

# Aromataz İnhibitörü Tedavisinin Meme Kanseri Hastalarda Serum Total Sialik Asit Düzeylerine Etkisi

## *The Effect of Aromatase Inhibitor Therapy on Serum Total Sialic Acid Levels in Breast Cancer Patients*

Aysel Kıyıcı<sup>1</sup>, Mehmet Artaç<sup>2</sup>, Humeyra Çiçekler<sup>1</sup>, Önder Eren<sup>2</sup>, İdris Mehmetoğlu<sup>1</sup>, Cem Börüban<sup>2</sup>

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Biyokimya Anabilim Dalı, <sup>2</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 42080, Meram/KONYA

### Özet

Meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde serum total sialik asit düzeylerinde yükselme olduğu daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Biz meme kanserli hastalarda, aromataz inhibitörü tedavisinin serum total sialik asit düzeyine etkisini ortaya koymayı amaçladık. Total sialik asit seviyeleri aromataz inhibitörleriyle tedavi edilen 20 meme kanserli hastada kolorimetrik bir yöntemle ölçüldü. Serum total sialik asit düzeyleri tedavi başlangıcında ve tedavinin 3. ayında sırasıyla 15,06±2,71 mmol/ml ve 8,17±5,31 mmol/ml olarak bulundu. Böylece tedavi sonrası total sialik asit düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlemlendi (p<0,05). Aromataz inhibitörü tedavisinin sialik asit düzeylerinde anlamlı bir düşüşe neden olduğu ve bunun meme kanseri tedavisinde prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna vardık.

**Anahtar kelimeler:** Sialik asit, Meme kanseri, Aromataz inhibitörleri

### Abstract

It was reported previously that serum total sialic acid levels were increased in various cancers including breast cancer. We aimed to evaluate the effect of aromatase inhibitor therapy on serum total sialic acid levels in breast cancer patients. Total sialic acid levels were determined in sera of 20 patients with breast cancer and treated with aromatase inhibitors. Total sialic acid levels were determined by a colorimetric method. Serum total sialic acid levels were 15,06±2,71 mmol/ml and 8,17±5,31 mmol/ml at the beginning and three months after the treatment respectively. Thus, a significant decrease in total sialic acid levels was observed after the treatment (p<0,05). We concluded that, aromatase inhibitor therapy results in a significant decrease in sialic acid levels which may be used as a prognostic marker in the treatment of breast cancer.

**Key words:** Sialic acid, Breast cancer, Aromatase inhibitors

### GİRİŞ

Meme kanseri tüm dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser olup, kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Ülkemizde ise tüm kanserlerin %24,1'ini meme kanserinin oluşturduğu bildirilmektedir. Kansere bağlı ölümlerin de %18'inden meme kanseri sorumludur (1-3).

Aromataz inhibitörleri, hormon-reseptörü pozitif meme kanserli hastalarda tedavide kullanılan ajanlardır. Aromataz inhibitörleri, postmenopozal östrojenin büyük bölümünü oluşturan ve androjenin östrojene dönüşmesini sağlayan aromataz adlı enzimi durdurmakta ve böylece östrojen miktarını azaltmaktadır. Bu da kan dolaşımında daha az östrojen olması ve daha az kanser hücresi çoğalması anlamına gelmektedir (4).

Sialik asitler, çoğunlukla moleküllerde ve hücre yüzeylerinde oligosakkarit zincirlerinin terminal pozisyonlarında bulunan heterojenik karbonhidrat gruplarıdır. Negatif yüklerinden dolayı sialik asitler, pozitif yüklü moleküllerin transportu ve bağlanması ve moleküller arasındaki çekme ve itme olaylarında önemli rol oynarlar.

Spesifik hücresel tanınma bölgelerini maskeleyebilme yeteneğine sahiptirler ve biyolojik bilginin transferinde de önemli rolleri vardır. Neoplazmların çoğunlukla tümör hücre yüzeyinden sialik asidin dökülmesi veya salgılanması yoluyla kanda sialik asit konsantrasyonunda artışa neden olabileceği ileri sürülmüştür (5).

Meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde serum total sialik asit düzeylerinde yükselme olduğu daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Biz meme kanserli hastalarda, aromataz inhibitörü tedavisinin serum total sialik asit düzeyine etkisini ortaya koymayı amaçladık.

### MATERYAL VE METOD

#### **Çalışma Gruplarının Oluşturulması**

Bu çalışma, aromataz inhibitörüyle tedavi edilen ve yaş ortalaması 57,8±6,39 yıl olan 20 postmenopozal meme kanserli hasta üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma, 2009/278 karar sayısı ile Etik Kurul tarafından onaylanmış olan çalışmanın devamı olarak yürütüldü ve hastalardan bilgilendirilmiş onamları alındı. Meme kanseri dışında başka kronik bir hastalığı olanlar ile çalışmaya katılmayı

**Tablo 1. Hastalara ait demografik özellikler**

Parametre	Sayı
Histopatolojik tanı	
İnvazif duktal	8
Lobuler	6
Mikst	5
Müsinöz	1
Evre	
Erken evre (0, I, II)	11
İleri evre (III ve IV)	9
Metastaz varlığı	4
Diğer tedavi (RT+Aİ)	1

kabul etmeyenler çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara ait demografik özellikler Tablo1' de verilmiştir.

### Örneklerin Alınması ve Biyokimyasal Analiz

Çalışmaya katılan tüm hastalardan hem aromataz inhibitörü tedavisine başlamadan önce hem de 3 aylık tedavi sonrasında olmak üzere iki kez kan örneği alınarak siyalik asit ölçümü yapıldı. Venöz kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben sabah saatlerinde jelli vakumlu biyokimya tüplerine alındı. Koagülasyonu takiben 1500 g' de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri analiz süresine kadar -80°C' de saklandı.

Serum total siyalik asit seviyeleri Warren yöntemi ile ölçüldü (6). Yöntemin prensibi, siyalik asit ünitelerinin kuvvetli asit ortamda periyodat oksidasyonları sonucu renkli ürün oluşumu ve bu ürünlerin sikloheksanon ile ekstraksiyonu esasına dayanmaktadır. Serum siyalik asit düzeyleri mmol/ml olarak verildi.

### İstatistiksel Analiz

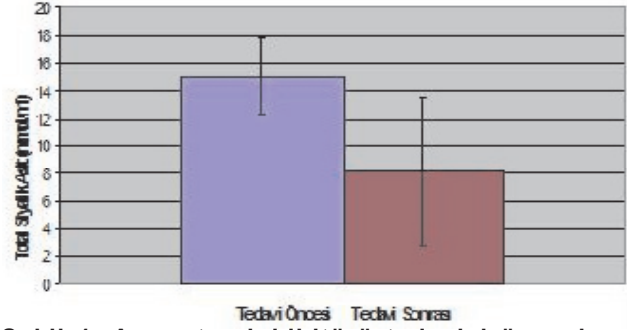
Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS (versiyon 15.0) istatistik paket programı kullanıldı. Siyalik asit düzeylerinin dağılım analizi Shapiro Wilk testi ile yapıldı. Nonparametrik dağılım gösterdiğinden tedavi öncesi ve sonrası serum total siyalik asit düzeylerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Sonuçlar Ortalama±SD olarak verildi. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Serum total siyalik asit düzeyleri tedavi başlangıcında ve tedavinin 3. ayında sırasıyla 15.06±2.71 mmol/ml ve 8.17±5.31 mmol/ml olarak bulundu. Tedavi sonrası total siyalik asit düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlemlendi (p<0,05) (Şekil 1). Erken evre (0,I ve II) ve ileri evredeki (III ve IV) hastalar total siyalik asit seviyeleri bakımından karşılaştırıldığında evreler arasında hem başlangıçta hem de tedavinin 3. ayında serum total siyalik asit seviyeleri bakımından anlamlı bir fark bulunamadı.

### TARTIŞMA

Bu çalışma, aromataz inhibitörü kullanan hastalarda total siyalik asit düzeylerini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda aromataz inhibitörü ile 3 aylık tedavi sonrası serum total siyalik asit düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlemlendi.



