

Gastrik Karsinomda Dentritik Hücre İnfiltrasyonunun Prognostik Parametrelerle İlişkisi

Dr. Fatma AKTEPE, Dr. Nilgün KAPUCUOĞLU, Dr. Yeşim SAĞLICAN, Dr. Işın PAK

Özet: İleri evre gastrik karsinom tanısıyla gastrektomi uygulanmış 25 olguda tümör ve tümöre komşu alanda immunohistokimyasal olarak S-100 protein pozitif boyanan dentritik hücre infiltrasyonu araştırıldı ve infiltrasyon yoğunluğu prognostik parametrelerle karşılaştırıldı. Dentritik hücre infiltrasyonunun intestinal tip gastrik karsinomlu olgularda diffüz tip gastrik karsinomlu olgulardan daha yoğun olduğu görüldü ($p<0.05$). Belirgin dentritik hücre infiltrasyonu tümörün muskularis propriada sınırlı olduğu olgularda %60 ve serozal invazyonlu olgularda %15 bulundu. Farklılık istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0.05$). Bu bulgular dentritik hücrelerin tümör prognozunda önemli bir role sahip olabileceğini düşündürdü.

Anahtar kelimeler: Gastrik kanser, dentritik hücreler.

Summary: THE RELATIONSHIP OF DENTRITIC CELLS INFILTRATION WITH OTHER PROGNOSTIC PARAMETERS IN GASTRIC CARCINOMA

The infiltration of immunohistochemically S-100 protein positive dentritic cells were evaluated in 25 patients with advanced gastric carcinoma underwent gastrectomy and compared with prognostic parameters. Patients with intestinal type gastric cancer had a higher density of dentritic cells than with diffuse type gastric cancer ($p<0.05$). Marked infiltration of dentritic cells accounted for 60% in lesions with muscularis propria invasion and 15% with serosal invasion. The difference was statistically significant ($p<0.05$). These findings suggest that dentritic cells may play an important role in tumor prognosis.

Key words: Gastric cancer, dentritic cells.

Dentritik hücreler ve makrofajlar immun yarıttta rol alan nonlenfoid mononükleer hücre popülasyonudur. Dentritik hücreler kemik iliğinden orjin alır ve aksesuar hücre fonksiyonlarının daha belirgin olması, minimal fagositik kapasiteleri ve lizozomal enzimlerinin daha düşük düzeyde olması ile makrofajlardan ayrılırlar(1). Temel fonksiyonları sensitize T lenfositlerine antijen sunmaktır ve allojenik T lenfositlerini uyarma kapasitesine sahiptirler. T lenfositleri ise konakçı savunmasında immun sistem içerisinde önemli bir rol oynarlar.

Son yıllarda yoğun dentritik hücre infiltrasyonunun akciğer adenokarsinomu, tiroidin papiller karsinomu ve gastrik adenokarsinomda iyi bir prognostik gösterge olduğu bildirilmiştir (2-4). Tsujitani ve arkadaşları(5) yaptıkları bir çalışmada gastrik adenokarsinomda dentritik hücre infiltrasyonunun tümör invazyonu ve lenf düğümü metastazı ile ilişkisini göstermişlerdir.

Bu çalışmada, gastrik adenokarsinomda tümör ve tümör çevresinde S-100 pozitif protein boyanan dentritik hücre yoğunluğunun tümör tipi, tümör diferansiyasyonu, tümör invazyon derinliği, lenf düğümü metastazı ve lenfositik infiltrasyon gibi prognostik öneme sahip parametrelerle ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza gastrik adenokarsinom tanısıyla total gastrektomi ve lenf düğümü diseksiyonu uygulanan 25 olgu dahil edildi. Gastrektomi spesmenlerine ve lenf düğümlerine ait hematoksilen eosin ile boyanmış preparatlar retrospektif olarak incelendi.

