



ARAŞTIRMA

LARİNKS KARSİNOMLARINDA STROMAL EOZİNOFİLİK REAKSİYONUN PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ediz TUTAR¹, Dr. Erkan KARATAŞ², Dr. Yasemin KİBAR¹, Dr. Tekin BAĞLAM²,
Dr. Cengiz DURUCU²

¹Gaziantep Üniversitesi, Patoloji AD., Gaziantep, Türkiye

²Gaziantep Üniversitesi, KBB AD., Gaziantep, Türkiye

ÖZET

Amaç: Oluşum mekanizmaları tam anlaşılmasa da tümör ilişkili doku eozinofilisi (TİDE) birçok malignitede dikkat çekmektedir. Bu çalışmada, TİDE ile larinks karsinomu prognostik faktörleri arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Gereç ve Yöntemler: 85 larinks epidermoid karsinom olgusunda TİDE incelenmiştir. Her büyük büyütme alanındaki (400X) ortalama eozinofil sayısına göre şu şekilde 3 kategoriye ayrılmıştır: 0 (negatif), 1-5 (derece 1+) ve 5'den çok (derece 2+). Bulgular: Hastalar 35-76 yaşları arasında olup 80'i erkek ve 5'i bayandı. 41 olgu TİDE negatif (%48) ve 44 olgu TİDE pozitif (%52) bulundu. TİDE ile tümör diferansiyasyonu, vasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, hasta yaşı, T evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p>0.05). Sonuç: Bu bulgular, larinks kanserlerinin biyolojik agresif davranışlarını tesbit etmede, stromal eozinofilik infiltrasyonun önemli olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Larinks karsinomu, eozinofil, prognostik parametreler

THE RELATIONSHIP BETWEEN PROGNOSTIC PARAMETERS AND STROMAL EOSINOPHILIC INFILTRATION IN LARYNGEAL CARCINOMA

SUMMARY

Objective: Tumor -associated tissue eosinophilia (TATE) has been noted in various malignancies, although the mechanism is not well understood. In this study, the association between TATE and prognostic parameters of laryngeal cancer was analysed. Materials and Methods: We examined the TATE in 85 patients with laryngeal epidermoid carcinoma. The cases were divided into 3 categories according to the average number of eosinophils per high-power field (400X): 0 (negative), 1-5 (grade 1+), more than 5 (grade 2+). Results: Patients were between 35 and 76 years of age, there were 80 males and 5 females. We found 41 TATE- negative (48%) and 44 TATE-positive cases (52%). The relationships between TATE and tumour differentiation, vascular invasion, perineural invasion, lymph node metastasis, patients' ages, T stages were not statistically significant (p>0.05). Conclusion: The data suggest that stromal eosinophilic infiltration is not useful for determining biological aggressiveness in laryngeal carcinoma.

Keywords: Laryngeal carcinoma, eosinophil, prognostic parameters

GİRİŞ

Larinksin en sık görülen malign tümörleri epidermoid karsinomlar olup, baş-boyun bölgesindeki epidermoid kanserlerin %26'sı larinksde yerleşmiştir¹. Larinks kanserlerinde prognostik bilgiler, hastalığın tedavisinde önemlidir. TNM evrelemesi yanında vasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör diferansiyasyon derecesi prognostik önemi olan parametrelerdir². Kanserlere karşı vücudumuzda immün sistemin aktive olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Ancak bugün için bu olaydaki mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Tümör çevresi ve içinde gelişen inflamatuvar reaksiyonda bulunan eozinofiller, tümör ilişkili doku eozinofilisi (TİDE) olarak tanımlanır³. Eozinofillerin tümör hücrelerine, direkt öldürücü etkiden çok, tümör mikroçevresinde yaptığı değişikliklerle etki ettiği düşünülmektedir⁴.

Larinks invaziv karsinomlarında eozinofil sayısının, non-invaziv neoplastik lezyonlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir⁵. Tam tersi olarak kolon adenomatöz poliplerinde, invaziv karsinoma göre çok daha fazla doku eozinofilisinin bulunduğu bildirilmiştir⁶. Eozinofilik hücre reaksiyonunun prognozla ilişkisi oral epidermoid karsinomlar³, penil karsinomlar⁷, rektal karsinomlar^{8,9} gibi birçok epitelyal tümörlerde araştırılmıştır. Larinks karsinomlarında TİDE ile prognoz ilişkisi tartışmalıdır².

