

KANSERLİ HASTALarda HÜCRESEL İMMÜNİTE DEĞİŞİKLİKLERİ

Dr. Naide YILDIRIM*, Dr. Özden VURAL** Doç. Dr. Ahmet SALTIK***

ÖZET

Kanser ile İmmün Sistem parametrelerindeki değişiklikleri araştırmak amacıyla Eylül 1988 ile Şubat 1989 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Hastanesinin çeşitli kliniklerine başvuran 30 Kanserli hasta incelenmiştir. Yaş ortalaması 57.2 ± 14.9 olan kanserli vakaların 6'sı (% 20) kadın, 24'ü (% 80) erkektir. Ayrıca 16 kişilik bir kontrol grubu seçilerek aynı parametreleri incelenmiş ve iki gruptaki bulgular karşılaştırılmıştır.

Araştırmamızda kanserli vakaların % 73.3'ünde PPD (—) bulunmasına rağmen kontrol grubunun tamamında (+) bulunmaktadır. Tüm kanser vakalarında relativ bir lökositoz mevcuttur. % T Lenfosit oranı, kanserli vakalarda % 37.6 \pm 15, Kontrol grubunda % 68 \pm 5'tir. Bu sonuçlar istatistiksel yönden ileri derecede anlamlıdır.

SUMMARY

CELLULAR IMMUNITY CHANGES IN CANCER PATIENTS

In order to study the changes of cancer on immune system parameters, 30 cancer patients who applied to various clinics of Trakya meters, 30 cancer patients who applied to various clinics of Trakya University Hospital during Sept. 1988 and February 1989 are taken into account. Meanage was 57.2 ± 14.9 . 6 (20 %) of them were women and 24 (80 %) were men. A group of 16, as controls, were selected and the same parameters compared in two groups.

Even though 73.3 % of cancer patients were PPD (—), all of the controls were positive. All cancer patients showed relative leucocytosis T lymphocyte ratio in cancer patients were 37.6 ± 15 % and 68 ± 5 % in controls. These results are highly significant.

GİRİŞ

Vücudumuzun herhangi bir bölgesindeki hücrelerin hızla, kontrollsüz bir şekilde amaçsız ve anarsık bir biçimde çoğalması ile oluşan, çevre dokulara yayılan, uzak organlara metastaz yapan, yaşamı sonlandıran kanserin patogenezi konusunda birçok görüş ileri sürülmüştür. (1, 2, 3) Henüz kesinlikle kanıtlanmamış olmakla beraber son yıllarda insanda kanser gelişimi

* Uzm. Dr. T.U. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

** Prof. Dr. T.U. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

*** Doç. Dr. T.U. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ile İmmün Sistem arasında ilişki kurulmaktadır. Bu ilişki konak organizmanın savunmasının esasını oluşturan Immun Gözetim (Immuno surveillance) terimi ile belirtilir. Kanser oluşumuna karşı Immun Gözetim kavramı 1909 yılında Erlich tarafından ortaya atılmış, Thomas ve Burnet tarafından geliştirilmiştir (1, 3, 4, 5).

Immuno surveillance ile tümör kontrolünde hem hücresel bağışıklık hem de hümoral bağışıklık sistemleri rol oynar. Fakat Immun gözetimde hücresel bağışıklık'ın rolü ön plandadır. Tümörlerde hücresel bağışıklık fonksiyonları daha önce bozulmakta; ancak hastalığın son devirlerinde hümoral bağışıklıkta bozulma hücresel bağışıklıkta bozulmaya eklenmektedir (6, 7, 8, 9).

MATERİYAL VE METOD

Çalışmada 30 kanser vakası incelenmiştir. Bu vakalar Eylül 1988 Şubat 1989 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Hastanesinin çeşitli kliniklerine başvuran koşullarımıza uygun kanserli hastalardır. Ayrıca 16 kişilik bir kontrol grubu seçilmiştir.

