Meme, Larinks ve Kolon Kanserlerinde Stromal ve Rejional Lenfoid Doku Reaksiyonları

Dr. Muharrem Köksal* **Dr. İlhan Tuncer****

GİRİŞ

Organizma için yabancılaşan tümöral dokulara karşı immün reaksiyonların oluşabileceği fikrinin oldukça eski bir geçmişi vardır. Önceleri hasta serumunda antikorların teşekkülü üzerinde durulmuşsa da kesin bir sonuca varılamamıştır. Son iki dekadda immünolojinin geniş boyutlar kazanması ile özellikle transplantasyonu izleyen red olayında sellüler ve hümoral immün reaksiyonlar değerlendirilmiş ve tümörlere karşı uyanacak reaksiyonların da aynı nitelikte olabileceği üzerinde durulmuştur.[1,2] Araştırmalar transplantasyon antijenleri gibi tümör antijenlerinin varlığını göstermiş ve bunların bir ölçüde belirli lokusyonların etkisi altında oluştuğu kabul edilmiştir.

Malign tümörlü hastalardan hazırlanan lenfosit kültürlerinin aynı hastadan elde edilmiş tümör hücrelerini invitro olarak tahrip ettiği saptanmış ve böylece tümöre karşı sellüler immün reaksiyonların varlığı bir ölçüde gösterilebilmiştir.[3,4] Öte yandan hümoral immün cevabın oluştuğunu belirten deliller de vardır; Koryokarsinom ve malign melanomların seroterapisi bunun en güzel bir örneğidir.[5]

Her tümörün çevresinde ve stromasında az veya çok şiddette hücresel reaksiyonların geliştiği öteden beri bilinmektedir.[6,7]

* Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı Profesörü
** Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı Uzmanı

Bir kısım yazarlar bunun bir savunma reaksiyonu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Günlük çalışmalarımızda hemen her vakada saptadığımız bu hücresel cevabı günün immünoloji kavramları ışığı altında incelemeyi ve bu arada immün sistemin önemli bir komponenti olan rejional lenf düğümü reaksiyonlarını değerlendirmeyi uygun bulduk. Bu amaçla önceden incelenmiş 19 meme, 18 larinks, 21 kolon kanseri vakasını yeniden gözden geçirerek bulgularımızı bir ön çalışma olarak sunuyoruz.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışmada, aksilla, boyun ve mezenter lenf diseksiyonu yapılan, mastektomi, larenjektomi ve kolon rezeksiyonu uygulanan kanser vakaları ele alınmıştır. Kesitlerin tamamı yeniden incelenmiş, tümör ve lenf düğümlerinden seçilen bloklardan yeni hazırlanan kesitler Methyl Green Pyronin (M.G.P.) boyası ile boyanarak plazma hücresi ve pironinofil hücre (immünoblast, immünkompetan hücre) reaksiyonu yönünden incelenmiştir.

Çalışmamızda lenf düğümü değişikliklerine önem verilmiş, bunların tümüne ait kesitler teker teker (mastektomilerde 6-42, larenjektomilerde 26-62 ve kolektomilerde 4-43 arasında değişen) büyüme, metastaz, sinüs histiositozis, follikül reaksiyonları, fagositik aktivite ve mast hücresi reaksiyonları yönünden incelenmiştir.

Sinüs histiositozisin derecelendirilmesinde kesit yüzünün yarısından fazlasını kapsayan sinüs histiositozis hali (++++), sinüslerin belirginleşmesi hali de (+) olarak kabul edilmiştir. İki ekstrem arasındaki durumlar (++) ve (+++) olarak alınmıştır.

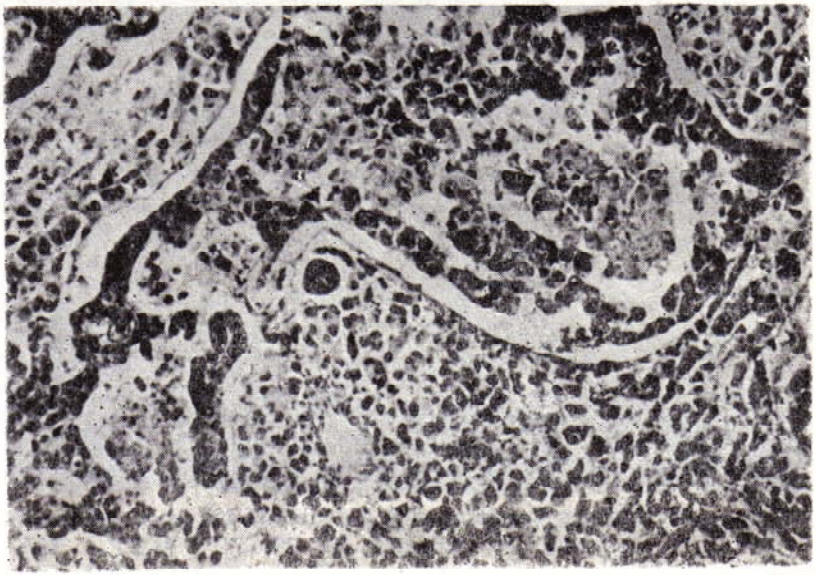
Bütün alanlarda, korteks ve medüllada büyük folliküllerin varlığı (+++±), sadece kortekste saptanan follikül büyümesi de (+) olarak değerlendirilmiştir. İki uç arasındaki durumlar (+++) ve (++) olarak kaydedilmiştir.

