

Mesane Kanserlerinde Tümör İle İlişkili Doku Eozinofilisinin Önemi Nedir?

Berna AYTAÇ*, Hakan VURUŞKAN**

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

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

ÖZET

Doku eozinofil varlığı tümörlerde araştırılmalı mıdır? Tümör ile ilişkili doku eozinofil miktarı patoloji raporlarında belirtilmeli midir, yoksa bununla uğraşmak sadece zaman ve emek kaybı mıdır? Literatüre bakıldığında birçok tümör tipinde doku eozinofilisinin sağ kalıma iyi etkisi mevcuttur, ancak farklı tümör tipleri bunu inkar etmekte, eozinofillerin bir takım mediatörler yardımıyla tümör büyümesini uyardığını göstermektedir. Bazı tümörlerde ise sağ kalım ile ilişkisi gösterilememiştir. Mesane tümörlerinde doku eozinofilisinin tümöre etkisini gösteren çok az sayıda araştırma mevcuttur. Çalışmamızdaki amaç ürotelyal karsinoma tanısı almış vakalarda, doku eozinofilisinin prognostik faktörler ve sağ kalım ile ilişkisini incelemek, bunun sonucunda literature katkıda bulunmaktır. Retrospektif çalışmamız 1996–2002 yılları arasında tanı almış 90 ürotelyal karsinoma olgusunu kapsamaktadır. Hastalara ait klinik bilgiler toplanıp, patoloji kesitlere tekrar bakıldı. Her hastaya ait kesitler histolojik grade, vasküler veya perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve en büyük büyütme alanındaki (HPFx400) eozinofil sayısına göre değerlendirildi. Eozinofil sayısı düşük, orta ve yüksek olarak gruplandırıldı. Yapılan istatistiki çalışmalar sonucunda doku eozinofil sayısının, tümör boyutu, histolojik grade, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve sağ kalım ile ilişkisi bulunamamıştır. Mesane tümörlerinde doku eozinofilisinin sağ kalım ile ilişkisini kanıtlamak için daha fazla sayıda yayına ihtiyaç vardır. Daha büyük serili çalışmalarda doku eozinofilisinin araştırılması tümör tedavisine, eozinofilinin çeşitli ajanlarla stimülasyonu veya baskılanması gibi ek tedavi seçeneklerinin eklenmesi açısından yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Mesane karsinomu. Eozinofili. Prognosis.

What is the Importance of Tissue Eosinophilia Associated With Tumor in Bladder Carcinomas?

ABSTRACT

Should the presence of tissue eosinophilia be studied in tumors? Should the amount of tissue eosinophilia associated with tumor be specified in the pathology reports, or is dealing with this is just a waste of time and effort? When we check the literature, in many tumor types, tissue eosinophilia has a positive effect on the survival; however different tumor types deny this fact and show that eosinophils stimulate tumor growth via some mediators. In some tumors, its relationship with survival could not be demonstrated. A few studies, showing the effect of eosinophils on tumor in bladder carcinomas are present. The purpose of our study is to investigate the relationship of tissue eosinophilia with prognostic factors and survival in cases diagnosed with urothelial carcinoma, and eventually to contribute to the literature. Our retrospective study consisted of 90 urothelial carcinoma cases, diagnosed between 1996 and 2002. Clinical information related to the patients was collected and pathological cross-sections were re-examined. Cross-sections belonging to each patient were assessed in respect to histological grade, vascular or perineural invasion, lymph node metastasis and the number of eosinophils in the biggest area of magnification. The numbers of eosinophils were grouped as low, medium and high. As a result of the conducted statistical studies, a relationship between the number of tissue eosinophils and size of the tumor, histological grade, lymphovascular invasion, perineural invasion, lymph node metastasis and survival could not be found. More studies are necessary to prove the relationship of tissue eosinophilia in with survival in bladder carcinomas. Investigation of tissue eosinophilia in studies having more number of cases may be important in regard to tumor treatment, stimulation or suppression of eosinophilia with various agents and the inclusion of additional treatment options.

Key Words: Bladder carcinoma. Eosinophilia. Prognosis.

