

# Yassı Hücreli Larinks Kanserinde Vasküler ve Perinöral İnvazyonun Boyun Metastazı ve Metastazın Seviyesi İle İlişkisi

## Correlation Between Vascular and Perineural Invasion, Neck Metastasis and Metastasis Level in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma

Dr. Hüseyin ÇELİK, Dr. İstemihan AKIN, Dr. Altuğ ÖZAGAÇ, Dr. Mustafa ERDOĞAN, Dr. Tolga KAPLAN,  
Dr. Şule EROĞLU  
SSK Ankara Eğitim Hastanesi KBB Kliniği

### ÖZET

Yassı hücreli larinks karsinomu nedeniyle kliniğimizde tedavi edilmiş 65 olgu retrospektif olarak çalışıldı. İncelenen parametreler; perinöral invazyon, vasküler invazyon, boyun metastazı ve metastazın seviyesi idi. Vakaların 21'inde (%32) perinöral invazyon, 22'sinde (%34) vasküler invazyon ve 15'inde (%23) hem perinöral hem de vasküler invazyon mevcuttu. Vasküler invazyon ve perinöral invazyon ile boyunda lenfatik metastaz arasında pozitif korelasyon saptandı (herbiri için sırasıyla  $r=0,786,0,854$ ;  $p<0,01$ ). Perinöral invazyon tespit edilen 21 vakanın 16'sında (6 alt seviye tutulumu), vasküler invazyonu olan 22 vakanın 17'sinde (7 alt seviye tutulumu) ve her ikisinin birlikte olduğu 15 vakanın 13'ünde (5 alt seviye tutulumu) boyun metastazı tespit edildi. Vasküler ve perinöral invazyon oluşu ile alt seviyeye metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ancak bu belirteçler ile alt seviye metastazı arasında lineer ilişki izlendi. Bu konuda daha geniş kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünüldü.

### Anahtar Kelimeler

Larinks kanseri, perinöral invazyon, vasküler invazyon, boyun metastazı.

### ABSTRACT

65 patients with laryngeal squamous cell carcinoma treated in our clinic were included in this retrospective study. Parameters were perineural invasion, vascular invasion, presence and level of neck metastasis. There were 21 cases with perineural invasion (%32), 22 with vascular invasion (%34), 15 with both perineural and vascular invasion (%23). There was a positive correlation between perineural/ vascular invasion and neck metastasis ( $r=0,786,0,854$ ;  $p<0,01$ ). Sixteen of 22 perineural invasion positive patients had neck metastases (6 lower neck levels) whereas 17 of 22 vascular invasion positive patients had neck metastasis (7 lower level neck involvement). 13 of 15 perineural and perivascular invasion positive patients had neck metastasis (5 lower level involvement). No statistically significant correlation was found between vascular and perineural invasion and lower level neck metastasis but there was a linear association. There is need for a more comprehensive study for this concept.

### Keywords

Laryngeal carcinoma, perineural invasion, vascular invasion, neck metastasis.

Çalışmanın yapıldığı klinik(ler): SSK Ankara Eğitim Hastanesi KBB Kliniği  
Çalışmanın Dergiye Ulaştığı Tarih: 05.10.2004 · Çalışmanın Basıma Kabul Edildiği Tarih: 27.05.2005

### Yazışma Adresi

Dr. A. Hüseyin ÇELİK

Özel Eskişehir Anadolu Hastanesi KBB Kliniği

Tel: 0 222 221 48 48/106 GSM: 0 533 658 58 45 E-mail: ahcelik2003@yahoo.com

## GİRİŞ

Günümüzde kanserler, trafik kazaları ve kardiyovasküler hastalıklardan sonra ölüm sebebi olarak üçüncü sıradadır. Son yıllarda çevresel faktörlerin değişimi ile neredeyse her tür kanser sıklığında artış olduğu dikkati çekmektedir (1,2).

