

Larinks Skuamöz Hücreli Karsinomlarında Diferansiyasyon, Lokalizasyon, Nekroz Varlığı, p53 Pozitivitesi ile Lenf Düğümü Metastazı İlişkisi

Dr. Fehmi Aksoy¹, Dr. Gülüşan Ergül¹, Dr. Selda Seçkin¹, Dr. Şükran Sarıkaya¹

ÖZET

Birçok araştırmacı larinks kanserlerinde lenf nodu metastazının en önemli prognostik faktör olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmada, boyun diseksiyonu uygulanan 35 larinks skuamöz hücreli karsinoma (SCC) olgusu diferansiyasyon derecesi, lokalizasyon, nekroz varlığı, p53 pozitivitesi ile metastaz açısından incelenerek; metastaz varlığının p53 pozitivitesi ve diğer parametreler ile ilişkisi değerlendirildi.

Nekroz varlığı, diferansiyasyon derecesi ve tümör lokalizasyonu lenf düğümü metastazı ile ilişkili bulunurken; p53 pozitivitesi ile lenf düğümü metastazı arasında ilişki saptanamadı.

Anahtar Kelimeler: Larinks, skuamöz hücreli karsinoma, lenf nodu metastazı, p53, prognoz.

GİRİŞ

Larinks kanserinin tüm malign tümörler içerisinde görülme oranı erkeklerde %2.2 kadınlarda %0.4'tür⁽¹⁾. Larinks kanserinin davranış potansiyelini ve dolayısıyla prognozunu belirlemede yardımcı olan parametreler üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda sonuçlar çelişkili olmakla beraber, lenf nodu metastazının larink kanserinde prognozu belirlemede en önemli parametre olduğu kabul edilmektedir^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Ayrıca tutulan lenf nodunun sayısı, büyüklüğü ve lokalizasyonu da prognoz ile korelasyon göstermektedir^(1, 3, 6, 7).

Olguların %24-49'unda tanı konulduğu anda servikal lenf nodu metastazı saptanmaktadır⁽²⁾. Ancak fizik muayene ve radyolojik inceleme ile lenf nodu saptanamayan, klinikte No olduğu düşünülen olgularda %16-28 oranında okkült servikal lenf nodu metastazı söz konusudur⁽²⁾. Bu çalışma, böyle olgularda, lenf nodu metastazı olup olmadığı konusunda öngörüle bulunabilmek amacıyla; lokalizasyon, diferansiyasyon

THE CORRELATION OF LYMPH NODE METASTASIS AND LOCALIZATION NECROSIS P53 REACTIVITY IN LARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Many authors have shown that lymph node metastasis is the most important prognostic factor in cancer of the larynx.

In this study 35 laryngeal squamous cell carcinoma cases, that had undergone elective cervical lymphadenectomy, were investigated, in terms of differentiation, localization, necrosis, p53 positivity and metastases, with evaluation of the relationship between the presence of metastases and p53 positivity and also with other parameters.

Regarding the lymph node metastases, where as the presence of necrosis, degree of differentiation and tumor localisation were found in close relation, no relation with p53 positivity could be brought out.

Key Words: Larynx, squamous cell carcinoma, lymph node metastasis, p53, prognosis.

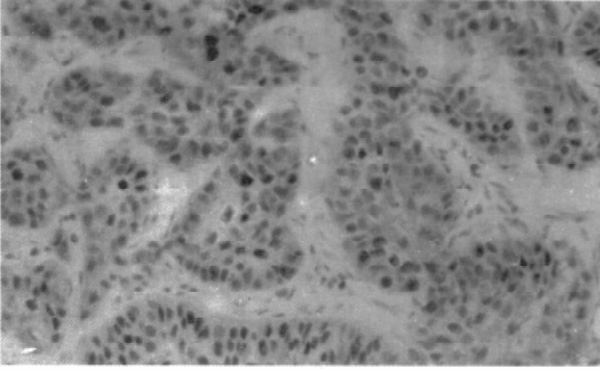
derecesi, nekroz varlığı ve p53 pozitivitesinin lenf nodu metastazını belirlemedeki önemini araştırmak üzere planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Boyun diseksiyonu uygulanan 35 larinks SCC olgusu çalışmaya alınarak, olguların rutin takipten sonra HE ile boyanan preparatları, nekroz varlığı ve diferansiyasyon derecesi açısından yeniden gözden geçirildi; ayrıca klinik parametrelerden tümör lokalizasyonu değerlendirildi.

