

"TISSUE POLYPEPTIDE ANTİGEN 'İN BAŞ-BOYUN BÖLGESİ EPİDERMOİD KANŞERLERİNDE TEŞHİS, PROGNOZ TAYİNİ VE TEDAVİ TAKİBİNDEKİ DEĞERİ"

THE SIGNIFICANCE OF THE SERUM TISSUE POLYPEPTIDE ANTİGEN LEVELS IN DIAGNOSIS, TREATMENT AND PROGNOSIS OF EPİDERMOİD MALIGNANCİGES IN HEAD AND NECK

Dr. Ali KURNAZ, Dr. Mustafa GEREK, Dr. Sertaç YETİŞER, Dr. Yalçın ÖZKAPTAN(*)

ÖZET: Bu çalışmada baş-boyun bölgesi epidermoid kanseri bulunan 30 olguda, tedavi öncesinde, tedavi sonrası 8. haftada ve bir yıl sonra serum "tissue polypeptide antigen" (TPA) değerleri araştırılmıştır, tedavi öncesinde 15 olguda yüksek serum TPA değerleri elde edilmiştir. Bunlardan tedavi sonrasında da TPA yüksekliği devam edenlerde prognozun kötü, tedavi öncesi ve sonrası normal TPA değerli olgularda prognozun daha iyi olduğu görülmüştür. Sonuç olarak serum TPA araştırmasının erken tanı ve tarama aracı olarak yetersiz, prognoz tahmini ve tedavi monitörizasyonu amacıyla kullanıldığında faydalı olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Tümör belirteci, Tissue polypeptide antigen, TPA, Epidermoid kanser.

SUMMARY: In this study, the level of serum tissue polypeptide antigen (TPA) of 30 patients with epidermoid cancer in head and neck region were measured before the therapy, and reevaluated 8 weeks and a year after the therapy. In 15 patients, the TPA levels were found high before therapy. The poor prognosis were observed in patients who had continuation of high TPA levels after therapy. The prognosis were better in patients with normal serum TPA levels before and after therapy. As a result, we concluded that the investigation of serum TPA levels have no enough value for early cancer screening and diagnosis however, it may offer valuable information on prediction of prognosis and in control in follow-up period after therapy.

Key Words: Tumor marker, Tissue polypeptide antigen, TPA, Epidermoid cancer

GİRİŞ

Tissue polypeptide antigen (TPA), B. Björklund ve V. Björklund tarafından ilk kez 1957'de uterus serviksi yassı hücreli karsinomundan izole edilmiş bir tümör belirteçidir. Sitokeratin 8, 18, 19 içeren moleküler bir komplekstir. TPA tüm erişkin insanlarda kanal ve kavileri döşeyen basit ve stratifiye yassı epitelin hücre içi bir komponentidir. Hemen hemen tüm tek ve çok katlı sağlıklı epitelyal dokularda epitelin hemen tüm katmanlarında bulunur. İyi bir epitelyal dağılım gösterir ve epitelyal karakterdeki hücrelerin tanımlanmasında kullanışlı bir araçtır (13, 15, 17).

Sitokeratin 8, 18 ve 19 kanser hücrelerinde en sık rastlanan sitokeratinlerdir. Bu nedenle TPA insan kanser dokuları, fetus, plasenta gibi hızlı büyüyen dokularda ve anaplastik tümörlerde yüksek oranlarda elde edilmiştir (11, 17). Hücre çoğalmasını yansıtır ve proliferasyon belirteci olarak da kullanılır. Bu özellikleri nedeniyle hem kanser varlığını tespit etmek için, hem de tümör aktivitesini göstermek için kullanılabilir.

Sağlıklı kişilerde normal serum TPA değerleri 8-83 Ü/L arasında ve ortalama 45±18 Ü/L dir ve yüksek TPA değerlerine %2-7 oranında rastlanmaktadır (3, 4, 11, 21). Benign tümörlerde, kronik infla-

matuvar hastalıklarda yüksek TPA değerlerine % 15-36 oranında rastlanmaktadır (1, 2, 3, 8, 11, 12, 21).

