

## Renal Hücreli Karsinomalarda İntratümöral ve Ekstratümöral Lenfosit İnfiltrasyonu Sağ Kalımı Etkilemekte Midir?

Berna AYTAÇ\*, Hakan VURUŞKAN\*\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

İntratümöral ve ekstra tümöral lenfositik infiltrasyon, organizmanın yeni ortaya çıkan neoplazik oluşuma karşı gösterdiği tepkidir ve Renal cell carcinoma (RCC) larda oldukça belirgin şekilde saptanır. Yapılan araştırmalarda bu infiltrasyon birçok tümör tipinde sağ kalımı olumlu etkilerken RCC'de tam tersi sonuçlar bulunmuştur. Çalışmamızın amacı RCC tanısı almış olgularda intra ve ekstra tümöral lenfositik infiltrasyonun sağ kalıma etkisini araştırarak literatüre katkıda bulunmaktır. Çalışmamıza 2000-2004 yılları arasında RCC tanısı almış 136 hasta dahil edildi. Hastaların klinik ve takip bilgileri dosyalarından, kişilerin kendisinden veya ailelerinden elde edildi. Patolojik kesitler histolojik tip, tümör lokalizasyonu, evresi, tümör grade'i, perirenal invazyon, kapsüler invazyon ve intra / ekstratümöral lenfosit infiltrasyonu yoğunluğu açısından tekrar bakıldı. İntratümöral lenfositik infiltrasyon değerlendirilirken nekrozan uzak alanlardan en az 3, büyük tümörlerde ise en az 4 tümörlü kesit seçildi. Ekstratümöral lenfositik infiltrasyon için tümör çevresi böbrek dokusundan uzak, 1 kesite bakıldı. Ortaya çıkan intratümöral inflamasyon skoru (IIS) ve ekstratümöral inflamasyon skoru (EIS) ile histolojik tip, tümör lokalizasyonu, evresi, tümör grade'i, perirenal invazyon, kapsüler invazyon ve sağ kalım arasındaki ilişkiye bakıldı. IIS ile tümör grade'i arasında ilişki bulundu ( $p=0.01$ ) ancak EIS ile grade arasında anlamlılık yoktu ( $p>0.05$ ). IIS ve EIS ile tümör evresi arasında ilişki görülmedi ( $p>0.05$ ). Aynı şekilde histolojik tip, perirenal invazyon, kapsüler invazyon, sağ kalım ile IIS ve EIS arasında anlamlılık saptanmadı. RCC'lerde inflamasyon yoğunluğunun bilinmesi, tedavi açısından karar vermede zorlanılan olgularda yönlendirici bir rol oynayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Renal hücreli karsinoma. İnflamasyon. Sağ kalım.

### Do Intratumoral and Extratumoral Lymphocyte Infiltration Affect Survival in Renal Cell Carcinomas?

#### ABSTRACT

Intratumoral and extratumoral lymphocytic infiltration are the reactions of the organism against new developing neoplastic formation and are detected quite prominently in renal cell carcinomas (RCC). While this infiltration affects survival positively in many tumor types, contradictory results were obtained in RCC. The aim of our study is to make a contribution to the literature by investigating the effect of intra and extratumoral lymphocytic infiltration on survival in cases diagnosed as renal cell carcinoma. A total of 136 patients who were diagnosed as RCC between 2000-2004 were included in our study. Clinical and follow up informations of the patients were obtained from the files, themselves or families. Pathological cross-sections were examined again in terms of histological type, tumor location, stage, grade, perirenal invasion, capsular invasion and the intensity of intra/extratumoral lymphocyte infiltration. When intratumoral lymphocytic infiltration was being evaluated, at least 3 sections were selected from the areas far from necrosis and at least 4 sections including tumor were selected in large tumors. One section that tumor border was far from renal tissue was examined for evaluation of extratumoral lymphocytic infiltration. Relationship between obtained intratumoral inflammation score (IIS) / extratumoral inflammation score (EIS) and histologic type, tumor location, stage, grade, perirenal invasion, capsular invasion and survival was assessed. A relationship was found between IIS and tumor grade ( $p=0,01$ ) however there was not a significant relationship between EIS and grade ( $p>0,05$ ). A relationship was not detected between IIS/ EIS and pathological stage ( $p>0,05$ ). Similarly, a significant relationship was not found between histological type, perirenal invasion, capsular invasion, survival and IIS/ EIS. Knowing the inflammation intensity can play a guiding role in cases that therapeutic decision is hardly made in RCC.

