

AĞIZ BOŞLUĞUNDA GÖRÜLEN KANSERLER VE SINIFLANDIRILMASI

ORAL CAVITY CANCERS AND CLASSIFICATION

Kıvanç BEKTAŞ-KAYHAN¹, Meral ÜNÜR¹

ÖZET

Ağız kanserlerinin görülme sıklığı tüm dünyada artmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar tarafından risk faktörleri belirlenmeye ve kanserler önlenmeye çalışılmaktadır. Erken teşhis prognozda önemli bir yere sahip olması nedeniyle ağız boşluğunda yer alan farklı tiplerdeki kanserlerin klinik görünümleri diş hekimi tarafından ayırıcı tanıları ile birlikte bilinmelidir. Bu yazıda ağız boşluğunda görülen kanserler kaynaklarını aldıkları dokuya göre sınıflanmış ve kliniğimizde teşhis edilen hastaların görüntüleri ile birlikte sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ağız kanserleri, sınıflama, oral skuamöz hücreli karsinom.

ABSTRACT

The incidence of oral cancer is increasing all over the world. The researchers are studying on determining risk factors for this cancer and try to avoid cancer development. Early diagnosis has an important place in prognosis, so the different types of oral cavity cancers in the clinical appearance in conjunction with the differential diagnosis by the dentist should be known. In this paper, seen in oral cavity cancers are classified according to the tissue they arise from and identified in our clinic are presented with images of patients.

Key Words: Oral cancers, classification, oral squamous cell carcinoma.

¹ İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalı.

Giriş

Ağız boşluğu içinde görülen kanserler (oral kanserler) dişhekimlerinin teşhis ve hatta tedavisinin de bir parçası olduğu bir hastalık grubudur. Malign neoplazmlar arasında yer alan önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Tüm dünyada en sık izlenen altıncı kanser olduğu bildirilen oral kanserlerin (1), tüm vücut kanserlerinin yaklaşık %2-4'ünü oluşturduğu bildirilmiştir (2, 3).

Latince 'cavum oris' olarak adlandırılan ağız boşluğu önde dudaklar, yanda yanaklar tarafından sınırlı olup önde ağız deliği ile dışarı açılır. Arkada yumuşak damak, aşağıda yutak darlığı ile sınırlanır. Ağız boşluğunun tavanını sert damak oluştururken alt duvarını da ağız tabanı yapar ve üzerine de dil oturur. Bu şekilde sınırlanan ağız boşluğu, alveol ve diş arkları ile biri önde; ağız vestibülü, diğeri arkada; asıl ağız boşluğu olmak üzere iki kısımdan oluşur (4). Oral kanserler tanımlanırken de anlatılmak istenen anatomik alan dudaklar, yanak mukozası, ağız tabanı, gingiva, sert damak, yumuşak damak, retromolar üçgen ve dilin ön 2/3'lük mobil kısmıdır (5). Kimi yazarlar yumuşak damağı bölgeye dahil etmezler (6) .

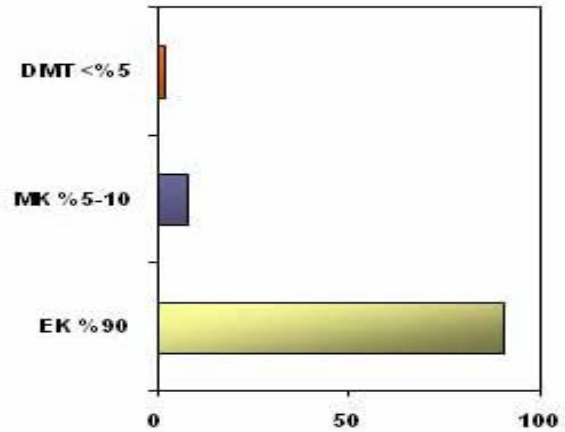
Oral Kanserlerin Sınıflandırılması

En sık görülen oral kanserler epidermoid karsinomlardır. Bu karsinomlar veya varyasyonları tüm oral kanserlerin yaklaşık %90'ını oluşturur. % 5-10'unu minör tükürük bezi karsinomları (adenokarsinoma, adenokistik karsinoma, mukoepidermoid karsinoma) ve geri kalan kısmını ise yumuşak doku sarkomları, malign melanoma, Hodgkin dışı lenfomalar ve diğer habis tümörler oluşturur (6, 7, 8). Oral kanserlerin kaynaklandıkları dokuya göre yapılan sınıflandırılması şematik olarak Tablo 1'de ve tiplerine göre oral kanserleri yüzdeleri Şekil 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1: Oral Kanserlerin Sınıflandırılması (8).