Tümör dokusuna ait parafin bloklardan elde edilen kesitlerde p53 protein DO7'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikor ile (Novocastra) Strept-Avidin Biotin tekniği kullanılarak

¹ Ankara Numune Hastanesi Patoloji Bölümü



Resim 1 : Larinkste skuamöz hücreli karsinomda tümör hücrelerinde nükleer p53 pozitivitesi (x 100).

immünohistokimyasal boyama uygulandı ve p53 ekspresyonunu varlığı incelendi.

SONUÇLAR

İncelemeye alınan 35 olgunun hepsi erkekti ve yaşları 41-75 (ortalama 58) arasında değişmekteydi.

35 olgunun 19'u (%54) supraglottik, 15'i (%43) glottik, 1'i (%3) subglottik yerleşimli olup, lenf nodu metastazı saptanan 7 olgunun 6'sı supraglottik, 1'i glottik yerleşim göstermekteydi.

Olguların 18'i (%51) iyi diferansiye, 14'ü (%40) orta derecede diferansiye ve 3'ü (%9) az diferansiye olarak değerlendirildi. 18 iyi diferansiye tümörün 1'inde (%6), 14 orta derecede diferansiye tümöründe 4'ünde (%28), 3 az diferansiye tümörün 2'inde (%66) servikal lenf nodu metastazı saptandı.

35 olgunun 22'sinde (%62) nekroz izlendi ve nekroz izlenen 7 olguda lenf nodu metastazı belirlendi.

p53 pozitivitesi 5 olguda saptandı ve bu olguların hiçbirinde lenf nodu metastazı olmadığı gözlemlendi (Resim 1).

TARTIŞMA

Larinks kanserli hastalarda lenf nodu metastazı klinik gidiş belirlemede önemli bir faktördür. Palpabl lenf nodu varlığında 5 yıllık survi oranı önemli derecede azalmaktadır (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Supraglottik, transglottik ve subglottik yerleşim gösteren larinks kanserlerinde, lenf nodu metastazının saf glottik tümörlere göre çok yüksek olduğu bildirilmektedir (1, 2, 3, 4, 8). Çalışmamızda da supraglottik olgularda lenf nodu metastazı daha fazla gözlemlendi. Supraglottik tümörler biyolojik olarak daha agresiv ve kötü prognoza sahip olarak tanımlanmakta (1, 2, 3, 4, 5, 8, 9) ve bu da o bölgenin lenfatiklerin yoğun olmasına bağlanmaktadır (1, 5). Supraglottik tümörlerde lenf nodu metastazının fazla olmasında aynı zamanda bu bölgedeki tümörlerin az diferansiye natürü de rol oynamaktadır (1).

Çalışmaların çoğunda az diferansiye tümörlerde servikal lenf

nodu metastazı daha fazla bulunmuştur (2, 8). Eiband ve arkadaşları diferansiyasyon derecesi ile prognoz arasında anlamlı ilişki bulamamışlar ve bunu da tümör diferansiyasyon derecesinin göreceli olması ile açıklamışlardır (4). Bizim çalışmamızda 3 az diferansiye tümörün 2'sinde (%66) metastaz saptanırken 18 iyi diferansiye tümörün 1'inde (%6) metastaz gözlemlendi. İyi diferansiye tümörler düşük proliferatif aktivite gösterip ender metastaz yaparken, az diferansiye tümörler yüksek proliferatif aktivite gösterdiklerinden bölgesel lenf nodu metastazı insidansı yüksekti ve kötü prognoza sahiptirler (10).

Lenf düğümü metastazı gösteren 7 olgumuzda, tümör dokusu nekroz alanları içermekteydi; ancak nekrozun yaygınlığı ile lenf nodu metastazı arasında ilişki gözlemlenmedi. Lenf nodu metastazı izlenen tümörler daha hızlı büyüyen agresiv tümörler olması nedeniyle nekroz içermeleri beklenebilir. Ayrıca tümörlerde vasküler stromanın uyarılmasında önemli bir rolü olduğu düşünülen Vasküler Permeablite Faktör (VPF) mRNA ekspresyonunun bazı meme ve beyin tümörlerinde özellikle nekroz çevresinde yoğunlaştığı izlenmiştir; aynı zamanda hipoksinin hücre kültüründe VPF mRNA ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir (11). Tümör metastazında rolü olduğu düşünülen VPF'nin özellikle iskemik nekroz çevresinde ekspresyonunu artış göstermesi nekroz izlenen olgularda sık metastaz gözlenmesi ile ilişkili olabilir. Ancak bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

