

TÜMÖRÜ DRENE EDEN LENF DÜĞÜMLERİNDE REAKSİYON PATERNLERİNİN ANALİZİ

Neriman GÖKDEN, Sölen SARIOĞLU, Emek ÖZEN

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

52 malign tümörü drene eden 83'ü metastazlı, 615'i metastazsız olmak üzere toplam 698 bölgesel lenf düğümü reaksiyon özelliklerinin araştırılması amacıyla tekrar değerlendirilmiştir. Sinüs histiositosis, subkapsüler histiositosis, parakortikal hiperplazi metastazsız lenf düğümlerinde, folliküler hiperplazi metastazlı lenf düğümlerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde sık izlenmiştir. Bu çalışmadaki bulgular lenf nodlarındaki aktif immünolojik cevabın önemli olduğu görüşünü desteklemektedir ve özellikle folliküler hiperplazi gösteren lenf nodlarında metastatik tümör odağının detaylı araştırılmasının gereği yönündedir.

Anahtar sözcükler: Metastaz, lenf düğümü, konakçı cevabı

SUMMARY

83 metastatic, 615 non-metastatic totaly 698 lymph nodes of 52 malignant tumors has been evaluated in order to define reactive patterns of lymph nodes. Statistically significant sinus histiositosis, subcapsular histiositosis, paracortical hyperplasia were observed in non-metastatic, and follicular hyperplasia was observed in metastatic lymph nodes. This study's findings support the importance of a nodal active immunologic response and points at a detailed search of follicular hyperplastic lymph nodes for metastatic foci.

Key words: Metastasis, lymph node, host response

Çeşitli tümörlerin gelişimine ve yayılımına karşı konakçıda oluşan reaksiyonlar hakkında çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Birkaç organ tumorunda yapılan çalışmalarla defans mekanizmaları incelenmiş, ancak lenf düğümlerinde belirli tümörlerde belirli reaksiyon paternlerinin varlığı için herhangi bir bilgi ortaya konulmamıştır (1).

Tümörü drene eden metastatik ve nonmetastatik lenf düğümlerinde gözlenen cevap histolojik olarak sinüs histiositosis (SH), reaktif folliküler hiperplazi (RFH), para-

kortikal hiperplazi (PHK), lenfosit baskınlığı, lenfosit azlığı ya da cevapsız kalma sayılabilir (2). Bu reaksiyon paternleri aynı lenf düğümlerinde birlikte gözlenebilir.

Özellikle meme tümörlerinde reaksiyon paternleri ile prognoz arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar bulunmaktadır (3-6). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, meme karsinomlarında SH metastazın olmadığı olgularda; RFH ise metastazlı lenf nodlarında daha fazla görülmektedir. Prognoz ilişkisine bakıldığında SH gösteren ol-

gular da prognoz daha iyi, RFH gösteren olgularda ise daha kötüdür (5).

Bu çalışmada farklı organların tümörlerini drene eden geniş bir grup lenf nodundaki cevabın araştırılması ve metastazla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma özellikleri Tablo I'de verilen 30'u metastazlı, 22'si metastazın olmadığı 52 adet radikal operasyon materyali üzerinde yapılmıştır. Radikal materyallerin tümünden elde edilen lenf düğümü sayısı 698 adettir. Her lenf nodu iki patoloj tarafından 4 adet seri kesit incelenerek değerlendirilmiştir. Değerlendirmede literatürde tanımlanmış olan SH, RFH, PKH, cevapsız kalma dikkate alınmıştır (2). Ayrıca daha önce ayrı bir parametre olarak araştırılmamış olan subkapsüler sinüs histiositosis (SSH) de ayrı bir grup olarak araştırılmıştır.

Guruplama yapılırken bazı lenf nodlarında zorluklarla karşılaşmıştır. Örneğin, bazı lenf nodlarında segmental cevap görülürken, diğerlerinde, yaygın amorf hyalen madde birikimi, yağ infiltrasyonu, fokal fibrosis, kanama gözlenmiştir.

