

MONOSİTOZUN MALİN TÜMÖR TANISINDAKİ YERİ

Dr. Bilgin TİMURALP (x)
Dr. Mahmut Celal APAYDIN(xx)
Dr. Gökhan TİMURALP (xxx)
Dr. Osman ÖZDEMİR (xxxx)

Ö Z E T

1971—1973 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesinin çeşitli kliniklerine yatarak kesin kanser tanısı almış 100 vakada absolü monosit sayısı araştırıldı. 50 normal şahısta elde edilen neticelere göre kanserli vakalarda istatistiki anlamda bir monositoz vardır. Netice olarak, solid doku karsinomlarında monositozun tanı yönünden önemi tartışıldı.

GİRİŞ

Kanserli hastaların normal hücrelerinde kalitatif ve kantitatif bazı değişikliklerin bulunduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir. Tümör hücreleri ile bunu taşıyan şahsın normal hücreleri arasındaki etkileşme ile morfolojik ve biokimyasal farklılaşmalar olmaktadır (1). Çeşitli malin hastalıklarda perifer kanında yapılan hematolojik çalışmalarla her üç şekilli elemanda da, tümöre özgü olmamakla beraber anormallikler ortaya konulmuştur (2).

Son zamanlarda bazı araştırmacılar kanser hücrelerinin dolaşımında sanıldığından az bulunmasına karşın, bu hücrelerin izolasyonu için yapılan konsantre periferik kan çalışmalarında sıklıkla monosit ya da monositoid hücreler denen büyük nükleuslu hücreleri tesbit etmişlerdir (3). Monositoz bilhassa Hodgkin, polisitemi, myeloid metaplazi, kronik granülositer ve monositer lösemi gibi çeşitli kan hastalıklarında ve bazı enfeksiyon hastalıklarında sık görülen bir bulgudur. (4).

x Ata. Ün. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Öğretim Üyesi, Doçent.

xx Aynı Kürsü Uzmanı.

xxx Aynı fakülte Biokimya Kürsüsü Uzmanı ve Çocuk Hastalıkları Mühassısı

xxxx Aynı fakülte İç Hastalıkları Kliniği Asistanı

Yukarıda temas edilen monositöz ve kanser arasındaki henüz yeri ve değeri tam belli olmayan ilişkiye açıklık kazandırabilmek; eğer böyle bir ilişki mevcut ise bunun derecesi ve kanser tanısındaki rolünü ortaya koymak gayesi ile bu araştırmaya başladık.

MATERYAL ve METOD

1971-1973 yıllarında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Numune Hastanesinin çeşitli kliniklerinde yatarak tetkik ve tedavi edilen 100 malin tümör vakası çalışmanın materyelini oluşturdu. Vakalardaki kanser lokalizasyonunu şöyle sıralanıyordu: Mide (25 vaka), akciğer (18 vaka), kolon (13 vaka), gastroentestinal sistem (tam lokalize edilememiş, 9 vaka), karaciğer (8 vaka), over (4 vaka), uterus (3 vaka), pankreas başı (3 vaka), diğer lokalizasyonlar (7 vaka; özofagus, prostat, periton, kemik, seminom, adenokarsinom). Lenfomalar çalışma dışı bırakıldı. Vakaların tanısının kesin olması için şüpheli durumlarda patolojik anatomik araştırma yapıldı. Hiç bir hastaya daha önceden kemoterapi ya da radyoterapi uygulanmamıştı. Lökosit sayı ve formülüne etkili faktörler, bilhassa enfeksiyon olup olmadığı araştırıldı. Enfeksiyon şüpheli edilen vakalar çalışmaya alınmadı.