Kanserli vakaların 6'sı kadın (% 20) ve 24'ü erkek (% 80) tir. Kontrol grubunda ise 5 kadın (% 31,3) ve 11 erkek (% 68,7) mevcuttur. Her iki grubun yaş ortalamaları birbirine oldukça yakın bulunmuş olup 30 kanser vakası için $57,2 \pm 14,9$ ve 16 kişilik kontrol grubu için $56,7 \pm 16,2$ rakamları hesaplanmıştır ($t = 0,102$ $p < 0,05$).

Vakaların tümünde dikkatli anemnez alınıp, komplet fiziki muayene yapılmıştır. Bunun yanında her hasta için J. Hollanda Cancer Medicine (8)'den modifiye edilen özel kanser tarama formu doldurulmuştur.

Gerek kanserli vakalarda, gerekse kontrol grubundaki fertlerin otoimmün bir hastalığı, enfeksiyon hastalığı ve hipersensitivitesinin olmamasına dikkat edilmiştir.

Kanserli ve kontrol grubundaki fertlerde klasik yöntemlerle aşağıda belirtilen hücresel immünite parametreleri incelenmiştir.

- PPD
- Lökosit sayımı
- Lenfosit oranı
- Mutlak lenfosit
- E-Rozet yöntemi ile T lenfositlerin değerlendirilmesi
- Mutlak T lenfositi

BULGULAR

Trakya Üniversitesi Hastanesi'nin çeşitli kliniklerine Eylül 1988, Şubat 1989 tarihleri arasında başvuran otoimmün bir hastalığı, herhangibir enfeksiyon hastalığı ve hipersensitivitesi olmayan 30 kanser vakasının % 70,1'i 40-69 yaşları arasındaki fertlerdir. Kanserli hastaların en küçüğü 18, en yaşlısı 82 yaşında olup yaş ortalaması $57 \pm 14,9$ dur. Kanserli vakaların 24'ü erkek, 6'sı kadındır. Kanserlerin 10 tanesi Gastro-intestinal, 13 tanesi Respiratuvar, 7 tanesi Uro-genital sisteme aittir.

HÜCRESEL İMMÜNİTE İLE İLGİLİ LABORATUVAR SONUÇLARI:

Kanserli hastalarda yapılan intradermal PPD testinde 22 hastada (—) sonuç alınmıştır. 8 hastada ise (+) sonuç alınmıştır. Pozitif sonuç alınan hastaların 7 tanesi solunum sistemi, 1 tanesi gastro-intestinal sistem kanseridir. Kontrol grubunun tamamında PPD (+) sonuç vermiştir. Kanserli hastaların PPD negatifliği oranı % 73,3'tür.

Lökosit sayımı kanserli grupta 3200-25000 arasında değişmekte olup ortalama 7853 ± 3783 'tür. Kontrol grubunda lökosit sayımı 4000-9000 arasında değişmekte olup ortalama 5913 ± 1593 'tür.

Lökosit sayısı yönünden kanserli hastalarda relativ artma (lökositoz) mevcuttur. Bu fark istatistiksel yönden anlamlıdır ($p < 0,02$).

Lenfosit oranı kanserli hasta grubunda % 2-33 arasında değişmekte olup ortalama $19,87 \pm 6,05$ 'tir. Kontrol grubunda ise % 29-49 arasında değişen lenfosit oranı ortalama $38,8 \pm 4,9$ 'dur.

Kanserli hastalarda lenfopeni gözlenmekte olup, bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0,01$).

Mutlak lenfosit değeri kanserli grupta 1428 ± 468 , kontrol grubunda 2137 ± 534 olup aralarındaki fark anlamlıdır ($p < 0,01$).

% T lenfosit oranı kanserli hastalarda % 10-62 arasında değişmekte olup ortalaması $37,6 \pm 15$ 'tir. Kontrol grubunda ise T lenfosit oranı % 58-78 arasında değişmekte olup ortalama 68 ± 5 'tir. Kanserli grup ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlıdır. ($p < 0,01$).

Mutlak T lenfosit (mm^3 de) kanserli olgularda ortalama $508,5 \pm 286,9$ kontrol grubunda ise 1537 ± 373 'tir. Aralarındaki fark anlamlıdır ($p < 0,01$).