Oral Kanserler	Alt gruplar
Epidermoid Karsinom	Skuamöz Hücreli Karsinom Verrüköz Karsinom Spindle Hücreli Karsinom Bazaloid Karsinom Adenoskuamöz Hücreli Karsinom Bazoskuamöz Karsinom
Tükürük Bezi Karsinomları	Polimorfoz düşük gradlı Adenokarsinom Mukoepidermoid karsinom Adenokistik karsinom
Lenfomalar	Hodgkin Dışı Lenfomalar Hodgkin Lenfomalar Burkitt Lenfoma
*Sarkomlar	Rhabdomyosarkom Osteosarkom Fibrosarkom Kondrosarkom Liposarkom Fibröz histiyositom Nörofibrosarkom Anjiyosarkom Kaposi sarkomu
*Metastatik Tümörler	
*Melanomlar	Malign melanom
*Multipl Miyelom	

*Oral kavitenin nadir görülen kanserleri



Şekil 1: Oral kanserlerin tiplerine göre dağılımını gösteren grafik (8).

EK: Epidermoid karsinom

MK: Minör tükürük bezi karsinomları

DHT: Diğer malign tümörler

1. Epidermoid Kanseler

Skuamöz hücreli kansinom tipik bir epidermoid kansinom olmakla birlikte bu gruba oral kavitede görülen verrüköz kansinom, asinik hücreli kansinom, bazaloid kansinom, adenoskuamöz hücreli kansinom ve bazoskuamöz hücreli kansinom da dahildir (8).

Verrüköz Kansinom

Verrüköz kansinom lezyonları tipik olarak ekzofitik, karnabahar şekilli kitleler olarak görülür ve genellikle lökoplaki lezyonları ile ilişkilidirler (9). Verrüköz kansinomların enfıye kullanımı ve tütün çiğnenmesi ile ilişkili olduğu da düşünölmektedir (10). Bu kanserin önemi yavaş büyüyen ve genellikle yüzeysel büyüme gösteren bir tümör olmasıdır. Sıklıkla bukkal mukoza ve gingiva görülür (5). Histolojik olarak tümör selim görünüşlü ve kalınlaşmış epitel ve büllöz rete pegler ve parakeratinle dolu yarıklar içerir (8). Tümör infiltrasyondan çok lateral ekspansiyon şeklinde büyüme gösterir (5). Klinik olarak lezyon, papillom, verrüköz hiperplazi veya proliferatif verrüköz lökoplaki olarak teşhis edilebilir. Tümörün lenf nodu metastazı yapma eğilimi düşük olduğundan prognoz genellikle iyidir. Ancak çoğu tümörün skuamöz hücreli kansinom ile karışık yapı gösterdiği ve bu miks yapının lezyonun karakterini agresif hale getirdiğini unutmamak gerekir. Tedavi seçeneği cerrahidir. Her ne kadar prognozu skuamöz hücreli kansinomdan çok daha iyi olsa da kafa kaidesi gibi lokal yapılara ulaştığında sonuç fetaldir (8).

İğ hücreli kansinom

İğ hücreli kansinom epidermoid kansinomun nadir görölen bir formudur. Dil, dudak veya gingivada polipoid yapıda yüzeysel ülserasyonsuz lezyonlar şeklinde görölebilir (9). Ayırıcı tanısı hem kansinom hem de sarkomlarla yapılmalıdır. İğ hücreli kansinomlar agresif yapılu tümörlerdir (11). 59 olgunun yer aldığı büyük bir seride hastaların %55'inden fazlası 2 yıl içinde hayatını kaybettiği bildirilmiştir (12).

Diğer Epidermoid Kansinomlar

Bazaloid Kansinoma, adenokarsinom ve bazoskuamöz kansinom, epidermoid kansinomun ender rastlanan varyasyonlarıdır. Hepsı skuamöz hücreli kansinomdan daha kötü bir prognoza sahiptir. Bunun nedeni de agresif lokal büyüme paternleri ve erken lenf bezi metastazı yapmalarıdır (7, 9, 13, 14).

