

Çok Agresif Seyirli Üst Gingival Skuamöz Hücreli Karsinom Olgusu
Upper Gingival Squamous Cell Carcinoma Case with Very Aggressive Clinical Course

İbrahim Aladağ¹, Mustafa Yazır¹, Murat Songu², Hale Arslan¹

¹İzmir Kâtip Çelebi
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Baş
ve Boyun Cerrahisi Ana
Bilim Dalı

²İzmir Kâtip Çelebi
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Kulak Burun Boğaz Baş
ve Boyun Cerrahisi
Kliniği

Sorumlu Yazar

**Prof. Dr. İbrahim
Aladağ**

Adres: ¹İzmir Kâtip
Çelebi Üniversitesi Tıp
Fakültesi Kulak Burun
Boğaz Baş ve Boyun
Cerrahisi Ana Bilim Dalı,
İzmir

E-posta:

ibrahimal@hotmail.com

Özet:

Oral kavite kanserleri baş boyun bölgesi kanserlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu bölge kanserlerinin % 90'ından fazlası skuamöz hücreli kanserdir ve %50'nin altında 5 yıllık sağ kalım ve yüksek morbidite oranları ile dünya çapında mercek altında tutulan kanser türlerindedir. Bu yazıda, 20 gün içerisinde radyolojik olarak 2,5 kat büyüklüğe ulaşan, çok agresif seyreden, üst gingival yerleşimli skuamöz hücreli kanser olgusu sunulacaktır. Olguya uygulanan multidisipliner tedavi yaklaşımı ışığında, oral kavite kanserlerindeki prognostik faktörler tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: karsinom, oral kavite, morbidite

Abstract

Oral cavity cancers constitute an important part of cancers of the head and neck. More than 90% of these cancers are squamous cell carcinoma and are among the world's most popular cancer types with a 5-year survival rate of less than 50% and high morbidity rates. In this article, a case of squamous cell carcinoma located in the upper gingival region, radiologically reaching 2.5 times in 20 days, will be presented. In the light of multidisciplinary treatment approach, prognostic factors in oral cavity cancers will be discussed.

Key words: carcinoma, oral cavity, morbidity

Giriş

Oral kavite kanserleri, erkeklerde altıncı sıklıkta, kadınlarda onuncu sıklıkta görülmektedir. Yüzde doksandan fazlasını skuamöz hücreli karsinom oluşturmaktadır (1,2). Oral skuamöz hücreli karsinom (OSHK) gelişiminde, genetik faktörler ile birlikte sigara, alkol, beslenme, viral enfeksiyonlar, radyasyon, immün supresyon, dental faktörler gibi epigenetik faktörler sorumlu tutulmaktadır (3). Oral kavite tümörleri içerisinde gingival lokalizasyon yaklaşık %10 civarındadır ve çoğunluk alt çene yerleşimlidir (3). Üst gingiva tümörleri oldukça nadir görülürler. Yakın komşuluğundan dolayı kemik ve cilt invazyonu erken dönemde görülebilir (1-2).

Tanı ve tedavi metotlarındaki tüm gelişmelere rağmen, OSHK tanılı olgularda %50'nin altında seyreden 5 yıllık sağ kalım oranları hala yüksek seyretmektedir (1,2).

Olgu Sunumu

Otuz yedi yaşındaki erkek hasta, sağ sağ üst kanin ile birinci premolar diş seviyesinde, gingivobukkal alanda 1x2 cm boyutlarında ülser, endüre lezyon tanısıyla Diş Hekimliği Fakültesinde kısa süreli bir takip sırasında hızlı büyüme göstermesi üzerine tarafımıza yönlendirilmiştir. Hastanın

