

KLİNİK ÇALIŞMA

## Larenks kanserlerinde tümör yerleşimine göre invazyon derinliği ve tümör çapının değerlendirilmesi

Evaluation of depth of invasion and tumor diameter in relation to tumor localization in laryngeal cancer

Dr. Ahmet ERSOY, Dr. Ercan PINAR, Dr. Çağlar ÇALLI, Dr. Semih ÖNCEL, Dr. Aylin ÇALLI<sup>1</sup>

**Amaç:** Bu çalışmada, larenks kanserlerinde tümör yerleşiminin invazyon derinliği ve tümör çapı ile ilişkisi araştırıldı.

**Hastalar ve Yöntemler:** Larenks skuamöz hücreli karsinom tanısıyla ameliyat edilmiş 70 hastanın (ort. yaş 61±10, dağılım 38-77) boyun diseksiyonu materyallerinde metastatik lenf nodlarının sayısı, yeri, invazyon derinliği ve çapı histopatolojik olarak değerlendirildi. Tümör yerleşimine göre supraglottik, glottik ve transglottik olmak üzere üç grup oluşturuldu. Bu gruplar, tümör invazyon derinliği, tümör çapı, lenf nodu metastazı ve T evresi açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Ortalama invazyon derinliği tüm hastalarda 7.06 mm bulundu; bu değer supraglottik, transglottik ve glottik tümörlerde sırasıyla 7.76 mm, 7.05 mm ve 4.06 mm idi. Supraglottik ve transglottik tümörlerde invazyon derinliği ve tümör çapı glottik tümörlere göre anlamlı derecede daha fazlaydı ( $p<0.05$ ). Tümör çapı ile invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki bulunurken ( $p<0.05$ ), invazyon derinliği lenf nodu metastazı ile anlamlı ilişki göstermedi ( $p>0.05$ ). Supraglottik tümörlerde T evresi büyüdükçe invazyon derinliği de anlamlı derecede artmaktaydı ( $p<0.05$ ). Transglottik ve glottik tümörlerde ise T evresi ile invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki yoktu ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Bulgularımız, larenks kanserlerinde tümör invazyon derinliğinin tümör yerleşimi ve çapı ile anlamlı ilişkide olduğunu gösterdi.

**Anahtar Sözcükler:** Larenks neoplazileri; lenfatik metastaz; tümör invazivliği.

**Objectives:** We investigated the relationship between tumor localization and depth of tumor invasion and tumor diameter.

**Patients and Methods:** Neck dissection specimens of 70 patients (mean age 61±10 years, range 38 to 77 years) who underwent laryngectomy for squamous cell carcinoma of the larynx were histopathologically re-examined with regard to number and localization of metastatic lymph nodes, depth of tumor invasion, and tumor diameter. Three tumor groups (supraglottic, glottic, and transglottic) were compared with respect to depth of tumor invasion, tumor diameter, metastatic lymph nodes, and T-stage.

**Results:** The overall mean depth of tumor invasion was 7.06 mm, being 7.76 mm, 7.05 mm, and 4.06 mm in supraglottic, transglottic, and glottic tumors, respectively. Compared to glottic tumors, depth of tumor invasion and tumor diameter were significantly higher in supraglottic and transglottic tumors ( $p<0.05$ ). Depth of invasion showed a significant correlation with tumor diameter ( $p<0.05$ ), whereas there was no correlation between depth of invasion and lymph node metastasis ( $p>0.05$ ). In supraglottic tumors, depth of invasion significantly increased in parallel with T-stage ( $p<0.05$ ). In transglottic and glottic tumors, however, there was no correlation between T-stage and depth of invasion ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Our data show that depth of tumor invasion is related with tumor location and diameter in laryngeal cancers.

