بررسی فعالیت سیستم ایمنی سلولی در بیماران مبتلا به تومورهای سر و گردن و تعیین ارتباط آن با تشخیص، گستردگی و پیش‌آگهی بیماری

*دکتر فرزاد ایزدی I

دکتر آبتین درودی‌نیا II

دکتر مهدی شکرآبی III

دکتر پدرام کاوند IV

دکتر نسیم حیدری IV

دکتر بهزاد پوستی V

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به نقش شناخته شده ایمنی سلولی در پیش‌آگهی تومورهای بدخیم در محدوده سر و گردن، بویژه نوع اسکواموس سل کارسینوما(Squamous cell carcinoma=SCC)، در این مطالعه سعی شد تا برآوردی از میزان فعالیت ایمنی بیماران مبتلا به تومورهای(خوش‌خیم و بدخیم) سر و گردن انجام شود و ارتباط آن با نوع و شدت درگیری تومورال و نیز پیش‌آگهی بیماری سنجیده شود.

روش بررسی: مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی با بررسی ٤٠ بیمار مبتلا به تومورهای سر و گردن مراجعه کننده به بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) و فیروزگر تهران(آذرماه ١٣٨٢ تا مردادماه ١٣٨٤) می‌باشد. پس از تست با DNCB(Dinitrochlorobenzene) و درجه‌بندی پاسخ جلدی، با فاصله زمانی سه هفته، خونگیری از بیماران انجام شد و پس از جداسازی لنفوسیت‌ها و کشت آنها در محیط کشت سلولی و تحریک توسط محرک PHA(Phytohemagglutinin)، میزان سیتوکین‌های تولیدی توسط لنفوسیت‌های خون محیطی به روش ELISA(Enzyme-linked immunoadsorbent assay)، تعیین و با اطلاعات مربوط به تشخیص پاتولوژیک، مرحله بیماری تومورال(مرحله ١ تا ٤) و نیز نتایج مربوط به پیگیری بالینی بیماران، مقایسه شد.

یافته‌ها: در این مطالعه مشخص شد که در بیماران مبتلا به تومور بدخیم پیشرفته‌تر(مراحل ٣ و ٤)، در مقایسه با مراحل ١ و ٢، میزان واکنش پوستی با درجه بالا(درجه ٣و ٤)، کمتر است. در بیماران مبتلا به تومور بدخیم اپیتلیال، تست پوستی با درجه کمتری نسبت به تومورهای غیراپیتلیالی و نیز خوش‌خیم، مثبت شد. میزان انترلوکین ٢ نیز با افزایش مرحله بیماری(مراحل ١ تا ٣)، افزایش و با ورود بیماری به مرحله چهارم، واضحاً کاهش پیدا می‌کرد. اگر چه چنین یافته‌ای در مورد انترلوکین ١٢ و انترفرون گاما نیز دیده شد، ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود. در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین درجه واکنش پوستی و میزان تولید سیتوکین‌ها پیدا نشد. در پایش نیز از ٤ بیمار فوت شده، ٣ مورد دارای تست پوستی ضعیف و همگی دارای سطوح پایین انترلوکین ٢ بودند.

نتیجه‌گیری: این تحقیق نشان دهنده ارتباط واضح بین میزان واکنش پوستی، با مرحله بیماری و نیز نوع تشخیص اولیه می‌باشد، در ضمن سطح انترلوکین ٢ نیز در مرحله نهایی سیر بیماری، کاهش قابل توجهی پیدا می‌کند. با توجه به مشاهده ارتباط بین فعالیت سیستم ایمنی و شدت و نوع بیماری، می‌توان از این یافته‌ها در مطالعات آینده جهت تصمیم‌گیری در انتخاب درمان و تعیین پیش‌آگهی بیماری استفاده کرد.

کلیدواژه‌ها: ١ – ایمنی سلولی ٢ – تومور سر و گردن ٣ – دی ـ نیتروکلروبنزن

تاریخ دریافت: ٨٤/١٠/١١، تاریخ پذیرش: ٨٥/٣/١٦

I) استادیار و متخصص گوش و حلق و بینی و جراحی سر و گردن و فوق‌تخصص حنجره، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، مرکز تحقیقات گوش و حلق و بینی و علوم وابسته، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران(*مؤلف مسؤول).

II) متخصص گوش و حلق و بینی و جراحی سر و گردن، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، مرکز تحقیقات گوش و حلق و بینی و علوم وابسته، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران.

III) دانشیار و متخصص ایمنی‌شناسی، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران.

IV) پزشک عمومی

V) استادیار و متخصص گوش و حلق و بینی و جراحی سر و گردن، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

مقدمه

تومورهای بدخیم در محدوده سر و گردن بویژه نوع اسکواموس سل کارسینوما(Squamous cell =SCC carcinoma) با نقص واضح در فعالیت سیستم ایمنی سلولی همراه هستند و این نقص، با پیش‌آگهی ضعیف در بیماران همراهی دارد.[۱]

وضعیت فعالیت سیستم ایمنی بیماران در طول دوره بیماری و واکنش‌های موضعی لنفوسیت‌های بیماران در محل تومور، دو فکتور مهم در تعیین پیش‌آگهی و روش درمانی می‌باشند.[۲] با توجه به نقش شناخته شده ایمنی سلولی در تعیین پیش‌آگهی تومورهای بدخیم، در این مطالعه سعی شد تا با انجام تست پوستی با ماده دی‌نیتروکلروبنزن(Dinitrochlorobenzene=DNCB) و اندازه‌گیری میزان واکنش جلدی و نیز تعیین همزمان مقدار سیتوکین‌های انترلوکین ۲ و ۱۲ و انترفرون گاما، برآوردی از فعالیت ایمنی بیماران مبتلا به تومورهای سر و گردن(خوش‌خیم و بدخیم)، انجام شود و ارتباط آن با نوع و شدت درگیری تومورال و نیز پیش‌آگهی بیماری سنجیده شود.

