

MİDENİN SELİM VE HABİS LEZYONLARINDA S-100 POZİTİF DENDRİTİK HÜCRE YOĞUNLUĞUNUN ÖNEMİ

Dr. Bilgin AKSOY (*), Dr. S. Hale ONMUŞ (**), Dr. Osman HÜTEN (***), Dr. İlyas ÖZARDALI (**),
Doç. Dr. Erol BOZKURT (****)

ÖZET: Çalışmada normal mukoza, kronik atrofik gastrit, gastrik ülser ve mide kansinömlü doku kesitlerinde S-100 protein antikoru ile dendritik hücre kantitatif analizi amaçlanmaktadır. Çalışmada SSK İstanbul Hastanesi materyal içerisindeki 60 olgu incelemiş olup, olgulara H+E ve S-100 uygulanmış ve dendritik hücreler kantitatif olarak araştırılmıştır. Kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazilerde dendritik hücre sayısında önemli artışlar saptanmıştır. Sonuçlar, dendritik hücrelerin prekanse-röz evrede, henüz habis morfolojik değişiklikler gözlenmeden, malign transformasyon ile ilgili yeni antijenler oluşturma yeteneğinde olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, rutin tanı metodlarının yanısıra gastrik mukozadaki dendritik hücre yoğunluğunun araştırılması gastrik kanserin erken tanısı için yararlı olabilir.

SUMMARY: In this study, we evaluated dendritic cells quantitatively by using S-100 antibody in normal gastric mucosa, chronic atrophic gastritis, gastric ulcer and gastric carcinoma. We found numerous dendritic cells in chronic atrophic gastritis and intestinal metaplastic areas. As a result, presence of dendritic cells is usefull indicator in early diagnosis of gastric carcinomas.

KEY WORDS: Stomach, benign and malign lesions, dendritic cell, S-100.

GİRİŞ

Dendritik hücreler immün mekanizmada T lenfositlerine antijen (Ag) sunma ve Ag spesifik T hücrelerini uyarma özelliğine sahip hücrelerdir. İlk defa akciğer kansinömlarında olmak üzere nazofarenks (1,2) ve tiroid kansinömları (3)

gibi çeşitli kansinömlarda (4,5,6) ve immün hastalıklarda (7,8,9,10) varlıkları ve sayılarının artmış olduğu ve lokal immün reaksiyonda rol aldıkları, bu yolla host defansta etkili oldukları gösterilmiştir.

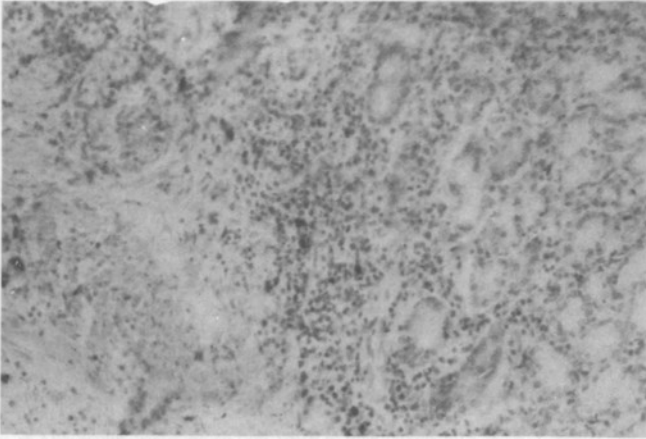
Bu hücrelerin klasik örneği epidermisteki Langerhans hücreleridir. Dermiste bulunan indeterminate hücreleri lenfoid dokularda interdigitating hücreler de Langerhans hücreleri ile benzer morfolojik özellik ve fonksiyonları göstermektedir. T-zone histiositleri olarak da adlandırılan bu dendritik hücrelerin ayrımı elektron mikroskopik düzeyde yapılabilir. Langerhans hücreleri Birbeck granülleri içermektedir. Işık mikroskopik olarak nüvesi büyük düzensiz, nükle-

