

NAZOFARENKS KARSİNOMUNDA BETA-2 MİKROGLOBULİN

Musa ALTUN*, Esra KAYTAN*, Vildan YASASEVER**, Rasim MERAL*,
Seden ÖZBİLEN*, Naciye ÖZŞEKER*, Hakan ÇAMLICA***

ÖZET

Bu çalışmada beta-2 mikroglobulin ($\beta 2$ M)' in nazofarenks karsinomlu (NFK) hastalardaki diagnostik değerinin, tümör yükü ile korelasyonun ve izlemedeki öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

1989-1995 yılları arasında tedavi edilen 83 NFK'lu hastanın 36'sında başvuru sırasında, 114 kez de izlemede Elisa yöntemi kullanılarak $\beta 2$ M düzeyi ölçülmüş ve sonuçlar sağlıklı 25 bireyden elde edilen $\beta 2$ M serum düzeyleri ile karşılaştırılmıştır.

Başvuru sırasında 36 hastada yapılan ölçümlerde 15 (%42) yükseklik gözlenmiş, gerek histopatolojik özellikler, gerekse T-N evreleri (Tümör yükü açısından) ile $\beta 2$ M değerleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Bununla birlikte, hastaliksız izlemede olan 44 hastada 68 kez yapılan incelemede %19 olarak bulunan serum $\beta 2$ M yüksekliği, nüksü olan 19 hastada %89 olarak bulunmuştur.

Serum $\beta 2$ M düzeyinin, tanı sırasında, tedavi yönlendirebilecek veya erken tanı sağlayabilecek özellikler göstermemesine karşın izlemede nüks/ progresyon işaret etme potansiyeli söz konusu olabilir.

Anahtar Kelimeler: Nazofarenks karsinomu, beta-2 mikroglobulin.

SUMMARY

Beta-2 Microglobulin in nasopharyngeal carcinoma. The main purpose of the present study was to investigate the diagnostic value of beta-2 mikroglobulin ($\beta 2$ M) in nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients. Meanwhile its correlation with tumor burden before any treatment and significance of altered $\beta 2$ M values during follow-up will also be assessed.

83 NPC patients, who were treated between the years 1989 and 1995, were subjected to a total 150 $\beta 2$ M investigations. Of these 150, 36 were at diagnosis and the rest 114 were during follow-up (Either in complete remission or in progression) The results obtained from this patient population were compared with $\beta 2$ M serum levels obtained from 25 healthy people.

Of the total 150 analyses 95 (63.4%) were in normal limits whereas 55 (36.6%) were elevated. 15(42%) of the 36 patients who were subjected to analysis at diagnosis had elevated $\beta 2$ M values. However no outstanding relation; either with histopathological type or with T and/ or N stages pointing tumor burden, was observed. 44 patients who were in complete remission were subjected to 68 $\beta 2$ M assessments and only 13 (19%) had elevated $\beta 2$ M values. But 89% of the 19 patients who relapsed had elevated $\beta 2$ M values.

Serum $\beta 2$ M values do not seem to impact early diagnosis and/or treatment manipulation in NPC. However it may have the potential of predicting relapse and/ or progression, which needs to be clarified in a large scaled patient population.

Key Words: Nasopharyngeal carcinoma, beta-2 mikroglobulin.

GİRİŞ

Onkolojide araştırmaların bir bölümü hastalığa özgü belirleyicilerin ortaya çıkarılması

na yöneliktir. Bazı genetik, metabolik, biokimyasal ve moleküler ürünler gerek tanı ve gerekse izlem sırasında yol göstericidir.

Mecmuaya Geldiği Tarih: 18.12.1998

* İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

*** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü, Kanser Epidemiyolojisi ve Bioistatistik Bilim Dalı, Çapa, İstanbul.

