

ONKOLOJİ-İMMUNOLOJİ İLİŞKİLERİ

Dr. Mahmut Celâl APAYDIN^(x)

ÖZET :

Bu yazıda, günümüzün en önemli sağlık sorunlarından olan kanserin etiyolojisi-nde rolü olan faktörlerle kanserleşme olayındaki basamaklara kısaca değinilmiş, kanser oluşumu ile bağışıklık sistemi arasındaki yakın ilişkiler özellikle vurgulanmak istenmiştir. Ayrıca bugünkü bilgilerin ışığı altında, kanser tedavisinde bağışıklığı destekleme yöntemleri de gözden geçirilmiştir.

GİRİŞ :

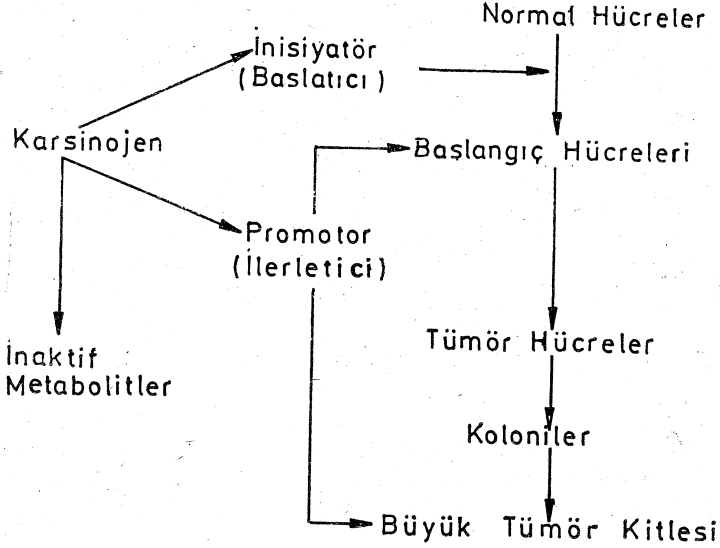
Kanser; günümüzde insan sağlığını tehdit edenen önemli sağlık sorunlarının başında yer almakta, üzerindeki yoğun çalışmalara rağmen insidansı gittikçe artma göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1972-1973 yıllarında Avrupa Ülkeleri için yayınladığı bir raporda, ölüm nedeni olarak, kanserin kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer aldığı bildirilmektedir. A.B.D.'de 1977 yılında görülen bütün ölümlerin %20'sinden kanserin sorumlu olduğu saptanmıştır(1).

Ülkemizde kanser epidemiyolojisi konusunda eldeki veriler yetersiz olmakla birlikte, insidansının gittikçe artma gösterdiği bir gerçektir. Bu artış ülkemizde olduğu gibi, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde başta tedavi sorunları olmak üzere daha pekçok problemleri de beraberinde getirmektedir(2).

Bugün için kanserin etiyolojisi aydınlığa kavuşturulamamış olmakla birlikte, insanlarda kansere yol açtığı düşünülen faktörlerin başında; kimyasal ve fiziksel etkenlerle virus'lar yer almaktadır(3). Bu faktörlerin de etkisiyle oluşan kanserleşme olayı, genellikle çok basamaklı (multistage) bir proses olarak ortaya çıkar. Birinci basamak inisiyasyon (başlangıç) basamağı olup, bu basamağın ürünü olan başlangıç hücresi "initiated cell" olarak adlandırılır. Bu hücreler tümör hücreleri olarak belirlenemezler. Bu başlangıç hücreleri ikinci basamak olan promosyon basamağında tümör hücrelerine dönüşürler. Bu tümör hücreleri daha

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Prof. Dr.

sonra koloniler ve sonuç olarak büyük tümör kitlelerini meydana getirirler. Her ne kadar promosyon basamağı tek bir basamak olarak bilinirse de, bu basamağın tamamlanması için daha uzun bir süreye ihtiyaç vardır ve belkide bu basamak birden fazla süreçten meydana gelmektedir. Bu basamağın ilk aşamalarının reversibıl olduğu düşünülmektedir (Şekil-1), (3,4).



Şekil-1: Bir karsinojen tarafından kanserin meydana getiriliş basamakları

Öyleyse tümör hücreleri; çeşitli kimyasal ve fiziksel etkenler ile bazı virusların normal doku hücrelerinde oluşturdukları değişiklikler sonucunda, bu hücrelerin başkalaşarak görünüm ve fonksiyon yönünden atipik hale gelmesi ile oluşan hücrelerdir(4). Thomas ve Burnet'e göre; insan organizmasında her gün 10^{14} yeni hücre oluşmaktadır. Bu hücre bölünme-çoğalması sırasında çeşitli etkenlerin de yardımıyla ve en az milyonda bir ihtimal ile somatik mutasyon meydana gelmektedir. Bu oranlara göre; her gün insan vücudunda yüzlerce başkalaşmış hücre oluşmaktadır. Tümöre yol açması muhtemel olan bu farklı hücrelerin ortadan kaldırılmasında sağlam bir immün cevap mekanizması, özellikle hücrel immün cevap rol oynamaktadır(5,6).

Her ne kadar kanserleşme patolojik hücre çoğalmasını içeren bir olay ise de, insan kanserinin etiyojisi bugün için moleküler seviyede izah edilememiştir. Yine tek hücrenin kanserleşmesinden, hastada tümörün belirti verecek duruma gelmesine kadar geçen olaylar zinciri de iyi bir şekilde anlaşılamamıştır. Ancak kansere

antijenik olarak değişmiş somatik hücresel topluluğu şeklinde bakılabileceği görüşü vardır. İmmun sistemin temel fonksiyonlarından biri, bu tip hücrelerin aranıp bulunması, tanınması ve bunların yok edilmesidir ki, buna immün denetim denilmektedir. Bu görevin yeterli bir şekilde yapılabilmesi için immün sistemin sağlam ve tümör hücresi yüzeyindeki antijenik determinantların belirgin olması gerekmektedir. (7).

