

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ORAL KAVİTE SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA GALEKTİN-
3 EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Serdar TOKMAK

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2014

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ORAL KAVİTE SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA GALEKTİN-
3 EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK ÖNEMİ

Dr. Serdar TOKMAK

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Mustafa Fuat AÇIKALIN

ESKİŞEHİR
2014

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA,

Dr. Serdar TOKMAK'a ait "Oral Kavite Skuamöz Hücreli Karsinomlarında Galektin-3 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi ve Prognostik Önemi" adlı çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 21.01.2014

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Mustafa Fuat AÇIKALIN
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Sare KABUKÇUOĞLU
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Emine DÜNDAR
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

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

Tarih

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Ülkü ÖNER'e, Prof. Dr. Özgül PAŞAOĞLU'na, Prof. Dr. Sare KABUKÇUOĞLU'na, Prof. Dr. Serap IŞIKSOY'a, Prof. Dr. Emine DÜNDAR'a, Yrd. Doç. Dr. Evrim ÇİFTÇİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Funda CANAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Deniz ARIK'a, eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan Prof. Dr. Mustafa Fuat AÇIKALIN'a, tezimle ilgili klinik verilerin elde edilmesinde emeği geçen Yrd. Doç. Dr. Melek Kezban GÜRBÜZ'e, birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Demet Turan AÇIKALIN'a, Dr. Ülkü TOPALOĞLU'na, Dr. Buket ALTUNKARA'ya, Dr. Zeliha Burcu SARI'ya, Dr. Hasan Şakir ÇAKMAK'a, Dr. Güneş Deniz YILDIRIM'a, Dr. Didem ÖRS'e, Dr. Tuğba ÖZDEMİR'e, ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Doç. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a yardım ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Tokmak S. Oral Kavite Skuamöz Hücreli Karsinomlarında Galektin-3 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi ve Prognostik Önemi. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2014. Oral kavite skuamöz hücreli karsinomlarında prognozu güvenilir bir şekilde öngörmeyi sağlayabilecek faktörler üzerinde çalışılmaktadır. Klinik gidişi öngörme amacıyla birçok faktör araştırılmıştır. Ancak tümörlerin biyolojik özellikleri hakkında bilgi sağlayacak yeni prognostik faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır. Galektin-3'ün hücre adezyonu, diferansiyasyon, anjiogenez, apoptoz, tümörigenez ve metastaz gibi birçok biyolojik olayda rol aldığı bilinmektedir. Galektin-3'ün oral kanserlerin progresyonundaki rolü henüz iyi anlaşılamamıştır. Literatürde oral kanserlerde galektin-3 ekspresyonu ile ilişkili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda immünohistokimyasal olarak galektin-3 ekspresyonunun oral kavite skuamöz hücreli karsinomlarındaki prognostik rolü araştırılmıştır. Oral kavite yerleşimli skuamöz hücreli karsinom tanısı alan 60 olguyu içeren (28 olgu dudak, 21 olgu dil, 4 olgu ağız tabanı, 3 olgu orobukkal mukoza, 3 olgu retromolar trigon, 1 olgu gingivobukkal bileşke yerleşimli) çalışmamızda boyanma şiddeti ve yüzdesine ait değerlerin çarpımından elde edilen toplam skor açısından değerlendirilen sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu ile diferansiyasyon derecesi ve invazyon şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Tek ve çok değişkenli analizde nükleer ve sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu ile hastalığın gidişi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu ile diferansiyasyon derecesi ve invazyon şekli arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olmakla birlikte, bulgularımız oral kavite skuamöz hücreli karsinom olgularında galektin-3 ekspresyonunun rekürrens ve ölüm risklerini öngörmede yararlı bir belirleyici olmayabileceğini düşündürmektedir. Ancak oral skuamöz hücreli karsinomlarda galektin-3 ekspresyonunun rolünü araştırmak üzere geniş serileri içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Oral kavite, skuamöz hücreli karsinom, galektin-3, prognoz.

ABSTRACT

Tokmak S. Evaluation and Prognostic Significance of Galectin-3 Expression in Squamous Cell Carcinomas of Oral Cavity. Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Pathology, Medical Speciality Thesis in Medicine, Eskisehir, 2014. In oral cavity squamous cell carcinoma, there have been many efforts to identify factors that accurately predicts prognosis. Many different factors have been investigated as possible predictors of outcome but there is a strong demand for new prognostic factors that add information about the biologic characteristics of tumors. It's known that galectin-3 is involved in many biologic processes such as cell adhesion, differentiation, angiogenesis, apoptosis, tumorigenesis and metastasis. The role of galectin-3 in the progression of oral cancers is still poorly understood. Only a few reports are present in the literature on galectin-3 expression in oral cancers. In this study, the prognostic role of galectin-3 expression in the oral cavity squamous cell carcinoma was investigated by immunohistochemistry. In our study comprising 60 patients with oral cavity squamous cell carcinoma (the sites of the tumours were lip in 28, tongue in 21, floor of mouth in 4, orobuccal mucosa in 3, retromolar trigone in 3 and gingivobuccal junction in 1 case), a statistically significant correlation was found between cytoplasmic galectin-3 expression (total score acquired by multiplying staining intensity and percentage values) and grade and invasion mode ($p<0.05$). In univariate and multivariate analysis, no statistically significant correlation was found between nuclear and cytoplasmic galectin-3 expression and disease outcome ($p>0.05$). Although correlation was found between cytoplasmic galectin-3 expression and grade and invasion mode, our findings suggested that in patients with oral cavity squamous cell carcinoma, galectin-3 expression may not be useful in predicting the risk of recurrence and death. However, further studies including wider series are warranted to verify the role of galectin-3 expression in predicting the outcome in patients with oral squamous cell carcinoma.

Key words: Oral cavity, squamous cell carcinoma, galectin-3, prognosis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Oral Kavite	6
2.1.1. Anatomi ve Fizyoloji	6
2.1.2. Histoloji	8
2.2. Skuamöz (Yassı) Hücreli Karsinom	10
2.2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	10
2.2.2. Klinik Bulgular	11
2.2.3. Sınıflandırma ve Varyantları	14
2.2.4. Histopatoloji ve Moleküler Genetik Özellikleri	16
2.2.5. Tümör Yayılımı, Evreleme, Tedavi ve Prognoz	20
2.3. Galektin-3	26
2.3.1. Galektin-3'ün Doku Dağılımı	26
2.3.2. Galektin-3'ün Fonksiyonları ve Klinik Önemi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Olgu Seçimi	33
3.2. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi	33
3.3. İmmünohistokimyasal Analiz	33
3.4. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
4.1. Klinik ve Histopatolojik Bulgular	35
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	41

	Sayfa
4.3. Galektin-3 Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi	47
4.4. Galektin-3 Ekspresyonu ile Prognoz Arasındaki İlişki	50
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
Ac-SDKP	N-asetil-seril-aspartil-lizil-prolin
AE 1/3	Anti-pansitokeratin
Akt	Protein kinaz B
AKT1	Protein kinaz B alfa
Alfa-SMA	Alfa-düz kas aktini
Anti-EGFR	Anti epidermal büyüme faktörü reseptörü
Bcl-2	B hücreli lenfoma-2
CCND1	Siklin D1
CD	Başkalaşım kümeleri
CDKN1A	Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 1A
CK	Sitokeratin
COL1A1	Kollajen tip 1 alfa 1
COL4A1	Kollajen tip 4 alfa 1
ERK	Ekstrasellüler sinyalle düzenlenen kinaz
fMLP	N-formil-metiyonil-lösil fenilalanin
FN1	Fibronektin tip 1
Gal-3	Galektin-3
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HPV	İnsan Papilloma virüsü
H&E	Hematoksilen&Eozin
IL1RL1	İnterlökin 1 reseptör benzeri 1
IL33	İnterlökin 33
INHBA	İnhibin beta A
kDa	Kilodalton
LPS	Lipopolisakkarid
M	Metastaz
Mac-2	Membran atak kompleksi-2
MALT	Mukoza ile ilişkili lenfoid doku

MMP	Matriks metalloproteinaz
N	Nodal evre
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
PI3K	Fosfoinozid 3 kinaz
PTEN	Fosfataz ve tensin homolog
PTK2	Protein tirozin kinaz 2
RAF	Hızlı akselere olan fibrosarkoma protoonkogeni
Ras	Sıçan sarkoma virüsü protoonkogeni
Rb	Retinoblastom
RELA	Transkripsiyon faktörü protein 65
STAT3	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3
T	Tümör evresi
TGFB1	Rekombinant insan transforme edici büyüme faktörü beta 1
TIMP	Doku inhibitörü matriks metalloproteinaz
TMSB4X	Timosin beta 4
TNF	Tümör nekrozu faktörü
TP53	Tümör protein 53
VEGFR	Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü

ŞEKİLLER

	Sayfa
1.1. Erkeklerde oral kavite ve orofarenks tümörlerinin global insidans oranları (tüm yaşlar). 100,000 kişide ve bir yılda, yaşa göre standardize edilmiş oranlar	2
1.2. Tüm yaşlarda, erkeklerde, oral kavite ve farenks (nazofarenks hariç) tümörlerinin insidans ve mortalite oranları. 100,000 kişide ve bir yılda, yaşa göre standardize edilmiş oranlar	3
2.1. Galektin-3'ün fibrozis olayındaki fonksiyonu	28
2.2. Galektin-3'ün aracılık ettiği ekstrasellüler fonksiyonlar	30
2.3. Galektin-3'ün immün sistem hücrelerine olan etkileri	31
4.1. Galektin-3 ile normal skuamöz epitelde bazal ve parabazal hücrelerde hafif-orta derecede sitoplazmik ve nükleer boyanma (Biyopsi No: 10661/03, Hasta No: 38) (x100)	44
4.2. Skuamöz hücreli karsinomda zayıf şiddette sitoplazmik galektin-3 pozitifliği (Biyopsi No: 3072/02, Hasta No: 29) (x100)	44
4.3. Skuamöz hücreli karsinomda orta şiddette sitoplazmik galektin-3 pozitifliği (Biyopsi No: 4875/08, Hasta No: 20) (x200)	45
4.4. Skuamöz hücreli karsinomda yaygın ve orta şiddette sitoplazmik, yer yer nükleer galektin-3 pozitifliği (Biyopsi No: 13459/08, Hasta No: 22) (x40)	45
4.5. Skuamöz hücreli karsinomda orta şiddette sitoplazmik ve nükleer galektin-3 pozitifliği (Biyopsi No: 13459/08, Hasta No: 20) (x200)	46
4.6. Skuamöz hücreli karsinomda kuvvetli sitoplazmik ve nükleer galektin-3 pozitifliği (Biyopsi No: 8503/03, Hasta No: 37) (x400)	46

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Orofarenks ve oral kavite tümörlerinin histolojik sınıflaması (Dünya Sağlık Örgütü, 2005)	5
2.2. Anneroth ve arkadaşlarının (1987) oral skuamöz hücreli karsinomları için öne sürdüğü multifaktöryel derecelendirme sistemi	18
2.3. Dudak ve Oral Kavite Kanserlerinde TNM Evrelemesi	22
4.1. Olguların klinik özellikleri	36
4.2. Olguların klinik özellikleri	38
4.3. Olguların histopatolojik özellikleri	40
4.4. Olgulara ait immünohistokimyasal boyama (Galektin-3) sonuçları	42
4.5. Nükleer galektin-3 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi	47
4.6. Sitoplazmik galektin-3 ekspresyonunun (%5 eşik değerine göre) klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi	48
4.7. Sitoplazmik galektin-3 ekspresyonunun (toplam skora göre) klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi	49
4.8. Tek değişkenli <i>Cox proportional hazard regression</i> analizinde klinikopatolojik parametreler ile nükleer ve sitoplazmik galektin-3 ekspresyonunun rekürrens ile ilişkisi	50
4.9. Tek değişkenli <i>Cox proportional hazard regression</i> analizinde klinikopatolojik parametreler ile nükleer ve sitoplazmik galektin-3 ekspresyonunun ölüm ile ilişkisi	51
4.10. Çok değişkenli <i>Cox proportional hazard regression</i> (Backward Stepwise-Wald) analizinde prognostik parametrelerin ölüm ile ilişkisi	52

1.GİRİŞ

Oral kanserler dünya genelinde 6. en sık kanser tipini oluşturmaktadır. Oral kanserler gelişmiş ülkelerde 8. sırada, gelişmekte olan ülkelerde ise 3. sırada yer almaktadır (Şekil 1.1). Oral kavite malignansileri Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tüm malign tümörlerin erkeklerde %3'ünü, kadınlarda ise daha düşük yüzdesini oluşturmaktadır. Dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde altıncı sıradadır (Şekil 1.2). Tüm evreler birlikte ele alındığında, oral kanserlerde 5 yıllık sağkalım tedavideki tüm gelişmelere rağmen anlamlı olarak yükselmemiş olup yaklaşık %50 civarındadır. Erken dönem hastalıkta tedavi sonrası 5 yıllık sağkalım yaklaşık %80 iken ileri evre hastalıkta yaklaşık %20'dir. Ancak oral kanserlerin sadece üçte birine erken evrede tanı konulmaktadır (1).

Oral kavite ve orofarenks kanserlerinin en sık görülen tipi, bütün oral malignitelerin yaklaşık %94'ünü oluşturan skuamöz hücreli karsinomdur. Dolayısıyla oral kanser terminolojisi ile oral skuamöz hücreli karsinom terminolojisi sinonim olarak kullanılmaktadır (2).

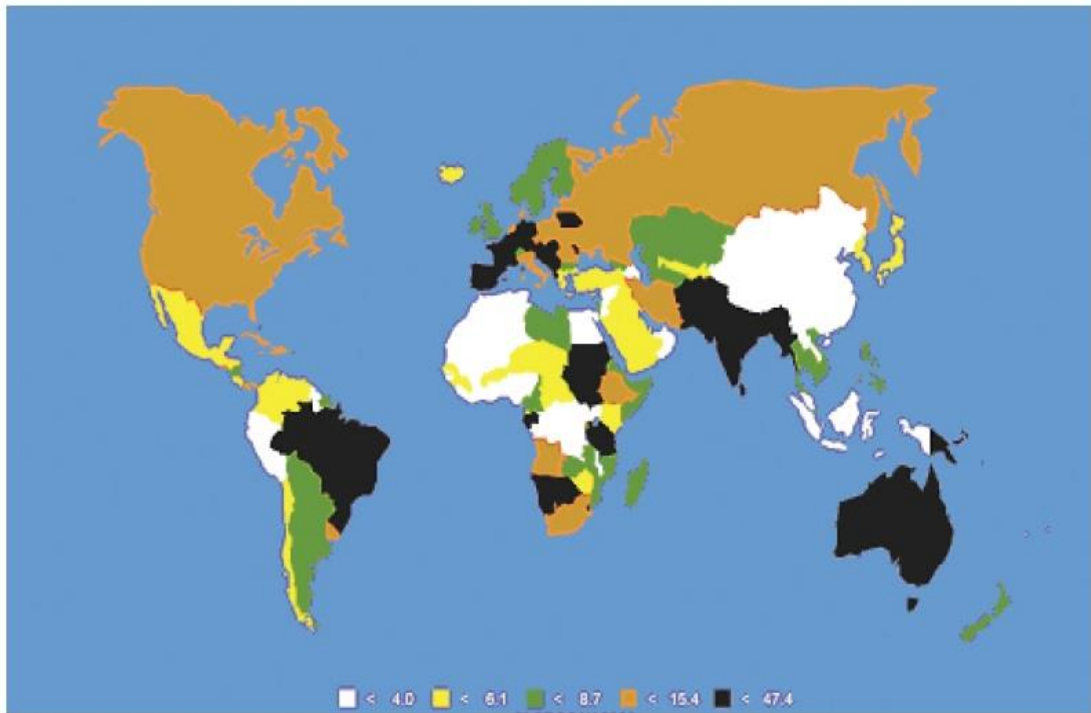
Oral kanser yaşa bağımlı bir hastalık olup hastaların %98'i 40 yaşın üstündedir. Popülasyondaki toplam insidansı sadece 20000'de 1 olmakla birlikte bu oran 75 yaş ve üzerindeki erkeklerde 1100'de 1'e yükselmektedir. Diğer lokalizasyonlardaki karsinomlarda olduğu gibi oral kanserlerde de yaşla birlikte keskin ve lineer bir artış söz konusudur (2).

Oral kanserler çoğu ülkede kadınlara oranla erkeklerde daha sıktır. Britanya'da dudak kanseri sıklığı erkeklerde kadınlara göre 8 kat daha fazladır. Ağız içi kanserleri de erkeklerde kadınlara göre daha sıktır. İngiltere'nin güneydoğu bölgesinde ağız içi kanserlerinde erkek/kadın oranı 3/2'dir (2).

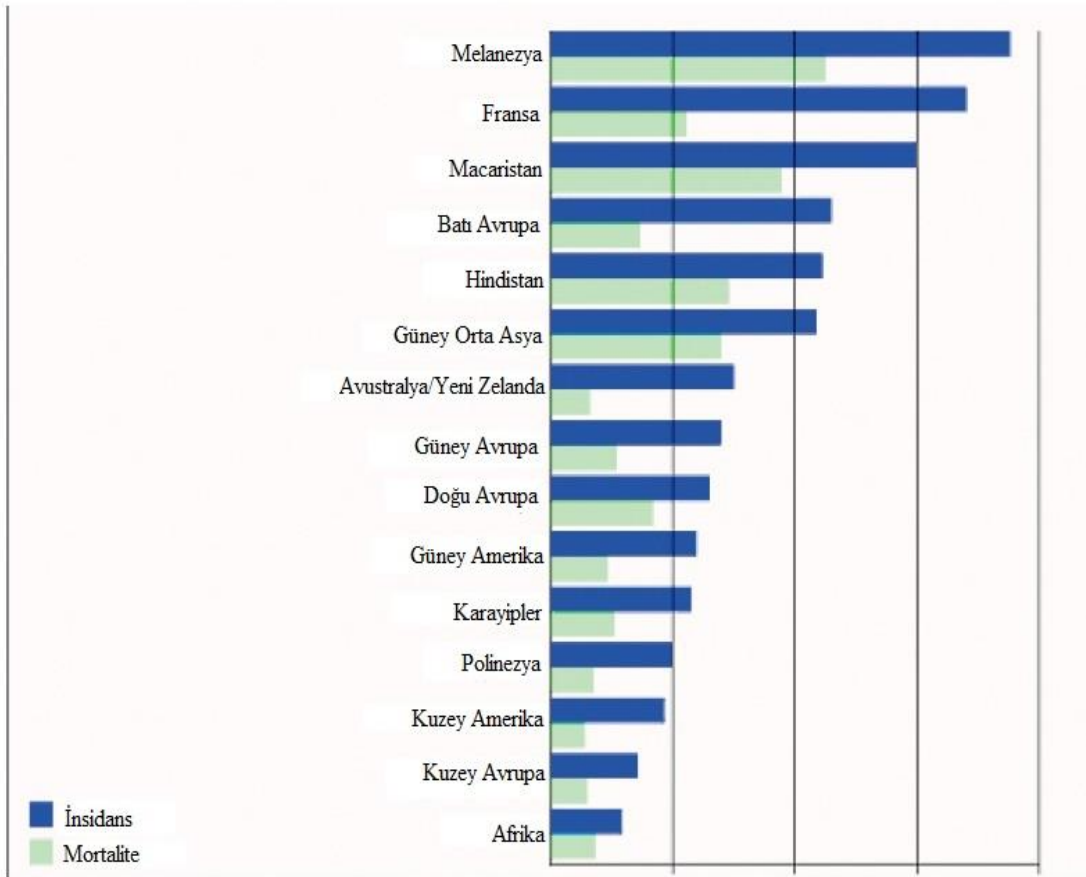
Oral kavite kanserlerinde prognozun önceden tahmin edilebilmesi optimal tedavinin belirlenmesinde can alıcı öneme sahiptir. Evre, lezyonun büyüklüğü, nodal tutulum, invazyon derinliği, invazyon şekli, perinöral, lenfatik ve vasküler invazyon, cerrahi sınır durumu, lenfositik cevap gibi bir çok faktör potansiyel prognostik belirleyiciler olarak ortaya konmuştur (3-6). Benzer klinikopatolojik özelliklere sahip hastaların klinik gidişlerinde önemli düzeyde farklılıklar görülebildiğinden bu tümörlerin biyolojik davranışını ortaya koyabilecek yeni prognostik faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda tümörlerin biyolojik davranışının daha güvenilir bir şekilde öngörülebilmesini sağlayabilecek yeni prognostik faktörlerin arayışı çeşitli moleküler belirleyicilerin rolü üzerine odaklanmıştır. Bu belirleyicilerden biri olan galektin-3'ün prognostik rolü çeşitli kanser tiplerinde araştırılmaktadır (7-14). Galektin-3'ün hücre adezyonu, diferansiyasyon, anjiogenez, apoptozis, tümörigenez ve metastaz gibi birçok biyolojik olayda rol aldığı bilinmektedir (15). Galektin-3 kanser hücrelerinde ve kanserle ilişkili stromal hücrelerde sıklıkla aşırı eksprese olmakta, ayrıca hücrelerin diferansiyasyonu ile organizma ve dokuların gelişim sürecinde de rol oynadığı bilinmektedir. Galektin-3'ün kanser tedavisinde bir tür hedef protein olabileceği, dolayısıyla bu proteinin hedef alınması ile çeşitli kanser tiplerinde kemoterapinin etkinliğinin artırılacağı öngörülmektedir (16).

Literatürde oral kavite skuamöz hücreli karsinomlarında galektin-3 ekspresyonunun prognostik önemini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda galektin-3 ekspresyonunun oral kavite skuamöz hücreli karsinomlarındaki prognostik rolünün araştırılması amaçlanmıştır.



Şekil 1.1. Erkeklerde oral kavite ve orofarenks tümörlerinin global insidans oranları (tüm yaşlar). Her 100,000 kişide ve yılda, yaşa göre standardize edilmiş oranlar (17).



Şekil 1.2. Tüm yaşlarda, erkeklerde, oral kavite ve farenks (nazofarenks hariç) tümörlerinin insidans ve mortalite oranları. Her 100,000 kişide ve yılda, yaşa göre standardize edilmiş oranlar (17).

2.GENEL BİLGİLER

İngiltere ve ABD gibi ülkelerde oral karsinomlar bütün malign tümörlerin sadece %2'sini oluşturmaktadır. Güvenilir verilerin sağlanabildiği çoğu ülkede ağız kanserinin insidansı düşüktür. Hindistan ve Sri Lanka'da ise ağız kanseri bütün kanserlerin yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır (2).

İngiltere'de yılda yaklaşık 2000 ağız içi ve dudak karsinomu olgusu kayıtlara geçmektedir. Son 50 yıl içerisinde oral kanserin insidansı azalmakla birlikte 30-50 yaş arasında görülme sıklığı artmıştır (2).

Ağız boşluğunun malign neoplazmalarının %90'ından fazlasını mukozal epitelden köken alan skuamöz hücreli karsinomlar oluşturmaktadır. Geri kalan olguların çoğu ise minör tükrük bezlerinin adenokarsinomları olup az bir kısmı da andiferansiye karsinomlar veya metastazlardır (18). Orofarenks ve oral kavite tümörlerinin histolojik tipleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir (18).