Prostat kanseri ve germ hücreli tümörler gibi bazı karsinom tiplerinde sensitivite ve spesivitesi yüksek tümör belirleyicileri olmasına karşın baş-boyun kanserlerinde henüz bu tür tümör belirleyicisi yoktur. Nazofarenks kanseri (NFK) klasik skuamoz baş-boyun kanserlerinden epidemiyolojik, etyolojik, histopatolojik ve biyolojik özellikleriyle önemli farklılıklar gösterir ⁽¹⁾. Ebsteir Barr virus (EBV)'ün etyolojik bir ajan olması bu virus ve ürünlerinin tanı, ayırıcı tanı veya takipte araştırılmasına basamak oluşturmuştur ⁽¹⁶⁾. Özellikle nonkeratinize ve indifferansiye karsinomlarda Erken Antijen (EA) ve Viral Kapsid Antijeni (VCA) 'ne karşı IgG ve IgA'nın NFK prevalansının yüksek olduğu coğrafik bölgelerde tarama ve erken tanı da, ayrıca izlem sırasında yenilemeyi göstermedeki değeri ortaya konmuştur ^(5,7,24). EBV veya ürünleri dışında tümöral belirleyicilerin varlığı ayrı bir araştırma alanıdır ⁽¹⁴⁾.

Beta-2 mikroglobulin (β 2-M) lenfoproliferatif hastalıklarda prognostik önemi olduğu ifade edilen solid malignitelerde değeri netleşmemiş 11800 dalton ağırlığındaki bir proteindir ⁽¹²⁾. İlk kez 1968'de Wilson hastalıklı hastaların idrarlarından izole edilmiştir ⁽⁴⁾. Tüm nükleuslu hücrelerin ve trombositlerin yüzeyinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Kan, plazma veya vücut sıvılarındaki β 2 M'in kaynağı hücre membranındaki yenilenmeye bağlıdır. Atılımı glomeruler filtrattan olup proksimal tübülüslerden reabsorbe edilir. Bunun için proksimal tübülüs disfonksiyonlarında üriner konsantrasyonu artar ⁽¹²⁾. Malignite dışında ileri yaşlarda ve renal hastalıklarda da serumdaki seviyesi yükselir ^(19,22). Multipl myelom ve yüksek gradlı lenfomalarda prognozu etkilediği ifade edilmektedir ^(3,11,15). Ayrıca akciğer karsinomu, meme karsinomu ve renal karsinom gibi solid malignitelerde de serum düzeyinin yükseldiği bildirilmektedir ^(6,13,18,20).

NFK' da da özellikle ileri evre veya nüks hastalıklarda β 2 M düzeyinin yüksekilece-

ği ifade edilmektedir ⁽²¹⁾. Bu çalışma β 2 M serum düzeyinin NFK' lu hastalardaki değerini ortaya çıkarmak amacıyla planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

1989-1995 yılları arasında tedavi edilen 83 NFK'lu hastanın 36'sında başvuru sırasında, 114 kez de izlemde iken serum β 2 M düzeyi ölçümleri yapılmıştır. β 2 M düzeyi ölçümü Elisa yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. NFK' lu bu popülasyondan elde edilen sonuçlar 25 sağlıklı bireyden sağlanan β 2 M düzeyleri ile karşılaştırılmış ve sonuçlar "Chi-Square" testi ile istatistiki olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

β 2 M değeri bakılan 83 NFK' lu hastanın yaş dağılımı 17-78 arasında olup medyan yaş 48 dir. Kontrol grubu olarak alınan 25 hasta 20-63 yaşları arasında olup bu grubun medyan yaşı 42'dir. Histopatolojik özelliklere göre vakaların 10' unda keratinize yassı epitel hücreli karsinom (WHO 1), 10' unda nonkeratinize yassı epitel hücreli karsinom (WHO 2) ve 63' ünde indifferansiye karsinom (WHO 3) belirlenmiştir. AJC sınıflanmasına göre yapılan evrelemede T (tümör) evresinin dağılımı T1:3, T2:22, T3: 26, T4: 28 hasta, N (nodal) evresinin dağılımı No:5, N1:7, N2:52,N3:19 hasta şeklindedir.