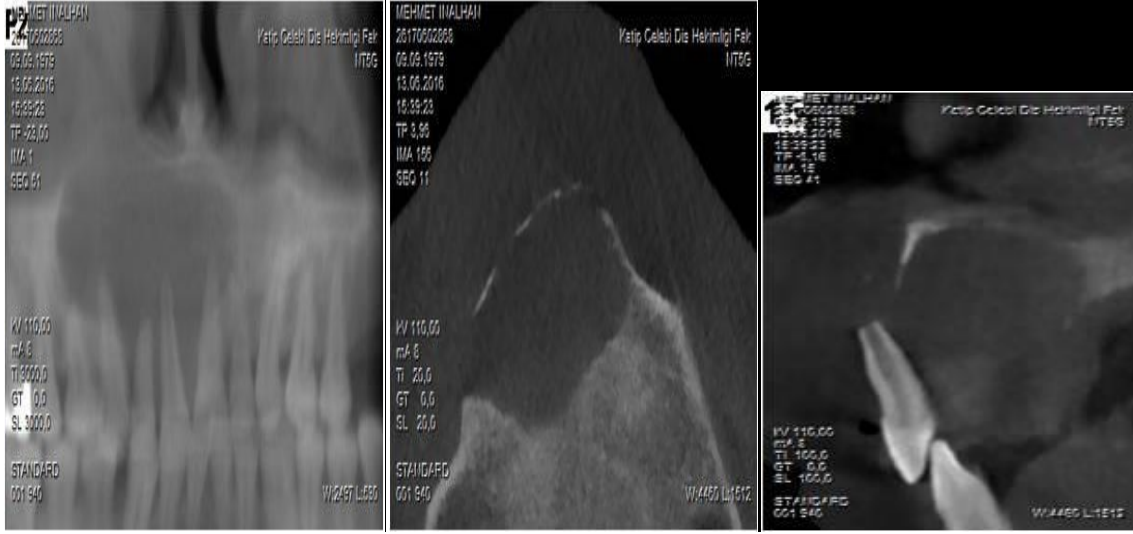
sorgulamasında, herhangi bir ek hastalığının ve alkol kullanımının bulunmadığı, sigara kullanımı 20 paket/yıl olduğu öğrenildi. Oral kavite muayenesinde, oral hijyenin orta seviyede olduğu, sağ ve sol 2 premolar dişler arasında, gingivobukkal alanı dolduran ülser, endüre lezyon ve bu bölgede diş kayıpları gözlemlendi (Resim 1). Histopatolojik inceleme için lezyondan punch biyopsi alındı.



Resim 1. Diş hekimliği başvurusundan 10 gün sonra olgunun görüntüsü

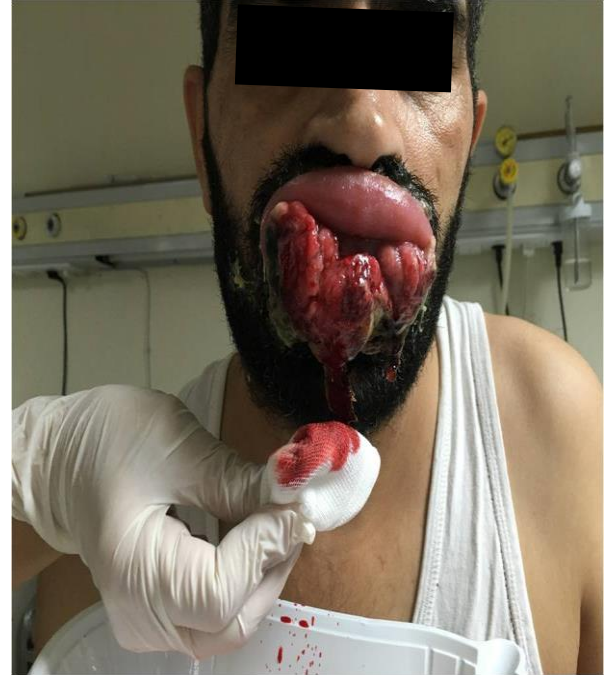
Olgunun 10 gün önceki Diş Hekimliği takibi sırasında çekilen panoramik grafi ve maksillofasial BT bulguları, mevcut

klirik bulgularla karşılaştırıldığında görülmekte idi (Resim 2,3,4).
hastalık seyrinin çok hızlı olduğu

