

Larenks Epidermoid Kanserinde Vitamin A Düzeyi

Üzeyir GÖK^a, Ayca TAZEGÜL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve hücrel diferansiyasyon indüksiyonuna neden olan A Vitamini'nin larenks karsinomunda düzeyini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 29 larenks epidermoid karsinomlu hasta alındı. Yaş ortalaması 58,7±7,4 idi. Hastaların tümü erkek ve daha önceden vitamin kullanım hikayesi yoktu. Tüm hastaların A vitamini düzeyleri ölçüldü ve 32 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta grubunun Vitamin A düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubun Vitamin A düzeylerinde anlamlı düzeyde düşük olduğu (p<0,05) görüldü.

Sonuç: Larenks kanserli hastalarda vitamin A düzeyinin ölçülmesi, primer hastalığın tedavisinden sonra hastanın A vitamini yönünden zengin diyetle beslenmesi sekonder tümörlerin gelişim insidansını azaltabilir. ©2005, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Larenks karsinomu, vitamin A

ABSTRACT

The Levels of Vitamine A in Laryngeal Carcinoma

Objectives: To investigate the level of vitamin A which cause the inhibition of the cell proliferation and induction of the cell differantation in the carcinoma of the larynx.

Materials and Methods: This study included the 29 patients who had the carcinoma of the larynx. Mean age of the patients was 58,7±7,4. All of the patients were male and none of them were using vitamins. Levels of Vitamin A were evaluated in all patients. Findings were compared with control group that included 32 subjects.

Results: A significant decrease was seen in the levels of vitamin A in patients with carcinoma of the larynx when compared with the levels of vitamin A in control group (p<0,05).

Conclusion: Measurement of the vitamin A levels in the patients with carcinoma of the larynx and feeding with the diet which contain high concentration of vitamin after the treatment of primer disease can reduce the frequency of the development of seconder tumors. ©2005, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Laryngeal carcinoma, Vitamine A

Epidemiyolojik çalışmalarda besinsel faktörlerin skuamöz hücreli kanser gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Retinol (vitamin A) canlılarda görme ve üreme fonksiyonlarının yanısıra epitel dokunun diferansiyasyonu ve mukus sekresyonunda rol oynar. Vitamin A yetmezliğinde epitelyal hiperkeratoz ve müköz membranlarda skuamöz metaplazi görülmektedir; bu açıdan bir çok çalışmada antikanser aktivitesi araştırılmıştır (1,2). Malign transformasyonu engelleyici, tümör progresyonunu yavaşlatıcı ve immunitayı arttırıcı etkileri vardır (3,4).

Retinoidler hücrel proliferasyonun inhibisyonu ve hücrel diferansiyasyonun indüksiyonu yanında bunlardaki dengesizliği düzenlemede etkindirler (5,6). İn vitro çalışmalarda retinoidlerin apoptozise neden olma veya hücre siklusu blokajı yoluyla kanser hücrelerinde etkili olduğu gösterilmiştir (7). Retinoidlerin invitro ve invivo olarak kanser üzerine büyümeyi inhibe edici etkisi kanıtlanmıştır (8). Vitamin A'nın fizyolojik metabolitlerinin ve sentetik türevlerinin (retinoidler) bazı kanser tiplerinin gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Serum retinol düzeyleri-

nin normalin altında olduğu kişilerde kanser insidansı daha yüksektir (9).

Bu çalışmada amaç, larenks epidermoid kanserli hastalarda serum vitamin A düzeyleri ile sağlıklı bireylerin vitamin A düzeylerini karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mayıs 2003-Aralık 2004 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniğinde tanı almış ve tedavi edilmiş, takibi devam eden 29 larenks epidermoid karsinomlu hastanın vitamin A düzeyleri, 32 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Vitamin A düzeyleri, Recipe marka (Recipe Chemical and Instruments GmbH, Munich, Germany) ticari kitleri kullanılarak, SHIMADZU AVP 10 marka yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile ölçüldü.

