

SERUM LAKTİK DEHİDROGENAZ İZOENZİM 1 (LDH-1)'İN GERMİNAL TESTİS TÜMÖRLERİNİN TANI VE İZLENMESİNDEKİ ROLÜ

Mustafa Demirci* Doğan Erduran** Yaşar Özgök***
Kemal Erbil**** Bedreddin Seçkin*****

Testis tümörlü olguların başarı ile tedavisinde, tedaviye başlamadan önce olguların evrelendirilmesi ve tedaviden sonraki rekürrenslerin erken dönemde saptanması için kullanılan yöntemlerin yeterli olmaması, günümüzde bile önemli bir sorun oluşturmaktadır (11).

Nonseminomatöz germinal tümörlerin belirlenmesi ve izlenmesinde serum alfa-fetoprotein (AFP) ve beta human koryonik gonodotropin (B-hCG) gibi iki değerli tümör belirleyicisi, klinik uygulamalarda klinisyenlere hayli yarar sağlamasına rağmen, halen seminomatöz tümörlerin erken tanımında, izlenmesinde, daha değişik bir ifadeyle tümörün prognozunda geçerli, güvenilir bir tümör belirleyicisinin yokluğu göze çarpmaktadır.

Laktik Dehidrogenaz (LDH)'in bir izoenzimi olan serum laktik dehidrogenaz izoenzim 1 (LDH)'inde, konu ile ilgili değerli bir tümör belirleyicisi olabileceğine dair bazı çalışmalar yapılmaktadır (6,13,14).

Yukarıdaki bilgilerin ışığında, çalışmamızda LDH-1 izoenziminin gerek seminomatöz ve gerekse nonseminomatöz testis tümörlerinin erken tanı ve izlenmesinde ne derece etkin bir tümör belirleyicisi olduğunu ortaya koymaya çalıştık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Mayıs - 1988 ile Mayıs - 1991 tarihleri arasında GATA Üroloji ABD Başkanlığı Polikliniğine testiste şişlik yakınmasıyla baş-

* GATA Üroloji Anabilim Dalı Uzmanı

** GATA Üroloji Anabilim Dalı Doçenti

*** GATA Üroloji Anabilim Dalı Yrd. Doçenti.

**** GATA Biyokimya Anabilim Dalı Doçenti

Reprint Request : Doç. Dr. Doğan Erduran GATA Üroloji ABD Etlik-ANKARA

vuran ve testis tümörü ön tanısı ile kliniğe kabul edilmiş 29 olguda prospektif olarak gerçekleştirildi.

Olguların değerlendirme, evrelendirme ve izlem periyodunda, rutin olarak sistemik muayene ile beraber, tam kan sayımı, idrar analizi ,akciğer grafisi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, intravenöz pyelografi, lenf sintigrafisi, abdominal ve skrotal ultrasonografi, batin ve pelvik tomografi araştırmaları yapıldı. Bu incelemelere ek olarak, serumda LDH-1 izoenzimi, AFP ve B-hCG değerleri belirlendi.

AFP ve B-hCG ölçümlerinde radyoimmünassay yöntemi, LDH-1 izoenziminin analizinde ise, LDH-1 izoenziminin dışındaki LDH izoenzimlerinin 1,6 Heksandiol kimyasal maddesiyle inhibisyonları tekniği (12) kullanıldı.

Tümör belirleyicileri ve LDH-1 izoenzimi değerleri, tüm olgularda orkiektomi öncesi, orkiektomi sonrası birinci haftanın sonunda serumda belirlenerek, tümörlerin histolojisi ve evresi ile ayrı ayrı karşılaştırıldı. Ayrıca, her üç tümör belirleyicinin, olguların radyoterapi ve kemoterapi sonrası izlem periyodunda da ölçümleri yapıldı.

Testis tümörlerinin evrelendirilmesinde, Boden ve Gibb'in tanımladığı evrelendirme sistemi (1) kullanılmıştır.

Tümör belirleyicilerinin sensitivite ve spesifite değerleri, Galen ve Gambino (4) yöntemine göre hesaplanmıştır.

Kontrol grubu olarak, üriner sistem taş tanısı almış ve tümörlü olgularda olduğu gibi belirli patolojileri taşımayan 20 olgu alınarak bunlarda LDH-1 izoenzimi düzeyleri ölçüldü.

İstatistikler, Ki Kare Testi ve Fisher Kesin Ki Kare testlerine göre yapıldı (2).

