

Testis Tümörlerinde Multipl Serum Tümör Belirleyicileri (Ön Rapor)

MULTIPLE SERUM TUMOR MARKERS IN TESTICULAR CANCER (PRELIMINARY REPORT)

Doç.Dr.Yaşar BEDÜK* Talat YURDAKUL*, Öztuğ ADSAN* L.Sezai YAMAN*, Nurten RENDA**

•Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji ABD, ANKARA
"Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD, ANKARA

ÖZET

Testis tümörlerinde klasik tümör belirleyicilerinin yanında özellikle seminomlu hastalar gibi tümör gibi tümör belirleyici pozitifliği düşük olan grupta LDH ve izoenzimleri, GGT, CPK ve Hb Elektroforezinin tanısal değerini araştırdık. Nonseminomatöz grupta AFP'de %42, i-HCG'de %35'lik yükselme saptarken LDH düzeyinde %61 oranında artış saptadık. Seminomlu vakalarda ise AFP'de bir artış olmazken, (3 = HCG 2/5 vakada yükseldi. LDH tüm seminomlu hastalarda yüksek bulunurken LDH l.izoenzimi 3/5 vakada yükseldi. GGT ve CPK değerlerinde anlamlı yükselme bulunmadı. Hb Elektrofornci ise seminom tanısı alan bir vakada farklılık gösterdi.

Total LDH ve izoenziminin başta seminomatöz grup olmak üzere tüm testis tümörlerinde AFP ve i-HCG'y e ek olarak ölçülmesi gereken bir belirleyici olduğu kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: Tümör belirleyicisi, AFP (Alfa Feto Protein), b-HCG (Beta Human Koryonik Gonadotropin), LDH-1.izoenzimi, Testis Tümörleri

T Klin Araştırma 1991, 9:217-220

Geliş Tarihi: 9.6.1990

Kabul Tarihi: 13.10.1990

Yayıncı Adresi: Yaşar BHDÜK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji ABD, ANKARA

SUMMARY

In this study apart from the classical tumor markers, we evaluated the diagnostic values of GGT, CPK LDH and isoenzymes and Hb electrophoresis in testis tumors and put on emphasis on the seminoma group in which testis tumor markers have limited diagnostic aid. AFP values were detected to be high in %42 and i-HCG in %35 of the patients in non-seminomatous group, whereas high serum levels of LDH were encountered in %61. On the other hand, in seminomatous patients AFP serum levels were found to be within normal levels, whereas 2 of the 5 cases revealed high serum levels of i-HCG. Total LDH levels elevated in all of the seminoma cases and LDH-1 isoenzyme was found to be positive in 3 of 5 in this group. GGT and CPK seemed to be invaluable in seminomas because no elevation was encountered in this group. Hb electrophoresis results were normal in all, but one with seminoma who showed an abnormal and unusual electrophoretic pattern.

As a conclusion we realise that; total LDH and isoenzymes should be measured namely in seminoma group in addition to classical tumor markers in testis tumors

KeyWords: "Tumor marker, AFP (Alphafetoprotein), b-HCG (Beta subunit of human chorionic gonadotropin), LD-1 isoenzyme." Testicular cancer

Turk.J.Rc.sc Med Sci 1991, 9:217-220

Testis tümörlerinde AFP (Alfa Feto Protein) ve HCG (Human Chorionic Gonadotropin) nin değeri yaklaşık 1950 lerden beri bilinmektedir. RIA (Radio Immuno Assay) yönteminin kullanılmasıyla

