

Bronş Lavaj Sıvısında Bakılan Tümör Markerlerinin Bronş Kanserleri Tanısındaki Yeri

Mehmet Karadağ*, Nihat Özyardımcı*, Bekir Akar*, R.Oktay Gözü*, Ercüment Ege*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tb. Anabilim Dalı

ÖZET

Bronş kanserleri tanısında kullanılan yöntemler erken tanı açısından zaman zaman yetersiz kalmaktadır. Klinik ve radyolojik olarak malignite şüphesi bulunan olgularda benign ve malign hücreleri ayırtetmekte kullanılan tümör markerlerinin bronş kanseri erken tanısındaki yeri hala tartışmalıdır. Biz bu çalışmamızda tümör markerlerinin bronş kanseri tanısındaki değerini araştırmayı amaçladık. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tb. Kliniğine başvuran 15 olgunun (10 Malign – 5 Benign) hem serum, hem de bronş lavajında tümör markerlerini (Ferritin, CEA, AFP, β -HCG, CA 19-9, CA 15-3, CA 125) karşılaştırdık.

Çalışmamızda malign hasta grubunda CA 125 düzeyi hem serum, hem bronş lavajında istatistiki açıdan anlamlı olarak saptanmıştır.

Akciğer Arşivi: 2001; 3: 119-122

Anahtar Kelimeler: Tümör markerleri, bronş lavajı, bronş kanseri

SUMMARY

Position of the Tumour Markers Searched In Bronchial Lavage Fluid for Diagnosis of Bronchial Carcinoma

Methods which are used to diagnosis of bronchial carcinomas are sometimes insufficient for early diagnosis. Tumour markers are used to distinguish benign and malignant cells in those cases suspected for malignancy with regard to clinical and radiologic data. But its efficiency in the early diagnosis of bronchial carcinomas is controversial. In this study we purposed analysing the value of tumour markers regarding bronchial carcinomas. We compared the tumour markers (Ferritin, CEA, AFP, β -HCG, CA 19-9, CA 15-3, CA 125) in serum and bronchial lavage of 15 cases (10 Malign – 5 Benign) which were attending to Chest Disease and Tuberculosis Clinic of Medical Faculty, Uludag University. In our study the CA 125 level is determined as statistically significant in both serum and bronchial lavage.

Archives of Pulmonary: 2001; 3: 119-122

Keywords: Tumour markers, bronchial lavage, bronchial carcinoma.

Giriş

Primer bronş kanseri, bronş mukozası bazal hücrelerinden kaynaklanan, spesifik fizik ve klinik bulguları olmayan kötü prognozlu akciğer hastalığıdır.

Tanıda anamnez, fizik muayene, radyolojik tetkikler ve balgamın sitolojik incelemesi önemli yer tutmaktadır. Kesin tanı ise bronkoskopi esnasında alınan bronş lavajı, fırça sürüntüsü, intrabronşial ve transbronşial biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesi ile mümkün olmaktadır.

Bronkoskopi ile santral yerleşimli tümörlerde % 98 oranında tanı konulmakta, periferik yerleşimli tümörlerde ise tümörün büyüklüğüne ve lokalizasyonuna göre değişen oranlarda tanı imkanı azalmaktadır (1). Dolayısıyla gerek fizik ve klinik bulguların siliik olması gerekse periferik yerleşimli tümörlerde bronkoskopi ile dahi tanının güçleşmesi, erken tanı amacıyla geliştirilen yöntemlerin araştırılmasını hızlandırmıştır.

Bu yöntemlerden biriside dolaşımda ve hücrelere bağlı olarak bulunan tümör markerlerinin monoklonal antikorlar kullanılarak immunoassay yöntemiyle tespit edilmesidir. Malign transformasyona uğramış hücrelerde mutant genlerce kodlanan mutant proteinlerin sentezlediği asosye antijenler Tümör Markerleri olarak adlandırılmaktadır. Tümör asosye antijen de denilen bu proteinler tümör hücresinde ve diğer vücut sıvılarında

Yazışma Adresi: Mehmet Karadağ, Uludağ Üniversitesi Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları ve Tb. Anabilim Dalı

rında (idrara, epanşiman v.s..) da bulunabilmektedir (2). Akciğer kanserlerinde araştırılmış başlıca tümör markerleri şunlardır; CEA, Ferritin, AFP, CA 125, CA 19-9, CA 15-3, β -HCG, NSE.