Çalışmaya alınan hastaların tamamı erkek ve yaşları 38 ile 77 (ortalaması 58,7±7,4) arasında değişiyordu. Olgular

^a Yazışma Adresi: Dr. Üzeyir Gök, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, 23119 ELAZIĞ
Tel: 0424 2333555 e-mail: uzeyirgok@yahoo.com

American Joint Committee on Cancer (AJCC)'e göre evrelendirildi. Buna göre 1'inde T1N0M0, 8'inde T2N0M0, 2'sinde T2N1M0, 7'sinde T3N0M0, 4'ünde T3N1M0, 1'inde T3N2M0, 3'ünde T4N0M0, 2'sinde T4N1M0, 1'inde T4N2M1, olarak saptandı. 25 hasta cerrahi olarak tedavi edildiler, operasyonu kabul etmeyen 4 hastaya RT uygulandı. Operasyon sonrasında boyunda patolojik olarak pozitif lenf nodu saptanan (kapsül rüptürü olan veya birden fazla bölgede lenf nodu tutulumu olan) 10 hastaya boyun bölgesine postoperatif RT uygulandı.

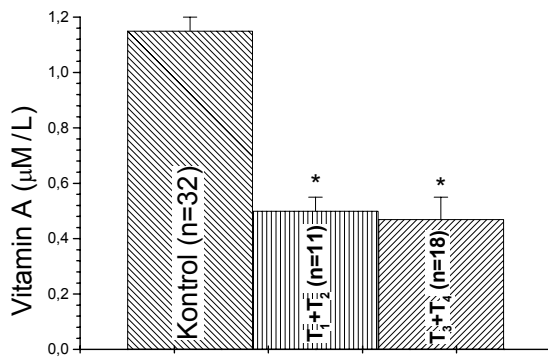
Tümörün büyüklüğüne göre çalışma grubu T1+T2 11 hasta ve T3+T4 18 hasta olarak ayrıca iki gruba ayrıldı.

Kontrol grubu sistemik hastalığı olmayan, sigara ve alkol kullanmayan sağlıklı kişilerden oluşturuldu. Kontrol grubunun tümünün cinsiyeti erkekti ve yaş ortalaması 51,2±6,3 idi. Hastalardan operasyon öncesi vitamin A ölçümleri için kan alındı. Hastaların hiçbirinde daha öncesinde vitamin kullanımı öyküsü yoktu.

Gruplar arası istatistiksel analizde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama ± standart sapma olarak verildi ve p<0,05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

A vitamininin normal serum değeri 1,05±2,45 µmol/L'dir. Kontrol grubunun vitamin A değerleri 1.150 ± 0.05 µmol/L normal sınırlar içerisinde. T1+T2 grubunda (n=11) 0.5±0.05 µmol/L olan vitamin A düzeyi normal alt sınırın altındadır, T3+T4 grubunun (n=18) 0.47±0.08 µmol/L olup vitamin A'nın normal serum değerinin alt sınırından daha düşüktür. Grafik 1: Kontrol ve çalışma gruplarının vitamini A düzeylerini göstermektedir. Çalışma grubunun Vitamin A düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çalışma grubunun Vitamin A düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu (p<0.05) görülmektedir. Tümörün büyüklüğüne göre yapılan iki grup arasında anlamlı fark yoktu.



Grafik 1. Kontrol ve çalışma gruplarının vitamini A düzeyleri görülmektedir.

TARTIŞMA

Uzun zamandır kanser etiolojisinde rol alan faktörleri belirlemek için epidemiyolojik, deneysel ve klinik çalışmalar yapılmaktadır. 1961'de yapılan vaka kontrollü çalışmada vitamin ve süt alımının özofagus skuamoz hücreli kanser

(SCC) riskini azalttığı gösterilmiştir (10). Çiğ sebze ve meyve alımı ile kanser riski azalmaktadır (11).

