

KANSERLİ HASTALARDA HÜCRESEL BAĞIŞIKLIK PROSTAGLANDİN İLİŞKİLERİ (+)

Dr. Hasan GÖK (xx)

Dr. Aydoğan ALBAYRAK (x)

Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (xxx)

Dr. Durkaya ÖREN (xxxx)

ÖZET:

Bu çalışma değişik tip kanser sebebiyle ameliyat edilen 16 hasta ve prostaglandin seviyesini etkilemeyecek nedenlerle ameliyata alınan 10 kontrol vak'ası üzerinde yapıldı. Hastalarda ameliyat öncesi total lökosit, total lenfosit, T ve B lenfosit sayımları yapılarak PPD deri testi uygulandı ve ameliyat esnasında tümör dokusuna giren arter ve çıkan ven kanından alınan örneklerde PGE₂ benzeri aktivite (B.A.) ölçümleri yapıldı.

Bütün bu bulguların sonucunda kanserli hastalarda daha yüksek PGE₂ benzeri aktivite seviyeleri olduğu ve bunun muhtemelen T lenfosit sayısını düşürdüğü, baskılanmış hücresel immünite nedeni ile PPD deri testinin genellikle negatif olduğu kanaa ine varıldı.

GİRİŞ:

Prostaglandinler vücudun her dokusundan meydana getirilebilen önemli fizyolojik rollere sahip lokal hormonlardır. Çalışmalar PGE₁ ve PGE₂ nin, in vivo ve in vitro olarak T hücre aktivasyonunun lokal feed-back inhibitörleri olarak rol oynadığını göstermiştir. E ve F seri PG'ler B hücre aktivasyonu ve antikor yapımı gibi humoral immun cevapları da modüle etmektedir (1).

Prostaglandinlerin immunosupressif etki gösterdikleri, tümör hücrelerinin farklılaşmasını ve malign hücrelerin çoğalmasını artırdığı; asetil salisilik asit ve in-

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı

(xx) " " " " " " " " " Başkanı. Prof. Dr.

(xxx) " " " " " " " " " Y. Doçenti

(xxxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı Y. Doç. Dr.

(+) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi 20. Kuruluş Yılı Genel Tıp Kongresinde (16-20 Haziran 1986, Erzurum) tebliğ edilmiştir.

dometasin gibi prostaglandin sentetaz inhibitörlerinden herhangi birinin verilmesi ile tümör büyümesinin önlenemediği in vitro çalışmalarla kanıtlanmıştır (2-8). İnsan malign tümörlerinde de normal dokulara kıyasla aşırı miktarda PGE₂ bulunduğu ve bir prostaglandin sentetaz inhibitörü ile tümör kitlesinin küçüldüğü, hastanın sürveyinin arttığı gösterilmiştir (9).

MATERYAL VE METOD

Cerrahi kliniklerinde muhtelif kanserler nedeni ile ameliyet edilen daha önce her hangi bir spesifik antineoplastik tedavi görmemiş 26 hasta ve yaş ortalamaları yönünden benzer olmasına özen gösterilen, PG seviyesinin etkilenmeyeceği nedenlerle ameliyata alınan 10 kişilik kontrol grubuna; preoperatif olarak alınan ve kanında lökosit sayımı, total lenfosit, sayımı, E-rozet testi yardımı ile T ve B lenfositlerinin sayımı, PPD deri testi, ameliyat esnasında tümör dokusuna giren arter ve çıkan venden alınan kanda bioassey yöntemi ile plazma PGE₂ B.A. ölçümleri yapıldı.

Çalışma kapsamına alınan kanserli hastalarda ve kontrol grubunda herhangi bir enfeksiyon ve sistemik hastalık olmamasına dikkat edildi. PGE sentezine etki etmesi muhtemel ilaç (antipiretik, antienflamatuar, kortikosteroid gibi) kullanılmamış olmasına, bu tür ilaç kullanan hastaların en az on gün önceden bu ilaçları kesmiş olmalarına özen gösterildi.

