

İNDİFERANSİYE TİP NAZOFARENKS KARSİNOMLARINDA S-100 POZİTİF HISTİOSİTLERİN VARLIĞI VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ

Dr. S. Hale ONMUŞ (*), Dr. Bilgin AKSOY (**), Dr. Osman Nuri HÜTEN (***), Dr. Yaşar ÜNLÜ (*),
Doç. Dr. Erol Rüştü BOZKURT (****)

ÖZET: Nazofarenks karsinomlarında beklenen prognozun tayininde kullanılan kriterler hücre tipi ve yayılım olarak özetlenebilir. Ayrıca dendritik hücrelerinin bol olduğu karsinom olgularında prognoz daha iyi olduğu öne sürülmektedir. 1987-1994 yılları arasında SSK İstanbul Hastanesinde nazofarenksin indifferansiye ve nonkeratinize karsinomu olarak değerlendirilen nazofarenks biopsi materyallerinde immunhistokimyasal olarak S-100 protein ile dendritik hücre varlığı ve yoğunluğu araştırılmıştır. 17 olgunun klinik takibi yapılabilen 10 tanesinde, stage atlama ve ölümün gözleendiği olgularda bu hücrelerin varlığı ile prognoz arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. İmmün cevapta aktif aktarım rolü oynayan dendritik hücrelerinin bol olarak görülmesinin konak-tümör ilişkisi ve prognozda olumlu önemli rol oynadığı literatür ile uyumlu bulunmuştur.

SUMMARY: Cell type and tumoral invasion are important factors in prognosis of indifferantiated and nonkeratinizing type nasopharyngeal carcinoma. It has been suggested that indifferantiated and nonkeratinizing type carcinoma cases which contain population of S-100 positive dendritic cell, are associated with a better prognosis. In this study the biopsy specimens from clinically followed indifferantiated and nonkeratinizing type of nasopharyngeal carcinoma cases were evaluated for S-100 positive dendritic cell positivity and density. We found that indifferantiated and nonkeratinizing type of nasopharyngeal carcinomas which had a prominent S-100 positive dendritic cell population, had a better prognosis.

KEY WORDS: Nasopharynx, carcinoma, dendritic cell, prognosis.

GİRİŞ

Nazofarenks karsinomlarında bugün için bilinen ve prognozda etkili olduğu düşünülen faktörler; tümörün histolojik tipi, klinik evresi, tümörlü dokuda oluşan lokal hücrel immün reaksiyonlardır.

Her tümör için geçerli olan, tanı aşamasında hastaların içinde bulunduğu evrenin prognozla ilişkisi nazofarenks karsinomu içinde önemlidir. Nazofarenks karsinomlarında histolojik tipler WHO'nun tanımladığı 3 başlıkta toplanmaktadır. 1-Keratinize epidemoid karsinom, 2-Nonkeratinize epidemoid karsinom, 3-İndifferansiye karsinom. Bu gruplarda 5 yıllık survive sırası ile %20, %35 ve %60 olarak bildirilmektedir. Bu oranlar anatomik lokalizasyonu sebebi ile rezeke edilemeyen tümörler grubuna giren nazofarenks karsinomu için, tümör tipinin radyosensibilitesi ile doğrudan ilgilidir. Diğer tüm kanserlerde olduğu gibi nazofarenks karsinomlarında da son 10 yıl içinde immünopatolojinin kaydettiği ilerlemeler çerçevesinde, çeşitli morfolojik parametrelerin kullanımı ile ilgili gelişmeler oluşmuştur. Natural killer hücreleri, T lenfositleri, spesifik antikörler, makrofaj histiosit hücre sistemlerinin tümör hücrelerine karşı vücudun savunma mekanizmasında almış oldukları roller kısmende olsa belirlenmeye başlanmıştır (1). Langerhans hücresi/dendritik hücre olarak adlandırılan özel tip histiositin bazı akciğer kanseri tiplerinde tümör dokusu içinde yoğun olarak tesbit edilmesi ile (2), tümöre karşı lokal immünreaksiyonlarda hücrel cevapta lenfosit dışında, histiosit makrofaj tipi hücrelerin de rolü olduğu daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır (3). İmmunolojik yada (indeterminate) dendritik hücreler ve lenf bezi, dalak yada timik medullada bulunan interdigitating hücreler olarak tanımlanır. T zone histiositleri olarak da adlandırılan bu hücreler sensitize T hücrelerine antijen (Ag) sunmak ve Ag spesifik T hücrelerin stimüle etme özelliğine sahiptir. Antitümör sitotoksitesinde önemli rolü olan T hücrelerle ilişkisi sebebi ile dendritik hücrelerin de tümöre karşı immün ce-

vapta yer aldığı düşünülmektedir. Klasik olarak deri ve lenfoid dokudan başka özofagus epiteli tonsil, vagen, serviks, akciğer ve nazofarenkste ve birçok diğer dokuda da olduğu gösterilmiştir (4).

