

LARENK KANSERLERİNDEKİ SERVİKAL LENF NODU METASTAZLARINDA EKSTRAKAPSÜLER YAYILIM

Abdülcemal Ümit Işık*

Mustafa Cihat Avunduk**

Rasılı Gökhan Olgay***

Tevfik Aktürk***

Nimetullah Esmer

Lanrenk kanserlerinin tedavi seçiminde servikal lenf nodu metastazının varlığı prognoz üzerine etkili en önemli faktörlerden biridir (10,12). Larengeal neoplazmlar ya direkt infiltrasyon yolu ile ya da lenfatik sistem veya kan yolu ile yayılır. Klinisyen için regional lenf metastazı yanında, kapsül dışına tümöral yayılımın varlığı daha önemli bir faktördür. Servikal lenf nodlarındaki tümörün ekstrakapsüler yayılımı baş boyun yassı hücreli kanserlerinin değerlendirilmesinde prognostik bir gösterge olarak kabul edilir (4). Her zaman lenf nodu büyüklüğü ile ekstrakapsüler yayılım arasında korelasyon bulunmaz. TNM evreleme sistemi baş boyun cerrahlarına tedavi seçimi için yol gösterecek şekilde düzenlenmiştir. Tesbit edilen bu gibi faktörler, TNM sistemine ilave olarak prognoz ile yakın korelasyon gösterdikleri gibi aynı zamanda kötü prognoza sahip hastalar hakkında daha radikal bir tedavi protokolunun seçimine izin verecektir (3).

Biz bu çalışmamızda supraglottik yassı hücreli larenks kanserlerinde, servikal lenf nodu metastazlarının ekstrakapsüler yayılımı ile boyun nüksleri arasındaki ilişkiyi inceledik.

MATERYAL VE METOD

1988 - 1991 yılları arasında 36 aylık zaman içerisinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak, Burun, Boğaz kliniğinde, radikal ya da fonksiyonel 50 boyun diseksiyonu ile beraber total veya parsiyel larenjektomi yapılan 44 vaka üzerinde çalışıldı. Primer tümörü suprag-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Uzman.

** A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Uzman.

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

**** A.Ü. Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanı.

lottik bölgede lokalize olan ve boyun diseksiyonu yapılan yassı hücreli hastalar bu çalışmaya dahil edilirken daha önce opere edilen veya radyoterapi alan hastalar, hipofarenks ve dilkökünden larenkse yayılım gösteren büyük tümörü olan vakalar, çalışma grubu dışında bırakıldı. Fizik muayene yanı sıra lezyonun histopatolojik teşhisi, diferansiyasyon derecesi, boyunda patolojik lenfadenopatilerin ele gelip gelmediği ve bunların lokalizasyonları ile birlikte, bir kısım hastada CT de elde edilen bilgiler ışığı altında cerrahi tedaviye alındı.

Total larenjektomi ya da parsiyel larenjektomi yapılan bu hastalara boyun diseksiyonu primer tümörün rezeksiyonu ile aynı zamanda yapıldı. Boyun diseksiyonu esnasında; submandibular, üst-orta-alt jugular ve posterior üçgen lenf nodları diseke edildi.

Klinik olarak No 22 hastaya elektif boyun diseksiyonu uygulandı. Bunların 11 ine % 25 elektif radikal boyun diseksiyonu, 11 (% 25) ine elektif fonksiyonel boyun diseksiyonu, uygulanırken, elektif boyun diseksiyonun türü, hastanın genel durumu ve yaşı gözönüne alınarak seçildi.

Toplam 44 hastanın 34 (% 77) üne Total larenjektomi, 10 hastaya da (% 23) Parsiyel larenjektomi ile primer tümör rezeksiyonu yapıldı. Toplam 50 boyun diseksiyonununun 31 ini (% 62) radikal, 19 (% 38) unu da fonksiyonel boyun diseksiyonu teşkil etmektedir.

6 (% 13) hastaya primer tedavi sırasında aynı zamanda bilateral boyun diseksiyonu uygulanırken, bunlardan 3 (% 6) üne bilateral fonksiyonel, iki vakanın bir tarafına radikal, karşı boyuna modifiye radikal, kalan bir vakaya da tek taraflı radikal, karşı tarafa ise fonksiyonel boyun diseksiyonu uygulandı. Cerrahi sınırlarda (Diseksiyonun derin sınırına doğru, karotid arter, supraklavikular veya mastoid bölgede) ekstra nodal olarak tümör infiltrasyonu gözlenenler çalışma grubundan çıkarıldı.

