (-)
N3a	Boyutu ≥ 6 cm LNM(lar)ı ve ENE (-)
N3b	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm olan tek LNM ve ENE (+);ya da multiple ipsilateral, kontrolateral veya bilateral ENE (+) lenf nodu; ya da bir tane herhangi bir boyutta ENE (+) kontrolateral LNM

Tablo 2.5. Dudak Kanserlerinin M Kategori Evrelemesi (AJCC 8. Baskı-2016)

M- UZAK METASTAZ	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2.6. Dudak Kanserlerinin Tümör Evre Gruplaması (AJCC 8. Baskı-2016)

Evre 0	**Tis**	**N0**	**M0**
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Evre IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Evre IVB	Herhangi T	N3	M0
	T4b	Herhangi N	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.6. Dudak Kanserinde Prognoz ve Sağkalım

Skuamoz hücreli karsinomun metastazı vakaların %3-20'sinde görülür (48). Dudak komissüründe bulunan SHK'lerin metastaz oranı alt dudağa göre daha yüksektir (%7,8; n = 7) (%3,8; n = 132) (36). Ek olarak, komissürdeki SHK'ler alt dudağa göre (%4,6; n = 112) evre IV'te daha geç ortaya çıkma eğilimindedir (%19,7; n = 13) (36).

SHK metastazının en yaygın yeri servikal lenf nodlarıdır. Kötü prognoz, ≥ 3 nodal metastazla önemli ölçüde ilişkilidir. Metastaz, primer tümör tanısından 6 ay kadar kısa bir sürede hızla ortaya çıkabilir ve metastazların %70-90'ı 2 yıl içinde tespit edilir (49). Metastaz için risk faktörleri arasında daha büyük boyuta ve invazyon derinliğine (T2-4) sahip ve kötü diferansiye tümörler bulunur (36). Erkekler ayrıca metastatik hastalık açısından daha yüksek risk altındadır (2:1 oranı) (49).

Kutanöz dudak SHK’si, kısmen %2 ila %5'lik düşük servikal nodal metastaz oranları nedeniyle %95'lik çok yüksek beş yıllık genel sağkalıma sahiptir (50–52). Mukozal dudak SHK’sinin sağkalım oranları, kutanöz dudak ve oral kavite SHK’lerinin sağkalım oranları arasındadır. Beş yıllık genel sağkalım oranları evre I ve II dudak SHK için %85 ila %95 ve evre III ve IV hastalık için %40 ila %70'tir (2,53,54). Ancak, bölgesel metastazlar mukozal dudak SHK’lerinde kutanöz dudak SHK'lerinden daha yaygındır ve tüm mukozal dudak SHK'leri için %10 ila %20 arasında değişir (50,52–55). Bir meta-analiz çalışmasında, elektif boyun diseksiyonu geçiren hastaların %17'sinin başlangıçta okült nodüler metastaz barındırdığı tespit edilmiştir. Ancak, gözlem grubundaki hastaların yalnızca %8'inde takip sırasında

nodüler hastalık gelişmiştir; bu, tüm okült metastazların klinik olarak belirgin hastalığa dönüşmediğini düşündürebilir (56).

Bir hastanın prognozu ve sağ kalımı, karsinomun tedavi edildiği evreye büyük ölçüde bağlıdır. Mohs mikrografik cerrahi ile tedavi edilen erken evre dudak karsinomlarının prognozu mükemmeldir ve 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %90'dır (36). 5 yıllık nüks oranı da son derece düşüktür; 581 vakadan oluşan bir çalışmada SHK için yaklaşık %3 ve BHK için %0 olduğu bildirilmiştir (57). Ancak kötü diferansiye bir tümör bölgesel lenf düğümlerine yayıldığında sağ kalım oranı yaklaşık %50'ye düşer ve nüks %15'e çıkar (58). Bir çalışmada dudak SHK'li hastaların %13,5'inin 5 yıl içinde metastatik hastalıktan öldüğü bulunmuştur (59). Bu nedenle, dudak karsinomunun erken tespiti, teşhisi ve tedavisi için farkındalığın artırılması prognoz ve sağkalımı iyileştirmek için hayati önem taşımaktadır.

2.7. Dudak Kanserinde Tedavi ve Takip

Dudak ve oral kavite SHK için tedavi stratejileri benzerdir. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları hem dudak hem de oral kavite SHK'sindeki patolojik duruma göre endike olan adjuvan tedaviyle birlikte cerrahi rezeksiyon önermektedir. Her iki kanser türü için cerrahi, primer tümörün sağlıklı görünen doku sınırıyla birlikte rezeke edilmesini içerir (60).

Dudak SHK’si için önerilen cerrahi sınır 1 cm'dir. NCCN, yeterli sınırları, brüt tümörden 1 cm görünür ve elle tutulur normal mukozaya sahip olmak, temiz dondurulmuş sınırlara ve kalıcı histopatolojik analizde en az 5 mm temiz sınıra sahip olmak şeklinde tanımlar. Kalıcı analizde yakın bir sınır, rezeke edilen sınırdan 5 mm içerde mikroskobik invaziv tümör olduğunu gösterir. Pozitif bir sınır, rezeksiyon sınırında tanımlanan invaziv tümör veya karsinoma in situ olduğunu gösterir (60).

Histopatolojik analizde yakın sınırlar (<5 mm), perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon veya çoklu lenf nodu metastazı gibi olumsuz özellikler mevcut olduğunda, güncel NCCN kılavuzları adjuvan radyoterapi (RT) kullanımını önermektedir. Adjuvan kemoradyoterapi (KRT) endikasyonları arasında boyun diseksiyonundan sonra ekstranodal yayılım veya primer tümörün patolojik analizinde pozitif sınırlar bulunur. Uygun olduğunda, yeniden rezeksiyon yakın veya pozitif sınırlar için tercih edilen yaklaşımdır (60).

Ulusal Kanser Veritabanı'nın (NCDB) yakın zamanda yapılan bir analizi, cerrahiyle tedavi edilen tüm evrelerdeki dudak kanserlerinin, cerrahi olmayan yaklaşımlarla tedavi edilenlere kıyasla daha üstün 5 yıllık genel sağkalım oranlarına sahip olduğunu buldu (%70,2'ye karşı %44,5) (61). Ancak, birçok retrospektif çalışma, cerrahi ve RT'nin erken evre dudak SHK için benzer genel sağkalım ve lokal kontrol oranları sağladığını göstermiştir (62,63).

Cerrahinin avantajları arasında, olumsuz özelliklerin tanımlanması için primer tümörün ve servikal lenf nodlarının histopatolojik analizi yer alır. Bu sonuçlar adjuvan tedavi ihtiyacını yönlendirebilir ve tek başına RT ile elde edilemez. Cerrahi rezeksiyonun sonuçları arasında mikrostomi, oral yetersizlik ve kötü kozmetik sonuçlar dahil olmak üzere estetik ve fonksiyonel durumlar yer almaktadır. Bununla birlikte, dudağın cerrahi rezeksiyonunun morbiditesini en aza indirmeye yardımcı olabilecek çok sayıda rekonstrüktif seçenek ve teknik vardır (46).

Primer kapatmaya uygun olmayan dudak defektlerinin rekonstrüksiyonu, lokorejyonel flepler veya daha büyük rezeksiyonlar için serbest doku transferi ile sağlanabilir. RT'nin avantajları arasında ağız ve dudakların doğal fonksiyon ve görünümünün korunması ve anestezi ve cerrahinin perioperatif risklerinden kaçınılması yer alır. RT'nin dezavantajları arasında tedavinin tamamlanması için birden fazla seans yapılması gerekliliği ve ağız kuruluğu, disfaji ve osteoradyonekroz gibi erken ve geç RT sekelleri bulunmaktadır (45). Genel olarak, mevcut NCCN kılavuzları, cerrahiye uygun ve cerrahiye yatkın olanlar için erken evre dudak SHK'sinin cerrahi rezeksiyonunu, cerrahiyi reddeden veya genel anesteziye uygun olmayanlar için RT'yi önermektedir (60).

Erken evre dudak SHK’sinde boyun tedavisi genellikle klinik N0 evre tümörü olan hastalarda endike değildir. Bu nedenle, cT1N0 veya cT2N0 için elektif boyun diseksiyonu NCCN kılavuzları tarafından önerilmemektedir (60). Görüntüleme çalışmalarında belirsiz bir servikal lenf nodu olan erken T evresi tümörü olan hastalarda ince iğne aspirasyon biyopsisi düşünülebilir (45). Çalışmalar, sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB), servikal metastaz riski daha yüksek olan erken evre dudak SHK'li hastaların değerlendirilmesinde etkili bir yöntem olabileceğini göstermiştir (64,65). Güncel NCCN kılavuzları, invazyon derinliği 4 mm'den az olan T1/T2 N0 dudak ve ağız boşluğu SCC için SLNB'yi düşünmeyi

önermektedir (60). Ancak, klinik veya radyolojik olarak belirgin servikal metastazları olan herhangi bir hastanın terapötik boyun diseksiyonu veya kesin radyasyonla boynunun tedavi edilmesi gerekir (45).

Nodal hastalık görüntüleme ve sentinel lenf nodu biyopsisi ile doğrulandıktan sonra, güncel kılavuzlar supraomohyoid boyun diseksiyonunu önermektedir (66). Bu prosedür omohyoid kasın üstünde ve servikal pleksusun önünde bulunan submental, submandibular, jugulodigastrik ve juguloomohyoid lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılmasını içerir. Lenf nodları çıkarıldıktan sonra patolojik olarak değerlendirilir. Lenf nodları negatifse, gözlem önerilir. Nodlar pozitifse, modifiye veya radikal boyun diseksiyonu endikedir. Modifiye boyun diseksiyonu, alt servikal ve supraklaviküler lenf nodlarının çıkarılmasını gerektirirken, radikal boyun diseksiyonu ayrıca sternokleidomastoid kası, internal juguler veni ve XI. kranial siniri çıkarır. Özellikle kapsüler invazyon veya kemik infiltrasyonunun varlığı her zaman radikal boyun diseksiyonunu gerektirir (67).

Erken evre dudak SHK'si genellikle tek modaliteli tedavi (cerrahi veya sadece RT) ile tedavi edilebilirken, ileri evre hastalık multimodalite tedavi gerektirir. NCCN kılavuzlarına göre cerrahi rezeksiyon hala tercih edilen yaklaşımdır (60). İleri evre primer tümörler daha fazla lokal doku yıkımı ve kozmetik deformite ile ortaya çıkar. Birçok ileri evre tümör ayrıca perinöral ve lenfovasküler invazyon gibi olumsuz patolojik özellikler barındırır ve bunlar adjuvan RT için endikasyonlardır. Ayrıca, ileri evre primer lezyonlarda gizli veya klinik olarak belirgin olan daha yüksek oranda servikal metastaz vardır (45). Bu nedenle, mevcut NCCN kılavuzları cT3N0 ve cT4N0 dudak SCC için elektif ipsilateral boyun diseksiyonunu önermektedir. Orta hatta yaklaşan veya orta hattı geçen lezyonlar için bilateral boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Ameliyat için uygun olmayan veya rezeke edilemeyen hastalığı olan (cT4b) hastalarda KRT seçeneği söz konusudur (60).

Dudak ve oral kavite SHK'si için izlem, bu anatomik bölgelere erişim sağlandığı için öncelikle rutin fizik muayenelerle yapılır; ancak, görüntüleme düzenli muayeneleri tamamlamak için kullanılır. NCCN yönergeleri, tedaviden sonraki ilk yıl boyunca her 1 ila 3 ayda bir fizik muayene önermektedir. Bu program, iki yıl boyunca her 2 ila 6 ayda bir ve ardından üç ila beşinci yıllar boyunca her 4 ila 8 ayda bir muayene şeklinde devam edebilir. Beş yıl boyunca nüks olmazsa, hastalar yıllık

olarak muayene edilebilir. NCCN yönergeleri, tedavi sonrası görüntülemeyi önermektedir ve görüntüleme kesin tedavinin tamamlanmasından 3 ay sonra yapılmalıdır (60).

Tedavi sonrası görüntülemede ideal olarak tedavi öncesi kullanılan modalite tercih edilmeli ve lokal olarak ilerlemiş hastalık durumunda pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) kullanılmalıdır. Baş ve boyun kanseri tedavisinden sonra PET/BT'nin meta analizi, duyarlılığı ve özgüllüğü en üst düzeye çıkarmak için görüntüleme çalışmasının tedavinin tamamlanmasından en erken 10 hafta sonra elde edilmesi gerektiğini göstermiştir. Dahası, araştırmacılar PET/BT'nin tedavinin tamamlanmasından 8 ila 10 hafta sonra elde edilmesiyle karşılaştırıldığında 12. haftada elde edildiğinde sağkalım üzerinde olumsuz bir etki bulmamışlardır (68).

Tedavi sonrası görüntülemenin etkinliğini inceleyen çalışmalar, nüksü tespit etmede makul duyarlılık ve negatif öngörü değeri göstermiştir ancak sağkalımda bir artış göstermede başarısız olmuştur (69,70). Tedaviden 6 ay sonra tekrar görüntüleme önerilir, ancak tedaviden 3 ve 6 ay sonra negatif görüntülemeye sahip hastalarda uzun vadeli görüntülemeyi (tedavinin tamamlanmasından >6 ay sonra) destekleyecek çok az kanıt vardır (71,72).

Ancak, NCCN kılavuzları, tedaviden kaynaklanan anatomik veya bölgesel değişiklikler göz önüne alındığında, yalnızca fizik muayene ile nüksün tespitinin zor olabileceğini kabul etmektedir. Bu nedenle, fizik muayene anatomik değişiklikler veya tedavi etkisi nedeniyle sınırlı kaldığında, seçilmiş hastalarda tedavinin tamamlanmasından sonraki 5 yıla kadar tedavi öncesi modalite kullanılarak yıllık görüntüleme yapılması önerilir (60).

2.8. Dudak Kanserinde Görüntüleme

Dudak SHK'si için görüntüleme önerileri ve yöntemleri sürekli olarak gelişmektedir. Kutanöz NCCN kılavuzlarında, klinik olarak pozitif lenf nodu muayenesi, lokal ileri evre hastalığı veya histopatolojisinde perinöral invazyonu olan hastalar için görüntüleme önerilmektedir. Buna karşılık, baş ve boyun kanseri için NCCN kılavuzları, dudak veya oral kavite SHK ile başvuran hastaların ilk incelemesinde görüntülemenin dikkate alınmasını önermektedir, ancak bu öneriler kasıtlı olarak geniş bırakılmıştır (60).

Görüntüleme yöntemleri arasında BT, MR, US ve PET/BT bulunur. Görüntülemenin rolü çok yönlüdür ve primer tümörün boyutunu, nodal tutulumu ve başvuru sırasındaki metastatik hastalığı ve gecikmiş nodal veya metastatik hastalığın gelişimini değerlendirmeye yöneliktir (73). BT taramaları, daha ulaşılabilir olması, daha ucuz ve daha hızlı olması ve kemik anatomisinin yüksek çözünürlüğünü sağlaması gibi avantajlara sahiptir (74). MR görüntüleri, lokal yumuşak doku tutulumunu, invazyon derinliğini, perinöral invazyonu ve kemik iliği tutulumunu karakterize etmede üstündür (75,76). BT, metalik dental enstrümanların neden olduğu artefaktlardan daha fazla etkilenirken, MR görüntüleme hastanın hareketlerinden kaynaklanan artefaktlardan daha fazla etkilenir. Her iki yöntem de boynun servikal metastaz açısından değerlendirilmesinde eşit derecede etkilidir. PET/BT uzak metastazların yanı sıra lokal-bölgesel hastalığın değerlendirilmesinde de kullanılan bir görüntüleme yöntemidir (77,78).

En son NCCN kılavuzları, ileri evre dudak ve oral kavite kanserlerinin (T3/4 ve/veya> N0) potansiyel mediastinal, perihiler ve pulmoner metastazların daha yüksek çözünürlüğü için tüm vücut PET/BT ve toraks BT ile değerlendirilmesini önermektedir (60).

2.8.1. Yayılım Yolları

Oral kavite ve dudak SHK'leri üç genel yolla yayılabilir: (a) mukozal yüzeyler, kas ve kemik üzerinde doğrudan yayılma, (b) lenfatik drenaj yolları aracılığıyla yayılma ve (c) nörovasküler demetler boyunca yayılma (79).

Dudak lezyonları doğrudan fizik muayene ile çoğu zaman kolayca değerlendirilirken, belirsiz kenarlı infiltratif tümörlerin görüntülenmesi gerekir. Yine de erken evre lezyonları normal orbikülaris oris kasından ayırt etmek genellikle zordur. Dudak SHK varlığında aranması gereken temel özellikler arasında kemik invazyonu ve lenfatik tutulum bulunur (58).

Lenfatik yayılım öncelikle seviye I ve II lenf nodları aracılığıyla olur. Kemik tutulumu genellikle maksiller veya mandibular alveolar çıkıntının bukkal yüzeyi boyunca meydana gelir. Kemik infiltrasyonu, alveoler sinirler boyunca perinöral yayılıma neden olabilir ve bu da lokal-bölgesel kontrolü özellikle zorlaştırır (80).

Doğrudan Yayılım

Oral kavite ve dudak SHK'ler doğrudan görüntülemeye uygundur ve bu nedenle mukozal yayılımın kapsamı en iyi fiziksel muayene ile tahmin edilir. Yüzeysel mukozal lezyonlar genellikle radyografik olarak belirgin değildir. Bununla birlikte, submukozal yayılımın ve komşu yapılara doğrudan invazyonun tespit edilememesi nedeniyle, fizik muayenede tümörün genel yayılımı sıklıkla hafife alınır (81).

Kemik tutulumunun varlığı T4 lezyonunun göstergesidir. Hafif kortikal erozyonlar en iyi BT ile tespit edilirken kemik iliği tutulumunun boyutu MR kullanılarak daha iyi değerlendirilebilir. Kemik tutulumunun BT bulguları arasında primer lezyona komşu kortikal erozyon, agresif periost reaksiyonu, kemik iliğinde anormal atenüasyon ve patolojik kırıklar yer alır (81).

