



KLİNİK ÇALIŞMA

PAROTİS BEZİNİN MUKOEPİDERMOİD KARSİNOMLARINDA TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ PROGNOSTİK ÖNEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mitat ARICIGİL¹, Dr. Pembe OLTULU², Dr. Yasemin GÖNÜL³, Dr. Fuat AYDEMİR¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz, Konya, Türkiye ²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Patoloji, Konya, Türkiye ³Beyhekim Hastanesi, Kulak Burun Boğaz, Konya, Türkiye

ÖZET

Amaç: Biz çalışmamızda parotis mukoepidermoid kanserlerinde tümör tomurcuklanmasını ve onun diğer prognostik faktörlerle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Parotis bezi mukoepidermoid karsinomu teşhisiyle 2006 ile 2016 yılları arasında tedavi edilen toplam 20 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların dosyaları incelendi. Hastaların patolojik doku kesitleri arşivden bulunarak tümör tomurcuklanması açısından değerlendirildi.

Bulgular: Tümör tomurcuklanması istatistiksel olarak yaş, cinsiyet, perinöral invazyon, ekstrakapsüler yayılım, patolojik lenf bezi ve patolojik tümör evresi ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$). Tümör tomurcuklanması istatistiksel olarak tümör derecesi ve lenfovasküler invazyon ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki vardı ($p<0.05$). Fakat tümör tomurcuklanmasının bu prognostik faktörler üzerine bağımsız bir risk faktörü olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Sonuçlar: Tümör tomurcuklanmasının sayısı beşten fazla olan parotis mukoepidermoid kanserli olgularda lenfovasküler invazyon ve yüksek tümör derecesi görülebilir. Bu durumda mukoepidermoid kanserli olgularda prognozu olumsuz etkileyebilir.

Anahtar Sözcükler: Parotis, mukoepidermoid karsinom, tümör tomurcuklanması

THE EVALUATION OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF TUMOR BUDDING IN PAROTID MUCOEPIDERMOID CARCINOMA

SUMMARY

Objective: In our study we aimed at researching on tumor budding and its effect on the other pathologic factors in parotid gland mucoepidermoid cancers.

Methods: We included in the study a total of 20 patients diagnosed with parotid gland mucoepidermoid carcinoma from 2006 to 2016. The files of the patients included into the study were examined. The patients' pathologic tissue cross-sections were retrieved from the archives and evaluated for tumor budding.

Results: There was no statistically significant relationship between tumor budding and age, sex, perineural invasion, extracapsular extension, pathologic lymph node, and pathologic tumor stage ($p>0.05$). Whereas there was a statistically significant relationship between tumor budding and tumor grade and lymphovascular invasion ($p<0.05$). However tumor budding was found not to be an independent risk factor on these prognostic factors. ($p>0.05$).

Conclusion: Lymphovascular invasion and high tumor grade may be seen in cases of mucoepidermoid carcinoma with more than five tumor buddings. In such cases the prognosis of mucoepidermoid cancer may be affected negatively.

Keywords: Parotid, mucoepidermoid carcinoma, tumor budding

GİRİŞ

Tümör tomurcuklanması (TT) son üç dekattır bazı kanserler için ters prognostik faktör olarak bilinmektedir. TT histopatolojik bir bulgudur ve izole tek hücre ya da 5 hücreye kadar olan küçük tümör hücre kümelerinin mevcudiyeti ile karakterizedir¹⁻⁴.

İletişim kurulacak yazar: Dr. Mitat Arıcıgil, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz, Konya, Türkiye, E-mail: maricigil79@gmail.com

Gönderilme tarihi: 24 Nisan 2017, revizyonun gönderildiği tarih: 27 Temmuz 2017, yayın için kabul edilme tarihi: 27 Temmuz 2017

Tümör tomurcuklanması açısından kolorektal kanserler yoğun bir şekilde incelenmiştir. Histopatolojik bir bulgu olan TT kolon kanserlerinde lenf nodu metastazı, lokal rekürrens ve zayıf prognozla ilişkili bulunmuştur⁵⁻⁹. Tümör tomurcuklanmasına olan bu ilgi son zamanlarda artmış ve baş boyun bölgesi tümörleri içinde araştırılmaya başlanmıştır.

