

AKCİĞER KANSERLERİNİN TANISINDA NÖRON SPESİFİK ENOLAZ'IN YERİ

Ayşenaz Taşkın*

Belma Çobanlı**

Gül Oflaz***

Primer akciğer kanserleri; küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak iki ana gruba ayrılır. Küçük hücreli akciğer kanserleri (KHAK), tüm akciğer kanseri olgularının % 20-25'ini oluşturur (4,6,7,9). KHAK'lerinin tanınması, tedavi yaklaşımı için çok önemlidir (1,4,10). Paraneoplastik sendromların akciğer kanseri ile özellikle KHAK'i ile birlikteliği araştırmacıları biyolojik belirleyici ve hormon çalışmalarına yöneltmiştir. Çeşitli belirleyiciler çalışılmış, son yıllarda dikkatler nöron spesifik enolaz (NSE) üzerinde odaklanmıştır (13).

Enolaz, 2-fosfoglisarat'ın fosfopiruvat'a dönüşümünü katalize eden glikolitik bir enzimdir. Alfa, beta ve gama subunitlerinin ikili kombinasyonları izoenzimlerini oluşturur. Alfa-gama ve gama-gama enolaz nöronlar ve nöroendokrin hücrelerde bulunur, nöron spesifik enolaz (NSE) olarak adlandırılır (2,4,5,9,10,13).

KHAK'leri, nöroendokrin orijinli tümör olarak kabul edilmektedir. Tedavi edilmemiş KHAK'lerinde lokal hastalıkta % 40 - 70, yaygın hastalıkta % 83-98 yüksek serum NSE düzeyleri bildirilmiştir. (13,18).

Bu çalışmada, akciğer kanserlerinin tanısında NSE'in bir tümör belirleyicisi olarak tanı değerini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında 1990 - 1991 yıllarında izlenen 106 hasta alındı. Ayrıca fakültemiz hastanelerinin değişik kliniklerinde yatmakta olan akciğer dışı maligniteli 20 hasta ile 20 sağlıklı kişi kontrol grubuna alın-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hast. ve Tüberküloz ABD. Uzm. Dr.

** A.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hast. ve Tüberküloz ABD. Prof. Dr.

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD. Dr. Ecz.

dı. Toplam 146 kişiye ait serum örneklerinde NSE tayini yapıldı. Ön kol veninden alınan 5 cc kan oda ısısında 20 - 30 dakika bekletilip, 1000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum NSE düzeyleri, Radioimmünassay (RIA) kitlerle (Pharmacia - İsveç) fakültemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalı RIA laboratuvarında çalışıldı.

Beş grupta toplanan 146 olgunun özellikleri TABLO I'de gösterilmiştir. Kansersiz olgular yeni tanı almış olup, operasyon veya kemoterapi uygulanmamıştı.

KHAK'li olgular, «Veterans Administration Staging System»'e göre sınırlı ve yaygın hastalık olarak ayrıldı. Sınırlı hastalıkta; lezyon bir hemitoraksta lokalizedir. Mediasten, hiler ve aynı tarafta supraklaviküler lenf ganglionları tutulumu da olabilir, yaygın hastalıkta ise bundan daha fazla yayımlar mevcuttur (12). Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) olgular, TNM sistemine göre evrelendirildi (16).

Bütün grupların olgu sayısı, yaş ortalamaları ve ortalama NSE değerleri Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I : Olguların yaş, cinsiyet ve tanılarına göre gruplandırılması ve grupların ortalama NSE değerleri

Tanı	Erkek	Kadın	Toplam	Yaş ort	NSE değeri
KHAK	29	4	33 olgu	59 ± 10	58.5 ± 61.9
sınırlı	10	1	11 olgu	62 ± 6	13.9 ± 9.2
yaygın	19	3	22 olgu	57 ± 12	80.7 ± 65.2
KHDAK	43	10	53 olgu	59 ± 11	10.7 ± 10.5
yassı	29	4	33 olgu	58 ± 14	8.6 ± 6.8
adeno	7	6	14 olgu	52 ± 12	14.5 ± 14.3
adenosku.	4	—	4 olgu	57 ± 9	16.5 ± 20
büyük	2	—	2 olgu	63 ± 2	9.2 ± 8.2
ADM	13	7	20 olgu	53 ± 17	8.1 ± 4.2
KDAH	13	7	20 olgu	56 ± 12	6.1 ± 5.5
Kontrol	10	10	20 olgu	58 ± 12	3.6 ± 2.6

