KLİNİK ÇALIŞMA / CLINICAL TRIAL
Ege Klin Tıp Derg 2022;60 (1): 75-78

İleri Evre Skuamoz Hücreli Larinks Kanserinde Tümör Diferansiyasyonu İle Kıkırdak İnvazyonu İlişkisinin İncelenmesi

Examination Of The Relationship Of Tumor Differentiation And Cartilage Invasion In Advance Stage Larynx Squamous Cell Cancer

Asuman Feda BAYRAK* 0000-0001-8403-3018
Akif İŞLEK ** 0000-0001-7058-3457
Yılmaz ÖZKUL* 0000-0001-6603-3903

*Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, İzmir
**Acıbadem Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Eskişehir

Yazışma Adresi: Asuman Feda BAYRAK
Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, İzmir
E-mail adresi: fedabayrak@gmail.com

Geliş Tarihi: 08/01/2022
Kabul Tarihi: 28/02/2022

Öz

Giriş-Amaç: Skuamoz hücreli larinks kanserinde tedavi planını ve sağkalımı etkileyen bir faktör olan kıkırdak invazyonunu tanımlamak ve bunu etkileyebilecek durumları belirlemek önemlidir. Bu çalışmamızda ileri evre pTNM 3 ve 4 hastalarda tümör diferansiyasyonun ile larinks kıkırdak invazyonunun ilişkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmada Ocak 2012 ve Ocak 2018 yılları arasında larinks cerrahisi yapılmış hastaların sonuçlarına retrospektif olarak ulaşıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, tümör diferansiyasyon derecesi, kıkırdak invazyonu varlığı, kanser nüksü, izlem süresi belirlendi. Kıkırdak invazyonu varlığı, cinsiyet ve tümör diferansiyasyonu ile Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Multivaryant analiz için Lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 138 hastanın yaş ortalaması 59.6±9.3, ve 131'i (%94.9) erkekti. Tümör diferansiyasyonu grupları arasında en sık orta derece diferansiyasyon (n=88, % 63.8) saptandı. 53 (%38.4) hastada kıkırdak invazyonu saptandı. Kıkırdak invazyonu olan hastaların %5.7' sinde iyi diferansiyasyon saptanırken, kıkırdak invazyonu olmayan hastalarda bu oran %20.0 olarak saptandı (p=0.020, OR= 4.1, $\chi 2$ testi). Lojistik regresyon analizine göre iyi tümör diferansiyasyonu kıkırdak invazyonu için koruyucu bir faktör olarak tespit edildi (p=0.026, EXP(B)= 5.0, 95% CI: 1.2-20.9).

Sonuç: Larinksin skuamöz hücreli karsinomlarında tümör diferansiyasyonunun iyi olması kıkırdak invazyonu için koruyucu bir faktördür. Çalışmanın daha geniş örneklemlerde yapılması, histopatolojik bulgularla desteklenmesi daha güvenilir sonuçlar elde edilmesi için gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Kıkırdak invazyonu, skuamöz hücreli larinks karsinomu, tümör diferansiyasyonu

Abstract

Objectives:
It is important to define the cartilage invasion, which is a factor affecting the treatment plan and survival in squamous cell laryngeal cancer, and to identify the conditions that may affect it. In this study, we aimed to examine the relationship between tumor differentiation and laryngeal cartilage invasion in advanced pTNM 3 and 4 patients.

Material- Methods: In the study, the results of patients who underwent laryngectomy between January 2021 and January 2018 were obtained retrospectively. Age, gender, tumor differantiation degree, presence of cartilage invasion, cancer recurrence and follow up period of the patients were determined. The presence of cartilage invasion, sex and tumor differentiation were compared with the Chi-Square test. Logistic regression analysis was used for multivariate analysis.

Results: The mean age of 138 patients included in the study was 59.6±9.3 years, and 131 of them (%94.9) were male. Moderately differantiation (n=88, 63.8%) was the most common among tumor differentiation groups. Cartilage invasion was detected in 53 (38.4%) patients. Well differentiation was detected in 5.7 % of patients with cartilage invasion, while 20% in patients without cartilage invasion (p=0.020, OR= 4.1, χ2 test). According to logistic regression analysis, well tumor differentiation was detected as a protective factor for cartilage invasion(p=0.026, EXP(B)= 5.0, 95% CI: 1.2-20.9).

Conclusion: Well tumor differentiation in larynx squamous cell carsinomas is a protective factor for cartilage invasion. It is necessary to carry out the study in larger samples and to be supported by histopathological findings in order to obtain more reliable results.

