



# Kutanöz Skuamöz Hücreli Karsinom Evrelemesinde Güncel Değişiklikler

## Recent Changes in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Staging

Pelin YILDIZ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

### ÖZET

Kutanöz skuamöz hücreli karsinomlar Amerika'da melanom dışı deri kanseri nedenleri arasında 2. sırada yer almaktadır. Lokal agresif davranışa sahip ve metastaz potansiyeli olan bu tümörler, nadiren ölümlü sonuçlanabilmektedir. TNM- T (Tümör), N (Lenf Nodu), M (Metastaz)-evrelemesi, malign tümörlerin anatomik yaygınlığını tanımlayan bir sınıflama sistemi olup günümüzde halen en önemli prognostik faktördür. AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından kabul gören bu evreleme sistemi, tümör özellikleri, tanı ve tedavideki gelişmelere bağlı olarak zamanla güncellenmektedir. Son olarak 2017 yılında 8. edisyonu yayınlanan bu evreleme sistemi, 2018 yılı başı itibarıyla tüm malign tümörlerde olduğu gibi kutanöz skuamöz hücreli karsinom raporlanmasında da kullanılmaktadır.

**Anhtar Sözcükler:** Kutanöz, Skuamöz hücreli karsinom, Yeni, Sınıflama

### ABSTRACT

Cutaneous squamous cell carcinomas are the second most common cause of non-melanoma skin cancers in the United States. Although it has relatively low mortality rate, it is a local aggressive tumor with a potential of metastasis. TNM-T (Tumor), N (Lymph Node), M (Metastasis) - staging system defines the anatomical extent of malignant tumors and is still the most important prognostic factor. This staging system is recognized by the AJCC (American Joint Committee on Cancer), and updated over time, depending on the characteristics of the tumor, its diagnosis and treatment. Finally, this staging system was revised and AJCC 8th edition was published in 2017. From January 2018, this system has been used in the reporting of cutaneous squamous cell carcinoma as well as other malignant tumors.

**Key Words:** Cutaneous, Squamous cell carcinoma, New, Classification

### GİRİŞ

Kutanöz skuamöz hücreli karsinomlar (kSHK), Amerika'da tanı konulan melanom dışı deri kanserleri arasında bazal hücreli karsinomdan sonra 2. sıklıkta yer almaktadır (1). Hayat boyu ortaya çıkma sıklığı %7-11 arasında değişmekte olup (2), her yıl dünya çapında % 3-8 oranında artış göstermektedir (3). Nispeten erken dönemde tanı konulabilmekle birlikte, melanom dışı deri kanserlerinden (MDDK) ölümlü ilk sırada yer almaktadır (4). En büyük risk faktörü, özellikle çocukluk ve gençlikte uzun süre-birikim dozunda- güneş ışınlarına maruz kalmaktır. Yıllar içerisinde, immunsupresyonun, özellikle solid organ transplantı yapılan hastalarda tümörögenizde önemli rol oynadığı sonucuna ulaşılmıştır (5). Daha önce kronik deri hasarı, ülser, yanık ve kronik radyasyon maruziyeti olanlarda tümör gelişme riski normal popülasyona göre artmıştır (6). kSHK vücudun herhangi bir bölgesinde gelişebilmekle birlikte

açık tenlilerde güneşe maruz kalan bölgelerden baş-boyun ve el-ayağın dorsal kısımları en sık görüldüğü alanlardır (7).

AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2017 yılında son yayınladığı 8. revizyonunda bu tümörlerin sınıflamasında bazı değişikliklere gitmiştir (8). kSHK; AJCC'nin 7. edisyonunda "kutanöz skuamöz hücreli karsinomlar ve diğer kutanöz karsinomlar" (9) bölümünde yer alırken 8. edisyonda "baş ve boyunun kutanöz skuamöz hücreli karsinomlar" bölümüne alınmıştır (8). Bunun nedeni, bu tümörlerin yerleşim yerinin-özellikle de yüksek dereceli olanların-baş ve boyun bölgesi olmasıdır. Ek olarak, daha önceden "oral kavitenin karsinomları" kısmında yer alan 'dudağın vermilion kısmı', etiolojisinde diğer MDDK'larda olduğu gibi ultraviyole ışınları olduğundan, bu bölümde yerini almıştır (8). "Baş ve boyunun kutanöz skuamöz hücreli karsinomlar" bölümü başlıca kSHK için oluşturulmakla birlikte Merkel hücreli karsinomlar hariç tüm MDDK'ların evrelemesi için temel oluşturmaktadır.

