



Orijinal Araştırma

Baş Boyun Skuamöz Hücreli Kanselerde Tümör İnfiltr Edici Lenfosit Yoğunluğunun Histopatolojik Parametrelerle Karşılaştırılması ve Prognoz Üzerine Etkisi*

Elif Sarı,¹ Taşkın Tokat,² Özge Tarhan,³ Hüseyin Dağ,⁴ Yetkin Zeki Yılmaz,⁵ Haydar Murat Yener⁵

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İzmir, Türkiye

³İstinye Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Mardin Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Mardin, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Baş-boyun kanserleri, görülme ve ölümlere neden olma sıklıkları açısından diğer kanser türlerine göre daha alt sıralarda yer almasına rağmen, yerleşim bölgesinin anatomik ve işlevsel özellikleri nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir. Multidisipliner tedavi rejimlerinde büyük ilerlemelere rağmen, uzun süreli sağkalımın iyileştirilmesi için daha spesifik biyobelirteçleri tanımlamaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmada; baş boyun skuamöz hücreli kanserlerde tümör infiltr edici lenfosit yoğunluğunu histopatolojik parametrelerle karşılaştırmayı ve prognoza olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Ocak 2010-Kasım 2013 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na başvuran baş boyun kanseri teşhisi konup cerrahi müdahale yapılan 114 hasta retrospektif tarama ile incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, alkol-sigara kullanım alışkanlıkları, tümör lokalizasyonu kaydedildi. Tümörün boyutu, histolojik differansiyasyonu, tümöre karşı immün cevabı gösteren lenfosit infiltrasyon yoğunluğu, desmoplazik stromal yanıt, kan damarı, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığı, lenf nodu metastazı ve perinodal yayılım olup olmadığı değerlendirildi. Patolojik preparatlar Hematoksilin-Eozin boyama yapıp parafin blok halinde kesitler alındı, tümör dokusu içerisinde infiltr edici lenfosit yoğunluğu açısından, her biri ayrı şekilde, semi-kantitatif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 114 hasta primer tümör lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde; 97 hasta (%85,1) ile larinks kanseri çoğunluğu oluşturmaktaydı. Diğer 17 hastanın 10'u (%8,8) oral kavite, 7'si (%6,1) orofarenks kanseriydi. Lenfosit infiltrasyon yoğunluğu; tümör boyutu, lenfatik, kan damarı ve perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, perinodal yayılım, histolojik grade ve evre ile karşılaştırıldı, aralarında anlamlı fark saptanmadı. Desmoplazik stromal yanıt; tümör boyutu (p=0,014), lenfatik invazyon (p=0,000), kan damarı invazyonu (p=0,037), perinöral invazyon (p=0,002) ve evre (p=0,006) ile karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Hastaların 5 yıllık sağ kalım oranlarına bakıldığında tümör infiltr edici lenfosit yoğunluğunun ve desmoplazik stromal yanıtın prognoz üzerine olumlu etkisi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Klinik TNM evrelemesi ve histolojik parametrelerin yanı sıra kansere karşı oluşan immün hücrelerin prognoz ve yeni tedavi modelleri belirlenmesinde yol gösterici olacağını öngörmekteyiz. Kanser immünoterapisinde, tümör infiltr edici lenfositlerin anti-tümör etkilerinin artırılarak, mevcut kanser terapilerini değiştireceğini ve umut verici sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Baş boyun kanserleri; desmoplazik stromal yanıt; histolojik parametreler; tümör infiltr lenfosit.

Atf için yazım şekli: "Sarı E, Tokat T, Tarhan Ö, Dağ H, Yılmaz YZ, Yener HM. Comparison of Tumor Infiltrating Lymphocyte Density with Histopathological Parameters and Effect on Prognosis in Head and Neck Squamous Cell Cancers. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2020;54(4):438–443".

*YAZININ YAZARDAN GELEN TÜRKÇE ÇEVİRİSİDİR.

