

## BAŞ BOYUN EPİDERMOİD KANSERLİ HASTALARDA SERUM $\beta_2$ M VE LDH DÜZEYLERİNİN DİAGNOSTİK VE PROGNOSTİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF SERUM  $\beta_2$ M AND LDH LEVELS IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK EPIDERMOID CARCINOMA

Dr. Cengiz ÖZCAN (\*), Dr. Kemal GÖRÜR (\*), Dr. Levent SOYLU (\*\*),  
Dr. Semra PAYDAŞ (\*\*\*)

**ÖZET:** Baş boyun kanserli hastalarda birçok maddenin serum düzeylerinde ciddi değişiklikler olmaktadır. Bu maddelere biyokimyasal tümör belirleyicileri denilmektedir. Bu güne kadar belirleyicilerin çoğunluğu yüksek oranda spesifite ve sensitiviteden yoksundur. Bu çalışmada 47 baş boyun epidermoid kanserli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası  $\beta_2$ M ve LDH düzeyleri ölçüldü. Sonuçlar 18 kontrol hastasıyla karşılaştırıldı. Çalışma ve kontrol grubu serum  $\beta_2$ M ve LDH düzeyleri karşılaştırıldığında aralarındaki fark önemsizdi. Tedavi öncesi ve sonrası LDH değerleri karşılaştırıldığında ise aralarındaki fark önemliydi ( $p:0,43$ ). Ayrıca ameliyat öncesi LDH değerleri ile lenf nodu tutulumu arasında önemli bir ilişki mevcuttu ( $p:0,040$ ). Tümör diferansiyasyonu ile  $\beta_2$ M LDH'nın tedavi öncesi değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki yoktu. Serum  $\beta_2$ M ve LDH düzeyinin baş boyun epidermoid kanserli hastalarda benign, malign ayırımından daha çok takip belirleyicisi olarak faydalı olabileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Baş boyun kanseri, epidermoid karsinoma, tumor markeri, LDH, Beta-2-mikroglobulin

**SUMMARY:** The serum levels of a variety of substances shows significant changes in head and neck cancer patients. Such substances are called biochemical tumor markers. To date, most markers lack a high degree of specificity and sensitivity. In this study, serum levels of  $\beta_2$ M and LDH are determined in 47 head and neck epidermoid cancer patients before and after treatment. The results were compared with 18 control groups with respect to the serum levels of  $\beta_2$ M and LDH. However, a significant difference was detected between pre and post-treatment LDH levels ( $p:0,043$ ). There was also a significant correlation between the pre-operative LDH and lymph node involvement ( $p:0,040$ ). Tumor differentiation did not show any correlation with the pre-treatment  $\beta_2$ M and LDH levels. Serum  $\beta_2$ M and LDH levels in head and neck epidermoid cancer patients are considered more useful markers for post treatment follow-up, rather than distinguishing benign from malignant tumor.

**Key Words:** Larynx, histology, tumor spread. Head and neck cancer, epidermoid carcinoma, tumor markers, LDH, Beta-2-microglobulin.

### GİRİŞ

Baş boyun kanserlerinin tedavisinde önemli gelişmeler olmasına rağmen, bu hastaların üçte biri teşhisten sonraki beş yıl içinde hastalıklarından ölmektedir. Bu sebeple baş boyun kanserli hastaların etkili tedavi planı, tümörün biyolojik davranışını daha doğru gösterecek yeni prognostik göstergelere ihtiyaç vardır (12, 13).

Tümör gelişimi sırasında serumdaki birçok değişik maddenin düzeyinde değişiklikler oluşmaktadır. Bu maddeler tümör markeri (belirteci) veya biyokimyasal serum belirleyicisi olarak isimlendirilmektedir. Bu maddelerin kökeni ektopik hormon salınışı, onko-fetal antijenler veya neoplastik hücrelerin bazı aşırı metabolik ürünleri olabilmektedir (18,25). Tümör belirleyicilerinin potansiyel kullanımı; tümör kitlesinin küçülmesinin izlenmesi, tedaviden sonra rekürrenslerin ve metastazların saptanması, tedaviden sonra belirleyicilerin serumdaki ilk düzeyleri veya serum düzeylerindeki değişikliklerine göre hastanın prognozunu saptanmasıdır (25). Baş boyun epidermoid karsinomlarında birçok değişik madde olası

(\*) Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, MERSİN

(\*\*) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, ADANA

(\*\*\*) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, ADANA

tümör belirleyicisi olarak değerlendirilmişse de, ne yazık ki hiçbir ideal bir tümör belirleyicisinin gereklerini karşılayamamıştır (12).

