

SERUM TNF- α VE IL-8 DÜZEYLERİNİN PROSTAT KANSERLİ HASTALARDAKİ TANISAL DEĞERİ

DIAGNOSTIC VALUE OF PLASMA TNF- α AND IL-8 LEVELS IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Bülent EROL*, İbrahim DÖNMEZ*, Gökem Mungan**, Murat CAM**, Hüsnü TOKGÖZ*, Necmettin Aydın Mungan*

* Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ZONGULDAK

** Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, ZONGULDAK

ABSTRACT

Introduction: In this study, we aimed to evaluate TNF- α and IL-8 levels in patient with prostate cancer as diagnostic tools additional to PSA.

Materials and Methods: In this current study, we included a total of 37 patients who were planned to undergo prostate biopsies in Department of Urology of Zonguldak Karaelmas University due to having high PSA levels between January and December 2005. Two samples of serum each containing 100 μ L plasma were collected from each patient in order to measure TNF- α and IL-8 levels by using Immulite® IL8 and Immulite® TNF- α immunometric assays and results were given in pg/mL unit. TNF- α and IL-8 levels were compared in groups of BPH and prostate cancer. Additionally, Gleason score and those parameters were compared within prostate cancer group.

Results: IL-8 levels were between 5.0 pg/mL to 46.2 pg/ml and mean IL-8 level was 12.1 pg/ml; TNF- α levels were between 4.0 pg/ml to 10 pg/mL and mean TNF- α level was 5.64 pg/ml in prostate cancer group (n=20).

IL-8 levels were between 5.0 pg/ml to 27.4 pg/ml and mean IL-8 level was 9.094 pg/ml; TNF- α levels were between 4.0 pg/ml to 9 pg/mL and mean TNF- α level was 5.46 pg/ml in BPH group (n = 17) (p>0.05). There was no statistical correlation detected between Gleason score and those parameters.

Conclusion: There were not any significant statistical difference in TNF- α and IL-8 levels between patients with BPH and prostate cancer. IL-8 and TNF- α do not seem to diagnostic value in patients with prostate cancer. However, the role of TNF- α and IL-8 in prostate cancer etiology and their roles in diagnosing prostate cancer and prognosis of prostate cancer should be investigated in larger series.

Key words: Prostate Cancer, TNF- α , IL8

ÖZET

Bu çalışmamızda prostat kanserinde PSA'ya ek olarak TNF- α ve IL-8'in tanısal değerinin olup olmadığının araştırılmasını amaçladık.

Bu çalışmaya Ocak ve Aralık 2005 tarihleri arasında ZKÜ Tıp Fakültesi üroloji polikliniğinde PSA yüksekliği nedeniyle prostat biyopsisi planlanan toplam 37 hasta alındı. Hastaların TNF- α ve IL-8 düzeyleri her hasta için iki adet 100 μ L serum örneği alınarak ve Immulite® IL8 ve Immulite® TNF- α kitleri kullanılarak pg/ml biriminde ölçüm yapıldı. BPH ve Prostat kanserli grupta TNF- α ve IL8 değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca kanserli grupta Gleason skoru ile bu ölçütler arasındaki korelasyon incelendi.

Prostat kanseri olan grupta (n=20) IL-8 düzeyleri 5.0 pg/ml ile 46.2 pg/ml arasında ve ortalama 12.1 pg/ml, TNF- α düzeyleri ise 4.0 ila 10 pg/ml arasında ve ortalama 5.64 pg/mL olarak saptandı. BPH grubunda (n=17) ise bu düzeyler IL-8 için 5.0 ila 27.4 pg/ml arasında ve ortalama 9.094 pg/ml, TNF- α düzeyleri ise 4.0 ila 9.0 pg/ml arasında ve ortalama 5.46 pg/ml olarak tespit edildi (p>0.05). Gleason skoru ve bu ölçütler arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızdan BPH'lı ve prostat kanserli hastaların serum TNF- α ve IL-8 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. TNF- α ve IL-8'in prostat kanserli hastalarda tanısal değerinin olmadığı düşünülse de, TNF- α ve IL-8'in prostat kanseri patogeneziindeki rolleri ve prostat kanseri seyrindeki belirleyici yerleri farklı evredeki hasta grupları ve daha geniş serilerde araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Prostat Kanseri, TNF- α , IL8