Tablo 2.1. Orofarenks ve oral kavite tümörlerinin histolojik sınıflaması (Dünya Sağlık Örgütü, 2005)

Malign epitelyal tümörler	Yumuşak doku tümörleri
Skumöz hücreli karsinom	Kaposi sarkomu
Verrüköz karsinom	Lenfanjiom
Bazaloid skumöz hücreli karsinom	Ektomezenkimal kondromiksoid tümör
Papiller skumöz hücreli karsinom	Fokal oral müsinozis
İğsi hücreli karsinom	Konjenital granüler hücreli epulis
Akantolitik skumöz hücreli karsinom	
Adenoskuamöz karsinom	Hematolenfoid tümörler
Karsinoma kunikulatım	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Lenfoepitelyal karsinom	Mantle hücreli lenfoma
	Foliküler lenfoma
Benign epitelyal tümörler	MALT tipinde ektranodal marjinal zon B hücreli lenfoma
Papillomlar	Burkitt lenfoma
Skumöz hücreli papillom ve v. vulgaris	T hücreli lenfoma (anaplastik büyük hücreli lenfoma dahil)
Kondiloma akuminatum	Ekstramedüller plazmasitoma
Fokal epitelyal hiperplazi	Langerhans hücreli histiyositozis
Granüler hücreli tümör	Ekstramedüller myeloid sarkom
Keratoakantoma	Foliküler dendritik hücreli sarkom/tümör
Tükrük bezi tümörleri	Mukoza malig melanom
Tükrük bezi karsinomları	Sekonder tümörler
Asinik hücreli karsinom	
Mukoepidermoid karsinom	
Adenoid kistik karsinom	
Polimorfik düşük dereceli adenokarsinom	
Bazal hücreli adenokarsinom	
Epitelyal-miyoepitelyal karsinom	
Berrak hücreli karsinom, NOS	
Kistadenokarsinom	
Müsinöz adenokarsinom	
Onkositik karsinom	
Tükrük bezi duktus karsinomu	
Miyoepitelyal karsinom	
Karsinoma ex pleomorfik adenom	
Tükrük bezi adenomları	
Pleomorfik adenom	
Miyoepitelyoma	
Bazal hücreli adenom	
Kanaliküler adenom	
Duktus papillomu	
Kistadenom	

2.1. Oral Kavite

2.1.1. Anatomi ve Fizyoloji

Oral kavite dudak seviyesinden başlayıp palatoglossal kıvrımlara uzanım gösterir. Dişler ve gingivalar ile sınırlanan boşluk gerçek oral kaviteyi oluşturur. Bu alan aşağıda ağız tabanı ve dil ile yukarıda ise sert damak ile sınırlanmıştır. Yanak mukozası önde dudakların komissürlerinden başlayıp, arkada palatoglossal kıvrımlara doğru uzanır (18).

Sert damak önde maksiller alveolar ark ile arkada ise yumuşak damak ile devamlılık göstermektedir. Damak mukozasının önemli bir kısmı mukoperiosteum oluşturacak şekilde alttaki kemik dokuyla sıkı bağlantı göstermektedir (18).

Ağız tabanı at nalı şeklinde bir alan olup, medialde dilin alt yüzeyi ile önde ve yanlarda ise alt dişlerin gingivaları ile komşuluk gösterir. Distalde palatoglossal kıvrımlara doğru uzanmaktadır (18).

Oral kavite sindirim kanalının giriş yeridir ve önden dudaklar tarafından sınırlanmıştır. Oral elemanlar çeşitli fonksiyonlara hizmet vermek üzere uyarlanmışlardır. Bunlardan bazıları koruyucu bariyerlik, sindirim olayının başlaması, özel tat duyusu, konuşma ve yutma, immünolojik koruma ve tükürük salgısı sağlamaktır (1).

Oral kavite anatomik olarak üç bölgeye ayrılmaktadır. Bunlar vestibül, gerçek oral kavite ve orofarenkstir. Vestibül lateralde dudaklar ve yanaklar ile medialde dişlerin arasında yer alan boşluktur. Gerçek oral kavite diş arkularının içinde yer almakta olup arkadan palatoglossal arkus ile sınırlıdır. Orofarenks palatoglossal arkus arkasında yer almakta olup dilin 1/3 arka kesimini, palatin tonsilleri, yumuşak damağı ve görülebilen arka duvarı içermektedir (1).

Retromolar trigon kabaca üç köşeli bir alan olup vestibülün posterior bölümünü temsil eden son molar dişlerin gerisinde yer almaktadır. Bu alanın komşuluğunda yer alan pterigomandibüler rafe, buksinatör ve üst konstrüktör kasların birleşme yerine karşılık gelir. Bu yapı intraoral lokal anestezi uygulaması için işaret noktası olarak kullanılır (1).

Oral kavitenin döşeyici epitelinin çeşitli fonksiyonları bulunmakta olup bunlardan bazıları koruma, duyu ve sekresyondur. Oral mukoza ciltte yer alan deri eklerini içermemekle beraber erişkinlerin yaklaşık %75'inde üst dudak ve yanak

mukozaında sebaceöz bez yapıları bulunabilmektedir. Oral kavite boyunca submukozaal minör tükrük bezleri bulunmakta olup en yoğun şekilde damak ve alt dudakta izlenmektedir. Lenfoid agregat yapıları da oral kavitede izlenebilmektedir. En büyük çaplı lenfoid doku ise arka kısımda yer almakta olup Waldeyer halkası olarak adlandırılmaktadır. Bu yapıyı oluşturan elemanlar palatin, lingual ve farengeal tonsiller olup orofarenksi çepeçevre sarar tarzda yer almaktadır. Orofarenksin arka duvarında küçük aksesuar tonsil dokusu sıklıkla izlenebilmektedir ve bu doku inflamasyon veya enfeksiyon nedeniyle büyüyerek kitle imajı verebilmektedir (1).

Oral kavitenin önemli bir bölümü yumuşak, kaygan, esnek, nonkeratinize mukoza ile döşeli olup altta yatan dokuya gevşek bir şekilde bağlıdır. Döşeyici epitel stratifiye skuamöz epitel olup derindeki bazal tabakada yer alan kök hücrelerin bölünmesi sonucunda sürekli olarak kendini yenileme özelliğine sahiptir. Yeni hücreler ilerleyici bir matürasyon göstererek yüzeyel tabakaya doğru göç ederler. Oral kavitenin çiğneme fonksiyonuyla daha çok ilgili kısımları olan sert damak, dil sırtı ve gingiva keratinize mukoza ile döşeli olup bu yapılar aşınmaya karşı daha duyarlıdır. Bu dokular altta yatan periosta sıkıca bağlıdır (1).

Oral kavitenin esas lenfatik drenaj bölgesi jugulodigastrik, submandibüler ve submental lenf nodlarıdır. Gingivadan kaynaklanan lenfatik damarlar genellikle submandibüler lenf nodlarına drene olurken, alt kesici dişlerin olduğu bölgeden kaynaklanan lenfatik damarlar submental lenf nodlarına drene olmaktadır. Damaktan kaynaklanan çoğu lenfatik damarların drenajı ise jugulodigastrik grup lenf nodlarına, bazıları retrofarengeal lenf nodlarıdır. Dilin zengin bir lenfatik pleksusu vardır ve ana damarlar marjinal ve santral olarak iki gruba ayrılmaktadır. Marjinal damarlar dilin lateral kenarı ile ventral bölümünü drene etmektedir ve aynı taraftaki submandibüler lenf nodlarına gitmektedir. Dilin uç kısmının lenfatik akımı ise submental lenf nodlarına doğrudur. Santral lenfatik damarlar her iki taraftaki submandibüler lenf nodlarına drene olmaktadır. Bazı marjinal ve santral damarlar direkt olarak jugulodigastrik gruba drene olurken bazıları pas geçerek juguloomohyoid lenf nodlarına gitmektedir. Sirkumvallat papilla alanı ve dilin arka kısmı unilateral veya bilateral olarak jugulodigastrik, juguloomohyoid veya intermediate lenf nodlarına drene olmaktadır. Palatin tonsillerin lenfatikleri ise jugulodigastrik lenf nodlarına drene olurlar (18).

Maksilla ve mandibula belirgin olarak duyusal olan trigeminal sinir (5. kranyal sinir) tarafından innerve edilir. Trigeminal ganglion (semilunar veya Gasser ganglionu) orta kranyal fossanın tabanında lokalize olup bu yapıdan üç geniş sinir gövdesi çıkmaktadır. Oftalmik divizyon üst orbital fissür yoluyla göze doğru yol alır. Maksiller divizyon foramen rotundum yoluyla pterygopalatin fossaya geçer ve burada maksiller alveolar kemikten, üst dişlerden, sert damaktan duyusal verileri alır. Mandibüler divizyon foramen ovale yoluyla kafa tabanından çıkar, infratemporal fossa boyunca geçer, inferior alveolar sinir, bukkal sinir ve mental sinir yoluyla alt çenenin duyusal innervasyonunu sağlar (1).

Lingual sinir mandibulanın iç ramusuna yakın bir lokalizasyonda trigeminal sinirin mandibüler divizyonundan kollara ayrılır ve sirkumvallat papillanın önünde kalan dil bölümünün, ağız tabanının, mandibüler ön lingual gingivanın ağrı, dokunma ve ısı gibi genel duyularını sağlar. Dil tabanı 9. kranyal sinir olan glossofarengeal sinir yoluyla duyulandırılır ancak arka kesimindeki küçük bir alan 10. kranyal sinir tarafından innerve edilir. İntrensek dil kaslarının motor innervasyonu ise hipoglossal sinir tarafından sağlanır (1).

2.1.2. Histoloji

Oral kavite lokalizasyona bağlı olarak değişkenlik gösteren keratinize veya keratinize olmayan çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Keratin tabaka oral mukozayı çiğneme fonksiyonu sırasında ortaya çıkabilecek hasarlanmalara karşı korumaktadır ve en belirgin olarak gingiva ve sert damakta izlenir. Bu bölgelerdeki lamina propria çok sayıda papilla içermekte olup direkt olarak kemik doku üzerinde yerleşim göstermektedir. Keratinize olmayan çok katlı yassı epitel yumuşak damak, dudaklar, yanaklar ve ağız tabanını kaplamaktadır. Lamina propria cildin dermisinde olduğu gibi papillalar içermekte olup yaygın küçük tükrük bezi yapıları barındıran bir submukoza ile devamlılık göstermektedir. Dudaklarda oral keratinize olmayan çok katlı yassı epitelden cildin keratinize çok katlı yassı epiteline geçiş izlenmektedir. Yumuşak damak iskelet kası, çok sayıda müköz bez yapıları ve submukozada lenfoid nodüller içermektedir (19).

Yanak mukozası kalın, keratinize olmayan çok katlı yassı epitel ile döşeli olup değişken miktarda sebaceöz bez yapıları (Fordyce granülleri) ve minör tükrük bezi yapılarını içerir (19).

Dişlerle ilişkili olan müköz membran gingivadır. Gingival mukoza dişlerin boyun kısımlarını çevreler, alveolar mukoza alveolar kemiğin üzerini örter ve vestibüler refleksiyona doğru uzanır. Bu iki bölge birbirinden, mukogingival bileşke olarak adlandırılan, belli belirsiz taraksı bir hat ile ayrılmışlardır. Gingival mukoza pembe renkte olup alttaki kemik dokuya ve dişlerin boyun kısımlarına büyük oranda sıkıca tutunmuş görünümündedir. Genellikle keratinize değildir veya parakeratoz gösterir. Alveolar mukoza daha kırmızımsı renkte olup ince, keratinize olmayan çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Minör tükrük bezleri alveolar mukozada görülebilmekte olup bazen de gingivada izlenirler (18).

Sert damak ortokeratinize çok katlı yassı epitel ile döşeli olup arka kesimlerinde birçok minör müköz tükrük bezlerini içerir (18).

Ağız tabanı mukozası major sublingual bezleri ve önde submandibüler papillaya açılan submandibüler kanalı örtmektedir. Oral skuamöz hücreli karsinomların %75'inin ağız tabanı ve komşu lingual mukoza, sublingual sulkus ve retromolar bölgeyi içeren alandan köken aldığı bildirilmektedir. Bu alan total mukozal alanın sadece %20'sini oluşturmaktadır. Bu bölgede saptanan her türlü öncül lezyon yüksek oranda şüpheli olarak değerlendirilmelidir (18).

Dil müköz bir membran ile çevrili bir çizgili kas kitlesi olup barındırdığı elemanlar bölgesine göre değişkenlik göstermektedir. Kas lifleri üç planda birbirini çaprazlamakta olup bağ doku ile birbirinden ayrılan demetler halinde izlenmektedir. Lamina proprianın bağ dokusu kas lifleri arasındaki boşlukları penetre ettiği için müköz membran kas dokusuna sıkıca bağlı görünümündedir. Dilin alt yüzeyinde müköz membran oldukça yumuşak yapıdadır. Dilin sırt kısmı ise düzensiz olup bu alanda papilla adı verilen çok sayıda küçük kabarıklıklar mevcuttur. Dilin sırt kısmının 1/3 arka kısmı, 2/3 ön kısmından "V" şeklinde bir sınır ile ayrılır. Bu sınırın arkasında dilin yüzeyinde esas olarak iki tipten oluşan (küçük lenfoid nodül kolleksiyonları ile müköz membranın girintileri çevresinde lenfoid nodüllerin agregat halinde izlendiği lingual tonsil) küçük lenfoid agregatlardan ibaret küçük kabarıklıklar izlenir. Papillalar çeşitli şekiller ve fonksiyonları olan lamina propria ve oral epitelin kabartılarıdır. Papillaların 4 tipi vardır. Filiform papillalar dilin tüm yüzeyi boyunca oldukça fazla sayıda izlenirler. Epitelleri keratinize olup tad cisimcikleri içermez. Fungiform papillalar şekil olarak mantara benzemekte olup dar bir sapa, geniş bir üst

kısma sahiptir ve yüzeyi düzgündür. Fungiform papillalar filiform papillaların arasında düzensiz olarak saçılmış halde izlenirler ve üst yüzeylerinde saçılmış halde tad cisimcikleri bulunur. Foliat papillalar insanlarda fazla gelişmiş yapılar değildir. Bu yapılar çok sayıda tad cisimcikleri içermekte olup dilin dorsolateral yüzeyinde yerleşim gösteren iki veya daha fazla, birbirine paralel yükselti veya çizgilenmeler şeklinde izlenir. Sirkumvallat papillalar düzgün yüzeyleri olan, 7-12 adet, oldukça büyük boyutlu, dairesel şekilli papillalardır. Dilin arka kısmındaki V bölgesinde dağılım göstermektedir (18).

2.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

2.2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Skuamöz hücreli karsinomlar oral kavite ve orofarenksin malign tümörlerinin %90'ından fazlasını oluşturur. Üst solunum-sindirim sisteminin diğer lokalizasyonlarında olduğu gibi sigara ve alkol kullanımıyla güçlü ve sinerjik bir ilişkisi söz konusudur. Erkeklerde kadınlara oranla daha fazla sigara ve alkol kullanımı söz konusu olduğu için erkeklerde daha sık görülmektedir. Bazı bölgelerde, özellikle Hindistan'da tütün çiğnemenin yaygın olması nedeniyle oral kanser en sık görülen maligniteler arasındadır. Global olarak 2000 yılı içerisinde 266672 oral kavite kanseri olgusu saptanmıştır. Bu değer erkeklerdeki tüm kanserlerin %5'ini, kadınlardaki tüm kanserlerin ise %2'sini oluşturmaktadır (18).

Erkek olgular açısından, batı ülkeleri arasında en yüksek oran Fransa'da olup, ayrıca Fransızca konuşan İsviçre, Kuzey İtalya, Orta ve Doğu Avrupa (özellikle Macaristan) vatandaşlarında ve Latin Amerika'nın bazı kısımlarında da görülme sıklığı yüksektir. Güney Asya'da hem erkeklerde hem de kadınlarda oranlar yükselmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde insidans oranları beyaz ırka oranla siyah ırkta iki kat daha yüksektir. Son dekatlarda birçok batı ülkesinde, özellikle erkek cinsiyette ve genç yaştaki bireylerde insidans anlamlı derecede artmaktadır (18).

Oral kanserlerin çoğunluğu 40 yaşın üzerindeki hastalarda görülürken tanı anında ortalama yaş 60-65 arasındadır. Erkekler kadınlara göre muhtemelen sigara kullanımı ile ilişkili olarak daha yüksek oranda etkilenir. Ancak geçtiğimiz 50 yıl süresince

cinsiyetler arasındaki farklılık giderek azalmaktadır. İnsidans ve mortalite oranları beyaz ırka oranla Afrikalı ve Amerikalılarda daha yüksektir (18).

Oral kanser tanısı alan hastalarda, özellikle sigara kullanıcılarında üst sindirim sisteminde ikinci primer tümör görülme insidansı oldukça yüksektir. Oral kanser ile baş boyun kanserlerinin çoğunluğunun en iyi bilinen iki nedeni alkol ve sigara kullanımındır. Ayrıca dudak kanserleri için güneş ışığı bir risk faktörü olup birçok viral etken de baş ve boyun bölgesinin benign ve malign neoplazileriyle ilişkili olabilmektedir. Epstein Barr Virus (EBV) nazofarenks karsinomu, Burkitt lenfoma ve diğer lenfoma tipleriyle, Human Herpes Virus-8 (HHV-8) HIV ile enfekte kişilerde Kaposi sarkomuyla, Human papillomavirus (HPV) ise skuamöz papillom ve kondilom gibi bazı benign proliferatif epitelyal lezyonlarla ilişkilidir. Yakın zamanda HPV 16 ve HPV 18'in posterior oral kavite/orofarenks tümörleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. İmmünsüpresyon da oral kavite maligniteleri açısından artmış riske yol açmaktadır. Örneğin HIV ile enfekte kişilerde oral skuamöz hücreli karsinom, Kaposi sarkomu ve non-Hodgkin lenfoma gelişme riski artmaktadır (1). Fanconi anemisinde de oral skuamöz hücreli karsinom gelişimi için artmış risk söz konusudur (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde dil oral kavite kanserlerinin en sık görüldüğü lokalizasyondur. Lezyonların yarısından çoğu dilin dorsal yüzünde geri kalanı ise taban kısmında görülür. Dudağın vermilyon bölgesi oral kanserler için ikinci en sık görülen lokalizasyondur ve insidansı zamanla azalmaktadır. Dudak karsinomlarının çoğunluğu alt dudakta gelişir. Bu bölge için ultraviyole ışınları en belirgin risk faktörüdür. Dudak kremleri ve diğer topikal koruyucuların kullanımı bayanlardaki düşük insidansa katkıda bulunur (1).

2.2.2. Klinik Bulgular

Alt dudak karsinomları üst dudak karsinomlarına nazaran daha sık görülür. Ultraviyole ışını ve sigara kullanımı üst dudak karsinomlarına göre alt dudak karsinomları için daha önemli etyolojik faktörlerdir. Bu bölgenin tümörlerinin büyüme hızı da daha düşüktür. Alt dudak lezyonlarının prognozu genel olarak çok iyi olup olguların %90'ından fazlasında 5 yıldan uzun yaşam söz konusudur. Üst dudak lezyonlarının prognozu daha kötüdür (20).

Dudak karsinomları bütün oral karsinomların %25-30 kadarını oluşturur. Dudak karsinomları 50-70 yaş arasındaki bireylerde daha sık izlenmekte olup erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda görülmektedir. Lezyonlar vermilyon bölgesinde gelişip tipik olarak kronik iyileşmeyen ülser şeklinde veya bazen verrüköz bir görünüme sahip olabilen ekzofitik bir lezyon şeklinde izlenmektedir. Derin invazyon genel olarak hastalığın geç dönemlerinde gelişir. Submental veya submandibüler lenf nodlarına metastaz sık görülmemekle birlikte büyük boyutlu ve az diferansiye lezyonlarda nispeten daha sık görülmektedir (20).

Dilin skuamöz hücreli karsinomu en sık görülen intraoral malignitedir. Dudak karsinomları hariç tutulduğunda bütün oral karsinomların %25-40 kadarını oluşturur. Erkeklerde ve altıncı-sekizince dekadlar arasında daha sık izlenir. Ancak sık olmasa da daha genç bireylerde de gelişebilmektedir. Bu lezyonlar genellikle agresif bir davranış sergilerler. Dil karsinomları tipik olarak asemptomatiktir. İleri evrede, derin invazyon geliştiğinde şikayet olarak ağrı veya disfaji ortaya çıkabilir. Diğer oral kanserlere benzer şekilde klinik olarak 4 farklı görünüm söz konusu olabilir: endüre iyileşmeyen ülser, kırmızı lezyon, beyaz lezyon veya kırmızı ve beyaz lezyon. Dil lökoplakilerinin küçük bir kısmı invaziv skuamöz hücreli karsinomu temsil edebilir veya sonunda bu zeminde skuamöz hücreli karsinom gelişebilir. Dilde karşılaşılan eritroplazik yama şeklindeki lezyonların büyük çoğunluğu lezyonun saptanması anında in situ veya invaziv skuamöz hücreli karsinomdur. Dil karsinomlarının en sık görüldüğü lokalizasyon arka-lateral kenardır. Dil lezyonlarının %45 kadarı bu bölgede gelişir. Karsinomlar dilin uç veya sırt kısımlarında oldukça nadir izlenir. Dil karsinomlarının yaklaşık %25 kadarı dilin arka 1/3 kısmında veya tabanında gelişir. Görülmeleri zor olduğundan ve sinsi ilerlemeleri nedeniyle bu bölgelerdeki lezyonlar daha büyük problemlere yol açarlar. Bu lezyonların prognozları daha kötü olup tanı anında bölgesel lenf nodu metastazları daha sıktır. Genel olarak dilin skuamöz hücreli karsinomundan kaynaklanan metastatik odaklar sıklıkla lezyonla aynı tarafta olmak üzere boyun bölgesindeki lenf nodlarındadır. Tutulan ilk lenf nodları submandibüler lenf nodları veya mandibula köşesinde yer alan jugulodigastrik lenf nodlarıdır. Sık olmamakla birlikte akciğer veya karaciğere uzak metastaz da söz konusu olabilmektedir (20).

Ağız tabanı skuamöz hücreli karsinomların ikinci en sık görülen intraoral lokalizasyonudur ve olguların %15-20 kadarını oluşturur. Bu lokalizasyondaki karsinomlar da özellikle kronik alkolik ve sigara tiryakileri olmak üzere ileri yaş erkeklerde daha sık izlenir. Olağan klinik görüntüsü ağrısız, iyileşmeyen, endüre ülser şeklindedir. Ayrıca beyaz veya kırmızı yama şeklinde de izlenebilir. Lezyon zaman zaman ağız tabanının derin dokularına infiltre olabilmektedir ve dilin hareketlerinde azalmaya yol açabilmektedir. Ağız tabanı lezyonlarında submandibüler lenf nodlarına metastaz nadir değildir (20).

Yanak mukozası ve gingiva karsinomlarının her biri oral skuamöz hücreli karsinomların yaklaşık %10'unu oluşturur. Etkilenen grubun tipik örneği yedinci dekattaki erkeklerdir. Klinik görüntüsü beyaz yama, iyileşmeyen ülser veya ekzofitik bir lezyon şeklinde olabilir. Skuamöz hücreli karsinomların bu grubu sigara kullanımı ile bazen ilişki göstermekte olup, geniş tabanlı, siğil benzeri kitleler şeklinde prezante olur. Yavaş büyüyen, çok iyi diferansiye lezyonlardır. Nadiren metastaz yaparlar ve çok iyi prognoza sahiptirler (20).

Yumuşak damak ve devamlılığındaki dokulardan gelişen skuamöz hücreli karsinomlar oldukça sık görülmekte olup bütün intraoral lezyonların yaklaşık %10-20 kadarını oluşturur. Sert damakta skuamöz hücreli karsinomlar nispi olarak seyrekdir. Damak skuamöz hücreli karsinomları genel olarak asemptomatik kırmızı veya beyaz plaklar şeklinde veya ülser ve keratotik kitleler şeklinde izlenir. Servikal lenf nodu metastazları ve büyük boyutlu lezyonlar kaygı verici bir klinik seyri işaret eder (20).

