

**T.C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ALT DUDAK SKUAMUZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA TÜMÖR  
TOMURCUKLANMASININ PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**DR. RABİA ALAKUŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA-2020**



**T.C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ALT DUDAK SKUAMUZ HÜCRELİ KARSİNOMLARDA TÜMÖR  
TOMURCUKLANMASININ PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**DR. RABİA ALAKUŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**DOÇ. DR. PEMBE OLTULU**

**KONYA -2020**

## **TEŞEKKÜR**

*Patoloji uzmanlık eğitimimde engin bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Pembe Oltulu' ya,*

*Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösterip patolojiyi sevdiren, patolojinin inceliklerini aktaran, destek ve hoşgörüsünü esirgemeyen; değerli anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Salim Güngör'e ve değerli hocalarım Prof. Dr. M. Cihat Avunduk, Prof. Dr. Lema Tavlı, Doç. Dr. Hasan Esen, Dr. Öğ. Üy. Sıddıka Fındık ve Dr. Öğ. Üy. Fahriye Kılınç' a,*

*Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, dostluklarıyla çalışma hayatımı kolaylaştıran sevgili asistan arkadaşlarıma,*

*Yardımlarını ve güler yüzlerini esirgemeyen laboratuvar çalışanlarımıza, sekreterlerimize ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma,*

*Hayatımın ve eğitimimin her anında yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük emek ve özveriyi gösteren canım annem Ayşe Milli' ye,*

*Hayatıma anlam katan, sevgisi ve anlayışı ile her zaman yanımda olan canım eşim Mehmet Armağan Alakuş' a,*

*Sevgileri ve destekleri ile her zaman yanımda olan canım aileme,*

*Tüm kalbimle sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.*

02.03.2020

Dr. Rabia ALAKUŞ

## ÖZET

### Alt dudak skuamoz hücreli karsinomlarda tümör tomurcuklanmasının prognostik önemi, Dr. Rabia ALAKUŞ, Uzmanlık Tezi, Konya, 2020

Dudak kanserleri, oral kavite kanserlerinin yaklaşık %25-30 unu oluşturur. Larinks kanserlerinden sonra baş-boyun bölgesinde en sık görülen ikinci kanserdir. Dudak kanserlerinin yaklaşık %90'lık kısmını skuamöz hücreli karsinom oluşturmakta ve bunların da yaklaşık %90'ı alt dudak yerleşimli olarak izlenmektedir.

Tümör tomurcuklanması (TT), tümörün invaziv sınırında beşten az hücreden oluşan küçük hücre kümelerinin gözlenmesi ile tanımlanan histopatolojik bir bulgudur. Kolorektal kanserlerde tümör tomurcuklanması kapsamlı olarak çalışılmış ve lenf nodu metastazı, kötü prognoz veya nüks ile ilişkili histopatolojik bir bulgu olduğu bildirilmiştir. Biz de baş boyun bölgesi tümörlerinde de çalışılmaya başlanan bu histopatolojik bulguyu alt dudak skuamoz hücreli karsinomlarında çalışarak prognostik faktörlerle ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamıza Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2013-2018 yılları arasında skuamoz hücreli karsinom tanısı alan alt dudak wedge rezeksiyon yapılmış 30 vaka dahil edildi. Hastane bilgi sisteminden klinik ve patoloji raporlarına ulaşılan hastaların, H&E ve PanCK boyalı lamaları incelendi. 5'ten az tümör tomurcuğu bulunan vakalar düşük riskli grup, 5 ve 5' ten fazla tümör tomurcuğu bulunanlar yüksek riskli grup olarak belirlendi. Bu sonuçların prognostik faktörlerden yaş, cinsiyet, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör çapı, tümör derinliği, lenf nodu metastazı varlığı ve lokal rekürrens/nüks varlığı ile ilişkileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Verilerin analiz edilmesinde IBM SPSS 22.0 programından yararlanıldı. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

30 alt dudak skuamoz hücreli karsinomlu olgunun 14' ünün (%46,7) düşük, 16' sının (%53,3) yüksek TT' ye sahip olduğu tespit edildi. Düşük riskli gruptaki 6 vakada tümör tomurcuğu hiç yoktu. PNİ saptanan 6 vakanın tamamı TT yüksek riskli grupta idi. TT düşük vakaların tamamı grade 1; TT yüksek olan vakaların 2' si (%12,5) grade 1, 9' u (%56,3) grade 2, 5' i (%16,7) grade 3 idi. Tümör tomurcuklanması ile perinöral invazyon, histolojik grade ve tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptandı.

Literatür taramamıza göre; çalışmamız alt dudak skuamoz hücreli karsinomlarında tümör tomurcuklanmasının prognostik faktörlerle ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Vakaların ortalama takip süreleri 1 yıl olup bu süre içinde 5 vakada lokal rekürrens/ nüks saptandı. Nüks görülen 5 vakanın 4' ü yüksek TT içermesine rağmen TT ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmedi. Bunun sebebinin vaka sayısının az olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Tümör tomurcuklanmasının prognozla ilişkisi daha geniş serilerle, prospektif ve standardize edilmiş yöntemlerle çalışılarak söylenebilir. Ancak bu çalışmanın sonuçları, TT' nin dudak SHK' lerde prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Alt dudak, skuamöz hücreli karsinom, tümör tomurcuklanması, prognoz

## ABSTRACT

### **Prognostic significance of tumor budding in squamous cell carcinomas of the lower lip, Dr. Rabia ALAKUŞ, Dissertation, Konya, 2020**

Lip cancers comprise approximately 25-30% of oral cavity cancers. Following laryngeal cancers, they are the second most common cancers seen in head-neck region. Approximately 90% of lip cancers are comprised of squamous cell carcinomas, and 90% of these are seen as located in the lower lip.

Tumor budding (TB) is a histological finding defined as detection of small cell cluster in the invasive margin of the tumor which is comprised of less than five cells. Tumor budding has been extensively studied in colorectal cancers and reported to be a histological finding associated with lymph node metastasis, poor prognosis or recurrence. By studying this histopathological finding, which has been started to be studied in head-neck tumors, in squamous cell carcinomas of the lower lip, we aimed to determine its association with prognostic factors.

In our study, 30 cases which were diagnosed with squamous cell carcinoma and underwent wedge resection of the lower lip in Meram Faculty of Medicine Department of Pathology between 2013 and 2018 were included. Of the patients whose clinical and pathology reports were accessed via hospital's data processing system; H&E- and PanCK-stained microscopic slides were examined. Cases having less than 5 tumor budding were determined to be the low-risk group and those with 5 and more tumor budding were determined to be the high-risk group. Associations of these results with the prognostic factors including age, gender, histological grade, lymphovascular invasion, perineural invasion, tumor size, tumor depth, presence of lymph node metastasis and presence of local recurrence were compared statistically. For analysis of the data, IBM SPSS 22.0 package program was used. In all analyses, level of significance was considered a  $p < 0.05$ .

Of 30 cases with squamous cell carcinoma of the lower lip; 14 (46.7%) were determined to have low TB and 16 (53.3%) high TB. 6 cases in the low-risk group had no tumor budding. All of the 6 cases with PNI were in the TT high-risk group. All of the TT low cases are grade 1; 2 (12.5%) of cases with high TT were grade 1, 9 (56.3%) were grade 2, 5 (16.7%) were grade 3. A statistically significant association was determined between tumor budding and perineural invasion, histological grade and tumor size.

According to our literature search; our study is the first study determining association of tumor budding with prognostic factors in squamous cell carcinomas of the lower lip. The mean follow-up time of the cases was 1 year, and local recurrence / recurrence was detected in 5 cases. Although 4 of 5 recurrent cases included high TT, no statistically significant results were obtained between TT and relapse. The reason for this is thought to be related to the low number of cases. Association of tumor budding with prognosis can be determined by studying in larger series with prospective and standardized methods. However, the results of this study suggest that TT can be used as a prognostic factor in lip SHKs.

**Keywords:** Lower lip, squamous cell carcinoma, tumor budding, prognosis

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 Dudakların Embriyolojik Gelişimi .....	2
2.2 Dudak Histolojisi.....	3
2.3 Dudak Anatomisi .....	4
2.4 Dudak Kanserleri .....	6
2.4.1 Epidemiyoloji.....	6
2.4.2 Etyolojik Faktörler .....	6
2.4.3 Dudak Kanseri Tanısı .....	7
2.4.4 Biyolojik davranış.....	8
2.4.5 Yayılım ve Metastaz.....	8
2.4.6 Evreleme.....	8
2.4.7 Prognoz.....	12
2.4.8 Tedavi .....	14
2.4.9 Skuamöz Hücreli Karsinom.....	14
2.5 Tümör Tomurcuklanması .....	20
2.6 Pansitokeratin (AE1/AE3)'in Yapısı ve Fonksiyonu.....	22
3. MATERYAL VE METOD.....	24
3.1 Histolojik Değerlendirme .....	24
3.2 İmmunhistokimyasal değerlendirme .....	25
3.3 Tümör tomurcuklanmasının değerlendirilmesi.....	25
3.4 İstatistiksel analiz .....	30
4. BULGULAR .....	31
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR .....	42
7. KAYNAKÇA .....	43

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Yüzün oluşumuna katılan yapılar.....	2
Tablo 2.2: Oral kavite skuamöz hücreli karsinomu için T kategorisi.....	9
Tablo 2.3: Oral kavite skuamöz hücreli karsinomu için N kategorisi.....	10
Tablo 2.4: Oral kavite skuamöz hücreli karsinomu için M kategorisi.....	10
Tablo 2.5: Dudak ve oral kavite kanserlerinin TNM evrelemesi.....	11
Tablo 4.1: Tüm katılımcıların TT durumları.....	31
Tablo 4.2: TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında cinsiyet oranlarının karşılaştırılması	31
Tablo 4.3: TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında Grade oranlarının karşılaştırılması..	32
Tablo 4.4: TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında LVİ ve PNI oranlarının karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.5: TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında evre oranlarının karşılaştırılması....	33
Tablo 4.6: TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında Lenf nodu oranlarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.7: TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında Nüks oranlarının karşılaştırılması...	34
Tablo 4.8: TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında yaş ortalamalarının karşılaştırılması	34
Tablo 4.9: TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında tümör çapı ortalamalarının karşılaştırılması .....	35
Tablo 4.10: TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında tümör çapı oranlarının karşılaştırılması .....	35
Tablo 4.11: TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında tümör derinliği ortalamalarının karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.12: TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında tümör derinliği oranlarının karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.13: Tüm katılımcıların yaş, tümör çapı, tümör derinliği ve TT değerleri.....	37
Tablo 4.14: Vakaların demografik özellikleri.....	38

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Dudak histolojisi.....	4
Şekil 2.2 Dudak kaslarının anatomisi.....	5
Şekil 2.3 Dudakların yüzeysel anatomisi.....	6
Şekil 2.4: Perinöral invazyon (H&E, 100x).....	13
Şekil 2.5: İyi diferansiye (grade 1) skuamoz hücreli karsinom (H&E, 20x).....	16
Şekil 2.6: Orta diferansiye (grade 2) skuamoz hücreli karsinom (H&E, 40x).....	16
Şekil 2.7: Kötü diferansiye (grade 3) skuamoz hücreli karsinom (H&E, 40x).....	17
Şekil 2.8: Verrüköz karsinom.....	18
Şekil 2.9 Bazaloid skuamoz hücreli karsinom.....	19
Şekil 2.10 Oral SHK' da TT A: Düşük büyütmedeki görüntüsü (4x), B: Büyük büyütmedeki görüntüsü (20x) (Almangush 2018).....	21
Şekil 2.11 Kolon adenokarsinomunda TT. A ve B→ oklar tümör tomurcuklanmasını göstermektedir. C→ Belirgin bir inflamasyon varlığında tümör tomurcuklanmasını belirlemek güçtür. D→ Rutin olarak önerilmese de bazı olgularda PanCK tümör tomurcuklanmasını ortaya koymada yardımcı olmaktadır (Cho 2018).....	22
Şekil 2.12: Normal epidermiste PanCK boyanması (100x).....	23
Şekil 3.1: Pansitokeratin ile normal skuamoz epitelde sitoplazmik boyanma (100x).....	26
Şekil 3.2: Skuamoz hücreli karsinomda pansitokeratin ile tümör tomurcuklanması yok, düşük riskli grup (100x).....	26
Şekil 3.3: Skuamoz hücreli karsinomda pansitokeratin ile TT düşük riskli grup (siyah ok tümör tomurcuklanması) (100x).....	27
Şekil 3.4: Skuamoz hücreli karsinomda pansitokeratin ile TT yüksek riskli grup (siyah ok tümör tomurcuklanması) (100x) .....	27
Şekil 3.5: SHK, tümör tomurcuklanması yüksek riskli grup (siyah daire: tümör tomurcuklanmaları) (H&E, 100x).....	28
Şekil 3.6: Yukarıdaki (şekil 3.5) vakanın pansitokeratin boyanması (siyah ok tümör tomurcuklanması) (40x).....	28
Şekil 3.7: İyi diferansiye SHK (H&E, 20x).....	29
Şekil 3.8: Yukarıdaki(şekil 3.7) vakanın pansitokeratin boyanması, tümör tomurcuklanması düşük riskli grup (siyah daire: tümör tomurcuklanması) (100x).....	29

## **KISALTMALAR**

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**EGF:** Epidermal büyüme faktörü

**EMD:** Epitelyal mezenkimal dönüşüm

**ENE:** Ekstranodal yayılım

**H&E:** Hematoksilen&eoazin

**HGF:** Hepatosit büyüme faktörü

**LVI:** Lenfovasküler invazyon

**PanCK:** Pansitokeratin

**PNİ:** Perinöral invazyon

**PSHK:** Papiller skuamöz hücreli karsinom

**SHK:** Skuamöz Hücreli Karsinom

**TGF- $\beta$ :** Transforme edici büyüme faktörü beta

**TNM:** Tümör/Nod/Metastaz

**TT:** Tümör tomurcuklanması

**UICC:** Union Internationale Contrele Cancer (Kansere karşı uluslararası birlik)

**VK:** Verrüköz karsinom

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dudak, Türk Dil Kurumuna göre “ağzın dişleri örten ve dışarıya doğru az veya çok kıvrılan üst ve alt kenarlarından her biri” anlamına gelmektedir. Dudakların yeme-içme ve emme gibi yaşamsal işlevlerinin yanı sıra konuşma, artikülasyon, ses çıkarma, gülme ve öpme gibi sosyal işlevleri de bulunmaktadır. Hem fonksiyonel, hem de estetik açıdan önemli olan dudaklarda gelişen kanser ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır (Tanyeri G). Dudak kanserleri, oral kavite kanserlerinin yaklaşık %25-30 unu oluşturur. Larinks kanserlerinden sonra baş-boyun bölgesinde en sık görülen ikinci kanserdir (Chi 2009).

Dudak kanserlerinin yaklaşık olarak %90’lık kısmını skuamöz hücreli karsinom (SHK) oluşturmakta ve bunların da yaklaşık %90’ı alt dudak yerleşimli olarak izlenmektedir (Howell 2003). Dudaklar, skuamöz hücreli karsinomların görüldüğü baş ve boyun bölgesindeki deri sonrası en yaygın lokalizasyondur (Vukadinovic 2007).

Dudak kanserleri, özellikle yaşamın 6. dekadında beyaz ırkta daha sık görülür. Dudak kanseri etyolojisi, güneşe maruz kalma, radyoterapi öyküsü, genetik yatkınlık (p53 baskılayıcı genin mutasyonu) ve tütün dumanı önemli rol oynayan faktörlerdir (Salgarelli 2009).

Tümör tomurcuklanması, invaziv tümör sınırında 5’ ten az hücreden oluşan küçük hücre kümelerinin gözlenmesi ile tanımlanan histopatolojik bir bulgudur. Kolorektal karsinomlar tümör tomurcuklanması için kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. Tomurcuklanmanın çeşitli serilerde lenf nodu metastazı, kötü prognoz veya nüks ile ilişkili histopatolojik bir bulgu olduğu bildirilmiştir (Hase 1993, Kanazawa 2007, Sohn 2007, Choi 2007). İlk olarak kolonda tariflenen TT daha sonra özofagus, pankreas, ampulla, nazofarenks, mide, akciğer, larinks, dil kanserlerinde çalışılmıştır (Moriya 2001, Roh 2004, Koike 2008, Sarioglu 2010).

Biz bu çalışmamızda alt dudak SHK’ de tümör tomurcuklanmasının prognostik önemi ve diğer prognostik faktörlerle ilişkisini belirlemek istedik. Elde edeceğimiz sonuçlarla, baş boyun tümörlerinde de çalışılmaya başlanan tümör tomurcuklanmasını alt dudakta çalışarak literatüre katkı sağlamayı, neticede gelecekte prognozu belirleyen bir parametre olarak kullanılabileceği konusunda veri sunmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Dudakların Embriyolojik Gelişimi

Dördüncü haftanın sonunda, nöral krest kökenli mezenşimden ibaret olan ve esas olarak 1.faringeal arkus çifti tarafından oluşturulan fasial çıkıntılar ortaya çıkar. Maksiller çıkıntılar stomodeumun lateralinde, mandibular çıkıntılar da bu yapının kaudalinde ayırt edilebilirler. Beyin veziküllerinin önündeki mezenşimin proliferasyonu ile oluşan frontonazal çıkıntı, stomodeumun üst sınırını oluşturur. Frontonazal çıkıntının her iki tarafında, ön beynin ventral parçasının indüktif etkisi altında ortaya çıkan yerel yüzey ektodermal kalınlaşmalar, nazal plakodlar vardır (Sadler 1995).

Beşinci hafta sırasında nazal plakodlar invagine olarak nazal çukurları oluşturular. Bunu yaparken de, her çukuru çevreleyen bir doku kabarıklığı yaratır ve nazal çıkıntıları oluşturur. Daha sonraki iki hafta süresince, maksiller çıkıntılarının boyutları artmaya devam eder. Eş zamanlı olarak, bu çıkıntılar medial yönde büyüyerek medial nazal çıkıntıları orta hatta doğru sıkıştırırlar. Sonuçta, medial nazal çıkıntı ve maksiler çıkıntı arasındaki yarık kaybolur ve bu iki yapı kaynaşır. Böylece üst dudak, iki adet medial nazal çıkıntı ve iki tane maksiler çıkıntı tarafından oluşturulmuş olur. Alt dudak ve çene orta hatta birleşen mandibular çıkıntılardan meydana gelir (Sadler 1995).

**Tablo 2.1 Yüzün oluşumuna katılan yapılar**

Çıkıntı	Oluşan yapılar
Frontonazal	Alın; burun kemeri, medial ve nazal çıkıntılar
Maksiler	Yanaklar; üst dudağın lateral bölümü
Medial nazal	Üst duduağın filtrumu, burun sırtı ve ucu
Lateral nazal	Burun kanatları
Mandibular	Alt dudak

(Bu tabloyu hazırlarken Sadler T.W. Langman's medikal embriyoloji kitabından yararlanılmıştır)

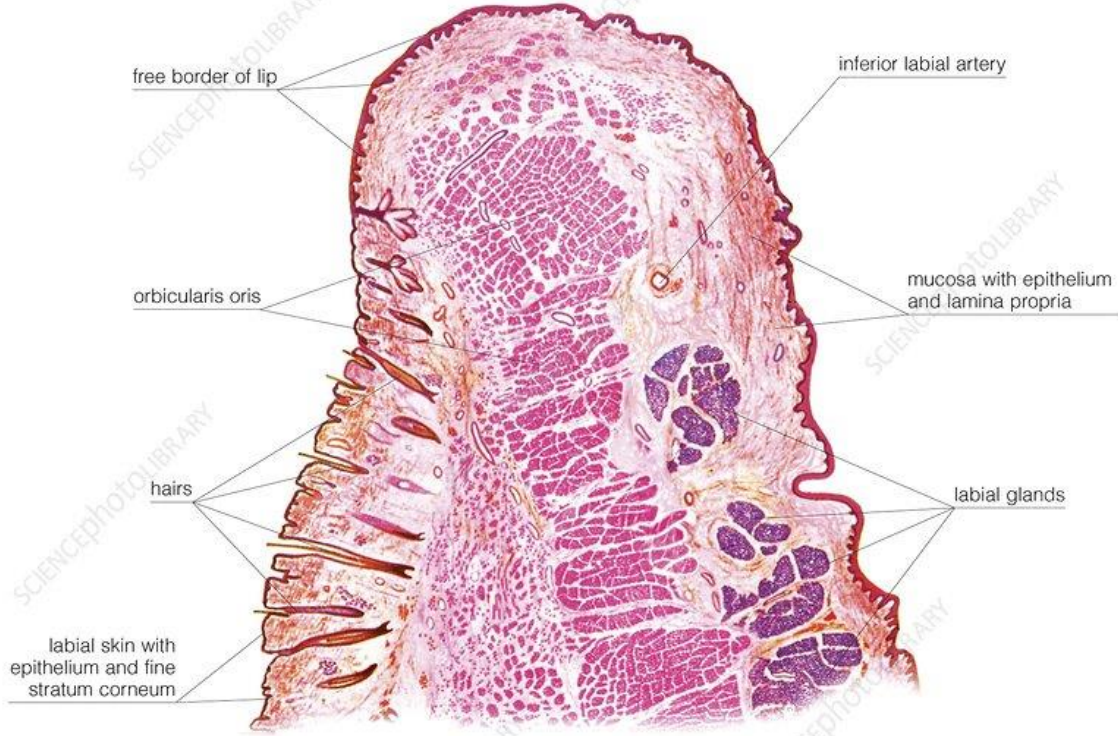
## 2.2 Dudak Histolojisi

Dudaklar histolojik özelliklerine göre üç bölümden oluşur;

\*Dış yüz: Deri özelliğinde olan bu alanda kıl folikülleri, yağ ve ter bezleri bulunur. Keratinize çok katlı yassı epitel olan epidermin altında, düzensiz sıkı bağ dokusu olan dermis tabakası yer alır (Eşrefoğlu 2016).