Cerrahi materyaller Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na histopatolojik tetkik için % 10 luk formaldehid içinde gönderildi. 48 saat formaldehid tesbitinde tutulduktan sonra ototeknikon ile muamele edilip parafin bloklar hazırlanarak mikrotom ile altı adet seviyeli kesit alındıktan sonra hemotoksilen eozin ile boyandı ve ışık mikroskobunda incelendi.

Total lenf nodu sayısı, invazyon gösteren lenf nodu sayısı ve invazyonun türü belirlendi. Bir lenf nodu neoplastik elemanlar ihtiva ediyorsa, invazyon şiddeti gözönüne alınmadan N(+) olarak kodlandı.

Tümör ihtiva etmeyen lenf nodları ise, (Tümör yok) N(—) olarak kodlandı. Tümör hücreleri lenf nodu kapsülünün ötesinde çevre yağ dokusuna ilerlemiş ise, kapsül rüptürü olarak kabul edildi. Kapsül rüptürü olanlar R(+) (Ekstra kapsüller yayılım var) olmayanlarda R(—) (Ekstra kapsüller yayılım yok. Tümör lenf nodunda sınırlıdır) olarak sembolize edildiler.

Hastalar tedaviyi takiben en az 12 ve en fazla 36 ay, olmak üzere ortalama 30 ay takip edildiler. Boyun diseksiyonu spesimeninde histolojik olarak tümör pozitifliği tesbit edilenler, postoperatif 6. haftada başlamak üzere ve günlük 180-200 cGy fraksiyone dozlar ile total doza (6000-7200 cGy) 6-8 haftada ulaşılmak üzere, radyoterapi ile kombine edildiler.

Nükslere cerrahi tedavi veya Cisplatin + 5-Florourasil kombinasyonu uygulandı. Lokal servikal ve uzak metastas olarak kategorize edilen nüksler, birden fazla tarafta gelişmiş ise, primer odaktaki nüks rekurren taraf olarak kabul edildi. Larenjektomi sonrası stomal nüksler lokal nüks olarak değerlendirildi. TNM sınıflandırması 1988 AJC ye göre yapıldı.

İstatistikî değerlendirmelerde; Fisher Exact testi, khi-Kare testi ve Student t testi kullanıldı.

BULGULAR

Bu kriterleri taşıyan 42 (% 96) si erkek 2 (% 4) si kadın 44 hastanın yaş ortalaması 53 bulunmuştur. Hastalar 60-69 arasında (% 41) yoğunlaşmaktadır, bunu % 25 ile 40-49 yaş arası grup takip etmektedir.

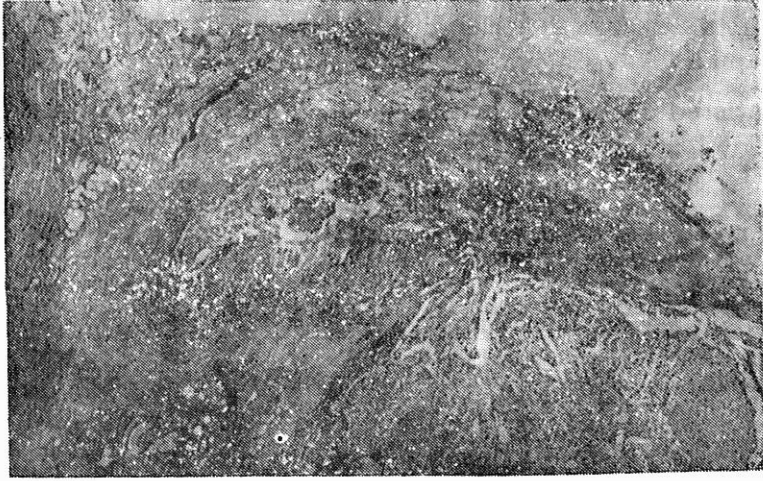
Histopatolojik inceleme sonunda, vakaların histolojik evrelemesi şöyledir : T3NoMo 16 (% 36) hasta ile en kalabalık grubu teşkil ederken 10 (% 22) hasta ile T2NoMo grubu ikinci sırada, ve T1NoMo grubu 6 (% 13) hasta ile üçüncü sırada yer almıştır. T3U2Mo grubu 4 (% 9) hasta ile, T3N1Mo ve T2N1Mo grupları 3 er (% 6) kişi ile takip ederken en az grubu 2 hasta ile (% 4) T2N2Mo grubu oluşturmuştur. Servikal lenf nodlarının klinik evresi ile, histolojik evreleme arasında ilişki arandığında, elektif boyun diseksiyonu yapılan klinik No 22 hastanın 8 inde (% 32) histopatolojik olarak lenf nodlarında tümör pozitif olarak bulunmuştur. Klinik olarak 3 cm den küçük boyunda lenfadenopati tesbit edilen hastaların % 17 sinde, klinik N2 olan hastaların ise % 7 sinde histolojik metastaz yoktu. Klinik olarak No olan hastaların % 18

