

## Supraglottik larinks karsinomlarında tümör ilişkili doku eozinofilisinin prognostik parametreler ile ilişkisi

### *The relationship between prognostic parameters and tumor associated tissue eosinophilia in supraglottic laryngeal tumors*

Ali Süner<sup>1</sup>, Ediz Tutar<sup>2</sup>, Mehmet Emin Kalender<sup>1</sup>, Ülkü Kazancı<sup>2</sup>, Sibel Karahan Arslan<sup>2</sup>, Ozan Balakan<sup>1</sup>, Erkan Karataş<sup>2</sup>, Muzaffer Kanlıkama<sup>2</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Tümör ilişkili doku eozinofilisi (TİDE) birçok insan kanserinde izlenebilir, klinik gidiş ile ilişkisi değişik sonuçlar gösterebilir. Bu çalışmada TİDE ile supraglottik karsinomların prognostik parametrelerinin ilişkisi analiz edilmiştir.

**Gereç ve yöntem:** Merkezimizde supraglottik skuamöz hücreli larinks kanseri tanısı alan ve cerrahi uygulanan 62 olgu incelendi. Olgular 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:** Olgular 24 TİDE-negatif (%38,7) ve 38 TİDE-pozitif (%61,3) olarak saptandı. Tümör evresi, tümör diferansiyasyon derecesi, lenf nodu metastaz varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon ve hasta yaşı ile eozinofilik reaksiyonun derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Beklendiği gibi lenfovasküler invazyon ile lenf nodu metastazı görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p= 0,001).

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları supraglottik larinks skuamöz hücreli karsinomlarında, tümör ilişkili doku eozinofilisi ile yaş, tümör diferansiyasyon derecesi, tümör evresi, vasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı gibi prognostik faktörler arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Bu bulgular stromal eozinofil infiltrasyonunun supraglottik larinks karsinomlarının biyolojik agresivitesini belirlemede kullanılamayacağını telkin etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Larinks karsinomu, supraglottik, eozinofili, prognostik parametreler

#### ABSTRACT

**Objective:** Tumor-associated tissue eosinophilia (TATE) has been noted in human cancers, sometimes with different results regarding their association with clinical outcome. In this study, the association between TATE and prognostic parameters of supraglottic laryngeal cancer was analyzed.

**Materials and methods:** Sixty-two patients with diagnosis of supraglottic laryngeal squamous cell carcinoma and who treated surgically in our center were evaluated. 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:** We found 24 TATE-negative (38.7%) and 38 TATE-positive (61.3%) cases. There was not any statistically significant correlation between TATE and tumor differentiation, vascular invasion, perineural invasion, lymph node metastasis, patients' ages, T stages (p>0.05). As expected, vascular invasion correlated with lymph node metastasis (p=0.001).

**Conclusion:** The results of this study showed that TATE has no correlation with prognostic parameters such as histologic differentiation, vascular invasion, perineural invasion, lymph node metastasis, patients' ages and T stages in supraglottic laryngeal squamous cell carcinoma. The data suggest that stromal eosinophilic infiltration is not useful for determining biological aggressiveness in supraglottic laryngeal cancer.

**Key words:** laryngeal carcinoma, supraglottic, eosinophilia, prognostic parameters

<sup>1</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

<sup>2</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Mehmet Emin Kalender,

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye Email: kalender@gantep.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 06.09.2012, Kabul Tarihi / Accepted: 28.11.2012

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2013, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

## GİRİŞ

Larinks karsinomlarının %90'dan fazlasını skuamöz hücreli karsinomlar oluşturur. Yerleşim yerlerine göre glottik, supraglottik ve subglottik olarak üçe ayrılırlar.<sup>1</sup> Supraglottik karsinomların lenf nodu metastaz insidansları yüksektir ve %25-50 oranında olduğu bildirilmektedir.<sup>2</sup>

Eozinofiller ilk defa 1879 yılında Paul Ehrlich tarafından tanımlanmıştır. Eozinofiller, kemik iliğinden gelişen ve diferansiasyonlarını tamamlamış lökositlerdir. İnsan eozinofilleri 8 µm çapında olup 4 farklı granül grubu içerirler (primer, sekonder, küçük ve lipid granülleri). Bu granüller, bir kısmı özel enzimatik aktiviteye sahip çok sayıda protein içerirler.<sup>3</sup> Eozinofillerin allerjik ve otoimmün hastalıklar, vaskülitler, granulomatöz hastalıklar, interstisyel ve diğer akciğer hastalıkları, transplantasyon greft reddi, neoplastik ve myeloproliferatif hastalıklarda patojenik rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>3</sup> Tümörü infiltrate eden eozinofillerin degranüle olduğu, böylece tümör mikroçevresine toksik inhibitör faktörlerin salınarak tümör dokusunda hasara neden olduğu düşünülmektedir.<sup>4</sup>