İstatistik hesaplamalar için gerekli 50 sağlam şahısta da lökosit ve differansiyel sayım yapılarak kontrol grubu olarak alındı. Periferik kan lökosit sayımı ve yaymanın boyanmasında rutin metodlar kullanıldı. Sağlam ve hasta grubundan her vakada absolu mono-

sit sayısı bulunarak ortalamaları, standart sapmaları ve 'p' değerleri X^2 testi metoduna göre araştırıldı. Monosit tanısı için aşağıdaki kriterler esas alındı. Nötrofil lökosit büyüklüğünde; büküntülü, çakıl taşı şeklinde irregüler ve az kromatinli nükleus; sitoplazma dar, değişik büyüklük ve gri-mavi renkte(3)

BULGULAR

Normal vakalar grubunda parçalı ortalaması $\% 66,76 \pm 8,5$, aynı grupta absolu monosit sayısı $47,32 \pm 63,8$ bulundu. Araştırmaya alınan 100 malin hastalıklı vakanın 66 sı erkek, 34 ü kadındı. Erkeklerde yaş ortalaması 53,19, kadınlarda 46,58 idi. Polimorf lokosit sayımlarında ortalama $\% 69,05$ (standart sapma $\pm 12,6$) bulundu. Kadınlarda aynı ortalama $67,94 (\pm 14,3)$ erkekte $69,62 \pm 11,7$ tesbit edildi. Periferik yaymanın tetkiki ile elde edilen $\%$ ve lökosit sayısına göre hesaplanan absolu monosit sayısı $424,06 (\pm 265,8)$ bulundu. Bu ortalama erkeklerde absolu $394,85 \pm 236,3$, kadınlarda $439,10 \pm 277,2$ idi. Lokalizasyona göre yapılan gruplamanın mm3 te absolu monosit ortalamaları, değerlerin yükseklik sırasına göre; Karaciğer kanseri: $617,25 \pm 259,5$, kolon kanseri: $486,76 \pm 204,2$, gastroentestinal kanal kanseri (lokalize edilmemiş): $486,66 \pm 144$, diğerleri: $436,85 \pm 234$, mide kanseri: $413,88 \pm 221,2$, uterus kanseri: $405 \pm 403,9$, akciğer kanseri : $398,05 \pm 218,8$, over kanseri: $342,25 \pm 306,7$, alt dudak kanseri : $302,80 \pm 38,4$, pankreas başı kanseri: $281,33 \pm 225,7$, mesane kanseri: 250 ± 225 , meme kanseri: 199 ± 84 .

