

DİLDE EPİDERMOİD KANSERDE HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELERİN PROGNOZLA İLİŞKİLERİ

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HISTOPATHOLOGIC PARAMETERS IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE TONGUE

Dr. Necat ALATAŞ (*), Dr. Arzu SUNGUR (**), Dr. Umut AKYOL (*), Dr. Faruk ÜNAL (*),
Dr. Taner YILMAZ (*), Sefa KAYA (*),

ÖZET: Bu çalışmada, dilde epidermoid kanserli hastalarda histopatolojik parametrelerin prognostik önemleri araştırılmıştır. On mm tümör çapı ve 4 mm tümör kalınlığı lenf nodu metastazları açısından prediktif faktör olarak değerlendirilmiş, 5 mm üzerindeki tümör kalınlığı lokal rekürrens gelişimi açısından önemli bulunmuştur. Tümör diferansiyasyonunun, lenf nodu metastazı ve rekürrens gelişimini istatistiksel olarak etkilediği gösterilmiştir. İnfiltratif tümörlerde pushing paterndeki tümörlere göre lenf nodu metastaz varlığının 2 kat, rekürrens gelişiminin 2.5 kat arttığı saptanmış, perinöral invazyon varlığında 3 kat daha fazla lokal rekürrens gelişimi önemli bulunmuştur. Lenfosit infiltrasyon yoğunluğu şiddetli olanlarda yoğunluğu az olanlara göre %90 daha az lokal rekürrens gelişimi ve 5 kat daha uzun hastaliksız yaşam süresi saptanmıştır. Tek lenf nodu metastazı varlığında %27 oranında, üç ve daha fazla lenf nodu metastazı varlığında %74, ekstrakapsüler invazyon varlığında %83 oranında hastaliksız yaşam süresinde azalma saptanmıştır.

Sonuç olarak, dil kanserlerinde tedavi planı hazırlanırken daha radikal tedavi gerektiren hasta seçimi açısından TNM evresi yanında, histopatolojik parametrelerin de ayrıntılı olarak değerlendirilmesinin hastaliksız yaşam sürelerinin uzatılmasına katkıda bulunacağı düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Dil kanseri, histopatolojik parametreler, metastaz, prognoz.

SUMMARY: In this study, prognostic significance of histopathological parameters in squamous cell carcinoma of the tongue were investigated. Ten millimeters tumor diameter and 4 mm tumor thickness for lymph node metastases and 5 mm tumor thickness for local recurrence were significantly predictive. Tumor differentiation was significantly predicting lymph node metastases and also differentiation correlated significantly with local recurrence. Infiltrating tumors had 2 times lymph node metastases and two and half times more local recurrence, and patients with perineural invasion had 3 times more local recurrence. Patients with marked lymphocyte infiltration had 90% less local recurrence and five times longer disease free survival. Disease free survival was decreased by 27% if there is one metastatic lymph node, by 74 % if there are more than 3 metastatic lymph nodes and by 83% of there is extracapsular invasion. As a result, it was concluded that these patients with aggressive tumors who needs a radical treatment planing could be identified using histopathological parameters, this disease free survival could be increased.

Key Words: Tongue cancer, histopathological parameters, metastases, prognosis.

GİRİŞ

Oral kavite kanserleri 6. sırada en sık görülen kanser grubudur (14). Bütün kanserler içerisinde kadınlarda %3, erkeklerde %6 oranında görülmektedir (14).

Ülkemizde malign tümörler arasında oral kavite tümörleri, erkekte %7.4 oranında 3. sırada, kadında %2.8 oranında 12. sırada en sık görülen kanserdir (2).

Oral kavite tümörlerinin % 95'ten fazlası skuamoz hücreli karsinomdur (13). Dil kanseri dilin 2/3 ön kısmında en sık dilin lateral yüzlerinde yerleşir, bölgesel metastaz insidansı ilk görüldüğünde yaklaşık %40'tur ve metastazların da %20'den fazlasının bilateral olduğu gösterilmiştir (13).

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

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

Baş boyun kanserlerinde tümörün biyolojik davranışını belirleyen histopatolojik parametreler; tümör çapı, tümör dokusunun kalınlığı (invazyon derinliği), histolojik diferansiyasyon, invazyon paterni, tümöre karşı konakçının verdiği immün yanıt, perinöral-lenfovasküler invazyon varlığı, lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler invazyon varlığıdır (16,19).

Tümörün boyutu ile lenf nodu metastazı arasında ilişki bulunduğu (7,8) tümör dokusu kalınlığındaki artış ile hastaliksız yaşam süresinde azalma olduğu, perinöral-lenfovasküler invazyon varlığında artışın rekürrens gelişimi ile ilgili olduğu bildirilmiştir (3,10,20,21,26).

Kötü diferansiye tümörlerde lenf nodu metastazı ve rekürrens riskinin arttığı (4,6,15) infiltratif karakterdeki tümörlerin prognozu olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (5,19,24).

