



Oral kavite skuamöz hücreli kanserlerinde evreleme ile perinöral, vasküler ve ekstrakapsüler invazyon bulgularının ilişkisi

Correlation between staging and perineural, vascular, and extracapsular invasion findings in oral cavity squamous cancers

Fatma Çaylaklı, Muhammed Furkan Sökmen, Cem Özer, Haluk Yavuz, Alper Nabi Erkan,
Can Alper Çağıcı, Fulya Özer, İsmail Yılmaz, Cüneyt Yılmaz

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada oral kavite skuamöz hücreli kanserlerinde prognostik faktör olan evreleme ile perinöral, vasküler ve ekstrakapsüler invazyon varlığının ilişkisi değerlendirildi.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde Şubat 2002 - Nisan 2013 tarihleri arasında oral kavite skuamöz hücreli karsinom nedeniyle ameliyat edilen 62 hasta (36 erkek, 26 kadın ort. yaş 63.8±14.6 yıl; dağılım 28-89 yıl) dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara tedavi için cerrahi ve bir kısım hastaya da cerrahiye ek olarak radyoterapi ve kemoterapi uygulandı.

Bulgular: Hastaların 40'ı erken evrede (evre 1 ve 2), 22'si ileri evrede idi (evre 3 ve 4). Erken evrede olan hastaların üçünde perinöral invazyon, birinde vasküler invazyon vardı. İleri evrede olan hastaların üçünde ekstrakapsüler invazyon, 12'sinde perinöral invazyon, dördünde de vasküler invazyon vardı.

Sonuç: Çalışma bulgularımıza göre, kanser evresi ilerledikçe perinöral, vasküler ve ekstrakapsüler invazyon gibi prognostik faktörlerin görülme sıklığı artmaktadır.

Anahtar sözcükler: Oral kavite; prognostik faktör; skuamöz hücreli karsinom; evreleme.

ABSTRACT

Objectives: This study aims to evaluate the correlation between staging and presence of perineural, vascular, and extracapsular invasions which are prognostic factors in oral cavity squamous cell cancers.

Patients and Methods: The study included 62 patients (36 males, 26 females; mean age 63.8±14.6 years; range 28 to 89 years) who were operated due to oral cavity squamous cell carcinoma between February 2002 and April 2013 in Başkent University Adana Dr. Turgut Noyan Application and Research Center. For treatment, the patients were performed surgery and some patients were performed radiotherapy and chemotherapy in addition to surgery.

Results: Of the patients, 40 were in the early stage (stage 1 and 2) and 22 were in the advanced stage (stage 3 and 4). Of the patients in the early stage, three had perineural invasion and one had vascular invasion. Of the patients in the advanced stage, three had extracapsular invasion, 12 had perineural invasion, and four had vascular invasion.

Conclusion: According to our study findings, the prevalence of prognostic factors including perineural, vascular, and extracapsular invasions increases as the cancer stage advances.

Keywords: Oral cavity; prognostic factor; squamous cell carcinoma; staging.

Geliş tarihi: 16 Ocak 2016 *Kabul tarihi:* 16 Şubat 2016

İletişim adresi: Dr. Muhammed Furkan Sökmen, Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Araştırma ve Uygulama Hastanesi, 01250 Yüreğir, Adana, Türkiye.

