PROF. DR. Taha ÜNAL
Ege Üni. Dişhekml. Fak. 2012

NEOPLAZİ

TANIMLAMA

Zamanımızda en yaygın ölüm nedenlerinden biri olan, neoplazinin gerçek anlamı "yeni büyüme"dir. Neo= yeni; plasm= oluşum, gelişme, büyüme anlamındadır. Neoplazinin anlamını, şu şekilde açıklayabiliriz. Herhangi bir sınırlama veya sonlanma göstermeyen, konak canlının kontrol mekanizmaları dışında hareket eden, kontrolsüz hücre çoğalmasıyla ortaya çıkan anormal bir doku kitlesidir.

Neoplazinin tıp dilinde olağan kullanımı "tümör"dür. Aslında tümör deyimi; Latin dilindeki "tumor" sözcüğünden gelmektedir. Birinci yüzyılda (25 yılı) Celsus, (MÖ 30- MS 38) iltihabın tanımlamasını yaparken; rubor (kırmızılık), dolor (ağrı), kalor (ısı) yanısıra ilk kez tumor terimini kullanmıştır. Kelime anlamı bir dokudaki kanama veya ödem gibi, nedenlerle meydana gelen, şişkinlikleri anlatır. Bugün için tümör, yalnızca vücutta şişkinliklere neden olan neoplastik kitleler için kullanılan bir terimdir. Özellikle oral kavitede görülen ve neoplazi grubuna girmeyen şişkinlikler için kullanılmaz. Bunlar non-neoplazik (tümöre benzer) lezyonlar olarak adlandırılır.

Tümörler üzerine yapılan çalışmalar "onkoloji" (oncos= tümör, logos= ilim) adı altında incelenir. Onkolojide neoplazmların "benign" ve "malign" olarak gruplandırılması önemlidir. Bu ayırım, neoplazmın potansiyel klinik davranışı ve mikroskopik görünümü baz alınarak yapılır. Bir tümörün mikroskopik ve gros (makroskopik) özellikleri bir derece ılımlı ise, benign (iyi huylu- selim) denir ve bu lezyonun bulunduğu yerde lokalize kalacağı, vücudun diğer bölgelerine yayılmayacağı, lokal cerrahi çıkarımın yeterli olacağı ve hastanın yaşamını sürdüreceği anlamına gelir. Gerçi şunu da unutmamak gerekir ki, bazı benign tümörler, lezyonun ve lokalizasyonun özelliğine göre ciddi problemlere neden olabilir.

Malign (kötü huylu- habis) tümörlerin tümü "kanser" olarak adlandırılır. Kanser, Latin dili kökenlidir, "cancrum" sözcüğünden türetilmiştir, kelime anlamı yengeç'tir, tutunduğu yeri bırakmaz anlamındadır. Tıbbın babası Hippocrates (MÖ 460- 375) malign tümörleri (iyileşmeyen tümör ve ülserler) anlatmak için kullanmıştır. Malign tümör geliştiği yerde, bir yengeç örneği gibi, o bölgeyi kavrar ve inatçı bir tavır sergiler. Malign olarak belirtilen bir neoplazm, çevre dokulara invazyon yapabilir, destrüksiyona uğratabilir ve uzak bölgelere kan ve lenf yollarıyla yayılarak (metastaz) ölüme neden olur. Tüm kanserlerin, bu derece öldürücü bir seyir izlemedikleri bilinir. Bazıları erken tanı ve erken tedaviyle kontrol altına alınabilir; "malign" tanımı, yine de kırmızı bir bayrağı işaret eder.

NOMENKÜLATÜR (ADLANDIRMA)

Benign veya malign olsun, bütün tümörler iki temel komponente sahiptir; (1)neoplastik hücrelerden oluşmuş paranşima ile (2)bağ dokusu ve kan damarlarından oluşan, destekleyici non-neoplastik stroma.

Benign Tümörler :

Tümörlerin adlandırılmasında maalesef herhangi basit ve tutarlı bir şema yoktur. Çoğu benign tümörler histogenetik olarak sınıflandırılır. Özellikle mezanşimal kökenli benign olanlar, tümörün kaynak aldığı hücre tipine "oma" eki eklenerek adlandırılır. Fibröz dokudan (fibroblast kaynaklı) çıkan benign tümör "fibroma"; kondrositlerden kaynaklı (kıkırdak) benign kartilajinös tümör, bir "kondroma" dır. Yağ dokusu; lipoma, kemik dokusu; osteoma, düz kas dokusu; leiyomiyoma ve çizgili kas dokusu tümörü "rhabdomiyoma" dır. Benign epitelyal tümörlerin adlandırılması çok daha kompleksdir. Bunlar bazen mikroskopik görünümleri, bazen makroskopik görünümleri temel alınarak adlandırılır. Diğer bir bölümü hücrelerin kökenine göre adlandırılır. Bazı örnekler şunlardır.

Papilloma: Deri veya mukozanın örtücü epitelinden dışa doğru büyüyen mikroskopik veya makroskopik parmakvari çıkıntılar (epitelyal projeksiyonlar) gösteren benign epitelyal neoplazmlara denir.

Polip: Bağırsak gibi, mukozal yüzeylerde makroskopik görülebilen tek ve saplı çıkıntı veya çıkıntılar yapan kitleye polip denir.

Adenoma: Bu terim, gland(salgılık) görünümü gösteren benign epitelyal bir neoplazmı anlatır. Glandüler dokudan oluşan organlarda görülür.

Kistadenoma: Özellikle overlerde görülen, değişik büyüklüklerde kistik yapılarla beraber salgılık yapıları gösteren kitlelerdir.

Malign Tümörler :

Malign tümörlerdeki adlandırma, birkaç ek ve istisna dışında, aynı şemaya göre yapılır. Mezanşimal dokudan veya onun türevlerinden doğan malign neoplazmlara "sarkoma" adı verilir. "Sarco" yumuşak et anlamındadır. Sarkomalar histogenezlerine göre, örneğin köken aldıkları hücre tipine göre adlandırılır. Fibröz doku kökenli kansere; "fibrosarkoma", kondrositlerden oluşan malign neoplazma "kondrosarkoma" adı verilir. Epitelyal hücre kökenli malign neoplazm "karsinoma" olarak adlandırılır.

Vücuddaki epitel hücrelerinin her üç germ yaprağından da köken aldıkları hatırlanmalıdır. Ektodermal kökenli epidermisin malign tümörlerine karsinom dendiği gibi, mezodermden türeyen böbrek tüp epiteli ve endodermal kökenli gastrointestinal sistemdeki tümöre de karsinoma denir. (1)Böbrek tüp epitelinden ve bunun gibi, plevra, perikard ve peritonu döşeyen mezotel hücrelerinden **(mezoderm kökenlidir)** köken alan malign neoplazmlar ile (2)deri örtücü epiteli, ağız mukozası epiteli, anal mukoza epiteli, tükrük salgılığı **(ektoderm kökenlidir)** ve (3)akciğer, karaciğer, tüm gastroentestinal yolun (mide- barsak) döşeyici epitelinden **(endoderm kökenlidir)** kökenli malign neoplazmların hepsi, karsinoma olarak adlandırılır. Mezodermin hem karsinomalara (epitelyal) ve hem de sarkomlara (mezensimal) yol açabileceği ortadadır. Karsinomalar iki ana grup altında sınıflandırılabilir. Deri- mukoza gibi, örtücü epitel kökenli malign tümörlere, <u>*skuamoz hücreli karsinoma*</u> (yassı hücreli karsinoma, spinosellüler karsinoma, epidermoid karsinoma) denir. Buradaki tümör hücreleri stratifiye skuamoz epitele (çok katlı yassı epitele) benzer. <u>*Adenokarsinoma*</u> tanısı alan bir lezyonda, neoplazik epitelyal hücreler, gland (salgılık) yapısında hücrelerden gelişmiştir.

Bazen tümörün köken aldığı doku veya organa göre, daha ileri spesifik olarak adlandırılır. Renal cell adenokarsinoma (böbrek), tükrük salgılığında skuamoz hücreli karsinoma ve bronkojenik skuamoz hücreli karsinoma (akciğer) gibi, örnekler verilebilir. Bazen neoplastik büyüme, ileri derecede andiferansiye bir görünümde olabilir. Andiferansiye (diferansiye olmamış; farklılaşmamış) karsinoma olarak adlandırılır.

Tümörlerde Adlandırma

Köken Aldığı Doku	BENİGN	MALİGN
Epitelyal Doku		
Çok katlı yassı epitel (skuamoz hücre)	Skuamoz hücreli papilloma	Skuamoz hücreli karsinoma
Deri ve adnekslerin Bazal hücreleri	----------	Bazal hücreli karsinoma
Epitel ile döşeli Duktus veya glandlar	Adenoma, Kistadenoma	Adenokarsinoma, Kistadenokarsinoma
Solunum yolu	Bronşiyal adenoma	Bronkojenik karsinoma
Renal epitel	Renal tübüler adenoma	Renal hücreli karsinoma
Karaciğer hücresi	Kc hücreli adenoma	Hepatosellüler karsinoma
Nöroektoderm (melanosit)	Nevüs	Malign melanoma
Mezanşimal Doku		
Bağ dokusu ve türevleri		
Fibröz doku	Fibroma	Fibrosarkoma
Yağ dokusu	Lipoma	Liposarkoma
Kıkırdak dokusu	Kondroma	Kondrosarkoma
Kemik dokusu	Osteoma	Osteosarkoma
Kas dokusu		
Düz kas	Leiyomiyoma	Leiyomiyosarkoma
Çizgili kas	Rhabdomiyoma	Rhabdomiyosarkoma
Endotel ve ilgili dokular		
Kan damarları	Hemangioma	Angiosarkoma
Lenfatik damarlar	Lenfangioma	Lenfangiosarkoma
Mezotel	----------	Mezotelyoma
Beyin zarları	Meningioma	İnvaziv meningioma
Kan hücreleri ve ilgili hücreler		
Hematopoetik hücreler	----------	Lösemiler (hematopoetik sistemin malignitesi)
Lenfoid doku	----------	Lenfomalar (immun sistem hücrelerinin malignitesi)
Sinir dokusu	Nörofibroma	Nörofibrosarkoma
Sinir kılıfı	Nörolemmoma (Schwannoma)	Nörolemmosarkoma
Gonadlardaki veya embriyonik artıklardaki totipotent hücreler	Benign teratoma (dermoid kist)	Teratokarsinoma

Kumar, Ibsen ve O'Connor'dan düzenleme

Tümör adlandırılmasında bazı göze çarpıcı aykırılıklara rastlanabilinir. Örneğin lenfoma, mezotelyoma, melanoma, seminoma (testis kökenli) ve disgerminoma (over kökenli) malign neoplazmlar için, kullanılan terimlerdir. Kural dışı olarak "oma" eki kullanılan tümör olmayan lezyonlar da vardır. Bunlar daha çok, tümör izlenimi veren, fakat tümörle ilgisi olmayan kitleler için kullanılır. Örneğin tüberküloz granulomlarına tüberkuloma, diş köklerinde kronik bir granulasyon dokusu olan lezyonlara, periapikal (dental) granuloma denir.

Terminolojiyi karıştıran başka örnekler de vardır. Hamartoma ve koristoma, bunlara diğer bir örnekdir. Bu her iki terim, 1904 yılında geleceği başarılarla dolu olacağı düşünülen Alman patoloğu Albrecht tarafından tıp literatürüne kazandırılmıştır. Bazı farklı tümöral kitleleri, gerçek neoplazmlardan ayırmak için, bunların tanımını yapmıştır. Bu doktor, 35 yaşında akciğer tüberkülozundan 1908 yılında kaybedilmiştir.

Hamartoma terimi Yunan dili kökenlidir. "Hamartanein" hata anlamındadır, iyi organize olmamış doku kitlesini anlatır. Dokuların yanlış diferansiyonu ile ortaya çıkan, normal lokalizasyonda ve fazla formasyonda olan konjenital bir malformasyondur (gelişim-şekil bozukluğu). Karaciğer içinde, safra kanalları ve kan damarları içeren matür, fakat disorganize karaciğer hücrelerinden oluşan kitle; veya akciğerde kıkırdak dokusu bulunduran adacık, hamartomatös bir nodüldür. Mesleğimizle ilgili örnek vermek istersek, çenede görülen odontomalar da, hamartoma olarak kabul edilebilir. Diğer bir terim **"choristoma"**dır. Ayrı oluşmak, ayrılmak anlamındadır. Bu konjenital anomali, en iyi şekilde hücrelerin heterotopik kalıntıları olarak tarif edilir. Hamartomadan farkı, koristomanın içerdiği doku veya dokular, lezyonun köken aldığı bölgedeki dokulardan farklıdır. Yani anatomik olarak, o bölgede normalde bulunmaması gereken dokulardan oluşmuştur. Örneğin mide ve duedenum submukozasında, pankreas doku parçacığının bulunması gibi. Oral bölgeden de bir dizi örnek verebiliriz. Fordyce granülleri, yanak mukozasındaki sebaseös glandlardır. "Gingival koristoma" adı altında, dişetinde sebaseös salgılık, kıl follikülü ve müköz salgılık bildirilmiştir. Dikkat edilirse sebaseös salgılık ve kıl follikülü, oral kavite için, anormal lokalizasyondur. Her ne kadar müköz salgılık, oral kavitenin pek çok yerinde bulunursa da, dişeti için anormal lokalizasyondur. Ayrıca "gingival kondromatös koristoma" (dişetinde kıkırdak oluşumu) olguları vardır.Yanak mukozasında oluşan kemik dokusu, bir koristomadır. "Yanakta osseös koristoma" olarak tanımlanır.

Diğer bir terim **"teratoma"** dır. Teratomalar totipotent hücrelerden kökenli kitlelerdir. Bu totipotent hücrelerin normalde bulunduğu organlar, over ve testislerdir. Buralardan gelişenlere, "gonadal teratoma"lar denir. Gonadal teratomalar dışında çok nadir görülen, orta hat lokalizasyonlu olanları da vardır. Bunlar "ekstragonadal teratoma" olarak sınıflanır. Mediastinum, retroperitoneum, intrakranium ve sakrokoksikial bölgelerdeki embriyonik kalıntılardan ortaya çıkar. Söz konusu olan bu tür hücrelerin (totipotent), adült vücudunda bulunan herhangi bir hücre tipine dönüşme kapasitelerinin olduğu bilinir. Bu nedenle bu hücrelerin karmaşık bir şekilde kemik, epitel, kas, yağ, sinir ve diğer dokuları oluşturmaları şaşırtıcı olmamalıdır. Tüm komponentler iyi diferansiye olduğu zaman benign (matür- olgun) teratoma; diferansiyasyon az olduğun da, immatür yapıdadır (olgunlaşmamış teratoma) ve "malign teratoma" olarak söz edilir.

Teratoma, etimolojik (kelime kökü bilgisi) olarak anormal veya korkunç anlamına gelir. Merak uyandıran bu ilginç lezyon geliştiği dokuya yabancı olan, pek çok dokudan oluşmuştur. Bu nedenle embriyonun her üç germ yaprağına ait dokuları görme olasıdır. Özellikle heterotopik dişler ilgi çekicidir. Over teratomalarındaki dental dokunun bulunma sıklığı %12-39 arasında değişir. Diş bulunduran olgularda, normal olarak iki veya üç diş bulunabilir; fakat 300'e kadar diş bulundurabilen olgular da bildirilmiştir. Buradaki dişlerin büyük bir çoğunluğu, morfolojik olarak farklılaşmalarını tamamlamıştır; makroskopik ve mikroskopik olarak tipik bir dişe benzer. Over teratoma olgularında, maksilla veya mandibulaya benzer bir kemik kitlesi ve bunun üzerinde dizili dişlere de rastlanılmıştır. Hatta bu dişlerin sürmeleri, radyolojik incelemelerle takip edilmiştir.

Over teratomalarına, testis teratomalarına oranla çok daha sıklıkla rastlıyoruz. Over teratomaları genelde benign yapıdadır ve kistiktir (kistik teratoma), her ne kadar çocuk doğurma yaşlarındaki kadınlarda rastlanırsa da, 2- 78 yaş olmak üzere, her yaşta görülebilir. %10- 20 oranında bilateral oluşma sıklığı vardır. Testis teratomaları ise, çoğunlukla malign teratomalardır ve solid yapıdadır. Malign teratomalarda genelde diş oluşmaz.

BENİGN – MALİGN NEOPLAZMALARIN ÖZELLİKLERİ

Hiçbir söz, tümörlü hastaya söylenen "o benign" dir sözünden daha önemli olamaz. Tümörlerin yapısındaki bazı özellikler iyi huyluluğu, diğer bazıları kötü huyluluğu, maligniteyi işaret eder. Benign ve malign tümörleri birbirinden ayırt ettirebilen güvenilir kriterler mevcuttur. Tümörler, diferansiyasyon ile anaplazi temelinde, büyüme hızında, lokal invazyonda ve metastazda ayrılabilir.

Diferansiyasyon ve Anaplazi:

Diferansiyasyon ve anaplazi, neoplazmların yalnızca değişime uğrayan elemanlarını oluşturan paranşimal hücrelerinde incelenir. Kan yollarını (damarları) taşıyan stroma, tümörlerin büyümesi için gereklidir; fakat malign- benign yönden ayırımda önemi yoktur. Stromadaki bağ dokusunun miktarı, aynı zamanda neoplazmların yoğunluğunun (yumuşak veya sert) saptanmasında yardımcı olur. Bazı kanserler yoğun ve bol miktarda fibröz stroma (desmoplazi= fibroblast hiperplazisi) içerir ve onların sert kıvamda olmasını sağlar, *skiröz* tümör olarak adlandırılır. Paranşimal hücrelerdeki diferansiyasyon, hem morfolojik ve hem de fonksiyonel olarak ilk öncü hücrelere (köken aldığı hücrelere) benzerliğini gösterir. İyi diferansiye benign neoplazm hücreleri, köken aldığı normal hücrelere (kendi normal kopyalarına= asıllarına) ileri derecede benzer. Şöyle ki, bir lipoma sitoplazmik lipid vakuolleriyle yüklü matür yağ hücrelerinden yapılmıştır. Matür kıkırdak hücrelerinden oluşan kondroma, kıkırdağın olağan kartilajinös matriksini sentezler. Lakunalar içindeki hücreler tipik bir kıkırdak görünümündedir. Bütün bunlar hem morfolojik ve hem de fonksiyonel diferansiyasyon belirtileridir. İyi diferansiye olmuş benign tümörlerde mitoz, yok denecek kadar azdır, mevcut olanlar normal görünümlü mitozlardır.

Döllenmiş yumurtanın (fertilize ovum= zigot= iki gametin birleşmesinden meydana gelen organizma) embriyogenezis sırasında ard- arda gelen bölünmelerle ortaya çıkan hücreler, başlangıçta birbirlerine benzedikleri halde sonradan tamamen farklı, birbirine benzemeyen hücreler olarak gelişirler. Bunlar gerek yapıları, gerekse fonksiyonları bakımından birbirine benzemeyen epitel hücreleri, kas hücreleri sinir hücreleri vb gibi, hücreleri oluşturur. Hücrelerin ileride yüklenecek görevleri en iyi şekilde yapabilecek biçimde değişikliğe uğramasına "diferansiyasyon" (farklılaşma) denir. Normal hücre tümör hücresine dönerken ise bunun tersi olarak kazandığı bu özelliklerini kaybeder. Buna da "dediferansiyasyon" denir.