Baş-boyun kanserleri tüm malign hastalıkların %5'ini; larinks kanseri ise erkeklerde malign tümörlerin %2,3'ünü, kadınlarda %0,4'ünü oluşturmaktadır. Baş-boyun bölgesinde malignite deri kanserlerinden sonra en sık larinkste görülmektedir (1,2).

Larinks karsinomlarında prognozu etkileyen faktörler içinde en önemlisi lenfatik yolla gelişen boyun metastazı olarak göze çarpmaktadır. Diğer faktörlerin genelde bu parametreyi etkileyerek sağkalım süresini etkilediği kabul edilmektedir. Özellikle supraglottik bölgede yerleşen tümörlerde metastaz varlığı sağkalımı %50 oranında azaltmaktadır (3).

Ayrıca uzak metastazın belirlenmesinde en duyarlı göstergenin de servikal lenf nodlarının tutulumu olduğu gösterilmiştir. Bu durumda da hastanın cerrahi şansının kalmaması prognozu önemli derecede etkileyecektir. Boyun metastazını artırdığı tespit edilen faktörler bu nedenle önem kazanmaktadır (4,5). Bu konuda pek çok parametre üzerinde durulmuş ve farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (4,6,7). Bu parametrelerden ikisi perinöral ve vasküler invazyondur. Perinöral ve vasküler invazyon ile boyun metastazı ve dolayısı ile veya direkt olarak sağkalım arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda ilk çalışmalar tiroid ve böbrek kanserli hastalarda 1924 ve 1967 yıllarında Graham ve Mostofi tarafından yapılmış ve bu parametrelerin tümör yayılımını etkilediği tespit edilmiştir (8,9). Ayrıca bu bulguların lenfatik metastazın boyundaki yerleşim seviyesi ile alakalı olabileceği düşünülmüştür.

Biz de larinks kanserlerindeki lenfatik metastaz hakkında yeni bilgiler elde etmeyi amaçladığımız bu çalışmamızda, larinks kanseri tanısı ile ameliyat ettiğimiz olguların vasküler ve perinöral invazyon ile lenfatik metastaz ve metastazın seviyesi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

## YÖNTEM ve GEREÇLER

1998-2001 yılları arasında kliniğimizde larinks karsinomu tanısı konulan ve daha önce tedavi gör-

memiş, primer larinjektomi (total/parsiyel) ve boyun diseksiyonu (radikal/fonksiyonel) ile tedavi edilmiş 65 olgu çalışmaya alındı.

Hasta kayıtları retrospektif olarak incelenerek standart demografik bilgiler, metastatik nodal tutulum ve metastatik nodun seviyesi belirlendi.

Hastaların operasyon notları incelendi. Operasyon sonrası komplikasyon olup olmadığı, radyoterapi ve/veya kemoterapi alıp almadıkları tespit edildi. Hastaların halen hayatta olup olmadıkları ve sağkalım süreleri tespit edildi.

Vakaların hiçbiri preoperatif dönemde radyoterapi veya kemoterapi almamıştı. Uzak metastaz saptanmayan bu hastaların tamamına cerrahi tedavi uygulandı. Vakalarda larinkse yönelik olarak total ya da parsiyel larinjektomi tiplerinden biri seçilirken, boyun bölgesi için de tümörün yerleşim yeri ve lokalizasyonuna dayalı olarak tek taraflı veya bilateral olmak üzere fonksiyonel ya da radikal boyun diseksiyonu yapıldı. Fikse lenf nodu olan vakalar dışında fonksiyonel boyun diseksiyonu tercih edildi.

Hastaların boyun diseksiyonu materyalleri seviyelerine ayrılarak seviyelerdeki metastaz bulguları ayrı ayrı değerlendirilip rapor edildi. Primer tümörün yakın komşuluğundaki kapiller veya venüllerin içerisinde yassı hücreli karsinom hücrelerinin bulunması vasküler invazyon pozitif; perinöral alanlarda bu hücrelerin bulunması ise perinöral invazyon pozitif olarak kabul edildi.

