

DİLDE EPİDERMOİD KANSERLERDE YAŞ, CİNSİYET, SİGARA VE ALKOL KULLANIMININ PROGNOZA ETKİLERİ

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF AGE, SEX, SMOKING AND ALCOHOL INTAKE IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE TONGUE

Dr. Necat ALATAŞ (*), Dr. Umut AKYOL (*), Dr. Arzu SUNGUR (**), Dr. Faruk ÜNAL (*),
Dr. Bülent GÜRSEL (*),

ÖZET: Bu çalışmada dilde epidermoid kanserli hastalarda yaş, cinsiyet, uzun süreli sigara ve alkol kullanımının, T N M evresi, histopatolojik parametreler ve prognozla ilişkisi araştırılmıştır. Kırk yaşın altındaki hastalarda tümör kalınlığı ortalaması, 14.67 mm, perinöral invazyon varlığı % 60, üç ve daha fazla lenf nodu metastazı % 89, lokal rekürrens %33, boyunda rekürrens % 9 oranında saptanırken, 40 ve üzerindeki yaşa sahip hastalarda tümör kalınlık ortalaması 10.56 mm, perinöral invazyon varlığı % 35, üç ve daha fazla lenf nodu metastaz varlığı %37, lokal rekürrens %11 ve boyunda rekürrens % 26 oranında saptanmıştır. Kadın hastalarda erkeklere göre iki kat daha fazla perinöral invazyon saptanmıştır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre iki kat daha fazla orta ve kötü derecede diferansiye tümör ve 3 kat daha fazla lokal rekürrens görülmüştür.

Sonuç olarak, 40 yaşın altındaki hastalarda, uzun süreli alkol ve sigara içen hastalarda tümörün daha agresif biyolojik davranış gösterdiği ve tedavi planının da bu sonuçlara göre hazırlanması gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Dil kanseri, prognoz, rekürrens.

SUMMARY: In this study, correlation of age, sex, smoking and alcohol use with TNM staging, histopathological parameters and prognosis were investigated. Among patients younger than 40 year of age, the mean tumor thickness was 14.67 mm, 60 % of them had perineural invasion, 89 % had lymphatic metastases in three or more nodes, 33% had local and 9 % had regional recurrences. Where as the same figures for patients older than 40 years of age were as follows: 10.56 mm tumor thickness, perineural invasion 35%, three or more lymph node metastases 37%, local recurrence 11% regional recurrence 26%. Female patients had perineural invasion twice as common as male patients. Smokers had two times more moderate to poor tumor differentiation, and three times more local recurrence than nonsmokers.

As a result, it was concluded that tumor in patients with younger age and those smoking or drinking alcohol have more aggressive biologically, thus should be treated according to.

Key Words: Tongue cancer, prognosis, recurrence.

GİRİŞ

Oral kavite kanserleri, kanserler arasında 6. sırada en sık görülen kanser grubudur. Bütün kanserler içerisinde kadınlarda % 3, erkeklerde % 6 oranında görülmektedir (6). Ülkemizde malign tümörler arasında oral kavite tümörleri, erkekte %7.4 oranında 3. sırada, kadında % 2.8 oranında 12. sırada en sık görülen kanserdir (2).

Etiyolojide sigara, alkol iki önemli faktördür ve oral kavite kanseri oluşma riskini 6 kat arttırmaktadır (3,6,9).

Oral kavite tümörlerinin % 95'ten fazlası skuamoz hücreli karsinomdur (6,5). Dil kanseri dilin 2/3 ön kısmında en sık dilin lateral yüzlerinde yerleşir, bölgesel metastaz insidansı ilk görüldüğünde yaklaşık % 40'tır ve metastazların % 20'den fazlasının bilaterale olduğu gösterilmiştir (5).