تاکنون مطالعات متعددی در ارتباط با بررسی فعالیت سیستم ایمنی در بیماران مبتلا به تومورهای نواحی مختلف بدن انجام شده است که اغلب مربوط به یک تا دو دهه قبل می‌باشند. آنچه که مطالعه حاضر را از سایر مطالعات مشابه، متمایز می‌کند، اندازه‌گیری همزمان سیتوکین‌های تولید شده توسط لنفوسیت‌های کشت داده شده خون بیمار به عنوان کنترل واکنش جلدی می‌باشد که از دقت و صحت بالایی برخوردار بوده و در عین حال در بررسی متون مشابه، اقدامی بی‌سابقه می‌باشد.

با توجه به اطلاعات در دسترس، در حال حاضر بیش‌تر تحقیقات در زمینه ایمونولوژی و ایمونوتراپی تومورهای سر و گردن در ارتباط با واکنش‌های ایمنی عمومی و نه واکنش‌های اختصاصی بوده‌اند. به هر حال با پیشرفت در زمینه نحوه بررسی واکنش‌های ایمنی اختصاصی، می‌توان اندازه‌گیری‌های معنی‌دارتری در مورد واکنش‌های اختصاصی مربوط به تومورها انجام داد. با توجه به سابقه فوق و اطلاعات بدست آمده از تحقیقات مرتبط قبلی، همان طور که ذکر شد، هدف از این مطالعه، مقایسه نتایج بدست آمده از اندازه‌گیری سطح سیتوکین‌ها و تعیین کاربرد احتمالی بالینی آن می‌باشد. در قسمت بحث با جزییات بیش‌تر به تحقیقات مشابه پرداخته می‌شود.

روش بررسی

مطالعه حاضر، یک مطالعه مقطعی با بررسی ۴۰ بیمار مبتلا به تومورهای ناحیه سر و گردن مراجعه کننده به بیمارستان‌های حضرت رسول اکرم(ص) و فیروزگر تهران (بین آذرماه ۱۳۸۲ تا مرداد ۱۳۸٤) می‌باشد. نمونه‌گیری بیمارستان‌ها به روش نمونه‌گیری آسان(Convenience) انجام شده است.

پس از انتخاب بیمارستان‌ها، کلیه بیماران مراجعه کننده به دو مرکز درمانی حضرت رسول اکرم(ص) و فیروزگر تهران در فاصله آذر ۱۳۸۲ تا مرداد ۱۳۸٤ که واجد مشخصات لازم (inclusion criteria) بوده‌اند، تحت بررسی قرار گرفتند. شرایط ورود بیماران به این مطالعه عبارت بود از:

۱- نداشتن هر گونه سابقه رادیوتراپی

۲- نداشتن هر گونه سابقه کموتراپی

۳- نداشتن بیماری شناخته شده منجر به ضعف سیستم ایمنی

٤- دریافت نکردن هیچ گونه درمان به جهت بیماری تومورال اخیر.

پس از انجام نمونه‌گیری(sampling)، ابتدا پرسشنامه‌ای ترتیب داده شد که در آن تمام جزئیات مربوط به شرح حال، معاینات فیزیکی و نیز یافته‌های رادیولوژیک و پاتولوژیک بیماران ثبت شد.

براساس متون موجود در زمینه ایمونولوژی، سه روش شایع و نسبتاً ساده جهت بررسی فعالیت سیستم ایمنی سلولی عبارتند از[۳]:

۱- انجام تست پوستی و تحریک واکنش ازدیاد حساسیت تاخیری

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

۲- شمارش تعداد لنفوسیت‌های T خون محیطی

۳- ارزیابی واکنش‌های لنفوسیت‌ها یا Iymphocyte reactity

همان طور که در مقدمه نیز ذکر شد، در این مطالعه از دو روش تست پوستی و کنترل آن توسط اندازه‌گیری میزان سیتوکین‌های تولید شده توسط لنفوسیت‌های بیماران استفاده شد.

جهت انجام تست پوستی از ماده دی‌نیتروکلروبنزن (DNCB) که یک محرک شناخته شده سیستم ایمنی سلولی است، استفاده شد.[٤]

روش انجام تست پوستی برگرفته از مقالات مشابه و به شرح زیر بود[٥]:

ابتدا ماده DNCB که به صورت پودر موجود می‌باشد، در استن حل شد و براساس مطالعات تائید شده، دو غلظت متفاوت از آن تهیه شد. محلول اول که غلیظتر بوده و Sensitizing dose نامیده می‌شود، با غلظت ۲۰۰ میکروگرم در دسی میلی‌لیتر(۲۰۰μg/ ۰/۱ml) و محلول دوم که رقیق‌تر بوده و challenging dose نامیده می‌شود، با غلظت ۵۰ میکروگرم در دسی‌میلی‌لیتر(۵۰μg/۰/۱ml) تهیه شدند.