**Key Words:** Renal cell carcinoma. Inflammation. Survey.

Geliş Tarihi: 13.12.2010  
Kabul Tarihi: 19.01.2011

Dr. Berna AYTAÇ  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Patoloji Anabilim Dalı  
Tel:0224.2953670  
e-mail: bernaaytac@uludag.edu.tr

Kanser gelişimi ile kronik inflamasyon arasındaki ilişki uzun yıllar tartışılmıştır<sup>1</sup>. Nötrofil, monosit, makrofaj, eozinofil, mast hücre ve lenfosit gibi inflamatuvar hücrelerin büyük çoğunluğu hasarlanma ve enfeksiyon sırasında birikim gösterir, kanserin oluşmasına, ilerlemesine veya gerilemesine katkıda bulunabilir<sup>1,2</sup>. Bu inflamatuvar hücrelerden biri olan

lenfositlerin prognoza etkisi bir çok organ tümöründe araştırılmıştır. Bazı tümörlerde prognozu olumlu etkilerken, bazı tümörlerde kötü prognozun göstergesidir<sup>3-5</sup>. Literatüre bakıldığında renal hücreli karsinomalar da lenfositik infiltrasyonun sağ kalıma etkisini araştıran az sayıda yayın mevcuttur. Bu amaçla çalışmamızda renal hücreli karsinoma tanısı ile küratif cerrahi uygulanmış hastalarda intra ve ekstra tümöral lenfositik infiltrasyonun sağ kalıma etkisini araştırmayı hedefledik.

## Gereç ve Yöntem

Retrospektif çalışmamıza 2000- 2004 yılları arasında karsinom nedeniyle radikal nefrektomi uygulanmış 136 hasta dahil edildi. Hastaların klinik ve takip bilgileri hastane dosyalarından, direkt olarak kişilerin kendisinden veya ailelerinden elde edildi. Rezeksiyon materyallerinin histopatolojik sonuçları ve bunlara ait preparatlar Patoloji bölümünde çıkarıldı. Patoloji raporlarından tümör lokalizasyonu ve patolojik tümör evreleri 2002 TNM staging sistemine<sup>6</sup> göre not edildi. Formalin ile fikse edilmiş, parafine gömülmüş ve hematoksilin eozin ile boyanmış kesitler, histolojik tip, tümör grade'i, perirenal invazyon, kapsüler invazyon, intra ve ekstrasümöral lenfosit infiltrasyonu yoğunluğu açısından tekrar değerlendirildi. Tümörün histolojik tiplendirilmesi World Health Organization klasifikasyonuna<sup>7</sup> göre yapıldı. Çalışmaya kromofob tip, normal histolojik bulgu olarak peritümöral yoğun inflamasyon ve fibrozis gösterdiği için dahil edilmedi. Tümör gradelemesinde Fuhrman gradeleme sistemi kullanıldı. Perirenal ve kapsüler invazyon var yada yok şeklinde kayıt edildi. İntratümöral lenfositik infiltrasyon değerlendirilirken hastalara ait tüm tümörlü kesitlere bakılarak inflamasyonun en yoğun olduğu, nekrozdaki uzak alanlardan en az 3, büyük tümörlerde ise en az 4 tümörlü kesit seçildi. İnflamasyon yoğunluğu için 4 grup yapıldı: 0 (İnflamasyon hücresi yok), 1 (Tümör stroması içerisinde çok az sayıda hücre mevcut), 2 (Orta miktarda inflamatuvar hücreler ve nodül benzeri yapılar mevcut), 3 (Stromada destrüksiyon yapan yoğun inflamatuvar hücre mevcut). Ekstrasümöral lenfositik infiltrasyon için tümör çevresi böbrek dokusundan uzak, nefrektomi materyalinin herhangi bir alanından 1 kesite bakıldı. Renal dokudaki inflamasyonun yayılımına göre 0 (inflamatuvar hücre yok), 1 (küçük odak şeklinde inflamasyon), 2 (Orta derecede yayılmış inflamasyon), 3 (Renal dokularda yoğun inflamasyon) olarak gruplandı. İstatistik analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13.0 for Windows kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin tanımlayıcı bilgileri ortalama ± standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson kare testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis, normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında ise T-testi kul-

