

Larenks Kanseri Etiyolojisinde İmmünogenetik Faktörlerin Rolü

Özlem DALGIÇ¹, Gökay BOZKURT², Nuran EKİCİ¹, Çetin ALGÜNEŞ³

ÖZET

Kanser, klinik tıbbın en yaygın ve ciddi problemlerinden birisidir. Yapılan istatistikler kanserin her üç erişkinden birini etkilediği, tüm ölümlerin %20'den fazlasına neden olduğu ve gelişmiş ülkelerde tedavi giderlerinin yaklaşık %10'luk kısmından fazlasını alıp götürdüğünü göstermektedir(3). Baş ve boyun kanserleri dünyada yaygın kanser türleri arasında 6. sırayı almaktadır (4). Bu çalışma ile, baş ve boyun kanserlerinden larenks kanserinde etkin risk faktörlerinden olan sigara ve alkolü yanı sıra, muhtemel immünogenetik risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Degerlendirilen makalelerde genetik risk faktörlerinin, larenks kanserinde etkin rol oynadığı ve konuya ilgili immunolojik çalışmaların arttırılmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bilim adamları, çok yönlü epidemiyolojik çalışmaların yanı sıra laboratuvar ve klinik incelemelerle elde edilen sonuçları kanserden korunma, erken tanı ve tedavi amoçları ile toplumların hizmetine sunmaya çalışmaktadır.

Anahtar sözcükler: Larenks kanseri, Major histokompatibilité antijenleri (MHC), İnsan lökosit antijenleri (HLA), genetik, immünogenetik.

SUMMARY

THE ROLE OF THE IMMUNOGENETIC FACTORS IN LARYNX CANCER ETIOLOGY

Cancer is one of the most common and severe problems of clinical medicine. Statistics show that cancer strikes one third of the population, accounts for more than 20 percent of all deaths and in developed countries, is responsible for more than 10 percent of the total cost of medical care(3). Head and neck cancers are the 6th in most common cancer species of the world(4). In this study, we aim to investigate the possible immunogenetic risk factors as well as the most effective risk factors like smoking and alcohol in larynx cancer which is one of the forms of head and neck cancers. The articles that we evaluated show that the genetic risk factors play an important role in larynx cancers and also the necessity to make more immunological studies in this subject. Scientists use the results of the the laboratory and clinical observations as well as the epidemiologic studies in prevention, diagnosis and treatment of cancer and give useful service to health of society.

Keywords: Larynx cancer, Major histocompatibility complex (MHC), Human Leukocyte Antigens (HLA), genetic, immunogenetics

GİRİŞ

Kanser ile ilgili araştırmalar son yıllarda büyük bir hızla artış göstermekteyse de kansere yakalanma ve kanserden ölüm oranları beklenildiği ölçüde azalma göstermemiştir. Bunun en önemli nedenlerinden birisi, kanser tedavi protokollerinde "tümör immünlüğü" konusunun yeterince ele alınmamasıdır(1). Her yıl kanserli vaka sayısının %2 oranında arttığı, 13 milyon insana kanser teşhisini konulduğu ve 6.5 milyon insanın kanserden yaşamını yitirdiği düşünülürse problemin boyutunun ne kadar büyük olduğu ve bu konuda harcanacak çabaların gerekliliği ortaya çıkar (2).

Yapılan istatistikler kanserin her üç erişkinden birini etkilediği, tüm ölümlerin %20 kadarına neden olduğu ve gelişmiş ülkelerde tedavi giderlerinin yaklaşık %10'luk kısmını alıp götürdüğünü göstermektedir(3). Baş ve boyun kanserleri dünyada yaygın kanser türleri arasında 6. sırayı alır ve yılda dünya genelinde 500.000'den fazla yeni vakanın tanısı yapılmaktadır. Erkeklerde en sık rastlanan

kanserler akciğer ve larenks kanserleri olup, bunlar sigaranın etkin risk faktörü olarak rol oynadığı hastalıklardır (4).

