

Ιατρική 2000, 78(3):266–270

Ανοσοϊστοχημική μελέτη S100-θετικών κυττάρων Langerhans στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος

Π.Ν. Λούμου, Κ.Ι. Τόσιος, Ν. Καλογερόπουλος,
Σ.Ι. Παπανικολάου

Εργαστήριο Στοματολογίας, Τομέας Παθολογίας &
Χειρουργικής Στόματος, Οδοντιατρική Σχολή, Πανεπι-
στήμιο Αθηνών

ΣΚΟΠΟΣ Σκοπός της μελέτης ήταν η ανοσοϊστοχημική διερεύνηση της ποσοτικής κατανομής των θετικών για την S100 πρωτεΐνη κυττάρων Langerhans (KL) στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του βλεννογόνου του στόματος.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 21 βιοψίες ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας, από το αρχείο του Εργαστηρίου της Στοματολογίας της Οδοντιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η αντίδραση της S100 πρωτεΐνης έγινε με πολυκλωνικό αντιγόνο (rabbit-anti-human S100 protein, Dako, 1:100) και τη μέθοδο της έμμεσης ανοσοπυροξείδωσης, μετά από επίταση των τομών με 0,1% θουψίνη. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Ο αριθμός των KL στο νεοπλασματικό επιθήλιο ήταν μεγαλύτερος, σε βαθμό στατιστικώς πολύ σημαντικό, από τον αριθμό των KL στο μη νεοπλασματικό επιθήλιο ($P=0,006$), όπως επίσης και από το νεοπλασματικό υπόστρωμα ($P=0,008$). Επιπλέον, ο αριθμός των KL στο νεοπλασματικό υπόστρωμα ήταν μεγαλύτερος σε βαθμό στατιστικώς πολύ σημαντικό ($P=0,003$) από τον αριθμό των KL στο μη νεοπλασματικό χόριο. Η αύξηση του μέσου αριθμού των KL στο νεοπλασματικό επιθήλιο ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι στο συνδετικό ιστό. Δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική σχέση του αριθμού των KL και του βαθμού διαφοροποίησης, αλλά παρατηρήθηκε στατιστικώς πολύ σημαντική σχέση ($P=0,006$) μεταξύ του βαθμού της φλεγμονής και του αριθμού των KL στο νεοπλασματικό υπόστρωμα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Η αυξημένη παρουσία των KL στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα εκφράζει, πιθανώς, την τοπική ανοσιακή αντίδραση του βλεννογόνου του στόματος σε νεοπλασματικά αντιγόνα, κυρίως μέσω των μηχανισμών της κυτταρικής ανοσίας.

Λέξεις ευρετηρίου S100 πρωτεΐνη, νεοπλασμάτα στόματος, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, κύτταρα Langerhans.

Αλληλογραφία: Κ.Ι. Τόσιος, Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή, Θηβών 2, 115 27 Αθήνα

Iatriki 2000, 78(3):266–270

Immunohistochemical study of S100 protein-positive Langerhans cells in oral squamous cell carcinoma

P.N. Loumou, K.I. Tosios, N. Kalogeropoulos,
S.I. Papanicolaou

Department of Oral Pathology and Surgery, Faculty of
Dentistry, University of Athens, Athens, Greece

AIM The study of the quantitative distribution of Langerhans cells (LC) in oral squamous cell carcinoma.

MATERIAL-METHOD Twenty-one biopsy specimens of oral squamous cell carcinomas were stained with a polyclonal antibody to S100 protein (rabbit-anti-human S100 protein, Dako, 1:100) and the indirect immunoperoxidase technique, after 0.1% trypsin digestion.

RESULTS The number of LC was significantly increased in the neoplastic epithelium in comparison to the adjacent non-neoplastic epithelium ($P=0.006$) and tumor stroma ($P=0.008$), as well as in the neoplastic stroma in comparison to the adjacent non-neoplastic stroma ($P=0.003$). The number of KL was more increased in the neoplastic epithelium than in the neoplastic stroma. No statistically significant difference was found between the number of KL and the degree of differentiation of the carcinomas, while there was a statistically significant correlation between the number of KL and the lymphocytic infiltration in the neoplastic stroma ($P=0.006$).