Keywords: Cartilage invasion, larynx squamous cell carsinoma, tumor differentiation

Giriş

Larinksin skuamöz hücreli karsinomu, birçok ülkede en sık görülen baş ve boyun kanseri olmaya devam etmektedir. Larengeal kanserler, tüm malign tümörlerin% 1 ila% 3'ünü ve tüm baş boyun kanserlerinin de yaklaşık % 50'sini temsil eder. Skuamöz hücreli karsinom, larenks kanserinin en yaygın (yaklaşık % 95) şeklidir. Hastaların yaklaşık% 60'ı tanı sırasında ileri (evre III veya IV) hastalıkla başvurur ve 5 yıllık sağkalım oranları % 63-66 olarak bildirilmektedir (1).

Sağkalım oranları, tümörün yeri, boyutu, histopatolojik tipi, tümör derecelendirmesi, metastaz varlığına ve ayrıca tanı ve tedavinin doğruluğuna bağlıdır (2).

Laringeal skuamöz hücreli karsinomda kıkırdak invazyonunun varlığı tedavi seçimini belirlediği ve prognozu etkilediği için çok önemlidir. Kıkırdak invazyonu laringeal karsinomun klinik ve patolojik evrelendirmesi için önemli bir kriterdir. Bu nedenle, etkili bir tedavi planı sağlamak ve klinik gelişimi öngörmek için görülme sıklığını ve kıkırdak invazyonunu etkileyen faktörleri belirlemek önemlidir (3,4).

Histolojik derecelendirme, rezeke edilen örneklerde Amerikan Patologlar Birliği kılavuzları tarafından zorunlu kılınmıştır. Skuamöz hücreli karsinom derecelendirmesinde kullanılan kriterler; mitotik aktiviteyi, nükleer pleomorfizmi ve normal skuamöz hücrelere benzerlik derecesini (farklılaşma) içerir. İyi, orta veya kötü diferansiye karsinom olarak derecelendirilir (5, 6).

Çalışmamızda skuamoz hücreli larinks kanseri tanısı alan ileri evre (pTNM 3 ve 4) hastalarda tümör diferansiyasyonu ile tiroid kıkırdak invazyonu arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Araştırma retrospektif olarak planlandı. Ocak 2012- Ocak 2018 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Ü. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde larinks cerrahisi yapılmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma için hastane Katip Çelebi Ü. Etik Kurulu'ndan onay alındı (2021-0080). Çalışmaya skuamöz hücreli larinks kanseri nedeni ile larinks cerrahisi yapılan hastalardan patolojik olarak ileri evre (pTNM 3 ve 4) tespit edilenler dahil edildi. Patoloji raporları incelenerek tiroid kıkırdak invazyonu varlığı ve tümör diferansiyasyon derecesi iyi, orta ve kötü olarak belirlendi. Ayrıca hastaların yaş ve cinsiyetleri, kanser nüksü, izlem süresi belirlendi. Verilerin analizi için Statistical Package for Social Science version 24.0 (SPSS for Windows Inc, Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Kıkırdak invazyonu varlığı, cinsiyet ve TD ile Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Multivaryant analiz için Lojistik regresyon analizi kullanıldı. P<0.05 istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Son analize belirlenen 246 hastanın 138'i (%56.1) dahil edildi. Hastaların yaşı ortalama 59.6±9.3 olarak tespit edildi. 131 (%94.9) hasta erkekti. Histolojik diferansiyasyon derecelendirme grupları arasında en sık orta derece diferansiyasyon (n=88, % 63.8) saptandı. Kötü diferansiyasyon 30 hastada ve (%21,7) ve iyi diferansiyasyon 20 hastada (%14,5) saptandı. 53 (%38.4) hastada tiroid kıkırdak invazyonu saptandı. Hastalara uygulanan operasyonlar frontolateral larenjektomi (n=1), horizontal larenjektomi (n=1), krikohyoidopeksi (n=1), near total larenjektomi (n=3), supraglottik larenjektomi (n=21), suprakrikoid parsiyel larenjektomi (n=5), total larenjektomi (n=106) idi. Ortalama 47.7±27.1 aylık izlem süresince 35 (%25.4) hastada kanser nüksü tespit edildi. Bulguların genel özeti tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Bulguların genel özeti

		Count	Column N %
Cinsiyet	E	131	94,9
	K	7	5,1
İyi Diferansiyasyon		20	14,5
Orta Diferansiyasyon		88	63.8
Kötü Diferansiyasyon		30	21,7
pTNM evre	pTNM 3	39	28,3
	pTNM4	99	71,7
Kıkırdak invazyonu	Hayır	85	61,6
	Evet	53	38,4
Larenjektomi	FLL	1	0.7
	HL	1	0.7
	KHEP	1	0.7
	Near TL	3	2.1
	SGL	21	21
	SKPL	5	15.2
	TL	106	76.8
Rekürrens	Hayır	103	74,6
	Evet	35	25,4