Bu çalışmada, larinks epidermoid karsinomlarında TİDE ile yaş, servikal lenf nodu metastazı, vasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör evresi ve tümör diferansiyasyon derecesi arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamıza, (Ocak 2000- Aralık 2005) tarihleri arasında hastanemizde gerektiğinde boyun disseksiyonu ile birlikte parsiyel veya total larinjektomi yapılmış ve larinks skuamoz hücreli

İletişim kurulacak yazar: Dr. Ediz Tutar, Gaziantep Üniversitesi, Patoloji AD., Gaziantep, Türkiye, Tel: +90 342 3606060 E-mail: tutar@gantep.edu.tr

Gönderilme tarihi: 5 Mayıs 2006, revizyon isteme tarihi : 18 Temmuz 2006, yayın için kabul edilme tarihi: 17 Ağustos 2006



karsinom tanısı almış 85 olgu dahil edildi. Olguların hepsi, cerrahi öncesi başka bir tedavi almayan ve tek primer tümörü olan hastalardı.

Histopatolojik inceleme, hastalara ait klinik bilgilerden haberdar olmayan bir patolog tarafından gerçekleştirildi. Olgulara ait hematoksilen-eozin boyalı kesitler, ışık mikroskopunda incelendi. Tümörün histolojik diferansiyasyon derecesi, vasküler veya perinöral invazyon varlığı ve büyük büyütme alanındaki (BBA) (Nikon Eclipse E600, 10 oküler x 40 objektif) eozinofil sayısı saptandı. Her preparatta, tümör çevresi stromada 10 büyük büyütme alanındaki eozinofil sayısı saptanarak bir BBA'daki ortalama eozinofil sayısı hesaplandı. Bu ortalama eozinofil sayısı 5 ve 5'in altı olanların derecesi 1+, 6 ve üstü olanlar 2+ derece olarak kabul edildi. Ayrıca eozinofil içermeyen olgular negatif olarak kabul edildi. Tümör diferansiyasyon derecesi, iyi, orta derece ve az diferansiye olarak sınıflandırılarak değerlendirildi.

Bulguların istatistiksel analizi SSPS 10.0 for Windows bilgisayar programı ile yapıldı. İstatiksel yöntem olarak χ^2 testi kullanıldı ve gerektiğinde devamlılık düzeltmesi (continuity correction) uygulandı.

BULGULAR

Olguların 80'i (%94) erkek, 5'i (%6) kadın idi. Yaşları 35-76 arasında değişmekteydi (Ortalama 58). Tüm olguların histopatolojik tanısı epidermoid karsinom olup, 34 (%40) olgu iyi diferansiye, 29 olgu (%34) orta ve 22 olgu (%26) az diferansiye olarak belirlendi.

41 (% 48) olgu, eozinofilik reaksiyon negatif olarak değerlendirildi. Eozinofilik reaksiyon derecesi 19 (%22) olguda 1+, 25 (%30) olguda 2+ olarak tespit edildi. TNM evrelemesine göre çalışma grubunda tümör evreleri; 8 (% 9) T1, 25 (% 30) T2, 28 (%33) T3 ve 24 (%28) T4 olarak bulundu.

Tümörlerin diferansiyasyon derecesi ile eozinofilik reaksiyonun varlığı ve derecesi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. (Tablo1, $p > 0.05$).

33 (%39) vakada lenf nodu metastazı ve 23(%27) vakada vasküler invazyon vardı. Lenf nodu metastazı varlığı ile eozinofilik reaksiyon derecesi ve vasküler invazyon varlığı ile eozinofilik reaksiyon derecesi istatistiksel olarak analiz edildi. Bu parametreler arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p > 0.05$).

T1-T2 tümör evreleri ile T3-T4 evreleri arasında, eozinofilik reaksiyonun varlığı ve derecesi açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. (Tablo 2, $p > 0.05$).

Perinöral invazyon varlığı ile eozinofil pozitif, eozinofil negatif grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Eozinofil pozitif, eozinofil negatif grup arasında yaş açısından da istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmedi. (Tablo 3, $p > 0.05$). 60 yaş ve altı yaş grubu ile 60 yaş üstü yaş grupları arasında TİDE (-) ve TİDE (+) olması yönünden istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu. ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Tümör ilişkili doku eozinofilisi, birçok karsinomda izlenmektedir^{3,7,8,9}. TNF- α ile stimüle insan meme kanseri hücrelerinden, eozinofilleri hem aktive eden hem de inhibe eden çeşitli mediatörlerin eksprese edildikleri gösterilmiştir. Bu mekanizmanın kanser çevresindeki eozinofil lokalizasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir⁴. Ayrıca eotaksin'in oral epidermoid karsinomlarda TİDE oluşmasında etken olduğu bildirilmektedir¹⁰.