CONCLUSIONS It is suggested that the increased number of KL in oral squamous cell carcinoma is an expression of the local immunity, in particular cellular immunity, of the oral mucosa to neoplastic antigens. Methodological differences may account for the inconsistent results among similar studies.

Key words S100 protein, mouth neoplasms, squamous cell carcinoma, Langerhans cells.

Corresponding author: K.I. Tosios, Dept. of Oral Pathology, Dentistry School, 2 Thivon street, GR-115 27 Athens, Greece

Τα κύτταρα Langerhans (KL) προέρχονται από το μυελό των οστών και χαρακτηρίζονται υπερμικροσκοπικά από την παρουσία δενδριτικών αποφυάδων και των κυτταροπλασματικών κοκκίων Birbeck.¹ Παρουσιάζουν ευρεία ιστική κατανομή, αλλά εντοπίζονται κυρίως στην ακανθωτή στιβάδα των πλακωδών επιθηλίων.¹ Ανήκουν στην οικογένεια των δενδριτικών κυττάρων και είναι τα κύρια αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Antigen Presenting Cells, APC).² Τα APC έχουν τη δυνατότητα να προσλαμβάνουν αντιγόνα μέσω επιφανειακών υποδοχέων, να τα επεξεργάζονται και να τα παρουσιάζουν στα T-λεμφοκύτταρα μαζί με αντιγόνα τάξης II του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, τοπικά ή στους επιχώριους λεμφαδένες.²

Τα KL θεωρούνται τα κατεξοχήν ανοσοαρμόδια κύτταρα των πολύστιβων πλακωδών επιθηλίων και είναι απαραίτητα για την επαγωγή των ανοσιακών απαντήσεων σε ξένα αντιγόνα, περιλαμβανομένων των αντιγόνων των όγκων.¹⁻⁴ Πολλές παρατηρήσεις υποδηλώνουν πως οι διαταραχές των KL συνιστούν βασικό στοιχείο των μηχανισμών με τους οποίους οι όγκοι παρακάμπτουν τον έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος.⁴ Σε όγκους του δέρματος, όπως το βασικοκυτταρικό και το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στον αριθμό, την κατανομή και τη μορφολογία των KL,⁵⁻⁸ ενώ σε πολλά κακοήθη νεοπλάσματα η παρουσία των KL σχετίζεται με καλή πρόγνωση.⁹⁻¹² Η μελέτη των μεταβολών των KL στα κακοήθη νεοπλάσματα μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους οι όγκοι αντιμετωπίζουν τον έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος και μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη της τοπικής ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο.⁴

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανοσοϊστοχημική διερεύνηση της ποσοτικής κατανομής των θετικών για την S100 πρωτεΐνη KL στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στοματικού βλεννογόνου.

Υλικό και μέθοδος

Το υλικό της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν 21 βιοψίες ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας, που συγκεντρώθηκαν αναδρομικά από το αρχείο του Εργαστηρίου της Στοματολογίας, της Οδοντιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Ένδεκα ασθενείς ήταν άνδρες και 10 γυναίκες. Ένδεκα ασθενείς ήταν μεγαλύτεροι των 60 ετών (52%), έξι 40-60 ετών και δύο <40 ετών. Δεκατέσσερα καρκινώματα εντοπίζονταν στη γλώσσα, 4 στο κάτω χείλος, 3 στο φατνιακό βλεννογόνο και ένα στην παρειά. Ιστολογικά, 14 περιπτώσεις ήταν υψηλής διαφοροποίησης, 6 μέτριας και μία χαμηλής. Οι ασθενείς δεν είχαν υποβληθεί πριν από τη βιοψία σε ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Οι ιστοί είχαν μονιμοποιηθεί σε φορμόλη 10% και εγκλειστεί σε παραφίνη.