Genellikle bütün benign neoplazmlar iyi diferansiyedir; fakat malign neoplazmlar iyi diferansiyeden, primitif görünümündeki andiferansiye hücrelere kadar geniş bir yelpazeye yayılır. Andiferansiye hücrelerden oluşan malign neoplazmlara "**anaplazik**" denir. Anaplazi, andiferansiye (diferansiyasyon kaybı) ile sinonim olarak kullanılır. Gerçekte diferansiyasyon kaybı veya anaplazi, malignitenin önemli bir işareti olarak kabul edilir. Anaplazi teriminin sözlük anlamı "geriye doğru şekillenme" (hücrenin embriyoner karakter alması) dir. Dediferansiyasyonu veya normal hücrelerin strüktürel ve fonksiyonel farklılaşma kaybını belirtir.

Anaplazik hücreler belirgin pleomorfizm (hücre hacmi ve şeklinde belirgin farklılık) gösterir. Karakteristik olarak nüve büyük ve ileri derecede hiperkromatiktir. Nüve DNA artışına bağlı olarak koyu boyanır. Nüve- sitoplazma oranı 1:1 gibidir. Normal hücrelerde bu oran 1:4 veya 1:6 dır. Yanındaki hücrelerden çok büyük boyutlarda olmalarıyla ayrılan dev hücreler bulunabilir. En önemlisi mitozlar pek çoktur ve tripolar, kuadripolar olmak üzere, bariz atipik yapıdadır. Malign tümörlerdeki diferansiyasyon derecesindeki azalma; köken hücreye olan benzerliğinden uzaklaşmayı gösterirken, diğer taraftan farklı kökenlerden gelen, bütün atipik tümör hücrelerinin birbirine daha çok benzer hale gelmesine neden olur. Bu da köken hücrenin anlaşılmasında problem yaratır, hücre kökenin tanınmasını zorlaştırır. Bu nedenle ileri derecede diferansiyasyon kaybına uğramış olan bir tümörün, bazen hangi hücreden köken aldığı kestirilemez. Böyle tümörlerde, andiferansiye veya anaplazik deyimi kullanılır. Çok nadiren rastlayabildiğimiz ileri derecede primitif veya andiferansiye hücrelerden türeyen ve epidermal veya mezanşimal kökenli olduğu anlaşılamayan neoplazilere "andiferansiye malign tümör" denir.

Tümörlerin diferansiyasyon derecesi ile biyolojik davranışı arasında, belirgin bir paralellik vardır ve prognoz büyük ölçüde buna bağlıdır. Bir tümör ne kadar diferansiye ise, büyümesi o kadar yavaş, mitoz sayısı düşük ve metastaz azdır veya daha geç ortaya çıkar. Buna karşın diferansiyasyonda azalma büyümenin hızlanmasına mitoz sayısının artmasına, komşu dokuların daha kısa sürede işgaline ve metastazların daha erken oluşmasına yol açar.

Büyüme Hızı: Benign tümörlerin çoğunun yavaş büyüdüğü ve kanserlerin çoğunun çok daha hızlı büyüyüp sonunda lokal ve uzak bölgelere yayıldığı (metastaz) ve ölüme yol açtığı bilinen bir konudur. Bunun istisnaları vardır. Örneğin uterus leiyomiyomlarının (düz kas dokusunun benign tümörü) büyüme hızı fazladır, dolaşımdaki östrojen düzeyinden etkilenir. Gebelik süresinde boyutları hızla büyüyebilen bu lezyonlar, menopozdan sonra, büyümeleri durabilir ve hatta atrofiye uğrayabilir. Malign tümörlerde büyüme hızı, genel olarak diferansiyasyon düzeylerine ve artmış mitoz sayısına bağlıdır. Genelde hızlıdır, fakat bunlar da farklılıklar gösterebilir. Bir fetusun sahip olduğu mitoz sayısı ve büyüme hızına eşit olabilen, çok az kanser türü vardır.

Lokal İnvazyon: Benign bir neoplazm köken aldığı bölgelerde lokalize kalır. Kanserlerde olduğu gibi, infiltrasyon, invazyon ve uzak bölgelere metastaz yapma kapasiteleri bulunmaz. Fibromalar ve adenomalar yavaşça genişler ve kendilerini konak dokudan ayıran çevresel bir fibröz kapsül geliştirir. Ekspansif (genişleyerek) büyüyen tümörün baskısı sonucu, çevredeki stromayı yoğunlaştırarak bir kapsül oluşturur.

Benign neoplazmların tümünün kapsül bulundurmadığı bilinmelidir. Örneğin kapsül bulundurmayan uterus leiyomiyomları, mikroskopik incelemede tümör çevredeki normal miyometriyumdan ayrılabilir. Bir tükrük bezi tümörü olan pleomorfik adenoma, odontojenik tümör olan ameloblastoma ve miksoma, kapsül bulundurmaz. Bunlar çevre doku içine infiltratif büyür. Kapsülsüz benign tümörler, cerrahi işlemle tüm olarak çıkarılabildiklerinde, geriye bir artık kalmayacağından bunlarda nüks görülmez. Nüksün (rekürrens) olması, cerrahi işlemde tümör dokusunun bir kısmının yerinde kalması olasılığına bağlıdır.

Malign tümörler kapsül geliştirmezler. Progressif (durmaksızın ilerleyici) infiltrasyon, invazyon, destrüksiyon (harabiyet) ve çevre dokuya penetrasyon (yayılma) yaparak büyürler. İnfiltratif büyüyen malign tümörlerin cerrahi çıkartılmalarında, çevredeki normal dokunun da geniş bir sınırla çıkartılmasını gerektirir. Amaç, tümörün gözle görülen sınırının dışındaki mikroskopik tümör hücre adacıklarının tümünün çıkarılmasıdır.

Metastaz: Bu terim; primer tümörle devamlılığı olmayan ve uzak dokularda yerleşmiş olan, sekonder implantların gelişmesi anlamına gelir. İnvazivlik ve metastaz özellikleri bir neoplazmın malign olduğunu, diğer neoplazik özelliklerden daha fazla işaret eder. Özellikle metastaz, malignitenin en kesin göstergesidir. Ancak tüm malign tümörlerin metastaz yapma yeteneğine sahip olmadığı bilinir. Deride bazal hücreli karsinoma ve santral sinir sistemine ait tümörler, örnek verilebilir. Bu tümörler köken aldıkları bölgelerde oldukça invazivdir, en geç devrede metastaz yapar. Bunun yanısıra örneğin bir kemik tümörü olan osteojenik sarkoma, hastada saptandığı zaman, akciğerlerde metastazı mevcuttur.

Malign neoplazmlar şu yollarla yayılabilir: (1) Doğal vücut boşluklarına ekilme, (2) lenfatik yayılma ve (3) hematojen yayılım. Kolon karsinomu, barsak duvarına penetre olarak daha ileri bölgelere, peritoneal kavitedeki bir tümör uzak bölgelere implante olabilir. Akciğer kanserleri, plevral kaviteye yayılabilir. Karsinomaların tipik yayılım şekli lenfatik yollar olurken, sarkomalar daha çok hematojen yolu kullanır. Lenfatik ve vasküler sistem arasında bağlantılar olduğu için, her iki yolla da yayılım söz konusudur. Hematojen yayılma, kanserin en korkulan sonucudur. Bu yolu sarkomalar daha çok kullanırsa da, karsinomalar da bu yolla yayılabilir. Arterler, tümörler tarafından venlere göre daha zor penetre edilir. Venlerdeki tümör hücreleri, öncelikle akciğerlere gelir. Akciğer ve karaciğer, hematojen yayılımda en sık tutulan sekonder bölgelerdir. Dalak ise, çok nadiren metastaza uğrayan organdır.

Tümörler vaskülarize olmadığı müddetçe, çap veya kalınlık olarak 1- 2 mm'nin ötesine geçemez; çünki hipoksi, TP53 ün aktivasyonuna neden olur ve apoptozisi harekete geçirir. Neovaskü-

larizasyon (yeniden damarlanma), tümör büyümesinde çift yönde etki yapar. (1) Perfüzyon, beslenme ve oksijen ihtiyacını sağlar. (2) yeni oluşan endotel hücreler de salgıladıkları polipeptidlerle, tümör hücrelerinin büyümesini stimüle eder. Angiogenezis yalnızca tümörün büyümesi için değil, aynı zamanda metastaz için de gereklidir. Vaskülarizasyonun artımı olmadıkça, tümör hücreleri metastaz yapamaz. Bunun içindir ki, angiogenezis (damarlanma), malignitenin bir göstergesidir.

Metastaz malign tümör hücrelerinin yeteneğini gösterir ve benign hücrelerden ayıran en önemli özelliktir. Metastazın oluşabilmesi için, hücrelerde bazı farkların ve özelliklerin bulunması gerekir. Bunları özetlersek; hücrenin süratle çoğalabilmesi, ekstrasellüler matrikse tutunma yeteneği, yine aynı dokuyu salgıladığı bazı enzimlerle parçalayabilme özelliği olması, hareket yeteneğinin olması ve hatta immun sistemden korunma gücünün bulunması gerkir.

Malign tümörlerin yayılımı (metastatik süreç) bir dizi basamaktan oluşan kompleks olaylar dizisidir. Metastatik zincirler dizisi iki bölümde incelenebilir; (1)ekstrasellüler matriks invazyonu ve (2)tümör hücrelerinin damarsal yayılım ve tümör hücrelerinin yuvalanması.

Ekstrasellüler Matriks (ESM) İnvazyonu: Bilindiği gibi, bazal membran ve interstisyel bağ dokusu olmak üzere farklı biçimde organize olan, iki tip ekstrasellüler matriks komponenti vardır. Bunların her biri, kollagen, glikoprotein ve proteoglikanları içerir. Bir karsinomada ilk önce alttaki bazal membranın aşılması gerekir. Bağ dokusuna geçen kanser hücreleri en son olarak damar duvarındaki bazal membranı penetre ederek dolaşıma katılır. Dolaşımdaki tümör hücre kümesi (emboli), ileri bölgelerde damar duvarına yapışır. Bu bölgeden damar dışına çıkar. Hücreler çıktığı bu bölgede birikir ve damarlanma (anjiyogenezis) oluşur. Tümör kitlesi yeni (sekonder) yerinde gelişir, büyür. Bu ECM invazyonu dört basamakta gelişen aktif bir olaydır.

1*)Tümör hücrelerinin birbirinden ayrılması*: Tümör hücrelerinin gevşemesi ve birbirlerinden ayrılması gerçekleşir. Hücreler arası zamk gibi, görev yaparak hücreleri yapışık tutan faktörlerin fonksiyon kaybı vardır. 2)*ESM in dağılması*: Tümör hücreleri hem proteolitik enzimler salgılayarak, hem de stromal hücreleri indüke ederek proteazların salımıyla, bazal membran ve interstisyel bağ dokusunu haraplar. 3)*Yeni ESM komponentlerine tutunma*: Bağ dokusunda parçalanan elemanlar, tümör hücrelerinde bağlayıcı reseptörleri arttırması yanısıra, 4)*Tümör hücrelerinin göçünü* uyarır.

Tümör Hücrelerinin Vasküler Yayılımı ve Yuvalanması: Kan akımına karışmış tümör hücreleri, tek olarak dolaşabildikleri gibi, lökosit ve trombositlere yapışıp küme yaparak emboli oluşturarak vasküler endotele yapışır. Sonraki olaylar önceki mekanizma şeklinde devam eder.

MALİGN TÜMÖRLERİN DERECELENDİRİLMESİ VE EVRELENDİRİLMERSİ

Bir kanserin prognozu (klinik seyir), hem histolojik tipine ve hem de lezyonun klinik boyutuna yaygınlığına (evresine- stage) bağlıdır. Tümörün derecelendirilmesi (grade); mevcut tümör hücrelerinin sitolojik diferansiyasyon derecesi (anaplazi) ve tümör içindeki mitoz sayısı baz alınarak yapılır. Bu şekilde malignite derecesi ve agresifliği tanımlanır. İyi diferansiye (farklılaşma- olgunlaşma) lezyonlar, biyolojik seyirde kötü (az) diferansiye lezyonlardan daha az agresiftir. Bu iki şekilden klinik boyut çok daha önemlidir. Hastalığın klinik evresi (stage), prognozda çok önemli bir göstergedir. Bir kere metastazlar oluşmuşsa, yaşam süresinin kısalacağı bilinir.

TNM Sisteminde Evrelendirme

Tümör **N**odül **M**etastaz (**TNM**) sistemi; lokal tümör yayılımının boyutu, rejyoner (bölgesel) lenf nodüllerinin tutulumu ve uzak metastazların varlığı temel alınarak yapılmıştır. (TNM) sistemi ile malign neoplazmların evrelendirmesi (stage), aşağıda sunulduğu gibi, üç bölümde incelenmektedir. (1)Tümörün büyüklüğü ve yaygınlığı, (2)lenf nodülü tutulumunun olup- olmadığı varsa yaygınlığı ve (3)metastazın varlığı veya yokluğu şeklindedir. Evrelendirme, hastalığın büyüklüğünün ve prognozunu anlamada yardımcı olur.

T - primer tümörü tanımlar: Buna eşlik eden tümörün büyüklüğü ve lokal yayılımı gibi, pek çok işaretler vardır. T1 den T4 e kadar primer tümörün artan büyüklüğünü anlatır.

T_0 : Tümör yoktur.

T_1 : Tümör 2cm den küçüktür.

T_2 : Tümör 2- 4 cm dir.

T_3 : Tümör 4 cm den büyüktür.

T_4 : Tümörün deri, kemik gibi, bitişik yapılara yayılması söz konusudur.

N - lenf nodlarının tutulumunu tanımlar: N1-N3 giderek artan lenf nodları tutulumunu anlatır.

N_0 : Bölgesel lenf metastazı yoktur.

N_1 : Aynı tarafda 3cm çapdan küçük tek lenf nodu metastazı mevcuttur.

N_2 : Aynı tarafta (ipsilateral) veya karşı tarafta (kontralateral) çok sayıda ve 6cm çapdan küçük lenf nodu metastazı mevcuttur.

N_3 : 6 cm den büyük lenf nodu metastazı mevcuttur.

M – uzak metastazlar ile yayılımı tanımlar:

M_0 : Metastaz yoktur.

M_1 : Metastaz mevcuttur.

M_X : Metastaz saptanamamıştır, metastaz şüphesi vardır.

Bu sistemin kullanımı, multi disipliner verilerin birbirleriyle daha anlamlı bir biçimde karşılaştırımasına yardım eder ve terapötik kararlar aşamasında rehberlik eder. Klinik evrelendirme olarak, Evreler; küçükten büyüğe (I den IV) e doğru ilerleyen basamaklarda, giderek prognozun kötüleşmesini gösterir. TNM sistemi temel alınarak yapılan kanserlerin 4 evresi aşağıdaki şekildedir.

Evre 1: T1, N0, M0
Evre 2: T2, N0, M0
Evre 3: T3, N0, M0
Evre 4: T4, N2 veya N3, M1

KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ

Epidemiyoloji; hastalıkların görülme sıklıklarını ve yaygınlığına ait bilgileri kullanarak, nedenlerini araştıran bir bilim dalı olarak tanımlanır. Kanser epidemiyolojisi, kanserin kökeni hakkındaki bilgilere katkılarda bulunabilir. Örneğin, bugün için çok iyi bilinen, sigara ile akciğer kanseri arasındaki bağ (yakın ilişki), epidemiyolojik çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır. Akciğer kanserlerindeki bu artış (ABD de) 1910'lu yıllarda başlayarak 1970'li yıllara kadar bir artış gösterdiği halde, yapılan bilinçli uyarılar nedeniyle sigara içiminin azalmasına paralel olarak da akciğer kanserlerinde bir azalma dikkati çekmiştir. Batı dünyası ve Afrikadaki halkın beslenme şekillerinin farklı olması ile kolon kanserlerinin sıklığı arasındaki karşılaştırmada önemli farklar olduğu görülmüştür. Diyetle alınan yağ ve lif içeriğinin kanserin oluşmasında önemli faktörlerdir. Aşırı hayvansal yağ alımıyla birlikte düşük lifli beslenme, kolon kanseri riskini arttırabilir. Sonuç olarak epidemiyolojik araştırmalar yapılarak, kanserin sebepleri arasındaki ana kavramlar ortaya çıkartılabilir. Özel çevre şartları, ırk (kalıtım) ve kültürel yapı farkları ile özel bazı neoplazmların oluşmaları arasındaki bağlantı kurulabilir.

Kanser Sıklığı: Kanser görülme ensidansı (sıklığı); hastanın yaşına, cinsine, tümörün köken aldığı organa, diğer çevre faktörlere bağlı olarak farklılıklar gösterir. Malign neoplazmlardan çoğunun ölüm oranı son birkaç dekad içinde değişmiştir. Özellikle erkekler arasında, kanser nedeniyle olan ölüm oranında bariz artmalar dikkati çekmektedir. Bu da sigara içimiyle bağlantılı olan akciğer kanserine bağlanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde tüm kanserler için ölüm oranı, erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Erkeklerdeki bu yükseklik, iki cinsdeki anatomik farklılıkdan kaynaklanmaktadır. Erkeklerde tedavisi daha zor olan akciğer, özofagus, mide ve prostat gibi, kanserler görülürken; kadınlarda prognozu daha iyi olan ve daha iyi takip ve kontrol edilebilen meme, uterus gibi kanserler görülmektedir.

CİNSİYET VE LOKALİZASYONDA KANSER ENSİDANSI
(2006 Tahmin edilen), Kumar'dan 2007.

Erkek		**Kadın**	
Sıklık %	**Mortalite %**	**Sıklık %**	**Mortalite %**
33 Prostat	9	31 Meme	15
13 Akciğer	31	12 Akciğer	26
10 Kolon ve Rektum	10	11 Kolon ve Rektum	10
6 Üriner Sistem	5	6 Uterus	3
4 Non-Hodgkin Lenfoma	3	4 Non-Hodgkin Lenfoma	3
3 Lösemi	4	4 Lösemi	4
3 Ağız	2	3 Over	6
		2 Üriner Sistem	3
		2 Ağız	1

Coğrafik ve Çevresel Faktörler: Her tümör tipinin kendine özgü bir coğrafik dağılımı vardır. Bazı tümörler dünyada eşit bir dağılıma sahip iken, bazıları bölgeler arasında çarpıcı aykırılıklar, farklar gösterir. Coğrafik dağılımın önemi, o bölgede etyolojik faktörlerden kaynaklanır. Yapılan bir araştırmaya (1986) göre, ABD'de meme kanserinden ölüm oranı 100.000 kadında 27 iken, bu oran İngiltere'de 36 ve Hollanda'da 32 dir. Bunlara tezat olarak Japonya'da sadece 7 dir. Buna karşın Japonya'da her iki cinsde de görülen mide karsinomundan ölümlerde, ABD'den 7 kat daha fazladır. Bunun gibi pekçok örnek verilebilir.

Çevre şartları denilince; şahsın alışkanlığı, yaşam biçimi, uğraşıları ve beslenme gibi geniş bir etki alanı düşünülür. Çevresel karsinojenlerin azlığı da söz konusu değildir. Tüm çevrede, iş yerinde, gıdalarda kişisel aktivitelerde her zaman fazlaca karşımıza çıkar. Bunlar güneş ışığı örneğinde evrensel olabildiği gibi, yerleşim alanlarında kullanılan asbestos (amyant) veya bazı mesleklerle sınırlı kalabilir. Mesleğe özgü kullanılan maddelerden kanserojen olanlar varsa, söz konusu olur. Olası çevresel etkiler arasında sigara içimi ve kronik alkol tüketimi de sayılabilir.

Yaş: Genelde kanser görülme sıklığı, yaş ile artar. Ölümlerin çoğu 55- 75 yaşlar arasında oluşur. Malign neoplazmlarda yaş ile artım nedeni, hücrelerdeki somatik mutasyonların birikimi ve yaşlanmaya bağlı olarak immün sistemdeki azalma gösterilebilir. Gerçi kanser, genç popülasyon için yabancı değildir. 15 yaş altındaki çocuk ölümlerinde, %10 dan fazlasının nedeni malign tümörlerdir. Çocuklardaki başlıca öldürücü kanserler; lösemi, santral sinir sistemi tümörleri, yumuşak doku (rhabdomiyosarkoma) ve kemik dokusu (osteosarkoma) sarkomlarıdır.