Tümör ve lenf düğümü örneklerine ait M. G .P. preparatlarında pironinofil hücre ve plazma hücresi ayırımına önem verilmiş, lenf düğümündeki plazma hücresi reaksiyonunun lokalizasyonu de belirtilmiştir.

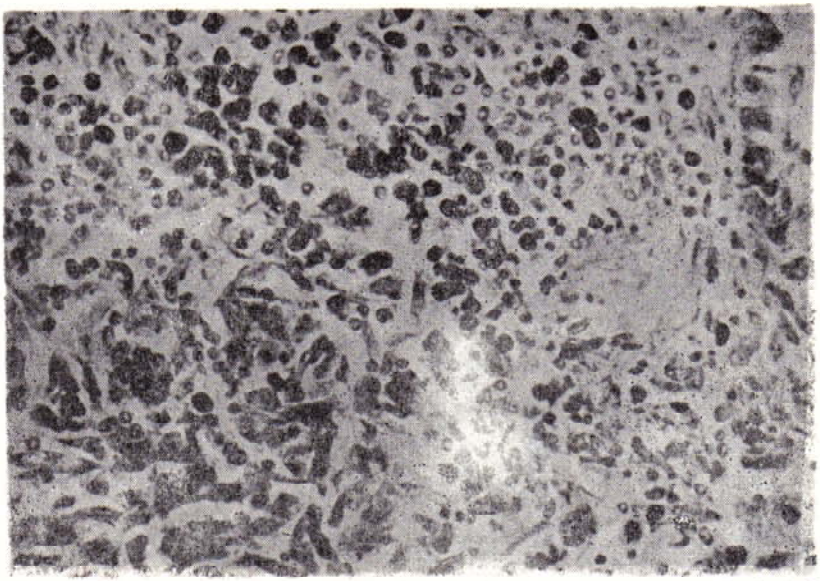
BULGULAR

Tümör çevresi ve stromasındaki hücre reaksiyonu genellikle lenfoplazmositer nitelikte bulunmuş ve aşağı yukarı bir parelellik

saptanmıştır. Ancak, lenfositlerin daha ziyade çevrede, plazma hücrelerinin ise tümör hücresi ile çok yakın ilişki kuracak şekilde içte lokalize olduğu dikkati çekmiştir. Hatta bazılarında plazma hüc-

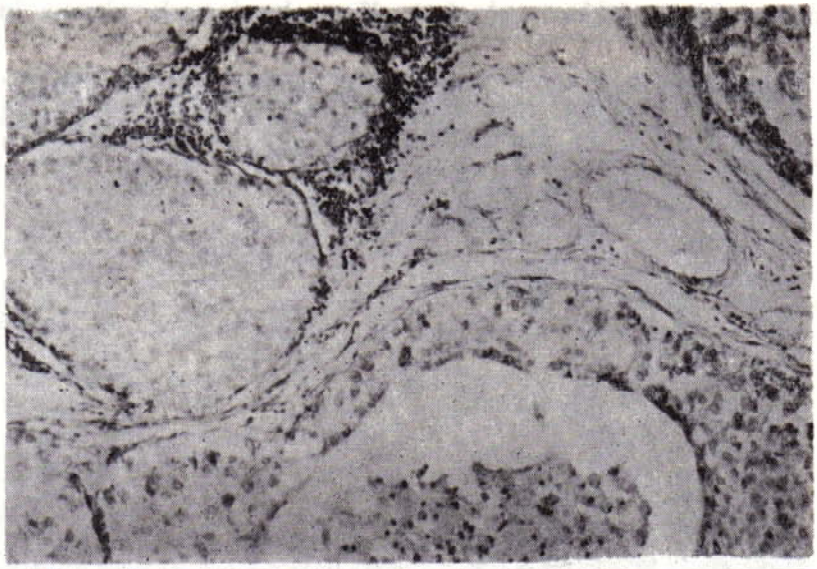


Şekil — 1 : Medüller tip meme karsinomunda, yoğun pironinofil hücre ve lenfosit infiltrasyonu. (B - 6010 - 74) M.G.P. X190