Çalışma kapsamına alınan 26 kanserli vakanın 9'u (% 34,6) kadın, 17'si (% 65,4) erkek; kontrol grubu vakaların ise 2'si (% 20) kadın, 8'i (% 80) erkek olup, yaş ortalamaları kanserli vakalarda erkeklerin 59,8, kadınların 46,3, kontrol vakalarında ise erkeklerin 56,1, kadınların 41 idi.

Tüm kanserli hasta ve kontrol grubu vak'aların lökosit sayımı periferik yayma preparatları yapılarak; lenfosit yüzdesi ve mutlak lenfosit sayıları hesaplandı.

Rozet testi koyun eritrositleri kullanılarak E-rozet tekniği ile çalışıldı. Bu test sonucunda elde edilen % de T ve B lenfosit oranı ile mutlak lenfosit sayısı çarpılarak total T ve B lenfosit sayısı bulundu.

Tüm vak'alara operasyona alınmadan üç gün önce PPD deri testi yapıldı. Sağ ön kola 0,1 cc 5 T $\bar{U}$ antijen ihtiva eden PPD solüsyonu, sol ön kola 0,1 cc serum fizyolojik intradermal olarak yapıldı. Sonuçlar 48 ve 72 saatlerde okundu. Ölçümlerde endurasyonun sınırları gerçek gösterge olarak kabul edildi ve mm olarak kaydedildi.

Plazma PGE₂ B.A. tayinleri operasyon sırasında, tümöre müdahale yapılmadan tümöre giren arter ve çıkan venden alınan kan nümunelerinde yapıldı. Alınan kan nümunelerinden plazma ekstresi hazırlanarak bioassey yöntemiyle PGE₂ B.A. düzeyleri saptandı.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 26 kanserli ve 10 kontrol vakasının total lökosit, lenfosit, T ve B lenfosit sayıları ile plazma PGE₂ B.A. düzeyleri tablo 1 de gösterildi.

Tablo-1. Hasta ve kontrol gruplarının total lökosit, lenfosit, T ve B lenfosit sayıları ve plazma PGE₂ B.A. düzeylerinin ortalama değerlerinin istatistik olarak karşılaştırılması.

Gruplar	Total Lökosit mm ³	Total Lenfosit mm ³	T Lenfosit mm ³	B Lenfosit mm ³	Arteriyel PGE ₂ BA ng/ml	Venöz PGE ₂ B.A ng/ml
Hasta Grubu	6615.4 ±293.78	1592.1 ±821.3	513.7 ±267.5	1090.0 ±586.9	16.8 ± 9.2	0.89 ±0.54
Kontrol Grubu	5420.0 ±991.90	1522.4 ±204.9	965.8 ±194.1	517.9 ±211.5	2.65 ±1.12	0.51 ±0.27
t-p Değeri	t: 1.25 p>0.005	t: .026 p>0.05	t: 4.86 p<0.001	t: 2.99 p<0.005	t: 4.81 p<0.001	t: 2.23 p<0,05
Lokalize kans Vakalar	6655.6 ±3574.3	1711.0 ±1132.8	549.9 ±363.7	1161.1 ±787.9	10.0 ±4.0	0.82 ±0.47
Diffüz Kans. Vakalar	6594.1 ±2663.9	1529.2 ±632.7	488.9 ±213.4	1.052.4 ±472.8	20.8 ±9.1	0.94 ±0.59
t-p Değeri	t: 0.06 p>0.05	t: 1.12 p>0.05	t: 0.54 p>0.05	t: 0.44 p>0.05	t: 3.38 p<0.005	t: 0.52 p>0.05

Tablo 1 de görüldüğü gibi hasta ve kontrol grubu vak'alarının total lökosit ve total lenfosit sayıları karşılaştırıldığında istatistik önemi olmayan farklılık tesbit edildi ($p > 0,05$). T lenfosit sayısı hasta grupta 513,7+267.5 kontrol grupta 965,8+194,1 bulundu. farklılık istatistik açıdan önemliydi. ($p < 0,001$). B lenfosit sayısı hasta grupta 1090+586,9, kontrol grupta 517,9+211.7 idi ve farklılığın istatistik önemi vardı ($p < 0,005$). Arter kanındaki PGE₂ B.A. düzeyi kanserli vak'alarda 16,8+9.2 ng/ml bulundu. farklılık istatistik bakımından anlamlı idi. ($p < 0,001$). Vena kanında PGE₂ B.A. düzeyi kanserli vak'alarda 0,89+0,54 ng/ml, kontrol vak'alarda 0,51+0,27 ng/ml olarak saptandı. Farklılık istatistik açıdan anlamlıydı ($p < 0,05$).