Çalışma sonuçları, MR görüntülemenin kemik tutulumunun tespiti için iyi bir duyarlılığa sahip olmasına rağmen, özgüllüğünün o kadar yüksek olmadığını göstermektedir (82). Kemik tutulumunu düşündüren MR görüntüleme bulguları arasında düşük sinyal yoğunluklu korteks kaybı; T1 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluklu kemik iliğinin, orta sinyal yoğunluklu tümörle yer değiştirmesi; kemik içinde ve inferior alveolar sinir başta olmak üzere mandibuladan geçen sinirlerde kontrastlanma artışı yer alır. SHK'de kemik tutulumuna ilişkin yanlış pozitif bulgulara yol açabilecek durumlar arasında yeni diş çekimi, radyasyona bağlı fibrozis ve osteoradyonekroz yer alır (81).

Imaizumi ve arkadaşları (83), MR görüntülemedeki yanlış pozitif bulguların, mandibular kortikal invazyonun değerlendirilmesindeki kimyasal şift artefaktlarından, peritümöral ödemden, reaktif değişikliklerden veya fibrozisten kaynaklanan komşu inflamasyona sekonder inferior alveoler kanal tutulumunun olduğundan daha fazla tahmin edilmesinden kaynaklandığını göstermiştir.

Lenfatik Yayılım

Dudak kanserleri vakaların sadece %10'unda lenfadenopati ile kendini gösterir. Bu gibi vakalarda, dudaktan lenfatik drenaj bilateral olduğundan, boynun her iki tarafındaki lenf nodları etkilenebilir (84).

Baş ve boyun kanserli hastalarda servikal lenfadenopatinin görüntülenmesi, nod boyutunun, morfolojik ve kenar özelliklerinin belirlenmesini içerir. Patolojik lenf nodunun kardinal görüntüleme özellikleri büyük boyut ve santral nekrozun varlığıdır. Genel boyut kriteri, jugulodigastrik lenf nodları için 15 mm'den büyük ve diğer nodlar için 10 mm'den büyük maksimum longitudinal çaptır (8 mm'den büyük bir çapa sahip olduklarında patolojik kabul edilen retrofaringeal lenf nodları hariç). Ancak, ölçülen parametre minimum aksiyal çap ise, jugulodigastrik (seviye II) nodlar için 11 mm ve diğer nodlar için 10 mm'lik bir boyut anormalliğin göstergesi olarak kabul edilir (85). Aynı lenfatik drenaj alanında üçten fazla büyümüş nod görüldüğünde, ikinci kriter 8 veya 9 mm'den büyük olarak değişir. Boyuttan bağımsız olarak, primer SHK'nin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra lenf nodlarının büyümesi kötü bir sonuca işaret edebilir.

Nodal morfolojik özelliklerin değerlendirilmesi de aynı derecede önemlidir. Normal nodlar böbrek şeklinde olma eğilimindeyken, patolojik nodların yuvarlak olma eğilimi daha yüksektir. Nodal nekroz, BT'de periferik kontrastlanma ile birlikte santral bir hipoattenüasyon bölgesi olarak tanımlanabilir. Nodlar BT görüntülerinde sıvıya benzer bir internal atenuasyonla veya MR görüntülerinde sıvı sinyal intensitesinde görünürse, kistik adenopati terimi uygulanabilir (86). BT veya MR görüntülemede ekstrakapsüler yayılım bulgusu lokal nüks oranında 3,5 kat artışla ilişkili olması nedeniyle önemlidir (87). Ekstrakapsüler yayılımın görüntüleme özellikleri arasında düzensiz ve kesintili nodal kenarlar ve nodların etrafında yumuşak doku çizgilenmesi bulunur. T2 ağırlıklı yağ baskılı ve post-kontrast T1 ağırlıklı MR görüntüleme tekniklerinde, ekstrakapsüler yayılımı düşündüren kriterler arasında, bir nodülü çevreleyen dokularda yüksek sinyal yoğunluğu (parlama belirtisi), sınırları belirsiz kenarlar, düzensiz rim tarzında kontrastlanma ve büyük nodal boyut yer alır (88).

Nörovasküler Yayılım

Perinöral yayılım, primer tümöral kitleden ayrı olarak perinöral kılıf veya endonöral düzlem boyunca ilerleyerek makroskobik tümör yayılmasını ifade eder. Perinöral invazyon ise aksine, primer tümöre sınırlı küçük sinirlerin mikroskobik invazyonunu ifade eder; görüntülemede değerlendirilemez ve olumsuz bir prognostik faktördür (89,90). Perinöral yayılımı görüntülemede MR, BT'den üstündür. Kan-sinir

bariyerinin bozulması, sinirdeki çap artışından (hem BT hem de MR ile görülür) önce sinirin kontrastlanmasına (MR'da BT'den daha iyi gösterilir) neden olan kontrast maddelerinin sızmasına yol açar (90).

Vasküler ve perinöral invazyon, tümörün beklenen tedavi sınırlarının ötesine yayılmasına izin vererek lokal ve bölgesel kontrolü özellikle zorlaştırır. Vasküler invazyonun varlığı, daha önce belirtildiği gibi, en önemli prognostik gösterge olan nodüler tutulum riskinin artmasıyla ilişkilidir. Perinöral yayılım genellikle klinik olarak sessiz olduğundan ve fizik muayenede tespit edilemediğinden, radyolojik değerlendirmede özellikle dikkat edilmesi gerekir. Perinöral yayılım, nörovasküler demetlerin özellikle erişilebilir olduğu ağız tabanı gibi alt bölgelerde daha yaygındır. Perinöral invazyonun agresif SHK'lerin karakteristiği olduğu düşünülmektedir. İlk tedavi cerrahi rezeksiyon ise, histopatolojik değerlendirmede perinöral, lenfatik veya vasküler invazyon bulguları, postoperatif adjuvan radyoterapiyi gerektirir (91).

Perinöral yayılımın görüntüleme özellikleri foraminal genişlemeyi ve nöral foramen içindeki normal yağın yerini almayı içerir. Dudak SHK'lerde mental foramen genişlemesi, perinöral yayılımın temel bir özelliğidir. İnferior alveolar kanal boyunca yağ dokunun obliterasyonu, kemik erozyonu olmasa bile tümör yayılımı açısından şüphelidir (92,93).

2.8.2. Görüntüleme Protokolleri

Boyun BT incelemesinde, hastanın başı sert damak masa tablasına dik ve omuzlar mümkün olduğunca aşağıda olacak şekilde rahat bir nötr pozisyonda konumlandırılmalıdır. Yumuşak doku kontrastını iyileştirmek ve lenf nodlarının diğer komşu yumuşak doku ve vasküler yapılardan ayırt edilmesini sağlamak için, kontrendike olmadığı sürece tarama intravenöz kontrast madde verildikten sonra gerçekleştirilmelidir. Tarama, rutin endikasyonlar için kafa tabanının üzerinden başlamalı ve en azından manubrium seviyesine kadar kaudal olarak uzanmalıdır (94).

İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası alınan 0,625 mm kesit kalınlığındaki ince kesitli görüntülerden multiplanar reformat görüntüler elde edilir. Kontrast madde dozu ve tarama gecikme süreleri değişkenlik göstermektedir. Çoğu çalışmada, optimum doku opasifikasyonu için yaklaşık 25-35 g iyotluk kontrast madde dozları ve 30-45 saniyelik tarama gecikmesi önerilmiştir (95,96). Yapılan bir

çalışmada özellikle servikal venlerde yeterli kontrastlanmayı sağlamak için kontrast madde verilme hızının 2 mL/s'den düşük olmaması gerektiği gösterilmiştir (97).

İdeal bir MR görüntüleme protokolü, özel bir boyun sargısı ve 4 mm veya daha az kesit kalınlığı ile elde edilen aksiyal, sagital ve koronal görüntüleri içerir. Optimum görüş alanı, T1 ağırlıklı görüntülerde 16 ila 18 cm ve T2 ağırlıklı görüntülerde 18 ila 20 cm'dir ve bu da sinyal-gürültü oranının iyileştirilmesine olanak tanır (98). Normal anatomiyi ve yağ ve kas düzlemlerinin obliterasyonunu belirlemek için üç düzlemli kontrast öncesi T1-ağırlıklı görüntüleme tercih edilir. Post Gadolinyum T1 ağırlıklı yağ baskılı sekanslar, özellikle yüksek sinyal yoğunluklu yağdan tümör sınırlarının ayırt edilmesinde ve perinöral yayılımın değerlendirilmesinde faydalıdır (99). Ancak yağ baskılanması, sinyal kaybı ve distorsiyonla birlikte artefaktlara yol açabilir (100).

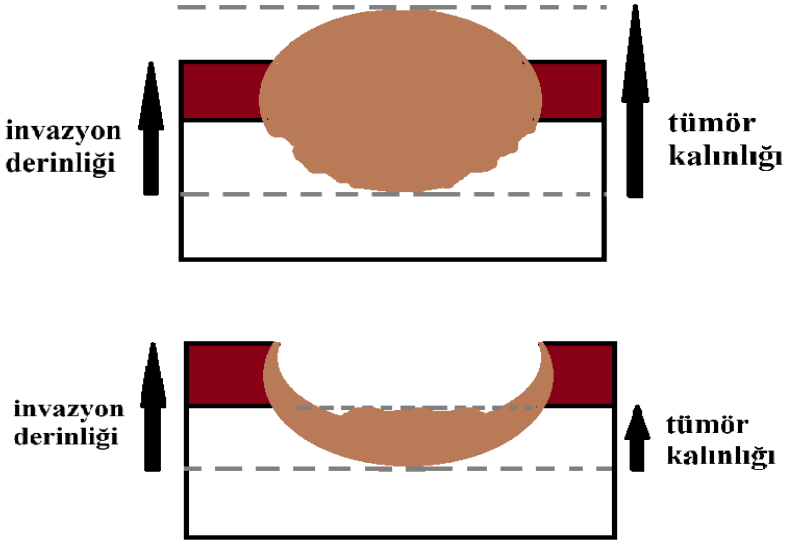
2.9. Dudak Kanserinde İnvazyon Derinliği

TK uzun süredir birçok çalışmada oral kavite karsinomu için potansiyel bir prognostik faktör olarak belirtiliyordu (7,8), ancak daha yeni kanıtlar invazyon derinliğinin daha iyi bir sonuç öngörücüsü olabileceğini öne sürmektedir. Özellikle, invazyon derinliği ile lokal nüks ve lenf nodu metastazının güçlü bir korelasyon gösterdiği muhtelif çalışmalarda bildirilmiştir (9–11).

Neoplazik büyümenin neden olduğu artan invazyon derinliği ve mikrovasküler proliferasyonun, vasküler yapılara ve lenfatiklere yakınlığı arttıracağı için tümörün metastaz yapma yeteneği kolaylaşabilir. Ayrıca yüzeyel dokulardaki küçük çaplı lenfatiklerde tümör embolilerinin oluşmasının derin dokudaki geniş lenfatiklere göre daha zor olduğu görülmüştür (101).

Bu tür veriler sonucunda, İD, AJCC evreleme kılavuzunun sekizinci baskısında dudak ve oral kavite karsinomlarının patolojik tümör evrelemesine dahil edildi (18). AJCC evreleme kılavuzunun sekizinci baskısından önce, İD'nin kesin tanımı net değildi ve sıklıkla TK ile karıştırılıyordu. İD tümör evrelemesi sırasında dikkate alınması gereken ana unsurlardan biri olarak tanıtıldı. İD " tümöre bitişik normal yüzey epitelinin bazal membranından ölçülen tümörün en derin boyutu " olarak tanımlanır (102). Bu nedenle, tümör yüzeyinin invazyonun en derin seviyesinden uzaklığı olarak tanımlanan "tümör kalınlığı"ndan oldukça farklıdır (103). TK ve İD ölçümlerindeki farklılıkların, daha kalın ekzofitik tümörlerin daha

küçük İD'ye sahipken, daha ince ülsere tümörlerin daha büyük İD'ye sahip olması nedeniyle tümörün agresifliğini daha doğru bir şekilde yansıtması beklenmektedir. Bu farklılık şekil 2.1'de gösterilmiştir. Tümör yüzeyi düz olduğu durumlarda bu iki değer birbirine karşılık gelebilir. Tümörün sağlıklı dokuya infiltrasyon eğiliminin tam olarak değerlendirilmesi çok önemlidir, çünkü bu özellik bölgesel lenf nodu metastazlarının varlığını yansıtmaktadır. Bu nedenle preoperatif değerlendirmede İD'nin ölçümü için hangi radyolojik incelemenin daha iyi performans gösterdiğini bilmek son derece önemlidir. Yine de İD'nin kesin belirlenmesi yalnızca son histopatolojik incelemede gerçekleştirilen ölçümlerden elde edilebilir. Ancak histopatolojik ölçümlerde de kimyasal fiksasyona bağlı doku büzülmesi açısından tutarsız varyasyonlar izlenmektedir. Bu parametrenin preoperatif yeterli bir şekilde değerlendirilmesi cerrahın cerrahi rezeksiyonu uygun şekilde tasarlamasını ve elektif boyun diseksiyonunu planlayabilmesini (İD ≥ 4 mm olan oral kavite SHK için şiddetle önerilir) sağlar (104–106). Ayrıca, İD'nin ameliyat öncesi radyolojik ölçümü, cerraha, rezeksiyonun serbest sınırlar içinde, özellikle en derin olana referansla yapılması için gerekli bilgileri verir; bu, hastalıksız sağkalım ve lökobölgesel kontrol açısından tedaviyle ilgili önemli bir öngördürücüyü temsil eder (107). Klinik uygulamada, tümör yayılımının derecesinin ayrıntılarını gösterebilen BT ve MR, baş ve boyundaki tümörlerin evrelemesinde yaygın olarak kullanılır ve rİD sıklıkla BT veya MR ile ölçülür. Ancak evreleme kılavuzu, ameliyat öncesi rİD ölçümünün hangi görüntüleme yöntemiyle yapılması gerektiğine dair spesifik bir tanım sunmaz. Bu nedenle ameliyat öncesi İD ölçümü için uygun bir görüntüleme yaklaşımının standardize edilmesi gerekmektedir (15).



Şekil 2.1. Tümör kalınlığı ve invazyon derinliğinin karşılaştırılması

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan 02.05.2024 tarihinde, 40 numaralı kararla onaylanmıştır. Araştırmanın retrospektif olarak yapılmasından dolayı etik kurul tarafından hastalardan onam alınmasına gerek duyulmamıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik bilgilerine Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) aracılığıyla ulaşıldı. Ayrıca HBYS aracılığıyla Ocak 2010-Nisan 2024 tarihleri arasında postoperatif patolojik değerlendirme sonrasında dudak skuamoz hücreli karsinom tanısı alan hastalar retrospektif olarak tarandı ve 18 yaş üstü 101 hasta olduğu görüldü. Patolojik tanı alan 101 hasta için görüntü saklama ve arşivleme birimi (PACS) retrospektif olarak tarandı ve 72 hastanın preoperatif boyun BT görüntülemesi olduğu tespit edildi.

3.2. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Dudak skuamoz hücreli karsinom ön tanısıyla boyun BT çekilen 72 hastadan BT görüntüleri değerlendirme için yeterli kalitede olmayan toplam 21 olgu dışlandı. Bu olgulardan 13 tanesi dental protez vb. enstrümanların neden olduğu metal artefaktları ve iki tanesi hareket artefaktları nedeniyle dışlandı. Bunun dışında üç hastada boyun BT protokolü kontrastsız gerçekleştirildiği, iki hastanın görüntülerinde seçilebilir tümör izlenmediği ve 1 hastanın boyun BT incelemesinin kesit kalınlığı uygun olmadığı için çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen 51 hastanın 48'inde BT görüntülerinde tümörün en büyük çapı, invazyon derinliği, tümör kalınlığı, tümörün lenfatik drenaj bölgelerindeki en büyük ve/veya patolojik olarak değerlendirilen lenf nodunun maksimum çapı, tümör, lenf nodları ve sternokleidomastoideus kasının (SCM) ortalama-maksimum dansite değerleri 4 yıllık genel radyoloji deneyimi (RAG) olan radyoloji araştırma görevlisi 1. Gözlemci tarafından ayrı ayrı ikişer kez değerlendirildi. Kalan üç hasta 1. Gözlemci tarafından değerlendirilememiştir. Tanımlanan parametreler 51 hastanın tümü için 21 yıllık baş boyun radyolojisi

deneyimi olan (UT) 2. gözlemci tarafından ayrı ayrı ikişer kez değerlendirildi. İki değerlendirme arasında 2-4 hafta aralık bırakıldı.

HBYS aracılığıyla, çalışmaya dahil edilen 51 hastanın 27'sinde lenf nodu diseksiyonu yapılmış olduğu tespit edildi. Lenf nodu diseksiyonu yapılan hastaların BT görüntülerinde lenf nodları iki gözlemci tarafından beraber değerlendirildi ve konsensusla patolojik ve reaktif olarak kategorize edildi. Patolojik ve reaktif lenf nodu ayrımında gözlemciler arası uyumsuzluk olduğunda bağımsız üçüncü gözlemciye danışıldı. Değerlendirmeler GE Advantage Workstation VolumeShare 5 (General Electric, Milwaukee, WI) iş istasyonunda yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen olgularda tümörün en büyük çapı, invazyon derinliği, tümör kalınlığı, tümörün primer lenfatik drenaj bölgelerindeki en büyük ve/veya patolojik olarak değerlendirilen lenf nodunun maksimum çapı multiplanar reformat görüntülerde ölçüldü ve mm cinsinden kaydedildi. Tümör ve lenf nodu çap ölçümleri şekil 3.4 ve 3.5'de gösterilmiştir.

Radyolojik invazyon derinliği aksiyal, sagittal ya da koronal reformat görüntülerin herhangi birinde tümöre bitişik normal mukozadan tümörün en derin noktasına kadar ölçülen mesafe olarak tanımlanmış olup, ölçüm yöntemi şekil 3.1 ve 3.2'de gösterilmiştir.

Tümör kalınlığı sagittal reformat görüntülerde tümör yüzeyinden tümörün en derin seviyesine kadar ölçülen mesafe olarak belirlenmiş olup ölçüm yöntemi şekil 3.3'de gösterilmiştir.

