

Nöron Spesifik Enolaz Ve Serum Sialik Asidin Jinekolojik Kanserli Olgularada Değerlendirilmesi

THE EVALUATION OF NEURON SPESIFIC ENOLASE AND SERUM SIALIC ACID IN GYNECOLOGIC MALIGNANCIES

Yakup Erkan ERATA*, Banu ÖNVURAL**, Selman LAÇİN*, Oktay ERTEN*, Uğur SAYGILI*, Cevval ULMAN**

Dokuz Eylül Üniversitesi - Tıp Fakültesi 'Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı "Biokimya Anabilim dalı

ÖZET

Amaç: Nöron spesifik enolaz (NSE) ve serum sialik asidin (SSA) erken evre jinekolojik kanserlerin kliniğinin değerlendirilmesinde öneminin olup olmadığının saptanması.

Çalışmanın yapıldığı yer: Dokuz Eylül Üniversitesi - Tıp Fakültesi. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı ve Biokimya Anabilim dalı

Materyal ve metod: Erken evre 9 serviks kanseri, 10 över kanseri. 10 endometrium kanserinden oluşan 29 jinekolojik malignite olgusunda, 21 benign miyomu olan ve 30 sağlıklı kadında serum NSE ve SSA düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Elde edilen ortalama serum seviyeleri varyans analizi ve "multipl range" analiz yöntemleri ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. NSE için hiçbir grupta anlamlı farklılık saptanmamıştır. SSA'nın över kanseri olan grupta en yüksek olduğu ve tüm gruplarla anlamlı farklılık gösterdiği ($p<0.05$), serviks kanserinde ise kontrol grubundan yüksek olarak saptanmasına rağmen bu farklılığın istatistiksel düzeyde olmadığı saptanmıştır. Ortalama SSA seviyesi endometrium kanseri olan grupta ise kontrol grubundan farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Jinekolojik kanserler tek grup olarak ele alındığında ise kontrol grubundan anlamlı farklılık gösterirken ($p<0.05$) benign miyomu olan gruptan anlamlı farklılık göstermemiştir.

Sonuç: Erken evre jinekolojik kanserlerin değerlendirilmesinde NSE'nin hiçbir klinik öneme haiz olmadığı buna karşın nonspesifik bir marker olan SSA'nın özellikle över kanserlerinin değerlendirilmesinde oldukça değerli, serviks kanserlerinde ise çok sınırlı düzeyde faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Nöron spesifik enolaz, Sialik asit.

T Klin Jinekoloj Obst 1995, 5: 134-137

Tümör matken geniş anlamda kanserin varlığına bağlı olarak vücudun herhangi bir yerinde meydana ge-

Geli* Tarihi- 15.02.1995

Yazışma adresi: Yakup Erkan ERATA
110. Sok. Sımsarıoğlu sitesi.
Banu Apt. No: 2/18 Göztepe-İZMİR

134

SUMMARY

Objective: To investigate the importance of NSE (neuron specific enolase) and SSA (serum sialic acid) in clinical evaluation of gynecologic malignancies.

Institution: Dokuz Eylul University - Medicine Faculty Department of Obstetrics and Gynecology and Department of Biochemistry

Materials and methods: Serum NSE and SSA levels were evaluated statistically by "analysis of variance" and "multipl range analysis" methods in all groups. For NSE no difference was found among the groups. The mean serum level of SSA was found to be highest in the ovarian cancer group and showed statistically significant difference than all other groups ($p<0.05$). Despite the mean serum level of SSA in cervical cancer group was higher than the control group, this difference was not statistically significant ($p>0.05$). Also the mean serum levels in endometrium cancer group and control group was not statistically different ($p>0.05$). When all gynecologic malignancies were considered as a single group statistically significant difference was found comparing with the control group ($p<0.05$), while this difference was not found with the benign diseases group.

Conclusion: It was concluded that serum NSE levels has no any importance in clinical evaluation of early stage gynecologic malignancies, whereas SSA which is a non-specific tumor marker is very useful In evaluating early stage ovarian cancers, and has a very /limited value in clinical evaluation of early stage cervical cancers.

Key words: Neuron spesifik enolase, Sialic acid.