Yazışma Adresi: Elif Sarı, MD. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

Telefon: +90 532 685 01 75 **E-posta:** ctf_elif@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 12.12.2018 **Kabul Tarihi:** 30.01.2019 **Online Yayınlanma Tarihi:** 11.12.2020

©Telif hakkı 2020 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfaltip.org

OPEN ACCESS This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



Oral kavite, tükrük bezleri, nazal kavite ve paranasal sinüsler, farenks, larenks ve boynun üst kısmındaki lenf nodlarında meydana gelen kanserler, baş-boyun kanserleri olarak adlandırılmaktadır. Baş-boyun kanserleri, görülme ve ölümlere neden olma sıklıkları açısından diğer kanser türlerine göre daha alt sıralarda yer almasına rağmen, yerleşim bölgesinin anatomik ve işlevsel özellikleri nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir.^[1]

Bu yerleşim bölgesi önemli hastalık için multidisipliner tedavi rejimlerinde büyük ilerlemelere rağmen, uzun süreli sağkalımın nasıl iyileştirileceği tartışılmaz bir klinik sorun olmaya devam etmektedir. Hastaların sınıflanmasını ve sonraki tedavi seçimini optimize etmek ve baş ve boyun kanserine karşı daha etkili terapötik yaklaşımlar geliştirmek için daha spesifik biyobelirteçleri tanımlamaya ihtiyaç vardır. Özellikle, kanser immünoterapisi, konakçı antitümör immün yanıtını uyandırarak veya aktive ederek, mevcut kanser terapilerini değiştirmiş ve çeşitli kanserlerde dayanıklı ve umut verici sonuçlar vermiştir.^[2]

Tümörün DNA içeriği ve immünolojik durumu; dolaşan immün kompleksler gibi biyolojik faktörlerin yaşam beklentisi üzerindeki belirleyiciliği henüz araştırılma aşamasındadır.

Bağışıklık sistemi; bakteri ve virüs yapılarına karşı antikor meydana getirir; çünkü, enfeksiyonu tehlike sinyali olarak algılar. Bağışıklık sistemi tarafından tanınan tümör hücreleri ise büyük olasılıkla yok edilirken; bağışıklık sisteminden gizlenmeyi başarabilen hücreler yaşarlar. Tümörle ilişkili antijenler vücut tarafından kendi antijeni gibi kabul edilir ve bu antijenlere karşı gelişen bağışıklık yanıtı yetersiz kalır. Bağışıklık sisteminden kaçmayı ve mikroçevreye uyum sağlamayı başaran tümör hücreleri, bağışıklık sistemi hücrelerine karşı dirençli hale geçerler. Tümöre karşı etkili bir bağışıklık yanıtın gelişimine bir başka engel de, tümörün etrafına saldırdığı ve bağışıklık sistemini baskılayıcı bazı faktörlerdir.^[3]

Tümör hücreleri ve bağışıklık sistemi arasındaki bu ilişki-den yola çıkarak Burnett ve arkadaşları 1960 yılında immün gözetim fikrini ortaya atmışlardır ve tümör hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tanındığını ileri sürmüşlerdir.^[4] Günümüz modern immün gözetim teorisi ise; kişinin bağışıklık sisteminin tümör hücrelerini saptama ve yok etme yeteneğine sahip olduğunun üzerinde durur. Ayrıca, bu teori tümör hücrelerinin bağışıklık sistemi için pasif hedefler olmadığını; kaçma ve kişinin bağışıklık sistemini etkisiz bırakabilme yeteneğinin de olduğunu savunur. Bu teori, tümör hücresi ile bağışıklık sistemi hücreleri ya da bunların ürünlerinin birbirleri ile etkileşimlerindeki karmaşıklığı ifade etmektedir. Bu etkileşimler sonucunda da sıklıkla tümör hücresinin değil, bağışıklık sistemi hücresinin öldüğü tahmin edilmektedir.^[2]