Postoperatif boyun diseksiyonu materyalinde histopatolojik olarak lenf nodu metastazı saptanan veya cerrahi sınırları pozitif olan hastalara radyoterapi uygulandı. Bu operasyonların tiplerine göre dökümü Tablo 1'de gösterilmiştir.

Verilerin analizi Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biometri bölümü tarafından SPSS 9.0 programı kullanılarak yapıldı. Teke tek değişkenler ile boyun metastazı arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon testi ile belirlendi. Vasküler ve perinöral invazyonun boynun alt bölgelerine metastaz riskini artırıp artırmadığını araştırmak için de Spearman korelasyon testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi, kuvvetine göre  $p < 0.05$  veya  $0.01$  olarak alındı. Tüm testler iki yönlü (2-tailed) olarak uygulandı.

**Tablo 1.** Operasyon tiplerine göre hastaların dağılımı (RBD: radikal boyun diseksiyonu, FBD: fonksiyonel boyun diseksiyonu).

	Operasyon Tipi	Hasta Sayısı
Larinjektomi	Total	61
	Supraglottik	2
	Frontolateral	1
	Near Total	1
Boyun diseksiyonu	Unilateral RBD	14
	Unilateral FBD	47
	Bilateral FBD	3
	RBD + FBD	1

## BULGULAR

### Klinikopatolojik Bulgular:

Hasta popülasyonu 65 vakadan oluşuyordu. 64 erkek (%99), 1 kadın (%1) hasta vardı. Yaşları 35 ile 73 arasında değişmekte olup ortalama 56 idi.

Tümör 41 vakada (%63) supraglottik, 11 vakada (%17) glottik, 13 vakada (%20) transglottik yerleşimli idi. Subglottik bölge kaynaklı tümör saptanmadı.

TNM sistemine göre 1 vaka (%1,5) evre1, 22 vaka (%33,8) evre 2, 22 vaka (%33,8) evre 3, 20 vaka (%30,8) evre 4'üydü.

Ameliyat materyalinin histopatolojik incelenmesi sonucu 31 vakada (%48) boyunda metastatik lenf nodu tespit edildi. Bu vakaların 3 tanesinde (%4,6) ekstrakapsüler yayılım mevcuttu.

Vakaların 21'inde (%32) perinöral invazyon, 22'sinde (%34) vasküler invazyon ve 15'inde (%23) hem perinöral, hem de vasküler invazyon mevcuttu. 37'sinde (%57) ise her ikisi de tespit edilmemişti.

Alt seviyeler olarak değerlendirilen seviye 4 ve 5'te, 12 vakada (%38) lenf nodu tutulumu mevcuttu. Perinöral invazyon tespit edilen 21 vakanın 16'sında (%76) (6 alt seviye tutulumu), vasküler invazyonu olan 22 vakanın 17'sinde (%77) (7 alt seviye tutulumu) ve her ikisinin birlikte olduğu 15 vakanın 13'ünde (%87) (5 alt seviye tutulumu) boyun metastazı tespit edildi.

Ekstrakapsüler metastaz saptanan tüm olgularda vasküler ve perinöral invazyon birlikte mevcuttu. Perinöral ve vasküler invazyon olmayan 37 vakanın 11'inde (%30) boyun metastazı tespit edildi. Alt seviye tutulumu bu grupta 3 hastada saptandı. Bunlardan ekstrakapsüler yayılımı olan yoktu.