Grupların özellikleri:

Grup 1: Metastazın olduğu lenf nodundaki reaksiyon,

Grup 2: Metastazın olduğu olguda non-

metastatik lenf nodundaki reaksiyon,

Grup 3: Metastazsız olgulardaki lenf nodundaki reaksiyon,

Gruplar arasında, incelenen reaksiyonlar açısından anlamlı ya da anlamsız fark olup olmadığını anlamak için Ki-kare gerçekçilik testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Guruplar ile reaksiyon paternlerinin ilişkisi Tablo II'de görülmektedir. Sonuçlara bakıldığında Ki-kare ile $\alpha = 0.01$ alındığında, metastazlı lenf nodlarında SH'nin anlamlı olarak ($p < 0.01$) az olduğu, nonmetastatik lenf nodlarında ise fazla olduğu görülmüştür. RFH ise anlamlı olarak ($p < 0.01$) metastazlı lenf nodlarında fazla, negatif lenf nodlarında az bulunmuştur. RFH için guruplar arası farklar anlamlıdır. SSH ve PKH için de guruplar arası farklar anlamlıdır. SSH nonmetastatik lenf nodlarında anlamlı olarak ($p < 0.01$) fazla görülmüştür. PKH yine nonmetastatik lenf nodlarında görülmüştür. Herhangi bir reaksiyonun gözlenmediği guruplar arasında farklılık bulunmamıştır ($p < 0.01$). Parametrelerin kombinasyonuna bakıldığında SH, RFH birlikteliği ile SSH, RFH birlikteliği guruplar arasında anlamlı ($p < 0.01$) sonuçlar vermiştir. Her iki birliktelikte nonmetastatik lenf nodlarında belirgin bir fazlalık izlenmektedir. Diğer birlikteliklerde guruplar arası fark anlamlı değildir.

Tablo I. Metastaz olan ve olmayan olguların organlara göre dağılımı (AK: Adenokarsinom, SHK: Skuamöz hücreli karsinom)

MET. OLAN OLGULAR		MET OLMAYAN OLGULAR	
SHK (otal kavite, larinks, serviks)	7	SHK (oral kavite, larinks, serviks)	8
AK (mide, kolorektal)	7	AK (kolon, pankreas)	6
PAPİLLER CA (tiroid)	2	İNVAZİV DUKTAL Ca	5
EMBRİYONER CA (Testis)	1	RENAL CELL Ca	2
MALİGN MELANOM (deri)	1	TERATO Ca	1
İNVAZİV DUKTAL Ca	12		
TOPLAM	30	TOPLAM	22

Tablo II. Lenf düğümlerindeki reaksiyon özelliklerinin gereç yöntem de tanımlanan guruplara göre dağılımı (1: Sinüs histiyositozis, 2: Reaktif folliküler hiperplazi, 3: Parakortikal hiperplazi, 4: Subkapsüler sinüs histiyositozis, 5: Cevapsız kalma) Yalnızca RFH Gurup T'de anlamlı olarak sık izlenmiş, SH, PKH, SSHP ve kombine reaksiyon paternlerinden SH ve PKH birlikteliği, RFH ve SSH birlikteliği Gurup 2 ve 3'te fazla izlenmiştir. Ki kare testi (p= 0.01).

G/Tip	1	2	3	4	5	1+2	1+3	2+5	2+4	2+3	1+2+	1+2+	1+2+	TOPLAM
GR. 1	17	56	2	0	11	3	1	1	0	0	0	0	0	83
GR. 2	176	75	44	9	23	35	16	0	0	13	4	2	0	237
GR. 3	248	85	50	37	58	31	37	0	10	1	3	2	4	378

TARTIŞMA

Günümüzde radikal materyallerde lenf düğümlerindeki histolojik değişiklikler rutin olarak rapor edilmektedir. Gözlenen histolojik değişimlerle hastadaki immün yanıt arasındaki ilişki çalışmalara konu olmuştur. Aynı şekilde lenf düğümündeki immünolojik potansiyelle hastalığın prognozu değişim göstermektedir (7-9).