T Klin J Gynecol Obst 1995. 5: 134-137

len yapısal veya biyokimyasal tanımlanabilir değişiklik olarak tarif edilebilir. Biyokimyasal ideal bir tümör markeri; yalnız tümör hücreleri tarafından üretilip vücut sıvılarına ölçülebilecek miktarlarda salgılanan, sadece kanserin varlığında mevcut olan, kanserin lokalize olduğu yerden yayılım göstermeden kanseri tanımlayabilen, vücut sıvılarındaki kantitatif miktarı tümör volümünü yansıtan ve serum seviyesi tedaviye cevabı veya progresif

T Klin Jinekoloj Obst 1995, 5

Tablo 1. NSE için grupların ortalamalarının istatistiksel analizi.

Table 1. Statistical analysis of mean group levels for NSE.

NSE ortalamaları			
Grup No:	Vaka sayısı	Ortalama (ng/ml)	Standard sapma (SD)
Serviks Ca	9	8.00	2.60
Over Ca	10	13.09	5.09
Endometrium Ca	10	14.57	4.24
Kontrol grubu	30	9.63	1.07
Benign hastalık	21	8.65	1.15
TOTAL	80	10.24	1.00

Varyans analizi F-oranı: 1.179 Farklılık: .3269 p>0.05

Tablo 2. SSA için grupların ortalamalarının istatistiksel analizi.

Table 2. Statistical analysis of mean group levels for SSA.

NSE ortalamaları			
Grup No:	Vaka sayısı	Ortalama (mg/dL)	Standard sapma (SD)
Serviks Ca	9	100.01	14.26
Over Ca	10	128.66	18.39
Endometrium Ca	10	72.40	6.67
Kontrol grubu	30	78.33	2.53
Benign hastalık	21	87.73	4.56
TOTAL	80	88.78	3.25

Varyans analizi F-oranı: 6.806 Farklılık: .0001 (p<0.05)

Tablo 3. Grupların SSA için "multipl range" analizi

Table 3. Multipl range analysis of 3 groups for SSA

"Multipl range" analizi			
Kontrast	difference	+/-	limits
Serviks Ca-Over Ca	-28.65		26.62*
Serviks Ca-Endometrium Ca	27.61		26.62*
Serviks Ca-Kontrol	21.68		22.02
Serviks Ca-Benign	12.28		23.08
Over Ca-Endometrium Ca	56.26		25.91*
Over Ca-Kontrol	50.33		21.15*
Over Ca-Benign	40.93		22.26*
Endometrium Ca-Kontrol	-5.93		21.15
Endometrium Ca-Benign	-15.33		22.26
Kontrol Benign	-9.39		16.48

* istatistiksel farklılık olan gruplar

hastalığı yansıtan özelliklerde olmalıdır (1). Maalesef günümüzde jinekolojik onkolojide kullanılan markerler-

den hiçbiri %100 sensitivite veya %100 spesifite özelliğini taşımamaktadır. Çeşitli marketler değişik kombinasyonlarda kullanılıp hastalığın değerlendirilmesinde sensitivite ve spesifite artırılmaya çalışılmaktadır.

Bu çalışmada 1.4.1984 - 9.9.1994 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında tedavi gören, hastalığın yayılım göstermediği erken evre 29 malign jinekolojik kanserli hastada, 21 jinekolojik benign miyomu olan hastada ve 30 kişilik sağlıklı kontrol grubunda serum NSE ve SSA düzeyleri ölçüldü. Hastaların yaş ortalamaları jinekolojik kanserli olgularda 49.4, myomlu olgularda 42.3, kontrol grubunda ise 43.5 idi. Her hastadan sadece bir kez 5 cc venöz kan alındı. Kan alma zamanında olguların hiçbirinde menstruasyon olmamasına dikkat edildi. Elde edilen serum örnekleri hemen çalışılmadığı takdirde -20 derecede muhafaza edildi. NSE ölçümleri eliza yöntemi ile Roche firması tarafından üretilen kitlerle, "Cobmascor" marka oto-analizör kullanılarak yapıldı. Bu metotla ölçüm aralığı 0-15 ng/ml. dir. SSA ölçümleri ise modifiye Erliche yöntemi ile manuel çalışılarak "CL 750 microflovv" marka cihazla spektrofotometrik olarak saptandı. SSA için sonuçlar mg/dL olarak verildi. Jinekolojik kanserli olguların herbir ait grubunda ve tüm grupta elde edilen değerlerin benign hastalığı olan ve kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterip göstermediği istatistiksel olarak araştırıldı. NSE ve SSA için her gruptaki ortalamalar ve **Standard** sapmalar hesaplanıp, herbir parametre için tüm gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığı varyans analizi ile saptanmış, farklılık saptananlarda "multipl range" analiz yöntemi ile gruplar tek tek karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar tablo 1,2 ve 3'de gösterilmiştir. Ayrıca malign hastalığı olan gruplar tek bir grup olarak ele alınıp kontrol grubu ile ve benign hastalığı olan grupla karşılaştırılmıştır (Tablo 4).