FLL: frontolateral larenjektomi, HL: horizontal larenjektomi, KHEP: krikohyoidopeksi, Near TL: near total larenjektomi, SGL: supraglottik larenjektomi, SKPL: suprakrikoid parsiyel larenjektomi, TL: total larenjektomi

İyi diferansiyasyon saptanan hastaların % 5.7'sinde (n=3),orta diferansiyasyon saptanan hastaların % 67.9' unda (n=67) ve kötü diferansiyasyon saptanan hastaların% 26.4' ünde (n= 14) kıkırdak invazyonu saptanmış olup gruplar arasındaki fark Ki-Kare testine göre anlamlı saptanmıştır (p= 0.041, Tablo 2). Ayrıca kötü diferansiyasyon saptanan hastalarda kıkırdak invazyonu riski,anlamlı olarak 4.1 kat daha fazla saptandı. (p=0.020, OR= 4.1, χ2 testi). Ayrıca cinsiyet, orta ve kötü diferansiyasyon derecesi ile kıkırdak invazyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla p= 0.547, 0.422, 0.493). Ayrıca kıkırdak invazyonu varlığına göre gruplar arasında yaş ortalamaları için anlamlı fark yoktu (p=0.875, t testi). Lojistik regresyon analizine göre iyi tümör diferansiyasyonu kıkırdak invazyonu için koruyucu bir faktör olarak tespit edildi (p=0.026, EXP(B)= 5.0, 95% CI: 1.2-20.9. Kıkırdak invazyonuna göre bulguların dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Diferansiyasyon gruplarına göre kartilaj invazyonu olan hastaların dağılımı.

		Diferansiyasyon					
		İyi		Orta		Kötü	
		n	%	n	%	N	%
Kartilaj invazyonu	Hayır	17	20,0%	52	61,2%	16	18,8%
	Evet	3	5,7%	36	67,9%	14	26,4%

Tablo 3. Kıkırdak invazyonuna göre bulguların dağılımı ve Ki Kare istatistiği

		Kıkırdak invazyonu				P
		Hayır=85		Evet=53		
		n	%	N	%	
Cinsiyet	E	81	95,3%	50	94,3%	0,547
	K	4	4,7%	3	5,7%	
İyi Diferansiyasyon	Hayır	68	80,0%	50	94,3%	0,020
	Evet	17	20,0%	3	5,7%	
Orta Diferansiyasyon	Hayır	33	38,8%	17	32,1%	0,422
	Evet	52	61,2%	36	67,9%	
Kötü Diferansiyasyon	Hayır	69	81,2%	39	73,6%	0,293
	Evet	16	18,8%	14	26,4%	
pTNM stage	pTNM3	37	43,5%	2	3,8%	<0.001
	pTNM4	48	56,5%	51	96,2%	
Rekürrens	Hayır	63	74,1%	40	75,5%	0,859
	Evet	22	25,9%	13	24,5%	

Tartışma

Laringeal kanserlerde sağkalım oranları, tümörün yeri, boyutu, histopatolojik tipi, tümör derecesi, metastaz varlığına ve ayrıca tanı ve tedavinin doğruluğuna bağlıdır.

Laringeal skuamöz hücreli karsinomda kıkırdak invazyonunun varlığı tedavi seçimini belirlediği ve prognozu etkilediği için çok önemlidir. Larenks kanserinde kıkırdak invazyonunun varlığı% 26 ila% 75 arasında değişmektedir (3,7,8). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 53 (%38.4) hastada tiroid kıkırdak invazyonu saptandı.

Görüntüleme tekniklerindeki ilerlemelere rağmen kıkırdak invazyonunu preoperatif olarak saptamak her zaman kolay değildir. Larinks kanseri tanısında giderek daha ileri yöntemlere yer verilmesine rağmen, radyolojik ve histopatolojik değerlendirmeler arasında birçok uyumsuzluk görülebilmektedir. İleri evre laringeal kanser vakalarında BT görüntülemenin özellikle tiroid kıkırdak penetrasyonu ve ekstra laringeal yayılım değerlendirmesinde sınırlamaları vardır (4,9). Kıkırdak invazyonun saptanması evrelemeyi etkilemektedir. TNM sınıflandırmasının son revizyonunda, kıkırdağın iç perikondriumunun infiltrasyonu T3 olarak kabul edilirken, kıkırdaktan geçerek dış perikondriuma kadar yayılım olması T4a olarak sınıflandırılır (10). Bu nedenle kıkırdak invazyonu varlığını destekleyen faktörleri değerlendirmek önemlidir.