Kanserli hastalar tümörün lokal ya da diffüz oluşuna göre incelendiğinde total lökosit, lenfosit sayısı, T ve B lenfosit sayısı, vena kanında PGE₂ B.A. düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı olmayan farklar bulundu. ($p > 0,05$). Arter kanında PGE₂ B.A. düzeyi ise lökolize kanserli vak'alarda 10,0+4.0 ng/ml diffüz kanserli hastalarda 20,8+9,1 ng/ml bulundu. Farklılık istatistik bakımından çok anlamlıydı ($p < 0,005$).

Ayrıca kanserli hastalar yaş, cins, kanserin bulunduğu sisteme göre gruplandırılarak karşılaştırma yapıldı. İstatistik bakımından anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Bu durum tablo 2 de gösterildi.

Tablo 2. Kanserli hastaların yaş, cins ve kanserin bulunduğu sisteme göre karşılaştırılması.

Gruplar	Lökosit mm ³	Lenfosit mm ³	T Lenfosit mm ³	B Lenfosit mm ³	Arteriyal PGE ₂ B.A. ng/ml	Venöz PGE ₂ B.A. ng/ml
20-60 Yaş grubu	6183.3 ±2851.7	1518.2 ±851.2	497.4 ±292.0	1031.6 ±585.0	17.2 ±9.9	0.78 ±0.50
60 Yaştan fazla	7587.5 ±3084.5	1758.5 ±777.3	537.6 ±233.6	1202.9 ±608.5	15.4 ±7.3	1.25 ±0.52
t-p değeri	t: 113 p>0.05	t: 0.68 p>0.05	t: 0.35 p>0.05	t: 0.68 p>0.05	t: 0.46 p>0.05	t: 1.97 p>0.05
Kadın vakalar	5933.3 ±2655.6	1373.6 ±656.9	450.1 ±258.2	934.5 ±434.9	22.5 ±11.8	0.87 ±0.64
Erkek vakalar	6976.5 ±3091.8	1707.8 ±892.9	541.4 ±276.8	1172.3 ±650.2	13.5 ±5.3	0.91 ±0.49
t-p değeri	t: 0.86 p>0.05	t: 1.24 p>0.05	t: 0.82 p>0.05	t: 0.95 p>0.05	t: 2.62 p<0.05	t: 1.12 p>0.05
GİS Kanserli vakalar	6205.5 ±2898.1	1562.6 ±863.3	520.9 ±270.2	1052.8 ±628.5	16.1 ±8.4	0.87 ±0.52
Diğer kanserli Vakalar	7537.5 ±3003.8	1658.5 ±769.6	484.9 ±282.9	1173.6 ±509.3	18.5 ±11.5	0.96 ±0.62
t-p değeri	t: 1.07 p>0.05	t: 0.27 p>0.05	t: 0.31 p>0.05	t: 0.48 p>0.05	t: 0.060 p>0.05	t: 0.37 p>0.05

Kanserli hasta grubunda yapılan PPD deri testi 20 hastada negatif, 3 hastada 3-4 mm, 2 hastada 5 mm ve bir hastada 6 mm olarak bulundu. Kontrol grubunda ise bir hastada negatif, bir hastada 2 mm ve 8 hastada 5 mm nin üzerinde idi.

TARTIŞMA

Tümörlerle PG ler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çok araştırmacının ortak görüşü, PG lerin tümörlerle konakçı immünoisitleri tarafından üretildiği ve bunların tümörlerin immünolojik rejeksiyondan kurtarmalarını sağlayan yollardan biri olduğu şeklindedir (1,4,8,10). Ancak kanserli hastalarda baskılanmış immünitenin sebepleri multifaktöriyeldir ve bulunan sonuçlar PGE ile oluşan supresyonun, azalmış immün gücün tek sebebi olduğunu göstermez (11). Tümör hücreleri, konakçı monoökleer (MN) hücreler ve makrofajlar ve tarafından üretildiği gösterilen PGE₂'nin lenfosit siklik AMP seviyesini artırdığı ve bu yolla T hücrelerinin (özellikle sitotoksik veya koruyucu immün T hücrelerinin) immünolojik fonksiyonunu inhibe ettiği ileri sürülmüştür. ama bu kesin değildir (10,11).