Lenf nodları çeşitli görüntüleme özelliklerine göre patolojik ve reaktif olarak kategorize edildi. Görüntülemede tümörün lenfatik drenaj bölgelerinde büyük nodal boyut (aksiyal minimum çap seviye II nodlar için >11 mm ve diğer lenf nodları için 10 mm), yuvarlak şekil ve/veya santral nekroz (periferik kontrastlanma ile birlikte santral hipoatenüasyon bölgesi) özellikleri gösteren en az bir lenf nodu saptanan hastalarda patolojik lenf nodu varlığı kabul edildi (85). Lenfatik drenaj bölgesinde patolojik olarak tanımlanabilecek lenf nodu olmayan hastalarda, bu bölgedeki patolojik boyuta ulaşmayan, düzgün konturlu, yağlı hilusları seçilen lenf nodları reaktif olarak değerlendirildi. Tanımlanan özelliklere sahip lenf nodlarına dair örnekler şekil 3.6 ve 3.7'de gösterilmiştir.

Tümörün, lenf nodlarının ve SCM kasının dansiteleri ölçülerek ortalama ve maksimum Hounsfield Units değerleri belirlenmiş olup, ölçümleri şekil 3.8,3.9 ve 3.10'da gösterilmiştir. Her hasta için tümörün ve lenf nodlarının ortalama dansite değerleri SCM kasının ortalama dansite değerlerine, tümörün ve lenf nodlarının maksimum dansite değerleri SCM kasının maksimum dansite değerlerine, ayrı ayrı oranlanarak düzeltilmiş dansite oranları belirlendi. Lenf nodlarının ortalama ve maksimum dansite değerleri, sırasıyla tümörün ortalama ve maksimum dansite değerlerine oranlandı.

3.3. BT Protokolü

Hasta supin yatarken ağız açık (dudaktaki tümöral doku kompresyonunu önlemek amacı ile) pozisyonda ayarlandıktan sonra görüntüleme otomatik doz düzeltme algoritmasına sahip 64 kesit (Aquilion 64; Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) veya 128 kesitli (Revolution EVO Gen 2; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) cihazlar ile gerçekleştirildi. Görüntüler aksiyal planda incelemenin gerçekleştirildiği cihaza göre 0,5 veya 0,625 mm kesit kalınlığında elde edildi. İyotlu kontrast madde (1 ml/kg, maksimum 80 ml olacak şekilde) otomatik enjektörle intravenöz yolla 3,5 ml/sn hızla ikiye bölünerek, arteriyel ve venöz fazların üst üste bindirildiği split bolus tekniğiyle uygulandı.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Tümör içeren tüm Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar mikroskop altında değerlendirildi. Değerlendirme sonrasında, tümörün en derin invazyon gösterdiği kesit üzerinden ölçümler yapıldı.

Tümör kalınlığı; tümörün mukozal en üst noktasından, en derin invazyon gösterdiği noktaya kadar olan mesafe olarak tanımlandı ve ölçüldü. Tümör invazyon derinliği; komşu normal epitelin bazal membranından başlayarak, tümörün en derin invazyon yaptığı noktaya kadar olan mesafe olarak ölçüldü.

Mikroskopik ölçümler, lam üzerine yerleştirilen şeffaf cetvel yardımıyla yapıldı. Makroskopik olarak ise tümörün en büyük çapı, örnekleme sırasında tariflenen ve ölçülen en uzun tümör boyutu olarak kaydedildi.

Lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda HBYS aracılığıyla elde edilen patoloji raporları retrospektif olarak tarandı ve bu raporlardan lenf nodlarına dair patolojik veya reaktif olup olmadıkları kaydedildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

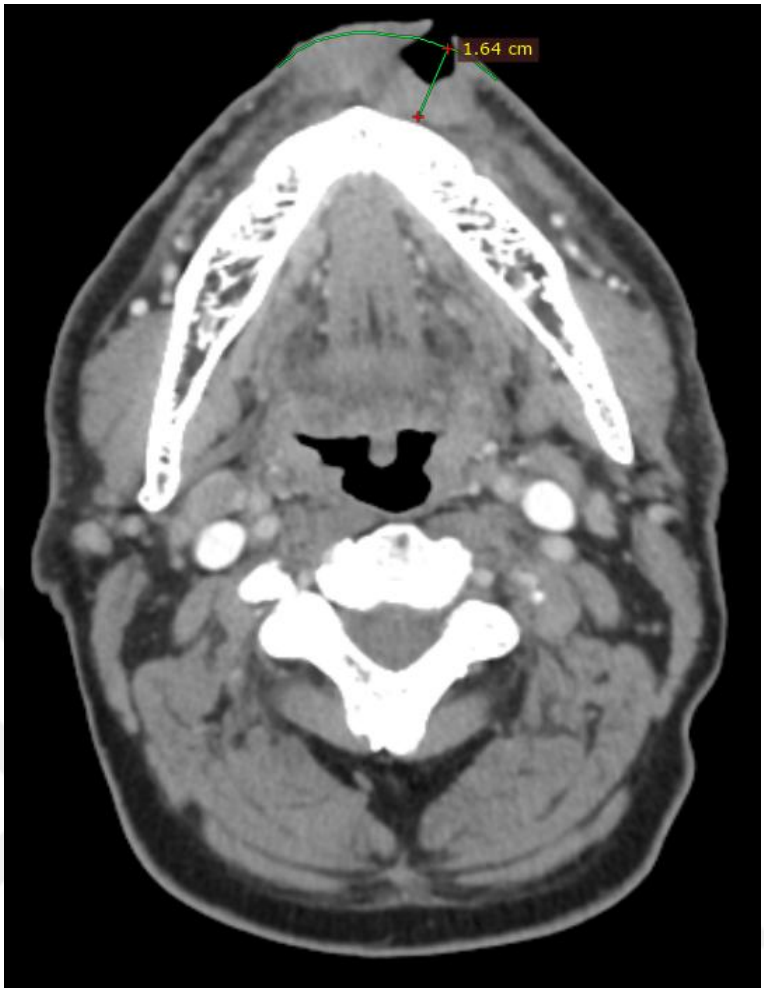
Verilerin analizinde IBM SPSS version 21.0 (Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's, Kolmogorov Smirnov normallik testleri ile histogram (çubuk grafik), box-plots (kutu grafik) ve Q-Q plots (nicelik-nicelik grafikleri) kullanıldı. Çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) ± 1,5 aralığındaki değerler için normal dağılım olarak kabul edildi. Normal dağılan sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan sürekli veriler ise ortanca [maksimum, minimum] değerleri, kesikli verilerde ise sayı yüzde (%) değerleri verildi.

İki gruplar arası karşılaştırmalarda, normal dağılım göstermeyen verilerin değerlendirilmesinde non-parametrik testlerden Mann Whitney U testi kullanıldı.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact testi kullanıldı.

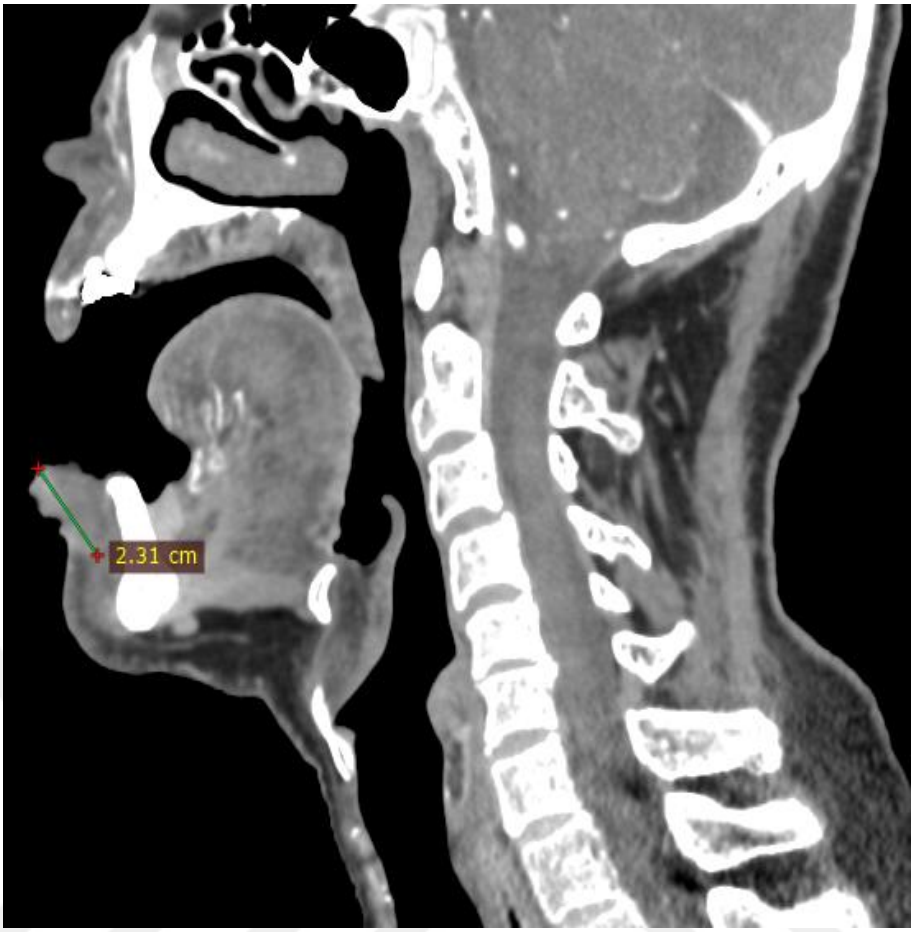
Tümörün en büyük çapı, invazyon derinliği, tümör kalınlığı, lenf nodunun en büyük çapı, tümör ve lenf nodunun ortalama-maksimum dansitesi değerlerinin gözlemciler arası (interobserver agreement) ve gözlemci içi (intraobserver agreement) uyumunda sınıf içi korelasyon katsayısı (Intraclass Correlation Coeficient) (ICC) kullanıldı. ICC, 1,0-0,9 ise çok iyi uyum, 0,75- 0,9 iyi düzeyde uyum, 0,5- 0,75 kabul edilebilir düzeyde uyum, <0,5 zayıf uyum olarak değerlendirildi.



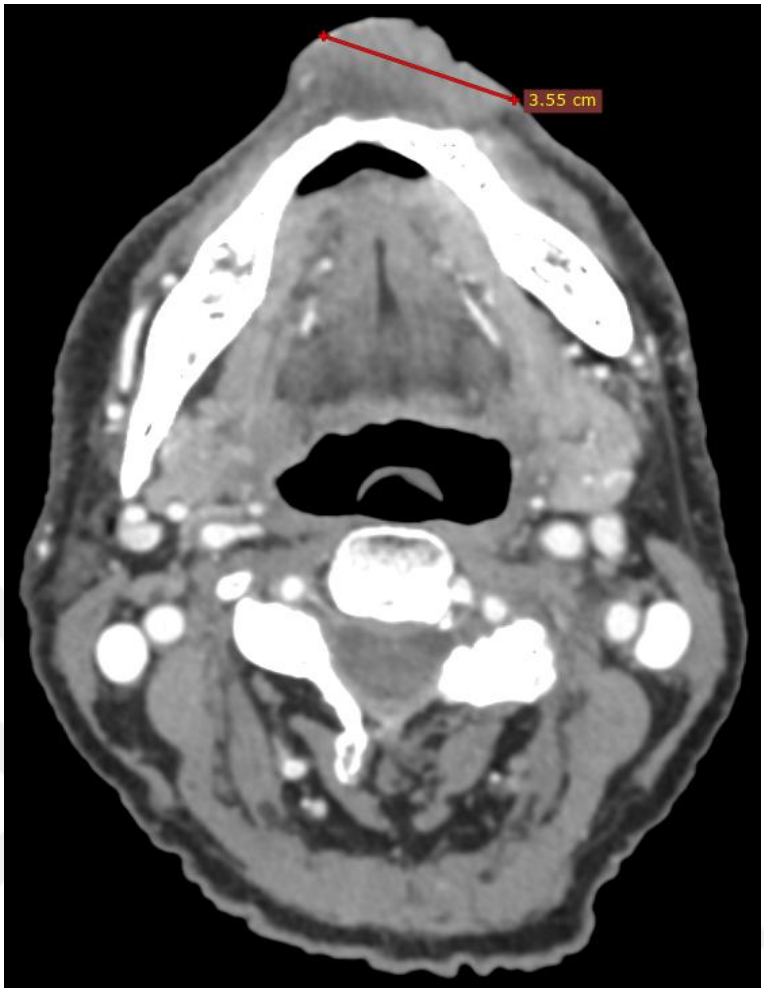
Şekil 3.1. Aksiyal planda ülseratif tümörde invazyon derinliği ölçümü



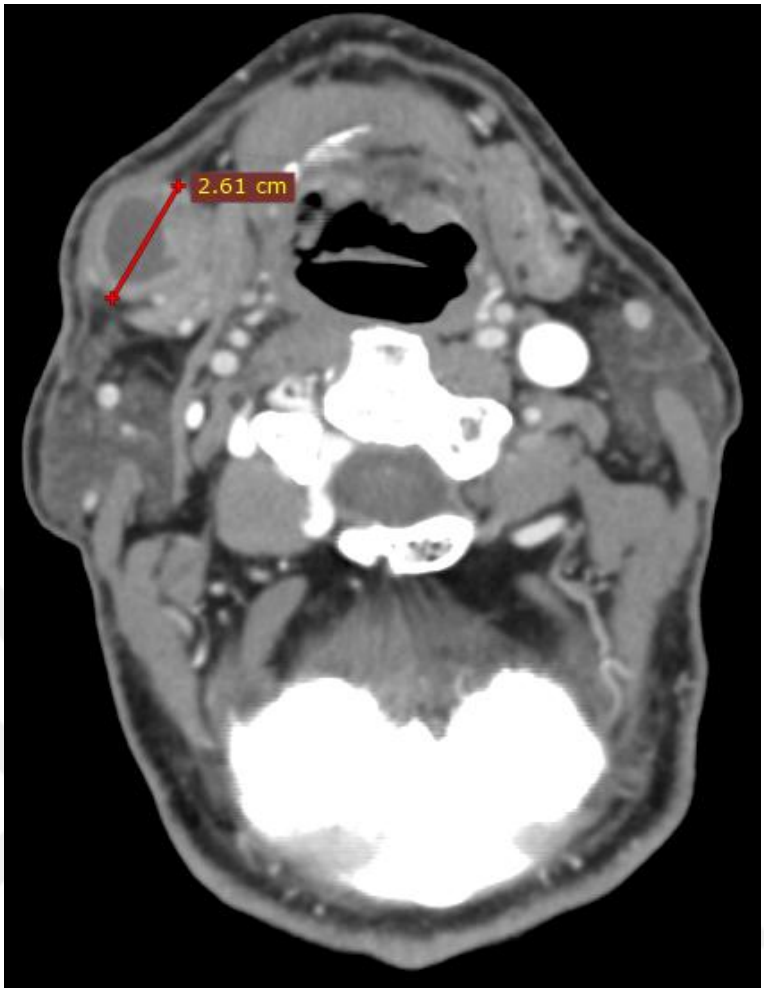
Şekil 3.2. Aksiyal planda ekzofitik tümörde invazyon derinliği ölçümü



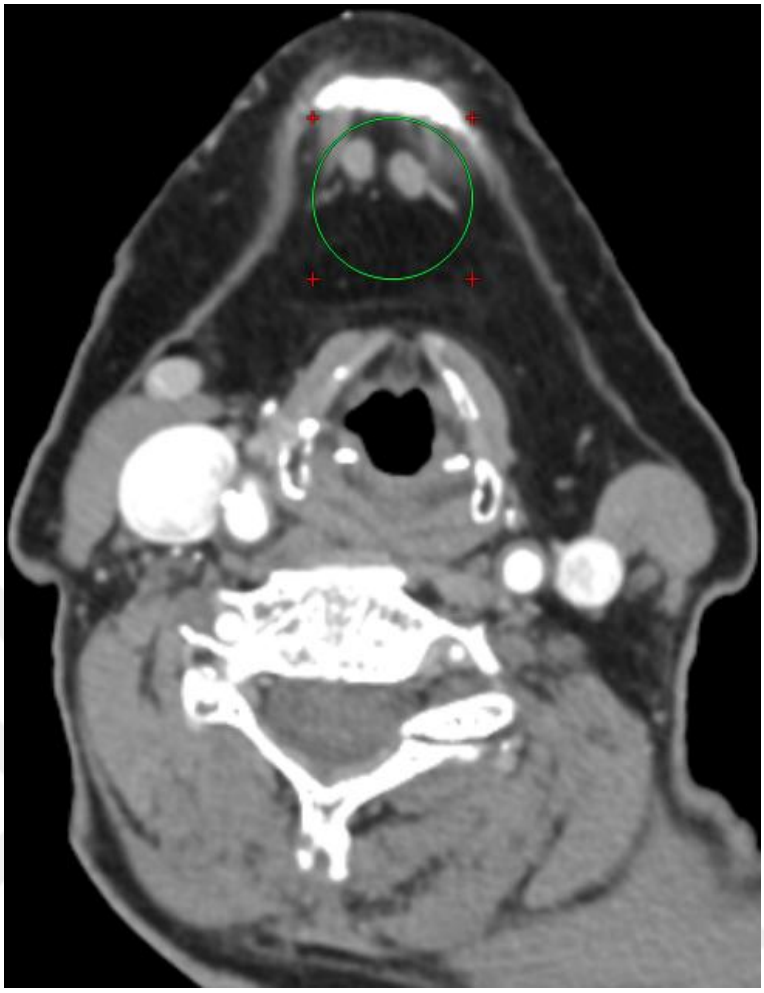
Şekil 3.3. Sagittal planda tümör kalınlığı ölçümü