Pankreas, göğüs, rektum ve prostat gibi bazı organların epitelyal kökenli malign tümörlerinde TPA yüksekliği daha da sık olarak görülmektedir. TPA yüksekliği meme kanserli olgularda %63, pankreas kanserlerinde %96, akciğer kanserlerinde %85 ve özefagus kanserlerinde %28 olarak görülmüştür (8, 9, 14, 21). Tedavi öncesi TPA ölçümlerinin prognostik bilgi verdiği ve yüksek TPA değerlerinin kötü prognoza işaret ettiği bildirilmiştir (4, 6, 9, 20) Meme kanserli olguların tedavi monitörizasyonunda nüks olduğu takdirde klinik belirtiler ortaya çıkmadan 3-4 ay önce TPA değerleri yükselmektedir (14). Akciğer kanserlerinde tedavi sonrasında TPA değerleri 180 Ü/L üzerinde ölçülen olgularda %77 oranında nüks izlendiği bildirilmiştir (21).

Bu araştırmalar ışığında TPA'nın baş-boyun epidermoid kanserlerinin teşhisi, prognoz tahmini ve tedavi takibindeki değerini ortaya koymaya yönelik olarak bu araştırma gerçekleştirilmiştir.

YÖNTEM VE GEREÇ

Bu çalışmada, Eylül 1994-Mayıs 1996 tarihleri arasında KBB Anabilim Dalında baş-boyun bölgesi epidermoid kanseri tanısı alan 30 olguda tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde ve bu olgularda yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanma alışkanlıkları açısından

(*) Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ANKARA

uyum gösteren sağlıklı 18 gönüllüde, serum TPA değerleri araştırılmıştır.

Olgulara epidermoid kanser tanısı rutin KBB muayanesi, panendoskopi, US, BT ve MRI görüntüleme yöntemleri ve nihai olarak biyopsi materyalinin histopatoloji olarak incelenmesi sonucu konulmuştur. Tümörün sınırlarının ve yayılımının değerlendirilebilmesi için rutin olarak ultrasound ile boyun taraması, akciğer grafisi ile akciğer ve mediasten taraması yapılmıştır. Uzak metastaz riski yüksek olgularımıza, bu tetkikten yanında sintigrafik olarak karaciğer dalak ve kemik taraması yapılmıştır. Olgular, elde edilen bulgular ışığında AJC 1992'ye göre TNM sınıflandırmasına tabii tutulmuştur (22).

Olgular, seçilen tümör belirleyicisinin değerini tümörden bağımsız olarak yükseltebilen benign lezyonlar, karaciğer, akciğer, pankreas, barsak hastalıkları ve diğer organ ve dokuların kanserleri yönünden araştırılmış ve bu tür organ hastalıkları bulunan veya benign lezyonları, inflamatuvar hastalıkları olan olgular çalışma dışına çıkarılmıştır.

Kanser olguları yaş, cinsiyet, alışkanlıklar yönünden araştırılmıştır. Olguların 25'i erkek (%83,3), 5'i (%16,7) kadındır. Yaş ortalamaları 55; en yaşlı olgu 74 ve en genç olgu 34 yaşındadır. Erkek olguların yaşları 37-74 arasında ve ortalamaları 56,2; kadın olguların yaşları 34-70 arasında ve ortalama 53,4 olarak tesbit edilmiştir. Olguların primer odakları 17 olguda larenkste, 5 olguda hipofarenkste, 4 olguda dilde, 2 olguda ciltte, 1 olguda dudakla ve 1 olguda özefagusta idi.

Tedavi yaklaşımı olarak özefagus kanserli hastaya radyoterapi, evre IV larenks kanserli bir olguda cerrahi ve kemoterapi kombinasyonu, 9 olguya cerrahi girişim ve sonrasında radyoterapi ve kalan 19 olguya da sadece cerrahi girişim uygulanmıştır.

Kan örneklerinin toplanması: Olgulardan tedaviden hemen önce, tedavileri tamamlandıktan, örneğin cerrahi tedavide iyileşme süreci bittikten, radyoterapi sonlandıktan 8 hafta sonra bir kez ve tedavinin birinci yılında bir kez olmak üzere üç kez ve kontrol grubundan bir kez sabah aç karına venöz kan örnekleri alınmıştır. Kanlar, serumlarına ayrılmış ve serumlar, incelenene kadar, -70 santigrad derecede saklanmıştır.

Serum TPA değerlerinin ölçümü : Ölçümler için Prolifiğen TPA IRMA Sangtec Medical poliklonal antikor kiti kullanılmıştır. Sınır değer 90 ünite/litre (Ü/L) olarak alınmış ve bu değer üzerinde TPA değerleri yüksek olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler Student t testi ve Chi-square testi ile yapılmıştır.

BULGULAR

Olguların özellikler ile tedavi öncesi, tedavi sonrası erken dönemde (8. hafta'da) ve bir yıldan fazla takip edilebilen onbir olgunun 1. yılda ölçülen serum TPA değerleri tablo halinde sunulmuştur (Tablo-I). Tedavi sonrası dönemde tümöre ait hiç bir bulguya rastlanmayan olgular semptomsuz olarak nitelenmiştir.