Tel: 0322 - 458 68 68 e-posta: drmf27@gmail.com

© 2016 İstanbul KBB-BBC Uzmanları Derneği Yayın Organı

Oral kavite kanserleri baş-boyun bölgesinde en sık rastlanan kanserlerdendir. Tüm malignitelerin %2-5'ini oluşturur. Dil, ağız tabanı, yanak, sert damak, retromolar üçgen, diş eti ve dudak gibi farklı anatomik bölgelerde görülebilir. En sık görüldüğü yer dildir.^[1-3] Skuamöz hücreli karsinom (SHK) tüm oral kavite karsinomlarının %90'dan fazlasını oluşturur. Bunun dışında kalan %10'luk bölümde ise minör tükürük bezi kaynaklı tümörler, melanom, lenfoma ve sarkomlar gözlenir.^[2,4] Tütün çiğneme, sigara, alkol, kötü ağız hijyeni, diş travması, kronik iritasyon, karsinojen maddeler ve özellikle Hindistanda betel nut çiğneme alışkanlığı başlıca risk faktörleridir.^[5,6] Bu hastalıkta en önemli prognostik faktör evredir. Evrelendirmede; Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin (American Joint Committee on Cancer; AJCC) tanımladığı altıncı sürüm evreleme sistemi ve tümör nod metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır.^[2] Literatürde hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara ve alkol kullanımı, tümör diferansiyasyonu, tümör kalınlığı, tümörün normal dokuya invazyon paterni, perinöral, lenfovasküler invazyon varlığı, lenfosit infiltrasyonu, cerrahi sınır pozitifliği, reküren hastalığın varlığı, ikinci primer tümörün varlığı gibi birçok parametrenin, prognozun belirlenmesinde yardımcı olabileceği belirtilmiştir.^[1,7] Bu çalışmada amacımız; oral kavite SHK'lerinde prognostik faktör olan evreleme ile diğer prognostik faktör olan perinöral invazyon, vasküler invazyon ve ekstrakapsüler invazyonun varlığının ilişkisini değerlendirmektir.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Kliniğinde Şubat 2002 - Nisan 2013 tarihleri arasında oral kavite SHK nedeniyle ameliyat edilen 62 hasta (36 erkek, 26 kadın ort. yaş 63.8±14.6 yıl; dağılım 28-89 yıl) dahil edildi. Hastaların dosya bilgileri ışığında yaş, cinsiyet, yapılan ameliyatlara ve elde edilen patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların bir kısmına tümör bölgesine yapılan cerrahi eksizyon işleminin yanında boyun diseksiyonu da yapıldı. Çalışmaya dahil edilen ve dil SHK'si olan 32 hastasının 16'sına selektif boyun diseksiyonu, 15'ine modifiye radikal boyun diseksiyonu, birine ise sadece tümör eksizyonu yapıldı. Dudak SHK'si olan 15 hastanın 12'sine selektif boyun diseksiyonu, üçüne ise sadece tümör eksizyonu yapıldı. Alveoler ark SHK'si olan altı hastanın dördüne selektif, birine modifiye radikal boyun diseksiyonu, birine ise sadece tümör eksizyonu yapıldı. Bukkal mukoza SHK'si olan üç hastanın ikisine selektif, birine modifiye radikal boyun diseksiyonu yapıldı. Ağız tabanı SHK'si olan altı hastanın üçüne selektif, ikisine modifiye radikal, retromolar üçgen SHK'si olan bir hastaya da selektif boyun diseksiyonu yapıldı. Yapılan bu cerrahi işlemler sonucunda çıkan

patoloji sonuçlarına göre hastalığın evresi, perinöral invazyon, vasküler invazyon ve ekstrakapsüler invazyon olup olmadığı kaydedildi. Evrelendirmede AJCC altıncı sürüm evreleme sistemi ve TNM evreleme sistemi. Evre 1 ve 2 tümörler erken evre, evre 3 ve 4 tümörler ileri evre olarak tanımlandı. Hastalara ileri evre olgularda tümör boyutunun ileri evresinde ve boyunda lenf nodu metastazı saptanması halinde cerrahi sonrası radyoterapi (RT) önerildi. Erken evre olgularda tümör boyutu her ne kadar küçük olsa da boyunda lenf nodu metastazı saptanmasa da kötü prognostik faktörler olan perinöral invazyon, vasküler invazyon saptandığında RT önermekteyiz. Çalışma protokolü Başkent Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkeleri uyarınca gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde PASW 17.0 versiyon (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.005$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 40'ı erken evre (evre 1, 2) ve 22'si ileri evredeydi (evre 3, 4). Erken evre olan 40 hastanın üçünde (%7.5) perinöral invazyon, birinde (%2.5) vasküler invazyon vardı. Bu hastalardan perinöral invazyon pozitif olan ikisine RT önerildi fakat iki hasta da tedaviyi kabul etmedi. Erken evre grubunda bir hastada da hem perinöral invazyon hem de vasküler invazyon tespit edildi. Bu hastaya cerrahi sonrası RT uygulandı. İleri evre olan 22 hastanın üçünde (%13.6) ekstrakapsüler invazyon, 12'sinde (%54.5) perinöral invazyon, dördünde (%18.2) de vasküler invazyon tespit edildi. Bu grupta hastaların sekizinde perinöral invazyon, ikisinde vasküler invazyon, ikisinde hem ekstrakapsüler hem de perinöral invazyon, birinde hem perinöral hem de vasküler invazyon, birinde de her üçünün invazyonu tespit edildi. Hastalara cerrahi sonrasında ek tedavi; RT veya kemoterapi (KT) önerildi, bir hasta dışında diğer hastalar ek tedavi aldı. Tüm hastaların ise 15'inde (%24.2) perinöral invazyon, beşinde (%8.1) vasküler invazyon ve üçünde (%4.8) de ekstrakapsüler invazyon görüldü (Tablo 1).

