*Tümör İmmünolojisi**

Dr. Ekrem Gülmezoğlu**

Giriş

Kanserden bağışıklık veya aşı hazırlama yolu ile korunma düşüncesi immünoloji bilim dalının ilk yıllarından beri düşünülmekte olan bir konudur. Bu asrın başlarında P. Ehrlich deney hayvanlarına tümör hücresi şırınga ederek çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmaların çoğu başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Daha sonraki yıllarda tümör immünolojisinden ziyade tümör meydana getiren etkenler üzerinde çalışılmış ve kimyasal, fiziksel kanserojen maddelerden başka memeli hayvanlarda tümör yapan çeşitli onkojenik viruslar bulunmuştur. İnsan tümör vakalarında bütün gayretlere rağmen kesin olarak tümör yaptığı saptanan bir virus izole edilememiştir.

Son yıllarda temel immünoloji konularında yapılan başarılı çalışmalar tümör immünolojisine ilgiyi artırmıştır. Tümör immünolojisine ilgiyi artıran immünolojinin temel konularındaki bazı bulguları şöyle özetliyebiliriz:

1. Immün cevabda B ve T lenfosit sistemlerinin varlığı, hücresel immün cevabın kapsamına giren allograft atılım reaksiyonun, virus enfeksiyonlarında direncin, solid tümör dokusuna karşı direncin bir T lenfosit fonksiyonu olduğu anlaşılması.

2. Tümör hücrelerinde tesbit edilen tümöre özgül antijenlerin transplantasyon antijeni özelliğinde olduğu ve allograft atılım reaksiyonuna yol açtığının bulunması.

3. Normal hücrede bulunan doku uygunluk antijenlerile, tümöre özgül antijenlerin ayrımında büyük kolaylık sağlayan eşsoylu (syngeneic) hayvanların yetişitirilmesi.

---

* Patoloji Derneğinin konferanslarından 27.11.1974 günü Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde tebliğ edilmiştir.

** Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Enstitüsü, Mikrobiyoloji ve İmmünoloji Profesörü.

4. Ayrıca şimdiye kadar kanser tedavisinde uygulanan cerrahi, kemoterapi ve X ışınlaması gibi uygulamaların sürekli ve kesin bir sonuç vermemesi, immünolojik tedavi yollarının daha doğal bir yöntem olduğu kanısı daha sürekli sonuçlar alınacağı ümidini vermiştir.[1]

Tümör Hücresi Antijenleri

Tümör immünolojisi diye bir konunun olabilmesi için tümör hücresinin kendisine özgü antijenleri olması gereklidir. Tablo 1 de tümör oluşumuna yol açan etkenler gösterilmiştir, tabloda görüldüğü gibi kimyasal ve fiziksel kanserojen maddeler ile meydana getirilen tümör hücrelerinde birbiri ile çapraz reaksiyon vermeyen antijenler oluşur. Bu maddeler ile aynı türden 10 ayrı hayvanda tümör meydana getirilse, her tümörde bireysel olarak farklı tümör antijeni oluşur, hatta aynı hayvanın çeşitli yerlerine aynı kanserojen maddenin uygulanmasile meydana getirilen iki ayrı tümörün antijenitesi de farklı olabilir. Bu tür antijenlere *idiotipik antijenler* denir. Kimyasal ve fiziksel kanserojen maddeler hücre DNA'sı üzerinde farklı yerlerde mutasyonlara sebep olarak, çeşitli tümör antijenleri oluşumuna yol açarlar. Onkojenik virusların meydana getirdiği tümör hücrelerinde tümöre özgül antijenler arasında grup içi çapraz reaksiyonlara rastlanır. Bir virus tarafından meydana getirilen tümör antijeni hayvan türü ile ilgili olmadan aynı özgüllüktedir. Örneğin, aynı bir virus ile fare, sıçan ve hamsterde tümör meydana getirilse, bu üç ayrı türde meydana gelen tümör hücresinde aynı tümör antijeni vardır. Onkojenik viruslardan RNA ve DNA virusları arasında meydana gelen enfeksiyon şekli bakımından bazı farklar vardır.