İncelenen tüm β 2 M düzeyi değerlerinin %63.4' ü normal, % 36.6'sı yüksek bulunmuştur. Başvuru sırasında 36 hastada bakılan β 2 M değerinin %58' i (21 hasta) normal, %42'si (15 hasta) ise yüksek bulunmuştur. Buna göre sensitivite %41.7, spesivite %96' dır. Başvuru β 2 M değerinin T evresine göre dağılımı incelendiğinde aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamakla beraber (β 2=3.86 sd=3, P=0.27), yüksek β 2 M değerine sahip 15 hastanın %80' i T3 ve T4 hastalardır (Tablo 1). Nodal tutulumuna göre baş-

Tablo 1. Başvuru sırasındaki T evresine göre $\beta 2$ M değerleri

T Evresi	Hasta sayısı	Normal	Yüksek
T1	4	3 (75)	1 (25)
T2	9	7 (78)	2 (22)
T3	13	5 (39)	8 (61)
T4	10	6 (60)	4 (40)
Toplam	36	21 (58)	15 (42)

Parantez içindeki rakamlar yüzde değeri göstermektedir.

vuru $\beta 2$ M değeri dağılımında da yüksek değere sahip 15 hastanın 14'ünde nodal evre N2b, N2c ve N3'tür. (Tablo II). Gruplandırılmış evrelere göre dağılımında da yüksek olan $\beta 2$ M değerlerinin hepsi evre IV hastalara aittir. $\beta 2$ M değeri yüksek olan hastaların %80' i histopatolojik olarak WHO3' dür (Tablo III). Histopatolojik grad ile $\beta 2$ M değeri arasında istatistiksel ilişki yoktur ($\beta 2=0.19$ sd=2 P=0.90). Primer tedavi sonrası izlemde iken veya nüks sırasında 70 hastada 114 kez $\beta 2$ M değeri ölçülmüş, 74'ü normal 40' ı yüksek bulunmuştur. Klinik, radyolojik ve endoskopik olarak hastalüksiz

Tablo 2. Başvuru sırasındaki Nodal evreye göre $\beta 2$ M değerleri

	Hasta sayısı	Normal	Yüksek
N1	4	3 (75)	1 (25)
N2a	3	3 (100)	-
N2b	8	2 (25)	6 (75)
N2c	11	6 (55)	5 (45)
N3	10	7 (70)	3 (30)
Toplam	36	21 (58)	15 (42)

Parantez içindeki rakamlar yüzde değeri göstermektedir.

Tablo 3. Başvuru sırasındaki histolojik dağılıma göre $\beta 2$ M değerleri

	Hasta sayısı	Normal	Yüksek
WHO 1	4	2	2
WHO 2	3	2	1
WHO 3	29	17	12
Toplam	36	21	15

durumda olan 44 hastada 68 kez $\beta 2$ M değerine bakılmış bu ölçümlerin 13'ünde yüksek değer gözlenmiştir (%19). Lokal, bölgesel veya uzak tedavi başarısızlığı sırasında 19 hastada ölçülen $\beta 2$ M değerlerinden 17'si (89.5%) yüksek bulunmuştur. Primer tümör bölgesinde nüks gelişen 19 hastanın 12'sinde $\beta 2$ M değeri ölçülmüş ve hepsinde yüksek bulunmuştur (Tablo IV) ($\beta 2=3.83$ sd=1 P=0.050). Uzak metastaz olan 7 hastanın 5'inde $\beta 2$ M düzeyi belirlenmiş ve primer bölge nüksünde olduğu gibi tümünde yüksek düzey gözlenmiştir. Bölgesel başarısızlığı olan 6 hastadan 4'ünde yüksek değere rastlanmıştır.

Tablo 4. Lokal nüks olan ve olmayan hastalarda $\beta 2$ M değerleri

	Var N (%)	Yok N (100)	Toplam N (%)
Normal	---	2 (100)	2 (10.5)
Yüksek	12 (70.5)	5 (29.5)	17 (89.5)
Toplam	12 (63.2)	7 (36.8)	19 (100)

N: Hasta sayısı

TARTIŞMA

83 nazofarenks karsinomlu hastada toplam 150 kez ve bu grup içindeki 36 hastada başvuru sırasında 36 kez yapılan $\beta 2$ M düzeyi ölçümleri sırasıyla % 63 ve %58 oranında normal sınırlar içinde bulunmuştur. Yirmi-beş sağlıklı normal popülasyondan elde edilen $\beta 2$ M ölçümleri ile karşılaştırıldığında NFK' lu hasta grubumuzdaki $\beta 2$ M yüksekliği testin düşük sensitivitesi nedeniyle sınırlı diagnostik öneme sahiptir. Shiu ve ark. da sağlıklı normal popülasyonla karşılatırdıklarında NFK' lu hastalarda yüksek serum $\beta 2$ M değerleri gözlemişler, ne var ki testin düşük sensitivitesi nedeniyle $\beta 2$ M' in sınırlı değere sahip olduğunu buna karşın yüksek sensitivite ve spesivite nedeniyle Epstein-Barr Virus (EBV) serolojik belirteçlerinin önemini vurgulamışlardır (21). EBV Viral Kapsid Antijeni (VCA) ve Erken Antijen'e