Bağışıklık sistemi hücrelerinden olan lenfositlerin malign tümörlerde değişik sayılarda olduğu uzun yıllar önce fark edilmiştir. Bu lenfositler daha sonra tümör infiltrate edici lenfositler (TIL) olarak tanımlanmıştır.^[5] Tümör infiltrate edici lenfositler (TIL) antijen spesifik B hücrelerini, Natural Killer (NK) hücrelerini, adaptif immün efektör hücrelerini ve immün supresif hücreleri içerir ve tümör hücresinin öldürülmesi ile tümör regresyonundan sorumlu hücrelerdir.^[6] İlk başta bu TIL'lerin kanserde kronik bir inflamasyonu gösterdiği düşünülmüş, daha sonra TIL'lerin kanser büyümesi için iyi bir çevre mi yarattıkları, yoksa kansere karşı bir immün cevap olarak mı ortaya çıktıkları tartışılmıştır.^[5] Prognoz ile immün hücre infiltrasyonu arasında ilk defa 1949'da meme kanseri olguları üzerinde kurulabilmiştir.^[7] Daha sonra bu bulgunun prognostik önem taşıdığı gösterilmiştir.

Kolon, meme, baş boyun kanserleri gibi tümörlerin ileri evrelerinde tümörü infiltrate edici lenfositlerin (TIL) tümör bölgesindeki varlığının hastanın yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir.^[8]

Literatüre bakıldığında tümör infiltrate edici lenfositlerin farklı tümörlerde prognoza etkisi bir çok çalışmada değerlendirilmiştir. Baş boyun kanserlerinde de tümör infiltrate edici lenfosit yoğunluğunun ve desmoplazik stromal yanıtın önemini ortaya koymak üzere bu çalışma planlanmıştır. Bu çalışmada baş boyun squamöz hücreli kanserlerde tümör infiltrate edici lenfosit yoğunluğunu histopatolojik parametrelerle karşılaştırmayı ve prognoza olan etkisini, baş boyun kanserli hastalarda yeni bir prognostik belirteç olarak kullanılabilir olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem

Ocak 2010-Kasım 2013 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na başvuran baş boyun kanseri teşhisi konulmuş ve cerrahi müdahale yapılmış 114 hasta retrospektif tarama ile incelenmiştir. Tümörler American Joint Committee on Cancer 2010 kriterlerine göre evrelendirilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, alkol-sigara kullanım alışkanlıkları, tümör lokalizasyonu kaydedilmiştir. Tümörün boyutu (T 1, 2, 3, 4), histolojik differansiyasyonu (iyi, orta, kötü) tümöre karşı immün cevabı gösteren lenfosit infiltrasyonu yoğunluğu (hafif: 1, orta: 2, yoğun: 3), stromal yanıtı (hafif: 1, orta: 2, yoğun: 3), kan damarı, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığı ya da yokluğu, lenf nodu metastazı bulunup bulunmaması, perinodal yayılım olup olmadığı değerlendirilmiştir. Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı (tarih: 06.04.2014, etik kurul kararı 83045809/604/02-6027).

Intratümöral İnflamasyonun Değerlendirilmesi

Patolojik preparatlar Hematoksilen-Eozin boyama yapılarak paraffin bloklar halinde kesitler alındı. Her hasta için mev-

cut tüm kesitler incelendi ve en yüksek TIL yoğunluğu olan kesitler seçildi. Adenom, ülserasyon ve nekroz alanları çalışma dışı bırakıldı. TIL yoğunluğu, mononükleer hücre infiltratları tarafından işgal edilen alanın tüm stromal bölgeye oranı olarak hesaplandı (% TIL=tümör stromasındaki mononükleer hücreler tarafından işgal edilen alan/total stromal alan). TIL yoğunluğu×100 ve ×400 büyütmede değerlendirildi ve hafif (<% 30), orta (>%30 ve <%60), yüksek (>%60) olarak kategorize edildi.

İstatistiksel Analiz

Toplanan verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde 'SPSS 21.0' istatistik programından faydalanılmıştır. Değerlendirme sırasında, Pearson ki kare testi (χ^2), Pearson korelasyon analizi (r katsayısı) kullanıldı.