Görüntüleme yöntemleri arasında, ortopantomografi ile kombine olarak kullanılan intraoral ve dental radyografik incelemeler, alttaki kemik dokunun tutulumunu değerlendirme konusunda yararlı olabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans ile üç boyutlu görüntüleme de klinik değerlendirmeyi tamamlamak, primer tümörün evresini ve bölgesel lenf nodlarını değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemeleri hastalığın bölgesel yayılımı hakkında daha fazla bilgi verebilmekte ve lenf nodu metastazlarını saptamaya yardımcı olabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi incelemesi kortikal kemiğin tutulumunu değerlendirmek için yararlıdır. Manyetik rezonans ise yumuşak doku ve nörovasküler demet tutulumunun derecesini değerlendirme

konusunda daha fazla bilgi vermektedir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans tarafından sağlanan yumuşak doku karakterizasyonu ve anatomik lokalizasyon kombinasyonu, bu görüntüleme yöntemlerini, oral ve orofarengeal kanser hastalarının preoperatif değerlendirilmesi aşamasında değerli araçlar yapmaktadır. Oral ve orofarengeal kanser olgularında başvuru anında uzak metastaz sık değildir. Ancak, rutin bir toraks radyografisi, akciğer metastazını dışlamak amacıyla uygulanmaktadır (18).

Oral kanser olgularında optimal tedavi ve sağkalım oranları, uygun tanı konması, primer tümörün ve onun klinik yaygınlığının değerlendirilmesine bağlıdır. Fizik muayene bütün mukozal yüzeylerin inspeksiyon ve palpasyonunu, ağız tabanının iki el ile palpasyonunu ve lenf nodu tutulumu açısından boyun muayenesini kapsamalıdır (18).

Tanı biyopsi ile doğrulanmalıdır. Biyopsi nekrotik veya ülser alanlardan kaçınılmalı, klinik olarak en şüpheli, birden fazla alandan alınmalıdır. Büyümüş servikal lenf nodları ve aşikar primer lezyonu olan olgularda biyopsi lenf nodundan değil, daima primer odaktan alınmalıdır. Bu tür olgularda lenf nodu tutulumunu doğrulamak için ince iğne aspirasyon sitolojisi uygulanabilir. Eğer servikal lenfadenopati mevcut ve aşikar primer odak söz konusu değil ise, tanıya ulaşabilmek için lenf nodundan ince iğne aspirasyonu uygulanabilir. İnce iğne aspirasyonu tanısal olmayan ve skuamöz hücreli karsinomdan kuvvetle şüphelenilen olgularda ise eksizyonel lenf nodu biyopsisi son çaredir. Gizli primer tümörü saptama aşamasında direkt faringolarinoskopi işlemiyle, dil tabanı ve nazofarenks gibi yüksek oranda riskli bölgelerden biyopsi alınabilmektedir ve genellikle tanısal tonsillektomi uygulanabilmektedir (18).

Oral kavite veya orofarenks skuamöz hücreli karsinomu olgularında, trakeobronşial bölge ve özofagusta olduğu gibi, farenks ve larenkste de primer tümör gelişme riski yüksektir. Dolayısıyla bu bölgeleri değerlendirmek amacıyla rutin panendoskopi sıklıkla uygulanmaktadır (18).

2.2.3. Sınıflandırma ve Varyantları

Farklı anatomik bölgelerde gelişen skuamöz hücreli karsinomlar farklı epidemiyolojik, demografik, patolojik ve klinik özellikler gösterir. Oral kavite skuamöz hücreli karsinomları lokalizasyonlarına göre dudak, yanak mukozası, ağız

tabanı, dil oral yüzeyi, gingival ve alveolar mukoza, sert damak ve retromolar trigon skuamöz hücreli karsinomları şeklinde sınıflandırılırken orofarenks skuamöz hücreli karsinomları yumuşak damak ve uvula, orofarenks duvarı, tonsil ve dil kökü skuamöz hücreli karsinomları şeklinde sınıflandırılırlar (21).

Keratinize skuamöz hücreli karsinom prototip olup en sık görülen skuamöz hücreli karsinom tipidir. Ancak skuamöz hücreli karsinomun klinik önemi de olan farklı morfolojik varyantları söz konusudur. Bu varyantlar nonkeratinize skuamöz hücreli karsinom, bazaloid skuamöz karsinom, adenoskuamöz karsinom, adenoid skuamöz karsinom, verrüköz karsinom, papiller skuamöz karsinom ve iğsi hücreli (sarkomatoid) karsinom olarak sayılabilir (21).

Verrüköz karsinom seyrek görülmekle birlikte, verrüköz karsinomların %75'i oral kavitede oluşur. İtici sınırlara sahip, egzofitik, yavaş büyüyen bir varyanttır. İyi sınırlı, beyaz keratotik plak olarak başlar, hızla kalınlaşır ve papiller/verrüköz uzantılar ortaya çıkar. Verrüköz karsinom histolojik olarak belirgin keratinizasyon gösteren iyi diferansiye skuamöz epitelin kalınlaşmış künt stromal invajinasyonlarından oluşur. Stromayı infiltratif olmak yerine itici tarzda invaze eder. Verrüköz karsinom konvansiyonel skuamöz hücreli karsinom ile bir arada bulunabilir. Böyle bir durumda hibrid karsinomdan söz edilir. Verrüköz karsinom özelliklerini gösteren, ancak herhangi bir derecede displazi bulguları da içeren bir biyopsi hibrid karsinomun yeni başlayan formuna ait olabilir (22-25).

İğsi hücreli karsinom oral kavitede seyrek görülen bir varyanttır. Genellikle polipoid görünümde kitle oluşturur. İğsi hücreli komponent genellikle tümörün büyük bir kısmını meydana getirir. Lezyonun skuamöz epitelyal kökeni in situ karsinom veya invaziv skuamöz hücreli karsinom şeklinde kendini gösterebilir. Örtü epitelinde displazi/karsinoma in situ ile ilişkili iğsi hücreli bir lezyon aksi ispat edilene kadar iğsi hücreli skuamöz hücreli karsinom olarak değerlendirilmelidir. Şüphede kalındığında iğsi hücreli komponenti değerlendirmek için birden fazla epitelyal belirleyici kullanılmalıdır. Sitokeratin (CK) 7, pankeratin, CAM 5.2, CK 5/6, AE 1/3, epitelyal membran antijen ve p63 gibi immünohistokimyasal belirleyiciler gerekebilmektedir (2, 23-25).

Papiller (ekzofitik) skuamöz hücreli karsinomlar keratinize veya nonkeratinize epitelten oluşabilmektedir. Papiller skuamöz hücreli karsinomlar oral

kavitede nadirdir. Makroskopik olarak yumuşak, polipoid, egzofitik, papiller tümör olarak kendini gösterir. Mikroskopik olarak papiller büyüme paternine sahiptir. Bu papillaların ince fibrovasküler korları bulunur. Bu korlar neoplastik, immatür bazaloid veya daha pleomorfik hücrelerle çevrilidir. Stromal invazyon tek veya multipl hücre yuvalanmaları şeklindedir. (23).

Bazaloid skuamöz karsinom displazi, in situ ve/veya invaziv skuamöz hücreli karsinomla çok yakından ilişkili olan, bazaloid hücrelerin invaziv komponentinden oluşan yüksek dereceli bir karsinomdur. Küçük biyopsiler sadece bir komponent içerebilmektedir. Mukozal bir yüzeye komşuluk gösteren, merkezinde nekroz içeren, mitotik olarak aktif bazaloid hücrelerden oluşan iyi sınırlı adaların varlığı bu tümörün varlığı konusunda şüphe uyandırmalıdır (18, 23).

Adenoskuamöz karsinom agresif bir tümördür. Yüzey epitelinden köken alır. Hem skuamöz hücreli karsinom hem de gerçek adenokarsinomla karakterizedir. Adenoskuamöz karsinom ve mukoepidermoid karsinom birbirleriyle karışabilmektedir. Mukoepidermoid karsinom, yüksek dereceli olsa bile, nadiren keratinizasyon veya belirgin hücresel pleomorfizm gösterir ve displazi veya in situ karsinomdan oluşan bir yüzey komponentine sahip değildir. Buna karşın adenoskuamöz karsinom keratinizasyon, hücresel pleomorfizm, displazi ve/veya in situ karsinom komponenti içerebilir (23).

Adenoid skuamöz hücreli karsinom (akantolitik karsinom, psödoasküler karsinom) oral kavitede seyrek görülen bir varyanttır. Oral bölgede en sık dudakta görülür. Mukoepidermoid karsinom veya anjiosarkom ile karışabilmektedir. Adenoid skuamöz hücreli karsinom, mukoepidermoid karsinomun aksine, gerçek glandüler yapılar, intermediate hücreler ve müsün içermez. Adenoid skuamöz hücreli karsinomu anjiosarkomdan ayıran özellikleri ise sitokeratine karşı olan güçlü afinitesi ve damar belirleyicileri ile negatif reaksiyon göstermesidir (18, 23).

2.2.4. Histopatoloji ve Moleküler Genetik Özellikleri

Skuamöz diferansiyasyon genellikle değişken oranda keratin incisi formasyonunun eşlik ettiği keratinizasyon olarak izlenir. İnvazyon bazal membranın hasarlanması ve alttaki dokuya uzanım ile kendini göstermekte olup sıklıkla bu duruma stromal reaksiyon eşlik eder. Anjiolenfatik ve perinöral invazyon da malignite için ilave bulgulardır (18).

Skumöz hücreli karsinomlar geleneksel olarak iyi, orta ve az diferansiye şeklinde derecelendirilir. İyi diferansiye skumöz hücreli karsinomlar normal skumöz epitele oldukça benzerlik gösterir. Orta derecede diferansiye skumöz hücreli karsinomlar belirgin nükleer pleomorfizm ve anormal mitozları da içeren mitotik aktivite ile karakterizedir. Genellikle daha az keratinizasyon söz konusudur. Az diferansiye skumöz hücreli karsinomlarda çok sayıda tipik ve atipik mitoz ile minimal keratinizasyonun eşlik ettiği immatür hücreler baskın olarak izlenir. Keratinizasyon daha belirgin olarak iyi ve orta derecede diferansiye skumöz hücreli karsinomlarda izlense de skumöz hücreli karsinomların derecelendirilmesinde önemli bir histolojik kriter olarak görülmemelidir (18).

Derecelendirme sistemlerinin tarihçesine bakıldığında, ilk olarak 1920 yılında ortaya konulan Broder sınıflaması akla gelmektedir. Bu sınıflamada tümör hücrelerinin diferansiyasyon derecesi ve keratinizasyonları temel alınarak tümörler derecelendirilmiştir. Buna göre eğer tümör hücrelerinin %75-100'ü diferansiye ise iyi diferansiye ve grade 1 olarak, %50-75'i diferansiye ise orta derecede diferansiye ve grade 2 olarak, %25-50'si diferansiye ise az diferansiye ve grade 3 olarak, %0-25'i diferansiye ise anaplastik tümör ve grade 4 olarak sınıflandırılmıştır. Anneroth ve ark. (26)'larının 1987 yılında öne sürdüğü multifaktöryel derecelendirme sisteminde ise tümörün bütün alanlarında tümör hücrelerinin keratinizasyon, nükleer pleomorfizm ve mitoz özelliklerine göre tümörler 1 ile 4 arasında skorlanmıştır (Tablo 2.2). İnvazyon şekli, invazyon evresi ve lenfoplazmasitik infiltrasyon derecesi en invaziv alanda derecelendirilmiş ve 1 ile 4 arasında skorlama yapılmıştır. Ardından skorlar toplandığında 6-12 arasında olanlar grade 1, 13-18 arasında olanlar grade 2, 19-24 arasında olanlar ise grade 3 olarak belirlenmiştir. Bryne ve ark. (3)'larının 1992 yılında öne sürdüğü derin invaziv hücre derecelendirme sisteminde ise Anneroth'un derecelendirme sisteminde yer alan mitoz sayısı ve invazyon evresi çıkarılmış olup kalan 4 parametre (keratinizasyon, nükleer pleomorfizm, invazyon şekli ve lenfoplazmasitik infiltrasyon) tümörün tamamında değil, en derin invaziv alanında değerlendirilmiş ve benzer şekilde derecelendirilmiştir. Toplam skor şu şekilde gruplanmıştır: 4-8 arasında ise grade 1, 9-12 arasında ise grade 2, 13-16 arasında ise grade 3. Daha sonra ise sonuçlar metastatik ve metastatik olmayan gruplarda karşılaştırılmıştır.

Doshi Neena ve ark. (27)'lerinin yaptığı bir çalışmada oral kanserin histolojik derecelendirilmesinde farklı sistemler karşılaştırılmış olup lenf nodu metastazları ile olan ilişkileri de araştırılmıştır. Bu retrospektif çalışmaya 2006-2009 yılları arasında tanı almış 111 oral kavite skuamöz hücreli karsinom olgusu dahil edilmiştir ve üç farklı gradelendirme sistemine göre kategorize edilmiştir. Bu çalışmada, Bryne ve ark. (3)'lerinin derin invaziv hücre derecelendirme sisteminin oral skuamöz hücreli karsinomlarda lenf nodu metastazı ve tedavi sonuçlarını öngörmeye büyük öneme sahip olduğu gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Anneroth ve ark. (27)'lerinin (1987) oral skuamöz hücreli karsinomlar için öne sürdüğü multifaktöryel derecelendirme sistemi

Morfolojik parametreler	PUANLAR			
	1	2	3	4
<u>Keratinizasyon derecesi</u>	%50'den fazla hücre <u>keratinize</u>	%20-50 hücre <u>keratinize</u>	%5-20 hücre <u>keratinize</u>	%0-5 hücre <u>keratinize</u>
<u>Nükleer pleomorfizm</u>	Hafif nükleer <u>pleomorfizm</u>	Orta derecede nükleer <u>pleomorfizm</u>	Belirgin nükleer <u>pleomorfizm</u>	İleri derecede nükleer <u>pleomorfizm</u>
Mitoz sayısı/bir büyük büyütme alanı	1	2-3	4-5	>5
<u>İnvazyon paterni</u>	<u>Karsinoma in situ</u> ve/veya şüpheli <u>invazyon</u>	Sadece <u>lamina propriada</u> sınırlı belirgin <u>invazyon</u>	Kas, <u>tükrük bezi dokusu</u> ve <u>periosteum</u> komşuluğundaki <u>lamina propriaya</u> <u>invazyon</u>	<u>Stromal dokunun</u> çoğunluğunun yerini alan ve çene kemiğini <u>infiltrate eden</u> geniş çaplı ve <u>derin invazyon</u>
<u>Lenfoplazmasitik infiltrasyon</u>	Belirgin	Orta derecede	Hafif derecede	Yok

Bazı araştırmacılar histolojik derecelendirmenin skuamöz hücreli karsinomlarda prognostik önemi olduğunu belirtmektedirler. Ancak üst aerodigestif traktüsün skuamöz hücreli karsinomları çoğunlukla farklı diferansiyasyon derecelerine sahip heterojen hücre popülasyonu içerdiklerinden, bu tümörlerde araştırmacılar arası yüksek derecede uyumsuzluklar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca pratikte bu bölgenin çoğu skuamöz hücreli karsinomu orta derecede diferansiyedir, bu da hastalığın gidişi ve histolojik derecelendirme arasındaki kötü korelasyonu açıklayabilir. Çok merkezli ve 3000'den fazla hastayı kapsayan bir çalışmada üst aerodigestif traktüsün skuamöz hücreli karsinomlarının histolojik derecelendirmesinin tedavi planlamasında önemli bir faktör olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada iyi ve az diferansiye tümörler arasında sağkalım açısından küçük farklılıklar saptanmıştır (4).

İntraoral skuamöz hücreli karsinomlarda diferansiyasyon derecesi oldukça değişkenlik gösterebilmektedir. Dil tabanı veya tonsilde yerleşmiş olan tümörler daha andiferansiye ve solid olmaya meyilli olup bu olgularda büyük hücreli malign lenfoma ile tanısal karışıklıklar söz konusu olabilmektedir. Perinöral ve vasküler invazyon sıklıktır (5). İnvaziv tümöre komşu epitel sıklıkla karsinoma in situ'ya varan, değişken derecelerde displastik değişiklikler gösterir (28).

Bazı skuamöz hücreli karsinomlar belirgin olarak matür eozinofillerle infiltre izlenebilmektedir. Bu olgularda daha iyi bir prognoz söz konusu olabilmektedir (29-30). Bazı olgularda ise melanositlerin kolonize olduğu izlenebilmektedir (31).

Tümörün invaziv sınırdaki büyüme paterni ekspansif, infiltratif veya her iki tipte olabilir. Ekspansif büyüme paterninde sınırları belirgin büyük tümör adaları izlenmekte olup bu olgularda daha iyi prognoz söz konusu olmaktadır. İnfiltratif büyüme paterninde ise sınırları daha belirsiz olan, saçılmış halde yer alan, küçük, düzensiz kordonlar veya tek hücreler izlenmekte olup bu olgularda daha kötü bir klinik seyir söz konusudur (18).

İnvaziv skuamöz hücreli karsinomlara hemen daima ekstrasellüler matriks birikimi ve myofibroblastların proliferasyonu ile karakterize desmoplaziden oluşan stromal bir reaksiyon eşlik eder. Neovaskülarizasyon da sıklıkla izlenmektedir (18).

İmmünohistokimyasal olarak bu tümörler keratin pozitifdir. Suo ve ark. (32)'lerinin yaptığı bir çalışmada bütün olguların CK8 ve CK19 eksprese ettiği gösterilmiş olup bu çalışmada çoğu olgunun CK5/6 ve CK13 eksprese ettiği

saptanmıştır. Hiçbir olguda CK20 ekspresyonu izlenmemiştir. Skuamöz hücreli karsinomlar involucrin (32) ve desmozom-ilişkili proteinler (33) ile de reaktivite gösterebilmektedir (34).

Oral skuamöz hücreli karsinomlarda en sık saptanan onkogen değişiklikleri p16 (olguların yaklaşık %80'inde), p53 (sigara kullanıcılarında daha belirgin olmak üzere olguların %50'sinde), siklin D1 (%30 oranında), p63 (%30 oranında), PTEN (%10 oranında), Rb (%10'dan az olguda) ve epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR, %10'dan az olguda) etkilemektedir (35-41). Kritik olarak etkilenmiş yollar p53 (mutasyonla inaktivasyon, HPV-16 E6 protein inhibisyonu veya yoldaki diğer genlerde izlenen değişiklikler), EGFR (gen amplifikasyonu yoluyla sık aşırı ekspresyon, transkripsiyonel aktivasyon veya ligand-bağlayıcı bölgedeki bir mutasyon), STAT3 ve VEGFR'yi içermektedir (42).

2.2.5. Tümör Yayılımı, Evreleme, Tedavi ve Prognoz

Dudak skuamöz hücreli karsinomları önce yüzeysel olarak yayılırlar ve daha sonra derin dokulara uzanım gösterirler. Ağız tabanı skuamöz hücreli karsinomları derin dokulara yayılmaktan ziyade yüzeysel yayılmayı tercih ederler ve ileri evreye kadar mylohyoid kas veya sublingual glandı invaze etme eğilimi göstermezler. Dilin lateral kenarını tutan tümörler derin dokulara uzanım göstermeye meyillidirler. Damak tümörleri de derin dokulara yayılmaktan ziyade yüzeysel yayılmayı tercih ederler (18).

Dil haricindeki çoğu oral skuamöz hücreli karsinom olgusunda bir alandaki yayılım genişliği, yüzeysel tutulumunun genişliğinden tahmin edilebilmektedir. Dil tümörleri intakt ve normal görünümüne sahip bir yüzeyin altında yayılım gösterebilir ve daha büyük bir tümöral tutulum alanı şeklinde ortaya çıkabilir. Oral skuamöz hücreli karsinomun kemiğe yayılması sıkça karşılaşılan bir problemdir. Mandibula, maksillaya kıyasla daha sık tutulur (18).

Oral kanserde lokal lenf nodlarına yayılım prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Primer odaktan lenf nodlarına yayılım hemen daima embolizm yoluyla olmaktadır. Tümöre komşu lenfatiklerin içerisine tümörün permeasyon göstermesi sık değildir. Tümör boyuna ulaştığında ise, lenf nodları arasındaki yayılım embolik veya permeasyon yoluyla olabilir. Boyundaki lenf nodları seviyelere ayrılmaktadır. Farklı baş ve boyun bölgelerinden olan lenfatik drenaj büyük oranda

önceden tahmin edilebilir. Oral kavite skuamöz hücreli karsinomlarının metastaz yapma riskinin en yüksek olduğu seviyeler birinci, ikinci ve üçüncü seviyelerdir. Daha az sıklıkla da dördüncü seviyeye yayılım olabilmektedir. Her ne kadar ikinci seviye lenf nodları en sık tutulan bölge olsa da bazı tümörler birinci seviyede tutulum göstererek veya göstermeden üçüncü veya dördüncü seviyelere yayılabilmektedir. Boyun bölgesinde iki taraflı tutulum büyük olasılıkla orta hat, özellikle de dilin arka kesimi veya yumuşak damak yerleşimli tümörlerle olmaktadır. Tutulan lenf nodunda ekstrakapsüler tümöral uzanım olması kötü prognozla ilişkilidir (18).

Bazı çalışmaların hedefinde primer tümörün özelliklerine bakarak lenfatik yayılımın varlığını önceden belirlemek yer almaktadır. Tümör boyutu ve lokalizasyonu anlamlı olarak saptanmıştır. Tümör diferansiyasyonu güvenilir bir belirleyici olarak bulunmamıştır. İnfiltratif sınır paterni yararlı bir belirleyici olarak görülmüştür. Kohezyon göstermeyen bir invaziv sınır paterni artmış metastaz olasılığı ile ilişkili bulunmuştur. Artmış metastaz riski ile ilişkili bulunan diğer faktörler ise invaziv kenardaki perinöral yayılım, lenfovasküler invazyon ve tümör kalınlığıdır. Tümör kalınlığının 5 milimetre veya daha fazla olması, artmış lenf nodu tutulum riski ile birlikte (18).

Yakın zamana kadar, oral kanserin hematojen yayılımının, lokal ve lenfatik yayılıma oranla daha az önemli olduğu düşünülürken, önemi gittikçe artmaktadır. Kan yoluyla yayılım en sık akciğerleri tutmaktadır. Bu yayılım olasılığının en iyi belirleyicisi boyun bölgesinin birden fazla seviyesinde tutulum olmasıdır (18).

Oral kavite skuamöz hücreli karsinomlarının evrelendirilmesinde kullanılan TNM (Tümör, Nod, Metastaz) sistemi Tablo 2.3'te görülmektedir (43-44).