Tümör çevresindeki lenfoplazmositler infiltrasyon yoğunluğundaki artışın iyi prognozla ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (22, 25)

Perinöral invazyonun rekürrens gelişimi ve prognozu olumsuz yönde etkilediği (7,18), lenfovasküler invazyonun rekürrens gelişimiyle ilişkili olduğu, ancak toplam yaşam süresiyle ilişkili olmadığı bildirilmiştir (3).

Metastatik lenf nodu, ekstrakapsüler invazyon varlığının baş-boyun kanserlerinde diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (8, 11, 17, 23).

YÖNTEM VE GEREÇLER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda 1979-1999 yılları arasında dilde epidermoid karsinom tanısı alan 72 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Tümörler American Joint Committee on Cancer-1997 (9) kriterlerine göre evrelendirilmiştir. Dil kökü tümörleri, dil kökünün embriyolojik orjin farkı ve değişik klinik seyri nedeniyle çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta spesmenlerinden elde edilen kesitlerin hematoxilen eozin (H+E) boyalı eski preparatlarında ve parafin bloklardan hazırlanan yeni kesitlerde, tümörün çapı (cm olarak spesmen raporundaki çap) tümör dokusunun mikroskopik kalınlığı (mm olarak, tümörün en derin yerinden alınan kesitlerdeki kalınlık), tümörün normal dokuya invazyon paterni (Pushing: normal doku sınırı düzgün-infiltratif; yıldız şeklinde uzantılarla normal doku infiltrasyonu), tümörün histolojik differansiyasyonu (iyi, orta, kötü) tümöre karşı immün cevabı gösteren lenfosit infiltrasyon yoğunluğu (az +, orta ++, şiddetli +++), perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığı ya da yokluğu, lenf nodu metastazı bulunup bulunmaması, ekstrakapsüler invazyon veya serbest tümör varlığı-yokluğu değerlendirilmiştir.

Histopatolojik parametreler birbirleriyle hastaliksız yaşam süresi, rekürrens gelişimiyle karşılaştırılmış ve bunların prognostik önemleri araştırılmıştır.

Elde edilen veriler istatistiksel olarak, "Pearson ki kare testi (χ^2), Fisher kesin ki kare testi (χ^2), Pearson korelasyon analizi (r katsayısı), Kruskal-Wallis test (χ^2), Mann-Whitney U testi (z katsayısı), Kaplan-Meier sağkalım analizinde (log-rank test)" değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 33'ü kadın, 39'u erkektir. Evre I'de 13 hasta (% 18.1), evre II'de 21 hasta (%29.2), evre III'te 19 hasta (% 26.4) ve evre IV'te de 19 hasta (% 26.4) bulunmaktadır.

Tümör çapı 10 mm altında olan beş hastanın birinde perinöral invazyon saptanmış, lenfovasküler invazyon ise 20 mm altında saptanmamıştır (20 mm altında %38 oranında perinöral invazyon bulunmuştur). Tümör çapı 10 mm altında olan 5 hastanın birinde bir adet lenf nodu metastazı saptanmıştır.

Lenf nodu metastazı 72 hastanın 39'unda saptanmış, bu hastalardan birinin (%2.6) tümör çapı 10 mm'nin altında bulunmuştur. Tümör çapı 10 mm ve üzerinde olan hastalarda lenf nodu metastaz varlığıyla birlikte sayısında da artış saptanmıştır (Tablo 1).

PARAMETRELER	1 cm<	1-2 cm<	3-4 cm<	4 cm<	p değeri	r, z, χ^2
Lenf nodu metastazı	%20	%54	%60	%75	0.001	$r=0.378$
3 lenf nodu metastazı varlığı	%20	%38	%78	%67	0-008	$z=-2.671$
Ortalama tümör kalınlığı	5 mm	10 mm	12 mm	20 mm	0.001	$r=0.525$
Perinöral invazyon varlığı	%20	%40	%47	%50	0.036	$z=-2.099$

Tablo 1: Tümör çapının histopatolojik parametrelerle ilişkisi

Evre I'de tümör kalınlık ortalaması 4.1 mm, evre I'de 10.5 mm, evre III'te 11.5 mm, evre IV'te 17.4 mm bulunmuştur. Tümör kalınlığı arttıkça, hastaliksız yaşam süresinde azalma saptanmıştır (Tablo 2).

İnfiltratif tümörlerin kalınlık ortalamaları 14 mm, düzgün sınırlı (pushing) tümörlerin ise 9 mm bulunmuş, tümör kalınlığı 2 mm'den fazla olan tümörlerde perinöral invazyon, lenf nodlarında metastaz ve 3 mm'den fazla olan tümörlerde lenfovasküler invazyon saptanmıştır. Ekstrakapsüler invazyon varlığı, tümör kalınlığı 3 mm olan tümörlerin lenf nodu metastazlarında saptanmakla birlikte, 10 mm'den fazla kalınlığa sahip tümörlerin lenf nodu metastazlarında artış göstermiştir. Tümör kalınlığı 5 mm üzerine çıktığında lenfosit infiltrasyon yoğunluğunda azalmanın başladığı görülmüştür (Tablo 2).