kSHK genellikle iyi seyirli olup, %3 lokal rekürrens, %4 lenf nodu tutulumu ve %1,5 ölüm bildirilmektedir (10,11). Tüm deri kanserlerinden ölüm olgularının %20'sini oluşturmaktadır (8). Son düzenleme T, N, M kategorilerinde yapılmış olup, 7. edisyonun yayınlanmasından sonra klinik ve histolojik bulgular eşliğinde nüks ve hastalık ilişkili ölümler konusunda yapılan araştırmalar yol gösterici olmuştur. Amaç Dermatologlar, Baş-Boyun cerrahları, Medikal ve Radyasyon Onkologları, Plastik cerrahlar ve Dermatopatologların kolayca uygulayabileceği ve pratik bir rehber oluşturmaktır (8). Tümör yayılımı lenf nodlarında genellikle bir düzen takip eder. Tümör derinleştikçe önce tek lokal lenf nodu tutulur, burada çoğalan hücreler daha sonra rejyonel lenf nodlarına yayılır. Bundan sonra tümör karşı lenf nodlarına ve tüm vücuda doğru dağılmaya başlar. Bu yayılım visseral organlara uzak metastaz şeklinde olabilir. Ancak, ölüm diğer organlardan farklı olarak, uzak metastazdan ziyade genellikle kontrol edilemeyen lokal rekürrenslere bağlı karşımıza çıkmaktadır (AJCC 2017) (8). Bu derlemede AJCC'nin 7. ve 8. edisyonunda, tümör, lenf nodu ve metastaza ait farklılıklar değerlendirilecektir.

### T KATEGORİSİNDE GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER

AJCC 7. ve 8. edisyonlar arasında T kategorisindeki değişiklikler Tablo I'de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir (Tablo I) (8,9).

AJCC'nin 7. edisyonunda T1 ve T2 kSHK için yüksek risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu kriterler:

- \* Tümör derinliğinin > 2mm olması (melanomda kullanılan Breslow kalınlığı ölçüm metoduna benzer şekilde granüler tabakadan başlayıp tümör tabanına kadar ölçüm yapılmaktadır)
- \* Tümörün anatomik katmanlara göre derin olması – retiküler dermis ve subkutan yağ doku yerleşimi- (Clark evrelemesi  $\geq$  IV)
- \* Perinöral invazyon varlığı
- \* Primer yerleşim yerinin kulak veya kıl bulunmayan dudak bölgesi olması
- \* Tümörün az diferansiye veya indiferansiye olmasıdır.

Buna göre T1 tümörler  $\leq$  2 cm ve < 2 yüksek risk faktörüne sahipken, T2 tümörler > 2 cm veya  $\geq$  2 yüksek risk faktörüne sahiptirler (9).

Ancak milimetrik ölçüm yapmak günlük rutinde pratik olmadığından uygulamada sıkıntılar yaşanmıştır (12). Ayrıca hastalık ilişkili sonuçları değerlendirmede yetersiz bulunmuşlardır (13).

**Tablo I.** Kutanöz skuamöz hücreli karsinom evreleme, T kategorisine göre.

AJCC-7		AJCC-8	
Primer Tümör	Kriter	Primer Tümör	Kriter
TX	Değerlendirilemeyen primer tümör	TX	Değerlendirilemeyen primer tümör
T0	Primer tümör bulgusu yok	T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ	Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör $\leq$ 2 cm ve yüksek-risk faktörleri < 2	T1	Tümör < 2 cm
T2	Tümör > 2 cm veya herhangi bir çapta ve yüksek-risk faktörleri $\geq$ 2 yüksek-risk faktörleri	T2	Tümör $\geq$ 2 ve < 4 cm
T3	Maksiller, mandibular, orbital veya temporal kemik invazyonu yapan tümör	T3	Tümör $\geq$ 4cm ve/veya perinöral invazyon * ve/veya derin invazyon† ve/veya minor kemik erozyonu
T4	Iskelet (aksial veya apendiküler) veya kafa tabanına perinöral invazyon yapan tümör	T4a	Makroskopik kortikal kemik/kemik iliği invazyonu yapan tümör
		T4b	Kafa tabanı invazyonu ve/veya kafa tabanı forameni tutulumu ile giden tümör
Primer tümör için yüksek-risk faktörleri: Derinlik/invazyon (>2 mm kalınlık, Clark level $\geq$ IV, veya perinöral invazyon), anatomik lokalizasyon (primer yerleşim yerinin kulak veya kıl bulunmayan dudak bölgesi olması), diferansiyasyon (az diferansiye veya indiferansiye)		Yüksek-risk faktörleri primer T3 tümörü tanımlamaktadır. * Perinöral invazyon, adlandırılmış sinirlerin klinik veya radyolojik olarak kafa tabanı invazyonu veya aşımı olmaksızın tutulumu veya dermis altında yerleşimli sinirin kılıfının içerisinde tümör hücrelerinin olması veya çapının $\geq$ 0.1 mm tutulumu şeklinde tanımlamaktadır. †Derin invazyon subkutan yağ dokuyu aşanı veya > 6 mm olarak tanımlanmaktadır.	