Ayrıca hastalar lezyon bölgesine göre yedi ayrı gruba ayrıldı. Bu gruplara giren hasta sayısı, hangi evrede oldukları, lenf nodu metastaz varlığı ve uygulanan tedavi yöntemi Tablo 2'de verilmiştir.

	Evre 1-2		Evre 3-4		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Perinöral invazyon						
Var	3	7.5	12	54.5	15	24.2
Yok	37	92.5	10	45.5		
Vasküler invazyon						
Var	1	2.5	4	18.2	5	8.1
Yok	39	97.5	18	81.8		
Ekstrakapsüler invazyon						
Var	-	-	3	13.6	3	4.8
Yok	40	100	19	86.4		
<i>Toplam</i>	40		22		23	

Çalışmaya dahil edilen 32 dil SHK hastasının 18'i erken evre, 14'ü ileri evrede idi. Tüm hastalarda dil SHK'si, dilin ön 2/3'lük kısmından kaynaklanmaktaydı. Hastaların dokuzunda boyunda lenf nodu metastazı vardı. Erken evredeki tüm hastalara cerrahi tedavi uygulandı. İki hastada perinöral invazyon tespit edildi ve RT önerildi, ancak hastalar tedaviyi tamamlamadı. İleri evre dil SHK'si olan altı hastada perinöral invazyon, iki hastada vasküler invazyon, bir hastada da hem ekstrakapsüler invazyon hem de perinöral invazyon tespit edildiği için cerrahi sonrası ek tedavi uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda toplam 15 dudak SHK hastası vardı. Bunların 14'ü erken evre idi ve cerrahi ile tedavi edildi. İleri evre olup, boyunda lenf nodu metastazı olan bir hasta ameliyat sonrası dönemde ek tedavi aldı. Hiçbir dudak SHK hastasında ekstrakapsüler, perinöral, vasküler invazyon tespit edilmedi.

Alveoler arkus SHK tanılı altı hastanın dördü erken evre idi, bunların üçüne cerrahi tedavi uygulandı, birine

cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle, cerrahi tedaviye ek RT uygulandı. İleri evre olan iki hastanın birinde lenf nodu metastazı tespit edildi ve ek RT uygulandı, diğer hastada yaygın lokal yayılım nedeniyle ameliyat sonrası RT+KT uygulandı. Hiçbir hastada ekstrakapsüler, perinöral, vasküler invazyon tespit edilmedi.

Retromolar bölge tutulumu olan bir hasta vardı ve bu hastanın boynunda lenf nodu metastazı ve perinöral invazyon vardı. Hastaya ameliyat sonrası RT uygulandı.

