



TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ

Cilt: 15, Sayı: 1, 97-104, 1984

## MESANE TÜMÖRLERİ İLE HLA ANTİGENLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

### CORRELATION OF THE HLA ANTIGENS WITH BLADDER CANCER

TOKUÇ, R., AKDAŞ, A., ÖZEN, H., ÖZERKAN, K., REMZİ, D. (\*)

#### GİRİŞ

Lökosit antijenlerinin bulunması, immüno-hematoloji dalındaki en önemli gelişmelerden biri olmuştur. Transplantasyon immünolojisi alanında başlayan bu gelişme, zamanla kendine değişik uygulama alanları bulmuş, doku antijenlerinin hastalıklarla ilişkisi bugün birçok araştırmacının üzerinde çalıştığı bir konu haline almıştır.

Human Leucocyte, locus A kelimelerinin kısaltılması ile oluşan HLA terimi, lökositlerde bulunan ve bugün sayıları 100'e yaklaşan antijenleri ifade etmektedir (1, 2).

HLA sistemiyle ilişkisi belirlenen hastalıkların genellikle rastlanan özelliklerinden biri, beraberinde başka immünolojik patolojilerin saptanmasıdır (3).

Mesane kanseri, üzerinde en çok immünolojik çalışma yapılan genitouriner sistem tümörüdür (4, 5). Bugüne kadar dünyada mesane tümörleri ile HLA antijenleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çok azdır ve sonuçlar birbirleriyle çelişmektedir (6, 7). Ayrıca Türkiye'de bugüne dek konuya yönelik çalışmaların sınırlı olması, bizi bu konuda araştırma yapmaya yöneltti. Çalışmamızda mesane tümörlü hastalarda HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DR antijenleri tespit edilerek, hastalıkla HLA arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Histopatolojik Grade, invaziv karakter ve rekürrens, ayrı parametreler olarak ele alındı ve HLA ile ilişki bu yönden de incelendi.

#### MATERYAL VE METOD

1984-1985 yıllarında Hacettepe Üniversitesi Üroloji Kliniği'ne kontrole gelen ve daha önceden histopatolojik olarak mesane tümörü tanısı konmuş 55 hasta çalışmamızı

zın kavnağını oluşturmaktadır. Bu hastaların 48'i erkek, 7'si kadındır, yaşları 28-80 arasında olup, ortalaması 58.5 olarak saptanmıştır.

Değerlendirmede histopatolojik evrelendirme esas olarak alınmış olup, birkaç kez cerrahi uygulanan hastalarda, tüm girmişlerde saptanan en ileri evre, araştırma kapsamına alınmıştır. Histolojik yapı, ayrı bir parametre olarak değerlendirilmiştir. Hastaların Grade ve evrelere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

TABLO I: Mesane Tümörlerinin Histopatolojik Grade'lerine Göre Dağılımı

	<u>T<sub>a</sub></u>	<u>T<sub>1</sub></u>	<u>T<sub>2</sub></u>	<u>T<sub>3</sub></u>	<u>T<sub>4</sub></u>	<u>TOPLAM</u>
GRADE I	1	13	5	1	0	20
GRADE II	1	8	9	1	1	20
GRADE III	—	1	8	2	3	14
EPİDERMOİD	—	0	0	0	1	1
TOPLAM	2	22	22	4	5	55

Hastaların izlem süresi 4-228 ay olup ortalaması 38.6 aydır. Bu süre içinde 31 hastada bir veya daha çok rekürrens saptanmıştır. Rekürrens göstermeyen vak'a adedi 24'tür.

Kontrol grubumuz ise 1984 ve 1985 yıllarında Hacettepe Üniversitesi Nefroloji Bölümü'ne böbrek vericisi olarak başvuran 200 kişiden oluşmaktadır, tümünün sistematik taramaları yapılmış ve normal bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm elemanların HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DR antijenleri saptanmıştır. Bunun için her hastadan yaklaşık 5'er cc heparinli kan alınmış ve aynı gün, taze olarak çalışılmıştır. HLA antijenleri lenfosit mikrotoksisite yöntemiyle tayin edilmiştir (3, 8, 9, 10, 11).

