T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Oral Kavite Skuamöz Hücreli Karsinomlarında İnvazyon Paternlerinin Prognozla İlişkisi

UZMANLIK TEZİ

Dr. Toros Taşkın

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Ali Aydın İşisağ

Manisa, 2021

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Oral Kavite Skuamöz Hücreli Karsinomlarında İnvazyon Paternlerinin Prognozla İlişkisi

UZMANLIK TEZİ

Dr. Toros Taşkın

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Ali Aydın İşisağ

Manisa, 2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca yapıcı ve hoşgörülü tutumu ile her türlü çıkmazda desteğini hissettiğim, tez danışmanım olmasından büyük mutluluk duyduğum Prof. Dr. Aydın İşisağ'a, yoğun temposuna rağmen enerjisi hiç tükenmeyen, neşesi ve çalışkanlığı ile hep yanımda hissettiğim, patoloji eğitimimde ve tezimde çok büyük emekleri olan Dr. Öğr. Üyesi Ayça Tan'a, pratiklik ve hızlı düşünmenin patolojideki önemini bize öğreten, teknolojinin tüm olanaklarını bize sunan, bilimsel bakış açısıyla eğitimime yön veren Prof. Dr. Ali Rıza Kandiloğlu'na, hayat enerjisi, patolojiye olan aşkı ve bilgi aktarımına hayran olduğum Prof. Dr. Semin Ayhan'a, hoşgörülü eğitimciliği yanı sıra bilgi ve deneyimleri ile hayata dair her konuda yol gösterici olan Prof. Dr. Peyker Temiz'e, genel patoloji yaklaşımı, engin bilgi ve birikimi, iş disiplini ve sabrı ile bana ilham veren Prof. Dr. Nalan Neşe'ye, çalışkanlığı, titizliği ve patolojiye olan sevgisiyle örnek bir patolog olan Öğr. Gör. Dr. Seda Mavili'ye, tezimde hasta verilerinin edinilmesine yardımcı olan Prof. Dr. Görkem Eskiizmir ve Dr. Uğur Kamiloğlu'na, tezimin istatistiksel değerlendirmesinde emeği geçen Prof. Dr. Erhan Eser'e, birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum, hayatımın en güzel ve en zorlu zamanlarını paylaştığım, kalıcı dostluklar edindiğim asistan arkadaşlarıma, isimlerini tek tek sayamayacağım çok şey paylaştığımız tüm patoloji ekibine, tüm eğitim hayatım boyunca bana destek olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim başta canım annem ve babam olmak üzere tüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Toros Taşkın

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ 1
II. GENEL BİLGİLER 3
1. Oral Kavite Embriyolojisi 3
2. Oral Kavite Anatomisi 4
3. Oral Kavite Histolojisi 5
4. Oral Kavite Skuamöz Hücreli Karsinomu 7
4.1 Epidemiyoloji 7
4.2 Etiyoloji 8
4.3 Lokalizasyon 8
4.4 Klinik Bulgular 9
4.5 Makroskopi 10
4.6 Histopatoloji 10
4.7 Genetik profil 11
4.8 Evreleme 11
4.9 Prognoz ve Prognostik Faktörler 19
4.10 Tedavi Yöntemleri 23
III. GEREÇ VE YÖNTEM 25
IV. BULGULAR 30
1. Olguların Klinik ve Histopatolojik Özellikleri 30
2. Sağkalım Analizleri 38
V. TARTIŞMA 65
VI. SONUÇ 75
VII. ÖZET 77
VIII. İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT) 79
IX. KAYNAKLAR 81

KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer
BBA: Büyük büyütme alanı
CAP: College of American Pathologists
cm: Santimetre
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EBV: Epstein-Barr virüs
ENY: Ekstranodal yayılım
GA: Güvenilirlik aralığı
GLOBOCAN: Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence
HPV: İnsan papilloma virüs (Human papillomavirus)
HRD: Histolojik risk değerlendirme
ICCR: International Collaboration on Cancer Reporting
UTTKK: Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensusu Konferansı
İD: İnvazyon derinliği
LVİ: Lenfovasküler invazyon
mm: Milimetre
PET: Pozitron emisyon tomografisi
PNİ: Perinöral invazyon
POI: Pattern of invasion
PPOI: Predominant pattern of invasion
RO: Risk oranı (Hazard ratio)
SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom
WPOI: Worst pattern of invasion

I. GİRİŞ

Oral kavite kanserlerinin %90'dan fazlasını oral kavite skuamöz hücreli karsinomları (SHK) oluşturmaktadır. Orofarinks kanserleri de dahil edildiğinde oral kavite kanserleri dünyada en sık görülen 6. kanserdir (1). Alt dudak, dil ve ağız tabanı en sık görülen yerleşim yerleridir (2). Ancak güncel literatürde dış dudak ve vermilyon yerleşimli tümörler oral kaviteye dahil edilmemekte olup, American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8. baskı kanser evreleme kılavuzunda da baş boyun kutanöz karsinomları bölümünde evrelenmektedir (3). Dudak tümörlerinin oral kavite tümörlerine göre daha iyi prognozlu olması da bu yaklaşımı destekler niteliktedir (4).

Oral kavite tümörlerinde lokal ileri evre kanserlerde 5 yıllık mortalite oranı %62 iken, evre I kanserlerde %25, evre II kanserlerde %37'dir (4). Yapılan çalışmalarda erken evre kanserlerde %10-40 arasında lokal rekürrens bildirilmiş olup, cerrahi sınır pozitifliği ile lokal rekürrens arasında düşük korelasyon bulunmuştur (5).

Histolojik derecelendirme patoloji raporlarının yaygın bir bileşeni olup birçok tümör tipinde (prostat kanseri-Gleason vb.) önemli prognostik faktördür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması ve diğer başlıca patoloji kılavuzları baş boyun SHK'ları için 3'lü derecelendirme sistemini desteklemektedir. Bu sistemde tümör keratinizasyon derecesi, sitonükleer atipi ve infiltrasyon paterni gibi özelliklerine göre, iyi, orta ve az diferansiye olarak sınıflanmaktadır (6). Fakat oral kavite kanserlerinde histolojik derecelendirme sisteminin değeri tartışmalıdır. Histolojik derecelendirme ile prognoz arasında ilişkinin zayıf olduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (7).

1973’de Jakobsson ve arkadaşlarının yayınladığı makalede invazyon paterni (pattern of invasion-POI) konseptinden ilk kez söz edilmiştir (8). Daha sonra 1982’de Anneroth ve 1992’de Bryne tarafından modifiye edilen bu konseptte 4 patern bulunmaktadır (9, 10). POI 1; geniş itici sınırlar, POI 2; infiltratif, solid kordonlar ve şeritler, POI 3; 15 hücreden büyük hücre grupları ve kordonları, POI 4; 15 veya 15 hücreden küçük hücre grupları ve tek hücreler olarak tanımlanmaktadır. 2005 yılında Brandwein-Gensler ve arkadaşları ise bu konsepti genişleterek ana tümörden 1mm uzak satellit tümör nodüllerini POI 5 olarak tanımlamıştır. Bu çalışmada en kötü invazyon paterni (worst pattern of invasion-WPOI) 5 rekürrens ve sağkalım için kötü prognostik faktör iken histolojik derece prognozu öngörememektedir (5). Sonraki çalışmaların birçoğu baş boyun SHK’larında WPOI'nin prognostik değerini doğrulamıştır (11).

Konuyla ilgili diğer histopatolojik konsept ise tümör tomurcuklanmasıdır. Tümör tomurcuklanması 5 hücreden küçük hücre kümelerinin varlığı olarak tanımlanmaktadır. Uluslararası tümör tomurcuklanması konsensusu konferansının (UTTKK) yayınladığı kılavuza göre x20 büyütme ile değerlendirmede invaziv sınırdaki en yoğun alanda 0-4 tomurcuk düşük, 5-9 tomurcuk orta, 10 ve üzeri tomurcuk yüksek olarak değerlendirilmektedir (12). Almangush ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümör tomurcuklanmasının tanı anındaki nodal metastaz durumu, genel ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (13).

Çalışmamızda dudak ve oral kavite SHK olgularında WPOI ve tümör tomurcuklanmasının diğer histopatolojik parametreler, klinik veriler (rekürrens, lenf nodu ve uzak metastaz) ve genel sağkalım ile karşılaştırılması, ayrıca dudak ve oral kavite SHK’larının invazyon paternleri ve diğer histopatolojik özellikler açısından birbiriyle karşılaştırılması, elde edilen bütün verilerin literatürdeki verilerle birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

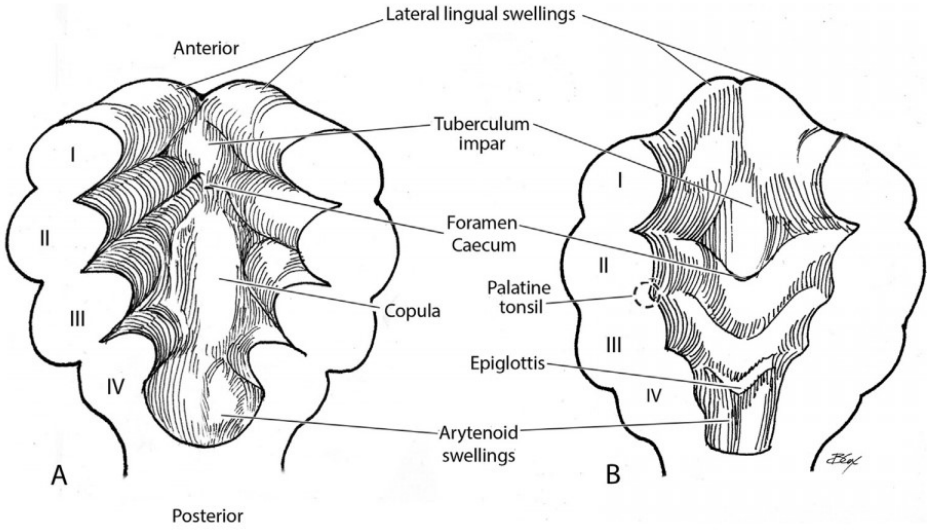
1. Oral Kavite Embriyolojisi

Oral kavite hem ektodermal hem de endodermal kökene sahip olmasıyla özgün bir yapıdır (14).

Dil, her biri dilin farklı bir bölgesinin gelişimine katkıda bulunan birkaç farklı faringeal arkdan köken alır. Gelişimin beşinci haftasında, birinci faringeal arkın sağ ve sol tarafında lingual kabartılar olarak bilinen yapılar gelişir. Bunlar dilin ön 2/3'ünü oluşturmak üzere büyür ve gelişir. İki lingual şişlik arasındaki füzyon alanını belirleyen oluk, medyan sulkus olarak bilinir. Dilin arka 1/3'ü ikinci ve üçüncü faringeal ark ile dördüncü faringeal arkın küçük bir kısmından meydana gelen yükselti (copula) tarafından oluşturulur (Şekil 1). Dilin ön ve arka kısımları arasındaki sınır, terminal sulkus olarak bilinen V şeklinde bir oluktur (14).

Damak, 6 ve 12. hafta arasında gelişir. Primer damak, embriyonik frontonazal çıkıntılardan kaynaklanır ve filtrum, üst kesici dişler bölgesi ve ön üst çeneyi içerir. İkincil damak, eşleştirilmiş maksiller çıkıntıların birleşmesinden oluşup sert ve yumuşak damağın geri kalanını içerir. Bu damak çıkıntıları daha sonra damak rafları olmak üzere dikey olarak genişler. Bu raflar dil dorsumunun üzerinde yatay olarak yükselir ve ağız boşluğunun intakt çatısını oluşturmak için primer damak ve nazal septum ile birleşir (15).

Üst dudak, erken embriyogenez sırasında maksiller, lateral nazal ve medial nazal yüz çıkıntılarından oluşur. Bu yüz çıkıntıları, mezoderm ve baş ektodermi ile birlikte anteriora göç eden nöral krest hücrelerinden gelişir. Bu çıkıntıların büyümesi ve genişlemesi füzyona uğramalarına yol açar ve böylece yüz yapıları oluşur (16).



Şekil 1. Faringeal ark yapıları (17).

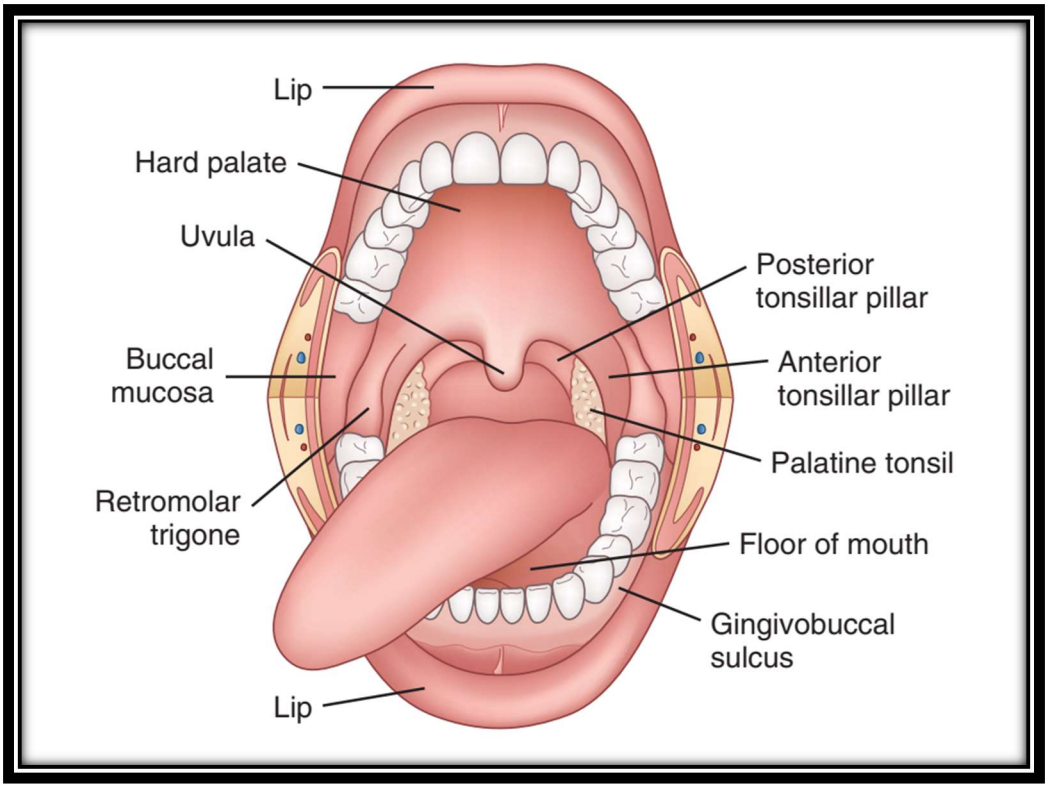
2. Oral Kavite Anatomi ve Fizyolojisi

Sindirim sisteminin ilk kısmı olarak görev alan oral kavite, birden çok işlevi yerine getirmek için etkili ve verimli bir şekilde çalışan farklı anatomik yapılardan oluşur.

Oral kavite dudaklarla çevrilidir ve ön oral kavite (vestibulum oris) ve asıl oral kavite (Cavitas oris proprium) olarak iki ayrı bölgeden oluşur. Ön oral kavite yanaklar, dişler ve dudaklar arasındaki alanı içerir. Asıl oral kavite çoğunlukla dil ile dolu olup önden ve yanlardan dişleri içeren alveolar çıkıntılar ve arkada boğaz geçidi (isthmus faucium) ile sınırlıdır (Resim 1). Önde sert damak, arkada yumuşak damak çatıyı oluşturur. Uvula yumuşak damaktan aşağıya doğru sarkar. Mylohyoid kaslar ağız boşluğunun tabanını oluşturur. Submandibular ve sublingual tükürük bezleri, ağız boşluğunu kaygan tutmak için visköz ve mukoid sıvı salgılar (18).

Ağız sadece sindirimde rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda konuşma ve normal solunum için de gereklidir. Ağız boşluğunun ana yapıları olan dişler, yutulan yiyecekleri sindirmek için yeterince küçük parçalara ayırır ve öğütür. Dil, yiyecekleri damağa doğru sıkıştırarak ve bastırarak yiyeceklerin sindirimini sağlar; bu daha sonra özofagusa ilerleyen besin bolusunun oluşumuna yol açar. Dil, dorsal yüzeyinde tat tomurcukları görevi gören çeşitli

papillalar içerdiğinden, insanlarda tat duyusunu sağlar. Ayrıca dil sözcükleri oluşturmak için dişlere ve damağa karşı hareket ederek konuşmaya yardımcı olur. Damak, oral kaviteyi nazal solunum yolundan ayıran mekanik bir bariyer görevi görür ve aynı anda nefes ve gıda alımını sağlar (19).



Resim 1. Oral kavite anatomisi (20).

3. Oral Kavite Histolojisi

Oral kavite keratinize veya non-keratinize çok katlı skuamöz epitel ile döşeli muköz membran (oral mukoza) ve altındaki bağ doku tabakasıdan (lamina propria) oluşmaktadır. Yüzey major ve minör tükürük bezleri tarafından üretilen mukus ile nemli tutulur. Oral mukoza sinir sonlanmalarından zengin olup, dilin dorsal yüzeyinde tat için özelleşmiş duysal sinir sonlanmalarıyla donatılmıştır. Lamina propria altındaki submukoza değişkendir. Bazen lamina propria ve submukoza o kadar benzerdir ki, fark edilmeden birleşebilirler.

Döşeyici mukoza

Non-keratinize çok katlı skuamöz epitel dudakların ağız yüzeyini, yanakları, ağız tabanını ve dilin ventral yüzeyini döşer. Mukozanın altında lamina propria bulunur. Minör tükürük bezleri (dudak tükürük bezleri) submukozada yerleşir. Derinin keratinize epiteli ile mukozanın keratinize olmayan epiteli arasındaki transizyon bölgesine vermilyon denir. Transizyon bölgesinde, uzun bağ dokusu papillaları epitelin derinliklerine uzanır. Bu papillalarda kılcal damarlar yüzeye yakın yerleşir. Bu bölgedeki epitel çok ince olduğu için dudaklar kırmızı görünür. Vermilyon bölgesinde tükürük bezleri yoktur, bu nedenle kurumayı önlemek için dudakların dil tarafından nemlendirilmesi gerekir.

Mastikatör mukoza

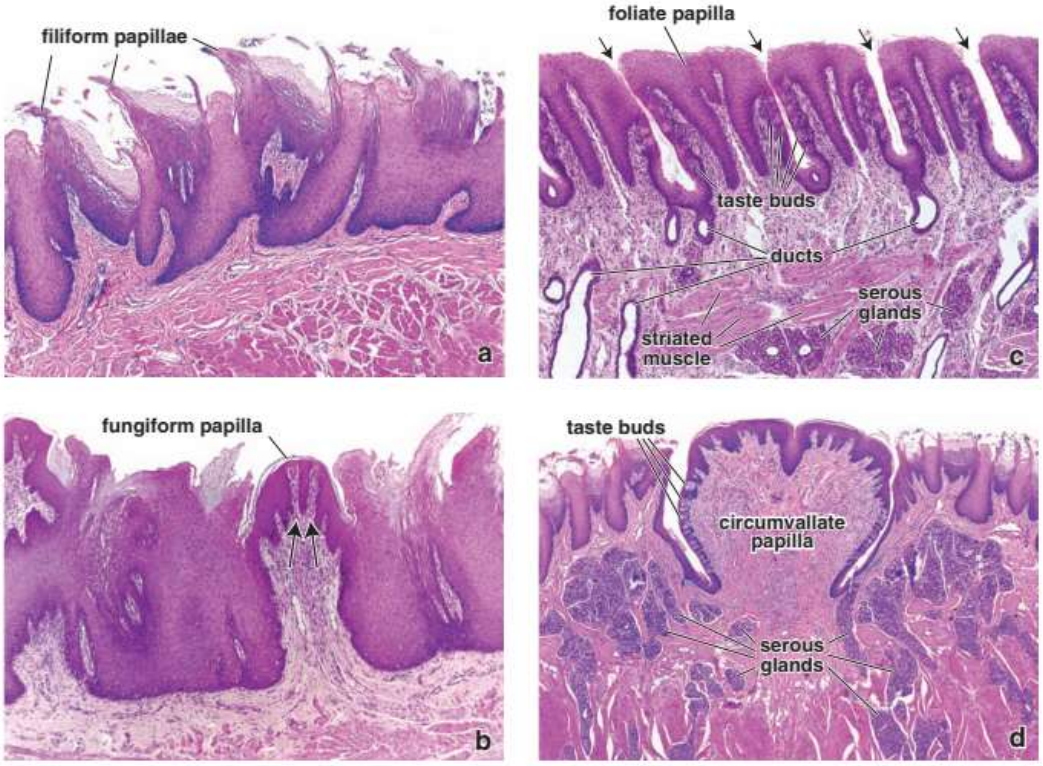
Damak ve gingiva gibi çiğneme nedeniyle aşınmaya maruz kalan yüzeylerde keratinize çok katlı skuamöz epitel bulunur.

Özelleşmiş mukoza

Dilin dorsal yüzeyi ve yan kenarları, genel duyu reseptörleri ve tat reseptörleri için sinir sonlanmaları içeren bir mukoza ile kaplıdır. Dilin dorsal yüzeyi ventral yüzeyde izlenmeyen papillalar ile kaplıdır. Dilin gövdesi, birbirleri ile iç içe geçmiş iskelet kası demetlerinden oluşur. Lamina propria kasın bağ dokusu ile süreklidir ve müköz membran ile kası sıkıca bağlar.

Dil üzerinde 4 tip papilla vardır (Resim 2). Filiform papilla en küçük ve en çok sayıda olan, keratinize epitel ile döşeli, konik yapılardır. Filiform papila dilin anterior dorsal yüzeyinde yerleşim göstermekte olup, tat reseptörleri içermez. Fungiform papilla, dilin dorsal yüzeyinde yerleşimli, filiform papillar arasında dağılmış, tat reseptörleri içeren, mantar şeklindeki projeksiyonlardır. Dilin ucunda sayıları artar. Sirkumvallat papilla sulkus terminalisin anteriorunda yerleşmiş büyük, kubbe benzeri yapılardır. İnsan dilinde 8-12 adet bulunur. Her papilla çok sayıda tat tomurcuğu içeren çok katlı skuamöz epitel ile kaplı hendek benzeri bir invaginasyon ile çevrilidir. Lingual tükürük bezlerinin (von Ebner bezleri) duktusları seröz salgılarını bu hendeklerin tabanına boşaltır. Bu salgı besinlerin uzaklaşmasını sağlayarak tat

reseptörlerinin değişen uyaranlara hızla tepki vermesini sağlar. Foliat papilla dilin posterolateral kenarında, yaprak benzeri katlantılar şeklinde görülür. Çok sayıda tad reseptörü içeren foliat papillalar gençlerde görülürken, yaşlı bireylerde genellikle gözlenmez (21).



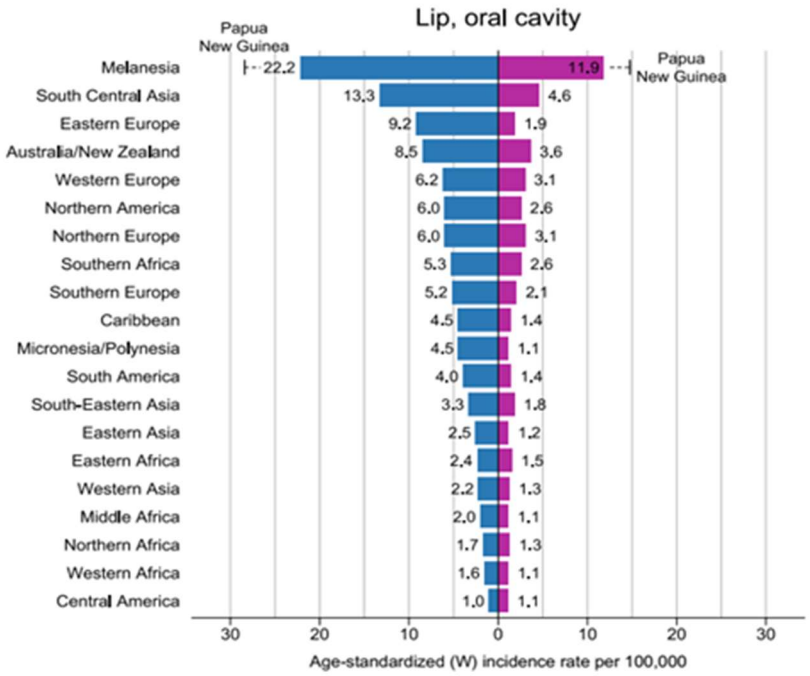
Resim 2: Dil üzerindeki papillalar a. Filiform papilla. b. Fungiform papilla. c. Foliat papilla. d. Sirkumvallat papilla (21).

4. Oral Kavite Skuamöz Hücreli Karsinomu

4.1. Epidemiyoloji

Oral kavite kanserlerinin %90'dan fazlasını oral kavite SHK'ları oluşturmaktadır. Orofarinks kanserleri de dahil edildiğinde oral kavite kanserleri dünyada en sık görülen 6. kanserdir (1). Oral kavite SHK'nın insidansında belirgin farklılıklar olduğundan, belirli coğrafi bölgeler ayrı ayrı ele alınmalıdır. Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence (GLOBOCAN) projesi 2020'de tahmini 377.713 yeni dudak ve oral kavite kanseri görüldüğünü raporlamıştır. Yaşa göre standardize edilmiş insidans

oranı (100.000 kişide) erkeklerde 6, kadınlarda 2,3'dür (22). Bununla birlikte Hindistan ve Tayland'da ise insidans kadınlarda sırasıyla 2 ve 1,5 kat daha yüksektir (23). Güney Asya'da (Hindistan, Pakistan, Sri Lanka, Tayvan vb.) insidans daha yüksek olup, Hindistan ve Pakistan'ın bazı bölgelerinde 100.000 kişide 10'u aşmaktadır. Doğu ve batı Avrupa'da (Macaristan, Slovakya, Slovenya ve Fransa), Latin Amerika ve Karayipler'de (Brezilya, Uruguay ve Porto Riko) ve Melanezya'da (Papua Yeni Gine) da insidans yüksektir (22) (Grafik 1). Oral kavite kanserlerinin çoğu 50-70 yaş arası hastalarda görülür. Sigara içme oranları azaldıkça, bazı ülkelerde oral kavite kanser insidansı azalırken, diğer ülkelerde genç hastalarda hafif artışlar bildirilmiştir (24, 25).



Grafik 1: GLOBOCAN 2020 verileri, dudak ve oral kavite kanserleri için cinsiyet ve bölgeye göre insidans (100.000 kişide 1)

4.2 Etiyoloji

Sigara, oral kavite SHK'larının açık ara en önemli nedenidir. Risk artış oranı doz bağımlı olup, sigarayı bıraktıktan sonra risk azalmaktadır (26, 27). Alkol tüketimi sigara ile sinerjik etkileşime girerek ilave riskten daha fazla artışa yol açar (28-30). Amerika ve Asya'da elde edilen verilerde dumansız tütün kullanımının oral kavite kanser riskinde artışa neden olduğu gösterilmesine rağmen Kuzey Avrupa'daki çalışmalarda risk artışı doğrulanmamıştır (31). İnsan papilloma virüsü (human papillomavirus-HPV), özellikle tip 16, orofaringeal kanserlerde bilinen etiyolojik faktördür ancak oral kavite SHK'larının sadece %3'ünde görülür (32-35). Güneş ışığı maruziyeti dudak kanseri için bilinen bir risk faktörüdür. Kötü ağız hijyeni ile oral kavite kanserleri ilişkili olmakla birlikte, bağımsız bir risk faktörü olduğu kanıtlanamamıştır (36). Meyve ve sebzelerden zengin bir diyetin oral kavite kanserine karşı koruyucu etkisi olduğu görülmektedir (37, 38).

4.3 Lokalizasyon

Oral kavite SHK'sı, oral mukozanın herhangi bir alanını etkileyebilir. Alt dudak, dil, ağız tabanı ve diş eti en sık görülen yerleşim yerleridir (2, 39, 40). Bununla birlikte yerleşim yeri dağılımı yaygın risk faktörlerine göre değişir. Asya toplumlarında tütün çiğnenmesi nedeniyle en çok bukkal mukoza etkilenir (6).