Beta-2-mikroglobulin ( $\beta$ 2M) 11.800 dalton gibi düşük moleküler ağırlığa sahip 100 aminoasitlik polipeptid zincirinden oluşan bir proteindir. ( $\beta$ 2M ilk defa 1968 yılında Berggard ve Bearn tarafından renal tübüler proteinürlü hastaların idrarında saptanmıştır (5).  $\beta$ 2M bütün çekirdekli hücreler tarafından sentezlenmekte ve sitoplazmik membranda bulunmaktadır. Membran değişimi  $\beta$ 2M'in kanda ve diğer vücut sıvılarındaki esas kaynağını oluşturmaktadır (7).  $\beta$ 2M ayrıca major doku uygunluk antijeninin hafif zincirini oluşturmaktadır (22).  $\beta$ 2M'in serum değerlerinin yüksekliği özellikle lenfoproliferatif hastalıklar başta olmak üzere çeşitli malignansilerde gösterilmiştir (1,11,17,26). Bir çok enzimin serum düzeyleri, bir çok farklı kanser hastasında çalışılmış ve bu hastaların değerlendirilmesinde önemleri gösterilmiştir. Hepatik kanserde alkalen fosfataz ve transaminazlar, prostat kanserinde asit fosfataz, meme ve prostat kanserinde fosfoheksoizomeraz, kolorektal, akciğer ve mesane kanserinde adenozin deaminaz enzimi gibi örnekler verilebilir (8,15). LDH kalp, iskelet kası, böbrek, beyin ve eritrositlerde yüksek miktarda bulunmakta olup, total LDH ölçümü hücre yıkımının non spesifik bir göstergesi olmaktadır. LDH,  $\text{NAD}^+$  ve  $\text{NADH}_2$ nin varlığında laktat ve piruvatın birbirine dönüşümünü katalize eder. Genelde tüm vücut sıvılarında dağılmış halde bulunur. LDH 'in düzeyleri myokard enfarktüsü, kan hastalıklarından pernisiyöz anemi ve lösemilerde çok yüksek değerlere çıkabilmekte, viral hepatit, iskelet kası hastalıkları ve malignansilerde orta derecede yükselmeler olabilmektedir (20). Bu çalışmada baş boyun epidermoid karsinomlu hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında non-Hodgkin lenfomalar da tümör yükünü, proliferatif aktiviteyi gösteren ve ayrıca evrelendirmede birlikte en önemli belirleyicilerden olan LDH serum düzeylerine bakıldı.  $\beta$ 2M ve LDH çalışma grubu ile kontrol grubu arasında kıyaslandı, ayrıca çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası, belirleyicilerin tedavi öncesi değerleri ile tümör evresi, lenf nodu tutulumu ve histopatolojik grade arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'na başvuran ve baş boyun epidermoid karsinom tanısı konularak tedavi edilen 47 hastaya ait kan örneklerinden ayrııştırılan serumlarda ya-

pıldı. Çalışma grubundaki toplam 47 hastanın 42 (%89,6)'sı erkek, 5'i ise (%10,4) kadın idi. Hastaların yaşları 29 ile 78 arasında olup, ortalama yaş 58,8 idi. Hastaların 36'sında (%76,6) larinks, 5'inde (%10,6) oral kavite, 3'ünde (%6,4) boyun, 2'sinde (%4,3) farinks, 1'inde (%2,1) ise maksiller sinüs epidermoid karsinomu vardı. Epidermoid karsinom vakalarının 12'si (%26,1) az diferansiye, 19'u (%41,3) orta derecede diferansiye, 15'i (%32,6) iyi diferansiye, 1'i (%2,1) ise bazoloid tip epidermoid karsinoma idi. Evrelendirme ve lenf nodu tutulumu klinik ve radyolojik olarak, boyun diseksiyonu yapılan hastalarda ise patolojik tetkik sonucuna göre yapılmıştır. Vakaların 4'ü (%8,5) evre I, 8'i (%17) evre II, 14'ü (%29,8) evre III ve 21'i (%44,7) evre IV idi. Hastaların 43'ü (%91,5) sigara içicisi olup, 10'u (%21,3) ise sürekli alkol kullanmakta idi. Hastaların hepsinin böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlar içerisindeydi.

Hastaların 43'üne primer tedavi olarak cerrahi tedavi, 4'üne ise radyoterapi ve kemoterapi uygulandı. Cerrahi tedavi yapılan 37 hastaya aynı zamanda tek taraflı radikal boyun diseksiyonu, radikal boyun diseksiyonu yapılan 4 hastanın karşı boynuna daha sonra modifiye radikal boyun diseksiyonu yapıldı. Ayrıca iki hastaya selektif boyun diseksiyonu, bir hastaya ise modifiye radikal boyun diseksiyonu yapıldı.

$\beta$ 2M ve LDH düzeylerinin ölçümü için tedavi den önce ve cerrahi tedavi gören hastalardan cerrahi sonrası 10. günde, radyoterapi ve/veya kemoterapi alan hastalarda ise tedavilerinin bitiminden 10 gün sonra 10 cc venöz kan örnekleri alındı.  $\beta$ 2M için mikropartikül enzim immunoassay yöntemi ile (IMX-  $\beta$ 2 Reagent, Cat.no:2201-20, Abbott) ve LDH düzeyleri için kinetik kalori metrik yöntem ile Sera-pak (kod no. 6393, Amas, RA-XT Technicon cihazı ile) ölçüldü. Ayrıca baş boyun bölgesi kronik enfeksiyon veya benign tümöral hastalıkları nedeni ile tedavi gören hastalar içinden rasgele seçilen, sigara içen 20 hasta kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubundaki toplam 18 hastanın 12'si (%67) erkek, 6'sı (%33) kadın idi. Hastaların yaşları 22 ile 68 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 44,6 idi.

Tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerlerin farklılığının saptanması için SPSS (Ver 9.05) bilgisayar programı kullanılarak Student 't' testi ve çok değişkenli analiz uygulanıp, 0.05'den küçük 'p' değerleri istatistiki olarak anlamlı olarak kabul edildi.

| No | Yaş | Cins | Tümör         | TNM    | Evre | Diferansiasyon   | Tedavi       | β2M<br>(µg/ml) |        | LDH<br>(U/l) |     |
|----|-----|------|---------------|--------|------|------------------|--------------|----------------|--------|--------------|-----|
|    |     |      |               |        |      |                  |              | T.Ö            | T.S    | T.Ö          | T.S |
| 1  | 65  | E    | Larinks       | T3N2M0 | IV   | Orta derece dif. | TL+RBD       | 1740           | 1486   | 502          | 357 |
| 2  | 29  | E    | Farinks       | T3N1M0 | I    | Az dif.          | RT+CT        | 1364           | 1318   | 420          | 405 |
| 3  | 66  | E    | Larinks       | T3N0M0 | III  | Orta derece dif. | TL+RBD       | 1872           | 2207   | 375          | 250 |
| 4  | 50  | K    | Oral kavite   | T2N0M0 | II   | İyi dif.         | HG+SM+RBD    | 1562           | 619    | 412          | 110 |
| 5  | 67  | E    | Larinks       | T3N0M0 | III  | Orta derece dif. | TL+RBD       | 2944           | 2567   | 541          | 403 |
| 6  | 45  | E    | Larinks       | T4N0M0 | IV   | Orta derece dif. | TL+RBD       | 940,1          | 1312   | 350          | 188 |
| 7  | 63  | E    | Boyun         | TXN3M0 | IV   | İyi dif.         | RBD+SM+RT+CT | 1982           | 943    | 476          | 339 |
| 8  | 51  | E    | Larinks       | T2N0M0 | II   | Az dif.          | TL+RBD+MBD   | 1034           | 1763,7 | 394          | 609 |
| 9  | 65  | E    | Larinks       | T4N0M0 | IV   | Az dif.          | TL+RBD+MBD   | 1180           | 1200   | 166          | 147 |
| 10 | 60  | E    | Larinks       | T3N2M0 | IV   | Orta derece dif. | TL+RBD+RT+CT | 2966           | 1260   | 502          | 425 |
| 11 | 75  | E    | Boyun         | TXN3M0 | IV   | Az dif.          | RBD+RT+CT    | 3017           | 1396   | 350          | 250 |
| 12 | 68  | K    | Larinks       | T3N0M0 | III  | Orta derece dif. | TL+RBD       | 1256           | 1338,8 | 258          | 587 |
| 13 | 70  | k    | Oral kavite   | T2N0M0 | II   | Orta derece dif. | PG+SBD       | 1895           | 1607   | 99           | 173 |
| 14 | 48  | E    | Farinks       | T3N0M0 | III  | İyi dif.         | RT+CT        | 1227           | 1050   | 258          | 256 |
| 15 | 59  | E    | Larinks       | T4N0M0 | IV   | Az dif.          | TL+RBD       | 1389,3         | 2073   | 220          | 162 |
| 16 | 60  | E    | Larinks       | T4N2M0 | IV   | İyi dif.         | TL+RBD       | 1989           | 1983   | 155          | 487 |
| 17 | 62  | E    | Larinks       | T4N1M0 | IV   | Az dif.          | TL+RBD       | 1151           | 5412   | 505          | 167 |
| 18 | 52  | K    | Oral kavite   | T2N0M0 | II   | İyi dif.         | HG+SM+RBD    | 1720           | 490    | 167          | 94  |
| 19 | 60  | E    | Larinks       | T4N1M0 | IV   | İyi dif.         | TL+RBD       | 2330           | 2459   | 975          | 371 |
| 20 | 46  | E    | Larinks       | T2N1M0 | III  | Az dif.          | TL+RBD       | 1128           | 1197   | 535          | 394 |
| 21 | 35  | E    | Oral kavite   | T1N0M0 | I    | İyi dif.         | TE+SBD       | 1982           | 2283   | 476          | 362 |
| 22 | 55  | E    | Larinks       | T3N2M0 | IV   | Orta derece dif. | TL+RBD       | 1974           | 2265   | 628          | 254 |
| 23 | 70  | E    | Boyun         | TXN2M0 | IV   | Az dif.          | RBD+RT+MBD   | 2500           | 1730   | 164          | 153 |
| 24 | 70  | E    | Larinks       | T4N2M0 | IV   | Bazoloid tip     | TL+RBD       | 3532           | 4912   | 150          | 135 |
| 25 | 59  | E    | Larinks       | T3N0M0 | III  | Az dif.          | TL+MBD       | 1041           | 2500   | 465          | 196 |
| 26 | 78  | E    | Larinks       | T3N0M0 | III  | Orta derece dif. | TL+RBD       | 4713           | 3440   | 175          | 130 |
| 27 | 59  | E    | Oral kavite   | T2N0M0 | II   | Orta derece dif. | TE+SM+RBD    | 1070           | 970    | 111          | 238 |
| 28 | 60  | E    | Maksil. Sinüs | T3N0M0 | III  | İyi dif.         | RM           | 1446           | 1090   | 203          | 115 |
| 29 | 63  | E    | Larinks       | T2N0M0 | II   | İyi dif.         | VPL          | 979            | 2087   | 326          | 467 |
| 30 | 69  | E    | Larinks       | T4N0M0 | IV   | Az dif.          | TL+RBD       | 1648           | 1170   | 188          | 182 |
| 31 | 67  | E    | Larinks       | T4N2M0 | IV   | Orta derece dif. | TL+RBD       | 744            | 550    | 226          | 438 |
| 32 | 72  | K    | Larinks       | T3N0M0 | III  | İyi dif.         | TL           | 1080           | 1430   | 148          | 144 |
| 33 | 59  | E    | Larinks       | T3N0M0 | III  | Az dif.          | TL+RBD       | 860            | 1510   | 238          | 223 |
| 34 | 60  | E    | Larinks       | T3N0M0 | IV   | Orta derece dif. | TL+RBD       | 830            | 1380   | 152          | 308 |
| 35 | 47  | E    | Larinks       | T2N0M0 | II   | Orta derece dif. | TL+RBD       | 900            | 1580   | 226          | 438 |
| 36 | 66  | E    | Larinks       | T1N0M0 | I    | İyi dif.         | RT           | 1160           | 2120   | 208          | 326 |
| 37 | 52  | E    | Larinks       | T3N0M0 | III  | İyi dif.         | TL+RBD       | 590            | 1520   | 188          | 149 |
| 38 | 59  | E    | Larinks       | T4N0M0 | IV   | Orta derece dif. | TL+RBD       | 660            | 650    | 350          | 185 |
| 39 | 50  | E    | Larinks       | T2N0M0 | II   | Orta derece dif. | TL+RBD       | 1150           | 1110   | 350          | 170 |
| 40 | 57  | E    | Larinks       | T3N0M0 | IV   | Orta derece dif. | TL+RBD+MBD   | 630            | 1200   | 280          | 211 |
| 41 | 30  | E    | Larinks       | T3N1M0 | III  | Az dif.          | TL+RBD+RT    | 2178           | 1578   | 211          | 166 |
| 42 | 62  | E    | Larinks       | T4N1M0 | IV   | Orta derece dif. | TL+RBD+MF    | 1200           | 830    | 224          | 195 |
| 43 | 56  | E    | Larinks       | T4N1M0 | IV   | Orta derece dif. | TL+RBD       | 1138           | 2214   | 392          | 487 |
| 44 | 47  | E    | Larinks       | T3N0M0 | III  | İyi dif.         | TL+RBD+CT    | 1000           | 750    | 383          | 196 |
| 45 | 48  | E    | Larinks       | T3N0M0 | III  | İyi dif.         | TL+RBD       | 550            | 1522,6 | 399          | 175 |
| 46 | 53  | E    | Larinks       | T1N0M0 | I    | İyi dif.         | SGL          | 1864           | 2247   | 366          | 729 |
| 47 | 50  | A    | Larinks       | T4N1M0 | IV   | Orta derece dif. | CT+RT        | 1401           | 1125   | 670          | 139 |