Çok hücreli organizmalardaki canlı hücrelerin; proliferasyonları, farklılaşmaları ve yaşamlarını sürdürmeleri, tüm organizmanın ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde dikkatlice düzenlenmiştir. İşte bu düzenleme, kontrollsüz bir şekilde gelişen, bölünen, kan ve lenf gibi çeşitli yollarla vücuta yayılabilen ve normal doku ve organların görevlerini engelleyebilen kanser hücrelerinde kaybolmuştur(5). İnsanlar ve deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar, kanserin çok basamaklı bir gelişme sonucu ortaya çıktığını ve etiyolojisinde çok sayıda etkenin rol aldığı göstermiştir. Bu çok basamaklı olayın temelinde, başlatma (inisiasyon) ve ilerletme (promosyon) olayları ayrı edilmiştir. Başlatma, birçok kimyasal, fiziksel ve virolojik etken ile sağlanabilir. Bu etkenler organizmadaki hücrelerin belirli bir kısmında kalıcı, çoğunlukla geri dönüşü olmayan değişiklikler oluştururlar.

¹: Araş.Gör.Dr .Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D.

²: Yrd. Doç. Dr .Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D.

³: Prof. Doç. Dr .Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D.

İlerletme ise başlatmadan sonra gelişir ve ilerletici ajanın uzun süreli etkisini gerektirir(6)

Karsinogeneziste güncel görüş, neoplastik transformasyonun farklı genetik ve epigenetik etkenlerin birikiminden oluşmaktadır. Genetik etki, proto-onkogenlerin aktivasyonu ve tümör supressör genlerinin inaktivasyonunu içermektedir. Bunun genetik değişikliklerle birlikte olduğu birçok malign tümörde gösterilmektedir. İnsan malignitelerinde en yaygın identifiye edilen mutasyon p53 genine aittir. Tümör supressörü olan p53 geninin kodladığı protein normal hücre proliferasyonunu düzenleyen p53 proteini olup, immuno-histokimyasal boyamalar ile tespit edilemezken, fonksiyonu bozulup kanser geni (onkogen) haline gelen p53 geninin kodladığı protein, kanser hücresi nukleuslarında immuno-histokimyasal boyamalar ile tespit edilebilmektedir. Maestro ve ark., larenks kanserlerinde protein artışı ile birlikte p53 genindeki yüksek orandaki değişiklikleri, immuno-histokimyasal boyama ve moleküller değerlendirme ile araştırmışlardır. Sonuçta p53 geninde yapısal ve/veya kopyalama bozukluğunu olabileceğini tespit etmişlerdir. Scholnick ve ark. yaptıkları çalışmalarda, larenks kanserli olguların %53'ünde p53 geninde ve %59'unda retinoblastom geninde allel kaybı tespit ederek, larenks kanserlerinde bu supressörlerin büyük rolü olduğunu göstermişlerdir(7).

Bugün, insanlardaki kanserlerin 1/3'ünde nedenler bilinmekte ve bir çok kanser türünün ortaya çıkışında çevresel faktörlerin etkin bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bunun nedeni, genetik faktörlere oranla çevresel faktörler hakkında, daha fazla bilgiye sahip olunmasıdır(6). Kanserde temel sorun, hücre çoğalmasındaki kontrolün kaybolmasıdır ve çoğalma ya da büyümeye, gen kontrolü altında olduğuna göre genetik faktörler de tüm kanser türlerinde etkilidir şeklinde bir genelleme yapılabilir. Bununla beraber bazı kanser türlerinde primer faktör olarak herhangi bir anormal gen sorumlu tutulurken, diğer bazılarda çevresel faktörler sorumlu tutulmakta ve dolayısıyla kontrollsüz hücre çoğalması sekonder faktör durumunu almaktadır(8).