Geliş Tarihi: 13.12.2010
Kabul Tarihi: 12.01.2011

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

Eozinofiller normalde veya çeşitli parazitik enfeksiyonlara karşı gelişen veya allerjik hastalıklar ile ilişkili granülositlerdir¹. Kanda artmış eozinofil sayısı ve doku eozinofil infiltrasyonu birçok kanser türüyle ilişkilidir¹⁻⁴. Doku eozinofilisi bir çok solid organ tümöründe iyi prognozun göstergesidir^{5,6}. Ancak bazı tümörlerde eozinofili epitelyal tümörlerin büyümesini hızlandırır, bu nedenle kandaki eozinofil sayısının azaltılması organ hasarının önlenmesinde ve tümörün

tedavisinde gereklidir^{6,7}. Farklı görüşler sebebiyle bu hücrelerin varlığının prognoz ile ilişkisi hala araştırılmaktadır. Mesane kanserlerinde ise eozinofil lökositlerin varlığının tümör biyolojik gelişimi ile ilişkisi konusunda kısıtlı sayıda yayın mevcuttur. Bu çalışmamızdaki amaç ürotelyal karsinomalı hastalarda tümör ilişkili doku eozinofilisi ile prognoz arasındaki etkilenmeyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif çalışmaya 1996–2002 yılları arasında Üroloji bölümünde ürotelyal karsinoma nedeniyle sistektomi yapılan 90 hasta dahil edildi. Hastaların klinik ve takip bilgileri hastane dosyalarından, direkt olarak kişilerin kendisinden veya ailelerinden elde edildi. Rezeksiyon materyallerinin histopatolojik sonuçları Patoloji bölümünde bulundu. Formalin ile fikse edilmiş, parafine gömülmüş ve hematoksilen eozin ile boyanmış histolojik kesitler histolojik grade, lenfovasküler veya perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve en büyük büyütme alanındaki (HPFx400) eozinofil sayısına göre tekrar değerlendirildi. Her hasta için 1 tümörlü kesite bakıldı. Histolojik grade WHO/ISUP 1998 sınıflamasına⁸ göre düşük ve yüksek gradeli olarak ayrıldı. Eozinofiller, tümörlü kesitlerde maksimum olduğu alanda, mikroskopik en büyük büyütme alanına göre sayılarak, yazıldı. Eozinofil sayıları: düşük eozinofil sayısı (<10/HPF), orta derecede eozinofil sayısı (10–50/HPF), ve yüksek eozinofil sayısı (>50/HPF) olarak gruplandı. İstatistik analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13.0 for Windows kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin tanımlayıcı bilgileri ortalama ± standart sapma olarak verildi. Gruplararası dağılımların değerlendirilmesinde ki-kare testi, non-parametrik dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis, parametrik dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında ise T-testi kullanıldı. Sağkalım analizlerinde elde edilen Kaplan-Meier eğrilerinin karşılaştırılmasında ise log-rank testi kullanıldı. P değeri <0,05 ise istatistik olarak anlamlı kabul edildi

Bulgular

Ürotelyal karsinomalı 90 hastanın 78'i erkek (%86.7) ve 12'si kadındı (%13.3). Ortalama yaş aralığı 57,8±13 yıldır. Serimizin başlıca klinikopatolojik özellikleri Tablo-I'de özetlendi. Eozinofil sayı gruplamasına göre hasta sayıları ile histopatolojik özellikler arasındaki ilişki Tablo-II ve Tablo III'de verildi. Çalışmamızda parametrelerin sağkalım üzerine etkileri Kaplan-Meier eğrileri oluşturularak değerlendirildi. Tümör grade'ine göre yapılan karşılaştırmada, düşük gradeli tümör sayısının çok az (hasta sayısı=5) ve hepsinin yaşıyor olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Bunun dışındaki diğer faktörlerin değeri-

dirmeleri sonucunda evre, vasküler invazyon ve perinöral invazyonun sağkalım üzerine olumsuz yönde etkisi olduğu saptandı (Tablo IV).

Tablo I- Hastalarımızın klinikopatolojik özellikleri

Özellikler	Hasta sayıları
Hastalar	
Toplam sayı	90
Ortalama yaş (yıl)	57.8± 13
Cinsiyet	
Erkek	78
Kadın	12
Histolojik grade	
Düşük grade	5
Yüksek grade	85
Tümör boyutu, cm,ortalama	5.38
Vasküler invazyon	
Var	36
Yok	54
Perinöral invazyon	
Var	29
Yok	61
Lenf nodu metastazı	
Var	18
Yok	72
Evre	
Evre I	15
Evre II	17
Evre III	29
Evre IV	22
Karsinoma in situ	7
Sağkalım	
Kayıp	22
Yaşayan	68

Tablo II- Hastalarda eozinofil sayılarının gruplaması

	Hasta sayısı	%
Düşük	56	62.2
Orta	12	13.3
Yüksek	22	24.5

Tablo III- Histopatolojik parametrelerin eozinofil sayı gruplarına göre dağılımının değerlendirilmesi (*: ki-kare testi).

