

KANSERLİ HASTALARDA HÜCRESEL İMMÜNİTE DEĞİŞİKLİKLERİ

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

ÖZET

Kanser ile İmmün Sistem parametrelerindeki değişiklikleri araştırmak amacı ile 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 (+) bulunmuştur. Tüm kanser vakalarında relatif bir lökositöz mevcuttur. % T Lenfosit oranı, kanserli vakalarda % 37.6 ± 15 , Kontrol grubunda % 68 ± 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, kontrolsüz bir şekilde amaçsız ve anarşik 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.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

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

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

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

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

MATERYAL 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 lenfosit

BULGULAR

Trakya Üniversitesi Hastanesi'nin çeşitli kliniklerine Eylül 1988, Şubat 1989 tarihleri arasında başvuran otoimmün bir hastalığı, herhangi bir 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 Üro-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 relatif 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 'tür. Aralarındaki fark anlamlıdır ($p < 0,01$).

Bu bulgular tablo 1'de toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 1. Kanserli hastalarda hücrel 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	Akciğer 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	Akciğer ca.
12	Ş.B.	58	17 / 14	6000	19	1140	36	410.40	Akciğer 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	Leiomyosarkom

16	M.A.	68	11 / 11	5600	33	1848	60	1108.80	Akciğer ca.
17	P.O.	52	22 / 18	7200	26	1800	57	1020.00	Akciğer ca.
18	M.A.	56	17 / 15	5600	27	1512	56	816.72	Akciğer ca.
19	I.O.	80	8 / 4	4800	24	1152	47	541.44	Mesane ca.
20	Ş.B.	42	—	25.000	2	510	47	235.00	Mide ca.
21	M.Ç.	57	14 / 12	8000	12	960	24	239.40	Akciğer 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	Akciğer ca.
25	A.Ö.	52	—	10.200	16	1632	23	375.36	Akciğer 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	Akciğer ca.
28	H.I.	52	8 / 7	5400	21	1134	20	226.80	Akciğer ca.
29	A.Ş.	55	—	9.200	19	1748	34	594.32	Akciğer ca.
30	N.T.	61	25 / 20	10.800	22	2376	19	451.44	Akciğer va.
Ortalama				7853	19.87	1428	37.6	508.5	—
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 İmmünoloji bölümünde tümörlerin immün özellikleri ve bunlara karşı kanserli bireyin gösterdiği immün cevaplar onkolojiye yeni perspektifler kazandırmış, erken tanı, prognoz ve hatta tedavi konusunda ümit bağlanacak sonuçlar ortaya çıkmıştır. Vücutta hücrel hümorale 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. Aydın ve ark. ile Cuhruk ve ark. tarafından kanserli hastalarda yapılan çalışmada ameliyattan sonra PPD negatifliğindeki değişimin (+) arttığı ortaya konmuştur. Çalışmamızda kanserli hastalarda PPD negatifliği % 73,3 olarak bulunmuştur.

Tüm çalışmalardan çıkan sonuç kanserli hastalarda hücrel immünitelin önemli bir göstergesi olan PPD'nin Negatif kalma eğiliminde olduğudur. Bu da tümörün hücrel immüniteyi deprese ettiğini göstermektedir.

Yapılan çalışmalar solid kanserlilerde periferik total lenfosit sayısının hastalığının seyrini yansıttığı 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 değinerek 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.

Hücrel immünitelin 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 sonucun immünolojik 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 lenfosit 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 desteklendiğinde 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.: *Akciğer 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 FEBIGEUE, 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 Asepts of Cancer*. MTP Press Limited, England, 1978; p. 1-13.

12. Aydın, R., Köhan N ve ark.: *Kanserli Olgularda Ameliyat öncesi-sonrası Hücresel ve Hümorale İmmünite Değişiklikleri*. GATA Bülteni, Ankara, 1985; s. 729-743.
13. Culhuk C., Tokgöe G. ve ark.: *Baş ve Boyun Kanserli Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Yüzey İmmünoglobülin 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. Jonsson 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.