Heredite (Kalıtım, İrsiyet): Kanserin kalıtımsal şekillerine şu örnekleri verebiliriz.

Herediter Kanser Sendromları: Tek mutant genle geçiş yapan ve kişilerde tümör gelişme riskini arttıran bilinen bazı tümör tipleridir. Çocukluk çağındaki **retinoblastoma** en çarpıcı bir örnektir. Retinoblastoma; çocuklarda çok yaygın görülen malign bir göz tümörüdür. Familyal (kalıtsal) ve sporadik vakalar şeklinde görülür. Retinoblastomaların yaklaşık % 40'ında ailevi bir hikaye vardır. Kanser riskinin arttığı herediteyle ilgili diğer bir hastalık, bağırsağın **familyal adenomatös polipozis'**dir. Bu kişilerde doğumda veya hemen doğum sonrası, kolonlarında sayısız polipoid adenomlar vardır. Ellili yaşlarda barsak kanseri gelişme riski % 100 dür. Diğer bir örnek, **multipl nörofibromatozis tip I** dir.

Familyal (Ailevi) Kanserler: Bütün kanser tiplerinin hepsinde sporadik vakalar şeklinde ailevi olgular rapor edilmiştir. Örnek; barsak, meme, over, prostat ve beyin tümörleri verilir. Ailevi kanserleri karakterize eden özellikler, erken yaşta görülmesi, iki veya daha fazla akrabada ortaya çıkması ve bazen tümörlerin multipl veya bilateral olması sayılır.

Otozomal Resesif Defektif DNA Onarım Sendromları: Dominant geçişli prekanseröz lezyonlardan başka, kromozomal (DNA) değişkenlikleriyle karakterli çok nadir olarak görülen otozomal resesif bir bozukluk vardır. Bir örnek, DNA onarımında defekti olan **kseroderma pigmentosum** verilebilir. Bu hastalarda güneş ışığının etkisi ile deride skuamoz hücreli karsinoma, bazal hücreli karsinoma veya malign melanoma gelişir.

Akkiz (Kazanılmış) Pre-neoplastik Bozukluklar: Malign neoplazi gelişimine predispoze (eğilimli) ve pre-neoplastik bozukluklar (premalign lezyonlar) olarak adlandırılan iyi bilinen bazı klinik olgular vardır. Bu tanım kötü ve endişeli bir bekleyişi çağrıştırdığı halde, maalesef bu terim, halen kullanılmaktadır. Gerçi böyle lezyonlar çoğu örneklerde kansere dönüşmez. Bunları şu şekilde listeleyebiliriz.

-- Kalıcı rejeneratif hücre yenilenmesi: Uzun süre iyileşmeyen yara kenarları veya kronik deri fistül ağızlarında skuamoz hücreli karsinoma, alt dudakta vermilionda aşırı güneşe maruz kalanlarda, kronik olarak sigarayı dudakta tutanlarda aktinik (solar) şelitis gelişerek skuamoz hücreli karsinoma ve karaciğerde siroz olgularında, hepatosellüler karsinoma dönüşme riski vardır.

-- Oral kavite, vulva, serviks ve penisdeki lökoplaziler, hiperplazik ve displazik proliferasyonlar: Skuamoz hücreli karsinoma gelişme olasılığı vardır. Sigara tiryakilerinde displazik bronşiyal mukozada, bronkojenik karsinoma; atipik endometriyal hiperplazide, endometriyal karsinoma gelişme riski vardır.

-- Kronik atrofik gastritis: Pernisiyöz anemide mide karsinomu, olasılığı vardır.

-- Kronik ülseratif kolitis: Uzun süren hastalıkda, kolorektal karsinoma riski artar.

-- Barsağın villöz adenomaları: Kolorektal kansere dönüşme riski yüksektir.

KARSİNOGENESİS :

KANSER ETİYOLOJİSİ

Kanser meydana getiren maddelere "karsinojen (kanserojen)", kanser oluşması olayına da "karsinogenezis" adı verilir. Karsinogenezisin kalbinde, genetik bir hasar yatar. Böyle bir hasara neden olan faktör nedir? Bugün kanserin tek bir faktörle değil, pekçok faktörle yani birbirinden farklı nedenlerle meydana geldiği kabul edilmektedir. Kanserin nedeni, multifaktöryeldir. Genel olarak kabul edilen belli- başlı kansere neden olan faktörler şunlardır. Bazı **kimyasal maddeler, iyonizan radyasyon (ışıma enerjisi) ve onkojenik viruslardır**. Bu üç temel etkenin dışında; güneşin ultraviyole (morötesi) ışınları, hava kirliliği, meslek faktörleri, hormonlar, sigara- alkol, yaş ve immun yetmezlik de sayılabilir.

KANSERİN MOLEKÜLER TEMELİ

Kanser gelişimi, büyük bir çoğunlukla çevresel faktörlere daha az olmak üzere de kalıtsal eğilime bağlıdır. Bunların hangisi olursa olsun, bir kanserin ortaya çıkmasında temel olay hücrenin genetik unsurlarında oluşur. Bu nedenle kanser, genetik bir olaydır. Ölümcül olmayan (nonletal) genetik hasar, karsinogenezisin temelini oluşturur. Bu tür genetik hasar veya mutasyon (DNA molekülündeki kalıcı değişiklik; başkalaşım) için; kimyasal maddeler, radyasyon, viruslar gibi, çevresel faktörler etken olabilir. Hatta bu hasar (veya mutasyon) kalıtsal da olabilir. Kanserde genetik hipotez, genetik hasara uğrayan tek bir öncü hücrenin (tümörler monoklonaldir) klonal büyümesi ile ortaya çıkan bir tümör kitlesi olarak oluştuğunu destekler. Kanserin genetik temelindeki detaylara girmeden önce yalnızca, bazı temel bilgilere özet olarak değinmek yararlı olacaktır. Tümör oluşumunun moleküler temelinde "genetik bir hasar yatar" denilmektedir. Bu hasar, şu dört gen üzerine odaklanabilir:

(1) Hücrelerde çoğalmayı hızlandıran (promote eden) genlerin (ki bunlar protoonkogenlerdir) aktivasyonu, artımı vardır.

(2) Büyümeyi baskılıyan (kanser supresor) genlerde (bunlar antionkogendir) inaktivasyon görülür. Genlerde sayıca azalma mevcuttur.

(3) Proğramlanmış hücre ölümünü (apoptozis) düzenleyen genlerde hasarlar mevcuttur ve

(4) DNA hasarlarının onarımını regüle eden genlerde bozukluklar söz konusudur.

Hemen tüm örneklerde hücre çoğalması; hücre mitozunu kontrol eden genlerin mutasyonu veya anormal aktivasyonu sonucu oluşur ve bu çoğalma, kanser oluşmasının nedenidir. Kanser hücrelerinde otonom hücre büyümesini hızlandıran genlere, **onkogenler (kanser genleri)** adı verilir. 1980 ve 90'lı yıllarda yaklaşık 100 farklı "onkogen" keşfedilmiştir. Bunlar, normal hücrelerde bulunan protoonkogenlerin mutasyonu ile ortaya çıkar ve hücre çoğalmasını hızlandırmasıyla karakterlidir. Esasda onkogenler, protoonkogenlerin değişime uğramış şekilleridir. Protoonkogenler normal hücre büyümesini promote eden genlerdir. Onkogenlerin, normal hücreleri malign hücrelere dönüştürdüğü kabul edilir.

Buna karşın bütün hücrelerde spesifik onkogenlerin aktivasyonlarını süprese eden (baskılayan) genler de vardır. Bunlara "antionkogen"ler adı verilir. Bunlardan birisi TP53 dür. Bu antionkogenlerin kaybı veya inaktivasyonu, onkogenlerin aktivitelerine neden olur. Bunu da kontrolsuz hücre büyümesi olan, kanserin oluşması izler. İnsan kanserlerinin % 70 inden fazlasında bu gen defektlidir. TP53 (önceki adı p53 idi); bir tümör supresor (baskılayıcı) gendir. Insan kanserlerinde en sık mutasyona uğrayan genlerden birisidir ve multi fonksiyona sahiptir. TP53 antiproliferatif (çoğalmayı önleyici) etki gösterir, ayrıca apoptozisi düzenlemesi de aynı derecede önemlidir. Bu gen, hücre siklusunda (döngüsünde) G_1'den S fazına geçişi önler. Böylelikle döngüsü duran hücrede DNA onarımı sağlanır. Sonuçta yeni normal hücreler oluşur.

DNA hasarı onarımından sorumlu olan genlerdeki yetersizlik, genlerde yaygın mutasyonlara neden olur ve buna bağlı olarak kolaylıkla neoplastik transformasyonlar meydana gelir. Genlerdeki hasarlar, karsinogenezis olayındaki başlıca hedef noktalarıdır. Bu genlerdeki değişimler sonucu, neoplastik hücreler gelişir. Karsinogenezis; hem fenotip ve hem de genetik düzeyde çok basamaklı bir olaydır. Bir malign neoplazmda (1)hızlı büyüme, (2)lokal invazivlik ve (3)uzak metastaz yapma yeteneği gibi, pekçok fenotipik özellik vardır. Bu özellikler aşamalı bir şekilde kazanılır ve bu karakteristik işlemler tümör progresyonu (ilerleyişi) olarak tanımlanır. Moleküler düzeydeki ilerleme ise, DNA onarımındaki bir defekt ile meydana gelen genetik lezyonların ardarda birikimiyle ortaya çıkar. Tümör ilerlemesinin yakıtı olan genetik değişiklikler, yalnızca büyümeyle ilgili genleri değil, angiogenezle, invazyonla ve metastazla ilgili genleri de etkiler.

Patogenezis: Ağız kanseri; diğer tüm maligniteler gibi, invaziv kansere yol açan bir çok farklı genetik olayın birikiminden kaynaklanır. Bu değişiklikler; hücre siklusunu (döngü), hücre yaşamını, hücre hareketini ve angiogenesisi kontrol eden proteinleri kodlayan (şifreleyen) genlerde meydana gelir. Her bir genetik mutasyon, selektif bir büyüme avantajı sağlar ki bu da mutant hücrelerin artmış malignite potansiyeliyle klonal büyümesine neden olur. Bu süreç, klonal bir evrim (gelişme) olarak bilinir. Kanserin çok basamaklı genetik gelişimi, ilk kez barsak mukozasındaki adenomatöz poliplerin, ardışık gelişimleriyle adenokarsinoma dönüşmesi şeklinde tanımlanmıştır.

Kavramsal olarak, oral kanserler iki önemli biyolojik aşamada ilerler. İlk aşama, artmış proliferasyon ve azalmış apoptozisin olduğu hücre siklus kontrol kaybıdır. Klinik olarak bu olay en çok karsinoma in situlu hastalarda, epitelin tüm katlarında artmış sayıda bölünen hücreler çok açık bir şekilde izlenebilir. İkinci aşama, invazyon ve metastaza yol açan tümör hücre hareketliliğidir. Burada neoplastik epitelyal hücreler bazal membranı penetre eder ve alt dokuya invaze olur ve sonuç olarak bölgesel lenf nodüllerine ulaşır. Her iki aşama da, onkogenlerin aktivasyonu ve tümör supresör genlerin (antionkogenler) inaktivasyonu sonucudur. Normal koşullar altında onkogenler veya protoonkogenler; çoğalma, apoptozis, hücre hareketi, internal hücre iletişimi ve angiogenesis gibi, hassas hücre büyüme fonksiyonlarını olumlu yönde düzenleyen proteinleri kodlar. Eğer bu genler, çeşitli mekanizmalardan bir tanesi yoluyla (örn, mutasyon) değiştirilirse, şifrelenmiş proteinin aşırı yapımını ifade eder ve bu da, büyüme ve hareket üstünlüğüne sahip hücrelerin klonlaşmasına neden olur. Tümör supresör (baskılayıcı) genler, hücrelerde negatif yönde düzenleme yapan veya proliferasyonu baskılayan proteinleri kodlar. Bu genlerdeki değişiklikler, (hem maternal hem paternal allellerde değişiklik gerekir) esas olarak klon hücrelerinin proliferasyonundaki "freni" serbest bırakır. Tümör supresör genlerin, oral kanser gelişiminde onkogenlerden çok daha önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır.

Hücre siklusunu kontrol eden genlerde meydana gelen değişmelerin, oral kanserlerin gelişmesinde oldukça fazla bir öneme sahip olduğu görülmektedir. Normalde hücre bölünmesi dört fazda incelenir. G1; S (DNA sentezi); G2 ve M (mitoz). Burada G1'den S fazına geçiş, anahtar olaydır. Genetik değişiklirler, eğer G1 fazında onarılamazsa, S fazına taşınır ve sonraki hücre bölünmelerinde devam edebilir. G1- S "kontrol noktası", normalde iyi koordine olmuş ve kompleks (karmaşık) bir protein etkileşim sistemi tarafından regüle edilir ki, bu sistemin denge ve fonksiyonu, normal hücre bölünmesi için ince bir noktadır. Onkogenik proteinlerin üretimindeki aşırılığı veya antionkogenik proteinlerin üretimindeki eksikliği, dengeyi neoplastik transformasyon ve proliferasyon yönünde dengeyi değiştirebilir. Örneğin, normalde TP53 tümör süpresör bir gendir ve hücre siklusunun G1- S safhasında, olumsuz yönde düzenleyen bir işlem yapar. Oral kanserlerin yaklaşık % 50' sinde TP53 geni mutasyona uğramıştır ve onu şifreleyen protein fonksiyonsuzdur. Hasarlı TP53 proteini, DNA tamir edilmeden hücre siklusunun S fazına geçmesine izin verir. Sonuç, malign dönüşüme katkı yapan zararlı genetik defektlerin birikimidir. Oral prekanserlerde, bu anahtar proteinde düzen bozukluğu olabilir ve yüksek riskli lezyonlarda bir işaretci ola-

rak hizmet eder. MDM2 proteini, TP53 ün yıkımına aracılık eder ve oral kanserlerde bu yıkım, çok aşırıdır.

Proliferasyonun biyolojik antitezi, apoptozisdir (programlanmış hücre ölümü). Eğer hücrelerin yaşamı uzarsa, neoplazi gelişimini destekleyen biyolojik bir avantaja sahip olabilir. Kanserlerde apoptozisi kontrol eden bazı genler, değişmiştir. Oral kanser vakalarında, antiapoptotik genler çoğunluğunda baskındır. Daha da öte, proapoptotik proteinlerin baskınlığının, baş ve boyun kanserlerinde kemoterapötik ajanlara karşı artmış duyarlılıkla pozitif bir ilişki vardır.

Hücre büyümesini düzenlemede ve hücre membranından nükleusa sinyallerin iletilmesi gibi, fonksiyonu olan pekçok diğer onkogenler, birçok ağız kanserinde çoğunlukla değişime uğramaktadır. Bunlar fibroblast büyüme faktörleri, epitelyal büyüme faktör reseptörleri, nükleer regülatör proteinler için kodlayan genleri ve bunun gibi, bazı genleri içerir. Büyüme reseptörlerinin baskınlığı ile kanserli hasta artımı arasındaki ilişki, artık net olarak saptanmıştır.

Pekçok oral kanser, premalign (displazi veya karsinoma in situ) safhadan geçer. Buna karşın diğer bazıları önceden varolan bir lezyonun klinik ve mikroskopik bulgusu olmadan "de novo" (doğrudan- doğruya) olarak geliştikleri görülür. İnvaziv karsinomalar vasküler sisteme girdikleri gibi, bazal tabaka ve bağ dokusuna penetre olma yeteneklerini geliştirmişlerdir. Bu tümörlerin, hücre hareketi ve ekstrasellüler matriks yıkımı ile ilişkili gen ve proteinlerdeki moleküler lezyonlar aracılığıyla bu biyolojik avantajı geliştirdiğine inanılmaktadır. Hücre adezyon moleküllerinin (örn. İntegrin gibi) fenotipindeki değişmeler, hücreyi kendi normal ortamından kopartır ve onlara göç etme yeteneği kazandırır. Bu bağ dokusu ve bazal membranın beraberce enzimatik yıkımı prolifere olan tümörün invazyonu için, gerekli komponentleri sağlar.

Önemli hücre adezyon proteinleri, invaziv oral kanserlerde çoğunlukla değişmiştir. Tümör hücrelerince ve belki de bağ dokusu elemanlarınca (örn. fibroblastlar, makrofajlar) üretilen matriks- ilişkili proteinlerin, bazal membranın ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin yıkımında katkısı bulunur. Normal mukozada görülmeyen bir antiadezyon molekülü, ağız kanserlerinde sıkça bulunmaktadır. Bunlar invaziv karsinomalarda gösterilmiştir ve bağ dokusu elemanlarının yıkımında çok önemli rolleri olduğuna inanılmaktadır.

Tümörlerin boyut olarak 1mm'den daha fazla büyümeleri için, yeni bir damarlanmaya (angiogenesis) gereksinim vardır. Bu yeni oluşum, tümör hücre aracılı indüksiyon veya angiogenik proteinlerin (örn. vasküler endotelyal büyüme faktörleri "VEGF" ve fibroblastik büyüme faktörleri "FGF") baskınlığı ile ve aynı zamanda angiogenezi inhibe eden proteinlerin baskılanmasıyla meydana gelir. Baş ve boyun kanserlerinde, bu bu tür angiogenik proteinler saptanmıştır ve bu tümörlerin gelişmesiyle ilgili angiogenesis için, sorumlu oldukları düşünülmektedir. Bu proteinlerin baskınlığına yol açan genetik değişiklikler, henüz saptanamamıştır; fakat diğer önemli onkogenler ve immunosuprese genler ile etkileşimleri içerdiği bir olasıdır.

Kanser hücrelerinin diğer önemli bir özelliği, replikatif yaşam sürelerinin uzamasıdır. Telomerler, kromozomların sonlarında bulunan ve kromozom stabilitesi için gerekli olan DNA protein kompleksleridir. Her başarılı hücre bölünmesi sonucu telomer kısalmasına bağlı olarak normal hücreler sınırlı, sonlu bir yaşam süresine sahiptir. Telomer kısalması kritik noktaya ulaştığında, kromozom ve sonuç olarak hücrede yıkımlar görülür. Kanser hücreleri, genellikle telomer uzunluğunu ve kromozomun bütünlüğünü koruyabilmek için bir mekanizma geliştirmiştir ve böylelikle uzun süreli yaşayabilme yeteneğindedir. Bu özellik normal matür hücrelerde bulunmayan, fakat kanser hücrelerinde varolan intranükleer bir enzim olan, telomeraz'ın üretimiyle ilgilidir. Çoğu baş ve boyun karsinomaları, telomeraz aktivitesine sahiptir. Bu enzimin yeni anlatımı, neoplastik hücreye uzun yaşam sağladığıdır.

TP53 Genin Karsinogenezisdeki Fonksiyonu

Karsinojenlerin veya hipoksinin neden olduğu DNA hasarında, normal hücrede bulunan TP53 geni aktifleşir ve hasarlı DNA molekülüne bağlanır. Hasarlı genlerde mevcut hasarı onarmaya çalışır ve yeni kopyalamaları düzenler. Bu işlem aşağıdaki şekillerden biriyle sonuçlanır.

1- TP53 geni, hücre döngüsünü G_1 fazında durmasına neden olur. Bu durma zamanında onarım başarıyla sağlanır. Mutasyonu onarılmış normal hücreler oluşur.

2- Bu G_1 fazındaki durma süresindeki onarım, başarısız olur. Onarılamamış hücre, apoptozis ile ölüme gideceğinden hücre yok olur.

