

Larenks Kanseri ve Prognostik Faktör Olarak Sialik Asit

CIALIC ACID AS PROGNOSTIC FACTOR IN LARYNX CARCINOMA

Dr. Ezel USLU*, Dr. Deniz GÜZEY**, Dr. Osman YAZICILAR***

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD. İstanbul

**SSK Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Cerrahi Kliniği İstanbul

***İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak- Burun-Boğaz Hastalıkları ABD. İstanbul

ÖZET

Amaç: Serum sialik asit düzeyinin bazı kanser türlerinde yükseldiği ve tedaviden sonra azaldığı gösterilmiş ve prognostik bir indikatör olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada larenks kanserlerinde serum sialik asit düzeyi değerlendirilmiştir.

Metot: Kliniğe müracaat eden 38 hasta ayırım yapılmadan çalışmaya alındı. Bu hastaların hepsi erkek idi ve değişik evrelerde larenks kanseri mevcuttu. Hastalardan preoperatif olarak ve post operatif 15. günde kan örnekleri alındı ve Warren'in tiobarbitürik asit metoduna göre serum sialik asit düzeyi tespit edildi. Kontrol grubu 30 sağlıklı erkek bireyden oluşturuldu. Hastalar yaşlarına, tümör yerine ve tümör evresine göre gruplandırılarak değerlendirildi.

Bulgu: Kontrol grubunda serum sialik asit düzeyi $73,1 \pm 5,3$ mg/dl iken larenks kanserli hastalarda preoperatif serum sialik asit düzeyi $78,5 \pm 8,1$ mg/dl olarak anlamlı bir fark ($p < 0,01$) göstermektedir. Postoperatif 15'inci günde serum sialik asit düzeyinde artma $83,3 \pm 4,8$ mg/dl olmaktadır ($p > 0,001$). Serum sialik asit düzeyi tümör yerleşim yeri, tümör evresi ve hasta yaşı ile korelasyon göstermemektedir.

Sonuç: Serum sialik asit değeri larenks kanserli hastalarda yükselmekle birlikte hastalığın evresi ile korelasyon göstermemektedir, bu nedenle hastalığın prognozunu belirtebilecek özelliğe sahip değildir.

Anahtar Kelimeler: Sialik asit, larenks karsinomu, biyolojik marker

SUMMARY

Background: It has been shown that serum sialic acid level is increased in some carcinoma types and decreased after therapy. So it has been stated that serum sialic acid level may be a prognostic indicator for some carcinomas. In the study presented here, serum sialic acid level was evaluated in laryngeal carcinoma.

Methods: All of the 38 patients treated in the clinic consecutively were included to the study without any selection. All of the patients were male and they had laryngeal carcinoma in various stages. Blood samples were obtained from the patients preoperatively and at 15th postoperative day. Serum sialic acid level was measured by Warren's thiobarbituric acid method. Thirty healthy male formed the control group. The patients were evaluated according to their age, tumor locations and tumor stages.

Results: Preoperative serum sialic acid level was $73,1 \pm 5,3$ mg/dl in control group and $78,5 \pm 8,1$ mg/dl in the patient group. The difference was statistically significant ($p < 0,01$). At 15th postoperative day, serum sialic acid level was increased to $83,3 \pm 4,8$ mg/dl ($p < 0,001$). Serum sialic acid level was not correlated to tumor location, tumor stage or patient age.

Conclusions: Although serum sialic acid level is high in the patients with laryngeal carcinoma, it is not correlated to tumor stage, so it has not a peculiarity to indicate the prognosis of the disease. And also, serum SA level is not a suitable indicator to determine the prognosis at early postoperative period.

Keywords: sialic acid, laryngeal carcinoma, biological marker.

GİRİŞ

Dokuz karbonlu bir şeker olan nöraminik asiten (N-acetylneuraminic acid) türeyen sialik asit (SA) glikoproteinlerin ve glikolipidlerin oligosakkarit zincirlerinin terminal şeker komponentini oluşturur. Molekülün fizyolojik pH'da negatif yük taşıması, hücrenin patojenler tarafından tanınmasında, hücreler arası etkileşimlerde, hormon reseptör ilişkilerinde ve membranın proteolizden korunmasında önemli rol oynamasını sağlar. SA bu nedenle hücre bütünlüğü, hayatiyeti ve fonksiyonları ile ilişkili bir membran komponentidir^(1,2).

