

## مقاله پژوهشی

### درگیری لنف نودهای گردنی در سرطانهای حنجره بر اساس هیستوپاتولوژی

هیبت الله برقی: گروه گوش و حلق و بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
جلال مهدیزاده: گروه گوش و حلق و بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
سید جواد سید توتونچی: گروه گوش و حلق و بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: javadtotonchi@yahoo.com

لیلا آنر می: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
نگیسا سید توتونچی: دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۱/۶/۳۱ پذیرش: ۹۱/۹/۷

#### چکیده

**زمینه و اهداف:** کانسر حنجره یکی از شایعترین کانسره‌های سر و گردن می باشد. متاستاز کانسر حنجره به غدد لنفاوی گردن یک نگرانی و مشکل عمده در درمان این بیماری برای جراح و مشکل اختلال عملکردی عناصر گردن و زیبایی برای بیمار می باشد. هدف از این مطالعه بررسی میزان متاستاز کارسینوم سنگفرشی حنجره به غدد لنفاوی گردن بر اساس تمایز هیستوپاتولوژیک تومور می باشد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه بصورت توصیفی - تحلیلی بر روی ۲۰۰ بیمار مبتلا به کانسر حنجره انجام گرفت و میزان درگیری غدد لنفاوی گردن با تمایز سلولی تومور مقایسه شد و داده ها با استفاده از آزمون کای اسکور و بوسیله نرم افزار SPSS.15 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** از ۲۰۰ بیمار در این مطالعه ۱۹۷ بیمار مرد با میانگین سنی  $65/53 \pm 7/19$  سال بودند. ۷۸ بیمار متاستاز گردنی داشتند. متاستاز گردنی در ۲ بیمار با SCC درجا وجود نداشت، ۱۱۷ بیمار با SCC بخوبی تمایز یافته دارای ۱۰/۳٪ متاستاز گردنی، ۵۵ بیمار با SCC با تمایز متوسط دارای ۷۴/۵٪ متاستاز گردنی، ۱۹ بیمار با SCC تمایز کم دارای ۱۰۰٪ متاستاز گردنی، ۶ بیمار با SCC بدون تمایز دارای ۱۰۰٪ متاستاز گردنی و یک بیمار با تومور ورکوز کارسینوما بدون متاستاز گردنی بودند.

**نتیجه‌گیری:** متاستاز به غدد لنفاوی گردن در بیماران مبتلا به کانسر حنجره از شیوع بالایی برخوردار است، بطوریکه در مطالعه ما ۳۸/۵٪ از بیماران درگیری متاستاتیک غدد لنفاوی گردن را داشتند که میزان آن با اندازه، محل و تمایز سلولی ارتباط معنی داری دارد.

**کلید واژه‌ها:** سرطان حنجره - متاستاز لنف نود گردنی - هیستوپاتولوژی

#### مقدمه

آگاهی از میزان متاستازهای گردنی با توجه به محل، اندازه تومور و نیز هیستوپاتولوژی تومور در تصمیم‌گیری برای نحوه درمان کانسره‌های حنجره ای که از نظر بالینی فاقد لنف نود می باشند را راحت تر می کند، زیرا هنوز در نحوه درمان کانسره‌های حنجره با NO (عدم وجود لنف نود) اختلاف نظر وجود دارد (۳).

یکی از کارهای عمده در جراحی کانسر حنجره مشخص کردن متاستازهای مخفی و در واقع تعیین کردن بیمارانی است که احتمال عود گردنی بالاتری دارند. قبلا دایسکشن گردنی الکتیو جهت

تومورهای بدخیم حنجره علاوه بر اینکه اختلال در ایجاد صوت می نمایند در صورت تشخیص دیررس و متاستاز به غدد لنفاوی گردن باعث افزایش مشکلات درمانی و کنترل بیماری و زیبایی گردن و ضررهای اقتصادی و اجتماعی برای بیماران می - گردند. درگیری لنف نودهای گردنی وابسته به محل اولیه تومور، اندازه تومور، عمق گسترش تومور، الگوی درناژ لنفاوی و خصوصیات هیستولوژیک تومور می باشد. احتمال وجود متاستاز گردنی غیر بالینی یک نگرانی مهم در روند درمانی می باشد (۱و۲).

