

## Bronş karsinomu ve immünite

Dr.Arzu MİRİCİ\*, Dr.Ümit ÖZBEK\*, Dr.Hasan KAYNAR\*, Dr.Orhan ÇILDAĞ\*

*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğinde bronş karsinomu tanısı konan 30 olguda hücrel ve humoral immüniteyi değerlendirmek amacıyla serum immünglobulin düzeyleri ölçüldü ve tüberkülin cilt testi yapıldı. Sonuçta serum immünglobulin düzeyleri yüksek olmakla birlikte hücre tipi ve evreye göre farklılık göstermezken özellikle ileri evredeki tümörlerde PPD negatifliği daha yüksek oranda saptandı. Bu sonuç akciğer kanserinde evre ile hücrel immünitenin ilişkili olduğunu gösterdi. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 2(2):166-168,1995]*

**Anahtar Kelimeler :** Bronş karsinomu, immünite

### **Bronchial carcinoma and immunity**

*The levels of serum immunoglobulins were measured in 30 subjects diagnosed bronchial carcinoma at Atatürk University chest disease's department in order to determine humoral and cellular immunity. Tuberculin skin tests were made. As a result, regardless of the stage and type, the levels of serum immunoglobulins were high. Especially negative results of tuberculin skin tests were significantly high in extensive stage carcinomas. This result indicated that there was a correlation between the stage and cellular immunity. [Journal of Turgut Özal Medical Center 2(2):166-168,1995]*

**Key Words :** Bronchial carcinoma, immunity

Gerek gün geçtikçe etkinleşen tanı yöntemleri gerekse kanserojen etkilerin yoğunlaşması nedeniyle akciğer kanseri daha sık olarak tanı koyulan bir hastalık olmuştur. Antikor üretimi ve hücrel immün fonksiyonlar vücudun neoplazik hücreye yanıtında en önemli rolü oynar. AIDS ve çeşitli immunosupressif durumlarda malign hastalıklara eğilim görülmesi bu özellikten kaynaklanır. Akciğer kanseri ile birlikte çeşitli immün bozukluklar bildirilmişse de, bunların kanserin sonucu mu yoksa sebebi mi olduğu anlaşılamamıştır. Ancak konağın immün yetersizliği ile prognoz arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır<sup>1-3</sup>.

Bizde bu çalışmada kliniğimizde bronş karsinomu tanısı alan 30 hastanın hücrel ve humoral immüniteleri ile hastalığın evresi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

### **MATERYEL ve METOD**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğinde Kasım 1993

ile Nisan 1994 tarihleri arasında bronş karsinomu tanısı konan 30 olgu prospektif olarak incelendi. Olguların tamamında balgam sitolojisi, bronkoskopi, bilgisayarlı tomografi yapıldı. Bazı olgularda evrelemeyi sağlayabilmek amacıyla lenf bezi biopsisi, magnetik rezonans, plevra sıvı ve biopsi tetkiki yapıldı. Bunlara göre tüm olguların hücre tipi ve evreleri belirlendi.

Olguların tümüne PPD deri testi uygulandı ve standart şekilde değerlendirildi. Ayrıca tüm olgularda serum total protein, albumin, IgM, IgG, IgA, IgE, C3, C4, düzeyleri ölçüldü. Protein elektroforezi yapıldı. Lökosit sayısı ve hücre diferansiyasyonu belirlendi.

### **BULGULAR**

İncelemeye alınan 30 olgunun 2'si kadın 28'i erkek yaş ortalaması (14-72) 57.6 idi. Sitolojik tetkik sonucu 18 olguda (% 60) yassı hücreli Ca, 5 olguda (% 17) adeno Ca 5 olguda (% 17) küçük hücreli akciğer Ca, bir olguda (% 3) epitelial kökenli

\* : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı - Erzurum

malign tümör metastazı , bir olguda (% 3) tükrük bezinden köken alan mikst tümör metastazı saptandı (Tablo I).

Tablo I. Malignite saptanan olgularda hücre tipi dağılımı

Hücre tipi	Olgu sayısı	Yüzdesi
Epidermoid Ca	18	60
Adeno Ca	5	17
Küçük hücreli Ca	5	17
Metastatik Ca	2	6

Olgularımızın 4'ü evre I, 6'sı evre II, 14'ü evre IIIa, 3'ü evre IIIb, 1'i evre IV olarak değerlendirildi. İkiisi uzak organların metastatik tümörleriydi (Tablo II).

Tablo II. Olguların evrelerine göre dağılımı

Evre	Olgu sayısı	Yüzdesi
Evre I	4	13
Evre II	6	20
Evre IIIa	14	47
Evre IIIb	3	10
Evre IV	1	3
Metastatik	2	7

Total protein, albumin düzeyleri ve protein elektroforezi açısından olgularımız arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Serum Ig düzeyleri açısından değerlendirildiğinde tüm olguların ortalaması normal değerler üzerinde olmakla birlikte, hücre tipi ya da evre ile ilişkisi saptanamadı.