hassasiyetleri monogram düzeylerine kadar inmiş olan AFP ve HCG'nin nonseminomatöz germ hücreli tümörlerde sensitif ve spesifik olduğu bilinmektedir (2,3,8,14). Bu belirleyicilerin yüksekliği metastatik testis tümörlerinde %90'ı bulmaktadır (3,14,15). Seminomatöz germ hücreli tümörlerde ise B-HCG %5-10 arasında yüksek bulunmuştur (3,9,10,14). CEA (Karsino Embriojenik Antijen) nin etkinliği araştırılmış fakat sensitif olmadığı gözlenmiştir (3). 1967 yılında Zondag ve Klein'in hücre içi laktat dehidrogenazı (LDH) saptamasıyla belirleyici arayışı hız kazanmıştır (19). LDH'a ek olarak Gama Glutamil Transpeptidaz (GGT) ve Kreatin Fosfokinaz (CPK), Plasental Alkalen Fosfotaz (PIAP), Pregnancy-Specific β Glikoprotein (SP β), Human Plasental Lactogen (HPL) gibi birçok yeni protein yapısında belirleyici de bu anlamda kullanılmıştır (11). Bugün seminomlarda LDH en geçerli belirleyicilerden biridir, özellikle LDH Lizoenzimi klasik belirleyicilerin yanında yer almaya başlamıştır (6,7,9,12,13,14,18). Germ hücreli tümörlerde fetal kaynaklı Hemoglobin düzeylerinde artış tespit edilmiştir (1). Bu nedenle HbF tümör belirleyicisi araştırılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada; takip ettiğimiz 19 testis tümörlü hastamızda AFP, HCG gibi klasik belirleyicilerin yanında LDH ve izoenzimleri, GGT, CPK ve Hb Elctroforez değerleri araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 19 hasta dahil edildi. Hastaların tanılarına ve evrelerine göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir. Hastaların yaşı 16 ile 59 (ortalama 29.8) değişmekteydi. Orkioeklemi öncesi hastaların serum HCG, AFP, LDH ve izoenzim düzeyi, CPK,

Tablo 1. Testis tümörlü hastaların histolojik yapı ve evrelerine göre dağılımı

Histoloji	livre I	livre II	livre III	Total
Seminom		1 3		1 5
Embrional Kar.	0		4	1 5
Icratom	2	0	0	2
Teratokarsinom		1 1	0	2
Koryokarsinom	0		1 0	1
Seminom+Tera tom		1 1	0	2
Lenfoma	0		0	1 1
Leydig Hüç.Tümör	1	0	0	1

GGT ve Hb elctroforez değerleri belirlendi. Daha sonra hastaların hepsine patolojik teşhis ve tedavi amacıyla yüksek orkiektomi yapıldı. Evrelendirme için fizik muayeneye ek olarak P-A akciğer grafisi, Abdomen Ultrasonografisi, Bilgisayarlı Tomografi ve Lenfangiografi yapıldı. Hastalar seminomatöz ve nonseminomatöz olarak iki grupta değerlendirildi. Teratomla beraber olan iki seminom vakası nonseminomatöz grupta incelendi, seminomlu hastalar öncelikle radyoterapi, nonseminomatöz gruptaki hastalar ise öncelikle kemoterapi programına alınıp izleme alındılar. Embrional karsinom tanısı olan bir hastaya ise postkemoterapötik sitoredüktif cerrahi uygulandı.

B-HCG ve AFPRIA yöntemiyle tayin edildi. B-HCG için normal sınırlar 0.0-5.0 uJU/ml, AFP için ise 0.0-10.0 ng/ml olarak kabul edildi. Laktat Dchidrogenaz ve İzoenzimleri elctroforez yöntemiyle tespit edildi. GGT için 7-64 IU/L, CPK için 22-269 U/L değerleri normal olarak kabul edildi. Hb elektroforezi yine heparinize edilmiş kandan alınan örneklerden elde edilen elctroforez bandıyla tespit edildi. Hb A1 için %96-99, Hb A2 için %1-3 değerleri normal edildi.

Hastalarımızın 11 tanesinde Hb Elektroforezi çalışıldı, bunlardan 4'ü Semineri, 3'ü embrional karsinom, 2'si teratokarsinoma, 1'tanesi Leydig hücreli tümör tanısı almışlardı.

SONUÇLAR

Hastaların LDH, GGT, CPK düzeyleriyle AFP ve p-HCG oranları karşılaştırıldı. Hastaların evrelerine göre araştırılan kriterlerin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir. Seminomlu hastaların hepsinde total LDH yükselirken nonseminomatöz grupta 9/14 (%64) vakada total LDH yükselmiştir. LDH izoenzimlerinin karşılaştırılmasında; seminomlu hastaların 3/5 (%60) 'inde LD1 izoenzimi yükselirken (Şekil 1), nonseminomatöz grupta 5/14 (%35) 'ünde LD1 yüksek bulunmuştur. Diğer izoenzimlerde anlam taşıyan bir yükselme olmamıştır.