Şekil 2'de maksilla yerleşimli bir adenokarsinom görölmektedir.



Şekil 2: Maksillada adenokarsinom.

2. Tükürük Bezi Kansinomları

Tüm tükürük bezi tümörlerinin %10-15'ini intraoral minör tükürük bezi tümörleri oluşturur ve bu tümörlerin yaklaşık olarak %50'si maligndir. Tümörler sıklıkla palatinal mukozada sert yumuşak damak sınırına yakın bir bölgede orta hattın tek yanında olacak şekilde konumlanırlar (5, 15). Sublingual tükürük bezi tümörleri ise tüm tümörlerin yalnızca %0.5-1'ini oluşturur ancak bu tümörlerin %90'ından fazlası maligndir (8).

3. Lenfomalar

İntraoral lenfomaların en sık göröldüğü alan Waldeyer halkasını oluşturan lenfatik dokudur. Bu alanda lingual tonsil, faringeal tonsil, adenoidler ve sert- yumuşak damak birleşme hattı bulunur (8). Lezyonlar submukozal yumuşak kitleler olabileceği gibi kansinomu çağırştıran şekilde hızlı büyüyen, ekzofitik yapılu, ülserle lezyonlar da olabilir. Hastaların lenf nodüllerinde büyümelerde gözlenebilir ve lenfoma sistemik bir hastalık olduğundan hastadan sistemik bulgulara dair

anamnez almak da önemlidir. Ayrıca 'Human Immunodeficiency Virus' (HIV) enfeksiyonuna sahip hastalarda ve 'Epstein-Barr Virus' (EBV) enfeksiyonunda lenfoma sıklığında (özellikle B lenfoma) artış görüldüğünden hastaların bu yönden incelenmesi önemlidir (16). Lenfoma şüphesinde intraoral lezyonun biyopsisi yapılmalıdır. Ayrıca sistemik tutulumu kontrol etmek için hastadan göğüs ve karın bölgesinin bilgisayarlı tomografisi ve kemik iliği biyopsisi de istenir (8). Tedavisi radyoterapi, kemoterapi ve son zamanlarda gelişen kök hücre transplantasyonu ile yapılmaktadır (17).

4. Sarkomlar

Bu mezenkimal tümörler fibröz, yağ, kas, sinovyal, vasküler ya da nöral dokudan kaynaklanıp hematojen yolla yayılma eğilimindedirler. Oral kavitede ve çenelerde tanımlanmış tipleri; en sık rhabdomyosarkomlar olmak üzere fibrosarkomlar, osteosarkomlar, kondrosarkomlar, liposarkomlar, fibröz histiyosarkomlar, nörofibrosarkomlar ve anjiyosarkomlardır (8, 18).

Rhabdomyosarkom

Rhabdomyosarkom iskelet kası kaynaklı malign bir yumuşak doku neoplazmidir. Çocuklarda baş-boyun bölgesinde en sık görülen sarkom tipidir. 15 yaş altı çocuklarda görülen tüm malignitelerin %4-8'inden sorumludur. Tüm vücutta görülen rhabdomyosarkomların %40'ı baş-boyun bölgesinde yer alır (19). Çocuklarda özellikle yumuşak damak bölgesinde görülen hızlı büyüyen lobüler görünümlü lezyonlardan hiç vakit kaybetmeden biyopsi yapılmalıdır. Tedavi genellikle cerrahi ile kombine kemoterapidir (8). Uygulanan yüksek doz radyoterapi ve kombine kemoterapi tedavisi ile hastaların 4 yıllık sağ kalım oranlarını %87.5 olarak bildirilmiştir. Prognoz lezyonun bulunduğu bölgeye, derecesine ve histolojik tipine göre değişiklik gösterir (20).

Osteosarkom

Çenelerdeki osteosarkomlar en sık hayatın üçüncü dekadında ancak uzun kemik sarkomlarından çok daha düşük sıklıkta görülürler (8). Tüm iskelette görülen osteosarkomların %5-10'u çenelerdedir (21). Düşük metastaz yapma eğilimleri ile uzun kemik osteosarkomlarına göre prognozları çok daha iyidir. En erken radyografik bulgu periodontal membrandaki genişlemedir. Tedavi negatif cerrahi sınırlara sahip geniş eksizyondur. Kemoterapide

uzun kemiklerden sonra çenelerdeki osteosarkom tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (8).