lanıldı. Sağkalım analizlerinde elde edilen Kaplan-Meier eğrilerinin karşılaştırılmasında ise log-rank testi kullanıldı. P değeri <0,05 ise istatistik olarak anlamlı kabul edildi

## Bulgular

Renal hücreli karsinomalı 136 hastanın 91'i erkek (%66,9) ve 45'i kadındı (%33,1). Ortalama yaş aralığı 64,2±10,8 yıldır (27- 89 yıl). Hastaların ortalama takip süreleri 58,67±25,7 aydır (1- 102 ay). Serimizin tümör lokalizasyon, histolojik tip, tümör grade, perirenal invazyon, kapsüler invazyon ve sağ kalım sonuçları Tablo I'de özetlenmiştir. Cinsiyetlere göre hem IIS ve hem de EIS'nin dağılımında farklılık saptanmamıştır (p=0,915 ve p=0,576). Evrelere göre de gerek IIS ve gerek EIS dağılımında farklılık olmadığı görülmüştür (p=0,999 ve p=0,754). Kaplan-Meier eğrileri değerlendirildiğinde tümör evresinin, tümör grade'inin ve perirenal invazyon durumunun sağkalım üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir. İleri evre, yüksek grade ve perirenal invazyon varlığının sağkalımı azalttığı saptanmıştır. Histolojik tip, IIS ve EIS'nin sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (Tablo II). IIS'e durumuna göre perirenal invazyon ve kapsül invazyon dağılımında farklılık saptanmamıştır (p=0,496 ve p=0,347). Aynı şekilde EIS'e durumuna göre perirenal invazyon ve kapsül invazyon dağılımında farklılık mevcut değildir (p=0,727 ve p=0,572). IIS'ye göre tümör grade dağılımı incelendiğinde IIS skoru yüksek olan grupta düşük gradeli tümör oranı daha fazla görülmüştür (p=0,018). En sık görülen tümör tipi berrak hücreli tip olup, bu tipte yüksek IIS diğer histolojik tiplere göre daha yüksek oranda bulunmuştur (p<0,001). Hastaların 24'ü takipler sırasında metastazlar nedeniyle kaybedilmiştir.

## Tartışma

Birçok kanser tipinde, intra ve ekstra tümöral lenfositik infiltrasyon, organizmanın yeni ortaya çıkan neoplazik oluşuma karşı gösterdiği tepkidir, tümör gerilemesinde önemli immünolojik rol oynar ve bu nedenle çok önemlidir<sup>8-10</sup>. Literatür araştırıldığında kolorektal kanserlerde belirgin lenfosit infiltrasyonu yüksek sağ kalım ile ilişkilidir<sup>5,11</sup>. Rubio ve ark. 277 vakalık anüs skuamöz hücreli karsinomalarla yaptığı çalışmada yoğun lenfosit infiltrasyonunu iyi prognoz göstergesi olarak bulmuştur<sup>8</sup>. Benzer şekilde Schumacher ve ark. göre lenfosit varlığı özafagus karsinomalarında prognozu olumlu yönde etkilemektedir<sup>4</sup>. Tam tersi örneklerde mümkündür. Scott ve ark. 106 vakalık inoperabl küçük hücreli dışı akciğer tümöründe sistemik inflamatuvar etkinin hastanın yaşam kalitesini düşürdüğü ve prognozunu olumsuz etkiledi-

## Renal Hücreli Karsinomalarda Lenfosit İnfiltrasyonu

ğini göstermiştir<sup>12</sup>. McArdle ve ark. prostat kanserlerinde ve Curiel ve ark. farklı bir tümör tipi over kanserlerinde lenfositleri kötü prognoz göstergesi olarak vurgulamıştır<sup>11,13</sup>.