KHAK : Küçük hücreli akciğer kanseri

KHDAK : Küçük hücreli dışı akciğer kanseri

ADM : Akciğer dışı malignite

KDAH : Kansersiz akciğer hastalığı

KHDAK'li grupta; evre I'de 1, evre II'de 7, evre III a'da 7, evre III b'de 25 ve evre IV'de 13 hasta mevcuttu.

Akciğer dışı malignite (ADM) ve Kanser dışı akciğer hastalıkları (KDAH) gruplarındaki hastaların tanıları ve olgu sayıları Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II : Akciğer dışı malignitesi ve Kanser dışı akciğer hastalığı olan olguların tanıları

ADM	Olgu sayısı	KDAH	Olgu sayısı
Cerviks Ca	2	Bronş astması	2
Glial tümör	2	Behçet hast.	1
Endometrium Ca	1	Bronşektazi	2
Yumuşak doku sarkomu	1	Kronik bronşit	1
Kolon Ca	1	Amfizem	2
Non Hodgkin Lenfoma	2	Pnömoni	2
Mide Ca	2	Sarkoidoz	1
Mesane Ca	2	Akciğer absesi	1
Pankreas Ca	1	Akciğer tüberkülozu	3
Meme Ca	2	Kr kor pulmonale	1
Malign Melanom	1	Tüberküloz plörezi	2
Tiroid folliküler Ca	1	Akciğer embolisi	2
Larinks Ca	1		
KML	1		
Hepatoma	1		

ADM : Akciğer dışı malignite

KDAH : Kanser dışı akciğer hastalığı

İstatistiksel değerlendirmede «student's t testi» ve «simple lineer regresyon - korelasyon testi» kullanıldı.

SONUÇLAR

A) Sağlıklı kişilerde serum NSE düzeyleri :

Çalışmaya alınan 10'u erkek, 10'u kadın 20 kişilik sağlıklı kontrol grubunda ortalama NSE düzeyi 3.6 ± 2.6 (1-9.5) mcg/l bulundu. Bu yöntemle normalin üst sınırını, 9.5 mcg/l bulduk, fakat literatürle uyumlu olarak 12.5 mcg/l'den fazla değerler yüksek kabul edildi. Bu çalışma grubundaki olgularda saptanan NSE düzeylerinin hepsi normal sınırlarda idi.

B) Kanser dışı akciğer hastalığı olanlarda NSE düzeyleri :

Tanıları Tablo II'de belirtilen 13 erkek, 7 kadın hastadan oluşan bu grupta NSE değeri ortalama 6.1 ± 5.5 (1-25) mcg/l bulundu. Bu grupta yer alan aktif akciğer tüberkülozlu bir olguda 25 mcg/l, amfizemli bir olguda da 13 mcg/l olmak üzere gruptaki iki kişide normalin üstünde değerler kaydedildi.

C) Akciğer dışı malignitesi olanlarda serum NSE düzeyi :

Tanıları Tablo II'de gösterilen 13 erkek, 7 kadın hastanın yer aldığı bu grupta ortalama NSE değeri 8.1 ± 4.2 (1-17) mcg/l idi. En yüksek NSE değeri 17 mcg/l ile mide kanseri tanılı bir hastaya aitti, ayrıca ikisi non hodgkin lenfomalı biri KML'li üç hastada NSE değeri 13 mcg/l bulundu.

D) Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda NSE düzeyi :

Bu grupta yer alan yassı hücreli akciğer kanseri ile birlikte hepatosellüler kanser saptanan olguda NSE değeri 100 mcg/l bulunmuş ve bu olgu istatistiki hesaplamalara dahil edilmemiştir. Dokuz kadın, 43 erkek toplam 52 hastadan oluşan bu grubun ortalama NSE değeri 10.7 ± 10.5 (1-48) mcg/l bulunmuştur. Bu grupta yer alan 13 hastada 12.5 mcg/l'nin üstünde NSE düzeyi saptandı. En yüksek değer 48 mcg/l ve adeno kanser tanılı bir hastaya aitti.

