

# Primer Over Malignitelerinde Serum Laktik Dehidrogenaz Düzeylerinin Anlamı

DIAGNOSTIC VALUE OF PLASMA LACTIC DEHYDROGENASE LEVELS IN PRIMARY OVARIAN MALIGNANCIES

Doç.Dr.Saffet DİLEK, Yrd.Doç.Dr.Esat ORHON, Prof.Dr.Inal ÜLGENALP, Doç.Dr.Recai PABUÇCU, Doç.Dr.iskender BASER, Dr.Cengiz AYDIN

GATA Askeri Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Doğum ABD, ANKARA

## ÖZET

28 primer over malignité olgusunda serum laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyleri değerlendirildi. Hastaların %89'unda bu enzim aktivitesi artmış olarak bulundu. Ortalama LDH aktivitesi hastalığın evresi ile belirgin derecede korelasyon gösterdi; Evre 1 ve 2'de  $310 \pm 50$  Ü/L, Evre 3A ve 3B'de  $465 \pm 85$  Ü/L, Evre 3C ve 4te  $540 \pm 109$  Ü/L olarak bulundu. Ayrıca LDH aktivitesi tümörün histolojik tipiyle de korelasyon gösterdi. Endometrioid tümörlerde  $336 \pm 66$  Ü/L, müsinözlerde  $440 \pm 160$  Ü/L olarak bulundu. Kontrol grubu ile kıyaslandığında second-look laparotomi bulguları ve tümör küçültme girişimi ile korelasyon göstermezken, sitoredüktif cerrahi ve adjuvan tedavinin tamamlanmasından sonra, LDH hastalığın seyri ile belirgin derecede korelasyon gösterdi. LDH'nin over karsinomu veya pelvik kitlesi olan hastaların değerlendirilmesinde yararlı olduğu kanısına vardık.

**Anahtar Kelimeler:** Primer över karsinomu, Serum laktik dehidrogenaz

T Klin Jinekoloj Obst 1993, 3:48-50

Laktik dehidrogenaz (LDH) kanser dokusunda artmış aktivite gösteren bir enzim olup, akciğer, mide, meme, böbrek, prostat malignitelerinde ve lenfomada görülür. Yüksek LDH aktivitesi över ve testisin malign germinal tümörlerinde de bildirilmiştir (1). LDH glikolizdeki majör enzimlerden biridir ve piruvatın laktata dönüşümünü reversibl olarak katalize eder. Yüksek LDH aktivitesinin, malign doku metabolizmasındaki artmış glikolitik yol kullanımı yansıttığına inanılır (2).

**Geliş Tarihi:** 17.2.1992

**Kabul Tarihi:** 25.4.1992

**Yazışma Adresi:** Doç.Dr.Saffet DİLEK

GATA As. Tıp Fak. Kadın Hast.  
Doğum ABD, ANKARA

## SUMMARY

Serum lactic dehydrogenase (LDH) was evaluated in 28 patients with primary carcinoma of the ovary. Increased activity of this enzyme was found in 89% of the patients. The mean LDH activity was correlated significantly with the stage of the disease;  $310 \pm 50$  U/L in stages 1 and 2,  $465 \pm 85$  U/L in stages 3A and 3B,  $540 \pm 109$  U/L in stages 3C and 4. Moreover, LDH activity correlated significantly with the histological type of the tumor;  $336 \pm 66$  U/L in endometrioid,  $440 \pm 160$  U/L in mucinous,  $510 \pm 108$  U/L in serous,  $585 \pm 120$  U/L in undifferentiated carcinoma, and  $630$  U/L in one malign mixed mullerian tumor. While corelation was not found with the surgical findings at second-look laparotomy and with the surgical debulking effort, after completion of cytoreductive surgery and adjuvant therapy, LDH did correlate with the concluded that LDH measurement is useful in the evaluation of a patient with carcinoma of the ovary or with a pelvic mass.

**Key Words:** Primary ovarian carcinoma, Plasma lactic dehydrogenase

Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3:48-50

Bu çalışma, kliniğimizde 45 aylık bir sürede tanıları konarak tedavileri yapılan 28 malign över tümörü olgusunun izlenmesinde serum LDH düzeylerinin değerini araştırmak üzere yapıldı.