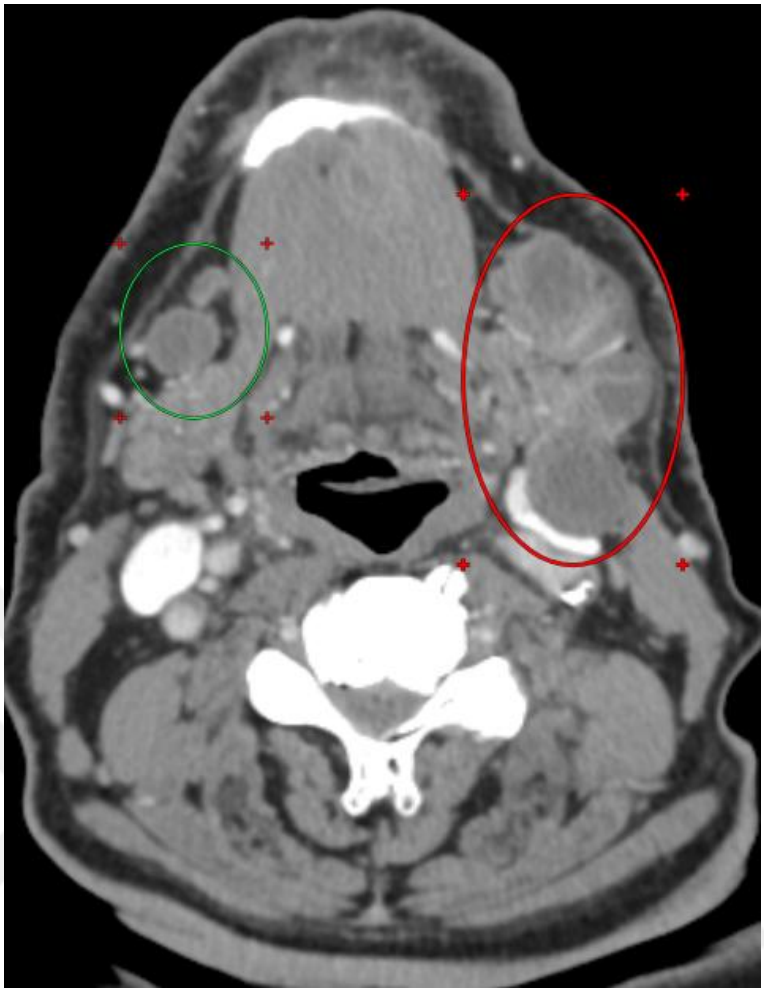
Şekil 3.4. Aksiyal planda tümörün en büyük çapının ölçümü



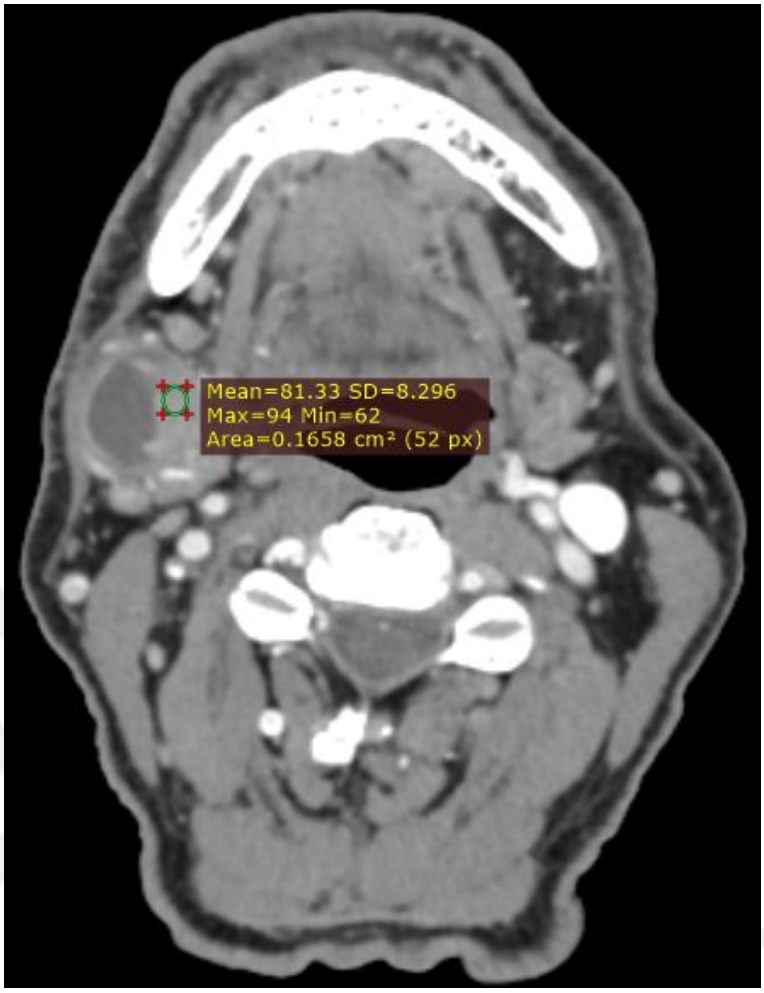
Şekil 3.5. Aksiyal planda lenf nodunun en büyük çapının ölçümü



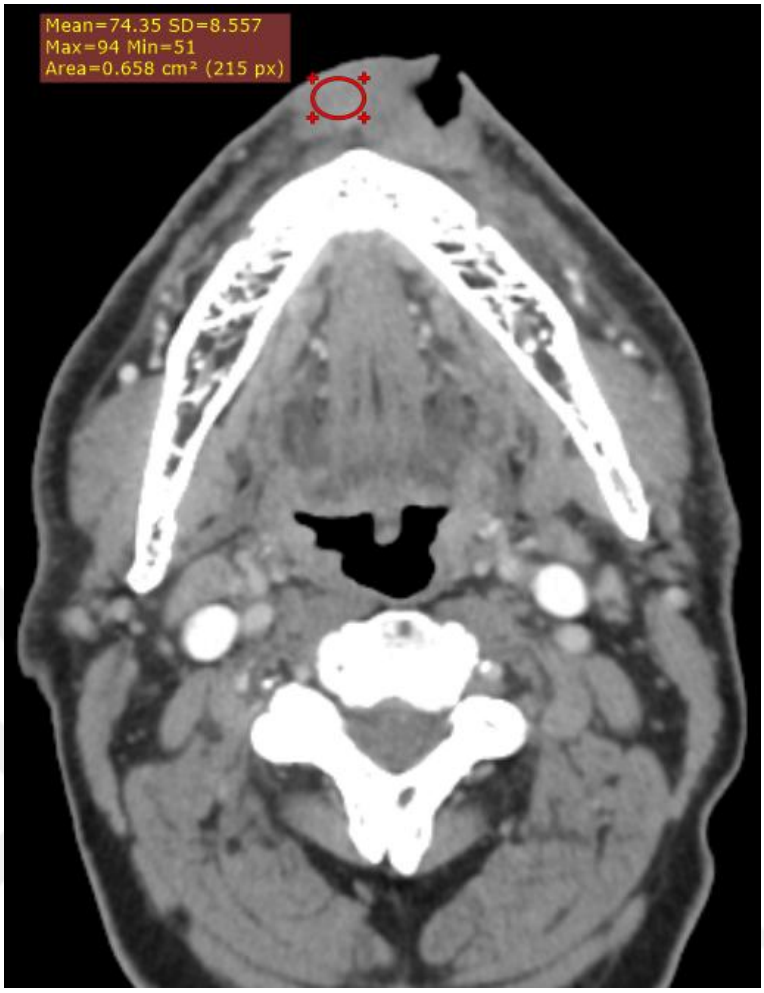
Şekil 3.6. Seviye 1A düzeyinde reaktif lenf nodları



Şekil 3.7. Bilateral seviye 1B ve solda seviye 2A düzeyinde patolojik lenf nodları



Şekil 3.8. Aksiyal planda lenf nodu dansitesinin ölçümü



Şekil 3.9. Aksiyal planda tümör dansitesinin ölçümü



Şekil 3.10. Aksiyal planda SCM kası dansitesinin ölçümü

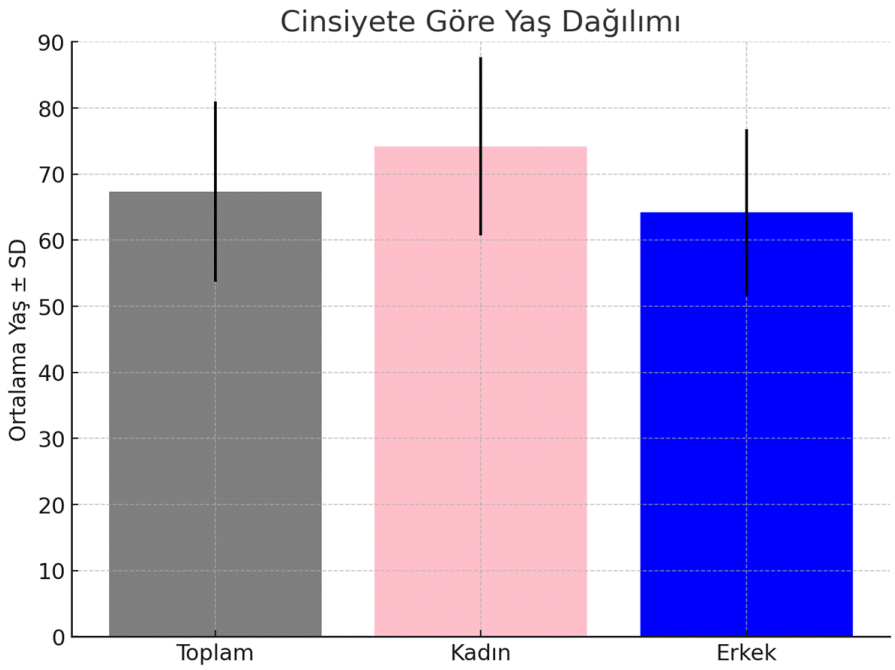
4.BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya dışlanma kriterleri sonrasında 51 hasta dahil edildi. Hastaların 16'sı kadın, 35'i erkek hastaydı. Hastaların demografik verileri tablo 4.1'de verilmiştir. Hastaların cinsiyete göre yaş ortalamalarına bakıldığında, kadınların yaş ortalaması erkeklerin yaş ortalamalarına göre daha yüksek bulunmuştur (p=0,002).

Tablo 4.1. Demografik veriler

		n (%)	minimum	maksimum	ortalama ± SD
Yaş	toplam	51	32	88	67,31 ± 13,61
	kadın	16 (31,37)	32	88	74,19 ± 13,51
	erkek	35 (68,63)	33	88	64,17 ± 12,62



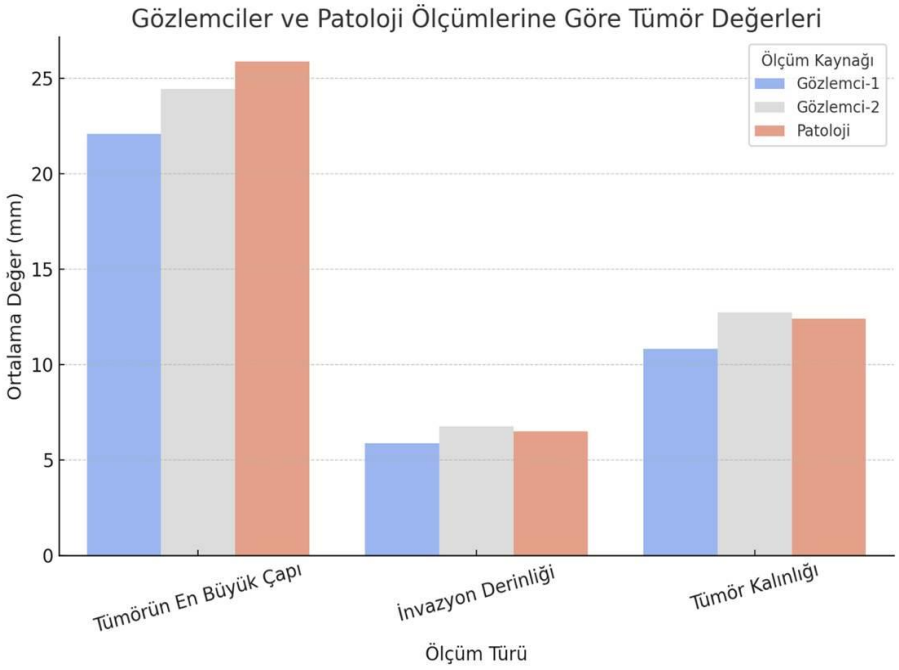
Şekil 4.1. Cinsiyete göre yaş dağılımı

4.2. Tanımlayıcı Veriler

Tümörün en büyük çapı, invazyon derinliği ve tümör kalınlığı verileri için her iki gözlemcinin ve patolojik verilerin ortalama ± SD, median (minimum-maksimum) ölçüm değerleri tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Kategorik veriler için gözlemciler ve patolojinin ölçüm değerleri

		ortalama ± SD	**Median(minimum-maksimum)**
Tümörün en büyük çapı (mm)	gözlemci-1	22,09 ± 10,52	20 (8-56)
	gözlemci-2	24,46 ± 10,79	22,5 (10-62)
	patoloji	25,90 ± 16,09	23 (1-80)
İnvazyon derinliği (mm)	gözlemci-1	5,87 ± 4,11	5 (1-20)
	gözlemci-2	6,77 ± 4,64	5,39 (1-23)
	patoloji	6,48 ± 4,67	5 (1-20)
Tümör kalınlığı (mm)	gözlemci-1	10,83 ± 7,81	10 (2-37)
	gözlemci-2	12,74 ± 7,72	11,35 (2-40)
	patoloji	12,42 ± 9	9 (1-37)

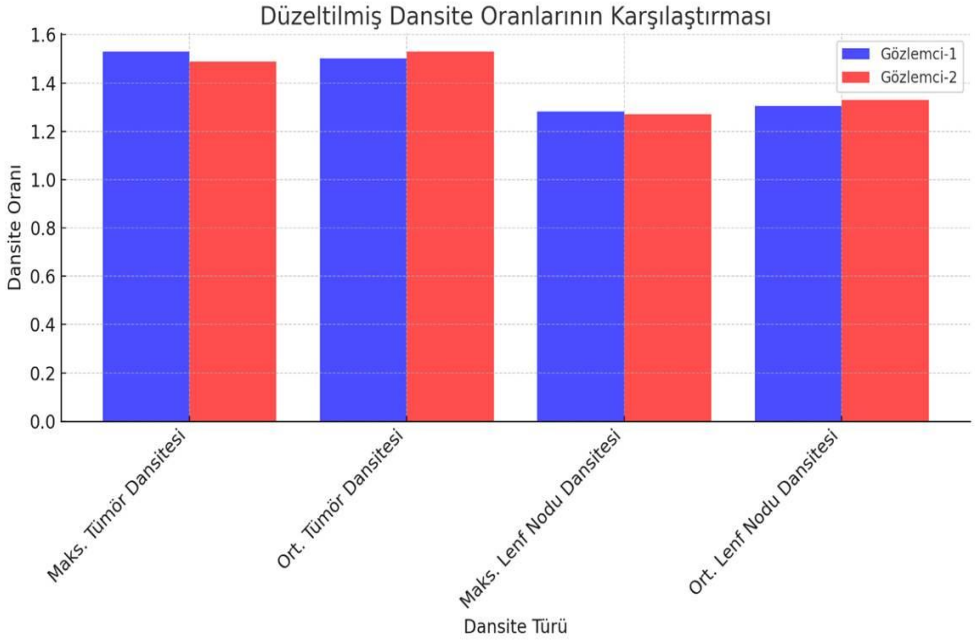


Şekil 4.2. Kategorik veriler için gözlemciler ve patolojinin ortalama ölçüm değerleri

Düzeltilmiş maksimum tümör dansitesi oranı, düzeltilmiş ortalama tümör dansitesi oranı, düzeltilmiş maksimum lenf nodu dansitesi oranı, düzeltilmiş ortalama lenf nodu dansitesi oranı verileri için her iki gözlemcinin ortalama ± SD, median (minimum-maksimum) ölçüm değerleri tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Kategorik veriler için gözlemcilerin ölçüm değerleri

		ortalama ± SD	Median(minimum -maksimum)
Düzeltilmiş maksimum tümör dansitesi oranı	gözlemci-1	1,529 ± 0,296	1,559 (0,87-2,12)
	gözlemci-2	1,488 ± 0,274	1,529 (0,99-2,142)
Düzeltilmiş ortalama tümör dansitesi oranı	gözlemci-1	1,503 ± 0,399	1,461 (0,14-2,283)
	gözlemci-2	1,53 ± 0,334	1,54 (0,953-2,49)
Düzeltilmiş maksimum lenf nodu dansitesi oranı	gözlemci-1	1,281 ± 0,304	1,284 (0,178-1,851)
	gözlemci-2	1,27 ± 0,266	1,242 (0,513-2)
Düzeltilmiş ortalama lenf nodu dansitesi oranı	gözlemci-1	1,305 ± 0,329	1,312 (0,141-1,906)
	gözlemci-2	1,331 ± 0,271	1,314 (0,476-1,942)



Şekil 4.3. Kategorik veriler için gözlemcilerin ortalama ölçüm değerleri

4.3. Uyum Analizleri

4.3.1. Gözlemci İçi Uyum Analizleri

Tümörün en büyük çapı için, Gözlemci-1'in gözlemci içi uyumu 0,974 ($p<0,001$), Gözlemci-2'nin gözlemci içi uyumu, 0,984 ($p<0,001$) olup çok iyi düzeydedir.

İnvazyon derinliği için, Gözlemci-1'in gözlemci içi uyumu 0,972 olup ($p<0,001$) çok iyi düzeyde, Gözlemci-2'nin gözlemci içi uyumu, 0,852 ($p<0,001$) olup iyi düzeydedir.

Tümör kalınlığı için, Gözlemci-1'in gözlemci içi uyumu 0,982 ($p<0,001$), Gözlemci-2'nin gözlemci içi uyumu, 0,967 ($p<0,001$) olup çok iyi düzeydedir.

Lenf nodunun en büyük çapı için, Gözlemci-1'in gözlemci içi uyumu 0,974 ($p<0,001$), Gözlemci-2'nin gözlemci içi uyumu, 0,951 ($p<0,001$) olup çok iyi düzeydedir.

Düzeltilmiş maksimum tümör dansitesi oranı için, Gözlemci-1'in gözlemci içi uyumu 0,994 olup ($p<0,001$) çok iyi düzeyde, Gözlemci-2'nin gözlemci içi uyumu, 0,763 ($p<0,001$) olup iyi düzeydedir.

Düzeltilmiş ortalama tümör dansitesi oranı için, Gözlemci-1'in gözlemci içi uyumu 0,987 ($p<0,001$) olup çok iyi düzeyde, Gözlemci-2'nin gözlemci içi uyumu, 0,802 ($p<0,001$) olup iyi düzeydedir.

Düzeltilmiş maksimum lenf nodu dansitesi oranı için, Gözlemci-1'in gözlemci içi uyumu 0,990 olup ($p<0,001$) çok iyi düzeyde, Gözlemci-2'nin gözlemci içi uyumu, 0,891 ($p<0,001$) olup iyi düzeydedir.