Serum TPA değerleri tedavi öncesinde 30 olgudan 15'inde yüksek izlenmiştir. TPA'nın sensitivitesi %50,0 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerde ise normal sınırlarda bulunmuştur.

Tedavi öncesi TPA değeri yüksek bulunan 15 olgudan 7 tanesinde tedavi sonrası erken dönemde (8. haftada) yapılan ölçümlerde TPA değerleri yine yüksek bulunmuş ve bu grupta malign tümöre bağlı olarak 4 hasta kaybedilmiştir. Tedavi sonrası 8 haftada TPA yüksekliğini koruyan 3 olgudan ikisinde 1. yıl takiplerinde TPA normale dönmüş, diğer olguda ise yüksekliğini sürdürmüştür. Bu üç olgu halen semptomsuzdur. Sekiz olguda ise tedavi sonrası da TPA normale inmiştir ve bu grupta malign tümöre bağlı bir hasta kaybedilmiştir.

Tedavi öncesi de TPA değerleri normal sınırlarda olan 15 olgudan 13'ünde tedavi sonrasında erken dönemde TPA değerleri normal sınırlarda bulunmuş, iki olguda ise yüksek TPA değerlerine rastlanmıştır. Bu 13 olgudan bir tanesi takip edilememiş, bir olguda ise 523. olgu) takibin 3. ayında bölgesel lenf nodlarında nüks gelişmiştir. Bu olguya kurtarma tedavisi uygulanmıştır ve halen semptomsuzdur (Tablo -I). Tedavi sonrası TPA değerleri yükselen iki olgudan bir tanesinde (16. olgu) takip döneminin 6. ayında lokal odakta nüks izlenmiş ve kurtarma tedavisi başarılı olamamıştır. Diğer olgu tedavi sonrası 4. aydadır ve halen semptomsuzdur.

Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası TPA değerleri ortalamaları ile kontrol grubunun TPA değerleri ortalamaları bir tablo halinde özetlenmiştir (Tablo-II). Kanser olgularının TPA değerleri ortalamaları, her üç ölçümde de kontrol grubunun ortalamalarından yüksek olarak izlenmiştir. Tedavi öncesinde olgu grubunun TPA ortalamasının kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$). Tedavi sonrası 8. haftada TPA değerlerinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür ($p < 0,05$). Tedavi takibinin 1. yılında ölçülen TPA değerlerinin de aynı olguların tedavi öncesi TPA değerlerine göre (75,68 (+/-) 24,16 Ü/L) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p < 0,05$), ancak aynı olguların 8. hafta da tespit edilen TPA değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur ($P > 0,05$).

Tablo -I: Olguların özellikleri ve sınıflandırmaları ile tedavi öncesi, tedavi sonrası 8. haftadaki ve 1. yıldaki serum TPA değerleri.

Olguların Karakteristikleri								TPA Değerleri (Ü/L)			
No	Yaş	Cins	Yer	T	N	M	Tedavi	Evre	Ted. öncesi	8. haftada	1. yılda
1	66	E	Larenks	2	0	0	C	II	111	62.5	25
2	46	K	Hipofarenks	0	0	0	C	II	132.5	107.5	Eks
3	70	E	Larenks	4	2	0	C + Kt	IV	102.5	196	Eks
4	61	E	Larenks	3	0	0	C	III	116.5	50	26
5	61	E	Larenks	3	1	0	C	III	184	132	57.5
6	60	E	Larenks	1	0	0	C	I	57	50	59
7	61	E	Larenks	2	0	0	C	II	83	68	59
8	40	E	Özefagus	4	2	0	Rt	IV	223	148	Eks
9	34	K	Hipofarenks	3	1	0	C	III	61.5	75.5	40.5
10	67	E	Hipofarenks	2	1	0	C + Rt	III	83	58.5	*
11	59	E	Larenks	1	0	0	C	I	101	75	44.5
12	56	K	Dil	1	0	0	C	I	97	98.5	75.5
13	65	E	Larenks	2	0	0	C	II	54	57.5	78.5
14	56	E	Larenks	1	0	0	C	I	50	72.5	85.5
15	69	E	Larenks	2	0	0	C	III	92	89	Eks
16	37	E	Larenks	3	0	0	C + Rt	III	84.5	107.5	Nüks
17	37	E	Dil	1	0	0	C + Rt	I	58	72	**
18	44	E	Dudak	1	2	0	C + Rt	IV	100.5	91.5	92.5
19	70	K	Kulak	2	0	0	C	II	90	67	**
20	42	E	Larenks	2	0	0	C	II	50	50	**
21	50	E	Larenks	3	1	0	C + Rt	III	136	68.5	**
22	41	E	Hipofarenks	3	3	0	C	IV	36	76.5	**
23	61	K	Dil	2	0	0	C	II	73.5	60	Nüks
24	74	E	Larenks	2	0	0	C + Rt	II	121.5	73.5	**
25	65	E	Larenks	2	0	0	C	III	48	49.5	**
26	50	E	Larenks	2	0	0	C	II	60	31	**
27	66	E	Larenks	3	1	0	C + Rt	III	153	78.5	**
28	67	E	Cilt	4	0	0	C + Rt	IV	104	60	**
29	43	E	Dil	1	0	0	C	I	65.5	109	**
30	53	E	Hipofarenks	3	1	0	C + Rt	III	192.5	93	Eks

