

Aksular Metaztazı Olan Meme Kanserlerinin İmmunobiyolojileri

IMMUNOBIOLOGY IN THE AXILLER
METASTASISED BREAST CANCER

Hikmet AKGÜL

Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Geliş Tarihi: 20.12.1988

ÖZET

Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalına yatırılan 10 meme kanseri vakasına simple mastektomi ve axillar diseksiyon yapıldı.

Ameliyattan sonra hastalarda axillar metastazı olanların İmmunobiyolojileri, DNCB deri testi ve T-Lenfosit düzeyleri ile araştırıldı. Axillar metastaz olan vakalarda DNCB deri testi ile saptanan gecikmiş hipersensitivite düşük bulundu. T-Lenfosit düzeyide düşüktü.

Bulgularımız diğer yayınlarla karşılaştırılarak farklılıkların nedenleri tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Regional metastaz, gecikmiş hipersensitivite, T-Lenfosit. DNCB.

T Kİ Tıp BU Aratı Dorjisi C.7, S.1, 1989, 33-37

SUMMARY

10 patients with breast cancer, from Surgery Department of Ankara University Medical Faculty, were made simple mastectomy and axillar dissection.

After operation, immunobiology were studied on patients with axillar metastasis, by the skin test of DNCB and the levels of T-Lymphocytes. Delayed hypersensitivity that measured by the skin test of DNCB, found less at patients with axillar metastasis, and also the level of T-Lymphocytes found decreased.

Key Words: Regional metastasis, delayed hypensensitivity, T-Lymphocyte. DNCB.

T J Research Med Sci V.1, N.1, 1989, 33-37

GİRİŞ

Son 25 yılda immün reaksiyonların anlaşılmasından ilerleme ile, immün olgunun değişik yönlerini çalışmak ve olayda yer alan hücreler elemanlarının durumunu tek tek tesbit etmek mümkün hale gelmiştir. Bazı vakalarda immün yetmezliğin nedenini tesbit etmek oldukça güç olmakla beraber, birçok klinik durumlarda bir kompleks antijene karşı cevabın ölçülmesi genel immün yeterlilik hakkında mükemmel fikir vermektedir (11).

Cerrahi durumlarda immün durumun ölçülmesinde kullanılabilen birçok metod vardır. Fakat immünitenin rolü hakkındaki bilgilerimiz immün yeterliliğin değerlendirilmesinde kesinlik sağlayacak düzeyde olmadığından cerrahi hastalıkların tedavisinde pratik kullanımı olmamaktadır.

Tümör immünolojisi, tümörü, immün mekanizmalardan yetersizlik nedeniyle atmaya muvaffak olamadığı bir yabancı doku grefti olarak kabul eder (11).

Metastazlar bir kez ortaya çıktıktan sonra genellikle progressif olarak büyürler. Ancak bazı malign tümörler (malign melanom, nöroblastom, karyokarsinom, renal hücre karsinomu gibi) seyrek olarak spontan iyileşme gösterebilirler. Böyle spontan iyileşmeler meme kanserinde yoksa da bazan bu hastalarında beklenenden çok uzun süre yaşadığı, metastazların büyümesinin durakladığı pek seyrek olarak görülmüştür (3, 12).

Kanserle beraber bulunan immünolojik yetersizlik iki çeşittir. Birincisi hastalık yayılmaya başladığında daha ciddileşen nonspesifik immünolojik bozukluktur. İkincisi, tümöre özel immünolojik bozukluktur. Bu sadece primer tümör bulunduğu dahi tümörden salgılanan tümör antijenlerinin lokal konak savunmasını suprese etmesine bağlıdır. Bu konağın tam ve açıkça immünokompetan olduğu hallerde dahi primer kanserlerin nasıl yayılabildiklerini açıklayan nedenlerden biri olabilir. Erken yayılma bu lokal mekanizmadan geç yayılma ayrıca nonspesifik mekanizmadan olabilir (10).