Η ανίχνευση των KL έγινε με πολυκλωνικό αντιγόνο κατά της S100 πρωτεΐνης (rabbit-anti-human S100 protein, Dako) σε τομές πάχους 4 μm, με τη μέθοδο της έμμεσης ανοσοπυροξείδωσης. Για την αποκάλυψη καλυμμένων από τη μονιμοποίηση αντιγονικών ομάδων προηγήθηκε επώαση των τομών με 0,1% θρυψίνη (Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, USA) για 20 min

σε θερμοκρασία 37 °C και για την αύξηση της διαπερατότητας των αντιδραστηρίων χρησιμοποιήθηκε διάλυμα 0,5% NP40 (Nonident, BDH Chemicals Ltd Poole, UK) σε PBS. Ο αντιγόρος S100 εφαρμόστηκε σε αραιώση 1:50 και 1:100 σε PBS για 40 min, σε θερμοκρασία δωματίου. Ως χρωμογόνο χρησιμοποιήθηκε 3',3'-διαμινοβενζιδίνη (DAB, Sigma). Στους αρνητικούς μάρτυρες, το πρώτο αντίσωμα αντικαταστάθηκε από PBS, ενώ θετικοί μάρτυρες θεωρήθηκαν τα λιποκύτταρα και τα κύτταρα Schwann στις περιοχές του βλεννογόνου που μελετήθηκαν.

Ο μέσος αριθμός των S100+ KL υπολογίστηκε στο νεοπλασματικό επιθήλιο και στον περιβάλλοντα ινώδη συνδετικό ιστό (νεοπλασματικό υπόστρωμα), καθώς και στο επιθήλιο και το συνδετικό ιστό του χορίου παρακειμένων του όγκου περιοχών βλεννογόνου χωρίς παθολογικά ευρήματα. Η μέτρηση των κυττάρων έγινε για κάθε τοπογραφικό διαμέρισμα σε 5 τυχαία οπτικά πεδία με αντικειμενικό φακό μεγέθυνσης ×40, από δύο ερευνητές χωριστά. Η φλεγμονώδης διήθηση του συνδετικού ιστού, που περιέβαλε τις αθροίσεις των νεοπλασματικών κυττάρων, αξιολογήθηκε αυθαίρετα ως απύουσα (0), αραιή (1), μέτρια (2) και πυκνή (3).

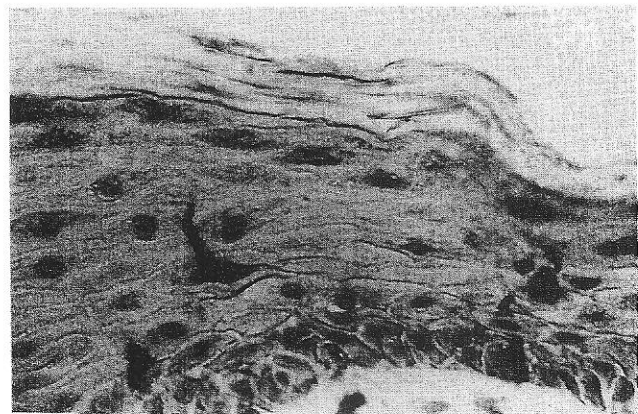
Ως KL θεωρήθηκαν τα S100+ κύτταρα που εντοπίζονταν στις υπερβασικές στιβάδες του επιθηλίου και εμφάνιζαν ολόκληρο το κυτταρικό σώμα και μία τουλάχιστον δενδριτική αποφυάδα (εικ. 1). Αυτά τα κριτήρια επιτρέπουν τη διάκριση των KL από τα μελανοκύτταρα,¹³ αν και σε προηγούμενες μελέτες δεν βρέθηκαν S100+ μελανοκύτταρα σε καρκινώματα του στόματος ή του δέρματος.^{14,15}

Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκαν το Student's t-test και ο συντελεστής συσχέτισης Pearson correlation.

Αποτελέσματα

Σε όλα τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα βρέθηκαν S100+ KL, ενώ όλοι οι μάρτυρες ήταν αρνητικοί. Η αξιολόγηση αναφέρεται στις τομές όπου εφαρμόστηκε η αραιώση 1:100 του S100 αντιγόνου, καθώς με αυτή παρατηρήθηκαν περισσότερα S100+ κύτταρα απ' ό,τι με την αραιώση 1:50. Η διαφορά τιμών των δύο ερευνών ήταν στατιστικώς μη σημαντική (P~0,1).