* SSK İstanbul Hastanesi Patoloji Bölümü Şef Muavini

** SSK İstanbul Hastanesi Patoloji Bölümü Asistanı

*** SSK İstanbul Hastanesi Patoloji Bölümü Başasistanı

**** SSK İstanbul Hastanesi Patoloji Bölümü Şefi



Resim 1 : Kronik gastrit olgusunda, dendritik hücrelerde pozitif boyanma S-100, 150x

TABLO 1 : MİDENİN SELİM VE HABİS LEZYONLARINDA S-100 POZİTİF DENDRİTİK HÜCRE YOĞUNLUĞU

BULGULAR	-	+	++	+++	TOPLAM
KRONİK GASTRİT	12	2	1	0	15
KRONİK ATROFİK GASTRİT	2	13	0	0	15
DİSPLAZİ	6	7	2	0	15
PEPTİK ÜLSER	5	2	0	0	7
KANSER	0	1	0	0	1
OLGULARI	0	2	3	1	6
	0	4	1	1	6
	1	1	0	0	2
	1	0	0	0	1
TOPLAM	2	8	4	2	16
İNTESTİNAL	1	0	5	0	6
METAPLAZİ	2	5	0	0	7

olu belirsiz, ince kromatin yapısına sahip, sitoplazma sınırları belirsiz, berrak veya soluk boyanan en az iki dendritik sitoplazmik yapı içeren hücrelerdir.

Klasik T ve B hücre marker'ları içermemekle beraber DKT-6, Leu-6, CD 1 Ab ve la Ag, ATP ase ve S-100 (+) liği göstermektedirler. Mononükleer fagosit sistemin diğer hücreleri olan granülosit ve makrofajların özelliği olan lizozim dendritik hücrelerde bulunmazken, bu hücrelerde de S-100 (+) liği gözlenmemektedir (11).

Midedeki habis lezyonlarda dendritik hücre infiltrasyonu ve prognozdeki etkisi hakkında çeşitli çalışmalar mevcuttur (12, 13, 14, 15, 16). Biz çalışmamızda kronik gastrit, kronik atrofik gastrit, displazi, peptik ülser ve mide kansinomlu olgularda immün reaksiyonu, bu dokulardaki dendritik hücrelerin varlığını ve yoğunluğunu göstererek inceledik.

MATERYAL VE METOD

SSK İstanbul Hastanesi dahiliye ve genel cerrahi kliniklerinden gönderilen toplam 62 olgu çalışmada incelenmiştir. Olgular 18 mide kanseri, 15 kronik gastrit, 15 displazi, 15 kronik atrofik gastrit, 7 peptik ülser olarak sınıflandırılmış tümü intestinal metaplazi açısından da değerlendirilmiştir. Karsinomlu hastaların evrenlenmesinde "American joint committee on cancer" (AJCC) in TNM sistemi (1988) kullanılmıştır.

Parafin bloklardan yapılan kesitler avidin-biotin peroksidaz kompleks yöntemi kullanılarak S-100 antikoru (DAKO)

ile boyanmıştır. S-100 (+) boyanan dendritik hücreler en çok hücre yoğunluğu içerdiği düşünülen 3 ayrı alanda sayılıp ortalaması alınmıştır. Bu işlem kör olarak iki kişi tarafından farklı zamanlarda tekrarlanmıştır.

Sonuçlar S-100 (+) dendritik hücre içermeyenler (-), 1-4 dendritik hücre içerenler (+), 5-10 dendritik hücre içerenler (++) 10 dan fazla dendritik hücre içerenler (+++) olarak değerlendirilmiştir.

Midede özellikle kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazili olgularda, hiperplaziye uğradıkları düşünülen periferik sınırların da S-100 ile (+) boyanması sebebi ile, tam olarak dendritik hücre morfolojik özelliklerini göstermeyen S-100 (+) hücreler, şüpheli kabul edilip değerlendirmeye dahil edilmemiştir.