3- Bu bölümde apoptozis geni (TP53) harekete geçirilerek, doğrudan apoptozis sağlanarak, hücre yok edilir.

TP53 geni mutasyonlu hücre veya TP53 geni kayıplı hücrelerde DNA hasarı meydana getirilirse, haliyle TP53 gen aktivasyonu söz konusu olamaz. Böyle durumda hücre döngüsünün durmaması ve DNA onarımının yapılamaması söz konusudur. Sonuçta mutasyona uğramış (mutant) hücreler ortaya çıkar. Yeni ek mutasyonlar meydana gelir. Bunlar çoğalır, birikir ve hücre artımı yanısıra, malign transformasyonlar oluşur (tablo1 ; Kumar'dan düzenleme).

Tablo 1:

Karsinojenler- Mutajenler
(DNA hasarına neden olur)

TP53 geni normal hücre	TP53 geni mutasyonlu hücre veya TP53 geni kayıplı hücre
DNA hasarı veya Hipoksi	DNA hasarı
TP53 aktive olur	TP53 aktive olmaz
DNA molekülüne bağlanır	- hücre döngüsü durmaz - DNA onarımı yapılamaz
etkilenen genlerde yeni kopyalamalar yapar (1) (2) (3) (1)- Hücre döngüsü durur, başarılı onarım, yeni normal hücreler oluşur (2)- Başarısız onarım, apoptozis ile hücre ölümü gerçekleşir (3)- Doğrudan- doğruya apoptozis geni ile hücre ölümü gerçekleşir	mutant hücreler oluşur ek mutasyonlar oluşur hücre artımı MALİGN TÜMÖR

KARSİNOJENİK FAKTÖRLER

KİMYASAL KARSİNOJENLER

Londralı cerrah Sir Percivall Pott'un (1775), baca temizleyicilerinde kronik olarak kurumla temas etmeleri nedeniyle skrotal deri kanseri oluştuğunu bildirmesinden 200 yıldan fazla bir zaman geçmiştir. Bu olay, insanda kimyasal karsinojenlerin etkilerini gösteren ilk tarihi bulgudur. O yıllarda, bu gözlemin ışığı altında Danimarkalı Baca Temizleyicileri Derneği, kendi üyelerine her gün yıkanma kuralını getirmiştir. Hiçbir halk sağlığı uygulaması, kanser oluşmasını kontrol altına almada, bu denli etkili olmamıştır. Ancak bu konudaki araştırmalar, Yamagiwa ve Ichikawa'nın 1915 yılında ilk deneysel tümörü oluşturması ile hız kazanmıştır. Tavşan kulağına sürekli kömür katranı uygulayarak, kanser oluşturmuşlardır.

Zamanımıza kadar yüzlerce kimyasal maddenin, hayvan deneyleri yapılarak karsinojenik olduğu ortaya çıkarılmıştır. Kimyasal karsinojenler için, şu gözlemler ortaya çıkarıldı.

-- Bunlar oldukça farklı yapılardadır ve hem doğal hem de sentetik ürünler şeklinde bulunur.

-- Neoplazinin oluşumunda inisiyasyon (başlatıcı) ve promosyon (arttırıcı) olmak üzere en az iki safha vardır. İnisiyatörler mutajeniktir; DNA yapısında değişikliklere neden olarak kanseri başlatır. Promotorlar hücre proliferasyon stimülatörüdür ve karsinojenik proçesi hızlandırır. Promotorların kendileri karsinojenik değildir ve kanseri başlatmaz, ancak bir inisiyatörün varlığında oluşan kanseri hızlandırır.

-- Onkojenik virus, radyasyon ve birçok kimyasal karsinojenlerden biri, diğer bir karsinojenik ajanla beraber ortaklaşa hareket ederse; örneğin, önceden radyant enerji görmüş hücreler, karşılaşacakları kimyasal karsinojenlerden veya onkojenik viruslardan daha kolay etkilenir. Böylelikle "kokarsinogenezis" (ortaklaşa karsinogenezis) teriminden söz edilir.

-- Kimyasal karsinojenlerden bazıları karsinojeniteyi harekete geçirmek için, direkt reaksiyona girer. Kimyasal transformasyon (değişim) gerekmez; fakat karsinojenlerin birçoğu indirekt (dolaylı) reaksiyona girerek metabolik dönüşümden sonra, aktif olur. Bu tür ajanlara, metabolik dönüşümden sonra aktif olanlara **prokarsinojenler** denir ve bunlar, ultimate karsinojenler "yüksek karsinojenler" olarak adlandırılır.

Direkt Etkili Karsinojenler

Bu gruptaki karsinojenlerin etkili şekle gelmeleri için, metabolik değişime uğramalarına gerek yoktur. Bunlar direkt reaksiyona giren karsinojenlerdir. Kimyasal değişime uğramadan etkisini yapar. Bunlar zayıf karsinojenlerdir; bu gurup, kanser tedavisinde veya immunosupresanlar olarak kullanılan pekçok ilaçı içerir. Örneğin, lösemi, lenfoma, Hodgkin hastalığı ve over kanserleri gibi, hastalıkların tedavisinde kullanılır. Bu kimyasalların nonneoplazik hastalıklarda da (romatoid artritis, Wegener granulomotozu**) tedavi amaçlı kullanımında, kanser (lösemi) oluşturma riski vardır.

* Etyolojisi bilinmeyen iltihabi bir durumdur. Tipik olarak üçlü bulgu vardır. (1)Üst ve alt solunum yollarında nekrotizan granulomalar, (2)akciğerdeki arter ve venlerde nekrotizan vaskülit ve (3)nekrotizan glomerülonefrit görülür.

Indirekt Etkili Karsinojenler (Prokarsinojenler)

Prokarsinojenlerin, ultimate karsinojenleri (yüksek- en ileri- güçlü karsinojenleri) oluşturması yani aktif olmaları için, mutlak metabolik değişime uğramalarına gerek vardır. Bunlar çok güçlü karsinojenlerdir. Örnek; *polisiklik aromatik hidrokarbonlar, heterosiklik aromatik aminler, afla - toksin* ve *nitrosaminler*dir.

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, fosil yakıtlarında mevcuttur. Kömür ve petrol katranından elde edilir. Polisiklik hidrokarbonların karsinojenik etkileri, daha önce de değindiğimiz gibi, Percival Pott tarafından iki asırı geçkin bir zaman önce, dikkati çekilmiştir. Önemli olanları, *benzantrasen* deriye sürüldüğünde deri kanseri yapar. Subkutanös enjekte edilirse, fibrosarkomalar oluşur. *Benzpiren, dibenzantrasen, dimetilbenzantrasen (DMBA)* ve *metilkolantren* diğer önemli bazı polisiklik hidrokarbon karsinojenlerdir. Bunlar önce kömür katranlarından elde edildi, sonradan sentetik olarak yapılmışdır. İlk kez 1930 da bir kaç ton katrandan, 1-2 mg benzpiren izole edilmiştir.

Polisiklik ajanlar, organik maddelerin yakılmaları esnasında da ortaya çıkar. Örneğin benzpiren ve nitros bileşikleri, sigara içilirken tütünün yanmasıyla ortaya çıkar. Bu ürünler, sigara içicilerde görülen akciğer kanserlerinin asıl nedeni olarak bilinir. Polisiklik hidrokarbonlar, etlerin ızgara ateşinde pişirilmesinde de karşımıza çıkar. Et kömürde pişirilirken, kömüre damlayan etteki yağın yanmasıyla oluşan polisiklik aromatik hidrokarbonlar, dumanla birlikte pişen etin içinde birikir. Izgara etteki risk bu nedenledir. Tütsülenmiş gıdalar, nitrosaminler yönünden zengindir. Bu nedenle mide kanseri riski bunlarda fazladır.

Indirekt etkili ajanların diğer bir grubunu **(heterosiklik) aromatik aminler** oluşturur. Bu grupta olan (a) beta naftilamin, lastik endüstrisinde ve boya sanayisinde kullanılan kimyasal maddedir. Bu kimyasala maruz kalan işçilerde mesane kanserleri görülmüştür. Aktif karsinojenik ajanlar, konjugasyon ile detoksifiye edilirken karaciğerde oluşturulur ve idrarla atılır. Bu şekilde mesane mukozası kanserleri oluşur. Diğer önemli aromatik amin (b) asetilamino florene dir. İnsektisit olarak pazarlanmaktadır. Naftilaminden farklı olarak tek organda değil, farklı organlarda karaciğer, akciğer, meme, mesane ve barsak kanserlerine neden olur. (c) Aromatik Azo Bileşikleri önemli boyalar olarak aromatik aminlerle çok yakinen ilişkilidir. Azo boyalarının bazıları gıda renklendiricileri olarak geliştirilmiştir. Örneğin tereyağ sarısı (dimetil aminoazobenzen), margarini daha canlı ve iştah açıçı göstermek için kullanılmıştır. Bunlar karaciğerde karsinojene çevrilerek, hepatosellüler karsinomalara neden olur.

Doğal kökenli karsinojenler: Aflatoksin B, doğal olarak oluşan çok önemli hepatik karsinojendir. Aflatoksin, prosedürüne uygun olarak depo edilmeyen tahıl ve kabuklu yiyeceklerde gelişen bazı aspergillus türleri tarafından üretilir. Bu besin türünü biraz fazlaca tüketen Afrika ve Uzak Doğu ülkelerinde, karaciğer kanserlerinin fazlalığı, dikkat çekicidir.

Kanserojen Etkisi Gösteren Bakteriyel Metabolitler: Bakteriler birçok kaynaktan karsinojenler üretebilir. Buna bir örnek, nitratlar ve nitritlerin varlığında, barsak mikroorganizmalarınca **nitrosaminler** üretilmesidir. Nitrosaminler, midenin asidik ortamında endogenöz olarak da oluşabilir. Yiyeceklerle alınan aminlerin nitritle etkileşiminden meydana gelir. Nitrosaminler lokal olarak midede veya emilimden sonra başka bölgelerde etki gösterebilir. Barsak mukozasında oluşturduğu hücre proliferasyonlarıyla, kolo-rektal kanserlerine neden olabilir. Aminler özellikle et ve balık gibi, bazı gıda maddelerinde doğal olarak bulunmaktadır. Atmosferdeki nitrojen(azot) dışında bu elementin en yaygın görülen şekli nitrattır (NO_3). Pek çok bakteri ile bazı mantar ve bitkiler bu nitratı, nitrite (NO_2) dönüştürebilmektedir. Nitratı nitrite dönüştüren enzim, aynı zamanda insan tükrüğünde de mevcuttur. Besin kaynaklı aminler, nitritlerle nitrozasyona uğrar. Bu nitritler; et- balık, domuz eti, peynir gibi, pekçok gıda maddesinde özel koruyucu katkı maddesi olarak eklenmektedir veya daha önce de belirttiğimiz gibi, bakteriyel etkilerle nitratlardan oluşmaktaydı. Bu gıda örneklerinde nitrosaminlerin az da olsa bulunmaları şaşırtıcı olmamalıdır. Buna karşın insanlarda henüz şu ana dek, nitrosaminlerle kesin olarak ilişkilendirilmiş bir hastalık belirlenmemiştir. Ancak nitrosaminler, çok ender karşılaşılabilecek olan bazı mantarlarla etki-

leşirse, ancak o zaman varlığı risk taşıyabilir. Özellikle özofagus kanserlerine neden olabilir. Nitrosaminlerle karşılaşan insanlarda meydana gelebilecek etkileri kesin olarak belirlemek mümkün değildir. Nitrat içeren sebzelerin buzdolabında saklanması, nitratı, nitrite dönüşümünü sağlayan enzimi inhibe etmektedir. Bu nedenle, Batı ülkelerinde mide karsinomu insidansında azalma görülmektedir. Nitroze bileşikleri sigara dumanında da bulunmaktaydı.

Diyet Faktörleri: Zamanımızda bazı besin şekillerinin karsinojenik veya mutajenik olduğu bilinmektedir. Buna karşın, bazı besinler de antikarsinojenler gibi rol oynar. Buna en güzel örnek iyi bilinen antioksidanlar olarak vitamin E, vitamin A (retinol), vitamin C (askorbik asit) ve glutathione verilebilir. Insan kanserlerinin %80' inin diyet ve güneş ışığı gibi, çevresel faktörlere bağlı olduğunu destekleyen bulgular da vardır. Bu nedenlere ek olarak yaşlanma ve bazı hastalıkları da ekleyebiliriz. Sivil toplum örgütleri ve hükümetlerce; tütün gibi, çok güçlü karsinojenler için bir önlem getirmesi beklenmediği gibi, çok zayıf karsinojenler olan kızartılmış yiyecekler, karabiber, kakao, kahve gibi bazıları için de, bir kısıtlama getireceğini beklememek gerekir.

Bir çeşit tatlandırıcı olan sakkarinin çok yüksek dozlarda verilmesiyle deney hayvanlarında kanser oluşabileceği söylenmiştir. İnsanlar üzerindeki bu risk, ciddi tartışmalıdır ve inandırıcılıktan uzaktır. En son olarak işyeri ve evlerdeki potansiyel karsinojenlerden olan vinil klorid, arsenik, krom, nikel, insektisidler, fungisidler (mantarları öldüren ilaç), ve asbestos (amyant)'u da akılda tutmak gerekir.

Sigara Içiciliği (Tütün Dumanı)

Çevre kirliliğine neden olanlardan birisi olan sigara içimi, hastalık oluşturma yönünden en önemli nedendir. Yapılan bir çalışmada düzenli sigara içen tüm içicilerden % 50 sinin, sigara ile ilişkili olan hastalıklardan öleceği var sayılmaktadır. Son zamanlarda adültlerde sigara kullanımı Amerikada % 43 den % 30 a düşmüştür. Bazı Avrupa ülkelerinde % 20- 25 dir. Bu oran ülkemizde % 65 dir. Benim kendi gözlemlerime göre bu oran, % 75 e kadar çıkmaktadır. Sigara içmenin zararlı etkileri, sigara bırakılınca etkilerinin gerilemesi ve pasif içiciliğin de (sigara içmeyenlerin sigara dumanını soluması) sağlığa zararlı olmasıyla ilgili kanıtlar vardır. Tütün dumanındaki potansiyel zararlı kimyasal maddelerin sayısı, inanılmayacak kadar (4000 civarı) çoktur. Bunlardan birkaçı aşağıdadır.

Tütün Dumanı İçeriğindeki Maddelerin Önemli Etkileri

Madde	Etkileri
Katran	Karsinojenik
Polisiklik hidrokarbonlar	Karsinojenik
Benzopren	Karsinojenik
Nitrosamine	Karsinojenik
Nikotin	Tümör promotoru; ganglionik uyarı ve depresyon
Fenol	Tümör promotoru ve iritatif
Formaldehit	Silialara toksik ve iritatif
Nitrojen oksitler	Silialara toksik ve iritatif
Karbon monoksit (CO)	Egzos gazı. Oksijen taşıma ve kullanımdaki yetersizlik
Radon	Radyasyon (Radyoaktif element)
Polonyum- 210	Radyasyon (Radyoaktif element)
Butan	Tüp gaz
Arsenik	Fare zehiri
Amonyak	Tuvalet temizleyicisi
Hidrojen siyanür	Gaz odaları zehiri
DDT	Böçek öldürücü

Sigara içiciliğinde karsinojenik etki; akciğer kanserine ek olarak ağız, dudak, farenks, larenks, özofagus, pankreas ve mesane gibi, pekçok organda karşımıza çıkar. Bunun yanında anfizem ve kronik bronşit gibi, akciğer hastalıkları yanısıra koroner arter hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar da sıklıkla görülür. Akciğer kanserlerinin en önemli nedeni sigara içimidir. Dumandaki ajanlar, trakeobronşial mukozaya direkt iritan etkiye sahiptir. İltihabi olaylara ve mukus üretiminde artıma (bronşit) neden olur. Hatta sigara içimi, akciğerde lökosit birikimine ve lokal elastaz üretiminde artışa neden olur. Buna bağlı olarak akciğer dokusunda hasar ve anfizem ortaya çıkar. Sigara dumanında bulunan maddelerden özellikle polisiklik hidrokarbon içeren katran, güçlü bir mutajendir ve kanser promotorudur. Bu nedenle akciğerde bronşial epitelden gelişen kanserlerin (bronkiojenik karsinoma) % 85- 95 i sigara kullanımıyla kesin bağlantılıdır.

Akciğer hastalıklarına ilaveten aterosklerozis ve onun başlıca komplikasyonu olan myokard infarktüsü ile sigara içiciliği arasında kuvvetli bir bağ vardır. Buna neden olan mekanizmalar, pekçok faktöre bağlıdır. Trombosit agregasyonunun artması ve gelişmiş olan akciğer hastalıklarına bağlı olarak, myokardın oksijen ihtiyacının yeterince karşılanamaması sayılabilir. Gebelikte sigara içilmesi; spontan abortuslara, düşük ağırlıklı doğumlara ve intrauterin gelişim eksikliklerine neden olabilir. Gebelikten önce sigara içimi bırakılırsa, yenidoğanın gelişimi ve ağırlığı normal olur.

RADYASYON KARSİNOGENESİS

Radyasyonun Tarihsel Gelişimi: X-ışınları 1895'de Alman fizikçi Wilhelm Conrad Roentgen tarafından keşfedilmiştir. Roentgen, Crooke tüpünden çıkan bu yeni ve niteliği bilinmeyen ışına, x-ışını adını vermiştir. X-ışınlarının bulunmasına paralel olarak Fransız bilim adamı Becquerel, doğada bulunan uranyum madeni üzerindeki gözlem ve araştırmaları sonucunda radyoaktiviteyi 1896 yılında tanımlamıştır. Radyoaktivitenin tanımlanmasından birkaç yıl sonra, Marie ve Pierre Curie uranyum madeninden polonyum (Marie Curie'nin anavatanının ismi verilerek), radyum ve diğer radyoaktif elementleri izole etmişlerdir. İyonizan radyasyonun biyolojik etkilerinin fark edilmesi ve hücre üzerinde öldürücü etkilerinin bulunması üzerine radyoterapi, başta kanser olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmış, kanserli bir hastada radyoterapiye bağlı kür ilk defa 1899'da rapor edilmiştir.

İyonizan Radyasyonun Etkileri

Hem endüstriyel ve hem de tıpta radyoaktif maddelerin kullanımının artmasıyla beraber radyasyonun verdiği zararlar büyük önem kazanmaya başlamıştır. İnsan vücudundaki etkileri lokal doku nekrozundan başlayıp, genetik hasarlara, kanser ve hücre ölümüne kadar uzanır. Bu akıl karıştırıcı etkilerinden dolayı iyonize radyasyon, korku ve şaşkınlık yaratmıştır. İyonizan radyasyon, iki kenarı keskin bir kılıç gibidir. Klinik tanıda çok önemli bulgular sağlar ve diğer yandan bazı tümörler için, tedavinin küratif modelini oluşturur. Aynı zamanda hücreler için, potent bir mutajendir, hasar vericidir. İyonizan radyasyonlar; elektromanyetik dalgalar (x-ışınları ve gamma ışınları) ve atom partikülleri (parçacıkları) şeklindedir. Atom partikülleri alfa ve beta partikülleri, protonlar, nötronlardır. Noniyonize radyasyon, güneş ışığındaki ultraviyole ışındır.