MATERYAL VE METOD

A.Ü.Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim dalında yatan 10 meme kanserli hasta çalışma materyelini oluşturmuştur. Hastaların tümü kadındı. Yaşları 30-60 arasında değişiyordu. Yaş ortalaması 43.4 idi. Hastaların tümüne Simple meslektomi ve Axilla diseksiyonu yapıldı. Histopatolojik tanı 9 vakada Intraduktal Karsinom, birinde kolloid karsinomdu. Vakaların 6'sında axillada metastaz vardı. 4 vakada metastaz yoktu.

Hastaların immunobiyolojisi DNCB ile teri testi ve T-Lenfosit sayılarını belirleyerek araştırıldı.

Gecikmiş hipersensitiviteyi DNCB testi ile test ettik. Hastanın ön koluna sensitizasyon dozu tropikal olarak uygulandı. 10-14 gün sonra indurasyon ve kırmızılık şeklindeki spontan alevlenme değerlendirildi. Spontan alevlenme pozitif reaksiyon olarak kabul edildi. Alevlenme yoksa yeni bir doz uygulandı ve tekrar değerlendirildi (7).

Pozitif reaksiyon bulgusu hastanın non-anerjik olduğunu ve antijen yapabileceğini gösterir.

T Lenfosit Seviyeleri

T lenfositlerinin koyun eritrositleri ile spontan olarak yapışarak rozet şekilleri oluşturması özelliğinden yararlanarak geliştirilen Rozet testinin bir modifikasyonu uygulandı ve değerlendirildi (5). Periferik kanından Lenfositlerin izolasyonu ficoll-Hypaque ile tabakalandırıldı. 1600 devirde santrifüjden sonra lenfosit tabakasının oluşturulması ile sağlandı (Resim 3).

Lenfositler hücresel immün mekanizmanın ana taşıyıcılarıdır. Lenfosit seviyesi, sellüler immün bütünlüğün bir indeksidir (9,14).



Resim 2: Karşı koldan DNCB ile tekrar karşılaştırma ve Endurasyonun ortaya çıkması.

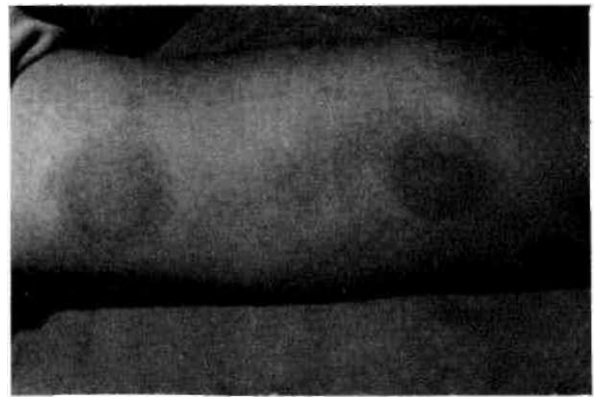
Normal kontrollerde T-Lenfosit oranı %66—82 arasında değişmektedir. %50 nm altında olanlar olumsuz kabul edilmektedir (14, 22).

BULGULAR

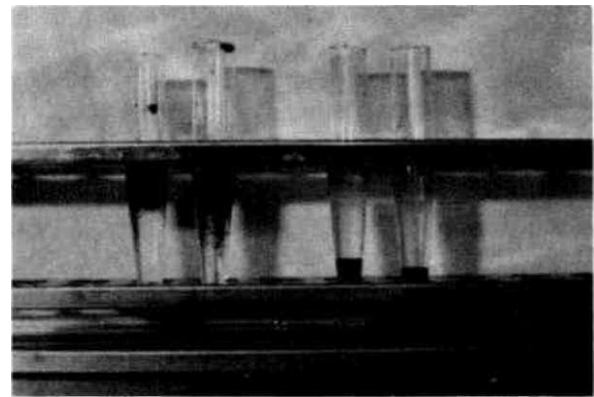
Resim 1 ve 2'de DNCB ile gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları görüntülendi. Kola uygulanan 2000 mikrogram DNCB ile sensitize edilen hastanın 14. gün sonra spontan alevlenme reaksiyonu eritem ve deskuamasyondan sonra ortaya çıkar (Resim 1).