BULGULAR

Çalışma kapsamındaki olguların yaşları 20 ile 68 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 26 olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki olgularda ise yaşlar 19 ila 62 arasında olup, ortalama yaş 25'dir.

Olguların tümünde germinal testis tümörü mevcuttu. 16 olguda nonseminomatöz, 13 olguda seminomatöz tümör saptandı.

Nonseminomatöz tümörlerini, tümör belirleyicileri yönünden incelenmesi sonucu elde ettiğimiz bulgularımız (Tablo - 1) řu şekildedir : 16 olguluk seride, 9 (% 56,2) olguda AFP yüksek değerde bulunmuştur.

Tablo 1 : Nonseminomatöz 16 olgunun orkiektomi öncesi ve sonrası tümör belirleyici düzeyleri, histolojik tümör tipi ve evrelere göre dağılımı

Has	Orkiektomi öncesi			Tümörün	Orkiektomi sonrası			
ta				Histolojik	Evre			
No	AFP	B-hCG	LDHI	Tipi		AFP	B-hCG	LDHI
1	Y	Y	N	E	III	Y	Y	N
2	Y	Y	N	E	III	Y	Y	N
3	Y	Y	N	E	III	Y	N	N
4	Y	N	N	E	I	N	N	N
5	Y	N	N	E	II	N	N	N
6	N	N	N	T	I	N	N	N
7	Y	N	Y	T+S+E	I	Y	N	N
8	N	N	Y	E	II	N	N	Y
9	N	Y	N	T+E	I	N	N	N
10	N	Y	N	T+E+K	III	N	Y	N
11	N	N	Y	S+E	I	N	N	N
12	Y	Y	N	TERATOCA	I	Y	N	N
13	N	Y	Y	E	III	N	N	Y
14	Y	Y	N	E	I	N	N	N
15	N	Y	Y	TERATOCA	II	N	N	Y
16	Y	Y	Y	S+K	II	N	Y	Y

S : Seminom E : Embriyonal Karsinom T : Teratom K : Karyokarsinom
 TERATOCA : Teratokarsinom N : Normal Y : Yüksek

Yine, 16 olguluk nonseminomatöz tümör grubunda B-hCG, 10 (% 62,5) olguda yüksek değerde bulunmuştur. Bu olguların histolojileri şu şekildedir : Embriyonal karsinom (5 olgu), teratom + embriyonal karsinom komponentli tümör (1 olgu), teratom + embriyonal karsinom + koryokarsinom komponentli tümör (1 olgu), teratokarsinom (2 olgu) ve seminom + koryokarsinom miks tümörü (1 olgu).

Nonseminomatöz tümörlerde, LDH-1 izoenziminin ya tek başına veya iki tümör belirleyicisi ile birlikte yüksek bulunduğu olguların sayısı 6 (% 37,5) olup bu olguların tümör tipleri şöyledir : Teratom + embriyonal karsinom + seminom (1 olgu), Embriyonal karsinom (2 olgu), Seminom + embriyonal karsinom (1 olgu), Teratokarsinom (1 olgu), Koryokarsinom + seminom (1 olgu).

Nonseminomatöz germinal tümörlerde, LDH-1 izoenzimi seviyeleri, evrelere göre farklılık göstermiştir. Evre-I tümörlerde 43 U/L ile 152 U/L arasında, evre-II tümörlerde 65 U/L ile 433 U/L değerlerinde, evre-III tümörlerde ise 238 U/L ile 540 U/L değerleri arasında seyretmiştir.

Buna göre, nonseminomatöz germinal tümörlerde LDH-I yüksekliğine rastlanma sıklığı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. (Fisher kesin ki kare testi, $p = 0,0041$).

Orkiektomi sonrası döneminde, LDH-I izoenzimi yüksekliği devam eden 4 nonseminomatöz tümürlü olguda, kemoterapi sonrası LDH-I izoenzimi seviyeleri normal düzeylere inmiştir.

Nonseminomatöz tümör grubunda AFP ve B-hCG'nin birlikte değerlendirilmesiyle, yalancı negatif sonuç veren olguların sayısı 3 (% 18,7)'tür.

Nonseminomatöz tümörlerde, AFP için sensitivite değeri % 56,2 bulunmuştur. B-hCG için ise bu oran % 62,5'dir. Her iki tümör belirleyicisinin spesifitesi ise % 100 olarak saptanmıştır.

Nonseminomatöz tümörlerde LDH-I izoenziminin sensitivitesi % 37,5 olup, spesifitesi yine % 100 olarak bulunmuştur.

