



TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ
Cilt : 2, 1, S: 11-15, 1976
(T. Urol. Derg.)

PROSTAT KANSERİNDE KEMİK İLİĞİNİN TOTAL VE TARTARAT LABİL ASİT FOSFATAZ DÜZEYLERİ.

Acid Phosphatase Level of the Bone Marrow in Prostatic Carcinoma

Dr. İ. ERKAN (*) - Dr. D. REMZİ (**) - Dr. G. CİLİV (***)

İnsan vücudunda görülen malign büyümeler ile biyokimyasal ilişki, öteden beri araştırmalara konu olmaktadır. Özellikle prostat dokusu asit fosfataz ilişkisi buna en iyi örnektir. (1) Tanı yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, prostat kanserinin yayılmasını gözleme yönünden, en etkin test asit fosfatazdır (2). Artık k'lasik hale gelen **King - Armstrong** ve **Bodansky** ünite-leri ile, yayılmış prostat kanserlerinde bile her zaman yüksek düzeyler gösterilememesi, başka yöntemlerle çalışmaların gerekliliğini ortaya koymuştur. (3). Prostattan salınan asit fosfatazın, insan vücudunda başka yerlerden salınanlardan ayrı özellik göstermesi ve «Tartarat-Labil Asit Fosfataz» teriminin ortaya çıkması yöntemde ileri bir aşamadır. (4) Prostat kanserinde yayılımının erken ortaya çıkarılması ve gereksiz radikal operasyonların önüne geçilmesi yönünden geliştirilen kemik iliği (Kİ) çalışmalarında da asit fosfataz değerleri ön planda gelmektedir. (3'5)

Prostatın benign (BPH) ve malign büyümelerinde kemik iliği asit fosfataz düzeyini ve **Tartarat-Labil** kesimini saptamak, dokunun biyokimyasal özelliğini ortaya koyma yönünden değerli olacaktır kanısındayız. Bu çalışma **Fluorimetrik** yöntemle (F.Ü/mgr.) ve kemik iliği biyopsileri ve kemik grafileri gibi değişkenler eşliğinde uygulanmıştır.

Gereçler ve Yöntem :

Bu çalışma kapsamına, Nisan 1974 Nisan 1975 arasında H. Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Bilim Dalı'na başvuran 28 hasta alındı. Hastaların 14'ü uygulanan yöntemleri ile radikal operasyon sınırlarını aşmıştı ve infravezikal obstrüksiyon bulguları gösteriyordu. Bu hastalara uygulanan Trans Ürethral

(*) Dr. İ. Erkan (H. Ü. Tıp Fak. Üroloji Kl.)

(**) Dr. D. Remzi (H. Ü. Tıp Fak. Üroloji Kl. Başkanı)

(***) Dr. G. Ciliv (H. Ü. Tıp Fak. Biokimya Bilim Dalı)

Rezeksiyon (T.U.R.) ile doku tanısı elde edildi ve palyatif tedaviye gidildi. Hastaların 14'ü ise, uygulanan ön tanı yöntemleri ile T.U.R. indikasyonu gösteren B.P.H. idi.

Çalışma kapsamına giren hastalara T.U.R. sırasında iliac kristadan kemik iliği aspirasyonu yapılarak 5-10 cc. örnek alındı. Aynı yerden kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyon örneği hiç bir işleme uğratılmadan donduruldu. Kemik iliği biyopsi ve aspirasyonları **Moonser** kemik iliği biyopsi iğnesi ile yapıldı.

Kemik iliği asit fosfataz aktivitesi, **Guilbault** ve arkadaşlarının ⁽⁶⁾ yöntemlerine yaptığımız bazı değişikliklerle saptanmıştır. Yöntemin esası, fluoresans vermeyen 4-metil Umbelliferil fosfatın asit fosfataz için pH 5 te, enzim etkisi ile 4-metil Umbelliferon ve fosfat'a parçalanması ve açığa çıkan 4-metil Umbelliferon'un fluoresans vermesine dayanır. Enzimatik aktivite miktarına göre, fluoresans veren 4-metil Umbelliferon değişim gösterir. **Tartarat-Labil asit fosfataz** aktivitesinin ölçümü için inkubasyon ortamına L (+) Tartarat eklenir.