**Tablo 2.** Klinik parametrelerin lenf nodu metastazına göre dağılımı.

	PARAMETRE	MET (+) n=31	MET (-) n=34
Vasküler invazyon	Var	17(%77)	5(%23)
	Yok	14(%33)	29(%67)
Perinöral invazyon	Var	16(%79)	5(%21)
	Yok	15(%34)	29(%66)
EVRE	I	1(%100)	0(%0)
	II	0(%0)	22(%100)
	III	12(%54)	10(%46)
	IV	19(%95)	1(%5)
Yerleşim	Supraglottik	17(%41)	24(%59)
	Glottik	5(%46)	6(%54)
	Transglottik	9(%70)	4(%30)

## TARTIŞMA

Baş ve boyun malignansileri erken ve asemptomatik lezyonlar haricinde boyun lenfatiklerine belli bir sıra ile metastaz yaparlar. Genelde bu sıranın dışına çıkan vakalarda daha önce radyoterapi ve/veya cerrahi öyküsü saptanır. Bu metastazlar baş-boyun kanserlerinde prognozu etkileyen en önemli faktörlerden birini teşkil etmektedir (6,10).

Larinks kanserinin tedavisinde son iki dekatta belirgin gelişme kaydedilmiştir. Konservatif tekniklerin geliştirilmesi erken yakalanan vakalarda fizyolojik havayolu ve sesin korunmasına izin vermiştir. Radyoterapi tekniklerinin iyileşmesi ve buna kemo-

**Tablo 3.** Perinöral ve vasküler invazyon ile boyun metastazı ve metastazın seviyesi arasındaki ilişki. Metastazın seviyesi ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Histopatolojik parametre	Hasta sayısı	Metastaz (+) hasta sayısı	Üst seviye	Alt seviye
Vasküler invazyon +	22	17	11	6
Perinöral invazyon +	21	16	9	7
Vasküler ve perinöral invazyon +	15	13	8	5

terapinin eklenmesiyle benzer bir durum ileri evre tümörler için de geçerli olmuştur. Ne yazık ki bu gelişmeler sağkalım sürelerine beklenen oranda yansımamıştır (12,13). Bu sebeple larinks karsinomlu hastalarda tümörlerin boyun metastazı yapıp yapmayacağı tahmin etmek hayati öneme sahiptir. Gerçekten de boyundaki lenf nodlarının durumu cerrahi tedavinin şeklini ve radyoterapi ve/veya kemoterapiden alınan cevabı etkileyecektir. Metastaz belirteçlerinin olması lenfatik metastazı önceden tahmin etmeye yardımcı olarak tedavi yaklaşımımızda bize rehber olabilir. Yine metastazın seviyesini etkileyecek değişkenlerin tespiti de prognoz tahmin edilmesinde faydalı olacaktır (14,15).

Genel olarak lenf nodu metastazı olasılığı ile korele olan tümör özellikleri; tümör yeri, tümör büyüklüğü, vasküler invazyon (16), azalmış inflamatuvar cevap, düşük grade (16,17,18), irregüler invazyon tipi ve perinöral invazyon olarak kabul edilir (4,19,20,21).

Boyunda metastaz olmadığına ortalama 5 yıllık yaşam % 60-75 iken metastaz saptandığında bu oran % 13-26 olarak bulunur (17). Nodal hastalık bulunması ve nodal metastaz sayısı uzak metastaz ile de pozitif koreledir. Uzak metastazların da hastanın prognozuna etkisi açıkça bilinmektedir (4,5,17).

Tutulmuş lenf nodunun seviyesi de prognozu etkiler. Üst 1/3'te tutulum olunca 5 yıllık yaşam % 39-50, orta 1/3 için % 18-33, alt 1/3 için % 14-16'dır. Belirgin bir şekilde boyundaki metastaz alt seviyelere oldukça sağkalımın azaldığı görülmektedir (10,11).

Şimdiye kadar klinik veya histopatolojik pek çok metastaz belirteci olabileceği öne sürülmüş ve bunlarla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (4,6,22,23). Bu faktörlerden ikisi de tümörün histopatolojik özelliklerinden olan vasküler ve perinöral invazyondur (8,9). Bizim çalışmamızda da bu iki faktörün boyun lenfatik metastazı ve lenfatik metastazın seviyesi ile ilgisini araştırdık.