4.4 Klinik Bulgular

Oral kavite kanserleri inspeksiyon ve palpasyon ardından yapılan biopsi ve histopatolojik inceleme ile tespit edilebilir. Boynun değerlendirilmesi de muayenede önemlidir. Küçük boyuttaki tümörler asemptomatik olabilirken, ilerlemiş tümörler ağrı, rahatsızlık, dilin hareket kabiliyetinde azalma ve takma diş kullanımında irritasyon gibi çeşitli semptomlara yol açar. İnspeksiyonda lezyon beyaz, eritemli, karışık, nodüler ya da ülsere görünümde olabilir (41) (Resim 3). Ülser görülüyorsa sınırları genellikle kabarıktır. İyileşmeyen ülserler maligniteyi düşündüren bir özellik olarak bilinmesine karşın yapılan bir çalışmada tüm oral kavite SHK olgularının

yarısından daha azında görülmüştür (42). Alt dudak kanserleri tipik olarak aktinik keiliti takip eden krutlu lezyon ile prezente olur. Palpasyon tanısal prosedürün önemli bir parçasıdır ve klasik olarak endurasyon tespit edilir. Maalesef küçük boyutlu kanserlerin hem hasta hem de sağlık çalışanları tarafından farkedilememesi tanıda gecikmeye neden olur (43). Bunun bir nedeni de oral kavite kanserlerinin oral kavitede sık görülen diğer lezyonları taklit edebilmesidir.



Resim 3: Dil, skuamöz hücreli karsinom (44).

4.5 Makroskopi

Oral kavite SHK'ları sert, infiltratif tümörlerdir. Kesit yüzü beyaz ya da açık kahverengidir (6).

4.6 Histopatoloji

Oral kavite SHK'larının çoğu iyi veya orta derece diferansiye olup, az diferansiye SHK daha az sıklıkta görülür. İyi diferansiye SHK, pembe sitoplazmalı, belirgin intersellüler köprüler içeren, yuvarlak, belirgin hiperkromatik olmayan nükleuslara sahip yuvalar, kordonlar ve geniş hücre adaları ile karakterlidir. Diskeratotik hücreler ve skuamöz inciler belirgindir. Hücresel ve nükleer pleomorfizm, nükleer hiperkromazi ve mitotik figürler

(atipik mitoz dahil) tümör derecesi ile birlikte artar. Histolojik derecelendirme prognozla iyi korelasyon göstermez. Az diferansiye oral kavite SHK'da skuamöz farklılaşma özellikleri minimaldir veya yoktur. Bu tür olgularda sitokeratin-AE1-AE3, sitokeratin 5/6, p63 ve p40 immünohistokimyasal doğrulama için faydalı belirteçlerdir. İyi diferansiye tümörler büyük adalar halinde invazyon oluştururken, daha az farklılaşmış tümörler çentik ya da parmak benzeri çıkıntılar, küçük adalar ve invaziv cephede dağılmış tek hücreler halinde invazyon yapmaya eğilimlidir. Belirgin desmoplastik stroma ve inflamatuar konak yanıtı tümör hücreleri çevresinde görülebilir. Komşu mukoza sıklıkla çeşitli derecede displazi gösterir. Sıklıkla az diferansiye tümörlerde olmak üzere perinöral ve lenfovasküler invazyon görülür (45-48). Daha nadir olarak görülen farklı klinik ve histolojik özelliklere sahip alt tipler de tanımlanmıştır (Tablo 1).

4.7. Genetik profil

Oral kavite SHK'larının çoğu 3p, 8p, 9p, 17p'de kromozom kayıpları ve 3q, 11q'da kromozom kazanımları ile genetik olarak kararsızdır (61-65). Bu mutasyonların klinik lezyonun çevresinde de devam etmesi alan kanserleşmesi fenomenini destekler (66). Oral kavite SHK'sında rolü olduğu bildirilen TP53, CDKN2A, PTEN, HRAS ve PIK3CA gibi genler kanser gelişiminde sürücü mutasyon olduklarını destekleyecek yeterli sıklıkta mutasyona uğramaktadırlar (63, 65, 67-70).

Oral kavite SHK'sı gelişimi için genetik yatkınlığın kanıtı sınırlıdır. Li-Fraumeni sendromu (71) ve Fanconi anemisi (72) gibi daha genel kanser sendromlarının bir parçası olarak görülebilir.

4.8. Evreleme

Kanser evrelemesinde amaç kanser hastalarının multidisipliner tedavisinde görev alan farklı uzmanlık dalları arasında ortak bir dil oluşturmak, tedavi yönetimine ve prognozun öngörülebilmesine katkı sağlamaktır. En yaygın olarak kullanılan TNM sisteminde tümör boyutu (T),

lenf nodu durumu (N) ve uzak organ metastazı varlığı (M) olmak üzere üç ana parametre kullanılmaktadır (Tablo 2). T, N ve M durumu klinik muayene, görüntüleme yöntemleri ve patolojik incelemeyle

Tablo 1: Oral kavite skuamöz hücreli karsinomu alt tipleri

Alt tip	Özellikleri
Bazaloid SHK	Yüksek dereceli karsinom, metastaz daha sık, genel prognoz klasik SHK ile benzerdir (49, 50).
İğsi hücreli SHK	Daha kötü prognozlu, tipik olarak radyasyon tedavisi sonrası veya ikinci primer olarak ortaya çıkar (51, 52).
Adenoskuamöz karsinom	İnfiltratif ve agresif, klasik SHK'a göre daha sık metastaz yapar ve daha kötü prognozludur (53, 54).
Karsinoma kunikulatum	İyi diferansiye, genelde mukoperiostiumda, lokal destrüktif, "oyucu" (burrowing) patern, lokal rekürrens, nadir metastaz (55)
Verrüköz SHK	İyi diferansiye, itici sınırlı yüzeyel invazyon, ekzofitik büyüme paterni, iyi prognozlu, metastaz yapmaz ancak klasik SHK'a progresyon görülebilir (56) .
Lenfoepitelyal karsinom	Nadir, ileri evrede görülür. %70 bölgesel lenf nodu metastazı. EBV genelde (%87.5) pozitiftir (57).
Papiller SHK	Genelde gingivada gelişir, keratinize ya non-keratinize olabilir. Klasik SHK'dan daha iyi prognozludur (58).
Akantolitik SHK	Dudakda görülen yüksek riskli kutanöz alt tip. Akantoliz az diferansiye SHK'larda adenoid görünüme sebep olabilir (59, 60).

SHK: Skuamöz hücreli karsinom, EBV: Epstein-Barr virüs

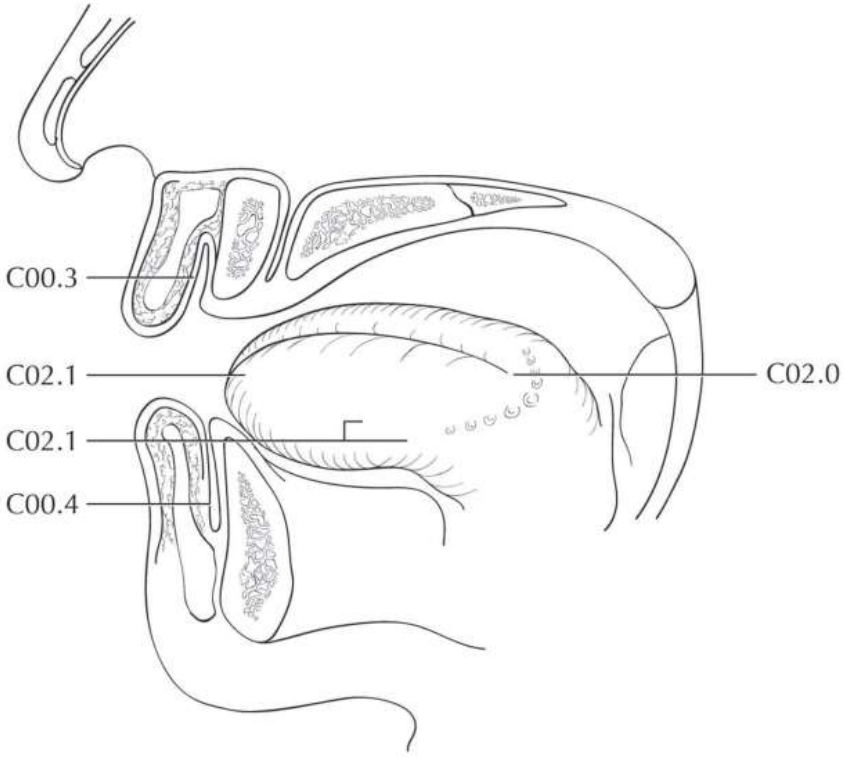
değerlendirilmektedir. Bu veriler klinik bulgularla değerlendiriliyorsa "c", patolojik kanıtı varsa "p" ön ekini almaktadır.

2017 yılında güncellenen AJCC kanser evreleme kılavuzu 8. baskısı evreleme sisteminde önemli değişiklikler göstermektedir. Bu güncellemeye göre oral kavite, dudağın karşıt dudağa temas eden kısmından (ıslak

mukoza), üstte sert ve yumuşak damak birleşimine, altta sirkumvallat papilla hattına ve lateralde ön tonsiller plikaya kadar uzanan alanı kapsar. Mukozal dudak, bukkal mukoza, alt ve üst alveoler sırt, retromolar diş eti (trigon), ağız tabanı, sert damak ve dilin ön 2/3'ü (oral dil) primer anatomik sahalardır. Dış dudak ve kuru vermilyon baş-boyun kutanöz karsinomları bölümünde evrelenmektedir. Oral kavite içerisinde değerlendirilen dudak mukozası Şekil 2'de gösterilmiştir. AJCC tarafından klinik bakım için önerilen diğer faktörler WPOI, ekstranodal yayılım (ENY), invazyon derinliği (İD), cerrahi sınır, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, genel sağlık durumu, komorbidite ve yaşam tarzı faktörleridir (3).

Tablo 2: AJCC Prognostik Evre Grupları

T	**N**	**M**	**Evre**
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1, 2, 3	N1	M0	III
T4a	N0,1	M0	IVA
T1, 2, 3, 4a	N2	M0	IVA
Herhangi T	N3	M0	IVB
T4b	Any N	M0	IVB
Herhangi T	Any N	M1	IVC



Şekil 2: Üst dudak mukozası (C00.3) ve alt dudak mukozası (C00.4), AJCC kanser evreleme kılavuzu 8. baskı (3).

Tümör (T)

Bu kategori temel olarak invaziv tümör boyutu, tümör invazyon derinliği ve komşu yapılara invazyon ile ilişkilidir (Tablo 3). Klinik T evrelemesinde oral kavitenin inspeksiyonu tümörün en büyük çapını değerlendirmede yeterli iken, invazyon derinliği ve submukozal yayılımı değerlendirmek için palpasyon gereklidir. Kanserin mukozal yayılımı genellikle onun gerçek lineer boyutunu yansıtır. Tümörü çevreleyen endurasyon tipik olarak peritümöral inflamasyondan kaynaklanır. Kalın lezyonlar bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile ölçülebilir ancak invazyon derinliği tümör kalınlığından ayırt edilmelidir (73). İnvazyon derinliği ölçümünde komşu normal mukoza tarafındaki düzlemin altındaki invazyon temel alınır (74) (Resim 4). Ekzofitik büyüme not edilmelidir, ancak evre değerlendirmesinde kullanılmaz. Sadece muayene ile daha az invaziv lezyonlar (≤5 mm) ile orta (>5 mm, ≤10 mm) ve derin (>10 mm) invaziv lezyonların ayrımı yapılması

her zaman mümkün olmayabilir. Bu durumda yüksek T kategorisi sadece invazyon derinliği farkı net olduğunda atanmalıdır.

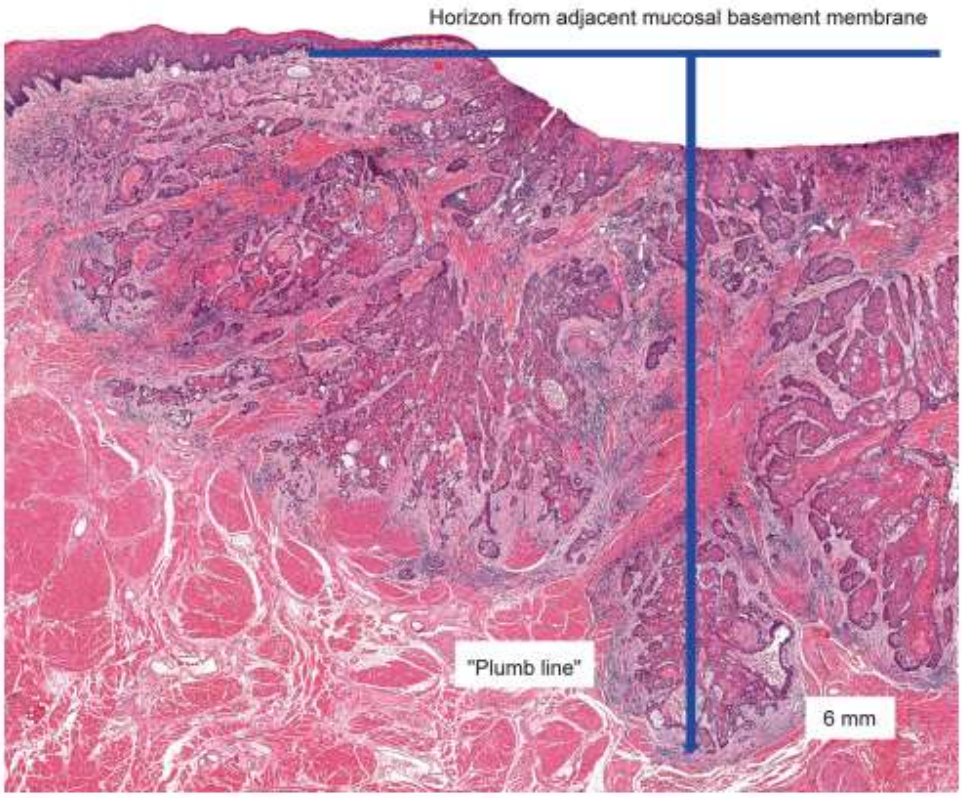
Patolojik T evresi (pT), cerrahi numunedeki sabitlenmemiş tümörün gerçek ölçümünden elde edilir. Bununla birlikte, formalin fiksasyonundan sonra rezeke edilen örnekte yumuşak dokularda %30'a varan oranda büzülme meydana gelebileceğine dikkat edilmelidir (3).

Tablo 3. Oral kavite kanserlerinde klinik ve patolojik T evrelemesi

T Kategorisi	**T Kriteri**
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör ≤2 cm, İD* ≤5 mm
T2	Tümör ≤2 cm, İD* >5 mm ve ≤10 mm *veya* Tümör >2 cm ve ≤4 cm, İD* ≤10 mm
T3	Tümör > 2 cm ve ≤ 4 cm, İD* >10 mm *veya* Tümör >4 cm with İD* ≤10 mm
T4	Orta derecede ileri veya çok ileri lokal hastalık
T4a	Orta derecede ileri lokal hastalık Tümör >4 cm ve İD* >10 mm *veya* Komşu yapı invazyonu (mandibula veya maksilladaki kortikal kemik, maksiller sinüs ya da yüz derisi vb.) Not: Diş eti primerinde sadece kemik / diş yuvasının yüzeyel erozyonu tümörü T4 olarak sınıflamak için yeterli değildir.
T4b	Çok ileri lokal hastalık Tümör mastiktör boşluğu, pterygoid plakları, kafa tabanını invaze eder ve/veya internal karotid arteri sarar.

İD: İnvazyon derinliği

*İD invazyon derinliğini tanımlar, tümör kalınlığını kapsamaz.



Resim 4: Ülsere SHK'da invazyon derinliği ölçümü. Tümör kalınlığının invazyon derinliğine göre düşük olması yanıltıcıdır (3).

Bölgesel Lenf Nodu (N)

Patolojik N evresi (pN) değerlendirilmesi için selektif boyun diseksiyonu 15 veya daha fazla, geniş boyun diseksiyonu (radikal veya modifiye radikal boyun diseksiyonu) ise 22 veya daha fazla lenf nodu içermelidir. Daha az tümörsüz lenf nodu incelenmesi yine de pN0 atamasını zorunlu kılar. AJCC patolojik N evresi kriterleri Tablo 4'de verilmiştir.

Ekstranodal yayılım (ENY) stromal reaksiyondan bağımsız olarak lenf nodlarındaki metastatik karsinomun kapsül yoluyla çevre bağ dokusuna yayılması olarak tanımlanır. Diseke edilen pozitif lenf nodları ENY'nin varlığı ve kapsamı açısından incelenmelidir. Mikroskopik ENY (ENYmi) mikroskopik incelemede 2 mm ve daha küçük yayılım olarak tanımlanır. Makroskopik ENY (ENYma) ise diseksiyon sırasında çıplak gözle anlaşılabilen ekstranodal yayılım ya da mikroskopik incelemede 2 mm'den büyük yayılım olarak

tanımlanır. Diseksiyon sırasında ekstranodal yayılım, yumuşak doku ile kapsül sınırında düzensiz, sert, beyaz/gri tümör olarak tanımlanabilir. Çıplak gözle saptanan ENYma yine de histolojik olarak belgelenmelidir. Sağlam lenf nodu kapsülleri ise pürüzsüzdür ve çevre yağ dokudan kolayca ayrılır.

ENYmi ve ENYma, patolojik ENY(+) lenf nodu durumunu tanımlamak için kullanılır. ENYmi ile ENYma arasındaki ayrım, mevcut pN kategorisini etkilememektedir ancak bu sınıflama veri toplama ve gelecekteki analizlerin standardizasyonuna yardımcı olacağı için raporlanması tavsiye edilmektedir. Klinik ve radyolojik ENY varlığı veya yokluğu ise sırasıyla ENY (+) ve ENY (-) olarak tanımlanır (3).

ENY'nin varlığı klinik olarak konglomere lenf nodu kitlesi, cilt veya komşu yumuşak doku tutulumu, sinir invazyonu (kraniyal sinir, brakiyal pleksus, sempatik zincir veya frenik sinir vb.) klinik belirtileri ile teşhis edilebilir. Kesitsel görüntüleme (BT veya MR) genellikle ENY tespiti için düşük duyarlılığa (%65-80) ancak yüksek özgüllüğe (%86-93) sahiptir (75).

Tablo 4. Oral kavite kanserlerinde patolojik N evrelemesi

N Kategorisi	**N Kriteri**
NX	Lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz, en büyük boyutu 3 cm veya daha küçük ve ENY (-)
N2	Tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz, en büyük boyutu 3 cm veya daha küçük ve ENY (+); *veya* Tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz, 3 cm'den büyük, 6 cm'den küçük ve ENY (-); *veya* Birden çok ipsilateral lenf nodunda metastaz, 6 cm'den küçük ve ENY (-); *veya* Bilateral veya kontralateral lenf nodu/nodlarında metastaz, 6 cm'den küçük ENY (-)

N2a	Tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz, en büyük boyutu 3 cm veya daha küçük ve ENY (+); *veya* Tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz, 3 cm'den büyük, 6 cm'den küçük ve ENY (-)
N2b	Birden çok ipsilateral lenf nodunda metastaz, 6 cm'den küçük ve ENY (-)
N2c	Biletaral veya kontralateral lenf nodu/ nodlarında metastaz, 6 cm'den küçük ENY (-)
N3	6 cm'den büyük lenf nodunda metastaz ve ENY (-) *veya* 3 cm'den büyük tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz ve ENY (+); *veya* Birden çok ipsilateral, kontralateral veya bilateral lenf nodlarında metastaz ve ENY (+); *veya* Tek bir kontralateral lenf nodunda metastaz ve ENY (+)
N3a	6 cm'den büyük lenf nodunda metastaz ve ENY (-)
N3b	3 cm'den büyük tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz ve ENY (+); *veya* Birden çok ipsilateral, kontralateral veya bilateral lenf nodlarında metastaz ve ENY (+) *veya* Tek bir kontralateral lenf nodunda metastaz ve ENY (+)

ENY: Ekstranodal yayılım

Herhangi bir N kategorisinde krikoidin alt sınırının üzerindeki metastazı belirtmek için "U" ("upper"), krikoidin alt sınırının altındaki metastazı belirtmek için "L" ("lower) ataması kullanılabilir.

Uzak metastaz (M)

Akciğerler, en yaygın uzak metastaz bölgesidir. İskelet ve karaciğer metastazları daha az sıklıkla görülür. Mediastinal lenf nodu metastazları, seviye VII lenf nodları (ön üst mediastinal lenf nodları) hariç, uzak metastaz olarak kabul edilir (3). AJCC M evresi kriterleri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Oral kavite kanserlerinde M evrelemesi

M Kategorisi	M Kriteri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

4.9 Prognoz ve prognostik faktörler

Klasik oral kavite SHK'sı lokal invazyon ve erken lenf nodu metastazı eğilimi olan agresif bir tümördür. Lokal ileri evre kanserlerde 5 yıllık mortalite oranı %62 iken, evre 1 kanserlerde %25, evre 2 kanserlerde %37'dir (4, 76, 77). Yapılan çalışmalarda erken evre kanserlerde %10-40 arasında lokal rekürrens bildirilmiş olup, cerrahi sınır pozitifliği ile lokal rekürrens arasında düşük korelasyon bulunmuştur (5). Dudak yerleşimli tümörler ise daha iyi prognozlu olup genel sağkalım oranı lokal hastalıkta %91,4, bölgesel hastalıkta %82,6 ve uzak metastaz durumunda %52,2'dir (4).

Tümör boyutu, lenf nodu ve uzak metastaz anlamlı prognostik faktörlerdir. Diskoheziv invazyon paternleri, perinöral ve lenfovasküler invazyon, kemik invazyonu, 4 mmden fazla invazyon derinliği, lenf nodu metastazında ekstranodal yayılım kötü prognoz ile ilişkilidir (48, 78-81). Mukozada yüksek dereceli displazi varlığı lokal nüks ve ikinci primer tümör ile ilişkilidir (82). Rutin pratikte kabul görmüş prognostik immünohistokimyasal belirteç bulunmamaktadır. Dil SHK'larında yapılan bir metaanalizde p53, Ki-67, p16, VEGF ve siklin D1 en çok değerlendirilen biyobelirteçler olup, VEGF-A ve siklin D1'in prognozu öngörmede yararlı olduğu saptanmıştır. Ancak bu konuda literatür sınırlı olup, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır (83).

En Kötü İnvazyon Paterni (Worst Pattern of İnvasion, WPOI)

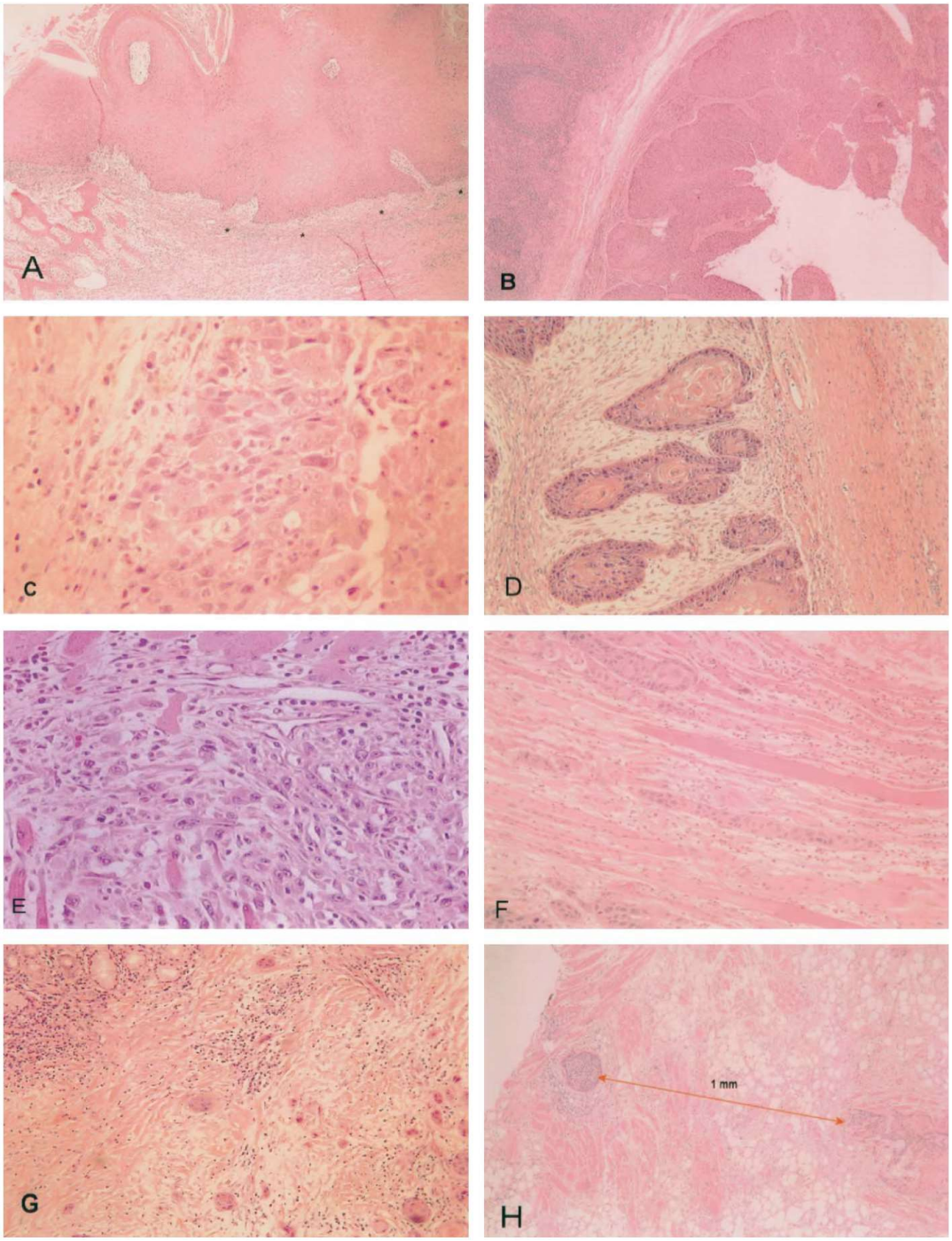
Histolojik derecelendirme patoloji raporlarının yaygın bir bileşeni olup birçok tümör tipinde (prostat kanseri-Gleason derecelendirmesi vb.) önemli bir prognostik faktördür. Ancak oral kavite kanserlerinde histolojik değerlendirme sisteminin değeri tartışmalı olup, histolojik derece ile prognoz arasında ilişkinin zayıf olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (7). Bu

nedenle oral kavite kanserlerinde prognozla ilişkili farklı histopatolojik parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır.

1973'de Jakobsson ve arkadaşlarının yayınladığı makalede invazyon paterni (pattern of invasion-POI) konseptinden ilk kez söz edilmiştir (8). Daha sonra 1982'de Anneroth ve 1992'de Bryne tarafından modifiye edilen bu konseptte 4 patern bulunmaktadır (9, 10). POI 1; geniş itici sınırlar, POI 2; infiltratif, solid kordonlar ve şeritler, POI 3; 15 hücreden büyük hücre grupları ve kordonları, POI 4; 15 veya 15 hücreden küçük hücre grupları ve tek hücreler olarak tanımlanmaktadır. 2005 yılında Brandwein-Gensler ve arkadaşları ise bu konsepti güncelleyerek tümör/konak ara yüzündeki normal dokuya (fibrozis değil) 1 mm veya daha uzaktaki satellit tümör nodüllerini POI 5 olarak tanımlamıştır (Resim 5). Ayrıca POI 2 tanımına parmaksı çıkıntı şeklindeki itici invazyon paterni veya yıldızsı görünümde ayrı geniş tümör adalarını eklemiştir (5).

İnvazyon paterni konusundaki daha önceki yayınlar ya biopsi örneğine sınırlı ya da en agresif patern esas alınarak yapılmıştı. Bu uygulamayı doğrulamak için "predominant POI (PPOI)" ve "worst POI (WPOI)" olarak iki yeni değişken önerilmiştir. PPOI için her preparattaki tümör sınırındaki invazyon paterni değerlendirilirken, WPOI'da ise ne kadar odaksal olursa olsun en kötü invazyon paterni ile skor verilmiştir. PPOI'de beraberlik durumunda (4 preparat POI 3, 4 preparat POI 4 gibi) yüksek skor verilmiştir. Yapılan çalışmada hem PPOI, hem de WPOI sağkalım ile ilişkili iken, sadece WPOI lokal rekürrens ile ilişkili olduğundan PPOI yerine WPOI kullanılmasının doğru uygulama olduğu kanıtlanmıştır (5).

WPOI 2018 yılında yayınlanan ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) oral kavite mukozal maligniteleri raporlama kılavuzuna eklenmiş olup, CAP (College of American Pathologists) kılavuzunda ise opsiyonel rapor bileşeni olarak önerilmektedir (84, 85).