Tablo 2.3. Dudak ve Oral Kavite Kanserlerinde TNM Evrelemesi (31)

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör saptanmadı
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük
T2	Tümörün en büyük çapı 2 cm'den büyük, ancak 4 cm veya daha küçük
T3	Tümörün en büyük çapı 4 cm'den daha büyük
T4a (dudak)	Tümör kortikal kemiği, inferior alveolar siniri, ağız tabanını veya cildi (çene veya burun) invaze etmiş
T4a (oral kavite)	Tümör kortikal kemiği, dilin derin/ekstresek kaslarını (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus ve styloglossus), maksiller sinüsü veya yüz cildini invaze etmiş
T4b (dudak ve oral kavite)	Tümör çiğneme boşluğunu, pterigoid plakayı veya kafa tabanını invaze etmiş veya internal karotis arteri çevrelemiş
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı saptanmadı
N1	En büyük çapı 3 cm veya daha az olan aynı taraftaki bir lenf nodunda metastaz mevcut
N2a	En büyük çapı 3 cm'den büyük, ancak 6 cm veya daha küçük olan aynı taraftaki bir lenf nodunda metastaz mevcut
N2b	En büyük çapı 6 cm'den büyük olmayan aynı taraftaki birden fazla lenf nodunda metastaz mevcut
N2c	En büyük çapı 6 cm'den büyük olmayan bilateral veya lezyonun karşı tarafındaki lenf nodunda metastaz mevcut
N3	En büyük çapı 6 cm'den büyük olan lenf nodunda metastaz mevcut
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz saptanmadı
M1	Uzak metastaz mevcut

Tablo 2.3. Dudak ve Oral Kavite Kanserlerinde TNM Evrelemesi (devamı)

Anatomik Evre/Prognostik Gruplar			
<u>Evre</u>	<u>T</u>	<u>N</u>	<u>M</u>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IVA	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
IVB	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
IVC	T4b	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tedavi stratejileri özellikle klinik seyir ve yan etkiler arasındaki dengeye göre belirlenir. Genel olarak radyoterapi, bazen de kemoterapi ile birlikte cerrahi tercih edilmektedir. Tümör ideal olarak 2 cm'lik cerrahi sınır gözetilerek rezeke edilir. Metastazlar geliştiğinde olguların neredeyse %80'inde servikal lenf nodlarında izlenir ve bu metastazların selektif boyun diseksiyonu ile çıkarılması gerekir (43).

Radyoterapi erken ve lokal ileri oral kavite skuamöz hücreli karsinomlarında tek başına veya daha sıklıkla cerrahi ve/veya kemoterapi ile birlikte kullanılmaktadır. TPF (Taksanlar, Platin [Sisplatin] ve 5-florourasil) standart kemoterapi protokolüdür. Cetuximab (anti-EGFR) bu protokole eklendiğinde sağkalıma olumlu bir katkısı olabilmektedir. Karsinom tanısı alan hastalara ayrıca sigara/alkol kullanımını bırakmaları konusunda destek sağlanmalıdır (43).

Prognozun en iyi olduğu grup iyi diferansiye ve metastatik olmayan oral kavite skuamöz hücreli karsinomlarıdır, fakat prognoz esas olarak tümör boyutu, rezeksiyonun tam yapılıp yapılmadığı ve nodal tutulum olup olmadığına bağlıdır. Ağız içi karsinomlarında 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %30-50 kadardır. Çünkü bu

grupta ileri evre olguların oranı oldukça fazladır. Dudak kanseri ise tipik olarak daha erken saptanır ve 5 yıllık sağkalım oranı sıklıkla %70'in üzerindedir (43).

Genel olarak oral kavite skuamöz hücreli karsinomları açısından erkek ve kadın cinsiyet arasında prognostik bir farklılık saptanmamıştır (45-47), ancak bazı otörler tıbbi bakım ve tedaviyi daha geç kabul etmelerine bağlayarak kadınlarda daha düşük sağkalım oranları rapor etmiştir (24). Yaş ile prognoz ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı otörler ilişki gösterememişken (25, 45-47), diğer otörler ise yaşlı hastalarda prognozun daha kötü olduğunu saptamışlardır (24, 48).

Bazı çalışmalar sağkalım oranları ile tüketilen sigara ve alkol arasında bir ilişki gösterememiş olsa da (45) bazı otörler sigara ve alkol tüketicilerinde daha yüksek mortalite oranları rapor etmişlerdir (24, 48-49). Tütün çiğneme alışkanlığı daha kötü prognozla korele bulunmuştur (45). Sigara ve alkol tüketicilerinde, tüketmeyenlere oranla ikinci primer oral kanser gelişmesi açısından daha yüksek bir risk söz konusudur (50-53).

Sosyoekonomik durumu düşük olan hastalarda ağız hijyeni daha kötü ve tıbbi bakıma ulaşmaları daha zor olduğu için bu grupta hastalığın seyri daha kötü olmaktadır (24).

Eşlik eden konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmi, periferik vasküler hastalık, pulmoner ve renal hastalıklar ile diğer kanser tiplerine sahip hastalarda da sağkalım oranları daha düşüktür (54).

TNM sistemine göre belirlenen hastalığın evresi prognozu belirleyen diğer önemli bir faktördür (6, 46-49, 55-58). Guerra ve ark. (59) erken evre söz konusu olduğunda 5 yıllık sağkalım oranının %82, ileri evrelerde ise %49 olduğunu rapor etmişlerdir. Lo ve ark. (45) evre 1, 2, 3 ve 4 olgulardaki 5 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %75, %65, %49 ve %30 olarak ifade etmişlerdir. Nguyen ve Yueh (47) rekürrensi, persistan hastalığı veya ikinci primer hastalığı olan hastalarda 1 yıllık sağkalım oranını evre 1 olan olgularda %60, evre 4 olan olgularda ise %32 olarak bulmuşlardır.

Servikal lenf nodu metastazı oral kavite skuamöz hücreli karsinomu hastalarında geniş ölçüde kabul edilmiş majör prognostik faktörlerden birisidir (60-63). Lenf nod metastaz varlığı daha yüksek rekürrens oranı ve global sağkalım oranında kabaca yarı yarıya azalmayla ilişkilidir (62-65).

Lenf nodu metastazı riski ve mortalite oranları direkt olarak primer tümörün kalınlığına bağılı olarak değişkenlik gösterir (25, 46, 55). O-charoenrat ve ark. (46) tümör kalınlığının 5 mm'den fazla olmasının okült lenf nodu metastazının güçlü bir prediktörü olduğunu bulmuşlardır. Klinik ve patolojik evre gibi faktörlerle kıyaslandığında, tümör kalınlığının sağkalım oranları üzerinde daha fazla etkisinin olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (55).

Metastatik odağın lenf nodu kapsülünün dışına uzanımı olarak tanımlanan kapsül dışına yayılım yüksek bölgesel rekürrens oranları, uzak metastaz ve daha düşük sağkalım oranları ile ilişkili, oldukça önemli bir prognostik faktördür (61, 63, 65). Bazı otörler kapsül dışına yayılım söz konusu olduğunda sağkalım oranlarında %29-60 arasında bir azalma rapor etmişlerdir (62). Bazıları ise intranodal metastazı olan olgularda 5 yıllık sağkalım oranını %64, kapsül dışına yayılımı olan olgularda ise bu oranı %21 olarak bulmuşlardır (63).

Çoğu otör düşük histolojik diferansiyasyon ile kötü prognoz arasında anlamlı bir korelasyon saptarken (45, 47, 54, 56, 66), diğerleri böyle bir ilişki bulamamışlardır (24, 25, 46).

Perinöral invazyon oral skuamöz hücreli karsinomda daha yüksek bölgesel ve uzak metastaz olasılığı, daha derin tümör invazyonu, daha az diferansiyasyon ve daha düşük 5 yıllık sağkalım oranları ile koreledir (67). Rodolico ve ark. (68) perinöral invazyonun lenf nodu metastazı riskiyle korele olduğunu göstermişlerdir.

Belirgin anjiogenez varlığı lenf nodu metastazı riskiyle koreledir ve daha agresif bir postoperatif adjuvan tedavi anlamına gelmelidir. Ayrıca oral skuamöz hücreli karsinomdaki anjiogenez T ve N parametreleriyle korele olup tümör rekürrensının bağımsız bir belirleyicisidir ve güvenilir bir prognostik belirleyici olarak kabul edilmektedir (6).

Cerrahi sınırın negatif olması ile daha yüksek sağkalım oranı ve hastalığın rekürrensiz sağkalım süresinin daha uzun olması arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (25, 59, 63).

2.3. Galektin-3

Galektinler beta-galaktozidaz olarak bilinen bir karbonhidrat sınıfıyla bağlantı kuran bir protein grubudur. Şimdiye kadar 15 farklı galektin tanımlanmıştır. Galektin-3 orta boyutlu bir proteindir (29-35 kDa). Galektin-3 kısa amino asid segmentlerinin tekrarlarından oluşan bir N-terminal bölgesi içermekte olup, bir C-terminal karbonhidrat tanıma bölgesine bağlanmaktadır (69-72).

Galektin-3 intrasellüler glikoproteinler, hücre yüzeyi molekülleri ve ekstrasellüler matriks proteinleri ile etkileşim kuran intrasellüler ve ekstrasellüler bir lektindir. Galektin-3 başlangıçta aktive peritoneal makrofajların yüzeyinde eksprese olan Mac-2 antijeni olarak tanımlanmıştır (73-74).

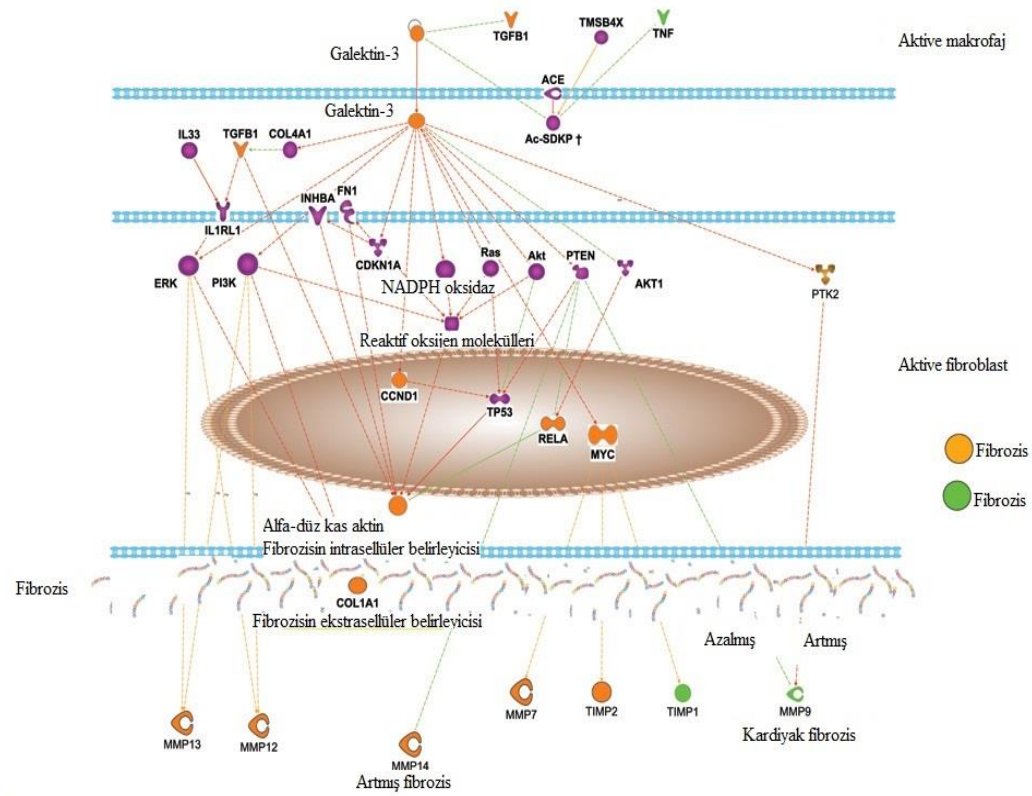
2.3.1. Galektin-3'ün Doku Dağılımı

Fare embriyogenezi süresince galektin-3 ekspresyonu doku ve zaman bağımlıdır. Farelerde galektin-3 ekspresyonu gestasyonun dördüncü gününde blastokistin trofoektoderm hücrelerinde ortaya çıkmasıyla başlar (75). Farelerde gestasyonun 8.5 ve 11.5 günleri arasında galektin-3 notokord hücrelerinde belirgin bir şekilde eksprese edilmektedir (76). Fare gelişiminin daha ileri evrelerinde, galektin-3 lokalizasyonu vertebra, kaburga ve yüz kemiklerinin kırkırdaklarında, epidermin suprabazal tabakasında, mesane, larenks ve özofagusun endodermal tabakalarında izlenir. Karaciğer ve akciğer gibi bazı organlar ile kemiklerin mineralize olan kısımları gibi yerlerde izlenen punktat ekspresyon ise makrofajlar ve/veya osteoklast gibi hücre tipleriyle bağlantılıdır. Galektin-3'ün ekspresyonu insan embriyogenezinin ilk trimesteri sürecinde cilt, sindirim ve solunum sisteminin epitelyal tabakaları, ürotelyum ve böbreğin boşaltıcı tübülleri, myokardiyal hücreler, periferik ve ossifikasyon öncesi dönemdeki hipertrofik kondrositler, notokord ve karaciğer gibi lokalizasyonlarda sınırlıdır (77). Erişkinlerde galektin-3 yaygın olarak eksprese edilmektedir. Birçok normal dokuda bulunsa da erişkinlerde galektin-3 ekspresyonu, embriyogenez sürecindeki ekspresyonuna benzer şekilde, epitelyal hücreler ve myeloid/amiboid hücrelerle ilişkilidir (15). Çoğu hücrede galektin-3 sitoplazma, nükleus ve ayrıca mitokondri, fagozom ve eksozom gibi subsellüler elemanlarda yer almaktadır. Hücre dışında da galektin-3 hücre yüzeyi ve ekstrasellüler matriksteki birçok farklı glikokonjugatlara bağlanmaktadır (69-72). Galektin-3 ayrıca birçok tümör tipinde eksprese edilmektedir (78-79). Galektin-3

ekspresyonu kanser agresifliği ve metastazlar ile korelasyon gösterebilmektedir (80-81).

2.3.2. Galektin-3 Fonksiyonları ve Klinik Önemi

Galektinler hastalık mekanizmaları ve intrasellüler yollarda önemli ve kompleks bir rol oynamaktadırlar (69-72). Galektinler çözülebilir beta-galaktozidaz-bağlayıcı lektinlerin bir ailesidir ve inflamasyon, immünolojik cevap ve kanserde önemli düzenleyici rollere sahiptir. Galektin-3 galektin protein ailesinin en yaygın çalışılan üyesidir. Galektin-3'ün en ilgi çeken ve en iyi karakterize edilmiş etkileri artmış fibrozis olayındaki rolüdür. Fibrojenesis veya skarlaşma belli başlı hücre hasarı ve inflamasyon tiplerinin doğal bir sonucudur. Galektin-3 fibrojenizden sorumlu olan fibroblastların aktivasyonundan sorumludur. İnflamasyon ve fibrozis arasındaki bu galektin-3 bağımlı bağlantının tanısai ve terapötik sonuçları söz konusu olabilmektedir. Hasar bölgesinde galektin-3 ekstrasellüler boşluğa sekrete olmaktadır. Bu da istirahat halindeki fibroblastları matriks üreten fibroblastlar olacak şekilde aktive etmektedir. Galektin-3 tip 1 kollajen gibi yeni matriks elemanlarının sentezini ve bir dizi doku inhibitör metalloproteinazlar ve matriks metalloproteinazlar yoluyla ekstrasellüler matriksin degradasyonunu etkilemektedir (Şekil 2.1) (7, 82, 83).



Şekil 2.1. Galektin-3'ün fibrozis olayındaki fonksiyonu (83).

Galektin-3 immünregülatuar lektinler içerisindeki galektin ailesinin bir üyesidir ve proapoptotik ve antiapoptotik fonksiyonları mevcuttur (84). Fizyolojik olarak galektin-3 hücre aktivasyonu, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri yoluyla hücre siklusunun düzenlenmesi, dolaşımdaki monositlerin migrasyonlarını etkilemek gibi çeşitli fonksiyonlara sahiptir (73, 74, 85). Galektin-3 apoptozis direncine aracılık ettiği tiroid papiller karsinoma, lenfoma ve myeloma gibi çeşitli tümör tiplerinde eksprese edilmektedir (8, 84, 86, 87). Galektin-3 hücre içinde lokalize olup protein-protein etkileşimlerine katılabilmektedir. Örneğin, galektin-3'ün Bcl-2 protein ailesi üyeleri ile mitokondride etkileşim gösterdiği ve apoptozis direncini geliştirdiği öne sürülmektedir (84, 88, 89). Galektin-3 ayrıca sekrete edilebilmekte olup sekrete edilen galektin-3 tipik olarak N-glikanlar ve kor 2 O-glikanlar (84, 90) olmak üzere beta-galaktozid içeren oligosakkaritlere bağlanarak hücre yüzeyi ile bağlantısını koruyabilmektedir. Sekrete edilen galektin-3 N-terminal bölgelerinin etkileşimleri yoluyla multimerler oluşturabilir ve C-terminal karbonhidrat tanıma bölgelerinin (CRD) glikoprotein reseptörlerine multivalent bir şekilde bağlanmasını geliştirebilir.

Sonuçta oluşan kompleksler galektin-glikoprotein kafesleri olarak adlandırılırlar (84, 91-93). Galektin-glikoprotein kafesleri hücre içi sinyal yollarını düzenlemektedir ve apoptozis (84, 94), proliferasyon (84, 93) ve migrasyon (84, 95) gibi hücrel olayları düzenlemektedir. Ayrıca galektin-3'ün siklin D1, TTF-1 (tiroid transkripsiyon faktörü 1) ve müsin 2 gibi kanser ilişkili genleri de içeren belirli genleri düzenlediği de gösterilmiştir (96).

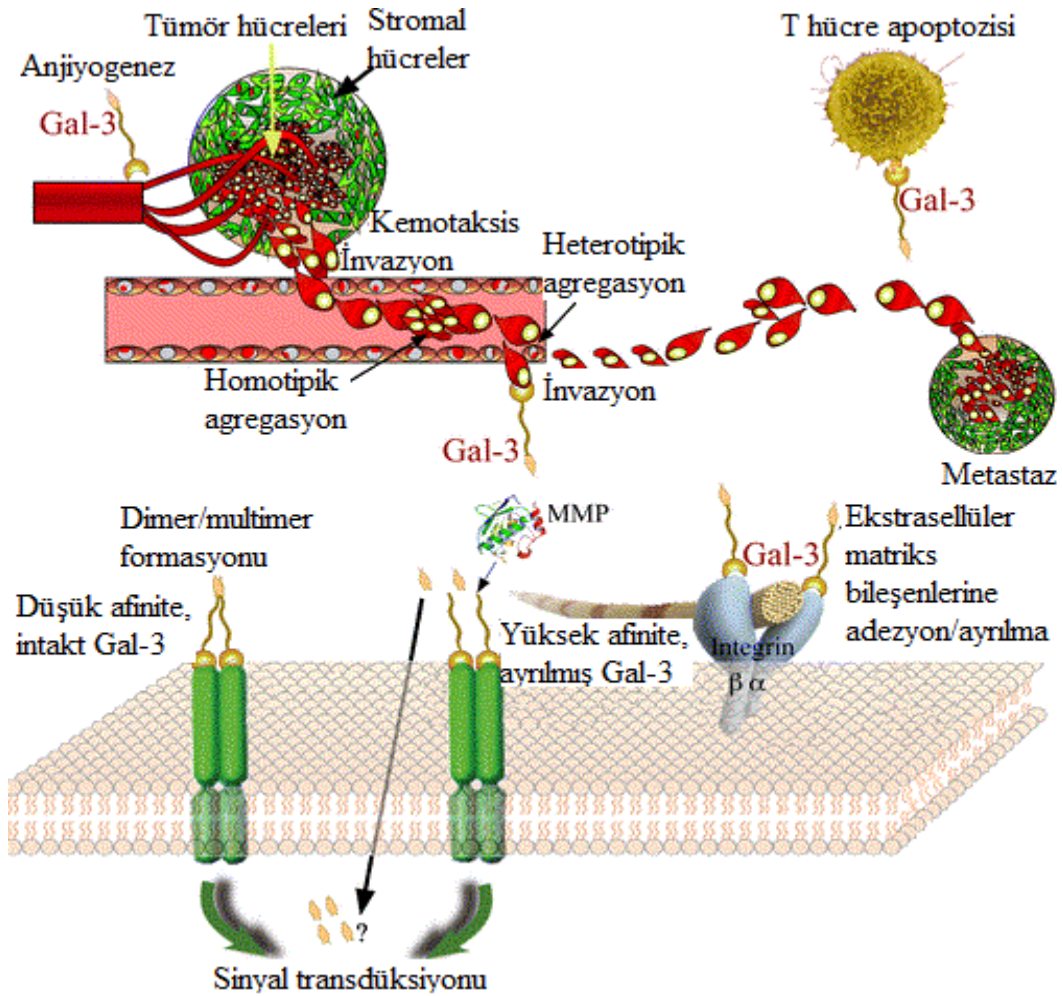
Galektin-3 çeşitli immün sistem hücrelerinin farklılaşma ve gelişimlerini de etkiler. T hücreleri ve nötrofillerde apoptozisi uyarır, mast hücreleri, nötrofiller, monositler ve T hücrelerini de içeren birçok lenfoid ve myeloid hücreyi aktive ederek medyatör salınımı, süperoksit anyon üretimi ve sitokin üretimine neden olur (97, 98).

Galektin-3 ayrıca myeloid hücrelerde baskılayıcı bir etki de oluşturabilir. Örneğin eozinofillerde interlökin-5 inhibisyonuna neden olabilir (99).

Galektin-3 ekspresyonunun çeşitli kanser tiplerinde düzenlendiği bilinmektedir (79). Galektin-3'ün tümörlerin büyümesi, progresyonu ve metastaz yeteneğindeki rolü büyük ölçüde kanıtlanmıştır (100). Galektin-3'ün hücre transformasyonu ve büyümesine hangi mekanizmalar yoluyla katıldığı henüz net olarak anlaşılmış değildir. Asheri ve ark. (101) onkojenik K-RAS ile etkileşim yeteneğiyle ve K-RAS'tan RAF ve fosfoinozimid 3-kinaza sinyal transdüksiyonunu kolaylaştırmasıyla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Galektin-3 ayrıca tümörigenez üzerinde hücre siklusunu düzenleyerek de etki göstermektedir. Ayrıca beta katenin proteinine bağlandığı ve siklin D1 ile c-MYC ekspresyonlarının uyarılmasını etkilediği gösterilmiştir (102, 103).