GİRİŞ

Prostat kanseri, batı dünyasında en yaygın kanser ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerin ikinci

en sık nedenidir. Jemal ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 2007 yılı için sadece Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde prostat kanserli (PCa)

Dergiyi Geliş Tarihi: 15.12.2007

Yayına Kabul Tarihi: 23.07.2008 (Düzeltilmiş hali ile)

hasta beklentisini 218.890 ve hastalığa bağlı ölüm sayısını 27.050 olarak bildirilmiştir¹. Global olarak göz önüne alındığında ise prostat kanseri dünyada en sık görülen 4. kanser olmakla beraber insidans ve mortalite ülkeler arasında büyük farklılıklar gösterir. Gelişmiş ülkelerde prostat kanseri görülme sıklığı gelişmekte olan ülkelere göre fazladır. Prostat kanserinin başlangıcı ve gelişimine neden olan etkenler kesin olarak belirlenememişse de genetik ve çevresel etkenlerle birlikte çeşitli büyüme etkenlerince (epidermal growth faktör (EGF), İnsulin growth faktör (IGF), Tümör nekrotizan faktör (TNF) gibi) modüle edilen prostat doku farklılaşması ve proliferasyonunun hastalıkta rol oynadığına dair güçlü kanıtlar vardır. Bu etkenler temel olarak ailevi yatkınlık, yağlı diyet, vazektomi, hormonlar, meslek ve sosyoekonomik etkenler (kadmiyum işçileri) sayılabilmekle beraber birçoğu üzerinde tartışma devam etmektedir. Ürogenital sistemdeki mikrobiyal aktivatörlerin (klamidy gibi) hastalığın etiolojisindeki potansiyel rolü hakkında çok az bilgi vardır². Prostat kanseri tanısında dijital rektal inceleme (DRI), serum prostat spesifik antijen (PSA) değerleri, PSA dansitesi (PSA-D), PSA velositesi (PSA-V), Transrektal ultrasonografi (TRUSG) ve prostat iğne biyopsisi gibi testler ve yöntemler kullanılmaktadır. Ayrıca son yıllarda yapılan bazı çalışmalar TNF- α ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin prostat kanseri gelişiminde ve tanısında anlamlı olabileceğini ileri sürülmüşse de bu konuda net bir bilgi yoktur. İnflamasyon IL-8 gibi kemokinler tarafından tetiklenen hücreler arası etkileşimin bir sonucudur². Kronik inflamasyonun karsinogenezisi indüklediği ve kişilerde kanser oluşturabileceği öne sürülmüştür³⁻⁵. İmmün sistemin çeşitli nedenlerle (viral, parazitik veya bakteriyel enfeksiyonlar) aktivasyonu değişik bölgelerdeki kanserler ile ilişkilendirilmiştir⁶. IL-8 ve TNF- α gibi inflamatuvar belirleyiciler enfeksiyon, doku hasarı ve aktif hastalık durumlarında artarlar⁶. Bu inflamatuvar belirleyicilerin birçok kanser tipinin gelişimi veya progresyonunda rol aldıklarına dair bariz tanımlamalar olmakla beraber prostat kanseri ile ilişkilerine dair çok az yayın vardır⁷. Hem kanser riski hem de inflamatuvar belirleyicilerin yaş ile birlikte plazma seviyeleri yükselmekle beraber, dolaşan inflamatuvar belirleyici miktarındaki artışın kanser riskinde bir artışa yol açıp açmadığı net değildir⁷. Smith ve arkadaşları bir ça-

lışmada TNF- α 'nın prostat kanseri gelişiminde rol oynadığı ileri sürmüşlerdir⁸.

Bu çalışmada PSA yüksekliği nedeniyle prostat biyopsisi planlanan hastaların işlem öncesi TNF- α ve IL-8 düzeyleri ölçülmüş ve patoloji sonuçları ile karşılaştırılmıştır. BPH ve prostat kanseri hastalarında bu inflamatuvar sitokinlerin prostat kanseri tanısında anlamlı ölçüde artıp artmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak ve Aralık 2005 tarihleri arasında ZKÜ Tıp Fakültesi üroloji polikliniğinde PSA yüksekliği nedeniyle prostat biyopsisi planlanan toplam 37 hasta alındı. Hastaların yaşları 51 ile 95 arasında değişmekte idi (ortalama yaş 66.3 $\pm$ 9.3). Seçilen hasta grubunun serum total PSA değerleri en az 2.6 ng/ml, en çok 45,6 ng/ml ve ortalama serum total PSA değeri 9,90 ng/ml olarak tespit edildi.