Resim 5: Brandwein-Genslerin orijinal makalesinden POI (Pattern of invasion/invazyon paterni) resimleri. A. POI tip 1; itici sınırlı tümör. B. POI tip 2; parmaksı çıkıntılar içeren itici patern. C. POI tip 2; düşük POI'ye rağmen yüksek nükleer derece. D. POI tip 3; tümör periferinde 15 hücreden büyük gruplar. E. POI tip 4; Tümör sınırda tek hücre infiltrasyonları. F. POI tip 4; infiltratif tümör kordonları. G. POI tip 4; 15 hücreden küçük hücre grupları. H. POI tip 5; normal dokuya 1 mm'den uzak satellit tümör adası (5).

Tümör tomurcuklanması

Tümör tomurcuklanması invaziv cephede tek kanser hücresi ya da 5 hücreden küçük kanser hücre kümelerinin varlığı olarak tanımlanmaktadır. Tümör tomurcuklanmasının prognostik önemi kolon kanserlerinde kabul edilmiş olup, CAP kolon kanseri kılavuzunda raporlanması tavsiye edilmektedir (86). UTTKK'nın yayınladığı kılavuza göre x20 büyütme ile değerlendirmede invaziv sınırdaki en yoğun alanda 0-4 tomurcuk düşük, 5-9 tomurcuk orta, 10 ve üzeri tomurcuk yüksek olarak değerlendirilmektedir (12). Yapılan çalışmalarda tümör tomurcuklanmasının birçok kanser için gelecek vaadeden bir histopatolojik parametre olduğu gösterilmiştir (87-89). Tümör tomurcuklanmasının tümör diskohezyonu, motilite ve invazyon kabiliyetini yansıttığı ve onkogenezi teşvik ettiği düşünülmektedir. Baş boyun kanserlerinde de tümör tomurcuklanmasının tanı anındaki nodal metastaz durumu, genel ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (13, 90, 91).

Tümör mikroçevresi ile ilgili histopatolojik parametreler

Solid malign tümörlerde, stromal hücreler ve immün hücreler, tümör mikroçevresinin temel bileşenleridir. Son araştırmalardan elde edilen bulgular, tümör stromasının antitümör bağışıklığını etkilediğini göstermiş olup tümör mikroçevresindeki stromal hücreler ve immün hücreler arasındaki karşılıklı etkileşim geniş çapta tartışılmıştır (92). Tümör mikroçevresi, tümör anjiyogenezini, tedavi yanıtları ve tedavi direncini etkileyebilir (93). Ancak oral kavite kanserli hastaların risk sınıflandırması ve tedavi planlaması sırasında tümör mikroçevresi ile ilgili faktörler dikkate alınmamaktadır.

Uluslararası İmmüno-Onkoloji Biyobelirteç Çalışma Grubu hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde kullanılmak üzere solid tümörlerde tümör infiltre edici lenfositlerin değerlendirilmesi için kılavuz sunmuştur (94, 95). H-E boyalı preparatlar ile farklı lenfositler subtipleri değerlendirilememesine rağmen bu yöntemin tümör davranışını belirlemede yararlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Bu yöntemin avantajı maliyet etkin olması, pahalı araçlara veya antikorlara gerek duyulmamasıdır. Heikkinen ve arkadaşlarının bu kılavuza

göre yaptığı çalışmada invaziv cephede değerlendirilen %20'den fazla stromal tümör infiltre edici lenfosit oranı daha iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur (96). İmmünohistokimyasal yöntem ile yapılan değerlendirmelerde ise yüksek CD8+, CD45RO+ ve CD57+ tümör infiltre edici lenfositler iyi prognozla, CD163 ve CD68+ makrofaj infiltrasyonu ise kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (97).

Almangush ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dil kanserleri stromadan zengin (>%50) ve stromadan fakir (<%50) olarak sınıflanmış olup, stromadan zengin tümörlerin hastalık ilişkili sağkalım oranının daha düşük olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmada tümör küçük büyütmede (x4) taranıp, en fazla stromaya sahip ve aynı zamanda 4 kenarı tümör hücreleri ile çevrili tümör alanı seçilmiş ve x10 büyütmede skorlanmıştır (98).

4.10 Tedavi yönetimi

Oral kavite kanserlerinde primer tedavi yöntemi genellikle hastalığın evresine göre belirlenmekte olup cerrahi tedavi multimodal tedavinin temel dayanağıdır. Tedavi seçilirken birçok faktör değerlendirilmeli, sağkalım yanı sıra yaşam kalitesi de göz önünde bulundurulmalıdır. Erken evre hastalıkta (evre I-II) cerrahi veya brakiterapi tercih edilirken, ileri evre hastalık (evre III-IV) için multidisipliner tedavi tercih edilir. Büyük primer tümörlerin rezeksiyonu sonrası rekonstrüktif cerrahi gereklidir. Serbest doku transferi şu anda oral rekonstrüksiyon için en popüler ve güvenilir tekniklerden biridir. İleri evre (evre III-IV) veya az diferansiasyon, pozitif cerrahi sınırlar, perinöral ve lenfovasküler invazyon gibi olumsuz prognostik faktörlere sahip hastalarda postoperatif adjuvan terapi önerilir.

cN0 boyun için elektif boyun diseksiyonu gizli metastaz riski %20 olduğunda, boyun primer tümörün rezeksiyonu veya rekonstrüksiyon için açıldığında veya hastanın operasyon sonrası yakın takip için geri dönme olasılığı düşük olduğunda önerilir. Modifiye radikal boyun diseksiyonu cN+ için altın standarttır. Birden çok lenf nodu metastazı veya ekstrakapsüler yayılımı olan hastalara postoperatif radyoterapi veya kemoradyoterapi önerilir (99) .

Faz 2 çalışmalarında PD-L1 inhibitörü durvalumab platin bazlı kemoterapiye cevap vermeyen ve ≥25% tümör hücresinde PD-L1 ekspresyonu izlenen hastalarda antitümör aktivite göstermektedir (100).

III. GEREÇ YÖNTEM

1. Etik Kurul İzni

190613 numaralı projemiz, 24.11.2021 tarihli toplantıda 20.478.486 karar no ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

2. Olgu Seçimi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan, Ocak 2005 - Kasım 2021 tarihleri arasında SHK tanısı alan dudak, dil, bukkal mukoza, ağız tabanı ve damak yerleşimli olgular tarandı. Klinik takip bilgisi olmayan olgulara ait biopsiler, insizyonel biopsiler, tümörü bütünüyle deri yerleşimli olan ya da tümör lokalizasyonu anlaşılamayan dudak eksizyonel biopsileri, blok ve preparatları arşivde bulunmayan biopsiler, invazyon derinliği ölçümü için uygun örneklenmemiş biopsiler çıkarıldı. Kalan 132 primer tümöre ait hematoksilen-eozin boyalı preparatlar patoloji arşivimizden çıkarıldı, yeniden değerlendirildi ve tanıları DSÖ-2017 sınıflamasına göre doğrulandı. 132 olgunun 122'si Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi'nde ameliyat olup, bölümümüzde örneklenmişti. Kalan 10 olgu ise konsültasyondu.

132 olgu hasta dosyaları ve Probel-Hastane Bilgi Yönetim Sistemi üzerinden tarandı. Hastane kayıtlarından hastalığın evresi, son muayene ve görüntüleme tarihleri, radyolojik ya da klinik uzak metastaz varlığına bakıldı. Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı gibi klinikopatolojik verileri not edildi. Yaşayan hastaların son durumları, yakın zamanlı son kontrol

bulgularına göre belirlendi. Hastaların güncel olarak sağ olup olmadıklarının kontrolü T.C. Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi üzerinden yapıldı.

3. Histopatolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

En kötü invazyon paterni incelemesinde Brandwein-Gensler ve arkadaşlarının oluşturduğu 5 kategorili sınıflama kullanıldı (5). WPOI 1; geniş itici sınırlar, WPOI 2; infiltratif, solid kordonlar ve şeritler ya da parmaksı çıkıntılar, WPOI 3; 15 hücreden büyük hücre grupları ve kordonları, WPOI 4; 15 veya 15 hücreden küçük hücre grupları ve tek hücreler, WPOI 5 tümör/konak ara yüzündeki normal dokuya (fibrozis değil) 1 mm veya daha uzaktaki satellit tümör nodülleri olarak tanımlandı. Tüm incelemeler invaziv cephede (tümör/konak sınırı) yapıldı.

Stromada tümörle devamlılığı olmayan tek kanser hücresi ya da 5 hücreden küçük kanser hücre kümelerinin varlığı tümör tomurcuklanması olarak kabul edildi. UTTKK'nın yayınladığı kılavuza göre x20 büyütme ile değerlendirmede invaziv sınırdaki en yoğun alanda 0-4 tomurcuk düşük, 5-9 tomurcuk orta, 10 ve üzeri tomurcuk yüksek olarak değerlendirilmekle birlikte (12), bizim çalışmamızda hiç tomurcuk görülmeyen grup da ayrıca değerlendirilip 4 kategorili bir skorlama yapıldı. Hücre grup büyüklüğü değerlendirilirken stromadaki en küçük invaziv tümör adacığı dikkate alındı ve 15 hücreden fazla olanlar büyük küme, 5-15 hücre içerenler orta büyüklükte küme, 2-4 hücre içerenler küçük küme, 1 hücreden oluşan odaklar ise tek hücre invazyonu olarak değerlendirildi (101).

Tomurcuk invazyon derinliği skorlamasında Almangush ve arkadaşlarının tavsiye ettiği tomurcuk-invazyon derinliği (budding-depth of invasion) skorlama sistemi kullandıldı (102) (Tablo 6). İnvazyon derinliği için 4 mm yerine DSÖ sınıflanmasında kullanılan 5 mm değeri kıstas olarak alındı.

Tablo 6: Tomurcuk-invazyon derinliği (TİD) skorlama sistemi

Tomurcuk-invazyon derinliği (TİD) skoru	
Düşük risk (1)	İnvazyon derinliği ≤5 mm ve tomurcuk sayısı <5
Orta risk (2)	İki kötü prognostik faktörden sadece biri olan tümörler; İnvazyon derinliği >5 mm veya tomurcuk sayısı ≥5
Yüksek risk (3)	İnvazyon derinliği >5 mm ve tomurcuk sayısı ≥5

Tümör stroma oranı hesaplanmasında invaziv cephede en yüksek miktarda stroma içeren ve aynı zamanda dört tarafında da kanser hücresi bulunan bir alanı seçmek için tüm kesitler düşük büyütmede (x4) tarandı. Daha sonra seçilen alan stroma-fakir (<%50) veya stroma-zengin (≥%50) olarak skorlandı (98). Stroma tipi matür ve immatür olarak 2 kategoride sınıflandı (103). Matür stroma; ince matür kollajen fibrilleri içeren, miksoid stroma ya da keloid benzeri kollajen içermeyen stroma olarak tanımlandı. İmmatür kollajen ise büyük büyütmede (x40) en az bir alanı kaplayan miksoid değişiklik gösteren stroma ya da keloid benzeri kollajen varlığı olarak tanımlandı.

Uluslararası İmmüno-Onkoloji Biyobelirteç Çalışma Grubunun solid tümörlerde tümör infiltre edici lenfositlerin değerlendirilmesi için yayınladığı kılavuz temel alınarak stromal lenfosit infiltrasyonu hafif (%0-30), orta (%31-60), yoğun (>%60) olarak derecelendirildi (94). Kistik değişiklik içeren ve nekrotik alanlar dışlandı. Epitelyal lenfosit infiltrasyonu ise bir büyük büyütme alanında (x40) 5 ya da daha fazla intraepitelyal lenfosit varlığı olarak tanımlandı (104).

Stromal kategori skorlamasında Almangush ve arkadaşlarının önerdiği skorlama sistemi kullanıldı (103) (Tablo 7).

Tablo 7: Stromal kategori skorlama sistemi

Stromal kategori skoru	
Düşük risk (1)	Stromadan fakir ve orta ya da yüksek oranda stromal lenfosit infiltrasyonu
Orta risk (2)	İki kötü prognostik faktörden sadece biri olan tümörler; Stromadan zengin veya düşük oranda stromal lenfosit İnfiltrasyonu
Yüksek risk (3)	Stromadan zengin ve düşük oranda stromal lenfosit

Cerrahi sınır değerlendirilmesinde 1 mm'den yakın cerrahi sınırlar pozitif kabul edildi. DSÖ histolojik derecelendirmesi yapılırken özellikle derin invaziv sınırdaki diferansiasyon durumu dikkate alındı (9). Perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, invazyon derinliği, komşu epitelde displazi ve karsinoma in situ varlığı, mandibula invazyonu, lenf nodu metastazında perinodal yayılım durumu tekrar değerlendirildi. Tümör boyutu için makroskopi raporları esas alındı. TNM evresi güncel AJCC kanser evreleme kılavuzuna göre yeniden değerlendirildi (3). Dış dudak ve kuru vermilyon yerleşimli tümörler kutanöz baş boyun karsinomları bölümüne göre, diğer tümörler oral kavite bölümüne göre evrelendi.

Sağkalım analizlerinde hastalıksız sağkalımın belirlenmesinde hastalık tanısı konmasından başlayarak hastalığın nüksüne ya da uzak metastazına değin, nüks ya da uzak metastaz görülmeyen hastalarda ise en son izlem anına dek geçen süre dikkate alındı.

İkinci primer olarak akciğer küçük hücreli karsinomu, rektum adenokarsinomu, invaziv duktal karsinom, endometrium adenokarsinomu, parotis SHK'sı olan olgular ikinci primer nedenli ölü iken, mesane ürotelyal karsinomu olan 2 olgu ve deri SHK'sı olan olgular sağ idi. İkinci primer nedenli ölen olgular sağkalım analizlerinde "sansürlü" olarak değerlendirildi.

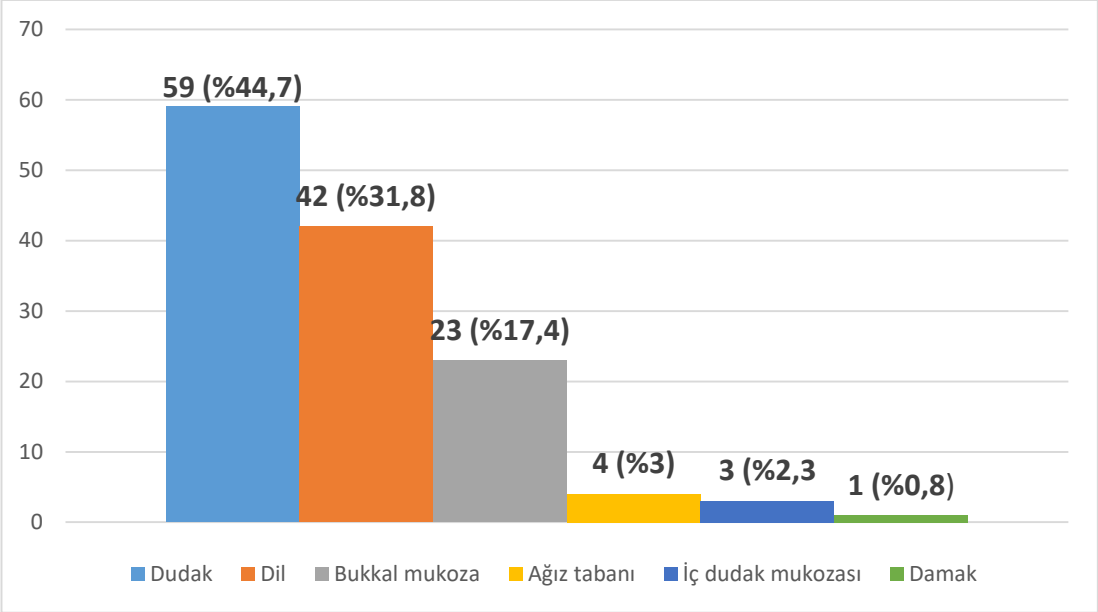
4. İstatistiksel değerlendirme

Çalışma sonucunda elde edilen tüm veriler kişisel bilgisayarda SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26. sürümü ile incelendi. Sağkalım eğrileri için Kaplan-Meier yöntemi, sağkalım eğrilerinin istatistiksel karşılaştırılması için log-rank testi kullanıldı. Sağkalım analizinde tek değişkenli Cox regresyon risk modeli oluşturularak tehlike oranı (Hazard Ratio) ve %95 Güvenilirlik aralığı (GA) hesaplandı. Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan veriler çoklu değişkenli Cox regresyon risk modeli oluşturularak tekrar analiz edildi. Sağkalım dışındaki parametrelerin korelasyonunda ki-kare ve Fisher'ın kesin olasılık testi kullanıldı. Tüm değerlendirmelerde istatistiksel anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edildi. P değeri 0,05 ile 0,10 arasında ise sınırda anlamlılık olarak değerlendirildi.

IV. BULGULAR

1. Olguların Klinik ve Histopatolojik Özellikleri

Çalışmaya alınan 132 olgunun yaş aralığı 27-85 (ortalama yaş: 62,25, ortanca yaş: 65) arasında değişmekteydi. Olguların lokalizasyona göre dağılımı Grafik 2'de gösterildi. Dudaktaki tümörlerin 56'si alt dudak, 2'si üst dudak yerleşimliyken, 1'i ise hem üst hem alt dudak yerleşimliydi. AJCC evreleme kılavuzunda dış dudak ve kuru vermilyon yerleşimli tümörler oral kavite içerisinde tanımlanmadığı için bulgular dudak ve oral kavite tümörleri için ayrı ayrı verildi. İç dudak mukozasında yerleşim gösteren 3 olgu oral kavite SHK'sı olarak değerlendirildi.



Grafik 2: Olguların lokalizasyona göre dağılımı

Erkek/kadın oranı dudak yerleşimli tümörlerde 4,3, oral kavite tümörlerinde 1,02 olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu

(P<0,001). Olguların takip süresi 1-155 ay arasında değişmekteydi. Ortalama takip süresi 55,15, ortanca takip süresi 40,5 aydı.

Boyun diseksiyonu yapılan 74 olgudan 32'sinde lenf nodu metastazı bulunmaktaydı. Ayrıca konsültasyon olarak gelen bir olgunun pozitron emisyon tomografi (PET) görüntülemesinde lenf nodu metastazı olduğu bilinmekteydi. Fakat bu olguda lenf nodu diseksiyonu yapılmadığından perinodal yayılım durumu hakkında yorum yapılamadı. Uzak metastaz gelişen olgulardan 5'i akciğer, 2'si plevra, 1'i trakea, 1'i ise beyin ve akciğer metastazıydı. Oral kavite tümörlerinde lokorejyonel rekürrens (p=0,025) ve boyun diseksiyonu yapılma oranı (p<0,001) dudak tümörlerine göre daha fazlaydı. Diğer sosyodemografik ve klinik özellikler Tablo 8'de gösterildi.

Dudak ve oral kavite tümörleri karşılaştırıldığında evre (p<0,001), T (p<0,001) ve N (p=0,001) kategorisi dağılımında istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark saptanırken, uzak metastaz, perinodal yayılım varlığı ve perinodal yayılım boyutunda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9). N2 olguların 8'i N2a, 10'u N2b, 6'sı N2c, N3 olguların 2'si N3a, diğer 2'si N3b olarak değerlendirildi. Oral kavite evre IV olgularının ise 22'si evre IVA, 2'si evre IVB, 1'i evre IVC olarak değerlendirildi. M1 olgunun metastazı akciğerdeydi. Dudak tümörlerinde en büyük metastatik lenf nodu boyutu 0,7-3 cm, oral kavite tümörlerinde 0,6-4 cm arasında değişmekteydi.

Dudak tümörlerinde boyut 0,4-4,5 cm (ortanca: 1,5 cm), invazyon derinliği 0,1 mm-25 mm (ortanca: 2,5 mm), oral kavite tümörlerinde boyut 0,3 cm-10 cm (ortanca: 2 cm), invazyon derinliği 0,2 mm-40 mm (ortanca: 6 mm) arasında değişmekteydi. Dudak ve oral kavite tümörlerinde rutin histopatolojik özelliklerin dağılımı karşılaştırıldığında histolojik derece (p=0,027), cerrahi sınır (p<0,001), komşu epitelde displazi (p=0,003), tümör boyutu (p=0,019) ve invazyon derinliği (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı fark göstermekteydi (Tablo 10). Perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve mandibula invazyonu dağılımında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 8: Lokalizasyona göre sosyodemografik ve klinik özelliklerin dağılımı

Özellik	**Dudak (%)**	**Oral kavite (%)**	**Toplam (%)**	**P**
Yaş				
<65 yaş	28 (%47,5)	35 (%47,9)	63 (%47,7)	1
≥65 yaş	31 (52,5)	38 (52,1)	69 (%52,3)	
Cinsiyet				
Kadın	11 (%18,6)	36 (%49,3)	47 (%35,6)	**<0,001**
Erkek	48 (81,4)	37 (%50,7)	85 (%64,4)	
Boyun diseksiyonu				
Yapıldı	20 (66,1)	54 (%74,0)	74 (%56,1)	**<0,001**
Yapılmadı	39 (%33,9)	19 (%26,0)	58 (%43,9)	
Lokorejyonel rekürrens				
Var	6 (%10,2)	19 (%26,0)	25 (%18,9)	**0,025**
Yok	53 (%89,8)	54 (%74,0)	107 (%81,1)	
Uzak metastaz gelişimi				
Var	2 (%3,4)	6 (%8,2)	8 (%6,1)	0,297
Yok	57 (%96,6)	67 (%91,8)	124 (%93,9)	
Genel sağkalım				
Sağ	42 (%71,2)	45 (%61,6)	87 (65,9)	0,273
Ölen	17 (28,8)	28 (38,4)	45 (34,1)	
İkinci primer				
Var	6 (%10,2)	3 (%4,1)	9 (%6,8)	0,298
Yok	53 (%89,8)	70 (%95,9)	123 (%93,2)	

Tablo 9: Lokalizasyona göre evre ve lenf nodu metastazı ile ilişkili özelliklerin dağılımı

Özellik	**Dudak (%)**	**Oral kavite (%)**	**Toplam (%)**	**P**
Evre I	43 (%72,9)	18 (%24,7)	61 (%46,2)	**<0,001**
Evre II	10 (%16,9)	24 (%32,9)	34 (%25,8)	
Evre III	1 (%1,7)	6 (%8,2)	7 (%5,3)	
Evre IV	5 (%8,5)	25 (%34,2)	30 (%22,7)	
T1	43 (%72,9)	22 (%30,1)	65 (%49,2)	**<0,001**
T2	14 (%23,7)	34 (46,6)	48 (%36,4)	
T3	2 (%3,4)	11 (%15,1)	13 (%9,8)	
T4a	0	6 (%8,2)	6 (%4,5)	
M0	59 (%100)	72 (%98,6)	131 (98,2)	1
M1	0	1 (%1,4)	1 (6,1)	
N0	54 (%91,5)	45 (%61,6)	99 (%75)	**0,001**
N1	0	5 (%6,8)	5 (%3,8)	
N2	3 (%5,1)	21 (%28,8)	24 (18,2)	
N3	2 (%3,4)	2 (%2,7)	4 (%3)	
Perinodal yayılım				
Var	4 (%80)	14 (%54,9)	17 (53,1)	0,338
Yok	1 (%20)	13 (48,1)	15 (%46,9)	
Perinodal yayılım boyutu				
0-2 mm	2 (%50)	5 (%38,5)	7 (%41,2)	1
>2 mm	2 (%50)	8 (61,5)	10 (58,8)	

Tablo 10: Lokalizasyona göre rutin histopatolojik özelliklerin dağılımı

Özellik	**Dudak (%)**	**Oral kavite (%)**	**Toplam (%)**	**P**
Histolojik derece				
İyi	21 (%35,6)	11 (%15,1)	32 (%24,2)	**0,027**
Orta	33 (%55,9)	55 (%75,3)	88 (%66,7)	
Az	5 (%8,5)	7 (%9,6)	12 (%9,1)	
Cerrahi sınır				
Pozitif	6 (%88,1)	28 (%38,4)	34 (%25,8)	**<0,001**
İn situ	1 (%1,7)	4 (%5,5)	5 (%3,8)	
Negatif	52 (%10,2)	41 (%56,2)	93 (%70,5)	
Komşu epitelde displazi				
Normal	46 (%78)	42 (%57,5)	88 (%66,7)	**0,003**
Düşük dereceli	10 (%16,9)	13 (%17,8)	23 (%17,4)	
Yüksek dereceli	0	3 (%4,1)	3 (%2,3)	
Karsinoma in situ	3 (%5,1)	15 (%20,5)	18 (%13,6)	
Tümör boyutu				
0-2 cm	43 (%72,9)	38 (%52,1)	81 (%61,4)	**0,019**
>2 cm	16 (%27,1)	35 (47,9)	51 (%38,6)	
İnvazyon derinliği				
0-5 mm	48 (%81,4)	32 (%43,8)	80 (%60,6)	**<0,001**
>5 mm	11 (%18,6)	41 (%56,2)	52 (%39,4)	
PNİ				
Var	11 (18,6)	18 (%24,7)	29 (%22)	0,527
Yok	48 (81,4)	55 (%75,3)	103 (%78)	
LVİ				
Var	0	2 (%2,7)	2 (%1,5)	0,502
Yok	59 (%100)	71 (%97,3)	130 (%88,5)	
Mandibula invazyonu				
Var	0	5 (%6,8)	5 (%3,8)	0,065
Yok	59 (%100)	68 (%93,2)	127 (96,2)	

PNİ: Perinöral invazyon, LVİ: lenfovasküler invazyon

Her iki lokalizasyonda da en sık WPOI 4 (dudakta %49,2, oral kavitede %64,4) izlendi. İkinci sıklıkta dudak tümörlerinde WPOI 3 (%33,9), oral kavite tümörlerinde WPOI 5 (%21,9) görüldü. Dudak tümörlerinin %67,8'inde, oral kavite yerleşimli olguların %27,4'ünde tümör tomurcuklanması görülmedi. Oral kavite tümörlerinde (%36,9) dudak tümörlerine göre (%8,5) 5 ve üzeri tomurcuk daha çok izlendi. Tek hücre invazyonları da tomurcuklanmaya paralel şekilde oral kavite tümörlerinde daha sıktı. TİD skoru açısından düşük riskli olan olgular en sık dudakda görülürken (%78), oral kavite olgularının çoğunluğu (%43,8) orta risk grubundaydı. İnvazyon paternleri le ilişkili tüm histopatolojik parametreler açısından, dudak ve oral kavite tümörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 11).

Dudak tümörlerinde stromal ve epitelyal lenfosit infiltrasyonu oral kavite tümörlerine göre daha sık olarak izlendi. Dudak tümörleri daha çok stromadan fakir (%64,4), oral kavite tümörleri ise stromadan zengin (%64,4) olarak sınıflandırıldı. İmmatür stroma oral kavite tümörlerinde daha sık görüldü. Stromal kategori değerlendirmesinde dudak tümörleri en sık düşük risk (%61), oral kavite tümörleri ise orta risk grubunda (%50,7) yer aldı. Mikroçevre ile ilişkili tüm histopatolojik parametreler ile lokalizasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 12).

Tablo 11: Lokalizasyona göre invazyon paterni ile ilişkili histopatolojik parametrelerin değerlendirilmesi

Özellik	**Dudak (%)**	**Oral kavite (%)**	**Toplam (%)**	**P**
WPOI				
WPOI 2	1 (%1,7)	1 (%1,4)	2 (%1,5)	**0,016**
WPOI 3	20 (%33,9)	9 (%12,3)	29 (%22)	
WPOI 4	29 (%49,2)	47 (64,4)	76 (%57,6)	
WPOI 5	9 (15,3)	16 (%21,9)	25 (%18,9)	
Tomurcuk				
Yok	40 (%67,8)	20 (%27,4)	60 (%45,5)	**<0,001**
1-4 tomurcuk	14 (%23,7)	26 (%35,6)	40 (30,3)	
5-9 tomurcuk	1 (%1,7)	12 (%16,4)	13 (9,8)	
≥10 tomurcuk	4 (%6,8)	15 (%20,5)	19 (14,4)	
Hücre grup büyüklüğü				
>15 hücre	21 (%35,6)	10 (%13,7)	31 (%23,5)	**<0,001**
5-15 hücre	19 (%32,2)	10 (%13,7)	29 (%22)	
2-4 hücre	12 (%20,3)	20 (%27,4)	32 (%24,2)	
Tek hücre	7 (%11,9)	33 (%45,2)	40 (%30,3)	
TİD skoru				
Düşük risk	46 (%78)	23 (%31,5)	69 (%52,3)	**<0,001**
Orta risk	10 (%16,9)	32 (%43,8)	42 (%31,8)	
Yüksek risk	3 (%5,1)	18 (%24,7)	21 (%15,9)	

TİD skoru: Tomurcuk-invazyon derinliği skoru, WPOI: En kötü invazyon paterni

Tablo 12: Lokalizasyona göre mikroçevre ile ilişkili histopatolojik parametrelerin değerlendirilmesi

Özellik	**Dudak (%)**	**Oral kavite (%)**	**Toplam (%)**	**P**
Stromal lenfosit infiltrasyonu				
Düşük (%0-30)	7 (%11,9)	24 (%32,9)	31 (%23,5)	**0,001**
Orta (%31-60)	20 (%33,9)	30 (%41,1)	50 (%37,9)	
Yüksek (%61-100)	32 (%54,2)	19 (%26)	51 (%38,6)	
Epitelyal lenfosit infiltrasyonu				
Var	41 (%69,5)	33 (%45,2)	74 (%56,1)	**0,008**
Yok	18 (%30,5)	40 (%54,8)	58 (%43,9)	
Tümör stroma oranı				
Stromadan zengin	21(%35,6)	47 (%64,4)	68 (%51,5)	**0,002**
Stromadan fakir	38 (%64,4)	26 (35,6)	64 (%48,5)	
Stroma tipi				
Matür	55 (%93,2)	55 (%75,3)	110 (%83,3)	**0,009**
İmmatür	4 (%6,8)	18 (%24,7)	22 (%16,7)	
Stromal kategori				
Düşük risk	36 (%61)	19 (%26)	55 (%41,7)	
Orta risk	18 (%30,5)	37 (%50,7)	55 (%41,7)	**<0,001**
Yüksek risk	5 (%8,5)	17 (%23,3)	22 (%16,7)	

2. Sağkalım analizleri

Tüm olguların 2 yıllık genel sağkalım oranı %80, hastalıksız sağkalım oranı %81,5'di. Kadın, oral kavite yerleşimli tümöre sahip ve ileri evre hastalarda genel sağkalım oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (sırasıyla p=0,044, p=0,024, p<0,001). Sosyodemografik ve klinik özelliklere göre 2 yıllık genel sağkalım oranları Tablo 13'de verildi.

