

AKCİĞER KANSERİNDE TÜMÖR BOYUTU SERUM LDH DÜZEYİNİ ETKİLER Mİ?

DOES TUMOUR DIMENSION AFFECT SERUM LDH LEVEL IN LUNG CANCER?

Sezen ŞENİRMAK ÖZDEN ¹ Gürkan ERTUĞRUL ¹ Emin ERDEM ¹
Dilek KALENCİ ² Rifat ÖZACAR ¹

Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

¹ Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği

² Biyokimya Laboratuvarı

Anahtar sözcükler: Akciğer kanseri, LDH, tümör boyutu

Key words: Lung cancer, LDH, tumour dimension

ÖZET

Son zamanlarda yapılan pek çok çalışmada, serum Laktat Dehidrogenaz (LDH) düzeyinin prognozu kötü ve ileri evre akciğer kanserinde yüksek bulunduğu ve prognostik faktör yönünden kullanılabilirliği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızın amacı akciğer kanserli olgularda serum LDH düzeyi ile tümörün boyutları ve evresi arasında korelasyonu belirlemektir. Çalışmaya histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı konan 110 olgu alındı. Tedavi öncesi serum LDH düzeyi, tümörün boyutları, TNM evresi belirlendi. İstatistiksel olarak LDH düzeyi ile tümörün boyutu ve evresi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Tümörün hacmi ile hastalığın prognozu yönünde yapılacak ileri çalışmalara gereksinim olduğunu düşünüyoruz.

GİRİŞ

Akciğer kanseri günümüzde önemli bir sağlık problemidir. Genel ölüm nedenleri arasında 2. sıradadır. Tüm kanser ölümlerinin %28'ini oluşturur. Kadınlarda da insidans giderek artmaktadır. En önemli etiyolojik faktör sigaradır. Beş yıllık sağkalım %10-13'dür (1).

SUMMARY

Currently studies showed that serum lactate dehydrogenase (LDH) levels was increased in patients with poor prognose and it could use as a prognostic factor in advanced lung cancer. In our study we aimed to examine the serum LDH level in 110 cases with lung cancer and to define the relationship between tumour dimension and stage. In our study statistically we revealed that serum LDH levels didn't differ according to tumour dimension and stage. We think that further controlled studies that will use survival and tumour volume are necessary.

Kanserli hastaları, prognostik özelliklerine göre gruplayıp ona göre tedavilerini planlama ihtiyacı evreleme sisteminin geliştirilmesine yol açmıştır. TNM evreleme sisteminin skuamöz hücreli, adenokarsinom (bronşiol-alveoler dahil), büyük ve küçük hücreli olmak üzere akciğer kanserinin 4 ana tipine ve

indiferan karsinomlara da uygulanması önerilmiştir (2).

Laktat dehidrogenaz (LDH) anaerobik metabolizmada önemli bir basamak olan piruvattan laktat oluşumunu reversibl olarak katalize eden önemli bir enzimdir (3). Pekçok hastalıkta, hücrel ölümün nonspesifik bir indikatörüdür. Genel evreleme prosedürleri altında tümör hücrelerinin hızlı turnover ile birlikte hastalığın yaygınlığını gösterebilir. Bir izoenzimi olan LDH3 düzeyi özellikle pulmoner hastalıklarda artar. Diğer bir izoenzim olan LDH5'in ise, daha çok iskelet sistemi hastalıklarında arttığı bilinmekle birlikte, son zamanlarda yapılan bir çalışmada, LDH5 düzeyinin hipoksiye bağlı olarak daha spesifik olarak arttığı ve prognozda total LDH düzeyi ile birlikte kullanabilecek bir parametre olabileceği gösterilmiştir (3-6).

Yükselmiş serum LDH düzeyleri, akciğer kanserli yaygın hastalıklı olguların çoğunda saptanmış olup sınırlı evrede de yükseldiği gösterilmiştir (3,7-11).