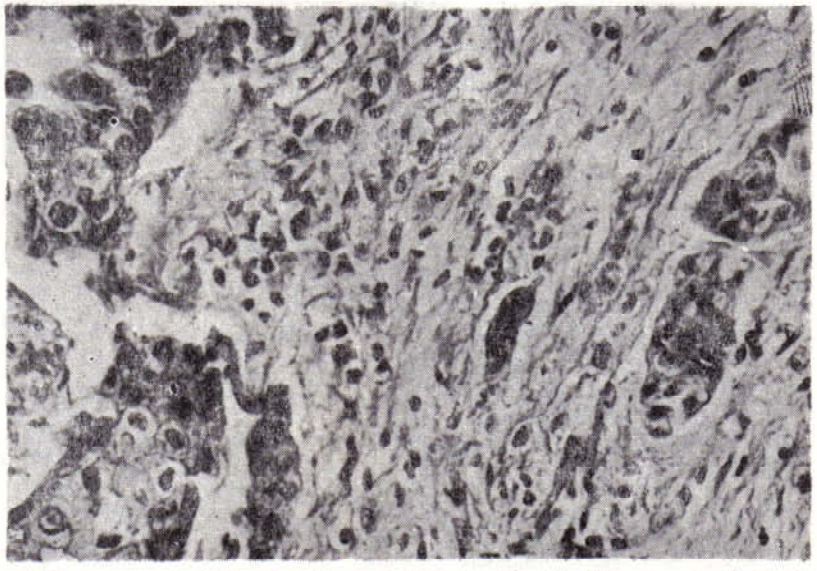
Şekil — 2 : Larinks karsinomunda pironinofil hücre ve lenfosit infiltrasyonu. (B - 6639 - 74) M.G.P. X190

relerinin tümör dokusunu bir kuşak halinde çevirdiği, lenfositlerin ise bunun çevresinde yer aldığı gözlenmiştir (Şekil : 1, 2, 3, 4).



Şekil — 3 : Larinks karsinomunda pironinofil hücre ve lenfosit infiltrasyonu, orta şiddette. (B - 4391 - 74) M.G.P. X75

Histiositik reaksiyona gelince, bu hücrelerin hemen her vakada az sayıda yer aldığı görülmüşse de ancak ikisi meme, biri la-



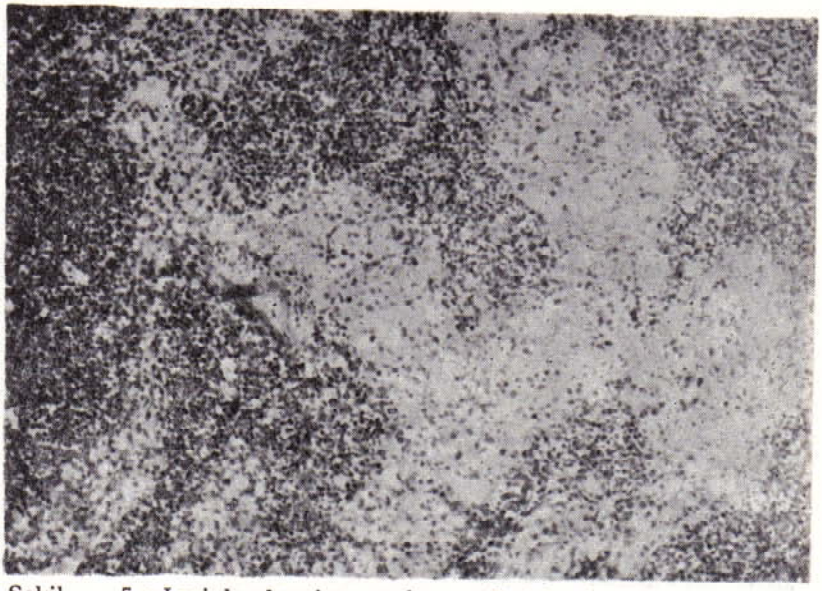
Şekil — 4 : Larinks karsinomunda pironinofil hücre ve lenfosit infiltrasyonu, az sayıda. (B - 530 - 75) M.G.P. X190

rinks biri kolon olmak üzere 4 vakada oldukça belirgin olduğu dikkati çekmiştir.

Meme kanserlerinde reaksiyonun larinks ve kolondakinden biraz daha hafif olduğu dikkati çekmiştir. Medüller kanserde hücre reaksiyonunun biraz daha yoğun olduğu görülmüşse de aradaki farkın mübalağalı olmadığı anlaşılmıştır. Skiro tip duktal karsinomlarda hücre reaksiyonunun az olduğu izlenmiştir. Larinks ve kolon kanserlerinde yüzeyel alanlarda nonspesifik iltihabi reaksiyonların, nekroz ve ülserasyonların, fibrinli ve nekrotik eksüdanın varlığı saptanmıştır. Bununla beraber değerlendirme bu alanlardan uzak kısımlardaki tümöral dokuda yapılmıştır.

Bu arada kolon ve larinks kanserlerinde daha fazla olmak üzere eozinofil lökosit infiltrasyonu saptanmış, meme kanserlerinde ise mastositlerin yer aldığı görülmüştür.

Lenf düğümlerinde metastaz : Bu 3 grup içinde, meme kanserlerindeki lenf düğümü metastaz oranının oldukça yüksek olduğu görülmüş, 19 vakanın 10 unda metastazin oluştuğu dikkati çekmiştir. Metastaz sayısının 1 - 34 arasında değiştiği saptanmıştır. 21 kolon kanserinin 6 sında 1- 13 lenf düğümünde metastaz görülmüştür. Larinks kanserinde metastaz oranı çok düşük bulunmuş, ele alınan 18 vakanın sadece birinde bir lenf düğümü metastazı izlenmiştir.