Hasta sayılarının az olması nedeniyle hücre tipine göre NSE değerleri istatistiki olarak karşılaştırılamamıştır.

Bu gruptaki olgularla, sağlıklı kişilerin NSE değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p < 0.01$), KDAH'ları ve ADM'ler grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

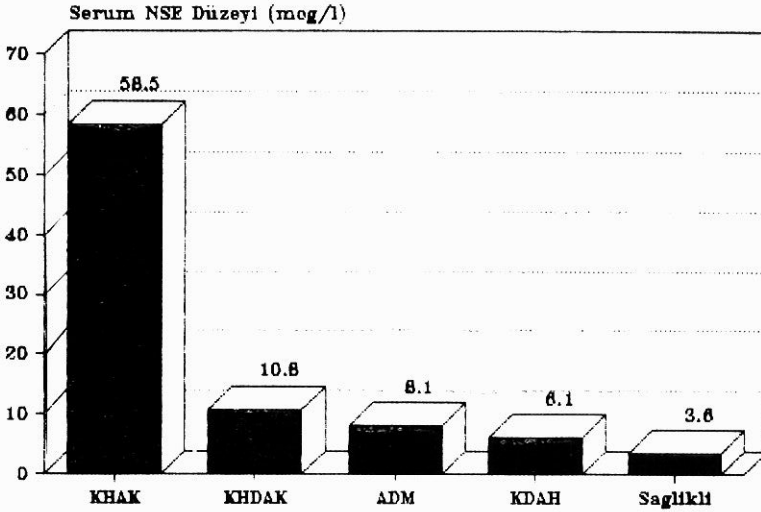
E) Küçük hücreli akciğer kanserli olgularda NSE düzeyi :

Bu grupta yer alan 33 hastanın ortalama NSE değeri 58.5 ± 61.9 (5-220 mcg/l) bulundu. Sınırlı ve yaygın hastalık saptananlarda bulunan NSE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.01$). Yani NSE düzeyi KHAK'li olgularda hastalık yaygınlığı ile net bir ilişki ortaya koymaktaydı.

KHAK'li 33 olgudan 26'sında normalin üstünde NSE değerleri bulundu (> 12.5 mcg/l). NSE düzeyi normal sınırlarda bulunan olgulardan yalnızca birisi yaygın hastalık grubunda yer almakta idi.

KHAK'li olguların NSE değerleri, KHDAK'li olguların NSE değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). KHAK'i grubunun NSE değerleri, ADM'li grup, KDAH grubu ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0.001$).

KHAK'li grup dışında, bütün grupların NSE değerlerinin ortalaması normal sınırlarda idi (Şekil 1). KHAK'li grupta NSE değerleri 220 mcg/l'ye kadar yükselirken, diğer gruplarda saptanan değerler 50 mcg/l'nin altında idi.



Şekil : Ortalama Serum NSE Düzeyleri

Bulgularımıza göre KHAK'lerinin tanısında serum NSE tayininin % 78.8 sensitivite ve % 83 spesifitesi olan bir test olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleri arasındaki biyolojik farklılıklar bilinmektedir. KHAK'i, hızlı büyüyen, erken yayım yapan ve sıklıkla endokrin ve paraneoplastik sendromlarla komplike olan bir tümördür (1). KHAK'inin kemoterapi ve radyoterapiye hassas oluşu, bu tedavi seçeneklerinin prognozu iyileştirmesi doğru ve erken tanının önemini artırmaktadır (1,4,7,9,10).

KHAK'i olgularının tanısında, hastalığın yaygınlığı ve sitotoksik tedaviye cevabın değerlendirilmesinde çeşitli serum komponentleri tümör belirleyici olarak önerilmiş fakat yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip bulunmamışlardır (2,9). NSE, intrasitoplazmik glikolitik bir enzim olan enolazın nöronal formudur, ilk önce beyin dokusunda daha sonra nöroendokrin hücreler ve nöroblastoma, KHAK'i gibi nöroendokrin tümörlerde bulunmuştur (2,4,5,6,8).