## MATERYEL VE METOD

Bu çalışma GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Ocak 1988-Kasım 1991 tarihleri arasında müracaat eden 28 primer över karsinom olgusu ve 400 kontrol olgusu üzerinde yapılmıştır. Ovaryan kanser şüphesi olan olgulara serum LDH aktiviteleri ölçülmesini takiben, cerrahi evreleme ve maksimum tümör küçültülmesi amaçlanarak laparotomi uygulanmıştır. Evreleme FIGO'nun son sınıflamasına uygun olarak yapılmıştır (3).

Olgular genellikle doksorubisin, sisplatin, siklofosfamid ve hegzametilmelamin'den oluşan kombine kemoterapiyi ortalama 8 kür aldılar.

Serum LDH düzeyleri hastaneye yatarken rutin biokimyasal profil ile birlikte veya ayaktan takip sırasında bakıldı. LDH ölçümlerinde "Autokit LDH Code No. 995-85601 VVako" kullanıldı. Ölçümler Buhl ve arkadaşlarının tekniğiyle yapıldı. Normal sınırlar 100-280 Ü/L idi (4).

## BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 52 (36-67) idi. Tablo 1'de sunulduğu gibi 40 yaş üzerinde takibe alınan 400 kontrol olgusundaki ortalama LDH düzeyleri  $193 \pm 40$  Ü/L iken, malign olgularda cerrahiden önce Evre 1 ve 2 olgularda  $310 \pm 50$  Ü/L, Evre 3A ve 3B olgularda  $465 \pm 85$  Ü/L, Evre 3C ve 4 olgularda  $540 \pm 109$  Ü/L idi. Kontrol grubu ile malign olgular arasındaki fark, Tablo 2 ve Şekil 1'de gösterildiği gibi, ortalama LDH aktiviteleri evre ilerledikçe belirgin olarak farklılaşmakta ve istatistiksel yönden önem arz etmekteydi.

Cerrahi öncesi ortalama LDH aktivitesi endometrioid tümörlerde (2 olgu)  $336 \pm 66$  Ü/L, müsinözlerde (4 olgu)  $440 \pm 160$  Ü/L, serözlerde (18 olgu)  $510 \pm$

Tablo 1. Operasyon öncesi, kontrol grubu ve evreler arasındaki LDH düzeyleri karşılaştırılması

Operasyon öncesi						
	X1	SD1	X2	SD2	t	p
LDH	193.36	40.62	310.0	30.34	10.399	p<0.001
LDH	193.36	40.62	465.0	70.88	10.969	p<0.001
LDH	193.36	40.62	540.8	25.96	8.940	p<0.001

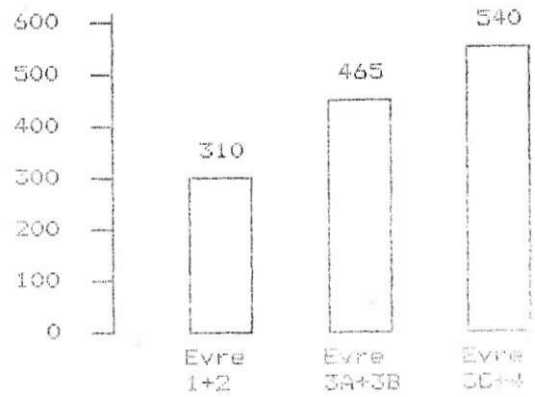
(\*) Evre I, II, III, IV'teki LDH düzeyleri arasındaki fark p<0.001 olduğundan istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 2. Operasyon öncesi, evreler arasındaki LDH düzeyleri karşılaştırılması

Operasyon öncesi						
	X1	SD1	X2	SD2	t	p
LDH	310.0	30.34	465.0	70.88	6.180	p<0.001
LDH	465.0	70.88	540.8	25.96	2.920	p<0.001
LDH	310.0	30.34	540.8	25.96	17.057	p<0.001

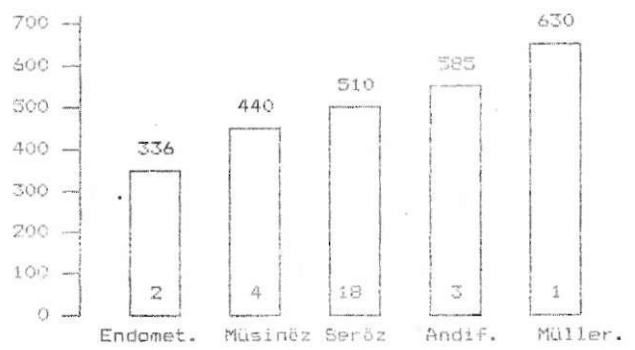
(\*) Evreler arası LDH düzeyleri arasındaki fark, p<0.001 olduğundan istatistiksel olarak anlamlıdır.

