

Chirurginio gydymo įtaka imuninei sistemai sergant vėžiu ir ligonių lytis

The influence of surgical treatment on cancer patients immune system and according to gender

Birutė Kazbarienė

Vilniaus universiteto Onkologijos institutas, Santariškių g. 1, LT-08660 Vilnius

El. paštas: Birute.Kazbariene@vuo.lt

Institute of Oncology, Vilnius University, Santariškių Str. 1, LT-08660 Vilnius, Lithuania

E-mail: Birute.Kazbariene@vuo.lt

Straipsnyje apžvelgti tyrimai, susiję su chirurginio gydymo poveikiu vėžiu sergančių ligonių imuninei sistemai. Operacija sutrikdo imuninės sistemos funkcijas ir gali skatinti ligos progresavimą. Nustatyta skirtinga imuninės sistemos reakcija į traumą ar kitokius pažeidimus priklausomai nuo lyties (vyrams imunosupresija yra stipresnė nei moterims). Svarbu išsiaiškinti, ar po chirurginės intervencijos nevienodos vyrų ir moterų imuninės sistemos funkcijos gali turėti įtakos piktybinės ligos eigai. Tyrimai rodo, kad atsakas gali būti susijęs su lytiniais hormonais. Kol kas yra mažai informacijos apie sergančių vėžiu ligonių imuninės sistemos veiklos pokyčius pooperaciniu laikotarpiu priklausomai nuo lyties, o sutrikdytų šios sistemos funkcijų korekcija po operacijos gali padėti numatyti veiksmingesnes gydymo strategijas atsižvelgiant į ligonio lytį.

Reikšminiai žodžiai: operacija, imunitetas, vėžys, lytis.

This article focuses on the effect of surgical stress on cancer patients immune system. Surgery induces dysfunction of the immune system and may promote remnant cancer cell growth and metastasis. Difference of the immune system functions between females and males is seen in the response to injury (immunosuppression is more expressed in men than in women). It is important to determine whether or not different immune response in men and women may influence cancer development after surgery. Researches suggest that response may be linked with various sex hormones. For the present time there isn't enough information about immune system functions of cancer patients depending on their gender in perioperative period. Therefore future investigations are necessary because restore of immune system disturbance may provide the better opportunity to choose treatment strategy in dependence of the cancer patients gender.

Keywords: surgery, immunity, cancer, gender.

Įvadas

Operacija yra vienas pagrindinių gydymo būdų sergant onkologinėmis ligomis. Chirurginis gydymas ir su juo susiję veiksniai (narkozė, kraujo transfuzijos, operacijos apimtis, operacijos trukmė ir kt.), taip pat kitokios traumas daro įtaką įvairių organizmo sistemų funkcijoms.

Kovojant su vėžiu labai svarbi apsauginių sistemų, kurioms priklauso ir imuninė sistema, veikla [1]. Po chirurginės intervencijos vyksta imuninės reguliacijos pokyčiai, dažnai pasireiškiantys kaip imunosupresija, o sergant onkologine liga tai gali skatinti naviko progresavimą [2].

Reaguojant į bet kokią traumą kinta citokinų sintezė, kitų imuniteto komponentų veikla – vyksta polimorfonuklearinių ląstelių ir uždegimą slopinančių savybių turinčių makrofagų aktyvacija, gali sutrikti įvairių T limfocitų populiacijų balansas, funkcijos ir t. t. Atlikti tyrimai parodė įvairialypį operacinio gydymo poveikį imuninei sistemai [3, 4].

Taigi, po chirurginės intervencijos, traumas ar kito kūno sužalojimo atkuriant organizmo homeostazę bei reaguojant į pooperacinio laikotarpio dirgiklius (pvz., skausmą, uždegimą) formuojasi imuninis atsakas. Darbų apie imuninės sistemos būklę ir operacinio gydymo įtaką jos pokyčiams sergant vėžiu bei atsižvelgiant į ligonių lytį kol kas labai mažai ir jie fragmentiški, todėl darbo tikslas – apžvelgti turimus šios krypties tyrimų duomenis, kurie galėtų būti naudingi rengiant veiksmingesnes gydymo strategijas priklausomai nuo vyrų ir moterų organizmo biologinių ypatumų sergant vėžiu.

