

ALT DUDAK KANSERLERİNDE PROSTAGLANDİN DEĞERLERİ İLE HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI*

Tülin OYGÜR**

ÖZET

Bu çalışma tümörlü ve sağlıklı dokularda sentezlenen prostaglandin E₂-benzeri madde (PGE₂-BM) düzeylerini karşılaştırmak ve histopatolojik bulgulardan yararlanarak, prostaglandinlerin kanser patogenezindeki olası rollerini tartışmak amacıyla yapıldı. Bu nedenle, 10 adet epidermoid karsinomlu ve 5 adet sağlıklı alt dudak dokusunun PGE₂-BM düzeyleri biyoassay ile tayin edildi ve aynı dokuların histopatolojik özellikleri incelendi. Kanserli dokuların PGE₂-BM düzeyleri, sağlıklı dokulara göre anlamlı seviyede yüksek bulundu. Mikroskopik gözlemler bu değerlerin tümörlerin parankim özelliklerinden çok, stromalarındaki mononükleer makrofaj yoğunluklarına bağlı olabileceğini gösterdi. Bu bulgular ışığında, tümöral antijenlerle aktive olan makrofajların fazla miktarda prostaglandin sentezleyebilecekleri ve, baş ve boyun epidermoid karsinomlu hastalarda bildirilen ve makrofajlarla prostaglandinler arasındaki etkileşmelere bağlanan immunosupresyonun prostaglandinlerle ilgili olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler : Dudak kanseri, prostaglandinler.

(*) Araştırma, G.Ü. Dişhek. Fak. I. Bilimsel Kongresinde tebliğ edilmiştir. Haziran 1987, Ankara.

(**) G.Ü. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi, Dr.

SUMMARY

THE COMPARISON OF PROSTAGLANDIN LEVELS AND
HISTOPATHOLOGICAL FEATURES IN LOWER LIP CANCERS

This study was carried out with the purpose to compare the levels of prostaglandin E₂-like material (PGE₂-LM) synthesised in tumoral and healthy tissues, and to discuss about the possible role of prostaglandins in cancer pathogenesis, utilizing the histopathologic findings. For this reason, the levels of PGE₂-LM synthesised in 10 samples of cancerous and 5 samples of undiseased lip tissues were assessed by bioassay, and the histopathological features of the same tissues were examined. The levels of PGE₂-LM extracted from the tumoral tissues were significantly higher than those of normal tissues. Microscopic observations showed that these amounts may be correlated with amount of stromal inflammatory mononuclear macrophages rather than parenchymatous features of tumors. Under the light of these findings, it was suggested that the mononuclear macrophages which were activated by tumoral antigens may synthesis high level of prostaglandins, and the reported immunosuppression related to interactions between the macrophages and prostaglandins in patients with epidermoid carcinoma of the head and neck, may be associated with the high amounts of prostaglandins.

Key Words : Lip cancer, prostaglandins.

G İ R İ Ő

İnsan meme kanserlerinde (2, 15), böbrek kanserlerinde (8), baş ve boyun kanserlerinde (1, 4), bronşiyal kanserlerde (11), akciğer kanserlerinde (3), Kaposi sarkomunda (5), Hodgkin hastalığında (13) ve diğer çeşitli tip kanserlerde (9) prostaglandin (PG) sentezinin arttığı bilinmektedir. Bunlar dışında, sıçanlarda meydana getirilen hepatoma (22) ve meme adenokarsinomunda (14) da PG düzeyi yüksektir.

Malign tümörlerde PG sentezinin arttığı çoğu araştırmacı tarafından kabul edilmekle birlikte, bu biyoaktif bileşiklerin tümör patogeneziindeki rolleri tartışmalı kalmıştır. Bazı araştırmacılar PGE'nin tümör hücresi proliferasyonunu inhibe ettiğini (18), diğerleri ise tü-

mör lehine aktivitelerinin olduğunu (13,22,24) bildirmişlerdir. Schuftz ve ark. (19), Droller ve ark. (10), Taffet ve Russell (20) ve Tomasi ve ark. (21) tümörlü dokularda sentezi artan PG'lerin tümör hücreleri tarafından hücrel immün yanıtı baskılamakta kullanıldığını ve makrofajların tümör hücrelerini yok edici fonksiyonunun PGE tarafından azaldığını ileri sürmüşlerdir.