13 olguluk seminom grubunda, AFP yüksekliğine hiç rastlanmazken B-hCG ise 1 (% 7,6) olguda yüksek değerde bulunmuştur (Tablo - II).

Seminomlu olgularda, LDH-I izoenziminin durumuna göz atacak olursak, orkiektomi öncesi, 13 olguluk serinin 11 (% 84,6)'inde LDH-1 izoenzimi yüksek değerde saptanmıştır.

Orkiektomi öncesi serum LDH-1 izoenzimi seviyesi yüksek değer-
de saptanan 11 seminom olgusunun 7'si evre-I, 4'ü ise evre-II'dedir.
Evrelere göre LDH-1 izoenzimi düzeylerine baktığımızda, evre-I tü-
mörlerde 79 ile 475 U/L, evre-II tümörlerde de 128 ile 1995 U/L değer-
lerinde olduğunu görmekteyiz.

Tablo 2 : Seminomlu 13 olgunun orkiektomi öncesi ve sonrası tümör belirleyici
düzeyleri, histolojik tümör tipi ve evrelere göre dağılımı

Has ta	Orkiektomi öncesi			Tümörün Histolojik		Orkiektomi sonrası		
No	AFP	B-hCG	LDH1	Tipi	Evre	AFP	B-hCG	LDH1
1	H	H	Y	S	11	H	H	H
2	H	Y	Y	S	11	H	H	H
3	H	H	Y	S	11	H	H	H
4	N	N	Y	S	1	H	H	H
5	H	H	Y	S	1	H	H	H
6	N	N	H	S	1	H	H	H
7	N	N	Y	S	1	N	H	H
8	H	H	Y	S	1	H	N	H
9	N	N	Y	S	1	N	N	H
10	H	N	Y	S	1	H	H	H
11	N	N	H	S	1	H	N	H
12	N	N	Y	S	1	N	H	H
13	H	H	Y	S	11	N	H	H

S : Seminom N : Normal Y : Yüksek

Bu sonuçlara göre, seminomatöz tümörlerdeki LDH-1 izoenzimi
yüksekliğine rastlanma sıklığı, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde
yüksektir. (Fisher kesin ki kare testi, $P = 4,02 \times 10^{-7}$).

Ayrıca, seminomatöz tümörlerdeki LDH-1 izoenzimi yüksekliğine
rastlanma sıklığı, nonseminomatöz tümörlere görede anlamlı olarak
yüksek bulunmuştur. (Ki kare testi, $Ki \text{ Kare} = 4,833$, $p < 0,05$).

Tüm testis tümörlü olguların değerlendirilmesinde de, testis tümörlerinde LDH-1 izoenzimi yüksekliği görülme sıklığı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Ki kare testi, Ki Kare = 15.285, $p < 0,001$).

Orkiektomi sonrasında, ameliyat öncesi yüksek olarak saptanan LDH-1 izoenzimi değerleri, 11 olgunun yedisinde normal düzeylere inmiştir. Dördünde ise radyoterapi sonrası normal sınırlara indiği gözlenmiştir.

Seminomatöz olguların radyoterapi sonrası periyodik kontrollerinde, klinik ve radyolojik olarak tümör rekürrens delili saptanmamıştır.

Yukarıda sonuçlarımız doğrultusunda, LDH-1 izoenziminin seminatöz tümörlerdeki sensitivite değeri % 84,6, spesifitesi ise % 100 olarak bulunmuştur.

13 olguluk seminom serimizdeki LDH-1 izoenziminin yalancı negatiflik oranı ise % 15,4 olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubu olarak seçilen olgularda, LDH-1 seviyeleri 58 U/L ile 230 U/L arasındaki değerlerde değişmekte olup, ortalama değer 98 U/L olarak bulunmuştur. Bu olguların hiç birinde, LDH-1 izoenzimi hatalı pozitif değer göstermemiştir.

TARTIŞMA

Nonseminomatöz germinal tümörlerde AFP seviyeleri olguların % 58 ile % 78,9'unda yüksek değerde bildirilirken, B-hCG seviyeleri ise olguların % 62'si ile % 81,6'sında yüksek değerde bildirilmiştir (3, 7,8).

Çalışma sonuçlarımızda, literatür bilgilerine paralel olarak nonseminomatöz germinal tümörlü olguların % 56,2'sinde AFP, % 62,5'inde ise B-hCG yüksek değerde saptandı.

Nonseminomatöz germinal tümörlerde, LDH-1 izoenziminin rolünü değerlendiren çalışmalara baktığımızda, LDH-1 izoenzimi yüksekliği oranı % 55 ile % 81 arasında bildirilmektedir. (5,9,10,14).

