

Alt çenenin primer intraosseöz yassı hücreli karsinomu

Primary intraosseous squamous cell carcinoma of the mandible

Dr. Nesibe Gül Yüksel Aslier,¹ Dr. Taner Kemal Erdağ,¹ Dr. Cenk Demirdöver,²
Dr. Sülen Sarıoğlu,³ Dr. Ahmet Ömer İkiz¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Alt çenenin primer intraosseöz yassı hücreli karsinomu oldukça nadir görülen bir tümördür. Bu tanının konulabilmesi için tümörün bir başka primer kanserin uzak metastazı ya da bir ağız kanserinin invazyonu olmadan geliştiği gösterilmelidir. Bu yazıda, tıbbi öyküsünde memede duktal karsinom, liken planus ve romatoid artrit olan, sol alt çenede ağrı ve şişlik yakınması ile başvuran ve alt çenenin primer intraosseöz karsinomu nedeniyle cerrahi ve cerrahi sonrası adjuvant radyoterapi ile tedavi edilen 59 yaşında bir kadın olgu sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Alt çene; primer intraosseöz karsinom; yassı hücreli karsinom.

Primary intraosseous squamous cell carcinoma is an extremely rare tumor of the mandible. The diagnosis is based on the evidences showing that the tumor is neither originated from a distant metastasis of another primary tumor nor an invasive oral cancer. In this article, we report a 59-year-old female case with a medical history of ductal carcinoma of the breast, lichen planus, and rheumatoid arthritis who was admitted with complaints of a painful and swollen left lower jaw, and was surgically treated for primary intraosseous carcinoma of the mandible and with postoperative adjuvant radiotherapy.

Keywords: Mandible; primary intraosseous carcinoma; squamous cell carcinoma.

Çene kemikleri, insan iskelet sisteminde epitelyal kist ve tümörlere en sık rastlanan kemiklerdir. Primer intraosseöz karsinom (PİOK) ise oldukça nadir rastlanan bir tümördür. Bu tümör ilk olarak Loos^[1] tarafından 1913 yılında “çenenin santral epidermoid karsinomu” olarak tanımlanmıştır. Alt çenede üst çeneye oranla daha sık görülür ve geçmişte odontojenik epitelden geliştiği düşünülmüştür. Odontojenik epitelden gelişen epitelyal tümörlerin sınıflandırılması geçmişten bugüne kadar

çeşitli defalar değişime uğramıştır.^[2] Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre 1972 yılında Pindborg ve ark.^[3] odontojenik tümörlerin sınıflandırılmasında “primer intraosseöz karsinom” terminolojisini kullanarak, PİOK’yi diğer primer karsinom ve metastatik yassı hücreli karsinomlardan ayrı tutmuşlardır. Swei ve ark.^[4] katkılarıyla PİOK tanı kriterleri: (i) tümörün üzerini örten mukozada ülser olmaması, (ii) tanı anında ve en az altı aylık izlemde herhangi başka bir primer



tümörün olmaması ve (iii) histolojik olarak yassı hücreli karsinomun varlığının gösterilmesi olarak tanımlanmıştır.

Özellikle 1989'daki PİOK sınıflamasından sonraki literatür taramasında de novo olarak gelişen sadece birkaç PİOK olgusu dikkati çekerken, daha eski yıllara ait literatürde daha çok odontojenik kist zemininde gelişen PİOK olguları bildirilmiştir.^[5] Bu çalışmada klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleriyle alt çene PİOK'si tanısı konulan olgumuz, nadir rastlanan bu malign tümörün tanıtılması amacıyla sunuldu.

OLGU SUNUMU

Öz geçmişinde duktal meme karsinomu, liken planus ve romatoid artrit tanıları olan 59 yaşında kadın hasta, üç aydır sol alt çenede ağrı ve zaman içinde büyüme gösteren şişlik yakınması nedeniyle başvurdu. Ağız boşluğu bakımında her iki alt ve üst alveoler arkın bukkal ve lingual yüzündeki mukozada çizgisel beyaz lezyonlar izlendi; mukozada herhangi bir ülserasyon yoktu. Solda alt çene korpusu elle muayenede düzensiz kontürlü idi. Panoramik alt çene grafisinde solda alt çene korpusunda radyolusen kistik lezyon (Şekil 1) ve boyun bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde alt çeneyi yıkıma uğratmış lezyon izlendi (Şekil 2). Boyunda patolojik boyutta lenf nodu veya ek kitlesel oluşum saptanmadı. Pozitron emisyon tomografi - bilgisayarlı tomografi (PET-BT)'sinde sol alt çene korpusunda, belirgin kortikal yıkım oluşturan litik, ekspansil standart tutulum (SUVmaks) değeri 12.5 olan lezyon saptandı. Servikal ve diğer vücut bölgelerinde ek patolojik bulgu saptanmadı. Öz geçmişinde iki yıl önce duktal meme karsinomu