Olgularımızın tümünde lökosit sayısı normal sınırlarda idi. Lökosit formülü açısından hücre tipine ya da evresine göre bir özellik saptanmadı.

PPD cilt testi sonuçlarına bakıldığında olgularımızın % 63 (19 olgu)'ünde PPD negatifliği saptandı. % 37'sinde değişik boyutlarda pozitiflik saptandı. PPD negatifliği gösteren primer bronş Ca'lı 17 olgunun 13'ü (% 85) evre IIIa yada daha ileri evredeki tümörlere sahipti. Daha küçük evrede olduğu halde PPD negatifliği gösteren 4 olgunun 3'ü epidermoid Ca idi. Metastatik akciğer Ca'lı iki olguda da PPD negatif bulundu. Başka bir bakış açısıyla evre IIIa ve daha ileri evredeki tümörlerin (18 olgu) % 72'sinde (13 olgu) PPD negatif olarak saptandı (Tablo III).

Tablo III. Evrelere göre PPD sonuçları

Evre	PPD (negatif)	PPD (Pozitif)
Evre I	2 (%50)	2 (%50)
Evre II	4 (%67)	2 (%33)
Evre IIIa	9 (%64)	5 (%36)
Evre IIIb	3 (%100)	Yok
Evre IV	1 (%100)	Yok
Metastatik	2 (%100)	Yok

## TARTIŞMA

Konağın neoplazik hücreye yanıtında gerek humoral, gerekse hücrel immünite ile ilgili fonksiyonlar önemli rol oynar. AIDS'de gelişen kaposi sarkomu ve diğer tümör gelişimine predispozan durumların incelenmesinde bu konu ayrıntıları ile ortaya konmuştur<sup>4</sup>.

Kemik iliğinden köken alıp, timusta olgunlaşan T lenfositlerinin dağılımı ve fonksiyonlar, hücrel immünite ile yakından ilgilidir. Hücrel immüniteyi değerlendirmek için, lenfosit sayısı, gecikmiş aşırı duyarlılık testleri ve invitro lenfosit mediyatör düzeyleri kullanılabilir. Lenfositlerin sayıca yeterli olması, fonksiyonlarında yeterli olduğunu göstermez. Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları, hücrel immünitenin bir ölçütü sayılabilir. Bu reaksiyon için sıklıkla kullanılan antijenler, candida, trikofiton, kabakulak, streptokinaz-streptodornaz gibi antijenlerdir<sup>5</sup>. Ayrıca endemik bölgelerde histoplazma ve coccidioides antijenleri aynı amaç için kullanılabilir. Bu antijenler tıpkı Tüberkülin gibi (PPD) gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya koyan, doğal olarak kazanılmış enfeksiyonların ürünleridir. Bu tip antijenlerin en yaygın olarak kullanılanı 2,4 dinitrochlorobenzen'dir<sup>6</sup>. Bu antijen ile ortaya çıkacak gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonunun değerlendirilmesi için konağın 2 hafta önceden sensitize edilmesi gereklidir<sup>7</sup>.

Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları yoluyla kutanöz anerjinin ortaya konulması özellikle immün yetmezlik hallerinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. İleri yaş, kaşeksi, malnutrisyon, kızamık ve çeşitli viral-bakteriyel enfeksiyonlar kutanöz anerjinin sebebi olabilirler. Ayrıca ateş, lokositoz ve influenza semptomlarının pek çoğu kutanöz anerjiye neden olur<sup>8,9</sup>. Zira bu bulgular dolaşımdaki sitokinlerin sonucu olarak gelişir ve sitokinlerde gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarını engellerler. Aşırı güneşe ve tedavi amacı ile ultraviyole ışığa maruz kalma, psoriasis, kronik böbrek yetmezliği, alkolizm, çinko yetersizliği, pernisiöz anemi, üremi kutanöz anerji nedenleri arasında sayılabilir<sup>10</sup>.

Hodgkin ve non-hodgkin lenfomalarda anerji görülebilir. Lösemi ve solid tümörlerin kutanöz anerjiye yol açmadığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, akciğer kanserinde immüniteyi inceleyen bir çok çalışma bu görüşü paylaşmaz.

Brugarolas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 219 akciğer kanserli hastada gecikmiş aşırı duyarlılık araştırılmış, anerji ile hastalığın evresi ve tedaviye yanıt arasında ilişki olduğu

vurgulanmışlardır. Hücrel immünitenin hastalığın evresi yanında, tümörün kaynaklandığı organa ve tümörün diferansiyasyon derecesine de bağlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ağır sigara içicilerde ve epidermoid karsinomlarda T helper/supresör oranının azaldığına dair çalışmalar yapılmıştır. Aynı şekilde ilerlemiş kanserli olgularda natural killer hücre aktivitesinin ve antikora bağlı hücrel sitotoksitenin azaldığı gösterilmiştir<sup>2,3</sup>.