RNA virusları ile meydana gelen tümör hücrelerinde invitro veya in vivo RNA virus antijenlerine rastlanır ve aynı zamanda tümör hücresinden enfektif virus salgılanır. Virus virion ve protein antijenlerile aynı olan antijenlerden başka virus antijenlerile çapraz reaksiyon vermeyen tümöre özgül transplantasyon antijenleri de (T. Ö. T. A) oluşur. DNA onkojenik viruslar ile meydana gelen tümör hücrelerinde ise genellikle enfektif virus salgılanması olmamaktadır. Tümör hücresinde virus tesbit edilemez, bu virusun genetik maddesinin hücrede olmadığı anlamına gelmemelidir. Virus DNA sı ile hücre DNA sı birleşmiş olabilir. Çünkü bu hücrelerde meydana gelen T. Ö. T. Antijenleri virus kontrolündedir, aynı virus ile aynı antijen meydana getirilir. Virus kontrolünde olan bu antijenler mRNA ve onun şifrelediği proteinler ile ilgilidir. SV40 ve polyoma virusları ile T. Ö. T. A. ninden başka yüzeyel S ve hücre çekirdeğinde tümör (T) antijenleri de tespit edilmiştir.[2]

TABLO I

Çeşitli Tümöre Özgül Antijenler Arasında Çapraz Reaksiyonlar

Kimyasal karsinojenler
- 3-Methylcholanthrene
- 1,2,5,6-Dibenzanthracene
- 9,10.Dimethylbenzanthracene
- 3,4,9,10-Dibenzpyrene
- 3-4-Benzpyrene
- P-Dimethylaminoazobenzene

→ Çapraz reaksiyon yok

Fiziksel Etkenler
- Filmler : Milipor filtreler, Selofan film.
- Işınlama : Ultraviole Sr^{90}

Viruslar
- DNA
  - polyoma
  - SV40
  - Adenovirus 12.18
  - Shope papilloma
- RNA
  - Meme tümörü etkeni
  - Lösemi (gruplar arasında çapraz reaksiyon var)
    - Friend
    - Rauscher
    - Moloney
    - Gross
    - Graffi
    - Rich

    → gruplar arası çapraz reaksiyon var.
  - Rous (Schmidt - Ruppin)

→ Gruplar içinde çapraz reaksiyon var

İnsanda Tümör ve Virus

Memeli hayvanlarda virusların tümör oluşumuna yol açtığı kesin olarak saptanmasına rağmen, insan tümörlerinde virus etiolojisini destekleyen bulgular henüz kesinlik kazanamıştır. İnsan tümörlerinde virus etiolojisini destekleyen bulguları şöyle sıralayabiliriz:

1. İnsanda sigil ve molluscum contagiosum adını verdiğimiz iyi huylu tümör oluşumlarının viral etiolojide olduğunu biliyoruz.

2. İlk defa Orta Afrika'da çocuklarda raslanan Burkitt lenfoması ve Güneydoğu Asya'da sık rastlanan servikal karsinoma gerek salgın

şeklinde bir bölgede sık görülmesi ve her vakada aynı antijeniteyi göstermesi virus etilolojiyi düşündürmüştür.

3. Memeli hayvanlardaki lösemi ve sarkom oluşumları ile insan lösemi ve sarkom vakalarında klınik, patolojik benzerlikler vardır.

4. İnsanda hastalık etkeni olduğu bilinen bazı adenoviruslar ile deney hayvanlarında tümörler meydana getirilmiştir.

5. Memeli hayvanlar arasında çok yaygın olarak viruslar ile meydana getirilen tümörlerin, insanda bir memeli hayvan olduğuna göre virusların insanda da tümör yapabileceği mantığa uygun bir sonuç olur.