Parametreler		Düşük	Orta	Yüksek	P*
Histolojik grade	Düşük grade	2	-	3	0,120
	Yüksek grade	54	13	18	
Vasküler invazyon	Var	22	6	8	0.883
	Yok	34	7	13	
Perinöral invazyon	Var	16	6	7	0.470
	Yok	40	7	14	
Lenf nodu metastazı	Var	11	3	4	0.954
	Yok	45	10	17	
Evre	Evre I	8	1	6	0.588
	Evre II	11	2	4	
	Evre III	15	7	7	
	Evre IV	15	3	4	
Sağ kalım	Kayıp	17	1	4	0.186
	Yaşayan	39	12	17	

Mesane Kanserlerinde Doku Eozinofilisi

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

Parametre	Sağ kalım süresi (ay) Ortalama±standart hata	P*
Tümör evresi	1-2	75,3±3,7
	3-4	42,5±4,3
Vasküler invazyon	Yok	63,8±3,2
	Var	46,2±7,2
Perinöral invazyon	Yok	67,3±4,0
	Var	42,0±5,7
Lenf nodu metastazı	Yok	64,21±3,9
	Var	35,1±5,1
Eozinofil sayısı	Hafif	50,8±4,5
	Orta	32,4±2,5
	yüksek	67,7±6,5

* Log-rank testi

Tartışma

İnvaziv karsinomalarda tümör çevresi stromada karışık inflamatuvar hücreler sıklıkla bulunur. Bu hücrelerin tümör hücre antijenlerine karşı konak immün tepkisi sonrası ortaya çıktığı kabul edilir⁹. Literatürde bu hücrelerden biri olan eozinofillerin rolü tartışmalıdır, bazı yazarlara göre tümör büyümesine etkisi varken bazılarına göre ise tümör koruyucu rol oynar⁶. Örneğin Wong ve ark. göre eozinofil infiltrasyonu kanser gelişimini hızlandırmaktadır. Yazarlara göre bunun sebebi ise eozinofillerin ürettiği sitokinlerin özellikle TGF- α tümör gelişimini aktive ederek etkilemesidir⁶. Bununla birlikte literatürdeki çeşitli çalışmalarda, eozinofillerin interleukin-2 yoluyla immün sistemi aktive ettiği ve bu nedenle kanser gelişiminde önemli bir önleyici rol oynadığı da savunulmaktadır^{3,10}. Tajima ve ark. göre eozinofillerde bulunan toksik granüllerin degranülasyonu sonucu, tümör stromal hücrelerinden interleukin-5 salınmakta, bu da tümör invazyonuna karşı etki göstermektedir¹¹. Eozinofillerin tümörü ne şekilde etkilediği üzerinde birçok araştırma yapılırken, bir yandan da ağız, özafagus, larinks, deri, meme, akciğer, gastrointestinal, genitoüriner sistem gibi birçok solid organ tümöründe de sağ kalıma etkisi araştırılmış ve tümör ilişkili doku eozinofilisinin prognozu iyi etkilediği ortaya konulmuştur^{2,3,6,12}. Bununla birlikte bazı tümörlerde tam tersi de görülmüştür. Ayhan ve ark. göre evre I serviks kanserlerinde yüksek eozinofil sayısı kötü prognoz göstergesidir¹³. Yine Teoh ve ark. yüksek eozinofil sayısının, metastatik hastalıkla ilişkisi olduğunu ve sağ kalımı kötü etkilediğini göstermişlerdir⁷. Ancak Leighton ve ark. göre eozinofil infiltrasyonu nazofarengeal karsinomlarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi ne iyi ne de kötü prognozla ilişkilidir¹⁴. Aynı şekilde Merlin ve ark. yaptığı servikal

karsinomalı 441 olguluk çalışmada tümör volümü, klinik sonuçlar veya sağ kalım ile eozinofil sayısı arasında ilişki yoktu¹⁵. 1980-2009 yılları arasında İngiliz literatüründe mesane karsinomu ile doku eozinofilisini araştıran az sayıda yayın mevcuttur¹⁶⁻²⁰. Bir çalışmada mesanede yüzeysel ürotelyal karsinomalı hastalarda tümör ile ilişkili eozinofili, rekürrens sıklığında azalma ile ilişkilidir. Tümör progresyon hızı, tümör ilişkili eozinofiliden önemli derecede etkilenmemektedir ve tümörden ölüm oranı tümör ile ilişkili doku eozinofilili grupta daha düşüktür¹⁶.