Prospektif çalışmamızda ise, nonseminomatöz olgularda LDH-1 izoenzimi % 37,5 oranında yüksek değerde saptanmıştır. Bu değer, literatür sonuçlarının yanında düşük olmakla birlikte, nonseminomatöz tümörlerdeki LDH-1 izoenzimi yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışma grubumuzdaki nonseminomatöz tümörlü olguların AFP, B-hCG ve LDH-1 izoenzimi değerleri birlikte incelendiğinde, olguların yaklaşık % 94'ünde patolojiyi doğrulayacak yüksek tümör belirleyici seviyeleri saptanmıştır. Buna göre, nonseminomatöz tümörlü olguların değerlendirilmesinde AFP ve B-hCG gibi konvansiyonel tümör belirleyicilerine, LDH-1 izoenzimi ölçümlerinin ilave edilmesi, bu gruptaki olguların % 6,2 gibi çok küçük bir oranında patolojinin gözden kaçırılmasına neden olacaktır. Bu sonuç, LDH-1 izoenzimi seviyelerinin ölçülmesini, nonseminomatöz tümörlerde dahi, erken tanıda etkin rol oynayacağı gerçeğini ortaya çıkarmaktadır.

Seminomatöz tümörlerde, LDH-1 izoenzimi yüksekliğinin önemli bir tümör belirleyicisi olduğuna ilişkin çeşitli literatür bilgileri mevcuttur (9,10,13,14).

1981'de Lippert ve ark. (9) tarafından, hiç bir tümör belirleyicisinin yükselmediği 4 seminom olgusunun 3'ünde yüksek değerde LDH-1 izoenzimi seviyelerini elde ettikleri bildirilmiştir. Daha sonra, Liu ve ark. (10) 6 seminomlu olgunun 4 (% 67)'ünde yüksek değerde LDH-1 izoenzimi saptamışlardır.

Von Eyben ve ark. (14) ise 11 seminomlu olgunun 7 (63,6)'sinde yüksek değerde LDH-1 izoenzimi seviyelerini saptamışlardır.

Çalışma grubumuzdaki 13 seminom olgusunun 11 (% 84,6)'inde yüksek değerde LDH-1 izoenzimi seviyelerini saptadık. Bu sonuçlarımızla literatür bilgilerine uygunluk sağlamış bulunuyoruz. Seminomlu olgulardaki yüksek LDH-1 izoenzimi değerine rastlanma sıklığı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir.

Seminomatöz tümörlerde, orkiektomi öncesi yüksek saptanan LDH-1 izoenzimi değerinin, orkiektomi sonrası normal değerlerine döndüğünü, Liu ve ark. (10) ile Von Eyben ve ark. (14) çalışma sonuçlarında vurgulamışlardır.

Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda, seminomatöz tümörlü olgularda, yüksek LDH-1 izoenzimi değerleri orkiektomi ve radyoterapi sonrası tüm olgularda normal sınırlara inmiştir. Bu bulgular, LDH-1 izoenziminin prognostik değerini desteklemektedir.

Çalışma sonuçlarımızda, LDH-1 izoenziminin nonseminomatöz ve seminomatöz tümörlerle ilişkileri ortaya konmuştur. Bundan da anlaşılacağı gibi, LDH-1 izoenziminin tümör tipi, tümör evresi ve tümör tedavisi ile yakın ilişkisi olduğu gerçeği ortaya çıkmıştır. Bu gerçeği gerek sensitivite ve gerekse istatistiksel bulgular bir kez daha kanıtlamaktadır.

Buna göre, LDH-1 izoenziminin kıymetli bir tümör belirleyici olarak, özellikle seminomatöz tümörlerin belirlenmesinde veya tümörlerin prognozunun saptanmasında değerli bir belirleyici olduğu ortaya çıkmaktadır. Bundan böyle, testis tümörlerinde konvansiyonel tümör belirleyicilerine ilave olarak LDH-1 izoenziminin klinik uygulamaya girmesiyle özellikle seminomatöz tümörlerin tanı ve izlenmesinde önemli bir problem çözülmüş olacaktır.

ÖZET

Bu çalışmada, primer testis tümörlü 29 olguda, orkiektomi öncesi ve sonrası, kemoterapi ve radyoterapi sonrası serum AFP, B-hCG ve LDH-1 izoenzimi düzeyleri incelenerek, özellikle LDH-1 izoenzimi üzerinde duruldu.