Sonuçlar için ortalama±standart sapma ile birlikte medyan (minimum, maximum) değerler tespit edildi. İlişkilerde sonuçlar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığının değerlendirilmesinde 'p' değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

İncelemeye alınan 114 hastanın 105'i erkek (%92,1), 9'u kadının (%7,9)'du. Hastalar en az 27 en fazla 85 yaş olmak üzere ortalama 60,3±9,7 yaşındaydı. Hastalardan 105'inin sigara, 20'sinin alkol alışkanlığı mevcuttu. Sigara içmeyen '0' paket/yıl, en fazla sigara içen 144 paket/yıl, ortalama 43±28 paket idi. Çalışmaya alınan 114 hasta primer tümör lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde; 97 hasta (%85,1) ile larinks kanseri çoğunluğu oluşturmaktaydı. Diğer 17 hastanın 10'u (%8,8) oral kavite, 7'si (%6,1) orofarenks kanseriydi (Tablo 1).

Tümör boyutuna göre değerlendirildiğinde 9 hasta (%7,9) T1, 24 hasta (%21,1) T2, 32 hasta (%28,1) T3, 49 hasta (%43,0)

T4'tü. Lenf nodu metastazına göre değerlendirildiğinde 66 hasta (%57,9) N0, 13 hasta (%11,4) N1, 35 hasta (%30,7) N2; N2'lerden de 1 hasta N2a, 16 hasta N2b, 18 hasta N2c idi. Hastaların hiçbiri N3 olarak değerlendirilmedi. Tanı anında hiç bir hastada uzak metastaz yoktu. Evrelerine göre değerlendirildiğinde hastaların 7'si evre I (%6,1), 16'sı evre II (%14), 20'si evre III (%17,5), 71'i evre IV (%62,3) olarak belirlenmiştir. Çalışma grubuna histopatolojisi skuamöz hücreli karsinom olan hastalar dahil edilmiştir. Patoloji sonuçlarına göre; 3 hasta (%2,6) grade 1, 56 hasta (%49,1) grade 2, 55 hasta (%48,2) grade 3 olduğu kaydedilmiştir (Tablo 2).

Kan damarı invazyonuna bakıldığında 71 hastada (%62,3) invazyon saptandı, 43 hastada ise (%37,7) invazyon saptanmadı. Lenfatik invazyona bakıldığında 101 hastada (%88,6) invazyon varken, 13 hastada (%11,4) invazyon saptanmadı. 80 hastada (%70,2) perinöral invazyon saptanırken, 34 hastada (%29,8) ise perinöral invazyon yoktu. 92 hastada (%80,7) perinodal yayılım saptanmazken, 22 hastada (%19,3) perinodal yayılım mevcuttu (Tablo 3).

Tümör infiltre edici lenfositlerin yoğunluğuna bakıldığında hastaların 18'inde hafif, 64'ünde orta, 32'sinde yoğun olduğu kaydedildi. Desmoplazik stromal yanıtı bakıldığında da hastaların 19'unda (%16,7) hafif, 70'inde (%61,4) orta, 25'inde ise (%21,9) yoğun desmoplazi mevcuttu (Tablo 4).

Tümör infiltre edici lenfosit yoğunluğu; tümör boyutu, lenfatik invazyon, kan damarı invazyonu, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı, perinodal yayılım ile karşılaştırıldı ve arala-

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Toplam hasta sayısı	114
Cinsiyet	
Kadın	9
Erkek	105
Yaş ortalaması	60,3±9,7
Lokalizasyon	
Larinx	97
Oral kavite	10
Orofarenks	7
Sigara	
Var	105
Yok	9
Alkol	
Var	20
Yok	94

Tablo 2. Tümörün histopatolojik özellikleri 1

	0	1	2	3	4
T		9	24	32	49
N	66	13	35	0	
Evre		7	16	20	71
Grade		3	56	55	

Tablo 3. Tümörün histopatolojik özellikleri 2

	Kan damarı inv.	Lenfatik inv.	Perinöral inv.	Perinodal yayılım
Var	71	101	80	22
Yok	43	13	34	92