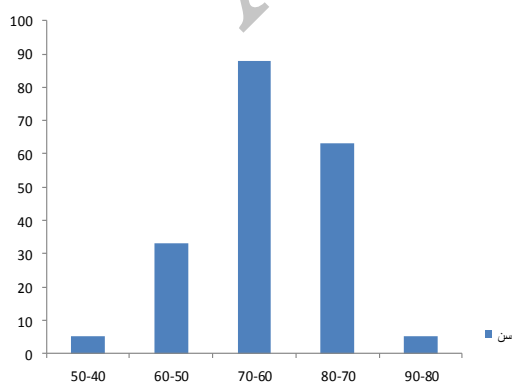
از نظر staging تومور ۲۳ بیمار در stage I، ۵۱ بیمار در stage II، ۵۸ بیمار در stage III و ۶۸ بیمار دارای تومور در stage IV بودند. اکثریت تومورهای حنجره مورد مطالعه از نوع SCC با درجات مختلف بودند.

هیستوپاتولوژی ۲ بیمار از نوع In situ SCC، ۱۱۷ بیمار دارای Well diff. SCC (۱۹ بیمار با تومور T1، ۴۵ بیمار با تومور T2 و ۵۳ بیمار با تومور T3)، ۵۵ بیمار Moderate diff. SCC (۴ بیمار با تومور T1، ۱۲ بیمار با تومور T2، ۳۸ بیمار با تومور T3 و یک بیمار با تومور T4)، ۱۹ بیمار Poorly diff. SCC (یک بیمار با تومور T1، ۱۶ بیمار با تومور T2 و ۲ بیمار با تومور T3)، ۶ بیمار Un diff. SCC (یک بیمار با تومور T1، ۲ بیمار با تومور T2 و ۳ بیمار با تومور T3) و یک بیمار دارای تومور از نوع ورکوز کارسینوما در مرحله T3 بود.

۱۶ نفر از بیماران با تومور گلویت (۱۵/۴٪)، ۴۵ نفر از بیماران با تومور سوپراگلوت (۵۹/۵٪)، ۳ نفر از بیماران با تومور اینفراگلوت (۶۰٪) و ۱۴ نفر از بیماران با تومور ترانس گلویتیک (۸۲/۵٪) دارای متاستاز گردنی بودند. متاستاز گردنی در تومورهای ترانس گلویت بصورت معنی داری بیشتر از سایر قسمتهای درگیر بود (P=۰/۰۰۱) (نمودار ۲).

ارتباط معنی داری بین اندازه تومور (T) و میزان متاستازهای گردنی وجود نداشت (P=۰/۳۷) (جدول ۱).

از ۷۸ بیمار با متاستاز گردنی ۱۲ نفر از بیماران دارای تومور با پاتولوژی Well diff. SCC، ۴۱ بیمار دارای پاتولوژی Moderate diff. SCC، ۱۹ نفر دارای پاتولوژی Poorly diff. SCC و ۶ نفر دارای پاتولوژی Undiff. SCC بودند. بیماران با پاتولوژی Well diff. دارای درگیری غدد لنفاوی در مرحله N1 در ۱۱ بیمار و یک مورد در مرحله N2 بودند، بیماران با پاتولوژی Moderate diff. دارای درگیری غدد لنفاوی N1 در ۲۶ بیمار، N2 در ۱۳ بیمار و N3 در ۲ بیمار، بیماران با پاتولوژی Poorly diff. دارای درگیری غدد لنفاوی در مرحله N1 در ۷ بیمار، N2 در ۸ بیمار و N3 در ۴ بیمار، بیماران با پاتولوژی Undiff. دارای درگیری غدد لنفاوی در مرحله N1 در یک بیمار، N2 در ۴ بیمار و N3 در یک بیمار بودند (جدول ۲).



نمودار ۱: توزیع درصد بیماران مورد مطالعه بر حسب گروههای سنی

مرحله بندی تومور بکار گرفته می شد ولی اکنون ثابت شده است که این کار دارای فوایدی از نظر پیشگیری از بروز متاستازهای قابل لمس گردنی و عود گردنی داشته و میزان بقای بیماران را افزایش می دهد. با وجود مزایای ذکر شده برای دیسکسیون گردنی الکتیو در کانسره های حنجره با احتمال متاستاز مخفی اینکار دارای معایبی نظیر بهم خوردن شکل ظاهری گردن و زیبایی محل عمل و نیز آسیبهای احتمالی به اعصاب و ارگانهای واقع در گردن می باشد که جراح را در تصمیم گیری برای این جراحی همراه با انواع لارنژکتومی دچار تردید می کند (۵ و ۴).

هدف از این مطالعه تعیین شیوع متاستازهای گردنی بر حسب مرحله T تومور اولیه در نواحی مختلف حنجره، تعیین ارتباط آماری بین مرحله T و متاستازهای مخفی در لنف نودهای گردنی N0 بالینی، و تعیین ارتباط آماری بین میزان تمایز سلولی تومور با متاستازهای گردنی قابل لمس می باشد.

