

---

# Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Hastalarda Serum İntraselüler Adezyon Molekülü (sICAM-1)

İsmail ŞAVAŞ\*, Akın KAYA\*, Özlem ÜRAL GÜRKAN\*, Banu ERİŞ\*, Uğur GÖNÜLLÜ\*

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

Son yıllarda kanserlerde değişik oranlarda artmış adezyon molekülleri ekspresyonu bildirilmektedir. Serum intraselüler adezyon molekülü ICAM-1'in tümör invazyonu ve metastaz gelişiminde rolü olduğunu gösteren çalışmalar artmaktadır. Biz Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda serum ICAM-1 konsantrasyonunu ELISA yöntemi ile ölçtük ve klinik değerini araştırdık.

Ellibeş KHDAK'li hastada ve 19 sağlıklı kontrol grubunda sICAM-1 düzeyi ölçüldü. Kanserli grupta serum ICAM-1 ortalama değeri  $334.76 \pm 114.24$  ölçülürken, kontrol grubunda  $254.15 \pm 57.40$  bulundu ( $p < 0.01$ ). Akciğer kanserinin histolojik tipleri ile sICAM-1 düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptandı. Hastalığın evresi ve tümör çapı ile istatistiksel fark gösterilmedi. Serum ICAM-1 düzeyi yüksek olanlarda yaşam süresi daha kısa olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı. Bizim sonuçlarımıza göre KHDAK'de serum ICAM-1 ölçümü hastalığın serolojik tanısında kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, adezyon molekülleri, prognoz.

## SUMMARY

### **Circulating Levels of Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 in Non-Small Cell Lung Cancer**

Recently, abnormal expression of great variety of adhesion molecules has been reported in malignancy. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) has been suggested to play role in the process of tumour invasion and distant metastasis. We analysed serum ICAM-1 concentrations by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and investigated the clinical usefulness of these determinations in patient with non-small cell lung cancer (NSCLC).

The mean serum concentrations soluble ICAM-1 in 55 patient with NSCLC was  $334.76 \pm 114.24$  whereas it was in  $254.15 \pm 57.40$  healthy controls. The differences in mean serum concentrations between control subjects and NSCLC patients were significant ( $p < 0.01$ ). No difference was observed between histological tumour types, stages and tumour sizes with regard to ICAM-1 levels. The overall survival of patients with low ICAM-1 levels tended to be longer than those of patients with high concentrations, although the difference was not significant.

In conclusion our results suggest that the measurement of ICAM-1 in patients with NSCLC may be usefull for serological diagnosis.

**Key Words:** Lung cancer, adhesion molecules, prognosis.

Vücuttaki hücrelerin diğer hücrelerle ve/veya ekstraselüler matriks ile temasını, yapışmasını ve etkileşimlerini sağlayan moleküllere hücre adezyon molekülleri adı verilmektedir (1,2). Adezyon molekülleri, asıl olarak damar endoteli ve lökositler üzerinde bulunurlar. Adezyon moleküllerinin tanımlanması ve bu konuda yapılan yeni çalışmalar immünoloji ve moleküler hücre biyolojisinin çözümlenmemiş pek çok konusuna ışık tutmuş ve yeni ufuklar açmıştır. Bu konular içinde lökosit migrasyonu, lenfosit gelişimi, embriyonel gelişim, endotel hasarı ve inflamasyon gelir. Hücre adezyon molekülleri immün sistemin pek çok fonksiyonunda önemli görevler üstlenirler. Hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matriks etkileşimleri sayesinde hücrelerde farklılaşma ve çoğalma gibi önemli aktiviteler başlar. Adezyon molekülleri birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynarlar. Sepsis ve septik şok, inflamasyon, transplantasyon, iskemi-reperfüzyon, ateroskleroz ve tromboz, kollajen doku hastalıkları, karsinogenez ve kanser metastaz biyolojisi en çok araştırılan konulardır (3-6). ICAM-1 vasküler endotel hücrelerinde, lökositlerde, fibroblastlarda, bazı epitel hücrelerinde gösterilmiştir ve LFA<sub>1</sub> (lymphocyte function-associated molecule) in ligandı olarak hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerinde önemli bir rol oynar (1,2,4). ICAM-1 lenfosit agregasyonunu ve lenfositlerin endotele adezyonunu sağlayarak lökosit migrasyonunu regüle eder. Bazı inflamatuvar sitokinler (IL-1, TNF $\alpha$ , İnterferon- $\gamma$ ) hücre aktivasyona yol açarak ICAM-1'in hücre yüzeyinde ekspresyonunu artırırlar. Hücre yüzeyinde artmış ICAM-1 ekspresyonu immün sistem aktivasyonunun ve immün cevabın erken bir göstergesidir. Soluble adezyon moleküllerinin malign melanomada, çocukluk çağı tümörlerinde, lösemilerde, lenfomalarda, GİS kanserlerinde arttığına ilişkin yayınlar mevcuttur (5-7).