Çalışmamızda, ileride oluşacak rekürrens ya da kazanılacak invaziv karakter hakkında erken tahmin yürütebilmede HLA antijenlerinin önemi araştırılmıştır.

Mesane tümörleri, rekürren olan ve olmayanlar, yüzeysel ve invaziv olanlar, düşük ve yüksek grade'li tümörler ayrı ayrı gruplar halinde ve ayrı tablolarda kontrollerle karşılaştırılmıştır. Her tabloda tüm antijenler için ayrı ayrı frekanslar, Relatif Risk, Etiyolojik fraksiyon veya preventif fraksiyon hesaplanmıştır (12, 13). Gruplar arası farkın önemini belirlemede  $\chi^2$  ve t testleri kullanılmıştır.

**Relatif Risk (RR):** Bir antijeni taşıyan kişilerde, taşımayanlarla karşılaştırıldığında hastalığın ne kadar sık oluştuğunu gösterir ve şu formülle hesaplanır:

$$RR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

- a: Antijeni taşıyan hastalar
- b: Antijeni taşımayan hastalar
- c: Antijeni taşıyan kontroller
- d: Antijeni taşımayan kontroller

**Etyolojik Fraksiyon (EF):** Hastalığın ne kadarının ilişkili antijen nedeniyle olduğunu gösterir ve şu formülle hesaplanır:

EF =

RR: Relatif risk

hp : Antijenin frekansı

Etyolojik fraksiyon RR, 1'den büyükse kullanılır. RR, 1'den küçükse bu durumda preventif fraksiyon (PF) kullanmak gereklidir ve şu şekilde formülize edilir:

$$PF = \frac{(1-RR)}{h_p} \frac{\text{Relatif risk}}{\text{Antijeninin frekansı}} + hp$$

Etyolojik fraksiyon ve preventif fraksiyon değerleri, 0 (hiç ilişki yok) ile 1 (maksimum ilişki) arasında değişirler. Antijenin frekansı da hesaplamalarda gözönüne alındığı için, bu iki değer, antijen-hastalık ilişkilerinin saptanmasında Relatif Risk'ten daha güvenilir sonuçlar vermektedir (14).

## BULGULAR

Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde, mesane tümörlü hastalarda HLA-B5 antijeni, kontrollara göre oldukça yüksek bulunmuştur. Bu antijen için RR: 2.32 ve EF: 0.248 olarak hesaplanmıştır. Kontrollarla, tümörlü hastalar arasındaki fark da istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $P < 0.05$ ).

Bir başka deyişle, HLA-B5 antijenini taşıyan kişilerde mesane tümörü oluşma şansı kontrollardan 2.32 kez daha fazladır. Bu hastalarda HLA-B5 antijeni, mesane tümörü gelişmesinden % 24.8 oranında sorumludur. Ayrıca, HLA-BW35 için RR: 0.26 ve PF: 0.266 olarak bulunmuş, hastalarla kontroller arasında istatistiksel önemli fark saptanmıştır ( $P < 0.05$ ). Yani, HLA-BW35 antijenini taşıyan kişilerde mesane tümörü gelişme şansı, kontrollerin 0.26'sı kadardır. Burada ilginç olan nokta, Arce ve arkadaşlarının (7, 13) mesane tümörlerinde yüksek olarak saptandığı HLA-A9 antijeninin, bizim çalışmamızda kontrollardan daha düşük bulunmasıdır. Üstelik bu düşük değer, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.05$ ). HLA-B5 antijeni ayrıca yüzeysel, invaziv, yüksek grade'li ve rekürren mesane tümörlerinde de kontrollardan daha yüksek bulunmuş, aradaki farkların istatistiksel önemi olduğu saptanmıştır ( $P < 0.05$ ).