Bu çalışmada dudığın epidermoid karsinomunda PGE₂ düzeylerine bakılmış, elde edilen değerler, tümörlü dokuların histopatolojik özelliklerine dayanarak yorumlanmaya çalışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Araştırmanın histopatolojik kısmı G.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Patoloji Bilim Dalı'nda, PG tayin işlemleri G.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında yapıldı. Cinsiyet ve yaş ayırımı gözetmeksizin 10 adet alt dudak-epidermoid karsinomlu doku ve 5 adet sağlıklı alt dudak dokusu incelendi. Kanserli dokular Ankara Onkoloji Hastanesi'ne, sağlıklı dudak dokuları G.Ü. Dişhek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hast. ve Cer. Anabilim Dalına başvuran hastalardan alındı. Tüm dokuların operasyondan önceki bir hafta içerisinde anti-inflamatuar ilaç kullanmamış hastalardan teminine dikkat edildi. Alt dudak-epidermoid karsinomlu dokular lokal anestezi altında, total olarak eksize edilen primer tümörlerden elde edilirken, sağlıklı dudak dokuları alt çene - ön bölge alveoler mukozada, lokal anestezi altında yapılan değişik amaçlı operasyonlar sırasında, hastanın izni alınarak, toplandı. Bu dokular dudığın vermilyon bölgesinden değil, mukozal yüzünden alındı.

Her doku iki parçaya bölündü. Bir parça histopatolojik tetkik için % 10'luk formole kondu. Diğer parça steril, kuru ve ağız kapalı tüpe alınarak PG tayin işlemlerine kadar -20 C'de bekletildi.

Kanserli olgularda, çevresinde yaklaşık 2 cm. kadar sağlıklı bölgeye eksize edilen dokunun periferinden değil, asıl lezyonun olduğu kısımdan doku alınmasına özellikle dikkat edildi.

Kesitlerin hazırlanması : % 10'luk formolde tespit edilen dokular doku takip cihazından geçirildi, parafin bloğa alındı ve 4 ile 6 mikron kalınlığında kesildi. Kesitler hematoksilin-eosin ile boyandı. Değerlendirmeler ışık mikroskopunda yapıldı.

PG değerlerinin tayini : -20 C'de saklanan dokuların ekstraksiyonu Gilmore, Vane ve Wyllie (12)'nin açıkladıkları metoda göre yapıldı. PG-BM düzeyleri Vane (23)'in tarif ettiği biyolojik tayin metoduyla ölçüldü. Örneklerdeki PGE2-BM, gram doku başına nanogram olarak birimlendirildi.

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi : Kanserli ve sağlıklı dokularda tayin edilen PGE2-BM düzeyleri ayrı ayrı toplanarak iki grubun ortalama değeri bulundu. Gruplar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı student «t» testi ile değerlendirildi. Elde edilen «t» değerlerinin karşılıkları olan «p» değerlerine bakıldı, «p» nin 0,05'den küçük olduğu (p<0,05) değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1'de kanserli dokuların histopatolojik bulguları ile PGE2-BM değerleri birarada gösterilmiştir.

Mikroskopik bulgular : Kanserli dokuların 9'u iyi diferansiye biri az diferansiye epidermoid karsinom tanısı aldı. 7 olguda tümör hücrelerinin kapladığı toplam alan, stromal alandan fazlaydı. 2 olguda bu alanlar birbirine yakın büyüklükteyken, az diferansiye epidermoid karsinom olgusunda stromal alanlar tümör parankiminden daha genişti. (Tablo 1). Tüm olgularda tümörün kasa infiltre olduğu gözlemlendi. İyi diferansiye epidermoid karsinomlu olgularda irili, ufaklı gruplar, adalar ve kordonlar meydana getiren tümör hücrelerinin az veya çok, keratin yapma özelliklerini korudukları izlendi (Resim 1). Az diferansiye epidermoid karsinomda anaplazik tümör hücreleri non-keratinize karakterdeydi (Resim 2). Kanserli olguların tümünde tümör stromasının değişik yoğunlukta iltihabi hücre infiltrasyonuna uğramış oldukları görüldü (Resim 1 ve 2). Bazı tümörlerde iltihap hücrelerinin kesif biçimde bölgeye infiltre oldukları gözlenirken, bazılarında bu hücrelerin yer yer ve az yoğunlukta oldukları izlendi. Tüm olgularda iltihap hücrelerinin çoğunluğunu lenfosit, plazma hücresi ve mononükleer makrofajlar oluşturmaktaydı. Bu hücrelerin birbirlerine olan oranlarının olgudan olguya farklılıklar gösterdiği dikkati çekti. Bazı olgularda bu hücrelerin yanısıra nötrofil ve eosinofil lökositlerin de bölgeye infiltre oldukları görüldü.