\*Serbest kenar(kırmızı kenar): Deri ağız mukozası arasındaki geçiş bölgesi serbest kenar veya vermilion kenarıdır (Ovalle 2009). Bu bölgede dış yüzün aksine kıl folikülleri, yağ ve ter bezleri bulunmaz. Kırmızı ve parlak görünen bu geçiş bölgesinin epiteli keratinize çok katlı yassı epiteldir. Epitel, dış yüzün epitelinden çok daha kalındır. Stratum lusidum katı özellikle belirgindir, bu tabakanın hücrelerinde biriken eleidin maddesi bu bölümün şeffaf görülmesine neden olur. Bölgenin kırmızı görülmesi ise derin vasküler bağ dokusu papillalarına sahip olmasından kaynaklanır. Nervöz papillaların da çok olması bu bölgenin duyu hassasiyetini artırır. Lamina propriyanın devamı olan submukoza elastik liflerden zengindir. Submukozanın bağ dokusu, derinde yer alan kas lifleri arasındaki bağ dokusu ile devam eder (Eşrefoğlu 2016).

\*İç yüz: Dudağın iç tarafı, kalın keratinize olmayan çok katlı yassı epitel ve altında gevşek bağ dokusu yapısında damardan zengin lamina propriyadan oluşan oral müköz membran ile örtülüdür. Lamina propriya epitele papillalar ile girinti yapar. Bu papillalar epidermis altındakilere benzer, fakat daha ince ve kırılıgandır. Epitel lamina propriya arasındaki girinti-çıkıntı ara yüzey sürtünme gibi mekanik güçlere karşı bu dokuları sıkı sıkı bağlar. Lamina propriya, altta yer alan dokular üzerinde gerilebilme sağlayan kollajen ve elastik lifler içerir. Ayrıca kapillerler, lenfatikler ve dış çevredeki patojenler ve tahriş edici ajanlara karşı immunolojik savunmada rol alan lenfosit ve diğer hücreleri barındırır. Duyu sinir lifleri de (V. Kranial sinir'in dalı) çoktur. Müköz membran, ağız boşluğu duvarının bir bölümünü oluşturur. Epitelin yüzey hücreleri devamlı olarak ağız boşluğu lümenine dökülür. Bu hücreler 12-14 günde bir yenilenir. Diğer epiteller de olduğu gibi bir bazal membran epitelin alt tarafını lamina propriyadan ayırır. Minör tükrük bezleri, labial bezler lamina propriyanın derinlerinde küçük gruplar halinde submukozada yer alır. Genellikle mukus salgılayan ekzokrin bezlerin salgıları küçük kanallarla ağız yüzeyine açılırlar. Bu nem ve kayganlık sağlar. Dudak; fibroelastik bağ dokusu ile çevrelenmiş ve ortasında iskelet kası-orbikularis oris kasından oluşur (Ovalle 2009).



## Şekil 2.1 Dudak histolojisi

\*<https://www.sciencephoto.com/>

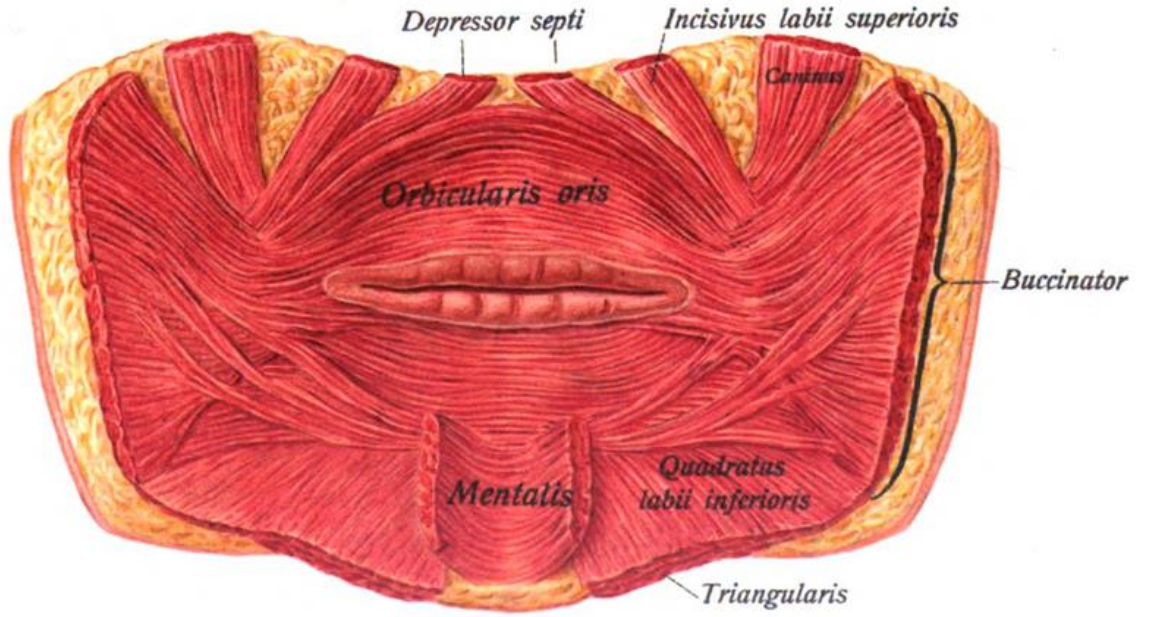
## 2.3 Dudak Anatomisi

American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından yapılan tanımlamaya göre, "vermillion ile derinin birleşim hattından, dudakların birbirleriyle karşılıklı temas ettiği çizgiye kadar olan yüzey" dudak olarak tanımlanmıştır (Zitsch 1993).

Dudaklar, oral kavitenin ön sınırını oluştururlar ve mobil bir oral sfinkter gibi davranarak çiğnemeye, yutmaya ve konuşmaya yardımcı olurlar. Ayrıca görünümüne ve yüz ifadesine katkıda bulduklarından estetik açıdan da önemlidir. Orbikularis oris kası, dudak boyunca uzanan bir sfinkterdir ve oral açıklığı çevreler. Dudak hareketleri ile ilişkilidir. Mimik kasları orbikularis oris kasına katılarak ağız açıklığında önemli rol oynar. Orbikularis oris dış yüzünde cilde gevşekçe bağlanır ve kasın iç yüzünde yoğun şekilde minör tükrük bezleri bulunur.

Dudakların motor ve sensöriyel innervasyonları farklıdır. Trigeminal sinirin maksiller ayrımının infraorbital dalı, üst dudak derisi ve müköz membranlarına ana duysal innervasyonu sağlar. Oral komissür alanı trigeminal sinirin mandibular ayrımının bukkal dalı ile sağlanır. Alt dudak derisi ve mukozasının duysal innervasyonu ise mandibular sinirin mental dalı ile sağlanır. 7. kranial sinir (fasial sinir) dudakın motor

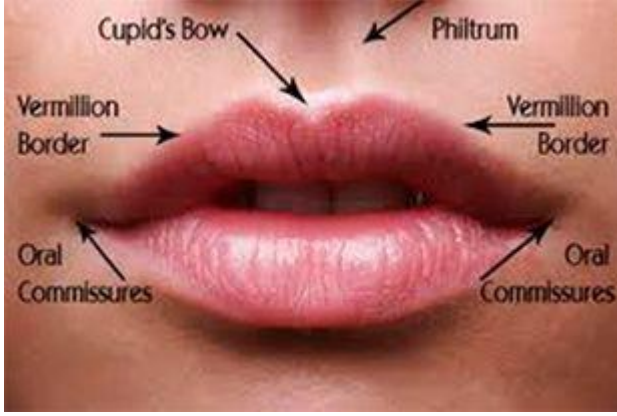
innervasyonunu sağlar. Üst dudak kasları fasial sinirin bukkal dalı ile alt dudak kasları marjinal mandibular dal ile sonlanır.



**Şekil 2.2 Dudak kaslarının anatomisi** (Putz R, Pabst R. Sobotta Atlas of Human Anatomy. Houten, theNetherlands: BohnStafleuvanLoghum. 2006)

Dudakların arteriyel kanlanması, fasiyal arterin dalı olan superior ve inferior labial arterlerle olur. Oral komissür civarında fasiyal arterden ayrılan dallar submukozada derinde orbikularis oris kası içinde seyreder. Venöz dolaşım arterlere eşlik eden anterior fasiyal vene dökülen venler ile sağlanır.

Dudak lenfatikleri vermilion sınırdan ince kapiller ağ olarak başlar ve toplayıcı dalları oluştururlar. Üst dudak ve komissürdeki kanallar ipsilateral preauriküler, infraparotid, submandibular ve submental lenf düğümlerine drene olur. Orta frontonazal prosesin embriyolojik birleşim planının lateral maksiller prosesler ve onlara eşlik eden nörovasküler ve lenfatik bağlantıları ayırması nedeniyle kontralateral drenaj olmaz. Alt dudak lenfatikleri submental ve submandibular lenf düğümlerine drene olur. Mandibular proseslerin orta hatta birleşmesi nedeniyle, orta hattı çaprazlayan ve kontralateral yayılıma yol açan çok sayıda anastomoz mevcuttur. Alt dudak lenfatikleri olguların %22'sinde mental foramene de girerler. Lenfatik yayılımda ikinci istasyon üst derin juguler lenf nodlarıdır (II. Seviye) veya bazen orta derin juguler nodlardır (III. Seviye) (Esclamado, 2006).



**Şekil 2.3 Dudakların yüzeysel anatomisi**

## **2.4 Dudak Kanseri**

### **2.4.1 Epidemiyoloji**

Dudak kanserleri, oral kavite kanserlerinin yaklaşık %25-30 unu oluşturur. Larinks kanserlerinden sonra baş-boyun bölgesinde en sık görülen ikinci kanserdir (Chi 2009)

Geniş çapta yapılmış bir araştırmaya göre dudak kanseri görülme konusunda erkek/kadın oranı 6/1 olarak bulunmuştur. Dudak kanseri genelde erkeklerde, hayatın 6. ya da 7. dekadında ve açık tenli insanlarda görülmektedir. Koruyucu olan pigment tabakasına sahip olmadığı için dudaklar, solar hasara karşı daha az dayanıklı olmaktadır (Zitsch 1993).

Yerleşim yerlerine göre dudak kanserleri komissür bölgesi, alt dudak ve üst dudak olarak üçe ayrılmaktadır. Dudaktaki yerlerine göre bu kanserler farklı karakteristiklere sahiptir ve klinik tabloları farklıdır (Zitsch 1993). Dudak kanserlerinin %2'si komissür bölgesinde, %2-7'si üst dudakta, %88-98'i alt dudakta ortaya çıkmaktadır. Alt dudakta kanserin daha sık görülme sebebinin, alt dudağın güneşe daha fazla maruz kalmasının olduğu düşünülmektedir (Langdon 1987). Alt dudak lezyonları histolojik açıdan üst dudak lezyonlarına kıyasla daha diferansiyedir (Calcaterra 1993). Üst dudak ve kommissür lezyonları daha kötü bir klinik seyre sahiptir; alt dudak lezyonlarına göre daha sık metastaz yapma, ülserleşme ve çabuk büyüme eğilimindedirler (Baker 1981).

### **2.4.2 Etyolojik Faktörler**

Dudak kanseri oluşumuna yol açabilecek potansiyel etyolojik ajanlar veya kokarsinojenler birbirinden bağımsız veya multifaktöryel olabilir ve ortaya çıkmadan önce bir takım maruziyetler gerektirir. Hastalığın gelişiminde ilişkisi olan faktörler: güneş ışığına maruziyet ve kırsal yerleşim gibi çevresel faktörler, sigara içimi gibi davranışsal faktörler; meslek ve sosyoekonomik statü; viral enfeksiyonlar ve endojen faktörler olarak tanımlanmıştır (Visscher 1998).

### Güneş ışığına maruziyet:

Etyoloji genellikle multifaktöryeldir ancak güneş ışığına uzun süre maruziyetin ana rolü olduğu düşünülmektedir. Dudak kanseri gelişiminde uzun süre güneş ışığı maruziyetinin önemli bir risk faktörü olduğu görüşü; açık tenli, sarışın, açık havada çalışan ve kırsal alanda yaşayan veya çalışan insanlardaki artmış hastalık insidansını gösteren gözlemler ve tümörlerin çoğunun alt dudakın güneş gören vermilion bölgesinde olması, hastalığın yaygın olarak ikinci primer deri maligniteleri ile birlikte görülmesi, coğrafik olarak güneşli bölgelerde daha yüksek insidansının olmasından kaynaklanmaktadır. Dudak kanserinde özellikle alt dudak tutulur, alt dudak üst dudakla göre dikkate değer ölçüde daha fazla güneş ışığına maruz kalır (Esclamado 2006).

Dudak kanserinin kadınlarda belirgin olarak daha az olması güneşten koruyan ajanların, bakım ürünleri ve gölgelik araçlar gibi, daha sık kullanılmalarına bağlanmıştır. Bu faktörler kadınların aktinik radyasyondan daha az etkilenmelerini sağlar. Kümülatif UV maruziyeti ve dudak kanseri arasındaki pozitif ilişki uzun zamandır kabul görmektedir (Visscher 1998).

### Tütün:

Tütün kullanımının tümör indüksiyon riskini artırdığı düşünülmektedir (Day 2003) Geleneksel olarak tütün kullanımı özellikle de pipo kullanımı ile dudak kanseri arasında nedensel ilişki düşünülmektedir. Tütüne bağlı kanserlerde nitrozamin önemli karsinojen olarak saptanmıştır. Pipo içenlerde üretilen ısının etkisi ve piponun durumu önemli faktör olarak vurgulanmıştır. Bu da pipo içenlerde diğer tütün içenlerden daha fazla dudak kanseri görülmesini açıklamaktadır. Bu nedenle, bazı yazarlar pipo içilmesinin dudak kanserinde yüksek risk oluşturduğunu belirtmektedir; ancak bazı yazarlar da tüm tütün kullanıcılarının özellikle ağır içicilerin risk grubunu oluşturduğunu vurgulamaktadır (Visscher 1998).

Sigara ve dışarıda yapılan mesleklerin kombinasyonu dudak kanseri riskini belirgin düzeyde artırmaktadır. Dışarıda yapılan meslekler ile dudak vermilion sınırının direnci düşmekte bu da tütünün karsinojenik etkisini artırmaktadır (Lindqvist 1979, Rovirosa-Casino 2006 )

### **2.4.3 Dudak Kanseri Tanısı**

Dudak tümörleri lokalizasyon açısından kolayca fark edilen ve tanı alan lezyonlardandır. Erken evreleri sessiz olabilir. Fizik muayenede palpasyonla endurasyon hissedilir. Daha ileri evrelerde deriyi, oral komissürü veya mandibulayı içine alan büyük kanamalı kitle olarak karşımıza çıkabilir. Biopsi bu klinik tanının histopatolojik yönden kesinleştirilmesi için faydalıdır. Lezyonda histopatolojik olarak tanının teyidi yanı sıra invazyon paterni ve perinöral invazyon varlığı gibi prognostik faktörlerin belirlenmesi sağlanır. Biyopsi lateral ya da derin tümör sınırını içermelidir (Esclamado 2006).

Alt dudak malignitelerinin %90'ından fazlası skuamöz hücreli karsinom olmakla birlikte ayırıcı tanıya iyileşmeyen ülseratif lezyonlar düşünülmelidir. Perioral bölgede ikinci sıklıkta, özellikle üst dudak lokalizasyonunda gözlenen malignite bazal hücreli karsinomadır (Esclamado 2006).

#### **2.4.4 Biyolojik davranış**

Dudak kanserleri en kolay kür elde edilebilen baş boyun kanserlerinden biridir. Erken evrede tanı alındığında 10 yıllık ortalama yaşam beklentisi %98 ve rekürrens olmaksızın yaşam beklentisi %92,5 gibi yüksek değerlerdedir. Lokalizasyon açısından klinik olarak fark edilmesinin kolay olması bu lezyonların erken saptanmasını ve tedavi edilmesini sağlar. Karakteristik olarak, kaldırıldığı zaman kanayan krut hikayesi ve birkaç aydan yıllara kadar geçen sürede iyileşmeyen yara farkedilmektedir. Tedavi edilmediği takdirde tümör çene derisine ve alveolar mukozaya ilerler. İlerlemiş vakalarda, mandibular kemik, ağız tabanı ve dil tutulumu olabilir. Servikal nodlara metastaz ilerlemiş lezyonlarda gelişir ve uzak metastaz gelişebilir. 1036 dudak kanserli hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada, çok değişkenli analizler sonucu primer tümör büyüklüğü (>3cm), servikal bölgede metastaz varlığı, histolojik grade ve cerrahi sınır pozitifliği gibi pek çok prognostik faktörün azalmış yaşam beklentisi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Primer tümör çapı arttıkça, özellikle oral komissür tutulumunda, lokal rekürrens varlığında ve tümör kalınlığı >5mm olan tümörlerde, histolojik diferansiyasyon azsa ve perinöral invazyon mevcutsa servikal metastaz riskinin arttığı görülmüştür (Esclamado 2006).

#### **2.4.5 Yayılım ve Metastaz**

Dudak kanserleri önce yüzeysel yayılıp daha sonra derin dokulara yayılım gösterirler (Slootweg 2005). Dudak kanserleri benzer histoloji ve boyuttaki oral kavite kanserlerinden daha az oranda servikal lenf nodu metastazı yapma eğilimindedir. Lenfatik yayılım genellikle ipsilateral lenf nodlarından ama orta hatta lokalize veya orta hata uzanım gösteren tümörlerde kontralateral veya bilateral lenf nodlarına metastaz olabilir (Pindborg 1997). İlk yayılım submandibular ve submental lenf nodlarından ve lezyon erken tedavi edilmediyse derin servikal nodlara yayılım gösterebilir (Esclamado 2006).

Üst dudak kanserleri, bölgesel lenf nodlarına daha erken metastaz yapar, infraparotid ve preaurikular lenf nodlarına yayılım gösterir. Komissüral lezyonların davranışı bukkal mukozadaki lezyonlara benzerdir, daha agresiftir ve parotid lenf nodlarına yayılırlar. Alt dudak tümörlerinde lezyon anaplastik değilse, metastaz geç evrede oluşur ve sıklıkla %12 ve daha az oranda bulunur. Alt dudak kanserlerinde metastaz oranı genellikle düşük olmakla birlikte metastaz potansiyelini belirleyen faktörler; hastanın yaşı, lezyon boyutu, perinöral invazyon, histolojik grade, tümör kalınlığı ve histolojik yapısal patern olarak sayılabilir. Tümör neovaskülarizasyonu ve metastaz arasında belirgin bir ilişki yoktur (Barnes 2001).

#### **2.4.6 Evreleme**

Dudak ve oral kavite tümörlerinin evrelemesi “American Joint Committee on Cancer” tarafından tanımlanmıştır (Tablo 2.2, Tablo 2.3, Tablo 2.4).