(EA) karşı IgG ve IgA yapısındaki antikörler gerek tanı ve gerekse izlemde değerlidir (5,7,24). Özellikle indifferansiye/non keratinize (WHO II, WHO III) NFK' lu hastaların tümünde EBV ve ürünleri saptanmış olup spesivite yüksektir (1,16). Shiu ve ark. ayrıca $\beta 2$ M yüksekliğinin artan evre ile korelasyon gösterdiğine dikkat çekerek, bunun muhtemelen artan tümör yükünü yansıttığını belirtmişler ama aynı zamanda immün cevap yoğunluğundaki artış ve direkt EBV enfeksiyonunda bu artışa neden olabileceğine değinmişlerdir (21). Non-Hodgkin Lenfoma (2), meme kanseri (23), myeloma (10) gibi malignitelerde de vurgulanan evre- $\beta 2$ M ilişkisi gözlenmemiştir. Ne varki kullanılan AJC evreleme sistemine göre biri hariç tüm hastalar zaten evre IV'tür. Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların başvuru sırasındaki $\beta 2$ M değerleri, lokal ve bölgesel hastalık yükü açısından ayrı ayrı incelendiğinde ileri hastalıkla anlamlılık düzeyine ulaşmayan yükseklik gözlenmektedir (Tablo I ve II). Toplam 23 T3+T4 tümürlü hastanın 12' sinde (%55) başvuru $\beta 2$ M yüksekliği gözlenirken, 13 T1+T2 tümürlü hastanın 3' ünde (%22) $\beta 2$ M yüksekliği saptanmıştır. Benzer şekilde $\geq N2$ nodal hastalığa sahip 33 hastanın 14' ünde yüksek $\beta 2$ M değeri ölçülürken $< N2$ nodal hastalıklı 3 hastadan birinde başvuru $\beta 2$ M yüksekliği gözlenmiştir.

İndifferansiye NFK' da diğer histolojik tiplere göre daha yüksek $\beta 2$ M değeri belirtilmektedir (21). Grubumuzda da $\beta 2$ M değeri yüksek olan hastaların %80' i WHO III histolojiye sahip olarak bulunmuş fakat genel grupta da indifferansiye karsinom fazla olduğundan $\beta 2$ M seviyesi ile indifferansiye histoloji arasında ilişki gözlenmemiştir.

NFK izlemi sırasında EBV serolojik değerlerinin büyük önemi vardır. Klinik remisyon sağlanan hastalarda anti-VCA ve anti-EA IgG ve IgA' nın yükselmesi yinelemeyi düşündürür (24). $\beta 2$ M' in ise izlemdeki önemi çalışmamızda görüldüğü gibi dikkat çekici-

dir. Yerel ve bölgesel progresyon veya metastatik hastalıkta $\beta 2$ M değeri yükselmektedir. Literatürde metastatik hastalıkta $\beta 2$ M sensitivitesi % 96 olarak verilmiş olup çalışmamızda da nüks veya uzak metastazda $\beta 2$ M sensitivitesi % 89.5 olarak bulunmuştur.

Özellikle yerel nüks olan hastalarda yineleme sırasında bakılan $\beta 2$ M değerleri nüks olmayan izlem hastalarındaki $\beta 2$ M ölçümleri ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlıdır ($\beta 2=3,83$ sd=1 P=0.050). Uzak metastaz veya bölgesel yineleme az sayıda hastada olduğundan karşılaştırma yapılamamakla beraber bu hastalarda $\beta 2$ M yüksekliği gözlenmiştir.

SONUÇ

$\beta 2$ M değeri başvuru sırasında tedaviyi yönlendirebilecek özellik göstermemektedir. Bununla beraber özellikle izlem sırasında yol gösterici olabilir. Nitekim tedavi başarısızlığı veya progresyon gösteren hastalarda belirgin yükseklik görülmüştür. İzlem hastalarında bir belirteç olarak kullanılabilmesi için geniş bir NFK' lu hasta popülasyonunun araştırılması uygun olur.