Dil kanseri ilke olarak orta ve ileri yaş hastalığıdır, yaşla birlikte insidansı artış göstermekte olup, ortalama teşhis yaşı 60'tır (%95'i 40 ve daha üzerindeki

(*) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, ANKARA

(**) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

yaşa sahiptir) (8). Hastalık genç yaştaki grupta radikal tedaviye rağmen, agresif ve kötü prognoza sahiptir (1,4,8).

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda 1979-1999 yılları arasında dilde epidermoid karsinom tanısı alan 72 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların klinik bilgileri (yaş,cinsiyet, uzun süreli sigara-alkol kullanımı, TNM evresi), histopatolojik parametreler ve rekürrens gelişimi yönünden karşılaştırılmış ve bunların prognostik önemleri araştırılmıştır.

Histopatolojik parametreler olarak spesmendeki tümörün çapı (cm olarak), tümör dokusunun en derin yerinden alınan kesitteki mikroskopik tümör kalınlığı (mm olarak), tümörün normal dokuya invazyon paterni (pushing; normal doku sınırı düzgün, infiltratif; yıldız şeklinde uzantılarla normal doku infiltrasyonu), tümörün histolojik diferansiyasyonu (iyi, orta, kötü), tümöre karşı immün cevabı gösteren lenfosit infiltrasyonu (hafif+, orta ++, şiddetli +++), perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığı ya da yokluğu, lenf nodu metastazı, ektrakapsüler invazyon varlığı ve yokluğu değerlendirilmiştir.

Rekürrens gelişimi açısından analizler yapılırken, 72 hastadan postoperatif takipleri en az bir yıl ve üzerinde olan, cerrahi sınırdaki tümör bulunmayan 50 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

Elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde "Pearson ki kare testi (x² Fisher kesin iki kare testi (x²), Pearson korelasyon analizi (r katsayısı), Kruskal-Wallis test (x²), Mann-Whitney U testi (z katsayısı)" kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastaların 39'u erkek, 33'ü kadındır ve yaşları 21 ila 83 arasında değişmektedir (Erkek hastalar 21-83, kadın hastalar 23-76 arasındaki yaşa sahiptir, ortalama yaş 53.2'dir). Kırk yaşın altındaki hasta sayısı 15,40 yaş ve üzerindeki hasta sayısı 57'dir.

Evre I'de 13 hasta (%18.1), evre H'de 21 hasta (%29.2), evre IIFte 19 hasta (%26.4) ve evre IV'te de 19 hasta (%26.4) bulunmaktadır.

Araştırmamızda 40 yaşın altındaki hasta grubunda tümörün daha agresif biyolojik davranış gösterdiğini kanıtlayan bulgular elde edilmiştir- Bu hastaların %67'sinde ilk başvuruda tümörün ileri evrede (Evre III-IV) olduğu görülmüştür. Histolojik değerlendirmede evre I ve II'deki tümörlerde %60(3/5) oranında perinöral invazyon saptanmıştır (40 yaş ve üzerinde bu oran %24'tür 7/29). Tüm evrelerde de 40 yaşın altındaki hastaların % 60'ında perinöral invazyon saptanmış, 40 yaş ve üzerinde ise hastaların %35'inde perinöral invazyon görülmüş aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (p 0.08).

Kırk yaşın altındaki hastalarda tümörün invazyon derinliği evre I ve II'de ortalama 10 mm olarak saptanırken, 40 yaş ve üzerinde 7.75 mm olarak saptanmış, iki grup arasındaki fark önemli bulunmuştur (p<0.05). Tablo I'de Evre I-II-III-IV'teki hastaların invazyon derinlik ortalaması ve iki grup arasındaki fark gösterilmiştir.

Kırk yaşın altında evre I ve II'deki hastaların %60'ında (3/5), 40 yaş ve üzerindeki hastaların %31'inde (9/29) lenf nodunda metastaz varlığı saptanmıştır.