Özellikle tümör (T) evrelemesinin ayırıcı (evreler arası farklı sonuçlar elde edilmesi), homojen (aynı evre içinde benzer sonuçlar elde edilmesi) ve monoton (evre arttıkça kötü sonuçlar elde edilmesi) olmaması nedeniyle yeni düzenlemeler yapılması gereği ortaya çıkmıştır (13, 14).

AJCC'nin 8. edisyonunda, T1 < 2 cm, T2 ise  $\geq 2$  ve < 4 cm ile sınırlanmıştır, T3  $\geq 4$  cm olup, 7. edisyonda bahsedilen yüksek risk faktörlerinden perinöral invazyon bu kısma alınmıştır. Perinöral invazyon, adlandırılmış sınırların, klinik veya radyolojik olarak kafa tabanı invazyonu veya aşımı olmaksızın tutulumu, veya dermis altında yerleşimli sinirin kılıfının içerisinde tümör hücrelerinin olması veya çapının  $\geq 0.1$  mm olması olarak tarif edilmiştir. Ek olarak, derin invazyon yine T3 kategorisinde tanımlanmış ancak tümör derinliğinin > 6 mm olması ve/veya subkutan yağ dokuyu aşması şart koşulmuştur. Minör kemik erozyonu da T3 kategorisi içinde bulunmaktadır.

Burada dikkat edilmesi gereken noktalardan biri, invazyon derinliğinin kantitatif ölçümünün Breslow kalınlığı metoduyla değil, tümöre komşu normal görünümdeki skuamöz epitelden çizilen hayali çizgi ile tümörün en derin noktası arasında yapılmasıdır (Şekil 1A,B). Bu değişim, nispeten daha iyi seyirli olan keratoakantom benzeri özellikler içeren ekzofitik veya papiller tümörlerde, Breslow kalınlığı ile ölçümü yapılması halinde ortaya çıkabilecek olası ileri evrelemenin önüne geçmektedir.

7. edisyonda T3 kategorisinde kemik invazyonu için geniş bir alan -maksiller, mandibular, orbital veya temporal- kaplarken, 8. edisyonda sadece minör kemik invazyonu bu grup içinde yer almaktadır (8).

Önceki sınıflamada iskelet (aksial veya apendiküler) veya kafa tabanına perinöral invazyon yapan tümör T4 olarak sınıflanırken, yeni sınıflamada T4 iki alt gruba ayrılmıştır. T4a tümörün makroskopik kortikal kemik/kemik iliği invazyonu, T4b kafa tabanı ve/veya kafa tabanı forameni tutulumunu kapsamaktadır.

## N KATEGORİSİNDE GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER

AJCC 7. ve 8. edisyonlar arasında N kategorisindeki değişiklikler Tablo II'de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir (Tablo II) (8,9).

AJCC'nin 6. edisyonunda lenf nodu tutulumunun olup olmamasına göre N0 ve N1 olarak 2'ye ayrılırken, 7. edisyonda tutulan lenf nodu ve sayısına göre N0-N3 arasında, alt gruplara ayrılarak sınıflanmıştır (9). Buna göre:

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Tek bir ipsilateral lenf nodunda  $\leq 3$  cm metastaz