Elektromanyetik dalgalar doğada bulunduğu gibi, yapay olarak da elde edilir. Radyo dalgaları, mikrodalgalar, kızılötesi (enfraruj) ışınları, morötesi (ultraviyole) ışınları,[x] ışık, x-ışınları ve gamma ışınları birer elektromanyetik dalgalardır. Elektromanyetik dalgaların frekans ve dalga boyları birbirinden farklı, ancak hızları aynıdır. Boşluktaki hızları, ışık hızı kadardır. Elektromanyetik ışınların dalga boyları küçüldükçe, enerjileri artar ve biyolojik etkileri ortaya çıkar. En

[x] Ultraviyole; çok kısa ve enfraruj; çok uzun dalga boyuna sahip güneşin zararlı ışınlarıdır.

küçük dalga boyu x- ışınları ve gamma ışınlarında bulunur. Bu ışınların iyonizasyon yapma özellikleri vardır. X- ışınları özel ünitelerde üretilir, gamma ışınları radyoaktif kaynaklardan yayılır. Partiküler (korpüsküler) radyasyonlar ise, tanecik şeklinde belirli bir kütlesi olan atom parçası veya atom parçacıklarıdır. Bunlar; alfa (α), beta partikülleri (β), elektronlar (e^-), protonlar (p^+), nötronlar (n^0) ve bazılarıdır. Bu atom parçacıkları da içinden geçtikleri ortamda iyonizasyon yapar. Bir elektronun yörüngesinden koparılıp, fırlatılmasına **iyonizasyon** denir.

İyonizan radyasyonun tüm tipleri, hücre üzerindeki etkilerini, çarpıştığı atom ve moleküllerdeki elektronlarda yer değiştirmelere neden olarak yapar. Böylelikle iyonizasyona neden olur ve bir dizi zincirleme olayları başlatarak, geçici veya kalıcı hücre değişikliklerini oluşturur. Canlı hücrede en önemli hedef, DNA'dır. İyonizan radyasyon, özellikle kromozom üzerindeki DNA moleküllerinde hasarlar oluşarak kromozomlarda kopma- kırılma gibi, çeşitli hasarlar ve gen mutasyonları ortaya çıkarır. DNA'ya direkt hasar verebilir. DNA hasarı indirekt yolla da olur. Bunda suyun iyonizasyonu ile oluşan serbest radikallerin verdiği DNA hasarı söz konusudur. Radyant enerji, moleküler oksijenle reaksiyona girebilir ve hücre komponentleri ile etkileşen, serbest radikallerin oluşumuna neden olabilir. Bunlar atom ve moleküllerle etkileşerek (reaksiyona girerek) hücre hasarına neden olur. Hasar gören hücrelerin bir kısmı hasarı tamir ederek yaşamına devam eder. Diğer bir kısmı da hasarı tamir edemediğinden ölür ve bir bölümü de kanser hücresine dönüşür.

Kaynağı her ne olursa olsun (güneşin ultraviyole ışınları, x-ışınları, nükleer füzyon) radyasyon, bilinen önemli bir karsinojendir. Radyasyon kanserine ait veriler oldukça boldur, bunlar için yalnızca birkaç örnek vermek yeterli olacaktır. Güneş ışınlarından kaynaklanan doğal ultraviyole ışınların, el ve yüzde önce **aktinik (solar) keratosis**[x] geliştirdiği, daha sonra deri kanserlerine (skuamoz hücreli karsinoma, bazal hücreli karsinoma ve daha az olarak melanoma) neden olabileceği bilinir. Çiftçi, denizci gibi, yaşantılarının büyük bir kısmı güneş altında geçen kimselerde (güneş ışığı gören alt dudak ve deri bölgelerinde) kanserlerin sık görülmesi, güneş ışığının karsinojenik etkisini anlatır.

Rontgen ışınlarının gelişiminde öncelik eden ilk radyologların pek çoğunda el ve kollarında deri kanserleri ortaya çıkmıştır. Radyasyon kanserine ait ilk vaka bildirimi, 1902 yılında bir Alman doktor tarafından yayınlanmıştır. X- ışınının keşfinden (1895) birkaç yıl sonra ortaya çıkan bu olayda hasta 33 yaşında bir rontgen teknisyeniydi. Sağ el sırtında kanser gelişmişti. Rontgen ışınlarının biyolojik etkileri, x- ışının keşfinden hemen bir yıl sonra (1896), ağır deri reaksiyonları olarak rapor edilmiştir.

Radyoaktif element madencilerinde (örn. uranyum ocaklarında çalışan işçiler) akciğer kanserlerinin sıklığında 10 misli fazla görüldüğü gözlenmiştir. Hiroshima ve Nagasaki`ye atılan atom bombası sonrası, ortalama 7 yıl sonra lösemi artımında patlamalar olmuştur. On yıllar sonra; tükrük bezi, tiroid, meme, barsak ve akciğer kanserleri görülmüştür. Chernobyl`deki (Ukrayna) nükleer santral kazası, çevre bölgelerde yüksek kanser riski taşımaktadır. Hatta terapötik (tedavi amaçlı) ışınlamanın bile, karsinojenik olduğu belgelenmiştir. Ağız kanserleri için uygulanan ışın, çene kemiği osteosarkomlarının oluşmasına neden olmuştur. Baş- boyun bölgesine radyasyon uygulanan çocuklarda, tiroid kanserleri gelişmiştir. Aynı zamanda tükrük salgılığı tümörlerinin (tedavi amaçlı kontroller için çok yoğun kullanılırsa) oluşumuna da neden olduğu düşünülür. Ayrıca rontgen ışınlarının karsinojenik olduğu pekçok çalışmayla deneysel olarak da kanıtlanmıştır. Amerikanın Irak istilasında kullandığı uranyumdan zengin güçlü bombaların oluşturduğu radyasyon, anomalili bebeklere, ölü doğumlara neden olduğu bugünlerde görülmeğe başlamıştır. Yakın gelecekte, Irakta kanser vakalarının artacağına hiç şüphe yoktur.

Iyonizan radyasyonun mutajenik etkisi çok iyi bilinmektedir. Işıma enerjisi kromozom kırılmasına, translokasyonlara ve nokta mutasyonlarına neden olur. Sonuç olarak radyasyonun güçlü bir biçimde onkojenik olduğu çok açıktır.

[x]Dudakta oluşan şekline, aktinik (solar) şelitis adı verilir.

VİRAL ONKOGENEZİS

Kansere neden olma yeteneğine sahip viruslara "onkogenik viruslar" adı verilir. Tümör oluşturan viruslar, insanları da kapsayan çoğu hayvan örneklerinde gösterilmiştir. İnsanlarda birkaç tane DNA virusu onkojeniktir; fakat insanlar için, yalnızca bir tane RNA virus, bu potansiyele sahiptir. Bu virusların hepsi, olağan olarak hücre DNA'larına integre olma yeteneğindedir. Bu etkisiyle hücreyi, tümör hücresi şekline transforme edebilir. Özet olarak şu şekilde söyleyebiliriz. Virusun DNA zinciri, hücre kromozomuna girerek mutasyona ve bu işlem de kansere neden olur. İşlevsel yönden konuşursak, viruslar genetik materyali bloke eder. Viruslar hücre içine girdikten sonra, genetik şifreyi değiştirebilir, böylece hücre bütünüyle tüm değişir. Neoplastik değişme; konakçının hücresel gen sistemi içine giren virusdan ortaya çıkan yeni genetik şifrenin bütünleşmesiyle ilgilidir. Hücre içine giren viral genler, belki de viral onkogenlerin kendileri olabilir. Bu olay kontrol edilemeyen proliferasyonu anlatır veya hücre siklusunu regüle eden bazı genlerin baskılayıcıları veya diğer bazılarının da aktivatörleri olabilir.

Onkojenik DNA Virusları:

İnsan Papilloma Virus (HPV): Yaklaşık 200 kadar genetik olarak birbirinden farklı HPV tanımlanmıştır. Bu virusun bazı tipleri (1, 2, 4 ve 7) insanlardaki benign skuamoz hücreli papillomaların (verruka vulgaris- siğil) kesin nedenidir. Aynı zamanda HPV`lar genital kondilomalara neden olabildiği gibi, birçok kanserin özellikle serviks ve ano- genital bölge skuamoz hücreli karsinomaların gelişmesine neden olabileceği düşüncesi vardır. Ağız kanserleri için de bu olasılık konuşulur.

Epstein- Barr Virusu (EBV): Dört çeşit insan tümörü patogenezinde, EBV`u söz konusudur. Burkitt lenfoma, B hücreli lenfoma, Hodgkin hastalığı ve nazofarenks karsinomu. Burkitt lenfoma; B lenfositlerinin bir tümörüdür. Afrikanın bazı bölgelerinde endemik, diğer bölgelerde sporadik olarak bulunur. Endemik görülen bölgelerde, hastaların tümünde tümör hücreleri EBV genomu taşır. EBV'u, B hücrelerinde kuvvetli bir tropizm gösterir. B hücrelerini enfekte ederek, bunların prolifere olmalarına neden olur.

Hepatit B Virusu (HBV): Epidemiyolojik delillere göre, kronik HBV ile hepatosellüler karsinoma arasındaki bağın kuvvetli olmasına rağmen, yine de tümör oluşumunda virusun rolü pek açık değildir. HBV, kronik karaciğer hasarı ve buna bağlı rejenerasyonu başlatır. Çevre etkilerin katılımıyla karaciğer hücrelerinin mutasyonuna neden olarak, maligniteye zemin hazırlar. Hepatit C virus (HCV) ile hepatosellüler karsinoma arasında daha kuvvetli bir bağ vardır.

Herpes Simpleks Virus Tip II (HSV -tip II): HSV -tip II özellikle genital mukozada lezyonlar yapar (genital herpes). Bu virusun olası karsinojenik potansiyeli var olduğu düşünülmektedir. Serviks- uterus karsinomu ile HSV –tip II enfeksiyonu arasındaki bağlantıyı gösteren kayıt edilmiş deliller vardır. Çoğu delil, HSV antikor titresi ile ilgilidir.

Human Herpesvirus- 8 (HHV- 8): Kaposi sarkoma etyolojisi ile yakın ilişkili ajandır. *Kaposi sarkoma herpesvirus (KSHV)* olarak da adlandırılır. HIV hastalarında fazlaca görülen Kaposi sarkoma; vasküler endotelyal bir tümördür. Multifokal vasküler tümör nodülleri gelişimiyle karakterlidir. AIDS hastalarında çok rastlanılan bu neoplazm HIV (human immunodeficiency virus) enfeksiyonu olmayanlarda da görülebilir.

Onkojenik RNA Virusları:

Insan T- Hücreli Lösemi Virusu- Tip I: HTLV-1, T hücreli lösemi veya lenfoma ile birlikte görülen bir virus tipidir. Genelde sporadik olarak bulunur.

Helikobakter Pilori

Viral onkogenezler yanında mikrobik onkogenez olarak H. Pylori'ye bu bölümde kısaca değineceğiz. Önceleri peptik ülserin nedeni olarak suçlanan *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, şimdi gastrik karsinoma (mide adenokarsinomu) ve gastrik lenfoma'nın (midede B hücreli lenfoma) nedeni olarak suçlanmaktadır. H. pilori; invaziv olmayan, spor oluşturmayan, S şeklinde bir basildir. Doku zedelenmesine neden olarak peptik ülserlere yol açar.

ORGAN ve DOKULARDA GÖRÜLEN TÜMÖRLER

EPİTELYAL KÖKENLİ BENİGN ve MALİGN TÜMÖRLER

Köken Doku	Köken Hücre	Benign	Malign
Örtücü Epitel	skuamoz hücre	**papilloma**	**skuamoz hücreli karsinoma** **verrüköz karsinoma**
Örtücü Epitel	bazal hücre	……	**bazal hücreli karsinoma**
Salgılık Epiteli (Duktus ve Gland Epiteli)	kanal, salgılık hücresi	**adenoma**	**adenokarsinoma**

SKUAMOZ HÜCRELİ PAPİLLOMA

Papilloma, yassı (skuamoz) epitelden kökenli, küçük ekzofitik, saplı veya sapsız benign bir tümördür. Bu tip tümörler pekçok papiller projeksiyonlar gösterir. Beyaz renkte veya normal mukoza renginde olabilir. Bunlar genelde karnabahar görünümündedir. Çoğunlukla yumuşak damak veya dil lokalizasyonludur. Herhangi bir yaşta ve her iki cinste de görülebilir. Mikroskopik normal çok katlı yassı epitel ile döşeli birçok parmağımsı veya papiller projeksiyonlar şeklinde görülür. Bu epitel çıkıntılar bol damarlı ince bir bağ doku gövdesiyle desteklenir. Papillomanın tedavisi cerrahi eksizyondur. Bu büyüme tabandan çıkarılırsa nüksetmez. Verruka vulgaris (siğil); virütik kökenlidir, klinik olarak papilloma benzer diğer bir benign oral lezyondur. Bir diğeri kondiloma akuminatumdur (veneryal siğil). Genital bölge lokalizasyonludur. Bu lezyonların oluşumundan human papilloma virus tipleri sorumludur. Bunlarda özel boyalarla mikroskopik incelemede viral partiküller gösterilebilir.

PREMALİGN LEZYONLAR

İdiyopatik Lökoplazi: Lökoplazi klinik bir terimdir ve özel bir histolojik görünümü tarif etmez, sadece oral mukozada bir beyaz plağı, beyaz yamayı işaret eder. Bu plak üzeri sürtülerek çıkartılamaz, klinik olarak herhangi bir hastalığı karakterize etmez. Klinikle mikroskopik yapı arasında, hücresel atipinin veya displazinin olup- olmaması yönünden herhangi bir ilişki ve bağlantı kurulamaz. Çoğu lökoplazik olgularda tütün kullanımı etyolojik bir faktör olarak ortaya çıkar. Buna ek olarak yoğun alkol alımı, kronik iritasyon, kandida albikans enfeksiyonu yanısıra beslenme bozuklukları ve hatta demir eksikliği anemisi de sayılabilir. Hiç şüphe yoktur ki, bazı lökoplazilerden skuamoz hücreli karsinomalar gelişir. Bu malignleşme oranları, coğrafik farklılıklara bağlı olarak, tütün kullanım alışkanlıklarına bağlı olarak da farklı sonuçlar verebilir. Lökoplazilerdeki malign transformasyon, araştırmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Elde edilen bulgular; % 1- 17 ile % 5- 25 gibi değişen oranlardadır, ortalama % 5 kabul edilir. Lökoplazinin anatomik lokalizasyonu da bu değişiklikte rol oynar. Alt dudak ve dil lateralindeki lökoplazi, nisbeten yüksek bir oranla neoplazik değişim gösterir. Lökoplazinin en sık görüldüğü bölge, mandibular mukoza ve bukkal mukozadır. Bu iki bölge, hemen neredeyse tüm ağızıçi lökoplazilerinin yarısını oluşturur; fakat bu bölgelerde, malign değişme daha azdır.

Lökoplaziler orta ve ileri yaşlarda, özellikle 40 yaş üzerinde görülür. Lise öğrencilerinin de yoğun sigara içme alışkanlığı nedeniyle, bu yaş son yıllarda genç popülasyona doğru inme eğilimindedir. Hatta kadınlarda sigara içiciliği de arttığı için, kadınlardaki lökoplazi sıklığı da artmaktadır. Lökoplazideki histopatolojik değişiklikler; hiperkeratozisden, akantozis, displazi, karsinoma in situ ve invaziv skuamoz hücreli karsinoma kadar yayılan bir yelpaze gösterir. Bunların mikroskopik özelliklerinden bahsedelim.

***Hiperkeratozis*:** Normal oral epitelin yüzeyinde belirli miktarlarda normal keratin (ortokeratin) bulunmaktadır. Bu keratin, diş fırçalama ve mastikasyon gibi, friksiyonel iritasyonlara bağlı olarak bölgeden bölgeye değişmektedir. Belirli bölgelerdeki ortokeratin veya stratum korneumun kalınlığındaki anormal artışa, hiperortokeratozis (hiperkeratozis) adı verilir.

***Hiperparakeratozis*:** Parakeratin, keratin tabakalarındaki nükleusların veya nükleer artıkların varlığıyla ortokeratinden ayrılır. Oral kavitenin bazı bölgelerinde rastlanması normal bir bulgudur. Görülmesi gerekmeyen bölgelerde görülmesi ve parakeratin tabakasının kalınlaşması, hiperparakeratozis olduğunu gösterir.

***Akantozis*:** Spinös tabakanın (stratum spinosum) kalınlığı, oral kavitenin çeşitli bölgelerine göre değişir. Bu nedenle belli bir kalınlık bazı bölgeler için normal, diğer bazı bölgeler için anormal olabilir. Akantozis terimi, belli bir bölgedeki skuamoz (spinal) tabakanın anormal kalınlaşmasını açıklar. Akantozise, rete peglerin uzaması, epitelin kalınlaşması, küntleşmesi ve birbirleriyle kaynaşması veya yalnızca uzaması eşlik eder. Akantozis, hiperkeratozis veya hiperparakeratozisle beraber bulunabilir. Bazı durumlarda da yalnızca akantozis oluşabilir.

Epitelyal Displazi: Kelime olarak "bozuk gelişme" anlamındadır. Gerçi bu terimin yaygın kullanıldığı anlam, özellikle epitelyal hücrelerde proliferasyona uğrama ve atipik sitolojik değişiklikler göstermesidir. Atipik sitolojik değişikliklerden amaç, hücrelerde büyüklük ve şekil değişikliklerine ek olarak nüvelerde de şekil, hacım ve boyanma farklarının bulunmasıdır. Epitelyal displazi terimi, bir epitel hücresinin diğer bir epitel hücresiyle olan oryantasyon (birbiriyle olan uyum) kaybını, yani hücrelerdeki yapısal düzenin bozulması yanısıra, birbirine benzerliklerinin yitirilmesini de anlatır.

Normal örtücü epitelde mitoz, yalnızca bazal tabakada görülürken, displazik epitelde her katta mitozlara rastlanır. Mitozun varlığı, artmış proliferatif aktiviteyi gösterir. Gerçi mitozun sayıca artması, kanserin belirtisi yani işareti olabilir. Displastik değişiklikler, sigara tiryakilerinin solunum yolundaki metaplastik skuamoz epitelde çok sık görülür. Daha çok solunum yolu ve serviks epitelinde rastlayabildiğimiz bu tip displazi, "KANSER" prekürsörü (öncüsü- habercisi) olarak kabul edilir. Displastik değişiklikler, kanserli bir alan çevresindeki epitelde de görülür. Her displazi, mutlak kansere dönüşecek de değildir ama bir risk taşır. Epitelin tüm katlarını tut-

mayan ılımlı değişiklikler reversibl olabilir ve irite edici etkenlerin ortadan kaldırılmasıyla epitel normale dönebilir.

Displazi; genel yapıdaki bir bozukluğu, atipik terimi ise; tek hücre yapısındaki anormal hücre özelliklerini anlatır. Epitelyal displazinin spesifik mikroskopik özellikleri olarak ilk şunlar akla gelir. (**1**)Sayıca artmış ve anormal şekilde mitozlar, (**2**)skuamoz tabakada tek hücre veya grup hücrelerde keratinizasyon (epitel inci formasyonu-glob korne), (**3**)hücresel pleomorfizm, (**4**)nükleer (nüve) hiperkromatizm, (**5**)değişmiş nükleer/sitoplazma oranı (normal hücrede 1/4, 1/6 iken, 1/1 olmuştur), (**6**)nukleolusların (nüveciklerin) belirginleşmesi ve (**7**)bazal tabaka hiperplazisi. Bütün bu özellikleri gösteren displazi, hafiften- şiddetliye kadar değişebilir. Şiddetli displazinin bir ileriki devresi "karsinoma in situ" dur. Bu nedenle tek tedavi şekli, cerrahi ekzisyondur. Şiddetli bir epitelyal displazi ile karsinoma in situ arasında, bazen kesin bir ayırım yapılamaz. Karsinoma in situ, kanserin preinvaziv safhasıdır. Esas da bu, henüz invazyon yapmamış epitel tabakası içindeki karsinomadır. Diğer bir anlatımla, epitel içindeki kanserdir (intraepitelyal karsinoma). Burada bazal tabaka hücreleri normal görünümdedir ve devamlılığını korumaktadır. Epitel altı dokuya yani stromaya bir invazyon yoktur. İnvazyon olduğu an, o zaten bir karsinomadır.