Tümör immunolojisinde en önemli kilit noktası, tümör hücresinde normalde konakçıda bulunmayan karakteristik antijenlerin varlığıdır. Gerçekten bu durum, konakçının normal hücresi ile konakçıda oluşan tümör hücresi arasındaki en önemli farklılıklardan biridir. Bu antijenler genellikle deney hayvanları için “tümör spesifik antijenler”; insanlar için ise “tümör asosiyel antijenler” olarak isimlendirilirler(8). Ancak biz basitleştirilmesi bakımından, bu heriki determinattan konumuz içinde “Tümöre İlişkin Antijenler, TİA” olarak söz edeceğiz.

TİA’ler başlangıçta deney hayvanlarında kimyasal karsinojenlerle oluşturulan tümörlerde gösterilmiştir. Daha sonraki araştırmalar, bu antijenlerin yalnız kimyasal karsinojenlerle oluşan tümörlerde olmayıp, aynı zamanda hem kendi kendine ve hem de viral ve fizik ajanlarla oluşan tümörlerde de var olduğunu göstermiştir. Ancak viral kökenli tümörlerle diğerleri arasında önemli bir fark mevcuttur. Viral kökenli tümörlerde ortak ve benzer antijenler olduğu halde, kimyasal veya fiziksel ajanlarla oluşturulan tümörlerde bireysel antijenler vardır. Yani aynı karsinojen deney hayvanlarında farklı antijenik yapıda tümörler oluşturabilmektedir. Oysaki, virus kökenli tümörlerde aynı virus benzer yapıda tümörler oluşurmaktadır (3,5,8).

İnsan tümörlerinde TİA’nın varlığı iki önemli gözleme dayanılarak düşünölmüş ve iyi araştırılan tümörlerin hemen tamamında gösterilmiştir. İnsanda TİA’nın varlığına işaret eden gözlemlerden biri; nadir de olsa bazı metastatik tümörlerin kendi kendine gerilemesidir. Literatürde iyi dökümanite edilmiş 200’e yakın vak’a mevcuttur. Metastatik tümörün kendi kendine gerilemesi, konakçının tümöre verdiği immün cevabın sonucu olarak düşünölmüştür. TİA’nın varlığına işaret eden bir diğer önemli gözlem lenfositlerle infiltrat olmuş tümörlerde prognoz daha iyi olmasıdır (5,8).

TİA’ler hücre membranında bulunmaktadır. Hem deney hayvanı ve hem de insan tümörlerinde TİA’ler dışında bazı embriyonik antijenler de gösterilmiştir. Bunlar normal fetal dokularda bulunduklarından TİA’lerden ayrılır. Bunlardan üzerinde ençok çalışılanlar; karsinoembriyonik antijen (CEA) ve alfafetoprotein (AFP)’dir.

CEA, başta kolon ve pankreas kanserleri olmak üzere insan gastrointestinal kanserlerinde bulunur. Pankreas kanserlerinde %90; kolon kanserlerinde ise %70 oranında bulunduğu gözlenmiştir. Gastrointestinal kanserler dışındaki diğer

kanserlerde (örneğin meme kanserinde %35), gebelerde ve çok sigara içenlerde de % 5 oranında görülebilmektedir(8).

AFP düşük düzeyde sağlam kişilerde bulunabilirse de hepatoma ve embriyoner kanserli hastaların çoğunda yüksek konsantrasyonda saptanmaktadır. Siroz ve hepatit vak'alarında da pozitif olabilmektedir.

Bu bilgilerden sonra kısaca bağışıklık konusuna da değinmek gerekirse; bağışıklığı şu şekilde tanımlamak mümkündür: Bir organizmanın kendisine yabancı olan canlı ya da cansız tüm maddeleri tanımak ve onları zararsız hale getirmek amacıyla nötralize, elimine veya metabolize etmesi için kullandığı mekanizmaların tümüne birden "Bağışıklık" denilmektedir.

Bağışıklık sisteminin bugünkü bilgilerimiz ışığında başlıca üç büyük görevi vardır.

1. Savunma (Defence)
2. Homeostaz
3. Denetim (Surveillance)

Bağışıklıkta savunmanın başlıca amacı mikroorganizmaların invazyonunu önlemektir. Bu ya enfeksiyonlara yatkınlık şeklinde hipoaktif, ya normal, ya da allerji ve hipersensitivitede olduğu gibi hiperaktif tepkime şeklinde olur.

Homeostazis çok hücreli canlılarda dokuları ve organları oluşturan hücre tiplerinin yapısal ve fonksiyonel üniformite ve integritelerini korumaları ve bir bütün olarak ideal bir şekilde çalışabilmeleri halidir.

Denetim ise, organizmada çeşitli iç ve dış etkenlerle sürekli olarak meydana gelen anormal, mutant hücrelerin tanınıp yok edilmesidir. Bir mutant hücre organizmada ya spontan olarak meydana gelir, ya da virus'lar, bazı fiziksel ve kimyasal ajanlar gibi maddelerle oluşturulur. İşte denetim görevinin yerine getirilememesi malin hastalıkların oluşumuna yol açan başlıca nedenlerden biri olarak kabul edilmektedir(9). Gerçekten immün sistemin böyle bir denetim görevini üstlendiği muhakkaktır. Hatta bu durumu destekleyen önemli deliller vardır ve bunların başlıcalarını şöylece sıralamak mümkündür (5,10) :

—Primer immün yetersizlik hastalıkları arasında, özellikle ataksiya telenjiyektaziya, Wiskott-Aldriche ve Chediak-Higaski sendromlarında, İsviçre tipi agammaglobulinemilerde; lenforetiküler sistem neoplazmaları, özellikle histiositik lenfoma normallere göre 1000-10.000 kez daha sık görülmektedir.

—Neonatal dönemde timusu çıkarılmış farelerde kimyasal karsinojenler ve onkojenik viruslar ile tümör oluşturulması kolaylaşmaktadır.

—Tümörlerin spontan regresyonu nadir, fakat kanıtlanmış bir olaydır.