Çalışmamızda kliniğimizde yatan 110 primer akciğer kanserli olgu incelendi. Başvuru sırasında ölçülen serum LDH düzeyleri ile tümör boyutları ve evresi arasındaki ilişki araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

2000 yılı içinde İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, kliniğimizde yatarak primer akciğer kanseri tanısı alan 113 erkek olgu retrospektif olarak incelendi. 3 olguya, radyolojik olarak akciğer tümörü tanısı konduğu için çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle 110 olgu değerlendirmeye alındı.

Olguların başvurularında hemogram, sedimentasyon, rutin biyokimyasal incelemeleri yapılmıştı. Posteroanterior akciğer radyogramı, toraks bilgisayarlı tomografisi mevcuttu. Evreleme için batın ultrasonografisi veya

batın bilgisayarlı tomografisi, kraniyal tomografi, tüm vücut kemik sintigrafisi tetkikleri kullanıldı.

Akciğer kanseri tanısı için bronkoskopi, transtorasik ince iğne biyopsisi, lenf bezi biyopsisi, balgam sitolojisi, torakotomi ve plevral sıvı sitolojisi yöntemleri uygulandı.

Akciğer kanseri tanısı alan olgular tiplerine göre sınıflandırılarak TNM evreleme sistemine göre evlendirildi. Tümörün boyutları en ve boy olarak ölçülerek değerlendirilmeye alındı.

Serum LDH düzeyine biyokimya laboratuvarında bekletilmeden çalışılmak suretiyle bakıldı. Normal değerler laboratuvarımız için 208-378 U/L idi.

Bu yöntemlerin bir veya birden fazlasına dayanılarak akciğer tanısı alan olgular; histolojik tipleri, evreleri, yaşları, LDH düzeyleri ve tümörün en geniş iki çapı gözönüne alınarak sınıflandırıldı. Akciğer kanserinde serum LDH düzeyleri ile tümör boyutları, evre özellikleri araştırıldı.

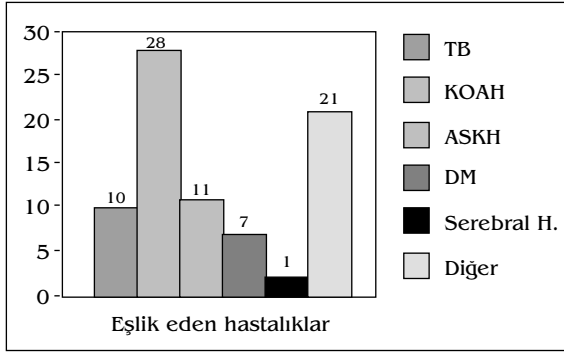
LDH ve diğer değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

İncelenen 110 erkek olgunun yaş ortalaması 64.28 (36-91) idi. 78 olguda eşlik eden bir hastalık izlendi. Bunların içinde, en sık olarak KOAH 28 olguda (%35 oranında) saptanırken en az olarak 1 olguda serebral hastalık mevcuttu (Şekil 1).

Olgularımızın histolojik tiplerinde en sık skuamöz hücreli karsinom (32 olguda) ve KHDAK (26 olguda) saptandı.

Olgularımızın TNM evrelemesine göre T açısından değerlendirilmesinde serum LDH düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.105$, >0.05) (Tablo 1).



Şekil 1. Eşlik eden hastalıklar

Olgularımızın TNM evrelemesine göre N açısından değerlendirilmesinde serum LDH düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.702$, >0.05) (Tablo 2).

Olgularımız TNM skoruna göre evrelendirildiğinde en sık Evre IV olgu saptandı (%30.9) (Tablo 3). Evrelendirme ile LDH düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0.086$, > 0.05) (Tablo 4).

Olgularımızda en sık ileri evre hastalık izlenirken 13 olguda (%39) akciğer metastazı saptandı (Şekil 2).