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde takip edilen küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda adezyon molekülü ICAM-1'in soluble formunun serum düzeyinin değerlendirilmesi planlanmıştır. KHDAK'de serum ICAM-1 ölçümü ile kanserin klinik evresine göre bu moleküllerin değeri, metastaz varlığı ile ilişkisi ve yaşam süresi ile korelasyonu değerlendirilerek tanı konul-

duğu zamanki düzeylerine göre prognoz ile olan ilişkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmaya son 3 yıl içindeki küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı konulan 55 olgu ve 19 sağlıklı, gönüllü olarak dahil edildi. Hastaların tümünde histopatolojik olarak doğrulanmış akciğer kanseri mevcuttu. Hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bütün hastalara akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografi (BT), kemik sintigrafisi, abdominal ultrasonografi veya BT, kranial BT yapıldı. Evreleme TNM (International Staging System for Lung Cancer) kriterlerine göre yapıldı.

Tüm hastalardan yeni tanı konulduğu sırada, operasyon veya Radyoterapi-Kemoterapi öncesi 10 cc kan alındı. Aynı gün 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldıktan sonra çalışılincaya kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. Serumlar hepsi beraber tek seferde sandwich tip ELISA yöntemi kullanılarak ICAM-ticari kitleriyle üretici firma önerilerine uyularak çalışıldı (R&D Systems Europe, Oxford İngiltere).

Cut-off değeri 370 ng/mL olarak saptandı.

## İstatistik

İstatistiksel analiz SPSS paket programı kullanılarak yapıldı. Kanserli grup ile sağlıklı kontrolle-

**Tablo 1. Hastaların özellikleri.**

Erkek/kadın	50/5
Ortalama yaş	61.2 ± 7.9 (42-80)
Histolojik tip	
Yassı hücreli kanser	42
Adenokanser	7
Büyük hücreli	2
Adenoskuamoz	1
Küçük hücreli dışı	3
Evreleme	
Evre IIIa	10
Evre IIIb	21
Evre IV	24
Toplam	55

**Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda sICAM-1 ortalama  $\pm$  standart ortalama.**

	n	Ortalama $\pm$ SD	p
KHDAK hastalar	55	334.76 $\pm$ 114.24	< 0.01
Kontrol grubu	19	254.15 $\pm$ 57.40	

rin ICAM-1 düzeyleri arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier metodu kullanılarak yapıldı ve log rank test ile incelendi.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Akciğer kanserli hastalarda serum ICAM-1 ortalama  $\pm$  standart sapma (mean  $\pm$  SD) 334.76  $\pm$  114.24 ng/mL olarak bulundu. Kontrol grubunda bu değer 254.15  $\pm$  57.40 ng/mL idi. Hasta ve kontrol grubu değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arası fark anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.01$ ). Akciğer kanserli hastalar ve kontrol grubunda ICAM-1 değerinin nokta dağılım grafiği Şekil 1 ve 2'de görülmektedir.