inde Ekstra kapsüler yayılım tesbit edilirken, bu oran N1 hastalarda % 30, N2 grubunda ise % 65 olarak değerlendirildi. ($P < 0,05$). Bu sonuçlar tablo I de gösterilmiştir.

Tablo I : Lenf ganglionlarındaki klinikopatolojik ilişki.

Klinik N	Tümör		Ekstrakapsüler		Ekstrakapsüler		Toplam
	Yok		Yayılım Yok		Yayılım Var		
N0	14	% 68	5	% 22	3	% 18	22
N1	2	% 17	5	% 53	3	% 30	10
N2	1	% 7	3	% 28	8	% 65	12

Lenf nodunun klinik ve histopatolojik incelenmesi sonucu aralarında ekstrakapsüler yayılım bakımından bir ilişkinin olduğu gözlemlendi. Lenf nodu çapı 1 cm den küçük olan hastaların % 25 inde, çapı 3 cm den büyük olanların ise % 75 inde ekstrakapsüler yayılım tesbit edildi. (Şekil : 1).



Şekil 1 : Çevre dokulardan fibröz bir kapsül ile ayrılmış lenf düğümünde, geniş alanlarda hiperkromatik vezikülooval nükleuslu, parlak eozinofilik stoplazmalı atipik hücrelerin metastazı belirlendi. Bir alanda ise bu atipik hücrelerin kapsülünde infiltrate ederek perilenfatik dokuya ilerlediği görüldü (HE : 1x10).

Ekstrakapsüler yayılım mevcut olan hastalarda regional tümör nüksü ile daha sık karşılaşılrken, lenf nodu büyüklüğü ile boyun nüksü arasında ve ekstrakapsüler yayılım ile uzak metastaz arasında korelasyon bulunamadı.

Stage I de 6 hastanın birinde karşı boyunda, primer tedavi sonrası, 8. ayda gelişti (% 16).

Stage 2 de ise 9 hastanın 1 inde (% 11) karşı boyunda, nüks gelişti 2 (% 22) hastada ise lokal nüks tesbit edildi. Lokal nükslerin birisinde primer tedavi olarak yapılan parsiyel larenjektomi total larenjektomiye çevrildi.

Ekstrakapsüler yayılım tesbit edilen stage III ve stage IV grubunda ki nüksler incelendi : Stage III deki 20 hasta içinde 3 ü ipsilateral 1 i kontrilateral olmak üzere 4 (% 20) kişide servikal bölgede nüks gelişti. Ipsilateral nükslerin % 66'nı ekstrakapsüler tümöral yayılım gösteren hastalar teşkil ediyordu. 2 (% 10) kişide ise uzak metastaz, 1 kişide de lokal nüks görüldü. Servikal bölgeye olan nükslerin 1'i karşı boyunda, uzak metastazların ise biri akciğere diğeri ise kemik metastazı olarak karşımıza çıktı. Lokal nüksler de stage II ile stage III arasında fark bulunamadı.

Stage IV de 9 hastanın 2 sinde ipsilateral nüks gelişti ki bunların her ikisinde ekstrakapsüler tümöral yayılım gösteriyordu. 1 kişide kontrilateral 2 kişide ise lokal olmak üzere toplam 5 (% 55) kişide nüks gelişti.