PGE₂ nin ya supressör T hücrelerini aktive ederek ya da lenfositlerce interleukin-2 üretimi ve aktivitesini bozarak etkili olduğu sanılmaktadır. Potent bir lenfokin olan interleukin-2, helper T ve sitotoksik T hücreleri başta olmak üzere bütün hücrelerin proliferasyonu için gereklidir (51-314).

Balch ve arkadaşlarının gözlemlerine göre PGE₂ hem humoral hem de hücrel immunitiyi baskılayabilir ise de T lenfositlerin oluşturduğu hücrel immun cevapları baskılaması daha muhtemel görülmektedir (14). Aynı araştırmacılar PGE₂ nin etkisinin, supresör T lenfositleri aktive etmekten ziyade interleukin-2 nin üretim ve aktivitesini bozmak suretiyle gösterdiğini ileri sürdüler (11,14). Değişik araştırmacılar kanserli hayvanlara indometasin veya aspirin gibi bir PGSI verilmesinin baskılanmış mitojen cevabı düzeltebileceğini, tümör büyümesinin en azından yavaşlatılabileceğini ve lenfokin üretimini stimüle ederek lenfosit proliferasyonunu artırabileceğini gösterdiler (1,5,15,16,17).

Tashiiian ve arkadaşları (17,18) Farelerde, belli kemik metastazı olmayan kanserlerle birlikte olan hiperkalsemi vak'alarında tümörlerden sirkülasyona büyük miktarlarda PGE₂ salıverildiğini gösterdiler. Daha sonraki çalışmalarda bazı insan tümörlerinde görülen hiperkalsemi ile aşırı PGE₂ üretimi arasında kesin bir ilişkinin olduğu ortaya konuldu (15, 19-21), Taffet ve arkadaşları da in vitro ve in vivo olarak fare makrofajlarının tümörosidal aktivitesinin PGE ile inhibe edilebileceğini ve bunun da malign hücrelerin konakçı immun denetiminden kaçışında çok önemli bir rol oynayabileceğini göstermişlerdir (7). Goodwin ve arkadaşları (8) Hodgkin hastalığında lenfositlerin PHA ne cevap azlığında PGE₂ üreten supressör hücrelerin rolünü araştırdılar. Altı hastadan alınan lenfositlerin PHA kültürlerinde 48 saat sonra normal lenfositlerin yaptığından 4 kat fazla PGE₂ ürettiğini buldular. Diğer bir çalışmada kolorektal kanserli 57 hastada ve 55 normal şahısta periferik kan MN hücrelerinin kontrollerinkine kıyasla daha fazla miktarda PGE₂ ürettiği gösterildi. Ayrıca hasta ve normal kişilerin hücre kültürlerine indometasin ilavesinin her iki grupta da PGE₂ üreten supresör hücrelerin aktif olduğunu gösteren mitojen cevabı artırdığını ve bu ilavenin PHA cevabını hemen normal seviyelere ulaştırdığı gösterildi (5).

Bennet ve ark. kolon kanserli 27 hastanın ameliyatla çıkarılmış tümör dokularından ekstre hazırladılar. PG seviyelerini bu hastaların 22 sinde normal dokudakinden daha yüksek buldular ve aşırı PG sentezinin malign tümör hücrelerinin bir özelliği olduğunu ileri sürdüler (22). Aynı araştırmacılar yaptıkları diğer bir çalışmada memede kitle nedeniyle ameliyat edilen patolojik olarak 63 karsinoma ve 16 benign neoplazm vak'ası ile 23 normal meme dokusu örneğinden doku ekstresi hazırlayacak PG seviyelerini ölçtüler. Malign tümör ekstrelerinde benign tümör ve normal meme dokusu ekstrelerinden daha yüksek PG seviyeleri buldular (23). Yine Wright ve ark. (24). Husby ve ark. (9) Cumming ve Robertson (25). de çeşitli tip kanselerde yaptıkları araştırmalarda PG seviyelerini yüksek olarak bulduklarını rapor ettiler. Bu sonuçlardan hareket eden bazı yazarlara göre,

erken teşhis edilmiş meme kanserli hastalara bir PGSI verilmesi erken kemik obstrüksiyonu ve muhtemelen tümör büyüme ve yayılımını durdurmakta veya yavaşlatmaktadır (23).