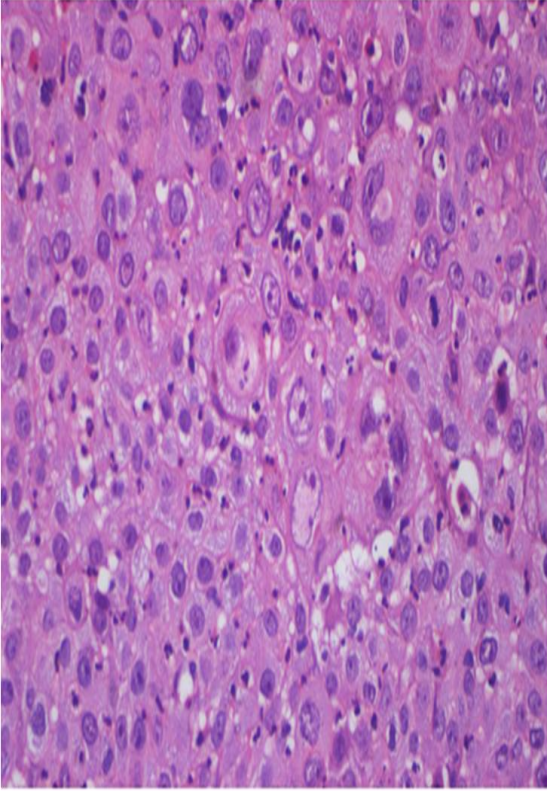


Resim 2,3,4. Superior alveoler arkusda sağda kanin diş ve birinci premolar diş kökünü içene alan bölgede 34 mm çaplı ekspansil kitlesel lezyon, sert damakta ve alveoler arkusda çevresel lizis (boyun sağ yanda daha belirgin, bilateral servikal lenf nodları mevcuttu)

On günlük resmi tatili içeren bir dönemde, hasta patoloji sonucu ile beraber 20 günlük bir süre sonunda tekrar başvurduğunda, kitlenin oral kaviteden protrude olacak şekilde hızlı büyüme gösterdiği görüldü (**Resim 5**). Patolojik tanı, yoğun mitotik aktivitenin olduğu kötü differansiye, non keratinize skuamoz hücreli karsinom olarak raporlandı (**Resim 6**).



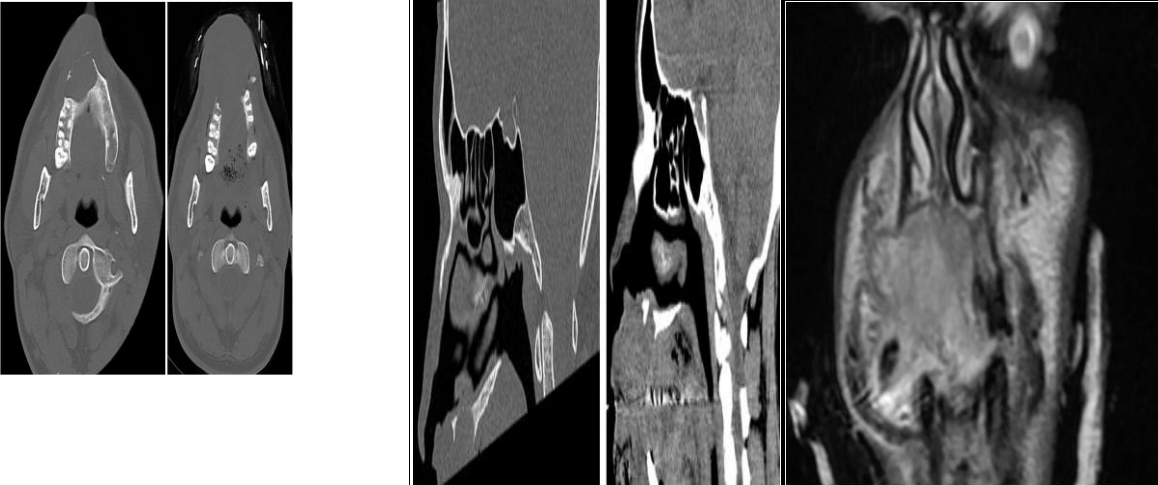
Resim 5. 20 gün içinde tümöre ait progresyon



Resim 6. Kötü Differansiye Non Keratinize Skuamöz Hücreli Kasinom.

immünohistokimyasal parametreler “P63(+), SMA(-), GCDFP15(-), EGFR(+), ER%70(1+), PR%50(1+), Calponin (-), Keratin 7 (Fokal +), Keratin 5/6 (+) , Keratin 8/18(-) , P16: - , Myoepitelyal Belirteçler İle Ekspresyon(-)

Maksillofasiyal BT ve MRG görüntülemelerinde, önceki BT görüntülemesi ile karşılaştırıldığında kitlenin 20 gün içerisinde %150 büyüme gösterdiği ve ikiye bölünme oranının oldukça yüksek olduğu (yaklaşık 4-5 gün) saptandı (**Resim 7,8,9**). Pozitron emisyon tomografisi (PET BT)’sinde primer lezyona ek olarak bilateral tüm boyun bölgelerinde artmış metabolik aktivite gösteren lenfadenopatiler tespit edildi.