Şekil — 5 : Larinks karsinomunda servikal lenf düğümünde III. dereceden sinüs histiositozis. (B - 4391 - 74) HE X75

Lenf düğümlerinde sinüs histiositozis : Tablo 1 de görüldüğü gibi her üç grupta oldukça belirgin sinüs histiositozis hali görülmüş bunların; süre, metastaz ve tümör cesametiyle herhangi bir paralellik göstermediği saptanmıştır. (Şekil - 5)

Tablo — 1 : Meme, larinks ve kolon karsinomlarında rejional lenf düğümlerinde: Sinüs histiositozis (SH) ve Follikül hiperplazisi (FH) renksiyonları.

	SH	FH	SH	FH	SH	FH	SH	FH	Toplam vaka sayısı
Reaksiyon Şiddeti	+	+	++	++	+++	+++	++++	++++	
Meme Ca vakaları	4	5	6	6	5	4	4	4	19
Larinks Ca vakaları	1	5	4	3	5	4	8	6	18
Kolon Ca vakaları	6	6	5	4	5	5	5	6	21

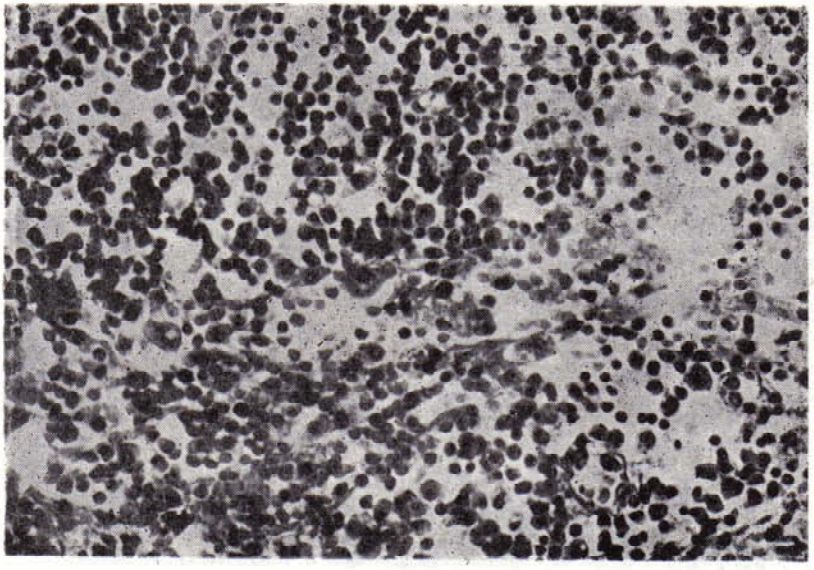


Şekil — 6 : Larinks karsinomunda follikül hiperplazisi, servikal lenf düğümü. (B - 530 - 75) HE X75

Follikül hiperplazisi olayında (Şekil - 6) : süre, metastaz ve tümör cesameti ile bir bağımlılık göstermediği dikkati çekmiştir. Bu iki reaksiyonun birbirine bağımlı olmadığı, bir arada veya ba-

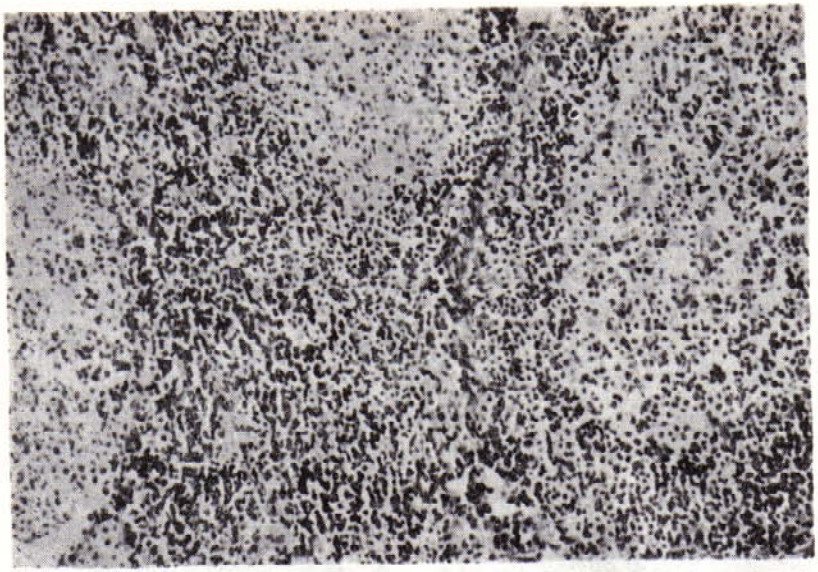


Şekil — 7 : Histiositik hücre (sitofaj) proliferasyonu, larinks karsinomunda servikal lenf düğümü. (B - 530 - 75) HE X75

