

LARENKS KANSERLERİNDE BİR TÜMÖR MARKER'I OLARAK SERUM SIALİK ASİT VE SERUM FERRİTİN DÜZEYLERİ VE KLİNİK ÖNEMİ

A. KARASALİHOĞLU*, S. TİRİT*, M. KOTEN*, Ö. YİĞİTBASI**, H. YAŞAR*
M.K. ADALI*, E. ÇAKIR***, A. SALTİK****

ÖZET

Bu araştırmada, larenks kanserli 20 olguda ve 10 kişilik kontrol grubunda serum sialik asit (SSA) ve serum fertin (SF) düzeylerine bakılmış ve larenks kanserli grubun tedavi sonrası tekrar aynı marker düzeyleri incelenmiştir. Pre-operatuar olarak SSA ve SF, kontrol grubu ortalamalarından oldukça yüksek bulunmuştur ($P<0.001$). Tedavi sonrası ise SSA ve SF anamlı düşme göstermekte ve kontrol grubu değerlerinden çok az yüksek kalmaktadır ($p>0.05$). Sonuç olarak, SSA'nın ve SF'in tümör marker'i olarak, larenks kanserlerinde kullanılabileceği, operasyondaki rezeksiyon başarısı ile birlikte uzak metastazların yokluğu halinde, prognostığın incelenmesinde yararı olabileceği kanısına varılmıştır.

SUMMARY

THE CLINICAL VALUES OF THE SERUM SIALIC ACID AND FERRITIN LEVEL AS TUMOR MARKERS IN CASES WITH LARYNGEAL CARCINOMA

In this research, serum sialic acid (SSA) and serum ferritin (SF) levels were measured in both 20 cases with laryngeal carcinoma and 10 normal cases as a control group. SSA and SF levels were preoperatively found to be higher in the cases with laryngeal carcinoma, than the postoperative values of both patient and control groups. As a result, we thought that the SSA and SF could be used as a tumor marker from the preoperative and postoperative prognostic value points of view in the laryngeal carcinoma cases.

GİRİŞ

Larenks kanserli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası tümör belirteçlerinden serum sialik asit (SSA) ve serum ferritin (SF) düzeylerini araştırmada amaclarımız şunlardır:

* T.U. Tıp Fak. KBB Anabilim Dalı EDİRNE

** T.U. Tıp Fak. Nükleer Tıp Anabilim Dalı EDİRNE

*** T.U. Tıp Fak. Biokimya Anabilim Dalı EDİRNE

**** T.U. Tıp Fak. Halk Sağlığı Anabilim Dalı EDİRNE

1 Histopatolojik olarak Larenks Ca tanısı konmuş olgularda SSA ve SF düzeylerini belirlemek ve bunları pre-op, post-op dönemlerde birbiriyle ve kontrol gruplarıyla karşılaştırmak;

2 İlk iki aşamadan sonra, bu parametrelerin gerek tanıda gerek post-op izlemede prognostik açıdan değer taşıyıp taşıyamayacaklarını araştırmak;

3 Yüksek düzeyde özgüllük ve duyarlık vermesi halinde, SSA ve SF' in larenksca tanısında birer tarama testi olarak yararlanıp yararlanılamaya-cağını tartışmak.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalında tedavisi ve takibi yapılan toplam 20 larenks kanseri olusunu kapsamaktadır.

Bu amaçla larenks ca tanısı konarak total larenjektomi endikasyonu ile ameliyata alınacak olgulardan, preoperatuvar olarak serum sialik asit ve serum ferritin düzeyini saptamak üzere kan örnekleri alınmıştır. Aynı olgulardan postoperatuvar 20. gün tedavinin etkisini inceleyebilmek için tekrar kan örnekleri alınmıştır. Kontrol grubu olarak seçilen sağlıklı 10 kişiden de ayrıca kan örnekleri alınmıştır.

Serum sialik asit (Boehringer Mannhein Biochemica Cat. No: 784192) düzeyi kalorimetrik yöntemler ile, Serum Ferritin (Amersham, Code IM-1051) düzeyleri ise radyoimmunoassay yöntemi ile tayin edilmiş olup bu amaçla Fakültemiz Nükleer Tıp Bilim dalının laboratuvarlarından yararlanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızın olgu ve kontrol grupları sırasıyla 20 ve 10 kişiden (hepsi erkek) oluşmaktadır. Ortalama yaşı hastalarda $52,55 \pm 9,14$, kontrol grubunda ise $34,70 \pm 7,29$ ($t: 5,793$, $p < 0,01$) olarak hesaplanmıştır. Ancak çalışmaya konu parametre olan sialik asit ve ferritin'in yaşla bir ilişkisinin bulunması (1) nedeniyle, olgular ve kontrol deneklerinin yaş farklılığı, bu çalışma açısından önem taşımamaktadır. Tüm grubun erkek olması ise epidermiyolojik olarak larenks Ca'nın erkeklerde daha çok (1 / 5 oranında) (2) görülmesinden kaynaklanmaktadır.