İnsanda virus etiolojisi araştırmalarında ilk başarının RNA virusların tesbiti olacağı düşünülmüş idi. Hayvanlarda RNA virusları çeşitli lösemiler meydana getiriyor ve virus salgılanması ve antijenleri hücrede tesbit edilmekte idi. İnsan lösemi vakalarında virus izole edilemedi, fakat gene bir RNA virusu olan fare meme virusları ile insan meme kanserleri arasında bazı ilişkiler tesbit edildi. İnsan meme kanser hücrelerinde virusa benzer yüksek molekül ağırlığında (70S) RNA ihtiva eden parçacık lar görülmüştür. Meme kanserli hasta serumlarında ve sütünde bu tür ler tesbit edilmiştir. Bu partiküllere karşı tavşanda hazırlanmış antiserumlar ile fare meme tümör virusları presipitasyon vermektedir. Gene meme tümörü vakalarında, fare tümör virusuna karşı antikorlar da tesbit edilmiştir. Birçok insan sütünün fare meme tümör virusunu tahrip ettiği bildirilmiştir, Protein yapısındaki bu parçacıklar ile meme kanseri vakalarında makrofaj göçü önlenim deneyi yapıldığında, müsbet sonuç elde edilmiştir. Burkitt lenfoma vakalarında bir RNA virusu olan Epstein Barr virusu izolasyonu yüksek oranda yapılmıştır. Ve hasta serumlarında EB virusuna karşı yüksek titrede antikor bulunmuştur. Ayrıca EB virusu primatlara verildiğinde lenfositlerde transformasyon meydana getirmiştir. Daha sonraki çalışmalarda EB virusunun çok yaygın olduğu infeksiyöz mononükleoz, servikal karsinom hastalarında ve bazı normal kişilerden de izole edilmiştir. Genc Burkitt lenfoma vakalarından Herpes simpleks ve Reo viruslarının izolasyonu EB virüsünün etiolojik etken olup olmadığı şüphesini vermiş ve EB virusunun lenfoma oluşumundan önce hücrede latent olarak bulunan bir virus olması ihtimalinden bahsedilmiştir.[3]

İnsan tümörlerinin virus etiolojisile ilişkisi yönünden, son yıllarda hayvan tümör hücrelerinde virus izole edilememesine rağmen bazı enzimlerin tesbiti, bu yönde araştırmalara yol açmıştır. Meme kanserli insan sütünde RNA kontrolünde DNA polimerazı tesbit edilmiştir ve bazı tümör hücrelerinde de reverse transcriptase bulunmuştur. Bu bulgular virus ile ilgili bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Burkitt, osteojenik karsinoma ve neuroblastoma vakalarında çeşitli hastalarda ortak antijenite tesbit

edilmesi de virus etiolojisi yönünde bir bulgu olarak kabul edilmiştir. Melanoma osteosarkom ve liposarkom tümör hücrelerinde elektron mikroskop ve immunofloresans tekniği ve hasta serumları ile muamele edildiğinde özgül boyanmalar tesbit edilmiştir. Serviks kanserlerinde Herpes simpleks tip 2 virusuna karşı yüksek sıklıkta antikor tesbiti Herpes simpleks tip 2 virusunu etiolojik etken olarak düşündürmüştür.

İnsan tümör vakalarında *karsinoembryonik antijen* adı verdiğimiz bir tür antijenlerde tebit edilmiştir. Hepatoma vakalarında alfa-fetoprotein, kolon karsinomunda karsinoembryonik antijen (KEA), bu türden bulgulardır. Bu antijenlere benzer bulgular Hodgkin hastalığında ve diğer bazı tümör vakalarında da bulunmuştur. Kolon kanserinde tesbit edilen KEA'nın embryoda raslanması, tümör oluşumunda tersine bir farklılaşma olayını düşündürmüştür. Bugün bu tür antijenlerin tesbiti, kanserin erken teşhisinde bir proflâksi uygulaması olarak düşünülmektedir.