Bazı neoplastik değişikliklerde total ve lipide bağlı SA seviyelerinin doku ve serum seviyelerinde farklılıklar olduğu değişik klinik ve laboratuvar çalışmalarında gözlenmiştir⁽³⁾. Katopolis ve Stock'un tanımladığı metoda göre yapılan çalışmalarda meme kanserlerinde % 50-100, akciğer kanserlerinde % 70-92 ve kolorektal kanserlerde % 44-93 sensitivite belirtilmiştir^(4,5,6). Melanoma, sarkoma ve Hodgkin hastalığı için de % 90-97 gibi yüksek sensitivite düzeyleri saptanmıştır^(3,4,5).

Kanser hastalığının evresi ve özellikle metastatik kanser hastalığı ile serum SA seviyeleri ileri derecede korelasyon göstermektedir⁽⁷⁾. İnsan tiroit kanseri ve kolorektal kanserinde yükselen SA seviyeleri tedaviden sonra normal seviyelerine inmektedir. Bu nedenle SA seviyesinin tedaviye cevabın izlenmesinde iyi bir parametre olduğu öne sürülmektedir^(8,9). İleri evrelerde baş-boyun kanserli hastalarda hastalığın ilerlemesi ya da tedaviye yanıtı ile serum proteine bağlı SA değişiklikleri arasında belirgin bir korelasyon vardır⁽¹⁰⁾.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğe müracaat eden ve larenks kanser tanısı alan 38 hasta çalışma grubuna alındı. Hiçbir ön ayırıma tabi tutulmayan bu hastaların tamamı erkek idi (yaş: 55,9±11,5, range: 30-77). Planlanan

operasyondan bir gün önce ve operasyondan 15 gün sonra kan örnekleri alındı. Benzer yaş grubunda olan 30 sağlıklı erkek bireyden kontrol grubu oluşturulup (yaş: 56,6±12,3, range: 33-76) bu bireylerden sadece bir kez kan örneği alındı. Çalışma grubu hastaların yaşı, tümörün yerleşim yeri ve klinikopatolojik evrelemesine göre alt gruplara ayrılarak değerlendirildi.

Kan örnekleri -70°C'de dondurularak saklandı. Fosfat tampon (pH=7,4) içerisinde % 20'lik doku homojenatında ve serum 0,1 N H₂so₄ ile 80°C'de 1 saat hidroliz edildikten sonra hidrolizattaki SA düzeyleri Warren'in TBA metodu ile tayin edildi. İstatiksel değerlendirme için parametrik ve non-parametrik testler kullanıldı. (Kruskal-Wallis, paired samples test T test, Mann-Whitney Test)

BULGULAR

Seçilen kontrol grubu ile çalışma grubu yaş yönünden farklılık göstermemektedir (Tablo 1). Çalışma grubunu oluşturan hastaların 71% 'i beşinci dekad ve üzerindedir ve 73.7% 'sinde ileri evre bir tümör (evre 3-4) mevcuttur. Subglottik yerleşim gösteren larenks kanserine sadece bir hastada rastlanmıştır, diğerleri sırası ile transglottik (n=16), glottik (n=13) ve supraglottik (n=8) yerleşim göstermişlerdir (Tablo 2).

Sağlıklı kontrol grubunda serum SA değeri 73,1±5,3 mg/dl'dir. Çalışma grubunda pre-operatif serum SA değeri 78,5±8,1 mg/dl ve post-operatif 15'inci günde 83,3±4,8 mg/dl olarak ölçüldü (Tablo 1). Larenks kanseri olan hastaların serum SA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (p<0,01). Operasyonun 15'inci gününde elde edilen serum değerlerinin preoperatif değerlerle karşılaştırılmasında serum SA seviyesinde yükselmenin devam ettiği görülmektedir (p<0,001).

Hastaların patolojik olarak evrelendirilmesi ile yapılan gruplandırma pre ve post-operatif

Tablo 1. Kontrol ve çalışma grupları.			
Gruplar	n	Yaş	Serum sialik asit düzeyi mg/dl
			pre-Op 15. gün
Kontrol grup (Min.-Max.)	30	56,6±12,3 (33-76)	73,1±5,3 (64,2-82,4)
Çalışma grubu (Min. Max.)	38	55,9±11,5 (30-77)	78,5±8,1 (63,0-99,4) 83,3±4,8 (76,3-95,2)

15'inci günde serum SA seviyeleri arasında göze çarpan bir fark bulunmamaktadır. Bu parametreye göre yapılan gruplandırmada gruptaki hastaların yaşlarının dağılımında herhangi bir korelasyon görülmemektedir.

Bununla beraber erken evre ve geç evrede müraعات eden hastalar arasında gerek preoperatif gerek postoperatif serum SA değerleri arasında fark görülmemektedir. Ampirik olarak gözlenen preoperatif değer farkı incelemelere istatistiki anlamlılık olarak yansımamaktadır ($p=0,076$). Yerleşim yeri farklı olan tümörlü hastaların serum SA değerleri üzerinde de farklılık gözlenmemektedir. Yaşlarına göre gruplandırılmış hastalar arasında artan yaşla ilgili olarak serum SA değerlerinde ampirik bir artım görülmekte, fakat istatistiki önem arz etmemektedir.