Kaposi Sarkomu

Genellikle alt ekstremiteleri tutan yavaş seyirli bir sarkomdur. Aslen nadir görülen bir sarkom olsa da son yıllarda artan HIV enfeksiyonu nedeniyle daha sık karşımıza çıkmaktadır. Kaposi sarkomu 'Acquired Immunodeficiency Syndrome' (AIDS)'li hastalarda en sık gözlenen malignitedir ve sıklıkla oral kaviteyi tutar. Lezyonlar genellikle sert damak, gingiva ve dildedir. Lezyonun görünümü asemptomatik plaklardan ülserle nodüllere kadar değişebilir (5).

5. Metastatik tümörler

Her ne kadar teorik olarak vücudun herhangi bir organında yer alan primer odak çenelerde metastaz yaratabilse de akciğer, göğüs, prostat, böbrek ve tiroid çenelerdeki metastazları iyi tanımlanmış kanserlerdir. Mandibula posterioru ve kondil en sık tutulan alanlardır bunun nedeni de büyük olasılıkla bu alanlarda kırmızı iliğin bulunmasına bağlıdır. Bu lezyonların tedavisi semptomatiktir ve cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi uygulanabilir (8, 22). Şekil 3'te bir mesane tümörünün gingivadaki metastazı görülmektedir.



Şekil 3: Mesane tümörünün gingivada görülen metastazı.

6. Melanomlar

Mukoza melanom nadirdir. Oral mukoza melanomları tüm melanomların %22'sinden azını oluştururlar (8). Sert damak ve maksiler gingiva oral kavite melanomlarının en sık kaynaklandığı bölgelerdir (8, 22). Oral malign melanomlar ise tüm oral malignitelerin %0,5'ini oluşturur (23). Lezyonlar genellikle asemptomatiktir. Fizyolojik pigmentasyondan ve iyatrojenik amalgam pigmentasyonundan ayırt edilmelidir (24). Uzak metastazları sık ve prognozları oldukça kötüdür (5, 25).

7. Multipl Miyelom

Sistemik bir hastalık olup kemiğin en sık görülen malign tümörüdür. Hastalık genellikle çenelerde bulgu vermeden önce teşhis edilmiş olur (8). Çenelerde görülen multipl myelomlar genellikle manibulada gözlenir (26, 27). Tedavisinde kemoterapi ve kemik iliği transplantasyonu kullanılmaktadır (8).

ORAL SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM (OSHK)

OSHK, çok katlı skuamöz epitelin malign neoplazmi olup lokal destrüktif büyüme ve metastaz yapma yeteneğindedir (22). Oral bölgede en sık görülen malign tümördür (6, 8, 9, 13, 28). OSHK'lar ise kendi içinde histolojik derecelendirmesine, lokalizasyonuna, TNM (tümör büyüklüğü, nod metastazı ve metastaz varlığına göre yapılan tümör derecelendirme sistemi) sınıflamasına bağlı olarak pek çok şekilde sınıflandırılabilir. Hastalığın prognozu ile ilişkili olan sınıflandırmalar önemlidir. Histolojik olarak az-orta veya iyi diferansiye olarak derecelendirilen OSHK, lokalizasyonuna göre dil, dudak, sert damak, yumuşak damak, gingiva, retromolar üçgen ve ağız tabanı şeklinde ayrılabilir. Şekil 4'te kliniğimizde teşhis edilen, dilde lokalize bir skuamöz hücreli karsinom görülmektedir. TNM sınıflaması ise Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından belirlenen şekli ile uygulanılmaktadır (5, 13).



Şekil 4: Dilde skuamöz hücreli karsinom.

Epidemiyoloji

Dünyada 20 farklı coğrafik bölge temel alınarak yapılan tahminlerde 2002'de dünyada 10,9 milyon yeni kanser olgusu bulunduğu ve bunların 2/3'ü erkek olmak üzere 274,000'inin oral kanser olgusu olduğu öne sürülmektedir (29).