Yapılan birçok çalışmada CEA düzeyi ile prognoz arasında doğrudan ilişki saptanmıştır (3). Groppe ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada malign tanısı olan 114 bronş kanserli olgunun % 47' sinde serum CEA düzeyini yüksek saptamışlar (4). Serum CA 125 düzeyi endoservikal Ca, uterus Ca, pankreas Ca, kolorektal Ca ve bronş Ca'larda % 20-50 oranında yüksek saptanmaktadır. CA 19-9 düzeyinin başlangıçta pankreas ve kolorektal kanserlerde spesifik olarak yükseldiği düşünülse de, sonraları safra yolları ve bronş kanserlerinde de yükseldiği tespit edilmiştir (5).

Amaç

Klinik, radyolojik ve diğer tetkiklerle bronş kanseri düşünülen olgularda, erken tanı amacıyla kullanılan yardımcı tanı metodlarından tümör markerlerinin bronş lavajı düzeylerinin tanı değerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniğinde tetkik edilen yaşları 32 ila 76 arasında değişen ta-

mamı erkek 10 malign hastalık tanısı olan (8 Yassı epitel hücreli Ca, 1 Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) ve 1 Adenokanser (Adeno Ca)) ve yaşları 34 ila 67 arasında değişen 4' ü erkek 1' i kadın 5 benign akciğer hastalığı tanısı olan (4 Kronik bronşit, 1 Bronşektazi) toplam 15 hasta alınmıştır. Etik olmayacağı endişesiyle sağlıklı kontrol grubu alınmamıştır.

Tüm vakalardan anamnez ve fizik muayeneleri sonrası eş zamanlı olarak PA ve lateral akciğer grafileri, bilgisayarlı toraks tomografisi, bronkoskopi ve bu esnada alınan bronş lavaj sıvısında sitoloji ve tümör markerleri (Ferritin, CEA, AFP, β -HCG, CA 19-9, CA 15-3, CA 125) çalışıldı. Serumda ve bronş lavaj sıvısında araştırılan tümör markerleri, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji laboratuvarında Enzim İmmunometrik Assay (EIA) yöntemiyle ölçüldü. Farmakoloji laboratuvarının kabul ettiği aralık değerleri şöyledi; Ferritin (10-240 ng/ml), CEA (0-5 ng/ml), AFP (0,5-5,5 IU/ml), β -HCG (0-10 U/ml), CA 19-9 (0-33 U/ml), CA 15-3 (7,5-53 U/ml) ve CA 125 (0-21 U/ml). İstatistiki değerlendirme Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik bölümünde yapıldı ve gruplar arası karşılaştırma amacıyla Mann Whitney U testi kullanıldı.

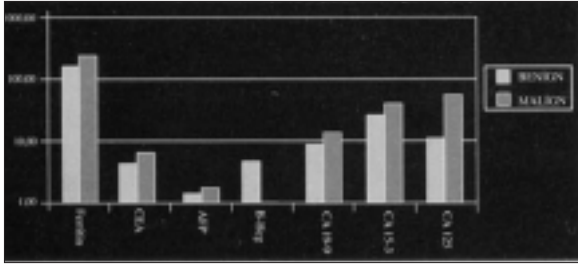
Bulgular

Çalışmaya alınan benign hasta grubundaki 5 hastanın 4' ünde bronş lavajında CA 125 düze-

Tablo 1

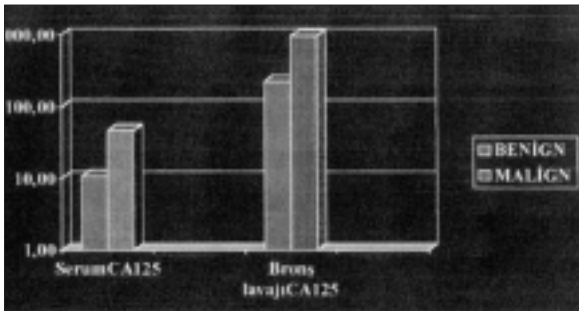
SERUM	BENİGN	MALİGN
Ferritin	164.60 ± 56.9	230.80 ± 131.8
CEA	3.85 ± 4.2	6.66 ± 7.5
AFP	1.39 ± 0.63	1.58 ± 0.32
β -HCG	4.25 ± 6.74	1.05 ± 0.41
CA 19-9	7.92 ± 3.74	14.45 ± 16.4
CA 15-3	26.14 ± 19.3	33.11 ± 21
CA 125	10.68 ± 4.9	45.90 ± 77.9
BRONŞ LAVAJI		
Ferritin	57.70 ± 24.8	213.68 ± 317.8
CEA	54.73 ± 77.7	76.74 ± 47.1
AFP	0.76 ± 0.86	0.83 ± 1.25
β -HCG	7.30 ± 13.5	1.51 ± 1.66
CA 19-9	276.30 ± 503	30388.34 ± 52657
CA 15-3	23.10 ± 15.6	12.55 ± 18.8
CA 125	222.22 ± 194.6	964.43 ± 604.1
Serum-CA 125	10.68 ± 4.9	45.90 ± 77.9
Bronş lavajı-CA 125	222.22 ± 194.6	964.43 ± 604.1