NSE için grupların ortalamalarının ve Standard sapmalarının, varyans analizi ile değerlendirilmesi sonucu NSE için gruplar arasında anlamlı farklılık tesbit edilememiştir (p<0.05). (Tablo 1)

SSA için grupların ortalamalarının ve standard sapmalarının, varyans analizi ile değerlendirilmesi sonucu SSA için gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0.05). (Tablo 2) "Multipl range" analiz yöntemi ile hangi gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu ayrı ayrı değerlendirilmiştir (Tablo 3).

SSA değerleri över kanserli vakalarda (128.66±18.39) diğer malign gruplara, kontrol (78.33±2.53) ve benign gruba (87.72±4.55) göre anlamlı farklılık göstermiştir (p<0.05). Serviks kanseri olan grup (100.01±14.26) ise endometrium kanseri olan grup (72.40±6.67) ile anlamlı farklılık gösterirken (p<0.05) kontrol ve benign olan gruplarla anlamlı farklılık göstermemiştir. Endometrium kanserinde ise kontrol ve benign gruba göre anlamlı fark saptanmamıştır. En

Tablo 4. Jinekolojik kanserler tek grup olarak ele alındığında grup ortalamalarının istatistiksel analizi.

Table 4. Statistical analysis of mean group levels when gynecologic malignancies were considered as a single group.

Grup No:	SSA Ortalamaları		
	Vaka sayısı	Ortalama	S.D. (internal)
Jinekolojik kanserler	29	100.37	8.94
Kontrol grubu	30	78.33	2.53
Benign hastalık	21	87.73	4.56
Total	80	88.78	3.58
Varyans analizi F-oranı: 3.49 p<0.05			
"Multipl range" analizi			
Kontrast	difference	+/-	limits
Jinekolojik-Kontrol	22.03		20.85*
Jinekolojik-Benign	12.64		18.30
Kontrol-Benign	-9.39		18.18

* istatistiksel anlamlı farklılık olan grup

yüksek değerler sırası ile över kanseri ve serviks kanseri olan grupta elde edilirken endometrium kanseri olan grupta en düşük değerler elde edilmiştir. Benign hastalığı olan grup kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05).

Jinekolojik kanserler tek grup olarak ele alındığında malign grup kontrol grubundan anlamlı farklılık gösterirken benign hastalığı olan gruptan anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır (Tablo 4).

Jinekolojik kanserler tek grup olarak alındığına elde edilen ortalama değer (100.36±8.94) kontrol grubuna göre (78.33±2.53) anlamlı farklılık gösterirken (p<0.05), benign jinekolojik hastalığı olan (87.72±4.55) gruptan anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05).

TARTIŞMA

Nöron-spesifik enolaz ilk kez beyin dokusunda saptanmış olup sitoplazmik enzim enolazın nöronal izoenzimidir. Takibeden çalışmalarda nöroendokrin hücrelerde ve onların neoplazilerinde gösterilmiştir (2). Burghuber'in yaptığı bir çalışmada NSE'nin küçük hücreli akciğer kanserinin takibinde faydalı bir marker olabileceği gösterilmiştir (3). Malign meianomlu hastalarla yapılan bir çalışmada uzak metastaz olan vakalarda NSE değerleri belirgin olarak yüksek iken serum NSE değerlerinin latent metastazların erken tanısında hassas bir marker olmadığı saptandı (4). Önceleri ilgi nöroblastomlar ve küçük hücreli akciğer kanseri üzerinde yoğunlaşmışken yakın zamanda jinekolojik kanserlerde de kanser hücrelerinin markeri ürettiği gösterilmiştir. NSE germ hücreli tümörlerin doku analizlerinde %75

oranında demonstre edilebilmişlerdir (5). Küçük bir çalışmada ise immatür teratomlu 8 hastanın 4'ünde, disgerminomlu 6 hastanın 5'inde NSE enzimi saptanmıştır (6). Ueno ve ark. lan (7) yaptıkları bir çalışmada ışık ve elektronmikroskopu tetkiki ve immünohistokimyasal analiz yöntemleri ile bir NSE pozitif leiomyosarkom olgusu tanımlamışlardır. Bu olgu sarkom gibi anormal, nonnöronal hücrelerin de NSE sentezi için "metabolik bir reaksiyonlar zincirini" oluşturduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda hiçbir kanser grubunda NSE değerlerinin ne kontrol nede benign hastalığı olanlara göre anlamlı artmadığı gösterilmiştir. Doku kültürü ve immünohistokimyasal yöntemlerle NSE'nin hücresel seviyede arttığına gösterilmesine rağmen jinekolojik malign hastalarda serum seviyesinin anlamlı olarak artmaması NSE'nin jinekolojik kanserlerin değerlendirilmesinde klinik öneminin olmadığını düşündürmüştür.