TARTIŞMA

Sağlıklı insanlarda serum SA seviyesi genel popülasyon araştırmalarının yanısıra, klinik çalışmaların kontrol gruplarında da belirlenmiştir. Warren'in tarif ettiği tiobarbitürik asit metoduna ve modifikasyonlarına göre belirlenen bu değerler

arasında farklılık göstermemektedir. Feijoo ve arkadaşları tarafından yürütülen araştırmada 81 sağlıklı insan üzerinde tespit edilen normal total SA (TSA) düzeyi $668,09 \pm 136,09$ $\mu\text{g/ml}$ (range 262,90-1017,60)'dır⁽⁹⁾. Değişik yaş gruplarından 96 sağlıklı erkekte serum SA düzeyini inceleyen Pönniö ve arkadaşları ortalama TSA değerini erkekler için 630 ± 106 mg/l (range 608-651) ve kadınlar için 634 ± 109 mg/l (range 612-656) olarak tespit etmişlerdir. Kadın bireylerden oluşan gruplarda artan yaş gruplarına göre bir farklılık tespit etmelerine rağmen erkek bireylerde artan yaş grupları arasında istatistiki anlamlılık gösteren bir fark saptamamışlardır.

Küçük bir anatomik sahada ortaya çıkan ve teşhis edildiğinde küçük kitleye sahip olan larenks kanseri sıklıkla erkeklerde görülür, tüm vücut malignitelerinin %1'ini oluşturur ve %95-98 yassı epitel hücrelidir. Prognozu belirleyen en önemli faktör tümörün TNM klasifikasyonuna göre belirlenen evresidir. SA'nin prognozu belirlemek için bir biyolojik marker olarak kullanılması ancak serum SA seviyelerinin TNM evresi ile paralel bir artış göstermesi ile mümkün olabilir. Çalışma grubumuzda evrelere göre değerlendirilen hasta grupla-

Tablo 2. Çalışma grubunun alt gruplara göre değerlendirilmesi.

Subgruplar	n	Yaş	Serum sialik asit düzeyi mg/dl	
			pre-Op	15. gün
Lezyon yerleşim yerleri				
Supra glottik Tm	8	53,6 \pm 17,2	79,8 \pm 11,6	85,8 \pm 6,2
Glottik Tm	13	59,2 \pm 8,7	6,8 \pm 5,5	82,8 \pm 5,1
Subglottik Tm	1	72	90,5	88,1
Transglottik Tm.	16	53,4 \pm 9,6	78,4 \pm 7,9	82,0 \pm 3,4
Evre				
Evre 0	1	77	81,2	92,9
Evre 1	6	57,7 \pm 7,4	73,7 \pm 5,0	82,5 \pm 3,5
Evre 2	3	57,3 \pm 8,0	75,2 \pm 5,1	79,2 \pm 1,2
Evre 3	17	58,5 \pm 10,6	80,2 \pm 9,1	83,5 \pm 5,4
Evre 4	11	48,64 \pm 12,30	78,94 \pm 6,71	83,51 \pm 4,14
Erken evre (0-1-2)	10	59,5 \pm 9,1	74,9 \pm 5,0	82,6 \pm 4,8
Geç evre (3-4)	28	54,6 \pm 12,1	79,7 \pm 8,7	83,5 \pm 4,9
Yaş				
30-39	2	34,0 \pm 5,7	75,5 \pm 2,5	87,9 \pm 5,9
40-49	9	44,4 \pm 3,4	77,3 \pm 6,6	81,1 \pm 3,4
50-59	14	54,7 \pm 2,9	74,7 \pm 7,5	82,1 \pm 3,7
60-69	8	64,4 \pm 3,1	83,3 \pm 8,2	83,8 \pm 6,1
70-79	5	75,0 \pm 2,7	84,5 \pm 8,5	87,7 \pm 4,6

rımız arasında bu anlamda bir farklılık görülmemektedir. Benzer şekilde malign lezyonunun yerleşim özelliği de serum SA değerlerinde bir değişikliğe neden olmamaktadır.

Serimizi oluşturan hastaların % 26,3'ünde erken Ca, % 73,7'sinde ileri evre larenks karsinomu tespit edilmiştir (Tablo 2). Larenks kanserlerinin ileri yaş grubu hastalığı olduğu ve serimizde hastaların 5'inci dekatta yoğunlaştığı göz önüne alınarak bu bulguların beraberce değerlendirilmesi halinde kanser hastalığının evresi ve hastaların yaşları ile ilgili olarak serum SA seviyelerinde bir farklılık tespit edilmemiştir. Birbirini potansiyalize etmesi beklenen bu faktörler için serum SA düzeyi belirleyici olmamaktadır.