Burada, özellikle vurgulamak istediğimiz konu, rekürren mesane tümörleridir. Bu grupta, HLA-B5 ve HLA-BW35 antijenleri için çok daha önemli fark saptanmıştır ( $P < 0.05$ ). HLA-B5 için RR: 5.45 ve EF: 0.527 olarak bulunmuştur. Bu ise, hastalığın oluşmasında antijenin yarıdan fazla sorumluluğu olduğunu göstermektedir. Ayrıca, HLA-BW35 antijeni taşıyanlarda ise rekürren mesane tümörü gelişme şansı kontrollerin % 6'sı kadardır.

Mesane tümörlü hastalarda HLA antijenleri ilk kez 1973 yılında araştırılmış ve antijen-hastalık ilişkisinin olmadığı rapor edilmiştir (15). Takiben, 1978 yılında 8 kişilik bir araştırma grubu tarafından 40 hasta üzerinde yapılan çalışmada, HLA-A9 antijeninin mesane tümörlü hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmada hastalarda evre, invaziv karakter ve rekürrens değerlendirilmemiştir (7). 1979 yılında bir grup araştırmacı, 44 mesane tümörlü hastanın HLA antijenlerini incelemiş, bu konuda dünyadaki ilk çalışmayı kendilerinin yaptığını iddia ederek, HLA antijenleri ile mesane tümörleri arasında ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir (6). 1979'dan günümüze dek bu konuda çalışma yoktur. Dünya literatüründe saptanabilen bu üç araştırmada yalnızca belli antijeni taşıyan kişilerin hastalığa yatkınlığı olup olmadığı araştırılmış, prognoz ile ilişkili hiçbir değerlendirme yapılmamıştır. Halbuki bugün, mesane tümörlerinde immünolojik ve immunogenetik mekanizmaların prognoz üzerinde önemli etkileri olduğu bilinen bir gerçektir (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22).

Mesane tümörlerinde tedavi protokolünün seçiminde değişik alternatifler nedeniyle bazen kesin bir karara varmak mümkün olamamaktadır. Bu durumlarda prognozu belirleyen çeşitli faktörleri gözden geçirmek en mantıklı çözüm olarak görünmektedir (23). Mesane tümörlerinde prognozu belirleyen faktörler esas olarak histolojik yapı ve histopatolojik evre'dir (24). Histolojik grade, histopatolojik evre ile korelasyon gösterir: Grade I lezyonların % 10'u, Grade II lezyonların % 50'si, Grade III lezyonların % 80'i zamanla invaziv karakter kazanır (23). Erken tümör rekürrensi ise, şu faktörlere bağlıdır (24):

- 1- Tümör sayısı (4'ten fazla tümör)
- 2- Boyut (5 cm veya daha büyük)
- 3- İnvazyon (Evre T<sub>2</sub> veya daha ileri)
- 4- Histolojik Grade (II ve III)
- 5- Mesanede tümörsüz bölgelerdeki displazi ve hiperplazi.

İnvaziv veya rekürren seyirli olması beklenen tümörlerde, daha radikal tedavi protokolleri tercih edilmektedir (23).

1973 yılında, oldukça geniş bir araştırma sonucunda, tümörler ile HLA antijenleri arasında kuvvetli bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (25). Daha sonraları ürogenital sistemle ilgili olarak yayınlanan çalışmalarda böbrek tümörleriyle HLA-A<sub>1</sub> ve HLA-B8 antijenleri arasında zayıf ilişkiler olduğu gösterilmiştir (26, 27). "HLA ve hastalıklar kayıtları" incelendiğinde, tümörlerden, Hodgkin hastalığında HLA-A<sub>1</sub> antijeni için RR: 1.4, ve EF: 0.120 olarak bulunmuş, ürogenital sistem tümörlerinde ise EF ve PF değerlerini içeren hiçbir yayına rastlanmamıştır (14). Halbuki, bu değerler, RR ile karşılaştırıldığında daha güvenilir sonuçlar vermekte ve istatistik hesaplarıyla daha iyi uyum göstermektedir.