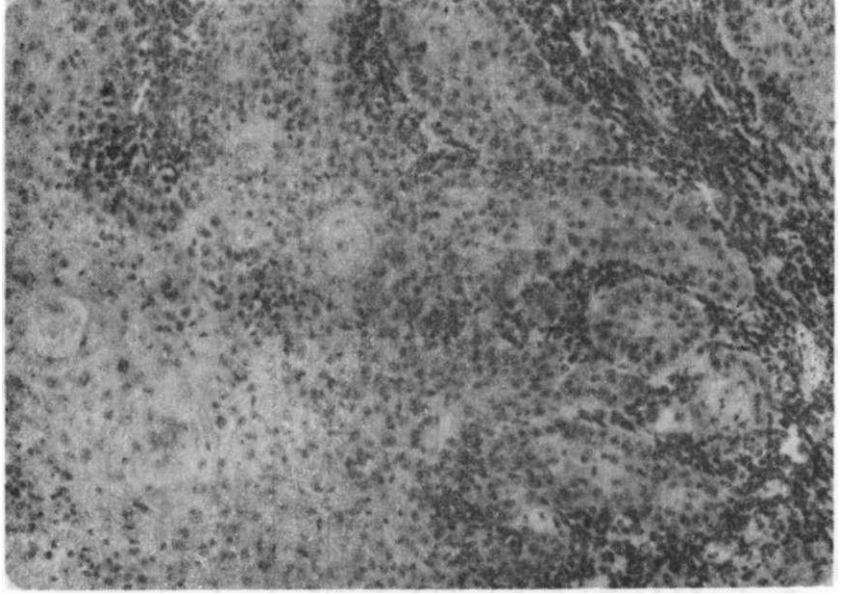
Tablo I : Kanserli Dokuların PGE₂-BM Düzeyleri ve Histopatolojik Bulguları.

PGE ₂ -BM (ng/g)	T O M Ü R Ü N					++ T O M Ü R S T R O M A S I N D A			
	Mikroskopik Tanısı	Paranki- mi/stro- ması † (yaklaşık)	Kasa in- filtras- yonu	Mitotik aktivi- te- si	Nekroz sahaları	İltihabi hücre yoğunluğu	İltihabi hücre çeşitleri (çoğunluk sırasıyla)	Fibröz doku yoğunluğu	Vazodilatasyon ve ödem
150,38	İyi diferansiyel yassı hücreli kanser	5/5	var	yoğun	var	+++	Plazma hüç., makrofajlar lenfosit nötrofil lökosit	-	+ -
143,51	İyi diferansiyel yassı hücreli kanser	7/3	var	yoğun	yok	++	Plazma hüç., makrofajlar lenfosit nötrofil lökosit	-	++
102,08	İyi diferansiyel yassı hücreli kanser	7/3	var	az	var	+	Plazma hüç. makrofajlar lenfosit	++	+ -
73,27	İyi diferansiyel yassı hücreli kanser	7/3	var	az	yok	+++	Lenfosit plazma hüç., makrofajlar eosinofil lökosit	-	+ -
72,92	İyi diferansiyel yassı hücreli kanser	7/3	var	yoğun	var	+++	Makrofajlar, plazma hüç. lenfosit	-	+ -
66,00	İyi diferansiyel yassı hücreli kanser	9/1	var	yoğun	yok	+ -	Lenfosit plazma hüç. makrofajlar	++	+ -
62,09	Az diferansiyel yassı hücreli kanser	4/6	var	yoğun	yok	+++	Makrofajlar plazma hüç., lenfosit	-	+ -
52,52	İyi diferansiyel yassı hücreli kanser	5/5	var	az	yok	+++	Plazma hüç., makrofajlar lenfosit	+	+ -
35,94	İyi diferansiyel yassı hücreli kanser	7/3	var	yoğun	var	+ -	Lenfosit plazma hüç., makrofajlar	++	+ -
34,89	İyi diferansiyel yassı hücreli kanser	7/3	var	az	yok	+ -	Lenfosit plazma hüç., makrofajlar	++	-