Ülkemizde ise mevcut kayıt sisteminin yeterli olmaması nedeniyle kanser sıklığı hakkında tam olarak doğru bilgilere ulaşılabildiği mümkün değildir. Ülkemizde 1982 yılında kanser bildirim zorunlu hastalıklar listesine alınmış ve bu bildirim Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Kanser Savaş Daire Başkanlığı'na yapılması istenmiştir (30). Ancak 1999 yılı itibarıyla bildirim oranları 35-40 / 100,000 civarındadır. Gerçek sıklık tahminleri ise bu sayının 150-200 / 100,000 olduğu yani yılda 100,000 civarında yeni olgu teşhis edildiği yolundadır (30, 31). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre de yıllık kanser sıklığı, gelişmekte olan ülkelerde 260 / 100,000 iken gelişmekte olan ülkelerde 102 / 100,000'dir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde

yaşam uzunluğundaki artışlarla kanser sayısında da artışlar beklenmektedir (31).

1985-1990 yılları arası İstanbul, İzmir ve Ankara dışındaki 16 patoloji merkezinin sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada, cinsiyet ve sistemlere göre kanser olgularının dağılımı yapılmıştır. Ağız ve dudak kanserleri erkeklerde tüm kanserlerin %8,8'ini, kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü oluşturmaktadır (30).

Fırat ve Hayran'ın 1990-1992 yılları arasında hastanelerde yatan hastaları inceleyerek yaptıkları istatistik sonuçları ise erkeklerde oral kavite ve farinks kanserini %3,11 kadınlarda ise %2,32 olarak göstermektedir. Bu sonuçlarla erkeklerde en sık görülen kanserler sıralamasında oral kavite ve farinks kanserleri birlikte 9., kadınlarda ise 10. sırayı almaktadır. Kanserden ölüm yüzdelerine bakıldığında, 1992 yılında ilk sırada %41 ile kalp hastalıkları yer almakta ve kanserler %10,9 oranı ile 3. sırada bulunmaktadır. Yine aynı yıl oral kavite ve farinks kanserinden dolayı beklenen ölüm ise erkeklerde %0.14 ve kadınlarda %0.09 oranındadır (32).

Risk Faktörleri

Oral skuamöz hücreli kanser görülme sıklığı yaşa bağlı olarak artar (33). Burada artan yaşla beraber azalan immün savunma, genetik değişimlerin akümüasyonu (34) ve kanserde başlatıcı ve promotör olarak tanımlanan (fiziksel ve kimyasal iritanlar, virüsler, hormonal etkiler, hücre yaşlanma ve azalan immün bağışıklık) etkilere maruz kalınan zamanın uzaması ön plandadır (13). Özellikle sigara ve alkolün OSHK etyolojisindeki rolü birinci plandadır (35). Bu nedenle tüm diğer faktörlere rağmen oral kanserler Dünya Sağlık Örgütü tarafından önlenebilir kanserler olarak tanımlanmaktadır (36).

Tanı ve Tedavi

Deri kanserleri ve oral kanserler dışında sadece inspeksiyonla şüphe uyandıracak hatta teşhis edilecek başka bir kanser türü yoktur (37). Ancak her ne kadar görülür alanda olsalar da çoğu kez erken tanı konulamaz (37, 38). Erken tanı oral kanser olgularında sağkalım oranını en çok etkileyen faktörlerin başında olsa da çoğu kez hastalar hekime başvurmakta geciktiklerinden ve nadiren de erken dönem lezyon görüntüsünün hekimler tarafından ayırıcı tanısı ivedilikle yapılamadığından tanı gecikir (37, 39, 40). Şekil 2 ve 3'te erken tanı alamamış iki

oral skuamöz hücreli karsinom hastası görülmektedir.

3 haftadan uzun zamandır var olan teşhis konmamış her türlü kitle ve ülser kanser şüphesi ile incelenmelidir (41). Tümörden eksizyonel veya insizyonel (punch, wedge veya ince iğne aspirasyon) biyopsi alınır. Epitelin bazal kısmından örnekleme alınmadığı için eksfoliyatif sitolojinin sınırlı bir değeri vardır (6).

Son zamanlarda fırça biyopsisi ile yapılan çalışmaların kiminde epitelin tam kalınlıkta örneklenebildiği bildirilirken (13), kimi çalışmalar ise örneklemenin her zaman başarılı olmadığını bildirmektedir (42, 43).