Baş ve boyun tümörlerinin, diğer pek çok tümör tiplerinde olduğu gibi bazı genetik farklılıklar sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir. Baş ve boyun kanser gelişiminde rol oynayan genetik farklılıklar hakkında daha fazla bilgi edinmeye devam edersek kanser tanısı, taraması ve tedavisinde kullanılabilecek klinik

uygulamaları geliştirme olasılığımız artacaktır (9).

Tümör gelişiminde immün denetimin önemini gösteren bazı bilgiler bulunmaktadır. Örneğin çocuklukta ve yaşlılarda sıkılıkla rastlanan birçok malign tümörün, bu yaş dilimlerinde immün sistemin tam olarak görevini yerine getirememesi sonucu ortaya çıktıği düşünülmektedir. Tümör immünlolojisi çalışmalarının genel amacı, konak ve tümör arasındaki immünlolojik ilişkiye açıga çıkarmak ve bulguları risk gruplarının belirlenmesi, kanserin tanısı ve tedavisi için kullanmaktır(1).

Larenks kanserleri bütün vücut kanserlerinin %2-3'ünü kapsar. Baş ve boyun kanserleri arasında en sık olarak görülen kanser türüdür(10).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 4217 vücut kanseri arasında 362 larenks kanseri bulunmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'nün 35 ülkeyi kapsayan bir istatistikte bu ülkelerde 100.000'de 1.2 kişinin larenks kanseri dolayısıyla olduğu bildirilmektedir.

En çok 50-60 yaş arasında görülmektedir. Erkekler için 60-70, kadınlar için ise 50-70 yaş arası en çok görülen yaş sınırlarıdır. Yayınlanan en genç olgu bir erkek çocuktur.

Larenks kanseri genellikle sigara içen, alkol alan ve sesini kullanmak zorunluğunda olan meslek gruplarında görülmektedir(10). Asbestoz soluyanlarda, sıcak-soğuk metalde çalışanlarda, dokuma sanayinde ve tozlu ortamda çalışanlarda larenks kanser riski yüksek bulunmuştur. Coggan, kimyasal ve sanayi ürünlerinin larenks kanser riskini 2 kat artırdığını bulmuştur(11).

Diğer organ kanserlerinde olduğu gibi etiyoloji kesin olarak bilinmemektedir. Ancak kanserin ortaya çıkışını kolaylaştıran bazı etkenlerin varlığı da bir gerçekir.

Bazı araştırmacılar bu etkenleri endojen ve eksojen diye ayırmaktadır. Ünlü Amerikalı larengolog Jackson ise bu etkenleri şu şekilde sıralamıştır: yaş, cinsiyet, heredite, irritasyon, epitelin senil değişiklikleri ve bilinmeyen etkenler.

Yaş ve cinsiyet etkenleri dışındakileri şu şekilde sıralayabiliriz : Tütün, alkol, pre-kanseröz lezyonlar, üst ve alt solunum yollarının kronik enfeksiyonları, kimyasal maddeler ve hava kirliliği, travma veya irritasyon, beslenme bozuklukları, virüsler(10).

Larenks Kanserinin İmmünojenetiği
Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC), insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan ve immün tanımda önemli görevleri olan moleküllerin kodlayan genom parçasıdır(12). MHC üzerinde üç grup gen bölgesi tanımlanmıştır, bunlar; MHC sınıf I, MHC sınıf II, MHC sınıf III gen bölgeleridir. MHC insanlarda HLA kompleksi olarak, farede ise H-2 kompleksi olarak ifade edilmiştir. Diğer memeli ve amfibî türlerinde de MHC vardır(13). Olgun eritrositler hariç hemen hemen tüm doku ve organ hücrelerinde bulunan HLA antijenleri ilk kez lökositlerde gösterildiğinden bu antijenler "Human leukocyte antigen" veya kısalta HLA antijenleri şeklinde tanımlanırlar. Hücre membranlarına intrasitoplazmik olarak bağlı olan HLA antijenleri glikoprotein yapısındadır ve en fazla lenfosit hücrelerinin plazma membranında bulunurlar (1, 14, 15).