Vasküler invazyonu olan 22 hastanın 17'sinde (%77), perinöral invazyonu olan 21 hastanın 16'sında (%79) boyunda lenfatik metastaz tespit edilirken perinöral invazyonu olmayan 44 hastanın 15'inde (%34), vasküler invazyonu olmayan 43 hastanın 14'ünde lenfatik metastaz tespit edildi. Spearman's Rho korelasyon analizi ile vasküler invazyon ile boyun metastazı arasında kuvvetli pozitif korelasyon mevcuttu ( $r=0.786, p<0.01$ ). Perinöral invazyon ile boyun metastazı arasında yine kuvvetli pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.854, p<0.01$ ).

Poleksic ve ark. 80 vakalık kısmen retrospektif, kısmen prospektif çalışmalarında vasküler invazyonun tümörün agresivitesini artırdığını ancak boyun metastazı ile anlamlı ilişkisi olmadığını buldular (24). Yılmaz ve ark. vasküler invazyonun lokal ve rejyonel rekürrensi artırdığını ancak uzak metastaz riskini etkilemediğini ancak vasküler invazyon olmasının cerrahi ile nüks arasındaki süreyi belirgin kısalttığını bildirmişlerdir. Perinöral invazyonun ise boyun metastazı üzerine sınırlı etkisi olduğunu tespit ettiler (7). Çalışmamızda vasküler ve perinöral invazyonun boyun metastazı riskini artırdığını tespit ettik. İlginç bir bulgu olarak ekstrakapsüler lenf nodu tutulumu saptanan 3 hastanın hepsinde vasküler ve perinöral invazyon birlikte mevcuttu.

Hirabayashi ve ark. larinks kanserinde prognostik faktörleri araştırdıkları retrospektif çalışmalarında sağkalımın en önemli belirtecinin ekstrakapsüler metastaz olduğunu bildirdiler (25). Bu sebeple vasküler ve perinöral invazyonu olmayan hastalarda lenf nodu tutulumu olsa bile bu tutulumun ekstrakapsüler olmayışı önemli bir bulgu olarak kabul edilebilir. Ancak kesin bir sonuca varabilmek için vaka sayısı yeterli olmadığından istatistiksel analiz sonucu anlamlı bulunmamıştır. Daha geniş serilerle yapılacak çalışmalar faydalı olacaktır.

Boyun metastazının seviyesinin hastanın sağkalımını etkilediğini vurgulamıştık. Boyun diseksiyonu materyalleri 5 seviyeye ayrılarak incelenmiş ve 4. ve 5. bölgeler alt bölgeler olarak değerlendirilmişti. Vasküler invazyon olan hastalarda 11 üst seviye, 6 alt seviye metastazı tespit edilirken vasküler invazyon olmayan hastalarda 8 üst seviye, 6 alt seviye metastazı izlendi. Perinöral invazyon olan hastalarda 9 üst seviye, 7 alt seviye metastazı izlenirken perinöral invazyon olmayan hastalarda 11 üst seviye, 4 alt seviye metastazı görüldü. Perivasküler ve perinöral invazyon ile boyun metastazı seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ancak sayılardan açıkça görülmektedir ki perinöral invazyon ile alt seviyeye metastaz olma riski arasında lineer bir ilişki

bulunmaktadır ve daha geniş bir seride bu ilişkinin anlamlı bulunabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde bu şekilde yapılmış çalışmaya rastlamadık.

Sonuç olarak, boyuna olabilecek lenfatik metastazın önceden tahmin edilebilmesi hem doğru evrelemeyi sağlayacak, hem de daha etkin ve çabuk tedavi yapılmasına katkıda bulunacaktır. Çalışmamızda vasküler invazyon ve perinöral invazyon ile boyunda lenfatik metastaz arasında pozitif korelasyon saptandı. Vasküler ve perinöral invazyon oluşu ile alt seviyeye metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ancak bu belirteçler ile alt seviye metastazı arasında lineer ilişki izlendi. Daha geniş kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünüldü.