Tümör çevresi ve içinde gelişen inflamatuvar reaksiyonda bulunan eozinofiller, tümör ilişkili doku eozinofilisi (TİDE) olarak tanımlanır.<sup>5</sup> TİDE ile kanser arasındaki ilişki birçok kanser türünde çalışılmıştır. Örneğin serviks High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) insizyonel biyopsi örneklerinde, eozinofil sayısı yüksek olduğunda invazyon riskinin arttığı bildirilmiştir.<sup>6</sup> İnvaziv meme karsinomlarında ise eozinofillerin olmadığı belirtilmektedir.<sup>7</sup> Larinks skuamöz hücreli karsinomlarında TİDE ile prognoz ilişkisi araştırılmış, ancak tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir.<sup>8,9</sup> Bu çalışmada, supraglottik yerleşimli larinks skuamöz hücreli karsinomlarında hastanın yaşı, tümör evresi, tümörün histopatolojik differansiasyonu, lenf nodu metastazı, vasküler ve perinöral invazyon ile TİDE ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 1996-Aralık 2008 tarihleri arasında hastanemizde gerektiğinde boyun disseksiyonu ile birlikte parsiyel veya total larinjektomi yapılmış, supraglottik yerleşimli larinks skuamöz hücreli karsinom tanısı almış 62 olgu dahil edildi. Olguların tümü, tek primer tümörü olan ve cerrahi öncesi başka bir tedavi almamış hastalardan oluşmaktaydı.

Preparatların histopatolojik incelemesi, hastalara ait klinik bilgilerden haberdar olmayan bir patolog tarafından ışık mikroskopunda (Nikon Eclipse E600, Japan) gerçekleştirildi. Tümörün histolojik diferansiasyon derecesi, perinöral veya vasküler 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 ortalama eozinofil sayısı hesaplandı. Bu ortalama eozinofil sayısı, daha önceki çalışmamızda uyguladığımız şekilde: 5 ve 5'in altı olanların derecesi 1+, 6 ve üstü olanlar 2+ derece olarak kabul edildi.<sup>10</sup> Eozinofil saptanmayan olgular, negatif olarak kabul edildi.<sup>10</sup> Histolojik olarak tümör diferansiasyon derecesi, iyi, orta ve az diferansiasyon şeklinde sınıflandırılarak yapıldı.

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi, Windows işletim sistemi ile çalışan SPSS (v10,0) programı ile yapıldı. İstatistiksel yöntem olarak Ki-kare testi (gerektiğinde "continuity" correction ve "Fisher's exact test") uygulandı. Değerlendirmede p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Olguların 3'ü (%4,8) kadın, 59'u erkek (%95,2) hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların ortalama yaşı 56 (40-89) yıl ve ortanca yaş ise 56 yıl olarak saptandı. Tüm olguların tanısı skuamöz hücreli karsinom olup, 22 (%35,5) olgu iyi diferansiasyon, 27 (%43,5) olgu orta derecede diferansiasyon ve 13 (%21) olgu az diferansiasyon olarak değerlendirildi.

Tümör diferansiasyon derecesi ile eozinofilik reaksiyonun derecesi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 1, p>0.05).

**Tablo 1.** Supraglottik larinks skuamöz hücreli karsinomlarında diferansiasyon ve TİDE karşılaştırılması.

Histolojik Derece	TİDE			Toplam
	Negatif	1+	2+	
İyi	6	9	7	22
Orta	12	11	4	27
Az	6	3	4	13
Toplam	24	23	15	62

$\chi^2= 3.773$ ,  $p=0,438$ . TİDE: Tümör ilişkili doku eozinofilisi

Hastaların 24'ünde (%38,7) eozinofilik reaksiyon negatif olarak saptandı. Eozinofilik reaksiyon derecesi 23 (%37,1) olguda 1+, 15 (%24,2) olguda ise 2+ olarak belirlendi. Tümör evreleri, (TNM evrelemesine göre) şu şekildeydi: 12 (%19,4) olgu T1, 31 (%50) olgu T2, 12 (%19,4) olgu T3, 7 (%11,3) olgu T4. T1-T2 tümör evreleri ile T3-T4 evreleri arasında, eozinofilik reaksiyon derecesi açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2,  $p>0,05$ ).

**Tablo 2.** Supraglottik larinks skuamöz hücreli karsinomlarında tümör evreleri ile TİDE karşılaştırılması.

Tümör Evresi	TİDE			Toplam
	Negatif	1+	2+	
T1-T2	14	17	12	43
T3-T4	10	6	3	19
Toplam	24	23	15	62

$\chi^2 = 2.396$ ,  $p=0,302$ . TİDE: Tümör ilişkili doku eozinofilisi

Olguların 24'ünde (%38,7) lenf nodu metastazı vardı. Lenf nodu metastaz varlığı ile eozinofilik reaksiyon derecesi istatistiksel olarak analiz edildi ve bu parametreler arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 3,  $p>0,05$ ). 50 yaş altı yaş grup ile 50 yaş ve üstü yaş grupları arasında eozinofilik reaksiyon derecesi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4,  $p>0,05$ ).