Eritroplazi: Eritroplazi, oral mukozada düz veya pürtüklü kırmızı renkte yamalar için kullanılır. Eğer bir lezyon karışık olarak kırmızı ve beyaz alanlar gösteriyorsa, eritroplaziden çok, "benekli lökoplazi" olarak adlandırılır. Eritroplazi, lökoplaziye oranla çok az görülür. Eritroplazilerin mikroskopik incelemesinde, % 90'ın skuamoz hücreli karsinoma, karsinoma in situ veya şiddetli epitelyal displazi olduğu saptanmıştır. Şu da unutulmamalıdır ki, skuamoz hücreli karsinomun en önemli klinik görüntüsü eritematöz plaklardır.

SKUAMOZ HÜCRELİ KARSİNOMA

Skuamoz hücreli karsinoma (epidemoid karsinoma), skuamoz (yassı) epitelin malign bir tümörüdür. Oral kavitenin en çok görülen malignitesidir. Bitişik dokuya infiltre olabildiği gibi, uzak organ metastazları da yapar. Boyundaki lenf dokularına, akciğere, karaciğere yayılabilir. Klinik olarak genelde ekzofitik ve ülsere sert bir kitledir. Erken safhada; eritematöz plaka şeklinde (eritroplazi) veya beyaz bir plaka (lökoplazi) şeklinde ve hatta eritematöz ve beyaz alanların karışımını gösterebilir. Bu karsinoma çevreye infiltre olur ve kemiği de haraplayabilir.

Skuamoz hücreli karsinomaların büyük bir çoğunluğu, kırk üzeri yaşlarda ve erkeklerde daha sık görülmekle beraber, son 30 yılda kadınlarda görülme sayısı çok artmıştır. Hastalığın ortaya çıkmasında pekçok risk faktörü olmakla beraber, en önemlisi tütündür. Pipo, puro ve sigara içimi, tütünü çiğneme veya buruna çekme bunun örneklerini oluşturur. Alkol tüketimi de kronik iritan olması nedeniyle risk faktörü olarak düşünülebilir.

Skuamoz hücreli karsinoma oral kavitenin her yerinde görülürse de, özellikle ağız tabanı ve dil laterali favori bölgelerdir. Daha sonra, yumuşak damak ve tonsiller bölge ile retromolar bölge sayılır. Yanak mukozası en az rastlanlan bölgedir. Skuamoz hücreli karsinoma dudağın vermilion kenarında ve yüz derisinde de sık görülür. Bu lokalizasyonda daha çok güneş ışını, söz konusudur. Tüm kanser vakaları içinde oral ve orofarengeal bölgede skuamoz hücreli karsinomaların görülme sıklığı erkeklerde % 3, kadınlarda ise % 2'sini oluşturur. Günümüzde erkek ve kadında görülme oranı ikiye birdir. Daha önceleri bu oran, üçe bir idi. Orandaki bu değişme, sigara içen kadın sayısında artış ve kadınların daha uzun yaşam sürelerine bağlanır. Oral ve orofarengeal kanserlere bağlı ölüm oranları, yaklaşık erkeklerde % 2, kadınlarda ise % 1'i oluşturur.

Hindistan ve diğer bazı Asya ülkelerinde oral kanserler, maligniteler içinde en yaygın görülen tipini ve ayrıca tüm kanser vakaları içinde %50'den fazlasını oluşturur. Bu bulgu, dumansız tütün ürünlerinin yoğun kullanım alışkanlığına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu bölgelerde özel yapılmış tütün karışımı, uzun süre bukkal vestibulde tutulur.

Etiyoloji: Oral kanserlerin etyolojisinde tüm faktörler içinde, tütünün çok önemli bir katkısı olduğu düşünülür. Tütün kullanımının tüm şekillerinde, oral kanser oluşumuyla ilgili kuvvetli bir

bağ vardır. Sigara içiçilere oranla, puro ve pipo içenlerin, kansere yakalanma riskleri çok daha fazladır. Hindistan ve bazı Güney Amerika ülkelerinde olduğu gibi, sigaranın yanan tarafını ağız içine alma alışkanlığı olanlarda, oral kanser riski hayli yüksektir. Ağıziçi tüm bölgelerde artan kanser oluşma riskine ek olarak, pipo içenlerin alt dudakları, skuamoz hücreli karsinomalar için özel bir eğilime sahiptir. Dumansız tütünün kronik kullanımı, ister koklama şeklinde ister çiğneme şeklinde olsun, risk seviyesi düşük olmasına rağmen, oral kanser riskini artırdığına inanılır. Düşük ağız kanser riski nedeniyle, bazıları dumansız tütünü sigaraya karşı bir alternatif olabileceğini düşünmüşlerdir. Dumansız tütünü kullananlar, ayrıca sigara ve alkol de kullanırlar ve bu nedenle oral kanserlerin oluşma riski artmaktadır. Bütün bunlara rağmen, sigarayı bırakmayı deneme en iyi bir yoldur.

Alkol, tek başına karsinojen olduğuna inanılmasa da, varlığı oral kanserlerin riskini arttırır. Alkolü tek başına karsinojenik faktör olarak belirlemek güçtür; çünki çoğu ağız kanserli hastalar, alkol ve tütünü beraberce kullanma alışkanlığına sahiptir. Gerçi en son yapılan epidemiyolojik araştırmalar, alkol tek olarak kullanıldığında da oral kanserlerin riskini artırabileceği yönündedir. Alkolün etkisi, mukozayı irite edebilme yeteneğine ve karsinojenler için, çözücü olarak rol oynamasına bağlanabilir. Alkollü içeceklerin içeriği ve katkı maddelerinin varlığı nedeniyle, karsinojenik etkilerinin olduğu düşünülmektedir.

Oral kanserlerde bazı mikroorganizmaların önemli katkıları olur. Kandida albikans intrasellüler bir parazittir. C. albikans olası kozatif ajan olarak düşünülmektedir; çünki bir karsinojen olan N-nitrosobenzylmethylamine üretme potansiyeli vardır. Kronik kandidial enfeksiyon, epitelyal hiperplaziyi indüke eder ve hiperplastik doku yanıtıyla karakterizedir. Çoğunlukla epitelyal displazi ile beraberdir. Kanser geliştiği rapor edilmiş bazı *kronik hiperplastik kandidiasis* (*kronik kandidosis*) olguları vardır. Bunlar ağız mukozasında, klinik görünümleriyle benekli lökoplaziyi andırır. Bu nedenle, *kandidial lökoplazi* olarak da adlandırılır.

Çalışmalar, virusların onkojenik potansiyellerinin olduğunu göstermektedir. Bazı deliller, oral skuamoz hücreli karsinomada insan papillomavirus (HPV) bazı tiplerinin, özellikle subtipleri 16 ve 18 in varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle oral kanserlerde bu virusların olası rolleri önem kazanmaktadır; fakat henüz tam aydınlanmış değildir. Normal mukozada da virusa ait bulgular bulunmaktadır. Viruslarla olan bu ilişki, orofarengeal skuamoz hücreli karsinomalar için, daha kuvvetlidir; çünki bu bölgedeki tümörlerin %50'den fazlasında HPV içeren delillerin varlığı onaylanmıştır. Ebstein- Barr virusunun Burkitt lenfoma, nasofarengeal karsinoma, B hücreli lenfoma, Hodgkin hastalığı ile bağlantısı vardır; fakat oral kanserler ile yoktur. Verrüköz karsinoma da HPV enfeksiyonları ile ilişkisi olabilen bir lezyon olarak belirlenmiştir. HPV un karsinogenesisdeki etki mekanizması, p53 ün inhibisyonuna neden olarak hücre siklusunu hızlandırır ve bu da DNA onarımını önler.

Ultraviyole ışınları, bir karsinojen ajan olarak bilinir. Bu güneş ışını deride görülen bazal hücreli karsinomalar ve skuamoz hücreli karsinomalar ile dudakta görülen skuamoz hücreli karsinomaların gelişmesinde etken bir faktördür. Güneş ışınlarının kümülatif dozu ve doğal pigmentasyonun koruma miktarı, bu kanserlerin gelişmesinde büyük önem taşır. Solaryum etkisi, güneş ışını hasarıyla aynı etkiyi gösterir. Erken yaşlanma, kırışıklık, lekelenmeler ve deri kanserlerine neden olur.

İmmun sistem zayıflığı, oral kanser riskini arttırır. Bu artmış risk, iyatrojenik olarak immun sistemi baskılanmış, kemik iliği ve böbrek transplant hastalarında belgelenmiştir. Tüm vücut radyasyonları ve yüksek dozda kemoterapiler; kemik iliği transplantasyonlu hastaları, yaşamboyu solid tipte çeşitli tümörlerin veya lenfoid malignitelerin gelişme riskiyle karşı-karşıya bırakmaktadır. Ayrıca tanımlandığından beri, AIDS'in de oral kanserler için predispozan olduğu söylenmektedir; fakat konu ile ilgili kanıtlar yetersizdir.

Kronik iritasyon oral kanserler için, başlatıcı olma yerine modifiye edici olarak kabul edilir. Kötü oturan protezler, dolgu kırıkları ve diğer sürtünmeye bağlı kronik iritasyonların oluşturduğu mekaniksel travmaların, oral kanserlerin oluşmasında etkileri yoktur. Eğer başka bir nedenle

kanser başlamışsa, bu faktörler süreci hızlandırır. Hatta kötü ağız hijyeninin, modifiye edici bir etkiye sahip olduğu kabul edilir. Bu tür hastalar genelde sigara tiryakiliği ve alkol alışkanlığı gibi, ağız kanserleri için, diğer önemli risk faktörlerine de sahiptir.

Mikroskopik özellik, tümör hücrelerinin epitel bazal membranını aşarak alttaki bağ dokusuna invazyonu şeklindedir. Atipik skuamoz hücreler invaziv kordonlar ve adalar şeklindedir. İyi diferansiye tümörde, yassı epitel hücrelerinin özellikleri kolaylıkla seçilir. Keratin formasyonu bunlardan biridir, yer- yer bazı hücrelerde görülür, keratin incileri olarak adlandırılır. Neoplazik hücre normal hücre değildir, atipik hücre olarak yorumlanır. Nüve hiperkromatiktir. Pekçok mitoz vardır, özellikle bunlar anormal mitozlardır. Hücreler arasında büyüklük farkları barizdir. Keratositlerde (skuamoz hücre) intersellüler (hücrelerarası) köprücükler denilen, hücreden hücreye bağlantılar yapan hücre iplikcikleri (desmosomlar), diferansiyasyonun başka bir belirtisidir.

Oral Bölgedeki Skuamoz Hücreli Karsinomaların Bölgesel Özellikleri:

***Dudak Karsinomu*:** Dudak karsinomu konuşulduğunda, mutlak alt dudak söz konusudur. Üst dudak karsinomu bazı otörlerce yok denilecek kadar azdır. Üst dudak karsinomaları biyolojik yönden farklıdır. Alt dudak kanserlerinin prognozu bir derece iyi seyirlidir. Hastaların %90ından fazlasının, 5 yıldan daha uzun yaşama şansı vardır. Alt dudak karsinomalarında üst dudak karsinomlarından farklı olarak, güneş ışını ve tütün içimi, etyolojik faktör olarak öne çıkar. Dudak kanserleri tüm oral kanserler içinde % 25- 30'unu oluşturur. En çok görüldüğü yaş grubu 50- 70 arasıdır ve erkekler kadınlara oranla daha çok etkilenir. Lezyonlar vermilion üzerinde ve iyileşmeyen kronik bir ülser olarak görülür. Hastalığın ileri safhalarında görülen derin invazyon, lokal submental veya submandibular lenf nodüllerine metastazlara neden olur.

Dudaktaki aktinik (solar) cheilitis- şelitis, kanser riski taşıyan (prekanseröz) bir lezyondur. Kronik güneş ışınına maruz kalma ve sigarayı dudakta tutma alışkanlığı olanlarda, sekonder olarak özellikle alt dudak vermilionunda hızlanmış bir doku dejenerasyonunu yansıtır. Klinik olarak; dudağın etkilenen bölümündeki vermilyon şiş, ödemli, kızarıktır. İnce ve gümüş rengine yakın parlak cilalı görünümdedir. Yüzeyel kuruma, kabuklanma, erozyon ve ülserasyon görülebilir. Mikroskopi ise, örtücü epitel atrofik ve hiperkeratotiktir. Epitelde displazi mevcuttur. Bağ dokusunda kollagenin yerini, elastinin alması sonucu submukozada bazofilik bir değişme oluşur. Ayrıca, telenjiektazi (bol damar yapısı) görülür.

***Dil Karsinomu*:** Dilin skuamoz hücreli karsinomaları, intraoral malignitelerde en çok görülenidir. Dudak karsinomaları hariç tutulursa dil karsinomaları, ağıziçi karsinomalarının % 25- 40 ını oluşturur. Cinsiyet eğilimi erkeklerden yanadır. Altıncı- yedinci dekadlarda daha çok görülmesine rağmen, gençlerde de karşımıza çıkabilir. Dil karsinomaları tipik olarak asemptomatiktir. Geç safhada derin invazyonla karşımıza çıkar. Ağrı ve disfaji, en önemli hasta şikayeti olabilir. Kenarı kabarık iyileşmeyen bir ülser şeklindedir. Bu neoplazm endofitik olabildiği gibi, az da olsa ekzofitik yapıda olabilir. Dilde mevcut olan lökoplazilerin küçük bir yüzdesi, invaziv skuamoz hücreli karsinomayı yansıtır. Posterior lateral kenar, dil kanserlerinin en çok lokalize olduğu bölgedir (% 45). Dil ucu ve dil sırtı en nadir görüldüğü yerlerdir. Dil karsinomaları, ilk tedaviye başlandığında bile, çoğu vakada metastazlar mevcuttur.

***Ağız Tabanı Kanserleri*:** İntraoral lokalizasyonda skuamoz hücreli karsinomaların ikinci sıklıkta görüldüğü yerdir. Yaklaşık % 15- 20 oranında görülür. Genellikle kronik alkoliklerde ve sigara içicilerde çoğunlukla yaşlı erkeklerde görülür. Ağrısız, iyileşmeyen ve kalıcı bir ülser görünümündedir. Beyaz ve kırmızı yamalar şeklindedir. Ağız tabanı lezyonlarının submandibular lenf nodüllerine metastaz yaygındır.Bu bölgedeki damarlanmanın anatomik yapısına bağlı olarak ağız içindeki diğer lokalizasyonlara göre, klinik seyri en kötü olanıdır.

***Damak Karsinomu*:** Damak karsinomalarının yumuşak damak sert damak olarak ayrılmasının bir nedeni vardır. Yumuşak damaktaki skuamoz hücreli karsinomalar oldukça sık görülür ve ağız içi lezyonlarının yaklaşık % 10- 20'sini oluşturur. Sert damakta ise daha çok, adenokarsinomalar, adenoid kistik karsinomalar oluşur. Skuamoz hücreli karsinomalar burada oldukça az görülür. Bu malign tümör genelde cerrahi çıkarımla tedavi edilir. Buna ek olarak radyasyon terapisi ve kemoterapi cerrahiyle kombine olarak kullanılır.

***Gingival Karsinoma*:** Bu lokalizasyondaki kanserler de, ağıziçi kanserlerinin yaklaşık % 10 unu oluşturur.

***Bukkal Mukoza Karsinomu*:** Yanak mukozası karsinomu, tüm intraoral karsinomalarının, bir araştırmaya göre % 3, başka bir araştırmaya göre de % 10'unu oluşturur. Bu lokalizasyonda ekzofitik yapıda olan lezyonlar, ayrı bir klinik- patolojik antite olan verrüköz karsinoma olabilir. Lökoplazik plaklar, oral kavitede hemen her alanda bulunmalarına rağmen, bazı bölgelere daha fazla eğilim gösterir. Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada; mandibular mukobukkal kıvrım (%25) ve diğer yaygın görülen bir bölge bukkal mukozadır (%22). Oral kavitedeki lökoplazilerin karsinomaya dönüşme riski en yüksek bölgelerden biri, ağız tabanıdır. Bu bölgedeki lökoplazik lezyonların % 43'u epitelyal displazi, karsinoma in situ veya invaziv karsinoma çıkmıştır. Bunu % 24.2 ile dil laterali ve % 24 ile alt dudak izler. Buna karşın, lökoplazilerin en sık görüldüğü bukkal mukozada malignite çıkma olasılığı % 17, mukobukkal kıvrımda ise, % 15 oranındadır. Lökoplazilerin bukkal mukozada çok sık görülmesine karşılık, bukkal mukoza kanserlerinin azlığı dikkat çekiçidir. Bu bulgular, ağıziçi beyaz lezyonlara bakarken, göz önüne alınması gereken bir özellik olmalıdır.

BAZAL HÜCRELİ KARSİNOMA: Bu karsinoma, kronik güneş ışınına maruz kalanlarda ortaya çıkan malign bir deri tümörüdür. Bazal hücreli karsinoma, oral kavitede (mukoza) oluşmaz. Özellikle yüzde olmak üzere, sırtta ve saçlı deride de görülen, iyileşmeyen yuvarlak kenarla karakterli bir ülser şeklindedir. Ülserin şekli bir krater ağzına benzetilir. Beyaz ırkta, adültlerde ve her iki cinsde de görülür. Baş- boyun bölgesinin en sık görülen karsinomudur. Örtücü epitelin bazal tabakasındaki hücrelerden kökenlidir. Mikroskopik olarak bazal hücrelerin oluşturduğu kordon ve adaların, alttaki bağ dokusuna infiltrasyonunu görürüz. Bazal hücreli karsinoma, lokal invaziv bir tümördür, yavaş büyür çok nadiren ve geç safhada metastaz yapar. Geç safhadaki lezyonlar, derin ülserasyon gösterir. Çevre kemiğe lokal invazyon yapabilir.Geçmişte bu ekspansif özelliğinden dolayı, "ulkus rodent" (kemirici ülser) adını almıştır. Cerrahi ekzisyon, seçilecek tedavi şeklidir. İyi bir prognozu vardır. Radyasyon terapi veya kriyoterapi de kullanılır.

VERRÜKÖZ KARSİNOMA: Bu tümörü ilk kez Ackerman, bukkal mukozada ayrı bir antite olarak 1948 yılında tanımladı. Bu tümör lokalizasyon olarak yalnızca ağız mukozasıyla sınırlı değildir. Deri lokalizasyonlu ilk vaka, ayak tabanında oluşmuş vakalar olarak ilk kez, 1976'da bildirilmiştir. Bu tümör ağız mukozasında, larenksde, penis mukozasında, vulvada ve deride; derideki lezyonlar özellikle ayak tabanında olmak üzere farklı lokalizasyonlarda görülebilir. 105 vakalık bir çalışmada 77 vakanın oral kavitede, bu 77 vakanında 50'sinin bukkal mukozada olduğu görülmüştür.