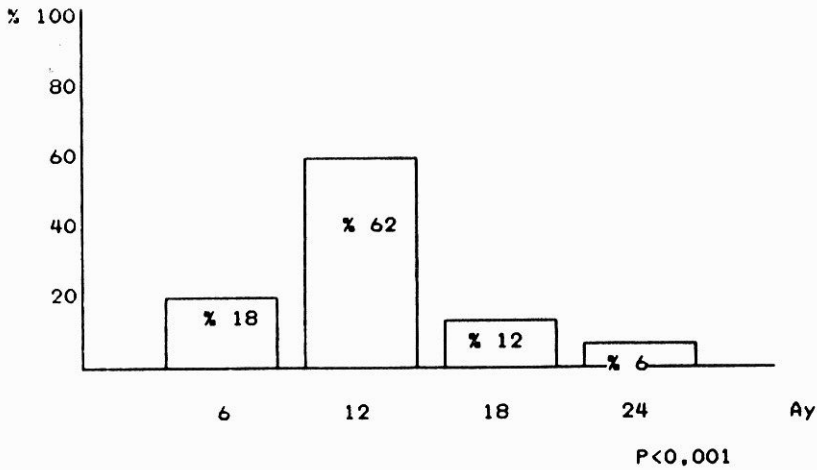
Toplam 16 nüks arasında, ipsilateral nüks insidansı 5 vakada tesbit edildi (% 12). 4 vakada ise kontrilateral boyunda nüks görüldü (% 8.1). 2 vakada, birisi akciğere diğeri de kemiğe olan uzak metastaz ortaya çıktı. Toplam 44 hastanın 9 unda (% 20,1) primer tedavi sonrası ipsilateral yada kontrilateral boyunda nüks ortaya çıktı. (Tablo II).

N(+)*boyunların histolojik analizinde, Histolojik ekstrakapsüler yayılım bulunan hastalarda nüks, diğer gruba göre % 50 oranında fazla görüldü. Stage I ve stage II arasında boyun nüksleri açısından fark bulunamadı.*

Primer tedavi sonrası ile nüks arası geçen zaman incelendiğinde 3 (% 18) hasta da 6. ayda, 10 (% 62) hasta 12. ayda, 2 (% 12) hasta da 18. ay da, 1 hasta da ise 24. ayda nüks belirlendi. Cerrahi tedavi ile nüks arası geçen zamanın bütün nüksler göz önüne alındığında, ortalama 12 ay olduğu, lenf nodun da ekstrakapsüler yayılım tesbit edilen vakalarda ise bu intervalin ortalama 6 ay olduğu gözlemlendi. (Şekil 2).

Tablo II : Servikal lenf ganglionlarının histopatolojisi ile nükslerin lokalizasyonu arasındaki ilişki.

	Nüklérin Yeri	Tümör yok	Lenf nodunun histopatolojisi			
			Ekstrakapsüler yayılım yok		Ekstrakapsüler yayılım yok	
STAGE I	Servikal	1 % 16	—		—	
	Uzak	—	—		—	
	Lokal	—	—		—	
	Toplam	6	—		—	
STAGE II	Servikal	1 % 11	—		—	
	Uzak	—	—		—	
STAGE III	Lokal	2 % 22	—		—	
	Toplam	9	—		—	
	Servikal	—	2 % 33	2 % 50	—	
STAGE IV	Uzak	—	1 % 16	1 % 25	—	
	Lokal	1 % 10	—		—	
	Toplam	10	6	4	—	
	Servikal	—	1 % 33	2 % 66	—	
STAGE V	Uzak	—	—		—	
	Lokal	2 % 100	—		—	
	Toplam	2	3	3	—	



Şekil 2 : Nüksterin aylara göre % dağılımı

TARTIŞMA

Larenks kanserlerinde servikal lenf nodlarında kapsül rüptürünün varlığı en önemli prognostik faktör olduğu üzerinde fikir birliği mevcuttur (1,6,12). Larenks kanserlerinden ölenlerin büyük çoğunluğu boyun nüksünden kaybedilmesine rağmen boyun metastazının varlığının preoperatif kesin olarak bilinmesi bugünkü imkanlarla mümkün değildir (3,5). Boyun metastazına bağlı ölüm ilk bir kaç yıl içinde toplanmış iken, diğer başka hastalıklardan ölüm yıllar sonra ortaya çıkmaktadır (2,7).