TNF- α ve IL-8 düzeyleri için hastalardan alınan kan örnekleri santrifüj işlemi ile serum ayrıldıktan sonra çalışılana kadar -80 C°'de muhafaza edildi. Hastaların TNF- α ve IL-8 düzeyleri her hasta için iki adet 100 μ L serum örneği alınarak ve Immulite® IL8 ve Immulite® TNF- α kitleri kullanılarak pg/ml biriminde ölçüm yapıldı. Kullanılan kitlerin kalibrasyon aralığı 1000 pg/ml'ye kadar ve analitik sensitivitesi 1.7 pg/ml idi.

TNF- α değerleri 4 ila 10 pg/ml arasında ve ortalama TNF- α değeri 5.56 $\pm$ 1.87 pg/ml olarak ölçüldü. Bu değerler IL-8 düzeyi için ise en az 5 pg/ml en çok 46.2 pg/ml, ortalama IL-8 düzeyi 10.719 $\pm$ 8.3 pg/ml olarak tespit edildi.

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) statistical software package version 10.0 for Windows programı ile yapıldı. Patoloji sonuçlarına göre Benin Prostat Hipertrofikasyonu (BPH) ve Prostat kanseri saptanan hastaların sitokin düzeyleri arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi. Prostat kanseri olan grupta, toplam Gleason skoru ve sitokin düzeyleri arasındaki korelasyon Spearman's rho testi kullanılarak belirlendi.

BULGULAR

Biyopsi sonuçlarına göre 17 hastada BPH, 20 hastada prostat kanseri saptandı. Prostat kanseri olan grupta toplam Gleason skorları 4 ile 9 arasın-

da değişmekle birlikte toplam ortalama 6.0 olarak saptandı.

Prostat kanseri olan grupta (n=20) IL-8 düzeyleri 5.0 pg/ml ile 46.2 pg/ml arasında ve ortalama IL-8 düzeyi 12.1 pg/ml olarak; TNF- α düzeyleri ise 4.0 ila 10 pg/ml arasında ve ortalama TNF- α düzeyi 5.64 pg/ml olarak saptandı.

BPH grubunda (n=17) ise bu düzeyler IL-8 için 5.0 ila 27.4 pg/ml arasında ve ortalama IL-8 düzeyi 9.094 pg/ml; TNF- α düzeyleri ise 4.0 ile 9.0 pg/ml arasında ve ortalama TNF- α düzeyi 5.46 pg/ml olarak tespit edildi. Gruplara göre TNF- α ve IL-8 dağılımları Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. BPH ve Prostat Kanseri hastalarda TNF- α ve IL8 düzeylerinin karşılaştırılması				
		BPH	PCa	p*
	N	17	20	0,662*
TNF- α	Ortalama	5,46	5,64	
	En az	4	4	
	En çok	9	10	
IL-8	Ortalama	9,094	12,100	0,104*
	En az	5,0	5,0	
	En çok	27,4	46,2	

*: Mann-Whitney U testi; **BPH**: Benin Prostat Hiperplazisi;
PCa: Prostat kanseri

TNF- α ve IL-8 için P değerleri sırasıyla 0.662 ve 0.104 olarak saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Prostat kanseri olan gruptaki toplam Gleason skoru, TNF- α ve IL-8 düzeyleri arasındaki korelasyon analizi Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. TNF- α ve IL8 düzeyleri ile Gleason skorunun korelasyonu			
Toplam Gleason Skoru (n=20)		TNF	IL-8
	Korelasyon katsayısı	-0,013	-0,087
	p*	0,957*	0,714*

*: Spearman's rho korelasyon analizi

Prostat kanseri olan grupta Spearman’s rho testi kullanıldığında toplam Gleason skoru, TNF- α ve IL-8 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