Gingiva-Bukkal kompleks, dil, larenks ve özofagus yassı hücreli kanserleri TT açısından incelenmiş ve bu kanserler için prognostik bir faktör oldukları iddia edilmiştir^{1,4,10}. Bu çalışmaların dışında kalan baş boyun bölgesinde görülen kanserlerden biri de tükürük bezi kanserleridir. Tükürük bezi kanserleri



için prognozu etkileyebilecek bir takım patolojik faktörler ortaya konmuştur. Perinöral invazyon, anjiolenfatik invazyon, ekstra kapsüler yayılım, tümör grade, lenf nodu tutulumu, klinik ve patolojik evre, lokorejyonel rekürrens ve uzak metastaz bunlardan bazılarıdır.¹¹⁻¹³

Parotis mukoepidermoid kanserlerinde TT'yi değerlendiren ve prognostik faktörlerle olan ilişkisini araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Biz çalışmamızda parotis mukoepidermoid kanserlerinde TT'nin yukarıdaki prognostik faktörlerle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

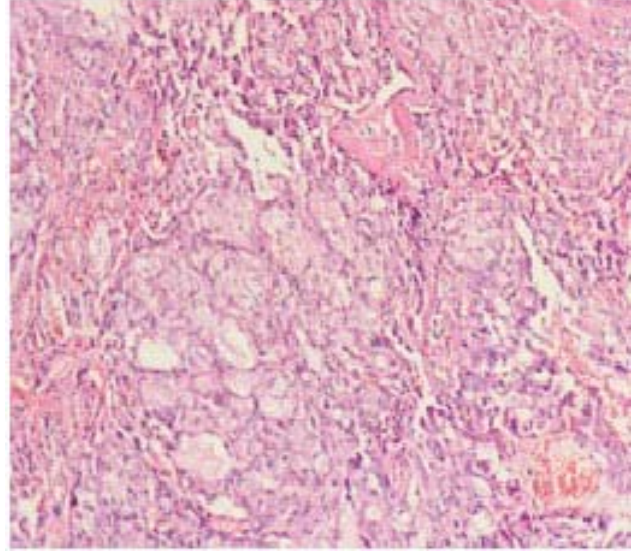
Kliniğimizde 2006 ile 2016 yılları arasında parotis bezi mukoepidermoid karsinomu teşhisiyle tedavi edilen toplam 20 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya başlamadan önce yerel etik kurulundan onay alındı. Hastaların sekizi (%40) kadın, on ikisi (60%) erkek idi ve ortalama yaşları 65.86 ± 15.14 yıl (26-81) idi. Parotis bezinin diğer histolojik tip kanserleri veya başka herhangi bir bölgede kanseri olanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların dosyaları incelendi. Preoperatif ve postoperatif muayene ve operasyon notları, manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrason görüntülemeleri, ayrıntılı patoloji raporları ortaya kondu. Hastaların Amerikan Kanser Komitesi sınıflamasına göre klinik evreleri, patolojik evreleri, patolojik lenf bezi tutulumları, histopatolojik dereceleri, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, ekstrakapsüler yayılımları, lokorejyonel rekürrensleri ve uzak metastazları değerlendirildi. Hastalara total ya da yüzeyel parotidektomi ve olgulara göre hastaların bazılarında fonksiyonel boyun diseksiyonu uygulandı. Pozitif cerrahi sınırı olanlara, yüksek dereceli tümörü olanlara, perinöral invazyonu olanlara, lokal veya yaygın lenf nodu tutulumu olanlara adjuvan radyoterapi uygulandı. Hastaların patolojik doku kesitleri arşivden bulunarak TT açısından değerlendirildi.