Not: 1-)*; Takip dışı 2-)** Halen hastalısız ancak, takipte 1. yılı doldurmamış veya takip kanı alınmamış olgulardır. Uygulanan Tedavi Modelitesi: C. Cerrahi, Rt. Radyoterapi, Kt. Kemoterapi

Tablo -II: Olgu grubunun tedavi öncesi ve sonrası TPA değerleri ortalamaları ile kontrol grubunun ortalamaları.

TPA değerleri	ortalama	standart sapma	p değeri (Tedavi öncesi ile karşılaştırma)
Tedavi öncesi	97,45	(+/-) 45, 32	-----
Tedavi sonrası (8. hafta)	81,05	(+/-) 33,45	0,036
Tedavi sonrası (1. yıl)	58,41	(+/-) 22,97	0,048
Kontrol Grubu	41,33	(+/-) 19,40	0,0000

Otuz olgudan 5 tanesi tümör sebebi ile kaybedilirken iki olguda nüks gelişmiştir ekisi olan 5 olgudan dördünde (2, 3, 8 ve 30. olgular) TPA değerleri tedavi öncesinde ve sonrasında yüksek bulunmuştur. Beşinci olguda (olgu no 23) tedavi öncesinde TPA yüksek iken tedavi sonrası erken dönemde düşme gösterilmiştir (Tablo -I, IV).

Nüks izlenen iki olguda TPA değerleri tedavi öncesi de düşük iken bunlardan 16. olguda TPA değeri tedavi sonrası erken dönemde yükselmiş ve nüks işaret ettiği düşünülmüş ancak, nüks izlenen ikinci olguda ise (23. olgu) tedavi sonrasında da TPA normal sınırlarda izlenmiştir.

Eks olan olguların TPA ortalamaları hem tedavi öncesinde, hem de tedavi sonrası erken dönemde, semptomsuz olguların TPA ortalamalarından anlamlı

derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Semptom-suz olguların tedavi öncesi ve sonrası TPA ortalamaları nüks olan olguların tedavi öncesi ve sonrası TPA ortalamalarına yakındır, aralarında anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo -III).

Tablo III: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalamalarına göre hastalığın seyri

Hastalığın seyri TPA ortalaması (Ü/L)	semptomsuz olgular	eks olan olgular	nüks eden olgular	p değeri
Tedavi öncesi	88,06 +/- 38,48	148 +/- 57	79 +/- 7,7	*0,029 **0,92
Tedavi sonrası	71,29 +/- 22,11	126,7 +/- 45,2	83,7 +/- 33,6	*0,004 **0,64

* p değeri semptomsuz olgularla eks olan olguların karşılaştırılmasına aittir.

** p değeri semptomsuz olgularla nükseden olguların karşılaştırılmasına aittir.

Tablo-IV: Tedavi öncesi ve sonrasındaki TPA değerlerine göre hastalığın seyri

TPA değerleri	semptomsuz olgular	eks olan olgular	nüks eden olgular	p değeri
Tedavi öncesi <90Ü/L >90 Ü/L	12 10	- 5	2 -	0,027*
Tedavi sonrası < 90 Ü/L > 90 Ü/L	18 4	1 4	1 1	0,02*

* = p değeri eks olan olgularla semptomsuz olguların karşılaştırılmasına aittir.

Tedavi öncesinde serum TPA değeri erkek olgularda 98,6 +/- 45,48 Ü/L ve kadın, olgularda ise 90,1 +/-27,1 Ü/L olarak bulunmuştur. Aradaki farkın istatistiksel önemi yoktur ($p > 0,05$).