**Şekil 1. Aromataz inhibitörü tedavisi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrası serum total siyalik asit düzeyleri.**

Literatürde bizim çalışmamıza en yakın çalışma Celen ve ark. nın yapmış oldukları çalışmadır. Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi alan meme kanserli hastalarda serum total siyalik asit seviyesindeki değişikliklerin neoadjuvan kemoterapiye verilen yanıtı belirlemedeki değeri araştırılmıştır. Mastektomi sonrası patolojik dokular incelendiğinde; neoadjuvan kemoterapiye tam yanıt verenlerde kısmi yanıt verenlere göre serum total siyalik asit seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır ve total siyalik asit düzeyindeki değişiklikler ile tedaviye verilen klinik ve patolojik cevap arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (7). Başka bir çalışmada ise; meme kanserinin de aralarında bulunduğu çeşitli kanser türlerinde radyoterapi sonrası siyalik asit seviyesinin düştüğü gözlemlenmiştir (8).

Daha önce, total ve lipit bağlı serum siyalik asit düzeyleri meme kanserinin yanı sıra akciğer, baş ve boyun, gastrointestinal sistem, lösemi, lenfoma ve melanoma gibi pek çok kanser türünde araştırılmış ve sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmuştur (9-16). Lopez ve ark.nın meme, akciğer ve gastrointestinal sistem kanseri olan hastalarda yaptıkları çalışmada en yüksek total siyalik asit seviyesi akciğer kanserinde ölçülmüştür (10). Stefenelli ve ark. da yine benzer şekilde en yüksek siyalik asit düzeylerini akciğer kanserinde bulmuşlardır (17). Ayrıca literatürde serum siyalik asit seviyesindeki artışın kanserin evresi ve metastazı ile orantılı olduğu gösterilmiştir (14,16). Relaps durumunda klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce serum siyalik asit düzeylerinde tekrar yükselme gözlemlenmiştir (14).

Tümoral durumlarda siyalik asit düzeyindeki yükseklikle ilgili olarak çeşitli faktörler ileri sürülebilir. Yüksek siyalik asit içeriğine sahip tümör hücrelerinden siyalik asidin artmış sekresyonu veya hızlanmış hücre metabolizması nedeniyle hücrelerin artmış yıkımı suçlanabilir. Aromataz inhibitörü tedavisiyle östrojen miktarı azaltılmakta bu da daha yavaş hücre metabolizması ve daha az yıkıma bağlı azalan siyalik asit seviyelerini açıklamaktadır. Tümör hücrelerinin siyalik asit metabolizmasındaki en önemli değişikliklerden birinin siyalil transferaz aktivitesindeki artış olduğu ileri sürülmüştür (18). Ayrıca Sönmez ve ark.nın yaptığı çalışmada meme kanserli hastalarda doku ve serum siyalidaz aktiviteleri de

yüksek bulunmuştur (19).

Kanserin teşhisi ve izleminde, tümör agresifliğinin tayin edilmesinde ve tedavi stratejisinin belirlenmesinde tümör belirteçlerinin kullanılması son zamanlarda oldukça önem kazanmıştır (5). Siyalik asit seviyesi her ne kadar birçok kanser türünde yüksek bulunsun da; yapılan çalışmalarda kansere ek olarak çeşitli benign hastalıklarda, inflamatuvar hastalıklarda, bakteriyel enfeksiyonlarda ve aktif romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklarda da serum siyalik asit seviyesi yüksek bulunmuştur (13,17).

Serum siyalik asit düzeylerinin, hem birçok farklı kanser türünde hem de bazı benign hastalıklarda yükselmesi tümör belirteci olarak kullanımını sınırlamaktadır. Ancak daha önce başka kanser türlerinde ya da radyoterapi, kemoterapi gibi farklı tedavi stratejilerinde gözlemlendiği gibi; aromataz inhibitörü tedavisi ile ilgili bizim sonuçlarımız da bu belirtecin tedavi takibinde kullanımının daha uygun olacağı yönündedir. Sonuç olarak; serum total siyalik asit düzeyleri ölçümü, kanserin teşhisinden ziyade tedaviye verilen cevabı kontrol etmede daha faydalı olabilir.