TNM'e göre kötü prognozu belirten büyük tümör kitlesi, nodal tutulum ve uzak metastaz (geç evre) tespit edilen hastalar ile erken evre Ca tespit edilen hastaların karşılaştırılmasında serum SA değerlerinde bir farklılık görülmemektedir. Serum SA değerlerinin preoperatif değerlendirmede prognostik bir belirleyici olarak rol alması bu değerler ile mümkün görülmemektedir. Bu bulgular Kimura ve arkadaşlarının çalışmasında belirtilen ve SA düzeyinin tümör büyüklüğü, lenf nod metastazı ve klinik evre ile korelasyon gösterdiği sonuçlarını desteklememektedir⁽¹¹⁾.

Cerrahi girişim ile tümör dokusunun vücuttan uzaklaştırılmasını takiben serum SA düzeyinde bir artış görülmektedir. Post operatif 15'inci günde ölçülen bu değerler kontrol grubunun ve preoperatif çalışma grubunun değerlerine göre anlamlı bir farklılık göstermektedir. Serum SA düzeyi cerrahi travmayı takiben artmakta, hastanın prognozunu belirlemede eksik kalmakta ve vücut tümör yükünün azalmasını realize edememektedir. Plasma SA akut faz reaktanı olarak cerrahi travmaya karşı organizmanın oluşturduğu cevap kapsamında artmakta, fakat prognozu belirleyememektedir⁽¹²⁾. Rawal çalışmasında radyoterapi alan hastalarda serum SA düzeyinin tespiti ile tedaviye cevabın monitorize edilebileceğini belirtmekle birlikte cerrahi girişimin etkisi ile bu şans kaybolmaktadır⁽¹³⁾.

Serum TSA değerleri larenks kanserlerinde yaş, tümör yerleşimi ve TNM evrelemesine göre anlamlı bir fark ortaya çıkarmamaktadır. Göze çarpan belirgin değişiklik, operasyon sonucunda ar-

tan serum SA değeri olmaktadır. Bu değer cerrahi girişimin etkilediği hastada iyileşmeyi belirtecek bir prognostik faktör olarak kabul edilebilir özelliğe sahip değildir.

KAYNAKLAR

1. Schauer R. Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acids. *Adv. Carbohydr. Chem Biocchem* 1992;40:131.
2. Paulson jc. Glycoproteins: what are the sugar chains for? *Trends Biochem sci* 1989;14:272-6.
3. Shamberger R. Serum sialic acid in normals and cancer patients *J. Clin Chem Clin.* 1984;22:647-51.
4. Dnistrian A, Schwartz M: Lipid-bound sialic acid as a tumor marker. *Ann Clin Lab Sci* 1983;13:137-142.
5. Salvagno L, Ferrazzi E, Sileni V: Lipid bound sialic acid in cancer patients. *Tumori* 1985;71:127-133.
6. Erbil K, Jones J, Klee G. Use and limitation of serum total and lipid-bound sialic acid concentrations as markers for colorectal cancer. *Cancer* 1985;55:404-409.
7. Sillanaukee P, Pönniö M, Jääkeläinen IP: Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. *Eur J Clin Investing* 1999;29:413-25.
8. Kökoğlu E, Uslu E, Uslu I, Hatemi H. Serum and tissue total sialic acid as a marker for human thyroid cancer. *Cancer Letters* 1989;46:1-5.
9. Feijoo C, Paez de la Cadena M, Rodriguez-Bercojal FJ, Martinez-Zorzano VS. Sialic acid levels in serum and tissue from colorectal cancer patients. *Cancer Letters* 1997;112:155-160.
10. Bhatavdekar JM, Patel DD, Vora HH; Balar DB.. Squamous cell carcinoma antigen and protein-bound sialic acid in the management of head and neck cancer. *Int Biol Markers* 1991 Oct-Dec;6(4):237-40.
11. Kimura Y, Fujieda S, Takayabashi T, Tanaka T, Sugimoto C, Saito H. Conventional tumor markers are prognostic indicators in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Lett* 2000 jul 31;155(2):163-8.
12. Taniuchi K, Chifu K, Hayashi N, Nakamachi Y, Yamaguchi N, Miyamoto Y. A new enzymatic method for the determination of sialic acid and its application as a marker of acute phase reactants. *Kobe J Med Sci* 1981;27:91-102.
13. Rawal RM, Patel BP, Raval GN, Patel MM, Bhatavdekar JM, Dixit SA, Patel DD. Evaluation of glycoprotein constituents in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Head Neck* 1999 May;21(3):192-7.