Siyalik asit non-spesifik bir tümör belirleyicidir. Siyatik asit, hücrelerde membran glikoproteinlerinde yer alan bir karbohidrat olup bu hücrelerin biyolojik bütünlüklerini sürdürmede, hücre membranı için önemlidir. Hücre membranları hücrenin büyümesi ve neoplastik hareketleri için siyalik aside gereksinim duyarlar (8,9). Malign hücrelerde yapılan çalışmalar, hücre yüzeylerinde ve membranlarında, özellikle glikolipid ve glikoproteinlerin siyalik asit içeriğinin değiştiğini göstermiştir. Bu nedenle birçok araştırmacı malign hastalıklarda serumda veya plazmada siyalik asit düzeylerini ölçmüşlerdir. Karaciğerde kimyasal olarak karsinom oluşumunun başlamasının, siyaloglikokonjugatların aktivitesinin artması ve hedef organda artan siyalik asit içeriği ile ilgili olduğu bulunmuş ve hücre yüzeyindeki karbohidrat kalıntılarının sinyalizasyonunun tümörün yayılımı ile ilgili olduğu saptanmıştır (8,9,10). Ayrıca yayılımın arttığı metastatik durumlarda hastalığın daha fazla ilerlemesi, hücre yüzeyindeki siyalik asitlerin nöraminidaz tedavisi ile ortadan kaldırılmasıyla durdurulmaktadır. Bu durum siyalik asidin tümörün yayılımında fonksiyonel bir rol oynadığını göstermektedir (8,9,10). Serumda siyalik asit konsantrasyonunun artmasından muhtemelen iki kaynak sorumludur: Yüksek siyalik asit içeriği olan tümör hücrelerinden salınmasının artmış olması ve yüksek hücre metabolizması nedeniyle, hücrelerin yıkılımlarının artmış olmasıdır (9). Her ne kadar serum siyalik asit non-spesifik bir tümör belirleyici ise de, çeşitli malignitelerde tümüyle tümörün varlığı ile ilgili olduğu saptanmıştır. Bu durum, malign hastalıklarda siyalik asidin bir tümör belirleyici gibi değerlendirilmesine yol açmıştır (11,12). Bazı araştırmacılar, SSA'nın kanserli hücrelerden direkt olarak kan dolaşımına verilmesinden dolayı, serum değerlerinin tümörün varlığı ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (8,13,14).

Shamberger ve ark. lan (15) yaptıkları bir çalışmada kanserli hastalarda serum sialik asidin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını, metastazı olan hastalarda ise metastazı olmayanlara göre belirgin farklılık olduğunu gözlemişlerdir (15). Buna karşın Feliu ve ark. lan 253 neoplastik hasta ile yaptıkları bir çalışmada evre 4 hastalarda serum siyalik asiti, diğer evrelerden belirgin olarak yüksek saptarken evre 1,2, ve 3 arasında anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Sonuçta siyalik asitin oldukça zayıf sensitivitesi olan bir tümör markeri olduğu ve tümör büyüklüğü ile çok zayıf düzeyde ilgisi olduğu sonucuna varılmıştır (16).

Yaptığımız çalışmada SSA'nın over kanseri olan grupta diğer tüm gruplara göre belirgin olarak artması nonspesifik olan bu tümör markerinin over kanserinde çok fazla aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Bu bulgu adneksiyel kitlesi olan kadınlarda kitlenin ayırıcı tanısında oldukça önemli bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Belirgin olarak yüksek saptanması over kanseri lehine değerlendirilmelidir. Çalışmamızda serviks kanseri olan grupta da SSA seviyesi daha yüksek saptanmasına rağmen kontrol ve benign grupla istatistiksel farklılık göstermemiş, ilginç olarak en düşük seviyelerin elde edildiği endometrium kanseri grubu ile istatistiksel farklılık saptanmıştır. Bu sonuçlarla SSA'nın serviks kanserinin değerlendirilmesinde çok sınırlı düzeyde değerli olabileceği, endometrium kanserinde ise hiçbir değeri olmadığı sonucuna varılmıştır. Endometrium kanseri olan grupla kontrol ve benign hastalık grubu arasında da anlamlı fark saptanmamıştır.