Tablo 13: Sosyodemografik ve klinik özellikler ile genel sağkalım oranlarının karşılaştırılması

Özellik	**2 yıllık GSK**	**RO (95%GA)**	**P**
Yaş			
<65 yaş	%84,2	1	0,330
≥65 yaş	%76,2	1,338 (0,742-2,413)	
Cinsiyet			
Erkek	%86,3	1	**0,044**
Kadın	%68,1	1,828 (1,007-3,319)	
Lokalizasyon			
Dudak	%94,5	1	**0,024**
Oral kavite	%67,7	1,979 (1,078-3,634)	
Evre			
Erken evre (I-II)	%88,1	1	**<0,001**
İleri evre (III-IV)	%59,1	1,763 (1,381-2,251)	

GSK: Genel sağkalım, RO: Risk oranı, GA: Güvenilirlik aralığı

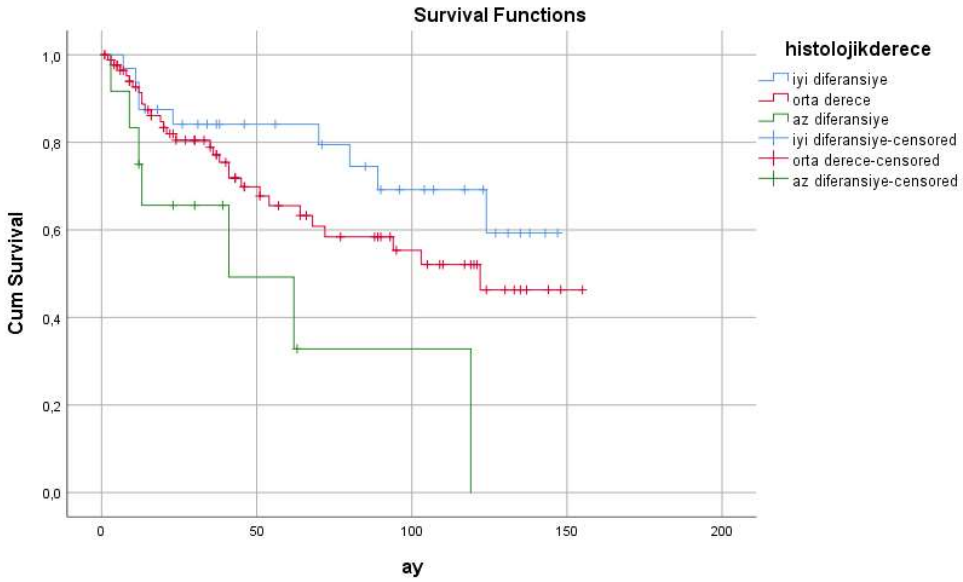
Klasik makroskopik ve histopatolojik parametreler ile yapılan sağkalım analizlerinde DSÖ histolojik derecesi (Grafik 3), tümör boyutu, invazyon derinliği, cerrahi sınır durumu, perinöral invazyon (Grafik 4) ve mandibula invazyonu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Tablo 14). Mandibula invazyonu, cerrahi sınırda karsinoma in situ ve komşu

epitelde yüksek dereceli displazi izlenen olguların sayısı düşük olduğu için 2 yıllık genel sağkalım hesaplanmadı.

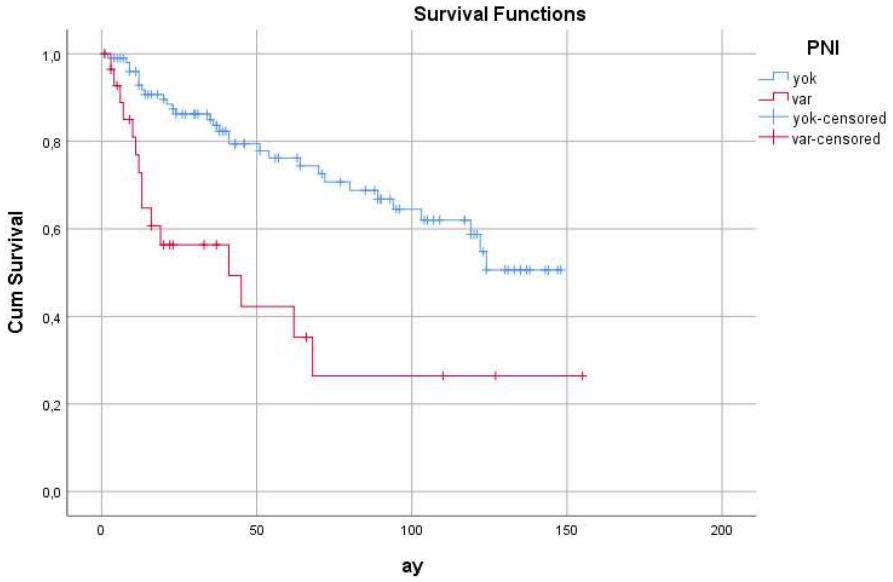
Tablo 14: Klasik makroskopik ve histopatolojik özellikler ile genel sağkalım oranlarının karşılaştırılması

Özellik	**2 yıllık GSK**	**RO (95%GA)**	**P**
Histolojik derece			
İyi	%84,1	1	**0,018**
Orta	%80,5	1,635 (0,771-3,468)	
Az	%65,6	3,965 (1,450-10,848)	
Tümör boyutu			
0-2 cm	%90	1	**0,003**
>2 cm	%64,7	2,352 (1,307-4,231)	
İnvazyon derinliği			
0-5 mm	%88,5	1	**0,023**
>5 mm	%67,3	1,945 (1,083-3,494)	
Cerrahi sınır			
Negatif	%87,2	1	0,054
Pozitif	%63,6	2,106 (1,133-3,915)	
İn situ	-	1,427 (0,339-6,016)	
Perinöral invazyon			
Yok	%86,2	1	**<0,001**
Var	%56,4	3,132 (1,672-5,867)	
Mandibula invazyonu			
Yok	%83,3	1	**<0,001**
Var	-	24,538 (8,378-71,866)	
Displazi			
Yok	%80,6	1	0,303
Düşük dereceli	%80,4	0,924 (0,436-1,957)	
Yüksek dereceli	-	2,811 (0,662-11,945)	
İn situ	%78,3	0,537 (0,164-1,759)	

GSK: Genel sağkalım, RO: Risk oranı (hazard ratio), GA: Güvenilirlik aralığı



Grafik 3: Histolojik derece ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi



Grafik 4: Perinöral invazyon ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Tablo 15 ve Grafik 5'te görüldüğü gibi, WPOI 3, 4 ve 5 arasında yapılan genel sağkalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, WPOI 2-3 ve WPOI 4-5 olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,049). Sadece WPOI 4 ve 5 karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,576). Tümör tomurcuklanması ile

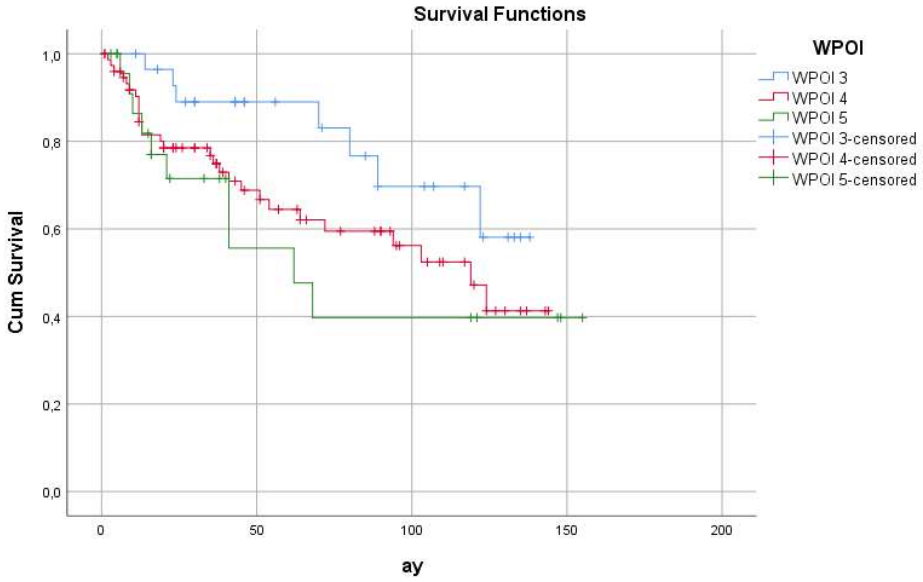
Tablo 15: İnvazyon paterni ilişkili histopatolojik özellikler ile genel sağkalım oranlarının karşılaştırılması

Özellik	**2 yıllık GSK**	**RO (95%GA)**	**P**
WPOI			
WPOI 3	%89	1	0,136
WPOI 4	%78,5	2,024 (0,883-4,638)	
WPOI 5	%71,5	2,519 (0,956-6,636)	
WPOI 2-3	%89,5	1	**0,049**
WPOI 4-5	%77	2,198 (0,981-4,926)	
Tomurcuk			
Yok	%92,7	1	**<0,001**
1-4 tomurcuk	%85,6	1,879 (0,889-3,974)	
5-9 tomurcuk	%56,6	2,240 (0,812-6,175)	
≥10 tomurcuk	%43,9	5,599 (2,577-12,166)	
Tomurcuk			
0-4 tomurcuk	%89,9	1	**<0,001**
≥5 tomurcuk	%49,2	3,010 (1,640-5,523)	
Hücre grup büyüklüğü			
>15 hücre	%89,5	1	**0,001**
5-15 hücre	%96,3	1,185 (0,429-3,273)	
2-4 hücre	%89,7	1,866 (0,709-4,913)	
Tek hücre	%52,3	3,932 (1,656-9,336)	
TİD skoru			
Düşük risk	%91,7	1	**<0,001**
Orta risk	%81,4	1,703 (0,858-3,382)	
Yüksek risk	%41,3	4,192 (1,987-8,845)	

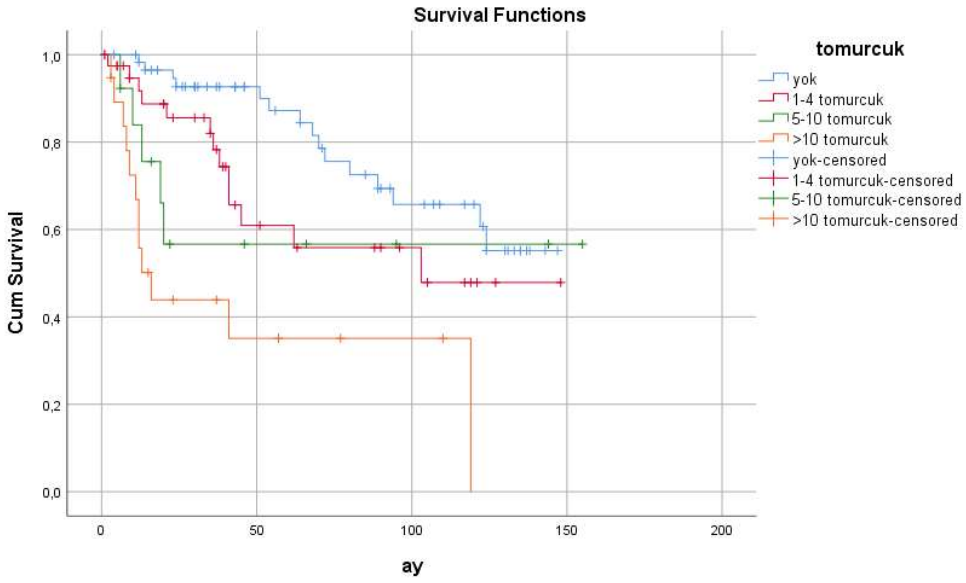
GSK: Genel sağkalım, RO: Risk oranı, GA: Güvenilirlik aralığı, TİD: Tomurcuk-invazyon derinliği, WPOI: En kötü invazyon paterni

yapılan sağkalım analizlerinde 5 ve üzeri tomurcuk saptanan grubun 0-4 tomurcuk saptanan gruba göre daha düşük genel sağkalıma sahip olduğu izlendi (p<0,001) (Tablo 15 ve Grafik 6).

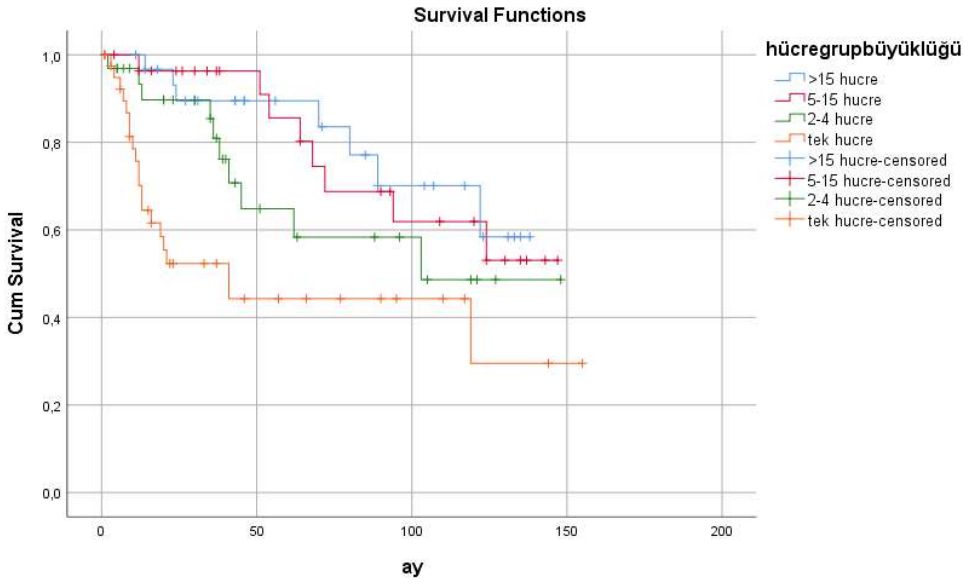
Hücre grup büyüklüğü analizinde ise tek hücre invazyonun düşük sağkalım ile ilişkili olduğu saptandı (p=0,001) (Tablo 15 ve Grafik 7). Tomurcuk invazyon derinliği skorunda yüksek riskli grubun düşük sağkalıma sahip olduğu görüldü (p<0,001) (Tablo 15 ve Grafik 8).



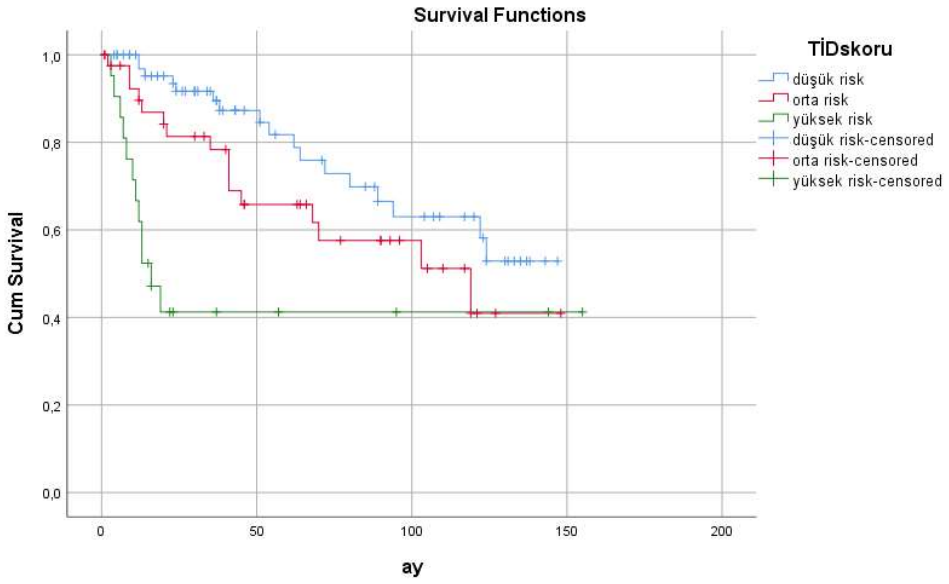
Grafik 5: WPOI ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi



Grafik 6: Tümör tomurcuklanması ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi



Grafik 7: Hücre grup büyüklüğü ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi



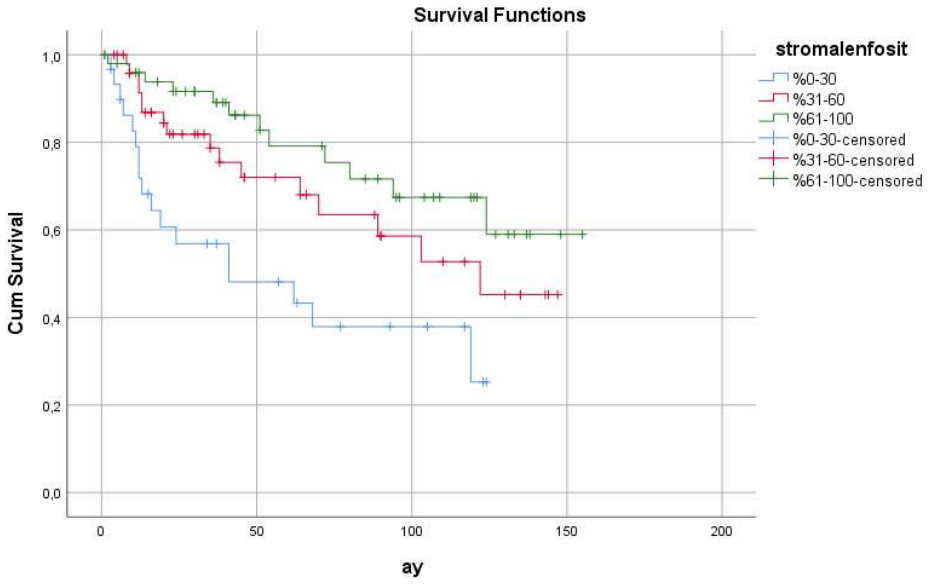
Grafik 8: TİD skoru ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Mikroçevre ile ilişkili parametreler ile yapılan sağkalım analizlerinde düşük stromal lenfosit infiltrasyonu, epitelyal lenfosit infiltrasyonu yokluğu, stromadan zengin olmak, immatür stroma ve yüksek stromal kategori skoru düşük sağkalım ile ilişkili saptandı (Tablo 16 ve Grafikler 9-10).

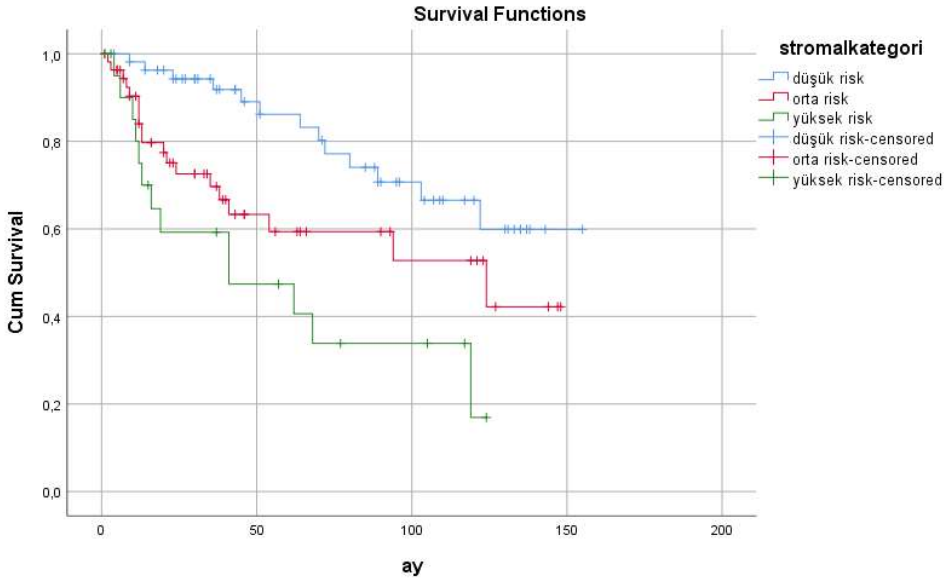
Tablo 16: Mikroçevre ilişkili histopatolojik özellikler ile genel sağkalım oranlarının karşılaştırılması

Özellik	2 yıllık GSK	RO (95%GA)	P
Stromal lenfosit infiltrasyonu			
Yüksek (%61-100)	%91,6	1	**0,002**
Orta (%31-60)	%81,9	1,640 (0,775-3,471)	
Düşük (%0-30)	%56,8	3,475 (1,654-7,302)	
Stromal lenfosit infiltrasyonu			
Orta ve yüksek	%86,9	1	**0,001**
Düşük	%56,8	2,697 (1,472-4,942)	
Epitelyal lenfosit infiltrasyonu			
Var	%89,5	1	**0,001**
Yok	%67,8	2,812 (1,525-5,183)	
Tümör stroma oranı			
Stromadan fakir	%88,4	1	**0,008**
Stromadan zengin	%71,4	2,220 (1,211-4,071)	
Stroma tipi			
Matür	%83,1	1	**0,007**
İmmatür	%62,9	2,488 (1,256-4,930)	
Stromal kategori			
Düşük risk	%94,3	1	**0,001**
Orta risk	%72,6	2,248 (1,106-4,571	
Yüksek risk	%59,2	3,922 (1,811-8,492)	

GSK: Genel sağkalım, RO: Risk oranı, GA: Güvenilirlik aralığı



Grafik 9: Stromal lenfosit infiltrasyonu ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi



Grafik 10: Stromal kategori ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Çoklu değişkenli Cox regresyon risk modeli ile yapılan sağkalım analizlerinde tümör tomurcuklanması, tek hücre invazyonu varlığı, düşük stromal lenfosit, epitelyal lenfosit yokluğu ve yüksek riskli stromal kategori kötü prognostik faktör olarak saptandı (Tablo 17). WPOI, evre (erken/ileri), histolojik derece ve perinöral invazyonu içeren çoklu değişkenli Cox

regresyon modelinde perinöral invazyon (HR: 2,28, 1,17-4,45 %95GA, p=0,015) ve evre (HR:2,56, 1,36-4,83 %95GA, p=0,003) istatistiksel olarak anlamlı prognostik faktör iken, histolojik derece ve WPOI ile sağkalım arasında bir ilişki saptanmadı.

Tablo 17: Evre, histolojik derece ve perinöral invazyona göre ayarlanmış çoklu değişkenli Cox regresyon risk modeli sağkalım analizi

Özellik	**RO (95%GA)**	**P**
WPOI		
WPOI 2-3	1	0,798
WPOI 4-5	1,136 (0,427-3,025)	
Tomurcuk		
0-4	1	**0,013**
≥5	2,258 (1,188-4,290)	
Hücre grup büyüklüğü		
Tek hücre	1	**0,019**
>1 hücre	1,445 (1,063-1,964)	
Stromal lenfosit		
Orta /yüksek	1	**0,007**
Düşük	2,375 (1,269-4,445)	
Epitelyal lenfosit		
Var	1	**0,001**
Yok	2,803 (1,495-5,255)	
Stromal kategori		
Düşük risk	1	**0,036**
Orta risk	1,777 (0,861-3,666)	
Yüksek risk	2,902 (1,289-6,533)	

RO: Risk oranı, GA: Güvenilirlik aralığı, WPOI: En kötü invazyon paterni

Oral kavite ve dudak tümörleri karşılaştırıldığında genel sağkalım yanı sıra invazyon paterni ile ilişkili parametreler, mikroçevre ile ilişkili parametreler, histolojik derece, cerrahi sınır durumu, komşu epitelde displazi, boyut ve invazyon derinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanması ve AJCC kanser evreleme kılavuzunun 7. baskısında dudak oral kavite başlığı altında ele alınırken, 8. baskıda dış dudak ve kuru vermilyon kutanöz baş ve boyun kanserleri içerisinde evrelenmesi nedeniyle sağkalım analizleri dudak ve oral kavite grupları için ayrı ayrı tekrarlandı.

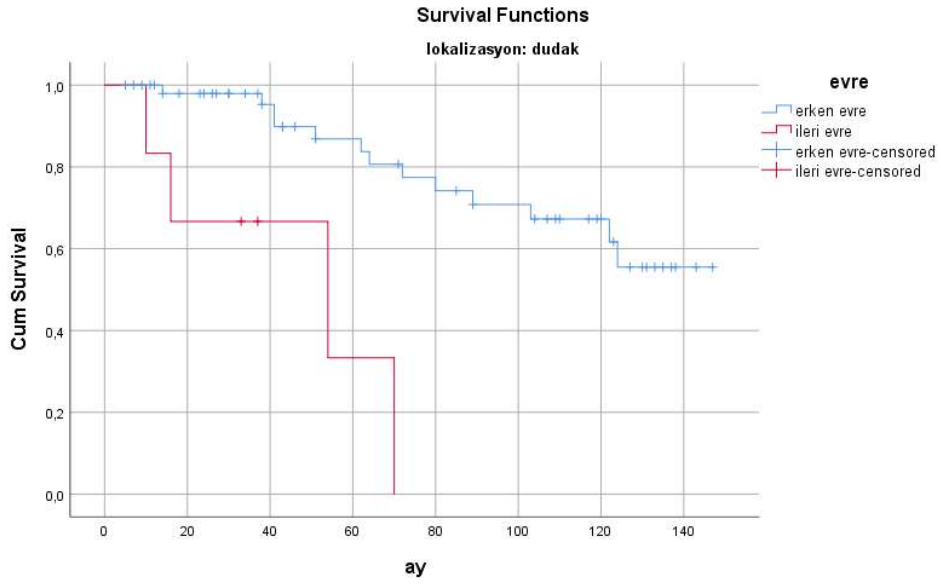
Evre her iki lokalizasyonda da istatistiksel olarak anlamlı (dudak; p>0,001, oral kavite p=0,032) prognostik faktör iken (Tablo 18; Grafikler 11 ve 12), perinöral invazyon oral kavite için anlamlı (p=0,001), dudak tümörleri için ise sınırda anlamlı (p=0,074) prognostik faktör olarak saptandı. Yüksek histolojik derece ve 2 cm üzeri boyut dudak tümörlerinde düşük genel sağkalım süresi ile ilişkili saptandı (sırasıyla p=0,019, p=0,015). Dudak tümörlerinde invazyon derinliği ile genel sağkalım arasında ilişki ise istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulundu (p=0,06).