Resim 7,8,9. 20 gün arayla çekilen BT görüntüleri ve MRI, *Radyolojik Doubling Time %150* olarak tespit edilmiştir.

Hasta baş-boyun onkoloji konseyinde tartışıldı ve öncelikli neoadjuvan kemo-radyoterapi sonrasında cerrahi tedavi uygulanması kararı alındı. Kanama kontrolü için acil şartlarda konvansiyonel olarak 4 fraksiyonda 10 GyRT verildi. Sonrasında 27 fraksiyonda tümör lojuna 54Gy, bilateral servikal lenfatiklere 48 GyRT olarak devam edildi. Tümöre toplam 70Gy RT uygulandı. Hastaya eş zamanlı olarak 4 kür haftalık Cisplatin tedavisi de verildi. Kemo-radyoterapi sonrası, tümör belirgin olarak küçülerek sert damakta 2-3 cm rezidü olarak kaldı (Resim 10).



Resim 10. Kemo-radyoterapi sonrası regresyon.

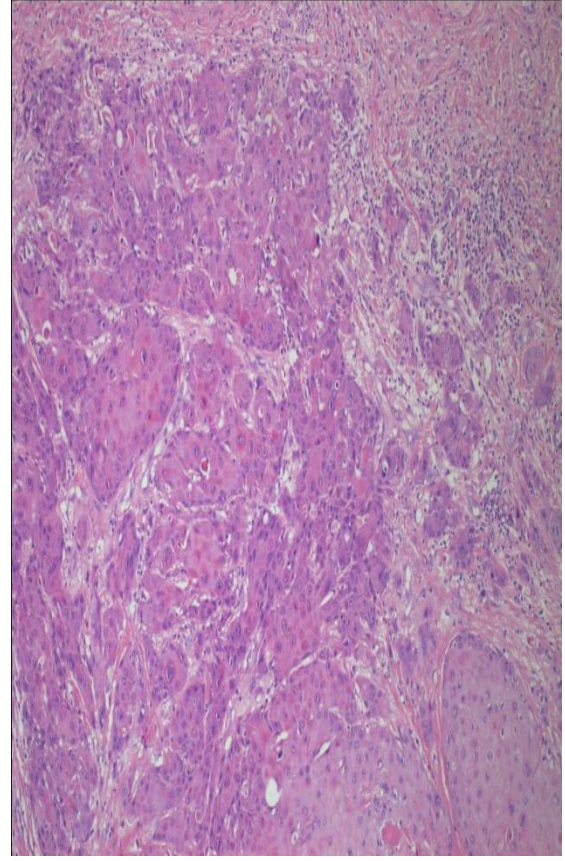
Olguya tanı konulduktan sonra beşinci ayında *Midfasiyal degloving* yaklaşımıyla, subtotal maksillektomi + bilateral posterolateral boyun diseksiyonu yapıldı (Resim 11). Aynı seansta geçici maksiller epitez ile oro-nasal seperasyon yapıldı (Resim 12). Operasyon materyalinin patolojik inceleme sonucu tanısı invaziv keratinize differansiye skuamöz hücreli kanser olarak rapor edildi (Resim 13). Maksillektomi materyalinde cerrahi sınırların tümör negatif olması ve boyun diseksiyon metreyalinde tümöral doku görülmemesine rağmen, postoperatif birinci ayda çekilen PET BT incelemesinde nasofarenks ile birlikte larengotrekeal sistemde ve boyunda malign lezyonlar tespit edildi. Şüpheli alanlardan alınan kontrol biyopsi sonuçları keratinize diferansite skuamöz hücreli kanser olarak raporlandı. Kısa süreli bir palyasyon tedavisi sonrası hasta kontrolden çıkmıştır.