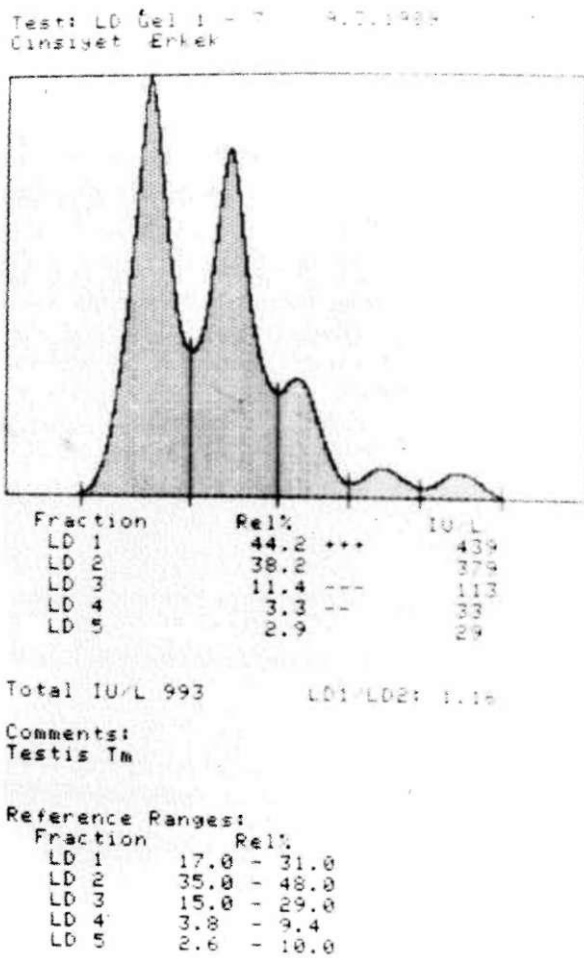
p-HCG düzeyleri seminomatöz olguların ikisinde (%40) yüksek bulunmuştur. Nonseminomatöz grupta ise bu oran 6/14 (%42) dir.

AFP hiçbir seminomlu hastada yükselmezken, nonseminomatöz grupta 5/14 olguda (%35) yüksek bulunmuştur.

CPK yine hiçbir seminomlu hastada yükselmezken, nonseminomatöz grupta üç olguda (%21) yüksek bulunmuştur.

Tablo 2. Testis Tümlü 19 Hastada Çalışılan Tüml Belirleyici Yüksekliklerinin Evre ve Histolojilerine göre Dağılımı

Evre	Histolojik Tip	b-HCG	AFP	TLDII	LD1	LD2	LD3	LD4	LD5	GGT	CPK
I	Seminomatöz	1/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
	Nonseminomatöz.	1/5	1/5	4/5	0/5	0/5	1/5	1/5	0/5	0/5	0/5
II	Seminomatöz	0/3	0/3	3/3	2/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
	Nonseminomatöz	4/7	4/7	4/7	4/7	1/7	0/7	1/7	1/7	0/7	1/7
III	Seminomatöz	1/1	0/1	1/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
	Nonseminomatöz	1/2	0/2	1/2	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/2	1/2
Toplam		8/19	5/19	14/19	8/19	2/19	1/19	2/19	1/19	1/19	3/19



Şekil 1. Seminomlu bir hastada görülen LDH-1 izoenzimi yüksekliği.

Hb Elektroforzı yapılan vakada 4'ü seminom, diğerleri nonseminomdu. 11 vakanın 10'unda Hb Elektroforzı normal sınırlar içerisindeyken, Evre I Seminomlu bir hastada Hb 0 fraksiyonu bulunmuştur.