Oral karsinoma tedavisi, hastanın yaşına, medikal durumuna, tümörün bulunduğu alana, yayılma derecesine ve histolojik tipine bağlı olarak değişen bir komplekstir (26-28).

Tedavide ana seçenekler cerrahi ve radyoterapi ya da her ikisinin bir arada uygulanmasıdır (9, 44, 45).

Cerrahi tipik olarak, kolaylıkla eksize edilebilecek küçük karsinomlarda, özellikle kemiği infiltre etmiş karsinomlarda (radyoterapi sonrası osteoradyonekroz görülme olasılığı nedeniyle) (46) ve radyoterapi ile başarıya ulaşılamamış olgularda tedavi seçeneği olarak tercih edilir (9).

OSHK'larda cerrahi tedavinin temel hedefi radikal bir şekilde tümörü rezeke etmektir. Bazı istisnalar hariç, kısmi rezeksiyon veya hacim küçültme amacıyla cerrahi uygulaması kabul gören bir görüş değildir. Bu nedenle bu hastalarda tümör çıkartıldıktan sonra kalan dokulardaki cerrahi sınırın makroskobik olduğu kadar mikroskobik de temiz olması çok önemlidir (45, 47).

Radikal kanser cerrahisi 2 ana bölgeye yöneliktir. 1. Primer tümörün cerrahi tedavisi, 2. Gizli veya belirgin boyun metastazlarının tedavisi. Bu nedenle bu hastaların cerrahi tedavilerinde sıklıkla primer tümörün rezeksiyonuyla birlikte çeşitli şekillerde boyun diseksiyonları da ameliyata eşlik eder (45). Gizli metastazlar için elektif boyun diseksiyonu da yapılabilir. Bunun sonucunda, klinik olarak normal ancak histopatolojik olarak tümör içeren lenflerin diseksiyonu her ne kadar erken evre lezyonlarda sınırlı pozitif sonuç verse de, hastanın tedavisinin planlanmasında büyük önem taşır (47).

Radyoterapi, iyonizan radyasyonun kansere ve seçilmiş kanser dışı hastalıklara yönelik olarak

kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. Radyoterapi uygulamalarında önceden belirlenmiş olan tümör hacmine, tümör dokusunu çevreleyen normal dokularda olabildiğince az hasar oluşturacak şekilde, önceden hesaplanmış olan iyonizan radyasyon dozunun uygulanması hedeflenmektedir (45).

Küratif tedavi uygulamalarında tümör hacminin ortadan kaldırılması yoluyla tedavi edilen hastanın yaşam kalitesinin yükseltilmesi ve sağkalım olasılığının artırılması amaçlanmaktadır (6, 48). Palyatif radyoterapi uygulamalarında ise tümör hacminin azaltılması yolu ile tedavi edilen hastada gözlenen hastalığa ilişkin semptomların ortadan kaldırılması hedeflenmektedir (45).

OSHK'larda radyoterapi eksternal ve brakiterapi uygulamaları olarak iki farklı şekilde yapılabilir. Bunlar eksternal radyoterapi ve brakiterapi uygulamalarıdır (6, 13, 45). Eksternal radyoterapi ışın demetlerinin hastalara dışarıdan (belirli bir uzaklıktan) yönlendirilmesi yoluyla, brakiterapi ise radyasyon kaynağının doğrudan tedavi uygulanan bölgeye (tümör içeren dokuya) yerleştirilmesi ile uygulanır (45, 48).

SONUÇ

Ağız boşluğunda görülen kanserler, çalışma sahamız içinde yer aldıklarından biz diş hekimleri açısından özellikle önemlidir. Erken tanı konmasına olası katkımız, bu konudaki eğitimimiz ile paralel olarak artmaktadır. Ayırıcı tanıları dikkate alınarak zamanında yapılacak doğru yönlendirmeler sağkalımı oranlarını ciddi anlamda etkileyecektir. Tümör büyüklüğü artmadan ve tümör boyun lenflerine yayılmadan teşhis edilen hemen tüm oral kanserlerde prognoz iyidir. Ayrıca hastalarımıza ağız kanserleri konusunda yapılacak doğru bilgilendirme bu konuda toplumun farkındalığını arttıracak ve yine erken teşhiste daha ileri adımlar atılmasına neden olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Laara E, Muri CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer*, 1988; 41 (2): 184-97.
2. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics, 1994. *CA Cancer J Clin*, 1994; 44 (1): 7-26.