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası TPA değerleri evre ile karşılaştırılmıştır. Evre I ve II olguların %33'ü, evre III olguların %60'ı ve evre IV olguların % 80'i yüksek TPA değerleri göstermiştir. Klinik evre yükseldikçe TPA değerleri yükselmektedir. Olgu dağılımında rakamlar küçük olduğu için p değeri alınmamıştır.

Hastaların yaş ortalaması 55,7 +/- 11,7 olarak bulunmuştur. Serum TPA değerleri düşük olanların yaş ortalaması 58,1 +/-10 ve yüksek olanların yaş ortalamaları 53,6 +/- 12,8 bulunmuş, aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,5$). Olgular tedavi öncesinde sigara ve alkol alışkanlıklarına göre sınıflandı-

rılmışlardır, sigara ve alkol alışkanlıkları ile TPA değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Olgular tümörün kaynaklandığı yere göre larenks kanserliler ve diğerleri olmak üzere iki gruba ayrılmışlar ve TPA değerleri ile tümörün yeri arasında ilişki araştırılmıştır. Larenks kanserliler grubunda tedavi öncesi ortalama 94,4 +/- 39,8 ve tedavi sonrası ortalama 77, 12 +/- 37,8 iken, diğer grupta sırası ile 101,26 +/-53 ve 85,92 +/-25 bulunmuştur. İki grup arasındaki fark, anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada TPA'nın sensitivitesi %50,0 olarak tespit edilmiştir. Bu sensitivite oranı literatürde belirtilen %28-85 sınırları içerisinde (4, 5, 9, 12, 16). Becciolini ve ark. larenks kanserlerinde sınır değeri 85 Ü/L almışlar ve sensitiviteyi %65 olarak bulmuşlardır (4). Menendez-Botet ve ark. değişik organların kanserlerinde sınır değer olarak 90 Ü/L almışlar ve sensitiviteyi %74, Niccolini ve ark. göğüs kanserlerinde %63 ve Panucci ve ark. pankreas kanserlerinde %96 olarak bulmuşlardır (8, 11, 14). Gion ve ark. özefagus kanserlerinde sınır değeri 120 Ü/L olarak almışlar ve sensitiviteyi %28 olarak tespit etmişlerdir (9). Volpino ve ark. ise sınır değeri 130 Ü/L olarak aldıklarında sensitiviteyi %34, sınır değeri 95 Ü/L olarak aldıklarında sensitiviteyi %85 olarak bulmuşlardır (21).

Sağlıklı kişilerin %2-7'sinde yüksek serum TPA değerlerine rastlanabilmektedir (3, 4, 11, 21). Benign tümörlü hastalarda, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları, akciğer ve karaciğerin noneoplastik hastalıkları olanlarda %15-36 arasında yüksek serum TPA değerlerine rastlanabilmektedir (11, 21). Tarama ve erken tanı amacıyla kullanılabilmesi için tümör belirtecinin sensitivite ve spesifitesinin yüksek olması gerekir. TPA, sensitivitesi yeterince yüksek olmadığı ve spesifitesi düşük olduğu için tarama ve teşhis amacıyla kullanım için yeterli bulunmamıştır.

TPA değerlerine bakarak bir prognoz tayini yapabilmek ve buna göre tedaviyi yönlendirebilmek için TPA'nın tedavi öncesi değerlerinin önemli bilgiler sağlaması gereklidir. Bu çalışmada tedavi öncesinde TPA değeri yüksek bulunan olgularda prognoz diğerlerinden belirgin olarak kötü seyretmiştir ($p < 0,05$). Tedavi öncesinde TPA değerleri yüksek olan olgularda tümöre bağlı ölüm oranı 5/15 (%33,3) iken, düşük TPA değerleri gösterenlerde 0/15 (%0) olarak izlenmiştir (Tablo -IV). Tedavi öncesi TPA değerlerindeki yükseklik kötü prognoza işareti sayılarak bu olguların tedavisinde daha dikkatli ve agresif bir yaklaşım düşünülmelidir.

Literatürde yüksek TPA değerlerinin kötü prognoza işaret ettiğine dair yayınlar vardır. Becciolini ve ark. baş-boyun bölgesi epidermoid kanserlerinde, Gino ve ark. özefagus kanserlerinde, Buccheri ve ark. ise akciğer kanserlerinde yüksek TPA değerlerinin kötü prognoza işaret ettiğini bildirmişlerdir (4, 6, 9). Stahl ve ark. ise kolorektal kanserlerde tedavi öncesi TPA ölçümlerinin prognostik bilgi vereceğini bildirmektedirler (20). Cosimelli ve ark. Stahl ve arkadaşlarına katılmamaktadırlar (7).