Çalışmamızda hem arter hem de ven kanında PGE_2 B.A. seviyelerini kanserli hasta grubunda, kontrol grubuna nazaran önemli derecede yüksek bulduk (Sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,05$). Bu bulgularımız yukarıda tartışılan literatür ve-rileriyle iyi bir şekilde uygunluk göstermektedir.

Araştırmamızda gerek kanserli hastalarda gerekse kontrol grubunda arter kanı ortalama PGE_2 B.A. seviyeleri ven kanındakilerden yüksek bulundu. Bu yükseklik kanserli hasta grubunda oldukça belirgin iken kontrol grubunda çok daha az belirgindi. Ayrıca kanserli hasta grubunda arter PGE_2 B.A./ven PGE_2 B.A. oranı 18.9 iken bu oran kontrol grubunda 5.2 olarak bulundu. Literatürlerde böyle bir karşılaştırmalı çalışmaya rastlayamadık. Kanserli hasta grubunda arter ve ven kanları PGE_2 B.A. seviyeleri ve oranları arasındaki bu oldukça büyük farkın periferik MN hücrelerinin makrofajların ürettiği PGE_2 'nin tümör dokusu tarafından büyük çapta elimine edilmesine bağlı olabileceği kanaatine vardık.

Araştırmacılar PGE_2 vasıtası ile olan süpresyon derecesi ile tümör yaygınlığının derecesi arasında ilişki olup olmadığını araştırdılar. Lokalize hastalığı olanlara kıyasla bölgesel ve uzak metastazı olan hastalar con A ve PHA mitojenlerine (14) C-timidin giriş cevabını daha düşük olduğunu, kültürlerde indometasin varlığında ise mitojen cevaplardaki artışın metastatik hastalığı olanlarda daha yüksek olduğunu buldular (15).

Bizde lokalize kanserli vakalar ile diffüz kanserli vakaları karşılaştırdığımızda diffüz kanserlilerdeki PGE_2 B.A. seviyesi daha yüksek olmak üzere arter kanında istatistiki olarak çok önemli bir fark var iken ($p < 0,005$), vena kanında böyle bir fark olmadığını gördük ($p > 0,05$).

Lee ve ark. (26) kanserli hastaların prognozu ile periferik kan lenfosit sayıları arasında bir ilişkinin olduğunu bildirdiler. Koperzytch ve ark., karsinomali 82 hastada periferik kan T ve B lenfosit sayımı yaparak hücrel immüniteyi değerlendirdiler. Lokalize hastalığı olanlarda kontrollere kıyasla hücrel immünitede bir defekt olmadığını, yaygın olanlarda kontrollere ve lokalize hastalığı olanlara kıyasla hücrel immünitede çeşitli defektlerin olduğunu gösterdiler. Yaygın hastalığı olanlarda lenfositopeninin varlığına dikkatleri çektiler (27). Nemoto ve ark. (28) meme karsinomu ile benign meme tümörü olan hastaların T hücrelerinin total sayısında önemli bir fark bulmadıklarını bildirdiler. Bunun aksine bazı araştırmacılar ise meme adenokarsinomu olan hastalarda, lenfosit seviyesinin hormonal tedaviye cevaptan sonra artma eğilimi gösterdiğini diğer taraftan hastalığı ilerleyenlerde devamlı olarak düştüğünü gösterdiler (26).

Bizim lenfositlerle ilgili bulgularımız, genelde yukarıda tartışılan literatürlerle uyum göstermektedir.

Diğer bir çalışmada 85 kanserli hastada gecikmiş hipertersitivitenin nodal veya yaygın metastazlı meme kanseri olan hastalarda baskılanmış olduğunu bildirdiler (26).