Spontan alevlenme yoksa karşı ön kola 100 mikrogramlık dozdan DNCB ile tekrar karşılaştırma yapılarak endurasyon saptanır (Resim 2).

DNCB ile yapılan gecikmiş hipersensitivite reaksiyonlarının değerlendirilmesi sonucu 10 hastanın 5'inde DNCB pozitif, 5'inde negatif sonuç alındı. Hasta-



Resim 1: DNCB ile gecikmiş Hipersensitivite Reaksiyonları. Kolda: 14. gün spontan alevlenme + endurasyon. Ön kolda: Tatıştırmadozu sahasında endurasyon.



Resim 3: Periferik ven kandan lenfositlerin izolasyonu ficoll-Hypaque ile tabakalandırma (Resmin solundaki iki tüp) 40-1600 devirde Santrifüjden sonra lenfosit tabakasının oluşturulması (Resmin sağda iki tüp okla işaretli).

Tablo I

Materyelin Sonuçları

Sıra	İsim	Prot.no	Yaş Cins	Tarn	Yapılan ameliyat	Pectoral metastaz
1.	G.A	2042	30/K	Intraduktal meme Ca	Simple Meslektomi axilla diseksiyon	
2.	B.G	2029	60/K	Infiltratif papiller Ca	Simple Meslektomi axilla diseksiyon	
3.	H.E	2538	43/K	Infiltratif ductal Ca	Simple Meslektomi axilla diseksiyon	+
4.	S.ö	1900	55/K	Infiltratif ductal Ca	Simple Meslektomi axilla diseksiyon	-
5.	Z.E	2096	45/K	Kolloid karsinom	Simple Meslektomi axilla diseksiyon	-
6.	S.K	762	38/K	Infiltratif ductal Ca.	Simple meslektomi axilla diseks	
7.	Ş.Y	2072	40/K	Infiltratif ductal Ca.	Simple meslektomi axilla diseks	+
8.	N.E	2489	33/K	Infiltratif ductal Ca.	Simple meslektomi axilla diseks	
9.	H.T	2656	40/K	Infiltratif ductal Ca (Nüks)	Simple meslektomi axilla diseks	
10.	K.B	2762	45/K	Infiltratif ductal Ca (Nüks)	Simple meslektomi axilla diseks	-

ların 6'smda regional metastaz vardı. 4'ünde yoktu. DNCB pozitif olan vakaların 2'sinde metastaz vardı. DNCB negatif olan vakaların 4'ünde metastaz vardı, 1'inde yoktu (Tablo 2).

Tablo II

Postoperatif DNCB Test Sonuçları

		DNCB		Metastaz
1.	G.A	+		Var
2.	B.G			Yok
3.	H.E			Var
4.	S.ö	+		Yok
5.	Z.E	+		Yok
6.	S.K	+		Var
7.	S.Y		-	Var
8.	N.E	+		Yok
9.	H.T		-	Var
10.	K.B		-	Var
Toplam	10	5+	5(-)	

Tablo III

T.Lenfosit Seviyeleri

		T.Lenfosit sayısı	Metastaz
1.	Ş.K	60	Var
2.	Ş.Y	60	Var
3.	N.E	60	Yok
4.	G.A	65	Var
5.	S.A	60	Yok
6.	Z.E	70	Yok

Tablo IV

DNCB ve T.Lenfosit Karşılaştırılması

		DNCB +	T.Seviyesi
1.	G.A	+	65
2.	S.O	+	60
3.	Z.E	+	70
4.	S.K	+	60
5.	N.E	+	60
6.	S.Y	-	60

Axillar metastazı olan vakaların immünolojik savunma mekanizmasının tümör lehine bozulduğu kabul edilmekte, uzak metastaz olmasa bile tedavi bu duruma göre planlanmaktadır.