Retinoidler tümörlerin büyümesini ve proliferasyonunu inhibe ederler, bunu apoptozise veya diferansiyasyona neden olarak veya bunun her ikisinin kombinasyonu ile yaparlar (12). Kanser gelişimi ve düşük serum retinol konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (13,14). Yapılan deneysel çalışmalarda kimyasal olarak kanser oluşturulan hayvanlarda retinol yetmezliği sonucunda tümör ilerlemesinin hızlandığı gösterilmiştir. Ayrıca düşük doz vitamin A alımı oral mukozada hiperplazi ve hiperkeratozis ve skuamöz tip akciğer kanserinde artmış risk faktörüdür (15). Oral SCC'da retinoid döngüleri ile büyümenin inhibisyonu arasında korelasyon bulunduğu saptanmıştır (16). Retinoidler sıklıkla invaziv Oral SCC gelişiminde premalign mukozal lezyonlarda ve oral lökoplaki tedavisinde kullanılmaktadır (17,18).

Erken evre oral kavite SCC'da orijinal tümörün tedavisi sıklıkla yapılmaktadır fakat özofagusu da içeren üst digestif trakt ve solunum sistemindeki bazı organlarda ikinci primer tümör gelişim riski her yıl için %2-4 arasındadır (19). Baş ve boyunun erken evre kanserli hastalarında major problemlerinden biri primer tümörün küratif tedavisinden sonra üst sindirim ve solunum sisteminde ikinci primer tümörün ortaya çıkmasıdır (20). Sekonder primer tümör genellikle kötü prognoz taşır, çünkü sıklıkla kötü tanınan özofagus, akciğer veya baş boyunun zor tedavi edilen diğer bölgelerinde görülürler.

13-cis retinoik asid (13-cisRA) baş boyun kanserli hastaların küratif tedavisinde ikinci primer tümör gelişiminde koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (21). İnsan epitelyal lezyonlarındaki premaligniteyi azaltırlar ve meme, karaciğer, akciğer, baş ve boyun gibi epitelyal malignitelerin küratif tedavisini takiben ikinci primer tümör gelişimini önler (22). Randomize çalışmalarda, rekürren baş boyun kanserlerinde adjuvan tedavi için 13-CRA değerlendirilmiştir, sonuçlarda tedavi grubunda ikincil primer tümör insidansını azalttığı gözlenmiştir. Evre 1-4 baş boyun kanserli RT veya cerrahi sonrası rastgele seçilen 103 hastaya 13-CRA (50-100 mg/m²/Gün) veya plasebo 1 yıl kullanılıp, ortalama 32 aylık takip sonrasında ikinci primer tümör görülme insidansı kontrol grubunda %24 iken, tedavi grubunda %4, 55 ay sonra ikinci primer tümör gelişim oranı tedavi ve kontrol grubunda sırasıyla %7 ve %33 olarak rapor edilmiştir (23). Bununla birlikte 13-CRA'nın rekürrens veya metastaz oranlarında etkisiz olduğu bildirilmiştir (24,25).

Drozd ve ark. (26) larenks karsinomlu 22 olguluk serilerinde serum retinol, beta-karoten ve retinol bağlayıcı protein seviyelerinin nonmalign larenks hastalıkları ile kıyaslandığında daha düşük bulunduğunu saptamışlardır. Picker ve Brichler (27) baş ve boyun maligniteli 20 olguda retinol değerlerini incelemişler ve bu değerlerde kontrol grubuna göre düşme olduğunu saptamışlardır. Biz de çalışmamızda larenks kanserli hastalarda A vitamini düzeyini düşük olarak bulduk. Vitamin A düzeyi düşük olan hastaları tedavi ettik.

Larenks kanserli hastalarda vitamin A düzeyinin ölçülmesi, eksik ise tamamlanması, primer hastalığın tedavisinden sonra hastanın A vitamini yönünden zengin diyetle beslenmesi sekonder tümörlerin gelişim insidansını azaltabilir.