Çalışmamızda mesane tümörleri ile HLA antijenleri arasındaki ilişki araştırılırken, mesane tümörleri için ilk kez EF ve PF değerleri hesaplanmış, rekürren mesane tümörlerinde HLA-B5 antijeni için EF, HLA-BW35 antijeni için ise PF oldukça yüksek bulunmuşlardır.

Bulgularımız ışığında, mesane tümörü saptanan hastalarda, HLA antijenlerinin rutin olarak tespiti, takip ve tedavi yaklaşımı açısından yarar sağlayabilir. Hastada HLA-B5 antijeni saptanırsa, rekürrens riski nedeniyle, daha radikal tedavi veya daha yakın izlem gerekecektir. Buna karşın, HLA-BW35 antijeni bulunması, hastalığın seyri açısından daha yüz güldürücü olacaktır.

Burada, son olarak, araştırmamızı ve sonuçlarımızı olumsuz yönde etkileyebileceğini sandığımız bazı faktörleri belirtmekte yarar görüyoruz:

- 1- Rastgele seçilmiş olmasına karşın, denek sayısının kısıtlı olması nedeniyle, coğrafi dağılımın tam eşitliği sağlanamamıştır.
- 2- Kontrol örnekleme normal populasyonu tam olarak temsil etmeyebilir.
- 3- Hastalar ve kontroller aynı anda, aynı antiserumla tiplendirilmemişlerdir.
- 4- Bazı ilaçlar HLA antijeni kaybına yol açabilir (28). Hastalar ve kontroller bu yönden değerlendirilmemişlerdir.

Belirttiğimiz hata faktörlerini en aza indirgeyerek, geniş serilerde yapılacak çalışmaların, bu konuda daha güvenilir bilgiler vereceği inancındayız.

## ÖZET

Çalışmamızda 1984 ve 1985 yılları arasında anabilim dalımızda ilk tanısı konulan veya kontrolde bulunan 55 mesane tümürlü hastada HLA antijenleri araştırılmıştır. Kontrol grubu ise aynı tarihler arasında tüm taramaları normal olarak bulunan 200 böbrek vericisinden oluşmaktadır. Sonuçlar değerlendirildiğinde mesane tümürlü hastalarda HLA-B<sub>5</sub> antijeninin kontrollara göre daha yüksek, HLA-BW35 antijeninin ise daha düşük olduğu belirlenmiştir. İstatistiki değerlendirmede her iki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu anlamlı ilişki özellikle rekürren mesane tümörlerinde çok belirginleşmektedir.

## SUMMARY

HLA antigens were detected in 55 patients with bladder carcinoma and 200 probable renal transplant donors between 1984-1986. In patients with bladder cancer HLA-B<sub>5</sub> antigen was found significantly higher and HLA-BW35 antigen significantly lower than the control group. This significant difference was even more pronounced in recurrent bladder tumors.