—Bazı kanserli vak'alarda, özellikle meme kanseri olanlarda tanıyı ve primer tümörün tedavisini takiben 10-20 yıllık sessiz bir dönem izlemekte ve sonra hastalık birden alevlenmektedir. Bu şekilde tümörün yıllarca uyur durumda kalmasını konakçının immun direncine bağlamak mümkündür.

—Kanser ameliyatlarından sonra ameliyat yerinin yıkama sıvısı ve yara akıntısı içinde sıklıkla kanser hücreleri bulunmaktadır. Konakçada tümöre karşı immun savunmanın varlığı, bu hastaların bir çoğunda kanserin tekrar gözükmemesinden anlaşılmaktadır.

—Kanserli hastaların kanlarında ve lenf yollarında sıklıkla canlı tümör hücreleri bulunmasına rağmen, bir kısmında metastazlar nadir görülmektedir. Bu hastaların bir çoğunda metastaz görülmemesi, bu tümör hücrelerinin konakçı savunması tarafından elimine edildiği şekilde yorumlanmaktadır.

—Bazı tümör vak'alarında, özellikle akciğer metastazı yapmış hipernefromalarda, primer tümörün çıkarılmasından sonra metastazların tamamının kaybolduğu görülmektedir. Burada da metastazların kaybolması, kesin olarak kanıtlanmış olmamakla birlikte, immun reaksiyonlarla açıklanabilir.

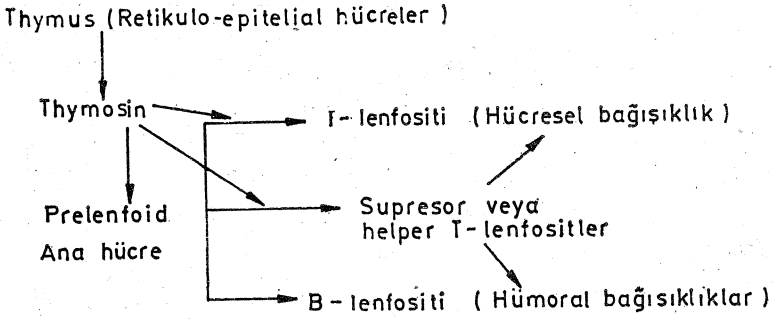
—Malin melanoma vak'alarındaki deri metastazlarının seyri takip edilirse, deri kitlelerinin bir kısmı kendiliğinden eriyip giderken, diğer yerlerde yenilerinin ortaya çıktığı görülmektedir. Burada da immun olayların işe karıştığı düşünülebilir.

—Burkitt lenfoma ve korionepitelioma vak'alarında tek doz sistostatik ilaçla bile dramatik bir tümör regresyonu gelişebilmektedir. Bu tümörlerde de konakçının tümör hücrelerine karşı immun tepkimelerde bulunduğu hemen hemen kesindir.

—Tümörler histopatolojik olarak incelendiğinde; birçoğunun lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleri ile infiltrate olduğu görülmekte, yine birçok tümör vak'alarında o alanın drene olduğu lenf düğümlerinde sinüs histiositozise rastlanılmaktadır. Bu hücrel reaksiyon, bazı tümör antijenlerine karşı spesifik bir immunolojik cevabın meydana geldiği izlenimini uyandırmaktadır.

—İnsan ve deney hayvanlarında uzun süre immun cevabı baskılayıcı ilaç ve yöntemlerin kullanıldığı hallerde, tümör gelişme riskinin yaklaşık %8 oranında artma gös'ediği saptanmıştır. Ayrıca kanser nedeniyle, özellikle alkileyici ajanlarla sitostatik tedavi görenlerde yaklaşık 4-5 yıl sonra lösemi veya lenfoma gibi ikinci veya üçüncü bir malignite gelişebilmektedir.

İşte organizmanın kendisine yabancı olan uyaranlara karşı gösterdiği bu direnç "bağışıklık" kavramı içine girmekte ve de genel ve uyarana has olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Uyarana has tepki de hücrel ve humoral olmak üzere iki bölümde incelenebilir. Birbirleriyle yakın ilişki içinde olan bu iki bölüm; retikuloendotelial sistemin farklı hücre gruplarına bağlı olmaları, uyaranlara gösterdikleri tepki süreleri ve şekilleri, eksikliklerinde görülen farklı klinik sendromlar açısından birbirinden ayrılırlar.



Şekil:2: Bağışıklığın normal dengesinde hümorale ve hücresele bağışıklık arasındaki ilişki

Normal dengedeki bağışıklık Şekil-2’de özetlenmiştir. Timustan salgılanan timozin’in uyarısı ile kemik iliğindeki “Stem cell” farklılaşarak lenfositleri meydana getirmektedir. Bu lenfositler ya timus ve timosin etkisi ile T-Lenfositlerine; ya da barsaktaki Peyer plakları, apendiks, tonsilla ve kemikiliği retikuloendotelial hücreleri etkisi altında B-Lenfositlerine dönüşürler. Son zamanlarda bu etkide kemikiliğinin çok hakim, hatta tek merkez olduğu bildirilmektedir.

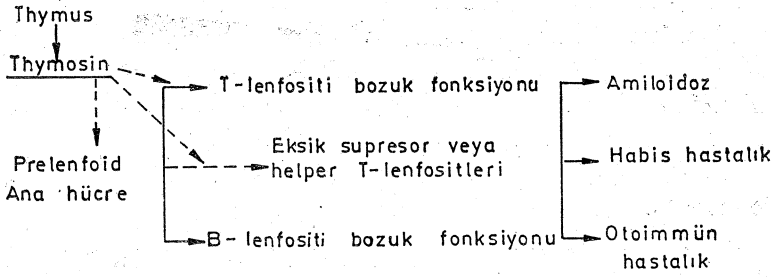
Hücresele Bağışıklık: Viral, fungal, Tb, Lepra gibi enfeksiyonlara karşı vücut direncinde, malin hastalıklara karşı dirençte, doku ve organ trasplantasyonlarının reddinde, otoimmunitede etkin bağışıklık hücresele tiptedir. Timus etkisi altında gelişen ve periferdeki lenfoid dokulara geçen uzun ömürlü T-Lenfositleri bu tür bağışıklığın etken elemanıdır. Nisbeten küçük olan bu lenfositler, lenfoid dokular ve kan arasında hızla yer değiştirirler. Theta adı verilen yüzeysel bir antijen taşıdıkları gösterilmiştir(11,12). T-Lenfositlerinden başka timustan Timosit adı-verilen kısa ömürlü hücreler de gelişmektedir.