yi normal değerlerin üzerinde olup, ortalama değer (222.22 ± 604.19) olarak ölçüldü. Mann Whitney U testine göre bronş lavajında CA 125 düzeyi malign hasta grubunda benign hasta grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo I) . Malign hasta grubunda benign hasta grubuna oranla serumda Ferritin, CEA, CA 19-9 ve CA 125 düzeyleri normal değerlerin üzerinde ölçülmüş olup, Mann Whitney U testine göre istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Şekil I)



Şekil I: Benign ve Malign hastalarda serumdaki tümör markerlerinin karşılaştırılması (Logaritmik Grafik)

Malign hasta grubunda benign hasta grubuna oranla bronş lavajında Ferritin, CEA ve CA 19-9 düzeyi normal serum değerlerinin üzerinde ölçülmüş olup, Mann Whitney U testine göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Şekil II).



Şekil II: Malign ve Benign hastaların bronş lavajındaki tümör markerlerinin karşılaştırılması (Logaritmik grafik)

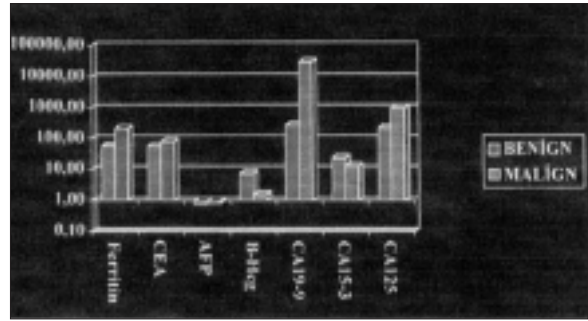
Yine malign hasta grubunda benign hasta grubuna göre hem serum hem de bronş lavajında CA 125 düzeyi normal serum değerlerinin üzerinde saptanmıştır. Ancak Mann Whitney U tes-

tine göre sadece bronş lavajındaki CA 125 düzeyi malign hasta grubunda benign hasta grubuna oranla istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde yüksek tespit edilmiştir ($p < 0.05$) (Şekil III).

Tartışma

Bronş kanserleri 20.yüzyılın başlarından itibaren artış göstermiş ve bu nedenle erken tanı amacıyla yeni tanı yöntemleri geliştirilmeye çalışılmıştır.

Yapılan araştırmalarda tümör belirleyicilerinden CEA, AFP, CA 15-3, CA 19-9, ve CA 125'in yüksek serum düzeylerinin malignite şüpheli olgularda tanıyı destekleyeceğini gösteren bulgular elde edilmiş, ancak bu bulgular tümörün tiplenirtilmesinde katkı sağlamamıştır (6)



Şekil III: Malign ve Benign hastaların serum ve bronş lavajındaki CA 125 düzeyinin karşılaştırılması (Logaritmik Grafik)

Çalışmamızda malign hastaların % 40' ında serum CEA düzeyi yüksek saptanırken, benign hastaların ise ancak % 20' sinde serum CEA düzeyi normal değerlerin üzerinde saptanmıştır. Bronş lavaj sıvısındaki CEA düzeyi ise malign hastaların % 90' ında normal serum düzeyinden yüksek saptanırken, benign hastaların % 80' inde normal serum düzeyinden yüksek saptanmıştır. Tüm hastalarımızda bronş lavaj sıvısındaki CEA düzeyleri serumdaki değerlerinden yüksek tespit edilmiştir.

Çalışmamızda Ferritin, AFP, β-HCG ve CA 15-3 düzeyleri açısından gerek serumda gerek bronş lavajında, malign ve benign hasta grupları arasında anlamlı olabilecek bir farklılık saptanmamıştır.