TARTIŞMA

TNF- α pleiotropik sitokindir ve kanser progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, ayrıca

androjen-insensitif prostat kanseri hücrelerinin TNF- α insensitif olması dikkate değerdir⁷. Nakashima ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TNF- α ’nın prostat kanseri progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, serum TNF- α seviyeleri tespit edilemeyen düzeyde olanlar ile kıyaslandığında kanser nüksü olanların %76’sında serum TNF- α aktivite pozitifliği ve çok daha yüksek bir mortalite oranı olduğu tespit edilmiştir⁹. Yine Chen ve arkadaşları ve Mizokami ve arkadaşlarının çalışma sonuçları benzer sonuçlar vermiştir^{13,14}. Michalaki ve arkadaşları toplam 80 prostat kanseri hastasını değerlendirmiş ve prostat kanserinde serum TNF- α seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu, serum TNF- α seviyeleri ile prostat kanserinde hem hastalık, hem de hastalığın metastatik özelliği ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca, TNF- α ’nın özellikle progresif prostat kanserinin belirlenmesinde önemli olabileceğini ve yararlı bir prognostik belirleyici olabileceğini dökümente etmişlerdir⁷. Balaşoiu ve arkadaşları 2005 yılında 60 prostat kanseri olgusunu inceleyen bir seride TNF- α düzeylerinin evre 2 hastalarda hafif, evre 3 ve 4 hastalarda ise oldukça yükseldiğini, bunda hastalığın gelişimi ile korele olduğunu tespit etmişlerdir¹⁸. Buna karşın, İl’yasova ve arkadaşları kanda dolaşan inflamasyon belirgeçleri ve kanser olguları arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 68 prostat kanseri hastasını içeren bu çalışmada prostat kanseri ile TNF- α düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır⁶. Bu sonuç Platz ve arkadaşları tarafından yapılan, prostat kanseri ve C-reaktif protein başta olmak üzere sitokinler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma ile uyumludur²¹. Çalışmamızda da prostat kanseri olanlarda serum TNF- α düzeyleri BPH grubuyla yakın değerlerde bulunmuş ve serum TNF- α düzeyleri ile prostat kanseri arasında istatistiksel anlamda bir ilişki saptanmamıştır. Fakat Balaşoiu ve arkadaşları çalışmalarında serum TNF- α düzeyleri prostat kanserinin evresi ile orantılı olarak artabildiğini tespit etmişlerdir. Çalışmamızdaki hastaların ortalama PSA düzeyleri 9,90 ng/mL olup Partin ve arkadaşlarına göre PSA düzeyi 4-10 ng/mL arasında olan hastaların 2/3’ünde prostat kanseri organa sınırlı bulunmaktadır¹⁹. Bu nedenle daha yüksek evredeki prostat kanseri hastalarında anlamlı olabilecek TNF- α yüksekliği erken evre prostat kanseri tanısında anlamlı bulunmamış olabilir.

İnflamatuvar sitokin olan IL-8'in prostat kanserinde hem patolojik evre hem de Gleason skoru ile doğru orantılı olarak arttığına dair yayınlar vardır^{10,11}. Murphy ve arkadaşları ile Lee LF ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda IL-8'in androjen-bağımsız olarak prostat kanseri hücrelerinde büyümeyi uyardığını tespit etmişlerse de tümör ortamının IL-8 ekspresyonunu nasıl regüle ettiği açık değildir^{11,12}. Lu ve arkadaşları 2006 yılında prostat kanserinde aşırı IL-8 ekspresyonunun TGF- β ile regüle edildiği hipotezini ortaya koymuşlardır¹³.

IL-8, in vitro olarak endotel hücre proliferasyonu ve kemotaksisi artırır¹⁴. Son yıllardaki farklı çalışmalar, prostat kanserinde serum IL-8 düzeyinin yükseldiği ve IL-8'in prostat kanserinde hücre büyümesinde ve metastazda regüle edici olduğuna dair direkt kanıtlar sağlanmıştır¹⁴⁻¹⁶. König ve arkadaşları 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada, prostat kanserinde IL-8 ekspresyonunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit etmiş ve bu sitokinin tümör progresyonundan sorumlu ana etkenlerden biri olduğunu ileri sürmüşlerdir². Lehrer ve arkadaşları biyopsi ile prostat kanseri oldukları kanıtlanmış 39 hastalık bir seride IL-8 düzeyinin özellikle metastatik olgularda olmak üzere arttığını tespit ettiler¹⁷. Bu bulgu Aalinker ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile de uyumludur²⁰.

Çalışmamızda ise biyopsi patoloji sonuçları BPH ve prostat kanseri olarak sonuçlanan hastaların IL-8 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızdaki prostat kanserli hasta sayısının düşük olması bu sonuçta etkili olmuş olabilir. Mevcut veriler ışığında IL-8'in daha geniş serilerde ve ileri evre prostat kanserlerinde tanısal ve prognostik öneminin araştırılması gereklidir.