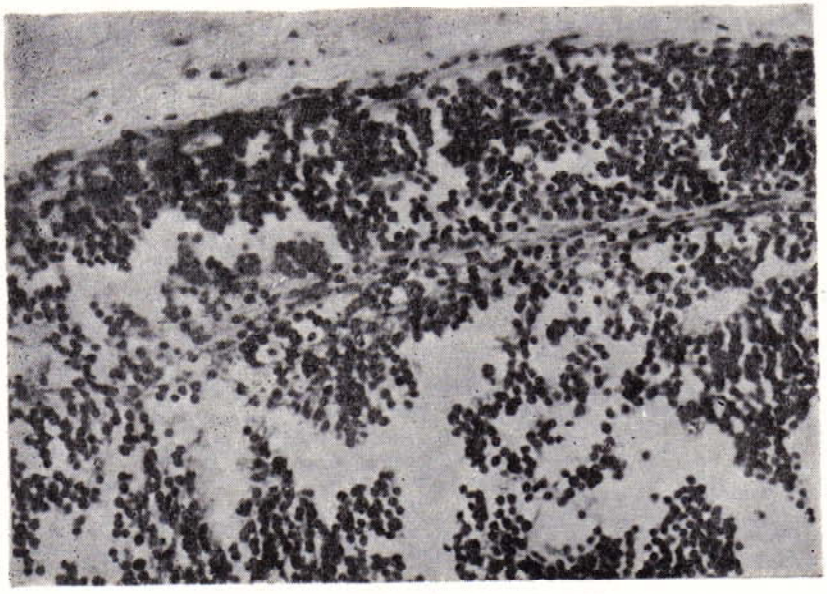


Şekil — 8 : Medüller kordda pironinofil hücreler, larinks karsinomunda bölgesel lenf düğümü. (B - 2711 - 74) M.G.P. X190

ğımsız olarak geliştiği gözlenmiştir. Meme karsinomlarında daha belirgin olmak üzere histiositik (dendiritik) hücre proliferasyonu

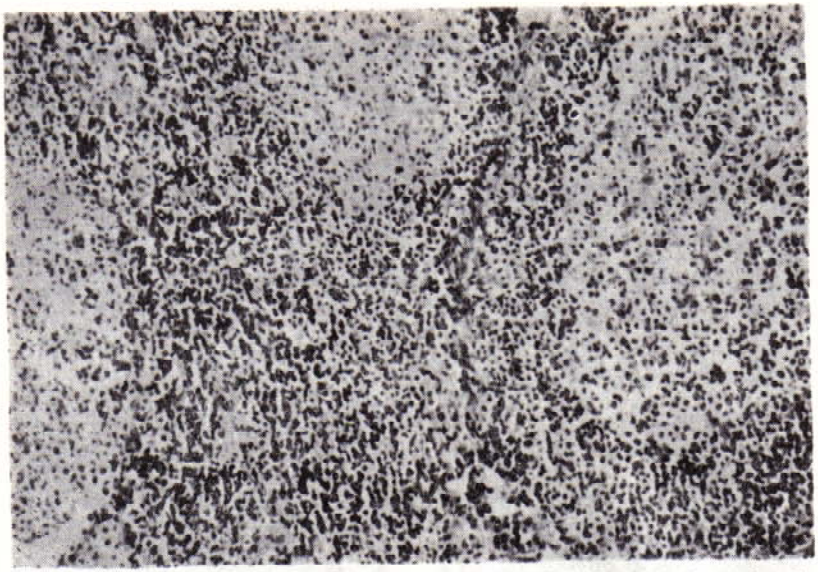


Şekil — 9 : Jerminal merkezler ve interfolliküler alanda pironinofil hücreler, larinks karsinomunda bölgesel lenf düğümü (B - 530 - 75) M.G.P. X75

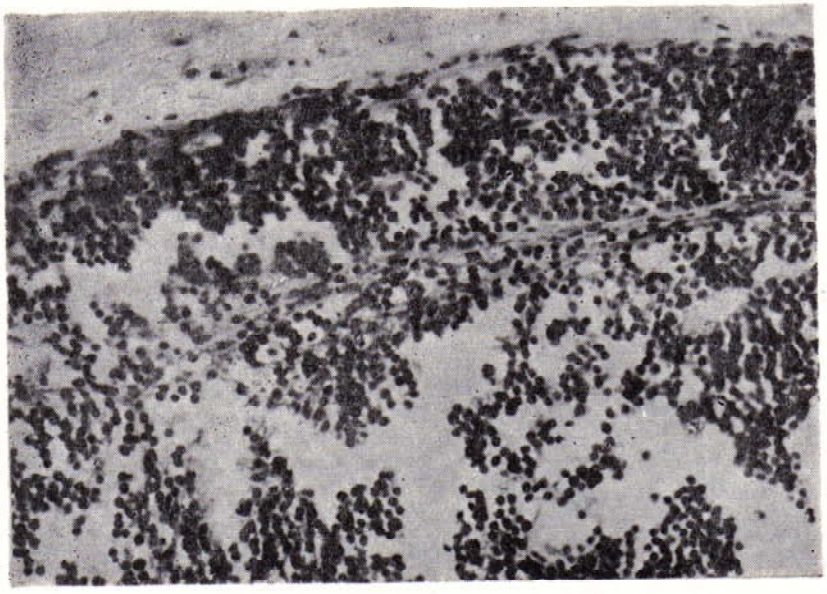


Şekil — 10 : Marjinal sinüste pironinofil hücreler, larinks karsinomunda servikal lenf düğümü. M.G.P. X190