Serum LDH (Ü/L)



Şekil 1. Evrelere göre ortalama serum LDH aktiviteleri.

Serum LDH (Ü/L)



Şekil 2. Histopatolojik sınıflamaya göre ortalama serum LDH aktiviteleri.

Tablo 3. Second-look laparatomide pozitif ve negatif bulgu olan olgular arasındaki LDH düzeyleri karşılaştırılması

Second-Look Laparotomi Sonrası						
	Negatif Bulgu		Pozitif MİKROSKOPİK Bulgu			
	X1	SD1	X2	SD1	t	p(*)
LDH	205.0	29.06	330.0	30.0	6.439	p<0.001
	Negatif Bulgu		Pozitif MİKROSKOPİK Bulgu			
	X1	SD1	X2	SD1	t	p(**)
LDH	205.0	29.06	395.0	23.66	14.569	p<0.001

(\*) Mikroskopik pozitif ve negatif bulgular arasındaki fark, p<0.001 olduğundan istatistiksel olarak anlamlıdır.

(\*\*) Makroskopik pozitif ve negatif bulgular arasındaki fark, p<0.001 olduğundan istatistiksel olarak anlamlıdır.

108 Ü/L, andiferansiye tümörlerde (3 olgu)  $585 \pm 120$  Ü/L ve malign mikst müllerian tümörde (1 olgu) 630 Ü/L bulundu (Şekil 2).

20 hastaya second-look laparotomi uygulandı. Pozitif bulguları olan hastalarda ortalama serum LDH aktivitesi negatif bulguları olan hastalara oranla daha yüksekti ve istatistiksel olarak da anlamlı idi (Tablo 3).

Cerrahi ve adjuvan tedavi öncesi serum LDH aktivitesinin prognostik değeri 20 hastada second-look laparotomideki sonuçlara göre değerlendirildi. Komplet iyileşme olan 12 hastada tedavi öncesi LDH aktivitesi ( $265 \pm 70$  Ü/L), parsiyel iyileşme görülen 8 hastaya oranla ( $407 \pm 104$  Ü/L) daha düşüktü.

## TARTIŞMA

Çalışmamız primer epitelial ovarian kanser hastalarının %89'unda serum LDH aktivitesinin arttığını göstermiştir. Yüksek LDH'nin kaynağı tümörün multipotansiyel hücreleri, tümörün içindeki hemoraji ve nekroz alanları ya da torsiyon komplikasyonu olabilir. Yine de yüksek LDH aktivitesi esas olarak diğer kanser hücrelerinde olduğu gibi artmış glikolize bağlı gibi görünmektedir (1,2).

Standart sapma değerlerinin yüksek olmasına rağmen, LDH aktivitesi tümörün evresi ve histolojik tipi ile belirgin olarak korelasyon gösterdi. Evre 1 ve 2 olguların bile %70'inde yüksek LDH değerleri bulunması bunun erken hastalık tanısı için tümör belirteci ya da tarama testi olarak kullanılabilirliğini gösterir. Younis ve arkadaşları ise Evre 1 ve 2 olguların %86'sında normal LDH aktivitesi saptamış ve bunun bir tarama testi ya da tümör belirteci olarak kullanılamayacağını bildirmiştir (5). Bizim çalışmamızdaki olgu sayısı Younis ve arkadaşlarının ki kadar olmamakla birlikte sonuçlar arasındaki bu çarpıcı farklılık, çalışmanın birkaç merkezde ve daha geniş hasta popülasyonları ile tekrarlanarak sensitivite ve spesifite oranlarının saptanmasını gerekli kılmaktadır.

Över benign tümörlerinde, uterus leiomyomlarında, endometrium karsinomlarında, serviks karsinomunda ve sigmoid kolon karsinomunda LDH'nin yükselmediği gösterilmiştir (5,6). Verilerimiz Evre 3 ve 4 hastaların %91'inde yüksek LDH aktivitesi olduğunu; serum LDH yüksekliği ile birlikte pelvik kitlesi veya şikayeti olan her kadında över kanserinden şüphelenilmesi gerektiğini göstermektedir.