Sonuç

Yapılan az sayıda çalışmaya rağmen eozinofillerin karsinogenezisteki rolleri hala belirgin değildir. Çalışmalarda bazı araştırmacılar doku eozinofilisinin, tümör büyümesine karşı rol oynadığını savunurken bazı yazarlar ise bunun gerçek olmadığını vurgulamaktadırlar. Bizim çalışmamızda özellikle literatürde çok az sayıda araştırılmış mesane tümörü eozinofil ilişkisine katkıda bulunmaya çalıştık. Bu konudaki çalışma sayısı arttırılırsa ve eozinofillerin tümörler üzerine etkisi kesin kanıtlanırsa tümörlerin histopatolojik değerlendirilmesinde eozinofil infiltrasyonun varlığının veya yokluğunun, bir prognostik faktör olarak kullanılabilineceğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Alkhabuli JO, High AS. Significance of eosinophil counting in tumor associated tissue eosinophilia (TATE). *Oral Oncol* 2006; 42:849-50.
2. Samoszuk M. Eosinophils and human cancer. *Histol Histopathol* 1997; 12:807-12.
3. Fernández-Aceñero MJ, Galindo-Gallego M, Sanz J, et al. Prognostic influence of tumor-associated eosinophilic infiltrate in colorectal carcinoma. *Cancer* 2000; 88:1544-8.
4. Alrawi SJ, Tan D, Stoler DL, et al. Tissue eosinophilic infiltration: a useful marker for assessing stromal invasion, survival and locoregional recurrence in head and neck squamous neoplasia. *Cancer J* 2005; 11:217-25.
5. Ono Y, Ozawa M, Tamura Y, et al. Tumor-associated tissue eosinophilia of penile cancer. *Int J Urol* 2002; 9: 82-7.
6. Wong DT, Bowen SM, Elovic A, et al. Eosinophil ablation and tumor development. *Oral Oncol* 1999; 35: 496- 501.
7. Teoh SC, Siow WY, Tan HT. Severe eosinophilia in disseminated gastric carcinoma. *Singapore Med J* 2000; 41: 232.
8. Busch C, Algaba F. The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems. *Virchows Arch* 2002; 441: 105- 8.
9. Lowe D, Jorizzo J, Hutt MSR. Tumor associated eosinophilia: A review. *J Clin Pathol* 1981; 34: 1343- 8.
10. Porta C, Moroni M, de Amici M. Eosinophils and serum eosinophilic cationic proteins in interleukin- 2 based immunotherapy for cancer. *Br J Hematol* 1998; 100: 607-9.

11. Tajima K, Yamakawa M, Inaba Y, et al. Cellular location of interleukin-5 expression in rectal carcinoma with eosinophilia. *Hum Pathol* 1998; 29: 1024–7.
12. Lowe D, Fletcher CDM. Eosinophilia in squamous cell carcinoma of the oral cavity, external genitalia and anus-clinical correlations. *Histopathology* 1984; 8: 627–32
13. Ayhan A, Altintas A, Tuncer ZS, et al. Prognostic value of mitotic activity, eosinophilic and inflammatory reaction in stage I cancer of the uterine cervix. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 264–6.
14. Leighton SE, Teo JG, Leung SF, et al. Prevalence and prognostic significance of tumor associated tissue eosinophilia in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 436–40.
15. van Driel WJ, Kievit-Tyson P, van den Broek LC, et al. Presence of an eosinophilic infiltrate in cervical squamous carcinoma results from a type 2 immune response. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 188–95.
16. Flamm J. Tumor-associated tissue inflammatory reaction and eosinophilia in primary superficial bladder cancer. *Urology* 1992; 40:180- 5.
17. Marusić Z, Cupić H, Kruslin B, et al. Tumor-associated tissue eosinophilia and inflammation in pTa and pT1 papillary urothelial carcinoma of the bladder. *Anal Quant Cytol Histol* 2009; 31:239- 41.
18. Dworák O, Janssen D. Tumor-associated tissue eosinophilia in the urinary bladder: is it a real relationship? . *Appl Pathol* 1989; 7: 294.
19. Huland E, Huland H. Tumor-associated eosinophilia in interleukin-2-treated patients: evidence of toxic eosinophil degranulation on bladder cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 118:463–7.
20. Lowe D, Fletcher CD, Gower RL. Tumour-associated eosinophilia in the bladder. *J Clin Pathol* 1984; 37: 500- 2.