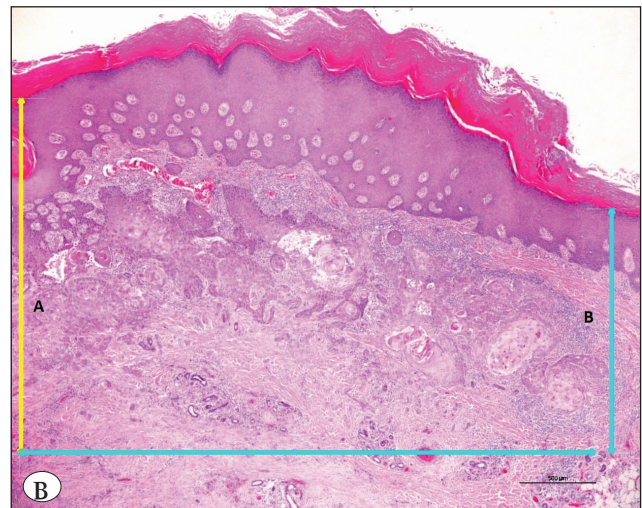
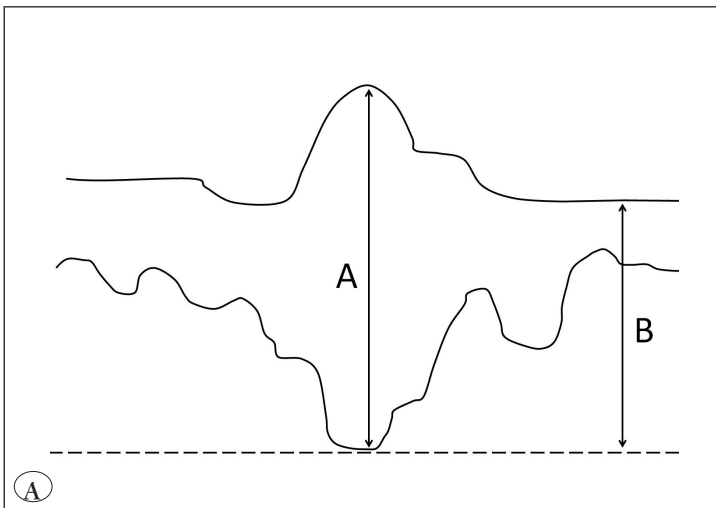
N2a: Tek bir ipsilateral lenf nodunda >3 cm,  $\leq 6$  cm metastaz

N2b: Multiple ipsilateral lenf nodlarında  $\leq 6$  cm metastaz

N2c: Bilateral veya kontralateral lenf nodlarında  $\leq 6$  cm metastaz

N3: Lenf nodunda > 6 cm metastaz.

8. edisyonda bu gruplar korunmuş, farklı olarak prognozda önemli etkisi olan ektranodal yayılım (ENY), N1-N3 kategorileri ve alt gruplarının her birine eklenmiştir. Ayrıca N3 kategorisi 2 alt gruba ayrılmış, bir önceki evrelemede N3 olan grup N3a kabul edilmiş, herhangi bir çapta lenf nodu/nodlarında metastaz ve ENY(+) N3b olarak yeni sınıflamada yerini almıştır.



**Şekil 1: A,B** Tümör derinliğinin ölçümü- A) Tümörün en derin olduğu alanda granüler tabakadan invazyonun en derin noktasına kadar olan mesafe (AJCC 7.edisyonunda önerilen Breslow kalınlığı metodu), B) Tümöre komşu normal epidermin granüler tabakasından, invazyonun en derin noktasına kadar olan mesafe (AJCC 8.edisyonunda önerilen metod).

**Tablo II.** Kutanöz skuamöz hücreli karsinom evreleme, N kategorisine göre.

AJCC-7		AJCC-8	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor	NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek bir ipsilateral lenf nodunda $\leq 3$ cm metastaz	N1	Tek bir ipsilateral lenf nodunda $\leq 3$ cm metastaz, ENY (-)
N2a	Tek bir ipsilateral lenf nodunda $> 3$ cm, $\leq 6$ cm metastaz	N2a	Tek bir ipsilateral lenf nodunda $> 3$ cm, $\leq 6$ cm metastaz ve ENY(-)
N2b	Multiple ipsilateral lenf nodlarında $\leq 6$ cm metastaz	N2b	Multiple ipsilateral lenf nodlarında $\leq 6$ cm metastaz ve ENY(-)
N2c	Bilateral veya kontralateral lenf nodlarında $\leq 6$ cm metastaz	N2c	Bilateral veya kontralateral lenf nodlarında $\leq 6$ cm metastaz ve ENY(-)
N3	Lenf nodunda $> 6$ cm	N3a	Lenf nodunda $> 6$ cm metastaz ve ENY(-)
		N3b	Herhangi bir çapta lenf nodu/nodlarında metastaz ve ENY (+)