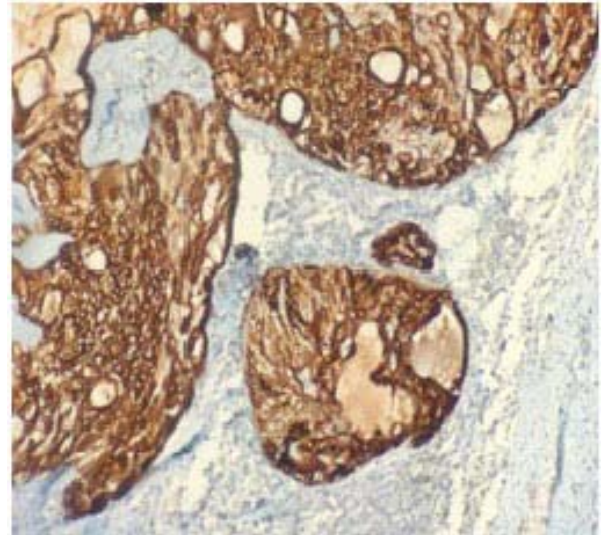
Tümör Tomurcuklanması'nın Değerlendirilmesi

Tümör tomurcuklanmasının değerlendirilmesinde Hematoksilen-Eosin (H&E) ile boyanmış preparatların yanı sıra, tüm epitelyal hücrelerde pozitif reaksiyon veren PanCK immunhistokimyasal boyama da kullanılarak TT açısından daha güvenilir bir değerlendirme sağlandı. PanCK için sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi. Olympus BX41 marka mikroskop ile X400 büyültmede immünhistokimyasal PanCK boyalı preparatlarda en az üç alanda olmak şartıyla tümör

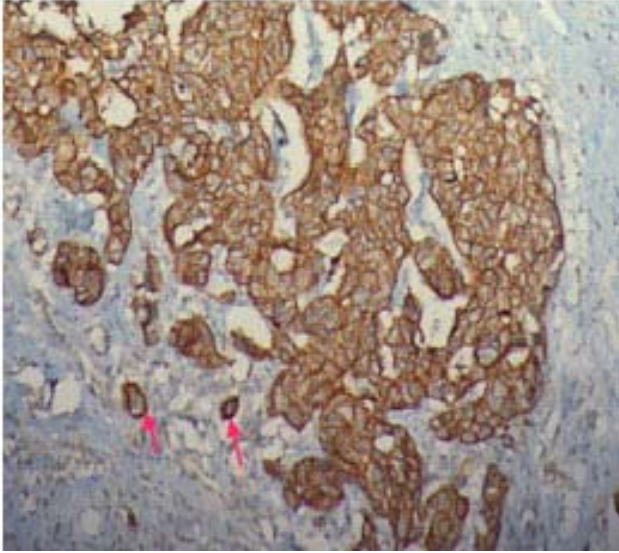
içerisindeki büyük tümöral adaların hemen bitişiğindeki 1-5 arası tümöral hücre içeren atipik epitelyal gruplar tümör tomurcuğu olarak değerlendirildi. Bu değerlendirme için Wang ve ark.¹⁴ tarafından tanımlanan derecelendirme kullanıldı. Buna göre beşten az TT görülmesi düşük riskli grup, beşten fazla TT görülmesi yüksek riskli grup olarak adlandırıldı (Resim 1-4).



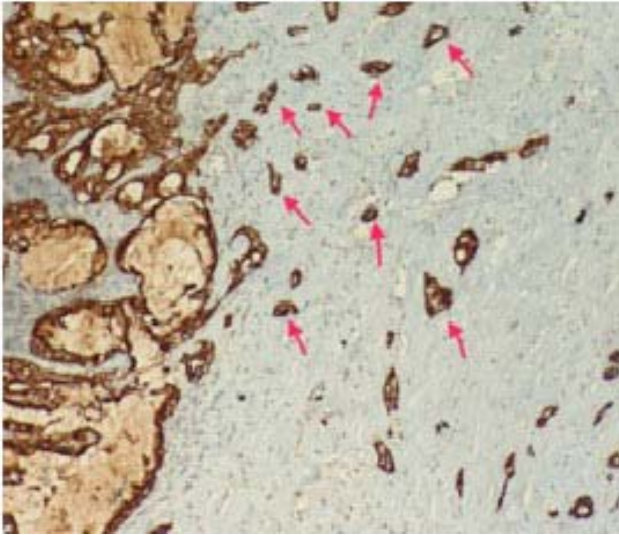
Resim 1: Hematoksilen+Eosin boyama, genel görünüm.



Resim 2: Tümör tomurcuklanması yok, düşük riskli grup.