**Tablo 2.2 Oral kavite skuamöz hücreli karsinomu için T kategorisi**

<b>T Kategori</b>	<b>T Kriteri</b>
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör $\leq 2$ cm, İnvazyon derinliği $\leq 5$ mm
T2	Tümör $\leq 2$ cm, $5\text{mm} < \text{İnvazyon derinliği} \leq 10\text{mm}$ veya $2\text{cm} < \text{Tümör} \leq 4$ cm ve İnvazyon derinliği $\leq 10\text{mm}$
T3	Tümör $> 4$ cm veya İnvazyon derinliği $> 10$ mm
T4a	Orta derecede ileri lokal hastalık Dudak: Tümör kortikal kemiği invaze eder veya inferior alveoler siniri, ağız tabanını veya yüz derisini tutar. Oral kavite: Tümör sadece bitişik yapıları(mandibula veya maksilladaki kortikal kemik, maksiller sinüsü veya yüz cildi) invaze eder.
T4b	Çok ileri lokal hastalık Tümör mastiktör alanı, pterygoid plakları, kafa tabanını ve/veya internal karotid arteri invaze eder.

**Tablo 2.3 Oral kavite skuamöz hücreli karsinomu için N kategorisi**

<b>N Kategorisi</b>	<b>N Kriteri</b>
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Tek ipsilateral lenf nodunda metastaz, <3cm ve ENE negatif
N2a	Tek, ipsilateral veya kontralateral en büyüğü 3cm> lenf nodunda metastaz ve ENE+ veya tek ipsilateral >3cm, ≤6cm lenf nodunda metastaz ve ENE-
N2b	Çoklu ipsilateral lenf nodlarında metastaz, en büyüğü ≤6cm ve ENE negatif
N2c	Bilateral veya kontralateral lenf nodlarında metastaz, en büyüğü ≤6cm ve ENE negatif
N3a	>6 cm lenf nodunda metastaz ve ENE negatif
N3b	En büyüğü >3cm tek ipsilateral lenf nodunda metastaz ve ENE+ veya ENE pozitifliği olan çoklu ipsilateral, kontralateral veya bilateral lenf nodlarında metastaz

Amerikan Kanser Ortak Komitesi. AJCC kanseri evreleme el kitabı. 8. baskı. New York: Springer; 2017

**Tablo 2.4 Oral kavite skuamöz hücreli karsinomu için M kategorisi**

<b>M Kategorisi</b>	<b>M Kriteri</b>
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

**Tablo 2.5 Dudak ve Oral Kavite Kanserlerinin TNM Evrelemesi**

Evreleme grupları	T Evresi	N Evresi	M Evresi
0	Tis	N0	M0
1	T1	N0	M0
2	T2	N0	M0
3	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
4A	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
4B	T4b	Her N	M0
	Her T	N3	M0
4C	Her T	Her N	M1

## 2.4.7 Prognoz

Dudak kanserleri oral kavite kanserleri içinde en iyi prognoza sahip tümörlerdir (Tralongo 1999). Dudak skuamöz hücreli karsinomları için prognoz, primer olarak neoplazinin klinik evresine bağlıdır. Dudak kanserleri yavaş gelişen tümörlerdir ve lenf nodu metastazı varlığı %3-29 oranında bildirilmiştir. Başlangıçta level 1 lenf nodlarında lokalizedir (submental ve submandibular) ve geç dönemde alt seviyelere yayılır (Frierson 1986, Salgarelli 2005).

Tümör boyutları ve nodal tutulum önemli prognostik faktörlerdendir. Histolojik grade, 2 veya daha fazla pozitif bölgesel lenf nodu olması, lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım ve cerrahi sınırların pozitif olması kötü prognoz göstergesidir (Slootweg 2005). Dudak kanserlerinde lokal rekürrens oranı %8-29 arasında değişmektedir, yüksek histolojik grade ve primer lezyonun boyutları ile doğrudan orantılıdır (Barnes 2001).

Oral kavite karsinomları için önemli prognostik faktörler:

a- Tümör yerleşim yeri: Alt dudak kanserleri için 5 yıllık sağ kalım oranı %90'dır (Rosai 2004). Üst dudak kanserleri %58 ve komissür lezyonları %34 oranında survey gösterirler (Barnes 2001).

b- Tümör boyutu: Farklı görüşler mevcuttur. Bu özellik çok küçük tümörler dışında, klinik sonuçlarla yakın ilişki göstermemektedir (Rosai 2004). İki cm'den büyük lezyonlar lenf nodu metastazı oluşturma eğilimindedir (Rodolico 2004)

c- Evre: Bu parametre üst düzeyde önemlidir. 3000' den fazla hastanın olduğu bir seride bu bölgenin 5 yıllık hastalısız sağkalımı: Evre 1 %91, Evre 2 %77.2, Evre 3 %61.2, Evre 4A %32.4, Evre 4B %25.3 ve Evre 4C %3.6 olarak saptanmıştır (Iro 1998).

d- Lenf nodu tutulumu: Baş boyun kanserlerinde en önemli prognostik faktör servikal lenf nodlarının durumudur. Bu oral kavite kanserleri içinde geçerlidir (Shingaki 2003). Boyundaki tek bir lenf nodunda metastaz varlığı hastanın sağkalımını yaklaşık %50 düşürmektedir (Lim 2006).

Ayrıca ektranodal yayılım da evreleme sistemine girmiştir.

e- Grade: Bu parametre bağımsız prognostik faktördür (Rosai 2004). Tümörün invaziv kenarının gradelenmesinin, tüm tümörün gradelenmesine göre daha iyi prognostik bilgi sağladığı vurgulanmıştır (Bryne 1992). Yüksek tümör grade'i ve düşük yaşam beklentisinin artmış servikal metastaz sıklığı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Barnes 2001). Frierson, Grade 3 ve Grade 4 tümörlerin, metastazı olan hastalarda daha yaygın olduğunu bulmuştur (Frierson 1986).

f- İnvazyon derinliği: Bu özellik evreleme sistemine dahil edilmiştir, alt dudak karsinomları için önemli bir prognostik faktördür.

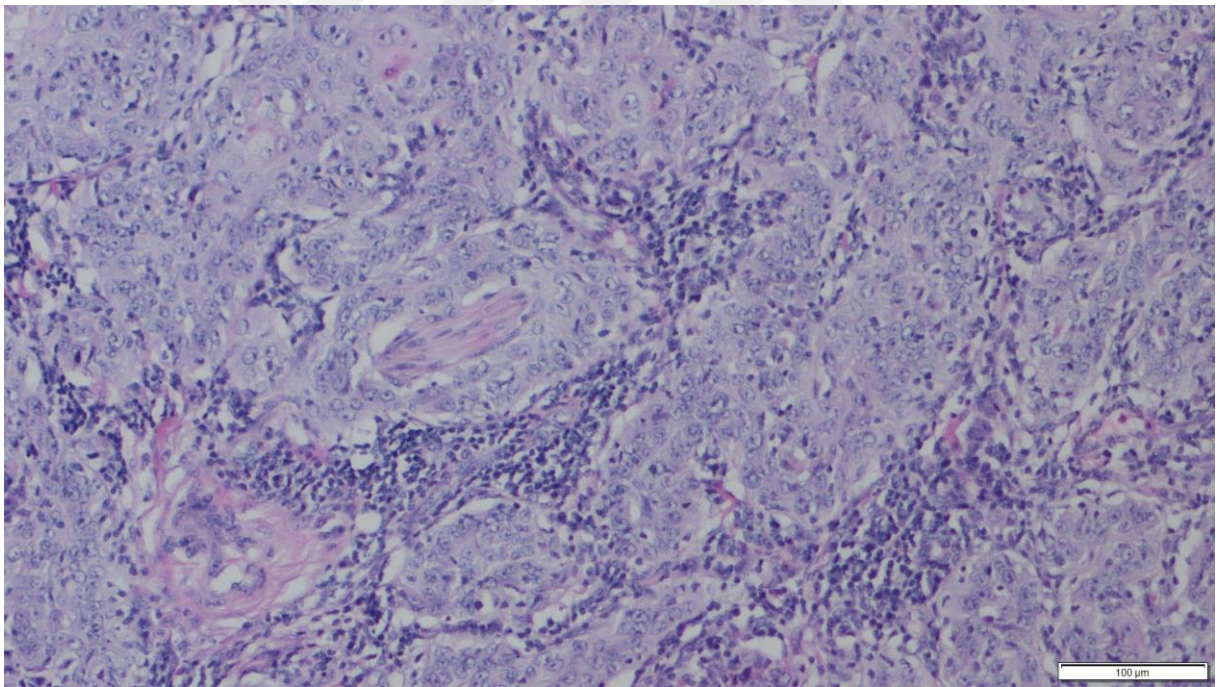
g- Desmoplastik reaksiyon: Dudak skuamoz hücreli karsinomunda şiddetli desmoplastik reaksiyon, metastaz ihtimalinin artması dahil, agresif davranışın bir belirteçidir (Breuninger 1997).

h- Doku eozinofilisi: Tümörün yoğun eozinofil içermesi iyi bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir (Dorta 2002).

i- DNA ploidi: Oral karsinomların yarısı, kısmen veya tamamen poliploid veya anöploiddir. Nondiploid tümörler diploid olanlara göre klinik olarak daha ileri evre olma eğilimindedir. DNA ploidi tümörün mikroskopik grade'i ve prognozu ile korelasyon gösterir. Ancak bağımsız prognostik belirleyici olup olmadığı tartışmalıdır (Rosai 2004).

j- Rezeksiyon sınırları: Oral karsinomlarda cerrahi sınırların negatif olması yüksek yaşam oranları ile koreledir (Massona 2006).

k- Perinöral invazyon: Dudak karsinomlarında perinöral invazyon varlığında 5 yıllık sağ kalım oranının %35 civarında olduğu bildirilmiştir (Barnes 2001).



**Şekil 1.4 Perinöral invazyon (H&E, 100x)**

#### 2.4.8 Tedavi

Oral kavite kanserlerinin tedavisinde kullanılan iki yöntem cerrahi ve radyoterapidir. Erken tedavi edilirse şifa ile sonuçlanabilir (Engin 2003). Tedavinin amacı, tümörün çevresinde geniş güvenlik sınırı bırakılarak, drene olduğu bölgedeki lenf nodları ile birlikte radikal rezeksiyonu ve dudak fonksiyonlarının ve kozmetiğinin yeniden sağlanmasıdır. Alt dudak lenfatikleri mandibula periostuna yakın seyrettiğinden mandibula korpusunu örten periost alt kenar dahil edilerek dudak spesmeni ile birlikte çıkarılmalıdır. Bu noktaya dikkat edilmelidir. Palpe edilebilir lenf nodu olmayan hastalarda o tarafa supra omohiyoid diseksiyon yapılarak primer tümörle birlikte tek parça(en blok) olarak çıkarılır. Supra omohiyoid diseksiyon profilaktik tedaviden çok biyopsi amacı taşır. Alınan örneğin histopatolojik incelenmesinde lenf nodu metastazı saptanırsa aynı tarafa radikal boyun diseksiyonu uygulanır. Primer tümör orta hatta ise ve palpe edilebilir lenf nodu bulunamamışsa, bilateral supra omohiyoid diseksiyon yapılır. Örneğin incelenmesinde metastaza rastlanırsa o tarafa radikal boyun diseksiyonu yapılır(Onerci 2000).

#### 2.4.9 Skuamöz Hücreli Karsinom

Oral kavitenin skuamöz hücreli karsinomlarının yaklaşık %25-%30'u dudak yerleşimlidir. Dudakta en sık tutulum yaklaşık %90 oranında alt dudaktadır (Babington 2003).

##### 2.4.9.1 Mikroskopik özellikler

SHK keratinositlerin malign tümörüdür. Oral kavite mukozasından köken alan skuamöz hücreli karsinomlar ile deri skuamöz hücreli karsinomunun histopatolojik özellikleri benzer. Tümörlerin çoğu morfolojik olarak iyi diferansiyedir ve büyük miktarda keratin üretir (Greer 2006). Tümör sıklıkla displazik özellikler gösteren epitelden meydana gelir ve çeşitli oranlarda mitotik aktivite içeren infiltrate tabakalar ve adalar oluşturan değişik derecelerde farklılaşma gösteren skuamöz epitelden oluşur.

Tümörün, neoplazinin az bir kısmını oluştursa bile, en az diferansiye elemana göre derecelendirilmesi gerektiği bildirilmektedir (Brenn 2005).

Frierson'ın alt dudak kanserleri için geliştirdiği gradeleme sistemi şu şekildedir :

Grade 1: İnvaziv tümör adalarının periferinde birkaç tabaka halinde belirgin nükleer pleomorfizm göstermeyen bazaloid hücreler vardır, lezyonun kalan kısmı matür, iyi keratinize düzenli stratifikasyon gösteren skuamöz hücrelerden oluşmuştur.

Grade 2: Tümör adalarının %50'sinden azında atipik bazaloid hücrelerden oluşan birçok periferik tabaka mevcuttur. Adalar küçük, düzleşmiş nükleuslu matür skuamöz hücreler ve keratin inci formasyonunu da içeren belirgin keratinizasyondan oluşmuştur.

Grade 3: Tümör adalarının %50'sinden fazlasında multiple tabakalar halinde pleomorfik bazaloid ve skuamöz hücreler gözlenir. Pleomorfik nükleuslar çoğu adalar boyunca mevcuttur.

Grade 4: Belirgin nükleer atipi mevcut olup keratinizasyon varsa çok azdır. Hücreler yuvarlak, polihedral veya iğsi olup eozinofilikten şeffaf sitoplazmalıya kadar uzanım gösterir (Barnes 2001).

Deri skuamöz hücreli karsinomlarında diferansiyasyon keratinizasyon üzerine kurulmuştur ve bu tümörleri iyi diferansiye, orta derece diferansiye ve az diferansiye olarak sınıflandırmak uygun olur. Alternatif olarak Broders sistemi de sınıflandırma amacı ile kullanılmaktadır (Brenn 2005). Bu sistemde iyi diferansiyasyon alanlarının oranına bakılarak sınıflandırma yapılmıştır.

Grade 1: Lezyonun % 75 veya daha fazlası iyi diferansiyedir

Grade 2: Lezyonun % 50- %75'i iyi diferansiyedir

Grade 3: Lezyonun % 25- %50'si iyi diferansiyedir

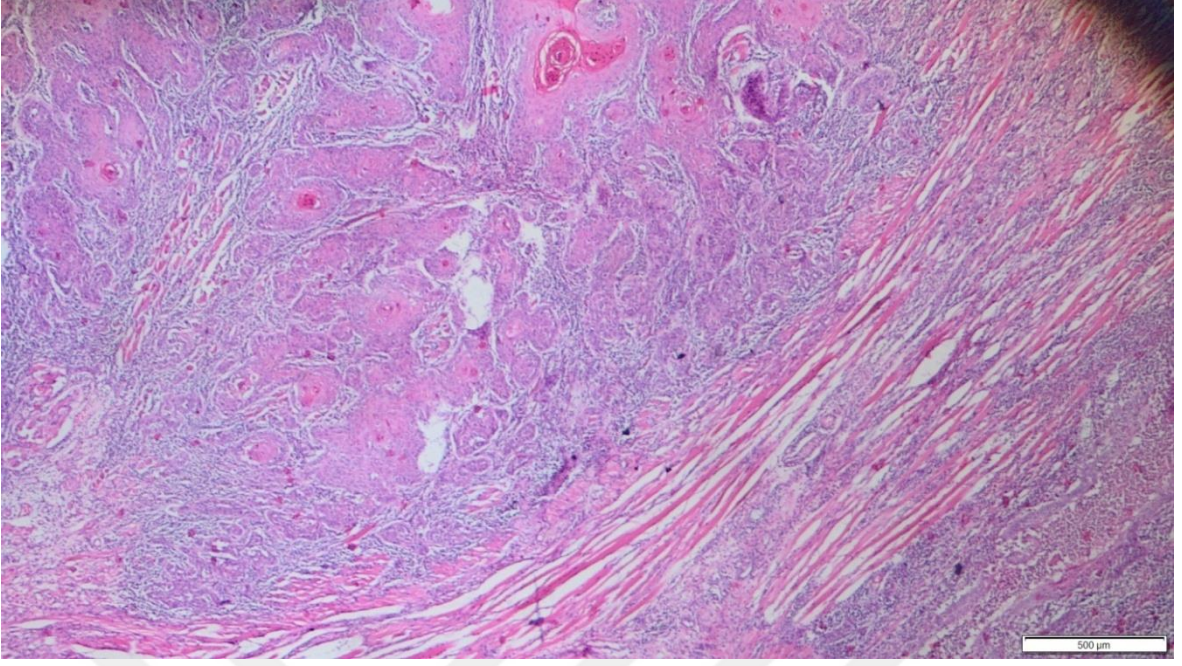
Grade 4: Lezyonun % 25'ten azı iyi diferansiyedir

Oral skuamöz hücreli kanserler için gradeleme sistemi; Broders gradeleme sistemi temel alınarak, keratinizasyon derecesinin, selüler ve nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivitenin subjektif değerlendirilmesi esasına dayanır. İyi diferansiye (grade 1) tümörler kolayca tanınan ve genellikle keratin incileri, keratin kistleri ve dağınık tek hücre keratinizasyonu gösteren, büyük miktarda keratinizasyon içeren skuamöz epitel ile karakterizedir. Epitel belirgin olarak skuamöz özelliktedir ve intersellüler köprüleri kolaylıkla görülür. Tümörlerde minimal pleomorfizm ve az sayıda mitotik figür izlenir.

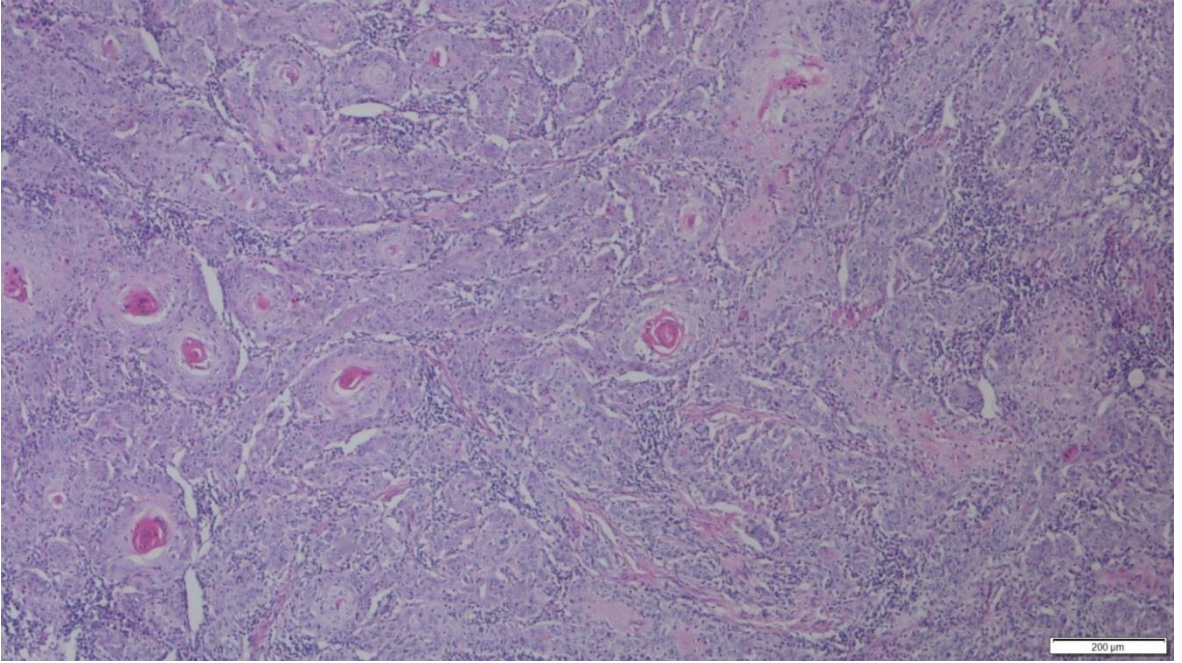
Orta derecede diferansiye (grade 2) tümörlerde skuamöz epitel kökeni daha az olarak belirgindir ve yapısal disorganizasyon gösterirler. İyi diferansiye tümörle karşılaştırıldığında nükleer ve sitoplazmik pleomorfizm daha fazla göze çarpar, anormal formları da içeren mitotik figürler daha sık izlenir. Genellikle keratin formasyonu daha az görülür.

Az diferansiye (grade 3) tümörlerde ayırıcı tanıda zorluğa neden olabilecek şekilde az miktarda intersellüler köprüler veya küçük keratinizasyon odakları izlenir. Atipik mitozlar, selüler ve nükleer pleomorfizm belirgindir (Pindborg 1997).