Evre I ve II'de 40 yaşın altındaki hastaların %60'ında üç ve daha fazla sayıda lenf nodunda metastaz saptanırken, 40 yaş ve üzerindeki hastalarda ikiden fazla lenf nodunda metastaz saptanmamıştır. Tablo I'de tüm hastalardaki (Evre I-II-III-IV) metastaz oranları verilmiş, üç ve daha lenf nodunda metastaz varlığı açısından gruplar arasındaki fark önemli bulunmuştur (p<0.05).

Kırk yaşın altındaki hastalardan evre I ve II'de bulunan cerrahi sınır negatif hastaların birinde boyunda rekürrens gelişirken, 40 yaş ve üzerindeki hastalardan ikisinde lokal, beşinde boyunda rekürrens gelişmiştir. Tablo I'de tüm hastalardaki (Evre I-II-III-IV) rekürrens oranları verilmiş, lokal rekürrens açısından gruplar arasındaki fark önemli bulunmuştur (p<0.05).

Kadın hastaların 15'i (%45) evre I-II'de, 18'i (%55) evre III-IV'te bulunmaktadır. Erkek hastaların 19'u (%49) evre I-II'de, 20'si (%51) evre III-IV'te bulunmaktadır. Otuz üç kadın hastanın 9'unda (%27), 39 erkek hastanın 20'sinde (%51) perinöral invazyon saptanmıştır. Cinsiyetle diğer parametreler arasındaki ilişkiler araştırıldığında sadece perinöral invazyon varlığının cinsiyetler arasındaki farkı önemli bulunmuştur (p=0.038, Ji²=4,2S4, r=-0.244).

Hastalarımızın 25'inde (%34.7) uzun süreli sigara içimi öyküsü saptanmıştır. Bu hastaların 14'ünde tümörün histolojik yapısının orta ve kötü derecede diferansiye olduğu saptanmıştır. Tümörün diferansiyasyonu yönünden sigara içen içmeyen hastalar karşılaştırıldığında aradaki fark önemli bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 2).

Cerrahi sınırdaki tümör bulunmayan lokal rekürrens gelişen 8 hastanın 5'inde uzun süreli sigara içimi öyküsü saptanmıştır. Lokal rekürrens gelişimi açısından sigara içen-içmeyen hastalar karşılaştırıldığında aradaki fark önemli bulunmuştur ($p<0,07$) (Tablo 2).

Hastaların 9'unda uzun süreli alkol içimi öyküsü saptanmıştır. Hasta sayısı az olmakla birlikte fikir vermek açısından istatistiksel analizler yapılmıştır. Bu hastaların 6'sında tümörde perinöral invazyon saptanmıştır. Perinöral invazyon açısından alkol içen içmeyen hastalar karşılaştırıldığında aradaki fark önemli bulunmuştur ($p<0.09$). Cerrahi sınırdaki tümör bulunmayan alkol alan 6 hastanın 3'ünde lokal ve 4'ünde de boyunda rekürrens gelişmiştir. Rekürrens gelişimi açısından alkol alan-almayan hastalar karşılaştırıldığında aradaki fark önemli bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 3).

TARTIŞMA:

Literatürde 40 yaşın altındaki kanserli hastalar arasında oral kavite kanseri insidansında artış olduğu rapor edilmiştir (1). Gençlerde bu hastalığın daha fazla agresif davranış gösterdiği, erken teşhis, uygun klinik tedavi protokollerine rağmen genellikle tedaviye kötü cevap alındığı bildirilmiştir (4,8).

Ataula ve arkadaşlarının (1) 40 yaşın altındaki hastalarda yaptıkları araştırmada, kötü prognoza sahip hastaların 4 cm üzerindeki çapa sahip, orta ve kötü diferansiye tümörlü hastalar olduğu belirtilmiştir. Genç hastaların birçoğunda sigara kullanımının malign transformasyonda olası karsinojen etkileri bakımından yeterli süreyi taşımadığı, ancak karsinojenlere maruz kalan epitelde, kanser latent periyodunun genç hastalarda azalmış olması olasılığı veya bilinen risk faktörleri dışında bu hastalarda genetik, immüno-lojik hastalıkların rolünün olabileceği belirtilmiştir (1,7).