سپس محلول‌ها جهت محافظت از نور خورشید، در بطری‌های زرد رنگ نگهداری شدند و طبق توصیه نویسندگان به جهت حفظ خصوصیات یک محلول تازه(fresh) و نیز به جهت فرار بودن محلول، هر دو هفته، محلول تازه‌ای جهت انجام تست پوستی تهیه می‌شد.

در انجام تست پوستی، ابتدا سطح volar(قدامی) بازوی دست غیر غالب بیمار با استن تمیز شده و با کمک یک حلقه با سطح داخلی ۳ سانتی‌متر مربع، جهت جلوگیری از انتشار ماده به سایر نواحی پوست، به میزان ۰/۱سی‌سی از محلول sensitizing بر روی پوست بازو مالیده می‌شد. به همین ترتیب یک تست مشابه دیگر نیز با محلول challenging در ناحیه قدام ساعد همان دست انجام می‌شد. پس از خشک شدن محل انجام تست، روی محل با باند پوشانده و به بیمار توصیه می‌شد تا مدت ٢٤ ساعت پانسمان را باز نکرده و از تماس آب با ناحیه مربوطه بپرهیزد.

پس از ٢٤ ساعت، این محل‌ها برای دیدن واکنش تحریکی (irritative) باز می‌شدند. اریتم و ادم ظرف ۱۲ ساعت، ایجاد و در عرض ۵-۳ روز بهبود می‌یابد، پس از آن در نقاط ذکر شده پوسته‌ریزی و پیگمانتاسیون رخ می‌دهد. سپس در روزهای ۷ و ١٤ پس از تست پوستی، محل‌ها برای دیدن التهاب(flare) مشاهده می‌شدند و در صورتی که در این زمان‌ها، هر سه علامت خارش، ادم و اندوراسیون پوستی وجود داشتند، بیمار نسبت به ماده DNCB، حساس یا DNCB(+) تلقی می‌شد. اگر در این روزها واکنش پوستی مشاهده نمی‌شد، بلافاصله یک تست پوستی مجدد با محلول challenging(تست تاخیری) در ناحیه ساعد بیمار در همان دست انجام می‌شد(تحریک سلولهای خاطره‌ای سیستم ایمنی سلولی). مجدداً پس از گذشت ٢٤ تا ٤٨ ساعت واکنش احتمالی بررسی می‌شد و در صورت وجود سه علامت فوق‌الذکر، واکنش پوستی، مثبت و در غیر این صورت، منفی تلقی می‌شد.

درجه‌بندی پاسخ پوستی بیماران به شرح زیر انجام شد[٥]:

۱- در صورت مثبت بودن هر دو تست اولیه (sensitizing و challenging)، واکنش پوستی از درجه ٤ خواهد بود.

۲- در صورت فقط مثبت شدن تست اولیه در ناحیه بازو و منفی شدن در ناحیه ساعد، واکنش پوستی از درجه ۳ خواهد بود.

۳- در صورت مثبت نشدن هیچ‌یک از تستهای اولیه و مثبت شدن تست تاخیری(delayed challenge)، واکنش از درجه ۲ خواهد بود.

٤- در صورت منفی شدن تمامی این تستها، واکنش پوستی از درجه ۱ خواهد بود.

در اکثر مقالات، تست کنترل برای واکنش پوستی، شامل شناسایی گلبول قرمز شسته شده گوسفند توسط لنفوسیت‌های بیمار و تشکیل rossette می‌باشد. پس از مشاوره با همکار ایمونولوژیست، طرح جدیدتر و قابل اطمینان‌تری جهت کنترل تست جلدی انتخاب شد. به این

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

ترتیب که انترلوکین ۲ و ۱۲ و انترفرون گاما به عنوان شاخص فعالیت لنفوسیت‌های بیمار انتخاب شدند. بنابراین پس از انجام تست پوستی، با فاصله زمانی ۱۴ تا ۲۱ روز، میزان ۵ سی‌سی از خون بیمار گرفته شده و پس از هپارینه کردن به صورت تازه(fresh) و با حفظ زنجیره سرد (cold chain)، جهت انجام تستهای ایمونولوژیک ارسال می‌شد. در این مرحله، لنفوسیت‌های خون محیطی به وسیله دستگاه سانتریفوژ، جدا شده و در محیط کشت سلولی خاص کشت داده می‌شدند و پس از تحریک با محرک PHA (phytohemagglutinin) که یک محرک رشد و تکثیر و ترشح در لنفوسیت‌ها می‌باشد، میزان سیتوکین‌های تولیدی توسط لنفوسیت‌های خون محیطی به روش ELISA (Enzyme-linked immunoadsorbent assay) تعیین می‌شد.

در پایان، کلیه یافته‌های مربوط به نتایج تست پوستی و اندازه‌گیری سیتوکین‌ها، با اطلاعات مربوط به تشخیص پاتولوژیک، گستردگی بیمار(stage) و نیز نتایج مربوط به پیگیری بالینی بیماران، مقایسه شدند.

آنالیز اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS(version 10) و با استفاده از شاخص‌های آماری میانگین، میانه، مد، انحراف معیار و خطای معیار صورت گرفته است. در آنالیز تحلیلی نیز از تستهای آماری K.S، T-Test، One Way ANOVA، Man Whittney U و Kruskal Wallis استفاده گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه اطلاعات مربوط به سن، جنس، پایش بالینی، عود احتمالی و فوت بر اثر بیماری، بر اساس تشخیص بیماری تومورال اولیه به تفکیک مقایسه شدند(جدول شماره ۱).