Yapılan Pearson Korelasyon Analizi sonucu serum LDH düzeyi ile tümör eni ve tümör boyu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı:

LDH-tümör eni : $r=0.050$, $p=0.603$

LDH-tümör boyu : $r=0.120$, $p=0.214$

Tablo 3. Olguların evrelere göre dağılımı

	Sıklık	Yüzde
Evrelendirilemeyen	30	27.3
IA	1	0.9
IB	9	8.2
IIA	1	0.9
IIB	5	4.5
IIIA	3	2.7
IIIB	27	24.5
IV	34	30.9
Toplam	110	100.0

Tablo 1. LDH düzeyi ile T (tümör boyutu) arasındaki ilişki

T	Olgu s.	Maksimum	Minimum	Median	Ortalama	Std. Sapma
1	2	297	315	306	306	12
2	17	162	759	250	314	158
3	21	166	1551	343	459	361
4	63	175	3147	350	493	472
Total	103	162	3147	317	453	412

Not: 7 olgunun T yönünden değerlendirmesi yapılamadı.

Tablo 2. LDH düzeyi ile N arasındaki ilişki

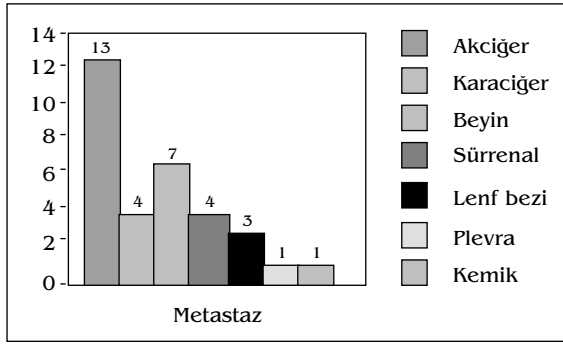
N	Olgu s.	Maksimum	Minimum	Median	Ortalama	Std. Sapma
0	39	162	1215	308	371	198
1	7	261	1551	350	538	462
2	36	175	3147	339	538	596
3	18	217	1340	315	427	291
Toplam	100	162	3147	317	453	417

Not: 10 olgunun N yönünden değerlendirmesi yapılamadı.

Tablo 4. LDH düzeyi ile evre arasındaki ilişki

Evre	Olgu s.	Maksimum	Minimum	Median	Ortalama	Std. Sapma
I	10	162.00	468.00	252.0000	276.4000	104.9288
II	6	166.00	355.00	276.5000	268.1667	67.2946
III	30	182.00	1551.00	317.0000	391.9000	249.1704
IV	34	175.00	3147.00	317.000	606.3824	635.6594
Toplam	80	162.00	3147.00	307.5000	459.3375	459.5241

Not: 30 olgu evrelendirilemedi.

**Şekil 2.** Metastaz

TARTIŞMA

Serum LDH düzeyi akciğer hastalıklarında artmakla birlikte, akciğer kanserinde, önemli bir prognostik faktör olarak kullanılmaktadır. Pekçok çalışmada akciğer kanserinde LDH'nin prognostik önemi vurgulanmıştır (3, 7-13).

184 olgulu bir çalışmada LDH düzeyi yüksek olan olgularda LDH düzeyi normal olan olgulara göre 1 yıllık sağkalım anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Küçük hücreli akciğer kanserinde de yaygın hastalıkla birlikte sınırlı hastalıkta da LDH'nin prognostik yönden önemi gösterilmiştir (3). Başka bir çalışmada LDH>240U/L olanlarda tümör rekürrensünün yüksek olduğu ve dolayısıyla kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (12). Ayrıca serum LDH düzeyi ile kilo kaybı, performans durumu, kemoterapiye yanıt ve albümin düzeyleri arasında korelasyon bulunmuştur (3).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde 2531 olgunun incelendiği bir derlemede, LDH düzeyi önemli bir prognostik faktör olarak belirtilmekle birlikte ayrıca T faktörü, N faktörü ve LDH düzeyi ilişkisi bulunmuştur (14). Rezektabl tümörlerde de tümör boyutu ile tümörün evresinin, yaşam beklentisi yönünden ilişkisi vurgulanmıştır (15).

Tümör boyutu, akciğer kanserinde önemli bir prognostik faktördür. 207 olgulu bir çalışmada tümör en uzun boyutu 3 cm'den büyük olan olgularda tümör boyutu 3 cm'den küçük olan olgulara göre 5 yıllık sağkalım anlamlı olarak az bulunmuştur (17). Başka bir çalışmada ise T sınıflamasının evre I'de bağımsız bir faktör olduğu ve ek olarak tümör boyutu ve volümünün T kategorisinde önemli yeri olduğu gösterilmiştir (15).