## مواد و روشها

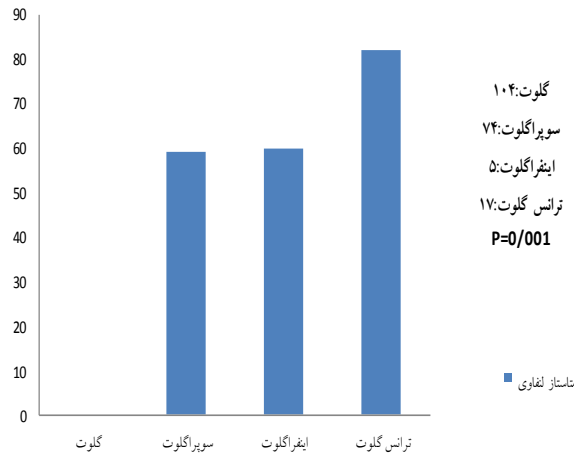
این مطالعه بصورت توصیفی-تحلیلی بر روی بیماران مبتلا به کانسر حنجره بستری بخش گوش و حلق و بینی بیمارستان امام تبریز بین سالهای ۱۳۷۷ تا ۱۳۸۶ انجام گرفته است و میزان درگیری غدد لنفاوی گردنی در این بیماران مشخص شده و ارتباط فراوانی لنف نودهای متاستاتیک گردنی با محل و اندازه و مرحله و تمایز سلولی سلولهای تومورال حنجره مورد بررسی قرار گرفته است. متغیرهای مورد مطالعه شامل سن، جنس، محل تومور در حنجره، اندازه تومور، وجود متاستاز گردنی، یک طرفه یا دو طرفه بودن متاستاز گردنی، متاستاز دور دست، stage تومور، طول مدت ابتلا به کانسر حنجره، بیماریهای همراه، پاتولوژی تومور و سابقه رادیوتراپی قبلی بودند که در چک لیست برای ۲۰۰ بیمار تکمیل شد و داده های بدست آمده از بیماران توسط نرم افزار آماری SPSS.15 و آزمون کای اسکوئر برای بررسی ارتباط متغیرهای کیفی مورد استفاده قرار گرفت و نتایج حاصله بصورت درصد فراوانی بیان گردید و سطح معنی دار  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

## یافتهها

در این مطالعه ۲۰۰ بیمار مبتلا به کانسر حنجره مورد مطالعه قرار گرفتند که ۱۹۷ بیمار مرد و ۳ بیمار زن بودند و میانگین سنی  $7/89 \pm 65/53$  سال بود (نمودار ۱).

تومور در ناحیه گلویت در ۱۰۴ بیمار، سوپراگلوت در ۷۴ بیمار، ترانس گلویت در ۱۷ بیمار و اینفراگلوت در ۵ بیمار وجود داشت. در مجموع ۲ بیمار دارای تومور در مرحله insitu ۲۵ بیمار دارای تومور T1، ۵۹ بیمار تومور T2، ۱۱۱ بیمار تومور T3 و ۳ بیمار دارای تومور T4 بودند.

متاستاز گردنی در ۷۸ بیمار وجود داشت که ۶۳ مورد یک طرفه و ۱۵ مورد دو طرفه بودند. ۴۵ بیمار لنف نود در مرحله N1، ۲۶ بیمار N2 و ۷ بیمار N3 بودند. تنها ۳ نفر از بیماران مورد مطالعه دارای متاستاز دوردست (ریه) بودند.



نمودار ۲: توزیع درصدی وجود متاستاز گردنی بر حسب محل تومور در حنجره

جدول ۱: درصد فراوانی متاستاز گردنی بر اساس اندازه تومور در حنجره

T	TTinsitu	T1	T2	T3	T4	کل
تعداد	۲	۲۵	۵۹	۱۱۱	۳	۲۰۰
نود گردن	-	۴	۱۰	۶۱	۳	۷۸
درصد	۰٪	۱۶٪	۱۷٪	۵۵٪	۱۰۰٪	۳۸٪
Pvalue	P=۰,۸۳۷					

جدول ۲: ارتباط تعداد و اندازه لطف نودهای گردنی با هیستوپاتولوژی تومور

کاتسرن حنجره	دیفرانسیاسیون خوب	دیفرانسیاسیون متوسط	دیفرانسیاسیون ضعیف	بدون دیفرانسیاسیون	کل
N1	۱۱	۲۶	۷	۱	۴۵
N2	۱	۱۳	۸	۴	۲۶
N3	-	۲	۴	۱	۷
کل	۱۲	۴۱	۱۹	۶	۷۸

## بحث

از فاکتورهای مهم موثر در متاستاز گردنی در بیماران مورد مطالعه هستند (۷). در مطالعه ما میزان متاستاز گردنی در تومورهای سوپراگلوتیک ۵/۵۹٪ بود که همانند نتایج مطالعه فوق میزان متاستاز گردنی در تومورهای سوپراگلوتیک بیشتر از میزان متاستاز به گردن از سایر قسمتهای حنجره بود.