Advani ve ark., non-Hodgkin lehformalı hastalarda diffüz hastalığı olanların lokalize hastalığı olanlara kıyasla gecikmiş hipersensitivitede baskılanmanın daha belirgin olduğunu ve anjoimmünoblastik lenfodenopatisi olan hastanın 7 sinde negatif sonuç elde edildiğini bildirdiler (29). Kopersztych ve ark., PPD gecikmiş cilt hipersensitivitenin kanserli hastalarda kontrollere kıyasla baskılandığını ve bunun hastalığı yaygın olanlarda daha da belirgin olduğunu bildirdiler (27).

Çalışmamızdaki kanserli hasta grubunda PPD deri testi sonuçları 26 hastanın 23 ünde negatif, 3 ünde pozitif iken, kontrol grubundaki hastaların 2 sinde negatif, 8 inde pozitif idi. Bu nedenle PPD deri testi sonuçlarımız literatürdeki bulgularla uygunluk gösteriyordu.

Sonuç olarak kanserli vak'aların T lenfosit sayısı, kontrol vak'alardan anlamlı ölçüde düşük iken, B lenfosit sayısı anlamlı ölçüde yüksek idi. Aynı şekilde arter ve ven kanındaki PGE₂ B.A. kanserli hastalarda önemli ölçüde yüksek bulundu. PPD deri testi ise hasta vak'alarda çoğunlukla negatif iken, kontrol vak'alarda çoğunlukla pozitif idi. Kanserli vak'alar hastalığın yayılımına göre gruplandırıldığında diffüz kanserli vak'alarda PGE₂ B.A. düzeyi daha yüksek olarak bulundu.

Kanserli vak'alarda PGE₂ B.A. düzeyinin kontrollere göre arttığı bunun T lenfosit sayısı ve fonksiyonlarını etkilediği ve hücrel immun cevapta defekte yol açtığı kanaatine varıldı.

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN CELLULAR IMMUNITY AND PROSTAGLANDIN IN PATIENTS WITH CANCER

This study was carried out in 26 patients who were operated due to various types of cancers and 10 control subjects who were operated because of the causes that don't effect prostaglandin levels. Before operation, total leucocyte, total lymphocyte, T and B lymphocyte were counted in patients, and PPD skin test was performed. During the operation PGE₂ like activity was determined in blood samples from afferent artery and from efferent vein.

It was found that there were higher PGE₂ like activity levels in patients with cancer than control subjects, which probably causes a decrease in T lymphocyte number and because of suppressed celular immunity. PPD skin tests were generally negative.

KAYNAKLAR

- 1- Goodwin, J.S., Webb, D.R.: Regulation of the Immune Response by Prostaglandins. *Clinical Immunoloji and Immunopathology*. 15: 106-112, 1980.
- 2- Tilden, A.B., Balch, C.M.: Immune Modulatory Effects of Indomethacin in Melanoma Patients are not Related to Prostaglandin E2-Mediated Suppression. *Surgery*. 92: 528-532, 1982.
- 3- Pelus, L.M., Bockman, R.S.: Increased Prostaglandin Synthesis by Macrophages From Tumor-Bearing Mice. *The Journal of Immunology*. 123: 2118-2125, 1979.
- 4- Goodwin, J.S., et al.: Effect of Indomethacin in Vivo on Humoral and Cellular Immunity in Humans. *Infect. and Immunity*. 19: 430-433, 1978.
- 5- Tilden, A.B., Balch, C.M.: Indomethacin Enhancement of Immunocompetence in Melanoma Patients. *Surgery*, 90: 77-83, 1981.
- 6- Han, T., Takita, H.: Indomethacin-Mediated Enhancement of Lymphocyte Response to Mitogens in Healthy Subjects and Lung Cancer Patients. *Cancer*. 46: 2416-2420, 1980.
- 7- Taffet, S.M., Russel, S.W.: Macrophage-Mediated Tumor Cell Killing: Regulation of Expression of Cytolytic Activity by Prostaglandin F. *The Journal of Immunology*, 120: 424-427, 1981.
- 8- Goodwin, J.S., Messner, R.P., et al.: Prostaglandin-Producing Suppressor Cells in Hodgkin's Disease. *N. Engl. J. Med*. 197: 963-968, 1968.
- 9- Husby, G., Strickland, R.G., et al.: Direct Immunochemical Detection of Prostaglandin-E and Cyclic Nucleotides in Human Malignant Tumors. *Cancer*. 40: 1629-1952, 1977.
- 10- Goodwin, J.S., Kaszubawski, P.A., et al.: Cyclic Adenosine Monophosphate Response to Prostaglandin E2 on Subpopulations of Human Lymphocytes. *J. Exp. Med*. 150: 1260-1264, 1979.
- 11- Balch, C.M., Tilden, A.B., et al.: Heterogeneity of Natural Killer Lymphocyte Abnormalities in Colon Cancer. *Surgery*. 95: 63-70, 1984.
- 12- Zimecki, M., Webb, D.R.: The Regulation of the Immune Response to T-Independent Antigens by Prostaglandins and B Cells. *The Journal of Immunology* 117: 2158-2164, 1974.
- 13- Tilden, A.B., Balch, C.M.: A Comparison of PGE₂ Effects on Human Suppressor Cell Function and on Interleukin 2 Function. *The Journal of Immunology*. 129: 2469-2477, 1982.
- 14- Balch, C.M., Dougherty, P.A., et al.: Prostaglandin-E2-Mediated Suppression of Cellular Immunity in Colon Cancer Patients. *Surgery*. 95: 71-76, 1983.