Larenks Ca'lı hastalardaki serum sialik asit ve serum ferritin düzeyiyle ilgili çalışma bulguları şu şekildedir:

— Larenks kanserli grubun pre-operatuvar serum sialik asit düzeyleri (olgu grubunda) $93,10 \pm 16,18$ mg % kontrol grubunun düzeyleri ise $62,86 \pm$

23.80 mg % bulunmuştur. Aralarında belirgin bir istatistik fark vardır ($p<0.001$).

— Olgı grubunun post-operatuar serum sialik asit düzeyleri 71.16 ± 16.74 mg %, kontrol grubunda ise 62.86 ± 23.80 mg % bulunmuş olup, aralarında belirgin istatistiksel fark yoktur ($p>0.05$).

— Olgı grubundan serum sialik asit düzeyleri, pre-operatuar 39.10 ± 16.18 mg % post operatuar 71.16 ± 16.74 mg % olup, aralarında çok farklılık vardır ($p<0.001$).

— Larenks kanserli grubun pre-operatuar ferritin düzeyleri 200.30 ± 111.30 ng / ml, kontrol grubunun düzeyleri ise 89.21 ± 58.60 ng / ml bulunmuş olup, aralarında belirgin bir farklılık vardır ($p<0.001$).

— Olgı grubunun post-operatuar ferritin düzeyleri 104.15 ± 56.60 ng / ml, kontrol grubunun düzeyleri ise 89.21 ± 58.60 ng / ml bulunmuş olup, aralarında istatistiksel bir fark yoktur ($p>0.05$).

— Olgı grubunun serum ferritin düzeyleri pre-operatuar 200.30 ± 111.30 ng / ml, post operatuar 104.15 ± 56.60 ng / ml bulunmuş olup; aralarında belirgin bir istatistiksel farklılık vardır ($p<0.001$).

— Duyarlılık (sensitivite) ise, pre-operatuar serum sialik asit için % 20-100 arasında, serum ferritin limitleri için % 10-100 arasında değişmektedir.

TARTIŞMA

Kanserli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası hümoral ve hücresel immüniteyi inceleyerek прогноз ile olan ilgisinin ve prognostik bir indikatör olup olamayacaklarının araştırılması son yıllarda pek çok çalışmalara konu olmuştur. Kanserli hastalarda tümör markerleri (belirteçleri) olarak adlandırılan çeşitli enzimler, hormonlar ve glikoprotein yapılı moleküller de bazen spesifik birer parametre olabilmeleri yönünden ayrıca araştırılmaya başlanmıştır (3, 4, 5, 6). Bazı tümör markerleri herhangi bir tümör türüne spesifik olmamakla beraber, tümoral gelişmenin temel indikatörü olabilmektedir. Bu nedenle, kanser teşhisine giderken yada tarama yaparken kullanılan biokimyasal parametrelerin bu amaca ne ölçüde yaradıkları çeşitli organ gruplarında araştırılmaya başlanmıştır. Baş boyun kanserli hastalarda serum immunoglobulin deneyleri ile yapılan çalışmalarla IgA'nın tedavi öncesi önemli derecede yüksek olduğu, tedavi sonrası kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterilmiştir (7, 8, 9, 10, 11).

Baş boyun kanserli hastalarda hücresel immünite ile ilgili olarak yapılar çalışmalarında da tedavi öncesi ve sonrası hücresel immünitenin araştırılı-

ması amaçlanmıştır. Bu konuda PPD dahil çeşitli cilt testleri için yüzde oranının tedavi öncesi % 72 iken, tedavi sonrası % 82'ye yükseldiği ve metastaz varsa tedavi öncesi % 62 gibi bir oranda bulunduğu bildirilmiştir (12, 13, 8).