İmmunolojik dendritik hücreler dendritik hücreler nüvesi büyük, düzensiz, nükleolü belirsiz, ince kromatin yapısına sahip, sitoplazma sınırları belirsiz berrak yada soluk boyanan en az iki dendritik sitoplazmik yapı içeren hücrelerdir. Morfolojik ve fonksiyonel olarak aynı özellikleri taşıyan bu hücrelerde elektron mikroskopik düzeyde farklılıklar vardır. Langerhans hücresinde karakteristik "Birbenck" granülleri gözlenmektedir.

Bu grub hücreler klasik T ve B hücre markerlarını içermemekle beraber OKT6, Leu6,CD1 Ab ve Ia Ag, ATP ase, S-100 (+)liği göstermektedir. Mononükleer fagositik sistemin, granülosit ve makrofajların tipik özelliği olan lizozim dendritik hücrelerde bulunmamaktadır. Dolayısı ile fagositik özelliği yoktur. Bu hücreler antilizozim Ab ile boyanmazken, pozitif boyanan granülosit ve makrofajlarda S-100 protein ile boyanma özelliği göstermezler (5).

MATERYAL VE METOD

1987-1994 yılları arasında SSK İstanbul Hastanesi KBB kliniğinde klinik olarak nazofarenks karsinomu şüphesi olan 17 hastadan alınan biopsi materyalleri incelenmiştir. Histopatolojik tanısı nazofarenksin indifferansiye ve nonkeratinize tip karsinomu olan hastalar seçilmiş ve tüm dokular nazofarenksten elde edilmiştir. Nazofarenks kanseri tanısı boyun lenf bezinde konulmuş olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların 11'i erkek 6'sı kadın; oran 2/1 dir. Yaş ortalaması 44 olan hastaların en genci 23, en yaşlısı 65 yaşındadır.

Olguların klinik evrelemeleri 1987 UICC kriterlerine göre yapılmıştır. 17 olgunun 10 tanesinde biopsi tanısından bugüne kadarki klinik gelişimi izlenebilmiştir. Bu süre en az 6 ay en çok 60 aydır. Yani 10 olguda tanı ile çalışma zamanı arasındaki evre değişimleri gözlenebilmiştir.

İmmunohistokimyasal çalışmada olguların tümüne parafin bloklarından, ABC metodu ile anti S-100 tavşan gama globulin (DAKO) kullanılarak yapılmıştır.

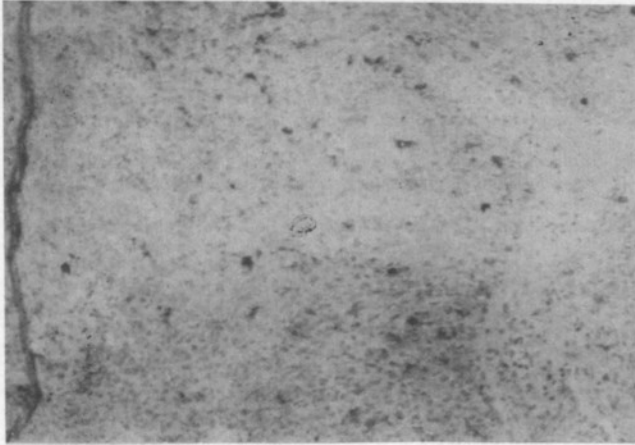
S-100 (+) dendritik hücre sayımı 200'lük büyütmede ya-

* SSK İstanbul Hastanesi Patoloji Bölümü Asistanı

** SSK İstanbul Hastanesi Patoloji Bölümü Şef Muavini

*** SSK İstanbul Hastanesi Patoloji Bölümü Başasistanı

**** SSK İstanbul Hastanesi Patoloji Bölümü Şefi



Resim 1 : Nazofarenks karsinomunda tümör dokusu ve stroma içeriğinde ++ dendritik hücre boyanması S-100, 150x