Antijenlerle karşılaşmalarında T-Lenfositleri blastik değişim gösterirler. Bu özellik nonspesifik olarak phytohemagglutinin(PHA) veya hücre kültürlerinde concanavalin-A ile uyandırılabilir. Bu yöntemlerle kişinin dolaylı olarak hücresele bağışıklığı hakkında bir fikir edinilebilir. Diğer yandan T-Lenfositlerinin duyarlı yapılmamış koyun eritrositleri ile yüksek oranda rozet meydana getirmesi bu hücre tipinin sayılabilmesine olanak sağlamıştır. Bu tür bağışıklığın tepkisi geç aşırı duyarlılık şeklide tezahür etmektedir ve laboratuvarında kişinin bu açıdan yetersizliği çeşitli deri testleri ile ölçülebilir. Bunlar arasında dinitroklorobenzen (DNCB), purified protein derivate (PPD) deri testleri en sık uygulananlardır (13,14).

Etkili T-Lenfositlerden başka yine timosin etkisi ile oluşan helper T-hücreleri adı altında bir grubun, hümorale bağışıklığın düzenlenmesine de yardımcı olduğu yine Şekilde 2’de görülmektedir.

Hümmoral Başışıklık: Dolaşıma karışan eriyebilir antijenler makrofajlarla karşılaştıktan sonra, ya değişim görmüş antijen veya messenger RNA şeklinde B-Lenfositlerine gider ve onları etkiler. Lenf düğümlerinin germinatif merkezlerinde yerleşmiş olan B-lenfositleri plazmosite dönüşerek immunoglobulin salgılamaya başlar. Genellikle bir plazmositin tek tip immunoglobulin salgıyabildiği kabul edilir. Bir antijen ile karşılaştığında konağın serumunda önce immunoglobulin M, sonraki devrede ise immunoglobulin G yükselmektedir.

Başışıklığın bozuk ve dengesiz olduğu hallerde görülecek değişiklikler Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Başışıklık bozulduğunda görülen değişiklik ve yol açabileceği hastalıklar

Tömür-Başışıklık İlişkisi: Malin tümör hücresinin de organizmaya yabancı bir hücre olduğu düşünülürse, tümör büyümesine karşı bir direnç, bir başışıklığın gelişmesi doğaldır. Malin melanomada pasif immunoterapi ile bazı vak'alarda şifa sağlanması, başışıklığın tümör gelişmesini önlemede veya konağın sonraki mücadelesindeki önemine işaret etmektedir. Konjenital hücresel başışıklık tipi defektleri olalarda veya başışıklığı baskı altına alınmış (immunosupressed) kişilerde malin tümörler çok daha sık görülmektedir (15,16).

Bu bilgiler ve klinik gözlemler, malin hücre sayısı az iken başışıklığın desteklenmesi ve uyarılması ile kanserin önlenebileceğine işaret etmektedir. Öyle ise sistemleri ve yetenekleri normal olan bir kişide malin tümörler nasıl oluyor da başlıyor ve gelişebiliyor?

Başışıklık konusundaki bilgilerimizin ışığı altında bu durum şu nedenlerle açıklanabilir:

1. Başışıklık sistemi tümör hücrelerini veya üzerindeki antijeni yabancı olarak nitelemez.
2. Hücrelerin malin farklılaşması yavaş yavaş olursa, başışıklık sistemi bu yabancılaşmaya ve antijenlerine alışabilir.

3. Antijenler zayıftır.

4. Tümörün yeri ve kitlesi nedeniyle antikorlar bütün hücrelere ulaşamaz.

5. Meydana gelen antikorlar antijeni bağlayıcı nitelikte değildir. Hatta hücreyi perdeleyerek, diğer bağışıklık tepkimelerinden koruyabilir.

6. T-Lenfositleri serumdaki başka antijenlerle bağlanak etkisiz hale gelebilir.

7. Tümörün büyüme hızı okadar fazladır ki, bağışık lenfositler malin hücreleri kontrol altına almaya yetmez.

Tümör İle Hücresel Bağışıklık İlişkisi: Solid tümörü olanlarda hücresel bağışıklık bozukluğuna sık rastlanmaktadır. Lösemilerde serumdaki antikorların malin hücrelere sitotoksik etkisinden bahsedilirken, solid tümörlerde maligniteye karşı bağışıklığın T-Lenfositlerine bağlı olduğu belirtilmektedir(17). Malin melanomada konağın tümöre karşı gösterdiği reaktif dokunun histopatolojik tetkikinde, buraya biriken retikuloendotelial hücrelerin T-Lenfositi olduğu saptanmıştır. Ayrıca bağışıklığın bozukluk derecesi ile malignitenin prognozu arasındaki ilişkiye de işaret edilmiştir. Histolojisinde lenfosit ve histiosit infiltrasyonu fazla olan tümörlerde iyi prognoz aynı paralelde bir bulgu olarak ortaya çıkmaktadır(18).