Verruköz karsinoma, skuamoz hücreli karsinomanın farklı bir şekli olan, düşük dereceli bir neoplazmadır. Daha iyi bir prognoza sahip olması nedeniyle skuamoz hücreli karsinomadan ayrılır. Klinik olarak yavaş büyüyen, yüzeyi kırmızı ve beyaz pürtüklü ekzofitik bir tümördür. Çoğu hasta 50 yaş üzeri erkeklerdir. Oral kavite ve larenks en sık görüldüğü yerlerdir. Ağız içinde ise yanak mukozası, vestibül ve gingiva gelir. Tümör dokusu derine inmekten çok, laterale doğru yayılır. Bu şekilde büyüyerek genişler. Uzun süreli lezyonlar daha sonra, derine doğru ilerler ve skuamoz hücreli karsinoma gibi davranır. Mikroskopik olarak dışa doğru gelişen pekçok sivri uçlu epitelyal papiller projeksiyonlar vardır. Papillalar arasında bol miktarda keratin bulunur.Yassı epitel iyi diferansiyedir, normal epitele benzer.Hücrelerde atipi ve displazi yoktur veya

minimaldir. Epitel kitlesi submukozaya doğru künt, geniş tabanlı rete pegler şeklindedir. Epitel altında stromada, tipik olarak, kronik iltihabi hücre infiltrasyonu vardır. Bazal tabaka salimdir; çok katlı yassı epitel, skuamoz hücreli karsinomada olduğu gibi, bağ dokusu içine infiltrasyon göstermez.

Verruköz karsinoma cerrahi ekzisyonla tedavi edilir. Karsinoma olmasına rağmen metastaz yapmaz. Bu nedenle verruköz karsinomanın prognozu, skuamoz hücreli karsinomadan iyidir. Eğer tümör tedavi edilmezse zamanla lokal destrüksiyon gösterecek ve bir zaman sonra da skuamoz hücreli karsinoma olacaktır ve artık metastaz yapar- yapmaz söz konusu olmayacaktır.

ADENOMA / ADENOKARSİNOMA: Bu terim, gland (salgılık) görünümü gösteren benign epitelyal bir neoplazmı anlatır. Renal tübülü hücrelerinden kökenli lezyonlar, meme salgılıkları veya tükrük salgılığı lezyonları, gland'a benzer şekilde geliştiğinden "adenoma" olarak adlandırılır. Kökeni glandüler doku olan tümörlerden bazıları, gland paterni (görünüm-yapı) göstermese de, bu terim kullanılır. Glandüler patern oluşturmayan adrenal korteks kökenli benign epitelyal hücrelerden oluşan kitleye de adenoma adı verilir. Adenomaların köken aldığı her organda adenokarsinomalar doğrudan gelişebilir. Hatta mevcut bir adenoma, adenokarsinomaya da dönüşebilir. Adenokarsinomalarda neoplazik hücreler, gland (salgılık) yapısında gelişmiştir. Buradaki neoplastik hücreler nasıl anaplazik- atipik yapıda ise, bu hücrelerin oluşturmaya çalıştıkları gland ve duktal yapıları da, atipik şekillerde olacaktır. En çok mide, kolon, pankreas, safra kesesi, meme, tiroid, tükrük salgılığı ve uterusda karşımıza çıkar. Örneğin, barsak adenokarsinomu, mide adenokarsinomu, akciğer adenokarsinomu, tiroid adenokarsinomu gibi, tanılar kulanılır.

MEZANŞİMAL (YUMUŞAK DOKU) BENİGN ve MALİGN TÜMÖRLERİ - LEZYONLARI

YAĞ DOKUSU

LİPOMA / LİPOSARKOMA: Yumuşak doku tümörleri içinde en sık rastlanılan tümör, lipomadır. Özellikle adültlerde derialtı dokusunun en yaygın tümörüdür. Daha az olarak iskelet kası içinde, toraks ve abdominal içi organlarda görülür. Oral kavite lezyonları nadir görülür. Daha çok bukkal mukoza, dil ve ağız tabanı yaygın lokalizasyonlardır. Lipomalar yumuşak, kapsüllü ve sarı renkte iyi sınırlı kitlelerdir. Derin lokalizasyonlu lezyonlar, örneğin intramusküler lipomlar kapsülsüzdür. Ağıziçi lezyonları sarımsı submukozal kitleler şeklindedir. Yüzeydeki örtücü epitel salimdir ve yüzeyel kan damarları seçilebilir. Lipomların kesit yüzleri yağ dokusunun benzeridir. Mikroskopik kesitlerde, tipik olgun yağ hücreleri mevcuttur. Bu hücrelerin meydana getirdiği kümeleri bölen, değişik kalınlıkta bağ dokusu (fibröz doku) septaları oldukça fazla ise, "fibrolipoma" tanısı kullanılır. Bu fibröz dokuda kan damarları fazlaca bulunuyorsa, "anjiyolipoma"dan bahsedilir. Çok nadiren familyal vakalar da vardır. Bunlar otosomal dominant geçiş yapan, multipl lezyonlardır.

Yağ hücrelerinin malign neoplazmı liposarkomadır. Adütlerde, özellikle beşinci ve altıncı dekadlarda ortaya çıkar. Bu yaş grubunun yumuşak doku maligniteleri içinde en çok görülenleriden biridir. Lipomalara tezat olarak, çoğu liposarkomalar derin yumuşak dokularda ve abdomende iç organlarda oluşur. Liposarkomalarda prognoz, lezyonun histolojik subtipine bağlı olarak farklılıklar gösterir ve bu andiferansiye liposarkom daha agresiftir. Bu lezyon baş ve boyun bölgesinde çok nadiren görülür. Yavaş büyüyen tipleri, benign olarak yanıltabilir. Bu neoplazmlar cerrahi veya radyasyon ile tedavi edilir. Prognoz, iyiden- kötüye kadar farklılıklar gösterir.

BAĞ DOKUSU

FİBROMA / FİBROSARKOMA: Bağ dokusu elemanı olan fibroblastların benign neoplazisidir. Bir fibroma fibrosit, fibroblast ve bunların matriksini oluşturan kollagen dokudan oluşur. Vücudun her alanında bağ dokusu olduğundan, vücudun her bölgesinde oluşabilir. Genellikle küçük, yuvarlak veya oval kapsüllü, kıvamı sertten yumuşağa kadar değişen (kitlede kollagen yoğunsa, kıvam serttir) nodüllerdir. Mikroskopik olarak iğ şeklinde hücrelerin yaptığı demetler izlenir.

Fibroblastlardan oluşan malign bir neoplazma fibrosarkomadır. Adültlerde oluşan çoğu olgu kalça, diz ve retroperitoneal derin dokularda lokalizedir. Fibrosarkoma baş-boyun bölgesi yumuşak doku ve kemiğin nadir görülen malignitesidir. Kemik lokalizasyonlu bir fibrosarkoma için, periosteum, endosteum ve periodontal ligamentlerden köken aldığı teorik olarak düşünülür. Klinik olarak bir fibrosarkoma, diğer yumuşak doku tümörlerinden ayrılamaz. Yavaş büyüyen infiltratif bir neoplazmdır. Lokal destrüktif problemler, metastatik problemlerden daha çoktur. Metastaz geç safhada olur. Metastaz genellikle kan yoluyladır ve akciğeredir. Yüzeyde ülserasyon, lezyon büyüdükçe oluşabilir. Mikroskopik olarak malign görünümlü fibroblastlar izlenir. Düzensiz dağılmış kollagen demetler, fazla sayıda mitoz mevcuttur. Lezyonun lokal büyümesinin kontrolu zor olduğundan, tedavi geniş cerrahi çıkarım şeklindedir. Nüks nadir değildir. Yumuşak doku lezyonlarına oranla, kemik lezyonlarında kan yoluyla olan metastaz daha yaygındır. Prognoz, kemik lezyonlarında daha kötüdür.

KAS DOKUSU

LEİOMYOMA / LEİOMYOSARKOMA: Düz kasın benign neoplazmı leiomyomadır. Düz kasın bulunduğu vücudun hemen her yerinde görülebilir ve nadir de değildir. En yaygın görüldüğü yer, uterusdur. Kadınlarda en yaygın görülen bir tümördür. Reprodüktif yaşamdaki kadınların % 30- % 50 sinde görülür. Östrogenler ve olası oral kontraseptifler bunların büyümesini stimüle eder. Buna tezat olarak postmenopozal devrede bunlar küçülür. Lezyonun kendisi kapsüllü değildir; fakat çevreye yaptığı bası nedeniyle bir kapsül izlenimi alınır. Bu izlenime psödokapsül denir. Barsak muskuler tabakası ikinci sıklıkta görüldüğü yerdir. Damar duvarındaki musküler tabaka da bu lezyona köken oluşturur. Yine de oral kavitede nadir görülür. Yavaş büyüyen asemptomatik submukozal kitleler şeklindedir. Çoğunlukla dil, sert damak ve bukkal mukozada gelişir, her yaşta görülmektedir. Mikroskopik olarak tanı koymak kolay değildir. Buradaki iğ şeklinde hücre proliferasyonu, yer- yer balık sürüsü görünümü verir. Bu görünüm fibromada, nörofibromada, fibromatozisde ve miyofibromada da görülür. İmmunohistokimyasal markırlar (belirleyiciler) ile yapılan tetkiklerle kesin tanı konur. Leiomyosarkoma, önceki bir leiomyomadan gelişeceği gibi, daha çok doğrudan- doğruya malign tümör olarak gelişir. Leiomyomalardan infiltratif büyümeleriyle, belirgin sellülerite ve pleomorfizm göstermesi ve en önemlisi mitotik aktivitesiyle ayrılır.

RHABDOMYOMA / RHABDOMYOSARKOMA: Çizgili kasın benign bir neoplazisidir. Bu lezyonların yarıya yakını kalbde görülür. Kardiyak rhabdomyomalara, bebekler ve çocuklarda daha çok rastlanır. Bu primer kardiyak tümör, gerçek neoplazmdan çok, bir malformasyon veya hamartoma olarak da kabul görür. Ekstrakardiyak rhabdomyoma ileri derecede nadir görülen bir tümör olmasına rağmen, baş- boyun bölge yumuşak dokusu, seçtiği yerdir (% 90). Oral kavitede seçtiği bölgeler ağız tabanı, yumuşak damak, dil ve bukkal mukozadır. İyi sınırlı yavaş büyüyen, ağrısız submukozal bir kitle şeklindedir. Erkeklerde daha fazla görülür ve 50-60 yaş civarında pik yapar.

Baş ve boyun bölgesinde oluşan rhabdomyosarkomaların büyük bir çoğunluğu çocuklarda ortaya çıkar. 12 yaş altındaki çocukların % 80'i oral kavite lokalizasyonludur. Ağız bölgesinde dil ve

yumuşak damak, favori bölgelerdir. Hızlı büyüyen bir kitle şeklindedir. Ağrı ve paraztesiye neden olur. Cerrahi, radyasyon ve kemoterapi kombinasyonu, tercih edilen tedavi şeklidir.

GRANÜLER HÜCRELİ TÜMÖR: Dr Abrikossoff tarafından 1926 yılında tanımlanan ve bugün bile nedeni bilinmeyen benign bir tümördür. Birbirine benzer tek tip granüler hücrelerden oluşmuştur. Bu hücrelerin, immunohistokimyasal araştırmaların da desteklediği nöral (Schwann hücreler) kökenli olduğuna inanılır. Bu hücrelerin kökeni için, iskelet kası, makrofajlar ve andiferansiye mezanşimal hücreler üzerinde de durulmuştur. Bu tümör çocuklardan- yaşlı kişilere kadar her yaşta görülür. Daha çok orta yaş hakimiyeti vardır. Görülme yönünden baş- boyun bölgesi, özellikle dil (% 40), baskın bir lokalizasyondur. Gerçi oral kavitenin herhangi bir yerinde de görülebilir. Tipik görünümü; çap olarak 2 cm'den küçük, ağrısız non-ülsere bir nodül yapısında asemptomatik bir kitledir. Tümörü oluşturan geniş poligonal açık granüler sitoplazmalı morfolojik olarak benign hücrelerin oluşturduğu kordonlar, kas dokusu lifleri arasına yayılmıştır. Lezyonun yüzeyindeki epitel, alttaki stromaya adacıklar, kordonlar yapar şekilde, ileri derecede hiperplaziktir ve bu görünüme psödoepitelyomatöz hiperplazi adı verilir. Tedavi şekli, cerrahi olarak lezyonun çıkarılmasıdır ve nüks görülmez.

KONJENİTAL EPULİS: Konjenital epulis tanısıyla ilk kez 1871 yılında Dr Neumann tarafından yeni- doğan bir bebekte, dişeti üzerinde bir tümör olarak tanımlanmıştır. Konjenital gingival granüler hücreli tümör olarak da adlandırılan bu lezyonda tek baskın hücre, granüler hücrelerdir. Ultrasütrüktürel ve immunohistokimyasal araştırmalar, konjenital epulisdeki granüler hücrelerin, granüler hücreli tümördeki granüler hücrelerden farklı bir histogeneze sahip olduğu göstermiştir. Konjenital epulisdeki hücreler büyük olasılıkla primitif mezankimal hücre kökenlidir. Biz yayınımızda bu hücrelerin, odontojen mezenkim kökenli olabileceğini savunmuştuk. Konjenital epulis yeni doğan bebeklerin dişetinde çoğunlukla maksillada ön bölgede saplı veya geniş tabanlı bir lezyondur. Kız çocuklarında belirgin bir hakimiyet vardır. Cerrahi çıkarımdan sonra nüks etmez.

SİNİR DOKUSU

Nörofibroma:
Nörilemmoma (Schwannoma):
Travmatik Nöroma:

Vasküler Tümörler
Melanin üreten hücrelerin tümörü
Kan oluşturan dokuların tümörleri

MEZANŞİMAL (SERT DOKU) BENİGN ve MALİGN TÜMÖRLERİ – LEZYONLARI

KEMİK VE KIKIRDAK DOKUSU

OSTEOMA: Osteomalar, kompakt veya süngersi kemik şeklinde oluşan benign tümörlerdir. Bazı otörlere göre bunlar gerçek bir neoplazmdan çok, gelişimsel bozuklukları veya reaktif büyümeleri yansıtır. Hemen- hemen osteomaların tümü, daha çok paranasal sinusları da içeren baş- boyun (kranio-fasiyal bölge) bölgesinde oluşur. Osteomalar klinik olarak yavaş büyüyen asemptomatik, matür kemik dokusundan oluşan sert kitlelerdir. Medüller kemik içinde gelişebi-

lir, endosteal osteoma olarak da adlandırılır. Kemik yüzeyine bitişik saplı veya sapsız eksofitik büyümeler şeklinde olanlar da periosteal osteomalar olarak adlandırılır. Rutin radyolojik incelemede düzgün sınırlı kompakt bir kemik olarak farkedilir. Bu lezyonlar soliterdir, multipl lezyonlar Gardner sendromunun özelliği olabilir. *Gardner Sendromu*; kalıtımsal geçiş yapan, otozomal dominant bir bozukluktur. Klinik özellikleri, multipl osteomalar yanında intestinal polipozis, deride fibromalar, gömük daimi ve süpernümerer dişler ve odontomalar sayılır. Buradaki multipl kolonik adenomatös poliplerin, 35- 40 yaş civarında barsak adenokarsinomalarının gelişmesi beklenen bir komplikasyondur.

Histolojik olarak osteomanın iki farklı görüntüsü vardır ve normal kemikten ayırmak zordur. Bir şeklinde yoğun kompakt kemikten oluşmuştur, kemik iliği boşlukları çok azdır (kompakt osteoma). Diğer şekli süngersi kemiğin trabeküllerinden oluşmuştur. Fibröz ve yağlı kemik iliği boşlukları oldukça boldur (trabeküler osteoma). Belli boyuta ulaşanlar, asimetriye neden olabilir. Lokal mekaniksel problemler ve kozmetik deformitelere neden olabilir. Osteomalar invaziv değildir ve malign transformasyon görülmez.

Torus: Normal kompakt kemikten oluşan benign bir lezyondur. Damağın orta hattına lokalize olursa, "torus palatinus", mandibulada premolarlar bölgesinde lingual tarafta lokalize olursa "torus mandibularis" adı verilir. Toruslar gerçek tümörler değildir. Adültlerde ve daha çok kadınlarda ortaya çıkar. Üzeri mukoza epiteli ile kaplı, asemptomatik kubbe şeklinde tek veya multipl kemik kitleleri olarak kendini gösterir. Bunlar klinik kontrolde tanınır.

Ekzostoz: Ekzostozlar genelde multipl (nadiren soliter) kubbe şeklinde oral mukoza ile kaplı kemik nasırlarıdır. Alveolar kemiğin bukkal tarafında ve posterior bölgede oluşur. İritasyonel kökenli olduğu düşünülür. Histolojik olarak torus ve ekzostozlar, kompakt osteoma benzer. Bunlar zaten anatomik lokalizasyonlarına göre tanımlanırlar. Bunlar için tedavi gerekmez, protez uygulamalarında proplem çıkarsa, cerrahi işlem uygulanır.

OSTEOSARKOMA (OSTEOJENİK SARKOMA): Osteosarkomalar, neoplazik hücreleri osteoid üreten malign mezanşimal neoplazmlardır, tüm sarkomaların yaklaşık % 20'sini oluşturur ve kemiğin primer malign tümörleri içinde en sık görülenidir. Çene ve yüz bölgesinde nadir görülür. Osteosarkomaların yaklaşık % 5 i bu bölge kemiklerinde ortaya çıkar. Önceden mevcut olan; Paget hastalığı, fibröz displazi, dev hücreli tümör, multipl osteokondromalar (herediter multipl ekzostozis), kemik infarktüsleri, kronik osteomyelitler ve osteogenezis imperfekta gibi, kemik anomalileri veya lezyonlarından köken alabilir. Bazı osteosarkomalar, radyasyonun terapi amaçlı kullanımından sonra, ortaya çıkar. Osteosarkomların çok büyük bir çoğunluğu uzun tübüler kemiklerde femur ve tibianın dize yakın kısımlarında görülür. Erkekler, kadınlara oranla daha fazla etkilenir. Osteosarkomlar köken aldığı bölgeye göre üç grup altında incelenir.(1) Geleneksel tip; medüller kavitede başlayan tiptir, (2) kortikale bitişik tip; kemiğin periferinden yani periosteal yüzeyden çıkar ve (3) yumuşak dokuda oluşan tip; bunlar iskelet dışı osteosarkomalardır, çok nadir görülür.

Klinik özellikleri: Maksilla ve mandibulayı tutan osteosarkomun geleneksel (olağan) tipi, erkek ağırlıklıdır (% 60). Hastalar daha çok 40 yaş altındadır, 20 yaşlarında pik yapar. Maksilla ve mandibula eşit olarak etkilenir. Çenedeki osteosarkomalarda kemikte şişme ve lokal ağrı gözlenir. Dişlerde lüksasyonlar, yer değiştirmeler ve alveolar sinir etkilendiğinde parestezi görülebilir. Deri ve mukozal ülserasyonlar görülmez. Tanı konmadan üç- dört ay evvel, semptomlar başlamış olabilir. İleri derecede invaziv bir tümör olmasından çok, erken devrede metastaz yapmasıyla bilinir, özellikle akciğerlere. Tümör bir taraftan başladığı tarafta meduller kaviteyi doldurur, diğer taraftan da hızla gelişerek periostu genişletir. Kortikal kemiği penetre etmiştir ve periostu şişirmiştir. Daha sonra yumuşak doku içine yayılır. Bu tümörün oluşturduğu yeni kemik dikey kalsifiye çizgiler şeklinde gelişir ve güneş ışını yayılımı şeklinde bir izlenim verir. Osteosarkomalarda bu nedenle rontgenogramlar tanı koydurucu olabilir.

Osteosarkomlar sarkomatöz stomadaki neoplazik hücrelerin osteid oluşturmasıyla karakterli malign mezenkimal tümörlerdir. Osteosarkomadaki neoplazik mazenkimal hücreler osteoid yanısıra kıkırdak ve fibröz doku da oluşturabilir. Bunlar arasında prognostik bir fark yoktur. Osteosarkom tanısı konulabilmesi için, osteoid'in mutlak mevcut olması gerekir.