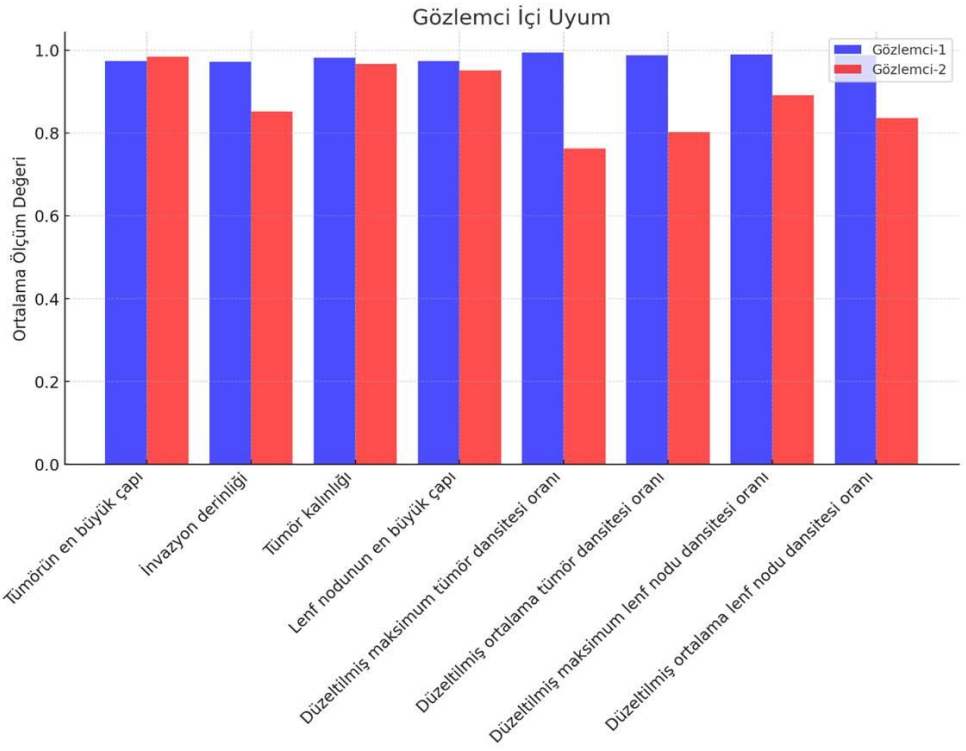
Düzeltilmiş ortalama lenf nodu dansitesi oranı için, Gözlemci-1'in gözlemci içi uyumu 0,988 olup ($p<0,001$) çok iyi düzeyde, Gözlemci-2'nin gözlemci içi uyumu, 0,836 ($p<0,001$) olup iyi düzeydedir.

Tablo 4.4. Gözlemci-1'in gözlemci içi uyumu

Gözlemci-1		
	Ortalama ölçüm (alt sınır-üst sınır)	p değeri
Tümörün en büyük çapı	0,974 (0,920-0,992)	<0,001
İnvazyon derinliği	0,972 (0,912-0,991)	<0,001
Tümör kalınlığı	0,982 (0,944-0,994)	<0,001
Lenf nodunun en büyük çapı	0,974 (0,920-0,992)	<0,001
Düzeltilmiş maksimum tümör dansitesi oranı	0,994 (0,981-0,998)	<0,001
Düzeltilmiş ortalama tümör dansitesi oranı	0,987 (0,960-0,996)	<0,001
Düzeltilmiş maksimum lenf nodu dansitesi oranı	0,990 (0,969-0,997)	<0,001
Düzeltilmiş ortalama lenf nodu dansitesi oranı	0,988 (0,963-0,996)	<0,001

Tablo 4.5. Gözlemci-2'nin gözlemci içi uyumu

Gözlemci-2		
	Ortalama ölçüm (alt sınır-üst sınır)	p değeri
Tümörün en büyük çapı	0,984 (0,971-0,991)	<0,001
İnvazyon derinliği	0,852 (0,735-0,917)	<0,001
Tümör kalınlığı	0,967 (0,941-0,982)	<0,001
Lenf nodunun en büyük çapı	0,951 (0,913-0,973)	<0,001
Düzeltilmiş maksimum tümör dansitesi oranı	0,763 (0,577-0,867)	<0,001
Düzeltilmiş ortalama tümör dansitesi oranı	0,802 (0,647-0,889)	<0,001
Düzeltilmiş maksimum lenf nodu dansitesi oranı	0,891 (0,806-0,939)	<0,001
Düzeltilmiş ortalama lenf nodu dansitesi oranı	0,836 (0,708-0,908)	<0,001



Şekil 4.4. Kategorik veriler için gözlemci içi uyum değerleri

4.3.2. Gözlemciler Arası Uyum Analizleri

Tümörün en büyük çapı için, Gözlemci-1 ve Gözlemci-2'nin gözlemciler arası uyumu 0,962 ($p<0,001$) olup çok iyi düzeydedir.

İnvazyon derinliği için, Gözlemci-1 ve Gözlemci-2'nin gözlemciler arası uyumu 0,919 ($p<0,001$) olup çok iyi düzeydedir.

Tümör kalınlığı için, Gözlemci-1 ve Gözlemci-2'nin gözlemciler arası uyumu 0,971 ($p<0,001$) olup çok iyi düzeydedir.

Lenf nodunun en büyük çapı için, Gözlemci-1 ve Gözlemci-2'nin gözlemciler arası uyumu 0,979 ($p<0,001$) olup çok iyi düzeydedir.

Düzeltilmiş maksimum tümör dansitesi oranı için, Gözlemci-1 ve Gözlemci-2'nin gözlemciler arası uyumu 0,937 ($p<0,001$) olup çok iyi düzeydedir.

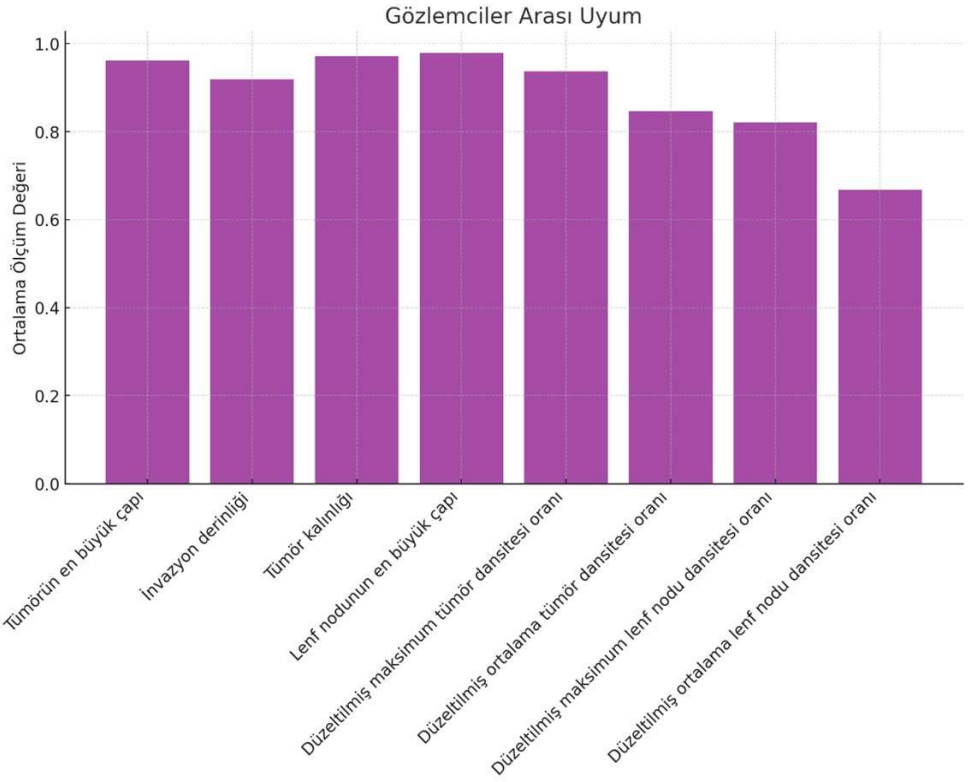
Düzeltilmiş ortalama tümör dansitesi oranı için, Gözlemci-1 ve Gözlemci-2'nin gözlemciler arası uyumu 0,847 ($p<0,001$) olup iyi düzeydedir.

Düzeltilmiş maksimum lenf nodu dansitesi oranı için, Gözlemci-1 ve Gözlemci-2'nin gözlemciler arası uyumu 0,821 (p<0,001) olup iyi düzeydedir.

Düzeltilmiş ortalama lenf nodu dansitesi oranı için, Gözlemci-1 ve Gözlemci-2'nin gözlemciler arası uyumu 0,668 (p<0,001) olup kabul edilebilir düzeydedir.

Tablo 4.6. Gözlemci-1 ve gözlemci-2'nin gözlemciler arası uyumu

	Ortalama ölçüm (alt sınır-üst sınır)	p değeri
Tümörün en büyük çapı	0,962 (0,932-0,979)	<0,001
İnvazyon derinliği	0,919 (0,856-0,955)	<0,001
Tümör kalınlığı	0,971 (0,948-0,984)	<0,001
Lenf nodunun en büyük çapı	0,979 (0,962-0,988)	<0,001
Düzeltilmiş maksimum tümör dansitesi oranı	0,937 (0,888-0,965)	<0,001
Düzeltilmiş ortalama tümör dansitesi oranı	0,847 (0,728-0,914)	<0,001
Düzeltilmiş maksimum lenf nodu dansitesi oranı	0,821 (0,680-0,900)	<0,001
Düzeltilmiş ortalama lenf nodu dansitesi oranı	0,668 (0,407-0,814)	<0,001



Şekil 4.5. Kategorik veriler için gözlemciler arası uyum değerleri

4.3.3. Patoloji ve Gözlemcilerin Uyum Analizleri

Tümörün en büyük çapı için, Gözlemci-1 ve patolojinin uyumu 0,803 ($p<0,001$) olup iyi düzeydedir.

İnvazyon derinliği için, Gözlemci-1 ve patolojinin uyumu 0,685 ($p<0,001$) olup kabul edilebilir düzeydedir.

Tümör kalınlığı için, Gözlemci-1 ve patolojinin uyumu 0,849 ($p<0,001$) olup iyi düzeydedir.

Tablo 4.7. Gözlemci-1 ve patolojinin uyumu

	Ortalama ölçüm (alt sınır-üst sınır)	p değeri
Tümörün en büyük çapı	0,803 (0,655-0,887)	<0,001
İnvazyon derinliği	0,685 (0,448-0,820)	<0,001
Tümör kalınlığı	0,849 (0,736-0,914)	<0,001

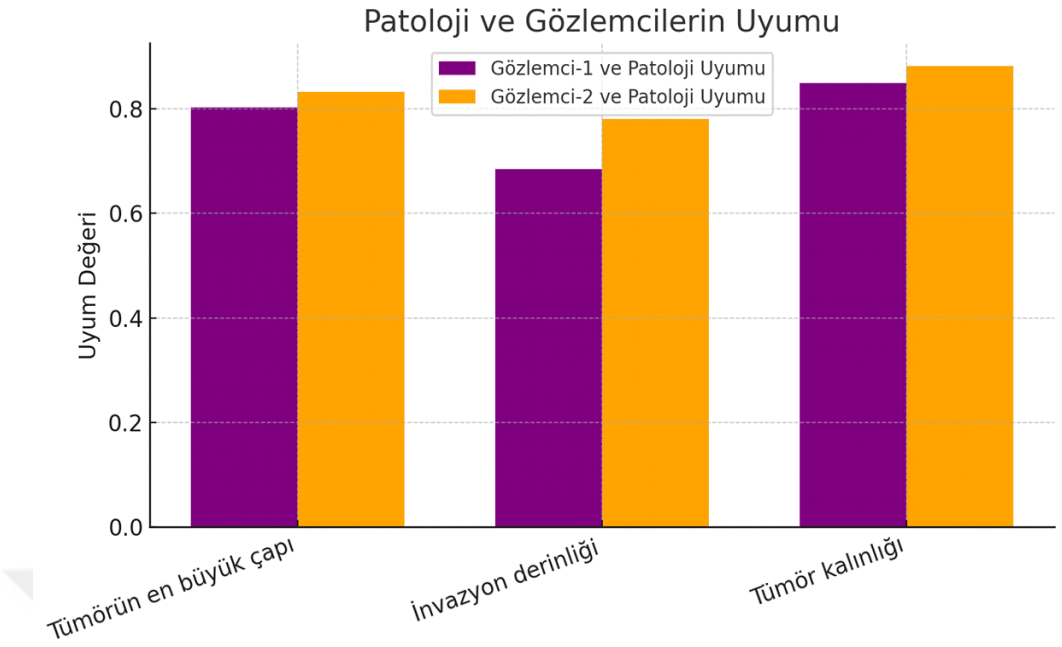
Tümörün en büyük çapı için, Gözlemci-2 ve patolojinin uyumu 0,832 (p<0,001) olup iyi düzeydedir.

İnvazyon derinliği için, Gözlemci-2 ve patolojinin uyumu 0,781 (p<0,001) olup iyi düzeydedir.

Tümör kalınlığı için, Gözlemci-2 ve patolojinin uyumu 0,882 (p<0,001) olup iyi düzeydedir.

Tablo 4.8. Gözlemci-2 ve patolojinin uyumu

	Ortalama ölçüm (alt sınır-üst sınır)	p değeri
Tümörün en büyük çapı	0,832 (0,701-0,906)	<0,001
İnvazyon derinliği	0,781 (0,609-0,877)	<0,001
Tümör kalınlığı	0,882 (0,789-0,934)	<0,001



Şekil 4.6. Kategorik veriler için gözlemciler ve patoloji arası uyum değerleri

4.4. Lenf Nodu Verilerinin Analizleri

Çalışmaya dahil edilen 51 hastanın 27'sinde (%52,9) lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Lenf nodu diseksiyonu yapılan 27 hastanın 20'sinde (%74,08) lenf nodları patolojik inceleme sonrası reaktif olarak değerlendirilmiştir. Bu 20 hastanın 17'si (%62,97) radyolojik olarak da reaktif kabul edilmiştir. Ancak 3'ü (%11,11) radyolojik inceleme sonrası patolojik lenf nodu şeklinde tanımlanmış olup yanlış pozitif olarak değerlendirilmiştir. 27 hastanın 7'sinde (%25,92) lenf nodları hem patolojik hem radyolojik inceleme sonrası patolojik lenf nodu olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.9. Patolojik lenf nodları için radyolojik ve patolojik incelemenin karşılaştırılması

	Radyolojik inceleme				
	Patolojik lenf nodu	**Yok**	**Var**	**Toplam**	**p değeri**
Patolojik inceleme	**Yok**	17 (%62,97)	3 (%11,11)	**20 (%74,08)**	<0,001
	Var	0 (%0)	7 (%25,92)	**7 (%25,92)**	

Çalışmamızda patolojik ve reaktif lenf nodları için düzeltilmiş dansite oranları, direkt dansite ölçümleri ve lenf nodu dansitelerinin tümör dansitelerine oranları karşılaştırıldığında iki grup arasında her iki gözlemcinin yaptığı ölçümler için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4.10. Gözlemci-1'in düzeltilmiş maksimum-ortalama dansite oranları, maksimum-ortalama dansite ölçümleri ve lenf nodu dansitelerinin tümör dansitelerine oranlarının patolojik lenf nodlarıyla reaktif lenf nodları için karşılaştırılması

	Patolojik lenf nodu		**Reaktif lenf nodu**		**p değeri**
	ortalama ± SD	Median(minimum-maksimum)	ortalama ± SD	Median(minimum-maksimum)	
Düzeltilmiş maksimum lenf nodu dansitesi oranı	1,484 ± 0,258	1,6 (1,01-1,75)	1,214 ± 0,359	1,227 (0,18-1,85)	0,068
Düzeltilmiş ortalama lenf nodu dansitesi oranı	1,327 ± 0,41	1,415 (0,56-1,83)	1,304 ± 0,251	1,285 (0,86-1,91)	0,658
Maksimum lenf nodu dansitesi	124,11 ± 24,66	120 (78-160)	113,56 ± 27,81	110 (17-155)	0,305
Ortalama lenf nodu dansitesi	82 ± 29,77	90 (32-130)	91,68 ± 19,51	91 (56-130)	0,89
Maksimum lenf nodu dansitesinin tümör dansitesine oranı	0,858 ± 0,086	0,851 (0,72-0,97)	0,881 ± 0,26	0,898 (0,14-1,38)	0,782
Ortalama lenf nodu dansitesinin tümör dansitesine oranı	0,82 ± 0,197	0,848 (0,41-1,01)	0,978 ± 0,239	0,914 (0,67-1,69)	0,203

Tablo 4.11. Gözlemci-2'nin düzeltilmiş maksimum-ortalama dansite oranları, maksimum-ortalama dansite ölçümleri ve lenf nodu dansitelerinin tümör dansitelerine oranlarının patolojik lenf nodlarıyla reaktif lenf nodları için karşılaştırılması

	Patolojik lenf nodu		**Reaktif lenf nodu**		**p değeri**
	ortalama ± SD	Median (minimum-maksimum)	ortalama ± SD	Median (minimum-maksimum)	
Düzeltilmiş maksimum lenf nodu dansitesi oranı	1,414 ± 0,239	1,405 (1,02-1,71)	1,267 ± 0,261	1,196 (0,93-2)	0,086
Düzeltilmiş ortalama lenf nodu dansitesi oranı	1,436 ± 0,238	1,466 (1-1,69)	1,299 ± 0,248	1,204 (1-1,94)	0,158
Maksimum lenf nodu dansitesi	125,14 ± 25,52	124 (83-154)	116,65 ± 19,86	112,5 (78-161)	0,28
Ortalama lenf nodu dansitesi	100,85 ± 20,73	96 (69-127)	91,95 ± 17,59	94,5 (60-134)	0,293
Maksimum lenf nodu dansitesinin tümör dansitesine oranı	1,122 ± 0,116	1,12 (0,96-1,29)	1,118 ± 0,212	1,106 (0,72-1,55)	1
Ortalama lenf nodu dansitesinin tümör dansitesine oranı	1,112 ± 0,147	1,137 (0,89-1,31)	1,097 ± 0,229	1,103 (0,55-1,42)	0,956

5.TARTIŞMA

5.1. İnvazyon Derinliği

Güncel literatürde, oral kavite SHK'lerde rİD'nin histopatolojik değerlendirme ile uyumlu olduğuna dair çeşitli çalışmalar yer almaktadır (14,108,109). Ancak konu dudak SHK'leri özelinde ele alındığında, çalışmamız literatürde spesifik olarak dudak SHK'lerde radyolojik invazyon derinliğinin patolojik invazyon derinliği ile korelasyonunun araştırıldığı ilk çalışmadır.