Primer cerrahiden önceki LDH düzeyi, second-look laparotomide saptandığı üzere geç prognozun iyi bir göstergesi değildir. Ayrıca second-look laparotomiden önceki LDH düzeyleri, cerrahi bulgularla korelasyon göstermemiştir. Yine de sitoredüktif cerrahi ve adjuvan tedavi tamamlandıktan sonra LDH hastalığın seyri ile korelasyon göstermiştir ki, bu bulgularımız daha önce yapılmış araştırmalar ile uyumluluk içerisindedir (7,8).

Asada ve Golambor, 5 metastatik över karsinomu olgusunda plevral effüzyon ve serumda LDH aktivitesinin arttığını gösteren ilk araştırmacıları (9). Goldman ve arkadaşları 8 över karsinomlu elguda LDH aktivitesini  $75 \pm 60$  Ü/L, 5 normal elguda ise  $47 \pm 36$  Ü/L olarak buldular (10). McGovvan ve arkadaşları ise ovarian karsinomlu hastaların peritoneal sıvısında benign över

tümörü olan olgulara oranla daha yüksek LDH aktivitesi buldular (4).

Awais, over karsinomlu olgularda serum LDH yükselişini ve tedaviden sonra düşüşünü göstermiştir (5,6). Schwartz ve arkadaşları tedaviden önce, ovarian kanserli olguların yarısında yüksek LDH aktivitesi olduğunu göstermişlerdir (11). Awais'in bulgularından farklı olarak, primer cerrahiye takiben LDH aktivitesi cerrahi tümör küçültülmesi ile korelasyon göstermemiştir. Ancak Awais cerrahiden ne kadar sonra LDH ölçümü yapıldığını bildirmemiştir (6,9). Eğer bir hafta sonra ise bu süre çok kısa olup, LDH yüksekliği hemoraji ve nekroza bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda postoperatif LDH değerleri cerrahiden 14-21 gün sonra ölçülmüştür.

Sonuç olarak, over kanserlerinde serum LDH aktivitesini artmış olarak saptadık ve tümör belirteci ya da tarama testi olarak değerli olduğu gördük. Çalışmamız halen devam etmektedir; gruba yeni katılanlar ile birlikte, second-look laparotomi yapılan olgular ve kontrol grubu sonuçları elde edildikçe gelişecek sonuçlarımızı tekrar yayınlamayız umuyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Friedman M, White RG. Serum LDH, A Possible Tumor Marker For An Ovarian Dysgerminoma. *Obs Gynecol Surv* 1984; 39:247-51.
2. Cori CT. The Carbonhydrate Metabolism Of Tumors. *J Biol Chem*1985; 65:897-405.
3. Shepherd J. Revised FIGO Staging For Gynaecological Cancer. *Br J Obs Gyn* August 1989:889-92.
4. McGowan L, Davis RH. The Biochemical Diagnosis Of Ovarian Cancer. *Am J Obs Gyn* 1973; 116:1053-7.
5. Younis JS, Zeevi D. Serum LDH And Primary Carcinoma Of The Ovary. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28:47-50.
6. Awais GM. Serum LDH Levels In The Diagnosis And Treatment Of Carcinoma Of The Ovary. *Am J Obs Gyn* 1987; 116:1053-7.
7. Özeskici Ü, Babuna C, Turfanda A, Bengisu E. Over Tümörlerinin Erken Tanısında ve izlenmesinde LDH Aktivitesinin Önemi. *İst Tıp Fak Mec* 1985; 48:423-31.
8. Ortaç F, Bahçeci M, Aksoy E, Turhan E, Yavuz H. Serum Laktik Dehidrogenaz ve Ovarian Kanser. *Kadın Doğum Der-gisi* 1991; 6:241-4.
9. Asada M, Golambar JT. Clinical Value Of LDH Activity In Diagnosis Of Malignant Effusion. *Am J Dig Dis* 1962; 7:1001-5.
10. Goldman RD, Kaplan NO. LDH In Human Neoplastic Tissues. *Cancer Res* 1964; 24:389-91.
11. Schwarz AL, Selim M. Serum LDH And Ovarian Carcinoma. *Am J Obs Gyn* 1975; 123:106-7.