ğımsız olarak geliştiği gözlenmiştir. Meme karsinomlarında daha belirgin olmak üzere histiositik (dendiritik) hücre proliferasyonu



Şekil — 9 : Jerminal merkezler ve interfolliküler alanda pironinofil hücreler, larinks karsinomunda bölgesel lenf düğümü (B - 530 - 75) M.G.P. X75



Şekil — 10 : Marjinal sinüste pironinofil hücreler, larinks karsinomunda servikal lenf düğümü. M.G.P. X190

4 vakada görülmüş (Şekil - 7) bu halin jerminal merkezdeki dentritik hücre proliferasyonu ile benzerlik ve paralellik gösterdiği dikkati çekmiştir.

Lenf düğümlerinden hazırlanan örnek M.G.P. preparatlarında jerminal merkezler, parakortikal bölge ve folliküller arası alan ile medüller kordlar ayrı ayrı gözden geçirildiğinde lenf düğümlerindeki plazma hücresi reaksiyonunun 2/3 oranında, oldukça belirgin olduğu, bir kısmında medüller kordun hemen tamamiyle pironinofil hücre ve plazmositlerden ibaret bulunduğu görülmüştür (Şekil — 8). kinci derecede olmak üzere folliküller arası alanın bu hücrelerden oldukça zengin olduğu gözlenmiştir (Şekil — 9). Hiperplazik jerminal merkezlerde pironinofil boyanan hücrelerin yetkin plazma hücresi karakterinde olmadığı dikkati çekmiştir. Bununla beraber jerminal merkezdeki plazma hücresi artımı ile medüller kord plazma hücresi reaksiyonu arasında bir paralellik bulunmuştur. Birkaç vakada özellikle larenks kanserinde marjinal sinüslerde az veya çok fazla sayıda plazma hücrelerinin varlığı gözlenmiştir (Şekil - 10)

Lenf düğümlerinde parakortikal alanlar dikkatle gözden geçirilmiş, bu alanlarda görülen pironinofil hücrelerin (immünoblast) göze çarpacak sayıda olmadığı sonucuna varılmıştır. Lenf düğümünde görülen pironinofil hücre ve plazma hücre reaksiyonları sadece larinks ve kolon kanseri vakalarında aşağı yukarı aynı derecede saptanmış, mastektomi nedeniyle çıkarılanlarda değerlendirilmemiştir. Bunun nedeni radikal mastektomi ve aksilla diseksiyonu vakalarında uygulanan özel takip metoduna bağlanmıştır. Burada dokular + 70 °C ye kadar yükselen bir ısıda alkol içerisinde 4—5 gün ve yağ içerisinde 1 - 2 saat bekletilmekte, bu nedenle pironinofil boyanma özelliğini kaybetmektedir.

TARTIŞMA

Bu ön çalışmadan elde edilen bulguların konuya açıklık getirdiğini ileri sürmemiz olanak dışıdır. Gerçek olan şudur ki; organizma tümör dokusuna karşı bir savunma tepkisi göstermekte az veya çok sınırlama çabasında bulunmaktadır. Ancak, bunun çok yetersiz olduğunu hastalığın seyri göstermektedir.

Üzerinde durulması gereken nokta bu reaksiyonun hümoral bir immüniteye mi, yoksa homograft reaksiyonundaki gibi sellüler tip immün bir reaksiyona mı bağlı olduğunun tartışılmasıdır.

Gözlemlerimiz bu tepkinin homograft reaksiyonuna uymadığı kanısını vermiştir. Bilindiği gibi reddedilen transplante doku çevresinde oluşan hücre reaksiyonunda salıneye hakim olan hücreler lenfositler ve pironinofili gösteren blastik (immünosit, immünokompetan hücre) hücrelerdir. Bu hücrelerde nukleus oldukça büyüktür. Belirgin bir nükleolus vardır ve hücrenin ortasında lokalize olur. Sitoplazması belirgin bir pironinofili göstermekle beraber plazma hücresinin özelliklerini, oval şeklini, perinükleer halo'yu içermediği gibi kromatin dağılışındaki özelliklerini de kapsamaz. Bununla beraber red olayının sonlarında, özellikle immünosüpressif maddelerin kullanılması halinde az sayıda plazma hücresi görülebilir.[8] İncelediğimiz tümörlerde ise pironinofil hücrelerin büyük çoğunlukta plazma hücresi tipinde olduğunu belirtmek isteriz (Şekil — 1, 2, 3, 4). Bunların tümör hücresi ile yakın kontakt halinde bulunması, lenfositlerin ise daha uzakta kalışı anlamlı olsa gerekir. Bu hücrelerin ne dereceye kadar humoral immün cevaba delalet ettiğini söylemek kolay değildir. Plânladığımız bir araştırmada bunun cevabının verilmesine çalışılacaktır. Yapılacak çalışmada, incelenenlere benzer vakalarda, operasyondan önce ve sonra kan immün globulinlerinin kalitatif ve kantitatif tayini ile histolojik reaksiyonların karşılaştırılması öngörülmüştür.

