

BÖBREK HÜCRELİ KANSERLERDE ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN YERİ THE ROLE OF ADHESION MOLECULES IN RENAL CELL CANCERS

Fazlı POLAT*, Sinan SÖZEN*, Cenk ACAR*, Neslihan BUKAN**, Uğur COŞKUN***, İbrahim BOZKIRLI**

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, ANKARA

*** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: In this study we aimed to investigate the relationship between adhesion molecules and pathologic stage, Fuhrman nuclear grade of tumors in renal cell cancers.

Materials and Methods: 26 patients who underwent radical nephrectomy for renal cell carcinoma between 2001-2003 in Gazi University School of Medicine, Department of Urology and 8 healthy individuals were enrolled into the study. Patients were classified into four groups according to TNM staging system and Fuhrman nuclear grading as T1N0M0, T2-4N0M0, Grade 1, 2 and Grade 3, 4. Levels of ICAM-1, VCAM-1 and P-Selectin were measured in blood sample of the patients following 12 hours starvation before radical nephrectomy and compared with results of control group.

Results: ICAM-1, VCAM-1 and P-Selectin levels of Grade 3, 4 patients were significantly higher than control group, whereas there was no difference between Grade 1, 2 and Grade 3, 4 patients. When the patients were investigated according to pathological stage, all the three parameters were higher than control group in T2-4N0M0 patients, whereas this difference did not reach statistically significant level in VCAM-1 parameter.

Conclusion: The unpredictable clinical behavior of renal cell carcinomas is the subject of researches as such in past. In our study, the presence of increased cell adhesion molecules in blood samples of high stage and grade renal cell carcinomas suggest that adjuvant systemic therapy may be required in these patients after primary treatment.

Key words: Renal cell cancer, Adhesion molecules, Pathological stage, Fuhrman nuclear grade

ÖZET

Bu çalışmamızda böbrek hücreli kanserlerde (BHK) adezyon moleküllerinin tümörün patolojik evre ve Fuhrman nükleer derecesi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2001-2003 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda böbrek tümörü nedeniyle radikal nefrektomi yapılan ve histopatolojik tanısı BHK olan 26 hasta ve kontrol grubu olarak 8 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Hastalar, TNM evreleme sistemine göre T1N0M0 ve T2-4N0M0, Fuhrman nükleer derecesine göre Derece 1, 2 ve Derece 3, 4 olmak üzere toplam dört grubu ayrıldı. Radikal nefrektomi öncesi, 12 saat açlığı takiben hastalardan alınan serum örneklerinde ICAM-1, VCAM-1 ve P-Selektin düzeyleri ölçüldü ve kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldı.

ICAM-1, VCAM-1 ve P-Selektin düzeyleri Derece 3, 4 hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, Derece 1, 2 ile Derece 3, 4 hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Evreleme sistemine göre gruplar incelendiğinde, T2-4N0M0 hastalarda her üç parametre de kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, bu fark sadece VCAM-1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamaktadır.

Aynı evre ve derecedeki BHK'lerin değişken klinik davranışları, geçmişte olduğu gibi günümüzde de birçok çalışmanın temelini oluşturmaktadır. Çalışmamızda da özellikle yüksek derece ve evredeki hastaların serumlarında artmış hücre adezyon moleküllerinin varlığı, bu hasta gruplarının yapılan primer tedaviye ek sistemik tedavilere ihtiyaç duyulabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Böbrek hücreli kanser, Adezyon molekülleri, Patolojik evre, Fuhrman nükleer derece

GİRİŞ

Böbrek tümörleri, erişkin solid tümörlerinin %3'ünü oluşturmaktadır ve son yıllarda insidansında artış görülmektedir¹. Bununla birlikte kansere özgü ölüm oranları, mesane ve prostat kanserlerine göre iki kat daha fazladır. Böbrek tümörlerinin %80'i

böbrek parankiminden köken alır ve böbrek hücreli kanserlerin (BHK) en sık görülen tipi şeffaf hücreli kanserlerdir². Günümüzde gelişen görüntüleme yöntemleri sayesinde yerleşik hastalık saptama oranları artmış ve 5 yıllık yaşam oranlarında belirgin uzama sağlanmıştır^{3,4}.