Η μέση τιμή του αριθμού των KL στο νεοπλασματικό επιθήλιο παρουσιάζεται στον πίνακα 1. Τα KL ήταν αυ-



Εικόνα 1. S100-θετικά κύτταρα Langerhans σε φυσιολογικό στοματικό βλεννογόνο (έμμεση ανοσοπυροξείδωση, αρχική μεγέθυνση ×130)

Πίνακας 1. Μέση τιμή κυττάρων Langerhans (KL) ανά τοπογραφικό διαμέρισμα σε 21 ακανθοκυτταρικά καρκινώματα του στόματος

Τοπογραφικό διαμέρισμα	Μέση τιμή KL	sd
Νεοπλασματικό επιθήλιο	6,6	4,4
Νεοπλασματικό υπόστρωμα	3,6	2,9
Μη νεοπλασματικό επιθήλιο	3,4	1,4
Μη νεοπλασματικό χόριο	1,2	1,2

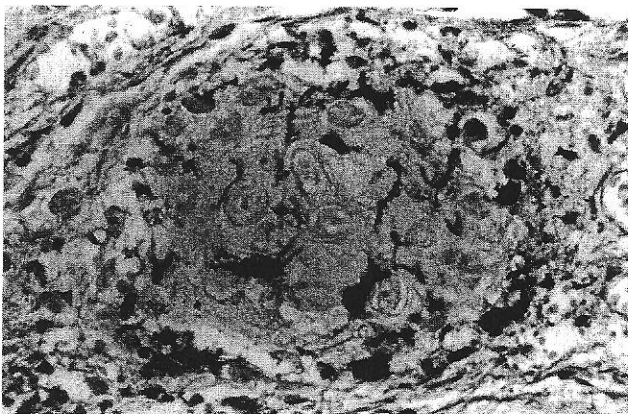
ξημένα τόσο στο νεοπλασματικό επιθήλιο (εικ. 2), όσο και στο νεοπλασματικό υπόστρωμα (εικ. 3). Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι τιμές του Student's t-test για τις ομάδες της μελέτης. Ο αριθμός των KL στο νεοπλασματικό επιθήλιο ήταν μεγαλύτερος, σε βαθμό στατιστικώς πολύ σημαντικό, από τον αριθμό των KL στο μη νεοπλασματικό επιθήλιο, όπως επίσης και από το νεοπλασματικό υπόστρωμα. Επιπλέον, ο αριθμός των KL στο νεοπλασματικό υπόστρωμα ήταν μεγαλύτερος, σε βαθμό στατιστικώς πολύ σημαντικό, από τον αριθμό των KL στο μη νεοπλασματικό χόριο.

Η αναλογία του μέσου αριθμού των KL στο νεοπλασματικό υπόστρωμα σε σχέση με το νεοπλασματικό επιθήλιο (0,54) ήταν μεγαλύτερη από την αντίστοιχη αναλογία μεταξύ μη νεοπλασματικού χορίου και επιθηλίου (0,35). Από τη σύγκριση των αναλογιών προκύπτει ότι η αύξηση του μέσου αριθμού των KL στο νεοπλασματικό επιθήλιο ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι στο συνδετικό ιστό.

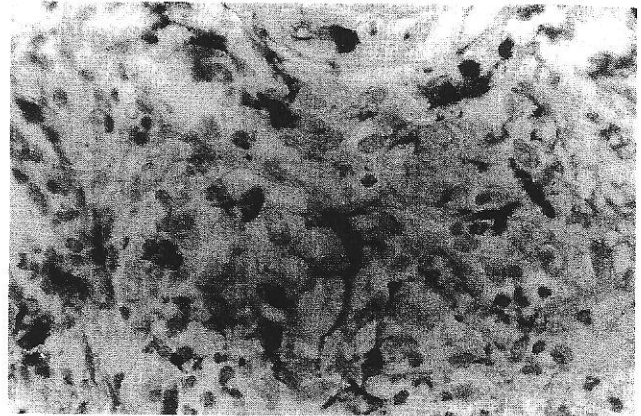
Δεν προέκυψε στατιστικώς σημαντική σχέση του αριθμού των KL και του βαθμού διαφοροποίησης (πίν. 3). Αντίθετα, παρατηρήθηκε στατιστικώς πολύ σημαντική σχέση μεταξύ του βαθμού της φλεγμονής και του αριθμού των KL στο νεοπλασματικό υπόστρωμα, όχι όμως και στο νεοπλασματικό παρέγχυμα.