BULGULAR

Mide kansinomu olan 18 olgu AJCC WHO (1988) sınıflandırmasına göre 1'i evre 1,6'sı evre 2,6'sı evre 3,2'si evre 4,1'i evre 5 olarak değerlendirildi. Evre 1 olguda (+) dendritik hücre varlığı gözlenirken, evre 2 olguların 2'si (+), 3'ü (++), 1'i (+++); evre 3 olguların 4'ünde (+), 1'inde (++) 1'inde (+++) S-100 (+) dendritik hücre varlığı saptandı. Evre 4 olgularından 1'i (-), 1'i (+); evre 5 tek olgu ise (-) olarak değerlendirildi. Kronik gastrit, kronik atrofik gastrit, displazi, peptik ülserli olguların hiçbirinde (+++) boyanma gözlenmedi. Kronik gastritli olguların 12'si (-), 2'si (+), 1'i (++) olarak değerlendirilirken, kronik atrofik gastritli olguların 2 si (-), 13'ü (+) di. Displazi saptanan olguların 6'sı (-), 7'si (+), 2'si (++); peptik ülserli olguların 5'i (-), 2'si (-), 5'i 5+) olarak değerlendirildi (tablo 1).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Lokal immün reaksiyonlardaki rolünü göz önüne alarak çalışmamızda kanserli olgular dışında prekanseröz lezyonlarda da immün reaksiyonlar incelendi. Kronik gastritli olgular kronik atrofik gastritli olgular ile karşılaştırıldığında S-100 (+) dendritik hücre yoğunluğunun kronik atrofik gastritde belirgin olarak daha yoğun olduğu gözlemlendi. Kronik gastritli S-100 (+) dendritik hücre varlığı gösteren 3 olgudan birinde belirgin regenerasyon bulguları, birinde intestinal metaplazi mevcuttu. Kronik atrofik gastrit olgularında ise beraberinde displazi veya intestinal metaplazi varlığı ile S-100 (+) dendritik hücre yoğunluğu arasında fark gözlenmedi.

Displazili olgular hafif-orta-ağır olarak derecelendirildiğinde aralarında S-100 (+) dendritik hücre varlığı ve yoğunluğunda ilişki görülmedi. Ancak displazi derecesi değerlendirilmeksizin mide kansinomlu olgularda tesbit edilen tüm displazik alanlarda S-100 (+) dendritik hücre varlığı gözlemlendi. Kronik gastritli olgularda değerlendirilen displazi alanlarında beraberinde intestinal metaplazi mevcutsa, S-100 (+) dendritik hücre varlığı saptandı.

İntestinal metaplazili olgular mide kansinomu varlığı ve yokluğu açısından değerlendirildiğinde, mide kansinomuna komşu alanda intestinal metaplazi varsa S-100 (+) dendritik hücrelerin bu alanlardaki yoğunluğunun orta, bunun dışındaki olgularda tesbit edilen intestinal metaplazi alanlarında ise yoğunluğunun az olduğu belirlendi.

Ülserli 7 olgunun ancak 2'sinde S-100 (+) dendritik hücre varlığı gözlenmesine rağmen tüm olgularda ülserden uzaklaştıkça komşu mukozada yoğunluğun giderek arttığı tesbit edildi.

Mide karsinomlu olgulara evreleme yapıp S-100 (+) dendritik hücre varlığı ve yoğunluğu karşılaştırıldığında evre 2,3'de tüm olgularda değişik yoğunlukta S-100 (+) dendritik hücre varlığı gözlemlendi. Bu olguların yaklaşık yarısında hücre miktarı orta ve şiddetli yoğunlukta idi. Evre 4 ve 5 de ise, 2 olguda S-100 (+) dendritik hücre varlığı saptanmadı. Evre 4 olguda hafif infiltrasyon gözlemlendi.

Özellikle kronik atrofik gastritte S-100 (+) dendritik hücre varlığında önemli artış gözlenmesi ve displazi ile intestinal metaplazi olgularında mide karsinomu varsa, S-100 (+) dendritik hücre artışının olması, bu olguların izlenmesi ve tekrar kontrolünün gerektiğini düşündürmektedir.