Yassı hücreli kanserli hastalarla diğer KHDAK'li grupta serum ICAM-1 değeri arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Evreler arasında (IIIA, IIIB, IV) anlamlı serum ICAM-1 farkı gösterilemedi. Uzak metastazı olan 24 hasta ile olmayan hastaların serum ICAM-1 değeri arasında istatistiksel fark bulunmadı. Tümör çapı 5 cm'den büyük olanlarla, çapı 5 cm'den küçük olanlar arasında fark yoktu. Sonuçlar ve ortalama sICAM-1 değerleri tabloda ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Serum ICAM-1 cut-off düzeyi 370 ng/mL bulduktan sonra bu değerlere göre sağkalım yüzdeleri belirlendi. sICAM-1 düzeyi 370 ng/mL'den büyük olanların yaşam süresi daha kısa olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo 4, Şekil 3).

**Tablo 3. Yassı hücreli grupta diğer hücre tipleri arasındaki ortalama  $\pm$  standart ortalama.**

	n	Ortalama $\pm$ SD	p
Yassı hücreli kanserli hastalar	42	328.40 $\pm$ 110.35	$p > 0.05$
Diğer KHDAK hastalar	13	355.31 $\pm$ 128.57	

### TARTIŞMA

Malign hücrelerin mikroçevreleri ile etkileşimleri ileri derecede bozulmuştur. Komşu hücrelerle bağlantıları gevşektir ve normal yerleşim yerlerinden kolayca koparak çevreleyen bağ dokusuna kolayca invaze olabilirler. Dolaşıma karışarak hematojen yolla veya lenfatiklerle uzak organlara giderek yerleşir ve oralarda büyürler. Bütün bu metastaz aşamalarında hücre yüzeyinde adezyon molekülleri ekspresyonunun artışı veya azalması rol oynar.

Literatürde soluble adezyon molekülleri ile ilgili çalışmaların çoğunluğu hematolojik malign hastalıklarda yapılmıştır (8-11). Tsujisaki ve arkadaşlarının 1991'de yayınlanan çalışmaları kanserli hastalarda ICAM-1 düzeylerinin yükseldiğini gösteren ilk çalışmadır (12). ICAM-1 düzeyleri mide, kolon, safra kesesi, pankreas, özefagus kanserli hastalarda çalışılmış ve özefagus kanseri dışında bütün gruplarda yükseldiği bildirilmiştir. Bans ve arkadaşları soluble adezyon molekülleri ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin serum düzeylerinin çeşitli malign hastalıklarda arttığını bildirmişlerdir (13). Soluble adezyon molekülü düzeyleri multiple myeloma, non-hodgkin lenfoma, Hodgkin hastalığında ve over, meme, renal, mesane ve gastrointestinal kanserli hastalarda çalışılmıştır. ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri bütün grupta artarken, E-selektin düzeyleri sadece multiple myelomada, over, meme ve gastrointestinal kanserlerde artış göstermiştir. Çalışmamızda KHDAK'li hastalarda serum ICAM-1 düzeyinin serolojik tanıdaki önemi ve hastalığın yaygınlığı ile ilişkisi araştırılmış ve prognostik önemi değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda KHDAK'li grupta ortalama serum ICAM-1 düzeyi kontrol grubuna göre belirgin anlamlı yükseklik gösterilmiştir.

**Tablo 4. sICAM-1 düzeyini etkileyen faktörlerin analizi.**

	n	Ortalama ± SD
Erkek	50	341.74 ± 114.79
Kadın	5	265.00 ± 89.89
Evre IIIA	10	250.40 ± 59.37
Evre IIIB	21	340.71 ± 74.28
Evre IV	24	364.71 ± 142.84
T		
2	5	244.60 ± 59.45
3	12	361.00 ± 177.08
4	38	338.34 ± 89.50
N		
0	1	414.00
1	4	390.00 ± 104.35
2	43	323.84 ± 122.30
3	7	359.00 ± 52.04
M		
0	31	311.58 ± 81.11
1	24	364.71 ± 142.84
Tümör çapı ≥ 5	38	347.13 ± 129.51
Tümör çapı < 5	17	307.12 ± 63.94