Hücresel bağışıklığı gösteren deri testlerinde DNCB pozitifliği ile kanserin klinik evreleri ve seyri arasındaki ilişkiye de dikkat çekilmiştir. Solid tümörlerde T hücresi eksikliği yanında; otolog ve allogeneik tümör hücrelerine karşı hücresel sitotoksitede azalma, lenfositlerin blastojenik cevabında ve antitümör antikorları seviyesinde azalma bildirilmiştir. Hücresel bağışıklığın değerlendirilmesinde pratik açıdan T-Lenfosit sayısının en uygun laboratuvar yöntemi olduğu ifade edilmektedir(19). Diğer taraftan in vitro tümör antijeni ile bu tümörü taşıyan kişilerin lenfositleri karşılaştırıldığında görülen lenfosit transformasyonu veya limfokin faaliyeti de hücresel bağışıklık hakkında bir fikir verebilir. Kanserli hastaların lenfositleri aynı tür tümörün hücre kültürüne eklendiğinde tümör hücrelerinde görülen ölme oranı da (sitotoksitede) bağışıklık için bir ölçü yöntemidir. Sarkoma ve skuamoz hücreli kanser türlerinde lenfositlerin phytohemagglutinin (PHA) indüksiyonu ile uyarılma özellikleri normalden düşük bulmuştur. Ek olarak bu hastaların serumu normal lenfositlerin PHA ile uyarılma yeteneğini de azaltmaktadır(20).

Kanser Tedavisinde Bağışıklığı Destekleme Yöntemleri :

I. Spesifik Tipte İmmunoterapi: Yukarıda sözü edilen klinik izlenim ve laboratuvar bulgularının da işaret ettiği gibi, tümörlerle bağışıklık arasındaki yakın ilişki; deney hayvanları ve sonradan hastalarda bağışıklığı kamçılایarak kanser tedavisinde nasıl bir sonuç sağlanabileceğinin yoğun olarak araştırılmasına yol açmıştır.

Kanser tedavisinde immunoterapi, ilkönce 1895 yılında Hericourt ve Richet tarafından bağışık serum vererek (Pasif bağışıklık) 50 kanserli hastada denenmiş ise de başarılı olunamamıştır. Bu tür çalışmalara sonradan hayvan deneylerinde devam edilmiş ve seroterapinin tümörü önleyici olduğu saptanmıştır. Murray ise metastazlı 60 meme kanseri vak'asında, insan meme kanserine bağışıklık kazandırılmış atlardan alınan serumla iyi sonuçlar elde etmiştir. Fakat aynı yöndeki diğer çalışmalarda atların bağışık serumuyla ilk bildirilen başarılar tekrarlanamamıştır(21).

Kansere karşı bağışıklık sağlamak için denenen yöntemlerden biri de tümör hücrelerini invitro deaktive ederek hastaya aşılamaktır. 1902 yılında Von Leyden ve Blumenthal deney hayvanlarına tümör hücrelerini aşılayarak, aynı tür tümöre karşı in vivo gelişmeleri incelemişlerdir. İnsanda akciğer kanseri gibi tedaviye iyi cevap vermeyen kanser türünde bile tümör hücresiyle yapılan aşılama- ların remisyonu uzattığını bildirmişlerdir(22).

Tümöre karşı bağışıklığın lenfositlerle yakın ilgisi dikkate alınarak lenfosit ve tipleri veya salgıları da tümör tedavisinde denenmiştir. 1967 yılında Alexander ve arkadaşları benzpiren'le sarkoma yapılmış deney hayvanlarına, bağışık koyun lenfositlerinin yalnız RNA'ları verildiğinde tümör gelişmesinin yavaşladığını görmüşlerdir. Bu tip lenfositler önceden sağlam hayvanlara verilirse, aynı tür tümöre karşı direnç kazandıkları saptanmıştır. İnsanlardan alınan kanser ekstreleri koyunlara verilerek bir süre sonra bu hayvanların dalak ve lenf düğümlerinden sağlanan bağışık lenfositlerin RNA'sı, aynı tür kanseri taşıyan hastaların koltuk altı ve kasık gibi lenfden zengin bölgelerine verildiğinde oldukça başarılı sonuçlar elde edilmişse de yapılan deney sayısı kesin yargı için yeterli bulunmamaktadır(23).

II. Nonspesifik İmmunoterapi: Diğer taraftan in vitro aktive edilen nonspesifik lenfositlerin de tümörü gerilet- tiği bildirimıştır, Thymosin thymus- tan salgılanan ve T-Lenfositlerinin normal fonksiyonunu sağlayan bir maddedir. Thymusla- rının çıkarılması ile yamanın konağa karşı (Graft versus host) tepkisini kaybeden farelere thymosin verildiğinde, bu yeteneği tekrar kazandıkları görülmüştür. Thy- mosin verilen farelerin genç lenfositleri, olgun T-lenfositlerdeki yüzeysel antijen yapısını ve koyun eritrositleriyle rozet yapma yeteneğini kazanmaktadır (24).

Thymosin enjeksiyonu dirençleri bozuk çocuklarda T-Lenfositlerini arttır- maktaki ve bu artış ile klinik arasında bir uyum izlenmektedir. Kanserde de thymo- sin kullanılmış ve özellikle inisiyal T-Lenfositleri % 50'den az olan vak'alarda, bu yüzde-yükselmiştir. Fakat vak'a sayısı klinik etkiyi değerlendirmek için yeterli değildir.

İmmunomodülatörler:

İmmunolojik bir cevap, antijene karşı beliren özel tepkinin yanında, özel olmayan (non-spesifik) özelliklerden de etkilenir. Antijenlerin immunolojik uya-

rılarını değiştiren; duyarlılığı veya retikuloendotelial hücreslerin histolojik hassa- larını etkileyerek, immun cevabı saptıran maddelere immunomodulatör denir.

Tümörde hızlanma veya gerilemenin en kolay ölçülebildiği tür muhakkak ki deri tümörleridir. Bu nedenle deride geç duyarlılık reaksiyonu veren ve hücre sel bağışıklığı harekete geçiren maddelerin tümörlere etkisi denenmiştir. DNCB ve ve BCG gibi nonspesifik antijenlerin verilmesiyle normal deride reversibl; buna karşılık tümörlü dokuda rejeksiyona yol açan irreversibl değişim elde edilebilmiştir. Sistemik PPD verilmesiyle Kaposi sarkomunda da fayda sağlanabilmiştir(25).