**Tablo 3.** Supraglottik larinks skuamöz hücreli karsinomlarında lenf nodu metastazı ile TİDE karşılaştırılması.

Lenf nodu metastazı	TİDE			Toplam
	Negatif	1+	2+	
Yok	12	14	12	38
Var	12	9	3	24
Toplam	24	23	15	62

$\chi^2 = 3.504$ ,  $p=0.173$ . TİDE: Tümör ilişkili doku eozinofilisi

**Tablo 4.** Supraglottik larinks skuamöz hücreli karsinomlarında yaş ile TİDE karşılaştırılması.

Yaş	TİDE			Toplam
	Negatif	1+	2+	
Yaş< 50	7	8	5	20
Yaş≥ 50	17	15	10	42
Toplam	24	23	15	62

$\chi^2 = 0.180$ ,  $p=0.914$ . TİDE: Tümör ilişkili doku eozinofilisi

Lenfovasküler invazyon saptanan grup ile saptanmayan grup arasında eozinofilik reaksiyon derecesi açısından istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 5,  $p>0,05$ ). Lenfovasküler invazyon ile lenf nodu metastazı görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 6,  $p<0,05$ ).

**Tablo 5.** Lenfovasküler invazyon ile TİDE karşılaştırılması.

Lenfovasküler invazyon	TİDE			Toplam
	Negatif	1+	2+	
Yok	15	17	11	43
Var	9	6	4	19
Toplam	24	23	15	62

$\chi^2 = 0.867$ ,  $p=0.648$ . TİDE: Tümör ilişkili doku eozinofilisi

**Tablo 6.** Lenfovasküler invazyon ile lenf nodu metastazının karşılaştırılması.

Lenfovasküler invazyon	Lenf nodu metastazı		Toplam
	Yok	Var	
Yok	33	10	43
Var	5	14	19
Toplam	38	24	62

$\chi^2 = 12.079$ ,  $p=0,001$ .

Perinöral invazyon 10 (%16,1) olguda izlenirken, 52 (%83,9) olguda saptanmadı. Perinöral invazyon varlığı ile TİDE pozitif, TİDE negatif gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

Larinksin en sık görülen malign tümörleri epidermoid karsinomlar olup, baş-boyun bölgesindeki epidermoid kanserlerin %26'sı larinksde yerleşmiştir.<sup>10</sup> Larinks kanserlerinde prognostik bilgiler, hastalığın tedavisinde önemlidir. TNM evrelemesi yanında vasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör diferansiyasyon derecesi prognostik önemi olan parametrelerdir.<sup>9</sup>

Kansellere 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, TİDE

olarak tanımlanır.<sup>5</sup> Eozinofillerin tümör hücrelerine, direkt öldürücü etkiden çok, tümör mikroçevresinde yaptığı değişikliklerle etki ettiği düşünülmektedir.<sup>11</sup>

Literatürde baş-boyun karsinomlarında TİDE ile prognoz ilişkisini araştıran çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Fujii ve arkadaşlarının nazofarinks karsinomlarında yaptıkları bir çalışmada, epidermal growth factor receptor (EGFR) pozitif olan tümörlerde 5 yıllık sağkalımın TİDE pozitif olanlarda daha iyi olduğu gözlenmiştir.<sup>12</sup> “Inverted” papillomlarda eozinofil sayısı az olan olgularda, skuamöz hücreli karsinom gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>13</sup> Tadbir ve arkadaşları, oral skuamöz hücreli karsinomlarda yaptıkları bir çalışmada, TİDE ile tümör diferansiyasyonu, lokal bölge metastazı, perinöral ve vasküler invazyon arasında istatistiksel bir fark olmadığını bildirmişlerdir.<sup>14</sup>

Sessions ve arkadaşları 653 supraglottik karsinomda yaptıkları bir çalışmada, lenf nodu metastazı ve tümör evresinin prognozu etkilediğini göstermişlerdir.<sup>15</sup> Aynı çalışmada klinik olarak lenf nodu negatif olarak değerlendirilen supraglottik karsinomların %13,6’sında patolojik incelemede metastaz saptanmıştır. Ayrıca 65 yaş üstü hastalarda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir.<sup>15</sup> Başka bir çalışmada supraglottik larinks kanserlerinde TNM evrelemesine göre ileri T evresi ve histolojik diferansiyasyonunun kötüleşmesi ile lenf nodu metastazının ilişkili olduğu bildirilmektedir.<sup>16</sup>