AJCC: American Joint Committee on Cancer, ENY: Ekstranodal yayılım

ENY konusunda en ufak şüphe veya belirsizlik olması durumunda ENY (-) olması önerilmektedir. ENY; histopatolojik olarak ENYmi (mikroskopik ENY  $\leq 2$ mm), ENYma (majör ENY  $> 2$  mm) olarak ayrılmakla birlikte, sınıflamada her ikisi ENY grubunda kabul edilmektedir. Değerlendirmenin, selektif boyun diseksiyonu için sıralı 10 veya üstü, geniş boyun diseksiyonu için (radikal/modifiye radikal) 15 veya üstü lenf nodu üzerinden yapılmasının uygun olduğu belirtilmiştir.

### M KATEGORİSİNDE GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER

AJCC 7. ve 8. edisyonlar arasında M kategorisinde değişiklik olmamıştır. Bilinen metastaz olmadığında M0, uzak metastaz olduğunda M1 olarak raporlanmaktadır (8,9).

### SONUÇ

AJCC 8. Edisyonunda T ve N kategorilerinde değişiklikler yapılmış, M kategorisi korunmuştur.

Yeni sınıflamada düşük riskli T1 ve T2 gruplarında çap farkları ve burada tanımlanan yüksek risk özellikleri revize edilip, T3 grubuna taşınmıştır. Bu özelliklerden perinöral invazyon belli şartlara bağlanmıştır. N grubuna hastanın sağ kalımına etkisi olan ENY eklenmiştir.

Histolojik grade/diferansiyasyon artık tümör sınıflamasında yüksek risk grubu içerisinde yer alması da patoloji raporlarında mutlaka belirtilmelidir. Ek olarak raporlamada tümör alt tipi (verilebiliyorsa), dokudaki invazyon derinliği ve tümör kalınlığı, perinöral invazyon (çap ve yerleşim yeri ile), lenfovasküler tutulum ve cerrahi sınırların verilmesi gereklidir.

Diğer tümörlerde olduğu gibi kSHK raporlarının yeni sınıflamaya göre verilmesi, bu sınıflamaya göre önerilen tedavileri almaları ve takipleri açısından önemlidir.

### KAYNAKLAR

1. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016 Apr;152:419-28. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4994.
2. Yoong C, De'Ambrosio B. Cutaneous invasive squamous cell carcinoma: 10-year experience and recommendations for follow up. *Australas J Dermatol.* 2009;50:261-5. doi: 10.1111/j.1440-0960.2009.00555.x
3. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002 Apr;146 Suppl 61:1-6.
4. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol.* 1992 Jun;26:976-90. Review.
5. Kim C, Cheng J, Colegio OR. Cutaneous squamous cell carcinomas in solid organ transplant recipients: emerging strategies for surveillance, staging, and treatment. *Semin Oncol.* 2016;43:390-394. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.02.019.
6. Martorell-Calatayud A, Sanmartín Jimenez O, Cruz Mojarrieta J, Guillén Barona C. Cutaneous squamous cell carcinoma: defining the high-risk variant. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:367-79. doi: 10.1016/j.adengl.2011.12.012
7. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2001;344:975-983.
8. Califano JA, Lydiatt WM, Nehal KS, et al. Chapter 15: Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed.* New York, NY: Springer; 2017:171-181.
9. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual (7th ed).* New York, NY: Springer; 2010.

10. Mourouzis C, Boynton A, Grant J, Umar T, Wilson A, Macpheson D, Pratt C. Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis - UK experience. *J Craniomaxillofac Surg.* 2009; 37:443-7. doi: 10.1016/j.jcms.2009.07.007
11. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol.* 2013; 149:541-7. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.2139
12. Bueth D, Warner C, Miedler J, Cockerell CJ. Focus Issue on Squamous Cell Carcinoma: Practical Concerns Regarding the 7th Edition AJCC Staging Guidelines *J Skin Cancer.* 2011;2011:156391. doi: 10.1155/2011/156391
13. Jambusaria-Pahlajani A(1), Kanetsky PA, Karia PS, Hwang WT, Gelfand JM, Whalen FM, Elenitsas R, Xu X, Schmults CD. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol.* 2013; 149:402-10. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.2456
14. Karia PS(1), Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, Murphy GF, Qureshi AA, Schmults CD. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32:327-34. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5326