Bulgularımızla şu spekülatif öneride bulunabiliriz; Antijenik stimüluslara cevap olarak oluşan plazma hücreleri enhanchment faktör (tümör artırgan etki) yapan elemanlar olarak düşünülebilir. Bu hücreler lokal olarak bloke edici antikorları oluşturabilir ve beklenen sellüler immün reaksiyonların gelişmesini önleyebilir. Şu halde plazma hücresi reaksiyonunun lehte olmaktan ziyade aleyhte bir etkide bulunduğu söylenebilir Buna karşılık literatürde plazma hücresi reaksiyonunun olumlu yönde geliştiğini telkin eden gözlemler de vardır. Berg, I. W. 1959[9] 10 sene yaşamış meme kanseri vakalarına ait kesitleri retrospektif olarak incelemiş ve bunların % 70 oranında plazma hücresinden zengin bir reaksiyon gösterdiğini saptamıştır. Bu ilginç gözlem plazma hücresi reaksiyonunun olumlu bir yönünün de söz konusu olduğu fikrini uyandırmaktadır.

Sellüler immünitede lenfositlerin sitotoksik etkide bulunduğu kabul edilir. Tümörlerde böyle bir reaksiyon her ne kadar invitro olarak saptanmış ise de bu olayın invivo olarak gerçekleştiğini kanıtlayabilecek bir gözlemden söz edilmemiştir. [3, 4, 10, 11] Underwood, J.C.E. ve Tarr, I.[13] tarafından yapılan elektron mikrosko-

pik bir incelemeyi burada anmak isteriz. Adı geçen yazarlar değişik kanser dokularını elektron mikroskopik olarak incelemişler. tümör hücreleri ile kontakt halinde bulunan lenfositlerde ve plazma hücrelerinde önemli bir değişiklik bulmadıkları gibi tümör hücrelerinin de zarar gördüğünü ifade edecek bir bulgu elde edememişlerdir. Bununla beraber konunun bu yöntemlerle incelenmesinde fayda olacağı kanısındayız. Tümör çevresi ve stromasındaki lenfo-plazmositer ve kısmen histiositer hücre reaksiyonunun tümör dokusunun bakterilerle enfekte olmasına bağlı olduğu da düşünülebilir. Bu kolon ve larinks kanserleri için bahis konusu olabilirse de meme kanserlerinde bu fikri telkin edecek bir durum söz konusu değildir. Çünkü incelediğimiz 19 meme kanserinin hiçbirinde ülserasyon mevcut değildir. Kolon ve larinks kanserlerinde hücresel reaksiyonların daha yoğun olduğunu belirtmemiz gerekir ki burada aynı zamanda bakteriyal infeksiyonunda bir payı olsa gerekir. Buna karşılık meme kanserleri için böyle bir durum düşünülmez. Şu halde reaksiyonun doğrudan doğruya tümör hücresi ve ürünlerine karşı olduğuna şüphe yoktur.

Lenforetiküler dokudaki reaksiyonlara gelince, diğer birçok yazarların da saptadığı gibi gerek sinüs histiositozis ve gerekse humoral immün cevabın morfolojik belirtisi olan folliküler hiperplazi (Şekil — 6) ve plazma hücresi reaksiyonunun (Şekil — 7, 8, 9, 10) bir savunma tepkisi olduğu sonucuna varmış bulunuyoruz. Ancak, bunun hastalığı önleyici nitelikte olmadığını belirtmemiz gerekir. Bu reaksiyonların dokulardakine benzer nitelikte olduğundan kuşku yoktur. Bir taraftan lenf düğümlerine gelen tümör hücrelerine diğer taraftan lenf sıvısı ve makrofajlar ile taşınan tümör antijenlerine karşı oluştuğunu düşünebiliriz. Bilindiği gibi Burkitt lenfomasında Epstein-Bar virüsü (EBV) tarafından tayin edilen antijenik özellik, kolon kanserlerinde saptanan karsino-embrionik antijen, insan ve fare hepatomalarında bulunan alfa 1 - fetoproteinler, tümörlerin antijenik özelliğini kanıtlayan delillerdir. Ancak bu antijenik özelliğin az oranda da olsa malign tabiatta olmayan hastalık tablolarında da görüldüğü kaydedilmiştir.[10]

Sinüs histiositozis gelişen vakalarda ameliyat sonrası yaşam süresinin daha uygun olduğunu ileri süren yayınlar vardır.[10] Kendi vakalarımızda bu iddiayı teyid etmek için zamanın henüz erken olduğunu belirtmemiz gerekir. 10 sene yaşam süresi olan vakalarda yapmayı tasarladığımız geriye dönük histopatolojik incelemelerin konuya açıklık getireceğini umuyoruz.