#### KAYNAKLAR

1. Austen DF, Froumen JF. Cancer epidemiology and prevention. Philadelphia: WB Saunders Company; 1982.
2. Berg JW. Morphological classification of human cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, ed. Cancer epidemiology and prevention. Philadelphia: WB Saunders; 1982.
3. De Santo LW, Magrina C, O'fallon WM. The second side of the neck in supraglottic carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg.1990;102: 351-53.
4. Guzman RB, Martorell MA. Prognostic value of histopathological parameters in 51 supraglottic squamous cell carcinomas. Laryngoscope. 1993; 103: 538-540.
5. Schuller DE. Prognostic significance of metastatic cervical lymph nodes. Laryngoscope.1980; 90: 557-570.
6. Bradford CR, Wolf GT, Coney TE. Predictive markers for response to chemotherapy, organ preservation, and survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1999;121: 534-8.
7. Yılmaz T, Hosal S, Gedikoğlu G. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. Am J Otolaryngol. 1998; 19(2): 83-88.
8. Graham A. Malignant epithelial tumors of thyroid with special reference to invasion of blood vessels. Surg Gynec Obst. 1924; 39: 781-90.
9. Mostofi FK. Pathology and spread of renal cell carcinoma. Boston: Little Brown Co; 1967.
10. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from oropharynx carcinoma. Head Neck. 1990; 12: 197.
11. Gillies EM, Luna MA. Histologic evaluation of neck dissection specimens. Otolaryngol Clin North Am. 1998; 31(5): 759-71.
12. Reid AP, Robin PE, Powell J. Staging carcinoma: Its value in cancer of the larynx. J Laryngol Otol.1991; 105:456.
13. Zamora RL, Harvey JE, Session DG. Clinical staging for primary malignancies of the supraglottic larynx. Laryngoscope. 1993; 103:69.
14. Galioto GB, Mevio E, Benazzo M. Prognostic parameters in metastatic spread of laryngeal cancer: clinico-histopathological correlations. Clin Otolaryngol. 1987; 12: 303-08.
15. Norris CM. Problems in classification and staging of cancer of the larynx. Ann Otol. 1963; 72: 83-96.
16. Cappelari JO. Histopathology and pathologic prognostic indicators of laryngeal cancer. Otolaryngol Clin North Am. 1997; 30(4): 251-68.
17. Benneth SH, Futrell JW, Roth JA. Prognostic significance of host response in cancer of the larynx or hypopharynx. Cancer, 1971; 28: 1255-62.
18. Stell PM. Prognostic factors in laryngeal carcinoma. Clin Otolaryngol. 1988; 13: 399-409.
19. Bridger GP, Nassar VH. Cancer spread in the larynx. Arch Otolaryngol. 1972; 95: 497-505.
20. Kowalski LP, Franco EL, Sobrinho JA. Factors influencing regional lymph node metastasis from laryngeal carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1995; 104: 442-47.
21. Mann JJ, Terhaar CHJ, De Boer MF. Prognostic factors for survival in patients with T3 laryngeal carcinoma. Am J Surg. 1992; 164:682.
22. Ferlito A, Bailey BJ. Prognostic factors. In: Ferlito A, ed. Neoplasms of the larynx. Newyork: Churchill Livingstone; 1993: 583-590.
23. Welweg-Larsen K. Clinic relevance of histologic grading of cancer of the larynx. ACTA Pathol Microbiol Immunol Scand. 1978;(A)86:499-504.
24. Poleksic S, Kalwaic HJ. Prognostic value of vascular invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. Plastic Reconstructive Surg. 1978; 61(2): 234-40.
25. Hirabayashi H, Koshu K, Uno K. Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes: Prognostic factor of laryngeal cancer. Laryngoscope. 1991; 101:502.