دامنه سنی بیماران، ۷۵-۹ سال با متوسط سنی ۵۵/۲ سال بود. توزیع جنسی شامل ۳۰ مرد(۷۵٪) و ۱۰ زن(۲۵٪) بود. مدت زمان پایش بالینی بیماران نیز بین ۲۰-۶ ماه بود (متوسط زمان پایش، ۱۳ ماه بود). شایع‌ترین تشخیص پاتولوژیک نیز در بین بیماران این مطالعه، کارسینومای اسکواموس سل(scc) حنجره بود(۲۴ مورد).

بیماران این مطالعه به جهت بررسی دقیق‌تر و مقایسه، براساس تشخیص پاتولوژیک و مشاوره ایمنی‌شناسی به سه دسته تقسیم‌بندی شدند:

۱- تومورهای بدخیم با منشاء اپیتلیالی(۳۰ مورد). شامل: اسکواموس سل کارسینوم، آدنوکارسینوم، موکواپی‌درموئید کارسینوم و ...

۲- تومورهای بدخیم با منشاء غیراپیتلیالی(۴ مورد). شامل: لنفوم، تومور نوروآندوکرین، نوروفیبروما.

۳- تومورهای خوش‌خیم(۶ مورد). شامل: آنژیوفیبروم، پولیپ التهابی و گواتر مولتی‌ندولارو...

در این میان، گروه اصلی مورد مطالعه، گروه اول (تومورهای بدخیم با منشاء اپیتلیالی) است که اکثریت بیماران نیز در این گروه قرار گرفته بودند(۳۰ نفر: ۷۵٪). جهت بررسی و مقایسه دقیق‌تر در این گروه، مجدداً براساس معیارهای staging و متاستاز احتمالی تومور، بیماران به ۴ زیر گروه دیگر براساس مرحله(stage) یک تا ۴ بیماری تقسیم‌بندی شدند:

۱- تومور بدخیم اپیتلیالی مرحله اول(stage I): ۴ مورد

۲- تومور بدخیم اپیتلیالی مرحله دوم(stage II): ۹ مورد

۳- تومور بدخیم اپیتلیالی مرحله سوم(stage III): ۱۱ مورد

۴- تومور بدخیم اپیتلیالی مرحله چهارم(stage IV): ۶ مورد

همان گونه که در جدول شماره ۱ مشخص است، اغلب واکنش‌های پوستی، از درجه ۲ و ۳ بوده‌اند. واکنش پوستی درجه ۴ فقط در مرحله اول بیماری بدخیم و نیز در بیماران با تومور خوش‌خیم دیده می‌شود.

در بررسی موارد عود کرده نیز از تعداد کل ۱۱ نفر، ۴ نفر فوت کرده بودند که ۳ مورد آنها، زن و مبتلا به تومور بدخیم مرحله ۴ و یک مورد دیگر نیز، زن و مبتلا به تومور بدخیم درجه ۲ بوده است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

جدول شماره ۱- اطلاعات کلی براساس تشخیص پاتولوژیک بیماران، ارتباط آن با تست پوستی و تولید سیتوکین

تشخیص اطلاعات کلی		بدخیم اپیتلیالی مرحله ۱	بدخیم اپیتلیالی مرحله ۲	بدخیم اپیتلیالی مرحله ۳	بدخیم اپیتلیالی مرحله ٤	بدخیم غیر اپیتلیالی	تومور خوش‌خیم	جمع کل
تعداد کل(نفر)		٤	۹	۱۱	٦	٤	٦	٤۰
زن(نفر)		۰	۱	۲	۳	۱	۳	۱۰
مرد(نفر)		٤	۸	۹	۳	۳	۳	۳۰
متوسط سن(سال)		٦۰/۷	۵۷/۲	۵۸/۵	٦۲/۳	۵٦/۲	۳۷	۵۵/۲
متوسط پایش(ماه)		۱۲	۱۰	۱۵	۱٤	۱۳	۱۲	۱۳
واکنش پوستی درجه ۱(نفر)		۰	۱	۲	۲	۰	۰	۵
واکنش پوستی درجه ۲(نفر)		۱	۱	۸	۳	۱	۱	۱۵
واکنش پوستی درجه ۳(نفر)		۲	۷	۱	۱	۳	۳	۱۷
واکنش پوستی درجه ٤(نفر)		۱	۰	۰	۰	۰	۲	۳
عود	مرد(نفر)	۱	۲	۲	۰	۲	۰	٦
	زن(نفر)	۰	۰	۰	۳	۰	۱	۵
مرگ	مرد(نفر)	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
	زن(نفر)	۰	۱	۰	۳	۰	۰	٤
متوسط IL-2(U/ml)		۲۳۹/۷	۱۱۰/۷	۱٦۰٤/۵٤	۵۷۱/٦٦٦	۱٤۹۰/۷	۲۹۵/۷	–
متوسط IL-12(U/ml)		۰/۹۹۱۲٤	۰/٦۷۱٤۲	۰/۷۷۲۷۲	۲/۲۸۰۹۲	۰/٤۲۲۲۵	۰/۳۵٦٦۷	–
متوسط INF-δ(U/ml)		۳٤۸/۷	۲۸٤/۳۳	۷۲۲/۷۲۷	۵۲٦/٦٦	۷۹۵/۷	۸۸۰/۷	–

نتایج بدست آمده از اندازه‌گیری مقایسه‌ای سطوح سیتوکین‌ها براساس واکنش پوستی، در جدول شماره ۲، مقایسه تولید سیتوکین براساس مرحله بیماری تومورال، در جدول شماره ۳، مقایسه میزان تولید سیتوکین براساس گروه‌بندی بیماران به سه گروه اصلی، در جدول شماره ٤ و مقایسه تولید سیتوکین براساس جنس بیماران، در جدول شماره ۵ آورده شده است. در ضمن در این مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین نتایج تست پوستی و سطوح اندازه‌گیری سیتوکین پیدا نشد.