1953 yılında Black ve arkadaşları (1) bölgesel lenf nodlarında immün yanıt olarak SH'yı tanımlamışlardır. 2 farenin dalağında saptanan bu durumda farelerde tümörlerin

spontan regresyonunu saptamışlardır. Araştırmacılar aynı durumu insanlarda radikal mastektomilerde gözlemişlerdir. Aksiller metastazı olmayan olgularda SH'nin daha fazla, metastazlı olgularda ise daha az olduğunu belirtmişlerdir. Mastektomiden sonra 3 yıl içinde ölenlerde daha az SH bulunduğunu, oysa daha uzun yaşayanlarda yüksek oranda SH yer aldığını vurgulamaktadır. Aynı şekilde lenf düğümlerinin büyük çoğunluğunda metastazın olduğu durumlarda daha fazla lenfoid hiperplazi varlığı saptanmıştır.

Çeşitli çalışmalarda bölgesel lenf nodlarında

SH'in varlığının daha iyi prognostik özellik gösterdiği vurgulanmaktadır. SH gözlenmeyen olgularda 4 ve üzeri sayıda lenf nodu metastazı bulunduğu, buna karşın %93 olguda da herhangi bir lenf nodunda SH bulunduğu bildirilmiştir (3,7). Patt ve arkadaşları (10) metastatik laringeal kanserlerde SH'in prognostik önemini araştırmışlardır. SH'yi şiddetine göre guruplandırılan araştırmacılar orta ve şiddetli SH'nin bağımsız prognostik faktörler olduğunu bildirmişlerdir. Gallo ve arkadaşları (11) da laringeal kanserlerde klinik olarak yalancı pozitif, yani histopatolojik olarak benign hiperplastik lenf nodu bulunan hastalarda, prognoz klinik olarak lenf nodu metastazı negatif olgulardan daha iyi olduğunu saptamışlardır. Buna bağlı olarak yalancı pozitif servikal lenf nodlarının iyi prognoz göstergesi olduğunu bildirmişlerdir. İlginç olarak serilerinde iyi loko-rejyoner kontrol sağlanan olgularda daha fazla uzak metastaz saptamışlardır. Bunun olası bir açıklamasının selektif bölgesel immün cevabın aktive olması, diğerinin ise aktive antitümör hücreler olan doğal öldürücü hücrelerin lenfadenektomi sırasında ortadan kaldırılması olabileceğini bildirmişlerdir.

SH'in kansere karşı oluşan hücresel immü-nitenin morfolojik r görünümü olduğu açıklanmaktadır. RFH, se antikor üretimi ile hümmoral immüniteyi sağlamaktadır. RFH sıklıkla metastazın olduğu düğümde ve tümöre yakın yer almaktadır. Kanserli lenf düğümlerindeki RFH antikor üretimine yol

açmakta, bu yolla hücresel immüniteyi baskılamakta, tümörün gelişimini kolaylaştırmaktadır (4).

Tsakraklides ve arkadaşları (7) servikal karsinomlu olguların lenf düğümlerinde yaptıkları çalışmada RFH, parafoliküler bölgede lenfosit fazlalığı, lenfosit azlığı ve cevapsız lenf nodu gibi parametreleri incelemişlerdir. Metastazın lenfosit fazlalığı gösteren lenf düğümlerinde az olduğunu, prognoz ise böyle olgularda daha iyi olduğunu gözlemişlerdir. Salaçin ve arkadaşları (6) ise meme karsinomlarında yaptıkları araştırmalarında metastazın lenfosit predominansı baskın olan olgularda en az, cevapsız kalan lenf nodlarının baskın olduğu olgularda ise en fazla olduğunu saptamışlardır. Lenf nodlarında germinal merkezlerin ve fibrozis varlığının prognoz ile ilişkisi uterin serviks, larinks, mide ve meme kanserlerinde araştırılmıştır (7-9). Bu çalışmada PKH gösteren olgular literatürle uyumlu olarak metastatik lenf düğümlerinde hiç izlenmemiş, oysa gurup 2 ve 3'te sık olarak izlenmiştir. Böylelikle guruplar arası fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