Dergiye Geliş Tarihi: 19.09.2006

Yayına Kabul Tarihi: 14.11.2006 (Düzeltilmiş hali ile)

Hücre adezyon molekülleri, hücre-hücre etkileşimlerinde ve hücre ile hücre dışı matriks bileşenleri arasındaki etkileşimlerde önemli rol oynamaktadır. Kanser hücrelerinin adezyon özelliklerinde meydana gelen değişiklikler, bu hücrelerin malin potansiyellerini belirgin şekilde etkilemektedir⁵. Adezyon molekülleri, immünglobülin (Ig) süperfamilyası, katedrinler, integrinler ve selektinler olmak üzere dört ana sınıfa ayrılırlar. Ig süperfamilyasından olan intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücresel adezyon molekülü-1 (VCAM-1), tümöre infiltre olup hücrel ve humöral immün cevap ile tümörün sitolizine yardımcı olmaktadır⁶. Tümör hücrelerinin kendisini çevreleyen lenfositlere yapışması nedeni ile artan immün yanıtı karşın tümör hücre yayılımı da artmaktadır. P-Selektin ise lökositlerin aktive trombositlere ve endotele yapışmasını desteklemektedir. Tümör ve metastaz oluşumunda önemli yeri olduğu düşünülen P-Selektin reseptörlerini malin hücrelerin baskıladığı gösterilmiştir⁷. Ayrıca, birçok inflammatuar olayda da düzeyinin arttığı bilinmektedir.

Hücreler arası adezyon moleküllerinin kaybı ile, tümör metastaz kaskadında tümör hücrelerinin kan veya lenf dolaşımına geçişinin etkilenebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur⁸. Bu veriler ışığında, adezyon molekülleri diğer kanserlerde olduğu gibi BHK'lerde de tümör biyolojisinde kendine yer bulmuştur. Adezyon molekül baskılanmasının bilinmesi, tümörün davranışı, metastaz riski ve tedavi yaklaşımları hakkında önemli bilgiler verebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, BHK'lerde adezyon moleküllerinin tümörün patolojik evre ve Fuhrman nükleer derecesi ile ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

2001-2003 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda böbrek tümörü nedeniyle radikal nefrektomi yapılan ve

histopatolojik tanısı BHK olan hastalardan; şeker hastalığı, infeksiyöz hastalığı, akciğer hastalıkları ve sekonder malinitesi olmayan 26 hasta (19 erkek, 7 kadın) ve kontrol grubu olarak 8 sağlıklı birey (6 erkek, 2 kadın) çalışmaya alındı. Hastalar, patolojik inceleme ve ameliyat öncesi çekilen torako-abdominopelvik tomografiden elde edilen bulgularından faydalanılarak histopatolojik tip, Fuhrman nükleer derece ve TNM (1997) evreleme sistemine göre değerlendirildi. T₁N0M0 hastaların tümünün nükleer derecesinin Derece 1, 2 olması nedeni ile bu hastalar kaynak grup olarak belirlendi. Hastalar, TNM evreleme sistemine göre T₁N0M0 ve T₂₋₄N0M0, Fuhrman nükleer derecesine göre de Derece 1, 2 ve Derece 3, 4 olmak üzere toplam dört gruba ayrıldı. Radikal nefrektomi öncesi, 12 saat açlığı takiben hastalardan alınan serum örneklerinde ICAM-1 (*Biosource Int. Imm. Kit Cat.# KHT0611*), VCAM-1 (*Biosource Int. Imm. Kit Cat.#KHT0611*) ve P-Selektin (*Product Inf. Manual Human Sp-Selectin BMS219/2*) düzeyleri ELISA metodu kullanılarak ölçüldü ve kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldı. İstatistiksel yöntem olarak, varyans analizi ve Mann Whitney U testi uygulandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşları 58.5 (35-78) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 61 (55-65) yıl olarak saptandı. 14 hasta TNM evreleme sistemine göre T₁N0M0 ve 12 hasta T₂₋₄N0M0 evresine sahipti. Ayrıca 19 hasta Fuhrman nükleer derecesine göre Derece 1, 2 ve 7 hasta Derece 3, 4 idi. Hasta ve kontrol gruplarının ICAM-1, VCAM-1 ve P-Selektin düzeylerinin ortalamaları ile gruplara göre istatistiksel analizleri Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. ICAM-1, VCAM-1 ve P-Selektin düzeyleri Derece 3, 4 hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, Derece 1, 2 ile Derece 3, 4

Tablo 1. Kontrol grubu ile Fuhrman nükleer derece sistemine göre değerlendirilen hastaların karşılaştırılan ICAM-1, VCAM-1 ve P-Selektin düzeylerinin ortalamaları ve istatistiksel değerleri