Solid tümörlerde de immunoterapinin faydalı etkileri bildirilmiştir. Prostat kanserinde BCG ve PPD, kolorektal kanserlerde yalnız BCG ile immunoterapi semptomsuz devreyi ve yaşama süresini uzatmıştır. Skuamoz hücreli baş-boyun tümörlerinde ve meme kanserinde kemoterapiye BCG ilavesiyle tedavi daha başarılı olmuştur. Osteogenik sarkomada da iyi sonuçlar sağlanmıştır.

Morton özellikle klinik 2 nci evrede olan malin melanomada esas tümörün cerrahi yolla çıkarılmasından sonra BCG tedavisinin başarisından söz etmiştir. BCG'nin malin melanoma nodüllerinin içine verilmesi ile de etkili sonuçlar elde edilmiştir. Burada nodül başına 10^5 - 10^8 canlı basil tavsiye edilmektedir. BCG'den başka DNCB, corynebacterium parvum, iek virusu, aktive lenfositler, lökosit ekstreleri, kabakulak virusunun da intralesional verilmesinin melanoma nodül- lerini eritebileceği gösterilmiştir (26).

İmmunoterapinin etkili olduğu bir malin tümör grubu da lökozlardır. Mathe ve daha sonra diğer araştırıcılar da BCG veya allogeneik ışınlanmış hücre ile aşıla- nan lökozlarda remisyon ve yaşama süresinin anlamlı derecede uzadığını görmüş- lerdir. Mycobakterilerin metanol ekstraksiyonu ile elde edilen metanol extractable residue (MER)'in de T ve B-Lenfositlerini uyaran bir antijen olduğu gösterilmiştir. Sıçanlara aşılanan tümörler MER ile önlenebilmiş; ışın, steroid, antitimositik serum ve cyclophosphamide ile meydana gelmiş immunosuppression düzeltilibil- miştir.

Moertel MER ve BCG'yi birlikte kullanarak ilerlemiş gastrointestinal tü- tümörlerde tadavide başarı sağlamıştır. Akut myelositer lösemilerde MER'in tedaviye ilavesiyle remisyon süresi ve yaşam uzatılabilmiştir. MER verildiğinde lenfositlerin in vitro blastogenez özelliklerinin arttığı saptanmıştır. BCG ile iyi ce- vap elde edilen malin melanomalarda lenfosit sitotoksitesinin arttığı görölmüşür. BCG verildikten 3-6 saat sonra deri lezyonlarında gerileme olan bölgenin elektron mikroskopuyla incelenmesinde aktive olmuş histoisitler saptanmıştır (27).

BCG ve corynebacterium gibi antijenlerin, lenfositlerin uyarılması dışında bir diğer etki yolu olarak, hepatik enzimleri bloke ederek diğer kemoterapötik ilaçların parçalanmasını geciktirmeleri de ileri sürölmüşür.

Yeni İmmunomodulatörler:

- a) Corynebacterium Parvum
- b) Levamisole

Corynebacterium Parvum: BCG ile elde edilen başarılarından sora BCG'nin yan tesirlerinden arınmış başka maddeler aranmıştır. Bunlar arasında en sık kullanılan iki tanesi corynebacterium parvum ve levamisole'dur. Corynebacterium parvum İ.V. veya intraperitoneal yoldan daha önceden verildiğinde, deney hayvanlarında tümör oluşmasını önlemektedir. Tümör gelişmiş deney hayvanlarında ise ışının tümör öldürücü etkisini arttırmaktadır (28).

Biozzi ve arkadaşları tümör antijenlerine karşı bağışıklığın lenfoplazmositer bölümde spesifik; makrofaj bölümünde ise nonspesifik olduğunu belirtmiş ve corynebacterium parvum ile uyarıldığında heriki bölümün tümöre karşı daha etken direnç gösterdiğini saptamışlardır. Farelere anti theta serumu verildiğinde makrofajlara olan tesirin kaybolması, corynebacterium parvum etkisinin T-Lenfositleri aracılığı ile oluştuğunu ima etmektedir. Corynebacterium parvum'un kanserli hastaların tedavisinde de yararlı olacağı düşünülmüş ve ilk defa solid tümörlerde Israil ve Halpern tarafından uygulanmıştır. Meme kanserinde kemoterapi protokoluna corynebacterium parvum eklenen hastaların iki kat daha uzun yaşadıkları bildirilmiştir. Kolon ve rektum kanserlerinde de remisyon ve yaşam süreleri uzamıştır (29).

Levamisole (Sentetik immuno-modülatör): Yukarıda sözü edilen maddelerin yan etkileri veya hazırlanmalarındaki güçlük karşısında sentetik bir immunomodülatör aranmaya başlanmıştır. Bu arada Levamisole adındaki antihelmintik bir ilacın Brucella aşısına karşı farelerin dirençlerini arttırdığı görülmüştür. Levamisole hücrel bağışıklığı, dolayısıyla geç duyarlılığı arttırmaktadır. İn vitro Levamisole makrofajların fagositoz yeteneğini çoğaltmaktadır. Ayrıca bu maddenin verildiği hayvanların serumunda antitümör etkili bir faktörün bulunduğu bildirilmiştir.

Farelerde lenfoid lösemi oluşturulduktan sonra kemoterapi yanında BCG, C. Parvum veya Levamisole eklendiğinde iyileşme oranının arttığı gözlenmiştir. Levamisole'nin fare lösemisinin tedavisinin hangi devresinde eklenirse eklensin kemoterapiyi desteklediği ve koyun eritrositlerine karşı antikor oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir. Faredeki Lewis akciğer tümörü büyümesini de önlemiştir.

Levamisole insanda aftöz stomatit, herpes labialis ve genitalis gibi hastalıkların tedavisinde iyi sonuçlar vermiştir. Levamisole desteği ile influenza aşısına karşı antikorların arttığı bildirilmiştir.