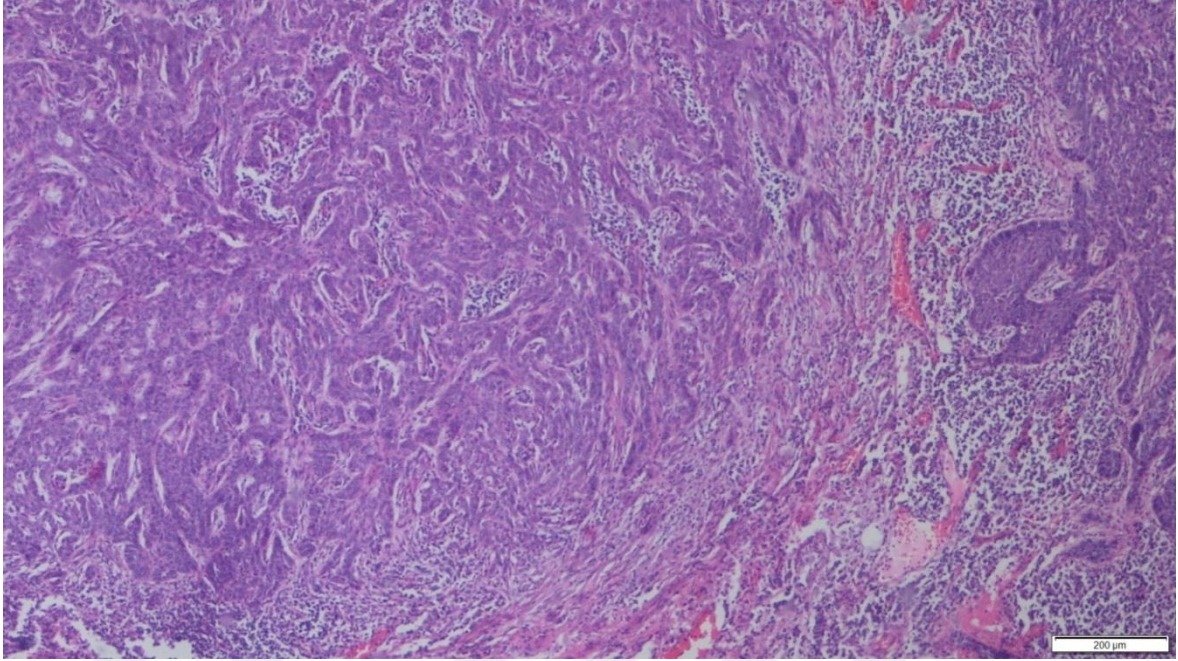
Tümörlere sıklıkla T lenfositlerden baskın yoğun kronik inflamatuvar hücre infiltratı eşlik eder. Bazen stromal desmoplastik reaksiyon da görülebilir. Doğal öldürücü hücreler, mast hücreleri, B lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar sıklıkla mevcuttur. İltihabi hücre infiltrasyonu yoğun olduğunda bazen lenfoepitelyal lezyonu taklit edebilir. B veya T lenfositlerin poliklonalitesi ve EBV infeksiyon kanıtının bulunmaması ayırıcı tanıda yardımcı olur. Bu fenomen muhtemelen tümöre karşı lokal immün cevabı göstermektedir. Bazen eozinofiller çok sayıda olabilir (Slootweg 2005).



**Şekil 2.5 İyi diferansiye (grade 1) skuamoz hücreli karsinom (H&E, 20x)**



**Şekil 2.6 Orta diferansiye (grade 2) skuamoz hücreli karsinom (H&E, 40x)**



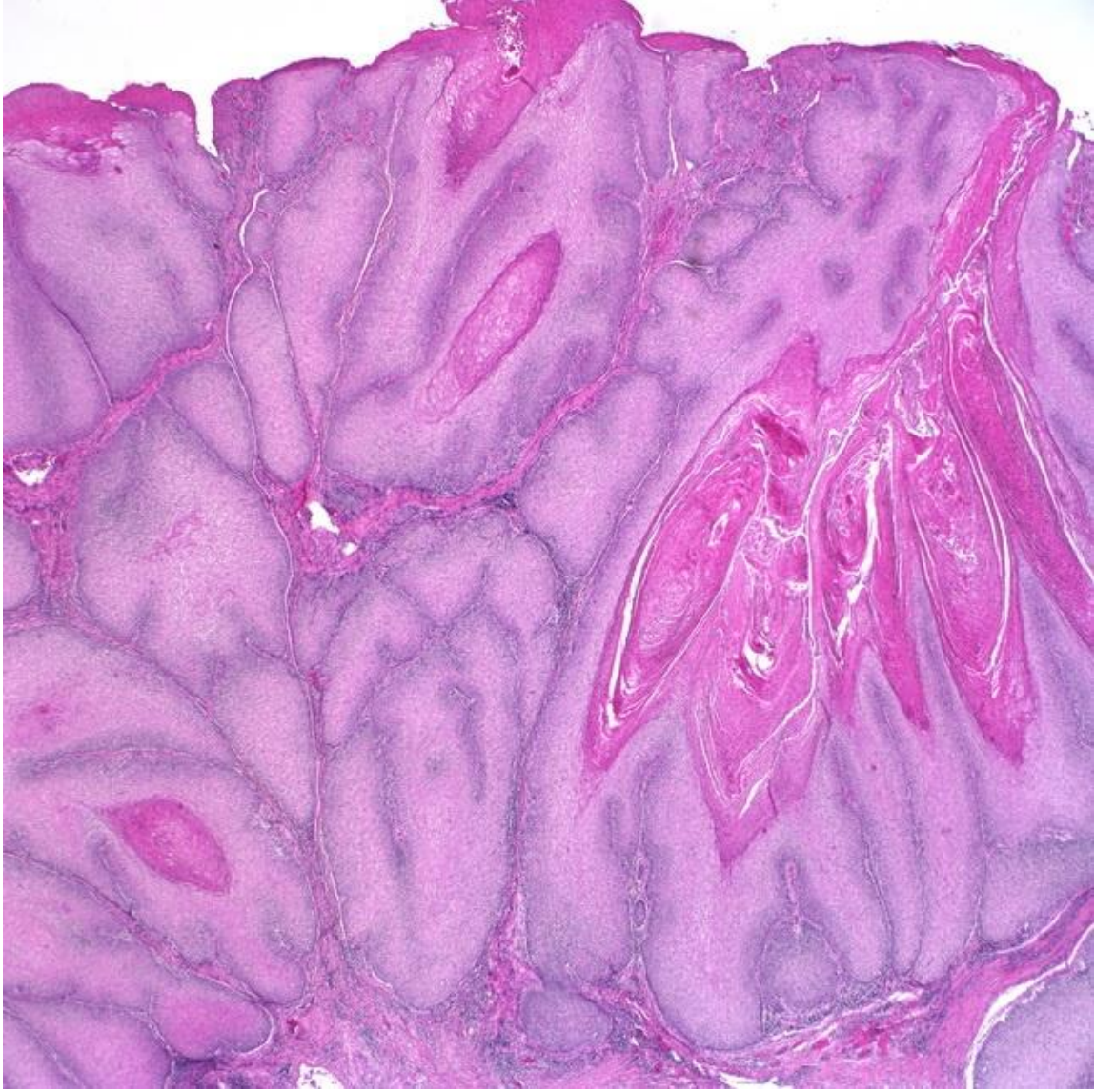
**Şekil 2.7** Kötü diferansiye (grade 3) skuamoz hücreli karsinom (H&E, 40x)

#### 2.4.9.2 Skuamoz hücreli karsinomun varyantları

##### Verrüköz karsinom

Oral kavitenin verrüköz karsinomu ilk kez 1942’de Fridell ve Rosenthal tarafından tanımlandı ve 1948’de Ackerman tarafından SHK ‘nin lokal invaziv, metastaz yapmayan bir tipi olarak detaylandırıldı. Oral kanserlerin yaklaşık %5’ini oluşturur. Bu klinikopatolojik kavramın ismi lezyonun ekzofitik, siğilimsi klinik görünümü nedeniyle verilmiştir (Mills 2016). Oral kavitede en sık gözleendiği yer yanak mukozası ve alt gingiva olmakla birlikte dudakta da gözlenmektedir (Hsu 2007). Klinik muayenede verrüköz karsinom (VK) iyi sınırlı, kabarıklık yapmış, yüzeyi pürtüklü, papiller verrüköz veya düz olabilen nodüler kitle şeklinde izlenir. Histolojik olarak maturasyonu düzgün iyi diferansiye çok katlı yassı epitelde yukarı ya da aşağı doğru veya iki tarafa doğru hiperplastik büyüme görülür. Ekzofitik yüzeyde ortokeratoz veya parakeratoz bulunur. Lezyonda akut iltihap bulunmazsa sitolojik atipi minimaldir. Lamina propriada çoğunlukla hafif- orta derecede kronik inflamasyon mevcuttur (Mills 2016).

Medina ve arkadaşları 104 oral VK’de az diferansiye, infiltran SHK odakları içeren VK yapısında 21 (%20) hibrid oral tümör saptadı. Bu durumla karşılaşıldığında klinisyeni metastaz ihtimaline karşı uyarmak için “Eş zamanlı SHK odağı içeren VK ” olarak tanımlanmalıdır (Medina 1984). Cerrahi eksizyon en etkin tedavi seçeneğidir.



**Şekil 2.8 Verrüköz karsinom**

\*[www.webpathology.com](http://www.webpathology.com)

### **Papiller SHK**

Papiller skuamöz hücreli karsinom (PSHK) ekzofitik, papiller gelişim ve iyi prognoz gösteren ender görülen SHK varyantıdır (Slootweg 2005). PSHK iki morfolojik şekilde görülebilir. İlki ekzofitik geniş tabanlı, karnabahara benzer büyümedir. İkincisi çok sayıda, ince, uzun, parmakçı çıkıntılardan oluşan filiform bir yapıya sahiptir. Ayırıcı tanıda papillom ya da papillomatozis, verrüköz karsinom, klasik tipte SHK akılda tutulmalıdır (Mills 2016).

### **Fusiform hücreli karsinom**

Histopatolojik incelemesinde sarkomu taklit eden fusiform epitelyal tümör hücrelerinden oluşan SHK' nin mikroskopik alt tiplerinden biridir. Oral olgular baskın olarak alt dudagın vermilyon kısmı, dil ve gingivayı etkiler. Makroskopik olarak olguların üçte ikisinde mukozanın yüzeyinden yükselen polipoid kitle şeklindedir. Daha az sıklıkla tümör sapsız, ülserli bir büyüme gösterir. Mikroskopik tanısı, skuamöz karsinom ve malign

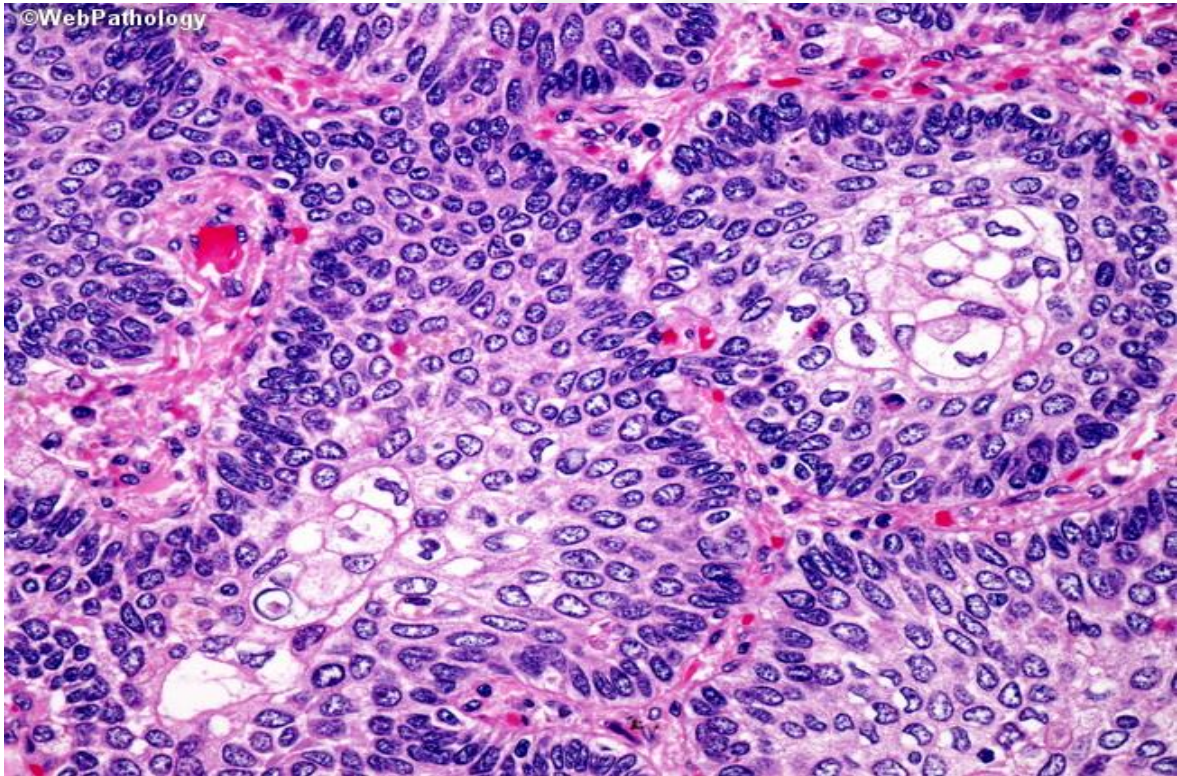
fusiform hücre stroması içeren bifazik histolojinin tanımlanmasıyla koyulur. Ayırıcı tanıda sarkomlar akılda tutulmalıdır. Oral kavitenin fusiform hücreli karsinomları oldukça agresif seyrederek, mortalite oranı % 61' dir (Mills 2016).

### **Adenoskuamoz karsinom**

Bu tümör nadir görülmesine rağmen agresif seyretmesi nedeniyle tanınması önemlidir. Histolojik olarak değişik derecelerde diferansiyasyon gösteren üç ayrı komponentten oluşur: (a) adenokarsinom, (b) SHK, (c) müköz hücrelerden oluşan glandüler yapılar ve skuamöz diferansiyasyon gösteren mikst patern. Birçok olgu skuamöz komponent ve daha derinde adenoskuamoz alanlardan oluşur. Ayırıcı tanıda mukoepidermoid karsinom, bazaloid SHK akılda tutulmalıdır. Tedavisi cerrahi eksizyondur (Mills 2016).

### **Bazaloid skuamöz hücreli karsinom**

Oral kavitede çok sık gözlenmeyen, bazaloid ve skuamöz komponentlerden oluşan agresif gidişli bir SHK varyantıdır. Belirgin skuamöz diferansiyasyon gösteren alanlar kalın bazal membran ve periferik palizadlanma gösteren solid tümör adaları ile karışmış görünümündedir. Nekroz tipik bulgudur. Ayırıcı tanıda nöroendokrin karsinom, adenoid kistik karsinom ve adenoskuamöz karsinom ekarte edilmelidir. Hızlı büyüyen, agresif, tanı esnasında ileri evrede prognozu kötü olan tümörlerdir (Slootweg 2005).



**Şekil 2.9 Bazaloid skuamöz hücreli karsinom**

\*[www.webpathology.com](http://www.webpathology.com)

## 2.5 Tümör Tomurcuklanması

Tümör tomurcuklanması (TT) literatürde ilk defa 1954 yılında İmai tarafından tümör filizlenmesi adıyla, tümörün invaziv kenarında morfolojik bir özellik olarak tanımlanmıştır (Ohike 2010).

Ardından 1985 yılında Gabbert ve arkadaşları tümörün invaziv kenarında dediferansiyasyon olarak; 1989 yılında Morodomi ve arkadaşları ise tübüler yapı oluşturmayan beş veya daha az tümör hücreleri olarak tanımlamıştır (Morodomi 1989, Nakamura 2008) .

2002 yılında Ueno ve arkadaşları tarafından tümör tomurcuklanması, günümüzde tüm dünyada yaygın kullanılan tanımı ile izole tümör hücreleri ve 5 hücreyi geçmeyen tümör hücre kümeleri olarak tanımlanmıştır (Ueno 2002).

2016 yılı Nisan ayında 11 farklı ülkeden katılımcılarla gerçekleştirilen Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensus Konferansı (ITBCC-International Tumor Budding Consensus Conference)'nda tümör tomurcuklanması izole tümör hücreleri veya 4 hücreyi geçmeyen tümör hücre kümeleri olarak tanımlanmıştır.

Tümör tomurcuklanması tümörlerin agresif davranışı ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca kolorektal kanserler, özofagus, anal, pankreatik, akciğer, ampulla karsinomu gibi birçok kanser türlerinde lenf nodu metastazı, rekürrens, uzak metastaz ve düşük sağkalım ile ilişkilendirilmektedir. Tümör tomurcuklanması kolorektal karsinom için olumsuz bir prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Ayrıca, Kansere Karşı Uluslararası birlik (UICC) tarafından ilave bir prognostik faktör olarak sınıflandırılmıştır (Ohtsuki 2008, Miyata 2009, Ohike 2010, Masuda 2012, Karamitopolou 2013).

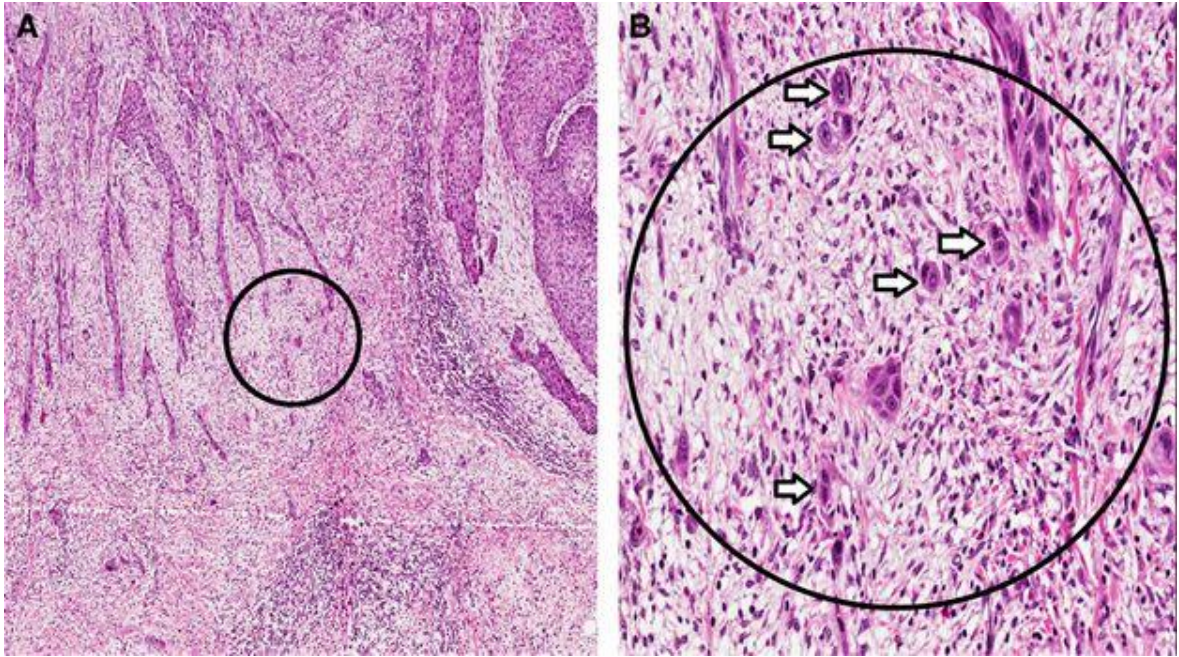
Kolorektal kanserlerde yapılan çalışmalarda tümör tomurcuklanmasının prognostik anlamının gösterilmesi sonucu özellikle son dekada özefagus, mide, ampulla, safra kesesi, pankreas, akciğer, meme, endometrium, uterin serviks, larinks, oral kavite, dil ve nazofarinks kanserlerinde TT araştıran yayınlarda artış göze çarpmaktadır (Grigore 2016).

SHK'de TT inceleyen ilk araştırma özefagus üzerinde yapılmış olup baş ve boyun SHK'de TT inceleyen ilk araştırma ise 2010'da Sarioğlu ve ark. tarafından yayınlanmıştır (Sarioğlu 2010). Larinks sonrasında dil, nazofarinks, oral kavite SHK olgularında TT çalışılmıştır. Genel sağkalım, lenf nodu metastazı, hastalıksız sağkalımla prognostik anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (Wang 2011, Almangush 2015).