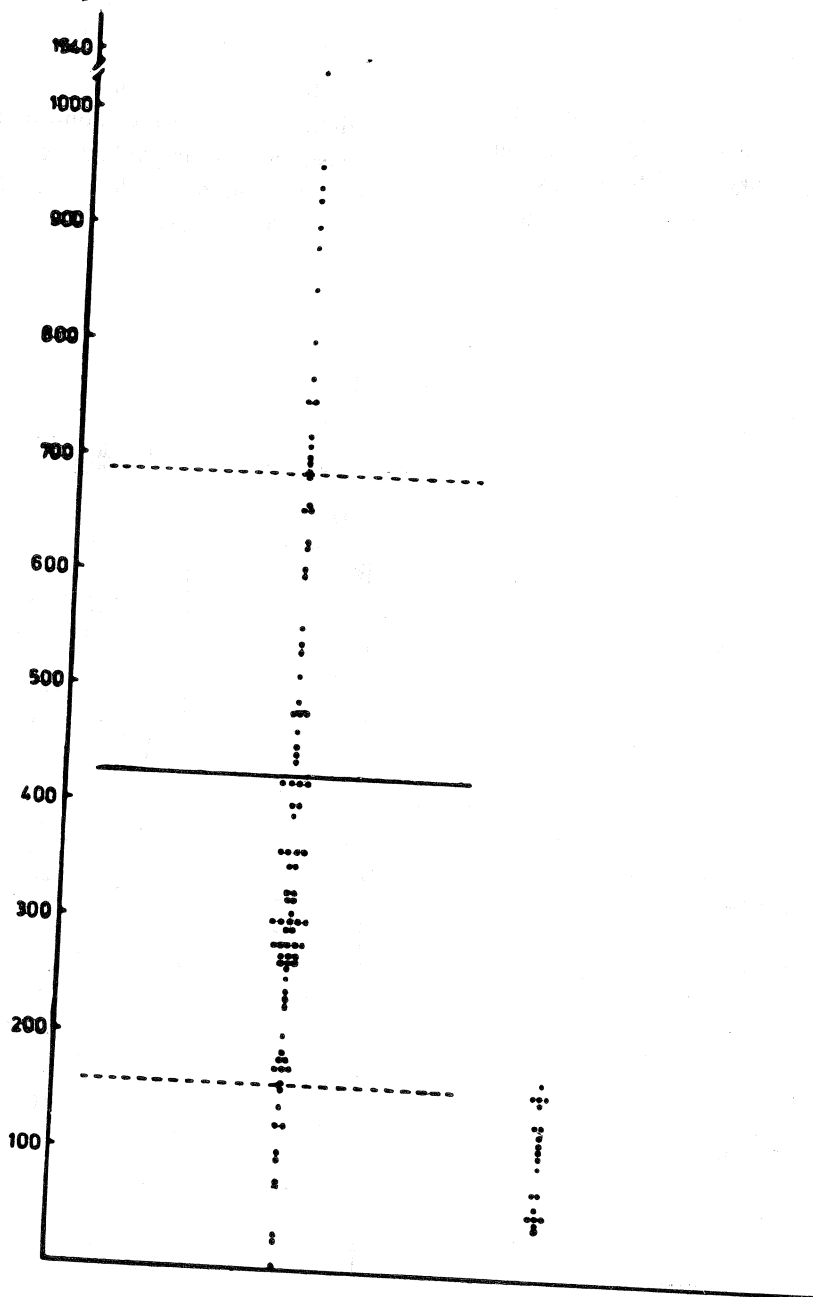
Her iki grubun nötrofil lökosit ortalama yüzdelerini karşılaştırdığımızda $t=2,4$, $p < 0,01$ bulundu. Monosit absölü değerlerini karşılaştırdığımız zaman da iki grup arasında farkın istatistiki yönden önemli olduğu saptandı ($p < 0,001$). Mide kanseri dışındaki kanser grupları sayıca az olduğu için bunlarda elde edilen absölü monosit değerleri normal grup ortalama değerleri

ile karşılaştırılmadı. Mide kanserinin normal vaka grubu ile istatistiki önem araştırması için yapılan karşılaştırılmasında ise $t=8,12$, istatistiki yönde fevkaledi önemli bulundu ($p < 0,001$).