HLA antijenleri immün sisteme hücreler arası tanıma olaylarında rol oynarlar, T hücre tanınmasında sınırlayıcı elemanlar olarak bilinirler ve bundan dolayı bu moleküllerin ekspresyonunun onkogeniteden sorumlu faktörlerden biri olabileceği düşünülmektedir. Sınıf I antijenleri, β_2 mikroglobulin ile non-kovalent bağlı yüksek polimorfik ağır bir zincirden oluşurlar. MHC sınıf I ve sınıf II antijenleri, tümör antijenleri olarak rol oynayan peptidler de dahil olmak üzere immün sisteme peptid sunumunu sağlarlar (16). Göğüs, deri, mide ve larenks kanserlerinde yapılan bazı çalışmalar sonucu bu tümörlerde azalan HLA ekspresyonu tespit edilmiştir. Belirli HLA fenotiplerine sahip bireylerde virüsler ve diğer mikrobiyal veya mikrobiyal olmayan yabancı ajanlar da hastalıklara neden olabilmektedir.

HLA Sistemi ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklayan; muhtemel mekanizmalar şunlardır:

- 1- Moleküler benzerlik; virüsler, bakteriler ve çevresel ajanlarla, HLA arasındaki çapraz reaksiyon.
- 2- HLA ile ilişkili immün response genleri.
- 3- HLA ile ilişkili komplement sistem genleri
- 4- HLA ile ilişkili enzim genleri.
- 5- Patojen reseptörler veya virüs gibi fonksiyon gören HLA antijenleri,
- 6- Çevresel ajanlar, ilaç ve enfeksiyöz ajanların bir sonucu olarak, HLA antijenlerinin modifikasyonu veya tamamen değişmesi,
- 7- Defektif immünosupresyon,
- 8- Class II antijenlerini normalde taşımayan hücrelerin, uygunuz Class II antijen ekspresyonu (17).

Sigara içimi ve alkol tüketimi baş ve boyun kanserlerinde temel risk faktörleri olarak kabul edilse de bu maddeleri fazla kullanmayan genç insanlarda da bu kanser türlerinin görülmesi, baş ve boyun kanserlerinde genetik risk faktörlerinin tanımlanmasının gereklilikini ortaya koymaktadır (18, 19). Bu kanser türlerinde etkili olan genler ve bu genlerin işleyiş mekanizmaları henüz tanımlanmamıştır. Bununla beraber, DeVires baş ve boyun kanserlerinde belirli HLA抗jenlerinin varlığını rapor ederek, MHC'nin baş ve boyun kanserlerine etken olabileceği görüşünü ileri sürmüştür (20).

Fiziksel faktörlerin, kanserojen kimyasal maddelerin veya onkojenik virüslerin, konak hücre genomu ile etkileşimleri sonucu hücreler değişmekte ve farklı antijenite kazanmaktadır. Kimyasal karsinojenler ve onkojenik virüslerle yeni doğan farelerde deneySEL olarak tümör oluşturularak tümör spesifik antijenler gösterilmiştir. Tümör antijenleri; **tümöre özgü antijenler** (tumor-specific antigens, TSA) ve **tümöre bağımlı antijenler** (tumor associated antigens, TAA) olmak üzere iki büyük grupta toplanmaktadır. Tümöre özgü antijenler yalnız tümör hücrelerinde bulunan, diğer hücrelerde bulunmayan antijenlerdir. MHC yönetimindeki hücre reseptörlerinin tümöre özgü farklılaşması ile oluşan tümör doku antijenleri, virüs tarafından kodlanan yüzey antijenleri, makrofaj ve Natural Killer hücrelerinin yabancı olarak tanıdıkları determinantlar, tümöre özgü antijenlerdir. Otoantijenik farklılaşma ile solid tümör antijenleri ve bu antijenlere karşı immün cevap ürünleri oluşturmaktadır (21).