T lenfositlerinin sayısal ve kısmen fonksiyon düzeyini gösteren bir başka test olan eritrosit-rozet formasyonunun da akciğer kanserli hastalarda bozulduğu gösterilmiştir<sup>11</sup>.

B lenfosit fonksiyonlarının, ilerlemiş akciğer kanseri olan şahıslarda özellikle evre III'den sonra bozulduğu bildirilmiştir<sup>12,13</sup>. Bizim çalışmamızda IgG değerleri normalden yüksek bulunmuş ve ne evre ile ne de hücre tipi ile bir ilişki saptanamamıştır.

Öte yandan hücrel immüniteyi değerlendirmek amacıyla yaptığımız PPD testi sonuçları evre IIIa ve daha ileri evredeki akciğer kanseri olgularının % 65'inde negatif bulundu. Ülkemizdeki genel tuberkülin pozitifliği oranı (% 96.5) hatırlandığında bu değer yüksek olduğu ortadadır<sup>14</sup>.

PPD negatifliği saptanan 17 olgunun 13'ü evre IIIa ve daha ileri evrededir. Diğer 4 olgunun 3'ü değişik evrelerdeki epidermoid karsinom idi .Bu veriler Ginns ve arkadaşlarının T helper/ supressör oranındaki azalma bulgularıyla uyumludur<sup>15</sup>.

Akciğer kanserli hastalarda hücrel immünitenin bozulduğu ve bu bozulmanın hastalığın evresiyle, tedaviye yanıtıyla , hastalığın prognozuyla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu nedenle hücrel immüniteyi yansıtabilecek gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları ile hastalığın evresi arasında ilişki kurulabilir. Tedaviye yanıt hakkında önceden fikir sahibi olunabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Larney DN, Deleig L. Lung cancer biology. *Semin Oncol* 1938;15:199.
2. Bann PA. Lung cancer understanding of biology. Diagnosis, staging and treatment. Bristol Myers Company Ewansuille. USA 1988:3.

3. Pillai MR, Balarom P, Padmonobhin TK, et al. Immunocompetence in lung cancer. *Cancer* 1989; 64:1853-4.
4. Waldmann TA, Strober W, Blaese RM. Immunodeficiency disease and malignancy. Various immunologic deficiencies of man and the role of immune process in the control of malign disease *Ann Intern Med* 1972;77:605.
5. Stiehm ER, Ammann AJ, Barnett EV, et al. Diseases of cellular immunity. *Ann Intern Med* 1972;77:101.
6. Roth JA, Eliber FR, Nizze JA, Morton DL. Lack of correlation between skin reactivity to dinitrochlorobenzene and croton oil in patient with cancer. *N Eng J Med* 1975;293:388-9.
7. Maisel RH, Ogura JH. Dinitrochlorobenzene skin sensitization and peripheral lymphocyte count: predictors of survival in head and neck cancer. *Ann Otol* 1976; 85:517-22.
8. Heiss LI, Palmer DL. Anergy in patient with leukocytosis. *Am J Med* 1974;56:323-32.
9. Palmer DL, Reed WP. Delayed hypersensitivity skin tenting. I. Response rates in a hospitalized population. *J Infect Dis* 1974;130:138-43.
10. Strauss BJ, Bridges BA, Greaves M, Hall-Smith P, Price M, Vella-Briffa D. Inhibition of delayed hypersensitivity reaction in skin (DNCB test) by 8-metoxypsoralen photochemotherapy. *Lancet* 1980;2:556-9.
11. Kalpaklıoğlu AF, Bilgen G, Başer Y. Akciğer kanserlerinde hücrel immünite bozukluğunun E-rozet formasyonu yöntemiyle değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 1993;412:181-9.
12. Brugerolas A, Takita H. Immunologic status in lung cancer. *Chest* 1993;427:23.
13. Bolton PM, Mander AM, Davidson JM, et al. Cellular immunity in cancer: Comparison of delayed hypersensitivity skin tests in there common causes. *Br Med J* 1975;3:18.
15. Bilgiç H. *Tüberküloz Epidemiyolojisi*. Editör. Kocabaş A. *Tüberkülozun kliniği ve kontrolü*. Adana 1991:430.
15. Ginn LC, Goldenheim PD, Miller LG, et al. T lymphocyte subsets in smoking and lung cancer: Analysis by monoclonal antibodies and flow cytometry. *Am Rev Resp Dis* 1982;126:265-8.

**Yazışma adresi : Yrd.Doç.Dr.Arzu MİRİCİ**  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı  
ERZURUM