Jia SS و همکاران با بررسی متاستاز گردنی در بیماران با کانسر حنجره در چین نشان دادند که ۹۶/۲٪ این بیماران در مرحله T2-T4 قرار داشتند (۸). در مطالعه ما تومورهای T2 در ۱۶/۹٪، تومورهای T3 در ۵۵٪ و تومورهای T4 در ۶۶/۷٪ موارد دارای متاستاز گردنی بودند که در کل ۸۴٪ موارد متاستاز گردنی در تومورهای T2-T4 اتفاق افتاده بود که همانند نتایج مطالعه فوق بود. متاستاز گردنی در بیماران با کانسر ترانس گلوتیک حنجره در مطالعه Cao حدود ۴۳/۳٪ بود (۹). در حالیکه در مطالعه ما میزان

Dadas و همکاران در استانبول ترکیه مطالعه‌ای بر روی ۱۸۲ بیمار مبتلا به کانسر حنجره انجام دادند که در آن ۹۸٪ بیماران مرد بودند و در محدوده سنی ۴۲-۷۰ سال قرار داشتند (۶). در مطالعه ما نیز همانند نتایج مطالعه فوق ۱۹۷ نفر (۹۸/۵٪) از بیماران مرد بودند و از نظر سنی در محدوده ۴۵-۸۲ سال قرار داشتند.

در مطالعه Dadas و همکاران ۵۱٪ از تومورها سوپراگلوتیک، ۲۱٪ گلوتیک و ۳۶٪ ترانس گلوتیک بودند (۶). در مطالعه ما ۵۲٪ تومورها در ناحیه گلوتیک، ۳۷٪ تومورها در ناحیه سوپراگلوتیک، ۸/۵٪ تومورها ترانس گلوتیک و ۲/۵٪ تومورها در ناحیه اینفراگلوتیک قرار داشت که نتایج متفاوتی از مطالعه فوق بدست آمد.

Petrovic و همکاران نشان دادند که کانسرهای سوپراگلوتیک بطور معمول به گردن متاستاز می دهند و میزان متاستاز گردنی در این تومورها ۶۲/۵-۱۲٪ است و اندازه و محل تومور و پاتولوژی

یکی از ارگانهای مهمی که تومورهای حنجره به آن دست اندازی می‌کنند گردن و غدد لنفاوی آن می‌باشد که میزان درگیری متفاوتی در مطالعات مختلف برای آن ذکر شده است و در مطالعه ما ۳۸/۵٪ از بیماران مورد مطالعه دارای درگیری و متاستاز به غدد لنفاوی گردن بودند که این درگیری در تومورهای پیشرفته سوپراگلوتیک و با درجه تمایز کمتر بیشتر از سایر تومورها اتفاق می‌افتد. میزان متاستاز گردنی در بیماران مورد مطالعه با افزایش میزان دیفرانسیسیون تومور در پاتولوژی کاهش می‌یابد بطوریکه میزان متاستاز گردنی در بیماران با اسکواموس سل کارسینوم Well Diff بصورت معنی داری کمتر بود ( $P < 0.001$ ).

### نتیجه‌گیری

در کانسره‌های ناحیه گلوت حنجره با توجه به میزان پایین متاستاز گردنی در صورت نبودن متاستاز گردنی نیازی به جراحی لنف نودهای گردنی وجود ندارد ولی در کانسره‌های سوپراگلوتیک و ترانس گلوتیک با توجه به میزان بالای متاستاز گردنی در صورت منفی بودن متاستاز گردنی باز نیاز به جراحی الکتیو لنف نودهای گردنی وجود دارد که اکثر مطالعات با روش درمانی فوق هم عقیده می‌باشند و ما نیز روش درمانی مشابهی را انجام دادیم ولی با توجه به نتایج مطالعه پیشنهاد می‌شود هیستوپاتولوژی تومور نیز در تصمیم‌گیری برای جراحی لنف نودهای گردنی در نظر گرفته شود تا از جراحیهای غیر ضروری ناحیه گردن کاسته شود.

متاستاز گردنی در تومورهای ترانس گلوتیک ۸۲/۳۵٪ بود که بیشتر از مطالعه فوق می‌باشد.

