

MALİGN MELANOMUN İMMUNOLOJİSİ

Dr. Cemil YURDAKUL*

Dr. Ekrem AKTAŞ**

Dr. M. Alpaslan ACAR***

Dr. Lütfullah AKSUNGUR****

Ö Z E T :

Malign melanom (MM) ların oluşunda ve gelişmesinde immunolojik bir reaksiyon olduğu 1907 yılından beri düşünülmektedir. MM hücrelerinde neojenik stoplazma ve membran antijenleri bulunmaktadır. Bu antijenlere karşı antikorlar oluşur. MM lıların yaklaşık yarısında Lökosit Migrasyon İnhibisyon Testi (LMİT) pozitifdir. Tümörün metastazından veya primer tümörün cerrahi yolla tedavisinden sonra LMİT negatifleşir.

Bu immunolojik reaksiyonda T lenfositlerinin salgıladığı lenfokinler kadar, B lenfositlerinden meydana gelen spesifik antikorların rolü de vardır. Spesifik antikorlar makrofaj, nötrofiller ve öldürücü (Killer) T lenfositlerini aktive ederek tümör hücrelerine yönelik reaksiyon yaratır.

S U M M A R Y :

IMMUNOLOGY OF MALIGNANT MELANOMA :

Since 1907, an immunological reaction been thought to be involved in the formation and development of malignant melanoma (MM). MM cells possess neogenic cytoplasmic and membrane antigens. Also a neo - nuclear antigen has been detected. Antibodies are produced in response to these antigens. The leukocyte migration test (LMIT) is positive in half of patients with MM. The LMIT becomes negative after metastasis of the tumor and after removal of the primary tumor.

(*) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Uzman Doktoru.

(**) Kayseri Deri ve Zührevi Hastalıklar Dispanseri Uzman Doktoru.

(***) Van Devlet Hastanesi Cildiye Kliniği Uzman Doktoru.

(****) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Prof.

Specific antibodies produced by B lymphocytes play as much of a role in this immunological reaction as the lymphokins secreted by T lymphocytes. Macrophages, neutrophils and killer T lymphocytes react against the tumor cells upon activation by these specific antibodies.

MM ların oluşunda ve gelişmesinde immun reaksiyonun rol oynayabileceği daha 1907 yılında Bodenham tarafından düşünülmüştür (1). Otör tetkik ettiği bir seri MM lıdan 7 sinde spontan gerilemenin oluşunu, bu hastaların immun direnci ile mümkün olabileceğini ileri sürmüştür (1). MM nin immun bir reaksiyonla iştirak ettiğini gösteren en erken bulgulardan birisi tümör ve etrafındaki hücrel enfiltrasyonun yapısıdır. Işık mikroskopunda bu enfiltrasyonun lenfositler, makrofaplar ve bazan da plazma hücrelerinden oluştuğu görülür (11). Cesarini (5) de bu hücrelerin büyük bir kısmının monositoid yapıda olduklarını, ultrastrüktürel bulgularla göstermişlerdir. Bu enfiltrasyon tümörün erken sarhasında azamiye ulaşır ve tümör vetikal olarak derinlere doğru invaze olmağa başlayınca azalır ve metastaz halinde ortadan kalır. Carr ve Underwood (4) bunların aktif efektör hücrelerden ziyade hassaslaşmaya giden hücreler olduğunu düşünmektedirler. 1967 - 1969 yılları arasında İkonopisov ve arkadaşları (10) radyasyona tabi tuttıkları MM hücreleri ile bu hastaları duyarlı hale getirdikten sonra bunlarda lenfositler immun reaksiyonun oluştuğunu göstermişlerdir. Tetkik edilen MM lı bir çok vak'adan ancak çok az bir kısmında lenf bezleri veya iç organlarda histopatolojik olarak metastazın bulunduğu gösterilebilmiştir. Bu tip olaylar kınakla tümör arasında immun bir mekanizmanın olduğunu kanıtlamaktadır (3, 9, 11).