TARTIŞMA

Serum LDH enzimi birçok dokuda ve vücut sıvısında bulunan bir glikolilik enzimdir (17). Bu enzim enflamatuvar olaylarda, degenerasyonda, kanserde ve toksik hallerde serumda yüksek oranlarda bulunmaktadır. LDH düzeyinin artması ve özellikle izoenzim konfigürasyonundaki değişimler birçok neoplastik olayın takibinde ve tanısında önemli ipuçları vermektedir (16). LDH 1. izoenzimi kalp, böbrek, beyin ve eritrositlerde yüksek oranda bulunur. LDH 5. izoenzimi ise karaciğer ve iskelet kasında yüksek oranda bulunur. LDH 2-3-4. izoenzimleri ise lösemi, lenfoma, metastatik karsinoma, nöroblastoma ve oral kanserde yüksek oranda bulunur. Malign tümörlerde genellikle 4. ve 5. izoenzim yüksek bulunurken istisna olarak germ hücreli tümörlerde 1. izoenzim yüksek bulunmuştur (12,17). Teratom, Seminom, Embriyal karsinom gibi testisin germ hücreli tümörlerinde LDH 1 izoenzimi yüksek bulunmuştur (12). Lippert ve Javadpour yaptığı bir çalışmada da ise Evre III testis tümörlerinde %78 oranında LDH yüksekliği tespit etmişlerdir (6). 11 seminomlu vakanın 7'sinde ve özellikle evre IU'de yüksek değerler elde etmişlerdir. Liu ve ark. yaptıkları bir çalışmada evre III testis tümörlerinde LDH 1. izoenzimi 'ISI' yüksek bulunmuştur (13). Bizim yaptığımız çalışmada da; özellikle seminomlarda LDH ve LDH 1. izoenzimi diğer belirleyiciler negatif iken yüksek bulunmuştur. Tüm vakalarda LDH 14/19 oranında (<3.6) yüksek bulunurken, LDH 1. izoenzimi ise 1/19 oranında (%42.1) yüksek bulunmuştur. Seminomlarda ise LDH tüm vakalarda yüksek bulunurken LDH 1. izoenzimi 3/5 vakada (%60) yükselmiştir.

HCG ve AFP'nin değerlendirilmesi sonucunda nonseminomatöz grupta sırasıyla %42 ve %42 oranında yükseklik saptanmasına rağmen Total LDH düzeyinde %64'lik bir yükseklik bulunmuştur.

B-HCG ve AFP'nin nonseminomatöz grupta klasik değerinin bilinmesine rağmen LDH'nin daha yüksek oranda artmış bulunması oldukça önem taşımaktadır. Bu belirleyicilerden enaz biri nonseminomatöz grupta %91 oranında yüksek bulunmuştur (3). Scminomatöz grupta fi-HCG, 5 pür seminomlu hastamızın ikisinde yüksek bulduk. Diğer çalışmalarda bu oranın %5-20 arasında değiştiği gösterilmiştir (3,5,10,14). Seminomlu hastalarda (3-HCG'nin LDH 1. izoenzimi ile birlikte değerlendirilmesinin takiplerinde yararlı olduğu bildirilmiştir (3,5,12,13,14).

GGT Karaciğer hücreleri tarafından yapılarak, karaciğer hastalarında yüksek bulunan bir enzimdir. Karaciğere ait malign olaylarda yükseldiği için oncodevelopmental bir enzim olarak bilinir (10). İnsan seminal sıvısında, plasentada ve teratokarsinom ile seminomlarda yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada seminomlarda GGT %33 oranında yüksek bulunurken, biz seminomlu vakaların hiçbirinde yükseklik tespit etmedik (10). Sadece evre IU'de olan Embryonal karsinomlu bir hastada yüksek bulduk.

CPK'nın birçok malign hastalıkta sensitif sonuç verdiği çalışmalarda bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda ise seminomlu vakalarda bir fark olmazken, nonseminomatöz grupta sadece iki hastada yükselmiştir.

II Germ hücreli testis tümörü olan hastada yaptığımız Hb elektroforezi sonucunda; hastalarımızdan sadece pür seminom tanısı alan bir vakada hemoglobin patterni anormal bir dağılım gösterdi, tekrarlanan elektroforezde bu yapının anormal bir hemoglobin yapısı olan hemoglobin O'ya ait olduğu anlaşıldı. Bu olgu 'm fraksiyonun testis tümörlerinde literatürdeki ilk örneğini teşkil etmiştir.

