

BÖBREK HÜCRELİ KANSER HASTALARINDA KEMİK METASTAZLARINI BELİRLEMEDE SERUM ALKALEN FOSFATAZ VE KEMİK SİNTİGRAFİSİNİN DEĞERİ

THE VALUE OF ALKALINE PHOSPHATASE AND RADIONUCLIDE BONE SCAN IN THE DIAGNOSIS OF BONE METASTASES IN RENAL CELL CARCINOMA

TÜZEL E., KIRKALI Z., BAŞAKÇI A., MUNGAN M.U., SADE M.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Böbrek hücreli kanser (BHK) hastalarında kemik metastazları nadir değildir. Bu çalışmada BHK'lı hastalarda preoperatif serum alkalen fosfataz (ALF) düzeyleri ile kemik metastazları arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

Kliniğimizde histopatolojik olarak BHK tanısı almış olan 109 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların preoperatif serum ALF değerleri, kemik metastazı olanların ALF değerleri ve kemik sintigrafisi sonuçları değerlendirildi ve karşılaştırıldı. Serum ALF değeri erkeklerde litrede ≤ 270 ünite (U/L), kadınlarda ≤ 240 U/L arasında ise normal kabul edildi. Kemik sintigrafisiyle değerlendirme, kemik ağrısı, serum ALF değerinin yüksek olması ve/veya radyolojik değerlendirmelerde kemik metastazı şüphesi olan 22 hastaya uygulandı. Ortanca izlem 66 ay (min:3-mak:135) idi.

Hastaların 32'i kadın 77'si erkek olup ortalama hasta yaşı 57 (min:26-mak:78) idi. İzlem sonunda hastaların 66'sı sağ, 39'u hastalığa bağlı, 4'ü ise BHK dışı bir nedenden ölmüş idi. Tüm hastaların ortalama ve ortalama ALF değerleri sırası ile 148 ± 12.1 (min: 47; mak: 1034) ve 108 U/l idi. Cerrahi tedavi yapılanların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ALF değerleri sırasıyla 143 ± 11.4 ve 180 ± 15.8 olarak bulundu ($p=0.02$). Tüm hastalar göz önüne alındığında kemik metastazı sıklığının %12.8 olduğu ve kemik metastazı olan hastaların % 42'sinde ALF değerlerinin normal sınırlar içinde olduğu bulundu. Kemik sintigrafisinde metastazı olan ve olmayan hastaların ALF değerleri arasında istatistiksel farklılık bulunmadı ($p=0.18$)

BHK'lı hastalarda, kemik sintigrafisi ile ortaya konmuş yaygın kemik metastazları varlığında bile serum ALF değerleri normal sınırlarda olabilmektedir. Bundan dolayı, ameliyat öncesi serum ALF değerlerinin BHK'lı hastalarda kemik metastazlarını saptamada yol gösterici olamayabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Böbrek hücreli karsinom, alkalen fosfataz, kemik sintigrafisi, kemik metastazı

ABSTRACT

Bone metastases from renal cell carcinoma (RCC) are not uncommon. The aim of the present study is to determine the correlation between preoperative serum alkaline phosphatase (ALP) levels and bone metastases in patients with RCC.

The records of 109 patients with the diagnosis of histopathologically proven RCC were reviewed. The preoperative ALP values of all patients, bone scans and ALP values of the patients with bone metastases were evaluated. Levels of serum ALP ≤ 270 units per liter (U/L) for male and ≤ 240 U/L for female patients were considered to be normal. Twenty-two patients underwent bone scanning because of bone pain, elevated ALP and/or radiological suspicion of skeletal lesions. Median follow-up was 66 months (range, 3-135).

There were 77 males and 32 females with a median age of 57 years (ranged 26 to 78). Sixty-six patients remained alive, 39 were died of disease and 4 died of other cause at the end of follow-up. The mean and median ALP levels of patients were 148 ± 12.1 U/l (range, 47-1034) and 108 U/l, respectively. The mean ALP levels of patients who underwent surgical treatment were 143 ± 11.4 and 180 ± 15.8 U/l, respectively ($p=0.02$). The overall incidence of skeletal metastases was 12.8%. Of those, ALP level was in the normal range in 6 (42%) of 14 patients. The ALP levels of patients with and without bone metastases were not statistically different ($p=0.18$).