Tümör, Lauren klasifikasyonu (6) esas alınarak intestinal tip ve diffüz tip olarak ikiye ayrıldı. Diferansiyasyonuna göre iyi, orta ve az diferansiye olarak derecelendirildi. Lenfositik infiltrasyon yoğunluğu ise yok veya hafif, orta ve şiddetli olarak belirlendi.

Tablo I: Dentritik hücre infiltrasyon yoğunluğu ile Lauren klasifikasyonuna göre gastrik karsinom tipleri arasındaki ilişki ($p<0.05$).

Tip	Dentritik Hücre İnfiltrasyonu		
	Hafif	Belirgin	Toplam
İntestinal	8 (%57)	6(%43)	14
Diffüz	11 (%100)	-	11

Tümör ve tümöre komşu gastrik dokuyu örnekleyen kesitlerde alkalen fosfataz yöntemi ile S-100 protein pozitif olan dentritik hücre varlığı araştırıldı. Dentritik hücrelerin yoğunluğunu belirlemek için Furukowa ve arkadaşlarının(3) kullandığı kriterler esas alındı. Buna göre dentritik hücrelerin en yoğun olduğu 1/400² mm lik beş alan sayılarak ortalaması alındı ve hafif infiltrasyon (1-20 hücre) ve belirgin infiltrasyon (20 hücreden fazla) olmak üzere derecelendirildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde "Fisher's exact probabiltiy" testi kullanıldı.

BULGULAR

Gastrektomi materyali incelenen 25 olgunun 14'ü erkek 10'u kadın olup yaş ortalaması 55 olarak bulundu.

S-100 protein pozitif dentritik hücreler tümör hücreleri arasında ve tümöre komşu stromada dağınık veya kümeler şeklinde görüldü (Resim 1). Tümör dokusu içerisinde çevre stromadan daha yoğun oldukları dikkati çekti.

İncelenen 25 olgunun 6'sında belirgin dentritik hücre infiltrasyonu 19'unda ise hafif dentritik hücre infiltrasyonu saptandı. Belirgin dentritik hücre infiltrasyonu izlenen 6 olgununda intestinal tip adenokarsinom grubunda yer aldığı dikkati çekti. Diffüz tip olarak değerlendirilen 6 olgunun hiç birinde belirgin infiltrasyon görülmedi (Tablo I). İki grup arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tümör diferansiyasyonu ile dentritik hücre yoğunluğu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo II).

Tablo II: Dentritik hücre infiltrasyon yoğunluğu ile tümör diferansiyasyonu arasındaki ilişki ($p>0.05$).

Diferansiyasyon	Dentritik Hücre İnfiltrasyonu		
	Hafif	Belirgin	Toplam
IYI	5 (%56)	4(%44)	9
ORTA	7 (%78)	2(%22)	9
AZ	2 (%100)	-	2

Yirmi olguda tümör serozaya kadar invazyon gösterirken 5 olguda tümörün muskuler tabakada sınırlı kaldığı izlendi. Serozaya kadar invazyon gösteren 3(%15) ve muskuler tabakada sınırlı kalan 3(%60) olguda belirgin dentritik hücre infiltrasyonunun varlığı dikkat çekti (Tablo III) ($p<0.05$).

Belirgin dentritik hücre infiltrasyonu lenf düğümü metastazı pozitif olan 19 olgunun 3(%16) ünde lenf düğümü metastazı negatif olan 6 olgunun ise 3(%50) ünde görüldü (Tablo IV). Lenf düğümü metastazı olmayan hastalarda dentritik hücre yoğunluğu daha fazla olmasına karşın aradaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Lenfositik infiltrasyon yoğunluğu ile S-100 protein pozitif dentritik hücre yoğunluğu arasında pozitif bir korelasyonun varlığının dikkati çekmesine rağmen bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo V) ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Gastrik karsinomda morfolojik prognostik parametreleri tümör invazyon derinliği, tümör lokalizasyonu, tümör marjini, mikroskopik tip, diferansiyasyon, regional lenf düğümü metastazı oluşturur. Konakçının immun yanıtının bir göstergesi olan inflamatuvar hücre yanıtının ise prognoz üzerindeki etkisi yıllardır tartışılmaktadır(7-9). Son günlerde ise gastrik karsinom ve diğer organlara ait çeşitli tümör tiplerinde T lenfositlerine antijen sunma ve allojenik T lenfositlerini uyarma fonksiyonlarına sahip dentritik hücre yoğunluğunun iyi bir prognostik gösterge olduğu ileri sürülmüştür(2-5,10,11).