Biz çalışmamızda özellikle hipoksi ile indüklenen serumda total LDH artışının prognostik yönden önemi olan tümör boyutu ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. LDH hızlı tümör turnover'nın belirteci olabildiği için tümör boyutu ile değerlendirdik. Literatürde prognostik faktörlerle ilgili pek çok yayın olmakla birlikte, akciğer kanserinde tümör boyutu ile LDH ilişkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda istatistiksel olarak serum LDH düzeyi ile tümörün eni ve boyu arasında ilişki saptamadık. Ayrıca tümörün TNM evreleme sistemine göre T, N ve evre durumu ile serum LDH düzeyleri arasında da korelasyon bulamadık. Olgu sayılarımız anlamlı

olmadığı için metastazlarla LDH düzeyleri arasında ilişki bakılamadı.

Tümör boyutunun yanı sıra tümör volümünün değerlendirilmesinin daha farklı sonuç-

lar v erebileceği düşüncesindeyiz. Yine ayrıca LDH'nin izoenzimi olan ve agresif davranış yönünden daha spesifik olduğu bildirilen LDH5 ile ileri çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G ve ark. Epidemiyoloji. In: Akciğer kanseri. Akkoçlu A, Öztürk C (Ed). Toraks Kitapları Ankara 1999; 17-21.
2. Göksel T, Savaş R, Soyer S. Evreleme In: Akciğer kanseri. Akkoçlu A, Öztürk C (Ed). Toraks Kitapları Ankara 1999; 44-7.
3. Taş F, Aydın A, Demir C, Topuz E. Serum lactate dehydrogenase levels at presentation predict outcome of patients with limited stage small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol (CCT)* 2001; 24(4): 376-8.
4. Goldman RD, Kaplan NO, Hall TC. Lactic dehydrogenase in human neoplastic tissues. *Cancer Res* 1964; 24: 389-99.
5. Osterlind K, Hansen HH, Hansen M, et al. Long-term disease-free survival in small cell carcinoma of the lung: a study of clinical determinants. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1307-13.
6. Cerny T, Blair V, Anderson H, et al. Pre-treatment prognostic factors and scoring system in 407 small cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 1987; 39: 146-9.
7. Cohen MH, Makuch R, Johnston-Early A, et al. Laboratory parameters as an alternative to performance status in prognostic stratification of patients with small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 187-95.
8. Feld R, De Boer G, Evans WK. Prognostic factors in patients with small cell carcinoma of the lung. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1983; 24: 575.
9. Osterlind K, Ihde DC, Ettinger DS, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1983; 97: 3-9.
10. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U, et al. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow up. *Lung Cancer* 2003; 39(3): 303-13.
11. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Lactate dehydrogenase-5 (LDH-5) overexpression in nonsmall cell lung cancer tissue is linked to tumour hypoxia, angiogenic factor production and poor prognosis. *Br J Cancer* 2003; 89(5): 877-85.
12. Stokkel MP, Van Eck-Smith BL, Zwindermann AH et al. The diagnostic value of pretreatment serum LDH in patients with limited disease small cell lung carcinoma. *Int J Biol Markers* 1997;12(4): 162-7.
13. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic Factors in Non-small Cell Lung Cancer: A Decade of Progress. *Chest* 2002; 122: 1037-57.
14. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1618-26.
15. Wigren T, Oksanen H, Kellokumpu-Lehtinen PA. Practical prognostic index for inoperable non-small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123: 259-66.
16. Nonaka M, Kadokura M, Yamamoto S, et al. Tumor dimension and prognosis in surgically treated lung cancer: for intentional limited resection. *Am J Clin Oncol* 2003; 26(5): 499-503.
17. Cibas ES, Melamed MR, Zaman MB, et al. The effect of tumor size and tumor cell DNA content on the survival of patients with stage I adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 1989; 63: 1552-6.

Yazışma Adresi:

Dr. Sezen ŞENIRMAK ÖZDEN
İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,5. Servis
35110 Yenışehir / İZMİR
Tel: 0 232 4333333 / 403
e-mail: ssenirmak@hotmail.com