Galektin-3 birçok farklı mekanizmalar yolu ile tümör progresyonuna katkıda bulunur. Ekstrasellüler galektin-3'ün hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonları, kemotaksis, kemoinvazyon, immün sistem hücrelerinin apoptozisi, anjiogenez ve metastaz olaylarında yer aldığı görülmüştür. Şekil 2.2'de galektin-3'ün aracılık ettiği ekstrasellüler fonksiyonlar görülmektedir (104). Nangia-Makker ve ark. (104) sekrete edilen galektin-3'ün migrasyon, kemotaksis ve endotelial hücrelerin morfogenezini kolaylaştırarak anjiogenezini artırdığını ortaya koymuşlardır. Ayrıca galektin-3 T hücre apoptozisini de indüklemektedir. Ekstrasellüler galektin-3 hücre yüzeyindeki glikol konjugatlarıyla çapraz bağlantı yaparak dimer ve multimerler oluşturmaktadır. Böylece hücre içine sinyal iletilmektedir. Matriks metalloproteinaz

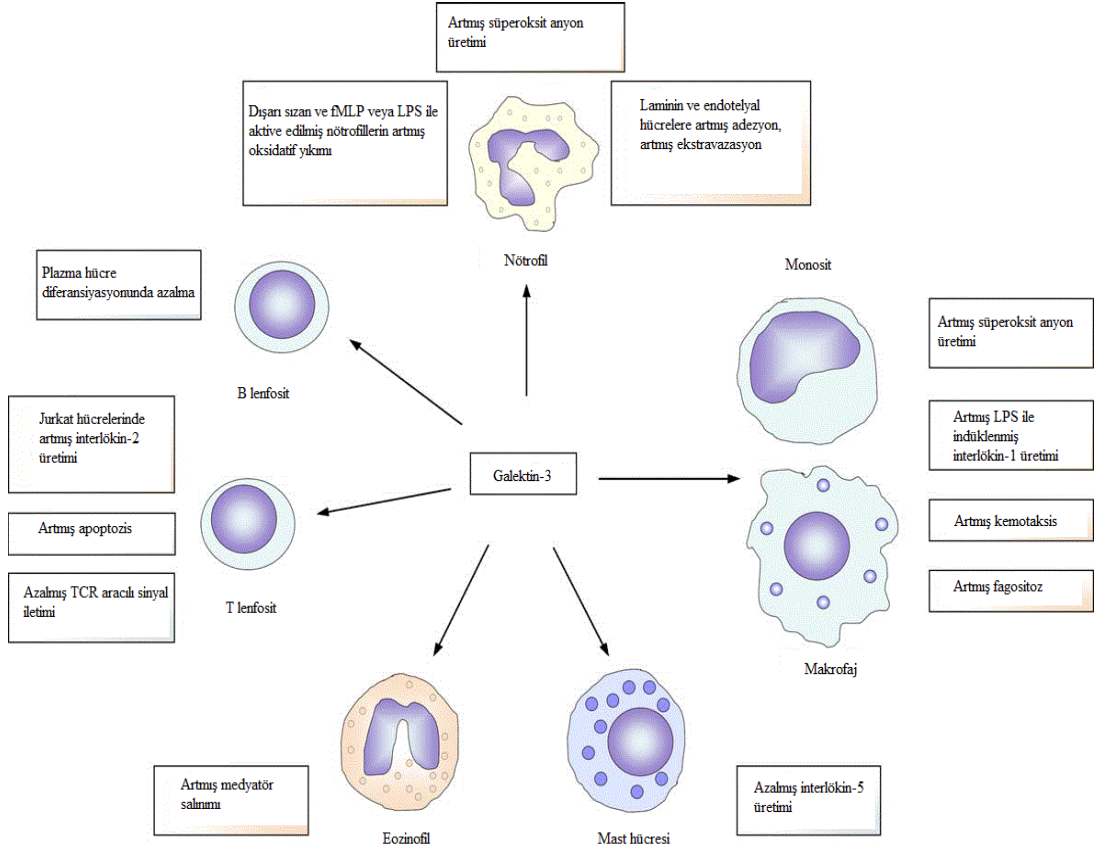
enziminin bir fragmanı galektin-3'ü bölünmeye uğratmakta ve bölünmüş galektin-3 daha etkin bir şekilde glikan reseptörlerine bağlanmaktadır. Ekstrasellüler galektin-3'ün tümör progresyonunda önemli bir rolü olduğu düşünülen ve keşfedilmemiş bir olay ise, galektin-3'ün matriks metalloproteinaz tarafından ikiye bölünmesidir. Bölünmeye dirençli galektin-3 proteinini barındıran hücreler, bölünmeye duyarlı galektin-3 ile karşılaştırıldığında azalmış tümör büyüme hızı, azalmış anjiogenez ve apoptoze azalmış direnç göstermektedirler.



Şekil 2.2. Galektin-3'ün aracılık ettiği ekstrasellüler fonksiyonlar (104).

Yüzey proteinlerinin çapraz bağlantı kurmasının sinyal transdüksiyon kaskatlarını tetikleyerek hücre içindeki birçok biyokimyasal reaksiyonları indüklediği çok iyi bilinmektedir. Glikozillenmiş membran reseptörlerinin çapraz bağlantı kurmalarına sıklıkla bu reseptörlerin glikan kısımları ile galektin-3 gibi

mültivalan lektinlerin bağlanmaları aracılık etmektedir. Dolayısıyla özellikle immün sistem reaksiyonlarına aracılık eden çeşitli hücre tiplerinin aktivasyonunda galektin-3'ün rol aldığına dair pek çok kanıt söz konusudur. Şekil 2.3'te galektin-3'ün immün sistem hücreleri üzerindeki etkileri gösterilmiştir (15).



Şekil 2.3. Galektin-3'ün immün sistem hücrelerine olan etkileri (fMLP: N-formil-metiyonil-lösil fenilalanin, LPS: Lipopolisakkarid, TCR: T hücre reseptörü) (15).

Galektin-3'ün tümör progresyonu ile ilgili en geniş çaplı çalışılan fonksiyonu çeşitli apoptotik uyarılara (kemoterapötik ajanlar gibi) maruz kalan bir dizi tümör hücre tiplerinde apoptozisi inhibe etmesidir (100, 105). Son zamanlarda ortaya çıkan kanıtlar tümör baskılayıcı gen olan p53 geninin galektin-3'ün baskılanmasına yol açtığını göstermektedir (106).

Rekombinant galektin-3 in vitro şartlarda tümör hücrelerinin motilitelerini ve invazivliklerini etkilemektedir. Ancak bu konuda pozitif ve negatif etkiler rapor edilmiştir (9, 10). Endojen galektin-3 açısından bakıldığında, galektin-3

overekspresyonu gösteren tümör hücre dizilerinin hücre motilitelerinde ve in vitro invazivliklerinde artış gözlenmiştir (107, 108).

Galektin-3 ayrıca tümör metastazını tümörlerin mikroçevrelerinde etkisini göstererek yönlendirmektedir (10). Galektin-3'ün stromada bulunmasının meme kanserinde negatif prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (10). Galektin-3 in vitro şartlarda endotelyal hücrelerin migrasyonunu indüklemeye yeteneğiyle ilgili olabilen bir anjiojenik aktiviteye sahiptir (109).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2001-2012 yılları arasında “oral kavite yerleşimli skuamöz hücreli karsinom” tanısı alan toplam 60 olgu çalışmaya dahil edildi. Tümör olguların 28'i dudak, 21'i dil, 4'ü ağız tabanı, 3'ü orobukkal mukoza, 3'ü retromolar trigon, biri ise gingivobukkal bileşke yerleşimliydi. Olguların yaşı, tümör boyutu, metastaz varlığı, evresi, kemoterapi veya radyoterapi alıp almadığı, lokalizasyonu ve sigara kullanım durumu, rekürrens varlığı durumunda ilk tanıdan ne kadar süre sonra geliştiği ve sağkalım süresi gibi bilgiler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'ndan elde edildi.

Olgulara ait daha önceden hazırlanmış ve H&E ile boyanmış histolojik kesitler tekrar gözden geçirilerek mikroskobik özellikler, tümörün histolojik derecesi, lenf nodu tutulumu varlığı, varsa ekstrakapsüler tümöral uzanım durumu, cerrahi sınırların durumu, perinöral ve/veya vasküler invazyon varlığı ile invazyon şekli tekrar değerlendirildi. Evreleme TNM Sistemi'ne göre yapıldı.

Her olgu için tümöre ait özellikleri içeren parafin bloktan 4 mikron kalınlığında yeni kesitler alındı. Bu kesitlere Galektin-3 ile immünohistokimyasal boyama yapıldı.

3.2. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Olgulara ait, tümörü en iyi temsil eden parafin bloklardan elde edilen 4 mikron kalınlığındaki doku kesitlerine, Ventana Benchmark XT otomatik immünohistokimyasal boyama cihazı (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kullanılarak, galektin-3 antikoruna (Novocastra) 1/100 oranında dilüe edilerek uygulanmıştır.

3.3. İmmünohistokimyasal Analiz

İmmünohistokimyasal analizde sitoplazmik ve nükleer boyanma dikkate alındı. Nükleer veya sitoplazmik galektin-3 pozitifliği gösteren epitelyal hücrelerin yüzdesi ve sitoplazmik boyanma şiddeti değerlendirildi. Tümör hücrelerinde galektin-3 ile nükleer boyanma saptanan olgular boyanma yüzdesine bakılmaksızın pozitif, tümör hücrelerinde nükleer boyanma görülmeyen olgular negatif kabul

edildi. Sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu literatür gözden geçirilerek iki farklı yöntemle değerlendirildi (11, 12, 110, 111):

1-Tümör hücrelerinin %5'inden daha fazlasında sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu saptanan olgular "yüksek sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu", %5'inden daha azında sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu saptanan olgular ise "düşük sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu" olarak kabul edildi.

2-Sitoplazmik boyanma şiddeti 0, 1, 2 ve 3 (sırasıyla negatif, zayıf, orta ve kuvvetli) olarak değerlendirildi. Ardından tümör hücrelerinin %1'inden azında sitoplazmik boyanma söz konusuysa 0, %1-10'unda boyanma söz konusuysa 1, %11-50'sinde boyanma söz konusuysa 2, %50'sinden fazlasında boyanma söz konusuysa 3 olarak kaydedildi. Sonunda elde edilen iki değer birbiriyle çarpılarak toplam skor elde edildi. Toplam skorların ortanca değerine göre eşik değeri (cut-off) tespit edildi. Skoru eşik değerden düşük veya eşit olan olgular "sitoplazmik boyanma açısından düşük ekspresyon", bu değerden yüksek olan olgular "yüksek ekspresyon" olarak değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Ki-kare testi (Fisher Exact ve Yates' ki-kare testleri) galektin-3 ekspresyon grupları ile çeşitli klinikopatolojik parametreleri karşılaştırmada kullanıldı. Çeşitli klinikopatolojik parametreler ve galektin-3 ekspresyonu ile rekürrens ve ölüm arasındaki ilişkileri değerlendirmek üzere yapılan tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde Cox regresyon analizi kullanıldı.

*Tez çalışması için yaptığımız başvuruya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 09.09.2011 tarih ve 2011/206 sayılı yazısı ile onay verilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Klinik ve Histopatolojik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 60 olgudan 39'u erkek (%65), 21'i kadın (%35) olup, tanı anındaki yaşları 34-93 (ortalama 64.1) arasında değişmekteydi. Olguların 21'i (%35) 60 yaşın altında olup, 39 olgu (%65) 60 yaş ve üzerindedir. Olgulardan 26'sında (%43.3) sigara tüketimi söz konusu değilken, 34 olguda (%56.7) sigara tüketimi mevcuttu. TNM evreleme sistemine göre T1 evresinde olan olguların sayısı 35 (%58.3), T2 evresinde olan olguların sayısı 15 (%25), T3 evresinde olan olguların sayısı 6 (%10), T4 evresinde olan olguların sayısı ise 4 (%6.7) idi. TNM evreleme sistemine göre N0 evresinde olan olguların sayısı 48 (%80), N1 evresinde olan olguların sayısı 3 (%5), N2 evresinde olan olguların sayısı 8 (%13.3) olarak saptandı. Bir olgu (%1.7) ise N3 evresindeydi. Uzak metastazı olan 4 olgu (%6.7) mevcutken, 56 olguda (%93.3) metastaz saptanmadı. Evre gruplamasına göre evre I olan olguların sayısı 31 (%51.7), evre II olan olguların sayısı 11 (%18.3), evre III olan olguların sayısı 7 (%11.7), evre IV olan olguların sayısı 11 (%18.3) idi. Olguların takip süresi 5-136 ay (ortalama 57.4 ay) arasında değişmekteydi. Olgulardan 32'si (%53.3) iyi diferansiye, 27 olgu (%45) orta derecede diferansiye, 1 olgu (%1.7) az diferansiye idi. İnvazyon şekli olguların 21'inde (%35) itici iken, 39'unda (%65) infiltratifti. Takip süresi içerisinde rekürrens gelişen olgu sayısı 15 (%25) olup 45 olguda (%75) rekürrens gelişmediği saptandı. Takip süresi içerisinde ölüm gelişen olgu sayısı 14 (%23.3) idi. Rezeksiyon spesmeninde perinöral invazyonu ve vasküler invazyonu olan olguların sayısı sırasıyla 10 (%16.7) ve 4 (%6.7) olarak bulundu.

Olguların klinik ve histopatolojik özellikleri Tablo 4.1, Tablo 4.2, Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların klinik özellikleri

No	Biyopsi No	Yaş	Cinsiyet	Sigara kullanımı	Tümör lokalizasyonu	Takip süresi (ay)
1	10966/11	80	K	Yok	Sol alt gingivobukkal bileşke	16
2	8838/10	48	K	Yok	Dil sol yanı	42
3	3313/11	68	E	Var	Dil sol yanı	26
4	4941/10	73	K	Yok	Ağız tabanı sağ taraf	44
5	17921/10	58	K	Yok	Dil sol yanı	38
6	2177/10	66	E	Var	Alt dudak	44
7	697/10	64	E	Var	Alt dudak	45
8	18390/10 8394/10	44	K	Yok	Sol orobukkal mukoza, retromolar trigon önü	21
9	1244/10	57	E	Yok	Dil sağ yanı	47
10	15500/09	72	E	Var	Sol retromolar trigon	25
11	17716/09	68	E	Var	Ağız tabanı	28
12	18209/09	76	K	Yok	Dil sol yanı	48
13	3911/09	50	E	Var	Dil sağ yanı	52
14	12914/09	49	K	Var	Dil sağ yanı	49
15	3822/07	37	K	Yok	Dil sol yanı	84
16	8409/09	45	K	Var	Dil sol yanı	53
17	2224/09	39	K	Var	Sağ retromolar trigon	55
18	5186/07	48	E	Var	Ağız tabanı	74
19	12787/08	44	E	Var	Alt dudak	55
20	4875/08	62	E	Var	Dil sol yanı	69
21	17235/07	56	K	Var	Sol orobukkal mukoza	66
22	13459/08	54	K	Yok	Dil sağ yanı	59
23	8329/06	45	E	Var	Retromolar trigon	86
24	6254/11	49	E	Var	Dil sol yanı	31
25	4176/07	79	K	Yok	Alt dudak	62
26	5633/01	81	E	Yok	Alt dudak sol taraf	69
27	7804/01	62	K	Yok	Dil sol yanı	29
28	8137/01	73	E	Yok	Alt dudak sağ taraf	31
29	3072/02	72	E	Var	Alt dudak sol taraf	103
30	5728/02	48	E	Var	Dil sol yanı	136
31	5681/02	85	E	Var	Alt dudak	14
32	6625/02	82	E	Yok	Alt dudak sol taraf	6
33	903/03	40	K	Yok	Dil sol yanı	5
34	919/03	77	E	Var	Alt dudak	8
35	2785/03	71	K	Yok	Dil sol taraf	10
36	3971/03	71	E	Var	Alt dudak sağ taraf	10

Tablo 4.1. Olguların klinik özellikleri (devamı)

37	8503/03	93	E	Var	Dil sağ yanı	12
38	10661/03	89	E	Yok	Alt dudak sol taraf	88
39	9722/03	60	E	Yok	Alt dudak	122
40	308/04	88	E	Yok	Alt dudak sağ taraf	30
41	586/04	67	E	Var	Dil sol yanı	101
42	2779/04	84	K	Yok	Dil altı sağ taraf	25
43	6783/04	72	K	Yok	Alt dudak	60
44	9558/04	72	E	Var	Alt dudak sol taraf	92
45	11661/04	66	E	Yok	Alt dudak sol taraf	108
46	1049/05	73	K	Yok	Sağ orobukkal mukoza	108
47	2041/05	34	E	Yok	Alt dudak	106
48	3669/05	76	K	Yok	Dil sağ yanı	18
49	1127/06	80	E	Var	Alt dudak sol taraf	89
50	12937/05	62	E	Var	Ağız tabanı	50
51	13232/05	77	E	Var	Alt dudak	96
52	2391/06	62	E	Var	Alt dudak sol taraf	91
53	3597/06	54	E	Var	Alt dudak sol taraf	92
54	4716/06	63	E	Var	Alt dudak sol taraf	92
55	5374/06	62	E	Var	Alt dudak sol taraf	87
56	10439/06	65	E	Var	Alt dudak	88
57	11744/06	59	E	Var	Alt dudak	29
58	12471/06	69	K	Yok	Alt dudak	62
59	14297/06	71	E	Var	Dil sol arka kısım	78
60	14409/06	59	E	Var	Alt dudak	82

Tablo 4.2. Olguların klinik özellikleri

No	T	N	M	Evre	Kemoterapi / Radyoterapi	Rekürrens (varsa süresi)	Ölüm (varsa süresi)
1	1	0	0	I	Yok/Var	Var (9)	Var (16 ay)
2	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
3	3	2	0	IV	Yok/Var	Yok	Yok
4	2	0	0	II	Var/Var	Var (22 ay)	Yok
5	1	0	0	I	Yok/Var	Yok	Yok
6	2	0	0	II	Yok/Yok	Yok	Yok
7	2	0	0	II	Yok/Var	Yok	Yok
8	1	0	0	I	Yok/Yok	Var (18 ay)	Yok
9	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
10	4	2	1	IV	Var/Var	Var (23 ay)	Var (25 ay)
11	1	2	1	IV	Var/Var	Var (18 ay)	Var (28 ay)
12	2	0	0	II	Yok/Yok	Yok	Yok
13	1	1	0	III	Yok/Var	Yok	Yok
14	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
15	1	0	0	I	Var/Var	Yok	Yok
16	1	0	0	I	Yok/Yok	Var (53 ay)	Yok
17	4	2	0	IV	Yok/Var	Yok	Yok
18	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
19	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
20	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
21	1	0	0	I	Yok/Var	Yok	Yok
22	2	0	0	II	Yok/Yok	Yok	Yok
23	2	0	0	II	Yok/Yok	Yok	Yok
24	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
25	3	0	0	III	Yok/Yok	Yok	Var (62 ay)
26	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
27	1	2	0	IV	Var/Var	Var (16 ay)	Var (29 ay)
28	1	1	0	III	Yok/Yok	Yok	Var (31 ay)
29	2	0	0	II	Yok/Yok	Var (45 ay)	Yok
30	1	0	0	I	Var/Var	Yok	Yok
31	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
32	2	3	1	IV	Var/Var	Var (3 ay)	Var (6 ay)
33	4	2	0	IV	Yok/Var	Yok	Var (5 ay)
34	4	0	0	IV	Yok/Var	Var (6 ay)	Var (8 ay)
35	2	0	0	II	Var/Var	Var (3 ay)	Var (10 ay)
36	2	1	0	III	Yok/Yok	Yok	Var (10 ay)
37	2	2	0	IV	Yok/Yok	Yok	Var (12 ay)
38	2	0	0	II	Yok/Var	Yok	Var (88 ay)

Tablo 4.2. Olguların klinik özellikleri (devamı)

39	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
40	1	0	0	I	Yok/Yok	Var (29 ay)	Yok
41	3	0	0	III	Yok/Yok	Yok	Yok
42	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
43	3	0	0	III	Yok/Var	Yok	Yok
44	1	0	0	I	Yok/Yok	Var (25 ay)	Yok
45	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
46	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
47	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
48	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
49	3	0	0	III	Yok/Var	Yok	Yok
50	1	0	0	I	Yok/Yok	Var (42 ay)	Var (50 ay)
51	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
52	3	0	1	IV	Var/Var	Var (51 ay)	Yok
53	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
54	2	0	0	II	Yok/Yok	Yok	Yok
55	1	0	0	I	Yok/Var	Yok	Yok
56	2	0	0	II	Yok/Var	Yok	Yok
57	1	0	0	I	Yok/Var	Yok	Yok
58	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok
59	2	2	0	IV	Yok/Var	Yok	Yok
60	1	0	0	I	Yok/Yok	Yok	Yok

Tablo 4.3. Olguların histopatolojik özellikleri

No	Tümör çapı (cm)	Dif.* derecesi	Perinöral invazyon	Vasküler invazyon	İnvazyon şekli	Lenf nodu tutulumu
1	0.9	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
2	0.7	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
3	5	Orta	Yok	Var	İnfiltratif	Var
4	0.3	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
5	2	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
6	2.5	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
7	2.6	Orta	Var	Yok	İnfiltratif	Yok
8	2	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
9	1.7	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
10	3.5	Az	Var	Yok	İnfiltratif	Var
11	1.6	Orta	Var	Var	İnfiltratif	Var
12	2.2	İyi	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
13	0.6	Orta	Var	Yok	İnfiltratif	Var
14	2	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
15	0.7	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
16	2	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
17	2	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Var
18	2	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
19	0.5	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
20	0.6	İyi	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
21	2	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
22	3	İyi	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
23	3	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
24	0.9 ve 0.3	Orta	Var	Yok	İnfiltratif	Yok
25	4.2	İyi	Var	Yok	İnfiltratif	Yok
26	2	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
27	1.5	Orta	Var	Yok	İnfiltratif	Var
28	1.8	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Var
29	2.7	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
30	1.2	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
31	1	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
32	2.2	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Var
33	8.5	Orta	Var	Var	İnfiltratif	Var
34	2 ve 2	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
35	2.5	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
36	3	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Var
37	2.7	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Var
38	2.4	Orta	Var	Yok	İnfiltratif	Yok

Tablo 4.3. Olguların histopatolojik özellikleri (devamı)

39	0.7	İyi	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
40	0.8	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
41	4.5	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
42	1.7	İyi	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
43	4.5	İyi	Var	Yok	İnfiltratif	Yok
44	1.2	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
45	0.5	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
46	1.3	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
47	0.7	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
48	1.4	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
49	4.5	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
50	1.3	İyi	Yok	Var	İtici	Var
51	0.9	Orta	Yok	Yok	İtici	Yok
52	6	İyi	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
53	1.2	İyi	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
54	2.7	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
55	0.7	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
56	3.3	İyi	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
57	1 ve 1	İyi	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok
58	0.6	İyi	Yok	Yok	İtici	Yok
59	3.9	Orta	Yok	Yok	İnfiltratif	Var
60	1	İyi	Yok	Yok	İnfiltratif	Yok

*Dif. derecesi: Diferansiyasyon derecesi

4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

Galektin-3 ile nükleer boyanma olguların 21'inde (%35) gözlenirken 39 olguda (%65) nükleer boyanma görülmedi. Sitoplazmik boyanma %5 eşik değerine göre ve toplam skora göre değerlendirildi. Çalışmamızda olguların toplam skorlarının ortanca değerine göre eşik değeri (cut-off) 1 olarak tespit edildi. Buna göre skoru 1 ve 1'den düşük olan olgular “düşük ekspresyon”, 1'den yüksek olan olgular ise “yüksek ekspresyon” olarak değerlendirildi. Sitoplazmik boyanma %5 eşik değerine göre ve toplam skora göre değerlendirildiğinde yüksek ekspresyon gösteren olgu sayısı sırasıyla 26 (%43.3) ve 23 (%38.3) iken, düşük ekspresyon gösteren olgu sayısı sırasıyla 34 (%56.7) ve 37 (%61.7) olarak saptandı. Olgulara ait immünohistokimyasal boyama sonuçları Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Olgulara ait immünohistokimyasal boyama (Galektin-3) sonuçları