Daha önce dudak SHK'lerde böyle bir çalışma yapılmamış olmasının, AJCC 8. baskısında yer alan evreleme sistemine bağlı olarak mukozal ve kutanöz dudak kanserlerinin primer T evrelemesinde farklı kriterlerin kullanılmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. AJCC 8. baskıya göre, mukozal dudak kanserleri, oral kavite kanserleri ile benzer şekilde invazyon derinliği dikkate alınarak evrelendirilirken; kutanöz dudak kanserlerinde invazyon derinliği evreleme kriterleri arasında yer almamaktadır (18).

Bununla birlikte, çoğu hastada radyolojik olarak mukozal ve kutanöz dudak sınırını oluşturan vermilyon hattının net olarak ayırt edilememesi, özellikle lokal ileri tümörlerde lezyonun hem mukozal hem de kutanöz komponenti tutması ve tümörün primer kökeninin belirlenememesi gibi nedenlerle, biz dudak SHK'li hastalarda hem radyolojik hem de patolojik invazyon derinliğinin belirlenmesini gerekli gördük. Bu yaklaşımımız, anatomik geçiş bölgelerinin belirsizliği ve tümörün yayılım paterninin heterojenliği göz önünde bulundurulduğunda, evrelemenin doğruluğunu ve tedavi planlamasının etkinliğini arttırabilir.

Bu çalışmadaki, rİD ve pİD arasındaki yüksek uyumun BT'nin pİD'yi tahmin etmede güvenilir bir modalite olduğunu ortaya koymuştur. ICC değerleri, deneyimli ve daha az deneyimli iki radyolog arasındaki gözlemciler arası uyumun ve her iki radyolog için gözlemci içi uyumun iyi ila çok iyi arasında değiştiğini göstermiştir. Bu bulgu, rİD'nin, yeterli deneyime sahip gözlemciler tarafından ölçüldüğünde yüksek tekrarlanabilirlik gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Ayrıca, her iki gözlemcinin ölçtüğü İD değerlerinin pİD ile iyi ila kabul edilebilir düzeyde uyum gösterdiği tespit edilmiş olup, ancak belirli olgularda rİD'nin

daha yüksek veya düşük tahmin edilebildiği gözlenmiştir. Gözlemci-1'in ölçtüğü ortalama rİD'nin, pİD'den 0,61 mm daha düşük, gözlemci-2'nin ölçtüğü ortalama rİD'nin ise, pİD'den 0,29 mm daha yüksek olduğu saptanmıştır. Chin ve ark. (108) yaptığı çalışmada, BT'de ölçülen invazyon derinliğinin patolojik olarak ölçülen invazyon derinliğinden ortalama 1-2 mm daha küçük olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, Alsaffar ve ark. (14) yaptığı bir çalışmada dil SHK'lerde MR'de ölçülen tümör invazyon derinliği ortalama 10,9 mm, patolojik invazyon derinliği ise ortalama 11,1 mm olarak tespit edilmiştir.

Bazı çalışmalarda ise radyolojik ölçümlerin patolojik ölçümlerden daha büyük olduğu gözlemlenmiştir. Murakami ve ark. (17) tarafından yapılan bir MR çalışmasında, radyolojik İD'nin patolojik İD'den genellikle 2-3 mm daha büyük olduğu, aksiyal MR için ortalama 2,3 mm ve koronal MR için 1,9 mm fark olduğu bildirilmiştir. Baba ve ark. (15) tarafından yapılan bir çalışmada hem BT hem de MR'de ölçülen İD'nin pİD'den daha büyük tahmin edildiği bulunmuştur.

Genel olarak MR ve BT görüntülemeleri ile elde edilen rİD ölçümlerinin, pİD'ye kıyasla daha yüksek tahmin edilmesinin başlıca nedenleri, radyolojik görüntülemede izlenen peritümoral ödem ve reaktif inflamasyonun, gerçek invazyon sınırını aşan bir görünüme neden olmasıdır (17,110). Diğer yandan, tümör dokularının cerrahi eksizyon sonrası gösterdiği değişiklikler de patolojik ölçümler ile radyolojik ölçümler arasındaki farklılıkları açıklamaktadır. Cerrahi sonrası eksize edilen dokular, anatomik bölgeye özgü doğal doku elastikiyetinin yanı sıra, fiksasyon sırasında kullanılan formalin gibi kimyasal maddelerin etkisiyle büzüşebilir veya hacim kaybına uğrayabilir. Bu durum, patolojik değerlendirmede ölçülen invazyon derinliğinin, radyolojik ölçümlerden daha düşük olmasına neden olabilmektedir (111). BT'nin MR'ye kıyasla daha düşük yumuşak doku kontrast çözünürlüğüne sahip olması ise, invazyon sınırlarının net olarak ayırt edilememesine neden olabilmektedir. Bu durum, özellikle küçük tümörlerde veya sınırları belirsiz lezyonlarda, invazyon derinliğinin olduğundan daha düşük tahmin edilmesine yol açabilir (108).

Çalışmamızda İD ölçümleri, her bir hasta için aksiyal, sagittal veya koronal planlardan en uygun olanı tercih edilerek yapılmıştır. Bu yaklaşım, pratik uygulamada esneklik sağlamakla birlikte ölçüm doğruluğu açısından bazı soru

işaretlerini gündeme getirebilir. Chin ve ark. (108) yaptığı çalışmada hem aksiyal (ICC = 0,956, P <0,001) hem de koronal (ICC = 0,965, P <0,001) BT'den elde edilen İD ölçümlerinin, histopatolojik ölçümlerle uyumlu olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, çalışmamızda kullanılan yöntemsel çeşitliliğin ölçüm doğruluğu açısından kabul edilebilir olduğunu ve sonuçlarımızın güvenilirliğini desteklediğini düşündürmektedir.

Çeşitli çalışmalarda, İD ölçümünün standardizasyonu için farklı yöntemlerin kullanıldığı ve BT, MR veya intraoral ultrasonografi (İOUS) gibi görüntüleme tekniklerinin doğruluklarının karşılaştırıldığı görülmektedir. Baba ve ark. (15) tarafından yapılan çalışmada dil SHK'lerinde MR ile ölçülen İD ölçümleri ile karşılaştırıldığında BT ile ölçülen İD, pİD ile daha iyi korelasyon göstermiştir. Filauro ve ark. (16) oral kavite SHK'lerde invazyon derinliği belirlenmesinde İOUS ile MR'yi karşılaştırdığı çalışmada İOUS ve MR tarafından ölçülen her iki İD'nin de pİD ile yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiş olup, MR'nin, İOUS'ye kıyasla daha iyi bir performans elde ettiği bildirilmiştir. Takamura ve ark. (109) erken evre dil kanserlerinde invazyon derinliğinin tahmininde İOUS, MR ve BT'yi karşılaştırdığı çalışmada pİD ile karşılaştırıldığında İOUS'de MR ve BT'ye göre daha doğru ölçümler elde edildiği gösterilmiştir.

İnvazyon derinliği değerlendirmesinde mümkün olan en yüksek uzaysal çözünürlüğe ulaşmak büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, bazı MR tabanlı çalışmalarda kullanılan kesit kalınlıklarının 2 mm ve üzeri olması, ayrıca ölçümlerin gerçekleştirildiği sekanslarda görülen farklılıklar, rİD ölçümlerinin doğruluğunu olumsuz yönde etkileyebilecek faktörler olarak değerlendirilebilir (14,17,112). Bu durum, MR'nin yumuşak doku kontrastı açısından avantajlarına rağmen, uzaysal çözünürlük yönünden sınırlayıcı olabileceğini göstermektedir. Buna karşın, çalışmamızda kullanılan BT görüntülerinin kesit kalınlıkları 0,5 veya 0,625 mm arasında değişmekte olup, bu değerler yüksek uzaysal çözünürlük sağlaması bakımından rİD ölçümleri için uygun ve güvenilir bir temel oluşturmuştur.

İD ölçümü için İOUS kullanılması ise bazı teknik sınırlamaları göz önünde bulundurulduğunda, bu yöntem ile elde edilen rİD ölçümlerinin tekrarlanabilirliğinin sınırlı olabileceği düşünülmektedir. Ölçümlerde standardize bir büzülme faktörünün uygulanmaması, probun dokuya uyguladığı basınç nedeniyle olası deformasyonlar

gibi etkenler, ölçüm güvenilirliğini etkileyebilecek başlıca faktörlerdendir. Bu durum, İOUS'nin anlık ve cerrahi esnada bilgi sunma avantajına rağmen, BT veya MR gibi görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha az tekrarlanabilir bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir (113).

5.2. Tümör Kalınlığı

Güncel literatürde invazyon derinliği ile lokal nüks ve lenf nodu metastazının güçlü bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (10,11). Bu bulgular, invazyon derinliğinin prognostik değeri yüksek bir parametre olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak son yıllarda bazı araştırmacılar, tümör kalınlığı ve invazyon derinliği kavramlarının her ne kadar anatomik olarak farklılık gösterse de aralarındaki korelasyona dikkat çekmişlerdir. Nitekim, TNM sınıflandırmasının 8. baskısında T kategorisinin belirlenmesinde İD esas alınsa da İD ya da TK kullanılarak yapılan sınıflandırmaların prognostik performanslarının benzer olduğu gösterilmiştir (114). Ayrıca, başka bir çalışmada hem TK'nin hem de İD'nin nodal metastaz riskiyle yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir (115). Salama ve ark. (116) yaptığı bir çalışmada İD ölçümünün pratik zorlukları göz önüne alındığında TK'nin daha kolay uygulanabilir ve istikrarlı bir ölçüm olduğu, prognostik değerinin İD ile neredeyse benzer olduğu, İD yerine TK'nin de kullanılabileceği belirtilmiştir.

Bu yüzden biz de çalışmamızda yalnızca İD'yi değil TK'yi de değerlendirmeyi tercih ettik. Çalışmamızda BT ile ölçülen TK değerleri gözlemci içi ve gözlemciler arası yüksek uyum saptanmış olup, patolojik değerlendirme ile de anlamlı korelasyon göstermiştir. Bu durum, BT'nin TK ölçümünde güvenilir bir yöntem olduğunu desteklemektedir. Ancak belirli olgularda radyolojik TK'nin daha yüksek veya düşük tahmin edilebildiği gözlenmiştir. Gözlemci-1'in ölçtüğü ortalama radyolojik TK'nin, patolojik TK'den 1,59 mm daha düşük, gözlemci-2'nin ölçtüğü ortalama radyolojik TK'nin ise, patolojik TK'den 0,32 mm daha yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde, TK ölçümünün MR ve İOUS kullanılarak yapıldığı farklı çalışmalar da mevcuttur. Lam ve ark. (110) yaptığı bir çalışmada TK ölçümü için MR kullanılmış olup, patolojik ölçümlerle önemli bir korelasyon göstermiştir. Baek ve ark. (117) dil SHK'lerde TK'yi tahmin etmede İOUS'nin yararlılığını göstermişlerdir. Weimar ve ark. (112) yaptıkları çalışmada TK ölçümünde ayrı ayrı BT ve MR kullanılmış olup, her ikisi de patolojiyle benzer korelasyon göstermiştir.

Scotti ve ark. (118) yakın zamanda yaptığı bir meta analiz çalışmasında MR, BT ve İOUS'nin performansı karşılaştırılmıştır. US, BT ve MR uygulamalarında preoperatif dönemde değerlendirildiğinde TK ölçümünde iyi doğruluk oranları bildirilmiş olup, US'nin küçük lezyonların tespitinde avantaj sağladığı gösterilmiştir.

5.3. Tümörün En Büyük Çapı

Çalışmamızda T evresinin belirlenmesinde temel alınan parametre olan tümörün en büyük çapı ölçülerek, her iki gözlemcinin ölçümleri ile histopatolojik bulgular arasında iyi düzeyde bir uyum olduğu saptanmıştır. Bu durum, BT ile yapılan ölçümlerin özellikle tümör boyutunun belirlenmesinde güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir. Ölçüm sonuçları incelendiğinde hem gözlemci içi hem de gözlemciler arası uyum düzeylerinin oldukça yüksek olduğu, dolayısıyla ölçüm tekrarlanabilirliğinin ve objektifliğinin sağlandığı görülmüştür.

Ancak bazı olgularda BT ile ölçülen tümörün en büyük çapının patolojik değerlendirmeye göre daha yüksek veya düşük tahmin edilebildiği saptanmıştır. Gözlemci-1'in ölçtüğü ortalama radyolojik en büyük çapın, patolojik en büyük çaptan 3,81 mm, gözlemci-2'nin ölçtüğü ortalama radyolojik en büyük çapın ise, patolojik en büyük çaptan 1,44 mm daha düşük olduğu belirlenmiştir. Tümör boyutunun doğru bir şekilde belirlenmesi hem evreleme açısından hem de cerrahi sınırların planlanmasında büyük önem taşımaktadır.

5.4. Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda, gözlemciler tarafından ölçülen lenf nodunun en büyük çapı ölçümleri için gözlemci içi ve gözlemciler arası çok iyi düzeyde uyum saptanmıştır. Bu bulgu ölçümlerin tekrarlanabilirliğinin ve objektifliğinin sağlandığını göstermektedir.

Çalışmamızda, radyolojik inceleme ile patolojik inceleme arasında lenf nodu metastazının tespitinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p<0,001$). Bu durum, BT ile değerlendirilen lenf nodlarının, patolojik olarak metastatik olduğu doğrulanmış vakalarla yüksek oranda uyum gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, reaktif lenf nodlarının radyolojik olarak yanlış pozitif şekilde değerlendirilmiş olabileceği görülmüştür. Bu bulgu, radyolojik görüntülemede bazı

benign lenf nodlarının morfolojik özelliklerinin malign lenf nodlarıyla benzerlik gösterebileceği ve bu durumun tanısal hataya neden olabileceğini göstermektedir.

BT ve MR'nin lenf nodlarının değerlendirilmesinde başlıca avantajları, iyi anatomik çözünürlüğe sahip olmaları, gözlemciler arası varyasyonun daha düşük olması ve bu tekniklerin, genel olarak, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve US'ye kıyasla daha az zaman alıcı olmalarıdır (119). 63 çalışmanın değerlendirildiği ve BT ile MR'nin kıyaslandığı bir meta analiz çalışmasında baş boyun kanserli hastalarda servikal lenf nodu metastazlarının tespitinde BT ve MR'nin etkili araçlar olduğu gösterilmiştir (120). Bu çalışmada MR'nin önemli ölçüde daha yüksek spesifiteye BT'nin ise daha yüksek sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiş olup, tanı kriterleri açısından, MR için 10 mm'lik, BT için 12 mm'lik minimal aksiyal çapın en iyi boyut kriteri olarak kabul edilebileceği gösterilmiştir.

PET/BT'nin MR, BT ve US ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise histopatolojik bulgulara göre PET/BT'nin, lenf nodu metastazlarını %90 duyarlılık ve %94 özgüllükle doğru bir şekilde tespit ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmada BT ve MR'nin ise, histolojik olarak kanıtlanmış lenf nodu metastazlarını sırasıyla %82 duyarlılık (özgüllük %85) ve %80 duyarlılık (özgüllük %79) ile tespit ettiği gösterilmiş olup, ultrasonografinin %72 duyarlılık %70 özgüllük ortaya koyduğu belirlenmiştir. PET/BT'nin konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırılması ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar göstermiştir (121). Yoon ve ark. yaptığı bir çalışmada (122) BT, MR, US ve PET/BT için sırasıyla duyarlılık %77,0, %77,0, %78,4 ve %81,1; özgüllük ise %99,4, %99,4, %98,5 ve %98,2 bulunmuş olup, bu modaliteler karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir.

Metastatik lenf nodlarının tanısı esas olarak lenf nodu boyutunun ölçümüne dayandığından, BT ve MR görüntüleme ile metastatik ve metastatik olmayan reaktif nodları ayırt etmek genellikle zordur. Bu nedenle BT ve MR gibi yöntemlerde morfolojik özellikler de tanıya dâhil edilmelidir. Lenf nodlarının evrelemesinde BT ve MR'nin yorumlanmasında kullanılan diğer kriterler arasında santral nekrozun varlığı, belirsiz nodal sınırlar ve konglomere lenf nodlarının varlığı yer alır (123). Morfolojik görüntülemenin kriterleri uygulanırsa BT'nin incelenen hastaların %20-30'unda N evrelemesini değiştirdiği gösterilmiştir (124). Biz de çalışmamızda lenf

nodlarını radyolojik olarak değerlendirirken hem morfolojik hem de boyut kriterini göz önünde bulundurduk.

US yüzeyel lenf nodlarının değerlendirilmesinde yaygın kullanılmakla birlikte, bazı dezavantajlara sahiptir: bu yöntem, sınırlı penetrasyon derinliği nedeniyle derin yerleşimli lenf nodları (örn. retrofaringeal lenf nodları) için güvenilir değildir. Ek olarak, US büyük ölçüde operatörün deneyimine bağlıdır (122). PET/BT normal boyutlu lenf nodlarındaki küçük metastatik odakları tespit edebilme avantajı vardır (125). Ancak santral nekroz, nekrotik materyalin düşük glikolitik aktivitesi nedeniyle PET de yanlış negatif bulgulara neden olabilir (126). Ayrıca yanlış pozitif PET sonuçları benign lenf nodlarındaki inflamatuar süreçlerden kaynaklanabilir (127). Bu durumlar US ve PET/BT'nin kullanılmasında dikkatli olunmasını ve sonuçların klinik bulgular ve diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

5.5. Düzeltilmiş Tümör ve Lenf Nodu Dansite Oranlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda düzeltilmiş tümör ve lenf nodu dansite oranları için gözlemci içi uyumun gözlemci-1 için çok iyi, gözlemci-2 için iyi düzeyde olduğu gösterilmiştir. Gözlemciler arası uyum ise düzeltilmiş maksimum tümör dansitesi oranı için çok iyi, düzeltilmiş ortalama tümör dansitesi oranı ve düzeltilmiş maksimum lenf nodu dansitesi oranı için iyi ve düzeltilmiş ortalama lenf nodu dansitesi oranı için kabul edilebilir düzeydedir.