TABLO 1 : HİSTOLOJİK ALT GRUP VE DENDRİTİK HÜCRE YOĞUNLUĞUNUN EVRE İLE İLİŞKİSİ

	EVRE I	EVRE II	EVRE III	EVRE IV	EVRE V	TOPLAM
REGAUD	6	3	0	0	0	9
SCHMINCKE	1	2	0	0	0	3
NON KERATİNİZE	3	0	1	0	5	
TOPLAM	10	5	1	0	1	17
0	0	0	0	0	0	0
+	4	4	0	0	1	9
++	1	0	0	0	0	1
+++	5	1	1	0	0	7
TOPLAM	10	5	1	0	1	17

TABLO 2 : EVRE ATLAMA, HİSTOLOJİK ALT TİP VE DENDRİTİK HÜCRE YOĞUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ

	0	+	ÖLÜM	TOPLAM
REGAUD	3	3	1	7
SCHMINCKE	0	0	1	1
NON KERATİNİZE	0	2	0	2
TOPLAM	3	5	2	10
0	0	0	0	0
+	1	4	2	7
++	0	0	0	0
+++	2	1	0	3
TOPLAM	3	5	2	10

pıldı. Değerlendirme bu büyütmelerde preparattaki tüm kesit yüzeyinde, tümör içi alanlar, tümör çevresi alanlar ve tümör-süz alanlar ayırd edilmeksizin en çok hücre yoğunluğu içerdiği düşünülen 3 ayrı alandaki S-100 (+) hücreler sayılıp ortalaması alınarak yapıldı. Bu işlemi bağımsız 2 kişi ayrı zamanlarda yaptı ve bunlarında ortalaması alındı. Sonuçlar S-100 (+) hücre hiç içermeyen alanlar (-), 1-9 arasında, 10-19 arasında, 20 ve üstü pozitif boyanan hücreler sırasıyla +, ++, +++ olarak değerlendirildi (Resim 1).

Bu hücrelerin varlığı tümörün histolojik tiplerine göre 3 ayrı bölgede ayrı ayrı araştırıldı. Tümör hücrelerinin solid kitleler oluşturduğu Regaud alt tipi ve nonkeratinize epidermoid karsinomda; 1-Tümör kitlelerinin çevresinde, 2-Tümör kitlelerinin içinde, 3-Tümörsüz nazofarenks alanlarında; tümör hücrelerinin mononükleer lenfoid hücrelerle karışım oluşturduğu Schmincke alt tipinde 1-Tümörlü alanlarda, 2-Tümör infiltrasyonu içermeyen nazofarenks doku alanlarında

değerlendirildi. Hastaların prognoz yönünden araştırılması tümörün tanı dönemindeki ve çalışma yapıldığı zamandaki klinik evresi ile dendritik hücre infiltrasyonunun yoğunluğu arasında yapıldı. Klinik olarak takip edilebilen olguların tümünde biopsi sonrası radyoterapi uygulanmış ve tedavi seansları tamamlanmıştır.

BULGULAR

Mikroskopik değerlendirmeye alınan ve temel olarak materyalimizi oluşturan olguların sayısı 17 dir. Olgular WHO sınıflamasına göre indifferansiye 13 (10 Regaud ve 3 Schmincke) ve nonkeratinize epidermoid (4NK) nazofarenks karsinomlarıdır. Çalışma sonuçlarımızı 2 grupta inceledi: 1) Klinik gelişimi takip edilebilen 10 olgu ve 2) Takip edilemeyen 7 olgu.

Olguların tümü histolojik alt grup evre ilişkisi açısından incelendiğinde 17 olgunun 10'u evre 1, bunların 6'sı Regaud tipi (R), 1'i Schmincke tipi (S), 3'ü nonkeratinize tip (NK) epidermoid; 5 olgu evre 2, bunların 3'ü R, 2'si S; evre 3 tek olgu NK tip olarak değerlendirildi. Evre 4 olgumuz bulunmazken, 1 hastanın evre tayini yapılamadı. Olguların dendritik hücre yoğunluğu ile evre arasındaki ilişki tablo 1'de gösterilmiştir.