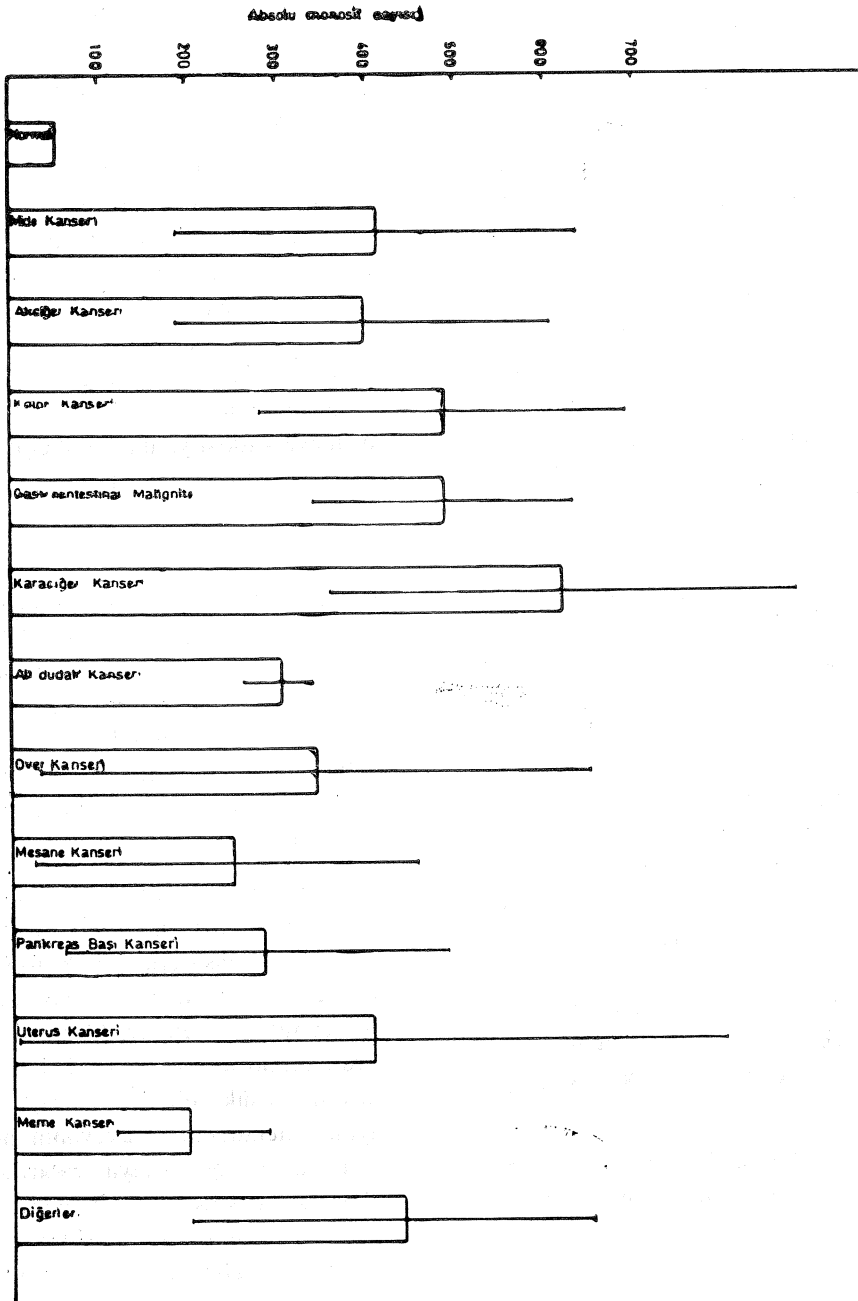
100 malin tümörlü vakada elde edilen tek tek absölü monosit değerler sayısı, 50 normal vakada elde edilen ortalama monosit değerinin üstünde idi (Tablo 1,2,3).

TABLO: 1

	Vaka sayısı	Total lökosit sayısı ortalaması	Nötrofil ortalaması(%)	Absölü monosit ortalaması
Normal	50	5518.0 ; 1302.6	66.7 ; 8.5	47.32 ; ———
Toplam kanser	100	7515.0 ; 3059.9	69.05 ; 12.6	424.0 ; 265.8 $P < 0.001$
Mide kanseri	25	-	-	413.8 ; 221.2 $P < 0.001$
Akciğer kanseri	18	-	-	398.0 ; 218.8 $P < 0.001$
Kolon kanseri	13	-	-	486.7 ; 204.2 $P < 0.001$
Gastrointestinal malignite	9	-	-	486.6 ; 144 $P < 0.001$
Karaciğer kanseri	8	-	-	617.2 ; 259.5 $P < 0.001$
Diğerleri	7	-	-	436.8 ; 234 $P < 0.001$
Altı dudak kanseri	5	-	-	302.8 ; 38.4 $P < 0.001$
Over kanseri	4	-	-	342.2 ; 306.7 $P < 0.001$
Pankreas başı kanseri	3	-	-	281.3 ; 225.7 $P < 0.001$
Mesane kanseri	3	-	-	250 ; 225 $P < 0.001$
Uterus kanseri	3	-	-	405.0 ; 402.0 $P < 0.001$
Meme kanseri	2	-	-	199.0 ; 84 $P < 0.001$