Sprenger ve arkadaşları 147 akciğer kanserli, 75 benign akciğer hastalığı ve 108 sağlıklı kontrol grubunda serum ICAM-1 düzeyini araştırmışlar ve akciğer kanserli grupta hücre tipi ile serum ICAM-1 düzeyi arasında korelasyon bulamamışlardır. İleri evreli hastalarda ve progresif hastalıkta yüksek sICAM-1 değerleri bulmuşlardır. Sonuçta yüksek değerlerin kötü prognostik değere sahip olduğunu belirtmektedirler (14). Bizim çalışmamızda akciğer kanserli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik bulunmuştur. Yassı hücreli grupla diğer hücre tipleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ICAM-1 seviyesi yüksek olanların yaşam sürelerinin daha kısa ol-

duğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı prognostik fark bulunmadı.

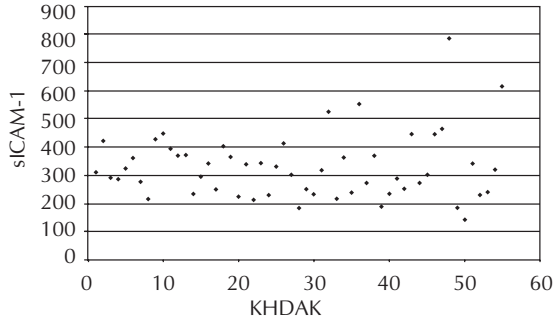
Touchi ve arkadaşları 19 akciğer kanserli hastada kemoterapi öncesi ve sonrası serum ICAM-1 düzeyini ölçmüş ve kontrol grubuna göre akciğer kanserli grupta anlamlı yükseklik bulmuşlardır. İleri evre hastalarda daha yüksek değerler bulmuş ancak kemoterapiden sonra sICAM-1 düzeyinde anlamlı düşme olmadığını bildirmişlerdir (15). Biz tedavi sonrası serum düzeylerini çalışmadık. Ancak ileri çalışmalarda serum ICAM-1 düzeyinin akciğer kanserli hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Passlick B ve arkadaşları operabl KHDAK'li olgularda immünohistokimyasal olarak HLA ve ICAM-1 ekspresyonunu çalışmış ve tümör rekürrensi ve sağkalımda anlamlı ilişki bulmamıştır (16). Grothey ve arkadaşları 51 KHDAK ve 40 sağlıklı kontrol grubunda sICAM-1 düzeyini çalışmışlar ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek değerler bulmuşlardır. Metastaz olan grupta lokalize gruba göre anlamlı yükseklik saptamışlardır. Histolojik olarak gösterilen ICAM-1 ekspresyonunun serum düzeyi ile korele olduğu belirtilmiştir (17).

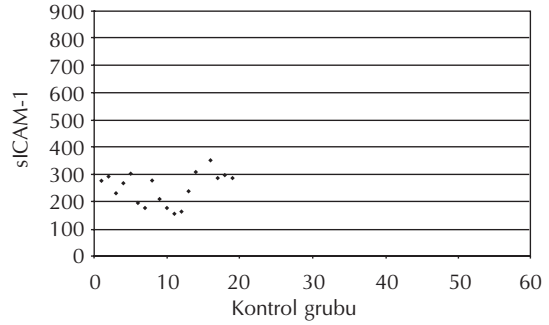
Osaki ve arkadaşları KHDAK'li 80 olguda serum sICAM-1 konsantrasyonunu ölçmüşler ve ortalamayı 472 ± 370.8 ng/mL olarak bulmuşlardır. Kontrol grubuna göre anlamlı yüksek çıkan sonuçlara göre serum ICAM-1 değeri tümör çapı ile pozitif korelasyon göstermiş ve ICAM-1'in KHDAK'nin serolojik tanısında, tümör volümünün takibinde kullanılabilecek bir parametre olabileceği vurgulanmıştır. Serum ICAM-1 değeri düşük çıkanların (< 306), yüksek çıkanlara göre daha uzun yaşadıkları ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır (18). Bizim çalışmamızda tümör çapı ile bir ko-