جدول شماره ۲- مقایسه میزان تولید سیتوکین براساس واکنش پوستی بیماران

تست پوستی	INF-G(U/ml)	IL-2(U/ml)	IL-12(U/ml)
درجه ۱	۷٦	۲۹/۷	۰
درجه ۲	٦٦/۱۱	۱۰۷۲/۹	۰/۳۳
درجه ۳	۵۲/۵٦	۲۵۷/٦٤	۰/۱٦
درجه ٤	۳۷/۷۵	٦٤۱/۷	۰/۸۳

جدول شماره ۳- مقایسه میزان تولید سیتوکین‌ها براساس مرحله بیماری تومورال

مرحله	INF-G(U/ml)	IL-2(U/ml)	IL-12(U/ml)
۱	۳۵۹/۷۵	۲۳۹/۹۳	۰/۰۵
۲	۵۵۱/۹۲	۳۳۰/۹۷	۰/۳۸
۳	۷۵۸/۵۸	۱٦۷۳/۸	۱
٤	٤٦۱/٤۳	۱۰۲/۱۳	۱/۹

جدول شماره ۴- مقایسه میزان تولید سیتوکین براساس گروه‌بندی اولیه بیماران به ۳ گروه اصلی

زیرگروه	INF-G(U/ml)	IL-2(U/ml)	IL-12(U/ml)
تومور بدخیم اپیتلیالی	۵۱۵/۲	۷۷٤/۲۷	۰/۹٤
تومور بدخیم غیراپیتلیالی	۷۹٦/۱	۱۲٤۳/٤	۰/۳۲
تومور خوش‌خیم	۸۷۸/۹	۵۲۳٦/۵	۰/۳٦

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

جدول شماره ۵- مقایسه میزان تولید سیتوکین براساس جنس

جنس	INF-G(U/ml)	IL-2(U/ml)	IL-12(U/ml)
زن	٤٨٨/٤	٧٣٠/٥	٠/٤٤
مرد	٩٢٨/٣	٨٢١/٦	١/٦٦

بحث

مدتهاست که وجود نقایص در سیستم ایمنی سلولی در بیماران مبتلا به کارسینوم نواحی مختلف بدن، اثبات شده است و بسیاری از محققین از این اطلاعات جهت تعیین صحیح‌تر پیش‌آگهی بیماری استفاده کرده‌اند.[۳]

تکیه کردن بر سیستم مرحله‌بندی تومورها(staging)، به تنهایی در تعیین پیش‌آگهی بیماران در مراحل ۱ و ٤ بیماری تومورال بسیار کمک کننده است، ولی با توجه به نقش مهم تعیین پیش‌آگهی بیماران در مراحل ۲ و ۳ و قابل اعتماد نبودن تکیه کردن تنها بر سیستم staging، از شاخص‌های دیگری به عنوان مکمل، جهت کمک به تعیین پیش‌آگهی استفاده شده است[٦]:

۱- مشخصات بافت‌شناسی تومور

۲- مشخصات میکروسکوپی هسته سلولهای تومورال

۳- الگوهای فعالیت سیستم ایمنی

٤- القاء یا عدم القاء شیمی‌درمانی در سیر درمان

در این تحقیق از ماده DNCB(دی‌نیتروکلروبنزن) جهت تحریک فعالیت سیستم ایمنی سلولی استفاده شده است که در مطالعات متعددی نقش آن در تحریک فعالیت سیستم ایمنی به اثبات رسیده است؛ به عنوان مثال در تحقیقی در کشور ایالات متحده در سال ۱۹۹٤، به دنبال مصرف موضعی DNCB در بیماران مبتلا به AIDS، افزایش برخی رده‌های سلولی ایمنی و کند شدن سرعت ازبین‌رفتن سلولهای $CD4^+$ مشاهده شد.[۷] در دو تحقیق دیگر نیز بر روی بیماران HIV^+، در بیمارانی که DNCB دریافت کرده بودند، در مقایسه با دیگران، افزایش بیش‌تری در میزان سلولهای $CD4^+$ و $CD8^+$ مشاهده شد.[۸و ۹]

به همین دلیل با توجه به این خصوصیات، از ماده DNCB، در برخی موارد جهت بهبود فعالیت سیستم ایمنی بیماران استفاده شده است.[۱۰] در یک مطالعه دیگر نیز بر نقش ضدتوموری DNCB و تاثیر بیش‌تر آن قبل از Tumorogenesis تاکید شده است.[۱۱]