در مطالعه‌ای که توسط Tomik همکاران در سال ۲۰۰۱ فاکتورهای موثر در بروز متاستاز گردنی در کانسره‌های حنجره را محل و اندازه تومور قید کردند (۱۰). در مطالعه ما نیز میزان متاستاز گردنی در تومورهای سوپراگلوتیک ۵۹/۵٪ و در تومورهای گلوتیک ۱۵/۴٪ بود که نشانگر ارتباط میزان درگیری لنف نودهای گردنی با محل تومور می‌باشد.

Pfeundner و همکاران بروز متاستاز گردنی در کانسره‌های حنجره را بالا ذکر کردند و شیوع آنرا وابسته به محل و نوع پاتولوژی تومور قید کرده اند (۱۱).

Vanden Brekel و همکاران در مطالعه خود در هلند وجود متاستاز گردنی در کانسره‌های حنجره را در تعیین روش درمانی و پیش‌آگهی بیماران موثر دانستند (۱۲).

Yaon و همکاران تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی (MRI) را در بررسی متاستاز گردنی مهم ارزیابی کردند (۱۳).

در مطالعه Ding و همکاران میزان متاستاز گردنی در کانسره‌های حنجره ۳۷/۱٪ بیان شده است (۱۴). در مطالعه ما نیز همانند نتایج مطالعه فوق میزان متاستاز گردنی در تومورهای حنجره ۳۸/۵٪ بود و تفاوتی با مطالعه فوق نداشت.

با توجه به مطالعات مختلف و مطالعه ما بررسی درگیری ارگانهای مجاور و دوردست و اداره بیماران با کانسره‌های مختلف از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و در میزان بقای این بیماران موثر بوده و باعث بروز عوارض متعددی در این بیماران می‌باشد و

### References

- William B. David E. Robert H. Malignant Tumors of the Larynx. In: Cummings: A Textbook of Otolaryngology Head and neck surgery. 5<sup>th</sup> ed. USA, Mosby, 2010, PP: 1482-1511.
- Davies L; Weleh HG. Epidemiology of head and neck cancer in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; **135**(3): 451-457.
- Leicher-Dber A, Bleier R, Duber C, Thelen M. Regional lymph node metastases in malignant tumors of the head and neck: value of diagnostic procedures. *Laryngorhinootologie* 1991; **70**(1): 27-31.
- Wang K, Wang W, Zhu J. The clinical analysis of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx treated with total laryngectomy. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2003; **17**(12): 711-713.
- Dullerud R, Haakonsen M, Johnsen UL, Dahl T, Faye-Lund HC. Computer tomography of pathological neck lesions. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997; **117**(15): 2191-2193.
- Dadas B, Uslu B, Cakir B, Ozdogan HC, Calis AB, Turgut S. Intraoperative management of the thyroid gland in laryngeal cancer surgery. *Otolaryngology* 2001; **30**(3): 179-183.
- Petrovie Z, Jelic S, Pendjer I. Jugular neck dissection for supraglottic laryngeal carcinoma with negative clinical findings in the neck (n0). *Srp Arh Celok Lek* 2004; **132**(3-4): 73-75.
- Jia SS, He HJ, Xiang C, Liu WS. Cervical metastases in patients with T2-4 cN0 laryngeal carcinoma. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2004; **39**(1): 24-27.
- Cao Z, Pan Z, Fei S. Histopathological study of local invasion and cervical lymph node metastases in transglottic carcinoma. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 1997; **32**(6): 329-331.
- Tomik J, Skadzien J, Modrzejewski M. Evaluation of cervical lymph node metastases of 1400 patients with cancer of the larynx. *Auris Nasus Larynx* 2001; **28**(3): 233-240.
- Pfreundner L, Pahnke J, Desing A, Schindel M. Systematic analysis of cervical lymph node metastases of larynx and hypo pharynx carcinoma: a clinical computerized tomography study with special reference to extension of the

- primary tumor. *Laryngorhinootologie* 1996; **75**(10): 602-610.
12. Van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Valk J, Van der Waal I, et al. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1991; **117**(6): 663-673.
13. Yuan YG, Han DM, Fan EZ, Li Y, Yan F, Xian JF. The evaluation of cervical lymph node metastases of laryngeal cancer using magnetic resonance imaging (MRI). *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2000; **14**(10): 449-451.
14. Ding ZX, Liang BL, Shen J, Xie BK, Huang SQ, Zhang B. Magnetic resonance imaging diagnosis of cervical lymph node metastases from lingual squamous cell carcinoma. *Ai Zheng* 2005; **24**(2): 199-203.

Archive of SID