Συζήτηση

Οι ανοσιακές απαντήσεις μπορούν να συμβάλουν, μαζί με άλλους τοπικούς και συστηματικούς μηχανισμούς,



Εικόνα 2. S100-θετικά κύτταρα Langerhans σε ομάδα νεοπλασματικών κυττάρων καλά διαφοροποιημένου ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (έμμεση ανοσοπεροξειδάση, αρχική μεγέθυνση $\times 130$)



Εικόνα 3. S100-θετικά κύτταρα στον ινώδη συνδετικό ιστό του υποστρώματος ακανθοκυτταρικού καρκινώματος (έμμεση ανοσοπεροξειδάση, αρχική μεγέθυνση $\times 130$)

Πίνακας 2. Συγκριτική αξιολόγηση του αριθμού των κυττάρων Langerhans μεταξύ των τοπογραφικών διαμερισμάτων 21 ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων του στόματος

Συγκρινόμενα τοπογραφικά διαμερίσματα	t-test	P
Νεοπλασματικό επιθήλιο – Μη νεοπλασματικό επιθήλιο	3,36	0,006
Νεοπλασματικό επιθήλιο – Νεοπλασματικό υπόστρωμα	2,94	0,008
Νεοπλασματικό υπόστρωμα – Μη νεοπλασματικό χόριο	3,80	0,003

Πίνακας 3. Συσχέτιση (r) του βαθμού διαφοροποίησης και του βαθμού φλεγμονής με τον αριθμό των κυττάρων Langerhans (KL) ανά τοπογραφικό διαμέρισμα σε 21 ακανθοκυτταρικά καρκινώματα του στόματος

Βαθμός	Αριθμός KL	
	Νεοπλασματικό παρέγχυμα	Νεοπλασματικό υπόστρωμα
Βαθμός διαφοροποίησης	r=0,2 P=0,1	r=0,1 P=0,3
Βαθμός φλεγμονής	r=0,5 P=0,006	r=0,2 P=0,1

στην παρεμπόδιση της αρχικής ανάπτυξης των όγκων (ανοσολογική επαγρύπνηση) ή στον περιορισμό της εξέλιξής τους.² Η συμμετοχή των KL στην επαγωγή ανοσιακών απαντήσεων σε νεοαντιγόνα των όγκων έχει οδηγήσει στη μελέτη του αριθμού, της τοπογραφικής κατανομής και της μορφολογίας τους σε πολλά νεοπλασμάτα, κυρίως καρκινώματα, επειδή οι μεταβολές αυτές θα μπορούσαν να θεωρηθούν ενδεικτικές προδιάθεσης για νεοπλασματική εξαλλαγή ή παράκαμψης της ανοσολογικής επαγρύπνησης.

Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει την κατανομή των KL στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος, με αντιφατικά αποτελέσματα. Οι Loning et al¹⁶ και οι Liebau et al¹⁷ διαπίστωσαν αύξηση του μέσου αριθμού των CD1+ KL στα καρκινώματα σε σχέση με φυσιολογικό βλεννογόνο. Αντίθετα, οι Pitigala-Arachchi et al¹⁸ παρατήρησαν ελάττωση των CD1+ KL και αύξηση των DR+ KL στα καρκινώματα σε σχέση τόσο με το φυσιολογικό

όσο και με το παρακείμενο ή υπερκείμενο του νεοπλασματος επιθήλιο. Οι van Heerden et al¹⁹ δεν βρήκαν αυξημένο μέσο αριθμό DR+ KL, ενώ οι Nadimi και Toto¹⁵ και Girod et al²⁰ παρατήρησαν στατιστικώς σημαντική ελάττωση του αριθμού των S100+ KL στο νεοπλασματικό επιθήλιο σε σχέση με το φυσιολογικό βλεννογόνο. Αντίθετα, σε άλλες μελέτες διαπιστώνεται στατιστικώς σημαντική αύξηση του αριθμού των S100+ KL στο νεοπλασματικό επιθήλιο και τον περιβάλλοντα συνδετικό ιστό, σε σχέση με το παρακείμενο μη-νεοπλασματικό επιθήλιο και χόριο.^{14,19} Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται στην παρούσα μελέτη, όπου, επιπλέον, η αύξηση του μέσου αριθμού των KL στο επιθήλιο ήταν μεγαλύτερη από ό,τι στο συνδετικό ιστό, όπως έχει προηγουμένως αναφερθεί για τα S100+ KL,¹⁴ αλλά όχι και για τα CD1+ KL.¹⁶