MHC'de yer alan HLA sınıf I ve sınıf II antijenleri pek çok immünojik olayda rol oynamaktadırlar. Sitotoksik T lenfositleri, antijenleri HLA sınıf I molekülleri aracılığı ile tanırlar. N.K(Naturel killer) hücrelerin sitotoksitesi, sınıf I moleküllerin ekspresyonu ile ters orantılı olarak tespit edilmiştir. Modifiye olmuş hücrelere, virüsle infekte olmuş hücrelere veya tümör hücrelerine karşı immün yanıt yalnızca özel antijenler tarafından düzenlenmemeyip, hücre yüzeylerinde bulunan HLA sınıf I moleküllerinin nitelik ve niceliklerine göre de değişmektedir.

MHC sınıf I ekspresyonunun insanlarda olduğu gibi farelerde de değişikliğe uğrayabileceğine dair kanıtlar vardır. Yapılan çalışmalarda iki tip değişim tanımlanmıştır: a)

HLA sınıf I antijenlerinin kaybı ve b) HLA sınıf I benzeri anormal moleküllerin ekspresyonu. Bazı raporlar HLA sınıf I antijenlerindeki bu değişimlerin tümör yayılımı ve metastazda çok önemli rol oynayabileceğini belirtmektedir.

M.A Lopez-Nevot ve F.Estebean'ın yaptıkları çalışmalarında, kolorektal, mide ve larenks kanserlerinde HLA ekspresyonunun tamamen kaybolabildiği görülmüş ve larenks kanserlerinde HLA sınıf I ekspresyonu ve differansiasyon derecesi arasında güçlü bir korelasyon tespit edilmiştir (22).

MHC gen bölgesinde sınıf III HLA molekülleri arasında yerleşim gösteren TNF (tumor nekrozis faktör), sınıf I ve sınıf II moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Tümör hücreleri üzerinde direk bir sitotoksik etki gösteren TNF'nin otoimmün hastalıklar ve çeşitli kanser türleri ile ilişkisi gösterilmiştir(1).

Baş ve boyun kanserlerinin patogenezinde genetik yaklaşım önemlidir. Baş ve boyun kanser riskini düzenleyen genler henüz tanımlanmamıştır, ancak glutathion-S-transferaz gen lokuslarındaki polimorfizmlerin farenks ve larenks kanserlerine yakalanma riskini değiştirdiği gösterilmiştir (23). HLA sistemi TNF ile yakın ilişkilidir ve bu genlerin etkileşimleri bazı otoimmün hastalıklarda belirlenmiştir(1,18). Ayrıca kanser olguları da otoimmün hastalıklarla beraber daha sıkılıkla bulunmaktadır. TNF gerek doğal, gerek özgül bağışıklıkta ve gerekse akut iltihap reaksiyonun oluşunda etkili bir maddedir. TNF'nin hücreyi etkileyebilmesi için TNF reseptörüne bağlanması gereklidir (14). DeVires'in belirli TNF allellerini ve HLA genotipleri arasındaki bağlantı ile ilgili yaptığı çalışmalar, bu bağlantının larenks kanserine yakalanma riskinde önemli olabileceği dair kanıtlar sunmaktadır. C.Matthias ve ark. yaptıkları çalışmalarında, TNF'nin bazı allellerinin larenks kanseri oluşum riskini düzenlediklerini gösteren bulgular tespit etmişlerdir, bu da bu genin oluşturduğu proteinlerin kanser hücrelerine karşı savunmada oynadıkları etkin rolü belirlemektedir. TNF bölgesinde, larenks kanser riskini artıran genetik koşullar, tütün ve benzeri karsinojen maddelerin fazla alınmasıyla daha da etkili hale gelmektedirler. Ancak, kanser riskini düzenleyen genetik vasyasyonların mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır(18).