Bu çalışmamızda germinal hücreli testis tümörlerinin tümünde en az bir serum tümör belirleyicisi yüksek bulunmuştur. Tümör belirleyicilerinin sadece hastalığın tanısında değil, aynı zamanda evrelendirilmesinde, nükslerin saptanmasında ve tedavinin yönlendirilmesinde önemli olduğu gözönüne alınır; imkanlar ölçüsünde nonseminomatöz grupta AFP, f3-HCG ile LDH ve izoenzim-İcri, seminomatöz grupta ise p-HCG ile LDH ve izoenzimlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akdas. A, Kansu I, Kirkali V. et al: Heamoglobin F Levels in Patients with Testicular Tumours. Br J Urol 1985, 57:471-3.
2. Bosl JG, Lange IIP, Nochomovitz EL et al: tumor Markers in Advanced Nonseminomatous Testicular Cancer. Cancer 1981,47:572-6.
3. Bosl JG, Geller i N. Cirrincione MS et al: Serum Tumor Markers in Patients with Metastatic Germ Cell Tumors of the Testis. Am J Med 1983, 75:29-35.
4. Burnam UM, Barrstis IJ, Stern SC et al: Increased Inactive Creatine Kinase B Protein in the Plasma of Patients with Malignancy. Clin Chem 1981, 27/10:172428.
5. Dieckman KP, Due W, Bauer IHW: Seminoma testis with elevated serum beta-ICG a category of germ cell cancer between seminoma and nonseminoma. Int Urol Nephrol 1989,21:175-184.
6. Eyben VLF. Blaabjerg O, Petersen IIP ve ark: Serum lactate Dehydrogenase Isoenzyme 1 as a marker of testicular Germ cell tumor. J Urol 1988,140:989-990.
7. Eyben VEF, Blaabjerg O, Ptersen IIP et al: lactate dehydrogenase isoenzyme 1 in testis cancer (letter). lancet 1988,2:1035-6.
8. Feinstein MC, Akar A, Blacker C et al: IICG and its subunits as tumor markers. J Steroid Biochem 1989. 33:771-5.
9. Fossa A, Fossa SD: Serum lactate dehydrogenase and human choriogonadotrophin in seminoma. Br J Urol 1989. 63:408-415.
10. Javadpour N: Multiple Biochemical Tumor Markers in Seminoma. Cancer 1983,52:887-9.
11. Koide O, Iwai S, KannoT, Kanda S: Isoenzymes of alkaline phosphatase in germinoma cells. Am J Clin Pathol 1988, 89:611-6.
12. Lippert CL, Javadpour N: lactic Dehydrogenase in the monitoring and prognosis of testicular cancer. Cancer 1981,48:2274-8.
13. Liu F, Pritsche AIL Trujillo MI ve ark.: Serum lactate Dehydrogenase Isoenzyme 1 in Patients with Advanced JTesticular Cancer. Am. J Clin Pathol 1982, 78:178-183.
14. Perrin P, Ardiet C, Pommatau F, Tumor Markers in Germinal testis tumors. Acta Urologica Belgica 1982, 53:212-222.
15. Rowland RG: Serum markers in testicular germ-cell neoplasms. Hematol Oncol Clin North Am 1988, 2:485-9.
16. Ström Stellan, Bendz R: Creatine Kinase and lactate Dehydrogenase Isoenzymes in stage D Prostatic Carcinoma. Clinica Chimica Acta 1986. 159:219-228.
17. Tietz WN: ed. Fundamentals of Clinical Chemistry-Enzymes. WB Saunders Company 1987, 379-385.
18. Winkle DC, Clague AE, Cardiner RA: Elevated lactate dehydrogenase isoenzyme 1 as a tumour marker in patients with germ cell testicular tumours. Aust NZ J Surg 1988. 58:737-741.
19. Zondag HA, Klein F: Clinical Applications of lactate Dehydrogenase Isoenzymes: Alterations in Malignancy, Ann NY Acad Sci, 1968, 151:578-586.