استفاده از ماده DNCB با عوارض جدی از جمله ایجاد کانسر جدید همراه نیست.[۱۲] شایع‌ترین عارضه مصرف آن، حساسیت شدید موضعی پوست به صورت تورم، خارش، قرمزی و افزایش حساسیت به نور خورشید می‌باشد که با قطع مصرف، قابل برگشت است.[۱۳] در چندین مطالعه به ارتباط واضح تست با DNCB و فعالیت سیستم ایمنی و کاهش میزان حساسیت به DNCB در کارسینوم‌ها اشاره شده است.[۱٤و ۱۵] با این حال در برخی مطالعات نیز هیچ گونه ارتباطی بین وقوع کارسینوم سر و گردن و میزان فعالیت سیستم ایمنی نشان داده نشده است.[۷و ۸] نکته قابل توجه این است که نقص ایمنی نشان داده شده در این بیماران پس از درمان، به میزان قبل از شروع برمی‌گردد و فعالیت طبیعی سیستم ایمنی حتی پس از درمان کامل نیز، جایگزین نمی‌گردد؛ که این امر نشان دهنده نوعی نقص ایمنی ذاتی در بیماران مبتلا به تومورهای سر و گردن می‌باشد.[۱٦] به عبارت دیگر شاید نقص ایمنی، زمینه‌ساز ایجاد بیماری تومورال باشد تا بیماری تومورال زمینه‌ساز نقص ایمنی.

در برخی مطالعات نیز علاوه بر تست پوستی با ماده DNCB، از سایر تستها نظیر Phyto-test و PPD (Purified protein derivative) جهت بررسی فعالیت سیستم ایمنی استفاده شده است.[۹] در یک مطالعه منحصر به فرد نیز نتایج تست پوستی با میزان تیتر کارسینوامبریوژنیک آنتی‌ژن(Carcinoemberyonic antigen=CEA) که یک تومورمارکر برای تومورهای شایع ناحیه پستان، ریه و دستگاه گوارش می‌باشد، مقایسه شدند؛ در این مطالعه، ارتباط معکوس بین افزایش واکنش پوستی و حساسیت به DNCB و کاهش تیتر CEA نشان داده شد.[۱۷]

به هر حال در مطالعه حاضر نتایج نیز به ترتیب زیر قابل بحث می‌باشند:

۱- در ارتباط با نتایج تست پوستی در مطالعه حاضر، مشخص شد که در بیماران مبتلا به تومورهای بدخیم

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

پیشرفته‌تر(مراحل ۳و ٤) در مقایسه با مراحل ۱و ۲، میزان واکنش پوستی قوی(واکنش پوستی درجه ۳و ٤)، به طور مشخص کمتر است. (۱۰/۵٪ در مقایسه با ۸۷/۵٪، P<۰/۰۰۱). این یافته، مطرح کننده ارتباط واضح بین میزان و شدت واکنش پوستی و مرحله بیماری بدخیم می‌باشد.

نکته قابل توجه در این مطالعه، این بود که میزان واکنش پوستی قوی(واکنش درجه ۳و ٤) در بیماران مبتلا به تومورهای بدخیم اپیتلیالی کمتر از بیماران مبتلا به تومورهای بدخیم غیراپیتلیالی بود(٤۰٪ در مقابل ۸۰٪)؛ این امر نشان دهنده قوی‌تر بودن واکنش پوستی در بیماران مبتلا به تومور بدخیم با منشاء غیر اپیتلیالی در مقایسه با مبتلایان به تومور بدخیم با منشاء اپیتلیالی است. یافته دیگر اینکه، اغلب بیماران(۸۲٪) مبتلا به تومور خوش‌خیم نیز واکنش‌های پوستی قوی(از درجه ۳و ٤) داشتند.

۲- در ارتباط با نتایج اندازه‌گیری میزان سیتوکین‌ها در تومورهای بدخیم اپیتلیالی، با افزایش مرحله بیماری(از مرحله ۱ تا ۳)، میزان تولید انترلوکین ۲ افزایش پیدا می‌کند (P<۰/۰۱) و با ورود به مرحله ٤ بیماری، میزان تولید انترلوکین ۲ به طور واضح کاهش می‌یابد(P<۰/۰۱). یافته مشابهی در مورد انترلوکین ۱۲ و انترفرون گاما نیز مشاهده شد که متاسفانه از نظر آماری، معنی‌دار نبود.

این یافته‌ها، نشان دهنده ارزش تعیین میزان انترلوکین ۲ در پیش‌آگهی بیماران است، چرا که از ٤ بیمار فوت شده در این مطالعه، ۳ مورد در مرحله چهارم تومورهای بدخیم اپیتلیالی بودند و همگی سطوح پایین انترلوکین ۲ را داشتند.

در این مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین نتایج تست پوستی و سطوح سیتوکین پیدا نشد. طبق مشاوره با همکاران ایمونولوژیست، علت عدم وجود چنین ارتباط می‌تواند به یکی از دو عامل زیر مرتبط باشد:

۱- عدم آگاهی از پلی‌مورفیسم ژنی در مورد ژن‌های تولید کننده سیتوکین در نژاد ایرانی(نقش نژاد در استاندارد کردن کیت‌هایی که مورد استفاده قرار گرفته‌اند).

۲- اندازه‌گیری سیتوکین‌ها در لنفوسیت‌های خون محیطی و نه لنفوسیت‌های ارتشاح یافته بافت تومورال(در صورت انجام بیوپسی بافتی به جای خونگیری، ممکن بود نتایج متفاوتی بدست می‌آمد).