Tedavi monitorizasyonu amacıyla tedavi sonrası yapılan ölçümlerde yüksek TPA değerlerine rastlanan olgularda hastalık kötü bir seyir izlemektedir. Bu olgularda loko-rejyonel nüks ve uzak metastazlara bağlı olarak ölüm yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). TPA değerleri tedavi sonrasında yüksek bulunanların 4/9'unda malign tümöre bağlı ölüm izlenmiştir. Tedavi sonrası TPA değerleri normal sınırlarda izlenen 20 olgunun ise 1 tanesinde nüks ve bir tanesinde de tümöre bağlı ölüm izlenmiştir. Geri kalan 18 olgu ise tedavi sonrası yaşamlarını semptomsuz olarak sürdürmektedirler. Ölen olguların tedavi öncesi ve sonrasına ait TPA ortalamaları da semptomsuz olguların ortalamalarından daha yüksek izlenmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Ölen olgular ile semptomsuz olguların TPA düzeyleri arasındaki farklılığa, nüks eden olgularla semptomsuz olgular arasında rastlanamamıştır. Kaybedilen olgular öncelikle nüks olarak ortaya çıktıkları öne sürülse de TPA değerleri normal olan olgularda ilerleyen aylarda gelişen beklenmedik nüksler daha önemlidir. Bu şekilde ortaya çıkan iki nüks olgusunun TPA değerleri tedavi öncesi ve sonrasında semptomsuz gruptan anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Olgulardan birinde tedavi öncesi normal sınırlarda olan TPA değerinin, tedaviden sonra pozitifleşmesi nüks için ipucu vermiş, ancak diğer nüks olgusunda boyunda 5 cm çaplı metastatik lenf noduna rağmen TPA değerleri sonrasında da normal sınırlarda izlenmiştir. Burada TPA'nın normal değerinin değil, ancak yükselmesinin anlam ifade edebildiği gözlenmiştir.

TPA değerlerinin metastoz ve ikinci primer tümörlerin tespitindeki değerini belirlemek için tedavi sonrası ilk 2 yılda hastalığın seyrinin takip edilmesi gerekmektedir. TPA'nın bu alandaki önemini sensitivite ve sepsiviteden yararlanarak değerlendirdiğimizde TPA değerlerine tam olarak güvenilemeyeceği düşünülmektedir. Tedavi öncesinde yüksek TPA değerleri izlenen olgulardan, tedavi sonrası TPA yüksekliğini koruyanlarda TPA değerleri çok daha anlamlıdır. Yinede tedavi takibindeki değerinin tam olarak ortaya konabilmesi için hastaların takiplerinin tamamlanmasını beklemek gerekmektedir.

Literatürde Bucheri ve ark. TPA değerlerinin akciğer kanserlerinde tümörün evresini ve tedavinin seyrini yansıttığını bildirmektedir (6). Nicolini göğüs kanserli hastalarda rekürrens klinik belirti vermeden 3-4 ay önce TPA'nın pozitifleştiğini bildirmiştir (14). Volpino ve ark. ise TPA'nın 180 Ü/L üzerinde olduğu olgularda %77 oranında rekkürrens bildirmişlerdir (21).

TPA değerlerinin tümörün yeri, evresi ve hastanın alışkanlıkları ile ilişkisi de araştırılmıştır. Larenks kanserlerinde TPA ortalamalarının tedavi öncesinde ve sonrasında diğer gruptan daha düşük olduğu gözlenmiştir, ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Menendez-Bolet ve ark. da tümörün yeri ve evresi ile TPA değerleri arasında bağlantı olmadığını bildirmektedir (11). Tedavi öncesi ve sonrasında TPA ortalamaları evre ile uyumlu bulunmuştur. Evre yükseldikçe TPA değerleri yükselmektedir. Yüksek evre olguların TPA ortalamaları 90 Ü/L üzerinde izlenmiştir, literatürde TPA değerlerinin akciğer ve özefagus kanserlerinde evreyi yansıttığı bildiren çalışmalar vardır (4, 6, 9). Buna karşılık pankreas ve akciğer kanserlerinde evreyi yansıtmadığını iddia eden araştırmalar da vardır (8, 21). Cinsiyet, sigara ve alkol alışkanlıkları ile tedavi öncesi TPA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Serum TPA değerlerinin ölçümünde otoriteler tarafından bildirilen farklı sonuçların sebeplerinden birisi TPA'nın hassas olduğu sitokeratinlerin değişik organların kanserlerindeki yoğunluklarının farklı olması, diğeri ise farklı yerlerde üretilen TPA poliklonal antikor killerinin birbirinden farklı ile hastanın evresi, kan örnekleri alımı gibi uygulamalarda bir standardizasyonun mümkün olmamasıdır. Tümör belirteçleri arasındaki biyolojik varyasyonlar yanında içki, sigara ve diğer çevresel faktörlerin de bu farklılıkların ortaya çıkmasında rolleri olabilir, kişilerin biyolojik değişikliklerinden kaynaklanan bu farklılıkların en aza indirilmesi için tümör belirteçlerinin seri ölçümlerinin yapılması ve seviyelerindeki %10-25'lik değişikliklerin önemsenmesi önerilmektedir (18).