Lenf nodu metastazı saptanan 39 hastanın birinin tümör kalınlığı 4 mm altında saptanmış, tümör kalınlığı 4 mm'nin altında olan hastalarda %9 oranında, 4 mm ve üzerinde ise %62 oranında lenf nodunda metastaz bulunmuştur. Tümör kalınlığı 4 mm ve üzerinde olan tümörlerde metastatik lenf nodu varlığı ya-

nında sayısında da artış saptanmış, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p=0.008$, $\chi^2=7.049$). Lenf nodu metastazı açısından 4 mm'lik tümör kalınlığı prediktif bir faktör olarak değerlendirilmiştir (Tablo 2).

Tümör kalınlığı 5 mm ve altında olan 16 hastanın hiçbirinde lokal rekürrens gelişmemiştir. Lokal rekürrens gelişimi 5 mm üzerindeki kalınlık değerlerinde meydana gelmiş, kalınlık arttıkça artış göstermiştir. İstatistiksel olarak iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.034$, $\chi^2=4.484$). Lokal rekürrens açısından 5 mm tümör kalınlığı risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (Tablo 2).

Kötü diferansiye tümöre sahip hastalarda, iyi diferansiye tümörlü hastalara göre hastaliksız yaşam süresi ortalamasında % 70 azalma, tümörde infiltratif paternde 2 kat artış, lenfosit infiltrasyon yoğunluğunda azalma, perinöral invazyon varlığında 2 kat, lenf nodu metastaz varlığında 2 kat, occult metastaz varlığında 3 kat, rekürrens gelişiminde 3 kat artış saptanmıştır (Tablo 3).

PARAMETRELER	4 mm	5-9 mm	10-14 mm	15-19 mm	20 mm	p değeri	r, z, χ^2
Hastaliksız yaşam süresi	53 ay	37 ay	33 ay	29 ay	13 ay	0.049	r=-0.286
İngiltrafif Tümör (14 mm) ¹	%31	%50 (41)*	% 46(43)*	% 63(48)*	%89 (53)*	0.006	r= - 0.321
Lenfovasküler invazyon (14 mm) ¹	%6	%28 (18)*	%31(21)*	% 25(22)*	% 44(25)*	0.070	z=1.811
Perinöral invazyon (15 mm) ¹	%13	%28 (21)*	% 46(28)*	% 69(38)*	% 56(40)*	0.001	r= - 0.387
ekstrakapsüler invazyon (15mm) ¹	%13	-(6)*	% 23(11)*	% 25(14)*	% 33(17)*	0.036	z=-2.097
Lenfosit infiltrasyon şiddeti (8mm) ¹	%63	% 28(44)*	% 15(36)*	% 25(33)*	% 22(32)*	0.0020	z=-2.082
Lenf nodu metastazı oranı	%25	%44 (35)*	% 54(40)*	% 75(45)*	% 89(54)*	0.011	r=0.299
Lokal rekürrens	-	%15 (7)*	% 18(11)*	% 33(15)*	% 33(16)*	0.081	r= - 0.249

(*) Belirtilen mm'ye kadarki hasta sayılarının oranıdır,
(1) Ortalama kalınlık değerleridir.

Tablo 2: Tümör kalınlığının histopatolojik parametreler ve rekürrensle ilişkisi

PARAMETRELER	İyi	Orta	Kötü	p değeri	r, z, χ^2
Hastaliksız yaşam süresi	45 ay	24 ay	13 ay	0.039	r= - 0.293
İngiltrafif Tümör	%41	%67	%80	0.009	r= - 0.261
Şiddetli lenfosit infiltrasyonu	%45	%17	-	0.004	r= - 0.304
Perinöral invazyon varlığı	%32	%44	%70	0.027	r= - 0.261
Lenf nodu metastazı oranı	%41	%67	%90	0.009	$\chi^2=9.420$
Occult metastaz oranı	%28	%55	%83		
Total rekürrens gelişimi (lokal + boyun)	%22	%50	%75	0.010	r= - 0.360

Tablo 3: Diferansiyasyonunun histopatolojik parametreler ve rekürrensle ilişkisi

İnfiltratif tümörlerde, düzgün sınırlı (pushing) paterne göre lenfosit infiltrasyon yoğunluğunda azalma, lenf nodu metastaz varlığında 2 kat, ekstrakapsüller invazyon varlığında 4 kat, rekürrens gelişiminde 2.5 kat artış saptanmıştır. Evre I-II tümörlerde %44, evre III-IV tümörlerde %60 oranında infiltratif patern saptanmıştır (Tablo 4).

Lenfosit infiltrasyon yoğunluğu şiddetli olan tümörlerde, yoğunluğu az olan tümörlere göre hastaliksız yaşam süresi ortalamalarında 5 kat artış saptanmış, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığının ise %65 azaldığı görülmüştür.