Literatūros apžvalga

Chirurginio gydymo įtaka imuninės sistemos funkcijoms

Chirurginis gydymas sukelia pokyčius, kurie veikia įvairias organizmo funkcijas. Reakcija į patiriamą fiziologinį bei psichologinį stresą provokuoja ne tik imuninę disbalansą (ar imunosupresiją), bet ir kitų organizmo sistemų veiklos sutrikimus bei individualiai moduliuoja pooperacinio laikotarpio eigą.

Imunologinių parametrų pokyčių dinamikai po operacijos daro įtaką daug veiksnių – pirmiausia tai pagrindinės ligos etiologija, neįtraukti vartojami vaistai,

netekto kraujo kiekis, kraujo transfuzija, kitos ligos, ligonio amžius ir t. t.

Trauma, žaizda, kraujavimas gali slopinti imuniteto (monocitų, makrofagų, limfocitų ir kt.) funkcijas ir padidinti pooperacinių komplikacijų riziką, o sergant vėžiu skatinti ligos progresavimą. Nustatyta, kad po operacijos monocitai išskiria mažesnę TNF (navikų nekrozės veiksnys), IL-12 (interleukinas-12) ir kitų citokinų kiekį, sumažėja HLA-DR (žmogaus leukocitų II klasės antigenai) ekspresija bei antigeno pateikimo galimybė, kinta T ir B limfocitų kiekis, sutrinka jų funkcijos [5, 6]. Padidėjęs neutrofilų kiekis periferiniame kraujyje siejamas su ligos prognoze sergant melanoma ir metastazavusiu inkstų vėžiu, o sumažėjęs limfocitų kiekis koreliuoja su organizmo imuniniu atsaku bei išgyvenamumu esant pažengusiam kasos vėžiui [7–9]. Didesnis nei 5 N/L (neutrofilų/limfocitų) santykis prieš operaciją statistiškai patikimai susijęs su didesniu mirtingumu, palyginti su mažesniu nei 5 N/L santykiu turinčiais ligoniais, sergančiais tiesiosios ir gaubtinės žarnos vėžiu [10].

Dažniausiai naviką būtina pašalinti, siekiant sustabdyti onkologinės ligos progresavimą. Tačiau, kita vertus, pati operacija gali turėti įtaką (pagreitinti) metastazavimo procesui, t. y. dėl mechaninių priežasčių sukkelto piktybinių ląstelių plitimo organizme, angiogenezės, augimo veiksnių sekrecijos, imunosupresijos ir kt. Daroma prielaida, kad onkologinės ligos progresavimą labiausiai skatina ląstelinio imuniteto slopinimas.

Pooperaciniu laikotarpiu imuninis atsakas gali būti įprastas – kai bendra ir lokali organizmo reakcija trunka kelias savaites, ir imunopatologinis – kai lokali ir bendra organizmo reakcija esti stipresnė ir trunka net kelis mėnesius.

Imuninės sistemos atsako priklausomybė nuo lyties

Kaip jau minėta, traumas ir kraujavimas sutrikdo imuninės sistemos funkcijas ar tam tikrų jos komponentų veiklą ir gali provokuoti šios sistemos disbalansą. Ne taip seniai pradėti tirti imuniniai parametrai vertinant vyrų ir moterų reakciją į stresą, skausmą, infekciją ir kt.