Tümör vaklarında meydana çıkan antijenler arasında tümör hücresinin bölünmesi esnasında ve bölünmenin belirli safhasında meydana çıkan antijenlere *bölünme antijenleri* denir, bu tür antijenlere bir örnek olarak fare mastocytoma hcrelererinde Gl fazında rastlanan H kan grubu antijenide bahsedilebilir.[4]

Tümör antijenleri bahsinde yeni antijenlerin meydana gelmesi gibi kaybıda olmaktadır. Tiroid kanserlerinde anormal tiroid doku antijenlerinin kaybolması gibi.[5]

İmmun Cevab Mekanizmasının Tümör Oluşumuna Etkisi

Tümör etiolojisi ve antijenleri ile ilgili bu bölümde tümör hücrelerinde çeşitli antijenlerin oluştuğu görülmektedir. Doku transplantasyon çalışmalarında da konağın kendine yabancı antijenleri tanımda ve allograft atılım reaksiyonu meydana çıkarmasında yüksek derecede immünolojik bir hassasiyete sahip olduğu bilinmektedir. Bu şartlarda konakçı organizma kendine yabancı olan tümör hücresi için, niçin allograft atılım reaksiyonu meydana getirmemektedir. Tümör hücresi kontrolsüz bir çoğalma sonucu bireyin ölümüne sebep olmaktadır. Konakçı organizma bu habis uyuma nasıl müsaade etmektedir. L. Thomas adlı araştırıcı konağın yabancıya karşı kontrol ve ayıklama görevinin immün cevab mekanizması ile ilgili olduğunu ileri sürmüştür. Habis adaptasyon dediğimiz tümör gelişiminde, immün cevab yeteneğinin bazı bozuklukları rol oynamaktadır. Tümör gelişiminde immün kontrol görevinin bozulmasile ilgili şu deliller belirtilmiştir:

1. Konjenital primer immün yetmezlik hastalıkları dediğimiz, örneğin, Bruton agamaglobulincmisi, Wiskott-Aldrich sendromu ve ataksi

telenjektesia vakalarında normal topluma göre daha sıklıkta tümör oluşu görülmektedir (Tablo II). Bu immün yetmezlik hallerinde daha ziyade lenforetiküler sistem, mide ve barsak epitel kanserleri sık görülmekte olup neuroblastoma ve Wilms tümörü gibi çocukluk yaşlarında sık görülen tümörlerde fazla bir artış yoktur. Bu tercihin nedeni bilinmemektedir.

TABLO II

Immün Yetmezliği Olan Hastalarda Tümör Oluşu Sıklığı

Hastalık	Tümör vakaları	Tümör Yüzde Oranı
Bruton - tipi agama globulinemi	6 birisi lösemi	5–10
Ataksia-telanjiktezia	42 çoğu lenfo retiküler	10–15
Wiskott-Aldrich Sendromu	16 çoğu lenfo retiküler	10
Genel çeşitli immün Yetmezlikler	30 çeşitli kanser şekilleri	5–10
Ağır her iki sistemde (B ve T) immün yetmezlik	3 –	1–10

2. Genel olarak kanser sıklığının yeni doğanda ve yaşlılıkta sık oluşu ve bu yaş grublarında immün cevab yeteneğinin azalması arasında paralelizm göze çarpmaktadır.

3. Gerek deney hayvanlarında, gerekse insanda böbrek transplantasyonlarından sonra, uzun süre immün cevab mekanizmasını baskılayan ilâçlar ve yöntem uygulamalarında, kanser oluşumun arttığı bilinmektedir. Bunlardan sitotoksik ilâçların ve X ışınlamalarını[8] aynı zamanda kanserojen olduklarını biliyoruz. Fakat Antilenfositik serum ve neonatal timus çıkartılmasının kanser oluşumuna etkisi, immün cevab mekanizmasına etki yolu ile olduğu sanılmaktadır.

4. Deney hayvanlarında, neonatal timus çıkartılması ve anti lenfositik serum (ALS) uygulaması tümör oluşumunu artırdığı gibi, kanser hücresi nakillerinde allograft engelini kırmada etkili olarak implantasyonu kolaylaştırmaktadır.

Timus çıkartılması farelerde daima tümör oluşumunu artırmamaktadır. Genellikle DNA virusları ile tümör oluşumu artmasına rağmen, kimyasal kanserojen ve RNA tümör virusları ile tümör oluşumunda kontroller arasında fark olmamakta, hatta tümörün çıkışına kadar geçen latent sürede uzama olmaktadır.