Tümörün T₁ evresinden T₂ evresine geçişte belirgin olmaya başlayan lenfosit infiltrasyon yoğunluğundaki azalma, ileri evre tümörlerde infiltrasyon yokluğu veya hafif şiddette infiltrasyon varlığına dönüştüğü görülmüştür (Tablo 5).

Şiddetli lenfosit infiltrasyonu olanlarda, hafif şiddette lenfosit infiltrasyonu olanlara göre %90 daha az lokal rekürrens saptanmış, tüm rekürrenslerin

(lokal, boyun, lokal+boyunda rekürrens) ise %69 daha az geliştiği bulunmuştur (Tablo 5).

Lenfovasküler invazyon, tümörün T₁ evresinde saptanmamış, T₁ evresinde % 28 oranında bulunmuş, tümörün T evresi arttıkça lenfovasküler invazyon varlığında artış saptanmıştır. Lenfovasküler invazyon bulunanlarda bulunmayanlara göre daha fazla lenf nodlarında metastaz görülmüştür (Tablo 6).

Perinöral invazyon bulunanlarda bulunmayanlara göre 3 kat daha fazla lenfovasküler invazyon, 1.5 kat daha fazla lenf nodunda metastaz, 4.5 kat daha fazla ekstrakapsüler invazyon varlığı saptanmıştır. T₂ tümörlerde T₁, tümörlerden 6 kat daha fazla perinöral invazyon varlığı bulunmuş, tümörün evresi arttıkça perinöral invazyon varlığında artış saptanmıştır. Perinöral invazyon saptananlarda 3 kat daha fazla lokal rekürrens gelişmiştir (Tablo 7).

Ocult metastaz oranı %41.3 (19/46), yalancı pozitivite oranı %23(6/26) oranında bulunmuştur. Tümörün T₁ evresinde %38, T₂ evresinde %50, T₃ ev-

PARAMETRELER	İnfiltratif	Pushing	p değeri	r, z, x ²
Şiddetli lenfosit infiltrasyonu	% 18	% 47	0.008	r=0.309
Ekstrakapsüler invazyon	%26	%6	0.020	r=0.274
Lenf nodu metastazı oranı	%68	%38	0.026	r= - 0.262
3 ve daha fazla lenf nodu metastazı	% 54	%34	0.017	r= - 0.230
Evre III ve IV tümör	%60	%44	0.052	r= -0.230
Total rekürrens gelişimi (lokal + boyun)	%48	% 19	0.027	x ² =4.903

Tablo 4: İnvazyon paterninin histopatolojik parametreler ve rekürrenslle ilişkisi

PARAMETRELER	Hafif	Orta	Şiddetli	p değeri	r, z, x ²
Hastaliksız yaşam süresi	10 ay	24 ay	50 ay	0.015	r=-0.341
Perinöral invazyon varlığı	%63	%42	%22	0.024	r=-0.265
Lenfovasküler invazyon varlığı	%38	%29	%13	0.049	r=-0.232
Evre III ve IV tümördeki oranlar	%56	%61	%43	0.013	r= - 0.292
Tümörün T evresi T ₁ - T ₂ oranı	%6-28	%31-41	%56-28	0.007	r=-0.314
Lokal rekürrens oranı	%44	%14	%5	0.013	r=-0.348
Total rekürrens (lokal + boyun)	%67	%27	%21	0.044	x ² = 6243

Tablo 5: Lenfosit infiltrasyon şiddetinin histopatolojik parametreler - rekürrenslle ilişkisi

PARAMETRELER	saptanan	saptanmayan	p değeri	r, z, x ²
Lenf nodu metastazı varlığı	%67	%50	0.011	r= -0.298
3 lenf nodu metastazı varlığı	%50	% 19	0.031	r= -0.255
Lenf nodu metastazı oranı	% 0-28-30-13	% 100-72-70-57	0.011	r= -0.298

Tablo 6: Lenfovasküler invazyon varlığının lenf nodu metastazı ve T evresiyle ilişkisi

PARAMETRELER	saptanan	saptanmayan	p değeri	r, z, x ²
Lenfovasküler invazyon varlığı	%41	% 14	0.008	x ² =6.948
Lenf nodu metastazı oranı	%66	% 47	0.013	r=-0.292
3 ve daha fazla lenf nodu metastazı	%38	%19	0.033	r= - 0.251
Ekstrakapsüler invazyon varlığı	%31	%7	0.007	x ² =7.217
T ₁ - T ₂ . T ₃ - T ₄ evresi oranları	%6-3 8-50-79	%94-62-50~21	0.001	x ² = 16.732
Lokal rekürrens oranı	%28	%9	0.088	x ² = - 2.903