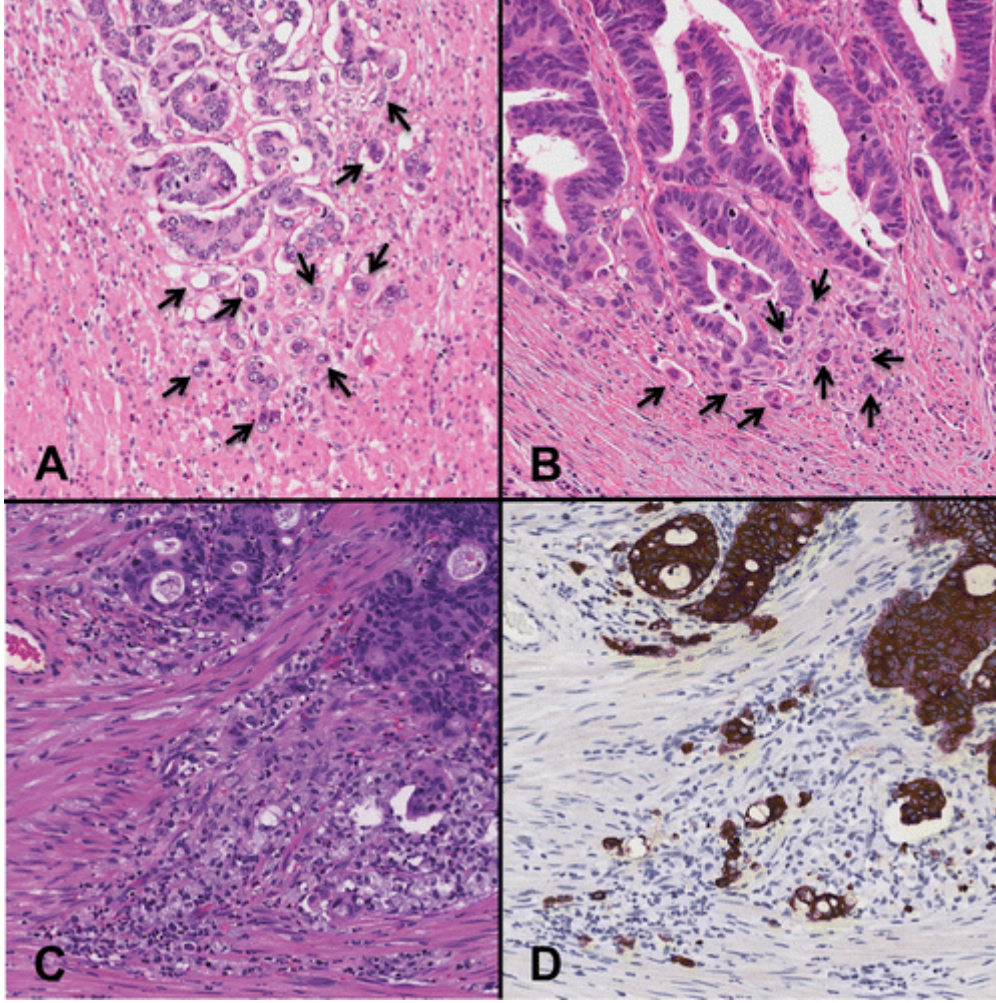
### **Tümör tomurcuklanmasının moleküler özellikleri:**

Tümör tomurcuklanması, metastazın ilk basamağı olarak kabul edilmektedir. Tomurcuklanan hücreler ekstrasellüler matrikste göç edip lenfovasküler invazyon (LVI), lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı yapabilme özelliğine sahiptir. Tomurcuklanmanın biyolojik mekanizması açıklığa kavuşmamış olsa da, epitelyal mezenkimal dönüşümün (EMD) histolojik yansıması olduğu düşünülmektedir; ancak

kanıtlanmış değildir (Lugli 2017). EMD esnasında kanser hücreleri polarite, adezyon gibi epitelial özelliklerini kaybeder; mezenkimal özellik ile migratuar kapasite kazanırlar ve apoptotik sinyallere daha dirençli hale gelirler. Bu özellikleri kazanan tümör hücreleri tek tek veya küçük gruplar halinde ana kitleden ayrılmaya başlarlar. EMD’i indükleyen sinyaller tümör ile ilişkili stromadan salınırlar. Bunlardan; hepatosit büyüme faktörü (HGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ) kanser hücrelerinin indüksiyonundan ve fonksiyonel aktivasyonundan sorumlu görülmektedir (Lugli 2010). Tomurcuklanan tümör hücrelerinde APC ekspresyon artışı, EMD’de Wnt sinyal yolağının önemli rol oynadığını göstermektedir. Oral SHK’de TGF $\beta$  yolağının, tomurcuklanma mekanizmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir(Jensen 2015).



**Şekil 2.10 Oral SHK’ da TT A: Düşük büyütmedeki görüntüsü (4x), B: Büyük büyütmedeki görüntüsü (20x) (Almangush 2018).**

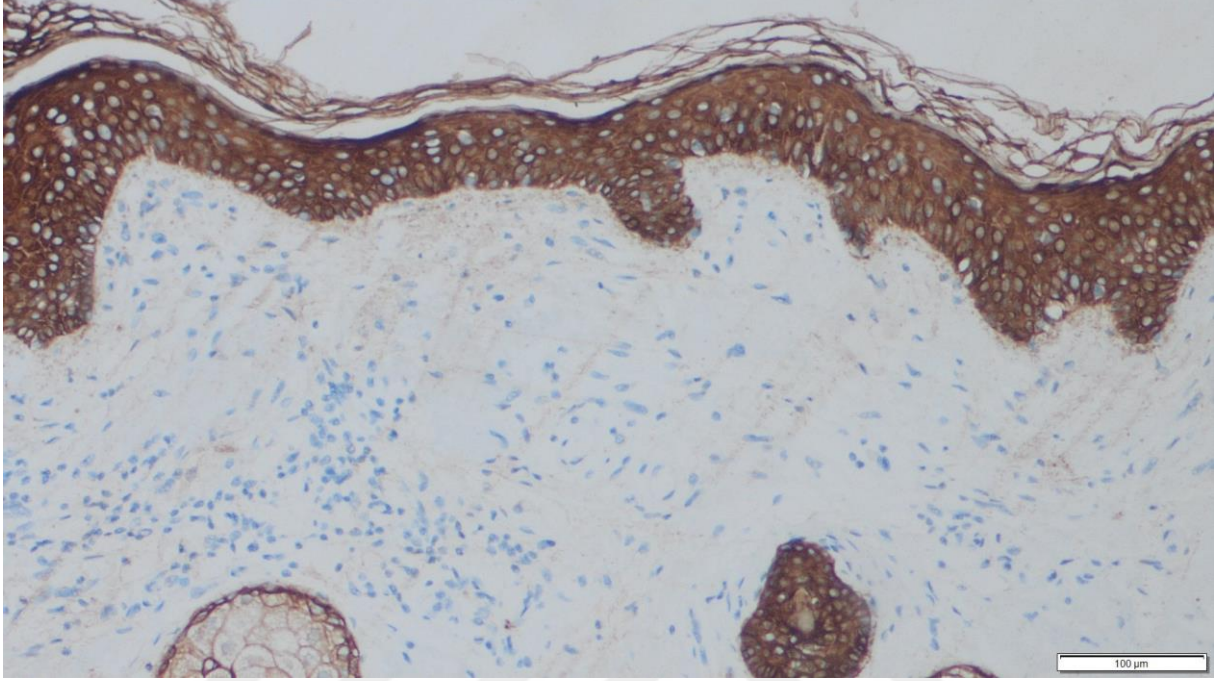


**Şekil 2.11** Kolon adenokarsinomunda TT. A ve B→ oklar tümör tomurcuklanmasını göstermektedir. C→ Belirgin bir inflamasyon varlığında tümör tomurcuklanmasını belirlemek güçtür. D→ Rutin olarak önerilmese de bazı olgularda PanCK tümör tomurcuklanmasını ortaya koymada yardımcı olmaktadır (Cho 2018).

## 2.6 Pansitokeratin (AE1/AE3)'in Yapısı ve Fonksiyonu

Sitokeratinler epitel hücrelerinin sitoplazması içinde keratin içeren filamanları oluşturan proteinlerdir. Düşük ve yüksek molekül ağırlıklı olarak 2 gruba ayrılırlar. AE1/AE3 sitokeratini iki farklı klonun karışımından oluşan bir antikor kokteylidir. AE1 klonu yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinlerden 10, 14, 15 ve 16'yı, düşük molekül ağırlıklı sitokeratinlerden 19'u tespit eder. AE3 klonu yüksek molekül ağırlıklı 1-6'yı ve düşük molekül ağırlıklı sitokeratin 7 ve 8'i tespit eder. İmmunhistokimyasal pansitokeratin (PanCK) antikorunu ile sitoplazmik kahverenkli boyanma pozitif olarak kabul edilir. Bazı olgularda, aktif fibroblast ve/veya histiyositler tarafından oluşturulan stromal reaksiyon nedeniyle, tomurcuklanmalar tek başına Hematoksilen-Eozin (H&E) ile tespit edilememektedir. Ayrıca, belirgin inflamasyon tümör tomurcuklanmasını gizleyebilir (Mitrovic 2012). Bu yüzden, özellikle bu gibi durumlarda daha önceki çalışmalarda olduğu gibi, tümör tomurcuklanması immunhistokimyasal pansitokeratin kullanarak daha doğru

bir şekilde deęerlendirilebilir (Prall 2005, Shinto 2005, Losi 2006, Shinto 2006, Kazama 2006, Ohtsuki 2008, Suzuki 2009).



**Şekil 2.12 Normal epidermiste PanCK boyanması (100x)**

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik kurulunun 11.12.2019 tarih 2019/2213 sayılı kararıyla Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2013-2018 yılları arasındaki skuamöz hücreli karsinom tanısı alan alt dudak wedge rezeksiyon materyalleri hastanenin bilgi işlem sisteminden tarandı. Olguların parafin blokları, lamları arşivden bulundu. Toplam 43 adet olgu saptandı. 13 olgu mikroinvaziv skuamöz hücreli karsinom tanısı aldığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 30 olgunun lamları ve Meram Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi kliniğindeki dosyaları incelendi.

#### 3.1 Histolojik Değerlendirme

Seçilen olgulara ait %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanmış parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar yeniden değerlendirildi. Tüm lamlar iki gözlemci tarafından Olympus BX41 markalı mikroskopta değerlendirildi. İnvazyon derinliği, tümörün farklılaşma derecesi (grade), lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı varlığı kaydedildi. Değerlendirilen prognostik parametreler literatür taraması sonucu belirlendi.

**Aşağıda belirtilen özelliklere göre histopatolojik prognostik kriterler detaylı bir şekilde değerlendirildi:**

- 1- Tümör çapı: Tümörün en büyük çapı alınarak  $\leq 2\text{cm}$  ,  $> 2\text{ cm}$  ve  $\leq 4\text{ cm}$  ,  $>4\text{ cm}$  olarak 3 gruba ayrıldı.
- 2- İnvazyon derinliği: Tümörün yüzey epitelinden en derin invazyon gösterdiği alan arasındaki mesafe  $\leq 5\text{ mm}$  ,  $>5\text{ mm}$  ve  $\leq 10\text{ mm}$  ,  $> 10\text{ mm}$  olarak kategorize edildi.
- 3- Tümörün farklılaşma derecesi (grade): Tümör iyi (grade 1), orta (grade 2) ve kötü (grade 3) diferansiye olarak gruplandırılmıştır.
- 4- Lenfovasküler invazyon: Damar lümeninde tümör hücresi olup olmadığı kaydedildi.
- 5- Perinöral invazyon: Tümör hücrelerinin nöral invazyon gösterip göstermediği değerlendirildi.
- 6- Lenf nodu metastazı: Lenf nodu diseksiyonu yapılan olgulardaki metastatik lenf nodu varlığı değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgular için yaş, cinsiyet ve tümör çapına ait bilgiler daha önce patoloji raporlarında belirtilen bilgilerden elde edildi. Lokal rekürrens veya nüks bilgileri için klinik takipleri incelendi.

### 3.2 İmmunhistokimyasal değerlendirme

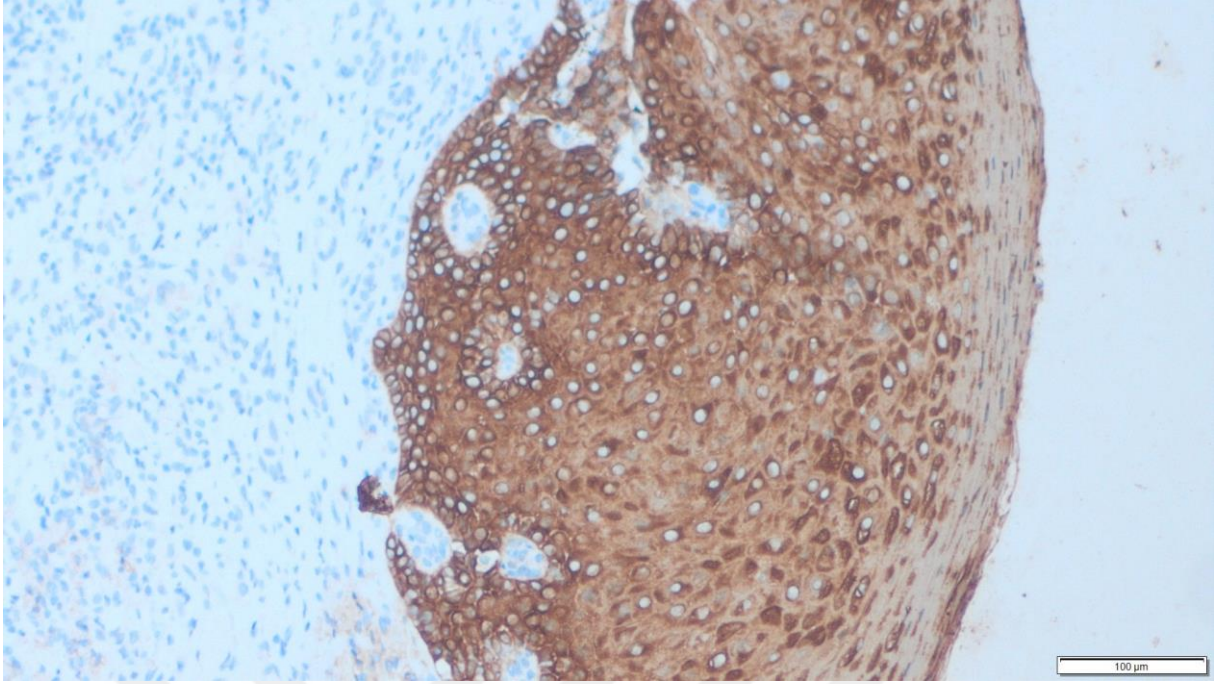
Seçilen tümörlü bloklardan immünohistokimyasal analiz için özel Poli-L-Lizin’li lamlara kesitler alınmış olup PanCK (Mouse antiCytokeratin Clone AE1/AE3, LOT 51024681, South San Francisco, CA, USA) antikoru kullanılmıştır. Bu lamlarda boyama işlemi Ventana otomatik boyama cihazında (Ventana Medical Systems-Roche USA) parafin deparafinizasyonu sonrasında streptavidin biotin peroksidaz yöntemi ile primer antikor olarak Ventana DAB Kit kullanılarak yapılmıştır. Antijen açığa çıkarma süresi 36 dakika, antikor inkübasyon süresi 24 dakika olarak düzenlenmiştir. Hazır olan lamlar Olympus BX41 marka ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Tümör hücrelerinde sitoplazmik reaktivite pozitif boyanma olarak değerlendirildi.

### 3.3 Tümör tomurcuklanmasının değerlendirilmesi

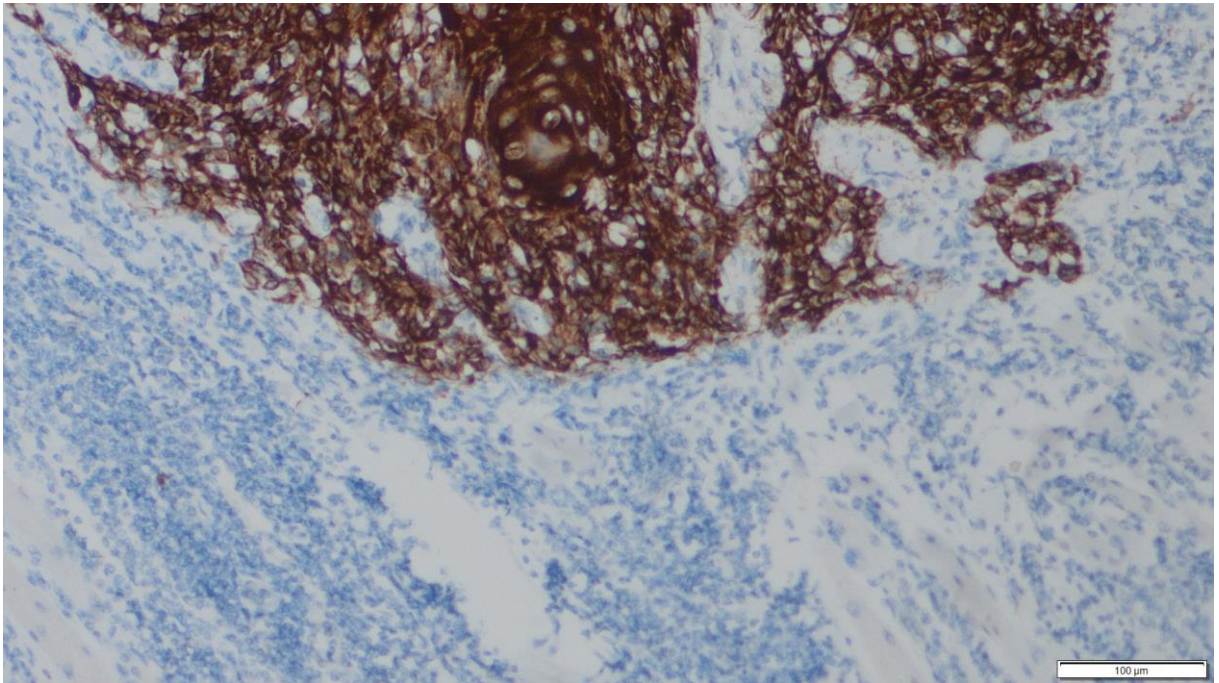
Tümör tomurcuklanması değerlendirilmesinde H&E ile boyanmış preparatların yanısıra, PanCK ile immünohistokimyasal boyama da değerlendirilerek TT açısından daha güvenilir bir sonuç sağlandı. PanCK için sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi. PanCK ile tüm tümöral ve epitelyal hücreler pozitif reaksiyon vermektedir. Tomurcuklanma varlığı ve sayısı büyük büyütmede ışık mikroskopisi kullanılarak değerlendirildi (Olympus BX41 marka mikroskop x 40). Büyük tümör adalarından dallanarak, komsu parankime doğru tomurcuklanan ve 5 hücreden az tümör hücresi içeren tümör adaları tümör tomurcuklanması olarak değerlendirildi ve en çok tomurcuklanma aktivitesi olan alanlar sayılarak 1 büyük büyütme alanındaki toplam tümör tomurcuklanma sayısı belirlendi. Bu değerlendirme için farklı sınıflandırma şekilleri olmasına rağmen, baş boyun kanserlerinde yaygın Wang ve ark.’ları tarafından tanımlanan TT sınıflandırması kullanıldı (Wang 2011, Luo 2012, Marangon 2013, Almangush 2014).