**Tablo 5. Sağkalım analizi.**

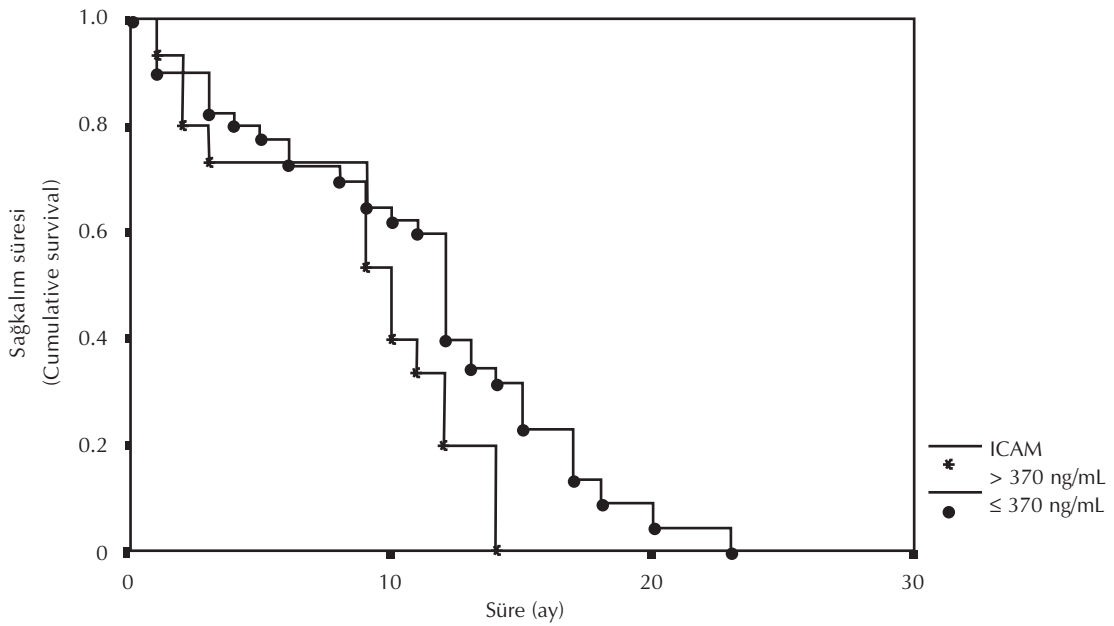
	Sağkalım süresi	Standart hata	%95 CI
Ortalama	10.66	0.82	9.06; 12.26
Median	12	0.59	10.85; 13.15



Şekil 1. KHDAK'lı grubun serum ICAM-1 nokta dağılım grafiği.



Şekil 2. Kontrol grubunun serum ICAM-1 nokta dağılım grafiği.



Şekil 3. Hastaların sağkalım grafiği.

relasyon izlenmedi ancak serum ICAM-1 düzeyinin serolojik tanıda kullanılabileceği ve prognostik bir faktör olabileceğini düşünüyoruz.

Ülkemizden yapılan bir çalışmada Benekli ve arkadaşları 27 mide kanserli hastada sICAM-1, E-selektin düzeylerini araştırmışlardır. Kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik tespit edilmiş ve sadece E-selektin düzeylerinin prognostik açıdan anlamlı olduğu vurgulanmıştır. Çalışmacılar bulgularının ışığında adezyon moleküllerinin, yakın gelecekte kanser tanısı, tedavisi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve prognozun belirlenmesinde uygulama alanı bulacağına inanmaktadırlar (19).