Bu çalışmada supraglottik larinks karsinomlarında TİDE ile tümör evresi, tümör diferansiyasyonu, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular larinks karsinomlarında yapılmış çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.<sup>8,9</sup>

Supraglottik larinks kanserlerinde 65 yaş üstü hastalarda prognozun kötüleştiği gösterilmiştir.<sup>15</sup> Ercan ve arkadaşları, 60 yaşından büyük larinks kanserli hastalarda TİDE pozitifliğinin azaldığını bildirmişlerdir.<sup>9</sup> Oysa bu çalışmamızda supraglottik larinks karsinomlarında TİDE ile yaş arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu daha önce tüm larinks karsinomlarını içine alan çalışma sonuçlarımız ile benzer niteliktedir.<sup>8</sup> Tataroğlu ve arkadaşları da başka bir çalışmada, kolorektal karsinomlarda eozinofil reaksiyonu ile tümör anjiogenez, tümörün invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır.<sup>17</sup>

Olguların 24’ünde (%38,7) lenf nodu metastazı saptanmıştır. Bu yüksek oran, supraglottik larinks karsinomları için beklenen bir bulgudur.<sup>2</sup> Lenfovasküler invazyon ile lenf nodu metastazı görülmesi arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir ilişki vardır. Bu nedenle patoloğlar larinks karsinom biyopsi ve cerrahi materyallerini incelerken lenfovasküler invazyon varlığına dikkat etmeli ve raporlarında bildirmelidirler.

Bu çalışmamızda supraglottik larinks skuamöz hücreli karsinomlarında, tümör ilişkili doku eozinofilisi ile prognostik faktörler (yaş, tümör diferansiyasyon derecesi, tümör evresi, vasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı) arasında bir ilişki saptanmamıştır. Biyolojik davranışı diğer larinks karsinomlarından farklı olan supraglottik larinks karsinomlarında, tümör ilişkili doku eozinofilisinin prognostik faktörlerle ilişkisinin daha geniş hasta gruplarında çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Kirchner JA, Crater D. Pathology of the Larynx In: Mills SE, Carter D, Greeson JK, Stoler MH, Oberman HA, eds. Stenberg’s Diagnostic Surgical Pathology. 4<sup>th</sup> edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004; 1007-31.
2. Myers EN, Alvi A. Management of carcinoma of the supraglottic larynx: evolution, current concepts, and future trends. Laryngoscope 1996;106:559-67.
3. Lotfi R, Lee JJ, Lotze MT. Eosinophilic granulocytes and damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs) role in the inflammatory response within tumors. J Immunother 2007;30:16-28.
4. Carusa R A, Ieni A, Fedele F, et al. Degranulation patterns of eosinophils in advanced gastric carcinoma: an electron microscopic study. Ultrastruct Pathol 2005;29:29-36.
5. 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;41:152-7.
6. Spiegel GW, Ashraf M, Brooks JJ. Eosinophils as a marker for invasion in cervical squamous neoplastic lesions. Int J Gynecol Pathol 21:117-24.
7. Amini RM, Aaltonen K, Nevanlinna H, et al. Mast cells and eosinophils in invasive breast carcinoma. BMC Cancer 2007;7:165.
8. Tutar E, Karataş E, Kibar Y, Bağlam T, Durucu C. Larinks karsinomlarında stromal eozinofilik reaksiyonun prognostik parametreler ile ilişkisi. KBB-Forum 2006;5:142-4.
9. 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.

10. Cann CI, Fried MP, Rothman KJ. Epidemiology of squamous cell cancer of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* 1985;18: 367-88.
11. 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.
12. Fujii M, Yamashita T, Ishiguro R, Tashiro M, Kameyama 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.
13. Katori H, Nozawa A, Tsukuda M. Histopathological parameters of recurrence and malignant transformation in sinonasal inverted papilloma. *Acta Otolaryngol* 2006;126:214-8.
14. Tadbir AA, Ashraf MJ, Sardari Y. Prognostic significance of stromal eosinophilic infiltration in oral squamous cell carcinoma. *J Craniofac Surg* 2009;20:287-9.
15. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ. Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. *Laryngoscope* 2005;115:1402-10.
16. Rodrigo JP, Dominguez F, Alvarez C, Manrique C, Herrero A, Suarez C. Expression of E-cadherin in squamous cell carcinomas of the supraglottic larynx with correlations to clinicopathological features. *Eur J Cancer* 2002;38:1059-64.
17. Tataroğlu C, Polat A, Kargı A, Şengiz S, Çamdeviren H, Küpeliöğlu A. Kolorektal karsinomlarda invazyon derinliğinin neovaskülarizasyon, peritümöral NK hücresi, makrofaj ve eozinofil lökositlerle ilişkisinin araştırılması. *Türk Patoloji Dergisi* 2005;21:49-53.