Bugün MM lı hastalarda tümöre karşı spesifik reaksiyonların meydana geldiği kabul edilmektedir. İnsan MM hücrelerinin şüphesiz spesifik bir neo - antijen taşıdığı kabul edilmiştir. MM lı hastalar bu antijenleri yabancı bir maddi olarak kabul eder ve bunlara karşı immun bir reaksiyon meydana getirirler (7). Bu olay tümöre yönelik özel surette hazırlanmış lenfoid hücrelerle gösterilmiştir (12). Melanom ile ilgili spesifik antikörler bir çok otörler tarafından tetkik edilmiştir (12, 14). Bu araştırmacılara göre (Resim 1 ve 2 de gösterildiği gibi) MM da iki tip antijen vardır :

1. Stoplazma antijeni,

2. Membran antijeni. Bu hastalarda antikorlar bu 2 tip antijene karşı meydana gelir.

Lewis ile arkadaşları (12) ve son zamanlarda da Bodurtha' ve arkadaşları (2) membran antijenlerine karşı oluşan antikorların her şahsa özgül olduklarını ileri sürmüşlerdir. Bir kısım araştırmacılar ise bunların da stoplazma antijenlerine karşı meydana gelen antikorlar gibi çapraz reaksiyon göstereceklerini ileri sürmüşlerdir (1, 2). Stoplazma ve membran antijeninden başka bir de nükleer antijene karşı meydana gelen antikorlarında mevcut olduğu bildirilmiştir (13). Melanom hücre çekirdeğine karşı antikorun meydana gelmesi prognozun gayet kötü olduğunu gösterir. Her ne kadar immun reaksiyonun MM'nin ilerleme, gerileme ve metastazının kontrolünde rolü olduğu kabul edilirse de bu rolün nasıl olduğu henüz pek anlaşılammıştır (7). MM'larda immünolojik reaksiyonu kanıtlamak için formalinle muamele edilmiş, fakat parçalanmamış tümör hücreleri antijen olarak kullanılarak, LMİT uygulanmıştır (6). Bu test için donör lökositlere ve tümör ekstraktına ihtiyaç vardır. Cochran (6) in uyguladığı LMİT sonuçlarını aşağıdaki gibi sıralayabiliriz :

1. MM'lı hastaların büyük bir kısmı melanom hücre antijene karşı hassasiyet göstermişlerdir. 81 MM'lı vak'adan 43 ünde LMİT müspet bulunmuştur.

2. Kontrol donörlerde bu hassasiyet nadirdir. İlerlemiş vak'alarda bu hassasiyet daha da azdır.

3. Otolog ve homolog lökosit ve tümör ekstraktlarında aynı şekilde bir reaksiyon saptanmıştır. Bu da bize değişik melanomlarda mevcut antijen yapılarının birbirlerine benzediğini gösterir'

4. Otolog çalışmalar LMİT inde HLA'nın rolü olmadığını göstermektedir.

5. Cerrahi yolla tümörün çıkarılmasından 5 - 12 gün sonra hassaslaşma gösterilememiştir.

6.. Hassasiyet, radyoterapi ve kemoterapi süresince gösterilememiştir.

7. Pozitif reaksiyonla prognozun iyiye gittiğini gösteren histopatolojik bulgular arasında bir ilişki vardır.

8. Primer tümör esnasında LMİT nin pozitif, metastaz başladıktan sonra bu testin 6-8 haftada negatifleşmesi aynen Epstein - Barr virüsü ile meydana gelen Burkitt lenfomasındaki duruma benzemektedir.

9. Cerrahi yolla tümörün alınmasından itibaren 2 yıl içinde hasta lökositleri, melanom ekstraktları ile temasa geçirildiğinde inhibe edilmezler.

Zigheboim (15) e göre tümörlerde immun reaksiyonun meydana gelişi çok yönlüdür. Tümör antijenlerine karşı T ve B lenfositlerinin aktivasyonu sonucu çeşitli reaksiyonlar meydana gelir (Şema 1) :

1.. T hücreleri çoğalıp tümör hücrelerini öldüren hücreler meydana getirirler (Şema 1/1 a)

2. B lenfositleri çoğalmaya başlar, sonra plazma hücrelerine dönüşürler ve bunlarda tümör antijenine karşı antikorlar salgılamaya başlarlar (Şema 1/1 b).

3. T hücrelerinin salgıladığı lenfokinler ile B lenfositlerinin meydana getirdiği spesifik antikorlar, makrofajlar, nötrofiller ve K lenfositleri aktive ederek tümör hücrelerine yönelik reaksiyonu yaratırlar (Şema 1/1 c).