Bu bulgular tablo 1'de toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 1. Kanserli hastalarda hücresel immünite ile ilgili bulgular.

| Hasta | | Yaş | PPD | Lökosit | Lenfosit % | Mutlak Lenfosit | %T Lenfosit | Mutlak T lenfosit | Kanser |
|-------|--------|-----|---------|---------|------------|-----------------|-------------|-------------------|---------------|
| 1 | S.B. | 18 | — | 4.800 | 30 | 1440 | 55 | 792 | Kolon ca. |
| 2 | H..Ç. | 36 | 10 / 11 | 6600 | 15 | 990 | 38 | 376.20 | Mide ca. |
| 3 | A.G.T. | 41 | — | 7800 | 17 | 1326 | 11 | 145 | Kolon ca. |
| 4 | N.Ç. | 46 | — | 5600 | 24 | 1344 | 10 | 134.40 | Kolon ca. |
| 5 | H.İ. | 80 | — | 7000 | 29 | 2030 | 62 | 125.86 | Mesane ca. |
| 6 | N.Ü. | 68 | — | 6800 | 14 | 952 | 13 | 123.76 | Mesane ca. |
| 7 | M.T. | 34 | — | 9200 | 18 | 1656 | 56 | 927.36 | Cerviks ca. |
| 8 | K.A. | 64 | 9 / 8 | 7800 | 19 | 1482 | 44 | 652.08 | Akciger ca. |
| 9 | H.K. | 67 | 5 / 4 | 5800 | 24 | 1392 | 48 | 668.16 | Mide ca. |
| 10 | A.T. | 68 | — | 7800 | 22 | 1716 | 27 | 463.32 | Mide ca. |
| 11 | M.Y. | 43 | 11 / 10 | 9600 | 20 | 1920 | 36 | 691.20 | Akciger ca. |
| 12 | Ş.B. | 58 | 17 / 14 | 6000 | 19 | 1140 | 36 | 410.40 | Akciger ca. |
| 13 | Ş.B. | 82 | — | 9800 | 18 | 1764 | 27 | 476.28 | Mide ca. |
| 14 | M.A.S. | 64 | — | 6000 | 11 | 660 | 37 | 244.20 | Mide ca. |
| 15 | F.Ş. | 64 | 6 / 4 | 9800 | 20 | 1960 | 40 | 784.00 | Leiomiosarkom |

| 16 | M.A. | 68 | 11 / 11 | 5600 | 33 | 1848 | 60 | 1108.80 | Akciger ca. |
|----------|------|----|---------|--------|--------|-------|--------|---------|-------------|
| 17 | P.O. | 52 | 22 / 18 | 7200 | 26 | 1800 | 57 | 1020.00 | Akciger ca. |
| 18 | M.A. | 56 | 17 / 15 | 5600 | 27 | 1512 | 56 | 816.72 | Akciger ca. |
| 19 | I.O. | 80 | 8 / 4 | 4800 | 24 | 1152 | 47 | 541.44 | Mesane ca. |
| 20 | S.B. | 42 | — | 25.000 | 2 | 510 | 47 | 235.00 | Mide ca. |
| 21 | M.C. | 57 | 14 / 12 | 8000 | 12 | 960 | 24 | 239.40 | Akciger ca. |
| 22 | A.G. | 68 | 8 / 6 | 5600 | 20 | 1120 | 55 | 616.00 | Mesane ca. |
| 23 | E.Y. | 60 | 2 / 3 | 5800 | 19 | 1102 | 38 | 418.76 | Mide ca. |
| 24 | N.I. | 70 | — | 3200 | 18 | 576 | 35 | 201.60 | Akciger ca. |
| 25 | A.Ö. | 52 | — | 10.200 | 16 | 1632 | 23 | 375.36 | Akciger ca. |
| 26 | H.Ş. | 38 | — | 8400 | 17 | 1428 | 30 | 428.40 | Böbrek ca. |
| 27 | B.S. | 70 | 5 / 5 | 10.400 | 21 | 2148 | 43 | 939.12 | Akciger ca. |
| 28 | H.I. | 52 | 8 / 7 | 5400 | 21 | 1134 | 20 | 226.80 | Akciger ca. |
| 29 | A.Ş. | 55 | — | 9.200 | 19 | 1748 | 34 | 594.32 | Akciger ca. |
| 30 | N.T. | 61 | 25 / 20 | 10.800 | 22 | 2376 | 19 | 451.44 | Akciger va. |
| Ortalama | | | | 7853 | 19.87 | 1428 | 37.6 | 508.3 | — |
| S.D. | | | | ± 3783 | ± 6.05 | ± 468 | ± 15.0 | ± 286.9 | — |