**Key Words:** Laryngeal neoplasms; lymphatic metastasis; neoplasm invasiveness.

- İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, <sup>1</sup>Patoloji Kliniği (Departments of Otolaryngology and Pathology, İzmir Training and Research Hospital), İzmir, Turkey.
- Dergiye geliş tarihi - 27 Kasım 2007 (Received - November 27, 2007). Düzeltme isteği - 3 Nisan 2008 (Request for revision - April 3, 2008). Yayın için kabul tarihi - 4 Haziran 2008 (Accepted for publication - June 4, 2008).
- İletişim adresi (Correspondence): Dr. Ercan Pınar. Şair Eşref Bulvarı, No: 80/13, 35220 Alsancak, İzmir, Turkey. Tel: +90 232 - 463 82 79 Faks (Fax): +90 232 - 464 74 77 e-posta (e-mail): epinar66@yahoo.com

Larenks kanseri tüm malign tümörlerin %2-5'ini, baş-boyun bölgesi malignitelerinin ise %25'ini oluşturmaktadır. Larenks kanserinin büyük bir kısmı glottik kanserlerdir (%55-75), supraglottik kanserler ikinci sıklıktadır (%24-42). Sıklığı en az olan larenks kanseri ise subglottik kanserlerdir (%1-6).<sup>[1]</sup> Larenks kanserlerinde birçok prognostik faktör gösterilmiştir; bu prognostik faktörlerden biri de tümörün invazyon derinliğidir.<sup>[2]</sup>

Malign melanom, kolorektal kanserler ve serviks kanserleri gibi başka organlarda ve dil-dudak, yumuşak damak gibi bazı baş-boyun kanserlerinde invazyon derinliği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır; larenks kanserleri ile ilgili çalışmalar ise son yıllara rastlamaktadır.<sup>[3,4]</sup>

Bu çalışmada, larenks skuamöz hücreli karsinomlarında tümör yerleşim yerinin invazyon derinliği ve tümör çapı ile ilişkisi araştırıldı.

#### HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, kliniğimizde larenks skuamöz hücreli karsinom tanısıyla ameliyat edilmiş 70 hasta (ort. yaş 61±10, dağılım 38-77) incelendi. Sadece T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> ve T<sub>3</sub> lezyonu olan hastalar çalışmaya alındı; T<sub>4</sub> lezyonu olan ve boyun diseksiyonu yapılmayan T<sub>1</sub> glottik tümörlü hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tümör yerleşimine göre supraglottik, glottik ve transglottik olmak üzere üç grup oluşturuldu. Bu gruplar, tümör invazyon derinliği, tümör çapı, lenf nodu metastazı ve T evresine göre birbirleriyle karşılaştırıldı.

**Tümör invazyon derinliği.** Hastaların boyun diseksiyonu materyallerinde metastatik lenf nodlarının sayısı, yeri, tümör yerleşimi ve çapı histopatolojik çalışma ile değerlendirildi. Olguların %10'luk formalinle tespit edilmiş larenjektomi materyallerinde invazyon derinliğini ölçmek için, tümörün en kalın yerinden başlayarak 2-4 mm aralarla birbirine paralel 4-5 kesit alındı. Hazırlanan preparatlar hemotoksilen-eozin ile boyandı. Bu preparatlarda tümör invazyon derinliği ışık mikroskobunda oku-

ler mikrometre ile 10 büyütme altında ölçülerek, sonuçlar milimetre (mm) olarak hesaplandı. Ölçüm yapılırken yüzeydeki enflamatuvar değişiklikler ve nekrotik sahalar ölçüm dışı bırakıldı. Yüzeyel epitel seviyesinden tümörün en derin invazyon gösterdiği yere kadar olan uzunluk dikey olarak ölçüldü ve en büyük değer tümörün invazyon derinliği olarak kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirmede üç grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, grupların ikili karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Lenf nodu tutulumu oranı karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Tümör çapı ile invazyon derinliği arasındaki ilişkinin araştırılmasında Pearson korelasyon analizine başvuruldu.

#### BULGULAR

Tümörler 35 hastada supraglottik, 27'sinde transglottik, sekiz hastada ise glottik yerleşimliydi. En küçük invazyon derinliği 1.25 mm, en büyüğü 19.25 mm idi. Ortalama invazyon derinliği tüm hastalarda 7.06 mm, supraglottik tümörlerde 7.76 mm, transglottik tümörlerde 7.05 mm, glottik tümörlerde 4.06 mm bulundu. Supraglottik, transglottik ve glottik tümörlerin invazyon derinlikleri karşılaştırıldığında, supraglottik ve transglottik tümörlerde invazyon derinliğinin glottik tümörlere göre anlamlı derecede fazla olduğu saptandı (p=0.026) (Tablo I).