Günümüzde birçok malign tümörde hücre-hücre veya hücre-matriks adezyon reseptörleri ekspresyonu ve fonksiyonlarındaki değişimler tespit edilmektedir. Tümör oluşumunun ve progresyonunun farklı evrelerinde bu değişimlerin ortaya çıkabileceği neoplastik gelişimin göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Bu moleküllerin normal doku bütünlüğünün korunmasındaki önemli rolleri vardır ve adezyon moleküllerinin ekspresyon ve fonksiyonlarının bozulduğu hallerde anormal diferansiyasyon ve tümoral oluşum gösterilmiştir. Adezyon molekülleri yakın gelecekte kanser tanısı, tedavisi, tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve prognozun belirlenmesinde uygulama alanı bulabilir.

**KAYNAKLAR**

1. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules-part I. *New Engl J Med* 1996; 334: 1526-29.
2. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules- Part II. *New Engl J Med* 1996; 335: 43-5.
3. Laffon A, Gonzales-Amaro R. Cell adhesion molecules. An overview. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 1101-4.
4. Albelda SM. Biology of disease. Role of integrins and other adhesion molecules in tumor progresion and metastasis. *Lab Invest* 1993; 68: 4-17.
5. Pauli BU, Augustin-Voss HG, El-sabban ME, Johnson RC, Hammer DA. Organ preference of metastasis. The role of endothelial cell adhesion molecules. *Cancer Metastasis Rev* 1990; 9: 175-89.
6. Ishii Y, Kitamura S. Soluble intercellular adhesion molecule-1 as an early detection marker for radiation pneumonitis. *Eur Respir J* 1999; 13: 733-8.
7. Harning R, Mainolfi E, Bystryk JC, et al. Serum levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in human malignant melanoma. *Cancer Res* 1991; 51: 5003-5.
8. Christiansen I, Gidlof C, Kalkner KM, et al. Elevated serum levels of soluble ICAM-1 in non-Hodgkin's lymphomas correlate with tumour burden, disease activity and other prognostic markers. *Br J Haematol* 1996; 92: 639-46.
9. Christiansen I, Gidlof C, Wallgren AC, et al. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule 1 are increased in chronic B-lymphocytic leukemia and correlate with clinical stage and prognostic markers. *Blood* 1994; 84: 3010-6.
10. Christiansen I, Enblad G, Kalkner KM, et al. Soluble ICAM-1 in Hodgkin's disease: A promising independent predictive marker for survival. *Leuk Lymphoma* 1995; 19: 3129-39.
11. Gruss HJ, Dolken G, Brach MA, et al. Serum levels of circulating ICAM-1 are increased in Hodgkin's disease. *Leukemia* 1993; 7: 1245.
12. Tsujisaki M, Imai K, Hirata H, et al. Detection of 1 (ICAM-1) during the development of invasion an carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 118: 609-61.
13. Banks RE, Gearing AJH, Hemingway IK, et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), E-selectin, and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) in human malignancies. *Br J Cancer* 1993; 68: 122-4.
14. Sprenger A, Schardt C, Rotsch M, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in patients with lung cancer and benign lung diseases. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123: 632-8.
15. Tauchi O, Gabazza EC, Kobayashi T, et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with lung cancer. *Intern Med* 1997; 36: 14-8.
16. Passlick B, Izbicki JR, Simmel S, et al. Expression of major histocompatibility class I and Class II antigens and intercellular adhesion molecule-1 on operable non-small cell lung carcinomas: Frequency and prognostic significance. *Eur J of Cancer* 1994; 30: 376-81.
17. Grothey A, Heistermann P, Phillippou S, et al. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in patients with non-small-cell lung cancer: Correlation with histological expression of ICAM-1 and tumour stage. *Br J Cancer* 1998; 77: 801-7.
18. Osaki T, Mitsudomi T, Yoshida Y, et al. Increased levels of serum intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in patients with non-small cell lung cancer. *Surgical Oncol* 1996; 5: 107-13.
19. Benekli M, Güllü IH, Tekuzman G, et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin levels in gastric cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 267-71.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Akın KAYA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz

Anabilim Dalı

Dikimevi, ANKARA