Tümör oluşumu ile immün cevab arasında dinamik bir denge olduğu sanılmakta ve tümör vakalarında immün cevabın tüm olarak baskılanmamış olduğunu gösterir bulgular çoktur. Örneğin, Burkitt lenfomalı hasta serumlarında invitro tümör dokusuna karşı sitotoksik etki vardır ve

Burkitt lenfoma hasta serumları diğer bir deyim ile iyileşme devresi serum ları başka bir hastaya verildiğinde hastalıkta gerileme görülmektedir. Mesane kanseri hastalarından alınan lenfositlerin in vitro olarak özgül tümör hücresine sitotoksik etki gösterdiği, bilinmektedir.[6]

Bu türden immün cevabın meydana geldiği bir çok tümör vakalarında gösterilmiştir. Hellström ve arkadaşları duyarlı lenfositin özgül tümör hücresine olan sitotoksik etkisine dayanarak tümör teşhisinde lenfosit sistotoksisite testini geliştirmişlerdir.[7] Tabii böyle bir testte, hasta lenfositlerinin uygulanabileceği devamlı ve çeşitli tümör hücre kültürleri bulunması gereklidir. Bu tümör hücrelerin 3-4 pasajdan sonra devam ettirmek zorluğu vardır, daha uzun pasajlarda tümör hücresinin özgüllüğünün değişmemeside gerekir. Lenfosit sitotoksik testleri tümör hücreleri Cr 51 ile işaretlenerek de uygulanmaktadır. Duyarlı hasta lenfositlerin tümör hücrelerinin doku kültürlerinde üremesini önliyerek, etkisinigöstermesinden yararlanarak diğer bir test (koloni önlenim testi) uygulanmaya konmuştur.[7] Hellström koloni önlenim testine hastanın serumunu ilâve ederek, duyarlı lenfositlerin koloni önlenim etkisinin de kaldırılabildiğini göstermiştir. Hasta serumunda bulunan bu faktöre önleyici (blocking) faktör adı verilmiştir. Bu faktörün tümör hücresi antijenlerine karşı teşekkül eden bir antikor olduğu iddia edilmiştir. Bu şekilde tümörlü birey serumu deney hayvanlarında tümör hücresi ile beraber verilirse, tümörün implantasyon ve üreme hızını artırmaktadır, bu neden ile bu antikorlara artırgan (enhancing) antikorlar adı da verilmiştir.[7, 8]

Habis Adaptasyonunun Oluş Mekanizması

Bu deneyler ve buna benzer bulgular tümörlü bireylerde immün cevabın olduğunu göstermektedir, immün cevab rağmen habis adaptasyon nasıl meydana gelmektedir? Tartışmalı olan bu konudaki düşünceleri özetliyelim:

Bir canlı organizmada normal olarak her 106 hücre çoğalmasında bir hücrede somatik mutasyon olma ihtimali biologlarca iddia edilmekdedir. Bu iddiaya göre canlılarda tümör sıklığının çok yüksek olması gerekirdi. İmmün cevab mekanizmasının normal olduğu hallerde organizma bu mutasyona uğrıyan hücreleri devamlı olarak temizlemektedir. İmmün cevabın bir enfeksiyon sonucu baskılanması tümör olma şansını artırır. Özellikle bazı virus enfeksiyonlarının immün sistemde baskılama yaptığı bilinmektedir. Örneğin kızamık virusu hücresel cevabı baskılar, reo 3 virusu farelerde runt hastalığı meydana getirmektedir. Runt hastalığı, immün sistemin harabiyetile ilgili bir durumdur. Burkitt lenfomasının yaygın olduğu bölgelerde sıtmanında çok yaygın olduğu ve sıtmanın immün sistemi baskıladığı bilinmektedir.[9] Diğer taraftan brçok virus enfeksiyonunun özellikle hücresel cevabın baskılandığı hallerde çok hızla

yayıldığı veya ağır seyrettiği bilinmektedir örneğin, Herpes simpleks, vaksinia, su çiçeği viruslar ile enfeksiyonlarda olduğu gibi.