Remiantis eksperimentinių ir klinikinių studijų duomenimis nustatyta, kad po traumos gijimo proceso eigai turi įtakos ligonio lytis. Pastebėta, kad vyrų ir moterų imuninės sistemos atsakas į įvairius dirgiklius skiriasi,

Lentelė. Lytis ir autoimuninės ligos

Liga	Moterys / vyrai	Literatūros šaltinis
Sunkioji miastenija	2 : 1	Mantegazza R, Baggi F, Antozzi C et al., 2003 [24]
Reumatoidinis artritas	2,7 : 1	Gonzalez A, Maradit KH, Crowson CS et al., 2007 [25]
Sklerodermija	4 : 1	Villaverde-Hueso A, Sanchez-Valle E et al., 2007 [26]
Krono liga	1,3 : 1	Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW et al., 2006 [27]
Hašimoto tiroiditas	5,2 : 1	Krassas GE, Tziomalos K, Pontikides N et al., 2006 [28]
Pirmo tipo diabetas	0,8 : 1	Ostman J, Lonnberg, Arnqvist HJ et al., 2008 [29]

tačiau į traumą greitai reaguoja ir vietinio, ir sisteminio imuniteto mechanizmai [2, 11]. Tyrimai parodė nuo lyties priklausomą ląstelinio ir humoralinio imuniteto sąsają su jautrumu traumai, sepsiui ir kitais pažeidimais. Po kraujavimo vyrų ląstelinio imuniteto funkcijos yra silpnesnės negu moterų (galbūt dėl lytinių hormonų). Nustatyta, kad esant kraujavimui vyrų androgenai pasižymi imuninių atsaką slopinančiomis, o moterų lytiniai hormonai – jį palaikančiomis savybėmis. Tokia reakcija gali būti dėl to, kad imuninės sistemos ląstelės per savo receptorių geba tiesiogiai reaguoti į lytinius hormonus, be to, signalai moduluojami dar ir netiesioginiu būdu [12].

Tačiau yra ir prieštarūnų rezultatų: Brechenmacher ir kt. (2008) darbų duomenys neparodė esant lyčiai specifiskų androgenų ir estrogenų receptorių ekspresijos skirtumų nei prieš, nei po operacijos. Galima daryti prielaidą, kad tam įtaką turėjo nevienodas tyrimų dalyvių amžius bei nuo to priklausanti hormonų pokyčių specifika [13].

Nustatyta, kad moterų imuninė reakcija (T ir B limfocitų) į išorės antigenus yra stipresnė. Šis fenomenas ypač ryškus sergant autoimuninėmis ligomis (žr. lentelę). Skirtumas taip pat gali būti dėl hormonų kiekio poveikio (pvz., nedidelis estrogenų kiekis skatina Th1 atsaką, o didesnis kiekis – Th2 atsaką, kas būdinga nėštumui) [14]. Po fizinės traumos taip pat pasireiškia didesnis imunospresijos lygis vyrams nei moterims [15]. Be to, imuninį organizmo reaktyvumą, be vidinių veiksnių, lemia ir asmens gyvensena (stresas, žalingi įpročiai, kenksmingi aplinkos veiksniai). Taigi, vyrų ir moterų imuninės sistemos funkcijos skirtumai sergant įvairiomis ligomis yra tirti, tačiau duomenų apie šios sistemos atsaką po chirurginio vėžiu sergančių ligonių gydymo kol kas nedaug.

Gwak ir kt. [2007] tirdami skrandžio vėžiu sergančius ligonius nustatė, kad po visiškos ar dalinės gastrektomijos keitėsi neutrofilų, limfocitų ir monocitų kiekis bei N/L santykis periferiniame kraujyje. Moterų buvo didesnis cirkuliuojančių neutrofilų procentas ir N/L santykis, bet mažesnis nei vyrų limfocitų bei monocitų procentas, kuris rodo sutrikdytą imuninę homeostazę praėjus 3–5 dienoms po operacijos. Įtaką šiems pokyčiams galėjo turėti ir skirtinga operacijos trukmė, netekto kraujo kiekis ir kt. [16].