Diferansiyasyon Derecesi	TİDE		Toplam
	Negatif	1+ 2+	
İyi	18	6 10	34
Orta	14	5 10	29
Az	9	8 5	22
Toplam	41	19 25	85

Tablo 1 : Diferansiyasyon ve TİDE karşılaştırılması
 $\chi^2 = 3.597$ $p=0.463$

Tümör Evresi	TİDE		Toplam
	Negatif	1+ 2+	
T1-T2	18	7 8	33
T3-T4	23	12 17	52
Toplam	41	19 25	85

Tablo 2 : Tümör evreleri ile TİDE karşılaştırılması
 $\chi^2 = 0.967$ $p=0.617$

Eozinofil	YAŞ					Toplam
	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	
Negatif	1	10	16	9	5	41
Pozitif	4	17	7	8	8	44
Toplam	5	27	23	17	13	85

Tablo 3: Eozinofil negatif ve pozitif grupların, yaş ile ilişkisi
 $\chi^2 = 7.792$ $p=0.1$

Baş- boyun karsinomlarında eozinofil, langerhans gibi hücrelerin infiltrasyonunun prognozla ilişkisi birçok kez araştırılmıştır. Larinks karsinomlarında langerhans hücre infiltrasyonunun çok olmasının prognozu iyi yönde etkilediği gösterilmiştir¹¹. Baş boyun karsinomlarında eozinofil infiltrasyonunun prognoza etkisi tartışmalı bir konudur.

Tümör ilişkili doku eozinofilisi derecelendirilmesinde, kabul edilmiş bir ortak görüş mevcut değildir. Fujii 0-3 arası skorlamayı şu şekilde yapmaktadır : derece 0, her BBA'da 0-2 eozinofil; derece 1, her BBA'da 3-9 eozinofil; derece 2, her BBA'da 10-29 eozinofil; derece 3, her BBA'da 30 ve



daha fazla eozinofil¹². Fernandez-Acenero ve arkadaşları her BBA'daki eozinofil sayısına göre 4 grup oluşturmaktadırlar: 0 (derece 1), 1-9 (derece 2) 10-50 (derece 3), 50'den fazla (derece 4)⁹. Ercan ise her BBA'da 1-5 eozinofili az, 6-20 eozinofili orta, 20-100 eozinofili yüksek, 101'den fazla eozinofili ise masif olarak değerlendirmektedir [2]. Bu çalışmada 0-2'e kadar olan bir derecelendirme sistemi kullanılmış olup TİDE(+) ve TİDE(-)liği de değerlendirmeye alınmıştır. Ayrıca tümör ilişkili doku eozinofilisi derecelendirilmesinde, morfometrik yöntemler de kullanılmaktadır³.

Dorta ve arkadaşları, oral epidermoid karsinomlarda, tümör ilişkili doku eozinofilisinin yüksek olmasının prognozu olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir³. Goldsmith ve arkadaşları da aynı yönde bulguları elde etmişlerdir¹³. Sassler ise stage III ve IV larinks epidermoid karsinomlarında TİDE ile prognozun ilişkisi olmadığını belirtmektedir¹⁴.

Bu çalışmada TİDE ile tümör diferansiyasyon derecesi, perinöral invazyon, vasküler invazyon ve lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular Ercan ve arkadaşlarının bulguları ile benzer niteliktedir². Ayrıca T1-T2 ve T3-T4 evreleri arasında TİDE yönünden anlamlı bir fark yoktur. Bu bulgular larinks karsinomlarında TİDE ile prognostik parametreler arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Oral kavite, larinks, orofarinks ve hipofarinks karsinomlarında 65 yaş üstü hastalarda, prognozun daha kötü olduğu bildirilmektedir¹⁵. Ercan ve arkadaşları, larinks karsinomlarında 60 yaş sonrası hastalarda TİDE pozitifliğinin azaldığını rapor etmişlerdir. Oysa araştırmamızda TİDE ile yaş arasında bir korrelasyon saptanmamıştır. TİDE'nin ileri yaşlarda azalıp azalmadığı daha geniş olgu gruplarında araştırılmalıdır.