Resim 3: Beşten az tümör tomurcuklanmasının görülmesi düşük riskli grup olarak ifade edilmektedir. Pembe oklar tümör tomurcuklarını göstermektedir.



Resim 4: Beşten fazla tümör tomurcuklanmasının görülmesi yüksek riskli grup olarak ifade edilmektedir. Pembe oklar tümör tomurcuklarını göstermektedir.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiksel sürekli verilerin analizinde Man Whitney U testi, kategorik veri analizinde ise Fisher's Exact test kullanıldı. TT ile bağımsız değişkenler (prognostik faktörler) arasındaki ilişkiyi araştırmada multivariyate analizi olarak bilinen Forward LR logistik regresyon analizi yapıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Mukoepidermoid karsinom tanısı alan 20 hastanın sadece 2 tanesinin patolojik doku kesitlerinde TT'ye rastlanmadı. Diğer 18 tanesinde TT kümeleri görüldü. Tümör tomurcuklanması istatistiksel olarak yaş, cinsiyet, perinöral invazyon, ektrakapsüler yayılım, patolojik lenf bezi ve patolojik tümör evresi ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0,05$). TT istatistiksel olarak tümör derecesi ve lenfovasküler invazyon ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki vardı. Sırayla p değerleri 0.041 ve 0.001 idi (Tablo 1-2). Yani başka bir deyişle yüksek dereceli veya lenfovasküler invazyonu olan tümörlerde TT kümelerinin sayısı daha fazlaydı. Birebirde TT ile anlamlı ilişkisi bulunan bu prognostik faktörlere (lenfovasküler invazyon, tümör grade) multivariyate analizi yapıldı ve TT'nin bu prognostik faktörleri etkileyen bağımsız bir risk faktörü olmadığı görüldü ($p > 0,05$).



Tablo 1: Tümör Tomurcuklanması ile tümör derecesi arasındaki ilişki gösterilmiştir. Tümör derecesi arttıkça tümör tomurcuğu kümelerinin sayısı artmaktadır.

Tümör Tomurcuklanması	Tümör derecesi		N	P
	Yüksek derece (n=14)	Düşük derece (n=6)		
Düşük Riskli Grup	1 (%7.6)	4 (%66.6)	5 (%25)	0.041
Yüksek Riskli Grup	13 (%92.4)	2 (%33.3)	15 (%75)	

Tablo 2: Tümör Tomurcuklanması ile lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki gösterilmiştir. Lenfovasküler invazyonu olanlarda tümör tomurcuğu kümelerinin sayısı artmaktadır.

Tümör Tomurcuklanması	Lenfovasküler invazyon		N	P
	Var (n=16)	Yok (n=4)		
Düşük Riskli Grup	3 (%23.07)	1 (%33.3)	4 (%20)	0.001
Yüksek Riskli Grup	13 (%76.93)	3 (%66.7)	16 (%80)	

TARTIŞMA

Parotis malign tümörleri nadir görülmeleri ve heterojen bir durum olmaları sebebiyle hekimler açısından tedavisi zor bir hastalıktır. Gerek cerrahi, gerekse cerrahi sonrası radyoterapi planlanırken birçok faktörün göz önünde bulundurulması gerekir. Histolojik tipinden evresine, patolojik invazyon özelliklerinden histolojik derecesine kadar birçok etken tedavi sürecini ve prognozu etkileyebilmektedir^{15,16}.

Birçok çalışmada mukoepidermoid karsinom, adenoid kistik karsinom ve adenokarsinom en yaygın histolojik tipler olduğu belirtilmiştir¹⁷⁻²⁰. Genel anlamda parotis kanserlerinde prognozu etkileyen patolojik faktörler, histolojik alt tip ayırt edilmeksizin literatürde beraber değerlendirilmiştir. Wahlberg ve ark.²¹ İsveç'te tedavi edilen 2465 malign tükürük bezi vakasını incelemişler, tümörün orjini, alt tipi, derecesi ve patolojik evresine ek olarak yaş ve cinsiyetinde önemli prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Yine başka çalışmalarda bölgesel lenf nodu tutulumu, pozitif cerrahi marjin, perinöral invazyon, anjiolenfatik invazyon ve fasial sinir tutulumu kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir^{22,23}.