Jinekolojik kanserler tek grup olarak ele alındığında elde edilen değerler kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermesine rağmen miyomu olan gruba göre anlamlı farklılık saptanmaması bu markerin jinekolojik kanserlerin değerlendirilmesinde yeterince sensitif olmadığını düşündürmüştür.

Sonuç olarak jinekolojik kanserlerin değerlendirilmesinde NSE'nin hiçbir klinik öneme haiz olmadığı buna karşın nonspesifik bir marker olan SSA'nın özellikle over kanserlerinin değerlendirilmesinde oldukça değerli, serviks kanserlerinde ise çok sınırlı düzeyde faydalı olabileceği düşünülmüştür. Özellikle kombine tedavi gören ve uzun seneler takip edilmesi gereken over kanseri vakalarında takibin tümörden salgılanan markerlerle yapılması son derecede zordur. Bu vakalarda kanserin histolojik tipine nonspesifik bir marker olan siyalik ait oldukça faydalı bir markerdir.

KAYNAKLAR

1- Jacobs EL, Haskell CM: Clinical use of tumor markers in oncology. *Curr Probl Cancer*. 1991,15(6): 299.

- 2- JaquesG, BeplerG, HolleR, WotfM, HannichT, GropC, Havemann K: Prognostic value of pretreatment carcinoembryonic antigen, neuron specific enolase, and creatinin kinase-BB levels in sera of patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1988,62: 125.
- 3- Burghuber OC, Worofka B, Schemthaler G, Vetter N, Neumann M, Dudczak R, Kuzmits R: Serum neuron specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer*. 1990,15; 65(6): 1386.
- 4- Hornes S, Lux J, Rassner G.: Neuron specific enolase (NSE)-a suitable tumor marker in malignant melanoma? *Hautarzt*. 1992, 43(2): 77-80.
- 5- Niehans GA, Manivel JC, Copland GT, Scheithauer BW, Wick MR: Immunohistochemistry of germ cell and trophoblastic neoplasm. *Cancer* 1988, 62:1113.
- 6- Kawata M, Sekiya S, Hatakeyama R, Takamizawa H: Neuron specific enolase as a serum marker for immature teratoma and dysgerminoma. *Gynecol Oncol* 1989, 32:91.
- 7- Ueno H, Asami M, Yoneda R, Ogura M, Muraoka A, Oribe T, et. al.: A neuron specific enolase (NSE) positive leiomyosarcoma. *Gan-No-Rinsho*. 1990, 36(15): 2616.
- 8- Plucinsky MC, Riley MW, Prorok JJ, Alhadeff JA: Total and lipid associated serum sialic acid levels in cancer patients with different primary sites and differing degrees of metastatic involvement. *Cancer* 1986, 58: 2680.
- 9- Shamberger RJ: Evaluation of water soluble and lipid soluble sialic acid levels as tumor markers. *Anticancer R*. 1986, 6:717-20.
- 10- Khanderia U, Grossman HB: Evaluation of N-acetyl neuraminic acid, carcinoembryonic antigen and alpha-fetoprotein as markers for advanced carcinoma. *J Surg Oncol* 1988, 37: 264.
- 11- Voigtman R: Evaluation and limitation of the lipid associated sialic acid test for the detection of human cancer. *Cancer* 1989, 64: 2279
- 12- Schauer R: Analysis of sialic acids. *Methods Enzymology*. 1987, 138: 132.
- 13- Monti M, Catani S, Locatelli E, Scazzoso A, Calzaferri G, Cunieti E: Sialic acid ferritin and CEA levels in peripheral blood and blood draining from the tumor in breast cancer. *Int. J Biol Markers* 1988, 3: 243.
- 14- Dinistran AM, Schwartz MK, Katopodis N, Fracchia AA, Stock CC: Serum lipid-bound sialic acid, as a marker in breast cancer. *Cancer* 1982, 50:1815.
- 15- Shamberger RJ: Serum sialic acid in normals and cancer patients. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984, 22(10): 647.
- 16- Feliu J, Daimiel E, Vicente J, Martin G, Garcia-Giron C, Chacon I, et. al.: Usefulness of sialic acid as a tumor marker. *Rev Clin Esp*. 1989, 184 (8): 401.