Tablo 1: Çalışma grubundaki hastaların dağılımı, tedavi şekilleri, β2M ve LDH düzeyleri

RT: Radyoterapi, CT: Kemoterapi, HG: Hemiglossektomi, SM: Segmental mandibulektomi, TE: Total eksizyon, MBD: Modifiye radikal boyun diseksiyonu, RM: Radikal maksillektomi, SGL: Supraglottik larenjektomi, VPL: Vertikal Parsiyel Larenjektomi, Maksil: Maksiller, PG: Parsiyel glossektomi, SBD: Selektif boyun diseksiyonu, MF: Myokütan flep

## BULGULAR

Tablo 1 'de çalışma grubunda hastaların dağılımı, tümör özellikleri, tedavi şekilleri, tedavi öncesi, sonrası  $\beta$ 2M ve LDH düzeyleri gösterilmiştir (Tablo 1). Tablo 2'de kontrol grubundaki hastaların dağılımı ve  $\beta$ 2M ve LDH düzeyleri gösterilmiştir (Tablo 2). Çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında  $\beta$ 2M ortalama değerleri tablo 3'den de görülebildiği gibi çalışma grubunda, kontrol grubundan, kontrol grubu LDH değerleri ise çalışma grubundan daha yüksekti, fakat aralarındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi. ( $\beta$ 2M p:0.758, LDH: p: 0.063) (Tablo 3). Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında ise Tablo 4'den de görülebildiği gibi tedavi sonrasında  $\beta$ 2M ortalama değerlerinde az miktarda bir artış olmuştur. Tedavi öncesi  $\beta$ 2M'in ortalama değeri 1563,96 121,79 iken, tedavi sonrasında ortalama değer 1689,01 121,73 idi. Tedavi öncesi ve sonrası  $\beta$ 2M düzeylerinin ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi (p:0.376). LDH tedavi öncesi değerlerinin ortalaması 330,78 25,27 iken tedavi sonrası değerlerinin ortalaması 278,40 21,78 idi. LDH'nın tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerler aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0.043) (Tablo 4).