KHAK'li olguların çoğunda NSE'in serumda yüksek düzeylerde bulunduğuna ait ilk rapor Carney ve arkadaşları tarafından 1982'de yayımlandı. Bu çalışmada, NSE sınırlı hastalıkta % 37, yaygın hastalıkta % 87, tüm KHAK'li olgularda % 69 yüksek düzeylerde bulunmuştur (6). Daha sonra başka araştırmacılar bu raporu destekleyen çalışmalar yayınladılar.

Biz de çalışmamızda, KHAK'i grubunda % 78.8 yüksek NSE değerleri saptadık. Sınırlı hastalık grubunda olguların % 45.5'unda, yaygın hastalık grubunda olguların % 95.5'unda yüksek NSE değerleri bulduk. Sınırlı hastalık grubunda en yüksek değer 34 mcg/l iken, yaygın hastalık grubunda 220 mcg/l bulunmuştur. Üst sınır olarak 25 mcg/l aldığımızda, 22 olguda yüksek NSE değerleri mevcuttu, yaygın hastalık grubunda ise yalnızca iki hastanın NSE düzeyi bunun altında idi. Yani NSE düzeyi ve hastalık yaygınlığı arasında net bir ilişki vardı.

Bazı KHAK'i olgularında serum NSE düzeyleri normal bulunmaktadır (11). NSE sitoplazmik bir enzimdir, canlı hücrelerden fazla sekrete edilmez, hücre hasarı veya ölümünde serumda fazla miktarlarda saptanır. Bunun önemi tümör hücresi ölüm hızı ve hipoksemiye göstermesidir. Yüksek hücre içi NSE içeriğine rağmen, hücre ölümünün düşük olmasına bağlı NSE düşük olabilir (9). Daha sonraki çalışmalarda yüksek hücre hasarı ve ölümü olan tümörlerde, NSE'da dahil olmak üzere bazı tümör belirleyicilerin dolaşıma salındığı, bunun da daha çok büyük tümör kitlesi ile birlikte olduğu gösterilmiştir (3).

Bazı büyük hücreli akciğer kanserleri ve atipik karsinoidlerin nöroendokrin diferansiyasyon gösterdikleri bildirilmiştir (1). Linnoila ve arkadaşları akciğer kanserli olguların patolojik piyeslerinde yaptıkları araştırmalarında KHDAK'li olguların bir kısmında nöroendokrin özellikler saptamışlar, bunun özellikle büyük hücreli ve adeno kanser olgularında, nadiren de yassı hücreli kanserlerde olduğunu rapor et-

mişlerdir. Nöroendokrin özellik gösteren bu olguların kemoterapiye iyi yanıt verdiklerini ve KHAK'leri gibi tedavi edilmeleri gerektiğini ileri sürmüşlerdir (14).

KHDAK'li olgularımızda saptadığımız NSE değeri 10.8 ± 10.5 mcg/l idi. Histopatolojik tiplere göre yüksek NSE düzeylerini adenokarsinom ve adeno kanser (14.5 ± 14) mcg/l grubunda bulduk. İki büyük hücreli kanser olgusunun birinde normal, diğerinde yüksek NSE değeri bulduk. Yassı hücreli kanser tanısı almış olan bir hastada aynı zamanda hepatosellüler kanser, ayrıca kemik metastazı saptanmış ve bu olguda NSE düzeyi 100 mcg/l bulunmuştur. Literatürde iki malignitenin birarada bulunması ile NSE düzeyleri arasındaki ilişkiye ait veri bulunamadığından istatistiki değerlendirmeye alınmamıştır.

Literatürde değişik raporlarda KHDAK'i olgularının % 10 - 25'inde yüksek NSE değerleri bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızda çalışma gruplarının sonuçları ile uyumludur. Linnoila ve arkadaşlarının görüşleri ile uyumlu olarak adenokarsinom grubunda yüksek değerler bulduk, ancak büyük hücreli kanserli iki olgu olduğundan yorum yapmadık. NSE değeri 25 mcg/l'nin üstünde 10 olgu mevcuttu.