Ορισμένα από τα αντιφατικά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στους διαφορετικούς αντιγονικούς δείκτες αναγνώρισης των KL, αφού θεωρείται πιθανό πως υπάρχουν υποπληθυσμοί KL με διαφορετικά αντιγονικά χαρακτηριστικά.^{18,21} Το αντιγόνο CD1a (T6) θεωρείται ο πλέον ευαίσθητος δείκτης για τα KL, αλλά η S100 πρωτεΐνη δεν καταστρέφεται σε ιστούς μονιμοποιημένους σε φορμόλη και εγκλεισμένους σε παραφίνη και ανιχνεύει περισσότερα KL από το αντιγόνο HLA-DR (Ia).^{3,13}

Ωστόσο, αντικρουόμενα αποτελέσματα παρατηρούνται και σε μελέτες με τους ίδιους αντιγονικούς δείκτες, οπότε οι διαφορές πρέπει να αναζητηθούν σε άλλες μεθοδολογικές παραμέτρους.²¹ Έτσι, τα CD1+ KL εμφανίζονται περισσότερο σε σχέση με το φυσιολογικό βλεννογόνο, όταν υπολογίζεται ο μέσος όρος τους σε αριθμό τυχαίων μικροσκοπικών πεδίων του όγκου,^{19,22} και λιγότερα όταν ο υπολογισμός γίνεται σε ολόκληρη την έκταση του νεοπλασματικού επιθηλίου.¹⁸ Οι διαφορές αυτές σχετίζονται, πιθανώς, με διαφορές στην κατανομή των KL στα τοπογραφικά διαμερίσματα των καρκινωμάτων. Πράγματι, τα S100+ KL είναι λιγότερα στις επιφανειακές και κεντρικές αθροίσεις νεοπλασματικών κυττάρων, σε σχέση με τις εν τω βάθει και περιφερικές αθροίσεις,¹⁴ και τα CD1+ KL περισσότερα στις επιφανειακές αθροίσεις σε σχέση με τις εν τω βάθει.¹⁸

Τα αποτελέσματα φαίνεται πως επηρεάζονται και από την περιοχή-μάρτυρα. Έτσι, ο αριθμός των KL είναι αυξημένος όταν η σύγκριση γίνεται με παρακείμενες στο νεόπλασμα περιοχές του επιθηλίου,^{14,19} όπως στην παρούσα μελέτη, αλλά ελαττωμένος όταν γίνεται με φυσιολογικό βλεννογόνο.^{15,20} Η αντίστροφη σχέση προκύπτει για τα DR+ KL.^{18,19} Στις μελέτες όπου η σύγκριση γίνεται με φυσιολογικό βλεννογόνο, τα αποτελέσματα μπορεί να επηρεάζονται από τις διαφορές στην πυκνότητα των KL μεταξύ διαφορετικών ατόμων ή ανατομικών περιοχών, ιδιαίτερα μεταξύ κερατινοποιημένου και μη κερατινοποιημένου επιθηλίου.^{17,22}

Αλλά και διάφοροι εξωγενείς παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεση του καρκίνου επηρεάζουν τον αριθμό των KL. Οι Porpe et al²³ παρατήρησαν ελάττω-

ση του αριθμού των DR+ και CD1a+ KL στον τράχηλο της μήτρας καπνιστριών, σε συνδυασμό με ελάττωση του αριθμού των CD4+ λεμφοκυττάρων, μεταβολές που θεωρήθηκαν ενδεικτικές τοπικής ανοσοκαταστολής επαγόμενης από άγνωστους μεταβολίτες ή συστατικά του καπνού. Στο στοματικό βλεννογόνο, ο Daniels²² δεν διαπίστωσε, σε μικρό αριθμό περιπτώσεων, σχέση του καπνίσματος με την πυκνότητα των KL, αλλά οι Daniels et al²⁵ ανέφεραν ότι ο μασώμενος καπνός (smokeless tobacco) ελαττώνει τον αριθμό των KL στις θέσεις επαφής του καπνού με το στοματικό βλεννογόνο. Η επίδραση άλλων παραγόντων, όπως η υπεριώδης ακτινοβολία και η HPV-λοίμωξη, στα ενδοεπιθηλιακά KL δεν έχει αποσαφηνιστεί.^{4,24}