TARTIŞMA

Günümüzde insan sağlığını tehdit eden başlıca hastalıklar arasında ikinci sırayı alan kanser bilinmezlikleri dolu yönleri nedeni ile tıp biliminde en çok çalışılan konular arasındadır. Çalışmaların İmmüโนloji bölümünde tümörlerin immün özellikleri ve bunlara karşı kanserli bireyin gösterdiği immün cevaplar onkolojiye yeni perspektifler kazandırmış, erken tanı, прогноз ve hatta tedavi konusunda ümit bağlanacak sonuçlar ortaya çıkmıştır. Vücutta hücresel hümoral bağışıklık birimleri birbirleri ile dayanışma içindedirler. Çeşitli kanserli olgularda bu dayanışmanın bozulduğu birçok *in vivo* ve *invitro* deneylerle saptanmıştır. İmmünoterapi bu nedenle kanser tedavisinde ümit bağlanan bir konu haline gelmiştir (6, 10, 11, 12, 13, 14).

Lenfoma ve Hodgkin gibi lenfoid sistemin habis hastalıklarında PPD cevabı (—) olduğu uzun süreden beri bilinen birçok araştırma ile kanıtlanmış bir bulgudur (6, 5, 7). Lenfoid sistem dışında gelişen neoplazma türlerinde ise farklı sonuçlar bildirilmiştir. Yurdumuzda Serdengeçti tarafından yapılan çalışmada akciğer kanserli hastalarda PPD negatifliği % 91 olarak bulunmuştur. Aydin ve ark. ile Cuhruk ve ark. tarafından kanserli hastalarda yapılan araştırmada ameliyattan sonra PPD negatifliğindenki değişimin (+) arttığı ortaya konmuştur. Çalışmamızda kanserli hastalarda PPD negatifliği % 73,3 olarak bulunmuştur.

Tüm çalışmalarдан çıkan sonuç kanserli hastalarda hücresel immünitenin önemli bir göstergesi olan PPD'nin Negatif kalma eğiliminde olduğunu. Bu da tümörün hücresel immüniteyi deprese ettiğini göstermektedir.

Yapılan çalışmalar solid kanserlilerde periferik total lenfosit sayısının hastalığının seyrini yansıtımı ve 5 yıllık tedavi sonuçları ile total lenfosit sayısı arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (6, 9, 10). Lee ve Sparks çalışmalarında periferik lenfosit sayısı ile deri testleri arasındaki ilişkiye dekinerek deri antijenlerine anerjik cevap olanlarda lenfosit sayısını düşük bulmuşlardır.

Kanserli hastalarda hafif veya orta derecede lökositoz sık görülen bir laboratuvar bulgusudur (9, 15, 16, 17). Çalışmamızda da kanserli hastalarda relatif lökositoz tesbit edilmiştir. Bunun yanında 9 vakamızda (Tablo 1) belirgin bir lökositoz mevcuttur.

Çalışmamızda Lenfosit ve mutlak lenfosit değerleri kanserli grupta kontrol grubundan düşüktür.