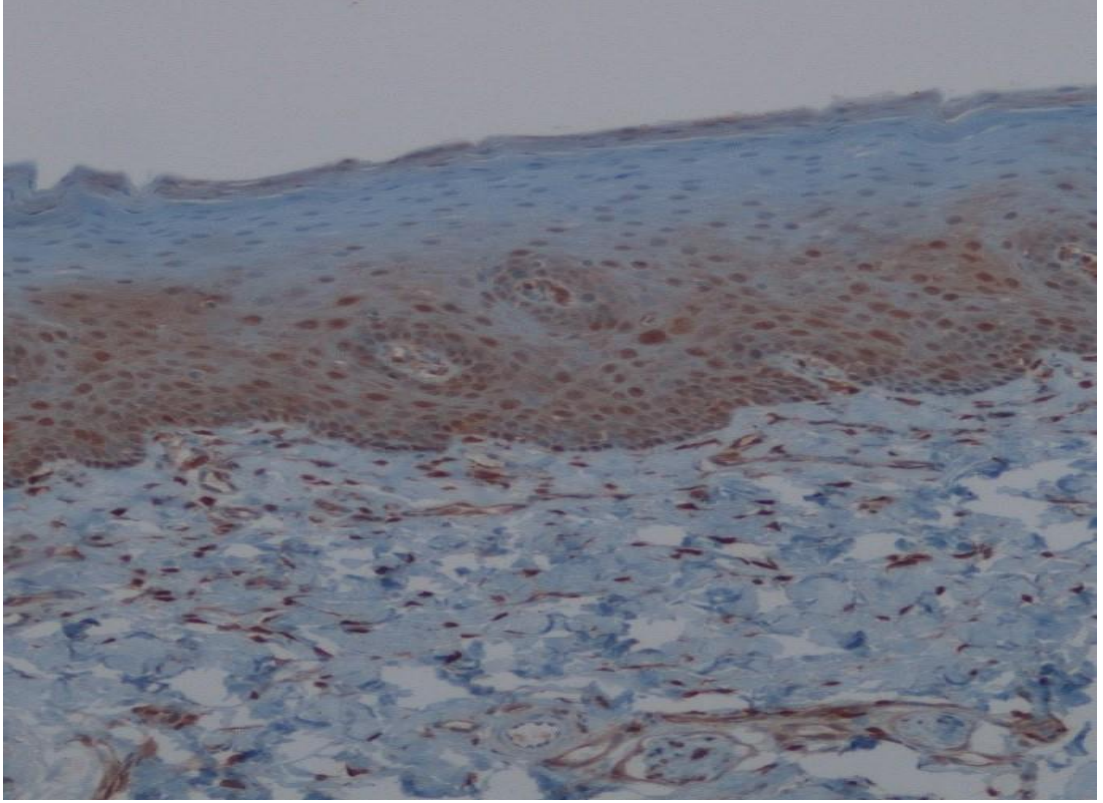
No	Nükleer Boyanma Yüzdesi	Nükleer Ekspresyon (Negatif / pozitif)	Sit.* Boyanma Yüzdesi / Şiddeti	Sit. Boyanma (%5'e göre)	Sit. Boyanma Toplam Skoru	Sit. Boyanma (skora göre)
1	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
2	%0	Negatif	%50/Zayıf	Yüksek	2	Yüksek
3	%10	Pozitif	%60/Zayıf	Yüksek	3	Yüksek
4	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
5	%0	Negatif	%1/Zayıf	Düşük	1	Düşük
6	%1	Pozitif	%1/Zayıf	Düşük	1	Düşük
7	%0	Negatif	%3/Zayıf	Düşük	1	Düşük
8	%3	Pozitif	0%	Düşük	0	Düşük
9	%3	Pozitif	%20/Zayıf	Yüksek	2	Yüksek
10	%2	Pozitif	%25/Orta	Yüksek	4	Yüksek
11	%0	Negatif	%4/Orta	Düşük	2	Yüksek
12	%0	Negatif	%20/Zayıf	Yüksek	2	Yüksek
13	%7	Pozitif	%70/Orta	Yüksek	6	Yüksek
14	%0	Negatif	%7/Zayıf	Yüksek	1	Düşük
15	%3	Pozitif	%80/Orta	Yüksek	6	Yüksek
16	%1	Pozitif	%10/Orta	Yüksek	2	Yüksek
17	%1	Pozitif	%40/Zayıf	Yüksek	2	Yüksek
18	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
19	%0	Negatif	%10/Zayıf	Yüksek	1	Düşük
20	%0	Negatif	%60/Orta	Yüksek	6	Yüksek
21	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
22	%10	Pozitif	%70/Orta	Yüksek	6	Yüksek
23	%0	Negatif	%3/Zayıf	Düşük	1	Düşük
24	%6	Pozitif	%70/Orta	Yüksek	6	Yüksek
25	%0	Negatif	%3/Zayıf	Düşük	1	Düşük
26	%0	Negatif	%2/Zayıf	Düşük	1	Düşük
27	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
28	%0	Negatif	%3/Zayıf	Düşük	1	Düşük
29	%0	Negatif	%10/Zayıf	Yüksek	1	Düşük
30	%0	Negatif	%20/Orta	Yüksek	4	Yüksek
31	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
32	%0	Negatif	%40/Zayıf	Yüksek	2	Yüksek
33	%0	Negatif	%3/Zayıf	Düşük	1	Düşük
34	%0	Negatif	%1/Orta	Düşük	2	Yüksek
35	%1	Pozitif	%3/Zayıf	Düşük	1	Düşük
36	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
37	%15	Pozitif	%50/Kuvvetli	Yüksek	6	Yüksek
38	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
39	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
40	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
41	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
42	%10	Pozitif	%50/Orta	Yüksek	4	Yüksek
43	%0	Negatif	%3/Zayıf	Düşük	1	Düşük

Tablo 4.4. Olgulara ait immünohistokimyasal boyama (Galektin-3) sonuçları (devamı)

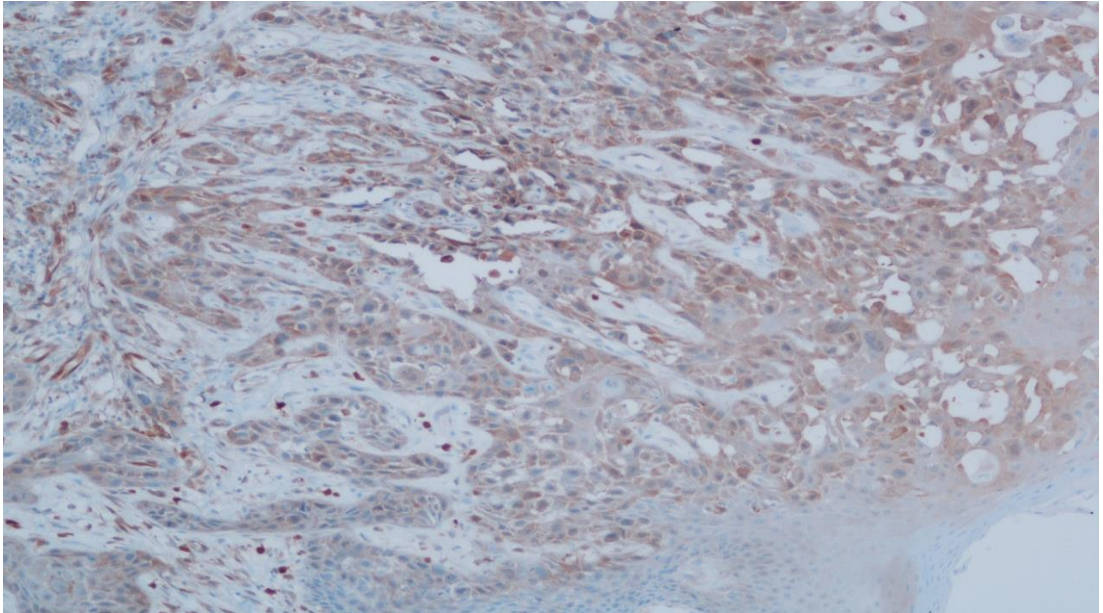
44	%0	Negatif	%3/Zayıf	Düşük	1	Düşük
45	%2	Pozitif	%3/Zayıf	Düşük	1	Düşük
46	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
47	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
48	%3	Pozitif	%50/Orta	Yüksek	4	Yüksek
49	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
50	%2	Pozitif	%30/Orta	Yüksek	4	Yüksek
51	%0	Negatif	%60/Orta	Yüksek	6	Yüksek
52	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
53	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
54	%6	Pozitif	%10/Zayıf	Yüksek	1	Düşük
55	%1	Pozitif	%10/Zayıf	Yüksek	1	Düşük
56	%2	Pozitif	%60/Orta	Yüksek	6	Yüksek
57	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
58	%1	Pozitif	0%	Düşük	0	Düşük
59	%0	Negatif	0%	Düşük	0	Düşük
60	%0	Negatif	%20/Zayıf	Yüksek	2	Yüksek

*Sit: Sitoplazmik

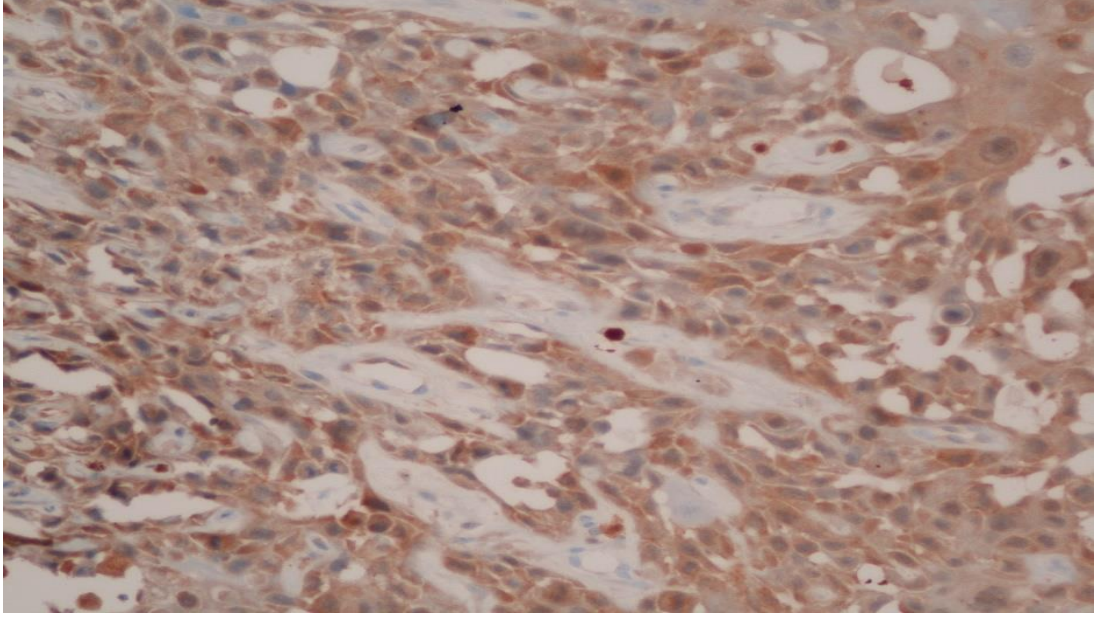
Olgularda tümör dışı alanlarda izlenen skuamöz epiteldeki galektin-3 ekspresyonu da değerlendirilmiş olup, epitelde bazal ve parabazal hücrelerde, hafif derecede sitoplazmik ve bazı olgularda nükleer boyanma görüldü. Olgulara ait immünohistokimyasal boyama örnekleri Şekil 4.1-4.6'da gösterilmiştir.



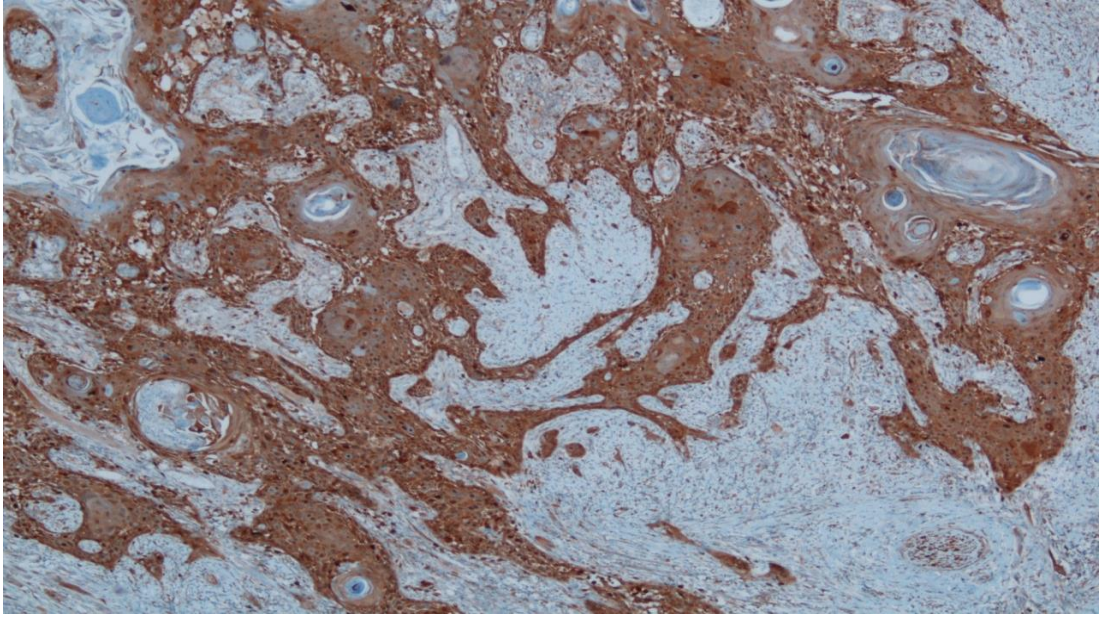
Şekil 4.1. Galektin-3 ile non-neoplastik skuamöz epitelde bazal ve parabazal hücrelerde hafif-orta derecede sitoplazmik ve nükleer boyanma (Biyopsi No: 10661/03, Hasta No: 38) (x100).



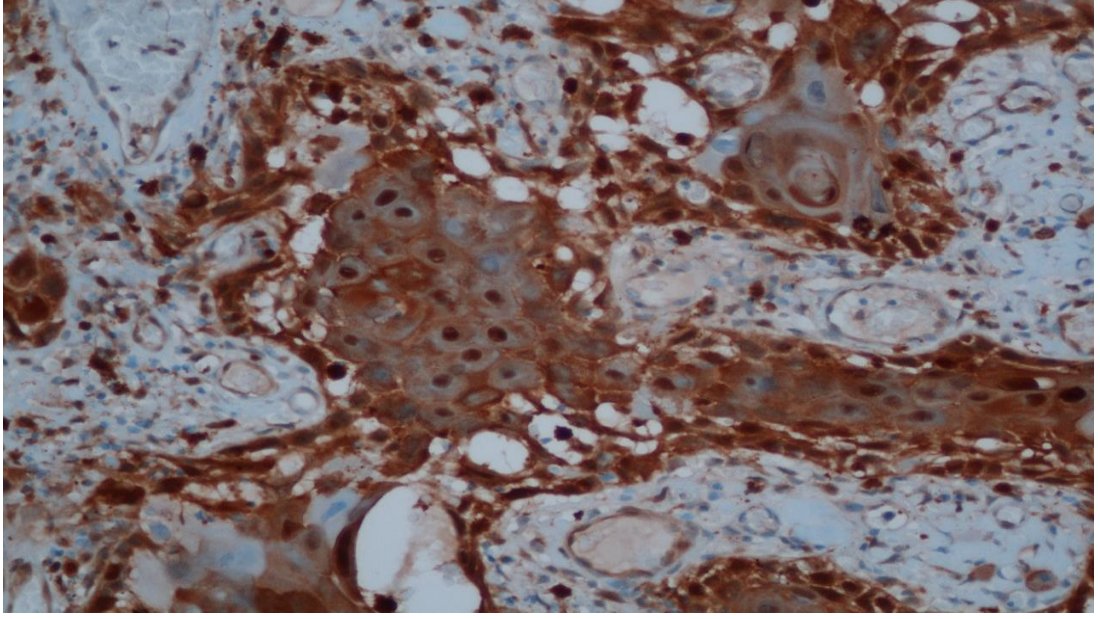
Şekil 4.2. Skuamöz hücreli karsinomda zayıf şiddette sitoplazmik galektin-3 pozitifliği (Biyopsi No: 3072/02, Hasta No: 29) (x100).



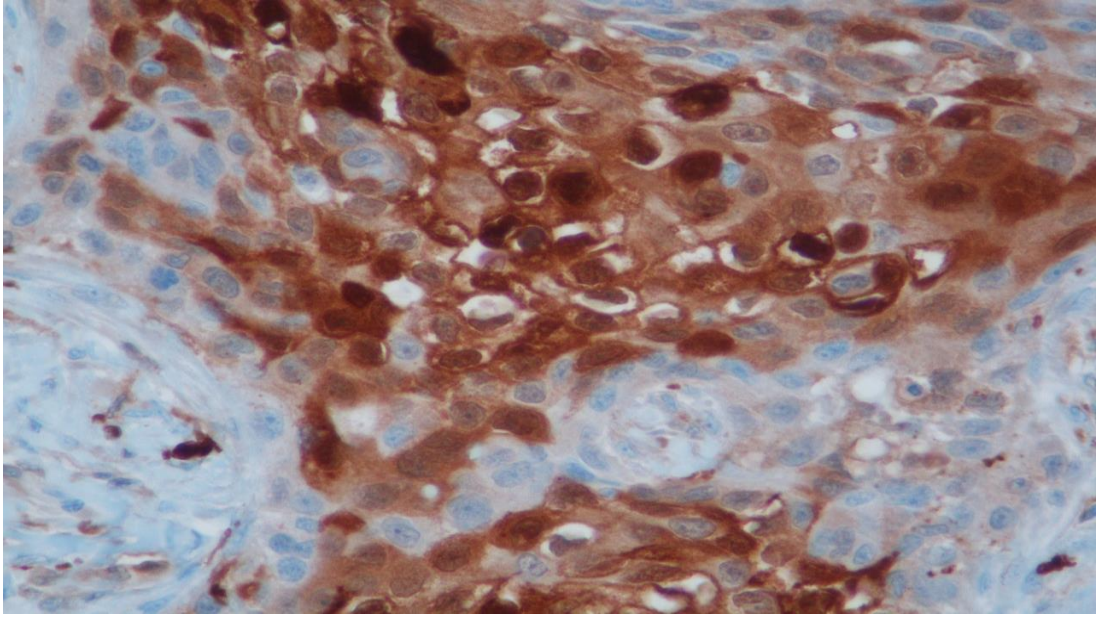
Şekil 4.3. Skuamöz hücreli karsinomda orta şiddette sitoplazmik galectin-3 pozitifliği (Biyopsi No: 4875/08, Hasta No: 20) (x200).



Şekil 4.4. Skuamöz hücreli karsinomda yaygın ve orta şiddette sitoplazmik, yer yer nükleer galectin-3 pozitifliği (Biyopsi No: 13459/08, Hasta No: 22) (x40).



Şekil 4.5. Skuamöz hücreli karsinomda orta şiddette sitoplazmik ve nükleer galektin-3 pozitifliği (Biyopsi No: 13459/08, Hasta No: 20) (x200).



Şekil 4.6. Skuamöz hücreli karsinomda kuvvetli sitoplazmik ve nükleer galektin-3 pozitifliği (Biyopsi No: 8503/03, Hasta No: 37) (x400).

4.3. Galektin-3 Ekspresyonunun Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi

Galektin-3 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi nükleer ve sitoplazmik boyanma sonuçlarına göre üç farklı şekilde araştırılmıştır. Galektin-3 ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi Tablo 4.5, Tablo 4.6 ve Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Nükleer galektin-3 ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

Parametreler	n	Nükleer galektin-3 ekspresyonu		P
		Negatif (%)	Pozitif (%)	
Yaş				0.932
<60	21	13 (%33.3)	8 (%38.1)	
≥60	39	26 (%66.7)	13 (%61.9)	
Cinsiyet				0.514
Kadın	21	12 (%30.8)	9 (%42.9)	
Erkek	39	27 (%69.2)	12 (%57.1)	
Sigara				1.000
Yok	26	17 (%43.6)	9 (%42.9)	
Var	34	22 (%56.4)	12 (%57.1)	
T evresi				1.000
1-2	50	32 (%82.1)	18 (%85.7)	
3-4	10	7 (%17.9)	3 (%14.3)	
N evresi				0.737
0	48	32 (%82.1)	16 (%76.2)	
1-2-3	12	7 (%17.9)	5 (%23.8)	
Evre				0.637
I-II	42	26 (%66.7)	16 (%76.2)	
III-IV	18	13 (%33.3)	5 (%23.8)	
Diferansiyasyon derecesi				0.356
İyi	32	23 (%59)	9 (%42.9)	
Orta+Az	28	16 (%41)	12 (%57.1)	
Perinöral invazyon				1.000
Yok	50	32 (%82.1)	18 (%85.7)	
Var	10	7 (%17.9)	3 (%14.3)	
Vasküler invazyon				0.606
Yok	56	37 (%94.9)	19 (%90.5)	
Var	4	2 (%5.1)	2 (%9.5)	
İnvazyon şekli				0.630
İtici	21	15 (%38.5)	6 (%28.6)	
İnfiltratif	39	24 (%61.5)	15 (%71.4)	

Tablo 4.6. Sitoplazmik galektin-3 ekspresyonunun (%5 eşik değerine göre) klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

Parametreler	n	Sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu (%5'e göre)		P
		Düşük (%)	Yüksek (%)	
Yaş				0.190
<60	21	9 (%26.5)	12 (%46.2)	
≥60	39	25 (%73.5)	14 (%53.8)	
Cinsiyet				1.000
Kadın	21	12 (%35.3)	9 (%34.6)	
Erkek	39	22 (%64.7)	17 (%65.4)	
Sigara				0.146
Yok	26	18 (%52.9)	8 (%30.8)	
Var	34	16 (%47.1)	18 (%69.2)	
T evresi				0.491
1-2	50	27 (%79.4)	23 (%88.5)	
3-4	10	7 (%20.6)	3 (%11.5)	
N evresi				0.845
0	48	28 (%82.4)	20 (%76.9)	
1-2-3	12	6 (%17.6)	6 (%23.1)	
Evre				0.460
I-II	42	22 (%64.7)	20 (%76.9)	
III-IV	18	12 (%35.3)	6 (%23.1)	
Diferansiyasyon derecesi				0.475
İyi	32	20 (%58.8)	12 (%46.2)	
Orta+Az	28	14 (%41.2)	14 (%53.8)	
Perinöral invazyon				0.491
Yok	50	27 (%79.4)	23 (%88.5)	
Var	10	7 (%20.6)	3 (%11.5)	
Vasküler invazyon				1.000
Yok	56	32 (%94.1)	24 (%92.3)	
Var	4	2 (%5.9)	2 (%7.7)	
İnvazyon şekli				0.382
İtici	21	14 (%41.2)	7 (%26.9)	
İnfiltratif	39	20 (%58.8)	19 (%73.1)	

Tablo 4.7. Sitoplazmik galektin-3 ekspresyonunun (toplam skora göre) klinikopatolojik parametreler ile ilişkisi

Parametreler	n	Sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu (skora göre)		P
		Düşük (%)	Yüksek (%)	
Yaş				0.420
<60	21	11 (%29.7)	10 (%43.5)	
≥60	39	26 (%70.3)	13 (%56.5)	
Cinsiyet				1.000
Kadın	21	13 (%35.1)	8 (%34.8)	
Erkek	39	24 (%64.9)	15 (%65.2)	
Sigara				0.432
Yok	26	18 (%48.6)	8 (%34.8)	
Var	34	19 (%51.4)	15 (%65.2)	
T evresi				1.000
1-2	50	31 (%83.8)	19 (%82.6)	
3-4	10	6 (%16.2)	4 (%17.4)	
N evresi				0.183
0	48	32 (%86.5)	16 (%69.6)	
1-2-3	12	5 (%13.5)	7 (%30.4)	
Evre				0.728
I-II	42	27 (%73)	15 (%65.2)	
III-IV	18	10 (%27)	8 (%34.8)	
Diferansiyasyon derecesi				0.011
İyi	32	25 (%67.6)	7 (%30.4)	
Orta+Az	28	12 (%32.4)	16 (%69.6)	
Perinöral invazyon				1.000
Yok	50	31 (%83.8)	19 (%82.6)	
Var	10	6 (%16.2)	4 (%17.4)	
Vasküler invazyon				0.153
Yok	56	36 (%97.3)	20 (%87)	
Var	4	1 (%2.7)	3 (%13)	
İnvazyon şekli				0.002
İtici	21	19 (%51.4)	2 (%8.7)	
İnfiltratif	39	18 (%48.6)	21 (%91.3)	

İstatistiksel analizde (Tablo 4.5, Tablo 4.6 ve Tablo 4.7), toplam skora göre değerlendirilen sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu ile diferansiyasyon derecesi ve invazyon şekli arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.05$). Diferansiyasyon derecesi daha kötü olan olgularda ve infiltratif tarzda invazyon paternine sahip olgularda toplam skora göre değerlendirilen sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu anlamlı düzeyde yüksek olarak belirlendi. Toplam skora göre değerlendirilen sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, sigara, T evresi, N evresi, evre, perinöral invazyon ve vasküler invazyon arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0.05$). Nükleer galektin-3 ekspresyonu ve %5 eşik değerine göre değerlendirilen sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu ile herhangi bir klinikopatolojik parametre arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

4.4. Galektin-3 Ekspresyonu ile Prognoz Arasındaki İlişki

Olgularda klinikopatolojik parametreler (yaş, cinsiyet, sigara, T evresi, N evresi, evre, diferansiyasyon derecesi, perinöral invazyon, vasküler invazyon, invazyon şekli), nükleer galektin-3 ekspresyonu, %5 eşik değerine göre belirlenen sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu ve toplam skora göre belirlenen sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu ile rekürrens ve ölüm riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere *Cox proportional hazard regression* modeli kullanıldı.