Snowll 1 cm.'den küçük lenf nodlarının % 22 sinde, çapı 2-3 cm. olan ganglionların % 52 sinde, 3 cm.'den büyük nodların ise % 74 ünde ekstrakapsüler yayılım gözlemiştir. Boyundaki metastatik lenf nodu çapı büyüdükçe histolojik metastaz veya kapsül rüptürünün arttığı zaten bilinen bir gerçektir (10). Bizim serimizde ekstrakapsüler yayılım, artan lenf nodu hacmine paralel olarak artıyordu, klinik olarak N0 olanlarda % 18 oranında ekstrakapsüler yayılım var iken, N1 grupta bu oranı % 30 ve N2 grupta ise % 65 olarak tesbit edildi.

Çalışmamızda nodal tutulum ile ilgili olan iki faktörün prognostik değeri incelendiğinde, nodal metastaz ve kapsül rüptüründe boyundaki nüksün arttığı, primer tedavi ile nüks arası geçen zamanın kısaldığı ve dolayısıyla, hayatta kalış süresinin azaldığı belirlendi.

Johnson (6) ve arkadaşları Ekstrakapsüler yayımlı hastaları, aynı stage içinde, metastazın lenf nodunda sınırlı olduğu vakalar ile hiç boyun metastazı olmayanlar ile karşılaştırdığında anlamlı derecede nüksün, kapsül dışına yayılım olanlarda arttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da ekstrakapsüler yayılım olan vakalarda nüks gelişme süresi ortalama 6 ay'dır ki ekstrakapsüler yayılım veya nodal metastaz olmayanlar ile karşılaştırıldığında bu sürenin oldukça kısa olduğu farkedilmiştir. Şu haliyle ekstrakapsüler yayılım boyun nüks insidansını artırdığı gibi hastalısız geçen dönemide kısaltmaktadır.

Stage III grubumuzu teşkil eden hastalar içinde, ekstrakapsüler yayılım gösteren 4 hastamızın üçünde, stage IV grubumuzda ise ekstrakapsüler yayılım gösteren her iki hastamızda da nüks belirlendi.

Bizim 9 diseksiyon yapılmış hastamızda boyun nüksü gelişti. Bunların, 5 inde aynı tarafta, kalan 4 tanesinin de ise karşı diseksiyon yapılmayan boyunda gelişmiştir. Bu hastalar gözönüne alındığında supraglottik kanserlerde her iki boyunun dikkatlice incelenmesi gerektiği sonucuna varılır (7).

Literatürde özellikle, supraglottik larenks kanserlerinde, okült servikal metastazlar için radyoterapinin oldukça etkili olduğuna dair bilgiler mevcuttur. Harwood (4) ve arkadaşları elektif radyoterapinin boyun nükslerini hemen hemen elimine ettiğini ve nükse bağlı ölümlerin % 5'e düştüğünü iddia etmişlerdir. Literatürde bildirilen ve bizimde elde ettiğimiz bazı gözlemler sonucunda okült metastazın sıklıkla gözlemlendiği supraglottik larenks kanserlerinde radyoterapinin rolü inkar edilemez boyutlardadır (9,12). Biz boyun da unilateral veya bilateral histolojik pozitiflik tesbit ettiğimiz, ya da ekstrakapsüler yayılımı olan hastalarımıza, postoperatif 6. haftada başlamak üzere, fraksiyone dozlarda total 6000-7200 cGy radyoterapi uyguladık. Bu metod ile elde edilen sonuçların daha önce elde edilenlerden daha iyi olacağını ümit etmekteyiz.

Nükslerin servikal bölgedeki lokalizasyonlarını incelediğimizde, histopatolojik pozitif nod tesbit edilmiş, dissekte boyunlarda nükslerin % 79 nun submandibuler, jugulodigastrik bölgede geliştiği görülmüştür.

SONUÇ

Ekstrakapsüler yayılım sıklığı, artan lenf nodu hacmiyle orantılı olarak artmaktadır.