Tablo 4. Tümörün histopatolojik özellikleri 3

	Tümör infiltre edici lenfosit	Desmoplazik stromal yanıt
Hafif	18	19
Orta	64	70
Yoğun	32	25

rında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Histolojik grade ile arasındaki ilişkiye bakıldığında kötü diferansiye tümörlerde iyi diferansiye tümörlere göre tümör infiltrate edici lenfosit yoğunluğunda (Pearson's R: -0,083) ve desmoplazik stromal yanıtta (Pearson's R: -0,019) azalma düşük düzeyde anlamlı olduğu bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Evre ile karşılaştırıldığında ise ileri evre tümörlerde tümör infiltrate edici lenfosit yoğunluğunda düşük düzeyde anlamlı azalma (Pearson's R: -0,101) saptanırken istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Desmoplazik stromal yanıt; tümör boyutu ($p=0,014$), lenfatik invazyon ($p=0,000$), kan damarı invazyonu ($p=0,037$), perinöral invazyon ($p=0,002$) ve evre ($p=0,006$) ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu. Böylece tümör evresi ve yayılımı ilerledikçe tümöre karşı desmoplazik stromal yanıt yoğunluğunda artma saptanmıştır. Bu durum tümör hücresi yoğunluğunun artması ile tümöre karşı gelişen immünolojik yanıtın belirgin hale geldiğini göstermektedir (Tablo 5).

Hastaların 5 yıllık sağ kalım oranlarına bakıldığında tümör infiltrate edici lenfosit yoğunluğunun ve desmoplazik stromal yanıtın prognoz üzerine olumlu etkisi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma

Kanser gelişimi ile kronik inflamasyon arasındaki ilişki uzun yıllar tartışılmıştır.^[9] 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.^[9, 10]

Tümör stromasını çevreleyen lenfoplazmositer infiltrasyonun, tümöre karşı gelişen immün cevabı gösterdiği bildirilmiştir.^[11] Güçlü bir intratümöral inflamatuvar yanıtı temsil eden yüksek tümör infiltrate edici lenfosit (TIL) yoğunluğu; göğüs kanseri,^[12] kolon kanseri^[13] ve mide kanseri^[14] gibi birçok malignitede iyi bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, baş boyun skuamöz hücreli karsinomlarda yüksek düzeydeki intratümöral immün hücre infiltratlarının daha üstün hasta sağkalımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[15-18]

Lenfoplazmositer infiltrasyonun sağkalımı olumsuz etkilediği ile ilişkili yayınlar da mevcuttur. Scott ve ark.^[19] 106 vakalık inoperabl küçük hücreli dışı akciğer tümöründe sistemik inflamatuvar etkinin hastanın yaşam kalitesini düşürdüğü ve prognozunu olumsuz etkilediğini göstermiştir.

Tümöral dokuda ve çevre normal parenkim dokusundaki inflamatuvar hücrelerin artışı tümör grade artışı ve agresif gidişat ile de ilişkili bulunmuştur. Kolbeck ve ark. yaptığı 24 olguluk küçük bir çalışmaya göre tümörde lenfositik hücre infiltrasyonun artması tümör rekürrensini arttırmaktadır.^[20]

Lamb ve ark.^[21] ise bu tümörlerde lokal lenfositik infiltrasyon ile sağ kalım arasında ilişki bulamamıştır.

Enflamasyon, karsinogenezin bir özelliği olarak görülmüştür ve kanserin ortaya çıkması, ilerlemesi ve yayılımı da dahil olmak üzere malignitenin birçok yönünü etkiler.^[22] TIL'lerin kanserde kronik bir inflamasyonu gösterdiği düşünülmüş, daha sonra kanser büyümesi için iyi bir çevre mi yarattıkları, yoksa kansere karşı bir immün cevap olarak mı ortaya çıktıkları tartışılmıştır.^[5] Yapılan bir çalışmada larengeal skuamöz hücreli kanser hastalarının, kronik hipertrofik larenjit ve normal kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin bir inflamatuvar yanıt artışı olduğu bildirilmiştir.^[23]

Larinksin skuamöz hücreli kanserlerinde mast hücreleri, nötrofiller ve makrofaj gibi immün hücrelerin infiltrasyonu, karsinogenez ve tümör anjiyogenezini destekleyen sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi küçük moleküller üretebilir. Daha fazla bağışıklık hücresi üretmenin yanı sıra konakçı bağışıklık yanıtından kaçınmak için tümörleri etkinleştirir.^[24] Ayrıca skuamöz hücreli karsinomların kendileri de proinflamatuvar, proanjiyojenik ve immünregulatuvar aktivitesi ile sitokinleri aşırı eksprese edebilirler.^[23, 25]