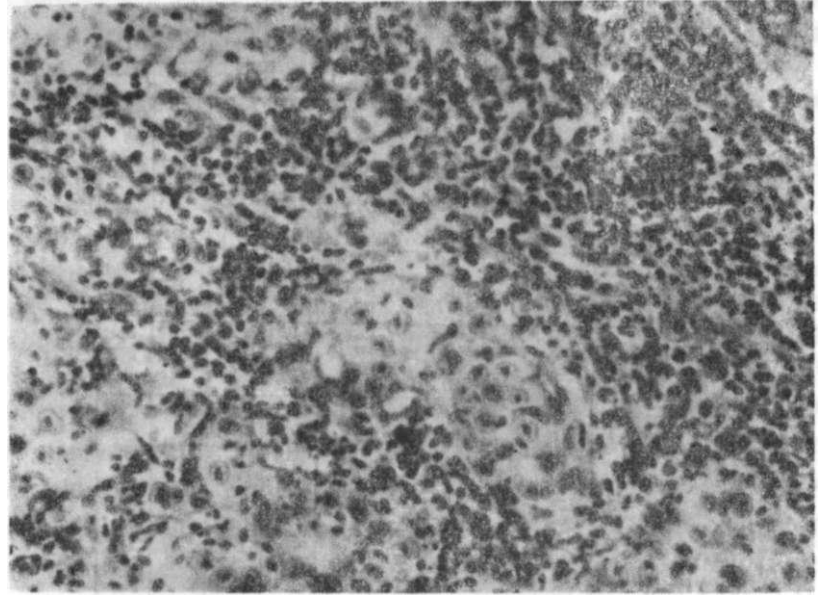
† Toplam doku alanı 10 kabul edilerek,

++ +++ : çok yoğun; ++ : orta yoğunlukta; + : az; + - : yer yer, az; - : yok

DUDAK KANSEKLEHİNDE PROSTAGLANDİN DEĞERLERİ



RESİM 1 : İyi diferansiye epidermoid karsinom ve mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu gösteren dar stromal alanlar (H x E, x41)



RESİM 2 : Non-keratinize tümör adaları ve yoğun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu. (H x E, X20)

Tümör stromasında iltihabi hücre yoğunlukları azaldıkça fibroblast, ve kolajenden zengin fibröz dokunun yoğunlaştığı görüldü. Olguların tümünde yer yer kapiller proliferasyonu, konjesyon ve ödem izlendi.

Sağlıklı dudak dokularının mikroskopik bulguları şu şekildeydi : Non-keratinize mukoza epitelinin altında, subepitelyal bölgenin damardan zengin olduğu, bu bölgenin altında bağ dokunun kaba kolajenden zenginleştiği ve daha aşağı doğru giderek gevşek bir yapı kazandığı izlendi. Perivasküler birkaç iltihap hücresi dışında, iltihabi hücre infiltrasyonuna rastlanmadı.

Dokulardaki PGE2-BM düzeyleri : Tablo II'de kanserli ve sağlıklı dudak dokularındaki PGE2-BM düzeyleri gram doku başına nanogram olarak verilmiştir. İki grup arasındaki farkın student «t» testine göre anlamlı ($p<0,05$) olduğu görüldü.

TABLO II : Dokulardaki PGE₂-BM (ng/g) Değerleri.

Örnek Sayısı	Kanserli Dudak Dokuları	Sağlıklı Dudak Dokuları
1	52,52	53,62
2	72,92	41,88
3	35,94	82,78
4	143,51	8,49
5	102,08	20,16
6	34,89	
7	73,27	
8	66,00	
9	62,09	
10	150,38	
Ortalama	79,36 12,83	41,39 13,03

TARTIŞMA

Bu çalışmada epidermoid karsinomlu dudak dokularındaki PGE₂-BM düzeyleri sağlıklı dudak dokularına göre, istatistiksel olarak, anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Literatürde farklı bölgelerin kanserli dokularındaki PG düzeylerinin, karşılıkları olan sağlıklı dokulara göre yüksek olduğunu bildiren birçok araştırma vardır(1,3,8,13). Bunlar dışında Porteder ve ark. (17) dil ve dişetin epidermoid karsinomlu dokularında arakidonik asidin PGE₂, PGF_{2α}, prostasiklin ve PGD'ye dönüştüğünü gözlemlemişlerdir.