نکته دیگری که در مورد سیتوکین‌ها می‌توان به آن اشاره کرد، این است که در بیماران مبتلا به SCC، میزان تولید در مقایسه با سایر تومورهای بدخیم، پایین‌تر بود که این امر مطرح کننده ارتباط تولید سیتوکین با تشخیص پاتولوژی می‌باشد.

لازم به ذکر است که در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۹ در کشور هند انجام شد، وجود ارتباط بین فعالیت سیستم ایمنی با پاتولوژی بیماری زمینه‌ای نشان داده شد. در این تحقیق افزایش قابل توجه فعالیت لنفوسیت‌ها و واکنش به DNCB در آدنوکارسینوم نازوفارنکس، تیروییید و غدد بزاقی و نیز کاهش حساسیت به DNCB در SCC حنجره و حفره دهان وجود داشت.[۱۸]

۳- در ارتباط با نتایج پایش بالینی و عود، در این مطالعه هیچ‌گونه ارتباطی بین سن و احتمال عود یا مرگ بر اثر بیماری وجود نداشت. قابل توجه است که ٤ بیمار فوت شده، همگی زن بودند که به دلیل کم بودن تعدا نمونه، این یافته نمی‌تواند قابل توجه باشد.

مطالعه حاضر نشان دهنده ارتباط واضح بین عود بیماری تومورال اپیتلیالی با نتایج تست پوستی در مراحل ۲ و ٤ بیماری بود، این رابطه به طور نسبی در مرحله ۱ و نیز در مورد تومورهای بدخیم غیراپیتلیالی نیز دیده شد، اما در مرحله ۳ بیماری، ارتباط واضحی بین عود و نتایج تست پوستی وجود نداشت.

نکته قابل توجه این است که تعیین پیش‌آگهی بیماری با صحت بیش‌تر بویــژه در مرحله سوم بیماری اهمیت داشته و کمک کننده است، چرا که تعیین اینکه دقیقاً کدام بیمار مبتلا به مرحله ۳ تومور بدخیم اپیتلیالی(بویژه SCC) نیاز به جراحی تهاجمی داشته و کدامیک، از رادیوتراپی سود می‌برد، دشوار است.[۳] متاسفانه در مطالعه حاضر تعیین پیش‌آگهی بیماران مرحله ۳ با توجه به نتایج تستهای انجام شده ممکن نبود.

در این مطالعه، در مقایسه نتایج مربــوط به عود بیماری

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

و اندازه‌گیری سیتوکین‌ها نیز تنها ارتباط واضح بین عود بیماری و سطوح پایین انترلوکین ۲ در مرحله چهارم بیماری وجود داشت و در سایر مراحل، چنین ارتباطی مشاهده نشد.

در یک مطالعه مشابه نیز از شاخص‌های سن، مرحله (Stage) و شمارش کلی لنفوسیت‌ها قبل از درمان، جهت تعیین پیش‌آگهی استفاده شد و ارزش پروگنوستیک هر یک از این سه شاخص به تنهایی کمتر از ۷۰٪ تعیین شد.[۳] با ادغام کردن هر سه شاخص و پایش ۳ ساله براساس مطالعه موجود، ارزش پروگنوستیک به ۸۰٪ افزایش یافت؛ طبق ادعای نویسندگان، با اندازه‌گیری همزمان سطوح ایمونوگلوبولین‌های مختلف و لحاظ آن در تعیین پیش‌آگهی، قدرت تعیین پروگنوز بیماری به ۸۶٪ افزایش می‌یابد.[۳]

نتیجه‌گیری

وجود ارتباط بین فعالیت سیستم ایمنی سلولی و تشخیص، شدت و پیش‌آگهی در تومورهای سر و گردن، می‌تواند منجر به تغییر در نحوه برخورد با این بیماران شود. این امر شاید سبب شود در برخورد با بیماران مبتلا به بیماری شدید و با پیش‌آگهی ضعیف‌تر، از روشهای درمانی محافظه‌کارانه‌تر استفاده شود و از روشهای تهاجمی و احتمالاً غیر مؤثر اجتناب شود.

جهت استفاده عملی از این نتایج، بایستی یافته‌های بدست آمده، با مطالعات بزرگ‌تر و مدت پایش طولانی‌تر تکمیل شوند، تا بتوان از آنها در بالین بیمار استفاده کرد.

فهرست منابع

1- Lathers DM, Clark JI, Achille NJ, Young MR. Phase 1 B study to improve immune responses in head and neck cancer patients using escalating doses of 25-hydroxy-vitamin D3. Cancer Immunol Immunother 2004 May; 53(5): 422-30.

2- Krajin Z, Bolanca S. Recent theroretical and practical problems in the cell mediated immunological reactions in cases of laryngeal cancer. Acta Otolaryngol 1980 Mar-Apr; 89(3-4): 195-201.

3- Katz AE. Immunobiologic staging of patients with carcinoma of the head and neck. Laryngoscope 1983 Apr; 93(4): 445-63.

4- Mills B. Stimutation of T-cellular immunity by cutaneous application of Dinitrochlorobenzene. Journal of a American Academy of dermatology 1986 June; 14(6): 1089-90.

5- Hsu MM, Hsu HC, Lui LT. Local immune reaction in nasopharyngeal carcinoma, with special reference to its prognostic evaluation. Head Neck 1989 Nov-Dec; 11(6): 505-10.

6- Davis RK. Prognostic variables in head and neck cancer. Tumor site, stage, nodal status, differentiation and immune status. Otolaryngol clin North Am 1985 Aug; 18(3): 411-9.