KONDROMA / KONDROSARKOMA: Kondroma daha çok el ve ayakların küçük kemiklerinde görülen matür hyalin kıkırdaktan oluşan benign bir lezyondur. Ağrısız, yavaş büyüyen bir şişlik şeklinde kendini belli eder. Her yaşta görülürse de, daha çok hayatın üçüncü ve beşinci dekadlarında ortaya çıkar. Soliter ve multipl şekilleri vardır. Multipl kondromalar birçok sendromla ilişkili olabilir. Kondromalar daha çok kemiğin medüller bölümünde lokalize olan iyi sınırlı lezyonlardır. Bunlar için enkondroma terimi kullanılır. Az bir kısmı kemiğin periferinde lokalizedir. Histopatolojik olarak lezyon, matür hyalin kıkırdağın oluşturduğu sınırları belirgin lobüllerden oluşur. Kondrositler, lakünalar içinde düzgün, tek nüveler içeren küçük hücrelerdir. İyi diferansiye kondrosarkomadan histolojik olarak ayırmak çok zor olabilir. Cerrahi ekzisyon, kondromalar için, en uygun tedavi şeklidir. Kondrosarkoma, kartilajinös matriks üreten mezanşimal hücrelerin (kondroblastların) malign neoplazisidir. Çene kemiklerinde oluşan kondrosarkomalar oldukça nadirdir. Tüm vücutta görülen kondrosarkomaların % 1-10 unu oluşturur. Erkekler kadınlara oranla iki misli daha fazla etkilenir. Altıncı dekadda zirve yapar. Etkilediği kemiğin santral bölümünde progresif büyüyen, genelde ağrısız ekspansif kitleler şeklinde gelişir. Kemiğin, kemik iliğiyle ilgili olmayan malign tümörleri içinde, osteosarkomalardan sonra, ikinci sırada kondrosarkomalar yer alır. Çoğu kondrosarkomalar kendiliğinden gelişir, az bir kısmı daha önce mevcut olan multipl enkondromalardan gelişir. Osteosarkomaların kıkırdak oluşturmalarına karşılık, kondrosarkomalar kemik üretmez.

Mikroskopik olarak patologları tanıda zorlayan iyi-diferansiye kondrosarkomalardan, ileri derecede pleomorfik kondrositler, fazla sayıda mitotik figürler ve iki veya daha fazla kondrositler içeren lakunalar gösteren kötü diferansiye şekle kadar farklılıklar gösterir. Kötü diferansiye lezyonlar daha agresiftir kan yoluyla olan metastazlar akciğeredir. Radyasyon terapi ve kemoterapi etkili değildir. Geniş lokal veya radikal cerrahi ekzisyon seçilecek tedavi şeklidir. Prognoz kötüdür. Çenesi etkilenen kondrosarkomalı hastaların % 30 unda hayatta kalma şansı, tanıdan sonra 5 yıldır.

DEV HÜCRELİ TÜMÖR: Kemiğin dev hücreli tümörü "osteoklastoma" olarak da bilinir. Bu neoplazm çok sayıda osteoklast benzeri dev hücreleri ve bunlar arasına yerleşmiş bazı özellikleriyle makrofajlara benzeyen indiferansiye mezenşimal hücrelerde geliştiği düşünülen mononükleer hücrelerden oluşmuştur. Kemiğin tüm benign tümörleri içinde % 20 sini oluşturur. Çoğu olgu uzun kemiklerin dize yakın bölgelerinde (epifizde) yerleşir. 20- 40 arası daha çok görüldüğü yaşlardır. Kadın hasta sayısı bir derece fazladır. Bugün için geçerli düşünce; dev hücre komponenti, makrofajlardan derive olan büyük bir olasılıkla reaktif hücre topluluğudur. Bunlara eşlik eden mononükleer hücreler neoplastiktir. Bu tümörler biyolojik davranışları yönünden benignden, maligniteye olmak üzere çok geniş bir spektrum gösterir. Bu tümörün, santral dev hücreli granüloma ile tartışmalı bir ilişkisi vardır. Çoğu araştırmacı, kemiğin (gerçek- neoplastik) dev hücreli tümörü, santral dev hücreli granulomundan farklı bir antite olarak kabul eder. Bunu doğrulayacak çenede neoplastik dev hücreli tümör, yok denecek kadar azdır. Şimdiye kadar, yalnızca bir vaka raporundan söz edilmiştir. Diğer bir kısım uzman, tek bir patolojik proçesin, spektrumun iki ucunu oluşturduğuna inanırlar. Kemiğin gerçek dev hücreli tümörü, santral dev hücreli granülomanın biyolojik olarak çok agressif bir tipini oluşturur.

Klinik Özellikler: Dev hücreli tümör, çenede ortaya çıkmış vakalar varsa da, çok nadir bir lezyondur. Çene dışında sfenoid, etmoid ve temporal kemik gibi kraniyofasiyal kemiklere lokalize vakalar vardır. Biyolojik davranışındaki değişiklikler nedeniyle, klinik özelliklerde de farklılıklar gösterir. Benign varyantı yavaş büyüme ve santral dev hücreli granulomadaki gibi,

hemen- hemen aynı şekilde kemik genişlemesi gösterir. Agressif veya malign şeklinde çok hızlı büyüme, ağrı ve parastezi görülür. Radyolojik olarak dev hücreli tümör, santral dev hücreli granuloma gibi, aynı görüntüyü verir. Bu neoplazmın davranışı önceden bilinemez. Bazı vakalada primer lezyon olarak malignndir, bazen de tedavi görmüş dev hücreli tümörde malignite gelişebilir. Anaplaziye ait deliller, mononükleer hücrelerde görülür. Histolojik benign olan bir lezyonun basit küretajdan sonra, nüksler göstermesi olağandır. Çok nadiren de histolojik benign dev hücreli tümörler, akciğer metastazlarıyla ortaya çıkabilir. Sonuç olarak; dev hücreli tümörün davranışlarını ortaya koymak, henüz çözümlenmiş bir durum değildir.

Histopatoloji: Tümör, pekçok sayıda bulunan multinükleer dev hücreler ile karakterizedir. Bu dev hücreleri, mononükleer stromal hücreler arasında dağılmış olarak bulunur. Pekçok çalışmadan elde edilen bulgulara göre; dev hücreli tümörlerdeki dev hücreleri, santral dev hücreli granulomadaki dev hücrelerden daha büyüktür ve daha fazla nüvecik bulundurur. Gerçi bu bulgularda belirgin değişkenlikler olabilir böyle durumlarda, tanı güçlükleri ortaya çıkabilir. Dev hücreli tümörde hemoraji ve hemosiderin birikimlerinin nisbeten yokluğu yanısıra iltihabi hücreler ve nekroz alanları gösterebilir. Osteoid oluşumu da santral dev hücreli granuloma oranla daha az olmak üzere bulunabilir.

Ayırıcı Tanı: Mikroskopik olarak dev hücreli tümörü, multinükleer dev hücreler bulunduran diğer lezyonlardan, örneğin santral dev hücreli granuloma, hiperparatiroidizmin kemik lezyonları ki bunlar multisentrik olma özelliğindedir (kemiğin von Recklinghausen hastalığı, osteotis fibroza kistika, Brown tümörü olarak da adlandırılır), anevrizmal kemik kisti ve cherubismden ayırtetmekgerekir.

Tedavi ve Prognoz: Dev hücreli tümörde seçilecek tedavi, cerrahi çıkarımdır. Bu lezyonlarda santral dev hücreli granulomadan daha fazla, tedavi sonrası nüksler gösterme eğilimi vardır. Uzun kemiklerdeki lezyonların % 30'unda küretaj sonrası nüksler vardır.

FİBRÖZ DİSPLAZİ: Fibröz displazi ender görülen benign, kemiğin tümöre- benzer lezyonudur. Normal medüller kemik yerine anormal prolifere olmuş fibröz bağ dokusu geçmiştir. Bu fibröz doku içinde düzensiz yapıda ve değişik miktarlarda yeni, olgunlaşmamış malforme kemik dokusu bulunur. Bu kemik dokusu metaplazik olarak ortaya çıkan, osteoid ve osseös materyaldir. Fibröz displazinin patogenezi henüz aydınlanmış değildir. Öyle görülüyor ki kemik oluşumundaki gelişimsel bir defekt olma olasılığı vardır. Kemikleşmedeki bir kusurdur. Bu lezyon karşımıza üç şekilde çıkar.

Monostotik (Tek Odaklı) Fibröz Displazi: En yaygın görülen şeklidir. Tek kemiği tutar. Tüm olguların %70-80 ini oluşturur. Adolesan çağda oluşur ve sessizce kalabilir, kemik gelişmesi tamamlandıktan sonra, ortaya çıkar. En yaygın yerleştiği yerler kostalar, femur, tibia ve çene kemikleridir. Çoğu olgu asemptomatiktir. Bazı lezyonlar ise, kemikte deformiteler yapar, kemikte ağrısız şişlik şeklinde görülür ve patolojik fraktürler nedeniyle belirti verir. Çene etkilenmesi bir derece sık görülür. Maksilla, mandibuladan daha çok etkilenir. Fibröz displazi olarak tanı konan çene lezyonlu hastaların büyük bir çoğunluğunda, diğer iskelet lezyonları ve endokrin anomalileri yoktur.

Poliostotik (Çok Odaklı) Fibröz Displazi: Multipl şekilde kemiği tutar. Fibröz displazi olgularının %25'ini oluşturur. Monostotik formuna göre daha erken yaşlarda ortaya çıkar. Kraniofasiyal etkilenme yaygındır.

Endokrin Anomalileriyle Beraber Görülen Poliostotik Fibröz Displazi: En nadir görülen şeklidir. Tüm fibröz displazi olgularının %3'ünü oluşturur. Esasda kadınlarda görülür. Tek taraflı kemik lezyonlarının olduğu bölgede deride sütlü kahve renkte lekeler şeklinde melanin pigmentasyonları ile karakterizedir. Erken seksüel gelişme vardır. McCune- Albright Sendromu olarak bilinir. Son zamanlarda fibröz displazinin, nörofibromatozis tip I (von Recklinghausen hastalığı) ile ilişkili şekli tanımlanmıştır.

Fibröz displazi lezyonları, radyolüsent görünümlerden radyoopak görünümlere kadar değişen radyolojik görünümler verir. Genellikle buzlu cam görünümündedir, bu lezyon için karakteristiktir; fakat patognomonik değildir. Lezyonun sınırları belirsiz ve düzensizdir. Ossifiye fibromada sınırlar belirgin ve düzgündür. Ayırıcı tanı yönünden, dikkat edilmelidir. Fibröz displazideki önemli ayırıcı özellik, lezyonun radyolojik ve klinik sınırlarının belirsiz olmasıdır.

Tedavi: Kendi- kendini sınırlayan bir lezyondur; ancak şekil bozukluğuna neden olan lezyonlarda eksizyon gereklidir. Bu lezyonda kemikleşmede kusur olduğundan, klinik belirti yoksa bazen cerrahi işleme gerek duyulmaz. Bazen lezyonun inaktif hale gelebileceği düşünülerek, işlem geçiktirilebilinir. Cerrahi alana kemik grefti koymak şarttır; çünki ameliyat defekti yerinde yeniden kemik oluşmaz. Bu lezyon için, radyasyon terapisi gören hastalarda az da olsa, kemik sarkomlarının gelişebileceği bilinmelidir. Az da olsa özellikle poliostotik formlarda, sarkomatöz değişiklik için, küçük bir risk vardır.

ANEVRİZMAL KEMİK KİSTİ: Anevrizmal kemik kisti, psödokist olarak sınıflandırılır; çünki radyolojik olarak kist- benzeri bir lezyondur ve mikroskopik olarak kist kavitesinde döşeyici epitel yoktur. Kan dolu pekçok sinuzoidal boşluklar çevresinde multinükleer dev hücreler bulunduran fibröz dokudan bir duvar vardır. Kemiğin bu benign lezyonu, çeneler dahil iskelet sisteminin her bölümünde görülebilir. Genellikle uzun kemiklerin bir lezyonudur. Kranial ve maksillofasial bölgedeki kemik lezyonlarının % 5'ini bu kist oluşturur. Tüm kistik kemik lezyonlarının da % 3 ünü bu anevrizmal kemik kisti oluşturur. Lezyon genellikle ağrılıdır, etkilediği kemiği genişleten anevrizmal kemik kisti büyük bir çoğunlukla 30 yaşın altında görülür. İkinci dekadda zirve yapar. Çene kemiği lezyonları daha çok molar bölge lokalizasyonludur. Destrüktif veya osteoli- tik olan bu lezyon ekspansif bir büyüme gösterir. Dışa doğru bir bombe yapar ve korteksi bir balon gibi şişirir. Radyolojik özelliği, multiloküler olmasıdır; fakat uniloküler olanlar da vardır. Multiloküler lezyonlar sabun köpüğü görünümü verir. Histopatolojik olarak fibröz bağ dokusu stroması içinde, sayısız multinükleer dev hücreler görülür. Endotelle döşeli olmayan bu sinu-zoidal boşluklar çevresindeki doku, multinükleer dev hücreler, fibroblastik elemanlar, ekstravaze eritrositler ve hemosiderin bulundurması, santral dev hücreli granulomu hatırlatır. İleri derecede nüks oranı olmasına rağmen, nisbeten küçük olan lezyonlar, cerrahi küretaj veya enükleasyonla tedavi edilir. Geniş vakalarda radikal cerrahi uygulanır. Her iki durumda da hastanın devamlı kontrolü gereklidir. Lezyonun özelliğinden ötürü, cerrahi işlem bol kanamalı olur.

EWİNG SARKOMA: Ewing sarkoma, kemiğin primitif malign bir neoplazisidir, son derece agresif bir tümördür çok nadiren yumuşak dokuda da görülür. Çocukluk ve adolesan çağda daha çok karşımıza çıkar. Hayatın ikinci dekatında (10- 20) pik yapar. Çocukluk çağının malign kemik tümörlerinden osteosarkomadan sonra görülen ikinci sıradaki tümördür. Kemik tümörleri yönünden genel olarak bakıldığında osteosarkoma ve kondrosarkomadan sonra üçüncü sıklıkta görülen malign tümördür. Daha çok uzun kemikleri özellikle alt ekstremite ve pelvisi tutar. Çene etkilenmesi çok nadirdir, % 3den az görülür. Çeneler söz konusu olursa, çoğunlukla mandibula ramus bölgesinde görülür. Çene kemiği lezyonlarında primerden daha çok, uzun kemiklerden çeneye metastazın olması söz konusudur. Ewing sarkomu daha çok, akciğer ve diğer kemiklere metastaz yapar.

James Ewing tarafından1921 yılında tanımlanan bu tümörün histogenezi, son zamanlara kadar meçhul idi. Bunun için çoğu vakalarda demostre edildiği gibi kromozomal translokasyon, primitif nöroektodermal tümörlerde görülen ile idantiktir. Bu nedenle Ewing sarkomanın andiferansiye nöroektodermal malignitenin bir tipini oluşturduğuna inanılır. Klinik olarak ileri derecede malign olan bir tümördür. Mikroskopik olarak uniform hücreli, çok dar sitoplazmalı lenfosite benzer primitif hücrelerin yaptığı kordonlardan oluşmuştur. Tümör hücre sitoplazmalarında glikojen bulunabilir. PAS pozitif reaksiyon verir.

Klinik özellikler olarak şişme, ağrı, lokal iltihap, ateş, parestezi ve bölgesel diş kayıpları yanısıra rontgen bulguları olarak nonspesifik bir görünüm vardır. Osteomyelit lehine olan güve yeniği gibi, sınırları düzensiz osteolitik ve nadir de olsa "soğan zarı" görünümü veren periosteal bir reaksiyon görülür. Bu tür klinik ve radyolojik bulgular, yanlış tanı konmasına neden olur. Başlangıçta iltihabi bir lezyon olarak yanıltabilir. Gerçek tanı ve buna bağlı yapılacak tedavi geçikmiş olur. Kesin tanı için, biyopsi gereklidir. Radikal ekzisyon, seçilecek birinci tedavidir. Daha sonra, radyoterapi ile kemoterapi kombinasyonu uygulanır.

BURKİTT LENFOMA (KÜÇÜK ÇENTİKSİZ LENFOMA): Burkitt lenfoma, Afrika'nın bazı bölgelerinde endemik, dünyada ise sporadik olarak bulunur. Burkitt lenfoma yüzü ve çeneyi tutan, B lenfositlerinin bir tümörüdür. Her iki bölge arasındaki lezyonlar histopatolojik olarak idantiktir; fakat klinik ve virolojik olarak farklar vardır. Burkitt lenfomasının patogenezinde **Ebstein- Barr Virus** (EBV) söz konusudur. Endemik görülen bölgelerde (Afrika vakaları) hastaların hemen- hemen tümünde (%90), bütün tümör hücreleri EBV genomu (genetik materyal) taşır. Bu oran sporadik vakalarda (ABD'deki) % 10 dur. EBV, B hücrelerine kuvvetli bir tropizm gösterir ve pek çok B hücresini enfekte eder ve onların prolifere olmalarına neden olur.

Morfolojik olarak tümör hücreleri monoton (boyut olarak küçük lenfosit ile büyük çentikli hücreler arasında değişen) boylardadır. İki ile beş nükleole (nüvecik) sahip, yuvarlak veya oval nükleuslu (nüveli) hücrelerdir. Hücre ölümü kadar, yüksek mitoz görülme oranı, bu tümör için karakteristiktir. Hücre ölümleri nedeniyle oluşan nükleer debrileri yutmuş pekçok makrofaj mevcuttur. Bu benign makrofajlar berrak boşlukla çevrelenmiştir. Bu yapılarıyla "yıldızsı gökyüzü" görünümü ortaya çıkar.

Klinik özellikleri: Daha çok çocukluk ve genç yetişkinlerin tümörüdür. Bu hastalık lenfoid doku dışı gelişir, nadiren lenf nodüllerinden köken alır. Esas ekstranodaldir, daha çok maksilla ve mandibulanın etkilenmesiyle ortaya çıkar. Abdominal başlangıçlı (barsak, retroperiton) tümörler de vardır. Burkitt lenfoma çok hızlı büyüyen bir tümördür. Bir zamanlar, tanı konduktan 4- 6 ay içinde ölümle sonuçlanırdı. Gerçi yoğun bir kemoterapi ile vakaların % 50'sinde uzun bir yaşam oranları vardır.

KAPOSİ SARKOMA: Kaposi sarkomu, opportunistik (fırsatçı) neoplazilerden birisidir. HIV enfeksiyonlu kişilerde en çok karşımıza çıkan malign vasküler bir tümördür. Deri ve ağız mukozası olmak üzere pekçok alanda ortaya çıkar. Daha çok elli yaş üzerinde görülen bu lezyon, AIDS li hastalarda genç yaşta ve iç organlar ile oral bölge daha çok görülür. Oral lezyonlarda en sık görüldüğü lokali- zasyon, damak ve gingivadır. Her ne kadar klinik bulgularla tanı tahmin edilirse de, kesin tanı için, biyopsi gereklidir. Klinik olarak deri üzerinde multifokal dağılmış, 1- 2 mm. çapta kırmızı şarap renginden- mor renk arasında değişen kanamalı plak ve nodüller şeklindedir. Ekstremitelerde daha çok görülür. Nadir de olsa iç organlarda da oluşur. Histopatolojik olarak Kaposi sarkomu vasküler bir tümör olduğundan, endotelle döşeli vasküler boşluklar gösteren damar yapıları ve iğ şekilli hücrelerin oluşturduğu gruplar vardır. Tedavi, cerrahi ekzisyon, kemoterapi radyasyonla tedavi veya bunların kombinasyonu uygulanır. Düşük dozda radyasyon, lezyonları geriletebilir. HIV pozitif hastalarda nüksler sıktır ve seyir kötüdür.

PAGET HASTALIĞI:

Kemiğin Paget hastalığı (osteitis deformans) Sir Janes Paget tarafından 1877 detayları açıklanan bir lezyondur.

CHERUBİSM