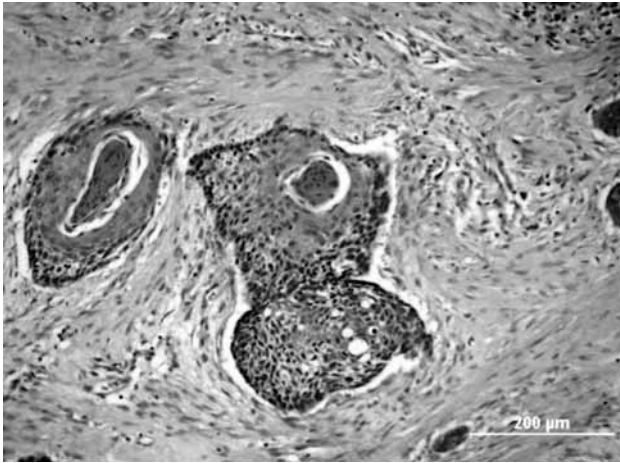
Şekil 1. Ameliyat öncesi panoramik çene grafisi: Solda çene korpusunda parasimfizyal bölgeden başlayan radyolusen alan ve lezyonun inferolateral sınırında ayrılmış kortikal kemik kırığı.

nedeni ile tedavi öyküsü olan hastaya alt çene metastazı ön tanısı ile biyopsi yapıldı. Kitle üzerindeki mukozadan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi epitelyal hiperplazi, kemik küretaj materyalinin histopatolojik incelemesi ise yassı hücreli karsinom olarak bildirildi.

Hastaya boynun 1-4. bölgelerini içeren sol genişletilmiş supraomohiyoid boyun diseksiyonu ile segmenter mandibulektomi ve sağ serbest fibula flebi ile rekonstrüksiyon ameliyatı uygulandı. Materyalin histopatolojik incelemesi, tamamı kemik yapı içinde iyi diferansiye yassı hücreli karsinom olarak bildirildi (Şekil 3). Alveoler ark ve diş eti üzerindeki mukozalarda ve alt çene kemiği cerrahi sınırlarında tümör olmadığı bildirildi. Boyun diseksiyonu materyalinde de metastaz saptanmadı. Klinik, patolojik ve radyolojik bulgular ışığında alt çene PİOK'si tanısı konulan hastaya ameliyat sonrası altıncı haftada radyoterapi başlandı. Hastanın ameliyat sonrası kontrol muayenelerinde, alt çene kontürü düzgün ve fonksiyonları yeterli olarak değerlendirildi. Ameliyat sonrası radyolojik incelemelerinde serbest kemik flebinin alt çeneye tam uyum sağladığı izlendi (Şekil 4). Hastanın 22 aylık izleminde primer alanda tümör nüksü ve uzak metastaz ile uyumlu fizik muayene ve görüntüleme bulgusu gözlenmedi.



Şekil 2. Boyun bilgisayarlı tomografisinde aksiyel kesit: Çene sol yarısında, kemik dokuyu yıkıma uğratmış, çevre yumuşak doku planlarını silmiş lezyon.



Şekil 3. İyi diferansiye invaziv skuamöz hücreli karsinom, odontojenik yapı izlenmiyor (H-E x 20).