Resim 11. Olgunun cerrahi tedavisi



Resim 12. Epitez ile cerrahi defektin aynı seansta kapatılması



Resim 13. Cerrahi spesimenin histopatolojik görüntüsü, keratinize skuamöz hücreli karsinom

Tartışma

OSHK, özellikle düşük sosyoekonomik düzeyli toplumlarda ve ileri yaş erkeklerde daha sık görülmektedir. Oral kanserlerin %90'dan fazlası skuamöz hücreli kanserdir. Tütün ve alkol kullanımı başta olmak üzere yaşam tarzı faktörleri, iyonize radyasyon, Human Papilloma Virüs ve diğer enfeksiyonlar veya immün ve genetik faktörler etyopatogeneizde tartışılmaktadır (1). OSHK oral lökoplaki, eritroplaki, submukozal fibrozis veya liken planus gibi

prealign lezyonlardan gelişebileceği gibi öncül bir lezyon olmadan da görülebilir (4).

OSHK multidisipliner yaklaşımla tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Tedavide amaç kanserli dokuyu yok etmek, rekürrensi önlemek ve fonksiyonelliğin korunması olmalıdır. Erken evre tümörlerde tek başına cerrahi veya radyoterapi yeterli olabilir. İleri evre tümörlerde kombine tedavi yöntemleri gereklidir (5).

Oral kavite skuamöz hücre kanserlerinde tümör ikiye bölünme oranı ortalama 5-7 gündür (4). Bizim olgumuzda 20 gün gibi kısa bir sürede 2x1 cm boyutlarındaki yüzeysel kitle çevre dokulara invazyon yapıp, ağız içinden protrüde olacak kadar %150 büyüme göstermiştir.

Histopatolojik olarak iyi ve orta diferansiasyon gösteren OSHK'lar low grade olarak değerlendirilirken, kötü diferansiye veya undifferansiye tümörler high grade olarak sınıflandırılmıştır (6). Diferansiasyon derecesi, radyoterapi duyarlılığı ile ters orantı göstermektedir (2). İlk biyopsisinde, nonkeratinize SHK olan olgumuzun cerrahi tedavi sonrasındaki ameliyat materyalinde histopatolojik olarak, global keratin adalarının tespit edilmesi dikkat çekicidir. Bu durum, radyoterapiye bağlı tümörün karakter değiştirmesi veya radyoterapi ile

radyo duyarlı olan non-keratinize odakların başarılı bir şekilde yok edilmesi ancak, keratinize odakların direnç göstererek sebat etmesi gibi faktörler ile açıklanabilir. Literatürde non-keratinize SHK'lerin radyoterapiye duyarlı olduğu açıktır (2). Ancak, tümörün karakter değiştirmesi ile ilgili bilgi literatürde mevcut değildir.

Tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığı tanı anında ana prognostik faktörlerdir. Histopatolojik olarak derin invazyon, perinöral invazyon ve ektranodal yayılımın söz konusu olduğu durumlarda da primer tümör ve metastaz kontrolü tüm adjuvan tedavilere rağmen yetersiz kalmaktadır (7). Olgumuzda, T3N0M0 şeklinde başlangıç tablosu, kombine tedaviler sonrasında T4N2cM1 olarak değişmiştir. Bu olguda olduğu gibi perinöral invazyon, prognoz üzerinde etkili en önemli faktörlerden biri olarak tartışılmaktadır. Perinöral invazyon, tüm oral kavite kanserlerinin %6-50 sinde değişen oranlarda görülmektedir (8-10).