WPOI için yapılan genel sağkalım durumu istatistiksel analizlerinde anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 19). Beş ve daha fazla tümör tomurcuklanması (p=0,007 ve p=0,027) (Grafikler 13 ve 14) ve tek hücre invazyonu (p=0,001 ve p=0,029) (Grafikler 15 ve 16) her iki lokalizasyonda da kötü prognostik faktördü. Tomurcuk-İnvazyon derinliği skorlamasında yüksek riskli grup dudak tümörlerinde istatistiksel olarak anlamlı kötü prognostik faktör saptandı (p<0,001). Ancak yüksek riskli grupta sadece 3 olgu bulunduğundan orta ve yüksek riskli grup birleştirilerek tekrar analiz yapıldı. Bu analizde ise sınırda anlamlılık elde edildi (p=0,051). Oral kavite tümörleri için yapılan tomurcuk-invazyon derinliği skorunda ise 3 grup karşılaştırıldığında sınırda anlamlılık (p=0,087) elde edilirken, orta ve yüksek risk grubu birleştiriliğinde genel sağkalım oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

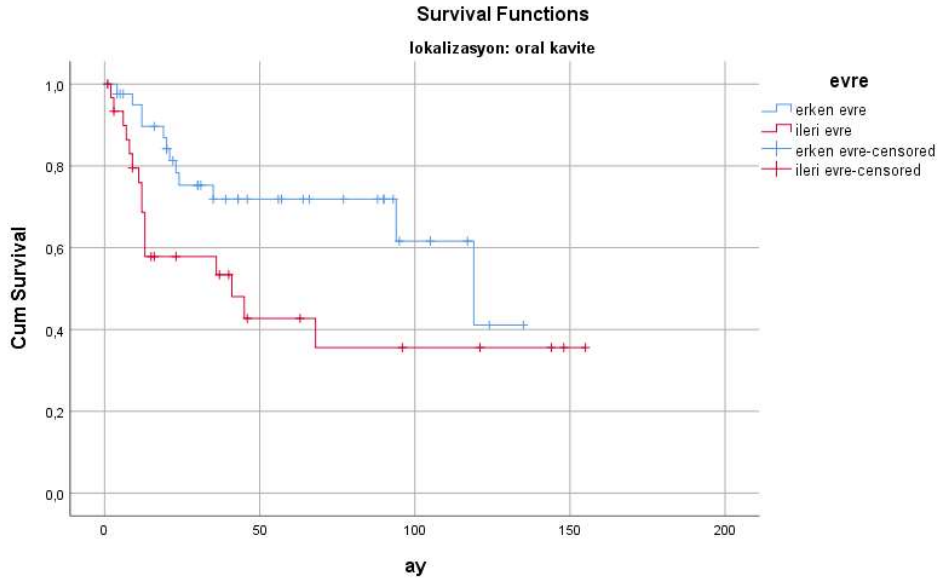
Tablo 18: Cinsiyet, evre ve klasik histopatolojik özellikler ile genel sağkalım oranlarının dudak ve oral kavite tümörleri için karşılaştırılması

	Dudak		**Oral kavite**	
	RO (95%GA)	**P**	**RO (95%GA)**	**P**
Cinsiyet				
Erkek	1	0,421	1	0,322
Kadın	1,679 (0,467-6,044)		1,456 (0,686-3,091)	
Evre				
Evre I-II	1	**<0,001**	1	**0,032**
Evre III-IV	8,924 (2,55-31,23)		2,220 (1,046-4,710)	
Histolojik derece				
İyi	1	**0,019**	1	0,176
Orta	2,813 (0,891-8,884)		0,752 (0,279-2,028)	
Az	9,925 (1,605-1,359)		1,865 (0,539-6,456)	
Boyut				
0-2 cm	1	**0,015**	1	0,116
>2 cm	3,167 (1,185-8,462)		0,848-3,918)	
İnvazyon derinliği				
0-5 mm	1	0,060	1	0,402
>5 mm	2,626 (0,920-7,492)		1,388 (0,639-3,013)	
PNİ				
Yok	1	0,074	1	**0,001**
Var	2,679 (0,867-8,281)		1,517-7,056)	
Cerrahi sınır				
Negatif	1	0,096	1	0,216
Pozitif	1,371 (0,503-3,737)		1,348 (0,769-2,361)	

RO: Risk oranı, GA: Güvenilirlik aralığı, PNİ: Perinöral invazyon



Grafik 11: Dudak tümörlerinde evre ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

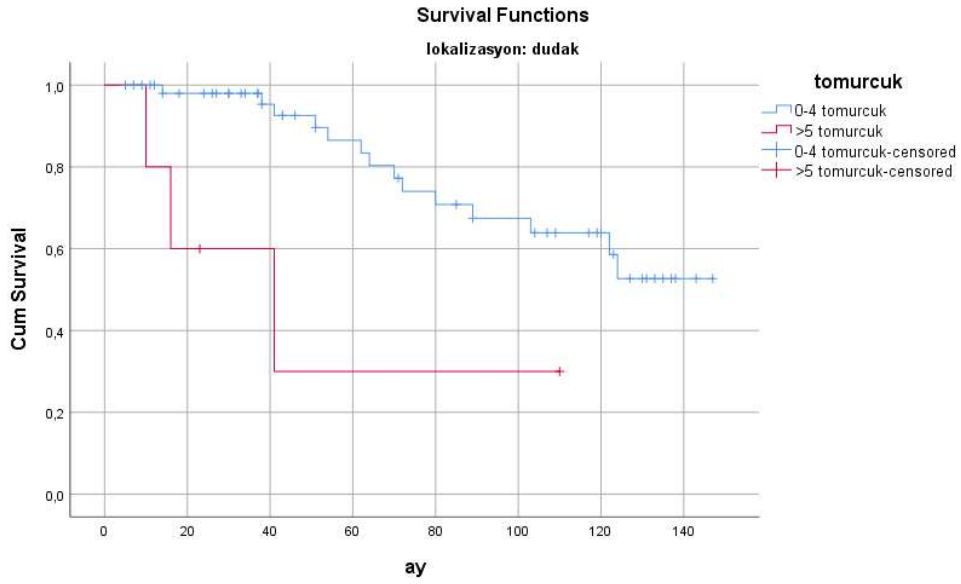


Grafik 12: Oral kavite tümörlerinde evre ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

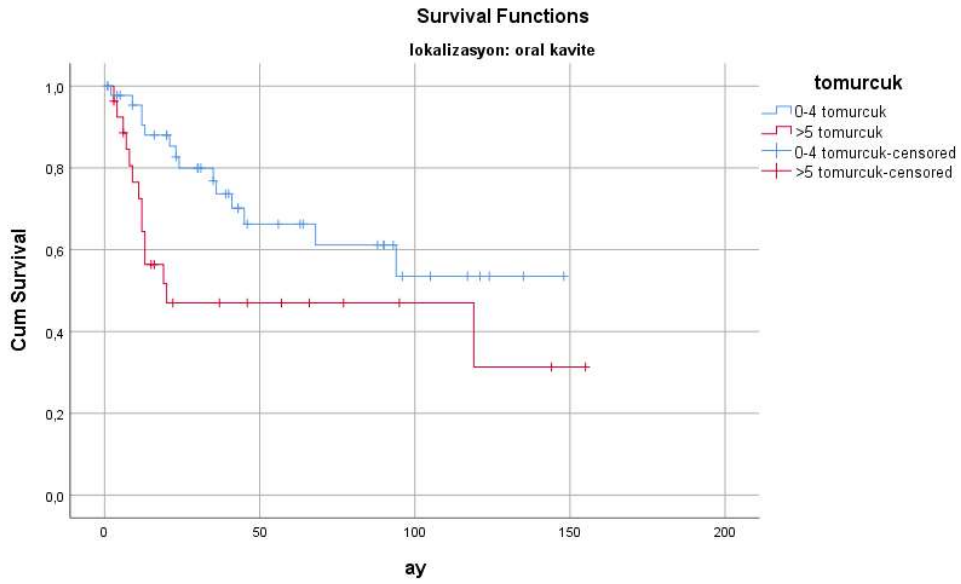
Tablo 19: İnvazyon paterni ilişkili histopatolojik özellikler ile genel sağkalım oranlarının iki ayrı lokalizasyon için karşılaştırılması

	Dudak		**Oral kavite**	
	RO (95%GA)	**P**	**RO (95%GA)**	**P**
WPOI				
WPOI 3	1	0,157	1	0,447
WPOI 4	1,485 (0,483-4,564)		2,477 (0,57-10,63)	
WPOI 5	3,406 (0,907-12,79)		2,208 (0,44-11,09)	
WPOI				
WPOI 2-3	1	0,249	1	0,170
WPOI 4-5	1,836 (0,643-5,241)		2,626 (0,62-11,10)	
Tomurcuk				
0-4 tomurcuk	1	**0,007**	1	**0,027**
≥5 tomurcuk	4,832 (1,347-17,34)		2,252 (1,068-4,74)	
Hücre grup büyüklüğü				
>1hücre	1	**0,001**	1	**0,029**
Tek hücre	5,761 (1,775-18,69)		2,252 (1,06-4,781)	
TİD skoru				
Düşük risk (1)	1	**<0,001**	1	0,087
Orta risk (2)	1,836 (0,581-5,802)		1,347 (0,503-3,60)	
Yüksek risk (3)	51,570 (4,53-585,94)		2,751 (0,994-7,61)	
TİD skoru				
1	1	**0,051**	1	0,213
2 ve 3	2,614 (0,959-7,125)		1,758 (0,711-4,35)	

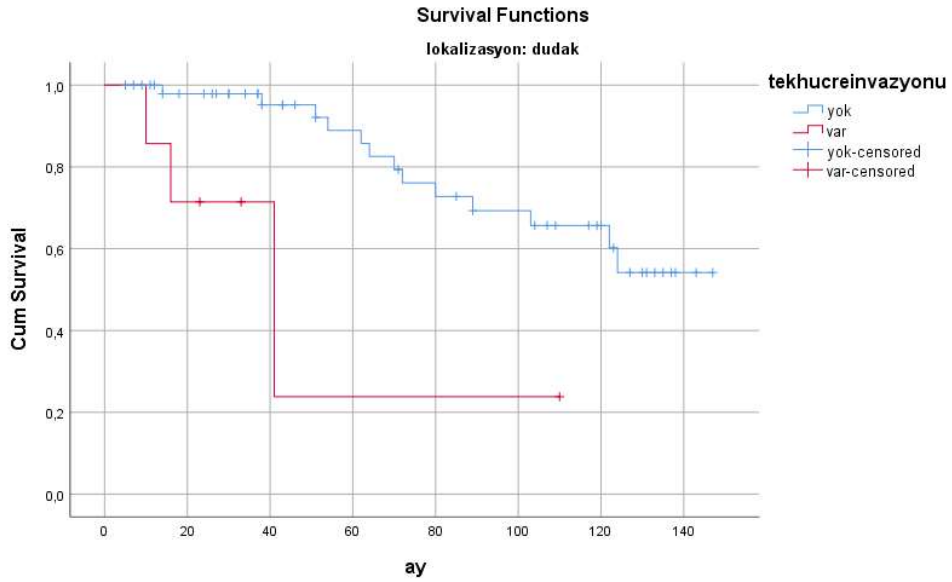
RO: Risk oranı, GA: Güvenilirlik aralığı, TİD: Tomurcuk-invazyon derinliği, WPOI: En kötü invazyon paterni



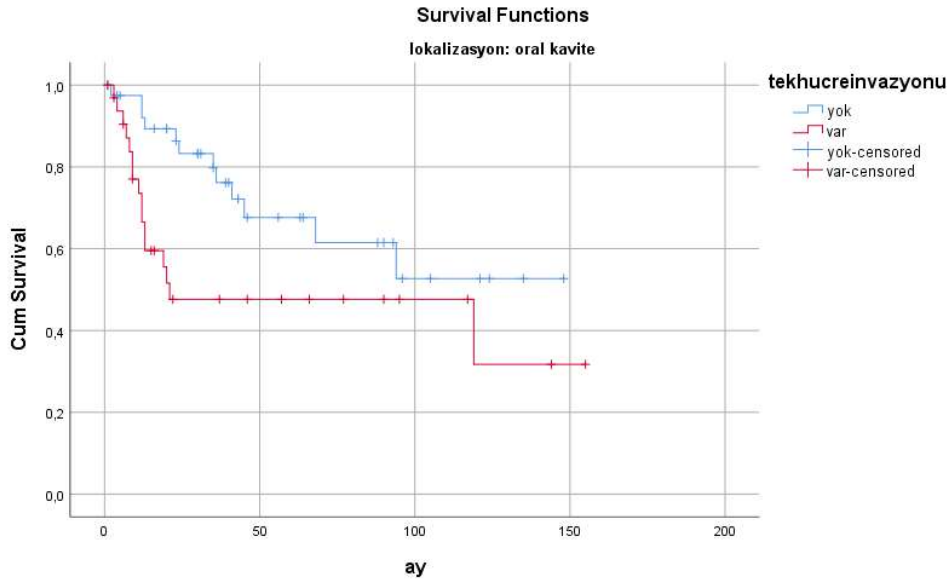
Grafik 13: Dudak tümörlerinde tümör tomurcuklanması ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi



Grafik 14: Oral kavite tümörlerinde tümör tomurcuklanması ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi



Grafik 15: Dudak tümörlerinde tek hücre invazyonu ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi



Grafik 16: Oral kavite tümörlerinde tek hücre invazyonu ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

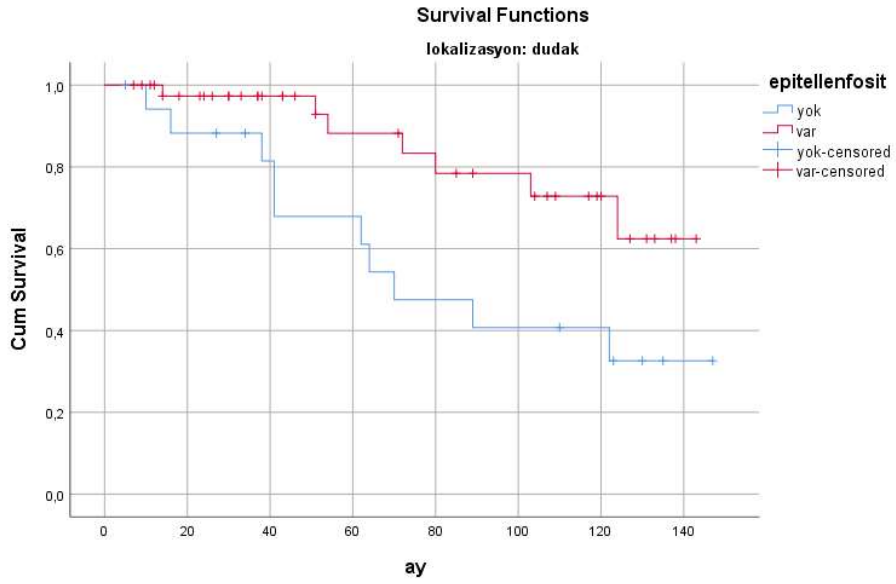
Dudak tümörlerinde yapılan genel sağkalım analizinde bütün mikroçevre ilişkili parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken, oral kavite tümörlerinde sadece epitelyal lenfosit infiltrasyonu ile sınırda anlamlılık saptandı (Tablo 20) (Grafikler 17 ve 18). Dudak tümörleri ile yapılan

istatistiksel analizlerde immatür tipte stroma ve yüksek riskli stromal kategoride sırasıyla 4 ve 5 kişi bulunduğundan güvenilirlik aralığı yüksek bulundu.

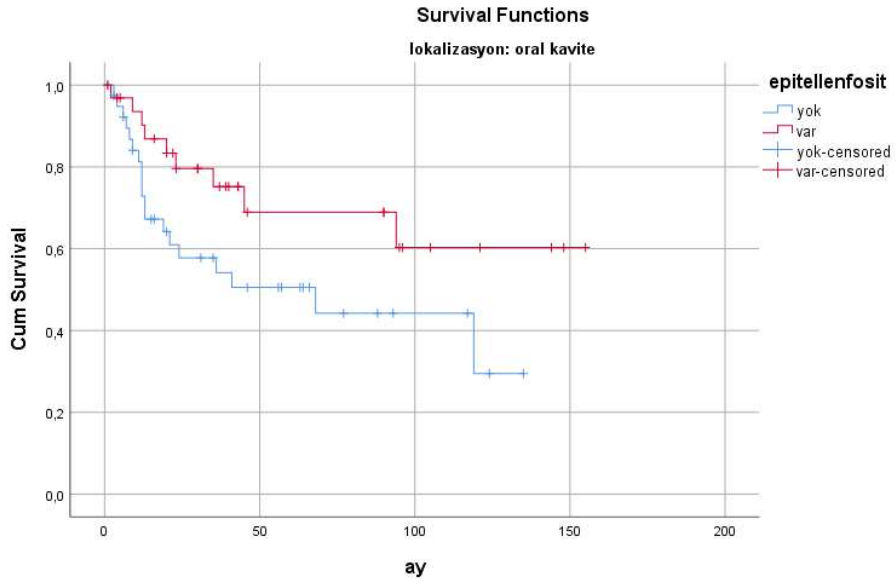
Tablo 20: Mikroçevre ilişkili histopatolojik özellikler ile genel sağkalım oranlarının iki ayrı lokalizasyon için karşılaştırılması

	Dudak		**Oral kavite**	
	RO (95%GA)	**P**	**RO (95%GA)**	**P**
Stromal lenfosit				
>%30	1	**<0,001**	1	0,106
≤%30	5,868 (1,989-17,31)		1,833 (0,865-3,882)	
Epitelyal lenfosit				
Var	1	**0,017**	1	0,052
Yok	3,070 (1,166-8,080)		2,149 (0,969-4,764)	
Tümör-stroma oranı				
Fakir	1	**0,014**	1	0,339
Zengin	3,145 (1,197-8,264)		1,485 (0,653-3,377)	
Stroma tipi				
Matür	1	**<0,001**	1	0,384
İmmatür	21,93 (4,32-111,37)		1,434 (0,631-3,262)	
Stromal kategori				
Düşük risk	1	**<0,001**	1	0,087
Orta risk	1,096 (0,294-4,081)		2,628 (0,877-7,876)	
Yüksek risk	20,158 (5,03-80,76)		2,728 (0,820-9,078)	

RO: Risk oranı, GA: Güvenilirlik aralığı



Grafik 17: Dudak tümörlerinde epitelyal lenfosit infiltrasyonu ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi



Grafik 18: Oral kavite tümörlerinde epitelyal lenfosit infiltrasyonu ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Kohort boyutu küçük olduğundan sadece evreye göre ayarlanmış çoklu değişkenli Cox regresyon risk modeli oluşturuldu (Tablo 21). Dudak tümörlerinde 5 ve daha çok tümör tomurcuklanması, tek hücre invazyon

paterni, orta ve yüksek stromal lenfosit infiltrasyonu ve immatür stroma evreden bağımsız prognostik faktör olarak saptandı. Epitelyal lenfosit yokluğuyla ise sınırda anlamlılık saptandı. Oral kavite tümörlerinde ise tek hücre invazyon paterni ve epitelyal lenfosit yokluğu evreden bağımsız kötü prognostik faktör olarak bulunurken, 5 ve daha çok tümör tomurcuklanması ve yüksek stromal lenfosit infiltrasyonu ile sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak sınırda anlamlı izlendi.

Tablo 21: Evreye göre ayarlanmış çoklu değişkenli Cox regresyon sağkalım analizi

	Dudak		**Oral kavite**	
	RO (95%GA)	**P**	**RO (95%GA)**	**P**
Tümör Tomurcuk				
0-4 tomurcuk	1	**0,027**	1	0,068
≥5 tomurcuk	4,512 (1,18-17,15)		2,022 (0,949-4,307)	
Hücre grup büyüklüğü				
>1hücre	1	**0,011**	1	**0,050**
Tek hücre	5,189 (1,46-18,39)		2,135 (1,001-4,553)	
Stromal lenfosit				0,077
>%30	1	**0,001**	1	
≤%30	6,399 (2,084-19,65		1,975 (0,928-4,201)	
Epitelyal lenfosit				
Var	1	0,063	**1**	**0,029**
Yok	2,559 (0,951-6,890		**2,483 (1,097-5,616)**	
Stroma tipi				
Matür	1	**0,002**	1	0,815
İmmatür	15,651 (2,64-92,64)		1,106 (0,475,2,579)	

RO: Risk oranı, GA: Güvenilirlik aralığı

Dudak tümörlerinde tomurcuk sayısı ile uzak metastaz (p=0,006) ve lokorejyonel rekürrens (p=0,006) arasında anlamlı ilişki bulundu. WPOI 4-5 ve tomurcuk durumu ile diğer klinik ve histopatolojik prognostik özellikler ile yapılan karşılaştırmalar Tablo 22'de gösterildi.

Oral kavite tümörlerinde WPOI 4 ve 5 arasında sağkalım analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına karşın lenf nodu metastazı (p=0,022) ve evre (p=0,022) ile aralarında anlamlı ilişki bulundu. WPOI 4-5 ve tomurcuk durumu ile diğer klinik ve histopatolojik prognostik özellikler ile yapılan karşılaştırmalar Tablo 23'de gösterildi.

Tablo 22: Dudak tümörlerinde WPOI 4-5 ve tomurcuk durumunun bazı klinik ve histopatolojik prognostik özellikler ile karşılaştırılması

Prognostik özellik	**Durum**	**WPOI 4 (n)**	**WPOI 5 (n)**	**P (χ2)**	**T 0-4 (n)**	**T >5 (n)**	**P (χ2)**
Lenf nodu metastazı	Yok	10	3	0,268	13	2	0,249
	Var	2	3		3	2	
Lokorejyonel rekürrens	Yok	25	7	0,613	51	2	**0,006**
	Var	4	2		3	3	
Uzak metastaz	Yok	28	8	0,422	54	3	**0,006**
	Var	1	1		0	2	
Evre	I-II	27	6	0,075	50	3	0,076
	III-IV	2	3		4	2	
Histolojik derece	İyi	6	2	0,851	21	0	**0,010**
	Orta	19	6		30	3	
	Az	4	1		3	2	
PNİ	Yok	24	3	**0,009**	47	1	**0,003**
	Var	5	6		7	4	
Hücre grup büyüklüğü	>15	0	0	**0,017**	21	0	**<0,001**
	5-15	17	2		19	0	
	2-4	9	3		12	0	
	1	3	4		2	5	
Stromal lenfosit infiltrasyonu	≤30	2	4	**0,003**	4	3	**0,006**
	%31-60	11	4		19	1	
	>%60	16	1		31	1	
Epitelyal lenfosit infiltrasyonu	Yok	7	6	**0,040**	14	4	0,027
	Var	22	3		40	1	
Tümör-stroma oranı	Fakir	18	1	**0,019**	37	1	0,049
	Zengin	11	8		17	4	
Stroma tipi	Matür	28	6	**0,035**	51	4	0,305
	İmmatür	1	3		3	1	
Stroma kategori	düşük	17	1	**0,001**	35	1	0,001
	orta	11	4		17	1	
	yüksek	1	4		2	3	

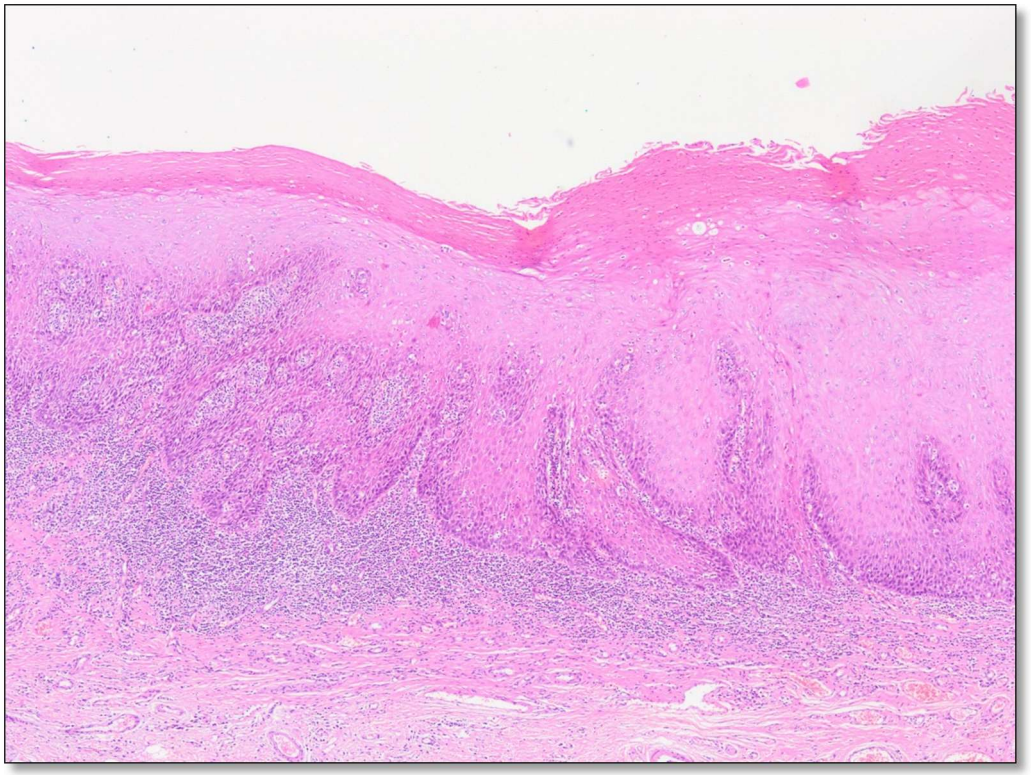
T: tomurcuk sayısı; WPOI: En kötü invazyon paterni; PNİ: Perinöral invazyon

Tablo 23: Oral kavite tümörlerinde WPOI 4-5 ve tomurcuk durumunun bazı klinik ve histopatolojik prognostik özellikler ile karşılaştırılması

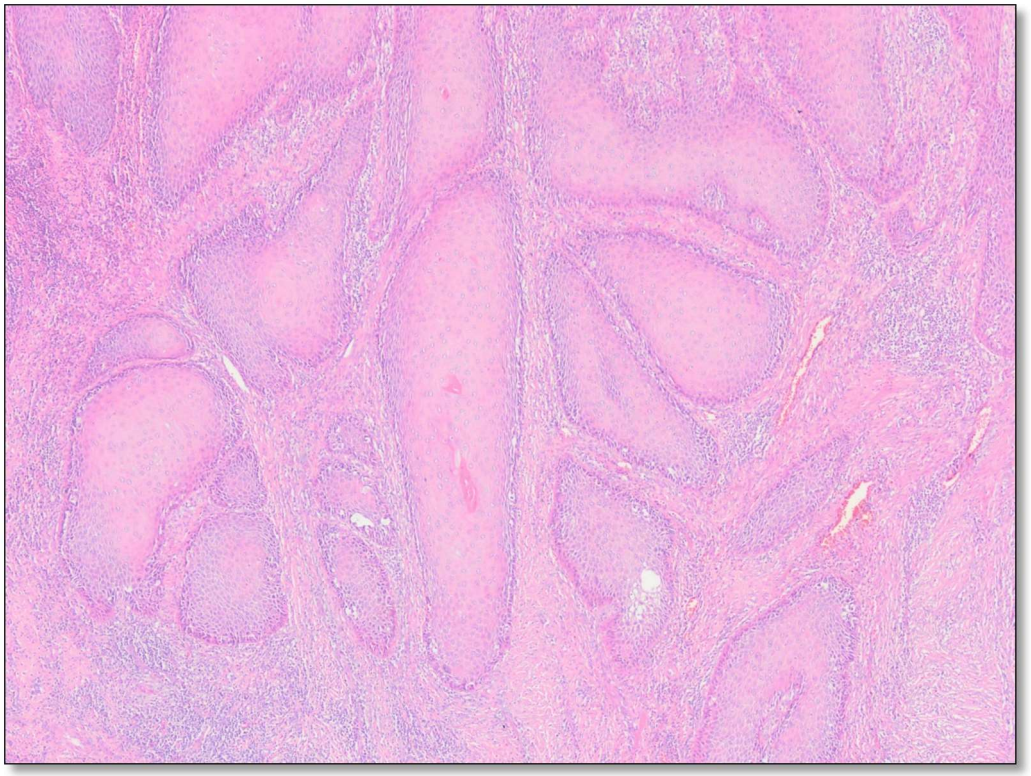
Prognostik özellik	**Durum**	**WPOI 4 (n)**	**WPOI 5 (n)**	**P (χ2)**	**T 0-4 (n)**	**T >5 (n)**	**P (χ2)**
Lenf nodu metastazı	Yok	21	2	**0,022**	16	11	0,591
	Var	17	11		14	14	
Lokorejyonel rekürrens	Yok	35	12	1,000	33	21	0,783
	Var	12	4		13	6	
Uzak metastaz	Yok	42	14	1,000	44	22	0,093
	Var	5	2		2	5	
Evre	I-II	28	4	**0,022**	30	12	0,093
	III-IV	19	12		16	15	
Histolojik derece	İyi	6	0	0,637	8	3	0,090
	Orta	35	15		36	19	
	Az	6	1		2	5	
PNİ	Yok	36	9	0,198	42	13	**<0,001**
	Var	11	7		4	14	
Hücre grup büyüklüğü	>15	0	0	0,653	10	0	**<0,001**
	5-15	8	2		10	0	
	2-4	15	5		20	0	
	1	24	9		6	27	
Stromal lenfosit infiltrasyonu	≤30	18	5	0,102	9	15	**<0,001**
	%31-60	22	4		20	10	
	>%60	7	7		17	2	
Epitelyal lenfosit	Yok	28	8	0,566	19	21	**0,003**
	Var	19	8		27	6	
Tümör-stroma oranı	Fakir	18	1	**0,025**	20	6	0,081
	Zengin	29	15		26	21	
Stroma tipi	Matür	34	11	0,760	42	13	**<0,001**
	İmmatür	13	5		4	14	
Stroma kategori	düşük	12	1	0,212	16	3	**0,001**
	orta	23	10		25	12	
	yüksek	12	5		5	12	

T: tomurcuk sayısı; WPOI: En kötü invazyon paterni; PNİ: Perinöral invazyon

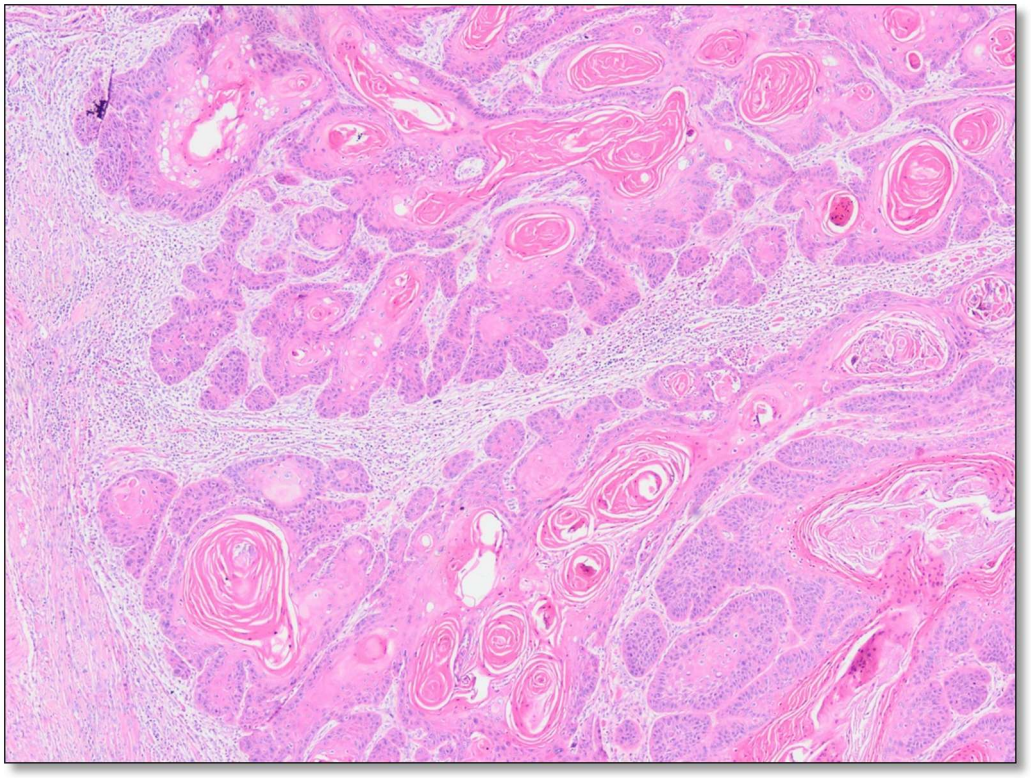
Prognozu etkileyebilecek invazyon paternlerine ve diğer histopatolojik parametrelere ilişkin örnek fotoğraflar ilerleyen sayfalarda sunulmaktadır (Resimler 6-17).