Tedavi öncesi  $\beta$ 2M ve LDH düzeylerinin ortalama değerleri tümör evresine göre kıyaslandığında ortalama değerlerin büyüklüğü  $\beta$ 2M'de evre I hariç olup, evre arttıkça ( $\beta$ 2M ortalama değerlerinde belirgin bir artış mevcuttu. Erken evre (evre I-II), ileri evre (evre III-IV) ortalama değerleri karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistik olarak anlamsızdı (p:0,409), LDH'm ortalama değerleri yine evre I hariç, evre ilerledikçe LDH ortalama değerlerinde bir artış oluyordu, fakat aralarındaki fark istatistiksel olarak farksızdı (p:0,4307) (Tablo 5).  $\beta$ 2M ve LDH'm tedavi öncesi ortalama değerleri ile lenf nodu tutulumu arasında ilişki incelendiğinde N0 hastaların  $\beta$ 2M ortalama değerleri 1400,15 154,57, N+ hastaların ortalama değerleri 1805,36 188,22 idi. N+ hastaların ortalama değerleri daha fazla olmasına rağmen, N0 ve N+ hastaların  $\beta$ 2M ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p:0,103). N0 hastaların LDH ortalama değerleri 288,39 22,75 iken, N+ hastaların 393,26 50,28 olup aralarındaki fark anlamlıydı (p:0,040) (Tablo 6). Tümör diferansiasyonu ile  $\beta$ 2M ve LDH 'in tedavi öncesi ortalama değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo 7).

|    | Yaş | Cins | Lokalizasyon | Tam                   | $\beta$ 2M<br>( $\mu$ g/ml) | LDH<br>(U/l) |
|----|-----|------|--------------|-----------------------|-----------------------------|--------------|
| 1  | 42  | K    | Burun        | Nazal Palip           | 1436                        | 398          |
| 2  | 68  | K    | Larinks      | Entübasyon granülomu  | 1270                        | 362          |
| 3  | 32  | E    | Boyun        | Brankiyal Fistül      | 1555                        | 334          |
| 4  | 22  | K    | Orofarinks   | Kronik Tonsillit      | 1099                        | 248          |
| 5  | 39  | E    | Larinks      | Vokal nodül           | 1324                        | 396          |
| 6  | 42  | E    | Burun        | Nazal Polip           | 1281                        | 404          |
| 7  | 53  | K    | Boyun        | Granüloamatöz İltihap | 3014                        | 168          |
| 8  | 57  | K    | Burun        | Septum Deviasyonu     | 1150                        | 618          |
| 9  | 52  | E    | Burun        | Septum Deviasyonu     | 1670                        | 565          |
| 10 | 50  | E    | Larinks      | Vokal nodül           | 1772                        | 521          |
| 11 | 52  | E    | Burun        | Nazal Polip           | 1374                        | 529          |
| 12 | 54  | K    | Burun        | Nazal Polip           | 1374                        | 529          |
| 13 | 47  | K    | Orofarinks   | Kronik Tonsillit      | 1427                        | 433          |
| 14 | 45  | E    | Burun        | Septum Deviasyonu     | 1150                        | 450          |
| 15 | 48  | E    | Larinks      | Subglottik stenoz     | 1424                        | 462          |
| 16 | 40  | E    | Boyun        | Brankiyal kist        | 1129                        | 433          |
| 17 | 55  | E    | Boyun        | Lenfadenit            | 875                         | 792          |
| 18 | 38  | E    | Larinks      | Vokal nodül           | 1372                        | 422          |

Tablo 2: Kontrol hastalarının dağılımı ve  $\beta$ 2M, LDH düzeyleri.

|                          | Çalışma Grubu<br>(n: 47) | Kontrol Grubu<br>(n: 18) | P     |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| $\beta$ 2M ( $\mu$ g/ml) |                          |                          |       |
| Ortalama Değer           | 1563,96                  | 1499,55                  | 0,758 |
| SD                       | 121,73                   | 205,31                   |       |
| LDH (U/l)                |                          |                          |       |
| Ortalama Değer           | 330,78                   | 413,11                   | 0,063 |
| SD                       | 25,27                    | 23,29                    |       |

Tablo 3: Çalışma grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması.

| <b>β2M<br/>(n: 47)</b> | <b>Ortalama Değer<br/>(ng/ml)</b> | <b>Standart Deviasyon</b> | <b>P</b> |
|------------------------|-----------------------------------|---------------------------|----------|
| Tedavi Öncesi          | 1563,96                           | 121,73                    | 0,376    |
| Tedavi Sonrası         | 1689,34                           | 140,25                    |          |
| <b>LDH<br/>(n: 47)</b> |                                   |                           | 0,043    |
| Tedavi Öncesi          | 330,78                            | 25,27                     |          |
| Tedavi Öncesi          | 278,40                            | 21,78                     |          |

**Tablo 4:** Tedavi öncesi ve sonrası β2M ve LDH düzeylerinin karşılaştırılması

|                          | <b>β2M (µg/ml)</b><br><b>Ortalama Değer Standart Deviasyon</b> | <b>LDH (U/l)</b><br><b>Ortalama Değer Standart Deviasyon</b> |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Evre I - II<br>(n: 12)   | 1390,00 114,08                                                 | 296,25 37,11                                                 |
| Evre III - IV<br>(n: 35) | 1623,01 121,73                                                 | 342,62 31,48                                                 |
| P Değeri                 | 0,409                                                          | 0,430                                                        |

