

Malign Melanom ve Survivin

MALIGNANT MELANOMA AND SURVIVIN

*Tıb.Bio. Hilal OĞUZ, **Dr. Derya DURANYILDIZ, ***Dr. Hakan ÇAMLICA, ****Dr. Faruk TAŞ,
*****Dr. Vildan YASASEVER, *****Dr. Erkan TOPUZ

*Temel Onkoloji ABD, Kanser Biyokimyası Bilim Dalı

**Temel Onkoloji ABD

***Preventif Onkoloji Bilim Dalı

****Klinik Onkoloji ABD

*****Temel Onkoloji ABD, Kanser Biyokimyası Bilim Dalı

*****Klinik Onkoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Kanser oluşumu ve gelişiminde apoptozis mekanizmasındaki bozuklukların rolü önemlidir. Çalışmamızda agresif bir tümör tipi olan malign melanomlu 44 hastada anti-apoptotik bir protein olan survivinin serum düzeyleri çift antikor sandviç enzim immünassay (ELISA) yöntemi ile belirlenmiş ve 14 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Melanomlu hastalar ile kontrol grubu arasında survivin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Lenf nodu tutulumu olan 8 hastada Interferon-alfa tedavisi ile serum survivin düzeyleri arasında bir değişiklik saptanmamıştır. Hastaların sadece kemoterapi alan 10 kişilik metastatik grubunda survivin düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir (p=0,047).

Anahtar kelimeler: malign melanoma, survivin, serum

SUMMARY

Abnormalities in the control of apoptosis play an important role in tumorigenesis. We investigated the serum levels of an anti-apoptotic protein, survivin, in 44 patients with malignant melanoma using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). There was no significant difference in the serum survivin level between melanoma patients and controls. In node positive patients the serum levels of survivin were unchanged after Interferon-alpha therapy but serum survivin concentrations were significantly higher in the metastatic patients than the controls.

Key words: malignant melanoma, survivin, serum

GİRİŞ

Kanser oluşumu ve gelişiminde apoptoz mekanizmasındaki bozukluklar önemli rol oynamaktadır. Apoptozis, değişik aktive ve inhibe edici faktörler tarafından sıkı kontrol altında tutulan önemli bir olaydır. Kanserde ise antiapoptotik proteinler aracılığıyla apoptozisin inhibisyonu söz konusudur. Bu antiapoptotik proteinlere örnek bcl-2, XIAP, cIAP-1, cIAP-2 ve survivin gösterilebilir⁽¹⁾. Çalışmada, görülme sıklığı gittikçe artan ve prognozu kötü olan malign melanomda survivin düzeylerinin tanıya yardımcı bir parametre olup olamayacağına belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Survivin, bcl-2 ve diğer apoptozis inhibe eden proteinlerin (IAP) aksine farklılaşmasını tamamlamış normal yetişkin dokularda belirlenemeyen,

ancak çeşitli kanser tiplerinde eksprese edilen bir proteindir⁽¹⁻⁴⁾. Diğer apoptozisi inhibe eden proteinlerde de (IAP) bulunan BIR (baculovirus IAP repeat) bölgesi ile kaspazlara bağlanarak etkisini göstermektedir⁽⁵⁾. Yapılmış birçok çalışmada çeşitli solid tümörlü hastalardaki kötü prognozun survivin ekspresyonu ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir^(3,6,7). Aynı şekilde malign melanomun metastatik ve invaziv tiplerinde de survivin ekspresyonu gözlenmiş ve survivin deregülasyonunun melanoma gelişimi ve ilerlemesinde etkili olabileceği söylenmiştir⁽⁸⁻¹⁰⁾. Literatürde melanoma hücrelerinde survivin ekspresyonu ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur^(8,9). Bu antiapoptotik protein ekspresyonundaki artışın invaziv fenotip, daha ileri hastalık ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Apoptotik düzenleyicileri hedef

Tablo 1. Evrelerine göre malign melanomalı hastalar ile kontrol grubuna ait survivin düzeyleri		
	Hasta sayısı (n)	Survivin (pg/mL) x±sd;m
Evre I-II	26	26±13; 21
Evre III	8	31±20; 25
Evre IV	10	51±97; 22
Sağlıklı Kontrol	14	24,24±14,91; 18,8

alan tedavilerin kanser için umut verici bir seçenek olabileceği düşünülmektedir ve bu konuda çalışmalar hızla devam etmektedir.