Ayrıca tümör hücreleri immun sistemi inhibe eden bazı maddeler salgırlar. Bu maddelerin tümör tarafından salgılanmasına başladığı zaman tümörün çok ilerlediği ve immun sistemin bunu kontrol altına alamayıp hastanın aleyhine çalıştığı anlaşılmaktadır. Her tümör oluşunda şema 1 deki reaksiyonları sırası ile görmek mümkün değildir. Her tümör cinsinde immun cevap mekanizmasında değişiklikler olabilir. Çünkü tümörle immun cevap ve konak arasındaki denge bireyseldir. Bu denge değişikliğini meydana getiren faktörler şunlardır :

a) Değişik antijenlerin değişik immunogenezi vardır,
b) Hücrel ve humoral immun sistemlerde her zaman aynı doğrultuda yürümezler,

c) Tümöre karşı meydana gelen bu immun cevapta rol oynayan artırıcı faktörlerin fonksiyon kapasiteleri değişik olabilir. Şayet bu olay primer değilse sekonder bir cevap ise tabii immun

cevap daha kuvvetli olacaktır. Bunlardan başka genetik faktörlerin de rolü vardır (3).

Hücrel immunitenin ikinci tipi ise başka bir hücre grubuna aittir (Şema 1/1 b). Bu tip immunitede antikor rol oynar. Diğer bir deyimle bu reaksiyonun olabilmesi için antikorların bulunması şarttır. Bunun için bu ikinci tipe «Antikora Bağlı Sellüler İmmunite» (ABSİ) adı verilir. ABSİ nin meydana gelebilmesi için şu 3 olayın birlikte işlenmesi lazımdır :

1. Hedef hücre antijeni (genellikle tümör hücresindeki yüzey antijenidir).

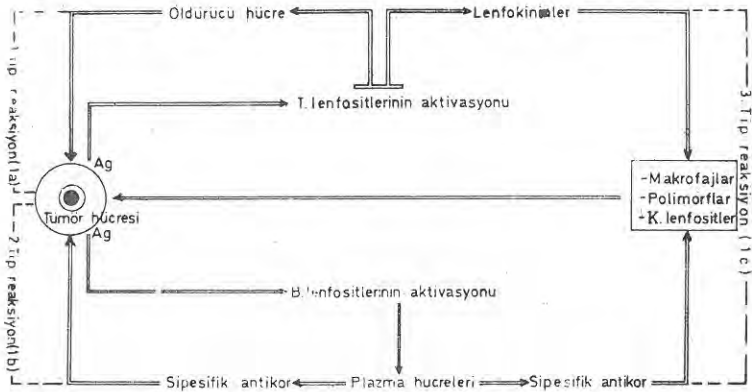
2. Hedef antijenine karşı spesifik antikorlar ki bu antikorlara, lenfositlere bağlı antikorlar (LBA) da denir.

3. Heterojen bir hücre toplumu vardır, bunların müşterek özelliği antikor molekülünün (F_C reseptör) F_C kısmı için bir reseptöre sahiptir. ABSİ sisteminde lenfositler, nötrofiller ve makrofajlar etkin hücreler olarak saptanmıştır. ABSİ de rol oynayan insan lenfositlerinin tabiyatı hakkında tartışmalar devam etmektedir. T hücrelerinin ABSİ de rol oynamadıkları kesinlikle belli isede, B hücrelerinin rolünün olup olmadığı kesin olarak belli değildir. Zigelboim (15) e göre B lenfositlerinin bu hücre toplumundan biri olabileceği düşünülmektedir. Greenberg ve arkadaşları (8) na göre ABSİ de çeşitli hücrelerin rol oynadıkları öne sürülmektedir. Bu tip hücreye K hücre veya «Null Cell» denir. Bu K hücrelerinin antikorun F_C bölümü ve S_2 için yüzey reseptörleri vardır. Muhtemelen bu hücreler lenfositler serinin bir kısmıdır. Tümör immunolojisindeki ABSİ üzerinde son zamanlarda yoğun bir çalışma vardır. Hayvan deneylerinde onkogenik virus veya canlı tümör hücreleri enjekte edildikten sonra lenfositlere bağlı antikorların hemen meydana geldiği gösterilmiştir. Bu antikorlar in vitro olarak normal lenfositlerin mevcudiyetinde spesifik tümör hücrelerini harap ederler (Resim 2).