	Kontrol	p*	Derece 1, 2	p**	Derece 3, 4	p***
ICAM-1 (ng/ml)	188±53.9	<0,001	571.6±277.7	>0,05	615.5±267.3	<0,001
VCAM-1 (ng/ml)	413.8±95.6	>0,05	461±109.5	>0,05	545.7±158.7	<0,05
P-Selektin (ng/ml)	173.5±65.1	<0,05	351.8±228.7	>0,05	387.2±232.9	<0,05

*: Kontrol grubu ile Derece 1, 2 hastalar arasındaki istatistiksel p değeri

** : Derece 1,2 ile Derece 3, 4 hastalar arasındaki istatistiksel p değeri

***: Kontrol grubu ile Derece 3, 4 hastalar arasındaki istatistiksel p değeri

Tablo 2. Kontrol grubu ile TNM evreleme sistemine göre değerlendirilen hastaların karşılaştırılan ICAM-1, VCAM-1 ve P-Selektin düzeylerinin ortalamaları ve istatistiksel değerleri						
	Kontrol	p*	T₁N0M0	p**	T₂₋₄N0M0	p***
ICAM-1 (ng/ml)	188±53.9	<0.001	652.6±303	>0,05	514.3±222.4	<0,001
VCAM-1 (ng/ml)	413.8±95.6	<0.05	503.8±109.2	>0,05	463.8±144.4	>0,05
P-Selektin (ng/ml)	173.5±65.1	<0.05	384±219.8	>0,05	338.8±238	<0,05

*: Kontrol grubu ile hastalar arasındaki istatistiksel p değeri

** : T₁N0M0 ile T₂₋₄N0M0 hastalar arasındaki istatistiksel p değeri

***: Kontrol grubu ile T₂₋₄N0M0 hastalar arasındaki istatistiksel p değeri

hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 1). Evreleme sistemine göre gruplar incelendiğinde, T₂₋₄N0M0 hastalarda her üç parametre de kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, bu fark sadece VCAM-1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamaktadır (Tablo 2). Ayrıca, T₁N0M0 ile T₂₋₄N0M0 hastalar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Adezyon molekülleri, diğer tümörlerde olduğu gibi BHK'lerin de tümör biyolojisinde kendine önemli bir yer bulmuştur. Radikal cerrahi sonrası gidişin belirlenmesi ve metastatik hastalıkta verilecek ek tedavilere cevabın değerlendirilmesinde adezyon moleküllerinin önemli olduğu bilinmektedir. Özellikle bazı adezyon molekülleri gen tedavisi ve immünoterapi için potansiyel hedef olarak belirlenmiştir⁹.

Minervini ve arkadaşlarının böbrek tümörü nedeni ile radikal nefrektomi yapılan 16 hastanın normal ve kanserli böbrek dokularında LFA-1 ve ICAM-1 baskılanmasını değerlendirdikleri çalışmalarında, tüm hastaların normal böbrek dokusunda Bowman kapsülü üzerinde dizili olan parietal epitel hücrelerinde ICAM-1'in bulunduğu gösterilmiştir. Viseral epitel ve glomerüler epitelde boyanma yok iken proksimal ve distal tübüler hücrelerde zayıf boyanma gözlenmiştir. Ayrıca 10 hastanın kanserli dokusunun ICAM-1 ile boyandığı gösterilmiştir. Hiçbir normal böbrek hücresi LFA-1 ile boyanmaz iken sadece 6 hastanın kanserli hücrelerinde boyanma gözlenmiştir. Sonuç olarak, malin hücrelerin yüzeyinden baskılanan ICAM-1 ve LFA-1'in RHK'in beklenmedik klinik davranışlarını ve immünoterapi cevabını açıklayabileceği belirtilmiştir¹⁰.

Hoffmann ve arkadaşlarının 99 metastatik BHK'si olan hastada yaptıkları çalışmada, sistemik tedavi öncesi ICAM-1, VCAM-1 ve ELAM-1 se-

rum seviyeleri ölçülerek bu adezyon moleküllerinin tedaviye cevap ve hastalıksız sağ kalım üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Tedaviye tam cevabın gözlemlendiği hastalarda ICAM-1 seviyesinin düşük olduğu ve sistemik tedavi öncesi serum ICAM-1 seviyesi 360 ng/ml'nin altında olan hastalarda ortalama sağ kalımın 27 ay, bu değer üzerindeki hastalarda ise 8 ay olduğu saptanmıştır. Ayrıca, ICAM-1, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve serum C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin genel sağ kalım için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmektedir¹¹.