Baş boyun kanserleri ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle lenfoplazmositer infiltrasyon ve stromal yanıtın sağ kalım ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir ancak bu konuda net bilgi yoktur. Shuichi Kawashirive ark. oral kavite ön kısım skuamöz hücreli kanserlerde stromal desmoplazi ve myofibroblast görünümünün önemini araştırmışlar ve tümör invazivliği ile birlikte myofibroblast görüntüsünün arttığını ve lenf nodu metastazının myofibroblast pozitif grupta daha

Tablo 5. Stromal yanıtın histopatolojik parametrelerle ilişkisi

Desmoplazik Stromal yanıt	T				Lenfatik inv.		Kan damarı inv.		Perinöral inv.		Evre			
	1	2	3	4	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	1	2	3	4
Hafif	5	3	6	5	10	9	7	12	7	12	4	3	6	6
Orta	3	19	17	31	67	3	46	24	53	17	2	12	8	48
Yoğun	1	12	9	13	24	1	18	7	20	5	1	1	6	17
P	0,014				0,000		0,037		0,002		0,006			

sık meydana geldiğini, 5 yıllık sağ kalım oranının bu grupta anlamlı olarak daha kötü olduğunu göstermişlerdir.^[26]

Vassilakopoulou ve arkadaşları^[16] larengeal skuamöz hücreli karsinomlarda artmış TIL yoğunluğunun yüksek sağ kalımla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da TIL yoğunluğu ve desmoplazik stromal yanıtın hasta sağ kalım ile ilişkisi değerlendirildi ve prognoz üzerinde olumlu etkisi olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı. Desmoplazik stromal yanıt ve TIL yoğunluğu ile tümörün histolojik grade arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde kötü diferansiye tümörlerde TIL yoğunluğunda (Pearson's R: -0,083) ve desmoplazik stromal yanıtta (Pearson's R: -0,019) azalma düşük düzeyde anlamlı olduğu bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum invazif ve düşük grade tümörlerde stromal yanıtın yetersiz olup tümör yayılımını engelleyemediğini gösterebilir. Kötü diferansiye tümörlerde desmoplazik stromal yanıt ve TIL yoğunluğundaki bu azalma tümörün immunolojik olarak savunma sistemini daha kolay bypass edebiliyor olmasından ya da bağımsız bir mekanizmanın bu süreçte görev alıyor olmasından kaynaklanabilir.

Sonuç

Bütün bu bilgiler doğrultusunda klinik TNM evrelemesi yanında, tanı ve tedavi planı aşamasında histopatolojik parametrelerin de ayrıntılı olarak değerlendirilerek, tedavi planlanmasında hasta seçiminin iyi yapılması gerektiğini, kansere karşı oluşan immün hücrelerin prognoz ve yeni tedavi modelleri belirlenmesinde yol gösterici olacağını öngörmekteyiz. Özellikle kanser immünoterapisinde, tümör infiltre edici lenfositlerin anti-tümör etkilerinin artırılarak, konakçı antitümör immün yanıtını uyandırarak veya aktive ederek, mevcut kanser terapilerini değiştireceğini ve çeşitli kanserlerde dayanıklı ve umut verici sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Açıklamalar

Etik Komite Onayı: Çalışma protokolü, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu (onay numarası: 88931902/615) tarafından gözden geçirildi ve onaylandı.

Hakemli: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – E.S., H.M.Y.; Tasarım – E.S., H.M.Y., Y.Z.Y.; Kontrol – E.S., H.M.Y.; Veri toplama ve/veya işleme – E.S., Ö.T., H.D.; Analiz ve/veya yorumlama – E.S., H.M.Y., T.T.; Kaynak taraması – E.S., T.T.; Yazan – E.S., H.M.Y., Ö.T.; Kritik revizyon – H.M.Y.