Tümör tomurcuklanması, çeşitli tümörler için prognostik faktör olduğu ya da prognostik faktörleri etkileyen bir parametre olduğu bildirilmiştir. Satoh ve ark.³ yaptıkları çalışmada kolorektal kanserlerde TT skorunun yüksek olması, klinikopatolojik özellikleri etkileyerek tümörün daha saldırgan bir seyir izlemesine neden olduğunu belirtmişlerdir. Yine başka bir çalışmada erken evre dil kanserlerinde TT'nin prognostik bir gösterge olduğunu iddia etmişlerdir¹. Larenks kanserlerinde ve gingivabukkal alan kanserlerinde de TT'nin prognozla doğrudan ya da dolaylı yoldan ilişkisi saptanmıştır^{4,10}. Bizim çalışmamızda TT'nin direk prognostik değeri araştırılmamış fakat literatürde tükürük bezi karsinomları için belirtilen prognostik faktörlerle ilişkisi araştırılmıştır. TT ile yaş, cinsiyet, perinöral invazyon, eksrakapsüler yayılım, patolojik lenf bezi tutulumu ve patolojik tümör evresi istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır, fakat lenfovasküler invazyonu olan veya tümör derecesi yüksek olan mukoepidermoid kanserlerde TT kümelerinin sayısı anlamlı oranda fazla bulunmuştur. Bu bulgular bize TT'nin bazı prognostik faktörlerle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan yapılan multivariyate analizinde, TT'nin bahsedilen prognostik faktörleri etkileyen bağımsız bir risk faktörü olmadığı ortaya konmuştur. Çalışmamızın bu kısmı literatürle



çalışmaktadır ve bu çelişki vaka sayımızın azlığından ortaya çıkmış olabilir. Çalışmamızın diğer eksik tarafı ise değerlendirdiğimiz tükürük bezi kanserlerinin prognostik faktörleri direk literatür bilgisidir. Kendi çalışmamıza özel prognostik faktörler araştırılmamıştır. Literatürden alınan bu prognostik faktörlerle TT arasındaki ilişki araştırılmıştır.