TARTIŞMA

Nadir görülen bir tümör olan PİOK'nin tanı kriterleri net olarak tanımlanmıştır. Buna göre öncelikle kemik invazyonu yapmış bir ağız kanseri özellikle de diş eti kanserinin bulunmaması gerekmektedir. Bu nedenle ağız boşluğu bakımında tümör üzerindeki mukozada ülserasyon olmamalıdır. Kemik metastazı yapabilecek başka bir tümörün varlığı da mutlaka araştırılmalıdır. Ayrıca histopatolojik incelemede lezyonun malign ameloblastom ya da odontojenik epitelden gelişen karsinom olmadığı net olarak ayırt edilmesi gerekir. Hastamızın lezyon alanındaki edentülöz alt çene, tümör gelişimine periodontal boşluğun dahil olmadığını; lezyon üzerindeki mukozanın tümöral lezyon içermemesi de eskiden düşünülen aksine PİOK'nin odontojenik epitel yerine daha çok kemik iliği ve subepitelyal yumuşak dokudan kaynaklandığını desteklemektedir. Elzay^[2] PİOK sınıflamasını yapmış, Waldron ve Mustoe^[5] ise



Şekil 4. Konvansiyonel kafa grafisi. Ameliyat sonrası dönemde serbest fibula flebi ve rekonstrüksiyon plağının görünümü.

intraosseöz mukoepidermoid karsinomu da ekleyerek yeni bir sınıflama oluşturmuştur (Tablo 1). Olgumuz tümörün keratinizasyon göstermesi ve iyi diferansiye olması nedeniyle tip 3A PİOK olarak değerlendirildi.

Primer intraosseöz karsinom tanısı için tümörün, başka bir primer tümörün uzak metastazı olma olasılığının dışlanması gereklidir. Çene kemiğine metastaz yapan primer tümör alanları temelde meme, akciğer, böbrek, prostat ve tiroid bezidir.^[6] Bu nedenle hastamızın geçmişinde meme kanseri öyküsü olması nedeniyle lezyonun öncelikle metastatik olabileceği düşünülerek PET-BT incelemesi yapıldı. Biyopsi ve cerrahi yöntemle alınan örneğin histopatolojik incelemesi sonucu meme karsinomu metastazı ile uyumlu olmayan hastanın PET-BT incelemesinde de ek patoloji saptanmayınca metastatik hastalık olasılığı ekarte edildi.

Suei ve ark.nın^[4] tanımladığı tanı kriterleri göz önüne alındığında, literatürde bildirilen de novo PİOK olgu sayısı 50'nin altındadır. Medline arama motorunda 'primary intraosseous carcinoma' ve 'odontogenic carcinoma' anahtar kelimeleri kullanılarak yapılan literatür taramasında 1970 ve 2004 yılları arasında Punnya ve ark.^[7] tarafından tanımlanmış 35 de novo PİOK olgusuna rastladık.

Tablo 1. Primer intraosseöz karsinom sınıflaması^[5]

Tip 1	Odontojenik kistten gelişen primer intraosseöz karsinom
Tip 2	a) Malign ameloblastom b) Ameloblastomdan gelişen ameloblastik karsinom, odontojenik kistten gelişen ameloblastik karsinom veya de novo gelişen ameloblastik karsinom
Tip 3	De novo gelişen primer intraosseöz karsinom a) Keratinize tip b) Nonkeratinize tip
Tip 4	İntraosseöz mukoepidemoid karsinom

Yazıda erkek/kadın oranının 3/2 olduğu belirtilmiş ve hastalığın en sık 6. ve 7. dekatlarda görüldüğü bildirilmiştir. Literatürde bildirilen olguların çoğunda tümörün alt çene yerleşimli olduğu, üst çene kemiğinde ise çok daha nadir rastlandığı dikkati çekmektedir. Bizim hastamızda olduğu gibi tümör genellikle çenede ağırlı şişlik ile ortaya çıkmaktadır.

Suei ve ark.^[8] tarafından ağız mukozası yassı hücreli karsinomu için belirtilen alkol, sigara ve tütün çiğneme gibi risk faktörlerinin PİOK için geçerli olmadığı belirtilmiştir. Primer intraosseöz karsinom etyolojisinde genetik predispozan faktörlerden bağımsız olarak tümör gelişiminin reaktif bir enflamatuvar uyaran tarafından tetiklendiği düşünülmektedir. Klasik ağız boşluğu karsinomlarında olduğu gibi alkol ve sigara öyküsü olmayan hastamızda, alevlenme ve remisyonlarla seyreden liken planus hastalığının enflamatuvar yanıtı tetikleyen uyaran olduğu düşünülebilir.