Ağız tabanı SHK'si olan beş hastadan ikisi erken evre idi, patolojik ekstrakapsüler, perinöral ve vasküler invazyon yoktu, bu hastalara cerrahi uygulandı. Üç hasta ileri evre idi ve üçünde de boyunda lenf nodu metastazı vardı, bir hastada perinöral, bir hastada perinöral ve vasküler, bir hastada da ekstrakapsüler ve perinöral invazyon tespit edildi ve bu hastalara cerrahi uygulandı, bu hastalara cerrahi sonrasında da ek tedavi uygulandı.

Bukkal SHK tanılı üç hasta vardı. Bunlardan ikisi erken evre idi, bu hastaların birinde cerrahi sınır

Bölgeler	Hasta sayısı	Evre			Tedavi		
		1-2	3-4	Lenf nodu metastazı	Cerrahi cerrahi + RT	Cerrahi + RT + KT	
Dil (ön 2/3'lük kısım)	32	18	14	9	19	7	6
Dudak	15	14	1	1	14	1	-
Alveoler ark	6	4	2	1	3	1	2
Retromolar üçgen	1	-	1	1	-	1	-
Ağız tabanı	5	2	3	3	2	2	1
Bukkal mukoza	3	2	1	1	-	1	2
Sert damak	-	-	-	-	-	-	-

RT: Radyoterapi; KT: Kemoterapi.

pozitifliği, diğerinde perinöral ve vasküler invazyon olduğu için her ikisine de cerrahi sonrası ek tedavi uygulandı. Diğer bir hasta ileri evrede olup boyunda lenf nodu metastazı ile birlikte ekstrakapsüler, perinöral ve vasküler invazyon vardı, hastaya cerrahi sonrasında ek tedavi uygulandı.

TARTIŞMA

Oral kavite kanserleri sıklıkla orta yaş ve üzerindeki insanlarda görülen ve kötü ağız hijyeni, sigara ve alkol tüketimi ile ilişkili bir hastalıktır.^[2,4] Oral kavite kanserleri dünyanın farklı bölgelerinde farklı oranlarda görülebilir. Dünya genelinde oral kavite kanserleri tüm kanserler içerisinde ortalama olarak altıncı sırada yer almaktadır.^[8,9] Oral kavite kanserleri larenks kanserinden sonra baş-boyun bölgesinde en sık rastlanan kanserlerdir.^[2] Oral kavite içerisinde de en sık görülen bölge dilin ön 2/3'lük kısmıdır ve bizim çalışmamızda da dil SHK'si en fazla görülen kanser türü idi. Kanser tanısını koymanın yanında o kanserin evrelemesini yapmak da çok önemlidir. Kanser evrelerine uygun tedavi planını seçmek, hastalığın prognozu hakkında fikir sahibi olmak, sonuçları literatür ile kıyaslayabilmek için evreleme sistemi kullanmak gerekmektedir. Evrelendirme sayesinde tüm dünyada ortak bir terminoloji kullanılmış olur ve bu konuda hekimler arasında fikir ayrılıklarının önüne geçilmiş olur. Bu nedenle oral kavite kanserlerinde, AJCC'nin tanımladığı altıncı sürüm evreleme sistemi ve TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem temel olarak primer tümörün boyutu ve lokal yayılımı (T), boyundaki lenf nodlarının boyutu ve sayısı (N) ve uzak metastaz (M) olup olmadığı üzerine kurulmuştur. Prognozu belirlemede TNM evrelemesi değerli bilgiler verir. Her türdeki oral kanser için lezyonun evresi, boyun durumu, metastaz olup olmaması istatistiksel olarak anlamlı verilerle prognozu etkilemektedir.^[2] Evrelemenin dışında prognozu belirlemede birçok parametre vardır. Bunlardan birkaçı perinöral invazyon, perivasküler invazyon ve ekstrakapsüler invazyondur. Perinöral invazyon tümöral dokunun ya da hücrelerinin periferik sinirlerin kılıfları içine girmesi ile oluşur. Tümör bir kez perinöral alana girerse proksimal, distal ve her iki yönde ilerleme gösterebilir. Perinöral invazyon, artmış lokal rekürens, lenf nodu metastazı ve azalmış yaşam süresi ile yakından ilişkilidir.^[2] Vasküler invazyon kan damarı veya lenfatik damar çeperinin tümöral hücre ile invazyonu ve damar içinde tümör embolilerinin varlığıdır. Bu durum tümörün agresif seyirli olduğunu gösterir. Perinöral ve perivasküler invazyonun lokal rekürensi artırarak prognozu kötü etkilediğini gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır.^[10-12] Metastatik lenf nodunda tümöral dokunun ya da hücrelerinin lenf nodu kapsülüne invazyonu ve kapsül dışına invazyonu da ekstrakapsüler invazyon-