Paaikėjo, kad po tiesiosios ir gaubtinės žarnos naviko rezekcijos moterų išgyvenamumas yra geresnis negu vyrų. Manoma, kad tokius rezultatus lemia geresnė moterų imuninės sistemos funkcijos pooperaciniu laikotarpiu. Bet autoriai atkreipia dėmesį ir į kitus veiksnius, kurie gali daryti įtaką tokiems rezultatams, – tai ligonių amžius ir gydymo agresyvumas [17, 18].

Po operacijos audinių pažeidimas skatina organizmo uždegiminę reakciją, kuri susijusi su imuninės sistemos funkcijomis. Vėžiu sergančių ligonių imuninė būklė jau gali būti pakitusi prieš operaciją, o psichologinio ir chirurginio streso sukeliama imunospresija ar imuninis disbalansas skatinti naviko ląstelių diseminaciją ir ligos progresavimą (metastazavimą) [19–21].

Įdomūs rezultatai gauti tiriant vyrų ir moterų endokrininių veiksnių lemiamą skirtingą atsaką į stresą. Nustatyta, kad esant psichologiniam stresui vyrų organizmas gamina daugiau kortizolio nei moterų. Priešingai, fizinis stresas skatina didesnę kortizolio gamybą moterims nei vyrams [22, 23]. Kortizolis ne tik slopina imuninės sistemos komponentų funkcijas, bet ir skatina naujų kraujagyslių formavimąsi navike (angiogeneze).

Nors endokrininės sistemos įtaka imuninės sistemos veiklos pokyčiams yra didelė, vis dėlto dar nepakankamai ištirti ir kiti mechanizmai, moduluojantys chirurginės intervencijos poveikį onkologinių ligočių imuniteto funkcijoms priklausomai nuo lyties.

Išvados

Sergant vėžiu imunosupresiją ar imunodisbalansą gali sukelti ne tik pati operacija, bet ir kiti veiksniai – skausmo malšinimas, hipotermija, kraujavimas, kraujo perpylimas ir kt. Vyrų ir moterų imuninės sistemos reakcija į šiuos veiksnius gali būti nevienoda.

LITERATŪRA

1. Kazbarienė B. Navikas ir imunitetas. *Medicina* 2009; 45 (2): 162–167.
2. Hogan BV, Peter MB, Shenoy HG, Horgan K, Hughes TA. Surgery induced immunosuppression. *Surgeon* 2011; (1): 38–43.
3. Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Miyazaki M. Immunosuppression following surgical and traumatic injury. *Surg Today* 2010; 40(9): 793–808.
4. Buttenschoen K, Fathimani K, Buttenschoen DC. Effect of major abdominal surgery on the host immune response to infection. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23(3): 259–267.
5. Franke A, Lante W, Kollig E, Markewitz A. A comparison of monocyte counts and ex vivo and in vitro monocyte cytokine production after major surgical trauma. *J Surg Res* 2009; 154(1): 91–98.
6. Yeu-Tsu N, Lee G, June Marshall, Jerry Jalaba. Effect of operation on B and T lymphocyte counts. *Surg Oncol* 2006; 10(4): 289–297.
7. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, Christensen IJ, Larsen S, Gehl J, von der Maase H. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *Br J Cancer* 2005; 93: 273–278.
8. Atzpodien J, Royston P, Wandert T, Reitz M. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer* 2003; 88(3): 348–353.
9. Fogar P, Pperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E, Davoli C, Navaglia F, Zamboni CF, Pasquali C, Venza E, Pedrazzoli S, Plebani M. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas* 2006; 32(1): 22–28.
10. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 91: 181–184.
11. Mashkour A, Choudhry, Kirby I, Bland, Irshad H. Chaudry. Trauma and immune response – effect of gender differences. *Injury* 2007; 38 (12): 1382–1391.
12. Angele MK, Frantz MC, Chaudry IH. Gender and sex hormones influence the response to trauma and sepsis: potential therapeutic approaches. *Clinics (Sao Paulo)* 2006; 61(5): 479–488.
13. Brechenmacher SA, Bruns CJ, Van den Engel NK, Angele P, Loehe F, Jauch K-W, Angele M K. Influence of surgical trauma on the mRNA expression of sex hormone receptors in PBMCs in male and female patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008(6); 393: 871–876.
14. McCombe PA, Greer JM, Mackay IR. Sexual dimorphism in autoimmune disease. *Current Molecular Medicine* 2009; 9: 1058–1079.
15. Choudhry MA, Schwacha MG, Hubbard WJ, Kerby JD, Rue LW, Bland KI, Chaudry IH. Gender dimorphisms in progenitor and stem cell function in cardiovascular disease. *Shock* 2005; 24(1): 101–106.
16. Gwak MS, Choi SJ, Kim JA, Ko JS, Kim TH, Lee SM, Park JA, Kim MH. Effects of gender on white blood cell populations and neutrophil-lymphocyte ratio following gastrectomy in patients with stomach cancer. *J Korean Med Sci* 2007; 22(Suppl): 104–108.
17. Paulson EC, Wirtalla C, Armstrong K, Mahmoud NN. Gender influences treatment and survival in colorectal cancer surgery. *Dis Col Rectum* 2009; 52 (12): 1982–1991.
18. Wichmann MW, Müller C, Hornung HM, Lau-Werner U, Schildberg FW. Gender differences in long-term survi-