Στη μελέτη που παρουσιάζεται, όπως και σε αυτή των van Heerden et al,¹⁹ δεν βρέθηκε στατιστική σχέση μεταξύ βαθμού διαφοροποίησης και αριθμού KL, τόσο στο νεοπλασματικό επιθήλιο όσο και στον περιβάλλοντα συνδετικό ιστό, όπως αναφέρεται σε άλλες ερευνητικές εργασίες στο στοματικό βλεννογόνο¹⁴ και το δέρμα.⁷ Οι Kurihara και Hashimoto¹⁴ διαπίστωσαν στατιστικώς σημαντική σχέση μεταξύ της πυκνότητας των KL και του βάθους της νεοπλασματικής διήθησης και αντίστροφη σχέση με την παρουσία ίνωσης, παραμέτρους που σχετίζονται με την πρόγνωση.

Η στατιστικώς σημαντική σχέση μεταξύ του αριθμού των KL και της πυκνότητας του λεμφοκυτταρικού διηθήματος του υποστρώματος συμφωνεί με τα ευρήματα των Kurihara και Hashimoto,¹⁴ όχι όμως και με αυτά των van Heerden et al.¹⁹ Όπως προκύπτει από άλλες εργασίες, τα λεμφοκύτταρα είναι κυρίως T-λεμφοκύτταρα,^{14,16} με αυξημένη τη συμμετοχή των CD8+ κατασταλτικών/κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων.¹⁶ Η στενή τοπογραφική και λειτουργική σχέση KL και T-λεμφοκυττάρων αποτελεί, πιθανώς, έκφραση της ανοσολογικής επαγρύπνησης του επιθηλίου. Η αύξηση του αριθμού των S100+ KL στο συνδετικό ιστό που περιβάλλει το νεοπλασματικό επιθήλιο, σε σχέση με το συνδετικό ιστό των παρακείμενων μη νεοπλασματικών περιοχών, εύρημα που έχει αναφερθεί και για τα CD1+ KL,¹⁶ μπορεί να αποδοθεί στην αυξημένη μετανάστευση των KL από το επιθήλιο στους επιχώριους λεμφαδένες, προκειμένου να γίνει η παρουσίαση των αντιγόνων και η ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων.

Συμπερασματικά, η αυξημένη παρουσία των KL στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος, που επιβεβαιώθηκε στην παρούσα μελέτη, αποτελεί, πιθανώς, έκφραση της τοπικής ανοσιακής αντίδρασης του βλεννογόνου σε νεοπλασματικά αντιγόνα και ενισχύει την υπόθεση ότι στην ανοσολογική άμυνα εναντίον των κακοήθων νεοπλασμάτων του στόματος εμπλέκονται κυρίως οι μηχανισμοί της κυτταρικής ανοσίας.¹⁴ Επειδή η παρουσία και η ωρίμανση των KL μπορεί να διαφέρει σε διαφορετικές καταστάσεις, όπως στη νεοπλασία, οι δείκτες αναγνώρισης των KL, η ομάδα ελέγχου και η ομάδα μαρτύρων, καθώς και ο τρόπος υπολογισμού του αριθμού των KL, πρέπει να είναι ταυτόσημα, ώστε τα αποτελέσματα διαφορετικών μελετών να είναι συγκρίσιμα.