Diğer bir görüş, meydana gelen tümör hücresinin gerek somatik mutasyon ve gerekse virus etkisile meydana gelsin, kuvvetli bir antijeniteye sahip olur ise veya bu antijenik determinant T hücresi cevabı çıkartacak özellikte olursa, meydana gelen kuvvetli hücresel cevab sonucu tümör hücresi elimine olur. Eğer tümör hücresinin antijenitesi zayıf olur veya humoral ve özellikle blocking antikor türünden bir cevab çıkartacak olur ise, bu tümör hücresi ya immün cevab çıkmaması yüzünden konakçının immün kontrolünden veyahutta meydana gelen antikorun tümör antijenlerini örtücü özelliği dolayısiyle sitotoksik lenfosit etkisinden korunmuş olurlar. Bu konuda tümörün atılımını önliyen mekanizmalardan, diğer biriside tümör gelişmesi esnasında antijenitesinde değişmeler olmasıdır. Bu değişmelere vücudun immün cevab mekanizması kafi hızda bir cevab meydana getirmeyebilir10 ve tümör hücresinin çoğalma hızı fazla ise denge tümörün gelişmesi yönüne doğru bozulmuş olur.[5] Sonuç olarak habis adaptasyon mekanizmasını kesin çözümleyebilmek için önleyici türden antikor cevabı çıkartan antijenik tanıma mekaniz masıle T cevabı çıkartabilen immün tanıma mekanizmalarının bilinmesi gerekmektedir. Gene tömür antijenlerine karşı özgül immünolojik toleransın meydana gelip gelmediği konusunun kesin olarak bilinmesi gerektir. Diğer bir deyim ile immünolojik toleransın oluş mekanizmasının kesin olarak çözümlenmesi gerekir. Özet olarak habis adaptasyon;

1. Konağın immün cevap bozukluğu

2. Tümör hücresi antijenin devamlı değişmesi

3. Tümör antijenin zayıf olması, kafi immün cevab meydana getirmemesi

4. Tümör antijenlerinin önleyici ve artırgan türden antikor cevabına yol açması.

5. Son yıllarda tümörün gelişmesini artıran veya konağın hücresel cevabına karşı koruyan faktörün dolaşgan bir antijen-antikor kompleksi olduğu veya çözünür antijeninde bu faktör etkisini gösterebileceği ve habis adaptasyona yol açabileceği iddia edilmiştir.

Hellström son yıllarda önleyici faktöre karşı bir antikor geliştirerek bu faktörün etkisinin kaldırılabileceğini göstermiştir.[5]

Tümöre Karşı Savaşta İmmünolojinin İmkânları

Şimdiye kadar tümörün oluşu hakkında bildirilen mekanizmalara göre tümör ile savaşda nasıl bir yol uygulanabilir?

Bu Soruyu üç Safhada Cevaplandıralım[11]

1. Profilâksi için ne yapılabilir? Çeşitli tümörlere kaşı memeli hayvanlarda virus aşıları hazırlanmıştır. Etiolojik viruslar ile yapılan aşılamalar daha sonra verilen virus zerklerine karşı direnç sağlamıştır. Tümör hücresile yapılan aşılamalarda hücre ekstreleri ve inaktif hücreler ile yapılan aşılamalarda kafi direnç elde edilememiştir. Bu ekstre ve inaktif hücreler adjuvantlar ile beraber verilsede bağışıklık meydana getirilememiştir. Ancak canlı tümör hücreleri x işınlamasına maruz bırakılarak hücrelerin çoğalmaları önlenir ve canlı hücre halinde verildiğinde bağışıklık elde edilmiştir. Tavukların Marek hastalığı DNA virusule meydana gelen ve lenfosarkoma benzeyen lezyon yapan bir hastalıktır. Gerek marek hastalığında gerekse kedilerin lösemilerinde, hazırlanan virus aşıları ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir. İnsan tümörlerinde gerek virus gerekse herhangi bir antijen ile aşı hazırlaması yoktur, herhalde bu yolda ilk denemelerin primatlarda yapılması gereklidir.