Ortalama tümör çapı, supraglottik tümörlerde 3.52 cm, transglottik tümörlerde 3.04 cm, glottik tümörlerde 3 cm bulundu. Supraglottik ve transglottik tümörlerde tümör çapı glottik tümörlere göre anlamlı derecede büyük bulundu (p=0.04) (Tablo I). Tümör çapı arttıkça invazyon derinliğinin de arttığı saptandı (p=0.027). Bununla birlikte, tümör çapı ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.708).

Toplam 70 hastanın 22'si (%31.4) N<sub>+</sub>, 48 hasta ise N<sub>0</sub> (%68.6) bulundu. Lenf nodu metastazı olan hastalarda tümör invazyon derinliği ortalama 8.23 mm iken, N<sub>0</sub> hastalarda 6.53 mm idi. N<sub>+</sub> olan hastalarda

TABLO I  
TÜMÖR YERLEŞİMİNİN İNVAZYON DERİNLİĞİ VE TÜMÖR ÇAPI İLE İLİŞKİSİ

	Supraglottik	Transglottik	Glottik	p
İnvazyon derinliği (mm)	7.76±4.08	7.05±3.84	4.06±1.67	0.026*
Tümör çapı (cm)	3.52±1.10	3.04±0.96	3.00±2.04	0.04*

\*Kruskal-Wallis testi.

TABLO II  
LENF NODU TUTULUMUNA GÖRE  
TÜMÖR İNVAZYON DERİNLİKLERİ

	İnvazyon derinliği (mm)	p
Supraglottik		0.099*
N <sub>0</sub> (n=23)	7.60±4.46	
N <sub>+</sub> (n=12)	8.07±3.38	
Transglottik		0.228*
N <sub>0</sub> (n=17)	6.23±3.01	
N <sub>+</sub> (n=10)	8.43±4.79	
Toplam		0.053*
N <sub>0</sub> (n=48)	6.53±3.81	
N <sub>+</sub> (n=22)	8.23±3.99	

\*Mann-Whitney U-testi.

tümör invazyon derinliği N<sub>0</sub> hastalara göre daha fazla olmakla birlikte, bu fark anlamlı bulunmadı (p>0.05). Tümör yerleşimine göre invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumu değerlendirildiğinde, supraglottik tümörlü 37 hastanın 12'sinde (%32.4), transglottik tümörü olan 27 hastanın 10'unda (%37.0) lenf nodu metastazı vardı (Tablo II). Glottik tümörlü sekiz hastanın hiçbirinde lenf nodu metastazı saptanmadı.

Supraglottik ve transglottik tümör grupları içinde, invazyon derinliği lenf nodu tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo II). Glottik tümörlerde lenf nodu tutulumu saptanmadığından, lenf nodu metastazı ile invazyon derinliği arasında karşılaştırma yapılmadı.

TABLO III  
T EVRESİNE GÖRE  
TÜMÖR İNVAZYON DERİNLİKLERİ

	İnvazyon derinliği (mm)	p
Supraglottik		0.026*
T <sub>1</sub> (n=7)	4.39±2.36	
T <sub>2</sub> (n=15)	8.10±4.08	
T <sub>3</sub> (n=13)	9.18±3.99	
Transglottik		0.405
T <sub>2</sub> (n=2)	4.125±4.07	
T <sub>3</sub> (n=25)	7.28±3.81	
Glottik		0.248
T <sub>1</sub> (n=1)	1.87±0.22	
T <sub>2</sub> (n=3)	5.15±0.69	
T <sub>3</sub> (n=4)	3.78±1.82	

\*Kruskal-Wallis testi.

Supraglottik T<sub>1</sub> tümörlerde invazyon derinliği 4.39 mm, T<sub>2</sub> tümörlerde 8.10 mm, T<sub>3</sub> tümörlerde ise 9.18 mm bulundu (Tablo III). Supraglottik tümörlerde T evresi büyüdükçe invazyon derinliği de anlamlı derecede artmaktaydı (p=0.026). Transglottik T<sub>2</sub> tümörlerde invazyon derinliği 4.12 mm, T<sub>3</sub> tümörlerde ise 7.28 mm idi. Transglottik tümörlerde T evresi arttıkça invazyon derinliği artmakla birlikte, bu artış anlamlı değildi (p=0.405). Glottik tümörlerde T<sub>1</sub> tümörlerde invazyon derinliği 1.87 mm, T<sub>2</sub> tümörlerde 5.15 mm, T<sub>3</sub> tümörlerde 3.78 mm bulundu. Glottik tümörlerde T evresi ile invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.248).