TPA'nın diğer tümör belirteçleri ile kombinasyonları şeklinde yapılan çalışmalarda sensitivite artmakla birlikte spesifite düşmektedir ve tatminkar sonuç alınamamaktadır (6, 12, 19). Tümör belirteçleri kombinasyonu iyi oluşturulduğu takdirde başarılı sonuçlar alınabileceğini bildiren çalışmalar da vardır, ancak pratik ve ekonomik değildir (10).

Bu çalışmalar gözden geçirildiğinde şu kanaatlere varılmıştır. Baş-boyun bölgesi epidermoid kanserlerinin tarama ve erken tanısında tissue polypeptide antigen yeterli değildir, tedavi uygulanmadan önce ölçülen serum TPA değerleri prognoz hakkında ya-

rarlı bilgiler sağlamaktadır. Tedavinin monitörisasyonunda TPA'nın değerli olduğu görülmüştür. Tedavi öncesinde TPA değerleri yüksek olan olgulardan, tedavi sonrasında da TPA değerleri yüksekliğini koruyanlarda kötü bir prognoz izlenmektedir. Tedavi öncesi ve / veya sonrasında TPA değerlerinin normal seviyede olması ise iyi prognoza işaret etmektedir. Tedavi sonrası dönemde serum TPA değerlerindeki değişikliklerin dikkate alınarak hastaların daha dikkatli tetkik edilmelerinin uygun olacağı düşünülmektedir. Olguların en az iki yıllık takiplerinden sonra yapılacak değerlendirmeler daha fazla bilgi sağlayabilecektir.