dur. Boyundaki metastatik lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım olmasının prognoz üzerine önemli negatif etki yaptığı da literatürde yer almıştır.^[11,13,14] Oral kavite kanserlerinin tedavisinde erken evrede (evre 1, 2) genellikle cerrahi veya RT uygulanırken ileri evrelerde (evre 3, 4) kombine tedavi (cerrahi ve ameliyat sonrası RT veya KT) yöntemi uygulanmaktadır.^[2] Prognozu belirlemede temel faktör olan evreleme ile perinöral invazyon, vasküler invazyon ve ekstrakapsüler invazyon gibi diğer prognostik faktörler erken evrelerde (evre 1, 2) daha az oranda pozitif bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İleri evrelerde (evre 3, 4) ise bu üç prognostik faktörün pozitif bulunma olasılığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Evre ilerledikçe kötü prognostik faktörlerin arttığı ve bunun prognoz açısından evre ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak, oral kavite kanserlerinde prognozu etkileyen temel faktör olan evre ile diğer prognostik faktörlerden perinöral, vasküler ve ekstrakapsüler invazyon birbirleriyle ilişkili seyretmektedir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA13/155) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Wein RO, Malone JP, Weber RS. Malignant Neoplasms of the Oral Cavity. In: Cummings WC, Flint WP, Haughey HB, Lund JV, Niparko KJ, Richardson AM, et al. Otolaryngology head and neck surgery. 5th ed. Philadelphia Pennsylvania: Elsevier Mosby; 2010. p. 1293-18.
- Engin K, Erişen L. Baş-boyun kanserleri. 2. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2003. s. 235-70.
- Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, Snow GB. Discontinuous vs in-continuity neck dissection in carcinoma of the oral cavity. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:1003-6.
- Wingo PA, Bolden S, Tong T, Parker SL, Martin LM, Heath CW Jr. Cancer statistics for African Americans, 1996. CA Cancer J Clin 1996;46:113-25.
- Dhar PK, Rao TR, Sreekumaran Nair N, Mohan S, Chandra S, Bhat KR, et al. Identification of risk factors for specific subsites within the oral and oropharyngeal region--a study of 647 cancer patients. Indian J Cancer 2000;37:114-22.
- Janakarajah N, Zain R. Clinical presentation of buccal carcinoma. A review of twenty nine patients. Singapore Med J 1984;25:236-9.

7. Kirita T, Okabe S, Izumo T, Sugimura M. Risk factors for the postoperative local recurrence of tongue carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:149-54.
8. Johnson RE, Sigman JD, Funk GF, Robinson RA, Hoffman HT. Quantification of surgical margin shrinkage in the oral cavity. *Head Neck* 1997;19:281-6.
9. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47:5-27.
10. Aygenç E, Özdem C. Dil yassı hücreli kanserlerinde tedavi sonuçlarımız. *KBB-forum* 2002;1:80-5.
11. Sano D, Myers JN. Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Cancer Metastasis Rev* 2007;26:645-62.
12. Hoşal AS, Unal OF, Ayhan A. Possible prognostic value of histopathologic parameters in patients with carcinoma of the oral tongue. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998;255:216-9.
13. Lim YC, Lee JS, Choi EC. Perifacial lymph node metastasis in the submandibular triangle of patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma with clinically node-positive neck. *Laryngoscope* 2006;116:2187-90.
14. Shingaki S, Takada M, Sasai K, Bibi R, Kobayashi T, Nomura T, et al. Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas. *Am J Surg* 2003;185:278-84.