Bir tümör belirteci olan sialik asit ile ilgili olarak akciğer, meme, kolon bronş, ürogenital sistem kanserlerinde araştırmalar yapılmıştır. Bu sistem kanserlerinde tanıdan çok hastlığın ileri takibinde işe yarar durumda bulunmuştur. (13, 14, 15, 16). Sialik asitin baş boyun kanserlerinde yada sadece larenks kanserlerinde araştırıldığına dair literatür bilgisine rastlamadık. Bizim çalışmamızda larenks kanserli grubun pre-operatuar serum sialik asit düzeyleri ile kontrol grubu arasında belirgin bir fark çıkmıştır. Larenks kanserinde tanıda, yayılım saptanmasında ve tarama testslerinde indikatör olabileceği görüşünü desteklemektedir. Habis tümörlü dokuların, kimyasal olarak aktif olan hücre yüzeylerinde sialik asitten zengin bir tabaka bulunduğu ile sonuçları açıklamak mümkündür (17, 18).

Ferritin ise bir tümör marker'i olarak akciğer ve baş boyun kanserlerinde araştırılmış olup, her ikisinde de artmış değerlerde olduğu bildirilmiştir (19, 20). Larenks kanserli olgularda pre-operatuar düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Larenks kanserinde tanıda, yayılım saptanmasında ve tarama testlerinde indikatör olabileceği görüşünü desteklemektedir. Ferritin tümör marker'i olması, baş boyun kanserli hastalarda anlamlı şekilde artmasına rağmen, diğer tip solid tümörlerde de benzer artışlar bulunmuştur. Bunun yanında bazı non-neoplastik hastalıklarda da ferritin seviyesinin yükselmesi, ferritin spesifikliğini azaltmıştır.

Ferritin seviyeleri, sadece tümörün büyümesinin ilerlemesinden değil, aynı zamanda tümörün yaygınlığının artmasında da yükselir. Tedavi edilmiş ve beş yıl hastalıksız dönemi bulunan kişilerde, serum ferritin seviyesi normal seviyesine iner. Fakat diğer markerlerde de bahsedildiği gibi; serum ferritin seviyesi, kontrol grubu düzeyine hiçbir zaman düşmez. Hastalarındaki serum ferritin seviyelerinin gerçek normal değerlerine düşmemesinin sebebi, başka primer kanser odağının veya metastazlarının bulunması, alkol ve sigaradır. Her popülasyondaki geniş serum ferritin seviye aralıkları, serum ferritin değerlerinin hastaların tedaviye verdikleri cevabin izlenmesinde ardarda alınan numunelerle imkan verir. Ferritinin, tümör nüksü ve metastazların olması durumunda predikatör olup olamayacağını anlamak için de ileri çalışmalar yapılmalıdır (21).

Sialik asit infeksiyon hastalıklarında, ağır karaciğer yetmezliklerinde, travmalarda yalancı pozitif sonuç verebilmektedir. Yalancı negatif sonuç ise mikrometastazlarda, kan erin çok küçük kaldığı durumlarda, kortikosteroid ve antikoagulan tedaviler sırasında ortaya çıkmaktadır (22, 23).

Bu bilgilere göre diğer organ tümörlerinde de benzer sonuçlar verdiği göre, serum sialik asit ve ferritin larenks kanserlerinde özgüllüğü (spezifitesi) bakımından tartışılmaz denilebilir. Duyarlılık (sensitivite) ise preoperatif serum sialik asit duyarlığı % 20-100 arasında, serum ferritin limitlerinin duyarlığı % 10-100 arasında değişmektedir ve ölçülen değerlerin yüksek olması daha fazla duyarlılık oranı göstermektedir.

Her iki parametrede yalnızca larenks ca için özgül olmak durumunda değildir. Bu nedenle, klinik olarak larenks ca düşünülen olgularda relativ olarak yüksek serum sialik asit ve ferritin olsa olsa klinik tanıyı güçlendirebilir. Öte yandan, her iki indikatör de post-operatif çok önemli düşmeler gösterdiklerinden, operasyondaki rezeksiyon başarısı ile birlikte uzak metastaz yoksa, prognostığın izlenmesi açısından yararlı olabilirler.