3. Howell RE, Wright BA, Dewar R. Trends in the incidence of oral cancer in Nova Scotia from 1983 to 1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2003;95 (2): 205-12.
4. Erimoğlu C. Diş hekimleri için İnsan Anatomisi. 1. Baskı İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul, 1990; 104.
5. Başerer N. Oral Kavite Kanserleri In: Engin K, Erişen L (eds). *Baş-Boyun Kanserleri* 1. Baskı Nobel Matbaacılık, İstanbul, 2003; 237-270.
6. Karadeniz AN. Baş-boyun ve Tiroit Kanserleri. In: Topuz E, Aydınmer A, Karadeniz AN, editörler. *Klinik Onkoloji*. İstanbul: Tunç Matbaası, 2000; 161-200.
7. Cawson RA, Odell EW, Porter S. *Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*. 7. ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2002; 230-54.
8. Ord RA. Types of Oral Cancer. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds). *Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention*. 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, 2000;65-77.
9. Cawson RA, Binnie WH, Barrett AW, Wright JM. *Oral Disease Clinical and Pathological Correlations*. 3. ed. Mosby, Edinburgh, 2001; 15.1-15.23.
10. Bouquot JE. Oral verrucous carcinoma: Incidence in two US populations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1998; 86: 318-24.
11. Rizzardi C, Frezzini C, Maglione M, Tireli G, Mauro M. A Look at the Biology of Spindle Cell Squamous Carcinoma of the Oral Cavity: Report of a Case. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003; 61: 264-8.
12. Ellis GL, Corio RL. Spindle cell carcinoma of the oral cavity: A clinicopathologic assessment of fifty-nine cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1980; 50: 528-34.
13. Epstein JB. Oral cancer In: Greenberg MS, Glick M. (eds) *Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment* 10th ed. BC Decker Inc, Ontario, 2003: 194-234.
14. Neville BW, Damm MM, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 1st ed. WB Saunders, Philadelphia, 1995: 259-321.