Regional lenf ganglionlarının tümör hücrelerinin süzgeci gibi yalnız mekanik bir rol oynadığı görüşü artık eskimiştir. Tümör hücreleri lenf ganglionlarından her zaman tutulmazlar, bazan da lenf ganglionunun içinden geçtikten sonra efferent lenf damarlarıyla akıp gidebilirler. Hücrelerin kendi nitelikleride ganglionlarda tutulup tutulmamalarında rol oynayabilir. Tümör hücreleri lenf ganglionlarından tutulduktan sonra bile, değişik olaylar gelişebilir. Kanser hücreleri buradaki lokal savunma karşısında ya da başka nedenlerle ölebilirler; kanser hücreleri canlı fakat metastatik kitleler oluşturmaksızın uykuda kalabilirler; ya da kanser hücreleri lenf ganglionunda gititkçe çoğalabilirler, bazan da kapsülde geçerek çevre dokuları infiltre ederler, ya da lenfatiko-venöz bağlantılardan kana karışırlar (3).

Metastazlar ortaya çıktığında immün savunma yenik düşmüş demektir.

Ameliyat ve anestezinin de immün mekanizmayı olumsuz yönde etkileyebileceği ileri sürülmüştür (3, 24).

Kanserli hastalarda en önemli fonksiyon gören hücrel immünitenin başlangıç yeri bölgesel lenf nodülleridir (16, 17, 21).

Bugünkü bilgilerimize göre bölgesel lenf nodülleri kanser immünitesinin başladığı yer olmakla beraber, klinik belirtiler ortaya çıkıncaya kadar geçen süre içinde bu fonksiyon daha ileri gruplardaki lenf nodüllerine geçmekte, ameliyat yapıldığı sırada bölgesel lenf nodüllerinin immünite yönünden hiçbir fonksiyonu kalmamış olmaktadır. Cerrahi tedavinin yönelik olduğu tümör kitlesi ve bölgesel lenf bezlerinin birlikte çıkarılması sonucu, ameliyat travmasının immunosupresyonuna karşın kalan immünite, dolaşımda ve dokular içinde kalan kanser hücrelerini kontrol edebilmekte yeterli olmaktadır (13, 16, 17).

Biz çalışmamızda operasyonlar tümör kitlesini axillar lenf ganglionlarını eksine ettikten sonra metastazın ortaya çıkmamasını hücrel immünitenin devamlılığına ve lenfositlerin aktivitesinin varlığına bağlayarak immün fonksiyonla metastaz arasındaki ilişkiyi irdeledik.

Operasyonla mastektomi ve axilla diseksiyonu yapılmış ve lenf bezleri çıkarılmış 10 hastanın 5'inde hücrel immünite DNCB ile olumlu olduğu ve lenfosit seviyesinin tesbitiyle de 6 vakanın 4'ünde normal seviyenin altında olduğu saptandı.

Biz tüm vakalarda postoperatif DNCB sonuçlarını değerlendirmemiz ve %50 olumlu reaksiyon saptamamız, uzak metastazların hücrel immünite üzeri-

ne olan supresyon etkisini saptamadan çıkardığımız sonuçtur. Uzak, metastazlı meme kanserli hastalarda DNCB yanıtı %50'nin altındadır (4). Axillar metastazı bulunan meme kanserli hastalardan olumlu yanıt %80 dir(27).

Vakalarımızda, DNCB ye yanıt vermeyenlerin 4'ünde axillar metastaz oluşu (4/5), metastazlı vakalarda axillar diseksiyonla immunosupresyona katkıda bulunduğumuzu düşündürmektedir.

Nitekim, geç hipersensitiviteden sonra birikmiş hücrelerin bir kısmının sensitize lenf hücreleri halinde tümör etrafında spesifik olarak bulunması ve spesifik olarak etkilemesi düşünülmektedir. Yani geç hipersensitivitenin lenfoid infiltrasyona yol açarak küçük tümör nodüllerini geriletebilmektedir (23). Diseksiyonla bu imkân ortadan kaldırılmaktadır. T-Lenfosit seviyelerinin düşüklüğü genellikle beklenir. Bizim sonuçlarımızda her ne kadar regional metastazlı ve metastazsız vakalarda farksız isede düşük seviye göstermektedir.