These data demonstrate that preoperative ALP levels may be in the normal range even in patients with documented bone metastases based on bone scanning. Therefore we conclude that pre-operative levels of ALP may not guide to diagnose skeletal metastases in RCC patients.

Key Words: Renal cell carcinoma, alkaline phosphatase, bone scanning, skeletal metastases

GİRİŞ

Böbrek hücreli karsinom (BHK)'lı hastaların yaklaşık üçte biri ilk tanı sırasında metastatik hastalık ile başvurmaktadır. Lokalize hastalığı olanların %40'ında da radikal nefrektomiye rağmen zaman içerisinde progresyon ve metastaz gelişmektedir^{1,2}. BHK'lı hastaların yaklaşık olarak %10'unda ise tanı anında kemik metastazları bulunabilmektedir^{3,4}. Bu hastaların ağrılı kemik metastazlarının ve patolojik kırıklara bağlı gelişen komplikasyonlarının tedavisi de zor olmakta, bundan dolayı cerrahiden fayda görebilecek organa sınırlı hastalığı olanların pre-operatif olarak doğrulukla belirlenebilmesi özellikle önem taşımaktadır.

Osteoplastik kemik metastazlarını ortaya koymada kemik sintigrafisi geleneksel radyolojik yöntemlerden daha duyarlıdır⁴. Daha önce yapılan çalışmalarda böbrek tümörü olan hastaların evreleme tetkikleri arasında rutin olarak kemik sintigrafisinin yeri araştırılmıştır⁴⁻⁶. Klinik olarak kemik ağrısının olmaması, normal akciğer grafisi, normal serum alkalin fosfat (ALF) değerleri ve karaciğer enzimlerinin normal olması durumunda kemik sintigrafisinin kullanılmasının gereksiz olabileceği, ve bu hastaların izleminde kemik sintigrafisinin, sadece şüpheli durumlarda yapılması gerektiği savunulmaktadır^{5,6}. Genel görüş ise, kemik sintigrafisinin tüm hastalara yapılmasından ziyade semptomatik kemik ağrısı olanlara veya serum ALF değeri yüksek olan hastalara saklanması yönündedir⁷⁻⁹.

Bu çalışmada BHK'lı hastalarda preoperatif serum ALF değerleri ve kemik sintigrafisinin kemik metastazlarını belirlemedeki değeri araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Haziran 1989 ile Temmuz 2001 tarihleri arasında kurumumuzda tedavi gören ve patolojisi BHK olan 109 olgunun kayıtları özellikle kemik metastazı varlığına dikkat edilerek gözden geçirildi. Operasyon öncesi tüm hastalara fizik inceleme, biyokimyasal testler, iki yönlü akciğer grafisi, intravenöz ürografi, tüm batın ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Kemik sintigrafisiyle değerlendirme, kemik ağrısı, serum ALF değerinin yüksek olması ve/veya radyolojik

değerlendirmelerde kemik metastazı şüphesi olan 22 hastaya uygulandı. Rutin olarak tüm hastalara preoperatif kemik sintigrafisi ile görüntüleme yapılmadı. Hastalara anterior ve posterior tüm vücut kemik sintigrafisi tetkikten 3 saat önce intravenöz olarak verilen 15mCi ^{99m}Tc-methylene diphosphate verilerek çekildi. Görüntüler gamma kamera kullanılarak elde edildi. Tümörlerin histolojik derecelerinin değerlendirilmesinde Thoenes'in önerdiği histolojik tiplendirme sistemi¹⁰, patolojik evrelemede ise TNM sınıflaması (UICC, 1997) kullanıldı¹¹.