Hücresel immünitenin fonksiyonel elemanları olan T lenfositleri hakkında güvenilir bilgiler veren E-Rozet yöntemi sonuçları birçok araştırmacı-

da benzer şekildedir (12, 13, 18). Seitanides ve Georgoulis 32 kolon kanserli hastada E-Rozet yöntemi ile % T lenfosit oranı % 38,7 olarak bulmuşlardır. Stefani ve ark.'nın Baş-boyun kanserli hastalar üzerinde yaptıkları araştırmada total T lenfosit ve % T lenfositleri kontrol grubuna göre belirgin derecede düşük bulunmuştur (13, 18). Araştırmacılar bu sonucunimmünolojik yapının depresyonunda doğduğunu ileri sürmüşlerdir. Yurdumuzda yaptıkları kanser araştırmalarında % T lenfosit oranını Serdengeçti % 31,96, Aydın ve ark., % 22,9 Çuhruk ve ark. % 50,3 olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda % T lensosit oranı kanserli vakalarda % 37,6 kontrol grubunda % 68 olarak bulunmuştur. Bu sonuç ileri derecede anlamlıdır ($p < 0,01$).

SONUÇLAR

1. Kanserli hastalarda hücresel immünite bozulmuştur.
- 2- Kanserli hastalarda relatif lökositoz vardır.
- 3- Kanser şüphesi olan hastalarda klinik bulgular tarafından da des-teklendiğinde PPD ve E-Rozet sonuçları tanıya götürücü bir laboratuvar bulgusu olarak kullanılabilirler.

KAYNAKLAR

1. Berk A.Ö., *Onkolojide Genel İlkeler*. Gata Basımevi, Ankara, 1986; s. 1-3.
2. Altuğ T.: *Kanser Biyolojisinin Esasları*. Klinik Gelişim Onkoloji Özel sayısı, 1987; s. 121-127.
3. Keast D.: *Immunosurveillance and cancer*. Lancet 1970; 3:710-712.
4. Serdengeçti S.: *Kanser Immunolojisi*. Klinik Gelişim Klinik Gelişim; 1: 128-134.
5. Serdengeçti S.: *Akıçiger Kanserinde Immunolojik Özellikler*. Uzmanlık Tezi, İstanbul 1976.
6. Gray N.B.: *Immunologic Approach to Cancer Therapy*. Medical Clinics of North American, 1975; 59: 327-337.
7. Kimball S.W.: *Introduction to Immunology*. Macmillan Publishing Co., Inc. New York, 1983; p. 497-521.
8. Holland J.D., Frei E.: *Cancer Medicine*. LEA and FEBIGEU, Philadelphia, 1982; p.
9. Moore M.: *Medical Immunology*. Teviot Scientific Publications, Edinburg 1979; p. 452-464.
10. Govan T., Macfarlane P.S.: *Pathology Illustrated*, 2 th Ed. Churchill Livingstone, New York 1986; p. 213-217.
11. Castri J.E.: *Immunological Aspects of Cancer*. MTP Press Limited, England, 1978; p. 1-13.

12. Aydin, R., Kölen N ve ark.: *Kanserli Olgularda Ameliyat öncesi-sonrası Hücresel ve Hümoral İmmünite Değişiklikleri*. GATA Bülteni, Ankara, 1985; s. 729-743.
13. Cuhruk C., Tokgöe G. ve ark.: *Baş ve Boyun Kanserli Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Yüzey İmmünglobulin Değerleri*. Otorinolaringoloji ve Somatoloji Dergisi, 1987; 1: 21-23.
14. Fuks Z., Strober S., Kaplan H.S.: *Interaction between serum factors and T Lymphocytes in Hodgkin's disease*. N Eng J Med. 1976; 295: 1277-1278.
15. Johnson U., Rundles R.W.: *Tumor metastasis in bone marrow*. Blood. 1951; 6:16.
16. Robinson W.A.: *Granulocytosis in neoplasia*. Ann N Y Acad Sci. 1974; 230: 212.
17. Williams W.J.: *Hematology*. 3 rd. Ed. Mc Graw-Hill Book Comp. New York, 1983; p. 529-760.
18. Seitanides, B.: *Rozette-forming-lypho. counts in cancer of the colon*. Lancet 1975; 22: 461.