KAYNAKLAR

1. Altun M, Fandi A, Dupuis O, Cvitkovic E, Krajina Z, Eschwege F: Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): Current diagnostic and therapeutic aspects. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32:859 (1995).
2. Anderson H, Scarffe JH, Swindell R: Serum Beta-2 Microglobulin in patients with Non-Hodgkin' s lymphoma. Eur J Cancer Clin Oncol 99:327 (1983).
3. Bataille R, Durie BGM, Grenier J, Sany J: Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal. J Clin Oncol 4080 (1986).
4. Berrgard I, Bearn AG: Isolation and properties of a low molecular weight $\beta 2$ - globulin occurring in human biological fluids. J Biol Chem 243:4095 (1968).
5. Chao TY, Chow KC, Chang JY, Wang CC, Tsao TY, Harn HJ, Chi KH: Expression of Epstein-Barr Virus-Encoded RNA as a marker for metastatic undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. Cancer 78:24 (1996).
6. Chen HL, Gabrilovich D, Virmani A, Ratnani I, Girgis KR, Nadaf-Rahrov S: Structural and functional analysis of beta2 microglobulin abnormalities in human lung and breast cancer. Int J Cancer 67:756 (1996).

7. De-Vathaire F, Sancho-Garnier H, De-The H, Pieddeloup C: Prognostic value of EBV makers in the clinical management of nasopharyngeal carcinoma: Multicenter follow-up study. *Int J Cancer* 42:176 (1988).
8. Forman DT: Beta-2 Microglobulin -an immunogenetic marker of inflammatory and malignant origin. *Ann Clin Lab Sci* 12:447 (1982).
9. Grey HM, Kubo RT: The small subunit of HLA antigens is β 2 Microglobulin. *J Exp Med* 138:1608 (1973).
10. Hagberg H, Killander A, Simonsson B: Serum Beta-2 Microglobulin in malignant lymphoma. *Cancer* 51:2220 (1983).
11. Johnson PW, Whelan J, Longhurst S, Stepniewska K: β 2 Microglobulin: A prognostic factor in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Br J Cancer* 67:792 (1993).
12. Karlsson F, Wiber L, Evrin P: β 2 Microglobulin in clinical medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 40:13 (1980).
13. Klein T, Levin I, Niska A, Koren R: Correlation between tumour and beta 2 m expression in patients with breast cancer. *Eur J Immuno genet* 23:417 (1996).
14. Liaw CC, Wang CH, Huang JS, Kiu MC, Chen JS: Serum lactate dehydrogenase level in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Acta Oncologica* 36:159 (1997).
15. Marcia J, Gomez X, Esquerda A, Perez B: Value of the determination of TNF-alpha in the plasma of patients with non-Hodgkins lymphoma. *Leuk Lymphoma* 20:481 (1996).
16. Pagano J: The Epstein-Barr Virus and Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer* 74:2397 (1994).
17. Rashid S, Cooper EH, Axon AT, Eaves G: Serum Beta-2 Microglobulin in malignant and benign disease of the stomach and pancreas. *Biomedicine* 33:112(1980).
18. Rasmuson T, Grankvist K, Ljungberg B: Serum β 2 Microglobulin prognosis of patients with renal cell carcinoma. *Acta Oncologica* 35:47, (1996).
19. Schardijn GHC, Statius van Eps LW: β 2 Microglobulin: Its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int.* 32:635 (1987).
20. Schweiger P, Tocsanyl A: Importance of β 2 M in primary bronchial cancer. *Oncology* 35:210 (1978).
21. Shiu W, Leung SF, Leung WT, Ho S, Tao M: Expression of beta-2-microglobulin by nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 66:555 (1992).
22. Shuster J, Gold P, Poulik MD: β 2 Microglobulin levels in cancerous and other disease states. *Clin Chim Acta* 67:307 (1976).
23. Teasdal C, Mander AM, Fifield R, Keyser JW: Serum β 2 Microglobulin in controls and cancer patients. *Clin Chim Acta* 78:135 (1977).
24. Yip T, Lau W.H, Ngan R, Poon YF: Role of Epstein-Barr virus serology in the prognosis of nasopharyngeal carcinoma: the present and the future. *Epstein-Barr Virus Report* 3:25 (1996).