Kanserli hastaların çoğu lokalize hastalığı olanlar dahil düşük T-Lenfosit yüzdesi gösterirler (11). Kanserli hastanın lenfositleri baskı altındadır ve baskının derecesi lezyonun yaygınlığı ile korelasyon gösterir (14, 21).

Postoperatif dönemde, operasyonun, anestezinin etkisi sonucu gecikmiş hipersensitivite reaksiyonlarında azalma (11) olduğu, özellikle ameliyatın DNCB ye etkisinin az olduğu (12) bildirilmektedir.

Bizim vakalarımızda DNCB testlerinin ameliyat sonrası değerlendirilmesi ve T lenfosit seviyesine ameliyat sonrası bakılmış olması, meme kanserli vakalarda regional metastaz yapmış olanların immün fonksiyonu zayıflamış hastaların durumunu tesbitte daha yararlı bilgi verebileceğini, regional metastaz olan vakalarda genel immün fonksiyonun daha fazla baskılandığını gösterdiğini düşündürmektedir.

Ayrıca sonuçlarımız ameliyat esnasında tümörün eksploresyonu ve axillar diseksiyonu sonucu tümörden salgılanan antijenlerin postop dönemde immunosupresyonu metastazlı vakalarda dahada artırabileceğini düşündürmektedir.

DNCB cevaplan ve T lenfosit seviyeleri karşılaştırıldığında ameliyat sonrası T lenfositlerin baskılanması DNCB ve cevaptan daha fazla olduğunu göstermektedir. Aradaki ilişki meme kanserlerinde önemli görülmektedir. Başka faktörler etkili olabilir. T-Lenfositlerinin suppressor olanları etkili olabilir.

Büyük granüllü lenfositler (Natural Killer hücreleri-Avcı hücreleri) etkili olabilir. Bu hücrelerin bilinen fonksiyonlarından, tümörlerin metastatik yayılma lanna karşı direnç göstermeleri, primer tümörlerin gelişmelerini inhibe etmeleri, ameliyat sonrasında seviyelerinin bilinmesi açısından önemlidir (1, 2, 6)

insanda avcı aktivitesini baskılayan hücrelerin tedavi edilmemiş primer kanserli hastaların kanında ve normal periferik kanda mevcut olduğu gösterilmiştir (25).

Antikorla kaplı eritrositlerle rozet yapan lenfosit popülasyonundan baskılayıcı aktivite en fazladır. Suppresyon yapan bu hücreler T-hücreleri olarak tanımlanmaktadır (25). Avcı hücre aktivitesini baskılayan bu hücrelerin interferonlar tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir (20).