Araştırmamızda hastalarımızın %20.8'ini oluşturan 40 yaşın altında ve %79.2'sini oluşturan 40 yaş ve üzerindeki hasta grupları arasında, rekürrens gelişimi açısından farkın önemli olduğu saptanmıştır.

Kırk yaşın altındaki hastaların tümör kalınlık ortalaması, 40 yaş ve üzerindeki hastalardan daha fazla bulunmuş, 40 yaşın altındaki hastalarda daha fazla sayıda lenf nodu metastazı saptanmış, bu hastalarda 3 ve daha fazla lenf nodu metastaz varlığı %89 iken, 40 yaş ve üzerindeki %37 oranında bulunmuştur.

Araştırmamızda lokal rekürrens gelişiminin 40 yaş altındaki hasta grubunda 40 yaş ve üzerindeki hasta grubundan yaklaşık olarak 4 kat daha fazla saptanması önemli bulunmuştur. Kırk yaş altındaki hasta grubunun % 67'sinin evre III-IV'te bulunması ve yukarıda açıklanan ilişkiler 40 yaşın altındaki hastalarda tümörün daha agresif davranış gösterdiğini desteklemektedir (Tablo 1).

Yaptığımız araştırmada tümörde perinöral invazyon varlığının erkeklerde kadınlara göre 2 kat

PARAMETRELER	40 yaş altı	40 yaş ve üzeri	P değeri	r, z, x ²
Evre I - II - III - IV'teki sayılar	2-3-4-6	11-18-15-13		
Evre III ve IV'teki oran	%67	%49	0.058	r=- 0.270
Tümör kalınlık ortalaması	14.67 mm	10.56 mm	0.026	z=-2.223
Perinöral invazyon varlığı	%60	%35	0.080	x ² = 3.064
Lenf nodu metastaz varlığı	%60	%53	0.060	r=-0,223
Üç ve daha fazla metastaz	%89	%37	0.033	x ² = 18.234
Lokal rekürrens oranı	%33	%11	0.046	r=-0.284
Boyunda rekürrens oranı	%9	%26	0.092	r=0.241

Tablo 1: Yaş gruplarının evre, histopatolojik parametreler ve prognozla ilişkisi

PARAMETRELER	İçen	İçmeyen	P değeri	r, z, χ^2
Orta-kötü diferansiye tümör	%66	%30	0.024	$\chi^2=7.463$
Lokal rekürrens gelişimi	%29	%9	0.063	$\chi^2=3.447$

Tablo 2: Uzun süreli sigara içimi ile diferansiyasyon ve lokal rekürrenle ilişkisi

PARAMETRELER	İçen	İçmeyen	P değeri	r, z, χ^2
Perinöral invazyon varlığı	%66	%37	0.087	r=0.203
Lokal rekürrens oranı	%50	%11	0.015	r=0.342
Boyunda rekürrens oranı	%67	%16	0.004	$\chi^2=7.927$

Tablo 3: Alkol kullanımının perinöral invazyon ve rekürrens gelişimiyle ilişkisi

daha fazla bulunduğu, bunun da tümörün evresi, diğer klinik ve histolojik parametrelerden bağımsız olarak önemli olduğu saptanmıştır.

Uzun süreli sigara ve alkol kullanımının oral kavite kanser riskini 6 kat artırdığı bilinmektedir (6). Alkol ve sigaranın birlikte kullanılmasının sinerjistik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (3). Sigara içindeki karsinojenler için alkolün bir çözücü rolü oynadığı, prokarsinojenlerin karsinojenlere dönüşüm metabolizmasında etkili mikrozomal enzimleri indüklediği, metabolitleriyle hücrel hasara neden olduğu ve lokal direkt iritan etkiyle de karsinogenezde etkilerini gösterdiği belirtilmiştir (3). Bu hastaların nutrisyonel yetersizliğe sahip olmasının da diğer sebeplerle birlikte kanser gelişimini kolaylaştırdığı, sigara içenlerde teşhisten sonra bırakmaları durumunda 2 kat, içmeye devam edenlerde içmeyenlere göre 4 kat daha fazla rekürrens gelişme riski olduğu bildirilmiştir (3,9).