Literatürde yer alan ve baş ve boyun bölgesinin epidermoid karsinom olgularındaki PGE-BM düzeyini sağlıklı dokularla karşılaştıran tek çalışmada (4), operasyondan önce radyoterapi ve kemoterapi görmüş dokular incelenmiştir. Tayin edilen PG-BM düzeyleri kanserli dokularda 10-195 ng/g, karşılıkları olan sağlıklı dokularda 8-75 ng/g'dır. Oral kavitenin dudak, alveoler, yumuşak damak, dil ve ağız tabanı mukozalarını kapsamına alan sözü geçen çalışmadaki PG-BM düzeyleri ile bu çalışmadaki bulgular arasında yakınlık vardır.

Araştırmamızda kanserli dokularda tayin edilen PGE₂-BM'nin tümör hücreleri tarafından mı, tümör stromasındaki mononükleer makrofajlar tarafından mı sentezlendiği açık değildir. Ancak, az diferansiye epidermoid karsinom tanısı alan bir olgu dışında, diğer olguların tümör parankimine ait özellikleri birbirine çok yakındır. Oysa, stromal mononükleer iltihap hücrelerinin yoğunlukları arttıkça PG-BM düzeyi de yükselmiştir (Tablo I). Bu nedenle tümörlü dokulardaki PGE₂-BM'nin büyük bir bölümünden iltihap hücrelerinin sorumlu olabileceğini düşünmek mümkündür. Bu kanımız ile, baş ve boyun kanserli hastalarda yüksek düzeyde tayin ettikleri PG-BM'nin kanserli dokunun, özellikle radyo- ve kemoterapi sonucu artan nekrozu ve iltihabı ile ilişkili olabileceğini savunan Bennett ve ark. (4)'na katılmaktayız.

Catalona ve ark. (6) kanserli hastalarda azalan lenfosit aktivitesinin tümörün histolojisi ve klinik dönemi ile olan ilişkisini araştırmışlar, bu abnormaliteyi yalnızca epidermoid karsinom ve sarkomlarda izlediklerini belirtmişlerdir. Baş ve boyun bölgesinin epidermoid karsinom olgularında hücreye bağlı immüniteden sorumlu T-lenfositlerin sayı ve fonksiyonlarının azaldığı ileri sürülmüştür. Dudağın epidermoid karsinomunun gelişmesinden de baskılanan immün sistem