Yapılan laboratuvar testleri ve klinik gözlemler belirli kanser tiplerinin gelişiminde immün sistemin önemini göstermektedir. G. Turowski ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada,

larenks kanserli 200 hasta ameliyat öncesi lenfosit, granulosit sayımlarının, T hücrelerinin reseptör aktivitelerinin ve periferal kandan izole edilen nötrofillerin enzimatik aktivitelerinin karakteristik değerler gösterdiği tespit edilmiştir (24).

Bazı tümör hücrelerinde görülen MHC抗原 sunumu kaybı, T hücre bağılıklığını önleyerek, tümörlerde malignansının artmasında önemli bir etmen olarak rol oynayabilir. MHC moleküllerindeki bu azalmanın, çeşitli mekanizmaların sonucu olarak olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalardan biri, bazı onkogenlerin MHC gen ekspresyonunu (olasılıkla değişik seviyelerde), direkt olarak etkilemesi olabilir. Onkogenlerin etki şekilleri bu mekanizmayı açıklamaktadır. MHC gen ekspresyonunu düzenlediğine dair kanıtlar bulunan üç onkogen: adenovirus E1A, myc ve ras'dır (25).

Sınıf I ve sınıf II MHC抗原leri, sırasıyla CD8+ sitotoksik T hücreleri ve CD4+ helper T hücrelerince yabancı抗原lerin tanınması için gereklidir. T hücrelerinin immün cevabını düzenleyen MHC抗原lerinin ekspresyon seviyeleri, özellikle IFN'lerce düzenlenmektedir(26) IFN'ler, hücreler arası mesaj alıp verici olarak iş gören peptid mediatörlerdir, infeksiyon hastalıklarında ve immün yanıtın oluşumunda rol oynarlar. Ayrıca hücrelerde MHC sınıf I抗igeni induksiyonu yaparak hücresel bağılıklığı artırlar (14).

Bilim adamları, hücre yüzeyinde normalde bulunan抗igenler ve tümör neoantigenleri arasındaki ilişkide MHC'nin de önemli bir yeri olduğunu vurgulamışlardır. Bu iki antigenik sistemin bağımsız olmadığı ve ayrıca Ir (immune response) gen bölgesinin de tümör抗igenlerinin tanınmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir(27).

Normal bir hücrenin malign hücreye dönüşümü için belirli genetik değişimler gereklidir. Bunlar arasında nokta mutasyonu, delesyon, gen konversiyonu, rekombinasyon, gen amplifikasyonu ve non-disjunction olayları sayılabilir. Genetik değişimler, proto-onkogenlerin inaktivasyonuna veya tümör supressör genlerin fonksiyonel kayıplarına neden olabilir. Bunlara ek olarak, genetik değişimler, immun cevapta görev alan genlerin ekspresyonunu etkileyerek, tümör hücrelerinin immün sistemden kaçarak metastaz yapabilmelerini sağlar. Örneğin 6'in kromozomun kısa kolu üzerindeki bir haplotipteki kayıp, hücrenin tümör抗igenleri

sunumunda değişikliğe yol açabilir, bu da sitotoksik T hücrelerince tamnmada HLA kapsamı içinde değerlendirilebilir. 6'ın kromozomun kısa kolumnun kaybı, foliküler kaynaklı hücre lenfoması, ovaryum, pankreas kanserleri ve melanoma'da gösterilmiştir. M. Feenstra ve ark. yaptıkları çalışmalar da, azalmış HLA sınıf I ekspresyonu görülen baş ve boyun kanserlerinde 6'inci kromozomun kısa kolu (6p) üzerinde allelik kayıplar görüldüğünü ispatlamıştır (28).

Larenks kanseri 181 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada, neoplastik dokuda iltihap reaksiyonu, plazma hücreleri ve eosinfiller incelenmiştir. İltihap veya hücresel infiltrasyonun, kansere karşı hem bir korunma mekanizması oluşturabileceği ve hem de alerjik reaksiyon gösterebileceği tespit edilmiştir (29).