7- Stricker RB, Elswood BF, Goldberg B, Dumlao C, Van Elk J, Henry J, et al. Clinical and immunologic evaluation of HIV-infected patients treated with dinitrochlorobenzene (DNCB). J Am Acad Dermatol 1994 Sep; 31(3 Pt 1): 462-6.

8- Oracion R, Adams M, Sharok. DNCB treatment of HIV-infected patients lead to beneficial immunologic outcomes, reduced viral loads and improved measures of quality of life. J Invest Dermatol 1998; 110: 476.

9- Traub A, Margulis SB, Stricker RB. Topical immune modulation with dinitrochlorobenzene in HIV disease: A controlled trial from Brazil. Dermatology 1997; 195(4): 369-73.

10- Stricker RB, Goldberg B, Mills LB, Epstein WL. Decrease in viral load associated with topical dinitrochlorobenzene therapy in HIV disease. Res Virol 1997 Sep-Oct; 148(5): 343-8.

11- Gleich LL, Li YQ, Li S, Gluckman JL, Stambrook PJ. Alloantigen gene therapy for head and neck cancer: evaluation of animal models. Head Neck 2003 Apr; 25(4): 274-9.

12- Dunagin WG. Potential hazards of dinitrochlorobenzene dispute. Archive of Dermatology 1986; 122: 11-15.

13- Happle R. The potential hazards of dinitrochlorobenzene. Archive of Dermatology 1985; 121: 330-2.

14- Bier J, Nicklish U. Investigations of unspecific immune reactivity in patients with head and neck carcinoma. Arch otorhino laryngol 1981; 232(2): 145-63.

15- Gilbert HA, Kagan AR, Miles J, Flores L, Nussbaum H, Rao AR, et al. The usefulness of pretreatment DNCB in 85 patients with squamous cell carcinoma of upper aerodigestive tract. Journal of surg oncol 1978; 10(1): 73-7.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

16- Tsukuda M, Sawaki S, Yanoma S. Suppressed cellular immunity in patients with nasopharyngeal carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 1993; 120(1-2): 115-8.

17- Bianucci P, Pastorino G, DeRossi O. The DNCB skin test and its comparison with the radio immunological determination of CEA in some types of neoplasms. Minerra med 1979 May 26; 70(25): 1795-801.

18- Vasenrvala SM, Aziz M, Rahan A, Ahmad KN. Immunological status of patients in carcinoma head and neck. Indian journal of cancer 1989 Sep; 26(3): 137-44.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

Evaluation of Cellular Immune System Activity in Patients with Head and Neck Tumors and its Relationship with Diagnosis, Stage and Prognosis of the Disease

***F. Izadi, MD** [I] **A. Doroudinia, MD** [II] **M. Shekarabi, PhD** [III]
P. Kavand, MD [IV] **N. Heidari, MD** [IV] **B. Pousti, MD** [V]

Abstract

Background & Aim: Considering the role of cellular immunity in prognosis of malignant tumors of the head and neck, especially SCCs(Squamous Cell Carcinoma), we intended to investigate cellular immune system activity in patients with head and neck tumors, whether malignant or benign, and then compare it with the kind, severity and prognosis of tumoral involvement.

Patients & Method: This is a cross-sectional study performed on 40 head and neck tumor patients in Hazrat-e-Rasoul and Firouzgar hospitals from November 2003 to June 2005. After skin testing with DNCB(Dinithrochlorobanzen) and grading skin reactions, blood sampling was performed within 3 weeks and after isolating, culturing, and stimulating the lymphocytes with PHA(phytohemaggulotini) stimulant, the amount of cytokine production was measured using ELISA(Enzyme Linked Immunosorbent Assay) method. Then the results were compared with the information pertained to pathologic diagnosis, the stage of the disease, and also the results of clinical follow-up.

Results: Patients with more advanced malignant tumors(stages 3&4) had weaker skin reactions compared with the early stages of the disease(10.5% contre 87.5% $p<0.001$). Also in epithelial malignant tumors, skin reactions were weaker than non-epithelial and benign tumors(40% contre 90%). With increasing stages of the malignant disease(up to stage 3), IL-2(Interlukin-2) production also increased but in the fourth stage there was a significant reduction in IL-2 production($P<0.01$). Similar findings were also noted about IL-12 and INF-G (Interferon-gama) but they were not statistically significant. In this study there was not a significant relationship between the grade of skin reaction and cytokine production. The follow-up revealed that 3 out of 4 expired patients had weak skin reactions and very low levels of IL-2.

Conclusion: This study showed a significant relationship between the grade of skin reaction and pathologic diagnosis and the stage of the disease. Also, levels of IL-2 production decrease significantly in the late stages of the malignant disease. Significant relationship between cellular immune system activity and the kind and severity of tumoral involvement can influence our decision on the choice of treatment and also help us predict the prognosis of the tumoral disease.

Key Words: 1) Cellular Immunity 2) Head and Neck Tumor

3) DNCB(Dinithrochlorobanzen)

***I*)** *Assistant Professor of ENT and Head & Neck Surgery. Hazrat Rasoul-e-Akram Hospital. Niayesh St., Sattarkhan Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.(*Corresponding Author)*
***II*)** *ENT Specialist. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.*
***III*)** *Associate Professor of Immunology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.*
***IV*)** *General Practitioner.*
***V*)** *Assistant Professor of ENT and Head & Neck Surgery. Hazrat Rasoul-e-Akram Hospital. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]