KAYNAKLAR

1. Goodman DS: Vitamin A and Retinoids in Health and Disease. N Engl J Med 1984; 310: 1023-1031.
2. Watson RR, Leonard TK: Selenium and Vitamins A, E and C: Nutrients with Cancer Prevention Properties. Am Diet Assoc J 1986; 86: 505-510.
3. Sporn MB, Roberts AB: The role of retinoids in differentiation and carcinogenesis. Cancer Res 1983; 43: 3034-3040.
4. Lippman SM, Kessler JF, Meyskens FL: Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents. Cancer treatment reports 1987; 71: 391-405.
5. Strickland, S. and Mahdavi, V., The induction of differentiation in teratocarcinoma stem cells by retinoic acid. Cell, 1978; 15: 393-403.
6. Lotan R., Effects of vitamin A and its analogs (retinoids) on normal and neoplastic cell. Biochimica Biophysica Acta, 1980, 605, 33-91.
7. Ingeborg Klaassen, Boudewijn J.M. Braakhuis. Anticancer activity and mechanism of action of retinoids in oral and pharyngeal cancer. Oral Oncology 2002; 38: 532-542.
8. Gudas LJ, Sporn MB, Roberts AB. Cellular biology and biochemistry of the retinoids. In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS, editors. The retinoids. Biology, chemistry and medicine. 2nd ed. New York: 1994: 443-520.
9. Menkes MS, Comstock GW, Vuilleumier JP, Helsing JK, Rider AA, Brookmeyer R: Serum beta carotene, vitamins A and E, selenium and the risk of lung cancer. N. Engl J Med 1986; 315: 1250-1254.
10. Wynder EL, Bross IJ (1961) A Study of etiological factors in cancer of the esophagus. Cancer 14: 389-398.
11. Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, et al (2001) Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 10: 1055-1062.
12. Richard M. Niles PhD. Recent advances in the use of Vitamin A (Retinoids) in the prevention and treatment of cancer. Nutrition 2000, 16: 1084-1090.
13. Wald N, Idle M, Boreham J, Bailey A. Low serum-vitamin A and subsequent risk of cancer. Preliminary results of a prospective study. Lancet 1980; II: 813-815.
14. Zheng W, Blot WJ, Diamond EL, et al. Serum micronutrients and the subsequent risk of oral and pharyngeal cancer. Cancer Research 1993; 53: 795-798.
15. Fontham ET. Protective dietary factors and lung cancer. Int J Epidemiol 1990; 19: S32-S42.
16. Klaassen I, Brakenhoff RH, Smeets SJ, Snow GB, Braakhuis BJ. Enhanced turnover of all-trans-retinoic acid and increased formation of polar metabolites in head and neck squamous cell carcinoma lines compared with normal oral keratinocytes. Clin Cancer Res 2001; 7: 1017-1025.
17. Hong WK, Endicott J, Itri LM, Doos W, Batsakis JG, Bell R, et al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. N Engl J Med 1986; 315: 1501-1505.
18. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. Oral Oncol 1998; 34: 270-275.
19. Braakhuis BJM, Tabor MPT, Leemans CR, Van der Waal I, Snow, GB, Brakenhoff Rh. Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions. Head Neck, 2001.
20. Haughey, B.H., Gates, G.A., Arfken, C.L. and Harvey, J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: The case for an endoscopic screening protocol. Annals of Otolaryngology and Laryngology, 1992; 101: 105-112
21. Hong, W.K., Lippman, S.M, Itri, L.M., et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. New England Journal of Medicine, 1990; 323: 795-801
22. Shi-Yong Sun, Reuben Lotan. Retinoids and their receptors in cancer development and chemoprevention. Critical Reviews in Oncology Hematology 41 (2002): 41-55.
23. Benner SE, Pajak TF, Lippman SM, Earley C, Hong WK. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term follow-up. J Natl Cancer Inst. 1994; 86: 140-141.
24. Hong WK, Itri LM. Retinoids and human cancer. In: Sporn MB, Roberts SB, Goodman DS, editors. The retinoids. New York: Raven Press, 1994: 597-658.
25. Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. FASEB J 1996; 10: 940-945.
26. Drozd M, Gierek T, Jendryczko Apiekarska J, Pilch J, Polanska D: Zinc, Vitamins A and E, and Retinol-Binding Protein in Sera or Patients with Cancer of the Larynx. Neoplasia 36; 1989: 357-362.
27. Picker H, Bichler E: Nutritional and Immunological Investigations in Head and Neck Cancer Patients Before and After Therapy. Arch Otolaryngol 1985; 242: 149-153.

Kabul Tarihi: 30.03.2005