Βιβλιογραφία

1. Παπανικολάου ΣΙ. *Εμβρυολογία και Ιστολογία Στόματος*. Τόμος Ι. ΖΗΤΑ, Αθήνα, 1989:52-53
2. Roitt IM, Brostoff J, Male DK. *Immunology*. 2nd ed. Mosby, St. Louis 1989, 2:13-14
3. Lombardi T, Hauser C, Budtz-Jorgensen E. Langerhans cells: Structure, function and role in oral pathological conditions. *J Oral Pathol Med* 1993, 22:193-202
4. Ishida T, Oyama T, Carbone DP et al. Defective function of Langerhans cells in tumor-bearing animals is the result of defective maturation from hemopoietic progenitors. *J Immunol* 1998, 161:4842-4851
5. Alcala J, Goldberg LH, Wolf JE et al. Variations in the number and morphology of Langerhans' cells in the epidermal component of squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1989, 125:917-920
6. Bergfelt L, Emilson A, Lindberg M et al. Quantitative and 3-dimensional analysis of Langerhans cells in basal cell carcinoma. A comparative study using light microscopy and confocal laser scanning microscopy. *Br J Dermatol* 1994, 130:273-280
7. Valcuende-Cavero F. Langerhans' cells in skin tumors. *Arch Dermatol* 1995, 131:1463
8. Schreiner TU, Lischka G, Schaumburg-Lever G. Langerhans' cells in skin tumors. *Arch Dermatol* 1995, 131:187-190
9. Tsujitani S, Furukawa T, Tamada R et al. Langerhans cells and prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1987, 59:501-505
10. Matsuda H, Mori M, Tsujitani S et al. Immunohistochemical evaluation of squamous cell carcinoma antigen and S-100 protein-positive cells in human malignant esophageal tissues. *Cancer* 1990, 65:2261-2265
11. Gallo O, Asprella Libonati G, Gallina E et al. Langerhans cells related to prognosis in patients with laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991, 117:1007-1010
12. Coppola D, Fu L, Nicosia SV et al. Prognostic significance of p53, bcl-2, vimentin, and S100 protein-positive Langerhans cells in endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 1998, 29:455-462
13. Charbit Y, Monteil RA, Hitzig C et al. S-100 immunolabeling of Langerhans cells in oral epithelium. *J Oral Pathol* 1986, 15:419-422
14. Kurihara K, Hashimoto N. The pathological significance of Langerhans cells in oral cancer. *J Oral Pathol* 1985, 14:289-298
15. Toto PD, Nadimi H. Coexpression of cytokeratins, involucrin, and blood group antigens in oral squamous cell carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990, 70:75-80
16. Loning Th, Broemel H, Becker WM et al. Identification of inflammatory cell phenotypes in human oral carcinomas by means of monoclonal antibodies. *Arch Oral Biol* 1983, 28:1093-1100
17. Liebau D, Loning T, Arps H. Extent and diversity of inflammatory cell infiltrates in squamous cell carcinomas and basal cell epitheliomas of the head and neck. *J Oral Pathol* 1987, 16:61-68
18. Pitigala-Arachchi A, Crane IJ, Scully C et al. Epithelial dendritic cells in pathological human oral tissues. *J Oral Pathol Med* 1989, 18:11-16
19. van Heerden WFP, Raubenheimer EJ, van Rensburg EJ et al. Lack of correlation between DNA ploidy, Langerhans cell population and grading in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 1995, 24:61-65
20. Girod SC, Kuhnast T, Ulrich S et al. Langerhans cells in epithelial tumors of the oropharynx. *In Vivo* 1994, 8:543-547
21. Modlin RL, Rowden G, Taylor CR et al. Comparison of S-100 and OKT6 antisera in human skin. *J Invest Dermatol* 1984, 83:206-209
22. Daniels TE. Human mucosal Langerhans cells: Postmortem identification of regional variations in oral mucosa. *J Invest Dermatol* 1984, 82:21-24
23. Poppe WAJ, Ide PS, Drijkoningen MPG et al. Tobacco smoking impairs the local immunosurveillance in the uterine cervix. An immunohistochemical study. *Gynecol Obstet Invest* 1995, 39:34-38
24. Al-Saleh W, Delvenne P, Arrese JE et al. Inverse modulation of intraepithelial Langerhans' cells and stromal macrophage/dendrocyte populations in human papillomavirus-associated squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Virchows Arch* 1995, 427:41-48
25. Daniels TE, Chou L, Greenspan JS et al. Reduction of Langerhans cells in smokeless tobacco-associated oral mucosal lesions. *J Oral Pathol Med* 1992, 21:100-104

Υποβλήθηκε 5.5.2000

Εγκρίθηκε 4.9.2000