DUDAK KANSERLERİNDE PROSTAGLANDİN DEĞERLERİ

KAYNAKLAR

- 1 — Balch, C.M., Dougherty, P.A. and Tilden, A.B. : Excessive Prostaglandin E₂ Production by Suppressor Monocytes in Head and Neck Cancer Patients. *Ann Surg*, 196 : 645-650, 1982.
- 2 — Bennett, A., Berstock, D.A., Harris, M., Raja, B., Rowe, D.T.F., Stamford, I.F. and Wright, J.E. : Prostaglandins and Their Relationships to Malignant and Benign Human Breast Tumors. *Adv Prostaglandin-Thromboxane Res*, 6 . 595 - 600, 1980.
- 3 — Bennett, A., Carroll, M.A., Stamford, I.F., Whimster, W.F. and Williams, F. : Prostaglandins and Human Lung Carcinomas. *Br J. Cancer*, 46: 888-893, 1982.
- 4 — Bennett, A., Carter, R.L., Stamford, I.F. and Tanner, N.S.B. : Prostaglandin - Like Material Extracted from Squamous Carcinomas of the Head and Neck. *Br J. Cancer*, 41 : 204-208, 1980.
- 5 — Bhana, D., Hillier, K. and Karim, S.M.N. : Vasoactive Substances in Kaposi Sarcoma. *Cancer*, 27 : 233-237, 1971.
- 6 — Catalona, W.J., Sample, W.F. and Chretien, P.B. : Lymphocyte Reactivity in Cancer Patients : Correlation with Tumor Histology and Clinical Stage. *Cancer*, 31 : 65-71, 1973.
- 7 — Cotran, R.S., Kumar, V. and Robbins, S.L. : Robbins Pathologic Basis of Disease. 4 th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1989.
- 8 — Cummings, K.B. and Robertson, R.P. : Prostaglandin : Increased Production by Renal Celi Carcinoma. *J. Urol*, 118: 720-723, 1977.
- 9 — Demers, L.M., Allegra, J.C., Harvey, H.A., et al. : Plasma Prostaglandins in Hypercalcemic Patients with Neoplastic Disease. *Cancer*, 29: 1559-1562, 1977
- 10 — Droller, M.J., Schneider, M.U. and Perlmann, P. : A Possible Role of Prostaglandins in the Inhibition of Natural and Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity Against Tumor Celis. *Celi Immunol*, 39: 165-177, 1978.
- 11 — Fiedler, L., Zehradnik, H.P. and Schlegal, G. : Perioperative Behavior of Prostaglandin E₂ and 13,14-dihydro-15-keto-PGF_{2α} in Serum of Bronchial Carcinoma Patients. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res*, 6 : 585-586, 1980.
- 12 — Gilmore, N., Vane, J.R. and Wyllie, J.H. : Prostaglandins Released by the Spleen. *Nature* ,218: 1135-1140, 1968.
- 13 — Goodwin, J.S., Messner, R.P., Bankhurst, A.D., Peake, G.T., Saiki, J.H. and Williams, Jr, R.C. : Prostaglandin-Producing Suppressor Celi in Hodgkin Disease. *N Engl. J. Med.*, 297 (18) : 963-968, 1977.
- 14 — Karmali, R.A., Thaler, H.T. and Cohen, L.A. : Prostaglandin Concentrations and Prostaglandin Synthetase Activity in N-Nitrosomethylurea-Induced Rai Mammary Adenocarcinoma. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 19 : 817-823, 1983.

- 15 — Karmali, R.A., Welt, S., Thaler, H.T. and Lefevre, F. : Prostaglandins in Breast Cancer : Relationship to Disease Stage and Hormone Status, Br. J. Cancer, 48 : 689-696, 1983.
- 16 — Pindborg, J.J. : Oral Cancer and Precancer, John Wright and Sons Ltd., Bristol, 1980.
- 17 — Porteder, H., Matejka, M., Ulrich, W. and Sinzinger, H. : The Cyclooxygenase and Lipoxygenase Pathways in Human Oral Cancer Tissue. J. Max Fac. Surg., 12 : 145-147, 1984.
- 18....- Santoro, M.G. and Jaffe, B.M. : Inhibition of Friend Erythroleukemia Celi Tumours in Vivo by a Synthetic Analogue of Prostaglandin E₂. Br. J. Cancer, 39 : 408-413, 1979.
- 19 — Schultz, R.M., Pavlidis, N.A., Stylos, W.A. and Chirigos, MA. : Regulation of Macrophage Tumoricidal Function : A Role for...
- 20 — Taffet, F.M. and Russell, S.W. : Macrophage -Mediated Tumor Celi Killing : Regulation of Expression of Cytolytic Activity by Prostaglandin E. J. Immunol, 126 (2) : 424-427, 1981.
- 21 — Tomasi, V., Mastacchi, R., Bartolini, G., Barnabei, O., Fadda, S., Romeo, G., et al : Prostaglandin May Be Used by Tumours to Subvert the Immune System. Bollettino, 61 (2) : 175-176, 1982.
- 22 — Trevisani, A., Ferretti, E, Capuzzo, A. and Tomasi, V. : Elevated Levels of Prostaglandin E₂ in Yoshida Hepatoma and the Inhibition of Tumour Growth by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. Br. J. Cancer, 41 : 341-347, 1980.
- 23 — Vane, J.R. : The Use of Isolated Organs for Detecting Active Substances in the Circulating Blood. Brit. J. Pharmacol, 23 : 260, 1964.
- 24 — Young, M.R. and Dizer, M. : Enhancement of Immune Function and Tumor Growth Inhibition by Antibodies Against Prostaglandin E₂. Immunol Commnun, 12 (1) : 11-23, 1983.