Tablo 4.8. Tek değişkenli *Cox proportional hazard regression* analizinde klinikopatolojik parametreler ile nükleer ve sitoplazmik galektin-3 ekspresyonunun rekürrens ile ilişkisi

Parametreler	Rekürrens		
	Hazard ratio	%95 CI	P
Yaş (≥ 60 vs. * < 60)	4.301	0.969-19.088	0.055
Cinsiyet (erkek vs. kadın)	0.719	0.256-2.022	0.532
Sigara (var vs. yok)	0,762	0.276-2.104	0.600
T evresi (T3 ve T4 vs. T1 ve T2)	1.285	0.362-4.560	0.698
N evresi (N1, N2 ve N3 vs. N0)	2.441	0.766-7.779	0.131
Evre (III ve IV vs. I ve II)	2.054	0.729-5.790	0.173
Dif.** derecesi (orta ve az vs. iyi)	1.875	0.675-5.209	0.228
Perinöral invazyon (var vs. yok)	1.462	0.412-5.191	0.557
Vasküler invazyon (var vs. yok)	3.893	0.845-17.937	0.081
İnvazyon şekli (infiltratif vs. itici)	0.983	0.349-2.767	0.974
Nükleer galektin-3 ekspresyonu (yüksek vs. düşük)	0.934	0.319-2.736	0.902
Sit.*** galektin-3 eksp.**** (%5 eşik değerine göre) (yüksek vs. düşük)	0.582	0.199-1.704	0.323
Sit. galektin-3 eksp. (skora göre) (yüksek vs. düşük)	1.136	0.404-3.194	0.809

* : versus, ** : diferansiyasyon, *** : sitoplazmik, **** : ekspresyon

Tek değişkenli *Cox proportional hazard regression* analizinde (Tablo 4.8) değerlendirilen parametreler arasında sadece yaş faktörü ile vasküler invazyon

varlığının rekürrens ile istatistiksel olarak anlamlılığa yakın düzeyde ilişkili oldukları saptandı (sırasıyla $p=0.055$ ve $p=0.081$). Yaşın 60 veya üzerinde oluşu ve vasküler invazyon varlığının rekürrens riskini sırasıyla 4.301 ve 3.893 kat artırdığı tespit edildi. Değerlendirilen diğer parametreler ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0.05$).

Çok değişkenli *Cox proportional hazard regression* (Backward Stepwise-Wald) analizinde, tek değişkenli analizde olduğu gibi yaş faktörünün rekürrens açısından istatistiksel olarak anlamlılığa yakın düzeyde öneme sahip olduğu saptandı ($p=0.055$). Değerlendirilen diğer parametreler ile rekürrens arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.

Tablo 4.9. Tek değişkenli *Cox proportional hazard regression* analizinde klinikopatolojik parametreler ile nükleer ve sitoplazmik galektin-3 ekspresyonunun ölüm ile ilişkisi

Parametreler	Ölüm		P
	Hazard ratio	%95 CI	
Yaş (≥ 60 vs. <60)	7.309	0.953-56.040	0.056
Cinsiyet (erkek vs. kadın)	0.782	0.257-2.378	0.664
Sigara (var vs. yok)	0.497	0.172-1.436	0.196
T evresi			
(T3 ve T4 vs. T1 ve T2)	2.217	0.694-7.086	0.179
N evresi			
(N1, N2 ve N3 vs. N0)	10.563	3.347-33.337	0.000
Evre			
(III ve IV vs. I ve II)	7.764	2.426-24.842	0.001
Dif. derecesi			
(orta ve az vs. iyi)	10.156	2.245-45.932	0.003
Perinöral invazyon (var vs. yok)	4.526	1.551-13.202	0.006
Vasküler invazyon (var vs. yok)	6.909	1.845-25.870	0.004
İnvazyon şekli			
(infiltratif vs. itici)	9.246	1.203-71.058	0.033
Nükleer galektin-3 ekspresyonu			
(yüksek vs. düşük)	0.827	0.258-2.652	0.749
Sit. galektin-3 eksp.			
(%5 eşik değerine göre)			
(yüksek vs. düşük)	0.530	0.166-1.695	0.284
Sit. galektin-3 eksp. (skora göre)			
(yüksek vs. düşük)	1.442	0.496-4.192	0.502

Tek değişkenli *Cox proportional hazard regression* analizinde (Tablo 4.9) değerlendirilen parametreler arasında yaş faktörünün ölüm ile istatistiksel olarak anlamlılığa yakın düzeyde ilişkili olduğu saptandı ($p=0.056$). Yaşın 60 veya üzerinde oluşunun ölüm riskini 7.309 kat artırdığı görüldü. Bunun dışında N evresi, evre, diferansiyasyon derecesi, perinöral invazyon, vasküler invazyon ve invazyon şeklinin ölüm ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdikleri saptandı ($p<0.05$). Nodal tutulum (N1, N2 veya N3) varlığı, evrenin III veya IV olması, tümörün orta veya az diferansiye olması, perinöral invazyon varlığı, vasküler invazyon varlığı ve tümörün infiltratif tarzda invazyon paternine sahip olmasının ölüm riskini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı tespit edildi. Değerlendirilen diğer parametreler ile ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.10. Çok değişkenli *Cox proportional hazard regression* (Backward Stepwise-Wald) analizinde prognostik parametrelerin ölüm ile ilişkisi

Parametreler	Ölüm		
	Hazard ratio	%95 CI	<i>P</i>
Sigara (var vs. yok)	0.157	0.042-0.591	0.006
Evre			
(III ve IV vs. I ve II)	6.535	1.767-24.166	0,005
Dif. derecesi (orta ve az vs. iyi)	7.609	1.555-37.237	0.012
Vasküler invazyon (var vs. yok)	6.994	1.360-35.984	0.020

Çok değişkenli *Cox proportional hazard regression* (Backward Stepwise-Wald) analizinde (Tablo 4.10) sigara, evre, diferansiyasyon derecesi ve vasküler invazyonun ölüm açısından bağımsız öneme sahip oldukları saptandı ($p<0.05$).

5.TARTIŞMA

Oral kanserler dünya genelinde 6. en sık kanser tipini oluşturmaktadır. Oral kavite ve orofarenks kanserlerinin en sık görülen tipi, bütün oral malignitelerin yaklaşık %94'ünü oluşturan skuamöz hücreli karsinomdur. Tüm evreler birlikte ele alındığında, oral kanserlerde 5 yıllık sağkalım tedavideki tüm gelişmelere rağmen anlamlı olarak yükselmemiş olup yaklaşık %50 civarındadır (1).

Oral kavite kanserlerinde prognozun önceden tahmin edilebilmesi optimal tedavinin belirlenmesinde can alıcı öneme sahiptir. Evre, lezyonun büyüklüğü, nodal tutulum, invazyon derinliği, invazyon şekli, perinöral, lenfatik ve vasküler invazyon, cerrahi sınır durumu, lenfositik cevap gibi bir çok faktör potansiyel prognostik belirleyiciler olarak ortaya konmuş olmakla birlikte (3-6), bu faktörlerin hastaların prognozunun tahmininde ve tedavi modalitesinin belirlenmesinde sınırlı rolü bulunmaktadır. Çünkü benzer klinikopatolojik özelliklere sahip hastaların klinik gidişlerinde önemli düzeyde farklılıklar görülebilmektedir. Bu tümörlerin biyolojik davranışını güvenilir bir şekilde ortaya koyabilecek yeni prognostik faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda, yüksek rekürrens ve ölüm riskine sahip ve dolayısıyla erken agresif tedavilerden fayda görebilecek hastaların belirlenmesine yardımcı olabilecek moleküler biyolojik belirleyicilerin arayışı ivme kazanmıştır. Bu belirleyicilerden biri olan galektin-3'ün prognostik rolü çeşitli kanser tiplerinde araştırılmaktadır (7-14). Galektin-3 hücre adezyonu, diferansiyasyon, anjiogenez, apoptozis, tümörigenez ve metastaz gibi birçok biyolojik olayda rol almaktadır (15). Galektin-3'ün kanser tedavisinde bir tür hedef protein olabileceği, dolayısıyla bu proteinin hedef alınması ile çeşitli kanser tiplerinde kemoterapinin etkinliğinin artırılacağı öngörülmektedir (16).

Literatürde oral kavite skuamöz hücreli karsinomlarında galektin-3 ekspresyonunun prognostik önemini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda galektin-3 ekspresyonunun oral kavite skuamöz hücreli karsinomlarındaki prognostik rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda galektin-3 ekspresyonu hem nükleer, hem de sitoplazmik boyanma temelinde değerlendirilmiştir. Sitoplazmik ekspresyonun değerlendirilmesinde iki farklı yöntem kullanılmıştır. Bunlardan birinde %5 eşik

değerine, diğerinde boyanma şiddeti ve yüzdesinin çarpımından elde edilen toplam skorun ortanca değerine göre düşük ve yüksek ekspresyon grupları oluşturulmuştur. Oral kavite skuamöz hücreli karsinomu olan 60 olguyu içeren çalışmamızda nükleer ve %5 eşik değerine göre değerlendirilen sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu ile çeşitli klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmazken, toplam skora göre belirlenen sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu ile tümörün diferansiyasyon derecesi ve invazyon şekli arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Düşük diferansiyasyon derecesine ve infiltratif invazyon şekline sahip tümörlerde sitoplazmik galektin-3 ekspresyonunun anlamlı düzeyde yüksek olduğu ortaya konmuştur. Bu bulgular galektin-3'ün tümörlerin büyümesi ve progresyonundaki olası rolü ile uyumlu görünmektedir. Çalışmamızda toplam skora göre belirlenen sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, sigara, T ve N evresi, genel evre, perinöral ve vasküler invazyon arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızdakine benzer şekilde, dilin skuamöz hücreli karsinomlarında galektin-3 ekspresyonunun araştırıldığı bir çalışmada da galektin-3 ekspresyonu ile histolojik derece arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (112). Bu çalışmada, galektin-3 ekspresyonu ile metastaz arasında da anlamlı bir ilişki saptanmış olup, galektin-3 ekspresyonu ile klinik evre arasında korelasyon görülmemiştir. Wang ve ark. (113) dilin skuamöz hücreli karsinomlarında galektin-3 ekspresyonunun histolojik derece, patolojik evre ve lenf nodu invazyonu ile güçlü korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Bu araştırmacılar galektin-3'ün Wnt/ β -katenin sinyal yolağının aktivasyonu aracılığı ile dilin skuamöz hücreli karsinomlarının progresyonunda önemli rol oynadığını vurgulamışlardır. Farklı olarak, Honjo ve ark. (114) dilin skuamöz hücreli karsinomlarında histolojik diferansiyasyon derecesi ile sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır. Bu çalışmada sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör boyutu, nodal status ve tümör evresi arasında da anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Bu araştırmacılar dilin epitelyal hücrelerinde normalden kanseröz duruma progresyon sürecinde nükleer galektin-3 ekspresyonunun azaldığını, buna karşın sitoplazmik ekspresyonun arttığını bildirmişlerdir. Bu bulgular galektin-3'ün nükleusta bulunduğu antitümör fonksiyon görürken, sitoplazmada eksprese olduğunda tümör progresyonunu desteklediğini düşündürmektedir. Plzák ve ark.

(111)'lerinin ileri evre baş ve boyun karsinomu olgularında galektin-3'ün prognostik önemini araştırdıkları bir çalışmada galektin-3 reaktivitesi ile histolojik derece ($p=0.0001$), tümör keratinizasyonu ($p=0.0007$) ve N evresi arasında anlamlı ilişki saptanmış olup galektin-3 reaktivitesi ile yaş, primer tümör lokalizasyonu, T evresi ve genel evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Piantelli ve ark. (12) da larengeal skuamöz hücreli karsinom olgularında galektin-3 ekspresyonu ile histolojik derece arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır.

Çalışmamızda tek ve çok değişkenli analizlerde nükleer ve sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu ile rekürrens ve ölüm riski arasında ilişki saptanmamıştır. Literatür gözden geçirildiğinde, Alves ve ark. (112) dilin skuamöz hücreli karsinomlarında, çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde, galektin-3 ekspresyonu ile hastalığın gidişi arasında anlamlı bir korelasyon gözlememişlerdir. Dilin skuamöz hücreli karsinomları ile ilgili 54 olguyu içeren bir başka çalışmada da (114) düşük ve yüksek sitoplazmik galektin-3 ekspresyon grupları arasında 5 yıllık genel sağkalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada 5 yıllık genel sağkalım oranları yüksek ve düşük galektin-3 ekspresyon gruplarında sırasıyla %83.9 ve %95.7 olarak tespit edilmiştir. Buna karşın, 5 yıllık hastaliksiz sağkalım oranları yüksek ve düşük galektin-3 ekspresyon gruplarında sırasıyla %40.8 ve %73.9 olarak saptanmış olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.0210$). Yüksek galektin-3 ekspresyon grubunda, düşük ekspresyon grubuna göre rekürrens riskinin 3.514 kat fazla olduğu görülmüştür. Bu çalışmada nükleer galektin-3 ekspresyonu açısından değerlendirildiğinde, yüksek ve düşük ekspresyon grupları arasında hem genel, hem de hastaliksiz sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Andiferansiye nazofarengeal karsinomlarda galektin-3 ekspresyonunun araştırıldığı 45 olguyu içeren bir çalışmada (11) artmış galektin-3 ekspresyonunun kötü genel sağkalım ile bağımsız korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Bu çalışmada rekürrenssiz sağkalım ile galektin-3 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. İleri evre hipofarengeal skuamöz hücreli karsinomlarda galektin-3 ekspresyonu ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (13).

Dilin skuamöz hücreli karsinomlarından farklı olarak, Plzák ve ark. (111) orofarengeal ve larengeal kanser spesmenlerinde azalmış galektin-3 ekspresyon

seviyelerinin kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde, Piantelli ve ark. (12) nod-negatif larengeal skuamöz hücreli karsinomlarda galektin-3 pozitifliği ile uzun rekürrensiz ve genel sağkalım arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır. Bu farklılıklar tümörigenezde galektin-3'ün rolünün dokunun histolojik kökenine büyük oranda bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda tek değişkenli analizde yaş faktörü ve vasküler invazyonun rekürrens açısından istatistiksel olarak anlamlılığa yakın düzeyde öneme sahip olduğu saptanırken (sırasıyla $p=0.055$ ve $p=0.081$), değerlendirilen diğer parametreler (cinsiyet, sigara, T evresi, N evresi, genel evre, diferansiyasyon derecesi, perinöral invazyon ve invazyon şekli) ile rekürrens arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. Çok değişkenli analizde sadece yaş faktörünün rekürrens riski açısından anlamlılığa yakın olma özelliğini koruduğu saptanmıştır ($p=0.055$). Ölüm riski açısından bakıldığında, tek değişkenli analizde N evresi, genel evre, diferansiyasyon derecesi, perinöral ve vasküler invazyon ile invazyon şeklinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanırken ($p<0.05$), yaş faktörünün anlamlılığa yakın olduğu görülmüştür ($p=0.056$). Çok değişkenli analizde ise evre, diferansiyasyon derecesi, vasküler invazyon ve sigaranın ölüm riski açısından bağımsız öneme sahip oldukları saptanmıştır ($p<0.05$).

Literatür gözden geçirildiğinde, oral kavite skuamöz hücreli karsinomları ile ilgili çalışmalarda genellikle erkek ve kadın cinsiyetler arasında prognostik bir farklılık saptanmazken (45-47), Leite ve ark. (24)'lerinin yapmış olduğu bir çalışmada erkeklere kıyasla kadınlarda daha düşük sağkalım oranları bulunmuştur.

Literatürde yaş faktörü ile prognoz arasında da çelişkili sonuçlar yer almaktadır. Bazı çalışmalarda (25, 44-47) herhangi bir ilişki saptanmamış olup, bazı çalışmalarda (24, 48) ise ileri yaştaki olgularda anlamlı derecede daha kötü prognoz saptanmıştır.

Tümör-ilişkili faktörler açısından çalışmaların önemli bir kısmında, çalışmamızla uyumlu olarak, oral kanser olgularında klinik seyir açısından hastalığın evresinin kritik rol oynadığı belirtilmektedir (45, 59, 115).

Çalışmamızdaki sonuçlarla uyumlu olarak nodal statusun oral kavite skuamöz hücreli karsinom olgularında en önemli prognostik faktörlerden birisi olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (60-63, 115).

Çalışmamızda çok değişkenli analizde diferansiyasyon derecesinin ölüm riski açısından bağımsız öneme sahip olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Bazı çalışmalarda düşük histolojik derece ile kötü prognoz arasında ilişki saptanırken (45, 47, 54, 56, 66) diğer bazı çalışmalarda böyle bir ilişki görülmemiştir (24, 25, 46).

Çalışmamızda tek değişkenli analizde perinöral invazyon, vasküler invazyon ve invazyon şeklinin ölüm ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdikleri saptanmıştır ($p<0.05$). Ayrıca çok değişkenli analizde vasküler invazyonun ölüm açısından bağımsız öneme sahip olduğu ortaya konmuştur ($p<0.05$). Tek değişkenli analizde vasküler invazyon varlığının rekürrens ile istatistiksel olarak anlamlılık derecesine yakın düzeyde ilişkili olduğu görülmüştür ($p=0.081$). Literatürdeki bir çok çalışmada (5, 14, 115-118) baş ve boyun bölgesinin skuamöz hücreli karsinomlarında perinöral invazyon ile artmış lokal rekürrens riski, yüksek metastaz oranı ve azalmış sağkalım oranı arasında anlamlı düzeyde ilişki bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalarda (119-122) perinöral invazyon ile klinik gidiş arasında anlamlı düzeyde ilişki saptanmamıştır. Aynı şekilde baş ve boyun bölgesinin skuamöz hücreli karsinomlarının prognozunda vasküler invazyonun rolü de literatürde net değildir. Bazı çalışmalarda vasküler invazyon varlığı artmış lenf nodu metastazı riski ve kötü prognozla ilişkili bulunmuşken (14, 115-120, 123-126), diğer çalışmalarda anlamlı bir ilişki görülmemiştir (127-129).

Sonuç olarak, çalışmamızda sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu ile diferansiyasyon derecesi ve invazyon şekli arasında korelasyon saptanmış olmakla birlikte nükleer ve sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu ile rekürrens ve ölüm arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde galektin-3 ekspresyonunun prognoz ile ilişkisi konusunda farklı sonuçlar yer almaktadır. Bu farklı sonuçlar farklı çalışma grupları (örneğin sadece dil karsinomlarının dahil edildiği çalışmalar veya bizim çalışmamızda olduğu gibi oral kavitenin farklı lokalizasyonlarına ait karsinomları içeren çalışmalar) ve farklı immünohistokimyasal değerlendirme yöntemleri (boyanma yüzdesi veya şiddeti gibi) ile farklı eşik değerlerinden kaynaklanabilir. Bu nedenlerle, galektin-3'ün prognostik rolünün daha net olarak ortaya konabilmesi için yöntemlerin standardize edildiği geniş olgu serilerine gereksinim mevcuttur.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2001-2012 yılları arasında "oral kavite yerleşimli skuamöz hücreli karsinom" tanısı alan toplam 60 olgu çalışmaya dahil edildi. Tümör olguların 28'inde dudak, 21'inde dil, 4'ünde ağız tabanı, 3'ünde orobukkal mukoza, 3'ünde retromolar trigon, birinde ise gingivobukkal bileşke yerleşimliydi.
2. Çalışmaya dahil edilen 60 olgudan 39'u erkek (%65), 21'i kadın (%35) olup, tanı anındaki yaşları 34-93 (ortalama 64.1) arasında değişmekteydi.
3. Olguların takip süresi 5-136 ay (ortalama 57.4 ay) idi.
4. TNM evreleme sistemine göre T1 evresinde olan olguların sayısı 35 (%58.3), T2 evresinde olan olguların sayısı 15 (%25), T3 evresinde olan olguların sayısı 6 (%10), T4 evresinde olan olguların sayısı ise 4 (%6.7) idi. TNM evreleme sistemine göre saptanan toplam evreye göre evre I olan olguların sayısı 31 (%51.7), evre II olan olguların sayısı 11 (%18.3), evre III olan olguların sayısı 7 (%11.7), evre IV olan olguların sayısı 11 (%18.3) idi.
5. Takip süresi içerisinde rekürrens gelişen olgu sayısı 15 iken (%25), 45 olguda (%75) rekürrens gelişmediği görüldü.
6. Takip süresi içerisinde herhangi bir nedenle ölüm gelişen olgu sayısı 14 iken (%23.3), 46 olguda (%76.7) ölüm görülmedi.
7. Galektin-3 ile olguların 21'inde (%35) nükleer boyanma gözlenirken 39 olguda (%65) boyanma görülmedi. Sitoplazmik boyanma %5 eşik değerine göre ve toplam skora göre değerlendirildiğinde yüksek ekspresyon gösteren olgu sayısı sırasıyla 26 (%43.3) ve 23 (%38.3) iken, düşük ekspresyon gösteren olgu sayısı sırasıyla 34 (%56.7) ve 37 (%61.7) idi.
8. Olgularda tümör dışı alanlarda izlenen normal skuamöz epiteldeki galektin-3 ekspresyonu da değerlendirilmiş olup, epitelde bazal ve parabazal hücrelerde, hafif derecede sitoplazmik ve yer yer nükleer boyanma görüldü.
9. Toplam skor açısından değerlendirilen sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu ile diferansiyasyon derecesi ve invazyon şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.05$). Toplam skora göre belirlenen sitoplazmik galektin-3 ekspresyonu yüksek olan olgularda diferansiyasyon derecesi daha kötü olduğu ve bu olgularda infiltratif tarzda invazyonun daha sık görüldüğü

saptandı ($p<0.05$). Değerlendirilen diğer parametreler ile galektin-3 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

10. Tek değişkenli *Cox proportional hazard regression* analizinde değerlendirilen parametreler arasında sadece yaş faktörü ile vasküler invazyon varlığının rekürrens ile istatistiksel olarak anlamlılık derecesine yakın düzeyde ilişkili oldukları saptandı (sırasıyla $p=0.055$ ve $p=0.081$). Yaşın 60 veya üzerinde oluşu ile vasküler invazyon varlığı istatistiksel olarak anlamlılık derecesine ulaşmasalar da rekürrens riskini sırasıyla 4.301 ve 3.893 kat artırdıkları saptandı. Değerlendirilen diğer parametreler ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.
11. Tek değişkenli *Cox proportional hazard regression* analizinde değerlendirilen parametreler arasında yaş faktörünün ölüm ile istatistiksel olarak anlamlılık derecesine yakın düzeyde ilişkili olduğu saptandı ($p=0.056$). Yaşın 60 veya üzerinde oluşunun istatistiksel olarak anlamlılık derecesine ulaşmasa da ölüm riskini 7.309 kat artırdığı saptandı. Bunun dışında N evresi, genel evre, diferansiyasyon derecesi, perinöral invazyon, vasküler invazyon ve invazyon şeklinin ölüm riski ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdikleri saptandı ($p<0.05$). Değerlendirilen diğer parametreler ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.
12. Çok değişkenli *Cox proportional hazard regression* (Backward Stepwise-Wald) analizinde yaş faktörünün rekürrens açısından istatistiksel olarak anlamlılık derecesine yakın düzeyde öneme sahip olduğu saptandı ($p=0.055$). Değerlendirilen diğer parametreler ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.
13. Çok değişkenli *Cox proportional hazard regression* (Backward Stepwise-Wald) analizinde genel evre, diferansiyasyon derecesi, vasküler invazyon ve sigaranın ölüm riski açısından bağımsız öneme sahip oldukları saptandı ($p<0.05$).