GEREÇ-YÖNTEM

Çalışmamızda survivin proteininin serum düzeyleri İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü'ne başvuran 44 malign melanomalı hastada ve 14 sağlıklı kontrolde belirlenmiştir. Hastaların tanıları patolojik olarak konmuş ve AJCC 2002 sınıflanma sistemine dayalı olarak evrelemeleri yapılmıştır. Hastaların 26 tanesi erken evre, 10 tanesi ise metastatik hasta iken 8 tanesi de lenf nodu tutulumu olan hastalardır. Hastaların 19 tanesi 50 yaşın altında, 25 tanesi 50 yaşın üstündedir. 24 hastada tümör gövdede yerleşmiş, 19 hastada ise ekstremitelerde yerleşmiştir.

Erken evre hastalara (Evre I-II) herhangi bir tedavi uygulanmamış ve hastalar düzenli takip altına alınmışlardır. Lenf nodu pozitif olan 8 hastaya adjuvan immünoterapi (interferon-alfa-2b, 10

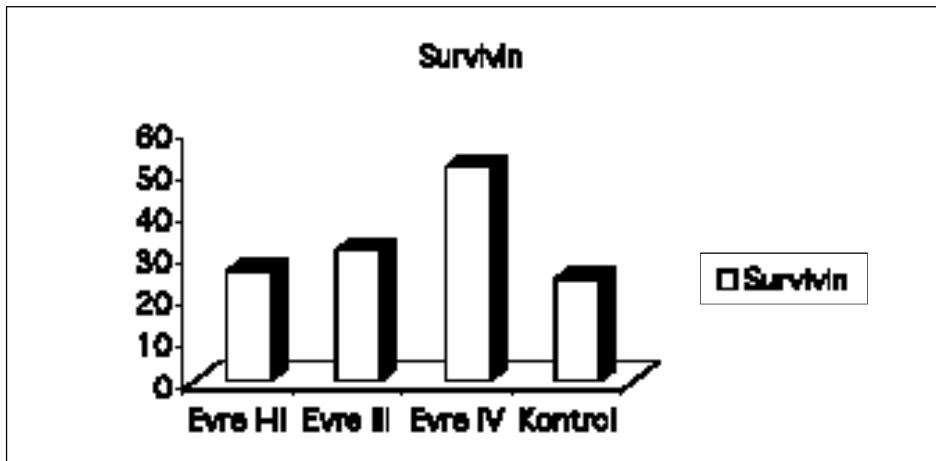
mU/gün) haftanın 3 günü subkutan uygulanırken, 10 metastatik hastaya da DTIC bazlı kemoterapi uygulanmıştır.

Hastalardan alınan kanlardan ayrılan serumlar, gerekli test sayısı tamamlanıncaya kadar -20°C'de saklanmıştır. Serum survivin düzeyleri enzim immünetrik yöntem (EIA) ile (TiterZyme EIA, Assay Design, Inc., Ann Arbor, MI, USA) belirlenmiştir. Data analizi SPSS Software (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapılmıştır. Veriler istatistiksel olarak Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Melanomalı hastalar ile kontrol grubu arasında survivin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,6). Hastalar ile kontrol grubunun survivin düzeylerinin aritmetik ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri Tablo 1'de görülmektedir.

Survivin düzeyleri ile yaş, cinsiyet, tümör yer-



Şekil 1. Survivin düzeylerinin aritmetik ortalama ile çizilmiş grafiği

leşimi, metastaz yeri ve sayısı, LDH, NSE ve kemoterapiye direnç arasında da ilişki bulunamamıştır.

Lenf nodu tutulumu olan 8 hastada Interferon-alfa tedavisi ile serum survivin düzeyleri arasında bir değişiklik saptanmamıştır. Ancak DTIC-bazlı sitotoksik kemoterapi alan 10 metastatik malign melanomlu hastada serum survivin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (p=0,047).