Klinik izlenmesi yapılabilen 10 olgu'da Eylül 94'e kadar ortalama 3 yıllık izlenme sırasında 3 hastada evre atlama olmadığı, 5 hastada evre atlama olduğu ve 2 hastanın öldüğü belirlendi. Evre atlamayan 3 hasta Regaud tip indifferansiye karsinomdu ve bunların 2'sinde (+++), 1'i (+) S-100 (+) dendritik hücre varlığı saptandı. Evre atlayan 5 hastanın 3'ü R, 2'si NK idi. Evre atlayan olguların 4'ü (+), 1'i (+++) olarak değerlendirildi. Ölen olguların 1'i R, 1'i S idi; her iki olguda da (+) S-100 (+) T denritik hücre varlığı saptandı. Evre atlama, histolojik alt tip ve dendritik hücre yoğunluğu arasındaki ilişki tablo 2 de gösterilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bizim çalışmamızı oluşturan 17 olgunun hepsinde de tümör dokusu içinde S 100 (+) dendritik hücre varlığı gözlenmiştir. Bu bulgu, bir çalışmada (6) olguların %60'ında tesbit edilmiştir. Aynı çalışma lenf bezi metastazlarında bu oranı %100 olarak vermektedir. Tümör immunolojisinde rol aldığı düşünülen lizozim (+) makrofaj sistemi hücreler S-100 (-) olup tümör çevresi dokularda tesbit edilmektedir. Bu hücrelerin varlığı ve yoğunluğunun nazofarenks karsinomunda prognozla olan ilişkili olmadığı gösterilmiştir (6,7). Aynı şekilde yaş, cins gruplaması bizim çalışmamızda da literatür-dekilerle uyumlu olarak anlamlı bulunmamıştır (6).

Nazofarenks karsinomunda doku içinde, literatürde (6,8) olguların yarısından çoğunda, bizim çalışmamızda hepsinde S-100 (+) dendritik hücre bulunması bu hücre grubunun bilinen immün savunma mekanizmalarındaki rolü ile anlamlı bulunmuştur.

Nazofarenks karsinomu olgularında, histolojik tipine bakılmaksızın S-100 (+) dendritik hücre infiltrasyonunun belirgin yoğunlukta olduğu olgularda 3-5 yıllık yaşam süresi anlamlı olarak uzamaktadır (8,9). Benzer sonuçlar bizim çalışmamızda elde edilmiştir. Nazofarenks karsinomunda prog-

nozu etkileyen diğer faktörler yanında organizmanın lokal immun cevabında, önemli rol aldığı bilinmektedir. Bu cevapta rol oynanan faktörlerden biri olan dendritik hücrelerin tümör alanlarında bulunması ve bunların yoğunluğu prognozda etkili gibi görülmektedir. Bu hücrelerin en azından tümörün kaynağını aldığı organda host defansta immun yolla etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak bu fonksiyonun in vitro şartlarda çok daha detaylı olarak araştırılması gerekmektedir. Bundan ayrı olarak ilgili klinik ile patolojik birimlerinin çok daha yakın ilişki içinde çalışmaları ve her tümör grubu için komiteler oluşturmaları gereği bu çalışmada da birkez daha gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Rucci L, Bani D, Gallo O, Arbi Riccardi R, Borghi Cirri MB, Fini Storch O. Interdigitating cells in the peritumoral infiltrate of laryngeal carcinomas: An immunocytochemical and ultrastructural study. *Orl-J-Otorhinolaryngol-Relat-Spec.* 1991;53(6):349-56
2. Palpla B, Dubiel Bigaj M, Stachura J. Dendritic cells in bronchial adenocarcinoma. *Folia Histochemical Cytobiol.* 1988;26 (2):99-103
3. Hsu MM, Hsu Hc, Lui Lt. Local immune reaction in nasopharyngeal carcinoma, with special reference to its prognostic evaluation. *Head - Neck* 1989;Nov-dec j11 (6):505-10.
4. Poul van der Valk and Chris J.L.M. Meijer. Reactive lymph nodes. In: Stephen S Sternberg. Editor. *Histology for pathologists.* New York : Raven Press, 1992:233-251.
5. Shunichi T, Tsugio F, Ryuichiro T, Takeshi O, Kosei Y, Keizo S. Langerhans cells and prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1987;59:501-505.
6. Vera Smpere FJ, Micheau C, Liombart Bosch A.S-100 protein positive cells in nasopharyngeal carcinoma absence of prognostic significance. A clinicopathological and immunohistochemical study of 40 cases. *Vichows-Archive - A-pathol-anat-Histopathol* 1987;411(3):233-7.
7. Roth SL, Krueger GF, Bertrou G, Sack H. Carcinoma of nasopharynx. The significance of lymphocytic infiltration. *Acta Oncol* 1990;29(7):897-901.
8. Gollo O, Brandy S, Giounni A, Gallina E, Liouati GA, Fini Storch O. Correlations between histopathological and biological findings in nasopharyngeal carcinoma and its prognostic significance. *Laryngoscope* 1991 May;10(5):487-9
9. Nomori H, Watanabe S, Nakajime T, Shimotsu Y, Karneya T. Histiocytosis in nasopharyngeal carcinoma in relation to prognosis. *Cancer* 1986; Jun 1;57(1):100-5.