Bilateral metastaz ve kapsül rüptürü prognoz için önemli iki parametredir.

Lenfatik yayılım ile birlikte prognoz, daha çok ekstrakapsüler yayılıma bağlıdır.

Ekstrakapsüler yayılımı olan hastalar postoperatif radyoterapi ile kombine edilmelidir. Tedavi, bu metastazların uzun süre kontrolünü, kürabilitesini sağlar.

Ekstrakapsüler yayılımı olan boyunda diseksiyon sonrası nüks yüksek olarak tanımlanır. Boyun nüksleri de tartışmasız fatal prognoz taşır.

ÖZET

Yassı hücreli larenks kanseri sebebiyle 50 boyun diseksiyonu yapılan 44 hasta da, servikal lenf nodu metastazlarındaki ekstrakapsüler yayılım ile boyun nüksleri arasındaki ilişki incelendi.

Klinik olarak N0 olan 22 hastanın % 18 inde ekstra kapsüler yayılım tesbit edildi. Bu oran N1 grupta ki 10 hastada % 30, N2 grubunda ki 12 hastada ise % 65 olarak değerlendirildi.

T klasifikasyonu, maling lenf nodu sayısı ve çapı dikkate alınmayarak kapsüler rüptürün en önemli faktör olduğu gösterildi.
Anahtar Kelimeler : Ekstrakapsüler yayılım, Larenks, Lenfatik metastaz.

SUMMARY

Extracapsular Spread of Metastases in Cervical lymph Nodes in laryngeal cancer

Fourty-four patients with laryngeal squamous cell carcinoma who underwent fifty neck dissections have been observed to reach the conclusion whether there is a relation between extracapsular tumoral spread of metastases in cervical lymph nodes and neck relapses.

Extracapsular spread was found in 18 % of patients with N0 nodes, and in 30 % of patients with N1 nodes, and in 65 % of patients with N2 nodes.

Without taking the T-stage classification, the number of malignant nodes and the diameter of malignant nodes into consideration, it has been shown that the capsular rupture is the most important factor on prognosis.

Key Words : Extracapsular Spread, Larynx, Lymphatic metastases.

KAYNAKLAR

1. Barkley HT Flecter G Lindberg RD : Management of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa, supraglottik larynx. Am J Surg 124 : 452-467, 1982.
2. Bocca E Calearo C : Occult metastases in cancer of the larynx and their relationship to clinical and histological aspects of the primary tumor : A four-year multicentric research. Laryngoscope 94 : 1086-1089, 1984.
3. Ferlito A : Histological clasification of larynx and hpopharynx cancersand their clinical implications. Act Otolaryngol (Suppl) (Stockh) Suppl : 342, 1976.
4. Harwood AR Beale FA Cumming BJ : Management of early supraglottik laryngeal carcinoma by irradiation with surgery in reserve. Arch Otolaryngol 109 : 583-585, 1985.

5. Hirabayashi H Koshii K Uno K : Extracapsüler spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes : Prognostic factor of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 101 : 502-506, 1991.
6. Johnson JT Barnes EL Myers EN : The extracapsüler spread of tumors in cervical node metastases. *Arch Otolaryngol* 107 : 725-729, 1981.
7. Keser R Çağlar Y : Fonksiyonel boyun diseksiyonu. *Türk Otorinolaringoloji Cemiyeti XI. Milli Kongresi İstanbul*, S : 270-275, 1971.
8. Levendag P Session R : The problem of neck relaps in early stage supraglottic larynx cancer. *Cancer Vol* 63 : 345-348, 1989.
9. Mendenhal WM Million RR : Elective neck irradiation for squamous cell carcinoma of head and neck : Analysis of time-dose factors and causes of failures. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12 : 741-746, 1986.
10. Ortega IS Suares C : Lymph node response and its relationship to prognosis in carcinoma of head and neck. *Clin Otolaryngol* 12 : 241-247, 1987.
11. Snow GB Annyas AA Vanslooten EA : Prognostik faktör of neck node metastasis. *Clin Otolaryngol.* 7 : 185-192, 1982.
12. Synderman NL Johnson JT Myers EN : Extracapsüler spread of carcinoma in cervical lymph node. *Cancer*, 56 : 1597-1599, 1985.