Hiperplazik jerminal folliküllerdeki pironinofil hücre reaksiyonu ile interfolliküler alan ve medüller kordlardaki plazma hücresi sayısı arasında saptanan paralellik (Şekil — 8, 9), jerminal merkezdeki hücrelerin plazmoblast olabileceği konusundaki görüşleri doğrular mahiyette bulunmuştur.[14]

Marjinal sinüslerdeki plazma hücrelerine gelince (Şekil — 10), bunların iki kaynaktan gelebileceği düşünülebilir. Bunlar, ya komşu lenf düğümünde geliştikten sonra buraya taşınabilirler veya doğrudan doğruya tümör stromasında oluştuktan sonra lenfatikler aracılığıyla getirilebilirler.

Humoral ve histolojik reaksiyonların incelenmesiyle bir tümör immünitesinden bahsedilmesinin ne dereceye kadar doğru olacağı sorguya değer olsa gerektir. Laroye, G.J.[15] 1974 nin belirttiği gibi tümör immünitesinin, tümörlüde değil hastalığa yakalanmamış olanda incelenip araştırılması gerekir.

ÖZET

19 meme, 18 larinks, 21 kolon kanserinde stroma ve rejional lenf düğümleri immünohistolojik yönden incelenmiş; hemen bütün vakalarda tümör stromasında bol sayıda pironinofil hücre ve lenfosit infiltrasyonunun yer aldığı görülmüştür. Lenf düğümlerinde; follikül hiperplazisi, sinus histiyositozis. özellikle medüller kordlarda pironinofil hücre artımı şeklinde beliren reaksiyonlar saptanmış, bulgular literatür ışığı altında tartışılmıştır.

KAYNAKLAR

1 — Gordon, B.L., and Ford D.K.F.: Essential of immünology. Chapter : 18 The immünology of cancer F.A. Davis Company, Philadelphia, PA. 1971 p : 145.

2 — Gülmezoğlu, E.: Tümör immünolojisi. Patoloji Bülteni Cilt: 1 Sayı : 2-3 Sayfa : 253-263, 1974.

3 — Hellström, I., Hellström, K.E., Sjögren, H.O., and Warner, G.A. : Demonstration of cell mediated immünity to human neoplasm of various histological types. İnt. J. Cancer. 7 : 1-16, 1971.

4 — Hellström, I.: Colony inhibition technique for demonstration of tumor cell destruction by lymphoid cells invitro. İnt. J. Cancer. 2 : 65-68, 1967.

5 — Cinader, B., Hayley, M.A., Rider, W.D., and Warwick, O.H. : «İmmünotherapy of a patient with choriocarcinoma». Clarck-Cumley (ed.) Yearbook of Cancer. 1961 - 1962, 382.

6 — Eccles, S.A., and Alexander, P. : Macrophage content of tumours in relation to metastatik spread and host immüne reaction. Nature 250 : 667 - 669, 1974.

7 — Berg, J. W.: Morphological evidence for immün response to breast cancer. Cancer. 28 : 1453 - 1456, 1971.

8 — Köksal, M., Doğan, R., Zileli, Ş. : Köpekten köpeğe nakledilen böbreklerdeki «Rejection» fenomeninde histopatolojik reaksiyonlar. Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni. Cilt : 4 Sayı : 1 Sayfa : 18 - 45, Ocak 1971.

9 — Berg, J. W. : Inflammation and prognosis in breast cancer. A. search for host resistance. Cancer. 12 : 714 - 720, 1959.

10 — Müftüoğlu, A. Ü. : Tümör spesifik antijenler. Patoloji Bülteni Cilt : I, Sayı : 2 - 3, Sayfa : 245 - 252, 1974.

11 — Richters, A., and Sherwin, R.P. : The significance of autochtonous lymphocyte interactions with human breast cancer cells in primary tissue cultures. Cancer. 27 : 274 - 277, 1971.

12 — Underwood, J.C.E., and Tarr, I. : The ultra structure of the lymphoreticular cells in non lymhoid human neoplasms. Virchows Arch. Abt. Zellpath. 12 : 39, 1972.

13 — Black, M.M., Kerpe, S., and Speer, F.D. : Lymph node structure in patients with cancer of the breast Amer. J. Path. 24 : 505 - 521, 1953.

14 — Humprey, J.H., and White, R.G. : Immunology for students of medicine Third edition Oxford Blackwell Scientific Publication, 1970, PP : 273 - 274.

15 — Laroye, G.J. : How efficient is immünological surveillance againts cancer and why does it fail. The Lancet. I : 1097 - 1100, June 1974.