Bu çalışmada ise gastrik karsinomda prognostik faktörler ile dentritik hücre infiltrasyon yoğunluğunun ilişkisi araştırıldı. Gözlemlerimizde

Tablo III: Dentritik hücre infiltrasyon yoğunluğu ile invazyon derinliği arasındaki ilişki ($p<0.05$).

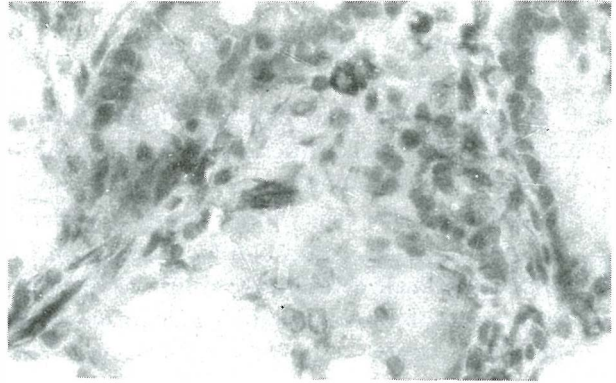
Invazyon	Dentritik Hücre İnfiltrasyonu		
	Hafif	Belirgin	Toplam
Seroza	17 (%85)	3(%15)	20
Musküler Tabaka	2 (%40)	3(%60)	5

dentritik hücrelerin özellikle tümör hücreleri arasında ve çevresinde yoğunlaştığı dikkati çekti. Ayrıca dentritik hücre infiltrasyonunun belirgin olduğu olgularda, stromada lenfositik infiltrasyonun arttığı görüldü. Bu özellikler Furukowa (3) ve Papadimitriou'nun (10) çalışmalarında izledikleri bulgularla benzerlik göstermekte olup, dentritik hücrelerin tümör hücrelerine antijen sunma fonksiyonlarını desteklemektedir. Çalışmamızda, gastrik karsinomlarda dentritik hücre infiltrasyonunun intestinal tip olanlarda, diffüz tip olanlardan daha yoğun olduğu bulundu ($p<0.05$). Ancak diğer araştırmacılar dentritik hücre yoğunluğu ile histolojik tip ve diferansiyasyon arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır(2,10).

Çalışmamızda serimizin tümünü ileri evre gastrik karsinomlar oluşturmaktadır. Musküler tabakada sınırlı kalan tümörlerde, serozal invazyon gösteren tümörlerden daha fazla dentritik hücre infiltrasyonunun varlığının gözlenmesi ($p>0.05$) dentritik hücre infiltrasyonunun tümör invazyonunu engelleyen bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Tsujitani ve arkadaşlarının (2) çalışmalarında artan invazyon derinliğiyle dentritik hücre infiltrasyonunun yoğunluğunun arttığı bildirilmiş, ancak bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Diğer bir çalışmada araştırmacılar, dentritik hücre infiltrasyonu hafif olanlarda primer lenf düğümü gurubu tutulumunun yanında, sekonder ve tersiyer grup lenf düğümlerinde de metastaz oranının arttığını ortaya koymuşlar ve yoğun dentritik hücre infiltrasyonunun uzak lenf düğümü gruplarına metastazı önlediğini ileri sürmüşlerdir(5). Bir başka çalışmada ise lenf düğümü metastazları ile S-100 pozitif dendritik hücre infiltrasyonu arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır(10).

Tablo IV: Dentritik hücre infiltrasyon yoğunluğu ile lenf düğümü metastazı olan ve olmayan olgular arasındaki ilişki ($p>0.05$).