TABLO : 2



TARTIŞMA

Çağımızda kanser kesin tedavisinin henüz yalnızca erken tanıya dayandırılması dolayısı ile toplum taramaları bu yönde geçerli metodlardan biri olmaktadır. Taramalarda kullanılan metodlar ne kadar ucuz ve ne kadar kolay uygulanabilirse o kadar geçerlidir. Şüphesiz, bu özelliklerinin yanında metodun spesifite ve sansibilitesinin de yüksek olması gereklidir. Meselâ, kadın genital organ kanserlerinde Papanicolaou'nun geliştirdiği metod basit olmakla beraber; meme kanseri için henüz o derecede güvenilir ve uygulanması kolay bir metod bulunamamıştır.

Karaciğer kanseri grubumuz dışında diğer kanser gruplarının ortalama absölu monosit sayısı araştırmacıların verdiği ortalama değeri geçmemiştir(5). Buna karşılık genel ortalama kontrol grubundan istatistiki bir fark göstermiştir. Monositozun tümör spesifik belirti olmamasına rağmen (6) ortalamanın yüksek tesbit edilmiş olması tanı konamamış ya da şüpheli olan vakalarda büyük bir değer taşıyacaktır. Monositoz yapan diğer hastalıkların dikkatle araştırılmasından sonra ileri yaştaki bir kimsede monositozun tesbiti ile bunun herhangi bir şekilde izah edilemeyişi, araştırma sonuçlarımız karşısında mutlaka kanser varlığının araştırılması gereğini aklımıza getirmelidir.

İstatistik hesaplarımızda açıkça görülen; kanserli vakalarda monositoz ve bunun normal gruptan önemli fark göstermesi, bu konuda günümüze kadar elde edilen neticeleri doğrular niteliktedir. Tümörlerde tesbit edilen bu monositozun yanlış pozitif değerlendirme

şansı fazla olmakla beraber, hassas yapılan çalışmalarda yanlış negatif değerlendirme oranı oldukça azdır (7). Bu yönde yapılan çalışmalarda absölu monosit sayısı artması vakaların % 56,62 ve 30 gibi değişik oranlarında bildirilmiştir (2,4,8).

Solid doku tümörlerinde monositoz oranının bu derece değişik olmasını etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bunların başında; kanserin daha önceden radyoterapi ya da kemoterapi alması, yeni ya da eski vaka olması, patolojik anatomik sınıflandırılmaya tabi tutulması, monosit benzeri hücrelerin değerlendirilmeye katkısı ya da kabul edilen normal ortalamanın farklı oluşu gelmektedir (5).

Araştırmamızda kesinlikle tesbit ettiğimiz yüksek monosit oranını normal grupla karşılaştırmalı çalıştığımız için gerçek olarak kabul etmek zorundayız. Yayma preparatlarımızda yalnızca monosit tanısı yönünden tasnif yapıldığı için monositoid, atipik monosit, lenfo-monositer elemanlar üzerinde durulmadı (6).

Araştırmacıların bazıları monosit absölu sayısında meydana gelen bu artış dışında, monositlerin gerek fonksiyon ve gerekse yapılarında anormallikler olduğunu tesbit ettiler. Kanserli hastalarda monositlerin kemotaktik cevaplarının düşük olduğu, ancak enfeksiyon eklendiğinde bu cevabın normal sınırlara geldiği ortaya çıkarıldı (6). 84 tümör hastasının rutin perifer yaymasında monositlerde atipik nükleer değişimler görüldü. Bu anormallik normallerin ancak % 6 sında tesbit edildi. Netice olarak tümör taşıyan şahısların hücrelerinde değişiklikler

meydana geldiği fikri kuvvet kazanmaktadır (9). Işık mikroskopunda görülen bu bulgular elektron mikroskobu ile de tesbit edildi (10). Tümöre spesifik olmamakla beraber periferik kanda tesbit edilen yüksek monositöz oranı ya da atipik monositlerin serum demir, bakır, protein seviyeleri ile ilişkisi olduğu, hücre kimyası araştırmalarında ise bu monositlerin lenfo-retiküler menşeli olduğu saptandı (6).