#### REFERANSLAR

- 1- Özmen V. Breast cancer in the world and Turkey. *Meme Sağlığı Dergisi* 2008; 4(1):7-12.
- 2- Eti AF, Gürkan A. Kadınlarda meme kanseri risk düzeyi. *Meme Sağlığı Dergisi* 2007;3 (2):63-8.
- 3- Karamanoğlu YA, Gök ÖF. Mastektomili hastalarda evde bakım. *Meme Sağlığı Dergisi* 2008;4(1):3-8.
- 4- Monica M, Gautam J, David AP. Anastrozole use in early stage breast cancer of post-menopausal women. *Clin Med Ther.* 2009 Mar 31;1:141-56.
- 5- Süer GS, Kazezoğlu C, Tabakoğlu E, Altıay G, Güngör Ö, Türe M. The importance of serum total and lipid-bound sialic acid as markers in patients with small cell and non-small cell lung carcinoma. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 24(2):101-8.
- 6- Warren L. The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J Biol Chem* 1959; 234:1971-5.
- 7- Celen O, Yildirim E, Ozen N, Sonmez C. Predictive value of relative changes in serum total sialic acid level for response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast carcinoma. *Neoplasma* 2006;53(4):347-51.
- 8- Stringou E, Chondros K, Kouvaris J, Kakari S, Papavassiliou K. Serum sialic acid (TSA/LSA) and carcinoembryonic antigen (CEA) levels in cancer patients undergoing radiotherapy. *Anticancer Res* 1992;12(1):251-5.
- 9- Basoglu M, Atamanalp SS, Yildirman MI, et al. Correlation between the serum values of soluble intercellular adhesion molecule-1 and total sialic acid levels in patients with breast cancer. *Eur Surg Res* 2007;39(3):136-40. Epub 2007 Mar 2.
- 10- López Sáez JJ, Senra-Varela A. Evaluation of lipid-bound sialic acid (LSA) as a tumor marker. *Int J Biol Markers* 1995;10(3):174-9.
- 11- Balo NN, Ishaq M, Pak J. Serum sialic acid and glycoprotein levels in some Libyan cancer patients. *PharmSci* 1991;4(1):43-8.
- 12- O'Kennedy R, Berns G, Moran E, Smyth H, Carroll K, Thornes RD, O'Brien A, Fennelly J, Butler M. A critical analysis of the use of sialic acid determination in the diagnosis of malignancy. *Cancer Lett* 1991;58(1-2):91-100.
- 13- Romppanen J, Eskelinen M, Tikanoja S, Mononen I. Total and lipid-bound serum sialic acid in benign and malignant breast disease. *Anticancer Res* 1997;17(2B):1249-53.
- 14- Patel PS, Raval GN, Rawal RM, Patel MM, Balar DB, Patel DD. Importance of glycoproteins in human cancer. *Indian J Biochem Biophys* 1997;34(1-2):226-33.
- 15- Patel PS, Baxi BR, Adhvaryu SG, Balar DB. Evaluation of serum sialic acid, heat stable alkaline phosphatase and fucose as markers of breast carcinoma. *Anticancer Res* 1990;10(4):1071-4.
- 16- Adamo V, Altavilla G, Caristi N, et al. Behavior of serum sialic acid levels at various stages of neoplastic disease. *Minerva Med* 1985;76(43):2067-70.
- 17- Stefenelli N, Klotz H, Engel A, Bauer P. Serum sialic acid in malignant tumors, bacterial infections, and chronic liver diseases. *J Cancer Res Clin Oncol* 1985;109(1):55-9.
- 18- Dwivedi C, Dixit M, Hardy RE. Plasma sialyltransferase as a tumor marker. *Cancer Detect Prev* 1988;11(3-6):191-6.
- 19- Sönmez H, Süer S, Güngör Z, Baloglu H, Kökçü E. Tissue and serum sialidase levels in breast cancer. *Cancer Lett* 1999;136(1):75-8.