Tanıyı kolaylaştıran önemli incelemelerden biri BT ile lezyonun görüntülenmesidir. Ağız içi protez varlığı artefaktlara neden olup incelemeyi zorlaştırabilmektedir. Bu durumda panoramik alt çene grafisi düşük maliyetli, basit uygulanan ve kolay elde edilen etkili bir inceleme yöntemidir. Grafilerde sıklıkla alt çenenin molar bölgesinde, kemik yoğunluğu içermeyen ve sınırları düzensiz litik bir lezyon olarak görülür. Sınır düzensizliği lezyonun agresifliğini yansıtır. Eşlik eden patolojik kırıklar görülebilir. Lezyon tümüyle radyolusent görülmekte ve osteogenez bulgusu içermemektedir. Lezyonun merkezinde yıkımdan kalan çok küçük kemiklere ait radyopak yoğunluklar görülebilir. Lezyon, sınırlı alanlarda üzerindeki komşu yapılar ile süperpoze olarak trabeküler kemik görüntüsünü taklit edebilir. Dental apeks rezorpsiyonu nadirdir. Dişler, lamina, dura kaybı ve kemik rezorpsiyonu nedeniyle "yüzen diş" konumuna gelebilmektedir.^[9] Matsuzaki ve ark.^[10] lezyona ait BT görüntülemelerde intravenöz iohexsol enjeksiyonu sonrasında kemik rezorpsiyon alanında ve boyun lenf bezi tutulum alanında heterojen kontrastlanma ile bulguların daha belirgin hale geldiği üzerinde dururken, MRG bulguları için de tümörün histopatolojik özellikleri ile uyumlu bulgular saptadıklarını belirtmişlerdir. Primer intraosseöz karsinomda tümör hücrelerinin reaktif kemik oluşumuna neden olması ve çevre dokulardan gelen kan akım hızına göre tümör içine kontrast maddenin lezyona ulaşma zamanı ve lezyondan yıkanma zamanının değişkenliği nedeniyle gadodiamid ile

elde edilen MRG'de kontrast madde öncesi ve sonrası bulgularının yumuşak dokuda gelişen yassı hücreli karsinomdan daha farklı olabileceğini de vurgulamışlardır.^[10] Olgumuzun boyun BT'sinde de kemik yıkımı yapmış, sınırları düzensiz, komşuluğundaki alveoler arkın edentülöz olarak izlendiği radyolusent lezyon izlendi. Ayrıca PET-BT ile -olgumuzda olduğu gibi- tümörün SUVmaks değeri yüksek fluorodeoksiglukoz (FDG) tutulumu göstermesi ve özellikle akciğer ve diğer uzak alanlarda primer hastalığın dışlanması ile PİOK tanı kriterleri radyolojik olarak da desteklenmiştir.

Tedavi yöntemi olarak tek başına cerrahi, cerrahi ve adjuvant radyoterapi, adjuvant kemoradyoterapi gibi yaklaşımlar kullanılmaktadır. Özellikle de novo gelişen PİOK tedavisi için radikal cerrahi veya radikal cerrahiye takiben adjuvant radyoterapi önerilmektedir. Zwetyenga ve ark.^[11] ameliyat sonrası radyoterapiyi de içeren agresif bir tedavi planı önermiş ve BT bulgularına göre PİOK'nin tümör evrelemesini tanımlamışlardır. Her ne kadar veri yetersizliği nedeniyle cerrahi tedavi sonrası adjuvant tedavilerin etkinliği literatürde net olarak belirtilememiş olsa da yüksek dereceli tümörlerde, cerrahi sınır pozitifliği durumunda, yüksek metastaz olasılığı ve kötü prognoz belirteçleri olması durumunda adjuvant kemoradyoterapi birçok yazar tarafından önerilmektedir. Hastamıza da sol segmenter mandibulektomi, sağ serbest fibula flebi ile rekonstrüksiyon, sol genişletilmiş supraomohiyoid boyun diseksiyonu ameliyatı ve sonrasında radyoterapi uygulandı.