Kanserli hastalarda menfi olabilen DNCB deri testinin bu ilaç verildiğinde müspetleştigi yazılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak yapılan çalışmalarda bu bulgu doğrulanamamışsa da, PPD deri testinin müspetleştigi saptanmıştır.

Meme kanserinde T₃ N₁ M₀ ile T₄ N₃ M₀ arasındaki vak'alarda, radyoterapi ile tümör silindikten sora tekrarlama levamisole ile geciktirilebilmiştir. Klinik III. evrede inoperable meme kanserinde radioterapi yapıldıktan sora, 15 günde bir üç gün 150 mg Levemasole verilen vak'aların 30 ay sonunda % 80'i sağ iken, kontrol grubunda bu oran ancak % 35 bulunmuştur. Ameliyat edilebilen primer bronş kanseri vak'alarına ameliyattan 3 gün önce başlayarak aynı doz aynı aralarla verildiğinde, kontrol grubuna nazaran bir yıl içindeki ölüm oranı ve hastalığın tekrar alevlenmesi %40 daha az bulunmuştur. Özellikle skuamöz hücreli tiplerde fayda daha bariz olmuştur(30).

Yapılan çalışmalar genellikle T-Lenfositleri ve geç duyarlılık tipi bağışıklığı kamçılayan maddelerle klinik iyileşme ve prognoz arasında bir uyumun varlığını göstermektedir. Fakat değişik yönde etkileri de bulmak mümkündür. Etki yolu kesin olmayan bu maddeler hakkındaki kanser tipinden tipine hatta vak'adan vak'a-ya çelişkili bilgiler tartışma konusudur.

İmmunosupressif İlaçlar: Pratikte geç duyarlılığı etkileyen bir ilaç grubu da steroidlerdir. Bağışıklığı azaltan ve yüksek dozlarda önleyebilen steroidlerin klinikte maligniteyi hızlandırıcı bir etkisi görülmemiştir. Hatta diğer özellikleri nedeniyle kanser tedavisi şemalarında sık olarak yer alan bir ilaç grubudur. Steroidlerin de etki yolu hala aydınlanamamıştır. Aynı zamanda sitostatiklerin de immunosupressif rolü düşünülürse, bu konunun ne kadar çapraşık, açıklığa muhtaç bir denge içinde olduğu ortaya çıkar.

Tümör İle Hümöral Bağışıklık İlişkisi :

Araştırmacılar çoğunlukla hücrel tip bağışıklığın kanser dokularına karşı dirençte daha hakim olduğunu, hümöral antikorların ise bilakis tümörü koruyucu yönde hareket ettiklerini saptamışlardır. Solid tümörlerde, ilerlemiş evrelerde hümöral antikor yapımının erken evrelere oranla daha fazla bozulmadığı, buna karşın hücrel bağışıklıktaki eksiklerin daha barizleştigi bildirilmiştir.

Bağışıklıktaki aksamalar tümörün yerleşmesinde etkin olurken; tümör de geliştikten sonra doğrudan doğruya lenfo-retiküler sisteme etkiyle veya hormonal dengeyi değiştirerek dolaylı yoldan bağışıklığı büsbütün bozmaktadır. Tümör hücrelerinin otoloğ lenfositlere blastogenik etkisi incelenmiş, ileri evredeki solid tümörlerde bu etkinin gittikçe zayıfladığı saptanmıştır. Tümör hücresi antijenine karşı oluşan T-Lenfositi antikorlarının bu antijenlere yapışarak tümörü kontrol altına alması gerekirken serumdaki serbest antikorların tümör hücre yüzeyini örterek T-Lenfositlerini engellediği iddia edilmiştir(31).

Kanserli kişilerin serumlarında kişinin tümöre karşı hücrel bağışıklık tepkisini bozan antikor varlığı in vitro mikrositotoksik deneylerle saptanmıştır. Currie ve Bashamda bazı tümörlü kişilerde lenfositlerin ancak yıkandıktan sonra

lenfositotoksiste yeteneğini kazandığını göstermişler ve böylece yüzeysel bağlayıcı antikorları ispat etmişlerdir.

Tümör hücreleriyle aktif aşılama ile serumdaki bağlayıcı antikorlar silinebilmiştir. Serumda bu perdeleyici (bolcking) antikorlara karşı (deblocking) antikorlar tesbit edilmiş ve blocking antikorların bağlanmasıyla tümör gelişmesi durdurulabilmiştir.

Malin melanomada cerrahi olarak çıkarılmadan 3 ay sonra serumdaki perdeleyici-bağlayıcı (blocking) faktör aktivitesi ölçülmüş ve aktivitenin düşük olduğu vak'alarda hastalığın uzun süre tekrarlamadığı görülmüştür. Bu bulgu yüzey antikorların önemine işaret etmektedir.

Serumda Coplement'e bağlı bazı antikorların ise, in vivo tümörlere sitotoksik olduğu bildirilmiştir.

Deney farelerde allogeneik tümör hücrelerine karşı oluşan bağışık serumun IgG kısmının tümörü hızandırıcı, IgM kısmının ise tümörü durdurucu etkisi yazılmışsa da, bu durumun tersinin saptandığı çalışmalar da vardır.

Çok ilginç bir bulgu da tümör hücreleri in vitro neuraminidase ile muamele edildikten sonra deney hayvanlarına verildiğinde, konağın tümör hücrelerine karşı bağışıklık tepkisinin artmasıdır. Neuraminidase hücre yüzeyindeki sialic asid artıklarını temizleyerek yüzeysel elektriki yükü pozitifleştirmekte, hücrenin şekil değiştirme yeteneğini arttırmakta ve böylece hücreyi fagositoza daha açık hale getirmektedir. Bu değişiklikler esnasında hücre yüzeyindeki antijenler konağın antikor yapmasına daha müsait hale gelmektedir (32).

Yukarıda sıralanan deneysel veriler bağışıklığın tümör gelişmesini neden kontrol edemediğine ait ihtimallere ışık tutmaktadır. Halen kesin bir neden belirlenmemiştir ve birden fazla etkenin birlikte etkisi çok muhtemel olarak görülmektedir.