İmmunolojinin kanser teşekkülü ile yakın ilişkisinin son zamanlarda kuvvet kazanması, monositözün bu yolla izah edilebileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Tümör taşıyan şahsın immun sisteminde mevcut ya da sonradan oluşan değişimler neticesinde monositlerin artması çok muhtemeldir. Bu organizmanın kanser hücresine verdiği immüno-lojik cevaplardan muhtemelen bir tanesidir (1,11).

SONUÇ

Kanserin erken tanısı için gerekli olan kitle taramalarında, çok basit bir metod olan periferik yayma uygulanması tavsiye edilebilir. Ucuz ve teknik elemanlar tarafından kolaylıkla yapılabilen, hatta değerlendirilebilen bu metodla tesbit edilen yüksek monositöz değerleri, spesifik olmamakla beraber tanıya destek olabilir. Büyük sayıdaki asemptomatik şahısların uzun süre takipleri ile elde edilecek neticeler, kanser ön tanısında monositözün test olarak kullanılıp kullanılamıyacağını bize gösterecektir.

Klinik kanser ön tanısı almış kişilerde tesbit edilen monositöz ise araştırmalarımıza göre kesin tanıda büyük yardımcı olmaktadır.

SUMMARY

(Monocytosis and Its Diagnostic Value in the Malignant Disorders.)

In 100 patients with a variety of solid tumor malignancies and in 50 normal individuals, absolute monocyte count was determined. For the former group, a significant elevation in mean value was found.

Therafore, monocytosis might be a diagnostic value in the description of patients with solid tumor malignancy.

KAYNAKLAR

1. Malmgren, R.A., Bennett, J.M., Vecchio, P.R., DeWitt, S.H., Feld, M., Kazam, B.S.E., Scheiderman, M.A.: Evaluation studies of peripheral blood leucocyte changes in malignancy, *Acta Cytol.*, 13: 149, 1969
2. Barrett, O.: The peripheral blood in malignancy. *Amer. Physician GP*, 95:2, 1970
3. Svejda, J., Papausek, F.: Monocytoid cells in circulating blood (A contribution to the cytodagnosis of tumor cells). *Neoplasma*, 16:543, 1969 (abstrakt).
4. Barrett, O.: Monocytosis in malignant disease. *Ann. Intern. Med.*, 73:991, 1970.
5. Wintrobe, M.M.: *Clinical Hematology*, 6. ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1969, p.279.
6. Porpanyi, M., Hammer, S., Berzy, I., Szilagy, L.: The significance of atypical monocytes in malig-

- nancy and other disorders. Orv. Hetil., 109:1143,1968 (abstrakt).
7. Johnston, Mahood, M.E., Arthur, T.E., Brady, J.: Malignancy related changes in peripheral blood smears. Acta Cytol., 11:304,1967
 8. Moldow, R.E.: Monocytosis in malignancy. Ann. Intern. Med., 74: 449) 1971.
 9. Chomet, B., LaPorte, J., McGrew-E.A.: Atypical monocytes in patients with malignant tumors. Acta Cytol., 10:197,1966.
 10. Gogate, S.A., Haam, E.: Ultramicroscopic studies of lymphocytes from cancer patients. Acta Cytol., 14:224, 1970.
 11. Boetcher., D.A., Leonard, E.J.: Abnormal monocytic chemotactic response in cancer patients. J. Nat. Cancer Inst., 52: 1091, 1974

Normal grup, toplam kanser grubu ve kanser lokalizasyon gruplarının total lökosit sayısı ortalaması, nötrofil ortalaması ile absölü monosit ortalamasının karşılaştırılması. Lokalizasyon gruplarında vaka sayısının az olmasına rağmen diğer karşılaştırmalar gibi p 0.001 elde edildi.