p53 geni 17. kromozomun kısa kolunda (17p13) yer almaktadır ve hücre proliferasyonunun kontrolünde rol oynayan, 53 kd ağırlığında bir nükleer fosfoprotein kodlamaktadır. Yarı ömrü çok kısa olan (T_{1/2}: 20 dakika) wild tip (normal) p53 proteini son derece labil olup yıkıma uğradığından immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilemez. Oysa p53 genide mutasyon meydana geldiğinde sentezlenen mutant p53 proteinin stabilitesi artar ve yarı ömrü çok uzar (T_{1/2}: 3-6 saat). Sonuçta transforme hücrelerde çoğu nükleusta olmak üzere, hem nükleusta hem de sitoplazmada p53 protein birikimi olur ve bu birikim immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilebilir (12). Bazı tümörlerde p53 pozitivitesi prognoz ile korele iken; larinks SSCC'da p53 pozitivitesi ile lenf nodu metastazı ve diğer klinikopatolojik parametreler arasında korelasyon bulunamamıştır (2, 13, 14, 15, 16). Çalışmamızda da lenf nodu metastazı saptanan olguların hiçbirinde p53 pozitivitesi gözlemlenmedi. Ayrıca p53 pozitivitesi ile diferansiyasyon derecesi ve nekroz varlığı arasında da ilişki saptanmadı.

35 olgunun retrospektif analizinde servikal lenf nodu metastazının lokalizasyon diferansiyasyon derecesi, nekroz varlığı ile ilişkili olduğu izlendi.

Sonuç olarak supraglottik yerleşim gösteren, nekroz bulunduran, az diferansiye larinks kanserlerinde lenf nodu metastaz riskini fazla olduğunu söyleyebiliriz. Bu nedenle böyle olgularda lenf nodlarının özellikle okkült metastaz açısından daha dikkatle incelenmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Yücel N. Larinks kanserlerinde klinik ve morfolojik özelliklerin prognoza etkileri (Uzmanlık tezi). Ankara; Ankara Numune Hastanesi, 1993.
2. Resnick MJM, Uhlman D, Niehans GA, Gapany M. Cervical lymph node status and survival in laryngeal carcinoma: Prognostic factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104:685-694.
3. Moe K, Wolf GT, Fisher SG, Ki Kong W. Regional metastases in patients with advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122:644-648.
4. Eiband JD, Elias EG, Suter CM, Gray WC, Didolkar MS. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the larynx. *Am J Surg* 1989; 158:314-317.
5. Pradier R, Gonzalez A, Matos E, et al. Prognostic factors in laryngeal carcinoma: Experience in 296 male patient. *Cancer* 1993; 71(8):2472-2476.
6. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancer R, Lusinchi A, Bosq J, Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg* 1994; 168:494-498.
7. Kleinsasser O. Revision of classification of laryngeal cancer, is it long overdue? (Proposals for an improved TN-Classificatin). *J. Laryngol Otol* 1992; 106:197-204.
8. Truelson JM, Fisher SG, Beals TE, McClatchey KD, Wolf GT. DNA content and histologic growth pattern correlate with prognosis in patients with advanced squamous cell carcinoma of the larynx. *Cancer* 1992; 70(1):56-62.
9. Wiernik G, Millard PR, Haybittle JL. The predictive value of histological classification into degrees of differentiation of squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx compared with the survival of patients. *Histopathology* 1991; 19:411-417.
10. Elö J. Relationship between "Dynamic Histology" and metastases of laryngeal tumors. *Acta Otolaryngol* 1992; 112:383-386.
11. Brown LF, Berse B, Jackman RW, et al. Expression of vascular permeability factor (Vascular endothelial Growth Factor) and its receptors in breast cancer. *Hum Pathol* 1995; 26:86-91.
12. Levine AJ. The p53 tumor-suppressor gene. *New Engl J Med* 1992; 326:1350-1352.
13. Dolcetti R, Doglioni C, Maestro R, et al. p53 over-expression is an early event in the development of human squamous cell carcinoma of the larynx: Genetic and prognostic implications. *Int J Cancer* 1992; 52:178-172.
14. Anwar K, Nakakuli K, Imai H, Nakiki H, Inuzuka M. Over-expression of p53 protein in human laryngeal carcinoma. *Int J Cancer* 1993; 53:952-956.
15. Fouret P, Dabit D, Sibony M, et al. Expression of p53 protein related to the presence of human papillomavirus infection in precancer lesions of the larynx. *Am J Pathol* 1995; 146(3):599-604.
16. Gorgoulis V, Rassidakis G, Karameris A, Giatromanolaki A, Barbatis C, Kittas C. Expression of p53 protein in laryngeal squamous cell carcinoma and dysplasia: possible correlation with human papillomavirus infection and clinicopathological findings. *Virchow Archiv* 1994; 425:481-489.