Çalışmamızda patolojik ve reaktif lenf nodları için düzeltilmiş dansite oranları, direkt dansite ölçümleri ve lenf nodu dansitelerinin tümör dansitelerine oranları karşılaştırıldığında iki grup arasında her iki gözlemcinin yaptığı ölçümler için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak her iki gözlemcinin yaptığı ölçümlerde patolojik lenf nodlarında düzeltilmiş maksimum ve ortalama dansite oranlarının ortalama değerleri reaktif lenf nodlarına göre yüksek olduğu görülmüştür. Hayashi ve ark. (128) erken evre dil kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada, kontrastsız BT incelemelerinde metastatik lenf nodlarının reaktif ya da benign lenf nodlarına kıyasla daha yüksek atenüasyon değerleri gösterebileceğini belirtmişlerdir. Literatürde lenf nodlarının kontrast tutulumunun değerlendirildiği ve buna göre reaktif veya metastatik lenf nodu ayrımı yapılabileceğini araştıran

çalışmalar vardır. Foust ve ark. (129) yaptığı bir çalışmada iyot içeriği metastatik lenf nodlarında (0,96 ± 0,28 mg/mL) metastatik olmayan lenf nodlarına (1,65 ± 0,38 mg/mL; P ,002) göre önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Tawfik ve ark. (130) yaptığı bir çalışmada ise iyot içeriği (mg/ml) metastatik lenf nodları için (2,34±0,45) normal (2,86±0,37) ve inflamatuar (3,53±0,56) lenf nodlarına göre önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır. Literatürdeki bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızın sonuçlarıyla farklılık göstermektedir. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması, boyun diseksiyonu yapılan hastaların çalışmamızda görece az olması ve bu hastaların da sadece küçük bir kısmında patolojik lenf nodu saptanmış olmasından kaynaklanabilir. Ancak ortalama değerlerde gözlenen farklılıklar, daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak ileri çalışmalarda anlamlı hale gelebilir.

5.6. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Moore ve ark. (1) tarafından yapılan epidemiyolojik çalışmada, dudak kanserinin erkeklerde kadınlara göre belirgin şekilde daha sık görüldüğü ve bu farkın özellikle ileri yaş gruplarında arttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, Biasoli ve ark. (2) dudak SHK hastalarının %80'den fazlasının erkek olduğunu ve yaş ortalamasının 60 yaş üzerinde olduğunu bildirmiştir. Bu durumun, erkeklerin güneş ışığına daha fazla maruz kalması, sigara ve alkol kullanımının daha yaygın olması gibi çevresel ve davranışsal faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (35).

Vukadinovic ve ark. (4) dudak kanseri nedeniyle ameliyat edilen 223 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların yaş ortalamasını 64,8 yıl olarak bulmuş ve erkek/kadın oranının 5:1 olduğunu rapor etmiştir. Ayrıca kadın hastaların tanı anındaki yaş ortalamasının erkeklere kıyasla daha ileri olduğu bildirilmiş olup, bu bulgu bizim çalışmamızın sonucuyla da tutarlılık göstermektedir. Bunun, kadınların dudak kanseri açısından daha düşük risk taşıması ve tanının daha geç konulmasıyla ilişkili olabileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda elde edilen erkek/kadın oranı ise yaklaşık 2:1'dir. Literatüre göre bu oranın daha az belirlenmesi coğrafik ve sosyokültürel farklılıklar ile açıklanabilir.

5.7. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları

Bu çalışmanın en önemli güçlü yönlerinden biri, radyolojik gözlemciler ile radyolojik ve patolojik ölçümler arasındaki uyumun görece yüksek düzeyde olmasıdır. Özellikle tümör çapı ve invazyon derinliği gibi prognostik açıdan kritik parametrelerde elde edilen bu yüksek uyum, BT'nin tanısal güvenilirliğini desteklemektedir. Ayrıca BT ile ölçülen rİD ve pİD arasındaki korelasyonun daha önce yapılmış çalışmalarla uyumlu olması, çalışmanın literatürel geçerliliğini artırmaktadır. Bu sonuçlar, BT'nin tanı, evreleme ve cerrahi planlama süreçlerinde etkili bir araç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmanın bazı sınırlılıkları da mevcuttur. Öncelikle, çalışmanın retrospektif tasarıma sahip olması hasta seçiminde seçim yanlılığı olasılığını beraberinde getirmektedir. Ek olarak, araştırmanın tek merkezli yürütülmesi ve örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması, elde edilen bulguların genellenebilirliğini sınırlayabilir. Bunun yanı sıra, tüm hastalarda kullanılan BT protokollerinin tam olarak standardize edilmemiş olması, ölçüm değerlerinde değişkenliğe neden olabilecek bir başka faktördür.

Çalışmamızda hasta seçimi görüntüleme-cerrahi zaman aralığı göz önünde bulundurulmadan yapılmış olup, bu durum başta invazyon derinliği olmak üzere değerlendirilen parametrelerin ortalama ölçüm değerlerinde radyoloji- patoloji arasındaki farklara neden olan etkenlerden biri olarak değerlendirilebilir. Weimar ve ark. (112) yaptığı bir çalışmada görüntüleme-cerrahi zaman aralığının radyolojik-patolojik tümör kalınlığı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada radyolojik ile patolojik tümör kalınlığı arasındaki korelasyonun 4 haftadan kısa ve 4-8 haftalık bir zaman aralığı için benzer olduğu, ancak 8 haftadan uzun bir zaman aralığı olanlarda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, zamanlamanın ölçüm doğruluğu üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda İD, TK ve tümörün en büyük çapı parametrelerinde gözlemcilerin patolojik ölçümlerle uyum skorlarına bakıldığında gözlemci 2'nin skorlarının gözlemci 1'e göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda gözlemciler arasındaki farklılıklar incelendiğinde, gözlemci-2'nin tüm hastalarda (n=51) ölçüm yapabildiği, ancak gözlemci-1'in 3 hastada tümör boyutunun küçük olması ve tümörün sınırlarını radyolojik olarak seçememesi nedeniyle ölçüm

gerçekleştiremediği belirlenmiştir. Bu durum, gözlemci deneyiminin invazyon derinliği ve tümör çapı gibi kritik ölçümlerde önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir.

BT, çalışmada kullanılan temel görüntüleme yöntemi olarak bazı avantajlara sahiptir. Yüksek uzaysal çözünürlük, hızlı çekim süresi, düşük maliyetli oluşu ve yaygın erişilebilirliği, BT'yi pratik ve etkili bir tanı aracı haline getirmektedir. Bununla birlikte, BT'nin bazı sınırlayıcı özellikleri de göz ardı edilmemelidir. Yumuşak doku kontrast çözünürlüğünün MR'ye göre daha düşük olması, iyonizan radyasyon maruziyeti, nefrotoksik iyotlu kontrast madde kullanımı ve özellikle dental materyallerden kaynaklanan amalgam çizgi artefaktları gibi faktörler, BT kullanımının dezavantajları arasında yer almaktadır (131).

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda dudak SHK olgularında invazyon derinliği, tümör kalınlığı ve tümörün en büyük çapı BT kullanılarak ölçülmüş olup cerrahi eksizyon sonrası elde edilen patolojik verilerle büyük oranda uyum göstermiştir. Elde edilen bulguların daha güçlü kanıtlarla desteklenebilmesi için, daha büyük örneklem gruplarıyla, farklı BT cihazları ve standardize edilmiş protokoller kullanılarak yapılacak çok merkezli, prospektif çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca, çalışmalara oral kavite kanserlerinin farklı anatomik alt bölgelerini dahil etmek, bulguların daha geniş bir hasta grubuna genellenebilmesine olanak tanıyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Moore S, Johnson N, Pierce A, Wilson D. The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. Oral Dis. 1999;5(3):185-95.

2. Biasoli ÉR, Valente VB, Mantovan B, Collado FU, Neto SC, Sundefeld MLMM, vd. Lip Cancer: A Clinicopathological Study and Treatment Outcomes in a 25-Year Experience. J Oral Maxillofac Surg. 01 Temmuz 2016;74(7):1360-7.

3. Bucur A, Stefanescu L. Management of patients with squamous cell carcinoma of the lower lip and N0- neck. J Cranio-Maxillofac Surg. 01 Şubat 2004;32(1):16-8.

4. Vukadinovic M, Jezdic Z, Petrovic M, Medenica LM, Lens M. Surgical Management of Squamous Cell Carcinoma of the Lip: Analysis of a 10-Year Experience in 223 Patients. J Oral Maxillofac Surg. Nisan 2007;65(4):675-9.

5. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. Ann Surg Oncol. 01 Haziran 2010;17(6):1471-4.

6. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, vd. Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):122-37.

7. Shim SJ, Cha J, Koom WS, Kim GE, Lee CG, Choi EC, vd. Clinical outcomes for T1-2N0-1 oral tongue cancer patients underwent surgery with and without postoperative radiotherapy. Radiat Oncol. 27 Mayıs 2010;5(1):43.

8. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. Am J Surg. Ekim 1986;152(4):345-50.

9. Al-Rajhi N, Khafaga Y, El-Husseiny J, Saleem M, Mourad W, Al-Otieschan A, vd. Early stage carcinoma of oral tongue: prognostic factors for local control and survival. Oral Oncol. 01 Kasım 2000;36(6):508-14.

10. Fukano H, Matsuura H, Hasegawa Y, Nakamura S. Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. Head Neck. Mayıs 1997;19(3):205-10.

11. Ebrahimi A, Gil Z, Amit M, Yen TC, Liao CT, Chaturvedi P, vd. Primary Tumor Staging for Oral Cancer and a Proposed Modification Incorporating Depth of Invasion: An International Multicenter Retrospective Study. JAMA Otolaryngol Neck Surg. 01 Aralık 2014;140(12):1138.

12. Lee NCJ, Eskander A, Park HS, Mehra S, Burtness BA, Husain Z. Pathologic staging changes in oral cavity squamous cell carcinoma: Stage migration and implications for adjuvant treatment. Cancer. 2019;125(17):2975-83.

13. Berdugo J, Thompson LDR, Purgina B, Sturgis CD, Tuluc M, Seethala R, vd. Measuring Depth of Invasion in Early Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue: Positive Deep Margin, Extratumoral Perineural Invasion, and Other Challenges. Head Neck Pathol. 01 Haziran 2019;13(2):154-61.

14. Alsaffar HA, Goldstein DP, King EV, de Almeida JR, Brown DH, Gilbert RW, vd. Correlation between clinical and MRI assessment of depth of invasion in oral tongue squamous cell carcinoma. J Otolaryngol - Head Neck Surg. 22 Kasım 2016;45:61.

15. Baba A, Ojiri H, Ogane S, Hashimoto K, Inoue T, Takagiwa M, vd. Usefulness of contrast-enhanced CT in the evaluation of depth of invasion in oral tongue squamous cell carcinoma: comparison with MRI. Oral Radiol. Ocak 2021;37(1):86-94.

16. Filauro M, Missale F, Marchi F, Iandelli A, Carobbio ALC, Mazzola F, vd. Intraoral ultrasonography in the assessment of DOI in oral cavity squamous cell carcinoma: a comparison with magnetic resonance and histopathology. Eur Arch Otorhinolaryngol. 01 Ağustos 2021;278(8):2943-52.

17. Murakami R, Shiraishi S, Yoshida R, Sakata J, Yamana K, Hirosue A, vd. Reliability of MRI-Derived Depth of Invasion of Oral Tongue Cancer. Acad Radiol. Temmuz 2019;26(7):e180-6.

18. Amin MB, Edge SB, Greene FL, vd. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.

19. Moore KL, Persaud TVN. The developing Human, clinical oriented embryology. 9th ed. Philadephia (PA): Elsevier/ Saunders, 2013

20. Larsen WJ. Larsen's human embryology 4th ed. Philadelphia (PA): Elsevier/Churchill Livingstone, 2009

21. Sperber GH, Sperber SM, Guttmann GD. Craniofacial embryogenetics and development. 2nd ed. Shelton (CT): People Medical Publishing House, 2010: 37 60 and 131-144

22. Krupp S, Tessier P. Anatomical classification of facial, cranio-facial and latero-facial clefts: Plast Reconstr Surg. Mart 1977;59(3):459.

23. Al-Hoqail RA, Abdel Meguid EM. The Lip: A Histologic and Analytical Approach of Relevance to Esthetic Plastic Surgery. J Craniofac Surg. Mayıs 2009;20(3):726.

24. Li H, Cao T, Zhou H, Hou Y. Lip position analysis of young women with different skeletal patterns during posed smiling using 3-dimensional stereophotogrammetry. Am J Orthod Dentofacial Orthop. Ocak 2019;155(1):64-70.

25. Liu X, Daugherty R, Konofaos P. Sensory Restoration of the Facial Region. Ann Plast Surg. Haziran 2019;82(6):700-7.

26. Sălan AI, Mărăşescu PC, Camen A, Ciucă EM, Matei M, Florescu AM, Pădureanu V, Mărgăritescu C. The prognostic value of CXCR4, α-SMA and WASL in upper lip basal cell carcinomas. Rom J Morphol Embryol. 2018;59(3):839–849.

27. Naidoo S, Bütow KW. Philtrum reconstruction in unilateral cleft lip repair. Int J Oral Maxillofac Surg. 01 Haziran 2019;48(6):716-9.

28. McCarn KE, Park SS. Lip Reconstruction. Facial Plast Surg Clin N Am. Mayıs 2005;13(2):301-14.

29. Stojanovič L, Majdič N. Effectiveness and safety of hyaluronic acid fillers used to enhance overall lip fullness: A systematic review of clinical studies. J Cosmet Dermatol. Nisan 2019;18(2):436-43.

30. Samizadeh S, Pirayesh A, Bertossi D. Anatomical Variations in the Course of Labial Arteries: A Literature Review. Aesthet Surg J. 15 Ekim 2019;39(11):1225-35.

31. Dufresne RGJ, Curlin MU. Actinic Cheilitis: A Treatment Review. Dermatol Surg. Ocak 1997;23(1):15.

32. Guilherme Vartanian J, Lopes Carvalho A, José de Araújo Filho M, Hattori Junior M, Magrin J, Paulo Kowalski L. Predictive factors and distribution of lymph node metastasis in lip cancer patients and their implications on the treatment of the neck. Oral Oncol. 01 Şubat 2004;40(2):223-7.

33. Salgarelli AC, Sartorelli F, Cangiano A, Collini M. Treatment of lower lip cancer: an experience of 48 cases. Int J Oral Maxillofac Surg. Ocak 2005;34(1):27-32.

34. Czerninski R, Zini A, Sgan-Cohen HD. Lip cancer: incidence, trends, histology and survival: 1970-2006: Lip cancer: incidence, trends, histology and survival. Br J Dermatol. Mayıs 2010;162(5):1103-9.

35. Abreu L, Kruger E, Tennant M. Lip cancer in Western Australia, 1982–2006: a 25-year retrospective epidemiological study. Aust Dent J. Haziran 2009;54(2):130-5.

36. 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 Otolaryngol Neck Surg. 01 Aralık 2016;142(12):1216.

37. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCZ. Oral pathology: clinical pathologic correlations. seventh ed. Saint Louis: Saunders/Elsevier; 2016.

38. Ellington TD, Henley SJ, Senkomago V, O'Neil ME, Wilson RJ, Singh S, vd. Trends in Incidence of Cancers of the Oral Cavity and Pharynx — United States 2007–2016. Morb Mortal Wkly Rep. 17 Nisan 2020;69(15):433-8.

39. Samarasinghe V, Madan V. Nonmelanoma skin cancer. J Cutan Aesthetic Surg. 2012;5(1):3.

40. Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia. Int J Cancer. 08 Şubat 1995;60(4):489-94.

41. Blomqvist G, Hirsch JM, Alberius P. Association between development of lower lip cancer and tobacco. J Oral Maxillofac Surg. 1991;49(10):1044–1047.

42. Vidal Loustau AC, Dulguerov N, Curvoisier D, McKee T, Lombardi T. Low prevalence of HPV-induced oral squamous cell carcinoma in Geneva, Switzerland. Oral Dis. Temmuz 2019;25(5):1283-90.

43. Krüger M, Pabst AM, Walter C, Sagheb K, Günther C, Blatt S, vd. The prevalence of human papilloma virus (HPV) infections in oral squamous cell carcinomas: A retrospective analysis of 88 patients and literature overview. J Cranio-Maxillofac Surg. Ekim 2014;42(7):1506-14.

44. Moretti A, Zingariello P, Chiri ZM, D'Agostino L, Croce A. [Surgical treatment of malignant lip tumors. Personal experience]. Il G Chir. Ekim 2003;24(10):341-6.

45. Howard A, Agrawal N, Gooi Z. Lip and Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. Hematol Oncol Clin North Am. Ekim 2021;35(5):895-911.

46. Dougherty W, Givi B, Jameson MJ, Education Committee of the American Head and Neck Society. AHNS Series – Do you know your guidelines? Lip cancer. Head Neck. Ağustos 2017;39(8):1505-9.

47. Elmas Ö, Metin M, Kilitçi A. Dermoscopic features of lower lip squamous cell carcinoma: A descriptive study. Indian Dermatol Online J. 2019;10(5):536.

48. Moretti A, Vitullo F, Augurio A, Pacella A, Croce A. Surgical management of lip cancer. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2011;31(1):5–10.

49. Knuutila JS, Riihilä P, Kurki S, Nissinen L, Kähäri V-M. Risk Factors and Prognosis for Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Cohort Study. Acta Derm Venereol. 23 Eylül 2020;100(16):5876.

50. 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. J Am Acad Dermatol. Haziran 1992;26(6):976-90.

51. Mourouzis C, Boynton A, Grant J, Umar T, Wilson A, Macpheson D, vd. Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis – UK experience. J Cranio-Maxillofac Surg. Aralık 2009;37(8):443-7.

52. Cooper JS, Porter K, Mallin K, Hoffman HT, Weber RS, Ang KK, vd. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-Year update. Head Neck. Haziran 2009;31(6):748-58.

53. Ozturk K, Gode S, Erdogan U, Akyildiz S, Apaydin F. Squamous cell carcinoma of the lip: survival analysis with long-term follow-up. Eur Arch Otorhinolaryngol. Kasım 2015;272(11):3545-50.