- 15- Goodwin, J.S.: Prostaglandine and Host Defense in Cancer. *Med. Clin. North. Amer.* 65: 829-843, 1981.
- 16- Brunda, M.J., Herbeman, R.B., Holden, H.T.: Inhibition of Murine Natural Killer Cell Activity by Prostaglandins. *The Journal of Immunology.* 124: 2682-2687 1980.
- 17- Voelkel, E.F., et al.: Hypercalcemia and Tumor-Prostaglandins: The V X₂ Carcinoma Model in the Rabbit. *Metabolism*, 24: 973-985, 1975.
- 18- Tashjian, A.H.: Role of Prostaglandins in the Production of Hypercalcemia by Tumors. *Cancer Research.* 38: 3138-4141, 1978.
- 19- Robertson, R.P., et al.: Plasma Prostaglandin E in Patients with Cancer with and Without Hypercalcemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43: 11330-1335, 1976.
- 20- Demers, L.M., et al.: Plasma Prostaglandins in Hypercalcemic Patients with Neoplastic Disease. *Cancer.* 39: 1559-1562, 1977.
- 21- Brenner, D.E., Harvey, H.A., et al.: A Study of Prostaglandin E₂ Parathormone, and Response to Indomethacin in Patients with Hypercalcemia of Malignancy. *Cancer*, 9: 556-561, 1982.
- 22- Bennett, A., and et al.: Prostaglandin From Tumors of Human Large Bowel. *B.J. Cancer.* 35: 881-884, 1977.
- 23- Bennett, A. and et al.: Prostaglandins and Breast Cancer. *The Lancet.* 24: 624-626, 1977.
- 24- Wright, J.P., Young, G.O., et al.: Gastric Mucosal Prostaglandin E Levels in Patients with Gastric Ulcer Disease and Carcinoma. *Gastroenterology.* 82: 263-267, 1982.
- 25- Cummings, K.B., Robertson, R.P.: Prostaglandin increased Production by Renal Cell Carcinoma. *The J. Urology.* 118: 720-723, 1977.
- 26- Lee, Y.N., and et al.: Delayed Cutaneous Hypersensitivity and Peripheral Lymphocyte Counts in Patients with Advanced Cancer. *Cancer.* 25: 748-755, 1974.
- 27- Koperszcyh, S., Rezkallah, M.T., et al.: Cell-Mediated Immunity in Patients with Carcinoma. *Cancer.* 38: 1149-1154, 1976.
- 28- Nemoto, T., Han, T., and et al.: Cell-Mediated Immune Status of Breast Cancer Patients Evaluation by Skin Test, Lymphocyte Stimulation and Counts of Rosette-Forming Cell. *J. Nat. Cancer Inst.* 53: 641-645. 1975.
- 29- Advani, S.H., and et al.: Immune Dysfunction in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer.* 45: 2843-2848, 1980.