Bu çalışmanın temel bulgusu çeşitli organlara ait radikal materyallerin lenf nodlarında SH'in nonmetastatik, RFH'nin ise metastazlı olgularda anlamlı olarak fazla görülmesidir. Çeşitli çalışmalarda bu bulgunun belli bazı organ tümörlerinde çalışıldığı ve prognozla ilişkili olduğunu görmekteyiz (1,3-11). Bu nedenle radikal materyallerin lenf nodlarında detaylı incelemenin yapılarak, görülen

reaksiyon paternlerinin rapor edilmesinin, olguların yaşam sürelerinin belirlenmesine yardımcı olacağı kanısındayız. Ayrıca RFH'lı lenf nodlarında metastazın sık olmasından dolayı RFH izlenen ancak metastaz bulunmayan lenf nodlarının detaylı ve seri kesitlerle incelenmesi önerilebilir. PKH izlenenlerde ise aksine metastaz beklenmeyecek bir bulgudur. Literatürde rastlamadığımız SSH de çok belirgin anlamlı istatistiksel farkla metastazsız lenf düğümlerinde izlenmiştir. Cevapsız düğümler ise her üç

grupta da anlamlı farklılık göstermediği için metastaz yönünden bir görüş sağlamayacaktır.

Kombine reaksiyon paterni izlenen olgularda ise RFH olsa da SH veya SSH'nın bulunması durumunda nonmetastatik lenf nodlarına anlamlı olarak fazla rastlanmaktadır.

Bu bulgular ışığında SH, SSH, PKH gösteren lenf düğümlerinde daha az, RFH'lilerde ise daha fazla metastaz riski olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Berg IW. Sinus histiocytes: A fallacious measure of host resistance to cancer. *Cancer* 1956; 9: 935-939.
2. Cottler H, Turk J, Sobin L. A proposal for a standardized system of reporting tumor lymph node morphology in relation to morphological function. *Bull World Health Organ* 1972; 47: 375-417.
3. Fisher ER, Kotwal N, Hermann C, Fisher B. Types of tumor lymphoid response and sinus histiocytes. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107: 222-227.
4. Hunter RL, Ferguson DI, Coppleson W. Survival with mammary cancer related to the interection of germinal center hyperplasia and sinus histiocytosis in axillary and internal mammary lymph nodes. *Cancer* 1975; 36: 528-539.
5. Silverberg SG, Chisalf AR, Hind Ad, Fraizer AB, Leveff SH. Sinus histiocytosis and mammary carcinoma. *Cancer* 1970; 26: 1177-1185.
6. Salaçın S, Erhan Y. Meme kanserlerinde stroma ve aksiller lenf düğümü reaksiyonları. *Ege Tıp Fak Derg* 1981; 20 (1): 81-95.
7. Tsakraklides V, Olson P, Kersey JH, Good RA. Prognostic significance of the regional lymph node histology in cancer of the breast. *Cancer* 1974; 34: 1259-1267.
8. Tsaraklides V, Anastassades OT, Kersey JH. Prognostic significance of regional lymph Node histology in uterine cervical cancer. *Cancer* 1973; 31: 860-866.
9. Black MM, Freeman S, Mork T, Cutler SJ. Prognostic significance of microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes. *Cancer* 1971; 71: 703-707.
10. Patt BS, Close LG, Vuitch F. Prognostic significance of sinus histiocytosis in metastatic laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 1993; 103: 498-502.
11. Gallo O, Boddì V, Bottai GV, Franchi A, Storchi Fini. Prognostic Significance of clinically false positive cervical lymph nodes in patients with laryngeal carcinoma. *Cancer* 1995; 75: 1077-1083.