SONUÇLAR

Larenks kanserli olguların pre-operatif serum sialik asit ve ferritin düzeylerinin kontrol grubundan belirgin olarak yüksek çıktıgı buna karşın aynı olgu grubu post-operatif kontrole göre yine yüksek kalmakla birlikte anlamlı olmayan serum sialik asit ve ferritin düzeyleri verdiği saptanmıştır. Ayrıca, olgu grubunun pre ve post-operatif serum sialik asit değerleri oldukça farklı olarak hesaplanmıştır. Bir başka anlatımla, post-operatif devrede serum sialik asit ve ferritin düzeyleri çok düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak, SSA ve SF düzeylerinin post-operatif çok önemli düşmeler gösterdikleri için operasyondaki rezeksiyonun başarısı ile ve uzak metastaz yoksa prognostığın izlenmesi açısından yararlı olabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Baban N.: *Protein Biyokimyası*, Matematik araştırma enstitüsü basım evi, İstanbul 1980. p. 62-64.
2. Karasalihoglu A.: *KBB Hastalıkları*, Beta yayinevi, İstanbul 1988, p. 239-245, 262-270.
3. Çuhruk C., Tokgöz G., Cüzungün N., Uyar N., Demireller, A., Akay G.: *Baş boyun kanserli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası yüzey immünoglobulin değerleri*, Otorinolarengoloji ve Stomatoloji dergisi 1, 1; 21-23, 1987.
4. Çuhruk C., Tokgöz G., Düzgün N., Uyar N., Demireller A., Akay G.: *Baş ve boyun kanserli hastalarda serum glikoprotein düzeyleri*, Otorinolarengoloji ve stomatoloji dergisi, 1, 2: 60-62, 1987.
5. Gülmezoğlu E.: *Bağışıklığın Temelleri*, Hacettepe Üniversitesi yayınları 1983, p. 16-20.
6. Katz A.E., Nysather J.O., Harker L.A.: *Major immünoglobulin ratios in carcinoma of the head and neck*. An Otol. 87: 412-415, 1978.

7. Brodley W.P., Biosco A.P., Weiss J.F., Aleamder J.V., Silverman N.A., Chretien P.F.: *Correlations among serum protein bound carbohydrates serum glycoproteins lymphocyte reactivity and tumor burden in cancer patients.* Cancer, 40: 22-4, 1977.
8. Esmer N., Gerçe:er N., Uyar Y.: *Baş boyun kanserli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası serum immünoglobulin A,M, ve G değerleri:* Türk Otolarengoloji arşivi. 26. 2; 34-46, 1988.
9. Katz A.E.: *Immunobiologic staging of patients with carcinoma of the head and neck.* Laryngoscope 93; 445, 1983.
10. Katz A.E., Yoo T.J., Harker L.A.: *Serum immunoglobulin A levels in carcinoma of the head and neck.* Trans Am. Acad Ophthalmol Otolaryngol. 82; 131-137, 1976.
11. Khanna N.N., Das S.N., Khanna S.: *Serum immunoglobulins in squamous cell carcinoma of the oral cavity* J. Surg Oncal 20: 46-48, 1982.
12. Çuhruk C., Tokgöz G., Düzgün N., Uyar N., Demireller A., Akay G.: *Baş ve boyun kanserli hastalarda hücresel immunitenin araştırılması.* Otolaryngoloji ve stomatoloji dergisi 1, 1; 17-20, 1987.
13. Erbil K.M., Şen E., Zincke H.: *Significance of serum protein and lipid-bound sialic acid as a marker for genitourinary malignancies Department of Urology and laboratory medicine.* Cancer 57; 1389-94, 1986.
14. Khander A.V., Keller J., Grossdann B.: *Serum sialic acid is a biologic marker for malign diseases.* Journal of surgical oncology, 23, 1963, 1983.
15. Salvangol L., Ferrazzi E., Sileni C.: *Lipid bound sialic acid in cancer patients.* 71: 127-133, 1985.
16. Turner G.A., Skillen A.W.: *Relation between raised concentrations of sucose chroosing -suitable serum glycoprotein marker Clin. Pathol.* 3, 8: 588, 1985.
17. Gray N.B., Watkins E.: *Immunologic approach to cancer therapy med. Clinical of North America* 59; 327, 1975.
18. Shamberger R.J.: *Evaluation of water and lipid soluble sialic acid levels as tumor markers.* Anticancer Res. G. 6, 4: 717-720, 1986.
19. Giler S., Moroz C.: *The significance of ferritin in malignant diseases.* Biomedicine 28; 203-206, 1978.
20. Peter E., Robert W.: *Serum Ferritin as a tumor marker in patients with squamous cell carcinoma of the head neck.* Cancer 57: 305-311, 2986.
21. Serdengeçti S.: *Kanser immünlüğü. Klinik gelişim* 1987, p: 128-135.
22. Harvey A.H., Lipton A., White D.: *Glycoproteins and human Cancer* 47, 324, 1981.
23. Kökoğlu E., Sönmez H., Sartoğlu A..C.: *Meningioma ve astrocytomanın hücre alt fraksiyonlarındaki sialik asit dağılımı.* Ednokrinoloji yıllık 1985-1986 164-167, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Nükleer Tıp Anabilim Dalı yayınları, İstanbul 1986, p. 164-167.