-Düşük riskli grup; 5’den az TT

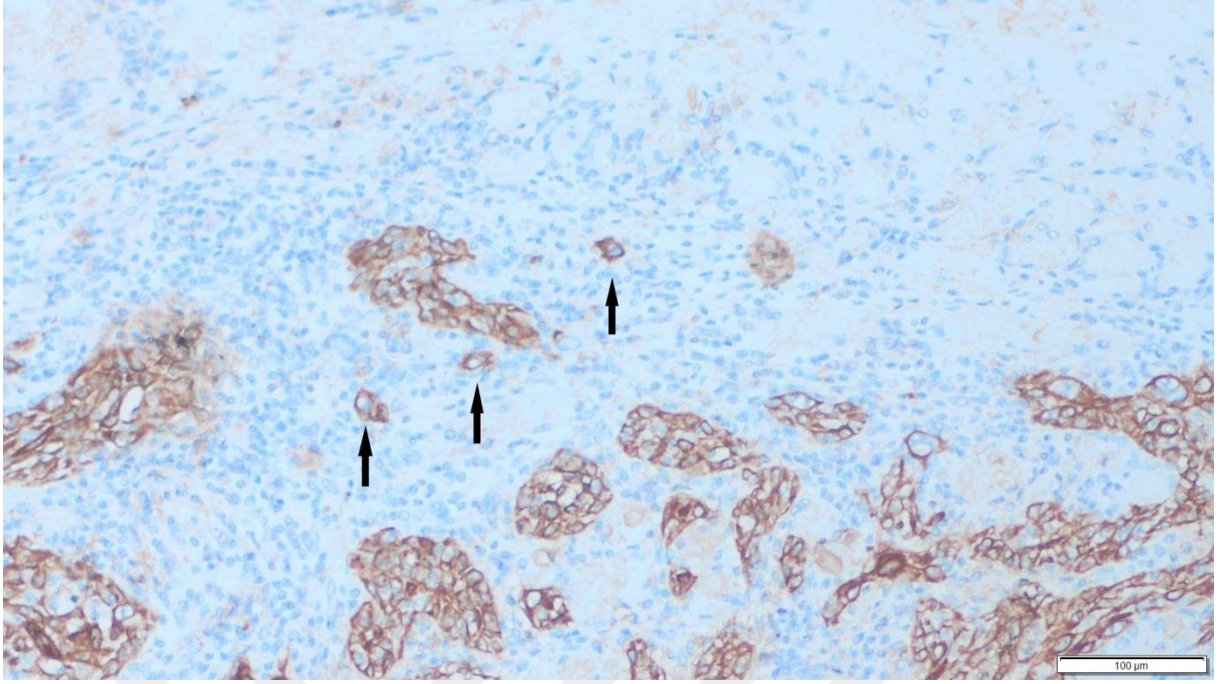
-Yüksek riskli grup; 5 ya da daha fazla TT



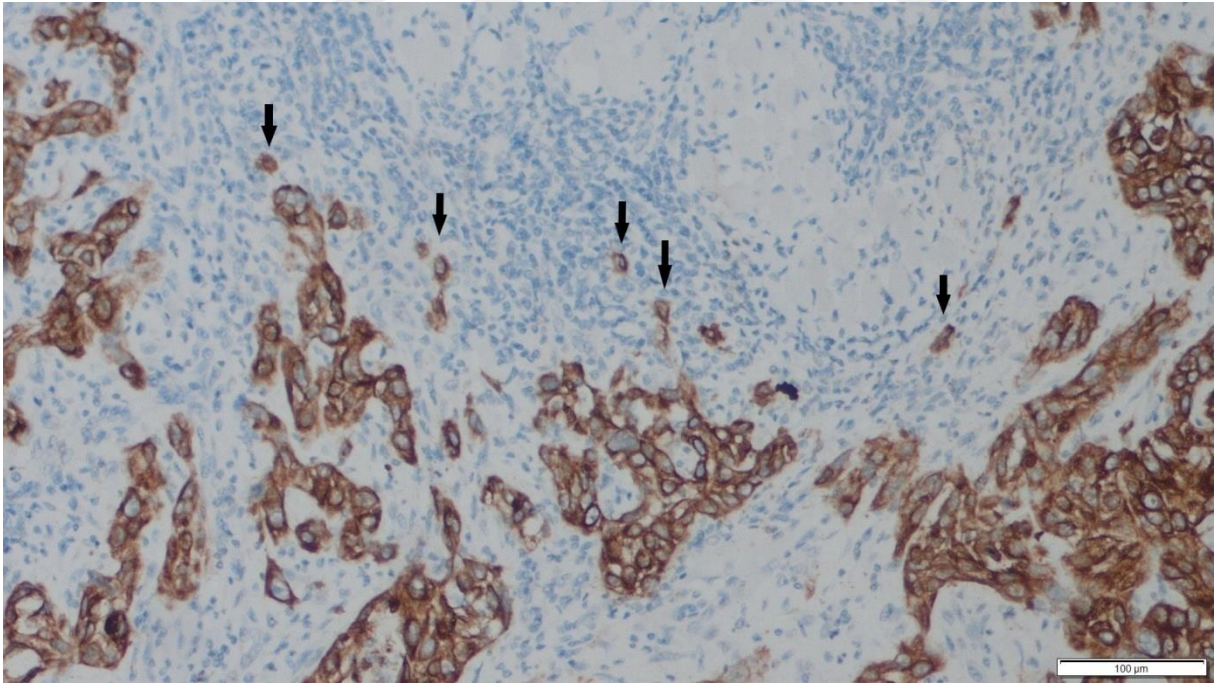
**Şekil 3.1 Pansitokeratin ile normal skuamoz epitelde sitoplazmik boyanma (100x)**



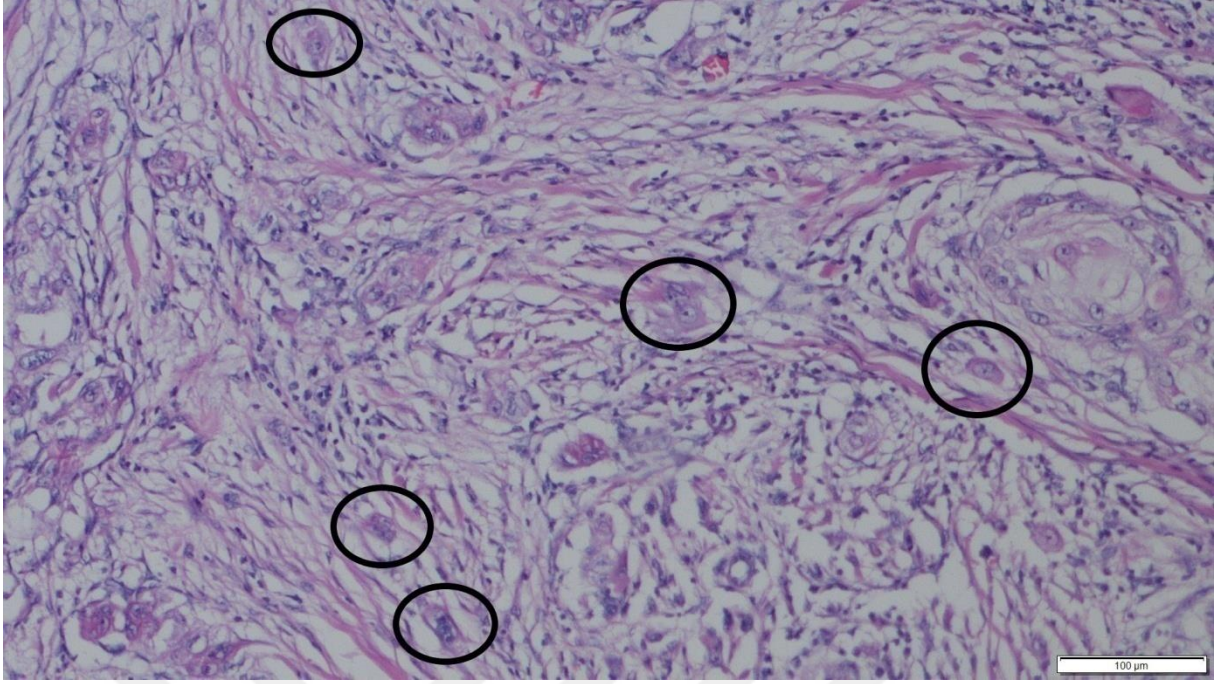
**Şekil 3.2 Skuamoz hücreli karsinomda pansitokeratin ile tümör tomurcuklanması yok, düşük riskli grup (100x)**



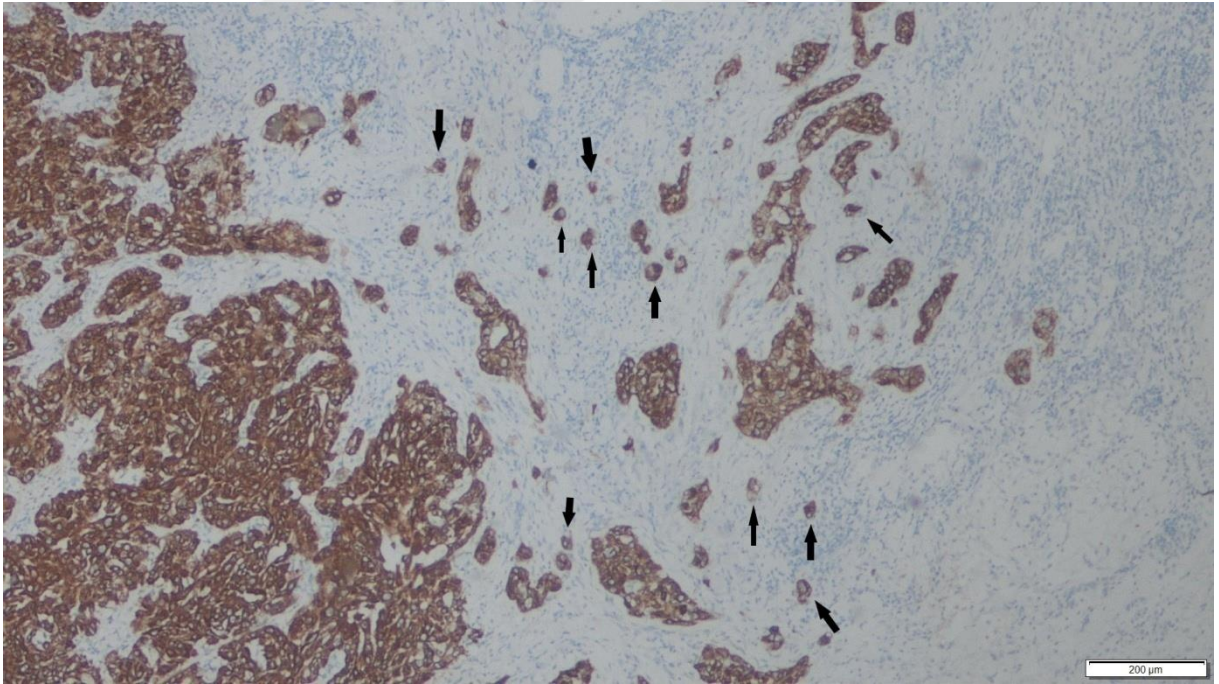
**Şekil 3.3** Skuamoz hücreli karsinomda pansitokeratin ile TT düşük riskli grup (siyah ok tümör tomurcuklanması) (100x)



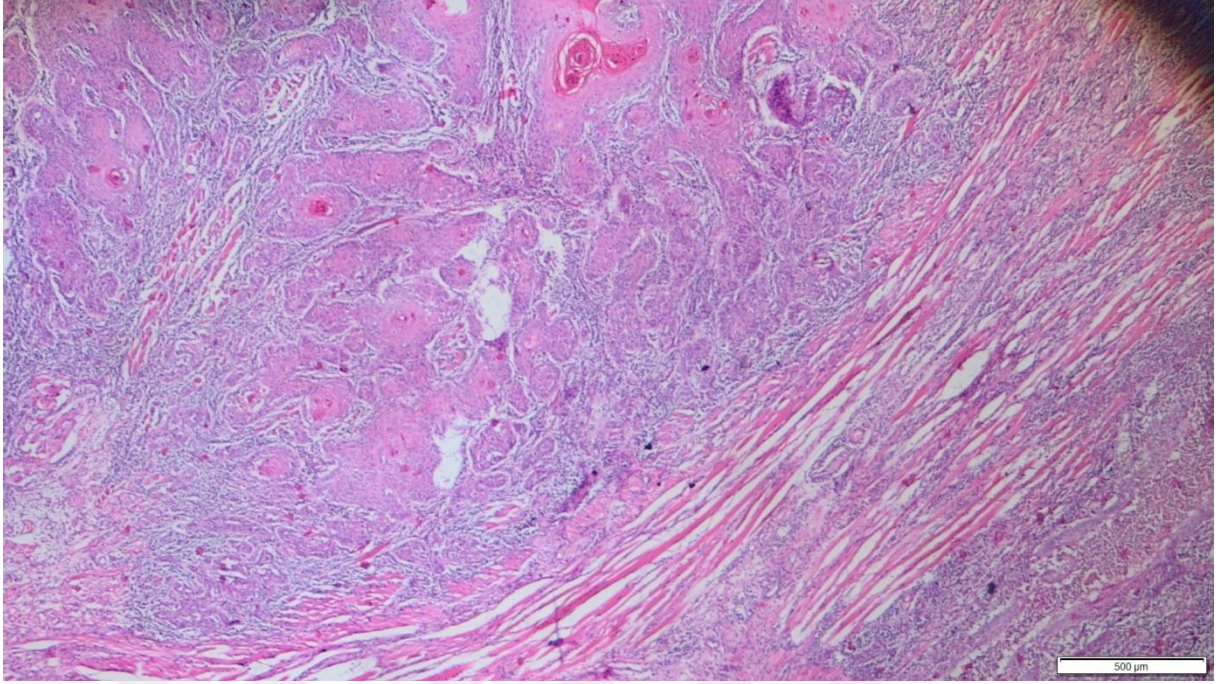
**Şekil 3.4** Skuamoz hücreli karsinomda pansitokeratin ile TT yüksek riskli grup (siyah ok tümör tomurcuklanması) (100x)



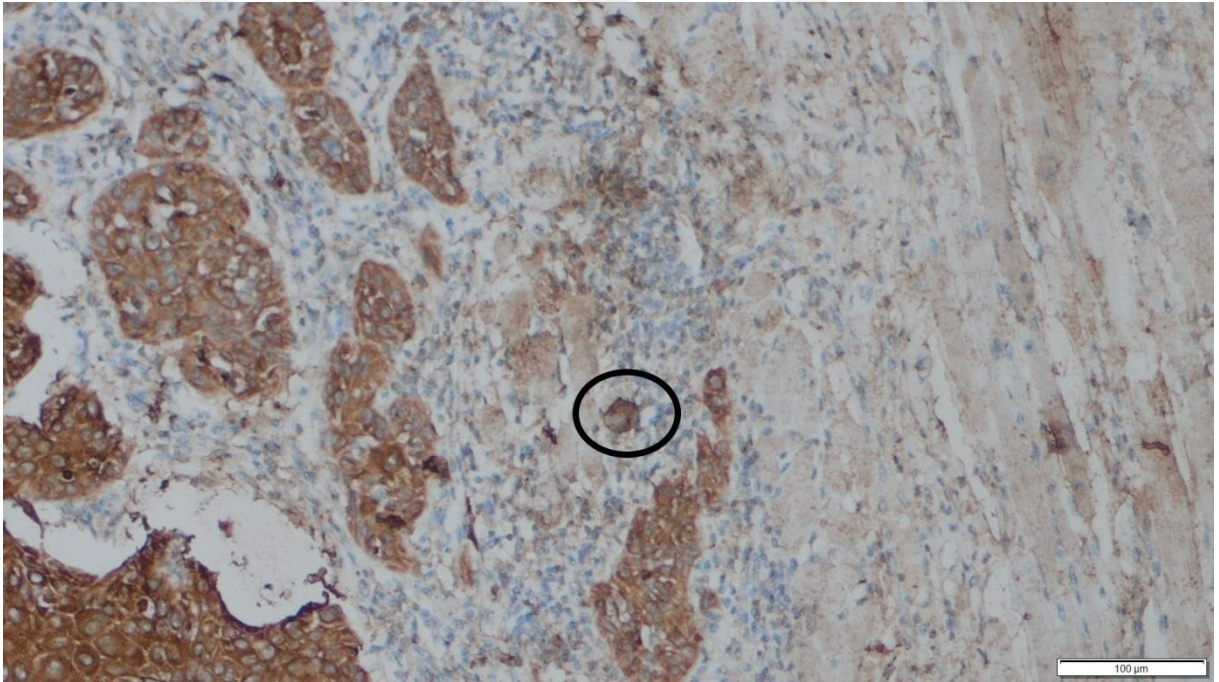
Şekil 3.5 SHK, tümör tomucuklanması yüksek riskli grup (siyah daire: tümör tomurcuklanmaları) (H&E, 100x)



Şekil 3.6 Yukarıdaki (Şekil 3.5) vakanın pansitokeratin boyanması (siyah ok tümör tomurcuklanması) (40x)



Şekil 3.7 İyi diferansiye SHK (H&E, 20x)



Şekil 3.8 Yukarıdaki (Şekil 3.7) vakanın pansitokeratin boyanması, tümör tomurcuklanması düşük riskli grup (siyah daire: tümör tomurcuklanması) (100x)

### 3.4 İstatistiksel analiz

Araştırma dahil edilen vakaların demografik ve klinik özelliklerinin istatistiksel değerlendirilmesinde ortalama, standart sapma, yüzde gibi betimleyici yöntemler kullanıldı. TT'si düşük ve yüksek riskli gruplar arasında oransal verilerin karşılaştırılmasında Fisher Kesin Ki-Kare testi ve Ki-Kare testi kullanıldı. TT'si düşük ve yüksek olan vakalar arasında yaş, tümör derinliği ve tümör boyutu ortalamalarını karşılaştırmak amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı. Verilerin analiz edilmesinde IBM SPSS 22.0 programından yararlanıldı. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Vakaların genel verileri Tablo 4.14' te belirtildi (sayfa 38). Araştırmada değerlendirilen katılımcıların yaş ortalaması  $63,77 \pm 19,99$  idi. Vakaların 20'si (%66,7) erkek, 10' u (%33,3) kadın idi. Araştırmada TT'ye göre yapılan değerlendirmede 14 (%46,7) vakanın düşük, 16 (%53,3) vakanın yüksek TT'ye sahip olduğu tespit edildi (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1 Tüm katılımcıların TT durumları**

TT Düşük-Yüksek		
Düşük	14	46,7
Yüksek	16	53,3
Total	30	100,0

TT düşük olan katılımcıların 10'u (%71,4) erkek, 4'ü (%28,6) kadın; TT yüksek olan vakaların 10'u (%62,5) erkek, 6'sı (%37,5) kadındı. TT'si düşük ve yüksek olan iki grup arasında yapılan karşılaştırmaya göre cinsiyet oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ( $X^2=0,27$ ,  $p=0,605$ ) görüldü (Tablo 4.2).