2. Kanserle savaşta erken teşhis olarak immünoloji ne yapabilir?

Kolon tümörlerinde tesbit edilen KEA ve hepatom vakalarında tesbit edilen alfa-feto-protein bugün radyoimmünoassay yöntemi ile miktar tayinleri yapılarak teşhisde kullanılmaktadır. Gerek KEA ve gerekse AFP diğer bazı hastalıklarda da müsbet olmaktadır. Öneğin, KEA ülseratif kolit, Crohn hastalığı, duedenom ve mide lüserlerinde, AFP ise karaciğerin tümör dışı hastalıklarında olduğu gibi. Bu sahada çalışmalar erken teşhise yardım ederek faydalı olmaktadır. Aynı zamanda bu antijenler ameliyattan sonra metastaz varlığının delili olarakta değerlendirilmektedir. Gene teşhis için elde edilecek tümör antijenlerile hastanın lökositleri ile göç önlenim testleri yapılabilir. Özgül tümör hücreleri temin edilirse koloni önlenim testi ve lenfosit sitotoksisite testleri yapılabilir ve testler sonuçlar vermektedir.

İmmünoterapi

Tümörde immünoterapi özgül olarak tümör antijenine karşı veyahutta genel olarak immün cevabı kuvvetlendirme suretiyle olabilir. Tümöre karşı özgül bağışıklık temini için:

1. Tümör hücresinde mevcut antijenlerin zayıf olduğu, kafi immün cevab uyartamadığı görüşüne göre, tümör hücreleri alınarak bazı iyi immünojen maddeler ile bağlanarak hastaya zerk edilmiştir. Tümör hücresine zararsız bir madde olan tavşan gamma globulini bağlanarak zerk edilmiştir. Gene tümör hücresinin antijenitesini artırmak için enfluenza virusu ile enfekte edilerek veya enfluenza viral proteinlerile bağlanarak veya neuraminidase ve lysosomal enzimler ile muamele edilerek

tekrar hastaya zerk edilmiştir. Bu yöntem ile Lindenman-klein bazı tümör vakalarında iyileşmeler elde etmiştir.[1]

2. Büyük kütle halinde tümörlerin cerahi olarak çıkartılmasından sonra, immün cevabın arttığı görülmektedir burada mekanizma yüsek dozda antijen etkisile bir immün paralizi durumunun ortadan kalkması ile izah edilebilir.

3. Cerrahi olarak çıkartılan ileri devre kanserlerde tümör hücrelerini X ışınlamasına maruz bırakıp, tekrar aynı kişiye zerk etmekle immün cevab artırılabilir. Tümör hücre ekstreleri veya ölü tümör hücreleri ile sonuç alınmamıştır. Bu inaktif hücrelerin adjuvant maddeler ile beraber verilmesinden de fayda sağlanmamıştır.

4. Adoptif immünite yani duyarlı lenfosit nakilleri de denenmiştir. Her ne kadar klinik durumda iyileşmeler elde edilmiş isede. Birbirinin aynı tümörlü kişilerin lenfosit nakilleri özellikle lösemi vakalarında denenmiştir.

5. Narin tümöre özgül antikorları radyoaktif elementler ile işaretleyip zerk ederek özgül olarak tümör hücrelerini tahrip etmeyi düşünmüştür.

6. Burkitt lenfomasında olduğu gibi iyileşme safha serumu diğer hastalara verilerek klinik iyileşme sağlanmıştır. Serum zerklerinde daima blocking faktör etktsini düşünmek gerekir.

Kanser immünoterapisinde bugün için, daha ziyade özgül olmıyan immün cevab mekanizmasını artırma yöntemleri kullanılmaktadır.

1. Mathe çeşitli tümör vakalarında derinde çizikler yaparak BCG aşısı uygulamıştır. Mathe 4 veya 7 günde bir 10 ile 20 cizik üzerine ml de 75 mg bakteri bulunan aşıdan 2 ml kullanmaktadır. Burada mekanizma sadece hücresel cevab yani T cevabı uyandırmak değil, aynı zamanda makrofaj aktivasyonunu artırarak, kan dolaşımında antijen-antikor komplekslerinin fagosite edilip temizlenmesini sağlar, bu aynı zamanda önleyici faktörün temizlenmesi demektir. Kanser oluşumunu hızlandıran önleyici faktörün antijen-antikor kompleksi olduğu iddia edilmektedir. BCG aşısı deride çizikler şeklinde uygulanacağı gibi lezyon içine veya metastaz nidusları içine zerk edilerekte kullanılmaktadır. Bu yöntem ile uygulayıcılar yaygın göğüs kanserlerinde ve habis melanomada iyileşmeler elde etmişlerdir. BCG den başka sentetik polynucleotidler Corynebacterium parvum, vaccinia virusuda aynı maksatla kullanılmıştır. Vaksinia virusu ile yapılan melanomada 10 vakanın 6'sında 2.5 yıla kadar uzayan iyileşme safhaları elde edilmiştir.[6]