Mide karsinomlu olgularda ise S-100 (+) dendritik hücre varlığı ve yoğunluğu, evre 1, evre 2 ve evre 3 de; kötü prognoza sahip evre 4 ve evre 5 olgulara göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Özellikle evre 3'de alternatif cerrahi tedaviler açısından S-100 (+) dendritik hücre varlığı ve yoğunluğunun değerlendirilmesinin tedaviyi de yönlendirebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Nomori H, Watarabe-S, Nakajima-T, Shimasato-Y, Kameya-T Histiocytes in nasopharyngeal carcinoma in relation to prognosis. *Cancer* 1986; Jan 1;57(1):100-5.
2. Hsu MM; HSu-HC;Lui-LT. Local immun reaction in nasopharyngeal carcinoma, with special rference to its prognostic evaluation. *Head-Neck*. 1989;Nov-Dec;11(6):505-10.
3. Sören Schröder, MD, Wolfgang Schwarz, MD. Dendritic/Langerhans cells and prognosis in patients with papillary thyroid carcinomas. *Am.J.Clin.Patho*.1988;Mar,89(1),295-300.
4. Papla B, Dubiel-Bigaj-M, Stachure-J. Folia. Dendritic cells in bronchial

- adenocarcinoma *Histochemical-Cytobiol*. 1988;26(2):99-103.
5. Rucci L, Bani D, Gallo O, Arbi Riccardi R, Borghi Cirri MB, Finni Storch O. Interdigitating cells in the peritumoral infiltrate of laryngeal carcinomas:an immunocytochemical and ultrastructural study. *Orl-J-Otorhinolaryngol-Relat-YSpec*. 1991;53(6):349-56.
6. Kumar d, Sanchens RL, Kumar S. Dendrocyte population in cutaneous and extracutaneous Kaposi's sarcoma. *Am-J-dermatopathol*. 1992; Aug; 14(4):298-303.
7. Scoazec JY, Berger F, Magaud JP, Brochier J, Coiffier B, Bryon PA. The dendritic reticulum cell pattern in B cell lymphomas of the small cleaved, mixed, and large cell types:an immunohistochemical study of 48 cases. *Hum. Pathol* 1989;Feb; 20(2):124-31.
8. Carbone A;Poletti A; Manconi R; Gloghini A; Volpe R. Heterogeneous in-situ immunophenotyping of follicular dendritic reiculum cells in malignant lymphomas of B-cell origin. *Cancer*, 1987; Dec 15;60(12):2919-26.
9. Rabkin MS;Kjeldsberg CR; Hammond ME, Wittmer CT, Natwani B Clinical, ultrastructural, immunohistochemical and DNA content analysis of lymphomas having features of interdigitating reticulum cells cancer. 1988; Apr15;61(8):1594-601
10. Demtris AJ, Svre C, Kakizoe-S, Oguma S, Starzl TE, Jaffe R. S-100 protein positive dendritic cells in primary biliary cirrhosis and other chronic inflammatory liver diseases. Relevance to pathogenesis? *Am-J-Pathol*. 1989; Apr;134(4):741-7.
11. Paul van der Valk, Chris J.L.M.Meijer. Reactive lymph nodes. In:Stephen S.Stenberg. *Histology for pathologists*. New York:Raven Press. 1992 237-242.
12. Tsujitani S, Kakeji Y, Watanabe A, Kohnoe S, Maehaa Y, Surginaghi K. Infiltration of S-100 protein positive dendritic cells and peritoneal recurrence in advanced gastric cancer. *Int-srg*. 1992. Oct-Dec;77(4):238-41.
13. Tsujitani S, Kakeji Y, Watanabe A, Kohnoe S, Maehara Y, Sugimachi K. Infiltration of dendritic cells in relation to tumor invasion and lymph node metastasis in human gastric cancer. *Cancer* 1990 Nov 1;66(9). 2012-6.
14. Huang JA, Huang HD, Peng QB, Zhu ZJ, Yu XR. S-100 protein positive dendritic cells and the significance of their density in gastric precancerous lesions. *Proc-Chin-Acad-Med-Sci-Peking-Union-Med-Coll*, 1990;5 (2):93-6.
15. Tsujitani S, Orito H, Baba H. Postoperative adjuvant immunochemotherapy and infiltration of dendritic cells for patients with advanced gastric cancer. *Anticancer-Res*. 1992 May-Jun;12(3):645-8.
16. Tsujitani S, Furukawa T, Tamada R, Okamura T, Yasumato K, Sugimachi K. Langerhans cells and prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 59:501-505, 1987.