**Tablo 5:** β 2M ve LDH düzeylerinin Evrelere göre karşılaştırılması

|               | <b>β2M (µg/ml)</b><br><b>Ortalama Değer Standart Deviasyon</b> | <b>LDH (U/l)</b><br><b>Ortalama Değer Standart Deviasyon</b> |
|---------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| No<br>(n: 28) | 1400,15 154,57                                                 | 288,39 22,75                                                 |
| N+<br>(n: 19) | 1805,36 188,22                                                 | 393, 26 50,28                                                |
| P Değeri      | 0,103                                                          | 0,040                                                        |

**Tablo 6:** β 2M ve LDH düzeylerinin Lenf Nodu tutulumuna göre karşılaştırılması

|                               | <b>β2M (µg/ml)</b><br><b>Ortalama Değer Standart Deviasyon</b> | <b>LDH (U/l)</b><br><b>Ortalama Değer Standart Deviasyon</b> |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| iyi Dif.<br>(n: 15)           | 1418,33 551,56                                                 | 335,67 214,91                                                |
| Orta derecede Dif.<br>(n: 19) | 1903,32 1509,18                                                | 337,42 168,61                                                |
| Az Dif.<br>(n: 12)            | 1540,83 673,77                                                 | 320,50 139,37                                                |
| P Değeri                      | 0,91                                                           | 0,87                                                         |

**Tablo 7:** β2M ve LDH düzeylerinin tümör diferansiyasyonuna göre karşılaştırılması

## TARTIŞMA:

1960'lı yıllarda alfa-feto protein ve karsinomembriyonik antijenin bulunması ile ilgi odağı haline gelen tümör belirleyicileri, günümüzde giderek daha yaygın bir şekilde kullanılır hale gelmiştir. Halen kullanılmakta olan belirleyicilerin, vücudun diğer bölgelerinde oluşan farklı tip tümörlerde tespit edilmiş olması ve genellikle bu tümörlere nispeten spesifik olmaları nedeniyle, baş boyun kanserlerinde tümör belirleyicileri, diğer tümörlere oranla daha az ilgi çekmiş ve daha az araştırılmıştır (12).  $\beta$ 2M bütün çekirdekli hücreler tarafından sentez, edilen bir protein olup, lenfoproliferatif hastalıklar ve multiple myelomada hızlı hücre değişimini yansıtır şekilde yükselmektedir.  $\beta$ 2M tümör yükünü, tedaviye cevapları ve prognozu belirlemede yararlığı kanıtlanmış bir belirleyicidir (1,11,19). Büyük hücreli lenfomalar da  $\beta$ 2M ve LDH düzeylerinin önemli bir prognostik faktör olduğundan bahsedilmiş ve serum düzeylerine göre bu tümörler risk gruplarına ayrılmışlardır (24). Aviles ve Narvaes (3) erken evre gastrik lenfomalarda  $\beta$ 2M ve LDH düzeylerinin prognostik önemi olabileceğini bildirmiştir.  $\beta$ 2M ve LDH düzey yüksekliğinin burun, paranazal sinüs ve sert damağın anjiyosentrik T hücreli lenfomalarında kötü prognostik göstergeler olduğu bildirilmiştir (4). Wennerberg ve arkadaşlarının (26) baş boyun epidermoid kanserli 26 hastada yaptığı çalışmada; sadece 3 (%12) hastanın serum  $\beta$ 2M değerinin 2 mg/L üzerinde olduğu, ileri evre tümörlerin serum ( $\beta$ 2M değerlerinin istatistiki olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu, tümör diferansiasyonu ile  $\beta$ 2M'nin serum değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada tümör dokusunda ölçülen  $\beta$ 2M düzeyleri ile tümör hacminin ikilenme zamanı arasında bir ilişki olduğu ve baş boyun epidermoid kanserlerinde doku  $\beta$ 2M tespitinin tümörün agresifliğini ve büyüme hızını gösteren bir belirleyici olabileceği bildirilmiştir. Shiu ve arkadaşları (22) nazofarenks karsinomlu 274 hastada yaptıkları çalışmada  $\beta$ 2M düzeylerinin ileri evre ve metastatik hastalarda istatistiki olarak önemli ölçüde arttığını saptamışlar, artışın artan tümör yükünün bir göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca histolojik diferansiasyonu az olan tümörlerde  $\beta$ 2M değerlerindeki yüksekliğin istatistiki olarak anlamlı olmadığı ve nazofarenks karsinomunun teşhisinde serum  $\beta$ 2M düzeyi sensitivitesinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Anil ve arkadaşları (2) lökoplaki, oral submukoz fibrozis ve oral kanserli hastalarda serum  $\beta$ 2M düzeylerinin, oral kanserli hastalarda ve submukozal fibrozisli hastalarda belirgin olarak yüksek saptamalarına karşın, oral lökoplakili hastalarla arasında

istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Lotzniker ve arkadaşları (17) solid tümörlü 186 hastada yaptıkları çalışmada  $\beta$ 2M düzeylerinin evre ve diferansiasyonla doğru orantılı artmadığı, ileri evrelerde azaldığını tespit etmişler ve sonuç olarak  $\beta$ 2M'in klasik bir tümör belirleyicisinden daha çok malignansinin dolaylı bir göstergesi olduğu bildirmişlerdir. Ayrıca  $\beta$ 2M'in serum düzeylerini bir çok faktörün etkileyebileceği için yorumlanmasının güç olduğu, bu sebeple  $\beta$ 2M'in dokuda tespitinin daha güvenilir olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda hem kontrol grubu ile hasta grubu arasında, hem de tedavi öncesi ve sonrası  $\beta$ 2M düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gözlemedik. Tedavi öncesi ortalama değerlerin tümör evrelerine ve lenf nodu tutulumuna göre değerlendirildiğinde ileri evre tümörlerde (Evre III-IV) ve N+ tümörlerde, erken ve evre ve N0 tümörlere göre  $\beta$ 2M ortalama değerlerinin daha büyük olmasına karşın, fark istatistiki olarak anlamlı değildi. Bu durum  $\beta$ 2M'in baş boyun epidermoid karsinomlarında tanısal açıdan ve takipte faydalı bir belirleyici olmadığını düşündürmüştür.

Serum LDH düzeyi benign ve malign hastalıkta yükselmektedir. Kanserli hastalarda değişik enzimlerin serum düzeylerinde kantitatif değişiklikler olabilmektedir. Malignitelerin hızlı hücre değişim karakteri intrasellüler enzimlerin ekstrasellüler sıvıya ve dolaşıma bırakılmasıyla birlikte olabilmektedir. Hücrelerdeki biyokimyasal olaylardaki bozukluk diğer bir açıklamayı oluşturabilir. Örneğin oksidatif sellüler mekanizmaya geriye dönüşsüz hasardan dolayı neoplastik hücrelerde yüksek oranlarda anormal glikoliz rapor edilmiştir (8,15). Tedavi öncesi total LDH seviyelerinin melanoma, küçük hücreli akciğer kanseri, malign lenfoma ve baş boyun non-Hodgkin lenfomalarında tümör yükünü gösteren önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (6,21). Singh ve arkadaşları (23) baş boyun malignansili 50 hastada yaptığı çalışmada LDH ortalama düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksek olduğunu gözlemişler ve ayrıca LDH ortalama değerlerinin kötü diferansiye tümörlerde orta derecede ve az diferansiye tümörlerden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Liaw ve arkadaşları (16) nazofarenks kanserli 465 hastanın serumunda yaptıkları çalışmada yüksek serum LDH düzeylerinin daha çok metastatik hastalıkta, karaciğer ve /veya birçok organ tutulumu olan vakalarda bulunduğu; lokal veya bölgesel hastalığı olanlarda ise iki kattan daha fazla yükselmeğini bildirmişlerdir. Ayrıca yazarlar tedaviden önce normal serum LDH değerine sahip hastaların, normalden

yüksek LDH düzeyi olan hastalardan daha uzun süre yaşam şansı olduğunu belirtmişlerdir. Larenjektomi spesmenlerinde ve oral kavitenin epidermoid kanserlerinde yapılan çalışmalarda tümör dokusunda, tümör dokusuna komşu ve uzak bölgesindeki dokulara göre LDH aktivitesinin daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (9,10). LDH'nin dolaşımında 5 izoenzimi mevcut olup, L<sub>5</sub> formunun artışı kanserli hastalarda daha fazla görülmektedir (10,20). Kontrol grubundaki hastaların LDH düzeyi ortalama değerleri, çalışma grubundan daha yüksek olmasına rağmen, fark istatistiki olarak önemsizdi. Tedavi öncesi ortalama değerler, tedavi sonrası değerlerden daha düşük olup aralarında istatistiksel olarak önemli bir fark mevcuttu (p:0,043). Ayrıca N+ hastaların LDH ortalama değerleri, N0 hastalara göre daha yüksek olup aralarındaki fark önemliydi (p:0,040). Bu bulgulara göre LDH'nin baş boyun epidermoid kanserli hastaların erken teşhisinde ve benign hastalıklardan ayırımında faydasız olduğu, fakat lenf nodu tutulumunun saptanmasında, hastanın tedaviye verdiği cevabın değerlendirilmesinde ve takipte faydalı olabileceği kanısına varılmıştır. İleri ki çalışmalarda LDH ve  $\beta$ 2M'nin kanserli dokulardaki düzeylerin tespitinin ve LDH'nin total seviyesi yerine L<sub>5</sub> formunun serum düzeylerinin araştırılmasının uygun olacağı görüşüne varılmıştır. Kontrol grubundaki olguların LDH düzeylerinin çalışma grubundan yüksek idi. Kontrollerin içinde de inflamatuvar olgularda en yüksek düzeyler saptandı. Bu da farklı LDH izoenzimlerin farklı hastalıklarda artması nedeniyle total LDH değil, izoenzim bakılmasının baş boyun tümörlerinde değerlendirilmesi gerektiğini telkin etmektedir.