Yazışma Adresi: Dr Mustafa GEREK
Gülhane Askeri
Tıp Akademisi
Etlik 06018 ANKARA

KAYNAKLAR

1. BASSO D, MEGGIA T, FABRIS C, PLEBANI M, FOGAR P, PANOZZO M.P., DEL FAVERO G. Extra-hepatic Cholestasis Determines a Reversible Increase of Glycoprotein Tumour Markers in Benign and Malignant Diseases. *Eur. J. Clin. Invest.*; 22: 800-804,1992.
2. BASSO D., FABRIS C, MEGGIATO T, DEL FAVERO G, FOGAR P, PANOZZO M.P., ANGONESE C, BELLINIA S, MUNARETTO S, PLEBANI M, NACCARATO R. Serum Levels of CA 19.9 and TPA are Related to the Presence of a Benign Extrahepatic Cholestasis. *Med. Sci. Res.*; 17: 13-14. 1989.
3. BECIOLINI A, TOMMASI M.S., PORCIANI S, FANTOPPIE B, CELLAI E, CHIAVACCI A. Serum tissue Polypeptide Antigen (TPA): A Marker of Acute Injury of Salivary Glands during Radiation Therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*; 13: 1339-1342, 1987.
4. BECCOLINI A, PORCIANI A, LANINI A, TOMMASI M, OLMI P, CHIAVACCI A, Prognostic Significance of Tissue Polypeptide Antigen (TPA) in Head and Neck Carcinomas. *Acta Oncologica*, 32: 295-299,1993.
5. BROWNING M.C.K., Mc FARLANE N.P. Objective Interpretation of Results for Tumour Markers. *J. Nucl. Med. Allied Sci.*; 34: suppl 3.: 89-91, 1990.
6. BUCCHERI G, FERRIGNI D. Usefulness of Tissue Polypeptide Antigen in Staging, Monitoring, and Prognosis of Lung Cancer. *Chest*; 93:3:565-570, 1988.
7. COSIMELLI M., PEPPINO F.D., CASTELLI M., GIANARELLI D., SCHINAIA G., CASTALDO P., BUTTINI G.L., SCIARETTA F., BOTTI G., PLIPPO F.D., CALVALIERE F., CAVALIERE R. Multivariate analysis of tissue CEA, TPA and CA 19.9 quantitative study in colorectal cancer patients. *Dis. Colon Rectum*, 32: 389-397, 1989.
8. FABRIS P.C., FAVERO G.D, BASSO D, MARCHIORO L, PICCOLI A, BURLINA A, NACCARATO R Tissue Polypeptide Antigen (TPA) in Pancreatic Cancer diagnosis. *B.J. Cancer*, 52:801-803, 1985.
9. GION M, TREMOLADA C, MIONE R, PALMA P. DELLA, DITTADI R, ZARI C, NOSADINI A, CASTORO C, RUOL A, PERACCHIA A, BRUSCAGNIN G. Tumor Markers in Serum of Patients with primary Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus tumor; 75: 489-493,1989.
10. KOBAYASHI T, KAWAKUBO T. Prospective investigation of tumor markers and risk assessment in early screening. *Cancer V: 73/7: 1946-1953,1994.*
11. MENENDEZ-BOTET C.J., OETTGEN H.F., PINSKY C.M., SCHWARTZ M.K. A Preliminary Evaluation of tissue Polypeptide Antigen in Serum or Urine (or both) of patients with Cancer or Benign Neoplasms. *Clin. Chem.*; 24:6:868-872, 1978.
12. MEVIO E, BENAZZO M, GALIOTO P, SPRIANO P, PIZZALA R. Use of Serum Markers in the Diagnosis and Management of Laryngeal Cancer. *Clin Otolaryngol.*; 16 pp: 90-92, 1991.
13. NATHRATH W.BJ. HEINDENKUMMER P, BJÖRKLUND B. Distribution of Tissue Polypeptide Antigen (TPA) in Normal Human Tissues. *J. Histochemistry and Cytochemistry*; 33:2:99-109, 1985.
14. NICOLINI A, COLOMBINI C, LUCIANI L, CAPRI A, GIULIANI L. Evaluation of CA 15-3 Determination with CEA and TPA in the Post-operative Follow-up of Breast Cancer Patients. *Br. J. Cancer*, 64:151-158, 1991.
15. OCHI Y, URA Y, HAMAZU M, ISHIDA M, KAJITA Y, NAKAJIMA Y. Immunological Study of Tissue Polypeptide Antigen (TPA) -Demonstration of keratin-like sites and Blood Group Antigenlike Sites on TPA Molecules. *Clinica Chimica Acta*; 151:157-167,1985.
16. ROPKA M.E., GOODWIN J, LEVINE P.A., SASAKI C.T, KIRCHNER J.C., CANTRELL R.W. Effective Head and Neck Tumor Markers: The continuing quest. *Arch. Otolaryngol Head and Neck Surg*, 117: 1011-1014, 1991.
17. SEIFERT G, CASELITZ J. Markers of Oral and Salivary Glands Tumours: Immunocytochemical investigations. *Cancer Detect and Prevent* 8: 23-34, 1985.
18. SÖLÉTORMOS G, SCHIOLER V, NIELSEN D, SKOVSGAARD T, DOMBERNOWSKY P. Interpretation of Results for Tumor Markers on the Basis of Analytical Impression and Biological Variation. *Clin. Chem.*; 39/10: 2077-2083: 1993.

19. SPINAZZI A, SORESI E, BOFFI R, NONIS A, NO-
SEDA A, COBELLI S, SCANNI A. Evaluatin of ne-
uron spesific enolase, Tissue polypeptide antigen and
carcinoemrionic antigen as markers for stagİng and
monitoring Respose to the therapy of lung cancer.
Cancer Detect. Prevent. 18(3): 209-220, 1994.
20. STAHL E, GLIMEUUS B, BERGSTRÖM R,
PAHLMAN L. Preoperative Prediction of Outcome
in Patients with Rectal and Rectosigmoid Cancer.
Cancer 63: 1831,1989.
21. VOLPINO P, CANGEMİ V, CAPUTO V, GRAZIA-
NI E.P., MAZZARINO E, GENTILI S, BORGHESE
M. Clinical Usefulness of Serum TPA (Tissue Poly-
peptide Antigen) in Postsurgical Diagnosis, Progno-
sis and Follow-up of Lung Cancer. J. Nucl. Med. Al-
lied Sci. 29:3:241-244; 1985.
22. WEYMULLER E.A. Jr, Head and neck cancer sta-
ging. in Cummings C.W. editor. Otolaryngology-
head and neck surgery 2nd ed. pp: 1-10. Louis,
Mosby, 1995.