Hastaların 32'si kadın 77'si erkek olup ortalama hasta yaşı 57 (min:26-mak:78) idi. Tanı 95 hastada radikal nefrektomi, 8'inde nefron koruyucu cerrahi ve 6 hastada böbrek biyopsisi sonrasında konuldu. Tüm hastalar için minimum izlem süresi 3 ay olup, ortalama izlem süresi 66 ay (min:3-mak:135) idi. İzlem sonunda hastaların 66'sı sağ, 39'u hastalığa bağlı, 4'ü ise BHK dışı bir nedenden ölmüştü.

Tüm serum ALF incelemeleri kurumumuz merkez biyokimya laboratuvarında yapıldı. Serum ALF değeri erkeklerde litrede ≤ 270 ünite (U/L), kadınlarda ≤ 240 U/L arasında ise normal kabul edildi. Hastaların preoperatif serum ALF değerleri, kemik metastazı olanların ALF değerleri ve kemik sintigrafileri değerlendirildi. Serum ALF değerleri ile kemik sintigrafisi sonuçları karşılaştırıldı.

İstatistiksel karşılaştırmalar t-testi kullanılarak yapıldı. p<0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tüm hastaların ortalama ve ortalama serum ALF değerleri sırası ile 148 ± 12.1 (min: 47; mak: 1034) ve 108 U/L idi. Radikal veya parsiyel nefrektomi yapılan hastalarda pre-operatif ve postoperatif serum ALF değerleri sırasıyla 143 ± 11.4 ve 180 ± 15.8 olarak bulundu (p=0.02). Hastaların klinik ve patolojik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Kemik sintigrafisi yapılan 22 hastanın 14'ünde (%63.6) tetkik metastatik hastalık yönünden pozitif olarak yorumlandı. Bu hastalarda sintigrafik bulgular klinik ve radyolojik incelemeler ile doğrulandı. Ancak hiçbir hastada kemik me-

tastazı tanısı tek başına kemik sintigrafisi ile konulmadı. Kemik sintigrafisi metastaz yönünden pozitif olarak yorumlanan tüm hastalarda metastatik hastalığı düşündürülen başka radyolojik bulgular da mevcuttu. Tüm hastalar göz önüne alındığında kemik metastazı sıklığı % 12.8 olarak bulundu.

	n	%
Klinik evre		
T ₁ -T ₂ , N ₀ ,M ₀	57	52.3
T ₃ -T ₄ , N ₀ ,M ₀	23	21.1
T _x , N ₊ ve/veya M ₊	29	26.6
Tümör Derecesi		
I	28	25.7
II	46	42.2
III	27	24.8
Belirlenemeyen	8	7.3
Histopatolojik tip		
Berrak	46	42.2
Kromofob	16	14.7
Granüler	20	18.3
Sarkomatoid	10	9.2
Papiller	11	10.1
Bellini duktus	1	0.9
Belirlenemeyen	5	4.6

Tablo 1. Hastaların klinik ve patolojik özelliklerine göre dağılımı

Kemik metastazı	n	ALF	
		Normal (%)	Yüksek (%)
Var	14	6 (42)	8 (58)
Yok	8	7 (87.5)	1 (12.5)
Toplam	22	13	9

Tablo 2. Kemik sintigrafisi bulguları ile serum ALF değerleri arasındaki ilişki.

Kemik metastazı	n	Ortalama ALF	p
Var	14	198 ± 46.4	0.18
Yok	8	119 ± 24.5	

Tablo 3. Kemik metastazı varlığına göre hastaların ortalama serum ALF değerleri.

Kemik sintigrafisi çekilen hastaların 19'una radikal nefrektomi, 1'ine parsiyel nefrektomi ve 2'sine perkütan böbrek biyopsisi ile tanı konulmuş idi. Kemik sintigrafisi bulguları ile serum ALF değerleri arasındaki ilişki tablo 2'de gösterilmiştir. Kemik metastazı olan hastaların %42'sinde serum ALF değerleri normal sınırlar içinde

olduğu gözlenmiştir. Kemik sintigrafisi metastatik hastalık yönünden pozitif ve negatif bulunan hastaların serum ALF değerleri arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır (Tablo 3).