Tablo 7: Perinöral invazyonun histopatolojik parametreler ve rekürrenle ilişkisi

PARAMETRELER	Metastaz yok	1 adet	3 adet	p değeri	r, z, x ²
T ₁ - T ₂ . T ₃ - T ₄ evresi	%62-50-44-7	% 13-3 1-0-7	%13-13-30-71	0.001	r=0.415
Total rekürrens oranı	%18	%50	%60	0.025	r= - 0.316
Lokal rekürrens oranı	%7	%13	%40	0.023	r=-0.322
Hastaliksız yaşam süresi	45 ay	33 ay	12 ay	0.042	r=- 2.031

Tablo 8: Lenf nodu metastazının T evresi - hastaliksız yaşam süresi - rekürrenle ilişkisi

PARAMETRELER	saptanan	saptanmayan	p değeri	r, z, x ²
T ₁ - T ₂ . T ₃ - T ₄ evresi oranları	%6-13-10-43	%94-87-90-57	0.009	r=0.304
Hastaliksın yaşam süresi	7 ay	42 ay	0.025	z=-2.239

Tablo 9: Ekstrakapsüler invazyonun T evresi ve hastaliksız yaşam süresiyle ilişkisi

PARAMETRELER	saptanan	saptanmayan	p değeri	r, z, x ²
Evre I-II-III-IV'te lokal rekürrens	%0-15-8-36	%100-85-92-64	0.028	r = -0.311
Evre I-II-III-IV'te Boyunda rekürrens	%22-15-33-21	%7 8-8 5-67-79	>0.1	
(Patolojik) N ₀ -N ₁ -N ₂ lokal rekürrens	%7- 13-36	«93-87_64	0.020	r = -0.328
N ₀ -N ₁ -N ₂ de Total rekürrens (lokal+boyun)	% 18-50-50	«82-50-50	0.024	r = -0.318

Tablo 10: Rekürrens gelişiminin tümörün evresiyle ilişkisi

resinde %56, T₄ evresinde ise %93 oranında metastatik lenf nodu varlığı saptanmıştır. Lenf nodu metastazı bulunanlarda bulunmayanlara göre 2.8 kat, lenf nodu metastaz sayısı üç ve daha fazla olanlarda 3.3 kat daha fazla rekürrens gelişmiştir (Tablo 8).

Hastaliksız yaşam süresi ortalaması bir adet lenf nodu metastazı olanlarda olmayanlara göre %27.3 ve daha fazla metastaz bulunanlarda ise %74 oranında azalma göstermiştir (Tablo 8).

T₄ evresine kadar diğer T evrelerinde yaklaşık %10 oranında saptanmış olan ekstrakapsüler invazyon varlığı, T₄ evresinde %43 oranında saptanmıştır. Hastaliksız yaşam süresi ortalamalarında ekstrakapsüler invazyon varlığı olanlarda olmayanlara göre %83 oranında azalma görülmüştür (Tablo 9).

Ekstrakapsüler invazyon varlığı, bir adet lenf nodu metastazı varlığında %15, dört ve daha fazla lenf nodu metastazı bulunanlarda %50 oranında bulunmuştur (P = 0.000, r = 0.514).

Çalışmaya alınan 72 hastanın 25'inde (Evre I - II - III - IV'teki hastaların toplamında % 34.7) rekürrens görülmüştür, bu hastaların %'unda spesimende cerrahi sınırdaki tümör saptanmıştır. Rekürrens gelişmeyen 47 hastanın 13'ünde postoperatif izlem süresi 12 ayın altında bulunmuştur. Bu nedenle sağkalım analizine cerrahi sınırdaki tümör bulunmayan ve rekürrens gelişen 16 hastayla, en az 12 ay ve daha fazla takipleri olup rekürrens gelişmeyen 34 hasta (toplam 50 hasta) alınmıştır (Tablo 10).

PARAMETRELER	p değeri
Tümör Kalınlığı	0.0001
Diferansiyasyon	0.0231
İnvazyon Paterni	0.0287
Lenfosit İnfiltrasyon şiddeti	0.0074
Lenf Nodunda Metastaz varlığı	0.0135
Ekstrakapsüler İnvazyon varlığı	0.0287

Tablo 11: Kaplan-Meier Sağkalım Analiz (log-rank test)

Kaplan Meier sağkalım analizinde lokoregional rekürrens gelişen gelişmeyen hasta grupları karşılaştırıldığında rekürrens gelişenlerde önem sırasına göre; tümöral doku kalınlığı, lenfosit infiltrasyon şiddeti, lenf nodunda metastaz varlığı, histolojik diferansiyasyon, ekstrakapsüler invazyon varlığı ve invazyon paterninin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 11).

TARTIŞMA:

Baş-boyun kanserlerinde tümör çapı ile lenf nodunda metastaz varlığı arasında ilişki bulunduğu (1, 3), tümör çapı 20 mm'ye kadar olan tümörlerin, konakçı tarafından genellikle iyi tolere edildiği ve perinöral - lenfovasküler invazyona rastlanmadığı belirtilmektedir (12).