2. Özgül olmayan immün cevabı artırmak için tetramisole, levamisole tilerone ve Vit A (çok yüksek dozlarda) gibi ilâç ve vitaminlerde kullanılmıştır. Bu maddeler özgül olmıyan immün cevabı artırıcı etkisi olduğu iddia edilmeştir.

3. Tümör gelişmesinde önleyici antikorların temizlenmesi düşünülerek anti-blocking antikor hazırlanmıştır. Blocking faktör kaldırılarak tümör dokusu sitotoksik lenfositlerin etkisine maruz bırakılmıştır.

4. Tümörlü kişilerin hücresel cevabını artırmak için normal kişilerden kemik iliği, lenf düğümü ve dalak hücresi nakilleri yapılmıştır. Bu uygulamlar ile 3 yıla kadar iyileşmeler elde edilmiştir.[12] Tabiatiyle immün cevab yönünden yetenekli hücre nakilinde eğer doku uygunluk antijenleri bakımından uygun olmıyan hücreler kısa sürede allograft atılım reaksiyonuna uğrar, konağın immün cevabı baskılanmış ise graft hücrelerin konağın antijenlerine karşı meydana gelen immün cevabdan dolayı Graft Versus Host reaksiyonu meydana gelir. Özellikle immün yetenekli hücre nakillerinde doku uygunluk antijenleri yönünden uygun hücreler bulunabilirse, faydalı sonuçlar alınmaktadır. Akut lenfatik lösemi vakalarında yapılan kemik iliği nakillerinden faydalı sonuçlar alınmıştır. Lenfoid hücrelerden elde edilen transfer faktör verilmeside denenmiştir. Transfer faktör verilmesile Hodgkin vakalarında iyi sonuçlar alınmıştır.

5. İmmünoterapi bugün için diğer tedavi usullerile beraber uygulanan bir yöntemdir. Yalnız başına immünoterapi uygulaması bir hatadır.

KAYNAKLAR

1. Park, B. H. and Good, R. A. Principles of Modern Immunobioloji, Lea and Febiger, Philadelphia, 1974.
2. Jawetz, E., Melnick, J. L. and Adelberg, E. A., Review of Medical Microbiology, 11th Ed. Lange Med. Pub. Los Angeles Califorina. 1974.
3. Epstein, M. A., The possiple role of viruses in human Cancer, Lancet **1**: 1344, 1971.
4. Roitt, I., Essential Immunology, 2nd Ed. Blackwell Sci. Pub. Oxford. 1974.
5. Turk, J. L. Immunology in Clinical Medicine, 2nd Ed. W Heinemann Med. Books, Ltd. London 1972.
6. O'Toole, C. and Unsgaard, B., Cellular Immunity to carcinoma of the Urinary bladder, Abstracts, 11th International Cancer Congress Florence, 1974.
7. Hellstrom, I. et al., Demonstration of cell-mediated Immunitiy to human neoplasms of various histological types. Int. J. Cancer, **7**: 1, 1971.
8. Prehn, R. T., The immün reaction as a stimulator of tumor growth, Science, **176**: 170, 1972.
9. Wedderburh, N., Effect of concurrent malarial infection on development of virus-induced lymphoma in Balble mice, Lancet ii: 1114, 1970.
10. Old, L. J. et al., Antigenic Modulation. J. Exp. Med. **127**: 523, 1968.
11. Mitchison, N. A., Tumor Immunology, Essays in Fundamental Immunology I. Ed. I. Roitt. Blackwell Sci. Pub. Oxford 1973.
12. Symes, M.O. et al. Immunologically competent cells in the treatment of Malignant disease. Lancet. i. 1054, 1968.