Epidermal büyümeye faktör reseptörünün (EGF-R), sunulmasındaki artış epidermoid tümörlerin karakteristik bir özelligidir ve pek çok yazar, baş ve boyun tümörleri biopsilerinde ve tümör hücre kültürlerinde bu özelligi rapor etmişlerdir (30). Baş ve boyun tümörlerinde, EGF-R'nin protein sunumundaki artış hakkında yapısal ve fonksiyonel detayları araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada dört adet larenks kanserli hücre dizisi üzerinde bu molekülün artış nedenleri araştırılmıştır. EGF-R'nin tespiti için reseptörün ekstraselüler bölgesinde yer alan

antijen determinantlarını tanıyan iki iyi karakterize monoklonal antikor (MoAb) kullanılmıştır. Flow sitometrik analizler sonucunda, larenks kanserli hücre dizilerinde yapısal olarak değişikliğe uğramış EGF-reseptörleri olma olasılığı tespit edilmiştir (31).

Larenks kanseri lenf nodundaki lenfositlerin canlıdaki antitümör etkilerini araştırmak amacıyla larenks kanserli hücre dizisi enjekte edilmiş farelere, IL-2 ile aktive edilmiş lenf nodu lenfositleri transfer edilmiş ve tümör gelişiminde baskılacyjı bir etki gözlenmiştir. Sonuç olarak larenks kanser lenf nodu lenfositlerinin IL-2 ile etkileşimi sonucu bir antitümör etki olduğu ve bunun da klinik immünoterapide kullanılabilcegi yargısına varılmıştır (32).

Yapılan araştırmaların immünoloji ile ilgili bölümlerinde, tümörlerin immün özellikleri ve bunlara karşı kanserli bireyin metabolizmasının gösterdiği immün cevaplar onkolojiye yeni perspektifler kazandırmaktır. risk faktörleri, erken tanı, прогноз ve hatta tedavi konusunda ümit bağlanacak sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Bilim adamları, çok yönlü epidomiyojik çalışmaların yanı sıra laboratuvar ve klinik incelemelerle elde edilen sonuçları kanserden korunma, erken tanı ve tedavi amaçları ile toplumların hizmetine sunmaya çalışmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1) Badur S: İmmünoloji Ders Notları-3. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, 1998:15-35.
- 2) Berk AÖ: Onkolojide Genel İlkeler, Gata Basınevi, Ankara, 1986:20-32.
- 3) Thompson MW, McInnes R, Willard HF: Genetics in Medicine. W.B Saunders Company, Fifth edition, 1991:365-380.
- 4) İlgin G, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G: Temel İç Hastalıkları Cilt I, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yay, 1994: 35-39.
- 5) Cooper GM: The Cell, A Molecular Approach, ASM Press Washington, DC, 1997:46-51.
- 6) Sherman CD, Calman KC, Hossfeld DK: Klinik Onkoloji, Sağlık Bakanlığı Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Ortak Yayıncı, 1990:18-20.
- 7) Koten M, Şeker V, Adalı MK, Karasalihoglu A, Uzun C, Kutlu K: Parafin emdirilmiş larenks tümör dokularında p53 protein değerlendirmesi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 1998; 15(3): 163-169.
- 8) Başaran N: Tıbbi Genetik Ders Kitabı 6.baskı, Eskişehir, 1996:26-38.
- 9) Rowley H: Molecular Biology Series. The molecular genetics of head and neck cancer. The Journal of Laryngology and Otology, 1998;112: 607-612.
- 10) Sözen N: Baş ve Boyun Kanserleri, 1979. İstanbul:16-21.
- 11) Ömür M: Larenks Kanseri ve Boyun. İstanbul: Haseki Hastanesi Vakfı, 1994:9-17.
- 12) Peakman M, Vergani D: The Human Leukocyte Antigens. Basic and Clinical Immunology, 1997:54-57
- 13) Bender K: The HLA System Medical Services Industry and Investment Ltd., Biostest Diagnostics 1991:36-45
- 14) Gülmezoglu E, Ergüven S: İmmünoloji , Ankara: Ankara Üniversitesi Yay, 1994:58-65.