		TT düşük	TT yüksek	Toplam	X <sup>2</sup>	p
		n (%)	n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Erkek	10 (71,4)	10 (62,5)	20 (66,7)	0,27	0,605
	Kadın	4 (28,6)	6 (37,5)	10 (33,3)		

**Tablo 4.2 TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında cinsiyet oranlarının karşılaştırılması**

TT düşük olan vakaların tamamı (n:14, %100) grade 1; TT yüksek olan vakaların 2'si (%12,5) grade 1, 9'u (%56,3) grade 2 ve 5'i (%16,7) grade 3 idi. TT'si düşük ve yüksek olan vakalar arasında yapılan karşılaştırmada grade oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu ( $X^2=23,94$ ,  $p<0,001$ ) bulundu (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3 TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında Grade oranlarının karşılaştırılması**

		TT düşük	TT yüksek	Toplam	X2	p
		n (%)	n (%)	n (%)		
Grade	1	14 (100,0)	2 (12,5)	16 (53,3)	23,94	<0,001*
	2	0 (0,0)	9 (56,3)	9 (30,0)		
	3	0 (0,0)	5 (31,3)	5 (16,7)		

\*Fisher Kesin Ki-Kare Testi sonucu

TT düşük olan grupta vakaların tamamında (n:14, %100,0) LVI'nin negatif, TT yüksek olan gruptaki vakaların tamamında (n:16, %100,0) LVI'nin negatif olduğu değerlendirildi. TT düşük olan grupta vakaların tamamında (n:14, %100,0) PNI'nin negatif, TT yüksek olan grupta ise 6 (%37,5) vakada PNI'nin pozitif olduğu değerlendirildi. Buna ek olarak TT düşük olan ve yüksek olan gruplar arasında yapılan karşılaştırmaya göre PNI pozitif ve negatif olma oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu ( $X^2=6,56$ ,  $p=0,019$ ) bulundu (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4 TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında LVI ve PNI oranlarının karşılaştırılması**

		TT düşük	TT yüksek	Toplam	X2	p
		n (%)	n (%)	n (%)		
LVI	NEGATİF	14 (100,0)	16 (100,0)	30 (100,0)	AAD	
	POZİTİF	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
PNI	NEGATİF	14 (100,0)	10 (62,5)	24 (80,0)	6,56	0,019*
	POZİTİF	0 (0,0)	6 (37,5)	6 (20,0)		

AAD=Analiz Anlamlı Değil, \*Fisher Kesin Ki-Kare Testi sonucu

TT'si düşük olan vakaların 5'inin (%35,7) Evre 1, 8'inin (57,2) Evre 2 ve 1'inin Evre 4 (%7,1) olduğu; TT'si yüksek olan vakaların 7'sinin (%43,8) Evre 1, 5'inin (%31,2) Evre 2, 3'ünün (%18,8) Evre 3 ve 1'inin (%6,2) Evre 4 olduğu bulundu. TT'si düşük ve yüksek grup arasında yapılan karşılaştırmada evre oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ( $X^2=3,75$ ,  $p=0,319$ ) bulundu (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5 TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında evre oranlarının karşılaştırılması**

		TT düşük	TT yüksek	X2	p
		n (%)	n (%)		
EVRE	1	5 (35,7)	7 (43,8)	3,75*	0,319
	2	8 (57,2)	5 (31,2)		
	3	0 (0,0)	3 (18,8)		
	4	1 (7,1)	1 (6,2)		
	Toplam	14 (46,3)	16 (53,3)		

\*Fisher Kesin Ki-Kare Testi sonucu

Vakalardan sadece 7' sinin lenf nodu diseksiyonu mevcuttu. Bu vakaların 4'ünün (%28,6) TT'si düşük, 3'ünün TT'si yüksek olarak değerlendirildi. 7 vakanın hiçbirinde lenf nodu metastazı saptanmadı. TT'si düşük ve yüksek olan vakalar arasında yapılan karşılaştırmaya göre lenf nodu oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ( $X^2=0,40$ ,  $p=0,526$ ) bulundu (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6 TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında Lenf nodu oranlarının karşılaştırılması**

		TT düşük	TT yüksek	Toplam	X2	p
		n (%)	n (%)	n (%)		
Lenf nodu	NEGATİF	4 (28,6)	3 (18,8)	7 (23,3)	0,40	0,526
	YOK	10 (71,4)	13 (81,3)	23 (76,7)		

TT'si düşük olan vakaların 13'ünün (%92,7) nüksünün negatif, 1'inin (%7,1) pozitif olduğu; TT'si yüksek olan vakaların 12'sinin (%75,0) nüksünün negatif, 4'ünün (%25,0) pozitif olduğu değerlendirildi. TT'si düşük ve yüksek olan vakalar arasında yapılan karşılaştırmaya göre nüks oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ( $X^2=1,71$ ,  $p=0,336$ ) bulundu (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7 TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında Nüks oranlarının karşılaştırılması**

		TT düşük	TT yüksek	Toplam	X <sup>2</sup>	p
		n (%)	n (%)	n (%)		
Nüks	NEGATİF	13 (92,7)	12 (75,0)	25 (83,3)	1,71	0,336*
	POZİTİF	1 (7,1)	4 (25,0)	5 (16,7)		

\*Fisher Kesin Ki-Kare Testi sonucu

TT'si düşük vakaların yaş ortalaması  $62,79 \pm 22,45$ , TT'si yüksek olan vakaların yaş ortalaması  $64,63 \pm 18,27$  olup iki grup arasında yapılan karşılaştırmada yaş ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ( $Z=0,00$ ,  $p=0,999$ ) bulundu (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8 TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında yaş ortalamalarının karşılaştırılması**

		n	Ort yaş, $\pm$ Ss.	Z	p
YAŞ	TT düşük	14	$62,79 \pm 22,45$	0,00	0,999
	TT yüksek	16	$64,63 \pm 18,27$		

TT'si düşük vakaların tümör çapı ortalamasının  $1,65 \pm 0,93$ , TT'si yüksek olan vakaların tümör çapı ortalamasının  $2,19 \pm 1,28$  olduğu ve iki grup arasında yapılan karşılaştırmaya göre tümör çapı ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ( $Z=-1,10$ ,  $p=0,270$ ) bulundu (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9 TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında tümör çapı ortalamalarının karşılaştırılması**

		n	Ort ±Ss.	Z	p
Tümör çapı	TT düşük	14	1,65±0,93	-1,10	0,270
	TT yüksek	16	2,19±1,28		

Vakaların tümör çap ölçümleri 2 cm ve altı, 2 cm' den büyük 4 cm' den küçük, 4 cm' den büyük olarak gruplandırıldığında; TT'si düşük olan katılımcıların 12'sinin (%85,8) tümör çapının 2 cm ve altında olduğu, 1'inin (%7,1) 2 cm üstü ve 4cm dahil aralığında yer aldığı ve 1'inin (%7,1) 4 cm üzerinde bulunduğu; TT'si yüksek olan katılımcıların 8'inin (%50,0) tümör çapının 2 cm ve altında olduğu, 7'sinin (%43,8) 2 cm üstü ve 4 cm dahil aralığında yer aldığı ve 1'inin (%6,2) 4 cm üzerinde bulunduğu değerlendirildi. TT'si düşük ve yüksek olan kişiler arasında tümör çapı oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı ( $X^2=5,30$ ,  $p=0,047$ ) olduğu bulundu (Tablo 4.10). Verilere göre tümör çapı 2cm' den büyük olan vakaların çoğunluğunun (%72,72) yüksek TT içerdikleri saptandı.

**Tablo 4.10 TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında tümör çapı oranlarının karşılaştırılması**

		TT düşük	TT yüksek	Total	X2	p
		n (%)	n (%)			
Tümör çapı	≤2cm	12 (85,8)	8 (50,0)	20 (66,7)	5,30	0,047
	>2 cm ve ≤4cm	1 (7,1)	7 (43,8)	8 (26,7)		
	>4cm	1 (7,1)	1 (6,2)	2 (6,6)		

TT'si düşük vakaların tümör derinliği ortalamasının  $0,79±0,37$ , TT'si yüksek olan vakaların tümör derinliği ortalamasının  $0,89±0,53$  olduğu ve iki grup arasında yapılan karşılaştırmaya göre tümör derinliği ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı ( $Z=-0,11$ ,  $p=0,915$ ) bulundu (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11 TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında tümör derinliği ortalamalarının karşılaştırılması**

		n	Ort ±Ss.	Z	p
Tümör derinliği	TT düşük	14	0,79±0,37	-0,11	0,915
	TT yüksek	16	0,89±0,53		

Vakalar tümör derinliği 0,5cm ve altında, >0,5cm ve ≤1cm 0,5 cm üstü, 1cm üstü olarak gruplandırıldığında; TT'si düşük olan katılımcıların 4'ünün (%28,6) tümör derinliğinin 0,5 cm ve altında olduğu, 7'sinin (%50,0) 0,5 cm üstü ve 1 cm dahil aralığında yer aldığı ve 3'ünün (%21,4) 1 cm üzerinde bulunduğu; TT'si yüksek olan katılımcıların 6'sının (%37,5) tümör derinliğinin 0,5 cm ve altında olduğu, 6'sının (%37,5) 0,5cm üstü ve 1 cm dahil aralığında yer aldığı, 4'ünün (%25,0) 1 cm üzerinde bulunduğu değerlendirildi. TT'si düşük ve yüksek olan kişiler arasında tümör derinliği oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı ( $X^2=0,58$ ,  $p=0,896$ ) olmadığı bulundu (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12 TT düşük ve yüksek olan hastalar arasında tümör derinliği oranlarının karşılaştırılması**

		TT düşük	TT yüksek	Total	X2	p
		n (%)	n (%)			
Derinlik	≤0,5cm	4 (28,6)	6 (37,5)	10 (33,3)	0,58	0,896
	>0,5cm ve ≤1cm	7 (50,0)	6 (37,5)	13 (43,3)		
	>1cm	3 (21,4)	4 (25,0)	7 (23,3)		

Araştırmada değerlendirilen tüm katılımcıların yaş ortalamasının  $63,77±19,99$  (medyan=71, minimum=13, maksimum=87) olduğu değerlendirildi. Buna ek olarak tüm katılımcıların tümör çap ortalamasının  $1,94±1,14$  (medyan=1,50, minimum=0,70,

maksimum=5,00) olduğu bulundu. Araştırmada değerlendirilen vakaların tümör derinliği ortalamasının  $0,84 \pm 0,46$  (medyan=0,60, minimum=0,50, maksimum=2,00) olduğu değerlendirildi. Buna ek olarak vakaların TT ortalamasının  $5,17 \pm 4,52$  (medyan=6,00, minimum=0,00, maksimum=15,00) olduğu bulundu (Tablo 3.11).

**Tablo 4.13 Tüm katılımcıların yaş, tümör çapı, tümör derinliği ve TT değerleri**

	Ort.±Ss.	Medyan	Minimum	Maximum
YAŞ	$63,77 \pm 19,99$	71,00	13	87
Tümör çapı	$1,94 \pm 1,14$	1,50	0,70	5,00
Tümör derinliği	$0,84 \pm 0,46$	0,60	0,50	2,00
TT	$5,17 \pm 4,52$	6,00	0,00	15,00

Ort.=Ortalama, Ss.=Standart Sapma

**Tablo 4.14 Vakaların demografik özellikleri**

BIYOPSİ NO	CİNSİYET	YAŞ	TÜMÖR ÇAPI	TÜMÖR DERİNLİĞİ	GRADE	LVİ*	PNİ	TT	EVRE	LENF NODU	NÜKS
17451	K	76	4 CM	1,2 CM	1	NEGATİF	POZİTİF	6	4	YOK	POZİTİF
18261	K	71	1,6CM	0,5 CM	2	NEGATİF	NEGATİF	6	1	YOK	NEGATİF
7127	E	74	0,9 CM	0,5 CM	2	NEGATİF	NEGATİF	7	1	YOK	NEGATİF
13145	E	48	2,4CM	0,7 CM	2	NEGATİF	NEGATİF	9	2	NEGATİF	NEGATİF
19123	E	77	1,5 CM	1 CM	1	NEGATİF	NEGATİF	1	2	YOK	NEGATİF
9031	K	67	1,3CM	0,5 CM	1	NEGATİF	NEGATİF	3	1	YOK	NEGATİF
8208	E	84	3,6 CM	1 CM	2	NEGATİF	POZİTİF	10	2	YOK	POZİTİF
1253	E	39	2,2 CM	0,6 CM	2	NEGATİF	POZİTİF	12	2	YOK	NEGATİF
2276	E	55	5 CM	1 CM	2	NEGATİF	POZİTİF	6	3	YOK	NEGATİF
4915	K	71	1,5 CM	0,5 CM	3	NEGATİF	NEGATİF	15	1	YOK	NEGATİF
12927	E	42	0,8 CM	0,5 CM	3	NEGATİF	NEGATİF	6	1	YOK	NEGATİF
17095	E	67	2,1 CM	0,5 CM	2	NEGATİF	NEGATİF	6	2	NEGATİF	NEGATİF
15470	E	54	1,2 CM	0,5 CM	1	NEGATİF	NEGATİF	4	1	YOK	NEGATİF
15334	K	83	3,3 CM	2 CM	2	NEGATİF	NEGATİF	11	3	YOK	POZİTİF
9046	K	79	1,8 CM	0,6 CM	3	NEGATİF	NEGATİF	7	1	YOK	NEGATİF
14868	K	72	3 CM	2 CM	2	NEGATİF	POZİTİF	10	3	NEGATİF	NEGATİF
2698	E	84	3 CM	0,6 CM	1	NEGATİF	NEGATİF	0	2	NEGATİF	NEGATİF
6672	E	75	1,4 CM	0,6 CM	1	NEGATİF	NEGATİF	0	1	NEGATİF	NEGATİF
6837	K	87	4,3 CM	1,4 CM	1	NEGATİF	NEGATİF	3	4	YOK	NEGATİF
7884	E	64	0,9 CM	0,5 CM	3	NEGATİF	NEGATİF	6	1	YOK	POZİTİF
10098	E	23	0,7 CM	0,6 CM	1	NEGATİF	POZİTİF	6	1	YOK	NEGATİF
12383	E	63	1 CM	0,7 CM	1	NEGATİF	NEGATİF	1	2	YOK	NEGATİF
15075	E	26	1 CM	0,5 CM	1	NEGATİF	NEGATİF	0	1	YOK	NEGATİF
8989	E	76	1,5 CM	0,5 CM	1	NEGATİF	NEGATİF	1	1	YOK	NEGATİF
2527	E	37	1,2 CM	0,6 CM	1	NEGATİF	NEGATİF	0	2	NEGATİF	NEGATİF
8021	K	67	0,8 CM	0,6 CM	1	NEGATİF	NEGATİF	0	2	YOK	NEGATİF
4333	K	78	1,6 CM	0,6 CM	1	NEGATİF	NEGATİF	3	2	YOK	NEGATİF
4373	E	13	2 CM	1,5 CM	1	NEGATİF	NEGATİF	1	2	YOK	POZİTİF
6365	E	86	1,2 CM	1,5 CM	3	NEGATİF	NEGATİF	15	2	YOK	NEGATİF
6672	E	75	1,4 CM	1,4CM	1	NEGATİF	NEGATİF	0	2	NEGATİF	NEGATİF

\*LVİ: Lenfovasküler invazyon

## 5. TARTIŞMA

Dudak kanserleri, oral kavite kanserlerinin yaklaşık %25-30 unu oluşturur. Larinks kanserlerinden sonra baş-boyun bölgesinde en sık görülen ikinci kanserdir. Alt dudak, oral kavitenin skuamöz hücreli karsinomunun en sık gözleendiği yerdir (Horta 2007).

Dudak kanseri genelde erkeklerde, hayatın 6. ya da 7. dekadında ve açık tenli insanlarda görülmektedir. Zitsch ve ark. geniş çapta yaptığı bir araştırmaya göre dudak kanseri görülme konusunda erkek/kadın oranı 6/1 olarak bulunmuştur (Zitsch 1993). Birçok yazar erkeklerde sık görüldüğü konusunda hem fikirdir, ancak erkek/kadın oranları çalışmalarda 5.7: 1 veya 11:1 gibi farklıdır (Esclamado 1993, De Visscher 1998). Çalışmamızda yaş ortalaması 63,77±19,99 olarak hesaplanmış olup bu sonuç literatür ile uyumlu bulundu. Vakaların 20'si (%66,7) erkek, 10' u(%33,3) kadınlardan oluşmaktaydı. Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı 2 olarak bulundu. Literatüre göre oranın daha az belirlenmesi coğrafik, iklimsel, sosyal ve kültürel farklılıklar ile açıklanabilir.

İlk olarak Imai ve ark. tarafından ‘çimlenme’ olarak adlandırılan TT; neoplazinin infiltrasyon sınırında görülen histopatolojik bir özelliktir (Ohike 2010). TT'nin çeşitli tümörler için prognostik faktör olduğu ya da prognostik faktörleri etkileyen bir parametre olduğu bildirilmiştir. TT kolorektal kanserde bağımsız bir olumsuz prognostik faktördür (Lugli 2012, De Smedt 2016, Rogers 2016). Aynı zamanda daha yüksek bir TNM evresi, yüksek tümör derecesi, lenfovasküler invazyon varlığı ve sonuç olarak lenf nodu ve uzak metastazlarla ilişkilidir (Mitrovic 2012, Lugli 2012).

Günümüzde bu histopatolojik bulgu, kolorektal kanserdeki prognostik etkisi ortaya konduktan sonra, mide karsinomları, özefagus karsinomu, anal karsinom, pankreatik karsinom, akciğer karsinomu, ampullar bölge karsinomu, baş boyun bölgesi (larinks, dil, oral kavite) karsinomlarında da çalışılmaya başlanmıştır (Moriya 2001, Roh 2004, Nilsson 2005, Koike 2008).

Satoh ve ark. yaptıkları çalışmada kolorektal kanserlerde TT skorunun yüksek olması, klinikopatolojik özellikleri etkileyerek tümörün daha saldırgan bir seyir izlemesine neden olduğunu belirtmişlerdir (Satoh 2014). Yine başka bir çalışmada erken evre dil kanserlerinde TT' nin prognostik bir gösterge olduğunu iddia etmişlerdir (Almangush 2015).

Larinks kanserlerinde ve gingivabukkal alan kanserlerinde de TT'nin prognozla doğrudan ya da dolaylı yoldan ilişkisi saptanmıştır (Sarioğlu 2010, Manjula 2015 ). 2010 yılında Sarioğlu ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada larinks SHK'de tümör tomurcuklanması değerlendirilmiş ve belirgin TT varlığının, azalmış genel sağkalım, metastatik hastalıksız sağkalım ve lokal hastalıksız sağkalımla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Sarioğlu 2010).

Ekmekçi ve arkadaşlarının 2019 yılında 81 larinks SHK' de yaptığı çalışmada tümör tomurcuklanması ile lenf nodu metastazi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon arasındaki anlamlı koralesyonun laringeal SHK'de tümör tomurcuklanmasının prognostik değerini desteklediğini bildirmişlerdir (Ekmekci 2019).

Wang ve arkadaşları da 230 dil SHK' de yaptıkları çalışmada TT' nin tümör boyutu, histolojik derece, klinik evre, lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışma dil SHK' unda TT' nin olumsuz bir prognostik faktör olabileceğini göstermiştir (Wang 2011).

Kadota ve arkadaşları 2017 yılında akciğer SHK'da TT ve nükleer boyutun birlikte değerlendirilerek bir gradeleme sistemi kullanılabilirliğini ve bu gradeleme'nin prognostik anlamı olduğunu öne sürmüşlerdir (Kadota 2017).

TT, akciğer adenokarsinomlarında da çalışılmıştır. Yamaguchi ve arkadaşlarının akciğer adenokarsinomunda yaptığı çalışmada, TT ile lenf nodu metastazı, patolojik evre, vasküler invazyon, lenfatik invazyon ve plevral invazyon arasında anlamlı prognostik ilişki saptanmıştır (Yamaguchi 2010)

Koike ve arkadaşları özofagus SHK'de TT'nin prognostik önemini öne sürmüş ve TT ile lenf nodu metastazı, vasküler invazyon ve tümör derinliği arasında bir korelasyon göstermiştir (Koike 2008).

Almangush ve arkadaşları baş ve boyun bölgesinin SHK'sinde tümör tomurcuğu üzerinde çalışılan ve yayınlanan makaleler için PubMed, Scopus ve Web of Science veritabanlarını inceleyerek derleme yapmışlardır. Bu raporların bulguları, hasta prognozu ile güçlü bir korelasyonun yanı sıra TT ile tümör ilerlemesi arasında güçlü bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. TT'nin günlük uygulama sırasında patoloji raporlarına dahil edilmesinden önce skorlama yönteminin standartlaştırılmasının ve risk sınıflandırmasının belirlenmesinin gerekli olduğu sonucuna varmışlardır. (Almangush 2014).

Dudak kanserli hastalardan %5-10'unda tanı sırasında lenf nodu metastazı mevcuttur (Leemans 1994, Eroglu 2005). Lenf nodu metastazı genel olarak tümör prognozu üzerine en etkili faktör olarak kabul edilmektedir. Oral kavite tümörlerinde lenf nodu metastazı olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım %65 iken, lenf nodu metastazı varlığında %20'ye düştüğü bildirilmiştir (Hibbert 1983).

Çalışmamız alt dudak skuamoz hücreli karsinomlarında TT' nin literatürde belirtilen prognostik faktörlerle ilişkisini inceleyen ilk araştırmadır.

Literatürde TT'nin incelendiği çalışmalarda TT derecelendirilmesinde farklı yöntemler kullanılmıştır (Satoh 2014) ve bu hususta ortak bir derecelendirme yöntemi de bulunmamaktadır.

Çalışmamızda baş boyun kanserlerinde Wang ve ark.'ları tarafından tanımlanan TT sınıflandırması kullanıldı Buna göre 5 ten az TT bulunan vakalar düşük riskli grup, 5 ve 5 ten fazla TT bulunanlar yüksek riskli grup olarak belirlendi. 30 vakanın dahil edildiği çalışmamızda yüksek riskli vakalar %53,3 (n:16), düşük riskli vakalar %46,7 (n:14) oranında gözlendi. Düşük riskli gruptaki 6 vakada tümör tomurcuğu hiç yoktu.

Vakaların TT ortalamasının  $5,17 \pm 4,52$  (medyan=6,00,minimum=0,00, maksimum=15,00) olduğu bulundu. Verilerimize göre yüksek riskli TT bulunan grupta PNI, histolojik grade ve tümör çapı istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu. Bu bulgular literatürdeki benzer çalışmalar (Koike 2008, Wang 2011) ile uyumludur.