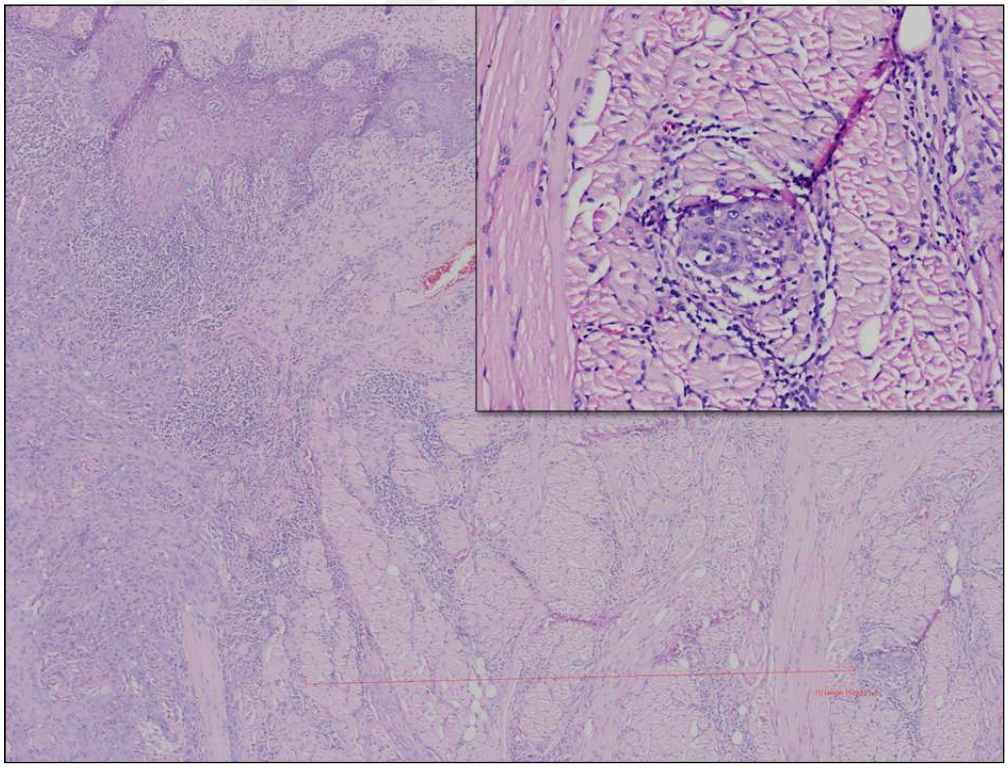
Resim 6: Damak SHK'sı, WPOI 2, parmaksı çıkıntılar şeklinde invazyon (H&E, x40)



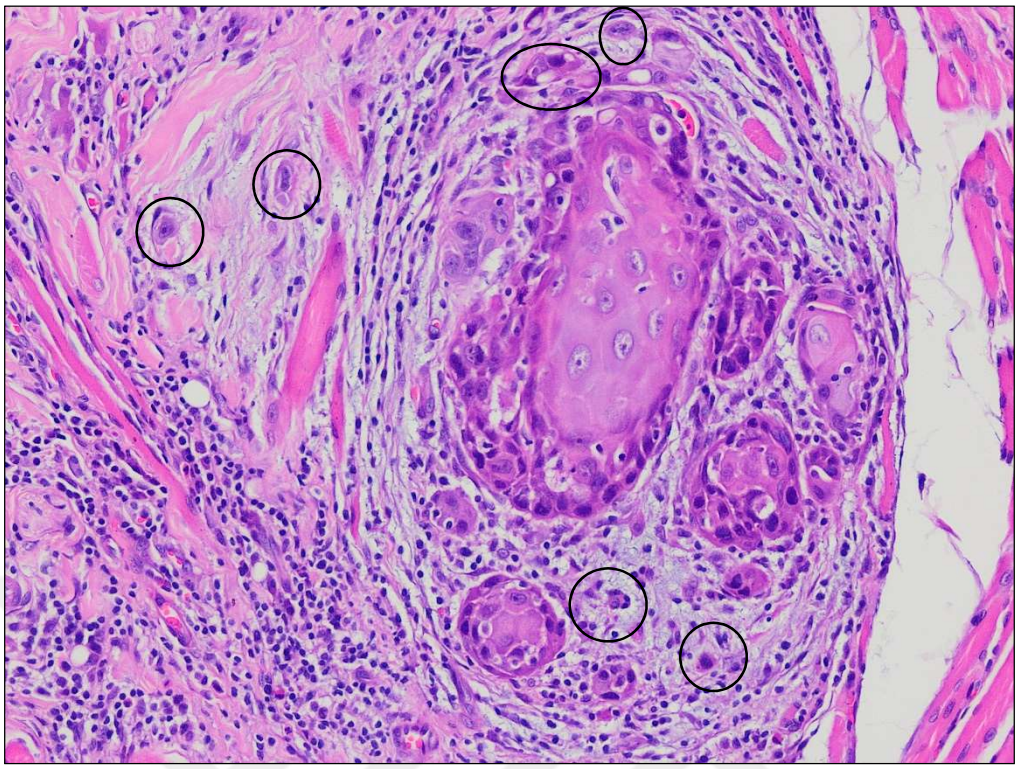
Resim 7: Dil SHK'sı, WPOI 3, 15 hücreden büyük hücre grupları (H&E, x40)



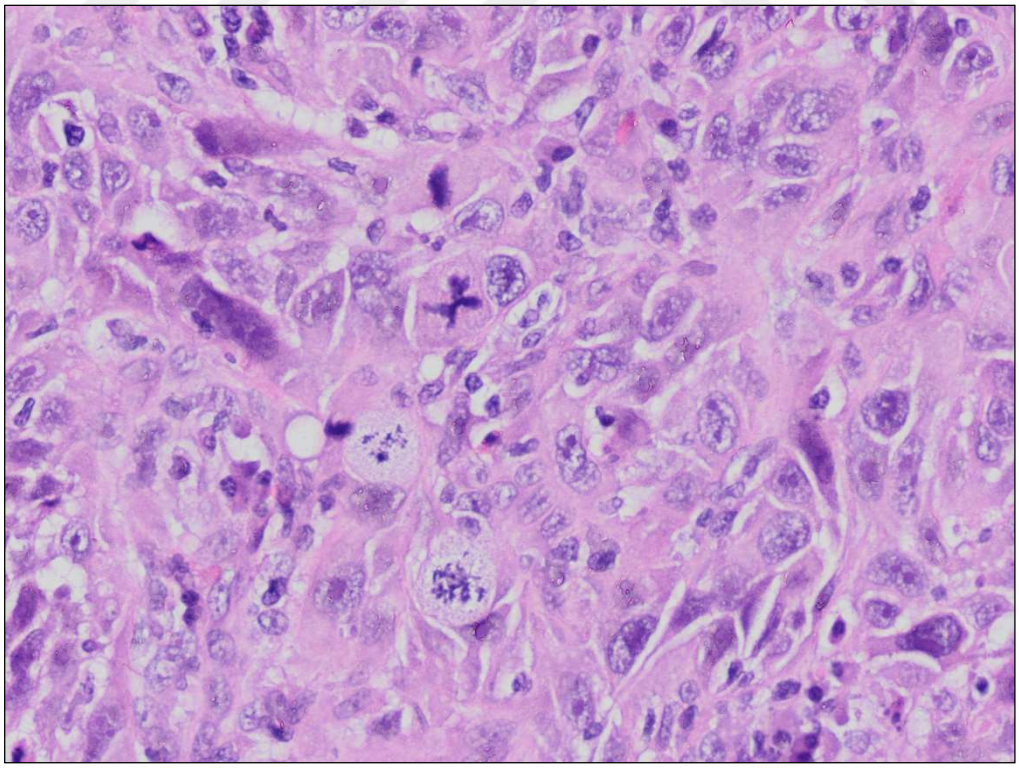
Resim 8: Dil SHK'sı, WPOI 4, 15 hücreden küçük hücre grupları (H&E, x40)



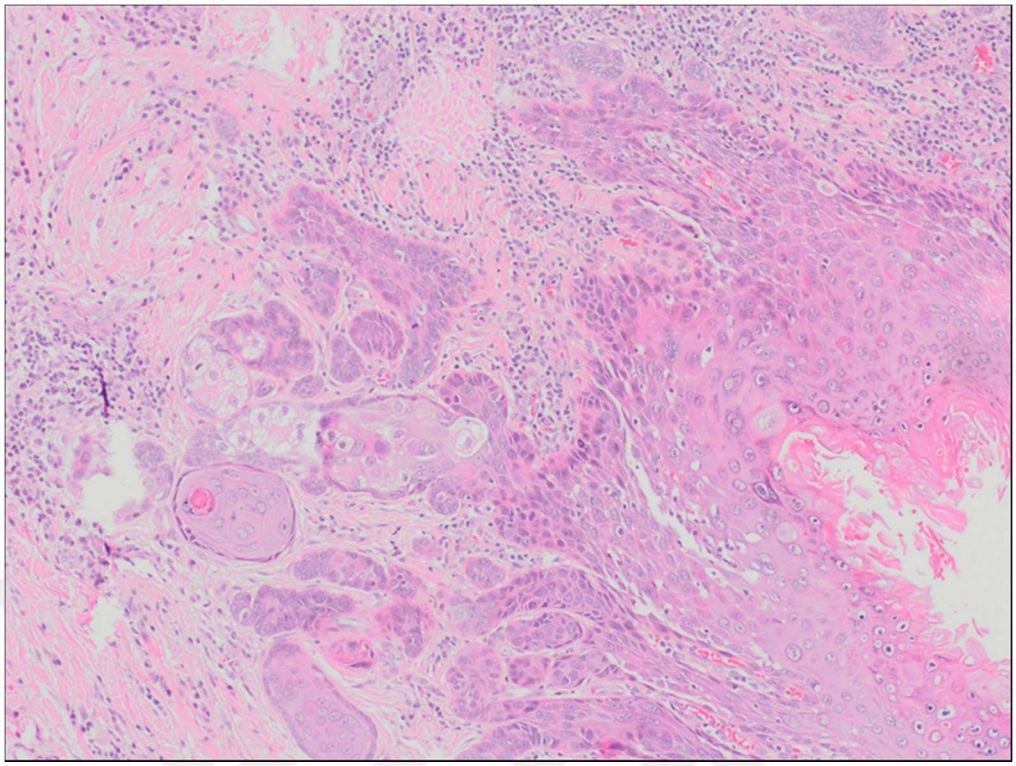
Resim 9: Dil SHK'sı, WPOI 5, tümör/konak ara yüzündeki normal dokuya 1,52 mm uzaktaki satellit tümör nodülü (H&E, x40 ve x200)



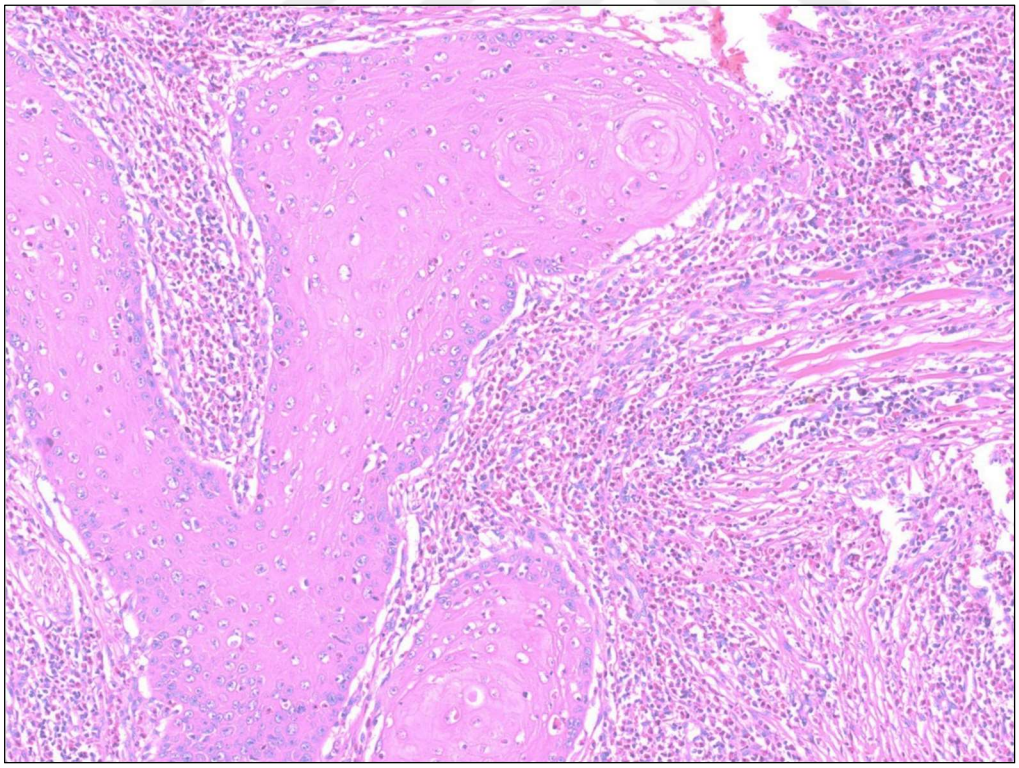
Resim 10: Dil SHK'sı, ≥ 5 tümör tomurcuklanması ve tek hücre invazyonu **(**H&E, x200)



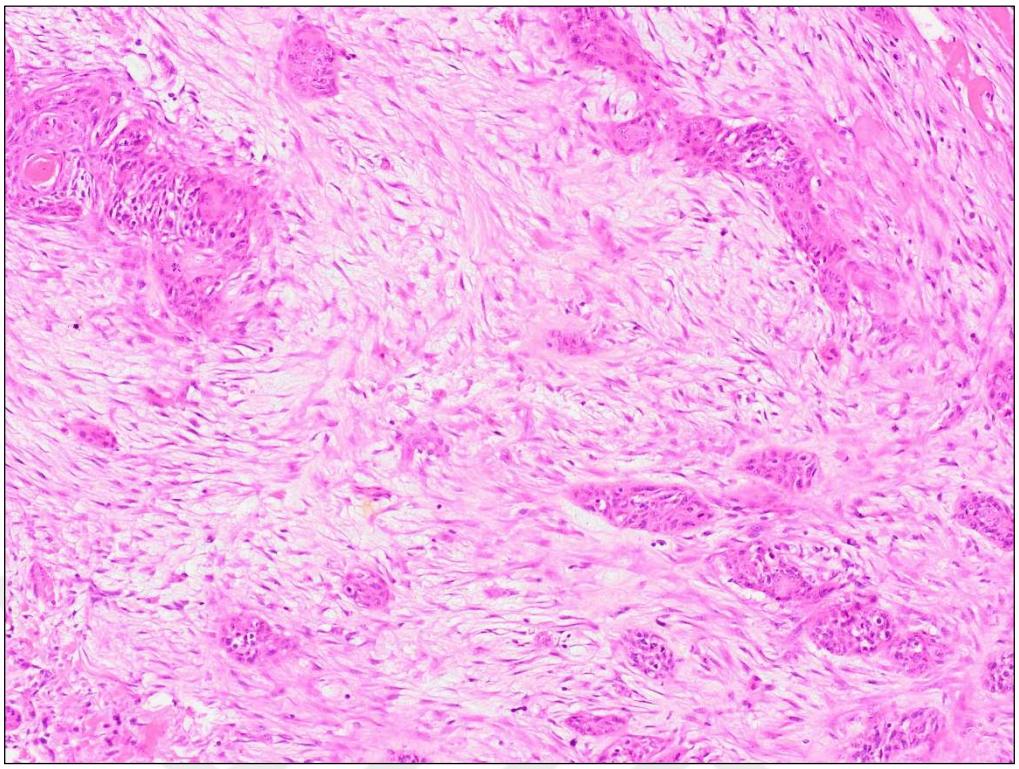
Resim 11: Bukkal mukoza SHK'sı, az diferansiye (H&E, x400)



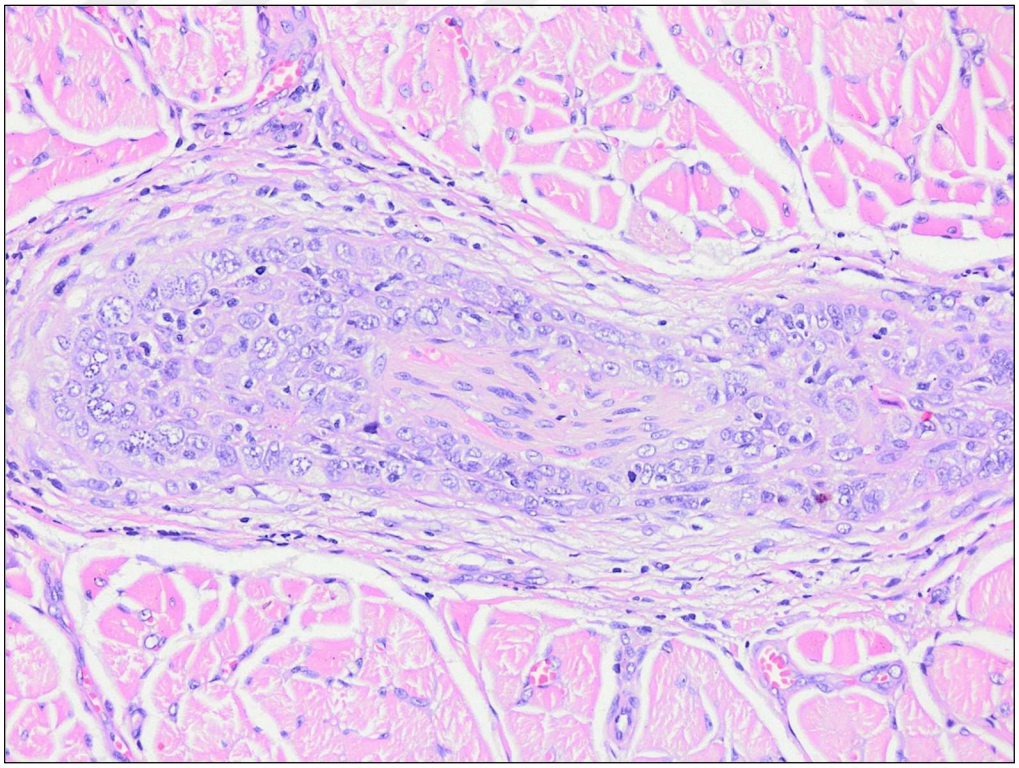
Resim 12: Bukkal mukoza SHK'sı, orta derece diferansiye (H&E, x100)



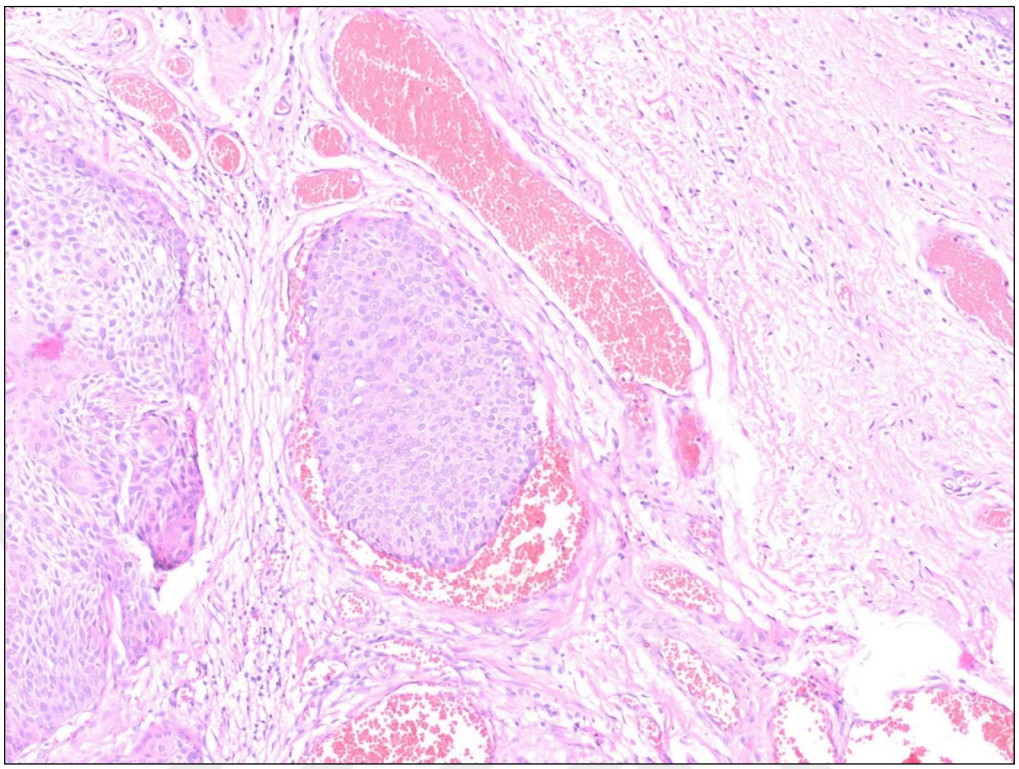
Resim 13: Bukkal mukoza SHK'sı, iyi diferansiye, >%60 stromal lenfosit infiltrasyonu ve epitelyal lenfosit varlığı (H&E, x100)



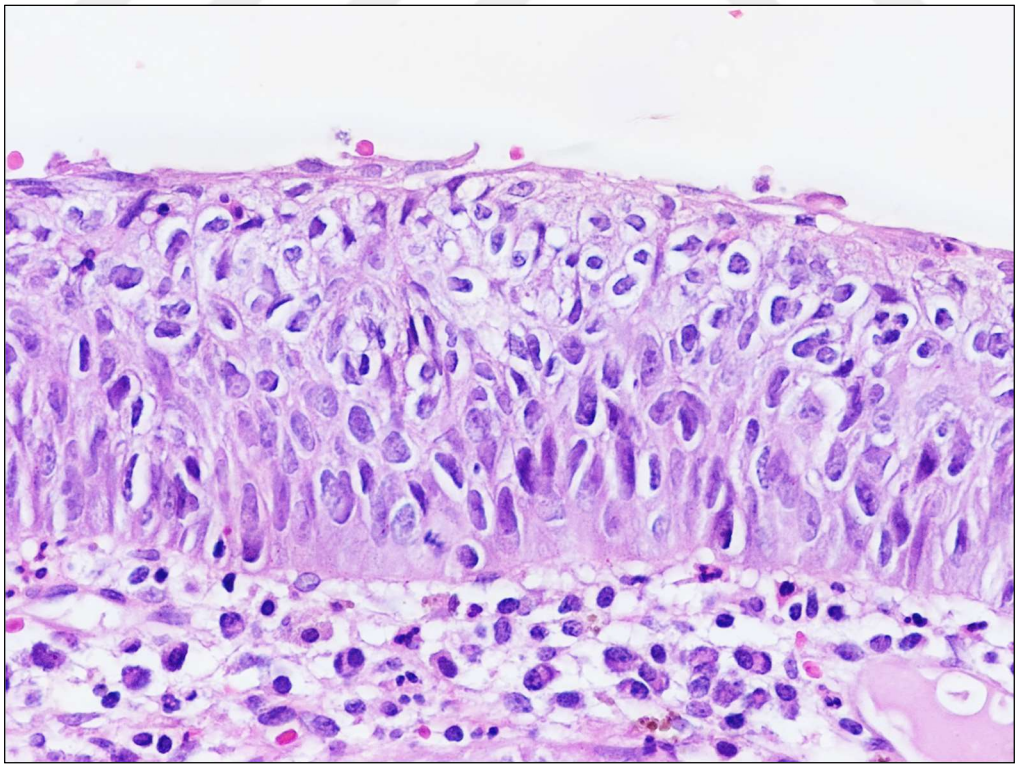
Resim 14: Dil SHK'sı, Stromadan fakir ve immatür stroma, ≤%30 stromal lenfosit infiltrasyonu (H&E, x100)



Resim 15: Dudak SHK'sı, perinöral invazyon (H&E, x200)



Resim 16: Dil SHK'sı, lenfovasküler invazyon (H&E, x100)



Resim 17: Bukkal mukoza, komşu epitelde karsinoma in situ (H&E, x400)

V. TARTIŞMA

Oral kavite kanserleri dünyada en sık görülen 6. kanser olup, büyük bölümü (~>%90)'ı SHK morfolojisindedir (1). Oral kavite SHK'larının insidansı etyolojik faktörlere maruziyete bağlı olarak coğrafi farklılıklar göstermektedir. Dünya çapında erkeklerde 2,6 kat fazla görülmektedir (22). Çalışmamızda dudak kanserleri için erkek/kadın oranı 4,3, oral kavite yerleşimli tümörlerde ise erkek/kadın oranı 1,02 idi. Sadece dudak tümörlerini içeren Han ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla uyumlu şekilde erkek/kadın oranı 4,5 bulunmuştur (105). Bu farkın sebebinin erkeklerin açık havada daha çok çalışması nedeniyle yüksek ultraviyole maruziyeti olduğu düşünülmektedir. Bizim kohortumuzla benzer şekilde oral kavite SHK'larının çoğu 50-70 yaş arası hastalarda görülmektedir (1). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak oral kavite yerleşimli tümörler dudak tümörlerine göre daha iyi prognozluydu (105, 106).