Hemmerlein ve arkadaşlarının BHK nedeni ile radikal nefrektomi uygulanan 22 hasta yaptıkları çalışmada, tümör dokusundaki küçük damarlarda ICAM-1, VCAM-1 ve E- Selektin baskılanması normal dokuya göre eşit yada daha az iken P-Selektin baskılanmasının fazla olduğu gösterilmiştir. 16 hastanın tümör dokusunda epitel hücrelerinin ICAM-1 baskılandığı ayrıca Derece 2 tümörlerde ICAM-1 ve VCAM-1 baskılanması olduğu gösterilmiştir. Tümör hücreleri üzerindeki ICAM-1 ve VCAM-1 baskılanmasının, artmış makrofaj yoğunluğu ve kötü tümör diferansiyasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir¹².

Bizim çalışmamızda, tek başına en önemli prognostik faktör olarak kabul edilen tümör patolojik evresi göz önüne alındığında, evreden bağımsız olarak tüm hasta gruplarında ICAM-1, VCAM-1 ve P-Selektin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ancak T₁N0M0 ile T₂₋₄N0M0 hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalar nükleer derece açısından incelendiğinde, yine değerlendirilen tüm ölçütlerin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu yüksek değerler özellikle Derece 3, 4 tümörlerde daha da belirgindir. Ancak, bu verilerin yorumlanmasında hasta ve kontrol grupları hasta sayılarının azlığı sınırlayıcı bir etkidir.

Aynı evre ve derecedeki BHK'lerin değişken klinik davranışları, geçmişte olduğu gibi günümüzde de birçok çalışmanın temelini oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda da özellikle yüksek derece ve evredeki hastaların serumlarında artmış hücre adezyon moleküllerinin varlığı, bu hasta gruplarının yapılan primer tedaviye ek sistemik tedavilere ihtiyaç duyulabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, randomize prospektif ve büyük hasta sayılı çalışmalarla desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- **Chow WH, Devesa SS, Warren JL, et al:** Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA. 281: 1628-1631, 1999.
- 2- **Devesa SS, Silverman DT, McLaughlin JK, et al:** Comparison of descriptive epidemiology of urinary tract cancers. Cancer Causes Control. 1: 133-141, 1990.
- 3- **Hock LM, Lynch J, Balaji KC:** Increasing incidence of all stages of kidney cancer in the last 2 decades in the United States: An analysis of Surveillance, Epidemiology and End Results Program data. J Urol; 167: 57-60, 2002.
- 4- **Vaishampayan UN, Do H, Hussain M, Schwartz K:** Racial disparity in incidence patterns and outcome of kidney cancer. Urology; 62: 1012-7, 2003.
- 5- **Novick AC, Campbell SC:** Renal tumors, in Walsh PC, Retik AB: Campbell's Urology 8th ed. 2672-2731, 2002.
- 6- **Hemmerlein B, Scherbening J, Kugler A, et al:** Expression of VCAM-1, ICAM-1, E and P- Selectine and tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma: Histopathology; 37: 78-83, 2000.
- 7- **Johnston GI, Kurosky A, McEver RP:** Structural and biosynthetic studies of the granule membrane protein, GMP-140, from human platelets and endothelial cells. J Biol Chem. 264: 1816, 1989.
- 8- **Steinbach F, Tanabe K, Alexander J, et al:** The influence of cytokines on the adhesion of renal cancer cells to endothelium. J Urol. 155: 743-748, 1996.
- 9- **Hersh EM, Stopeck AT:** Advances in the biological therapy and gene therapy of malignant disease. Clin Cancer Res. 3: 2623-9, 1997.
- 10- **Minervini R, Panichi V, Vigano L, et al:** Cellular expression of lymphocyte function-associated antigen-1 and intercellular adhesion molecule-1 in normal kidney structures and in renal cancer. Possible significance in immune response and in the clinicopathological correlation. Eur Urol; 26:103-6, 1994.
- 11- **Hoffmann R, Franzke A, Buer J, et al:** Prognostic impact of in vivo soluble cell adhesion molecules in metastatic renal cell carcinoma. Br J Cancer; 79: 1742-5, 1999.
- 12- **Hemmerlein B, Scherbening J, Kugler A, et al:** Expression of VCAM-1, ICAM-1, E- and P-selectin and tumor associated macrophages in renal cell carcinoma Histopathology; 37: 78-83, 2000.