SONUÇ

Çalışmamızdan BPH'lı ve prostat kanserli hastaların serum TNF- α ve IL-8 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. TNF- α ve IL-8'in prostat kanserli hastalarda tanısal değerinin olmadığı düşünülse de, TNF- α ve IL-8'in prostat kanseri patogeneziindeki rolleri ve prostat kanseri seyrindeki belirleyici yerleri farklı evredeki hasta grupları ve daha geniş serilerde araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer Statistics, 2007. CA Cancer J Clin; 57: 43-66, 2007.
- 2- König JE, Senge T, Allhoff EP: Analysis of the Inflammatory network in Benign Prostate Hyperplasia and Prostate Cancer, The Prostate 58: 121-129, 2004.
- 3- Shacter E, Weitzman SA: Chronic inflammation and cancer, Oncology (huntingt) 16: 217-26, 229, 2002.
- 4- O'Byrne KJ, Dalgleish AG: Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. Br J Cancer 85: 473-83, 2001.
- 5- Hussain SP, Hofseth LJ, Haris CC: Radical causes of cancer. Nat Rev Cancer 3: 276-85, 2003.
- 6- Il'yasova D, Colbert LH, Haris TB: Circulation levels of Inflammatory markers and Cancer Risk in the Health Aging and Body Composition Cohort, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 14: 2413, 2005.
- 7- Michalaki V, Syrigos K, Charles P: Serum levels of IL-6 and TNF- α correlate with clinicopathological features and patient survival in patients with prostate cancer, British Journal of Cancer 90: 2312-2316, 2004.
- 8- Smith PC, Hobisch A, Lin DL: Interleukin-6 and prostate cancer progression. Cytokine Growth Factor Rev 12: 33-40, 2001.
- 9- Nakashima J, Tachibana M, Ueno M: Association between tumor necrosis factor in serum and cachexia in patients with prostate cancer. Clin Cancer res 4: 1743-1748, 1998.
- 10- Uehara E, Troncoso P, Johnston D: Expression of interleukin-8 gene in radical prostatectomy specimens is associated with advanced pathological stage. Prostate 64: 40-49, 2005.
- 11- Murphy C, McGurk M, Pettingrew J: Nonapical and cytoplasmic expression of interleukin-8, CXCR1 and CXCR2 correlates with cell proliferation and microvessel density in prostate cancer. Clin Cancer Res. 11: 4117-27, 2005.
- 12- Lee LF, Louie MC, Desai SJ: Interleukin-8 confers androgen-independent growth and migration of LNCaP: Differential effects of tyrosine kinases Src and FAK. Onkogene 23: 2197-2205, 2004.
- 13- Lu S, Dong Z: Characterization of TGF- β -Regulated Interleukin-8 Expression in Human Prostate Cancer Cells, 2006 Wiley-Liss, inc; The Prostate 66: 996-1004, 2006.
- 14- Koch AE, Polverini PJ, Kunkel SL: Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. Science 258: 1798-1801, 1992.
- 15- Moore BB, Arenberg DA, Stoy K, et al: Distinct CXC chemokines mediate tumorigenicity of prostate cancer cells. Am J Pathol 154: 1503-12, 1999.
- 16- Inoue K, Slaton JW, Eve BY, et al: Interleukin-8 expression regulates tumorigenicity and metastases in androgen-independent prostate cancer. Clin Cancer Res. 6: 2104-19, 2000.
- 17- Lehrer S, Diamond EJ, Mamkin B, et al: Technology in Cancer Research & Treatment. Volume 3, Number 5, 2004.
- 18- Balaşoiu M, Turculeanu A, Avramescu C: Citokines Levels in Adenocarcinomas. Rom J Morphol Embryol 46: 179-82, 2005.
- 19- Partin AW, Yoo JK, Carter HB, et al: The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to

- predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 150: 110, 1993.
- 20- **Aalinker R, Nair MP, Sufrin G, Mahajan SD, Chadha KC, Chawda RP, Schwartz SA:** Gene Expression of Angiogenic Factors Correlates with Metastatic Potential of Prostate Cancer Cells. Cancer Res 64, 5311-21, 2004.
- 21- **Platz EA, De Marzo AM, Erlinger TP, et al:** No association between prediagnostic plasma C-reactive protein concentration and subsequent prostate cancer. Prostate; 59: 393-400, 2004.