Primer tümörün histopatolojik incelemesi, histopatolojik tipin yanı sıra, tümör farklılaşmasının derecesini, peritümöral inflamatuar infiltratın derecesini, vasküler invazyonu ve perinöral invazyonu içermelidir. Kötü diferansiye kanserler, iyi diferansiye kanserlerle karşılaştırıldığında genellikle daha yüksek bir metastatik hastalık oranına sahiptir, ancak bu korelasyon her zaman geçerli değildir. Ayrıca, diferansiyasyon derecesi, patologlar tarafından yapılan yorumlamaya dayalı olduğu için özneldir (11). Skuamöz hücreli karsinom derecelendirmesinde kullanılan kriterler genellikle mitotik aktiviteyi, nükleer pleomorfizmi ve normal skuamöz hücrelere benzerlik derecesini (farklılaşma) içerir (5). Bizim çalışmamızda tümör diferansiyasyonu ile kıkırdak invazyonu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu. İyi diferansiye tümörlerde kıkırdak invazyonunun daha az olduğunu tespit ettik. Güncel bir çalışmada laringeal skuamöz hücreli kanserli hastalarda gizli servikal lenf nodu metastazı insidansı ve prediktif parametreleri araştırılmış, iyi diferansiye tümörlerde lenf nodu metastazı insidansı çok düşük bulunmuş kıkırdak invazyonunun daha kötü sonucu öngördüğü bulunmuştur (12). Bir başka çalışmada histolojik tipin differansiyasyonuna göre boyun diseksiyonu spesmen materyalinde lenf nodu pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (13). Benzer bir çalışmada klinik olarak tümör boyutu ve adenopatilerin varlığı ile kanıtlanan tümör yayılım analizi ile, histolojik farklılaşmanın tipi ve derecesi ile büyük ölçüde tutarlı bulunmuştur (2). Neoplazmların histolojik sınıflandırması ve karakterizasyonu, güvenilir bir prognozun oluşturulması için son derece önemlidir ve hastaların klinik yönetimi için temel sağlayabilir.

Sonuç olarak; larinksin skuamöz hücreli karsinomlarında tümör diferansiyasyonunun kötü olması kıkırdak invazyonu görülme riskini arttırabilir. Ancak çalışmanın daha geniş örneklemlerde yapılması, histopatolojik bulgularla desteklenmesi daha güvenilir sonuçlar elde edilmesi için gereklidir.

Kaynaklar

1. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. CA Cancer J Clin. 2017 Jan;67(1):31-50.

2.Ciolofan MS, Vlăescu AN, Mogoantă CA et all. Clinical, Histological and Immunohistochemical Evaluation of Larynx Cancer. Curr Health Sci J. 2017 Oct-Dec;43(4):367-375.

3. Gómez Serrano M, Iglesias Moreno MC, Gimeno Hernández J et all. Cartilage invasion patterns in laryngeal cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016 Jul;273(7):1863-9.

4. Koopmann M, Weiss D, Steiger M, Elges S, Rudack C, Stenner M. Eur Arch Otorhinolaryngol. Thyroid cartilage invasion in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma treated with total laryngectomy. 2016 Nov;273(11):3789-3794.

5. Sethi S, Lu M, Kapke A, Benninger MS, Worsham MJ. Patient and tumor factors at diagnosis in a multi-ethnic primary head and neck squamous cell carcinoma cohort. J Surg Oncol. 2009;99(2):104.

6. Boxberg M, Bollwein C, Jöhrens K et all. Novel prognostic histopathological grading system in oral squamous cell carcinoma based on tumour budding and cell nest size shows high interobserver and intraobserver concordance. J Clin Pathol. 2019;72(4):285.

7. Obid R, Redlich M, Tomeh C .The Treatment of Laryngeal Cancer. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2019 Feb;31(1):1-11.

8. Li B, Bobinski M, Gandour-Edwards R, Farwell DG, Chen AM. Overstaging of cartilage invasion by multidetector CT scan for laryngeal cancer and its potential effect on the use of organ preservation with chemoradiation. Br J Radiol. 2011 Jan;84(997):64-9.

9. Weselik L, Majchrzak E, Ibbs M et all. Assessment of cartilage invasion in case of laryngeal cancer by means of longitudinal sectioning for histopathology - Clinical implications. Rep Pract Oncol Radiother. 2019 Sep-Oct;24(5):443-449.

10. The American Joint Committee on Cancer: the 8th edition of the AJCC cancer staging of TNM. (**https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/8EUpdates.aspx**)

11. Bradford CR, Ferlito A, Devaney KO, Mäkitie AA, Rinaldo A. Prognostic factors in laryngeal squamous cell carcinoma. Laryngoscope Investigative Otolaryngology. 2020;5:74–81. (

12. Bayır Ö , Toptaş G , Saylam G ve ark. Occult lymph node metastasis in patients with laryngeal cancer and relevant predicting factors: a single-center experience. Tumori. 2021 Jun.

13. Aydın Y, Paltura C, Tetik F, Kımıloğlu E, Külekçi M. The Relationship Between Local Properties and Neck Metastasis. JAREM 2018; 8(3): 191-7.