SUMMARY :

ONCOLOGY-IMMUNOLOGY RELATIONS

In this issue, the factors that play a role in the etiology of cancer, and the stages of canceration were briefly discussed. In addition, the relationships between the canceration and the immunologic system were especially emphasised. The methods of immunization in cancer management were reviewed on the basis of the literature.

KAYNAKLAR

1. Schottenfeld, D.: The Epidemiology of Cancer. Cancer, 47: 1095-1108, 1981.
2. Albayrak, A.: Türkiyede Kansar Kemoterapisi Açısından Bugünkü Durum. Atatürk Üni. Tıp Fak. Bülteni, 13:111-114, 1981.

3. Miller, E.C., Miller, J.A.: Mechanisms of Chemical Carcinogenesis. *Cancer*. 47: 1055-1062, 1981.
4. Bilgehan, H.: Genel Mikrobiyoloji ve Başışıklık Bilimi. Ege Üni. Ege Tıp Fak. Yayınları, İzmir, 1983, S. 299-327.
5. Albayrak, A.: Başışıklık ve Kanser. Atatürk Üni. Tıp Fak. Bülteni, 14: 371-381, 1982.
6. Gülmezoğlu, E.: Başışıklığın Temelleri. Hacettepe Üni. Yayınları, Ankara, 1979, s. 176-187.
7. Nişli, G.: Kanserde Hücresel Başışıklık ve İmmunoterapi. Ege Üni. Tıp Fak. Yayınları, İzmir, 1976, s. 1-48.
8. Küçüküsu, M.N., Ruacan, A.Ş.: Klinik Onkoloji. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, Nüve Matbaası, Ankara, 1978, s. 164-166.
9. Roitt, I.: Essential Immunology. 2 nd Ed. Blackwell Sci. Pub., Oxford, 1974.
10. Merigan, T.C.: Virology and Immune Mechanisms. *Cancer*, 45: 1091-1043, 1981.
11. Parrot, D.M., Sousa, M.: Thymus-dependent and thymus-independent populations: Origin, migratory pattens and lifespan. *Clin. Exper. Immunol.*, 8: 663, 1981.
12. Raff, M.C. : Surface antigenic markers for distinguishing T and B Lymphocytes in mice. *Transplant. Rev.*, 6: 52, 1971.
13. Wybran, J., Fundenberg, H.H.: Thymus derived rosette forming cell in various human disease and viral infections and other disease. *J. Clin Invest.* 52: 1026, 1973.
14. Jondal, M., Holm, G., Wigzell, H.: Surface Markers on human T and B lymphocytes. *J. Exper. Med.*, 136: 207, 1972.
15. Garfield, D.H., Kennedy, B.J.: Regression of metastatic renal cell carcinoma following nephrectomy. *Cancer*, 30: 190, 1972.
16. Horn, L., Horn, H.L.: An immunological approach to the therapy of cancer. *Lancet*, 2: 466, 1971.
17. Hellstöm, K.E., Hellstöm, I.: Lymphocyte mediated cytotoxicity and blocking serum activity to tumor antigens. *Adv. Immunol.*, 18: 209, 1974.
18. Dellon, A.L., Potvin, C., Chretien, P.B.: Thymus dependent lymphocyte levels in bronchogenic carcinoma. Correlation with history, clinical state and clinical course after surgical treatment. *Cancer*, 35: 6787, 1975.

19. Potvin, C., Taryley, J.I. Chretien, P.B.: Thymus derived lymphocytes in patients with solid malignancies. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 3: 476, 1975.
20. Catalona, W.J., Sample, W.F., Chretien, P.B.: Lymphocyte reactivity in cancer patients. Correlation with tumor histogy and clinical state. *Cancer*, 31: 65, 1973.
21. Summer, W.C., Foraker, A.G.: Spontaneous regression of human melanoma: Clinical and experimental studies. *Cancer*, 13: 79, 1980.
22. Takita, H., Burgarolas, A.: Adjuvant immuno-therapy for bronchogenic carcinoma. Preliminary results. *Cancer chemother. Rep.* 4:s293, 1973.
23. Pilch, Y.H. Fritze, D., Kern, D.H.: Immune RNA in the immunotherapy of cancer. *Med. Clin. N. Amer.* 60: 567, 1976.
24. Cheema, A.R., Hersh, E.M.: Local tumor immunotherapy with in vitro activated autochthonous lymphocytes. *Cancer*, 29: 982, 1972.
25. Klein, E., Holtermann, O.A., Case, R.W.: Respons of neoplasm to local immunotherapy. *Amer. J. Clin. Path.* , 62: 281, 1974.
26. Morton, D.L., Eilber, F.R., Holmes, E.C., Sparks, F.C., Ramming, K.: BCG immunotherapy as a systemic adjunct to surgery in malignant melanoma. *Med. Clin. N. Amer.*, 60: 431, 1976.
27. Weiss, D.W.: MER and other mycobacterial fractions in the immunotherapy of cancer. *Men. Clin. N. Amer.*, 60: 481, 1976.
28. Milas, L., Hunter N., Withers, H.R.: Combination of local irradiation with systemic application of anaerobic corynebacteria in therapy of a murine fibrosarcoma. *Cancer Res.* 35: 1274, 1975.
29. Christice, G.H., Bomford, R.: Mechanisms of macrophage activation of corynebacterium anaerobium and its quantitative evaluation. *J. Reticuloendothel. Soc.* , 9: 424, 1971.
30. Rojas, A.F., Fierstein, J.N. , Mickiewicz, E., Glait, H., Olgvari, A.J.: Levamisole in advanced human breast cancer. *Lancet*, 1: 211, 1976.
31. Klein, G.: Immunological factors affecting tumour growth. *Brit. Med. J.*, 4: 418, 1970.
32. Fuller, P.C., Winn, H.J.: Immunochemical and biological characterization of alloantibody activity in immunological enhancement. *Transplant. Proc.*, 5: 585, 1973.