Araştırmamızda, tümör çapı 20 mm ve altında olan tümörlerde lenfovasküler invazyon saptanmazken, % 38 oranında perinöral invazyon varlığı bulunmuştur, tümör çapı 10 mm ve üzerinde olan hastalarda lenf nodu metastaz varlığı ve sayısındaki artış anlamlı bulunmuş, bu çap değeri ve zürenideki değerlerin lenf nodu metastazı açısından risk faktörü olarak görülebileceği düşünülmüştür,

Brown ve arkadaşlarının (3) araştırmalarında, dil kanserlerinde hastalıksız yaşam süresi açısından tümör kalınlığının önemli olduğu, tümör kalınlığı 2 mm'den fazla olan tümörlerde elektif boyun disseksiyonu yapmak gerektiği belirtilmiştir.

Moore ve arkadaşlarının (20) araştırmalarında; ortalama tümör kalınlık değerleriyle boyunda metastatik lenf nodu varlığı arasında istatistiksel ilişki olduğu hastalıksız yaşam süresi yönünden tümör kalınlığındaki artışın anlamlı olduğu bulunmuştur.

Hoşal (16), Ünal (26) ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada; dil kanserlerinde rekürrens gelişimi-

le, tümör kalınlığı, lenfosit infiltrasyon şiddeti, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir.

Önerci ve arkadaşlarının (21) araştırmalarında, alt dudak kanserlerinde lenf nodu metastazı açısından beş mm tümör kalınlığının prediktif ve de prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.

Fukano ve arkadaşlarının (10) araştırmalarında, dil kanserlerinde 5 mm üzerinde invazyon derinliğine sahip tümörlerde elektif boyun tedavisi (cerrahi veya radyoterapi) yapılması gerektiği ileri sürülmüştür.

Araştırmamızda tümöral doku kalınlığının hastalıksız yaşam süresi açısından rekürrens gelişen hastalarda istatistiksel önemi olduğu saptanmıştır. Tümör kalınlığı arttıkça infiltratif patern, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığındaki artış, lenfosit infiltrasyon yoğunluğundaki azalma önemli bulunmuştur (Tablo 2). Lenf nodu metastazı açısından 4 mm tümör kalınlığının, lokal rekürrens gelişimi açısından 5 mm üzerindeki tümör kalınlığının önemli olduğu saptanmıştır.

Holm ve arkadaşlarının (15) araştırmalarında, dil kanserlerinde 5 yıllık hastalıksız yaşam süresi açısından iyi ve kötü diferansiye tümörler arasındaki farkın önemli olduğu bildirilmiştir (13, 14).

Bryne ve arkadaşlarının (4) araştırmalarında, tümör - normal doku sınırındaki diferansiyasyonun prognoz ile bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür.

Araştırmamızda hastalıksız yaşam süresi yönünden tümörün histolojik diferansiyasyonu önemli bulunmuştur. Diferansiyasyon kötü yönde değiştikçe infiltratif patern, perinöral invazyon, occult metastaz varlığında artış, lenfosit İnfiltrasyon şiddetinde azalma saptanmıştır. İyi diferansiye tümörlerde %22, orta derecede diferansiye tümörlerde %50 ve kötü diferansiye tümörlerde ise %75 oranında rekürrens saptanmıştır.

Kırta ve arkadaşlarının (19) araştırmalarında, eksizyon sınırına 5 mm uzaklıkta tümör bulunan infiltratif paterndeki tümörlerde yüksek oranda rekürrens izlendiği ileri sürülmüştür.

Crissman ve arkadaşlarının (5) araştırmalarında, düzgün sınırlı (pushing) veya grade I infiltratif tümörlerle, grade II-III ingilratif tümörler arasında 5 yıllık hastaliksız yaşam süreleri açısından fark önemli bulunmuştur.

Spiro ve arkadaşlarının (24) araştırmalarında, dil kanserlerinde düzgün sınırlı (pushing) veya infiltratif yapıya dönüşüm gösteren grade I infiltratif tümörlerle, yapının bozulduğu grade II - III infiltratif tümörler arasında nodal ve uzak metastaz farklarının önemli olduğu bildirilmiştir.

Araştırmamızda, infiltratif tümörlerde düzgün sınırlı (pushing) paterndeki tümörlere göre lenfosit infiltrasyon şiddetinde azalma, lenf nodu metastazı, ekstrakapsüler invazyon varlığı ve rekürrens gelişimindeki artış önemli bulunmuştur (Tablo 4).

Tümör stromasını çevreleyen lenfoplazmositik infiltrasyonunun, tümöre karşı gelişen immün cevabı gösterdiği bildirilmiştir (25).

Sanoğlu ve arkadaşlarının (22) araştırmalarında, dil kanserlerinde lenfosit infiltrasyon şiddeti arttıkça uzun yaşamaya eğilim olduğu, fakat yaşam süreleri açısından gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak Önemli olmadığı belirtilmiştir.