Nonseminomatöz tümörlerin tanısında, LDH-1 izoenziminin AFP ve B-hCG ile birlikte yüksek değerlerinin önemli rol oynadığı gösterildi. Seminomatöz tümörlerde ise, LDH-1 izoenziminin % 84,6 oranında tanıda değerli sonuç verebilecek nitelikte olduğu saptandı. Ayrıca, LDH-1 izoenziminin seminomatöz tümörlerde tümörün evresi ile paralel olarak yüksek serum düzeylerine ulaşabileceği gösterildi.

Anahtar Kelimeler : Testis Tümörü, Laktik Dehidrogenaz izoenzim 1.

SUMMARY

The Role of Serum Lactic Dehydrogenase isoenzym 1 (LDH-1)'in The Diagnosis and Follow Up to Testicular Germ Cell Tumours.

In our study, we investigated pre-orchietomy, post-orchietomy, post-chemotherapy, post-radiotherapy serum AFP, B-hCG, and LDH-1 isoenzyme levels, in 29 cases with primary testis tumors, and we focused on LDH-1 isoenzyme, in particular.

We showed that high levels of LDH-1 isoenzyme, along with AFP and B-hCG, play significant roles in the diagnosis of non-seminomatous tumors. And we pointed out the fact that LDH-1 isoenzyme is capable of yielding a correct outcome, with a 84,6 % possibility, in seminomatous tumors. We also observed that there is a correlation between tumor stages and serum LDH-1 isoenzyme levels.

Key Words : Testis Tumor, Lactic Dehydrogenase isoenzym 1.

KAYNAKLAR

1. Boden G Gibb R : Radiotherapy and Testicular Neoplasm. *Lancet*, 2 : 1195, 1951.
2. Dawson-Saunders B Trapp RB : Basic and Clinical Biostatistics. London, Sydney, Toronto, Mexico, New Delhi, Tokyo, Singapors, Rio de Jenerio, New Jersey prentice-Hall International. Inc., 149-151, 1990.
3. Fossa A Fossa SD : Serum Lactate Dehydrogenase and Human Choriogonadotrophin in Seminoma. *Br. J. Urol.*, 63 : 408-415, 1989.
4. Galen RS Gambino SZ : Beyond Normality. The Predictive Value of Medical Diagnosis. New York, Jhon Wiley and Sons, 1975.
5. Kinumaki H Takeuchi H Nakamura K et all : Serum Lactate Dehydrogenase isoenzyme-1 in Children With Yolksac Tumor. *Cancer*, 56 : 178-181, 1985.
6. Koshida K Nishino A Yamamoto H et all : The Role of Alkaline Phosphatase isoenzymes As Tumor Markers For Testicular Germ Cell Tumors. *J Urol.*, 146 : 57-60, 1991.
7. Lange PH Winfield HN : Biological Markers in Urologic Cancer. *Cancer*, 60 : 464-472, 1987.
8. Lippert MC Javadpour N : Lactic Dehydrogenase in The Monitoring and Prognosis of Testicular Cancer. *Cancer*, 48 : 2274-2278, 1981.
9. Lippert M Papadopoulos N Javadpour N : Role of Lactate Dehydrogenase Isoenzymes in Testicular Cancer. *Urology*. 18 : 50-53, 1981.

10. Liu F Fritsche HA Trujillo JM Samuels ML : Serum Lactate Dehydrogenase Isoenzymes in Patients with Advanced Testicular Cancer. *Am. J. Clin. Pathol.*, 78 : 178-183, 1982.
11. Scardino PT : Adjuvant Chemotherapy is of Value Following Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Nonseminomatous Testicular Tumors. *Urol. Clin. North Am.*, 7 : 735, 1980.
12. Tanisma K Hayashi MM Machikawa Y : Activity of Lactate Dehydrogenase Isoenzymes LD-1 and LD-2 in Serum As Determined by Using as Inhibitor of the M-Subunit. *Clin. Chem.*, 31 : 1175-1177, 1985.
13. Von Eyben FE Skude G Fossa SD Kleep O Borner O : Serum Lactate Dehydrogenase (S-LDH) and S-LDH Isoenzymes in Patients with Testicular Germ Cell Tumors. *Mol. Gen. Genet.*, 189 : 326-333, 1983.
14. Von Eyben FE Blaabjerg O Petersen PH Horder M Nielsen HV Krause-Anderson S Parlev E : Serum Lactate Dehydrogenase Isoenzyme 1 As a Marker of Testicular Germ Cell Tumor. *J. Urol.*, 140 : 986-990, 1988.