**Tablo I-** Hastaların klinikopatolojik özellikleri.

Hastalar	n(%)
<b>Lokalizasyon</b>	
Sağ	79(58,1)
Sol	56(41,2)
Bilateral	1(0,7)
<b>Patolojik evre</b>	
pT1	75(55,1)
pT2	35(25,7)
pT3	26(19,2)
<b>Histolojik tip</b>	
Berrak hücreli	85(62,5)
Papiller	25(18,3)
Eozinofilik	18(13,2)
Kromofob	3(2,2)
İgisi hücreli	5(3,8)
<b>Grade</b>	
1	11(8,1)
2	92(67,6)
3	27(19,9)
4	6(4,4)
<b>Perirenal invazyon</b>	
Yok	121(89)
Var	15(11)
<b>Kapsüler invazyon</b>	
Yok	104(76,5)
Var	32(23,5)
<b>Sağ kalım</b>	
Yaşayan	112
Kayıp	24

**Tablo II-** Sağkalım üzerine etkisi olabilecek parametrelerin log-rank testi ile değerlendirilmesi.

Parametre	Sağkalım süresi (ay) Ortalama±standart hata	P*
Tümör evresi	1	94,5 ± 2,9
	2	85,6 ± 4,6
	3-4	58,1 ± 7
Tümör grade	1	94,6 ± 4,5
	2	82,3 ± 4,2
	3	88,8 ± 4,8
	4	51,3 ± 6,2
Perirenal invazyon durumu	Var	67,7 ± 8
	Yok	87,4 ± 2,8
IIS	1	79,7 ± 5,7
	2	85,7 ± 3,5
	3	88,5 ± 6,1
EIS	1	87 ± 3,9
	2	82,5 ± 4,4
	3	82,7 ± 4
Histolojik tip	Berrak	79,7 ± 3,7
	Papiller	80,8 ± 3,9
	Eozinofilik	92,3 ± 3,6

\*Log-rank testi

RCC'ler bir çok tümör tipi gibi immünolojik kanserlerdir ve patoloji örneklemelerinde sıklıkla çok sayıda intratümöral lenfosit varlığı dikkati çeker<sup>14</sup>. Literatüre bakıldığında bu konu ile ilgili çok az sayıda yayın mevcuttur ve sonuçlar diğer solid tümörlerden farklılık göstermektedir. Tümöral dokuda ve çevre normal parenkim dokusundaki inflamatuvar hücrelerin artışı tümör grade artışı ve agresif gidişat ile ilişkilidir.

Kolbeck ve ark. yaptığı 24 olguluk küçük bir çalışmaya göre tümörde lenfositik hücre infiltrasyonunun artması tümör rekürrensini arttırmaktadır<sup>15</sup>. Bir başka geniş serili çalışmada tümörde lenfosit infiltrasyonunun artması RCC'de kötü prognoz ile ilişkilidir<sup>16</sup>. Bromwich ve ark. göre CD8+ olmayan CD4+ hücrelerin infiltrasyonu grade'den bağımsız kötü prognoz ile ilişkilidir<sup>17</sup>. Siddiqui ve ark. göre lenfosit infiltrasyonu RCC nedeniyle ölümlerle ilişkilidir<sup>14</sup>. Tüm bu yazarlardan farklı olarak Lamb ve ark. ise bu tümörlerde lokal lenfositik infiltrasyon ile sağ kalım arasında ilişki bulamamıştır<sup>18</sup>. Bizim 136 olguluk çalışmamızda da intratümöral lenfosit infiltrasyonu tümör grade ile ilişkili iken ekstatümöral lenfositik infiltrasyonda ilişki bulunamamıştır. RCC'lerde klinik gidiş ve uygulanan tedaviye yanıt aynı zamanda tümör hücre tipine de bağlıdır<sup>19</sup>. Bu nedenle biz çalışmamızda tümör hücre tipi ile inflamasyon skoru arasındaki ilişkiyi de inceledik. Berrak hücreli tip daha düşük skor gösterirken, papiller ve eozinofilik tip daha yüksek skorlar içermektedir.