## TARTIŞMA

Larenks kanserlerinde kullanılan TNM sınıflamasında, tümör iki boyutlu olarak ele alınmakta, bununla birlikte tümörün üçüncü bir boyutu olan invazyon derinliği dikkate alınmamaktadır. Tümörün invazyon derinliği arttıkça vasküler, nöral, lenfatik sistem gibi yayılma yolları ile daha çok karşılaşacağından, tümörün daha yüksek oranda metastaz yapacağı gösterilmiştir.<sup>[3,5]</sup> Primer tümör yerleşimi ve büyüklüğü de metastaz riskini etkilemektedir. Gizli metastaz riskini göstermede, tümörün yerleşimi, büyüklüğü (T evresi), histopatolojik derecesi ve son yıllarda primer tümör alanındaki invazyon derinliğinin de etkili olduğu belirtilmiştir.<sup>[6,7]</sup>

Supraglottik kanserler kısa sürede boyna metastaz yaparlar. Primer tümörün evresi arttıkça servikal metastaz riski de artmaktadır. Tümör dil kökü, vallekula, priform sinüs ve postkrikoid bölge gibi larenks dışı yapıları tuttuğunda servikal metastaz oranı daha da artmaktadır.<sup>[8,9]</sup> Özdek ve ark.<sup>[10]</sup> supraglottik tümörlerde N<sub>0</sub> boyunlarda gizli metastaz oranını %58.8 bulmuşlardır. Hicks ve ark.<sup>[11]</sup> çalışmasında, boyun lenf nodu metastaz oranı %30, iki taraflı boyun metastaz oranı da %44 bulunmuştur. Çalışmamızda, supraglottik yerleşimli kanserlerde boyun lenf nodu metastaz oranını %32 bulduk.

Transglottik tümörlerde, klinik olarak pozitif lenf nodu sıklığı tümörün evresi ile doğru oranda artmaktadır. Hao ve ark.<sup>[12]</sup> T<sub>3</sub> transglottik tümörlerde servikal lenf nodu metastaz oranını %27, gizli metastaz ise %12 oranında bulmuşlardır. Çalışmamızda, transglottik kanserlerde servikal lenf nodu metastaz oranı %38 idi.

Baş-boyun tümörlerinden alt dudak, dil ve ağız tabanı, orofarenks ve yumuşak damak kanserlerinde tümör invazyon derinliğinin prognostik önemi birçok çalışmada vurgulanmıştır.<sup>[13-15]</sup> Mohit-Tabatabai ve ark.<sup>[16]</sup> ağız tabanı kanseri olan 84 olguda servikal lenf nodu metastazı oranlarını, tümör kalınlığı 1.5 mm'den küçük olanlarda %2, 1.6-3.5 mm olanlarda %33, 3.6 mm'den büyük olanlarda ise %60 bulmuşlar ve N<sub>0</sub> olgularda tümör invazyon derinliği 1.5 mm'den fazla olanlarda elektif boyun diseksiyonu endikasyonu bulunduğunu belirtmişlerdir.