- 15) Kılıçturgay K: İmmünlolojiye Giriş , Bursa: Uludağ Univ. Tıp Fak., 1994:19-21.
- 16) Esteban F, Concha A, Delgado M, Perez-Ayala M, Ruiz-Cabello F, Garrido F: Lack of MHC class I antigens and tumour aggressiveness of the squamous cell carcinoma of the larynx. Br J Cancer 1990;62(6):1047-1051.
- 17) Bozkurt G, Alagöl B, Ekerbiçer Ç, Palanduz Ş, Algunes Ç: Ürolithiasis Etiyolojisinde İmmünogenetik Faktörlerin Rolü, T.Ü Tıp Fak. Dergisi. 1998; 15(1):65-71.
- 18) Matthias C, Jahnke V, Fryer A, Strange R, Ollier W, Hajer A: Influence of tumor necrosis factor microsatellite polymorphisms on susceptibility to head and neck cancer. Acta Otolaryngology(Stockh) 1998; 118(2):240-248.
- 19) Copper MP, Jovanovic A, Nauta JJP, et al: Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngology (Stockh) 1995; 121; 157-160.
- 20) DeVires N, Drexhage HH, De Wall LP et al: Human leukocyte antigens and immunoglobulin allotypes in head and neck cancer patients with and without multiple primary tumors. Cancer 1987; 60; 957-961.
- 21) Özbal Y: Temel İmmünloloji, İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi, 1994:26-58.
- 22) Lopez-Nevot MA Esteban F, Ferron A et al: HLA class I gene expression on human primary tumors and autologous metastases: demonstration of selective losses of HLA antigens on colorectal, gastric and laryngeal carcinomas, Br.Jour.Cancer,1989, 59, 221-226.
- 23) Matthias C, Bockmuhl U, Jahnke V: The glutathione S-transferase GSTP1 polymorphism: effects on susceptibility to oral/pharyngeal and laryngeal carcinomas, Pharmacogenetics. 1998 ;8(1)(248-252).
- 24) Turowski G, Konieczna A, Horeczy M: Immune reactivity and clinical stage of patients with laryngeal cancer, Materia Medica Polona.1991; 3(79):256-258.
- 25) Morris A: Modification of histocompatibility antigen expression in cells expressing activated oncogenes: implications for tumor development, Anticancer Res.1990;10(5A):1161-1167.
- 26) Maudsley DJ: Role of oncogenes in the regulation of MHC antigen expression, Biochem.Soc.Trans. 1991;19(2):291-296.
- 27) Meyer G, Berebbi M, Oth D: Relationship between tumor antigens and histocompatibility antigens at the cell membrane, Bull Cancer, 1976, 63(1):111-121.
- 28) Feenstra M, Veltkamp M, Van Kuik J, Wiertsema S, Slootweg P, Van Den Tweel J et al: HLA class I expression and chromosomal deletions at 6p and 15q in head and neck squamous cell carcinomas, Tissue Antigens, 1999;54(3):235-245
- 29) Fiorella R, Assennato G, Di.Nicola V et al:, Multivariate analysis of metastasis risk in laryngeal carcinoma. II. immune response, Boll-Soc-Ital-Biol-Sper.1991; 67(2): 199-205.
- 30) Almadori G, Cadoni G, Maurizi M, et al:, Oncogenes and cancer of the larynx. EGFR, p21 ras and HPV-DNA infections, Acta-Otorhinolaryngol-Ital.1995;15(1 Suppl 46): 1-22.
- 31) Bujia J, Wustrow TP: Heterologous epidermal growth factor receptor (EGF-R) expression in larynx cancer cell lines: evidence for the existence of structurally modified receptors,Acta Otolaryngol (Stockh)1993;113(6):789-792.
- 32) Wu Y, Guo M: The experimental treatment of laryngeal cancer using local draining lymph node lymphocytes, Chung Hua Erh Ko Tsa Chih, 1996;31(1):26-28.