1. **Özerkan, K.:** Türkiye'de doku antijenleri. Hacettepe Tıp Cerrahi Bülteni 7(1): 83-100. 1974.
2. **World Health Organisation:** Nomenclature for factors of the HLA system. 1980. Immunology 46: 231. 1982
3. **Schwartz, B.D.:** The human major histocompatibility HLA complex. in: Basic and Clinical Immunology. 1982.
4. **Catalona, W.J.:** Commentary on the immunobiology of bladder cancer. J. Urol., 118: 2, 1977.
5. **Decenzo, J.M., Howard, P. and Irish, C.E.:** Antigenic deletion and prognosis of patients with Stage A transitional cell bladder carcinoma. J. Urol., 114: 874. 1974.
6. **Braf, Z.F., Gazit, E. and Many, M.:** HLA-A and HLA-B antigens in transitional cell carcinoma of the bladder. J. Urol., 122: 465. 1979.
7. **Arce, S., Lopez, R., Almaguer, M., Ballester, J.M., Filgueiras, E., Ustariz, C., Perez, S., Hernandez, E.:** HLA antigens and transitional cell carcinoma of the bladder. MAT. MED. Polona 2(35): 98. 1978.
8. **Morrison, A.S., Cole, P., Maclure, K.M.:** Epidemiology of urologic cancers. In principles and management of urologic cancer. Javadpour, N. (editor), Williams and Wilkins Company, Baltimore, London. 1983.
9. **Rogentine, G.N., Yankee, R.A., Gart, J.J., Nam, J., Trapani, R.J.:** HLA antigens and disease. Acute lymphocytic Teukemia. J. Clin. Invest. 51: 2420. 1972.
10. **Terasaki, P.I., McClelland, J.D.:** Microdroplet assay of human serum cytotoxins. Nature 204: 998. 1964.
11. **Terasaki, P.I., Bernoco, D., Park, M.S., Öztürk, G. and Iwaks, Y.:** Microdroplet testing for HLA-A, B, C and D. Am. J. Clin. Pathol. 69: 103. 1978.
12. **Bengtsson, B.O. and Thomson, G.:** Measuring the strength of associations between HLA antigens and diseases. Tissue Antigens 17: 356. 1981.
13. **Green, A.:** The epidemiologic approach to studies of association between HLA and disease. Estimation of absolute risk, etiologic and preventive fraction. Tissue Antigens 19: 213. 1982.
14. **Swejgaard, A., Platz, P., Ryder, L.P.:** HLA and disease 1982 A survey. Immunol. Rev. 70: 193. 1983.
15. **Takasugi, M., Terasaki, P.I., Henderson, B., Mickey, M.R., Menck, H., Thompson, R.W.:** HLA antigens in solid tumors. Cancer Res. 33: 648. 1973.
16. **Emmott, R.C., Javadpour, N., Bergman, S.M. and Soares, T.:** Correlation of the cell surface antigens with stage and grade in cancer of the bladder. J. Urol., 121: 37. 1979.
17. **Taranger, L.A., Chapman, W.H., Hellström, I. and Hellström, K.E.:** Immunological studies on urinary bladder tumors of rats and mice. Science 176: 1337. 1972.
18. **Davidson, I., Kovarik, S., Ni, L.Y.:** Isoantigens A, B and H in benign and malignant lesions of the cervix. Arch. Path. 87: 306. 1969.
19. **Davidson, I., Ni, L.Y.:** Loss of isoantigens A, B and H in carcinoma of the lung. Am. J. Pathol., 57: 307. 1969.
20. **Johnson, J.D., Lamm, D.L.:** Prediction of bladder tumor invasion with the mixed cell agglutination test. J. Urol., 123: 25. 1980.
21. **Lange, P.H., Limas, C., Fraley, E.E.:** Tissue blood group antigens and prognosis in low stage transitional cell carcinoma of the bladder. J. Urol., 119: 52. 1978.
22. **Richie, J.P., Blute, R.D.Jr, Waisman, J.:** Immunologic indicators of prognosis in bladder cancer: The importance of cell surface antigens. J. Urol., 123: 22. 1980.
23. **Benson, M. and Olsson, C.A.:** Surgery of the bladder. In Genitourinary Surgery, Vol. 1, Paulson, D.F. (Editor). Churchill Livingstone Inc., New York, Edinburgh, London, Melbourne, 1984.
24. **Cummings, K.B.:** Clinical versus pathologic staging and classification of bladder cancer. Urology 23(4): 55 (Suppl. to April. 1984).

and Management of Urologic Cancer. Javadpour, N. (Editor), Williams and Wilkins Company, Baltimore, London, 1983

26. **Wagner, M.M.F., Darke, C., Coles, R.M., Evans, C.C.:** HLA-A and B antigen frequencies and mesothelioma in relation to asbestos exposure. *Brit. J. Cancer*, 48: 127, 1983
27. **Kantor, A.F., McLaughlin, J.K., Blattner, W.A., Bach, F.H., Blot, W.J., Schuman, L.M., Fraumens, J.F.:** HLA antigens in renal cell carcinoma. *Cancer Res.*, 43: 2330, 1983
28. **Svejgaard, A., Platz, P., Ryder, L.P., Nielsen-Thomsen, M.:** HLA-A and disease associations. *A Survey-Transpl. Rev.*, 22: 3, 1975.