54. Bilkay U, Kerem H, Ozek C, Gundogan H, Guner U, Gurler T, vd. Management of lower lip cancer: a retrospective analysis of 118 patients and review of the literature. Ann Plast Surg. Ocak 2003;50(1):43-50.

55. Califano L, Zupi A, Massari PS, Giardino C. Lymph-node metastasis in squamous cell carcinoma of the lip. A retrospective analysis of 105 cases. Int J Oral Maxillofac Surg. Aralık 1994;23(6 Pt 1):351-5.

56. Bhandari K, Wang D can, Li S chang, Jiang B hua, Guo Y xing, Koirala U, vd. Primary cN0 lip squamous cell carcinoma and elective neck dissection:

Systematic review and meta-analysis: cN0 lip SCC and elective neck dissection. Eisele DW, editör. Head Neck. Eylül 2015;37(9):1392-400.

57. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Paver R, Richards S. Cutaneous lip tumours treated with Mohs micrographic surgery: clinical features and surgical outcome. Br J Dermatol. Aralık 2005;153(6):1147-52.

58. Zitsch III RP, Park CW, Renner GJ, Rea JR JL. Outcome Analysis for Lip Carcinoma. Otolaryngol Neck Surg. 1995;113(5):589-96.

59. Nuutinen J, Kärjä J. Local and distant metastases in patients with surgically treated squamous cell carcinoma of the lip. Clin Otolaryngol. Aralık 1981;6(6):415-9.

60. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, vd. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 01 Temmuz 2020;18(7):873-98.

61. Fujiwara RJT, Burtness B, Husain ZA, Judson BL, Bhatia A, Sasaki CT, vd. Treatment guidelines and patterns of care in oral cavity squamous cell carcinoma: Primary surgical resection vs. nonsurgical treatment. Oral Oncol. 01 Ağustos 2017;71:129-37.

62. 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. Eylül 1999;21(6):526-30.

63. de Visscher JG, Grond AJ, Botke G, van der Waal I. Results of radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vermilion border of the lower lip. A retrospective analysis of 108 patients. Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol. Nisan 1996;39(1):9-14.

64. Chone CT, Magalhães RS, Etchehebere E, Camargo E, Altemani A, Crespo AN. Predictive value of sentinel node biopsy in head and neck cancer. Acta Otolaryngol (Stockh). Ocak 2008;128(8):920-4.

65. Sollamo EMJ, Ilmonen SK, Virolainen MS, Suominen SHH. Sentinel lymph node biopsy in cN0 squamous cell carcinoma of the lip: a retrospective study. Head Neck. 2016;38(4): E1375–80.

66. Agostini T, Spinelli G, Arcuri F, Perello R. Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lower Lip: Analysis of the 5-Year Survival Rate. Arch Craniofacial Surg. Haziran 2017;18(2):105-11.

67. von Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. J Am Acad Dermatol. Haziran 1984;10(6):1043-60.

68. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. Clin Otolaryngol. Haziran 2008;33(3):210-22.

69. Roman BR, Goldenberg D, Givi B, The Education Committee of American Head and Neck Society (AHNS). AHNS Series-Do you know your guidelines? Guideline recommended follow-up and surveillance of head and neck cancer survivors: AHNS Series-NCCN guidelines for follow-up and surveillance. Head Neck. Şubat 2016;38(2):168-74.

70. Spector ME, Chinn SB, Rosko AJ, Worden FP, Ward PD, Divi V, vd. Diagnostic modalities for distant metastasis in head and neck squamous cell carcinoma: Are we changing life expectancy? The Laryngoscope. Temmuz 2012;122(7):1507-11.

71. Heineman TE, Kuan EC, St. John MA. When should surveillance imaging be performed after treatment for head and neck cancer? The Laryngoscope. Mart 2017;127(3):533-4.

72. Ho AS, Tsao GJ, Chen FW, Shen T, Kaplan MJ, Colevas AD, vd. Impact of positron emission tomography/computed tomography surveillance at 12 and 24 months for detecting head and neck cancer recurrence. Cancer. Nisan 2013;119(7):1349-56.

73. Bota JP, Lyons AB, Carroll BT. Squamous Cell Carcinoma of the Lip—A Review of Squamous Cell Carcinogenesis of the Mucosal and Cutaneous Junction. Dermatol Surg. Nisan 2017;43(4):494-506.

74. Law CP, Chandra RV, Hoang JK, Phal PM. Imaging the oral cavity: key concepts for the radiologist. Br J Radiol. Ekim 2011;84(1006):944-57.

75. Chung TS, Yousem DM, Seigerman HM, Schlakman BN, Weinstein GS, Hayden RE. MR of mandibular invasion in patients with oral and oropharyngeal malignant neoplasms. AJNR Am J Neuroradiol. Kasım 1994;15(10):1949-55.

76. Bouhir S, Mortuaire G, Dubrulle-Berthelot F, Leroy X, Deken-Delannoy V, Rysman B, vd. Radiological assessment of mandibular invasion in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. Ekim 2019;136(5):361-6.

77. Sun R, Tang X, Yang Y, Zhang C. 18FDG-PET/CT for the detection of regional nodal metastasis in patients with head and neck cancer: A meta-analysis. Oral Oncol. Nisan 2015;51(4):314-20.

78. Rohde M, Nielsen AL, Johansen J, Sørensen JA, Nguyen N, Diaz A, vd. Head-to-Head Comparison of Chest X-Ray/Head and Neck MRI, Chest CT/Head and Neck MRI, and^{18} F-FDG PET/CT for Detection of Distant Metastases and Synchronous Cancer in Oral, Pharyngeal, and Laryngeal Cancer. J Nucl Med. Aralık 2017;58(12):1919-24.

79. Mukherji SK, Castelijns J, Castillo M. Squamous cell carcinoma of the oropharynx and oral cavity: how imaging makes a difference. Semin Ultrasound CT MR. Aralık 1998;19(6):463-75.

80. Weissman JL, Carrau RL. “Puffed-cheek” CT Improves Evaluation of the Oral Cavity. AJNR Am J Neuroradiol. Nisan 2001;22(4):741-4.

81. Trotta BM, Pease CS, Rasamny JJ, Raghavan P, Mukherjee S. Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Cancer: Key Imaging Findings for Staging and Treatment Planning. RadioGraphics. Mart 2011;31(2):339-54.

82. Imaizumi A, Yoshino N, Yamada I, Nagumo K, Amagasa T, Omura K, vd. A Potential Pitfall of MR Imaging for Assessing Mandibular Invasion of Squamous Cell Carcinoma in the Oral Cavity. AJNR Am J Neuroradiol. Ocak 2006;27(1):114-22.

83. Brown JS, Kalavrezos N, D'Souza J, Lowe D, Magennis P, Woolgar JA. Factors that influence the method of mandibular resection in the management of oral squamous cell carcinoma. Br J Oral Maxillofac Surg. Ağustos 2002;40(4):275-84.

84. Wein RO, Weber RS. Malignant neoplasms of the oral cavity. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robbins KT, Thomas JR, editörler. Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p.1289–1315.e3.

85. Whalen JP. Head and Neck Imaging—4th Edition: Peter M. Som and Hugh D. Curtis (eds), Mosby imprint of Elsevier Science, Philadelphia, PA, 2003, 1110 pp., 1468 illustrations (vol. 1), 2379 pp., 1659 illustrations (vol. 2). Clin Imaging. 01 Kasım 2003;27(6):442.

86. Goldenberg D, Begum S, Westra WH, Khan Z, Sciubba J, Pai SI, vd. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: An HPV-associated phenomenon. Head Neck. Temmuz 2008;30(7):898-903.

87. De Carvalho MB. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: A prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. Head Neck. Ocak 1998;20(1):16-21.

88. Kimura Y, Sumi M, Sakihama N, Tanaka F, Takahashi H, Nakamura T. MR Imaging Criteria for the Prediction of Extranodal Spread of Metastatic Cancer in the Neck. Am J Neuroradiol. Ağustos 2008;29(7):1355-9.

89. Nemzek WR, Hecht S, Gandour-Edwards R, Donald P, McKennan K. Perineural spread of head and neck tumors: how accurate is MR imaging? AJNR Am J Neuroradiol. Nisan 1998;19(4):701-6.

90. Ong CK. Imaging of perineural spread in head and neck tumours. Cancer Imaging. 2010;10(1A):S92-8.

91. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural Invasion in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Arch Otolaryngol Neck Surg. 01 Haziran 1998;124(6):637.

92. Hudgins PA. Contrast enhancement in head and neck imaging. Neuroimaging Clin N Am. Şubat 1994;4(1):101-15.

93. Laine FJ, Braun IF, Jensen ME, Nadel L, Som PM. Perineural tumor extension through the foramen ovale: evaluation with MR imaging. Radiology. Ocak 1990;174(1):65-71.

94. Forghani R, Yu E, Levental M, Som PM, Curtin HD. Imaging evaluation of lymphadenopathy and patterns of lymph node spread in head and neck cancer. Expert Rev Anticancer Ther. Şubat 2015;15(2):207-24.

95. Sakai O, Nakashima N, Shibayama C, Shinozaki T, Furuse M. Asymmetrical or heterogeneous enhancement of the internal jugular veins in contrast-enhanced CT of the head and neck. Neuroradiology. 10 Nisan 1997;39(4):292-5.

96. Harris EW, LaMarca AJ, Kondroski EM, Murtagh FR, Clark RA. Enhanced CT of the neck: improved visualization of lesions with delayed imaging. Am J Roentgenol. Ekim 1996;167(4):1057-8.

97. Groell R, Willfurth P, Schaffler GJ, Mayer R, Schmidt F, Uggowitzer MM, et al. Contrast-enhanced spiral CT of the head and neck: comparison of contrast material injection rates. AJNR Am J Neuroradiol. 1999;20(9):1732–6.

98. Mack MG, Vogl TJ. MR imaging of the head and neck. Eur Radiol. 23 Ağustos 1999;9(7):1247-51.

99. Escott EJ, Rao VM, Ko WD, Guitierrez JE. Comparison of dynamic contrast-enhanced gradient-echo and spin-echo sequences in MR of head and neck neoplasms. AJNR Am J Neuroradiol. Eylül 1997;18(8):1411-9.

100. Curtin HD. Detection of Perineural Spread: Fat Suppression versus No Fat Suppression. AJNR Am J Neuroradiol. Ocak 2004;25(1):1-3.

101. DiTroia JF. Nodal metastases and prognosis in carcinoma of the oral cavity. Otolaryngol Clin North Am. Haziran 1972;5(2):333-42.

102. Piazza C, Montalto N, Paderno A, Taglietti V, Nicolai P. Is it time to incorporate 'depth of infiltration' in the T staging of oral tongue and floor of mouth cancer?: Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. Nisan 2014;22(2):81-9.

103. Melchers LJ, Schuuring E, Van Dijk BAC, De Bock GH, Witjes MJH, Van Der Laan BFAM, vd. Tumour infiltration depth ⩾4mm is an indication for an elective neck dissection in pT1cN0 oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol. Nisan 2012;48(4):337-42.

104. Brockhoff HC, Kim RY, Braun TM, Skouteris C, Helman JI, Ward BB. Correlating the depth of invasion at specific anatomic locations with the risk for regional metastatic disease to lymph nodes in the neck for oral squamous cell carcinoma. Head Neck. Mayıs 2017;39(5):974-9.

105. Feng Z, Cheng A, Alzahrani S, Li B, Han Z, Ward BB. Elective Neck Dissection in T1N0M0 Oral Squamous Cell Carcinoma: When Is It Necessary? J Oral Maxillofac Surg. Aralık 2020;78(12):2306-15.

106. Van Lanschot CGF, Klazen YP, De Ridder MAJ, Mast H, Ten Hove I, Hardillo JA, vd. Depth of invasion in early stage oral cavity squamous cell carcinoma: The optimal cut-off value for elective neck dissection. Oral Oncol. Aralık 2020;111:104940.

107. Robertson AG, Soutar DS, Paul J, Webster M, Leonard AG, Moore KP, vd. Early closure of a randomized trial: Surgery and postoperative radiotherapy versus radiotherapy in the management of intra-oral tumours. Clin Oncol. Ocak 1998;10(3):155-60.

108. Chin SY, Kadir K, Ibrahim N, Rahmat K. Correlation and accuracy of contrast-enhanced computed tomography in assessing depth of invasion of

oral tongue carcinoma. Int J Oral Maxillofac Surg. Haziran 2021;50(6):718-24.

109. Takamura M, Kobayashi T, Nikkuni Y, Katsura K, Yamazaki M, Maruyama S, vd. A comparative study between CT, MRI, and intraoral US for the evaluation of the depth of invasion in early stage (T1/T2) tongue squamous cell carcinoma. Oral Radiol. 2022;38(1):114-25.

110. Lam P, Au-Yeung KM, Cheng PW, Wei WI, Yuen APW, Trendell-Smith N, vd. Correlating MRI and Histologic Tumor Thickness in the Assessment of Oral Tongue Cancer. Am J Roentgenol. Mart 2004;182(3):803-8.

111. Lwin CT, Hanlon R, Lowe D, Brown JS, Woolgar JA, Triantafyllou A, vd. Accuracy of MRI in prediction of tumour thickness and nodal stage in oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol. Şubat 2012;48(2):149-54.

112. Weimar EAM, Huang SH, Lu L, O'Sullivan B, Perez-Ordonez B, Weinreb I, vd. Radiologic-Pathologic Correlation of Tumor Thickness and Its Prognostic Importance in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: Implications for the Eighth Edition Tumor, Node, Metastasis Classification. Am J Neuroradiol. Ekim 2018;39(10):1896-902.

113. Tarabichi O, Bulbul MG, Kanumuri VV, Faquin WC, Juliano AF, Cunnane ME, vd. Utility of intraoral ultrasound in managing oral tongue squamous cell carcinoma: Systematic review. The Laryngoscope. Mart 2019;129(3):662-70.

114. Dirven R, Ebrahimi A, Moeckelmann N, Palme CE, Gupta R, Clark J. Tumor thickness versus depth of invasion – Analysis of the 8th edition American Joint Committee on Cancer Staging for oral cancer. Oral Oncol. Kasım 2017;74:30-3.

115. Liu B, Amaratunga R, Veness M, Wong E, Abdul-Razak M, Coleman H, vd. Tumor depth of invasion versus tumor thickness in guiding regional nodal treatment in early oral tongue squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. Ocak 2020;129(1):45-50.

116. Salama AM, Valero C, Katabi N, Khimraj A, Yuan A, Zanoni DK, vd. Depth of invasion versus tumour thickness in early oral tongue squamous cell carcinoma: which measurement is the most practical and predictive of outcome? Histopathology. Eylül 2021;79(3):325-37.

117. Baek C, Son Y, Jeong H, Chung MK, Park K, Ko Y, vd. Intraoral Sonography–Assisted Resection of T1–2 tongue Cancer for Adequate deep Resection. Otolaryngol Neck Surg. Aralık 2008;139(6):805-10.

118. Marcello Scotti F, Stuepp RT, Leonardi Dutra-Horstmann K, Modolo F, Gusmão Paraiso Cavalcanti M. Accuracy of MRI, CT, and Ultrasound imaging on thickness and depth of oral primary carcinomas invasion: a systematic review. Dentomaxillofacial Radiol. 01 Temmuz 2022;51(5):20210291.

119. De Bondt RBJ, Nelemans PJ, Hofman PAM, Casselman JW, Kremer B, Van Engelshoven JMA, vd. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: A meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. Eur J Radiol. Kasım 2007;64(2):266-72.

120. Li L, Sun J, Li B, Li C, Li Y, Su F, vd. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for diagnosing cervical lymph node metastasis of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. OncoTargets Ther. Haziran 2015;1291.

121. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hör G. Prospective comparison of 18 F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 01 Eylül 1998;25(9):1255-60.

122. Yoon DY, Hwang HS, Chang SK, Rho YS, Ahn HY, Kim JH, vd. CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur Radiol. Mart 2009;19(3):634-42.

123. Snow GB, Patel P, Leemans CR, Tiwari R. Management of cervical lymph nodes in patients with head and neck cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1992;249(4):187–94.

124. Stevens MH, Harnsberger HR, Mancuso AA, Davis RK, Johnson LP, Parkin JL. Computed Tomography of Cervical Lymph Nodes: Staging and Management of Head and Neck Cancer. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg. 01 Kasım 1985;111(11):735-9.

125. Jabour BA, Choi Y, Hoh CK, Rege SD, Soong JC, Lufkin RB, et al. Extracranial head and neck: PET imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose and MR imaging correlation. Radiology. 1993;186(1):27–35.

126. Kau RJ, Alexiou C, Laubenbacher C, Werner M, Schwaiger M, Arnold W. Lymph Node Detection of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas by Positron Emission Tomography With Fluorodeoxyglucose F 18 in a Routine Clinical Setting. Arch Otolaryngol Neck Surg. 01 Aralık 1999;125(12):1322-8.

127. Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, Kau RJ, Herz M, Avril N, vd. Comparison of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose PET, MRI and Endoscopy for Staging Head and Neck Squamous-Cell Carcinomas. J Nucl Med. 01 Ekim 1995;36(10):1747-57.

128. Hayashi T, Tanaka R, Taira S, Koyama J, Katsura K, Kobayashi F. Non–contrast-enhanced CT findings of high attenuation within metastatic cervical lymph nodes in patients with stage I or II tongue carcinoma during a follow-up period. AJNR Am J Neuroradiol. 2003;24(7):1330–1333.

129. Foust AM, Ali RM, Nguyen XV, Agrawal A, Prevedello LM, Bourekas EC, vd. Dual-Energy CT-Derived Iodine Content and Spectral Attenuation Analysis of Metastatic versus Nonmetastatic Lymph Nodes in Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx. Tomography. 01 Haziran 2018;4(2):66-71.

130. Tawfik AM, Razek AA, Kerl JM, Nour-Eldin NE, Bauer R, Vogl TJ. Comparison of dual-energy CT-derived iodine content and iodine overlay of

normal, inflammatory and metastatic squamous cell carcinoma cervical lymph nodes. Eur Radiol. Mart 2014;24(3):574-80.

131. Singh D, Sahoo S, Srivastava D, Gupta V. Latest advancements in imaging of oral and maxillofacial neoplasm: A comprehensive review. J Oral Maxillofac Radiol. 2013;1(2):37.