Metastaz	Dentritik Hücre İnfiltrasyonu		
	Hafif	Belirgin	Toplam
Pozitif	16 (%84)	6(%16)	19
Negatif	3 (%50)	3(%50)	6

**Resim 1:** Tümör hücreleri arasında S-100 protein pozitif dentritik hücreler (S-100, x400).

Çeşitli organ tümörlerinde yapılan çalışmalarda dentritik hücre infiltrasyon yoğunluğu daha belirgin olan tümörlerde prognoz daha iyi olduğu gösterilmiştir (2-5,10,11). Bununla birlikte, bu araştırmacıların bazıları dentritik hücre infiltrasyon yoğunluğunun tek tek prognostik parametrelerle ilişkisi olmadığını, bu nedenle diğer prognostik parametrelerden bağımsız bir prognostik gösterge olara ele alınması gerektiğini öne sürmüşlerdir(10,11). Gastrik karsinomda dentritik hücre infiltrasyonunun prognozu belirleyen bir faktör olduğu yönündeki çalışma sayısı son derece azdır (2,5,6). Dentritik hücre infiltrasyonunun prognozu hatta belkide tedaviyi belirleyici bir parametre olup olmadığını belirlemek için bu konuda yapılacak çok sayıda, geniş kapsamlı çalışmaya gereksinim vardır.

Tablo V: Dentritik hücre infiltrasyon yoğunluğu ve lenfositik infiltrasyon yoğunluğu arasındaki ilişki ($p>0.05$).

Lenfosit	Dentritik Hücre İnfiltrasyonu		
	Hafif	Belirgin	Toplam
Yok veya Hafif	14 (%93)	3 (%15)	15
Orta	6 (%75)	2 (%25)	8
Şiddetli	-	2 (%100)	2

KAYNAKLAR

1. Wood GS, Turner RR, Shiurha RA, Eng L, Warnke RA.: Human dentritic cells and macrophages. *Am J Pathol* 1985; 119 (1): 73-82.
2. Tsujitani S, Furukowa T, Tamada R, Okamura T, Kosei Y, Sugimachi K.: Langerhans cells and prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1987; 59: 501-505.
3. Furukowa T, Watanabe S, Kodama T, Sato Y, Shisamato Y, Suemasu K: T-zone histiocytes in adenocarcinoma of the lung in relation to postoperative prognosis. *Cancer* 1985; 56: 2651-2656.
4. Schroder S, Wolfrang S, Wolfrang R, Loning T, Werner W.: Dentritic-Langerhans cells and prognosis in patients with papillary thyroid carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 295-300.
5. Tsujitani S, Kakeji Y, Watanabe A, Kohneo S, Machara Y, Sugimachi K.: Infiltration of dentritic cells in relation to tumor invasion and lymph node metastasis in human gastric cancer. *Cancer* 1990; 66: 2012-2016.
6. Lauren P.: The two histological main type of gastric carcinoma-diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
7. Rosai J.: *Ackerman's Surgical Pathology*. 7th edition (Vol 1). St. Louis: Mosby, 1989, 508.
8. Black MM, Freeman C, Mork T, Harvel S, Cutler J.: Prognostic significance of microscopic structure of gastric carcinoma and their regional lymph nodes. *Cancer* 1971; 27: 703-711.
9. Watanabe H, Munetomo M, Imai T.: Gastric carcinoma with lymphoid stroma. *Cancer* 1976; 38: 232-243.
10. Papadimitriou CS, Datseris G, Costopoulos JS, Bai MK.: Ioachim-Velogianni E, Katsouyannopoulos V. Langerhans cells and lymphocyte subsets in human gastrointestinal carcinomas. *Path Res Pract* 1992; 188: 989-994.
11. Inoue K, Furithata M, Ohtsuki Y, Fujita Y.: Distribution of S-100 protein-positive dentritic cells and expression of HLA-DR antigen in transitional cell carcinoma of the urinary bladder in relation to tumour progression and prognosis. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1993; 422: 351-355.