ADM'lerde, yüksek NSE düzeyleri özellikle glukagonoma, insulinozom, medüller tiroid kanseri, nöroblastoma, pankreas adacık hücre karsinomu gibi APUD hücre özellikleri gösteren tümörlerle birlikte bulunmaktadır (5). Diğer solid tümörlerde ve hematolojik malignitelerde de yüksek NSE düzeyleri bildirilmiştir. Burghuber çalışmasında solid tümörlerde % 17, hematolojik malignitelerde % 6 yüksek NSE değerleri bildirilmiştir (5).

Bizim ADM'li hastalarda grubumuzdaki en yüksek değer 17 mcg/l ile kolon kanserli bir hastaya aitti. 13 mcg/l saptanan iki olgu lenfoma tanısı almıştı.

Literatürde KDAH'larında da NSE değerlerinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Esscher 169 hastadan 31'inde (% 22), Mizushima 115 hastadan 6'sında (% 5), Burghuber 93 hastadan 6'sında (% 6), yüksek NSE bildirmişlerdir (5,10,15). Bu yüksekliğin 25 mcg/l değerinin altında kaldığını, NSE üst sınırı olarak 26 mcg/l değeri alınırsa testin spesifitesinin artacağını ileri sürmüşlerdir (5,9).

Bizim çalışmamızda KDAH'ı olan olgularımızdan ikincisinde (% 10) NSE yüksek bulunmuştur. Aktif akciğer tüberkülozu tanısı ile izlenen bir olgu 25 mcg/l, amfizemli bir olguda 13 mcg/l olarak bulunmuştur.

Değişik çalışma gruplarında sağlıklı kişilerde de ılımlı NSE yükseklikleri bulunmuştur. Scagliotti ve Cooper farklı çalışmalarda % 6, Esscher % 1 olguda NSE yüksekliği bildirirken, diğer bazı araştırmacılar da, sağlıklı kontrollerde hiç yüksek NSE değeri saptamadıklarını bildirmişlerdir (8,9,15,17).

Bizim olgularımızın hepsinde NSE normal sınırlarda bulundu ve ortalama değer 3.6 ± 2.6 mcg/l idi.

Biz çalışmamızda, NSE'in, KHAK'i tanısında % 78.8 sensitivite ve % 83 spesifiteye sahip bir test olduğunu bulduk. Yaygın hastalığın saptanmasında spesifitesi (% 80) azalmakla birlikte sensitivitesi % 95'e çıkmakta idi. Üst sınır olarak 25 mcg/l değeri alınırsa akciğer kanseri dışı hiçbir olduğu yüksek NSE düzeyi saptamadık. Yani kanserli olguların ayırımında yararlı bir test olduğunu gördük.

Bu çalışmada, NSE'in yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bir tümör belirleyicisi olduğu sonucuna varılmıştır. Sonuçlarımız klinik ve histopatolojik tanı yöntemleri ile tipi tayin edilemeyen akciğer kanserlerinin ayırıcı tanısında ve KHAK'lerinde yaygın hastalığın saptanmasında NSE tayininin yol gösterici olacağını vurgulamaktadır.

ÖZET

Küçük hücreli akciğer kanser (KHAK) i kemoterapi ve radyoterapiden yararlandığı için tanınması ve tümör belirleyiciler büyük önem taşır. Birçok tümör belirleyici çalışılmış fakat yeterli spesifiteye sahip olmadıklarından değerleri sınırlı kalmıştır. KHAK'lerinde, NSE'in tanı değerinin araştırılması için 33 KHAK'li (11'i sınırlı, 22'si yaygın hastalık) hastanın serum NSE değerleri, küçük hücreli dışı akciğer kanserli, kanser dışı akciğer hastalığı olan, akciğer dışı malignitesi olan hastaların ve sağlıklı kontrollerin NSE değerleri ile karşılaştırıldı. KHAK'lerinde serum NSE tayininin % 83 spesifiteye sahip bir test olduğu, sensitivitesinin hastalığın evresi ile ilişkili olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler : Akciğer kanseri, Nöron - spesifik enolaz