Primer intraosseöz karsinom histopatolojik olarak yüksek dereceli bir tümör olarak tanımlanmış ve lenf nodu metastazı yüksek oranda bildirilmiştir. Prognozu en çok etkileyen faktörler tümörün histolojik derecesi ve lenf nodu metastazıdır.^[12] Sağkalım sürelerine bakıldığında, Elzay ve ark.^[2] iki yıllık sağkalım oranını %53 olarak, Thomas ve ark.^[13] ise bir, iki ve üç yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %75.7, %62.1 ve %37.8 olarak bildirmişlerdir. Özellikle tanıda gecikme nedeniyle de novo gelişen PİOK olgularının, odontojenik kist zemininde gelişen PİOK olgularına göre daha kötü prognoza sahip olduğu düşünülmekte ise de; beş yıllık sağ kalım oranları benzerlik göstermektedir.^[14,15] Prognozu oldukça kötü olan ve sıklıkla bölgesel metastaz yapan hastalığın beş yıllık sağkalım süresi %30 ile %40 arasında değişmektedir.^[14,15] Boyun diseksiyonu materyalinde lenf nodu metastazı saptanmayan hastamızın ameliyat

sonrası 22. ay izleminde lokorejyonel ve uzak hastalık bulgusu saptanmadı.

Bu çalışmada sunulan olgu ve tartışılan literatür bilgileri ışığında; inatçı çene ağrısı ve çenede şişlik yakınmaları ile başvuran hastalarda, özellikle altta yatan bir odontojenik patoloji de dışlandığında alt çene primer intraosseöz karsinomu akla gelmelidir. Bu nadir tümör; yeni tanılu olgular klinik, radyolojik, histopatolojik ve tedavi özellikleri ile sunuldukça prognoz ve tedavi sonuçları hakkında bilgiler sağlanabilecek ve tümör daha iyi tanınabilecektir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Loos D. Central epidermoid carcinoma of the jaw. *Dtsch Monatschr Zahnheik* 1913;31:308-10.
- Elzay RP. Primary intraosseous carcinoma of the jaws. Review and update of odontogenic carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;54:299-303.
- Pindborg JJ, Kramer IRH, Torloni H. *Histological Typing of Odontogenic Tumours. Jaw Cysts and Allied Lesions.* Geneva: World Health Organization; 1971.
- Suei Y, Tanimoto K, Taguchi A, Wada T. Primary intraosseous carcinoma: review of the literature and diagnostic criteria. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:580-3.
- Waldron CA, Mustoe TA. Primary intraosseous carcinoma of the mandible with probable origin in an odontogenic cyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:716-24.
- Zhang FG, Hua CG, Shen ML, Tang XF. Primary tumor prevalence has an impact on the constituent ratio of metastases to the jaw but not on metastatic sites. *Int J Oral Sci* 2011;3:141-52.
- Punnya A, Kumar GS, Rekha K, Vandana R. Primary intraosseous odontogenic carcinoma with osteoid/dentinoid formation. *J Oral Pathol Med* 2004;33:121-4.
- Suei Y, Taguchi A, Tanimoto K. Recommendation of modified classification for odontogenic carcinomas. *Med Hypotheses* 2004;62:382-6.
- Kaffe I, Ardekian L, Peled M, Machtey E, Laufer D. Radiological features of primary intra-osseous carcinoma of the jaws. Analysis of the literature and report of a new case. *Dentomaxillofac Radiol* 1998;27:209-14.
- Matsuzaki H, Katase N, Matsumura T, Hara M, Yanagi Y, Nagatsuka H, et al. Solid-type primary intraosseous squamous cell carcinoma of the mandible: a case report with histopathological and imaging features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114:e71-7.
- Zwetyenga N, Pinsolle J, Rivel J, Majoufre-Lefebvre C, Faucher A, Pinsolle V. Primary intraosseous carcinoma of the jaws. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:794-7.
- Huang JW, Luo HY, Li Q, Li TJ. Primary intraosseous squamous cell carcinoma of the jaws. Clinicopathologic presentation and prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1834-40.
- Thomas G, Pandey M, Mathew A, Abraham EK, Francis A, Somanathan T, et al. Primary intraosseous carcinoma of the jaw: pooled analysis of world literature and report of two new cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30:349-55.
- Bodner L, Manor E, Shear M, van der Waal I. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising in an odontogenic cyst: a clinicopathologic analysis of 116 reported cases. *J Oral Pathol Med* 2011;40:733-8.
- Nomura T, Monobe H, Tamaruya N, Kishishita S, Saito K, Miyamoto R, et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma of the jaw: two new cases and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270:375-9.