Dil kanserlerinde yapılan çalışmalarda gizli lenf nodu ve servikal lenf nodu metastaz riskinin invazyon derinliği arttıkça yükseldiği gösterilmiştir ve bu hasta gruplarında invazyon derinliğinin 4 mm'den fazla olduğu olgularda elektif boyun diseksiyonu önerilmiştir.<sup>[6,17,18]</sup> Önerci ve ark.<sup>[19]</sup> alt dudak skuamöz hücreli kanserli 27 olguda, invazyon derinliği 5 mm'den fazla olanlarda servikal metastaz oranının anlamlı derecede fazla olduğunu bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark.<sup>[5]</sup> da larenks kanserli 93 hastada ortalama invazyon derinliğini 7.3 mm bulmuşlar ve T<sub>3</sub> tümörlerde, T<sub>1</sub> ve T<sub>2</sub> tümörlere göre invazyon derinliğinin anlamlı derecede fazla olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, invazyon derinliği 3.25 mm veya daha fazla olan hastalarda servikal lenf nodu metastazının anlamlı derecede fazla olması nedeniyle, bu hasta grubunda elektif boyun diseksiyonu yapılmasını önermişlerdir. Çalışmamızda ise ortalama invazyon derinliği 7.06 mm bulundu; bu değer supraglottik tümörlerde 7.76 mm, transglottik tümörlerde 7.05 mm, glottik tümörlerde ise 4.06 mm idi. Tümör invazyon derinliği tümör yerleşimine göre değişmekteydi ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı. İlknur ve ark.<sup>[7]</sup> ise, ortalama invazyon derinliğini 6.76 mm bulmuşlar, T evresi ile invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda, tümör çapı ile invazyon derinliği arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Tümör çapı arttıkça invazyon derinliği de artmaktaydı. Tümör çapı ile lenf nodu metastazı arasında ise anlamlı ilişki yoktu.

Bulgularımız, tümör invazyon derinliği ile tümör yerleşimi arasında ve invazyon derinliği ile tümör çapı arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdi. Tümör yerleşimine göre, sadece supraglottik tümörlerde invazyon derinliği ile T evresi arasında anlamlı ilişki vardı. Diğer yerleşimlerde T evresi ile invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki saptanma-

dı. Tümör invazyon derinliği ile lenf nodu tutulumu arasında da anlamlı ilişki saptamadık.

#### KAYNAKLAR

1. Yazıcıoğlu E, Aslan İ. Larenksin malign neoplazmları. In: Çelik O, editör. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. 2. baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002. s. 659-66.
2. Kaya S. Larenks hastalıkları. 1. baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002.
3. Yılmaz T, Hosal S, Gedikoglu G, Turan E, Ayas K. Prognostic significance of depth of invasion in cancer of the larynx. *Laryngoscope* 1998;108:764-8.
4. Uğuz MZ, Öncel S, Tetik E, Önal K, Genç T. Baş ve boyun kanserlerinde primer tümör alanındaki histopatolojik parametrelerle metastatik boyun lenf düğümleri arasındaki ilişki. *Ege Tıp Dergisi* 1991;30:450-3.
5. Yılmaz T, Gedikoglu G, Gursel B. The relationship between tumor thickness and clinical and histopathologic parameters in cancer of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:192-8.
6. 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;19:205-10.
7. İlknur AE, Çallı Ç, Çallı A, Kopar A, Akyıldız S. Larenks skuamöz hücreli karsinomlarında tümör invazyon derinliği ile servikal lenf nodu metastazı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2004;42:11-6.
8. Bocca E. Surgical management of supraglottic cancer and its lymph node metastases in a conservative perspective. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:261-7.
9. Schuller DE, Bier-Laning CM. Laryngeal carcinoma nodal metastases and their management. *Otolaryngol Clin North Am* 1997;30:167-77.
10. Ozdek A, Sarac S, Akyol MU, Unal OF, Sungur A. Histopathological predictors of occult lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:389-92.
11. Hicks WL Jr, Kollmorgen DR, Kuriakose MA, Orner J, Bakamjian VY, Winston J, et al. Patterns of nodal metastasis and surgical management of the neck in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:57-61.
12. Hao SP, Myers EN, Johnson JT. T3 glottic carcinoma revisited. Transglottic vs pure glottic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:166-70.
13. Moore C, Kuhns JG, Greenberg RA. Thickness as prognostic aid in upper aerodigestive tract cancer. *Arch Surg* 1986;121:1410-4.
14. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986;152:345-50.
15. Baredes S, Leeman DJ, Chen TS, Mohit-Tabatabai MA. Significance of tumor thickness in soft palate carcinoma. *Laryngoscope* 1993;103:389-93.
16. Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF, Mashberg A. Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am J Surg* 1986;152:351-3.

17. Kurokawa H, Yamashita Y, Takeda S, Zhang M, Fukuyama H, Takahashi T. Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. *Head Neck* 2002;24:731-6.
18. Asakage T, Yokose T, Mukai K, Tsugane S, Tsubono Y, Asai M, et al. Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer* 1998;82:1443-8.
19. Onerci M, Yilmaz T, Gedikoglu G. Tumor thickness as a predictor of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:139-42.