SUMMARY

Clinical Significance of Serum Neuron Specific - Enolase in Lung Cancer

Small cell lung cancer (SCLC), may be potentially curable. A correct diagnosis of cancer cell type is important and serum markers are of great value. Although several markers have been suggested, they were of limited value because of insufficient specificity. To assess the value of serum neuron-specific-enolase (s-NSE) as a possible marker of SCLC, s-NSE levels of 33 patients with SCLC (22 patients with extensive disease and 11 patients with limited disease), were compared with the s-NSE levels of patients with non-small cell lung cancer, nonmalignant lung diseases, various other malignancies and healthy control subjects. Our results indicated that s-NSE seems to be specific for SCLC (83 %) whereas sensitivity seems to be dependent on the stage of the disease.

Key Words : Lung cancer, neuron specific-enolase.

KAYNAKLAR

1. Addis BJ Hamid Q İbrahim NB et al : Immunohistochemical markers of small cell carcinoma and related neuroendocrine tumours of the lung. *J Pathol* 153 : 137-50, 1987.
2. Akoun GM Scarna HM Milleron BJ et al : Serum neuronspecific enolase. *Chest* 87 : 39-43, 1985.
3. Bepler G Jaques G Koehler A et al : Markers and characteristics of human SCLC cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 113 : 253-9, 1987.
4. Buamah PK Drake SR Smedley HM et al : Neuron-specific enolase during chemotherapy of small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 144 (1) : 1-4, 1990.
5. Burghuber OC Worofka B Scherthaner G et al : Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer* 65 : 1386-90, 1990.
6. Carney DN Marangos PJ Ihde DC et al : Serum neuronspecific enolase : A marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer. *Lancet* 1 : 583-5, 1982.
7. Carney DN Gazdar AF : Bepler G et al : Establishment and identification of small cell lung cancer cell lines having classic and variant features. *Cancer Res* 45 : 2913-23, 1985.

8. Cooper EH Splinter TAW Brown DA et al : Evaluation of a radioimmunoassay for neuron specific enolase in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 52 : 333-8, 1985.
9. Esscher T Steinholtz L Bergh J et al : Neurone specific enolase : a useful diagnostic serum marker for small cell carcinoma of the lung. *Thorax* 40 : 85-90, 1985.
10. Esscher T Bergh J Steinholtz L et al : Neuron-specific enolase in small-cell carcinoma of the lung : The value of combined immunocytochemistry and serum determination. *Anticancer Res* 9 : 1717-20, 1989.
11. Gerbitz KD Summer J Schumacher I et al : Enolase isoenzymes as tumour markers. *J Clin Chem Clin Biochem* 24 : 1009-16, 1986.
12. Johnson BE Minna JD Small cell lung cancer In : Fishman AP (Ed). *Pulmonary Disease and Disorders*, Volume 3. 1988 Mc Graw Hill Book Company, New York, sayfa : 1971-82.
13. Jorgensen LGM Hansen HH Cooper EH : Neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen and lactate dehydrogenase as indicators of disease activity in small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25 : 123-8, 1989.
14. Linnoila RI Mulshine JL Steinberg SM et al : Neuroendocrine differentiation in endocrine and nonendocrine lung carcinomas. *Am J Clin Pathol* 90 : 641-52, 1988.
15. Mizushima Y Hirata H Izumi S et al : Clinical significance of the number of positive tumor markers in assisting the diagnosis of lung cancer with multiple tumor marker assay. *Oncology* 47 : 43-8, 1990.
16. Patterson GA : Lung Cancer Staging. *Chest* 100 : 520-22, 1991.
17. Scagliotti GV Piani M Gatti E et al : Combined measurements of neuron specific enolase and bombesin/gastrin releasing peptide in lung cancer. *Eur Respir J* 2 : 746-50, 1989.
18. Splinter TAW Cooper EH Kho GS et al : Neuron-specific enolase as a guide to the treatment of small cell lung cancer. *Eur J Cancer Oncol* 23 (2) : 1716-, 1987.