Kaynaklar

1. Clayman GL, Lippman SM, Laramore GE, Hong WK. Neoplasms of head and neck. In: Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E, editors. Cancer medicine. 5th ed. London: BC Decker Inc; 2000. p. 1173–220.
2. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018;359:1350–5.
3. Zhang L, Zhou W, Velculescu VE, Kern SE, Hruban RH, Hamilton SR, et al. Gene expression profiles in normal and cancer cells. *Science* 1997;276:1268–72.
4. Sulek K. Nobel prize for F. M. Burnett and P. B. Medawar in 1960 for discovery of acquired immunological tolerance. *Wiad Lek* 1969;22:505–6.
5. Rollins BJ. Inflammatory chemokines in cancer growth and progression. *Eur J Cancer* 2006;42:760–7.
6. Hussein MR, Elsans DA, Fadel SA, Omar AE. Immunohistological characterisation of tumour infiltrating lymphocytes in melanocytic skin lesions. *J Clin Pathol* 2006;59:316–24.
7. Moore OS Jr, Foote FW Jr. The relatively favorable prognosis of medullary carcinoma of the breast. *Cancer* 1949;2:635–42.
8. Whiteside TL. Tumor Infiltrating Lymphocytes in Human Malignancies. Medical Intelligence Unit, R.G. Landes Co; Austin, TX: 1993.
9. 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.
10. Nelson D, Ganss R. Tumor growth or regression: powered by inflammation. *J Leukoc Biol* 2006;80:685–90.
11. Underwood JC. Lymphoreticular infiltration in human tumours: prognostic and biological implications: a review. *Br J Cancer* 1974;30:538–48.
12. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al; International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015;26:259–71.
13. Turner N, Wong HL, Templeton A, Tripathy S, Whiti Rogers T, Croxford M, et al. Analysis of local chronic inflammatory cell infiltrate combined with systemic inflammation improves prognostication in stage II colon cancer independent of standard clinicopathologic criteria. *Int J Cancer* 2016;138:671–8.
14. Kang BW, Seo AN, Yoon S, Bae HI, Jeon SW, Kwon OK, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. *Ann Oncol* 2016;27:494–501.
15. Nguyen N, Bellile E, Thomas D, McHugh J, Rozek L, Virani S, et al; Head and Neck SPORE Program Investigators. Tumor infiltrating lymphocytes and survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016;38:1074–84.
16. Vassilakopoulou M, Avgeris M, Velcheti V, Kotoula V, Rampias T, Chatzopoulos K, et al. Evaluation of PD-L1 Expression and Associated Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2016;22:704–13.
17. Badoual C, Hans S, Merillon N, Van Ryswick C, Ravel P, Benhamouda N, et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck

- cancer. *Cancer Res* 2013;73:128–38.
18. Balermipas P, Michel Y, Wagenblast J, Seitz O, Weiss C, Rödel F, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict response to definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2014;110:501–9.
 19. Scott HR, McMillan DC, Forrest LM, Brown DJ, McArdle CS, Milroy R. 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.
 20. 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.
 21. Lamb GW, McArdle PA, Ramsey S, McNichol AM, Edwards J, Aitchison M, 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.
 22. Mantovani A. Cancer: Inflaming metastasis. *Nature* 2009;457:36–7.
 23. Meng CD, Zhu DD, Jiang XD, Li L, Sha JC, Dong Z, et al. Overexpression of interleukin-17 in tumor-associated macrophages is correlated with the differentiation and angiogenesis of laryngeal squamous cell carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:1603–7.
 24. Gastardelo TS, Cunha BR, Raposo LS, Maniglia JV, Cury PM, Lisoni FC, et al. Inflammation and cancer: role of annexin A1 and FPR2/ALX in proliferation and metastasis in human laryngeal squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2014;9:e111317.
 25. Chen Z, Malhotra PS, Thomas GR, Ondrey FG, Duffey DC, Smith CW, et al. Expression of proinflammatory and proangiogenic cytokines in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:1369–79.
 26. Kawashiri S, Tanaka A, Noguchi N, Hase T, Nakaya H, Ohara T, et al. Significance of stromal desmoplasia and myofibroblast appearance at the invasive front in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck* 2009;31:1346–53.