Araştırmamızda, hastaliksız yaşam süresi açısından lenfosit infiltrasyon şiddetindeki farklar rekürrens gelişen hastalarda önemli bulunmuştur. Hastaliksız yaşam süresi, lenfosit infiltrasyon yoğunluğu şiddetli olanlarda yoğunluğu az olanlara göre 5 kat daha fazla saptanmıştır. Tümörün T evresi arttıkça infiltrasyon yoğunluğu azalma saptanmış, lenfosit 'infiltrasyon yoğunluğu şiddetli tümörlerde yoğunluğu az olan tümörlere göre çok daha az perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığı bulunmuştur. şiddetli lenfosit infiltrasyonu saptanan hastalarda %5, orta derecede infiltrasyon saptanan hastalarda %14 ve hafif şiddette infiltrasyon bulunanlarda %44 oranında lokal rekürrens gelişmiştir.

Fagan ve arkadaşlarının (7) araştırmalarında, oral kavite skuamoz hücreli karsinomlarında perinöral invazyonla nodal metastaz, lokal rekürrens ve hastalıktan ölüm arasındaki ilişkinin önemli olduğu bildirmiştir.

Kaya ve arkadaşlarının (18) araştırmalarında, perinöral invazyon varlığında tedavinin radikal olması, radyoterapi ve kemoterapinin cerrahi tedaviye eklenmesi gerektiği belirtilmiştir.

Araştırmamızda perinöral invazyon saptananlarda saptanmayanlara göre daha fazla lenfovasküler invazyon varlığı, metastatik lenf nodu varlığı yanında sayısında da artış görülmüştür. Evre I tümörlerde perinöral invazyon saptanmamış perinöral invazyon saptananlarda saptanmayanlara göre 3 kat daha fazla lokal rekürrens saptanmıştır.

Lenfovasküler invazyon varlığında lenf nodu metastaz varlığında artış saptanmış, T₁ evrede lenfovasküler invazyona rastlanmazken, T evresi arttıkça lenfovasküler invazyon varlığında artış görülmüştür.

Baş-boyun kanserlerinde nodal hastalık yokluğunda 5 yıllık hastaliksız yaşam süresi %60 ila 75'lere çıkmakta, tek lenf nodu metastazı varlığında ise bu oran %45 ila 59'lara düşmektedir. İki lenf nodu metastazı varlığında bu oran %30-40'lara, 3 ve daha fazla lenf nodu metastazı varlığında %13 - 29'a, ekstranodal tümör varlığında ise %11'lere düşmektedir (6,11).

N₀ boyunlara uygulanan boyun disseksiyonu spesmenlerinde %15 ila %43 arasında değişen oranlarda lenf nodlarında metastaz saptanmış, klinik olarak pozitif lenf nodlarında ise yaklaşık %33'lere varan oranlarda lenf nodlarında metastaz saptanmamıştır (8, 11). N₃ hastalığı olanların, N₁ hastalığı olanlara göre boyunda rekürrens görölme şansının iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. (23)

Araştırmamızda, occult lenf nodu metastaz oranı %41.3, yanlış pozitivite oranı ise %23 oranında bulunmuştur. Lenf nodunda metastaz saptanmayan hastalarda % 18, bir adet lenf nodu metastazı saptananlarda %50, 3 ve daha fazla lenf nodu metastazı saptananlarda ise %60 oranında rekürrens görülmüştür.

Johnson ve arkadaşlarının (17) araştırmalarında ekstrakapsüler yayılım varlığının rekürrens riskini arttırdığı ve hastaliksız yaşam süresini kısalttığı bildirilmiştir.

Araştırmamızda, ekstrakapsüler invazyon varlığı, rekürrens gelişen hastalarda hastaliksız yaşam süresi açısından istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Hastaliksız yaşam süresi ekstrakapsüler invazyon varlığı olanlarda olmayan hastalara göre %83 oranında azalma göstermiştir.

Sonuç olarak tümör çapı 10 mm'den daha küçük tümörlerde lenf nodu metastazı, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığının düşük oranlarda olması, tümör kalınlığı 4 mm altında lenf nodu metastazı, 5 mm ve altında lokal rekürrens insidansının düşüklüğü, bu değerlerin üzerinde tümördeki agresif davranış dil kanserlerinde tedavi planının hazırlanmasında gözönüne alınmalıdır.

Kötü diferansiyel, infiltratif tümörlerde occult lenf nodu metastaz oranının yüksekliği, lenfosit infiltrasyon yoğunluğu az olan tümörlerin biyolojik davranışının agresifliği, perinöral ve lenfovasküler invazyon saptanan hastalarda rekürrens şansının yüksek oranlarda saptanması, postoperatif yakın takip ve ek tedavilerin tedavi protokolüne eklenmesini gerektirmektedir.

Spesimende 3 ve daha fazla lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler invazyon varlığı olan hastalarda hastalısız yaşam süresinin ileri derecede kısılması, tedavi planının en radikal ölçülerde olmasını gerektirmektedir.

Bütün bu bilgiler klinik T N M evresi yanında, tanı ve tedavi planı aşamasında histopatolojik parametrelerin de ayrıntılı olarak değerlendirilerek, daha radikal tedavi gerektiren hasta seçiminin yapılmasını zorunlu kılmaktadır.