Tedavi modalitelerinde gelişmelerle birlikte mortalite lokal ileri oral kavite karsinomları için düşüş göstermesine rağmen, erken evre oral kavite SHK'larında evre I olgular için 5 yıllık mortalite oranı %25, evre II olgular için %37'dir. Erken evre kanserlerde %10-40 arasında lokal rekürrens bildirilmiştir (4, 5, 76, 77). Lokal rekürrens ve düşük sağkalım ile ilişkili prognostik faktörlerin tanınması ve patoloji raporlarında belirtilmesi tedavi yönetimi için önemlidir.

Çalışmamızda oral kavite ve dudak tümörleri karşılaştırıldığında invazyon paterni ile ilişkili parametreler, mikroçevre ile ilişkili parametreler yanı sıra histolojik derece, cerrahi sınır durumu, komşu epitelde displazi, boyut, invazyon derinliği ve genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu sonuç dudak yerleşimli SHK ile oral kavite SHK'sının farklı

biyolojiye sahip olduğunu ve AJCC kanser evreleme kılavuzunda dış dudak ve kuru vermilyon yerleşimli tümörlerin farklı evrelenmesi kararını destekler niteliktedir (3). Bu nedenle sağkalım analizleri her iki lokalizasyon için ayrı ayrı yapılmıştır.

Histolojik derecelendirme patoloji raporlarının yaygın bir bileşeni olup birçok tümör tipinde (prostat kanseri-Gleason derecelendirmesi vb.) önemli bir prognostik faktördür. Oral kavite kanserlerinde ise histolojik değerlendirme sisteminin değeri tartışmalıdır (7).

Brandwein-Gensler ve arkadaşlarının 292 oral kavite SHK'sını inceledikleri çalışmada histolojik derecelendirme sistemi ile hastalık spesifik sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (5). Bizim çalışmamızda da sadece oral kavite karsinomları değerlendirildiğinde prognoz ile histolojik derece arasında ilişki gösterilememiştir. Benzer şekilde lenf nodu metastazı riski, hastalıksız sağkalım, lokorejyonel rekürrensiz sağkalım ile histolojik derecelendirmenin ilişkili olmadığı gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (7, 81, 107-111). Bryne ve arkadaşlarının 92 ağız tabanı SHK'sında yaptığı çalışmada da klasik DSÖ histolojik derecelendirme sisteminin prognostik değeri olmadığı gösterilmiştir (9). Ancak bu çalışmada sadece invaziv sınırların değerlendirildiği multifaktöriyel derecelendirme sistemi bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır. Strieder ve arkadaşlarının yaptığı 53 dudak SHK'sını içeren çalışmada ise DSÖ histolojik derecelendirmesi ile genel ve hastalıksız sağkalım arasında bir ilişki saptanmazken, tomurcuk-invazyon derinliği skorunun daha kullanışlı bir derecelendirme sistemi olduğu saptanmıştır (112). Çalışmamızda dudak tümörleri için her iki derecelendirme sistemi ile de sağkalım arasında ilişki saptanmıştır.

Histolojik derecelendirme sistemi ile prognoz arasında ilişki saptanan yayınlar da literatürde bulunmaktadır (39, 113-116). Lin ve arkadaşlarının Tayvan'da yaptığı 2535 oral kavite SHK olgusu içeren tek merkezli çalışmada az diferansiye histolojik grup, düşük hastalıksız sağkalım süresi, ileri T evresi, lenf nodu metastazı ve ekstranodal yayılım ile ilişkili bulunmuştur (117).

Histolojik derecelendirme sistemini değerlendiren çalışmalar arasındaki farklı sonuçların sigara ve tütün kullanımı gibi etiyolojik faktörlere bağlı olarak farklı sosyodemografik gruplar arasındaki değişime ve çalışmalardaki kohort büyüklüklerine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca çalışmalarda diferansiasyon dereceleri arasında farklı oranlar dikkati çekmektedir. Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların %17'si iyi diferansiye, %78'i orta derecede diferansiye, %5'i az diferansiye olarak değerlendirilmiştir (117). Almangush ve arkadaşlarının yaptığı Finlandiya, Brezilya ve Amerika Birleşik Devletleri merkezli çalışmada Finlandiya'daki hastaların %17,9'u, Brezilya'daki hastaların %33,9'u, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastaların %10,3'u az diferansiye olarak derecelendirilmiştir (81). Bizim çalışmamızda ise oral kavite olgularının %24,2'si iyi diferansiye, %66,7'si orta derecede diferansiye ve %9,1'i az diferansiye olarak derecelendirilmiştir.

Jain ve arkadaşlarının yaptığı 87 oral kavite olgusunu içeren predominant, en kötü ve invaziv cephe olarak 3 farklı DSÖ histolojik derecesinin karşılaştırdığı çalışmada en kötü DSÖ histolojik derecesi çoklu değişkenli analizlerde hastalıksız sağkalım ile ilişkili saptanmıştır (118).

Histolojik derecelendirme sisteminin prognostik değeri hakkındaki tartışmalı sonuçlar patologları prognozla ilişkili farklı histopatolojik parametrelerin arayışına itmiştir. 2005 yılında Brandwein-Gensler ve arkadaşlarının yayınladığı makale ile güncellenen en kötü invazyon paterni (WPOI) bunlardan biridir (5). Dil, ağız tabanı, posterior oral kavite, gingiva, damak, maksilla ve bukkal mukoza yerleşimli 292 olgu içeren bu çalışmada WPOI 1 %0,7, WPOI 2 %2,4, WPOI 3 %17,5, WPOI 4 %54,5, WPOI 5 %24 oranda bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise WPOI 2 %1,4, WPOI 3 %12,3, WPOI 4 %64,4, WPOI 5 %21,9 oranda Brandwein-Gensler ve arkadaşlarının çalışması ile benzemektedir. Bu çalışmada WPOI 4 (HR:2.0, 95%GA 1.62-8.77, p=0,004) ve WPOI 5'in (HR:6.4, 95%GA 2.43-13.97, p=0,001) daha düşük genel sağkalıma sahip olduğu ve WPOI 5 olgularının WPOI 4'e göre (p=0.015) daha çok lokal rekürrens riski taşıdığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda WPOI 4 ve 5 arasında genel sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına karşı, WPOI 5 tanı anında

daha sık lenf nodu metastazı ve ileri evre ile ilişkili bulunmuştur. Brandwein-Gensler aynı çalışmasında cerrahi sınır durumunun prognozu öngörmede etkili olmadığını bildirmiş olup, bizim çalışmamızda da oral kavite tümörleri için benzer sonuç elde edilmiştir.

Oral kavite tümörlerinde son yıllarda WPOI ile yapılan çalışmalar artmakta olup, literatür DSÖ histolojik derecelendirmesine göre daha tutarlıdır. Tek değişkenli yapılan analizlerin çoğunda WPOI 4 ve 5 kemik invazyonu, nodal metastaz, lokorejyonel rekürrens ve düşük hastalıksız sağkalım süresi gibi çok sayıda kötü prognostik faktör ile ilişkili bulunmuştur (7, 81, 109, 119-121). Almangush ve arkadaşlarının yaptığı 233 erken evre dil tümörünü içeren çalışmada çoklu değişkenli analizlerde WPOI yanı sıra invazyon derinliği ve tümör tomurcuklanması bağımsız kötü prognostik faktör saptanmıştır (11).

Kane ve arkadaşlarının yaptığı 48 oral kavite tümörünü içeren çalışmada nodal metastaz ile, Kolokythas ve arkadaşlarının 49 dil tümörünü içeren çalışmada ise hastalıksız sağkalım ile WPOI arasında ilişki saptanmamıştır (107, 122). Prognozla ilişki saptanmayan çalışmalar genellikle düşük kohort populasyonu içermekte olup, bizim çalışmamızda da genel sağkalım süresi açısından anlamlı fark saptanmamasının nedeni düşük olgu sayısı olabilir. WPOI ile prognoz arasındaki ilişkinin aydınlatılması için daha çok sayıda olgu içeren meta-analiz ya da çok merkezli uluslararası çalışmalar gerektiği görülmektedir.

Dudak tümörlerinde ise WPOİ ile yapılan çalışma sayısı daha azdır. Alaeddini ve arkadaşlarının yaptığı 33 dudak ve 48 oral kavite SHK'sını içeren çalışmada en kötü invazyon paterni, perinöral invazyon ve lenfositik yanıtı içeren histolojik risk değerlendirmesi (HRD) skoru prognoz ile ilişki bulunmuştur (123). Bu çalışmada dudak tümörlerinde WPOI 5 oranı %6, WPOI 4 oranı ise %15 olup, bizim çalışmamız ile (WPOI 5: %15,3, WPOI 4: %49,2) korelasyon göstermemektedir. Strieder ve arkadaşlarının aynı skorlama sistemi ile yaptığı çalışmada ise 53 dudak tümöründe WPOI 5'in saptanmadığı dikkati çekmiştir (112). Dudak tümörlerinde WPOI 5 oranındaki farklılıklar WPOI değerlendirmesinde gözlemciler arası uyumun düşük olduğunu göstermektedir.

Tümör tomurcuklanması kolon kanserlerinde yaygın kabul görmüş ve CAP kolon kanseri kılavuzunda raporlanması tavsiye edilen prognostik faktörlerden biridir (86). Oral kavite karsinomlarında ise çalışmalar daha yeni olup, raporlama protokollerinde yer almamaktadır. UTTKK'nın yayınladığı kılavuz 0-4 tomurcuk düşük, 5-9 tomurcuk orta, 10 ve üzeri tomurcuk yüksek olarak 3 kategorili sınıflama uygularken, oral kavite tümörlerinde yapılan çalışmaların çoğunda 2'li değerlendirme yapılmıştır. Sınır değer 3, 5 ve 10 olarak alınan çalışmalar da bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda 4 kategori ile yapılan analizden sonra 5 tomurcuk sınır değerinin istatistiksel olarak daha anlamlı sonuç verdiği görülmüştür.

Almangush ve arkadaşlarının oral kavite tümörlerinde tümör tomurcuklanmasının prognostik önemini değerlendiren 16 çalışmayı içeren meta-analizinde tümör tomurcuklanması lenf nodu metastazı (OR: 7.08, 1-75-28.73 %95GA), hastalıksız sağkalım (HR: 1.83, 1.34-2.50 %95GA) ve genel sağkalım (HR: 1.88, 1.25-2.82%95GA) ile ilişkili bulunmuştur (13). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 5 ve üzeri tomurcuk düşük genel sağkalım süresi ile ilişkili saptanmıştır (HR: 2,25, 1,06-4,74 %95GA). Yapılan meta-analizde 5 tomurcuk sınırını kullanan çalışmalarda 5 ve üzeri tomurcuk içeren tümör oranı %26,1 ile %51,7 arasında değişmekte olup, bizim çalışmamızda %36,9'dur.

Almangush ve arkadaşları 2015 yılında tümör tomurcuklanması ve invazyon derinliğini birleştiren 3 kategorili risk sınıflaması modelini oluşturmuştur (124). Bu sınıflamada invazyon derinliği ≤4 mm ve tomurcuk sayısı <5 olan grup düşük risk, invazyon derinliği >4mm ve tomurcuk sayısı ≥5 olan grup yüksek risk, iki kötü prognostik faktörden sadece biri olan tümörler orta risk olarak değerlendirilmiştir. Brezilya ve Finlandiya'dan 311 erken evre dil SHK olgusu içeren çalışmada TİD skoru çoklu değişkenli analizlerde lokorejyonel rekürrens ve tümöre bağlı ölümler ile ilişki bulunmuştur (p=0,033 ve p<0,001). Wahab ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde de hastalıksız sağkalım ile TİD skoru arasında ilişki gösterilmiştir (125). Bizim çalışmamızda ise invazyon derinliği ile genel sağkalım arasında bir ilişki saptanmazken, TİD skoru ile istatiksel olarak

sınırda anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,087). Ancak bizim çalışmamızda invazyon derinliği sınırının 4 mm yerine AJCC evrelemesinde de kullanılan 5 mm olduğu unutulmamalıdır.

Oral kavite SHK'larında diğer önemli skorlama sistemlerinden biri de 2005 yılında Brandwein Gensler ve arkadaşlarının önerdiği histolojik risk değerlendirme sistemidir. Sinha ve arkadaşlarının 64 erken evre dil ve ağız tabanı tümörünü içeren çalışmasında HRD skoru rekürrens ile ilişkili bulunmuştur (126). Silva ve arkadaşlarının yaptığı 80 dil SHK'sını değerlendirdikleri çalışmada ise HRD skoru ve DSÖ histolojik derecelendirmesi sağkalımı öngöremezken, TİD skoru değerlendirmesinde yüksek riskli grup düşük genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (7). TİD skorunun HRD ve diğer histopatolojik skorlama sistemlerine göre en büyük avantajlarından biri sadece 2 özellik içerdiği için daha pratik ve hızlı olmasıdır.

Strieder ve arkadaşların dudak SHK'larında DSÖ histolojik derecelendirmesi, HRD skorlaması ve TİD skorlamasını karşılaştırdığı çalışmada sadece TİD skorlaması prognozla ilişkili olarak saptanmıştır (p=0,045) (112). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TİD skorlaması ile genel sağkalım arasında ilişki mevcuttur (p<0,001). Striederin çalışmasında olguların %52,8'i düşük risk, %32,1'i orta risk, %15,1 yüksek risk olarak skorlanırken, bizim çalışmamızda %78' düşük risk, %16,9'sı orta risk ve %5,1'i yüksek risk olarak skorlanmıştır. Çalışmamızda invazyon derinliği sınırının 4 mm yerine AJCC evrelemesinde de kullanılan 5 mm olmasından dolayı yüksek risk grubu oranının azaldığı düşünülmüştür.

Hücre grup büyüklüğü ile ilgili yapılan çalışmalar Kadota ve arkadaşlarının 485 akciğer SHK'sı olgusunda tek hücre invazyonunun çoklu değişkenli analizlerde genel sağkalım için kötü prognostik faktör olduğunu saptamasıyla önem kazanmıştır (127). Daha sonra Weichert ve arkadaşları tümör tomurcuklanması ve hücre grup büyüklüğünü içeren evreleme sistemi önermiştir (128). Boxberg ve arkadaşları 157 oral kavite SHK olgusunda bu evreleme sistemini uygulamış ve akciğer SHK'ına benzer oranda genel sağkalım ile ilişkili bulmuştur (129). Bizim çalışmamızda hem dudak hem de

oral kavite tümörleri için tek hücre invazyon paterni düşük genel sağkalım ile ilişkili saptanmasına karşın, diğer 3 kategori arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Boxberg ve arkadaşlarının çalışmasında tek hücre invazyonu %42,7 oranında görülmüş olup, bizim çalışmamız ile (%45,2) uyumludur.

Bildiğimiz kadarıyla dudak tümörlerinde tek hücre invazyonunu değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda dudak tümörlerinde tek hücre invazyonu oral kavite tümörlerine göre daha az görülmekle birlikte (dudak: %11,9, oral kavite: %45,2), oral kavite tümörlerine benzer şekilde düşük genel sağkalım oranı ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda 5 ve üzeri tomurcuk izlenen 7 dudak tümörünün 5'inde, 33 oral kavite tümörünün ise 27'sinde tek hücre invazyonu da görülmektedir. Birbiri ile yakın ilişki gösteren 2 parametre yerine daha farklı parametreler ile oluşturulan evreleme sistemleri daha uygun olabilir.

Solid malign tümörlerde, stromal hücreler ve immün hücreler, tümör mikroçevresinin temel bileşenleridir. Son araştırmalardan elde edilen bulgular, tümör stromasının antitümör bağışıklığını etkilediğini göstermiş olup tümör mikroçevresindeki stromal hücreler ve immün hücreler arasındaki karşılıklı etkileşim geniş çapta tartışılmıştır (92). Tümör mikroçevresi, tümör anjiyogenezini, tedavi yanıtları ve tedavi direncini etkileyebilir (93). Ancak günümüzde oral kavite SHK'larında histopatolojik derecelendirme bütünüyle tümör özellikleri ile yapılırken, tümör mikroçevresi ile ilgili özellikler rutin patoloji pratiğinde kullanılmamaktadır. Tümörü değerlendirirken tümör hücreleri yanı sıra çevre stromayı da değerlendirmek bize tümörün doğası hakkında daha fazla fikir verebilir.

Uluslararası İmmüno-Onkoloji Biyobelirteç Çalışma Grubu hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde kullanılmak üzere solid tümörlerde tümör infiltre edici lenfositlerin değerlendirilmesi için kılavuz sunmuştur (94, 95). Bu yöntemin avantajı maliyet etkin olması, pahalı araçlara veya antikorlara gerek duymaması, dezavantajı ise farklı lenfosit subtiplerini değerlendirememesidir. Heikkinen ve arkadaşlarının bu kılavuza göre yaptığı çalışmada invaziv cephede değerlendirilen %20'den fazla stromal tümör infiltre edici lenfosit

oranı daha iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur (96). Bizim çalışmamızda ise stromal lenfosit infiltrasyonu düşük (≤%30), orta (%31-60), yüksek (>%60) olarak sınıflanmış, uygulanan tek değişkenli sağkalım analizlerinde oral kavite tümörlerinde prognostik önemi saptanmamıştır. Ancak evreye göre ayarlanmış sağkalım analizinde düşük stromal lenfosit infiltrasyonu (≤%30) istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur (p=0,077).

Dudak tümörleri ile oral kavite tümörlerini karşılaştıran çalışmasında Alaeddini ve arkadaşları dudak tümörlerindeki daha iyi prognozun sebeplerinden birinin de lenfositik yanıtın bu tümörlerde daha fazla görülmesi olduğunu öne sürmüştür (123). Bizim çalışmamızda da orta-yüksek lenfosit infiltrasyonu içeren grubun daha yüksek oranda (dudakta %88,1, oral kavitede %67,1) görülmesi bu görüşü desteklemektedir.

Gonzalez ve arkadaşları ise intraepitelyal lenfosit varlığını büyük büyütme alanında 5 ve üzeri lenfosit olarak daha basit şekilde tanımlamıştır (104). Bizim çalışmamızda da intraepitelyal lenfosit değerlendirmesi bu tanıma göre yapılmıştır. Oral kavite tümörlerinde evreye göre ayarlanmış çoklu değişkenli Cox regresyon risk modelinde yapılan analizde genel sağkalım ile intraepitelyal lenfosit varlığı arasında ilişkili bulunmuştur. Heikkinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise intraepitelyal lenfosit varlığı ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlılık bulunurken (p=0,051), hastalık spesifik sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Tümör stroma oranının kolon, meme, özofagus gibi birçok tümör türünde prognozu öngörmede başarılı olduğu kanıtlanmıştır (130-132). Çalışmaların çoğunda %50 oranı sınır olarak kabul edilmiş olup, tümörler stromadan zengin ve fakir olarak 2 kategoriye ayrılmıştır. Almangush ve arkadaşlarının 311 erken evre dil SHK'sında yaptığı çalışmada olguların %28,6'sı stromadan zengin grupta olup, stroma zengin grup daha düşük hastalıksız sağkalım süresi (p=0,008) ve daha yüksek kansere bağlı ölüm (p=0,03) ile ilişkili bulunmuştur (98). Bizim çalışmamızda stromadan zengin tümör oranı oral kavitede %64,4, dudakda %35,6 olarak bulunmuş, ancak düşük genel sağkalım ile stromadan zengin tümörler arasında ilişki sadece dudak

tümörlerinde saptanmıştır (p=0,014). Oral kavite tümörlerinde bu ilişkinin saptanmamasının nedeni düşük kohort popülasyonu olabilir.

Tümör stroması ile ilgili bir diğer önemli konsept ise desmoplastik reaksiyondur. Kolorektal kanserler ve pankreatik duktal adenokarsinom ile yapılan çalışmalarda desmoplastik reaksiyonun önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (133-135). Yapılan çalışmalarda stroma matür, orta düzey ya da immatür olarak üç kategoride sınıflandırılmıştır (136). Bizim çalışmamızda ise orta düzey tümörler de immatür kategorisinde değerlendirilmiş ve ikili karşılaştırılma yapılmıştır. Oral kavite tümörlerinde bu konuda yapılan ilk çalışma 2020 yılında Almangush ve arkadaşları tarafından yapılandır (103). Bu çalışmada erken evre dil SHK'larında desmoplastik reaksiyona göre stromal sınıflama ile prognoz arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise oral kavite SHK'larında benzer sonuç bulunurken, dudak SHK'larında immatür stroma ile düşük genel sağkalım arasında ilişki saptanmıştır. Ancak sadece 4 (%6,8) dudak SHK'sında immatür olarak sınıflandığından, bu konuda daha geniş olgu grubu içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde dudak tümörlerinde tümör stroma oranı ve desmoplastik reaksiyona göre stromal sınıflama konusunda yapılan çalışma bulunmamaktadır.

Almangush ve arkadaşları tümör stroma oranı ve stromal lenfosit infiltrasyonunu birleştiren 3 kategorili bir risk sınıflaması önermiştir (103). Bu sınıflamada stromadan fakir ve >%20 stromal lenfosit infiltrasyonu olan grup düşük risk, stromadan zengin ve ≤%20 stromal lenfosit infiltrasyonu olan grup yüksek risk, iki kötü prognostik faktörden sadece biri olan tümörler orta risk olarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada dil SHK'larında stromal kategorizasyon ile genel sağkalım, hastalık spesifik sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı öngörmede bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise oral kavite tümörlerinde genel sağkalım ile stromal kategori arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı ilişki (p=0,087), dudak tümörlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki (p<0,001) bulunmuştur. Literatür taramasında dudak tümörlerinde stromal kategori ile

ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Daha geniş çalışma grupları ile prognoz ve stromal kategori arasındaki ilişki daha iyi gösterilebilir.

Çalışmamızın kısıtlılıklardan biri çalışma grubumuzun sınırlı ve olgularımızın bir kısmının takip süresinin düşük olmasıdır. Erken evre tümörlerin prognozunu öngörmek daha önemli olduğu için çalışmaların bir kısmında sadece erken evre tümörler ele alınmıştır. Ancak bizim çalışmamızda olgu sayımız kısıtlı olduğu için ileri evre tümörler de çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca rekürrens izlenen hasta sayısı düşük olduğundan sağkalım analizlerinde sadece genel sağkalım kullanılması da bir diğer kısıtlılık olarak tanımlanabilir.

VI. SONUÇ

Oral kavite SHK'ları erken evrelerde ölümcül olabilen, cerrahi sınırda tümör izlenmeyen olgularda bile lokal rekürrens oranının yüksek olduğu bir tümör grubudur. Klasik DSÖ histolojik derecelendirmesinin prognozu öngöremediği oral kavite SHK'larında yeni histopatolojik parametreler ve farklı derecelendirme yöntemleri uzun süredir tartışılmakta olup bu tartışmalar güncel literatürde de devam etmektedir. Prognozu belirlemede daha başarılı yeni histopatolojik parametrelerin belirlenmesi tedavi ve takip protokollerini de etkileyeceğinden hasta yönetimi için kritik önem taşımaktadır.

Çalışmamızda 59 dudak ve 73 oral kavite SHK olgusunda en kötü invazyon paterni (WPOI), tümör tomurcuklanması, hücre grup büyüklüğü, stromal ve epitelyal lenfosit infiltrasyonu, tümör stroma oranı, stromada desmoplastik reaksiyon tipi, tomurcuk-invazyon derinliği skoru ve stromal kategorizasyon skoru yanı sıra patoloji raporlarında yerini almış DSÖ histolojik derecesi, perinöral invazyon gibi parametreler de değerlendirilmiştir.

Oral kavite ve dudak tümörleri karşılaştırıldığında invazyon paterni ile ilişkili parametreler, mikroçevre ile ilişkili parametreler yanı sıra histolojik derece, cerrahi sınır durumu, komşu epitelde displazi, boyut, invazyon derinliği ve genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanması dudak yerleşimli SHK ile oral kavite SHK'sının farklı biyolojiye sahip olduğunu doğrular niteliktedir. Bu sonuç invazyon paterni ve diğer histopatolojik parametrelerin sağkalım ile ilişkisini araştırırken her iki lokalizasyon için ayrı ayrı değerlendirme yapılmasının daha uygun olacağını göstermiştir .

Hem dudak hem de oral kavite tümörlerinde WPOI ile yapılan istatistiksel analizlerde literatürle zıt yönde genel sağkalım ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak oral kavite tümörlerinde WPOI 4 ve 5 karşılaştırıldığında lenf nodu metastaz durumu ile ilişkili oldukları saptanmıştır.

Beş ve üzeri tümör tomurcuklanması ve tek hücre invazyonu içeren SHK'ların her iki lokalizasyonda da düşük genel sağkalım gösterdiği izlenmiştir. Tomurcuk invazyon derinliği skoru ile genel sağkalım arasındaki ilişki dudak SHK'larında istatistiksel olarak anlamlıyken, oral kavite tümörlerinde ise istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur.

Dudak tümörlerinde stromal ve epitelyal lenfosit infiltrasyonu genel sağkalım ile ilişkili bulunurken, oral kavite tümörlerinde sadece epitelyal lenfosit infiltrasyonu ile ilişki saptanmıştır.

Tümör stroma oranı düşük ve immatür stroma içeren dudak tümörlerinde genel sağkalım düşük bulunmuştur. Oral kavite tümörlerinde tümör stroma oranı ve stromal desmoplastik reaksiyonun genel sağkalıma etki etmediği gözlenmiştir. Stromal kategorizasyon dudak tümörlerinde genel sağkalım ile ilişkili saptanırken, oral kavite tümörlerinde izlenen ilişki istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur.

Evre, DSÖ histolojik derecesi ve boyut dudak tümörlerinde, evre ve perinöral invazyon oral kavite tümörlerinde anlamlı prognostik faktör olarak saptanırken, invazyon derinliği ve perinöral invazyon dudak tümörlerinde sınırda anlamlı prognostik faktör olarak saptanmıştır.

Literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında bu çalışmanın daha küçük bir hasta grubunu kapsamasına rağmen, tümör tomurcuklanması, hücre grup büyüklüğü, stromal ve epitelyal lenfosit infiltrasyonunun dudak ve oral kavite SHK'sı patoloji raporlarında belirtilmesinin uygun olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu histopatolojik parametrelerin daha geniş ve daha uzun izlem süreli çalışma gruplarında değerlendirilmesi ve meta-analizler yapılması ile patoloji raporlarına girmesi gereken histopatolojik parametreler konusunda daha sağlıklı karar verilebilir.

VII. ÖZET

Amaç: Çalışmamızda oral kavite SHK olgularında histopatolojik en kötü invazyon paterni (WPOI) ve tümör tomurcuklanmasının diğer histopatolojik parametreler, klinik veriler (rekürrens, lenf nodu ve uzak metastaz) ve genel sağkalım ile karşılaştırılması, bu verilerin literatürdeki verilerle birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan, 2005-2021 yılları arasında eksizyonel biopsi ile tanı alan ve klinik bilgisi bulunan dudak ve oral kavite yerleşimli SHK olguları çalışmaya alındı. En kötü invazyon paterni (WPOI), tümör tomurcuklanması, hücre grup büyüklüğü, stromal ve epitelyal lenfosit infiltrasyonu, tümör stroma oranı, stromada desmoplastik reaksiyon tipi, tomurcuk-invazyon derinliği skoru ve stromal kategorizasyon skoru yanı sıra klasik histopatolojik parametreler hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde değerlendirildi. Elde edilen veriler, klinik veriler ve genel sağkalım ile karşılaştırıldı, ayrıca dudak ve oral kavite SHK'larının invazyon paternleri ve diğer histopatolojik özellikleri birbiriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Sağkalım oranları ve invazyon paterni ile ilgili histopatolojik paremetrelerin istatistiksel olarak anlamlı fark göstermesi nedeniyle dudak ve oral kavite tümörleri ayrı gruplar olarak değerlendirildi. Dudak ve oral kavite SHK'larında 5 ve üzeri tümör tomurcuklanması, tek hücre invazyonu, düşük stromal ve epitelyal lenfosit infiltrasyonu olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük genel sağkalım saptandı. Ayrıca dudak tümörlerinde stromadan zengin tümörler ve immatür stroma içeren tümörler de düşük genel sağkalım ile ilişkili bulundu. Her iki lokalizasyon için ayrı ayrı yapılan sağkalım analizlerinde WPOI ile genel sağkalım arasında ilişki

saptanmamıştır. Ancak WPOI 4 ve 5 lenf nodu metastaz durumu açısından karşılaştırıldığında WPOI 5'in istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha çok lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Sonuçlar: Tümör tomurcuklanması, hücre grup büyüklüğü, stromal ve epitelyal lenfosit infiltrasyonunun dudak ve oral kavite SHK'sı patoloji raporlarında belirtilmesinin uygun olabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak bu sonuçların daha geniş ve daha uzun izlem süreli çalışma grubu içeren yayınlar ve meta-analizler ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Oral kavite skuamöz hücreli karsinomu, en kötü invazyon paterni, tümör tomurcuklanması, hücre grup büyüklüğü

VIII. ABSTRACT

THE PROGNOSTIC IMPACT OF INVASION PATTERNS IN SQUAMOUS CELL CARCINOMAS OF ORAL CAVITY

Aim: The aim of this study is to compare the histopathological worst pattern of invasion (WPOI) and tumor budding with other histopathological parameters, clinical data (recurrence, lymph node and distant metastasis) and overall survival in patients with oral cavity squamous cell carcinoma and evaluate these results with the data in the literature.