15. Toida M, Shimokawa K, Makita H, Kato K, Kobayashi A, Kusunoki Y, Hatakeyama D, Fujitsuka H, Yamashita T, Shibata T. Intraoral minor salivary gland tumors: a clinicopathological study of 82 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2005; 34: 528-32.
16. Agius LM. Possible close analogy between HIV and EBV infection and, respectively, induced lymphomas. *Med Hypotheses*, 2003; 60 (6): 874-9.
17. Serrano D, Carrion R, Balsalobre P, Miralles P, Bereguer J, Buno I, Pineda AG, Ribera JM, Conde E, Martin JLD. HIV-associated lymphoma successfully treated with peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol*, 2005; 33: 487-94.
18. Gorsky M, Epstein JB. Head and neck and intra-oral soft tissue sarcomas. *Oral Oncol*, 1998; 34: 292-6.
19. Chigurupati R, Alfatooni A, Myall RWT, Hawkins D, Oda D. Orofacial rhabdomyosarcoma in neonates and young children: a review of literature and management of four cases. *Oral Oncol*, 2002; 38: 508-15.
20. Bras J, Batsakis JG, Lund MA. Rhabdomyosarcoma of the oral soft tissues. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1987; 64 (5): 585-96.
21. Santos DT, Cavalcanti MGP. Osteosarcoma of the temporomandibular joint: Report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002; 94: 641-7.
22. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. *Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology*. 1st ed. Mosby St. Louis, 1997, p: 156-195.
23. Tanaka N, Mimura M, Ogi K, Amagasa T. Primary malignant melanoma of the oral cavity: assessment of outcome from clinical records of 35 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2004; 33: 761-5.
24. Özkan L. Orofacial kanserleri In: Engin K, Erişen L (eds). *Baş-Boyun Kanserleri 1.baskı Nobel Matbaacılık, İstanbul*, 2003; 273-302.
25. Tauscher AE, Jewell WR, Damjanov I. Malignant melanoma of the lip spreading in a pagetoid manner into the minor salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002; 94: 341-4.
26. Delilieri GL, Bruno E, Cortelezzi A, Fumagalli L, Morosini A. Incidence of jaw lesions in 193 patients with multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1988; 65: 533-7.
27. Witt C, Borges AC, Klein K, Neumann HJ. Radiographic manifestations of multiple myeloma in the mandible: A retrospective study of 77 patients. *J Oral Maxillofac Surg*, 1997; 55: 450-3.
28. Cawson RA, Odell EW, Porter S. *Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*. 7. ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2002; 230-54.
29. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin*, 2005; 55: 74-108.
30. Tuncer İ, Burgut R, Bozdemir N, Coşar EF. *Türkiye'de Kanser Sıklığı. 1.baskı TÜBİTAK, Adana*, 1994; 28-35.
31. *World Health Organization International classification of diseases for oncology (ICD-O)* World Health Organization, Geneva, 1990.
32. Fırat D, Hayran M. *Cancer Statistics In Turkey and In The World 1990-1992*. 1st ed. İz Matbaacılık, Ankara, 1992.
33. Bilgel N. Baş-boyun kanserlerinin epidemiyolojisi In: Engin K, Erişen L (eds). *Baş-Boyun Kanserleri 1.baskı Nobel Matbaacılık, İstanbul*, 2003; 33-6.
34. Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb AL. *Environmental and chemical carcinogenesis*. *Seminars in Cancer Biology*, 2004; 14: 473-86.
35. Warnakulasuriya S, Sutherland G, Scully C. Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. *Oral Oncol*, 2005; 41: 244-60.
36. WHO Global Oral Health Programme, *The World Oral Health Report 2003*, Geneva, 2003.
37. Yellowitz JA. The Oral Cancer Examination. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds). *Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention*. 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, 2000; 21-37.
38. Regezzi JA, Sciubba J. *Oral Pathology Clinical-Pathologic Correlations*. 2nd ed. WB Saunders Philadelphia, 1995: 259-321.
39. Onizawa K, Nishihara K, Yamagata K, Yusa H, Yanagawa T, Yoshida H. Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 2003; 39: 781-8.

40. Pitiphat W, Diehl SR, Laskaris G, Cartos V, Douglas CW, Zavras AI. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res*, 2002; 81: 192-7.
41. Ord RA. Diagnostic Procedures. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds). *Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention*. 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, 2000; 39-48.
42. Haws J, Rhodus NL, Willams B, Griffin RJ. Number of apoptotic cells in brush biopsies of patients with oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2004; 97: 461.
43. Poate TWJ, Buchanan JAG, Hodgson TA, Speight PM, Barrett AW, Moles DR, Scully C, Porter SR. An audit of the efficacy of the oral brush biopsy technique in a specialist oral medicine unit. *Oral Oncol*, 2004; 40: 829-34.
44. Blanchaert RH Jr. Contemporary Principles of Surgical Reconstruction of the Oral Cavity. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds). *Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention*. 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, 2000; 111-122.
45. Demireller A, Serin M, Erkel HŞ, Manavoğlu O, Kurt E. Tedavi Prensipleri In: Engin K, Erişen L (eds). *Baş-Boyun Kanseleri 1. Baskı Nobel Matbaacılık, İstanbul*, 2003; 121-142.
46. Gomez D, Faucher A, Picot V, Siberchicot F, Renaud-Salis JL, Bussieres E, Pinsolle J. Outcome of squamous cell carcinoma of the gingiva: a follow-up study of 83 cases. *J Cranio-Maxillofac Surg*, 2000; 28: 331-5.
47. Lim YC, Kim JW, Koh YW, Kim K, Kim HJ, Kim KM, Choi EC. Perivascular-submandibular lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Eur J Cancer Surg*, 2004; 30: 692-8.
48. Suntharalingam M. Principles and Complications of Radiation Therapy. In: Ord RA, Blanchaert RH: (eds). *Oral Cancer The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention*. 1th ed. Quintessence Publishing Co Inc, Chicago, 2000; 111-122.

Yazışma Adresi:

Dr. Kıvanç BEKTAŞ-KAYHAN

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalı 6. Kat
34390 Çapa/İstanbul
Tel: 02124142020- 30350
E-mail: bektaskk@istanbul.edu.tr