val of patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 2001; 88(8): 1092–1098.

19. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 235–271.

20. Peng YP, Qiu YH. Surgical stress and immunosuppression. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan* 2006; 37(1): 31–36.

21. Lee JW, Shahzad MM, Lin YG, Armaiz-Pena G, Mangala LS, Han HD, Kim HS, Nam EJ, Jennings NB, Halder J, Nick AM, Stone RL, Lu C, Lutgendorf SK, Cole SW, Lokshin AE, Sood AK. Surgical stress promotes tumor growth in ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009; 15(8): 2695–2702.

22. Traustadottir T, Bosch PR, Matt KS. Gender differences in cardiovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to psychological stress in healthy older adult men and women. *Stress* 2003; 6: 133–140.

23. Deuster PA, Petrides JS, Singh A, Lucci EB, Chruosos GP, Gold PW. High intensity exercise promotes escape of adrenocorticotropin and cortisol from suppression by dexamethasone: sexually dimorphic responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3332–3338.

24. Mantegazza R, Baggi F, Antozzi C, Confalonieri P, Morandi L, Bernasconi P, Andretta F, Simoncini O, Campanella A, Beghi E, Cornelio F. Myasthenia gravis (MG): epidemiolo-

gical data and prognostic factors. *Ann NY Acad Sci* 2003; 998: 413–423.

25. Gonzalez A, Maradit KH, Crowson CS, Nicola PJ, Davis JM III, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3583–3587.

26. Villaverde-Hueso A, Sanchez-Valle E, Alvarez E, Morant C, Carreira PE, Martin-Arribas MC, Genova R, Ramirez-Gonzalez A, de la Paz MP. Estimating the burden of scleroderma disease in Spain. *J Rheumatol.* 2007; 34(11): 2236–2242.

27. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, Fedorak R, Israel D, Blanchard JF. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1559–1568.

28. Krassas GE, Tziomalos K, Pontikides N, Lewy H, Larion Z. Seasonality of month of birth of patients with Graves' and Hashimoto's diseases differ from that in the general population. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 631–636.

29. Ostman J, Lonnberg G, Arnqvist H.J, Blohme G, Bolinder J, Ekblom SA, Eriksson JW, Gudbjornsdottir S, Sundkvist G, Nystrom L. Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983–+2002. *J Intern Med* 2008; 263(4): 386–394.