Sonuç olarak RCC de lokal inflamasyon prognozu etkileyen bir faktördür. İntratümöral inflamasyon tümör grade ve buna paralel tümör evresi ile ilişkilidir, dolayısı ile sağ kalımı olumsuz etkilemektedir.

## Kaynaklar

- Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer* 2007; 121: 2381- 6.
- Nelson D, Ganss R. Tumor growth or regression: powered by inflammation. *J Leukoc Biol* 2006;80: 685- 90.
- Rubio CA, Nilsson PJ, Petersson F, et al. The clinical significance of massive intratumoral lymphocytosis in squamous cell carcinoma of the anus. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1: 376- 80.
- Schumacher K, Haensch W, Röefzaad C, Schlag PM. Prognostic significance of activated CD8(+) T cell infiltrations within esophageal carcinomas. *Cancer Res* 2001; 61: 3932- 6.
- Canna K, McArdle PA, McMillan DC, et al. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 651- 4.
- Sobin LH, Wittekind CH. Urological tumours. In: Sobin LH, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumours*. Geneva: UICC; 2002:179- 206.
- Cao Y, Paner GP, Perry KT, et al. Renal neoplasms in younger adults: analysis of 112 tumors from a single institution according to the new 2004 World Health Organization

- classification and 2002 American Joint Committee on Cancer Staging System. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 487- 91.
8. Ohshima H, Tatemichi M, Sawa T. Chemical basis of inflammation-induced carcinogenesis. *Arch Biochem Biophys* 2003; 417: 3- 11.
  9. Hilmy M, Campbell R, Bartlett JM, et al. The relationship between the systemic inflammatory response, tumour proliferative activity, T-lymphocytic infiltration and COX-2 expression and survival in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Cancer* 2006; 95: 1234- 8.
  10. Ramsey S, Lamb GW, Aitchison M, Graham J, McMillan DC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with metastatic renal cancer. *Cancer* 2007; 109: 205- 12.
  11. McArdle PA, Canna K, McMillan DC, et al. The relationship between T-lymphocyte subset infiltration and survival in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 541- 3.
  12. Scott HR, McMillan DC, Forrest LM, et al. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2002; 87: 264- 7.
  13. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival.[see comment]. *NatMed* 2004; 10: 942- 9.
  14. Siddiqui SA, Frigola X, Bonne-Annee S, et al. Tumor-infiltrating Foxp3-CD4+CD25+ T cells predict poor survival in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2075- 81.
  15. Kolbeck PC, Kaveggia FF, Johansson SL, Grune MT, Taylor RJ. The relationships among tumor-infiltrating lymphocytes, histopathologic findings, and long-term clinical follow-up in renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 1992; 5: 420- 5.
  16. Nakano O, Sato M, Naito Y, et al. Proliferative activity of intratumoral CD8(+) T-lymphocytes as a prognostic factor in human renal cell carcinoma: clinicopathologic demonstration of antitumor immunity. *Cancer Res* 2001; 61: 5132- 6.
  17. Bromwich EJ, McArdle PA, Canna K, et al. The relationship between T-lymphocyte infiltration, stage, tumour grade and survival in patients undergoing curative surgery for renal cell cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 1906- 8.
  18. Lamb GW, McArdle PA, Ramsey S, et al. The relationship between the local and systemic inflammatory responses and survival in patients undergoing resection for localized renal cancer. *BJU Int* 2008; 102: 756- 61.
  19. Onishi T, Ohishi Y, Goto H, Suzuki M, Miyazawa Y. Papillary renal cell carcinoma: clinicopathological characteristics and evaluation of prognosis in 42 patients. *BJU Int* 1999; 83: 937- 43.