Mestastazik yayılmalara karşı direnç gösteren avcı hücrelerini baskılayan T-Suppressör hücrelerin geç hipersensitivite reaksiyonları hakkında bilgi veren DNCB deri testleri arasındaki ilişki geniş serilerle belirlenmelidir. Meme kanserlerinde çok daha az baskılanan immün durum, regional metastazların varlığında yapılan radikal ameliyatların risk tayini avcı hücrelerin, DNCB deri reaksiyonunun ve Total Lenfosit tayininin birlikte değerlendirilmesi sonucu saptanabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Abruzzo, L.U, Rowcey, D.A.: Homeostasis of the Antibody Response: Immunoregulation by NK cells. *Science* 222:581-5, 1983.
2. Aberti, S, et al: Large pranular Lymphocytes from Murem Blood an intestinal epithelium: Comparison of surface antigens, natural killer activity and morphology-clin. *Immunol. Immunopathol.* 36: 227-38, 1985.
3. Alıcan, F; Meme kanserinde immünolojik savunma. *Meme kanseri* 1981.
4. Bolton, P.M.: DNCB sensitivity in cancer patients from clinical oncology. 60: 69, 1975.
5. Brain, P., Gordon, J., Willet S, WA: Rosette formation by peripheral lymphocytes. *Clin Exp. Immunol* 6-681-688, 1970.
6. Carpen O, et al: Ultrastructure of human natural killer cells: Nature of the cytolytic contacts in relation to cellular secretion. *J. Immunol.* 128(6): 2691, 1982.
7. Catalona, W.S., Taycor, P.T. Rabson, A.S.: A method for Dinitrochlorobenzene contact sensitization: Clinico-pathological study. *N.Engl. J. Med.* 286: 399, 1972.
8. Fisher, B., Redmond, C: The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understading of tumor biology, *cancer* 46: 1009-1025, 1980.
9. Fudenberg, H.H., Wybran, J., Robius, D.: T. Rosette-forming cells, cellular immunity and cancer. *The N. Engl. J. of medicine* 27: 475, 19975.
10. Hersh, EjM., Gutterman, J.U., Mauligit, G., Thomas, CC.: Immunotherapy of cancer in man, 1973.
11. Herberman, R.B.: Immunologic approaches to the diagnosis of cancer. *Cancer* 37: 549, 1976.
12. Hoges, L.E; Whitehead, R,H; The Assesment of immun states. *Immunology for surgeons.* 90-95, 1976.
- İS. Küçüküsu, M.C., Ruaca N: Ş.A: KHnik onkoleji türk kanser araştırma ve savaş kurumu yayınlan, 1978.
14. Lee, Y.T.N.: Perifheral lymphocyte count and suppopulations of T. and B Lymphocytes in bening and malignant diseases. *Surg. Gynecol. Obstet.* 114: 435, 1977.
15. Lewison, E: Changing concepts in the breast cancer, *cancer* 46: 859-864, 1980.
16. Meyers, G.H. Jr., Futnell, J.W.: Reponal lymphatics and cancer immunity. *Ann. Jurg.* 177: 1-7, 1974.
17. Morton, D.L.: Horizons in Tumour immunology surgery. 74: 69, 1973.
18. Nevin, J.E., Baggercy, JT, Laird, TK: Radiotherapy as an adjuvant in the treatment of carcinoma of the breast. *Cancer* 49:1194-1200, 1982.
19. Patanaphan, V, Sacazar, DM: Prognosticators in reccuent breast cancer, *Cancer* 54: 228-234, 1984.
20. Perussia, B, Trinchieri, G.: Inaktivtion of Natural Killer Cell Cytotoxic Activity After Interaction with Target Cells. *J. Immunol.* 126(2): 754-8, 1981.
21. Sabijtok, D.C. Sr.: Kpe .noyogicay of lorenh bungicay practice Textbook of surgery. W.B. Saunders Company Philadelphia, 1977.
22. Shafir, M., Bekesi, J.G., Papatestaj, A., Slater, G., Aufes, A.H. Jr.: Preoperative and postoperative immunological evaluation of patients with colorectal cancer. *Cancer* 46: 700-705, 1980.
23. Stjernsward, J., Levin, A.: Delayed hipersensitivity-induced repression of human neoplasms *Cancer.* 28: 628-639, 1971.
24. Tarpley, J.L, Twomey, P.L, Catalona, W.S; Chretien, P.B.: Suppression of cellular immunity by Anesthesia and Operation. *Journal of surgical Research.* 22, 195-201, 1977.
25. Tarkkanen, J, Saksela, E.: Suppressor cells of natural Killer Activity in normal and Tumor-bearing individuals. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 28:29-38, 1983.
26. Urban, J.A.: Surpical management of Palpable breast cancer. *Cancer* 46: 983-987, 1980.
27. Wanebo, H.J., Rosen, P.P., Urban, J.A., Oettgen, H.F.: Immunobcology of operable Breast Cancer. *Ann of Surg.* 184: 258, 1976.