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

KAYNAKLAR

1. AMADOR, V.R., PEDRAZA, L.E., CARRILLO, F.J.O., ORTIZ, A.C., MENDIVIL, M.F., GARCIA, A.M., MEJORADA, G.S. Cancer of the mobile tongue in Mexico. A retrospective study of 170 patients. Oral Oncol, 1995; 31:37-40.
2. BİLİR N, Cancer frequency in Turkey. Kanser, 1981, 11(2), pp: 93-97.
3. BROWN, B. BARNES, L. MAZARIEGOS, J. TAYLOR, F., JOHNSON J., WAGNER R.L., Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. Cancer, 1989; 64: 1195-1202.
4. BRYNE M., KOPPANG, H.S., LILENG R., KJERHEIM A., Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. J. Pathol, 1992; 166: 375-38.
5. CRISSMAN, J.D. LIU W.Y. GLUCKMAN J.L., CUMMINGS G., Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. Cancer, 1984; 54: 2995-3001.
6. DAVIS R.K, Prognostic variables in head and neck: tumor site, stage, nodal status, differentiation and immune status, Otolaryngol. Clin. North Am., 1985; 18: 411-419.
7. FAGAN JJ, COLLINS B., BEARNES L., D'AMICO F., MYERS E.N, JOHNSON J.T., Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch. Otolaryngol. Head Neck surg., 1998; 124: 637-640.
8. FAKIH A.R, RAO R.S, BORGERS A.M., PATEL A.R., Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. Am. J. Surg., 1989;158: 309-313.
9. FLEMMING I.D., AJCC manuel for staging of cancer. (L.D. Fleming), 5. Baskı, Lipincott-Raven, Philadelphia 1997.
10. FUKANO H., MATSUURA H., HASEGAWA Y., NAKAMURA S., Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. Head Neck, 1997; 19: 205-210.
11. GILLIES E.M., LUNA M.A., Histologic evaluation of neck dissection specimens. Otolaryngol. Clin North Am., 1998; 31: 759-771.
12. GLUCKMAN J.L., PAVELIC Z.P. WELKO-BORSKY H.J. MANN W., Prognostic indicators for squamous cell carcinoma of the oral cavity; a clinicopathologic correlation. Laryngoscope, 1997; 107: 1239-1244.
13. 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.
14. HIBBERT J., Oral Cavity "Scott-Brown's Otolaryngology". Cilt 5 (Ed. G. Kerr), 6. Baskı, Butterworth-Heinemann, Great Britain, 1997, pp: 3/14-17.

15. HOLM L.E. LUNDQUIST, P-G., SILFVERSWARD C., SOBIN A., Histological grading of malignancy in squamous cell carcinoma of oral tongue. Acta Otolaryngol., 1982; 94: 185-192.
16. HOSAL A.ř., ÜNAL F., AYHAN A., Possible prognostic value of histopathologic parameters in patients with carcinoma of the oral tongue. Eur. Arch. Otorhinolaryngol., 1998; 255(4): 236-219.
17. JOHNSON J.T., BARNES EL., MYERS, E.N., The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1981; 107: 725-729.
18. KAYA S., ATAMAN M., SENNAROĞLU L., AYTAÇ G., Perineural invasion in head and neck cancers. Turkish J.Cancer, 1992; 22: 21-24.
19. KIRITA T., OKABE S., IZUMO T., SUGIMURA M., Risk factors for the postoperative local recurrence of tongue cancer. J. Oral Maxillofac. Surg., 1994; 52: 149-154.
20. MOORE C., KUHN S. J.G., GREENBERG R.A., Thickness as prognostic aid upper aerodigestive tract cancer. Arch. Surg., 1986; 121: 1410-1414.
21. ÖNERCİ M., YILMAZ T., GEDİKOĞLU G., Tumor thickness as predictor of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the lower lip. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2000; 122: 139-142.
22. SARIOĞLU T., YILMAZ T., SUNGUR A., GÜRSEL B., The effect of lymphocytic infiltration on clinical survival in cancer of the tongue. Eur. Arch. Otorhinolaryngol, 1994; 251: 366-369.
23. SNOW G.B., ANNYAS AA., VAN SLOOTEN , E.A, Prognostic factors of neck node metastasis. Clin. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1987; 7: 185.
24. SPIRO R.H., GUILLAMONDEGUI O.R., PAULINO, A.F., HUVOS, A.G., Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. Head Neck, 1999; 21 (5): 408-413.
25. UNDERWOOD J.C.E., Lymphoreticüler infiltration in human tumors, prognostic and biologic implications: A review. Br.J. Cancer, 1974; 30: 538-548.
26. ÜNAL Ö.F. AYHAN A., HOşAL A.ř, Prognostic value of p53 expression and histopathological parameters in squamous cell carcinoma of oral tongue. J. Laryngol. Otol., 1999; 113: 446-450.