**Yazışma Adresi:** Dr. Cengiz ÖZCAN  
Palmye Mah. 1219 Sokak  
Cem Apt. Daire : 1/2  
3130 MERSİN

## KAYNAKLAR

1. ALEXANIAN R, BARLOGIE B, FRITSCH H.: Beta-2-microglobulin in multiple myeloma. Am J Haematol 1985; 28: 345-51.
2. ANIL S, BEENA VT, NAIR RG, VĪJAYAKUMAR T.: Evaluation of serum beta-2-microglobulin in pre-malignant lesions of the oral cavity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995; 79(6): 750-2.
3. AVILES A, NARVAEZ BR.: Beta-2-microglobulin and lactate dehydrogenase levels are useful prognostic markers in early stage primary gastric lymphoma. Clin Lab. Haematol 1998; 20 (5): 297-302.
4. AVILES A, RODRIGUEZ L, GUZMAN R, TALEVERA A, GARCIA EL, DIAZ-MAQUEO JC.: Angiocentric T-cell lymphoma of the nose, paranasal sinuses and hard palate. Haematol Oncol 1992; 10(3-4): 14-7.
5. BERGGARD IR, BEARN AG.: Isolation and properties of a low molecular weight p2-globulin occurring in human biological fluids. J Biol Chem 1968; 243: 4095-103.
6. FINCK J, GIULIANO AE, MORTON DL.: LDH and melanoma. Cancer 1983; 51: 840-3.
7. FORMAN DT. Beta-2-Microglobulin -an immunogenetic marker of inflammatory and malignant origin. Ann Clin Lab Sci 1982; 12: 447-52.
8. GOEL H, KOHLI G, HARBANS L: Serum phosphohexose isomerase levels in patients with head and neck cancer. J Laryngol Otol 1986; 100:581-8.
9. GOLABEK W, SZYSZKO J.: Lactate dehydrogenase activity in laryngeal carcinoma of surrounding mucosa. Clin Otolaryngol 1984;9(1):9-13.
10. GOROGH T, EICKHBOHM JE, EWERS R, LIPPERT B.: Lactate dehydrogenase isoenzymes in squamous cell carcinomas of the oral cavity. J Oral Pathol Med 1990; 19(2): 56-9.
11. HAGBERG H, KILLANDER A, SIMONSSON B.: Serum  $\beta$ 2-microglobulin in malignant lymphoma. Cancer 1983; 51: 2220-5.
12. HANNA E YN, PAPA Y FA, GUPTA MK, LAVERTU P, TUCKER HM.: Serum tumor markers of head and neck cancer: Current status. Head Neck 1990; 12:50-9.

13. HILAL EY, WANEBO HJ, PINSKY CM, ve ark.: Immunologic evaluation and prognosis in patients with head and neck cancer. *Am J Surg* 1979; 138: 489-500.
14. HISAMITSU S, SHIBUYA H, HOSHINA M, HORUICHI J: Prognostic factors in head and neck non-Hodgkin's lymphoma with special refence to serum lactic dehydrogenase and serum copper. *Acta Oncol* 1990; 29:879-83.
15. LAL H, MUNJAL SK, WIG U, SAINI AS.: Serum enzymes in head and neck cancer III. *J Laryngol Otol* 1987; 101: 1062-5. .
16. LIAW CC, WANG CH, HUANG JS, KIU MC, CHEN JS, CHANG HK.-. Serum lactate dehydrogenase level in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oncol* 1997; 36(2): 159-64.
17. LOTZNIKER M, PAVESI F, MARBELLO L, MORATTI R.: Beta-2-Microglobulin as a tumor marker in solid malignancies. *Oncology* 1988; 45:162-5.
18. MAXIM PE, VELTRI RW.: Serum ferritin as a tumor marker in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1986; 57: 305-11.
19. MORRA E.: The biologic markers of non-Hodgkin's lymphomas: their role in diagnosis, prognostic assessment and therapeutic strategy. *Int J Biol markers* 1999; 14(3): 149-53.
20. PANNAL PR.: Plasma enzymes in diagnosis. In: Zilva JF, ed. *Clinical chemistry in diagnosis and treatment*. London: Churchill Livingstone, 1984: 370-372.
21. SAGMAN U, FELD R, EVANS WK, WARR D, SHEPHERD FA, PAYNE D, et al. The prognostic significance of pre treatment serum lactate dehydrogenase in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 954-61.
22. SHIU W, LEUNG SF, LEUNG WT, HO S, TAO M.: Expression of beta-2-microglobulin by nasopharygeal carcinoma. *Br J Cancer* 1992; 66: 555-7.
23. SINGH SK, HASAN SA, SHARMA SC, CHANDRA K, ALI R.: Serum lactate dehydrogenase in head and neck malignancy patients. *Indian j Physiol Pharmacol* 1993; 37(1) : 93-4.
24. SUKI S, SWAN F JR, TUCKER S, FRITSCH HA, REDMAN JR, RODRIGUEZ MA,: et al. Risk classification for large celi lymphoma using lactate dehydrogenase, beta-2- microglobulin, and thymidine kinase. *LeukLymphoma* 1995; 18(1-2): 87-92.
25. VELLTRI RW, MAX1M PE.: Tumor immunity and tumor markers in head and neck cancer. in: wolf GT, ed. *Head and neck oncology*. Boston: Martinus Nijhoff, 1984: 411-29.