Çalışmamızda vakaların sadece 7 tanesinde lenf nodu diseksiyonu mevcuttu. Bu vakaların hiçbirinde metastaz saptanmadı ve aynı şekilde vakaların hiçbirinde lenfovasküler invazyon mevcut değildi. TT yüksek grupta evre 3 ve 4 hastaların oranı TT düşük gruba göre sayısal olarak daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastaların ortalama takip süreleri 1 yıl olup bu süre içinde 5 vakada lokal rekürrens/ nüks saptandı. TT ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmasa da lokal rekürrens/ nüks bulunan 4 vakanın TT' si yüksekti. Evre ve nüks oranlarının TT yüksek grupta sayısal olarak fazla ancak istatistiksel olarak anlamsız olması vaka gruplarındaki düşük sayılar nedeniyle olabilir. Prospektif, çok vakalı ileriki geniş çalışma serilerinde daha uzun takip süreleri dikkate alındığında istatistiksel ilişkinin anlamlı çıkabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın zayıf yönleri; olgu sayımızın sınırlı olması, hastaların takip sürelerinin kısa olması, lenf nodu diseksiyonu olan vakaların sınırlı sayıda olması, TT derecelendirmesinde standardize edilmiş bir yöntemin olmaması olarak belirlenmiştir. Gelecekte daha geniş olgu serilerinde, uzun takip süreleri, detaylı klinikopatolojik verilerle yapılacak çalışmalar bu konuda literatüre daha çok katkıda bulunacaktır. Ayrıca TT'nin derecelendirilmesinde standart bir yöntemin belirlenmesine yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

Sonuç olarak çalışmamız dudak SHK' lerde TT' nin prognostik önemini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda bazı prognostik belirteçlerle TT arasında anlamlı korelasyon tespit edildi. Evre ve nüks açısından sayısal fark mevcut olmasına rağmen istatistiksel fark görülmedi. Bu durumun kısıtlı vaka sayısı nedeniyle olduğunu, ilerleyen çalışmalar sonucunda alt dudak SHK' lerinde de tıpkı kolorektal karsinomlarda olduğu gibi TT' nin rutinde kullanılan prognostik bir belirteç olabileceğini düşünüyoruz.

## 6. SONUÇLAR

- Vakaların cinsiyetlere göre dağılımında 30 adet vakanın 20'si ( %66,7) erkek, 10' u (%33,3) kadındı.
- Ortalama tanı yaşı  $63,77 \pm 19,99$  olarak tespit edildi. Yaş aralığı 13-87 idi.
- 30 vakanın 14 (%46,7) tanesinde düşük, 16 (%53,3) tanesinde yüksek TT vardı. Düşük riskli gruptaki 6 vakada tümör tomurcuğu hiç yoktu. Vakaların TT ortalamasının  $5,17 \pm 4,52$  (minimum=0,00, maksimum=15,00) olduğu bulundu.
- TT' si düşük ve yüksek olan kişiler arasında tümör çapı oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu bulundu ( $p=0,047$ ).
- TT düşük olan vakaların tamamı (n:14, %100) grade 1; TT yüksek olan vakaların 2' si (%12,5) grade 1, 9' u (%56,3) grade 2 ve 5' i (%31,3) grade 3 idi. TT' si düşük ve yüksek olan vakalar arasında yapılan karşılaştırmada grade oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu bulundu ( $p<0,001$ ).
- TT düşük olan gruptaki vakaların tamamında (n:14, %100) PNI' nin negatif, TT yüksek olan grupta 6 (%37,5) vakanın PNI' nin pozitif olduğu tespit edildi. Buna ek olarak TT düşük olan ve yüksek olan grup arasında yapılan karşılaştırmaya göre PNI' si pozitif ve negatif olma oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğu bulundu ( $p=0,019$ ).
- TT' si düşük olan vakaların 13'ünün (%92,7) nüksünün negatif, 1'inin (%7,1) pozitif olduğu; TT' si yüksek olan vakaların 12'sinin (%75,0) nüksünün negatif, 4'ünün (%25,0) pozitif olduğu saptandı. TT'si düşük ve yüksek olan vakalar arasında yapılan karşılaştırmaya göre nüks oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu ( $p=0,336$ ). Ancak nüks tespit edilen vakaların %80' inin yüksek riskli grupta bulunmasının gelecekteki çalışmalar için uyarıcı olabileceği düşünülmüştür.
- Tümör tomurcuklanması ile diğer prognostik faktörler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

## 7. KAYNAKÇA

- Almangush A, Salo T, Hagström J, Leivo I. Tumour budding in head and neck squamous cell carcinoma – A systematic review. *Histopathology*. 2014;65(5):587-94.
- Almangush A, Coletta RD, Bello IO, Bitu C, Keski-Säntti H, Mäkinen LK, Kauppila JH, Pukkila M, Hagström J, Laranne J, Tommola S, Soini Y, Kosma VM, Koivunen P, Kowalski LP, Nieminen P, Grénman R, Leivo I, Salo T. A simple novel prognostic model for early stage oral tongue cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Feb;44(2):143-50.
- Almangush, A, Pirinen, M., Heikkinen, I. et al. Tumour budding in oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2018: 118, 577–586
- Babington S1, Veness MJ, Cakir B, Gebiski VJ, Morgan GJ. Squamous cell carcinoma of the lip: is there a role for adjuvant radiotherapy in improving local control following incomplete or inadequate excision? *ANZ J Surg*. 2003 Aug;73(8):621-5.
- Baker SR. Malignant neoplasms of the oral cavity. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2nd ed. 1993: 1248-305.
- Barnes L, Verbin RS, Guggenheimer J. Cancer of the oral cavity and oropharynx In *Surgical Pathology of the Head and Neck*, Marcel Dekker 2 nd ed, 2001,p 369-415
- Brenn T, Mckee PH. Tumors of the surface epithelium In: Mckee PH, Calonje JE, Granter SR(eds) *Pathology of the Skin with Clinical Correlations*, Elsevier Mosby, 3rd ed. 2005;p 1153-1240.
- Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzschuh J, Horny HP. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer* 1997, 79: 915-919.
- 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, 166:375-381
- Calcaterra TC, Juillard GJF, Blackwell KE. Oral cavity and oropharynx In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE, editors. *Otolaryngology-head and neck surgery*. 2nd ed, St. Louis: Mosby Year Book, 1993; 1248-305
- Chi AC. Epithelial pathology-lip vermilion carcinoma. In: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE, (eds), *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3rd edn. Philadelphia: Saunders; 2009, 414-415.)
- Choi H.J, Park K.J, Shin J.S, Roh M.S, Kwon H.C, Lee H.S. Tumor budding as a prognostic marker in stage-III rectal carcinoma *Int. J. Colorectal Dis*. 22 (2007), pp. 863-868
- Day TA, Davis BK, Gillespie MB, et al. Oral cancer treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2003;4: 27-41.
- De Smedt L, Palmans S, Sagaert X. Tumour budding in colorectal cancer: what do we know and what can we do? *Virchows Arch*2016;468:397–408.

- De Visscher JG, Schaapveld M, Otter R, Visser O, van der Waal I. Epidemiology of cancer of the lip in The Netherlands. *Oral Oncol* 1998;34(5):421-6.
- Dorta RG, Landman G, Kowalski LP, Lauris JRP, Latorre MRDO, Oliveira DT. Tumor-associated tissue eosinophilia as a prognostic factor in oral squamous cell carcinomas. *Histopathology* 2002, 41: 152-157.
- Ekmekci S, Kucuk U, Kokkoz S, Cakir E, Gumussoy M, Tumor budding in laryngeal carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol.* 2019 Jan-Mar;62(1)7-10
- Engin K, Erişen L. Baş boyun kanserleri. *Nobel Kitabevi* 2003.243 -55.
- Eroglu E, Kılıcoglu B, Bulak H, Kalaci M, Oral S. The role of suprahyoid dissection with other factors influencing recurrence, metastasis and survival in the management of lower lip cancers: A retrospective analysis of 472 cases. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25(2):227-31.
- Esclamado RM, Krause CJ. Lip cancer. In: Bailey BJ, editor. *Head and neck surgery otolaryngology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1993. p. 1148-59.
- Esclamado RM, Fritz MA. Lip Cancer in Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD(eds) *Head and Neck Surgery-Otolaryngology* Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 4th ed, 2006, p 1535-1549.
- Eşrefoğlu M. Özel histoloji, 2.baskı İstanbul Tıp Kitabevi,2016 sayfa 73,74
- Frierson HF Jr, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum Pathol.* 1986;17(4):346-354.
- Greer RO, Savid JS. The Oral Cavity. In: Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, Livolsi VA, Wick MR. (eds) *Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology*, Churchill Livingstone Elsevier, 4 th ed. 2006: p1137-1202
- Gress DM, Edge SB, Greene FL, et al. Principles of cancer staging. In: Amin MB, ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017
- Grigore AD, Jolly MK, Jia D, et al. Tumor Budding: The Name is EMT. Partial EMT. *J Clin Med.* 2016;5(5): pii: E51. 10.3390/jcm5050051
- Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M. Prognostic value of tumor “budding” in patients with colorectal cancer *Dis. Colon Rectum*, 36 (1993), pp. 627-635
- Hibbert J, Marks NJ, Winter PJ, Shaheen OH. Prognostic factors in oral squamous carcinoma and their relation to clinical staging. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1983;8(3):197- 203.
- Horta MCR, de Assis LAP, de Souza AF, de Araujo FC, Gomez RS, Aguiar MCF. p53 and p21 WAF1/CIPI overexpression at the invasive front of lower lip squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 88-92.
- Howell RE, Wright BA, Dewar R. Trends in the incidence of oral cancer in Nova Scotia from 1983 to 1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95(2):205-12.
- Hsu CK, Lee JY, Yu CH, Hsu MM, Wong TW. Lip verrucous carcinoma in a pregnant woman successfully treated with carbon dioxide laser surgery. *Br J Dermatol* 2007; 157(4) :813-815.

- Iro H, Waldfahrer F. Evaluation of the newly updated TNM classification of head and neck carcinoma with data from 3247 patients. *Cancer* 1998, 83: 2201-2207
- Jensen DH, Dabelsteen E, Specht L, et al. Molecular profiling of tumour budding implicates TGFbeta-mediated epithelial-mesenchymal transition as a therapeutic target in oral squamous cell carcinoma. *J Pathol.* 2015;236(4):505-516.
- Kadota K, Miyai Y, Katsuki N, “et al”. A grading system combining tumor budding and nuclear diameter predicts prognosis in resected lung squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017; 41: 750-760
- Kanazawa H, Mitomi H, Nishiyama Y, Kishimoto I, Fukui N, Watanabe. Nakamura Tumour budding at invasive margins and outcome in colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 10 (2007), pp. 41-47
- Karamitopolou E. Tumor budding cells, cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition type cells in pancreatic cancer. *Front Oncol.* 2013;2:1-5.
- Kazama S, Watanabe T, Ajioka Y, Kanazawa T, Nagawa H. Tumour budding at the deepest invasive margin correlates with lymph node metastasis in submucosal colorectal cancer detected by anticytokeratin antibody CAM5.2. *Br J Cancer.* 2006;94:293–8.
- Koike M, Kodera Y, Itoh Y, Nakayama G, Fujiwara M, Hamajima N, et al. Multivariate analysis of the pathologic features of esophageal squamous cell cancer: tumor budding is a significant independent prognostic factor, *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15:1977-82.
- Langdon JD, Ord RA. The surgical management of lip cancer. *Journal of craniomaxillo-facial surgery.* 1987;15: 281-287.
- Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, van der Waal I, Snow GB. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer* 1994;73(1):187-90.
- Lim YC, Lee JS, Choi EC. Perifacial lymph node metastasis in the submandibular triangle of patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma with clinically node-positive neck. *Laryngoscope* 2006;116(12):2187-90.
- Lindqvist C. Risk factors of lip cancer: a critical evaluation based on epidemiological comparisons. *Am J Public Health.* 1979;69: 256-260.
- Losi L, Ponti G, Gregorio CD, Marino M, Rossi G, Pedroni M et al. Prognostic significance of histological features and biological parameters in stage I (pT1 and pT2) colorectal adenocarcinoma. *Pathol Res Pract.* 2006;202:663-70.
- Lugli A, Zlobec I. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: Tumor budding as a oncotarget. *Oncotarget* 2010;1: 651-661.
- Lugli A, Karamitopoulou E, Zlobec I. Tumour budding: a promising parameter in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012;106:1713–1717.
- Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol.* 2017;30: 1299–1311.

- Luo WR, Gao F, Li SY, Yao KT. Tumour budding and the expression of cancer stemcellmarker aldehyde dehydrogenase 1 in nasopharyngeal carcinoma. *Histopathology*. 2012;61;1072–81.
- Manjula BV, Augustine S, Selvam S, Mohan AM. Prognostic and predictive factors in gingivo buccal complex squamous cell carcinoma: role of tumor budding and pattern of invasion. *Indian J OtolaryngolHeadNeckSurg*. 2015 Mar;67(Suppl 1):98-104.
- Marangon H Jr, Rocha VN, Leite CF, de Aguiar MC, Souza PE, Horta MC. Laminin-5 gamma 2 chain expression is associated with intensity of tumor budding and density ofstromal myofibroblasts in oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Pathol. Med*. 2013;43;199–204
- Massona J, Regaterio FS, Januario G, Ferreira A. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 67-76.
- Masuda R, Kijima H, Imamura N, Aruga N, Nakamura Y, Masuda D, et al. Tumor budding is a significant indicator of a poorprognosis in lung squamous cell carcinoma patients. *Mol Med Rep*. 2012;6(5):937-43.
- Medina JE, Dichtel W, Luna MA. Verucous squamous carcinomas of the oral cavity. *Arch Otolaryngol* 1984; 110:437-440
- Mills S. Stenberg’s diagnostic surgical pathology, Altıncı baskıdan çeviri, Çeviri editörü Prof. Dr. Gülen Bülbül Doğusoy, 2016 sayfa 879-887.)
- Mitrovic B, Schaeffer DF, Riddell RH, Kirsch R. Tumor budding in colorectal carcinoma: time to take notice. *Mod Pathol*. 2012;25: 1315–25.
- Miyata H, Yoshioka A, Yamasaki M, Nushijima Y, Takiguchi S, Fujiwara Y, et al. Tumor budding in tumor invasive front predicts prognosis and survival of patients with esophageal squamous cell carcinomas receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2009;115(6):3324-3334.
- Moriya Y, Niki T, Yamada T, Matsuno Y, Kondo H, Hirohashi S. Increased expression of laminin-5 and its prognostic significance in lung adenocarcinomas of small size. *Cancer*. 2001;91(6):1129–41.
- Morodomi T, Isomoto H, Shirouzu K, Kakekawa K, Irie K, Morimatsu M. An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancers. Lymph node metastasis and the histopathology of actively invasive regions of cancer. *Cancer* 1989; 63: 539-543.
- Nakamura T, Mitomi H, Kanazawa H, et al. Tumor budding as an index to identify high-risk patients with stage II colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 568-572.
- Nilsson PJ, Rubio C, Lenander C, Auer G, Glimelius B. Tumour budding detected by laminin-5 {gamma} 2-chain immunohistochemistry is of prognostic value in epidermoid anal cancer. *Ann Oncol*. 2005;16(6):893-8.
- Ohike N, Coban I, Kim GE, Basturk O, Tajiri T, Krasinskas A, et al. Tumor budding as a strong prognostic indicator in invasive ampullary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(10):1417-24

- Ohtsuki K, Koyama F, Tamura T, Enomoto Y, Fujii H, Mukogawa T, et al. Prognostic value of immunohistochemical analysis of tumor budding in colorectal carcinoma. *Anticancer Res.* 2008;28(3B):1831-6.
- Onerci M, Yilmaz T, Gedikoglu G. Tumor thickness as a predictor of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(1):139-42.
- Ovalle W.K., Nahirney P.C.: *Netter Temel Histoloji*, Saunders Elsevier. Çeviri editörleri: Sevda Müftüoğlu, Figen Kaymaz, Pergin Atilla. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara 2009; p 263-84
- Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Waal. *Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa. WHO International Classification of Tumours.* Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 1997.
- Prall F, Nizze H, Barten M. Tumour budding as prognostic factor in stage I/II colorectal carcinoma. *Histopathology.* 2005;47(1):17–24.
- Putz R, Pabst R. *Sobotta Atlas of Human Anatomy.* Houten, the Netherlands: Bohn Stafleu van Loghum. 2006.
- Rodolico V, Barresi E, Lorenzo R, Leonardi V, Napoli P, Rappa F, Bernardo C. Lymph node metastasis in lower lip squamous cell carcinoma in relation to tumour size, histological variables and p27kip1 protein expression. *Oral Oncology* 2004; 40: 92-98.
- Rogers AC, Winter DC, Heeney A *et al*, Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2016;115:831–840.
- Roh MS, Lee JI, Choi PJ. Tumor budding as a useful prognostic marker in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus.* 2004;17(4):333-7.
- Rosai J. Oral cavity and oropharynx In: Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*, Mosby, 9 th ed. 2004: p247-277.
- Rovirosa-Casino A, Planas-Toledano I, Ferre-Jorge J, et al, Brachytherapy in lip cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:E223-9.
- Sadler T.W. *Langman's medikal embriyoloji*, Yedinci baskıdan çeviri, Çeviri editörü Prof. Dr. A. Can Başaklar, 1995 syf 315-320.
- Salgarelli AC, Sartorelli F, Cangiano A, Collini M. Treatment of lower lip cancer: an experience of 48 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 34: 27-32.
- Salgarelli AC, Sartorelli F, Cangiano A, Pagani R, Collini M. Surgical treatment of lip cancer: our experience with 106 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Apr;67(4):840-5.
- Sarioglu S, Acara C, Akman FC, Dag N, Ecevit C, Ikiz AO, Cetinayak OH, Ada E; for Dokuz Eylül Head and Neck Tumour Group (DEHNTG). Tumor budding as a prognostic marker in laryngeal carcinoma. *PatholResPract.* 2010 Feb 15;206(2):88-92.
- Satoh K, Nimura S, Aoki M, Hamasaki M, Koga K, Iwasaki H, et al. Tumor budding in colorectal carcinoma assessed by cytokeratin immunostaining and budding areas: possible involvement of c-Met *Cancer Sci.* 2014;105(11):1487-95.

- Shingaki S, Takada M, Sasai K. Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas. *Am J Surg* 2003;185(3):278-84.
- Shinto E, Mochizuki H, Ueno H, Matsubara O, Jass JR. A novel classification of tumour budding in colorectal cancer based on the presence of cytoplasmic pseudo-fragments around budding foci. *Histopathology* 2005;47(1):25–31.
- Shinto E, Jass JR, Tsuda H, Sato T, Ueno H, Hase K, et al. Differential prognostic significance of morphologic invasive markers in colorectal cancer: tumor budding and cytoplasmic podia. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(9):1422-30.
- Slootweg PJ, Eveson JW, Oral Cavity and Oropharynx In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D(eds) World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours, IARC Press Lyon 2005, p163-209.
- Sohn D.K, Chang H.J, Park J.W, Choi D.H, Han K.S, Hong C.W, Histopathological risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma of pedunculated or semipedunculated type. *J. Clin. Pathol.* 60 (2007), pp. 912-915
- Cho SJ, Kakar S. Tumor budding in colorectal carcinoma: Translating a morphologic score into clinically meaningful results. *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142: 952- 957.
- Suzuki A, Togashi K, Nokubi M, Koinuma K, Miyakura Y, Horie H, et al. Evaluation of venous invasion by Elastica vanGieson stain and tumor budding predicts local and distant metastases in patients with T1stage colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2009;33(11):1601–7.
- Tanyeri G, Eskiizmir G. The Management, Current Treatment Modalities and Reconstruction Techniques for Lip Cancer. *Turk Arch Otolaryngol*. 2014; 52: 22-32
- Tralongo V, Rodolico V, Luciani A, Marra G, Daniele E. Prognostic factors in oral squamous cell carcinoma. A review of the literature. *Anticancer Res* 1999; 19(4C):3503-3510.
- Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. Tumor budding as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology*. 2002;40: 127-132.
- Visscher JGAM, van der Waal I. Etiology of cancer of the lip. A review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27: 199-203.
- Vukadinovic M, Jezdic Z, Petrovic M, Medenica LM, Lens M. Surgical management of squamous cell carcinoma of the lip: analysis of a 10-year experience in 223 patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Apr;65(4):675-9.
- Yamaguchi Y, Ishii G, Kojima M, “et al”. Histopathological features of the tumor budding in adenocarcinoma of the lung: Tumor budding as an index to predict the potential aggressiveness. *Journal of Thoracic Oncology* 2010;5: 1361-1368
- Zitsch 3rd R. Carcinoma of the lip. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1993;26(2):265.

- Wang C, Huang H, Huang Z, Wang A, Chen X, Huang L, et al. Tumor budding correlates with poor prognosis and epithelial–mesenchymal transition in tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(7):545-51.