Araştırmamızda hastalarımızın % 35'inde uzun süreli sigara, %13'ünde de uzun süreli alkol kullanma öyküsü mevcuttur. Sigara kullanan hastalarda tümörlerin kullanmayan hastalara göre daha fazla orta ve kötü diferansiye karaktere ve daha ileri evreye sahip olması, sigara içen hastalarda lokal rekürrens gelişiminin 3 kat daha fazla saptaması önemli bulunmuştur (Tablo 2).

Araştırmamızda alkol kullanan hasta sayısının yeter düzeyde olmamasına rağmen, alkolün parametrelerle ilişkileri konusunda fikir vermek amacıyla değerlendirme yapılmıştır. Alkol alan hastalarda almayan hastalara göre; tümörde perinöral invazyon varlığı, lokal rekürrens gelişimi, boyunda rekürrens

gelişimi daha fazla saptanmış olması önemli bulunmuştur (Tablo 3).

Bu sonuçlar; sigara ve alkol kullanımının kanser oluşum riskini artırmakla kalmayıp, hastalısız yaşam süresini de kısaltan bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak, dilde epidermoid kanserli, 40 yaşın altında, uzun süreli sigara ve alkol alan hastalarda pre ve postoperatif tedavi planı hazırlanırken tümörün biyolojik davranışının daha agresif olacağı dikkate alınrsa, hastalısız yaşam süreleri daha fazla uzatılabilir.

Yazışma Adresi: Dr. Necat ALATAŞ
Kıbrıs cad. Dede Efendi sok.
Eren Apt. No: 89/2
Kurtuluş / ANKARA

KAYNAKLAR

1. ATAULA S., GRENMAN R., LAIPPALA P., SYRJANEN S.: Cancer of the tongue in patients younger than 40 years. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg., 1996; 122: 1313-1319.
2. BİLİR N: Cancer frequency in Turkey. Kanser 1981; 11 (2): 93-97.
3. CANN, C.I, FRIED R.K.J.: Epidemiology of squamous cell cancer of the Head and Neck. Otolaryngol. Clin.North Am. 1985; 18; 367-388.

4. DANIELI, S.N., HANLON A., RIDGE J.A., PADMORE, R., FEIN D.A., LANGER C.J.: Oral tongue cancer in patients less than 45 years old: Institutional experience and comparison whit older patients. *J. Clin. Oncol.*, 1998; 16: 745-753
5. GLUCKMAN J.L, THOMPSON R.: Cancer of the oropharynx. "Otolaryngology Head and Neck Surgery" Cilt III (Ed. M.M. Paparella), 3. Baskı, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1991, pp: 2043-2049
6. HIBBERT J.: Oral Cavity. "Scott-Brown's Otolaryngology". Cilt 5 (Ed. G. Kerr) 6. Baskı, Butterworth-Heinemann, Great Britain, 1997, pp: 3/14-17.
7. MADDOX, W.A.: Vicissitudes of Head and Neck Cancer. *Am. J. Surg.*, 1984; 148:428-432.
8. MYERS, E.N.: Partial glossectomy. "Operative Otolaryngology Head and Neck Surgery" Cilt I (Ed. E.N.Myers). W.B. Saunders Company , Philadelphia, 1997, pp:231-240.
9. STEVENS, M.H., GARDNER J.W., PARKIN J.L.: Heaad and Neck cancer survival and life style chance. *Arch. Otolaryngol.Head Neck Surg.* 1993; 109: 746-749.