TARTIŞMA

ALF membran bağımlı bir glikoproteindir. Plesantal, intestinal, karaciğer (KC), kemik ve böbrekten kaynaklanan değişik formları bulunmaktadır¹². Serum ALF değerleri KC veya kemik metastazlarında, hepatobilier sistem, kemiğin benign hastalıkları veya gebelikte de yükselebilmektedir. ALF yüksekliğinin diğer olası bir nedeni de genel anestezi ve cerrahi girişimlerdir. Bir çalışmada, genel veya spinal anestezi sonrasında hastaların bir kısmında serum ALF değerlerinde azalma saptanmıştır¹³. Bu bulguların aksine, bir başka çalışmada ise BHK'lı hastalarda operasyon sonrası ALF değerlerinde bir azalma olduğu izlenmiş, BHK'ın ALF yüksekliğine neden olduğu ve tümör kitlesinin çıkartılmasıyla ALF değerlerinin dramatik olarak azaldığı gözlenmiştir¹⁴.

BHK'da paraneoplastik olarak serum ALF yüksekliği de bulunabilmektedir. Tekrar eden veya ilerleme gösteren ALF yüksekliği rezidü veya tekrarlayan bir tümörü düşündürmektedir¹⁵. Ancak ALF'nin normale dönmesi hastalığın kür olduğu anlamına gelmemektedir. Chuang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BHK'lı hastalarda ALF yüksekliği saptanmasının postoperatif izlemde ve hastalığın gidişini öngörmeye değerli bir veri olduğu sonucuna varılmıştır¹⁵.

BHK'lı hastalarda kemik metastazlarını ortaya koymada kemik sintigrafisinin, diğer radyolojik yöntemlerden ve serum ALF yüksekliğinden daha kesin ve duyarlı bir tetkik olduğu ileri sürülmektedir¹⁶. Ancak kemik metastazlarının tespitinde yüksek duyarlılık oranına sahip kemik sintigrafisinin evreleme tetkikleri arasında rutin olarak yer alıp almayacağı konusu hala tartışmalıdır. Blacher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kemik sintigrafisinin duyarlılığının %93 olduğu, preoperatif kemik sintigrafisinin semptomu olmayan hastalarda gereksiz olduğu sonucuna varılmıştır⁵. Bir başka çalışmada ise 91 BHK hastası değerlendirilmiş, ALF değeri normal olan ve kemik ağrısı olmayan hastalarda, kemik taramasının gerçek pozitifliğinin düşük bir oranda olacağı sonucuna varılmıştır⁶.

Öncesinde klinik çalışmalarda, radyolojik ve sintigrafik olarak kemik metastazı saptanan BHK'lı hastaların %21-72'sinde serum ALF değerlerinin normal sınırlarda olduğu bulunmuştur (tablo 4)^{5,6,16-18}. Bizim çalışmamızda da kemik ağrısı olan hastaların 22'sine kemik sintigrafisi çekilmiş ve bunların 14'ünde kemik metastazı saptanmıştır. Bu hastaların %42'sinde serum ALF değerlerinin normal sınırlar içerisinde olması ve kemik metastazı olan ve olmayan grupta pre-operatif serum ALF değerleri arasında istatistiksel bir fark saptanmamış olması, pre-operatif serum ALF değerlerinin kemik metastazlarını belirlemede yol gösterici olmadığını düşündürmektedir.

	n	Normal AF (%)
Kim et al. ¹⁶ (1983)	85	%34
Blacher et al. ⁵ (1985)	18	%21
Atlas et al. ⁶ (1991)	91	%37
Seaman et al. ¹⁸ (1996)	36	%39
Staudenherz et al. ¹⁷ (1998)	90	%72
Kriteman et al. ⁷ (1998)	539	%57
Bizim çalışmamız	109	%42

Tablo 4. Klinik çalışmalarda kemik metastazı saptanan BHK'lı hastalarda serum ALF değeri normal olanların oranı