Çalışmamızda %39 vakada lenf nodu metastazı mevcuttu. Layland ve arkadaşlarının 1840 larinks karsinomu üzerinde yaptığı çalışmada bu oran %17.6 olarak bildirilmektedir¹⁵. Bu durumun, ülkemizde larinks karsinomlarının daha geç teşhis olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak; larinks epidermoid karsinomlarında, tümör ilişkili doku eozinofilisi ile diferansiyasyon derecesi, vasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve yaş arasında bir ilişki saptanmamıştır. Eozinofiller ile larinks epidermoid karsinomlar arasındaki ilişki, bugün için tam anlaşılammış olup daha büyük vaka gruplarının araştırılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Cann CI, Fried MP, Rothman KJ. Epidemiology of squamous cell cancer of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* 1985;18(3): 367-88. (PMID: 3900876)
2. Ercan I, Çakır B, Başak T, Özdemir T, Sayın İ, Turgut S. Prognostic significance of stromal eosinophilic infiltration in cancer of the larynx. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2005; 132:869-73. (PMID: 15944557)
3. Dorta RG, Landman G, Kowalski LP, Lauris JR, Latorre MR, Oliveira DT. Tumour –associated tissue eosinophilia as a prognostic factor in oral squamous cell carcinomas. *Histopathology* 2002;41:152-57. (PMID: 12147093)
4. Ali S, Kaur J, Patel KD. Intercellular cell adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and regulated on activation normal T cell expressed and secreted are expressed by human breast carcinoma cells and support eosinophil adhesion and activation. *Am. J. Pathol.* 2000; 157:313-21. (PMID: 10880401)
5. Said M, Wiseman S, Yang J, Alrawi S, Douglas W, Cheney R, Hicks W, Rigual N, Loree T, Spiegel G, Tan D. Tissue eosinophilia : a morphologic marker for assessing stromal invasion in laryngeal squamous neoplasms. *BMC Clin. Pathol.* 2005; 5(1):1 (PMID: 15638930)
6. Moezzi J, Gopalswamy N, Haas RJ Jr, Markert RJ, Suryaprasad S, Bhutani MS. Stromal eosinophilia in colonic epithelial neoplasms. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 520-23 (PMID: 10685761)
7. Ono Y, Ozawa M, Tamura Y, Suzuki T, Suzuki K, Kurokawa K, Fukabori Y, Yamanaka H. Tumour –associated tissue eosinophilia of penile cancer. *Int J Urol.* 2002;9:82-7 (PMID: 12028296)
8. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, Mulder-Stapel A, Hermans J, van de Velde CJ, van Krieken JH. Local and distant recurrences in rectal cancer patients are predicted by the nonspecific immune response; specific immune response has only a systemic effect – a histopathological and immunohistochemical study. *BMC Cancer* 2001; 1:7. (PMID: 11481031)
9. Fernandez-Acenero MJ, Galindo-Gallego M, Sanz J, Aljama A. Prognostic influence of tumor–associated eosinophilic infiltrate in colorectal carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1544- 8. (PMID: 10738211)
10. Lorena SCM, Oliveira DT, Dorta RG, Landman G, Kowalski LP. Eotaxin expression in oral squamous cell carcinomas with and without tumour associated tissue eosinophilia. *Oral Dis.* 2003; 9: 279-83.(PMID: 14629326)
11. Yılmaz T, Gedikoglu G, Çelik A, Onerci M, Turan E. Prognostic significance of Langerhans cell infiltration in cancer of the larynx. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2005; 132: 309-16 (PMID: 15692546)
12. Fujii M, Yamashita T, Ishiguro R, Tashiro M, Kamayama K. Significance of epidermal growth factor receptor and tumor associated tissue eosinophilia in the prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2002; 29:175-81. (PMID:11893453)
13. Goldsmith MM, Belchis DA, Cresson DH, Merritt WD 3rd, Askin FB. The importance of the eosinophil in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992; 106: 27-33. (PMID: 1734363)
14. Sassler AM, McClatchey KD, Wolf GT, Fisher SG. Eosinophilic infiltration in advanced laryngeal squamous cell



- carcinoma.Veterans Administration Laryngeal Cooperative Study Group. Laryngoscope. 1995; 105 : 413-6 (PMID: 7715387)
15. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx : N0 versus N+. Laryngoscope 2005;115:629-39. (PMID:15805872)