SONUÇ

Tümör tomurcuklanması ile lenfovasküler invazyon ve tümör derecesi arasında anlamlı bir ilişki vardır. TT açısından yüksek riskli grupta yukarıdaki prognostik faktörlerin görülme ihtimali daha fazla olabilir fakat TT' nin bu prognostik faktörler üzerine bağımsız bir risk faktörü olmadığı görülmüştür. Bu konu ile ilgili olarak daha fazla vakanın olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Almangush A, Coletta RD, Bello IO, Bitu C, Keski-Säntti H, Mäkinen LK, Kaupila JH, Pukkila M, Hagström J, Laranne J, Tammola S, Soini Y, Kosma VM, Koivunen P, Kowalski LP, Nieminen P, Grénman R, Leivo I, Salo T. A simple novel prognostic model for early stage oral tongue cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Feb;44(2):143-50.
2. Angadi PV, Patil PV, Hallikeri K, Mallapur MD, Hallikerimath S, Kale AD. Tumor budding is an independent prognostic factor for prediction of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Int J Surg Pathol*. 2015 Apr;23(2):102-10.
3. Satoh K, Nimura S, Aoki M, Hamasaki M, Koga K, Iwasaki H, Yamashita Y, Kataoka H, Nabeshima K. Tumor budding in colorectal carcinoma assessed by cytokeratin immunostaining and budding areas: possible involvement of c-Met. *Cancer Sci*. 2014 Nov;105(11):1487-95.
4. Sarioglu S, Acara C, Akman FC, Dag N, Ecevit C, Ikiz AO, Cetinayak OH, Ada E; for Dokuz Eylül Head and Neck Tumour Group (DEHNTG). Tumor budding as a prognostic marker in laryngeal carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2010 Feb 15;206(2):88-92.
5. Choi HJ, Park KJ, Shin JS, Roh MS, Kwon HC, Lee HS. Tumor budding as a prognostic marker in stage-III rectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis*. 2007 Aug;22(8):863-8.
6. Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1993 Jul;36(7):627-35.
7. Kanazawa H, Mitomi H, Nishiyama Y, Kishimoto I, Fukui N, Nakamura T, Watanabe M. Tumour budding at invasive margins and outcome in colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2008 Jan;10(1):41-7.
8. Sohn DK, Chang HJ, Park JW, Choi DH, Han KS, Hong CW, Jung KH, Kim DY, Lim SB, Choi HS, Jeong SY. Histopathological risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma of pedunculated or semipedunculated type. *J Clin Pathol*. 2007 Aug;60(8):912-5.
9. Masaki T, Matsuoka H, Sugiyama M, Abe N, Sakamoto A, Atomi Y. Actual number of tumor budding as a new tool for the individualization of treatment of T1 colorectal carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jul;21(7):1115-21.
10. Manjula BV, Augustine S, Selvam S, Mohan AM. Prognostic and predictive factors in gingivo buccal complex squamous cell carcinoma: role of tumor budding and pattern of invasion. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Mar;67(Suppl 1):98-104.
11. Erovic BM, Shah MD, Bruch G, Johnston M, Kim J, O'Sullivan B, Perez-Ordóñez B, Weinreb I, Atenafu EG, de Almeida JR, Gullane PJ, Brown D, Gilbert RW, Irish JC, Goldstein DP. Outcome analysis of 215 patients with parotid gland tumors: a retrospective cohort analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Oct 29;44:43.
12. Kandaz M, Soydemir G, Bahat Z, Canyilmaz E, Yoney A. Prognostic Factors and Clinical Outcome in Parotid Gland Tumors: a Single Institution Experience from the Eastern Black Sea Region of Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(3):1169-74.
13. Chang JW, Hong HJ, Ban MJ, Shin YS, Kim WS, Koh YW, Choi EC. Prognostic Factors and Treatment Outcomes of Parotid Gland Cancer: A 10-Year Single-Center Experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Dec;153(6):981-9.
14. Wang C, Huang H, Huang Z, Wang A, Chen X, Huang L, Zhou X, Liu X. Tumor budding correlates with poor prognosis and epithelial-mesenchymal transition in tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2011 Aug;40(7):545-51.
15. Suen JY, Johns ME. Chemotherapy for salivary gland cancer. *Laryngoscope*. 1982 Mar;92(3):235-9.
16. Voordeckers M, Farrag A, Everaert H, Tournel K, Storme G, Verellen D, De Ridder M. Parotid gland sparing with helical tomotherapy in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Oct 1;84(2):443-8.
17. Nascimento AG, Amaral LP, Prado LA, Kligerman J, Silveira TR. Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: a clinicopathologic study of 46 cases. *Head Neck Surg*. 1986 Jul-Aug;8(6):409-17.
18. Feinstein TM, Lai SY, Lenzner D, Gooding W, Ferris RL, Grandis JR, Myers EN, Johnson JT, Heron DE, Argiris A. Prognostic factors in patients with high-risk locally advanced salivary gland cancers treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Head Neck*. 2011 Mar;33(3):318-23.
19. Al-Mamgani A, van Rooij P, Verduijn GM, Meeuwis CA, Levendag PC. Long-term outcomes and quality of life of 186 patients with primary parotid carcinoma treated with surgery and radiotherapy at the Daniel den Hoed Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1;84(1):189-95.
20. Mercante G, Marchese C, Giannarelli D, Pellini R, Cristalli G, Mancioeco V, Ruscito P, Pichi B, Marchesi P, Spriano G. Oncological outcome and prognostic factors in malignant parotid tumors. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014 Jan;42(1):59-65.
21. Wahlberg P, Anderson H, Björklund A, Möller T, Perfekt R. Carcinoma of the parotid and submandibular glands--a study of survival in 2465 patients. *Oral Oncol*. 2002 Oct;38(7):706-13.



22. Cederblad L, Johansson S, Enblad G, Engström M, Blomquist E. Cancer of the parotid gland; long-term follow-up. A single centre experience on recurrence and survival. *ActaOncol.* 2009;48(4):549-55.
23. Poorten VV, Hart A, Vauterin T, Jeunen G, Schoenaers J, Hamoir M, Balm A, Stennert E, Guntinas-Lichius O, Delaere P. Prognostic index for patients with parotid carcinoma: international external validation in a Belgian-German database. *Cancer.* 2009 Feb 1;115(3):540-50.