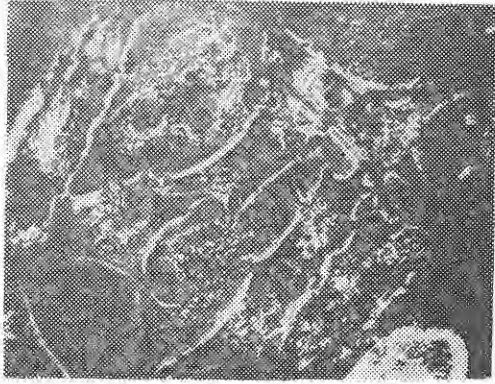
Bu bilgiler ABSİ nin tümör spesifik antijenine karşı meydana gelen önemli bir immun cevap olduğunu göstermektedir. LBA serumda çok az miktarda tespit edilirse de bu antikorların tespiti için kullanılan deneyler kompleman tespitinde kullanılanlardan çok daha hassastır. LBA un tespiti bugün kanser tanısında önemli bir yer almaktadır. İnsanlarda gerek tümöre ve gerekse diğer do-

ku antijenlerine karşı meydana gelen bu reaksiyonun, immun reaksiyonun bir parçası olduğu saptanmıştır. Ve bu antikor (LBA) un IgG olduğu da saptanmıştır. MM dahil, muhtelif tip malign hematolojik hastalıklarda ve solid tümörlü bir kısım hastalarda LBA tespit edilmiştir (15).

Bugüne kadar yapılmış olan araştırmalar gerek etyopatogenez gerekse immunoterapi açısından umut verici olmakla beraber aydınlatılamamış pek çok hususun bulunduğu da bir gerçektir. MM nin immunolojisi henüz birçok meşhulü bulunan araştırılmaya muhtaç bir konu olarak karşımızdadır.



Şema 1 (1 a, 1 b, 1 c) : Zighelboim'e göre tümörlerde immun reaksiyonun meydana gelişini göstermektedir.



Resim 1 : 4 günlük normal bir malign melanom kültürünün faz - kontrast fotomikrografisi.



Resim 2 : Hasta serumu ile melanom hücrelerinin çapraz reaksiyonu sonucu immunfloresans boyanması. Hücre membranında belirgin noktalı boyanma görülmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Bodenham DC: A study of 650 observed malignant melanomas in the southwest region. *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.*, 43 : 218-239, 1968.
- (2) Bodurtha, AD and et al.: Clinical and immunological significance of human melanoma cytotoxic antibody. *Cancer Res.* 35 : 189, 1975.
- (3) Bröcker EB and et al.: HLA - DR Antigen Expression in primary Melanomas of the Skin, *J. Invest. of. Derm.* 82/3 (244-247), 1984.
- (4) Carr, I. and Underwood, J.C.E.: The ultra structure of the local cellular response to neoplasia. *Int. Rev. Cytol.* 37 : 329, 1974.
- (5) Cesarini, JP and et al.: Host reaction against tumour aggression in cutaneous primary human malignant melanoma of the superficial spreading type: Macroscopic, microscopic and ultrastructural features. *Behring Int. Mitt.* 56 : 65, 1975.
- (6) Cochran, AJ and et al.: Tumor - directed cellular immunity in malignant melanoma and its modification by surgical treatment. *Yale J. Biol. Med.* 46 : 650, 1973.
- (7) Cochran, AJ and et al.: The immune status of patients with malignant melanoma. *Behring Ints. Mitt.*, No, 56, 125-130, 1975.
- (8) Greenberg, AH and et al.: Antibody - dependent cell - mediated cytotoxicity due a «null» lymphoid cell. *Nature (New Biol)* 242 : 111-113, 1973.
- (9) Hamilton - Fairley, G.: Immunity to malignant disease in man. *Brit. Med. J.*, 2, 467, 1969.
- (10) Ikonopisov, RL and et al.: Autoimmunisation with irradiated tumour cells in human malignant melanoma. *Brit. Med. J.*, 2 : 752-754, 1970.
- (11) Lever WF, Schaumburg - Lever G.: *Histopathology of the Skin* 6 th ed. J.B. Lippincott. Philadelphia, P (706-716), 1983.
- (12) Lewis, MG and et al.: Tumour specific antibodies in human malignant melanoma and their relationship to the extent of the disease. *Brit. Med. J.* III. 547, 1969.
- (13) Mc Bridec, M and et al.: Antinucleolar antibody antibodies in the sera of patients with malignant melanoma. *Surg. Forum* 23-92, 1972.
- (14) Romsdahl, MM and et al.: Human malignant melanoma antibodies demonstrated by immunofluorescence. *Arch. Surg.* 100, 491, 1970.
- (15) Zigelboim, J. and et al.: A sensitive in vitro microassay for detecting antibody - dependent cellular cytotoxicity. Possible role in monitoring lymphocyte function. *Transplantation* 18 : 27-30, 1974.