Material and Methods: A total of 132 oral cavity and lip squamous cell carcinoma cases diagnosed between 2005 and 2021 with excisional biopsy selected for evaluation. Worst pattern of invasion (WPOI), tumor budding, cell nest size, stromal and epithelial lymphocyte infiltration, tumor stroma ratio, desmoplastic reaction type in the stroma, budding-depth of invasion score and stromal categorization score as well as classical histopathological parameters were evaluated on hematoxylin-eosin stained sections. Our results were compared with clinical data and overall survival. Also the invasion patterns and other histopathological features of lip and oral cavity SCCs were compared with each other.

Results: Lip and oral cavity tumors were evaluated separately, since the survival rates and histopathological parameters related to the invasion pattern are different statistically in these tumor groups. Statistically significant worse overall survival was found in cases with 5 or more tumor budding, single cell invasion, low stromal and epithelial lymphocyte infiltration in lip and oral cavity SCCs. In addition, stroma rich tumors and tumors with

immature stroma were also associated with worse overall survival in lip SCCs. While no correlation was found between WPOI and overall survival in the survival analyzes in both localizations, comparison between WPOI 4 and 5 was found to be associated with lymph node metastasis in oral cavity tumors.

Conclusion: Our findings suggest that tumor budding, cell group size, stromal and epithelial lymphocyte infiltration might be included in the pathology reports of lip and oral cavity SCCs. However, these results need to be supported by studies that had larger cohorts with longer follow-up and meta-analyses.

Keywords: Oral cavity squamous cell carcinoma, worst patern of invasion, tumour budding, cell nest size

IX. KAYNAKLAR

1. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncol. 2009;45(4-5):309-16.

2. Marocchio LS, Lima J, Sperandio FF, Corrêa L, de Sousa SO. Oral squamous cell carcinoma: an analysis of 1,564 cases showing advances in early detection. J Oral Sci. 2010;52(2):267-73.

3. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC Cancer Staging Manual: Springer International Publishing; 2018.

4. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. Int J Cancer. 2005;114(5):806-16.

5. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. Am J Surg Pathol. 2005;29(2):167-78.

6. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours: International Agency for Research on Cancer; 2017.

7. Silva L, Lopes M, Sá MC, de Almeida Freitas R, Coletta RD, da Silveira EJD, et al. Histopathologic grading and its relationship with outcome in oral tongue squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med. 2021;50(2):183-90.

8. Jakobsson PA, Eneroth CM, Killander D, Moberger G, Mårtensson B. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. Acta Radiol Ther Phys Biol. 1973;12(1):1-8.

9. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Kjaerheim A. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. J Pathol. 1992;166(4):375-81.

10. Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. Scand J Dent Res. 1987;95(3):229-49.

11. Almangush A, Bello IO, Keski-Säntti H, Mäkinen LK, Kauppila JH, Pukkila M, et al. Depth of invasion, tumor budding, and worst pattern of invasion: prognostic indicators in early-stage oral tongue cancer. Head Neck. 2014;36(6):811-8.

12. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on

the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Mod Pathol. 2017;30(9):1299-311.
13. Almangush A, Pirinen M, Heikkinen I, Mäkitie AA, Salo T, Leivo I. Tumour budding in oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis. Br J Cancer. 2018;118(4):577-86.
14. Chen J, Jacox LA, Saldanha F, Sive H. Mouth development. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2017;6(5).
15. Li C, Lan Y, Jiang R. Molecular and Cellular Mechanisms of Palate Development. J Dent Res. 2017;96(11):1184-91.
16. Jiang R, Bush JO, Lidral AC. Development of the upper lip: morphogenetic and molecular mechanisms. Dev Dyn. 2006;235(5):1152-66.
17. Magreni A, May JG. Embryology of the oral structures. Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2015;26(3):110-4.
18. Kamrani P, Sadiq NM. Anatomy, Head and Neck, Oral Cavity (Mouth). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
19. Dotiwala AK, Samra NS. Anatomy, Head and Neck, Tongue. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
20. Stoffey RD. Head and Neck Imaging, 5th ed. American Journal of Roentgenology. 2012;199(5):W657-W.
21. Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas : with Correlated Cell and Molecular Biology: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011.
22. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
23. Krishna Rao SV, Mejia G, Roberts-Thomson K, Logan R. Epidemiology of oral cancer in Asia in the past decade--an update (2000-2012). Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(10):5567-77.
24. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people--a comprehensive literature review. Oral Oncol. 2001;37(5):401-18.
25. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. Cancer. 2005;103(9):1843-9.
26. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004;83:1-1438.
27. Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Casals Peidró E, Preshaw PM, Walter C, et al. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. Int Dent J. 2010;60(1):7-30.
28. Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2010;96:3-1383.
29. Goldstein BY, Chang SC, Hashibe M, La Vecchia C, Zhang ZF. Alcohol consumption and cancers of the oral cavity and pharynx from 1988 to 2009: an update. Eur J Cancer Prev. 2010;19(6):431-65.

30. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. Br J Cancer. 2015;112(3):580-93.
31. Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. Lancet Oncol. 2008;9(7):667-75.
32. Dahlgren L, Dahlstrand HM, Lindquist D, Högmo A, Björnestål L, Lindholm J, et al. Human papillomavirus is more common in base of tongue than in mobile tongue cancer and is a favorable prognostic factor in base of tongue cancer patients. Int J Cancer. 2004;112(6):1015-9.
33. Lingen MW, Xiao W, Schmitt A, Jiang B, Pickard R, Kreinbrink P, et al. Low etiologic fraction for high-risk human papillomavirus in oral cavity squamous cell carcinomas. Oral Oncol. 2013;49(1):1-8.
34. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2015;33(29):3235-42.
35. Sgaramella N, Coates PJ, Strindlund K, Loljung L, Colella G, Laurell G, et al. Expression of p16 in squamous cell carcinoma of the mobile tongue is independent of HPV infection despite presence of the HPV-receptor syndecan-1. Br J Cancer. 2015;113(2):321-6.
36. Warnakulasuriya S. Causes of oral cancer--an appraisal of controversies. Br Dent J. 2009;207(10):471-5.
37. Bravi F, Bosetti C, Filomeno M, Levi F, Garavello W, Galimberti S, et al. Foods, nutrients and the risk of oral and pharyngeal cancer. Br J Cancer. 2013;109(11):2904-10.
38. Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ. Consumption of vegetables and fruits and risk of subtypes of head-neck cancer in the Netherlands Cohort Study. Int J Cancer. 2015;136(5):E396-409.
39. Larsen SR, Johansen J, Sørensen JA, Krogdahl A. The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med. 2009;38(8):657-62.
40. Troeltzsch M, Knösel T, Eichinger C, Probst F, Troeltzsch M, Woodlock T, et al. Clinicopathologic features of oral squamous cell carcinoma: do they vary in different age groups? J Oral Maxillofac Surg. 2014;72(7):1291-300.
41. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: clinical features. Oral Oncol. 2010;46(6):414-7.
42. Allon I, Allon DM, Gal G, Anavi Y, Chaushu G, Kaplan I. Re-evaluation of common paradigms regarding the clinical appearance of oral mucosal malignancies. J Oral Pathol Med. 2013;42(9):670-5.
43. Gómez I, Warnakulasuriya S, Varela-Centelles PI, López-Jornet P, Suárez-Cunqueiro M, Diz-Dios P, et al. Is early diagnosis of oral cancer a feasible objective? Who is to blame for diagnostic delay? Oral Dis. 2010;16(4):333-42.
44. Wenig BM. Atlas of Head and Neck Pathology: Elsevier Health Sciences; 2015.

45. Bundgaard T, Rossen K, Henriksen SD, Charabi S, Søgaard H, Grau C. Histopathologic parameters in the evaluation of T1 squamous cell carcinomas of the oral cavity. Head & Neck. 2002;24(7):656-60.
46. Brandwein-Gensler M, Smith RV, Wang B, Penner C, Theilken A, Broughel D, et al. Validation of the histologic risk model in a new cohort of patients with head and neck squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol. 2010;34(5):676-88.
47. Vered M, Dayan D, Dobriyan A, Yahalom R, Shalmon B, Barshack I, et al. Oral tongue squamous cell carcinoma: recurrent disease is associated with histopathologic risk score and young age. J Cancer Res Clin Oncol. 2010;136(7):1039-48.
48. Li Y, Bai S, Carroll W, Dayan D, Dort JC, Heller K, et al. Validation of the risk model: high-risk classification and tumor pattern of invasion predict outcome for patients with low-stage oral cavity squamous cell carcinoma. Head Neck Pathol. 2013;7(3):211-23.
49. Fritsch VA, Gerry DR, Lentsch EJ. Basaloid squamous cell carcinoma of the oral cavity: an analysis of 92 cases. Laryngoscope. 2014;124(7):1573-8.
50. Xie S, Bredell M, Yang H, Shen S, Yang H. Basaloid squamous cell carcinoma of the maxillary gingiva: A case report and review of the literature. Oncol Lett. 2014;8(3):1287-90.
51. Gerry D, Fritsch VA, Lentsch EJ. Spindle cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: an analysis of 341 cases with comparison to conventional squamous cell carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2014;123(8):576-83.
52. Bice TC, Tran V, Merkley MA, Newlands SD, van der Sloot PG, Wu S, et al. Disease-Specific Survival with Spindle Cell Carcinoma of the Head and Neck. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;153(6):973-80.
53. Masand RP, El-Mofty SK, Ma XJ, Luo Y, Flanagan JJ, Lewis JS, Jr. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: relationship to human papillomavirus and review of the literature. Head Neck Pathol. 2011;5(2):108-16.
54. Kass JI, Lee SC, Abberbock S, Seethala RR, Duvvuri U. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: Molecular analysis using CRTC-MAML FISH and survival comparison with paired conventional squamous cell carcinoma. Laryngoscope. 2015;125(11):E371-6.
55. Sun Y, Kuyama K, Burkhardt A, Yamamoto H. Clinicopathological evaluation of carcinoma cuniculatum: a variant of oral squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med. 2012;41(4):303-8.
56. Mallick S, Breta M, Gupta SD, Dinda AK, Mohanty BK, Singh MK. Angiogenesis, Proliferative Activity and DNA Ploidy in Oral Verrucous Carcinoma: A Comparative Study Including Verrucous Hyperplasia and Squamous Cell Carcinoma. Pathol Oncol Res. 2015;21(4):1249-57.
57. Rytkönen AE, Hirvikoski PP, Salo TA. Lymphoepithelial carcinoma: two case reports and a systematic review of oral and sinonasal cases. Head Neck Pathol. 2011;5(4):327-34.
58. Samman M, Wood HM, Conway C, Stead L, Daly C, Chalkley R, et al. A novel genomic signature reclassifies an oral cancer subtype. Int J Cancer. 2015;137(10):2364-73.

59. Zidar N, Gale N, Zupevc A, Dovsak D. Pseudovascular adenoid squamous-cell carcinoma of the oral cavity--a report of two cases. J Clin Pathol. 2006;59(11):1206-8.
60. Garcia C, Crowson AN. Acantholytic squamous cell carcinoma: is it really a more-aggressive tumor? Dermatol Surg. 2011;37(3):353-6.
61. Bhattacharya A, Roy R, Snijders AM, Hamilton G, Paquette J, Tokuyasu T, et al. Two distinct routes to oral cancer differing in genome instability and risk for cervical node metastasis. Clin Cancer Res. 2011;17(22):7024-34.
62. Santos-Silva AR, Ribeiro AC, Soubhia AM, Miyahara GI, Carlos R, Speight PM, et al. High incidences of DNA ploidy abnormalities in tongue squamous cell carcinoma of young patients: an international collaborative study. Histopathology. 2011;58(7):1127-35.
63. Pickering CR, Zhang J, Yoo SY, Bengtsson L, Moorthy S, Neskey DM, et al. Integrative genomic characterization of oral squamous cell carcinoma identifies frequent somatic drivers. Cancer Discov. 2013;3(7):770-81.
64. Chen C, Zhang Y, Loomis MM, Upton MP, Lohavanichbutr P, Houck JR, et al. Genome-Wide Loss of Heterozygosity and DNA Copy Number Aberration in HPV-Negative Oral Squamous Cell Carcinoma and Their Associations with Disease-Specific Survival. PLoS One. 2015;10(8):e0135074.
65. Network. CGAR. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. Nature. 2015;517(7536):576-82.
66. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. Cancer Res. 2003;63(8):1727-30.
67. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, Kostic AD, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. Science. 2011;333(6046):1157-60.
68. International IPTot, Consortium CG. Mutational landscape of gingivo-buccal oral squamous cell carcinoma reveals new recurrently-mutated genes and molecular subgroups. Nat Commun. 2013;4:2873.
69. Lui VW, Hedberg ML, Li H, Vangara BS, Pendleton K, Zeng Y, et al. Frequent mutation of the PI3K pathway in head and neck cancer defines predictive biomarkers. Cancer Discov. 2013;3(7):761-9.
70. Gaykalova DA, Mambo E, Choudhary A, Houghton J, Buddavarapu K, Sanford T, et al. Novel insight into mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. PLoS One. 2014;9(3):e93102.
71. Prime SS, Thakker NS, Pring M, Guest PG, Paterson IC. A review of inherited cancer syndromes and their relevance to oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2001;37(1):1-16.
72. Bodner L, Manor E, Friger MD, van der Waal I. Oral squamous cell carcinoma in patients twenty years of age or younger--review and analysis of 186 reported cases. Oral Oncol. 2014;50(2):84-9.
73. Hoang JK, Glastonbury CM, Chen LF, Salvatore JK, Eastwood JD. CT Mucosal Window Settings: A Novel Approach to Evaluating Early T-Stage Head and Neck Carcinoma. American Journal of Roentgenology. 2010;195(4):1002-6.

74. Ebrahimi A, Gil Z, Amit M, Yen TC, Liao CT, Chaturvedi P, et al. Primary tumor staging for oral cancer and a proposed modification incorporating depth of invasion: an international multicenter retrospective study. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;140(12):1138-48.
75. Prabhu RS, Magliocca KR, Hanasoge S, Aiken AH, Hudgins PA, Hall WA, et al. Accuracy of computed tomography for predicting pathologic nodal extracapsular extension in patients with head-and-neck cancer undergoing initial surgical resection. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88(1):122-9.
76. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. Oncologist. 2010;15(9):994-1001.
77. Iseli TA, Lin MJ, Tsui A, Guiney A, Wiesenfeld D, Iseli CE. Are wider surgical margins needed for early oral tongue cancer? J Laryngol Otol. 2012;126(3):289-94.
78. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2006;42(3):229-39.
79. Ebrahimi A, Murali R, Gao K, Elliott MS, Clark JR. The prognostic and staging implications of bone invasion in oral squamous cell carcinoma. Cancer. 2011;117(19):4460-7.
80. Woolgar JA, Triantafyllou A. Squamous cell carcinoma and precursor lesions: clinical pathology. Periodontology 2000. 2011;57 1:51-72.
81. Almangush A, Bello IO, Coletta RD, Mäkitie AA, Mäkinen LK, Kauppila JH, et al. For early-stage oral tongue cancer, depth of invasion and worst pattern of invasion are the strongest pathological predictors for locoregional recurrence and mortality. Virchows Arch. 2015;467(1):39-46.
82. Weijers M, Snow GB, Bezemer PD, van der Wal JE, van der Waal I. The clinical relevance of epithelial dysplasia in the surgical margins of tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma: an analysis of 37 patients. J Oral Pathol Med. 2002;31(1):11-5.
83. Almangush A, Heikkinen I, Mäkitie AA, Coletta RD, Läärä E, Leivo I, et al. Prognostic biomarkers for oral tongue squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2017;117(6):856-66.
84. Müller S, Boy SC, Day TA, Magliocca KR, Richardson MS, Sloan P, et al. Data Set for the Reporting of Oral Cavity Carcinomas: Explanations and Recommendations of the Guidelines From the International Collaboration of Cancer Reporting. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2018;143(4):439-46.
85. Seethala R, Weinreb I, McHugh J, Calson D, Ferris R, Harrison L, et al. College of American Pathologist (CAP) protocol for the examination of specimens for patients with cancers of the lip and oral cavity 2017 [Available from: https://documents.cap.org/protocols/cp-headandneck-lip-oralcavity-17protocol-4001.pdf.
86. Kakar S, Shi C, Berho M, Driman D, Fitzgibbons P, Frankel W. College of American Pathologists Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum.(Version: Colon Rectum 4.0. 1.0, Protocol Posting Date: June 2017). 2017.
87. Kadota K, Yeh YC, Villena-Vargas J, Cherkassky L, Drill EN, Sima CS, et al. Tumor Budding Correlates With the Protumor Immune

Microenvironment and Is an Independent Prognostic Factor for Recurrence of Stage I Lung Adenocarcinoma. Chest. 2015;148(3):711-21.
88. Almangush A, Karhunen M, Hautaniemi S, Salo T, Leivo I. Prognostic value of tumour budding in oesophageal cancer: a meta-analysis. Histopathology. 2016;68(2):173-82.
89. Rogers AC, Winter DC, Heeney A, Gibbons D, Lugli A, Puppa G, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer. Br J Cancer. 2016;115(7):831-40.
90. Mäkitie AA, Almangush A, Rodrigo JP, Ferlito A, Leivo I. Hallmarks of cancer: Tumor budding as a sign of invasion and metastasis in head and neck cancer. Head & Neck. 2019;41(10):3712-8.
91. Zhu Y, Liu H, Xie N, Liu X, Huang H, Wang C, et al. Impact of tumor budding in head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. Head & Neck. 2019;41(2):542-50.
92. Turley SJ, Cremasco V, Astarita JL. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment. Nature Reviews Immunology. 2015;15(11):669-82.
93. De Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. Nature Reviews Cancer. 2017;17(8):457-74.
94. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. Adv Anat Pathol. 2017;24(6):311-35.
95. Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, van den Eynden G, Ternes N, Penault-Llorca F, et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. Semin Cancer Biol. 2018;52(Pt 2):16-25.
96. Heikkinen I, Bello IO, Wahab A, Hagström J, Haglund C, Coletta RD, et al. Assessment of Tumor-infiltrating Lymphocytes Predicts the Behavior of Early-stage Oral Tongue Cancer. Am J Surg Pathol. 2019;43(10):1392-6.
97. Huang Z, Xie N, Liu H, Wan Y, Zhu Y, Zhang M, et al. The prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis. J Oral Pathol Med. 2019;48(9):788-98.
98. Almangush A, Heikkinen I, Bakhti N, Mäkinen LK, Kauppila JH, Pukkila M, et al. Prognostic impact of tumour-stroma ratio in early-stage oral tongue cancers. Histopathology. 2018;72(7):1128-35.
99. Omura K. Current status of oral cancer treatment strategies: surgical treatments for oral squamous cell carcinoma. Int J Clin Oncol. 2014;19(3):423-30.
100. Zandberg DP, Algazi AP, Jimeno A, Good JS, Fayette J, Bouganim N, et al. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell

carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with ≥25% tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. Eur J Cancer. 2019;107:142-52.
101. Boxberg M, Bollwein C, Jöhrens K, Kuhn PH, Haller B, Steiger K, et al. Novel prognostic histopathological grading system in oral squamous cell carcinoma based on tumour budding and cell nest size shows high interobserver and intraobserver concordance. J Clin Pathol. 2019;72(4):285-94.
102. Almangush A, Leivo I, Siponen M, Sundquist E, Mroueh R, Mäkitie AA, et al. Evaluation of the budding and depth of invasion (BD) model in oral tongue cancer biopsies. Virchows Arch. 2018;472(2):231-6.
103. Almangush A, Bello IO, Heikkinen I, Hagström J, Haglund C, Kowalski LP, et al. Stromal categorization in early oral tongue cancer. Virchows Arch. 2021;478(5):925-32.
104. González IA, Bauer PS, Liu J, Chatterjee D. Intraepithelial tumour infiltrating lymphocytes are associated with absence of tumour budding and immature/myxoid desmoplastic reaction, and with better recurrence-free survival in stages I-III colorectal cancer. Histopathology. 2021;78(2):252-64.
105. Han AY, Kuan EC, Mallen-St Clair J, Alonso JE, Arshi A, St John MA. Epidemiology of Squamous Cell Carcinoma of the Lip in the United States: A Population-Based Cohort Analysis. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2016;142(12):1216-23.
106. Liu S-A, Wang C-C, Jiang R-S, Lee F-Y, Lin W-J, Lin J-C. Pathological features and their prognostic impacts on oral cavity cancer patients among different subsites – A singe institute's experience in Taiwan. Scientific Reports. 2017;7(1):7451.
107. Kane SV, Gupta M, Kakade AC, A DC. Depth of invasion is the most significant histological predictor of subclinical cervical lymph node metastasis in early squamous carcinomas of the oral cavity. Eur J Surg Oncol. 2006;32(7):795-803.
108. Yanamoto S, Yamada S, Takahashi H, Kawasaki G, Ikeda H, Shiraishi T, et al. Predictors of locoregional recurrence in T1-2N0 tongue cancer patients. Pathol Oncol Res. 2013;19(4):795-803.
109. Arora A, Husain N, Bansal A, Neyaz A, Jaiswal R, Jain K, et al. Development of a New Outcome Prediction Model in Early-stage Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity Based on Histopathologic Parameters With Multivariate Analysis: The Aditi-Nuzhat Lymph-node Prediction Score (ANLPS) System. Am J Surg Pathol. 2017;41(7):950-60.
110. Wagner VP, Webber LP, Curra M, Klein IP, Meurer L, Carrad VC, et al. Bryne's grading system predicts poor disease-specific survival of oral squamous cell carcinoma: a comparative study among different histologic grading systems. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2017;123(6):688-96.
111. Yamakawa N, Kirita T, Umeda M, Yanamoto S, Ota Y, Otsuru M, et al. Tumor budding and adjacent tissue at the invasive front correlate with delayed neck metastasis in clinical early-stage tongue squamous cell carcinoma. J Surg Oncol. 2019;119(3):370-8.

112. Strieder L, Coutinho-Camillo CM, Costa V, da Cruz Perez DE, Kowalski LP, Kaminagakura E. Comparative analysis of three histologic grading methods for squamous cell carcinoma of the lip. Oral Dis. 2017;23(1):120-5.
113. Kademani D, Bell RB, Bagheri S, Holmgren E, Dierks E, Potter B, et al. Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. J Oral Maxillofac Surg. 2005;63(11):1599-605.
114. Xu QS, Wang C, Li B, Li JZ, Mao MH, Qin LZ, et al. Prognostic value of pathologic grade for patients with oral squamous cell carcinoma. Oral Dis. 2018;24(3):335-46.
115. Rodrigues RM, Bernardo VG, Da Silva SD, Camisasca DR, Faria PAS, Dias FL, et al. How pathological criteria can impact prognosis of tongue and floor of the mouth squamous cell carcinoma. J Appl Oral Sci. 2020;28:e20190198.
116. Rodolico V, Barresi E, Di Lorenzo R, Leonardi V, Napoli P, Rappa F, et al. Lymph node metastasis in lower lip squamous cell carcinoma in relation to tumour size, histologic variables and p27Kip1 protein expression. Oral Oncol. 2004;40(1):92-8.
117. Lin NC, Hsu JT, Tsai KY. Survival and clinicopathological characteristics of different histological grades of oral cavity squamous cell carcinoma: A single-center retrospective study. PLoS One. 2020;15(8):e0238103.
118. Jain D, Tikku G, Bhadana P, Dravid C, Grover RK. A semi-quantitative World Health Organization grading scheme evaluating worst tumor differentiation predicts disease-free survival in oral squamous carcinoma patients. Ann Diagn Pathol. 2017;29:1-6.
119. Sakata J, Yamana K, Yoshida R, Matsuoka Y, Kawahara K, Arita H, et al. Tumor budding as a novel predictor of occult metastasis in cT2N0 tongue squamous cell carcinoma. Hum Pathol. 2018;76:1-8.
120. Chatterjee D, Bansal V, Malik V, Bhagat R, Punia RS, Handa U, et al. Tumor Budding and Worse Pattern of Invasion Can Predict Nodal Metastasis in Oral Cancers and Associated With Poor Survival in Early-Stage Tumors. Ear Nose Throat J. 2019;98(7):E112-e9.
121. Hori Y, Kubota A, Yokose T, Furukawa M, Matsushita T, Oridate N. Association between pathological invasion patterns and late lymph node metastases in patients with surgically treated clinical No early oral tongue carcinoma. Head Neck. 2020;42(2):238-43.
122. Kolokythas A, Park S, Schlieve T, Pytynia K, Cox D. Squamous cell carcinoma of the oral tongue: histopathological parameters associated with outcome. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015;44(9):1069-74.
123. Alaeddini M, Etemad-Moghadam S. Comparison of the histologic risk assessment model between lower lip and oral squamous cell carcinoma. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2018;119(2):93-6.
124. Almangush A, Coletta RD, Bello IO, Bitu C, Keski-Säntti H, Mäkinen LK, et al. A simple novel prognostic model for early stage oral tongue cancer. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015;44(2):143-50.

125. Wahab A, Onkamo O, Pirinen M, Almangush A, Salo T. The budding and depth of invasion model in oral cancer: A systematic review and meta-analysis. Oral Dis. 2020.
126. Sinha N, Rigby MH, McNeil ML, Taylor SM, Trites JR, Hart RD, et al. The histologic risk model is a useful and inexpensive tool to assess risk of recurrence and death in stage I or II squamous cell carcinoma of tongue and floor of mouth. Mod Pathol. 2018;31(5):772-9.
127. Kadota K, Nitadori J, Woo KM, Sima CS, Finley DJ, Rusch VW, et al. Comprehensive pathological analyses in lung squamous cell carcinoma: single cell invasion, nuclear diameter, and tumor budding are independent prognostic factors for worse outcomes. J Thorac Oncol. 2014;9(8):1126-39.
128. Weichert W, Kossakowski C, Harms A, Schirmacher P, Muley T, Dienemann H, et al. Proposal of a prognostically relevant grading scheme for pulmonary squamous cell carcinoma. Eur Respir J. 2016;47(3):938-46.
129. Boxberg M, Jesinghaus M, Dorfner C, Mogler C, Drecoll E, Warth A, et al. Tumour budding activity and cell nest size determine patient outcome in oral squamous cell carcinoma: proposal for an adjusted grading system. Histopathology. 2017;70(7):1125-37.
130. Courrech Staal EF, Wouters MW, van Sandick JW, Takkenberg MM, Smit VT, Junggeburt JM, et al. The stromal part of adenocarcinomas of the oesophagus: does it conceal targets for therapy? Eur J Cancer. 2010;46(4):720-8.
131. West NP, Dattani M, McShane P, Hutchins G, Grabsch J, Mueller W, et al. The proportion of tumour cells is an independent predictor for survival in colorectal cancer patients. Br J Cancer. 2010;102(10):1519-23.
132. de Kruijf EM, van Nes JG, van de Velde CJ, Putter H, Smit VT, Liefers GJ, et al. Tumor-stroma ratio in the primary tumor is a prognostic factor in early breast cancer patients, especially in triple-negative carcinoma patients. Breast Cancer Res Treat. 2011;125(3):687-96.
133. Ao T, Kajiwara Y, Yonemura K, Shinto E, Mochizuki S, Okamoto K, et al. Prognostic significance of histological categorization of desmoplastic reaction in colorectal liver metastases. Virchows Arch. 2019;475(3):341-8.
134. Wang LM, Silva MA, D'Costa Z, Bockelmann R, Soonawalla Z, Liu S, et al. The prognostic role of desmoplastic stroma in pancreatic ductal adenocarcinoma. Oncotarget. 2016;7(4):4183-94.
135. Ueno H, Kanemitsu Y, Sekine S, Ishiguro M, Ito E, Hashiguchi Y, et al. Desmoplastic Pattern at the Tumor Front Defines Poor-prognosis Subtypes of Colorectal Cancer. Am J Surg Pathol. 2017;41(11):1506-12.
136. Ueno H, Kanemitsu Y, Sekine S, Ishiguro M, Ito E, Hashiguchi Y, et al. A Multicenter Study of the Prognostic Value of Desmoplastic Reaction Categorization in Stage II Colorectal Cancer. Am J Surg Pathol. 2019;43(8):1015-22.