Öztürk ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir ça-

İşmada akciğer kanserlerinde serumda ve bronş lavajında Cyfra21-1 tümör belirleyicisinin tanısai değeri araştırılmış ve bu çalışmada, son 4 hafta içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş, spirometrik ölçümleri normal olan 7 kişi kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir (7). Akciğer kanserlilerde ve KOAH'lılarda hem serumda hemde bronş lavajında sağlıklı kontrol grubundan yüksek değerler elde edilmiştir. Ancak bu kontrol grubunda Cyfra21-1 düzeyinin bronş lavajında serumdan daha yüksek bulunması dikkat çekici bulunmuş ve çalışmamızda tümör belirleyicilerinin beklenen normal serum düzeyleri bronş lavajları için bir kriter olarak alınmamıştır.

Kimura ve arkadaşları, akciğer kanserli olgularda normal insanlara göre CA 125 düzeyinin serumda anlamlı olarak yükseldiğini saptamışlar. CA 125 ile evre ve hücre tipi arasında ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (8).

Karnak ve arkadaşları, bir tümör belirleyicisi olan Nöron Spesifik Enolazın serum ve bronkoalveoler lavaj sıvısındaki düzeylerinin önemini araştırdıkları çalışmada, tümör kuşkusunda yalnız S-NSE değerini saptamanın yeterli olabileceği düşüncesine ulaşmışlar ve artmış S-NSE düzeyinin her zaman maligniteyi düşündürmediği ancak olası malignite açısından takip gerektirdiği kanısına varmışlardır (9).

Çalışmamızda malign hasta grubunda hem bronş lavajında hem serumda CA 125 düzeyleri normal serum değerlerinin üzerinde saptanmış olup, benign hasta grubundakilere oranla bronş lavajındaki CA 125 düzeyleri istatistiki açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak olgularımızın sayısının az olması nedeniyle anlamlılığı tartışılabilir.

Sonuçta tümör markerlerinin, akciğer kanserlerinin erken tanısında bizim bulgularımıza göre katkılarının sınırlı olduğu düşünülmüş olup, daha anlamlı sonuçlar elde edebilmek için daha fazla sayıda vaka ile daha spesifik markerlerin araştırılması gerektiği sonucuna varıldı.

Kaynaklar

1. Niklinski J, Chyczewska L, Chyczewska E, Ludanski J, Furman m: A Correlative Study Of Bronhial Cytology, Bronchodalveoler Lavage And Serum Tumor Mankers İn The Diagnosis Of Lung Carcinoma. Folia Histokemica Et Cytobiologica. 31(4):211-213, 1993
2. Özyardımcı N: Nonspesifik Göğüs Hastalıkları Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999,s:724-725
3. Ferrigno D,Buccheri G,Biggi A:Serum Tumor Markers İn Lung Cancer:History,Biology And Clinical Application.Eur Res J.7:186-197,1994.
4. Gropp C,Havemann K,Lehmann FG:Carcinoembryonic Antigen And Ferritin İn Patients With Lung Cancer Before And During Therapy.Cancer.42;2802-2808,1978.
5. Schwartz MK:Cancer Markers,in:De Vita VT,Helmann Sjr:Cancer Princiles And Practise Of Oncology ,Vol 1.4.Edition.Philadelphia:J.B.Lippincott Company,1993,pp 531-542.
6. Uzaslan EK, Özyardımcı N, Konuk S ve ark.: Akciğer Kanserlerinin Tanı ve Tiplendirilmesinde Tümör Belirleyicilerinin Rolü. Bursa Devlet Hast. Bült. 15(1): 69-74, 1999
7. Öztürk B, Gülhan M, Kurt B ve ark.: Akciğer Kanserlerinde Serumda ve Bronş Lavajında Cyfra21-1 Tümör Belirleyicisinin Tanısai Değeri. Tüberküloz ve Toraks, 47 (4), 393-7, 1999
8. Kimura Y,Fujii T,Hamamoto K:Serum CA 125 Level Is A Good Prognostik Indicator İn Lung Cancer .British Journal Of Cancer.62;676-678,1990.
9. Karnak D, Beder S, Kayacan O ve ark: Bir Tümör Belirleyicisi Olan Nöron Spesifik Enolazın Serum ve Bronkoalveoler Lavaj Sıvısı Düzeylerinin Klinik Önemi. Tüberküloz ve Toraks, 47 (4), 398-405, 1999.