Bilinen tüm tedavi yöntemlerinin etkin bir şekilde uygulanmasına rağmen, OSHK bazı olgularda agresif bir seyir gözlenmektedir. Bu durum bildirilen prognostik faktörlerin dışında başka etkenlerin hastalık gelişimi üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Güncel araştırmalar karsinogenezis ve ilgili

biyomarkırlar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Dolaşımdaki tümör DNA'ları (ctDNA) oral kavite kanserlerinde erken tanı ve prognoz açısından dikkat çeken çalışmalar vardır (11). Kayda değer miktarda çalışma siklooksijenaz/prostaglandin E2 (PGE2) enflasyon yolunun oral kavite tümörlerinde gelişim ve ilerlemesinde etili bulunduğunu göstermektedir (12). Bununla birlikte, hedef hücrelerde çok işlevli bir regülasyon görevi yapan ve sinyalizasyon yolağında malign hücrelerde immün sürveyansı sınırladığı gösterilen Transforming Growth Factor Beta (TGF-B) ile ilgili araştırmalar mevcuttur (13). Diğer bir çalışmada fosfoinozid 3-kinaz (PI3-kinaz) yolu düzensizliğinin cerrahi olarak tedavi edilen oral kavite kanserli olgularda hasta prognozunu kötü yönde etkilediği yönünde sonuçlara ulaşılmıştır (14,15).

Tüm bilimsel ve teknolojik gelişmelere rağmen, oral kavite tümörleri, hala tüm dünyada ciddi morbidite ve mortalite oranları ile seyretmektedir. Devam eden, genetik ve moleküler düzeydeki çalışmalardan elde edilecek sonuçlarla bu olgularda sağ kalım oranlarını arttırması ümit edilmektedir.

Kaynaklar

1. Murthy V, Agarwal J, Laskar S, Gupta T, Budrukkar A, Pai P, et al. Analysis of prognostic factors in 1180 patients

with oral cavity primary cancer treated with definitive or adjuvant radiotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2010;6(3):282–9.

2. De Paz D, Kao HK, Huang Y, Chang KP. Prognostic Stratification of Patients With Advanced Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2017;19(10):65

3. Forster G, Cooke TG, Cooke LD, Stanton PD, Bowie G, Stell PM. Tumour growth rates in squamous carcinoma of the head and neck measured by in vivo bromodeoxyuridine incorporation and flow cytometry. *Br J Cancer.* 1992;65(5):698-702.

4. C. Scully and J. Bagan, "Oral Squamous Cell Carcinoma Overview," *Oral Oncology.* 2009;45(4):301-8.

5. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):489–501.

6. Oliver AJ, Helfrick JF, Gard D. Primary oral squamous cell carcinoma: a review of 92 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 1996;54(8):949–954; discussion 55.

7. AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition. American Joint Committee On

- Cancer, Executive Office, 633 North Saint Clair Street Chicago IL 60611-3211 (2018).
8. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics.* 2004;97(4):423–31.
 9. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Archives of otolaryngology–head & neck surgery.* 1998;124(6):637–40.
 10. Garzino-Demo P, Dell'Acqua A, Dalmaso P, Fasolis M, La Terra Maggiore GM, Ramieri G, et al. Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery.* 2006;34(6):344–50.
 11. Swiecicki PL, Brennan JR, Mierzwa M, Spector ME, Brenner JC. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Detection and Surveillance: Advances of Liquid Biomarkers. *Laryngoscope.* 2018 Dec 20. doi: 10.1002/lary.27725. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30570748.
 12. Nasry WHS, Rodriguez-Lecompte JC, Martin CK. Role of COX-2/PGE2 Mediated Inflammation in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2018 Sep22;10(10). pii: E348. doi: 10.3390/cancers10100348. Review. PubMed PMID: 30248985; PubMed Central PMCID: PMC6211032.
 13. Pang X, Tang YL, Liang XH. Transforming growth factor- β signaling in head and neck squamous cell carcinoma: Insights into cellular responses. *Oncol Lett.* 2018 Oct;16(4):4799-4806.
 14. Ibrahim MY, Nunez MI, Harun N, Lee JJ, El-Naggar AK, Ferrarotto R, Wistuba I, Myers J, Glisson BS, William WN Jr. PI3-kinase pathway biomarkers in oral cancer and tumor immune cells. *Head Neck.* 2018 Dec 16. doi: 10.1002/hed.25350. [Epub ahead of print]
 15. Zhong L, Liu Y, Wang K, He Z, Gong Z, Zhao Z, Yang Y, Gao X, Li F, Wu H, Zhang S, Chen L. Biomarkers: paving stones on the road towards the personalized precision medicine for oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2018 Sep 21;18(1):911. doi: 10.1186/s12885-018-4806-7.