TARTIŞMA

Malign melanom cilt kanserlerinin en agresif olanıdır. Uzak organ metastazı bulunan hastalarda ortalama sağkalım oranı ancak 6 ay civarındadır. Bu kötü prognoz genellikle kemoterapiye dirençten kaynaklanmaktadır. Bu ilaç direncinin sebeplerinden biri de apoptozis mekanizmasındaki düzensizliklerdir. Apoptotik düzenleyicileri hedef alan tedavilerin melanoma hücrelerinin sitotoksik ilaçlara duyarlılığını arttırdığı düşünülmektedir ve bu kanser için umut verici bir tedavi seçeneği olabilir⁽¹⁾. Bu çalışmada da önemli bir anti-apoptotik protein olan survivinin malign melanomlu hastalarda serum düzeylerini belirledik ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdık.

Daha önceki çalışmalarda malign melanomda survivin ekspresyonunun arttığı belirtilmişken^(8-10,12) biz tüm hastalarımızı kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark bulamadık. Evrelere göre baktığımızda ise erken evre (I-II) ve evre III hastalarda bir değişiklik görülmemişken kemoterapi alan 10 metastatik hastada survivin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir.

Malign melanomlu 30 hastada yapılan bir çalışmada 15 metastatik hastanın tamamında survivin yüksek düzeyde eksprese edilirken, invaziv melanomlu 15 hastanın 13'ünde survivin ekspresyonu immunohistokimyasal yöntemle gösterilmiştir⁽⁸⁾.

Bu çalışmanın sonuçları ve bizim bulgularımız survivin tarafından apoptozis inhibisyonunun kan-

ser progresyonunda rol aldığını göstermektedir ve survivini hedef alan tedavilerin metastatik hastalık için faydalı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cohen JJ. Apoptosis: mechanisms of life and death in the immune system. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Apr;103(4):548-54.
2. Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997; 3:917-921.
3. Kawasaki H *Cancer Res* 1998; 58:5071-5074., Altieri DC, Lu CD, Toyoda M, Tenjo T, Tanigawa N. Inhibition of apoptosis by survivin predicts shorter survival rates in colorectal cancer.
4. Bowen AR, Hanks AN, Allen SM, Alexander A, Diedrich MJ, Grossman D. Apoptosis regulators and responses in human melanocytic and keratinocytic cells. *J Invest Dermatol.* 2003 Jan;120(1):48-55.
5. Takahashi R, Deveraux Q, Tamm I, Welsh K, Assa-Munt N, Salvesen GS, Reed JC. A single BIR domain of XIAP sufficient for inhibiting caspases. *J Biol Chem.* 1998 Apr 3;273(14):7787-90.
6. Takai N, Miyazaki T, Nishida M, Nasu K, Miyakawa I. Survivin expression correlates with clinical stage, histological grade, invasive behavior and survival rate in endometrial carcinoma. *Cancer Lett* 2002; 184:105-116.
7. Pizem J, Co' r A. Survivin - an inhibitor of apoptosis and a new therapeutic target in cancer. *Radiol Oncol* 2003; 37:195-201.
8. Grossman D, McNiff JM, Li F, Altieri DC. Expression and targeting of the apoptosis inhibitor, survivin, in human melanoma. *J Invest Dermatol* 1999; 113:1076-1081.
9. Gradilone A, Gazzaniga P, Ribuffo D, Scarpa S, Cigna E, Vasaturo F, et al. Survivin, bcl-2, bax, and bcl-X gene expression in sentinel lymph nodes from melanoma patients. *J Clin Oncol* 2003; 21:306-312.
10. Morales-Ducret C, van de Rijn M, LeBrun DP, Smoller BR. Bcl-2 expression in primary malignancies of the skin. *Arch Dermatol* 1995; 131:909-912.
11. Grossman D, Altieri DC. Drug resistance in melanoma: mechanisms, apoptosis, and new potential therapeutic targets. *Cancer Metastasis Rev.* 2001;20(1-2):3-11.