KAYNAKLAR

1. Bruch JM, Treister NS. Clinical oral medicine and pathology. 1th ed. New York: Humana Pres; 2010.
2. Cawson RA, Odell EW. Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine. 8th ed. Toronto: Churchill Livingstone; 2008.
3. 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: 375-81.
4. Roland NJ, Caslin AW, Nash J, Stell PM. Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1992; 14: 224-9.
5. Kurtz KA, Hoffman HT, Zimmerman MB, Robinson RA: Perineural and vascular invasion in oral cavity squamous carcinoma: increased incidence on re-review of slides and by using immunohistochemical enhancement. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 354-9.
6. Bettendorf O, Piffko J, Bankfalvi A. Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy? *Oral Oncol* 2004; 40: 110-9.
7. Hsu DK, Dowling CA, Jeng KC, Chen JT, Yang RY, Liu FT. Galectin-3 expression is induced in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1999; 81: 519-26.
8. Lin CI, Whang EE, Donner DB, Jiang X, Price BD, Carothers AM, Delaine T, Leffler H, Nilsson UJ, Nose V, Moore FD Jr, Ruan DT. Galectin-3 targeted therapy with a small molecule inhibitor activates apoptosis and enhances both chemosensitivity and radiosensitivity in papillary thyroid cancer. *Mol Cancer Res* 2009; 7: 1655-62.
9. Le Marer N, Hughes RC. Effects of the carbohydrate-binding protein galectin-3 on the invasiveness of human breast carcinoma cells. *J Cell Physiol* 1996; 168: 51-8.
10. Moisa A, Fritz P, Eck A, Wehner HD, Mürdter T, Simon W, Gabius HJ. Growth/adhesion regulatory tissue lectin galectin-3: stromal presence but not cytoplasmic/nuclear expression in tumor cells as a negative prognostic factor in breast cancer. *Anticancer Res* 2007; 27: 2131-9.

11. Acikalin MF, Etiz D, Gurbuz MK, Ozudogru E, Canaz F, Colak E. Prognostic significance of galectin-3 and cyclin D1 expression in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *Med Oncol* 2012; 29: 742-9.
12. Piantelli M, Iacobelli S, Almadori G, Iezzi M, Tinari N, Natoli C, Cadoni G, Lauriola L, Ranelletti FO. Lack of expression of galectin-3 is associated with a poor outcome in node-negative patients with laryngeal squamous-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3850-6.
13. Saussez S, Cucu DR, Decaestecker C, Chevalier D, Kaltner H, André S, Wacreniez A, Toubreau G, Camby I, Gabius HJ, Kiss R. Galectin 7 (p53-induced gene 1): a new prognostic predictor of recurrence and survival in stage IV hypopharyngeal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 999-1009.
14. Yilmaz T, Hosal AS, Gedikoglu G, Onerci M, Gursel B. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. *Am J Otolaryngol* 1998; 19: 83-8.
15. Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1760: 616-35.
16. Yoshii T, Inohara H, Takenaka Y, Honjo Y, Akahani S, Nomura T, Raz A, Kubo T. Galectin-3 maintains the transformed phenotype of thyroid papillary carcinoma cells. *Int J Oncol* 2001; 18: 787-92.
17. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. Lyon: International Agency for Research on Cancer World Health Organization; 2001.
18. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC Press; 2005.
19. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology, text and atlas*. 11th ed. São Paulo: Mc-Graw Hill Medical; 2005.
20. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. 5th ed. St. Louis, Missouri: Saunders; 2008.
21. Barnes L. *Surgical pathology of the head and neck*. 3rd ed. Volume 1. New York: Informa Healthcare; 2009.

22. Weidner N, Matthews K, Regezi JA. Oral Cavity and Jaws. In: Weidner N, MD, Cote RJ, MD, Suster S, MD, Weiss LM, MD. Modern surgical pathology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2009. p.326-361.
23. Barnes L, Chiosea SI, Seethala RR. Head and Neck Pathology. First edition, volume 3. New York: Demos Medical; 2011.
24. Leite ICG, Koifman S. Survival analysis in a sample of oral cancer patients at a reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Oral Oncol* 1998; 34: 347-52.
25. Al-Rajhi N, Khafaga Y, El-Husseiny J, Saleem M, Mourad W, Al-Otieschan A, Al-Amro A. Early stage carcinoma of oral tongue: prognostic factors for local control and survival. *Oral Oncol* 2000; 36: 508-14.
26. Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. *Scand J Dent Res* 1987; 95: 229-49.
27. Doshi Neena P, Shah Siddhart A, Patel Keyuri B, Jhabuawala Munira F. Histological grading of oral cancer: A comparison of different systems and their relation to lymph node metastasis. *Natl J Community Med* 2011; 2: 136-42.
28. Wright A, Shear M: Epithelial dysplasia immediately adjacent to oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol* 1985; 14: 559-64.
29. Falconieri G, Luna MA, Pizzolitto S, DeMaglio G, Angione V, Rocco M: Eosinophil-rich squamous carcinoma of the oral cavity: a study of 13 cases and delineation of a possible new microscopic entity. *Ann Diagn Pathol* 2008; 12: 322-7.
30. Lowe D, Fletcher CDM: Eosinophilia in squamous cell carcinoma of the oral cavity, external genitalia, and anus – clinical correlations. *Histopathology* 1984; 8: 627-32.
31. Modica LA, Youngberg GA, Avila FO: Melanocyte colonization of an oral carcinoma. *Histopathology* 1990; 17: 477-8.
32. Suo Z, Holm R, Nesland JM. Squamous cell carcinomas. An immunohistochemical study of cytokeratins and involucrin in primer and metastatic tumours. *Histopathology* 1993; 23: 45-54.

33. Harada T, Shinohara M, Nakamura S, Shimada M, Oka M. Immunohistochemical detection of desmosomes in oral squamous cell carcinomas: correlation with differentiation, mode of invasion, and metastatic potential. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; 21: 346-9.
34. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 10th edition. Edinburgh: Mosby, Elsevier; 2011.
35. El-Nagger AK, Lai S, Clayman GL, Zhou JH, Tucker SA, Myers J, Luna MA, Benedict WF. Expression of p16, Rb and cyclin D1 gene products in oral and laryngeal squamous carcinoma: biological and clinical implications. *Hum Pathol* 1999; 30: 1013-18.
36. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1890-900.
37. Nakanishi Y, Noguchi M, Matsuno Y, Mukai K, Shimosato Y, Hirohashi S. p53 expression in squamous cell carcinoma and dysplasia of the vocal cords and oral cavity. *Appl Immunohistochem* 1993; 1: 101-7.
38. Satoh M, Hatakeyama S, Sashima M, Suzuki A. Immunohistochemical detection of ras 21 in oral squamous cell carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 64: 469-72.
39. Warnakulasuriya KA, Johnson NW. Expression of p53 mutant nuclear phosphoprotein in oral carcinoma and potentially malignant oral lesions. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 404-8.
40. Rahmani A, Alzohairy M, Babiker AY, Rizvi MA, Elkarimahmad HG. Clinicopathological significance of PTEN and bcl2 expressions in oral squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 965-71.
41. Xia W, Lau YK, Zhang HZ, Xiao FY, Johnston DA, Liu AR, Li L, Katz RL, Hung MC. Combination of EGFR, HER-2/neu, and HER-3 is a stronger predictor for the outcome of oral squamous cell carcinoma than any individual family members. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 4164-74.
42. Klein JD, Grandis JR. The molecular pathogenesis of head and neck cancer. *Cancer Biol Therapy* 2010; 9: 1-7.
43. Scully C, Almeida OP, Bagan J, Dios PD, Taylor AM. *Oral Medicine and Pathology at a Glance*. Singapore: Wiley-Blackwell; 2010.

44. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (Eds). *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.
45. Lo W-L, Kao S-Y, Chi L-Y, Wong Y-K, Chang RC-S. Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 751-8.
46. O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, Ficher C, Archer D, Eccles S, Rhys-Evans P. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol* 2003; 39: 386-90.
47. Nguyen TV, Yueh B. Weight loss predicts mortality after recurrent oral cavity and oropharyngeal carcinomas. *Cancer* 2002; 95: 553-62.
48. Ribeiro KCB, Kowalski LP, Latorre MRDO. Perioperative complications, comorbidities, and survival in oral or oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 219-28.
49. Ribeiro KCB, Kowalski LP, Latorre MRDO. Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1079-85.
50. Carvalho AL, Singh B, Spiro RH, Kowalski LP, Shah JP. Cancer of the oral cavity: a comparison between institutions in a developing and a developed nation. *Head Neck* 2004; 26: 31-8.
51. Hall SF, Groome PA, Rothwell D. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2000; 22: 317-22.
52. Day GL, Blot WJ, Shore RE, McLaughlin JK, Austin DF, Greenberg RS, Liff JM, Preston-Martin S, Sarkar S, Schoenberg JB, Fraumeni JF Jr. Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 131-7.
53. Silverman S Jr, Gorsky M, Greenspan D. Tobacco usage in patients with head and neck carcinomas: a follow-up study on habit changes and second primary oral/oropharyngeal cancers. *J Am Dent Assoc* 1983; 106: 33-5.
54. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 1172-9.

55. Gonzales-Moles MA, Esteban F, Rodriguez-Archilla A, Ruiz-Avila I, Gonzales-Moles S. Importance of tumour thickness measurement in prognosis of tongue cancer. *Oral Oncol* 2002; 38: 394-7.
56. Takes RP. Staging of the neck in patients with head and neck squamous cell cancer: Imaging techniques and biomarkers. *Oral Oncol* 2004; 40: 656-67.
57. Shpitzer T, Chaimoff M, Gal R, Stern Y, Feinmesser R, Segal K. Tumor angiogenesis as a prognostic factor in early oral tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 865-8.
58. Vicente JC, Herrero-Zapatero A, Fresno MF, Lo'pez-Arranz JS. Expression of cyclin D1 and Ki-67 in squamous cell carcinoma of the oral cavity: clinicopathological and prognostic significance. *Oral Oncol* 2002; 38: 301-8.
59. Guerra MFM, Gias LN, Campo FR, Perez JS. Marginal and segmental mandibulectomy in patients with oral cancer: a statistical analysis of 106 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1289-96.
60. Ferlito A, Rinaldo A, Robbins KT, Leemans CR, Shah JP, Shaha AR, Andersen PE, Kowalski LP, Pellitteri PK, Clayman GL, Rogers SN, Medina JE, Byers RM. Changing concepts in the surgical management of the cervical node metastasis. *Oral Oncol* 2003; 39: 429-35.
61. Greenberg JS, El Naggar AK, Mo V, Roberts D, Myers JN. Disparity in pathologic and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma. Implications for therapeutic decision making. *Cancer* 2003; 98: 508-15.
62. Shingaki S, Takada M, Sasai K, Bibi R, Kobayashi T, Nomura T, Saito C. Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas. *Am J Surg* 2003; 185: 278-84.
63. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol* 2003; 39: 130-7.
64. Genden EM, Ferlito A, Bradley PJ, Rinaldo A, Scully C. Neck disease and distant metastases. *Oral Oncol* 2003; 39: 207-12.
65. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggar AK, Myers JN. Extent of extracapsular spread. A critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer* 2003; 97: 1464-70.

66. Kosunen A, Ropponen K, Kellokoski J, Pukkila M, Virtaniemi J, Valtonen H, Kumpulainen E, Johansson R, Tammi R, Tammi M, Nuutinen J, Kosma VM. Reduced expression of hyaluronan is a strong indicator of poor survival in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2004; 40: 257-63.
67. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 423-31.
68. Rodolico V, Barresi E, Di Lorenzo R, Leonardi V, Napoli P, Rappa F, Di Bernardo C. Lymph node metastasis in lower lip squamous cell carcinoma in relation to tumour size, histologic variables and p27Kip1 protein expression. *Oral Oncol* 2004; 40: 92-8.
69. Almkvist J, Karlsson A. Galectins as inflammatory mediators. *Glycoconj J* 2004; 19: 575-81.
70. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, Gitt MA, Hirabayashi J, Hughes C, Kasai K, Leffler H, Liu FT, Lotan R, Mercurio AM, Monsigny M, Pillai S, Poirer F, Raz A, Rigby PWJ, Rini JM, Wang JL. Galectins: A family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell* 1994; 76: 597-8.
71. Cooper DN. Galectinomics: finding themes in complexity. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572: 209-31.
72. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med* 2008; 13: e17-e39.
73. Wijesundera KK, Juniantito V, Golbar HM, Fujisawa K, Tanaka M, Ichikawa C, Izawa T, Kuwamura M, Yamate J. Expressions of Iba1 and galectin-3 (Gal-3) in thioacetamide (TAA)-induced acute rat liver lesions. *Exp. Toxicol Pathol* 2012; 65: 799-808.
74. Sano H, Hsu DK, Yu L, Apgar JR, Kuwabara I, Yamanaka T, Hirashima M, Liu FT. Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *Journal of Immunology* 2000; 165: 2156-64.
75. Poirier F, Robertson EJ. Normal development of mice carrying a null mutation in the gene encoding the L14 S-type lectin. *Development* 1993; 119: 1229-36.

76. Fowlis D, Colnot C, Ripoche MA, Poirier F. Galectin-3 is expressed in the notochord, developing bones, and skin of the postimplantation mouse embryo. *Dev Dyn* 1995; 203: 241–51.
77. Van den Brûle FA, Fernandez PL, Buicu C, Liu FT, Jackers P, Lambotte R, Castronovo V. Differential expression of galectin-1 and galectin-3 during first trimester human embryogenesis. *Dev Dyn* 1997; 209: 399–405.
78. Van den Brûle F, Califice S, Castronovo V. Expression of galectins in cancer: a critical review. *Glycoconj J* 2004; 19: 537–42.
79. Danguy A, Camby I, Kiss R. Galectins and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572: 285–93.
80. Gallegos IB, Campos EP, Martinez M, Mayoral MA, Perez L, Aguilar S, Zenteno E, Pina MS, Hernandez P. Expression of antigen tf and galectin-3 in fibroadenoma. *BMC Research Notes* 2012; 5: 694.
81. Takenaka Y, Fukumori T, Raz A: Galectin-3 and metastasis. *Glycoconj J* 2004, 19: 543–8.
82. Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev* 2009; 230: 160-71.
83. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 811-7.
84. Clark MS, Pang M, Hsu DK, Liu FT, Vos S, Gascoyne RD, Said J, Baum LG. Galectin-3 binds to CD45 on diffuse large B-cell lymphoma cells to regulate susceptibility to cell death. *Blood* 2012; 120: 4635-44.
85. Broders AC. The microscopic grading of cancer. *Surg Clin North Am* 1941; 21: 947–62.
86. Chauhan D, Li G, Podar K, Hideshima T, Neri P, He D, Mitsiades N, Richardson P, Chang Y, Schindler J, Carver B, Anderson KC. A novel carbohydrate-based therapeutic GCS-100 overcomes bortezomib resistance and enhances dexamethasone-induced apoptosis in multiple myeloma cells. *Cancer Res* 2005; 65: 8350-8.

87. Streetly M, Maharaj L, Joel S, Schey S, Gribben J, Cotter F. GCS-100, a novel galectin-3 antagonist, modulates MCL-1, NOXA, and cell cycle to induce myeloma cell death. *Blood* 2010; 115: 3939-48.
88. Yang RY, Hsu DK, Liu FT. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 6737-42.
89. Fukumori T, Kanayama HO, Raz A. The role of galectin-3 in cancer drug resistance. *Drug Resist Updat* 2007; 10: 101-8.
90. Clark MC, Baum LG. T cells modulate glycans on CD43 and CD45 during development and activation, signal regulation, and survival. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1253: 58-67.
91. Ahmad N, Gabius HJ, Andre' S, Kaltner H, Sabesan S, Roy R, Liu B, Macaluso F, Brewer CF. Galectin-3 precipitates as a pentamer with synthetic multivalent carbohydrates and forms heterogeneous cross-linked complexes. *J Biol Chem* 2004; 279: 10841-7.
92. Demotte N, Wieërs G, Van Der Smissen P, Moser M, Schmidt C, Thielemans K, Squifflet JL, Weynand B, Carrasco J, Lurquin C, Courtoy PJ, van der Bruggen P. A galectin-3 ligand corrects the impaired function of human CD4 and CD8 tumor-infiltrating lymphocytes and favors tumor rejection in mice. *Cancer Res* 2010; 70: 7476-88.
93. Demetriou M, Granovsky M, Quaggin S, Dennis JW. Negative regulation of T-cell activation and autoimmunity by Mgat5 N-glycosylation. *Nature* 2001; 409: 733-9.
94. Earl LA, Bi S, Baum LG. N- and O-glycans modulate galectin-1 binding, CD45 signaling, and T cell death. *J Biol Chem* 2010; 285: 2232-44.
95. Bi S, Hong PW, Lee B, Baum LG. Galectin-9 binding to cell surface protein disulfide isomerase regulates the redox environment to enhance T-cell migration and HIV entry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 10650-5.
96. Nakahara S, Raz, A. Regulation of cancer-related gene expression by galectin-3 and the molecular mechanism of its nuclear import pathway. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 605-10.
97. Rabinovich G.A. Liu FT, Hirashima M, Anderson A. An emerging role for galectins in tuning the immune response: lessons from experimental models

- of inflammatory disease, autoimmunity and cancer. *Scand J Immunol* 2007; 6: 143-58.
98. Liu F.T. Regulatory roles of galectins in the immune response. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 385-400.
 99. Cortegano I, del Pozo V, Cárđaba B, de Andrés B, Gallardo S, del Amo A, Arrieta I, Jurado A, Palomino P, Liu FT, Lahoz C. Galectin-3 downregulates IL-5 gene expression on different cell types. *J Immunol* 1998; 161: 385-9.
 100. Liu F.T, Rabinovich G.A. Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 29-41.
 101. Ashery U, Yizhar O, Rotblat B, Elad-Sfadia G, Barkan B, Haklai R, Kloog Y. Spatiotemporal organization of Ras signaling: rasosomes and the galectin switch. *Cell Mol Neurobiol* 2006; 26: 471-95.
 102. Shimura T, Takenaka Y, Fukumori T, Tsutsumi S, Okada K, Hogan V, Kikuchi A, Kuwano H, Raz A. Implication of galectin-3 in Wnt signaling. *Cancer Res* 2005; 65: 3535-7.
 103. Shimura T, Takenaka Y, Tsutsumi S, Hogan V, Kikuchi A, Raz A. Galectin-3, a novel binding partner of beta-catenin. *Cancer Res* 2004; 64: 6363-7.
 104. Nangia-Makker P, Balan V, Raz A. Regulation of Tumor Progression by Extracellular Galectin-3. *Cancer Microenviron* 2008; 1: 43-51.
 105. Nakahara S, Oka N, Raz A. On the role of galectin-3 in cancer apoptosis. *Apoptosis* 2005; 10: 267-75.
 106. Cecchinelli B, Lavra L, Rinaldo C, Iacovelli S, Gurtner A, Gasbarri A, Ulivieri A, Del Prete F, Trovato M, Piaggio G, Bartolazzi A, Soddu S, Sciacchitano S. Repression of the antiapoptotic molecule galectin-3 by homeodomain-interacting protein kinase 2-activated p53 is required for p53-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 4746-57.
 107. Matarrese P, Fusco O, Tinari N, Natoli C, Liu FT, Semeraro ML, Malorni W, Iacobelli S. Galectin-3 overexpression protects from apoptosis by improving cell adhesion properties. *Int J Cancer* 2000; 85: 545-54.
 108. O'Driscoll L, Linehan R, Liang YH, Joyce H, Oglesby I, Clynes M. Galectin-3 expression alters adhesion, motility and invasion in a lung cell line (DLKP), in vitro. *Anticancer Res* 2002; 22: 3117-25.

109. Nangia-Makker P, Honjo Y, Sarvis R, Akahani S, Hogan V, Pienta KJ, Raz A. Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis. *Am J Pathol* 2000; 156: 899-909.
110. Tang JY, Hsi E, Huang YC, Hsu NC, Chu PY, Chai CY. High LC3 expression correlates with poor survival in patients with oral squamous cell carcinoma. *Hum Pathol* 2013; 44: 2558-62.
111. Plzák J, Betka J, Smetana K Jr, Chovanec M, Kaltner H, André S, Kodet R, Gabius HJ. Galectin-3 - an emerging prognostic indicator in advanced head and neck carcinoma. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2324-30.
112. Alves PM, Godoy GP, Gomes DQ, Medeiros AM, de Souza LB, da Silveira EJ, Vasconcelos MG, Queiroz LM. Significance of galectins-1, -3, -4 and -7 in the progression of squamous cell carcinoma of the tongue. *Pathol Res Pract* 2011; 207: 236-40.
113. Wang LP, Chen SW, Zhuang SM, Li H, Song M. Galectin-3 accelerates the progression of oral tongue squamous cell carcinoma via a Wnt/ β -catenin-dependent pathway. *Pathol Oncol Res* 2013; 19: 461-74.
114. Honjo Y, Inohara H, Akahani S, Yoshii T, Takenaka Y, Yoshida J, Hattori K, Tomiyama Y, Raz A, Kubo T. Expression of cytoplasmic galectin-3 as a prognostic marker in tongue carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4635-40.
115. Brown B, Barnes L, Mazariegos J, Taylor F, Johnson J, Wagner RL. Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. *Cancer* 1989; 64: 1195-202.
116. Martinez-Gimeno C, Rodriguez EM, Vila CN, Varela CL. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic scoring system for evaluating risk of cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope* 1995; 105: 728-33.
117. Gilbert RW, Lundgren JA, van Nostrand AW, Keane TJ. T3N0M0 glottic carcinoma: a pathologic analysis of 41 patients treated surgically following radiotherapy *Clin Otolaryngol* 1988; 13: 467-79.
118. Conte CC, Ergin MT, Ricci A Jr, Deckers PJ. Clinical and pathologic prognostic variables in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Am J Surg* 1989; 157: 582-4.

119. Ozdek A, Sarac S, Akyol MU, Unal OF, Sungur A. Histopathological predictors of occult lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257: 389-92.
120. Close LG, Burns DK, Reisch J, Schaefer SD. Microvascular invasion in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 1191-5.
121. Magnano M, Bongioannini G, Lerda W, Canale G, Tondolo E, Bona M, Viora L, Gabini A, Gabriele P. Lymphnode metastasis in head and neck squamous cells carcinoma: multivariate analysis of prognostic variables. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18: 79-83.
122. Alvi A, Johnson JT. Development of distant metastasis after treatment of advanced-stage head and neck cancer. *Head Neck* 1997; 19: 500-5.
123. Woolgar JA, Scott J. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. *Head Neck* 1995; 17: 463-72.
124. Olsen KD, Caruso M, Foote RL, Stanley RJ, Lewis JE, Buskirk SJ, Frassica DA, DeSanto LW, O'Fallon WM, Hoverman VR. Primary head and neck cancer. Histopathologic predictors of recurrence after neck dissection in patients with lymph node involvement. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 1370-4.
125. Poleksic S, Kalwaic HJ. Prognostic value of vascular invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61: 234-40.
126. Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL, Cummings G. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 1984; 54: 2995-3001.
127. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 637-40.
128. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 137-48.

129. Frierson HF Jr, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum Pathol* 1986; 17: 346-54.