Kliniğimizde rutin olarak böbrek tümörü hastalarının evreleme tetkikleri arasında kemik sintigrafisini kullanmamaktayız. Ancak kemik ağrısı veya radyolojik tetkiklerinde metastaz şüphesi olan hastalarda bu işlemi yapmaktayız. Diğer taraftan, kemik metastazlarını belirlemede özellikle kemik ağrısı olan hastalarda kemik sintigrafisinin, ALF değerine göre daha duyarlı olduğunu ve BHK'lı hastalarda kemik metastazlarını saptamada serum ALF değerlerinin etkinliğinin düşük olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

BHK'lı hastalarda, kemik sintigrafisi ile ortaya konmuş yaygın kemik metastazları varlığında bile serum ALF değerleri normal sınırlarda olabilmektedir. Bundan dolayı, preoperatif serum ALF değeri BHK'lı hastalarda kemik metastazlarının saptamada yol gösterici olamamaktadır. Semptomu olan hastalarda kemik metastazlarının gösterilmesinde kemik sintigrafisinin ALF'den daha değerli bir tetkik olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- **Giberti C, Oneto F, Martorana G et al:** Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: Long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol.* 31: 40-48, 1997.
- 2- **Fischer CG, Waechter W, Kraus S et al:** Urologic tumors in the Federal Republic of Germany: Data on 56013 cases from hospital cancer Registries. *Cancer.* 82: 775-783, 1998.
- 3- **Gurney H, Larcos G, McKay M et al:** Bone metastases in hypernephroma. *Cancer.* 64: 1429-1431, 1989.
- 4- **Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM:** Renal cell carcinoma. *N Eng J Med.* 19: 865-875, 1996.
- 5- **Blacher E, Johnson DE, Haynie TP:** Value of routine radionuclide bone scans in renal cell carcinoma. *Urology.* 26: 432-434, 1985.
- 6- **Atlas I, Kwan D, Stone N:** Value of serum alkaline phosphatase and radionuclide bone scans in patients with renal cell carcinoma. *Urology.* 38: 220-222, 1991.
- 7- **Kriteman L, Sanders H:** Normal alkaline phosphatase levels in patients with bone metastases due to renal cell carcinoma. *Urology.* 51:397-399, 1998.
- 8- **Lindner A, Goldman DG, de Kernion JB:** Cost effective analysis of pre-nephrectomy radioisotope bone scans in renal cell carcinoma. *Urology.* 22: 127-129, 1983.
- 9- **Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI:** A new protocol for the follow-up of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J Urol.* 154: 28-31, 1995.
- 10- **Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ:** Chromophobe renal cell carcinoma and its variants: A report on 32 cases. *J Pathol.* 155: 277-287, 1988
- 11- **Sobin HL, Wittekind C, Wiley J and Sons Inc. New York:** TNM classification of malignant tumors, 5th edition. *Urogenital Tumors*, pp180-183, 1997.
- 12- **Weiss MJ, Ray K, Henthorn PS et al:** Structure of the human liver/bone/kidney alkaline phosphatases in renal cell carcinoma. *J Biol Chem.* 263: 1202-10, 1988.
- 13- **Lum G, Marquardt C, Khurl SF:** Hypomagnesemia and low alkaline phosphatase activity in patients' serum after cardiac surgery. *Clin Chem.* 35: 664-667, 1989.
- 14- **Whitaker KB, Eckland D, Hodgson HJF et al:** A variant alkaline phosphatase in renal cell carcinoma. *Clin Chem.* 28: 374-377, 1982.
- 15- **Chuang YC, Lin ATL, Chen KK et al:** Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. *J Urol.* 158: 1684-1687, 1997.

- 16- **Kim EE, Bledin AG, Gutierrez C et al:** Comparison of radionuclide images and radiographs for skeletal metastases from renal cell carcinoma. *Oncology*. 40: 284-286, 1983.
- 17- **Staudenherz A, Steiner B, Puig S, Kainberger F, Leitha T:** Is there a diagnostic role for bone scanning of patients with a high pretest probability for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 85: 153-155, 1999.
- 18- **Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IH:** Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology*. 48: 692-695, 1996.