Bulgular

Bu çalışmanın kapsamına giren 28 hasta, ön tanı yöntemleri ile 14 malign ve 14 benign olmak üzere iki gruba ayrılmış, prostat dokusunda yapılan histopatolojik incelemelerde bu ön tanı doğrulanmıştır.

Fluorimetrik yöntem ile elde edilen kemik iliği asit fosfataz düzeyleri Tablo I de verilmiştir.

Tablo : I — Kemik iliği asit fosfataz düzeyleri

Kemik iliği	Ortalama (F.Ü/mgr)	Standart hata	Değişim (F.Ü/mgr)	Malign/ Benign	Malign'de artış %
Malign	81,04	20,62	23,1 - 323	8,12	712
Benign	9,88	2,23	1,88 - 26,7		

Tablo I de kemik iliğinde saptanmış asit fosfataz düzeylerinin, prostat kanserinde 23,1-323 F.Ü/mgr. ve B.P.H. da 1,88-26,7 F.Ü/mgr arasında değiştiği, prostat kanserinde 81,04 $\pm$ 20,62 F.Ü/mgr ve B.P.H. de 9,88 $\pm$ 2,23 F.Ü/mgr ortalama düzeylerini verdiği görülmektedir. B.P.H. li hastalara göre prostat kanserli hastalardaki ortalama asit fosfataz artışı % 712 dir.

Tablo II de prostat kanseri tanısı konmuş hastalarda ,kemik iliği asit fosfataz düzeyleri, kemik iliği biyopsi bulguları ve kemik grafileri karşılaştırılmaktadır.

Tablo : 2 — Prostat kanserli hastalarda kemik iliği biyopsi, kemik grafisi ve kemik iliği asit fosfataz bulguları

Vaka No.	Kemik iliği biyopsisi	Kemik grafisi	Kemik iliği asit fosfatazi	
1	—	+	323,0 (F.Ü/mgr)	+
2	—	+	153,0 »	+
3	—	+	94,4 »	+
4	—	+	23,1 »	+
5	—	—	24,4 »	+
6	—	—	44,4 »	+
7	—	—	73,3 »	+
8	—	—	41,4 »	+
9	—	—	52,3 »	+
10	—	+	74,4 »	+
11	—	—	75,5 »	+
12	—	—	57,6 »	+
13	—	+	34,2 »	+
14	—	—	63,6 »	+
	% 0	% 42,86	Ort. 81,04 - 20,62 F.Ü/mgr	≥ % 85,71

4. ve 5. vakaalrın kemik iliği asit fosfatazları, B.P.H. li hastalarda görülen en yüksek değer olan 26,7 (F.Ü/mgr)'den küçüktür. (B.P.H. li hastalarda ortalama düzey 9,88 $\pm$ 2,23 F.Ü/mgr tür).

Tablo II de görüldüğü gibi doku tanısı prostat kanseri olan hastaların yapılan kemik iliği biyopsilerinde yayılım işaretine rastlanmamıştır. Hastaların 6 sında çekilen kemik grafilerinde yayılım bulguları görülmüştür. (% 42,86) Aynı hastaların kemik iliği asit fosfataz düzeyleri de tabloda belirlenmektedir. ($\geq$ % 85,71)

Asit fozfataz inhibitörlerinden biri olan L (+) Tartaratın ortama eklenmesi ile prostat kanserli ve B.P.H. li hastalarda kemik iliği asit fosfataz düzeylerinde ortaya çıkan ortalama inhibisyon sırası ile ortalama % 0,99 $\pm$ 0,50 ve 0,71 $\pm$ 0,39 dur.

Tartışma .

Prostat kanserlilerde kemik iliği asit fosfataz düzeyleri yönünden yapılmış çalışmalar, ön tanı yöntemleri ile saptanan stage'lerin değişmesine yol açarak değerli sonuçlar vermiştir. (2'5)

Reynolds ve arkadaşları (5'14), prostat kanserli hastada **stage yönünden** daha önce yapılan sınıflamayı gözden geçirmek için yaptıkları çalışmalarda 9 hastanın stage değiştirdiğini gözlemişlerdir. Bu 9 hastadan 8 inde, yeniden sınıflama yapmada, yüksek kemik iliği asit fosfatazının yardımcı olduğunu, buna karşın kemik scanninginin 4 hastada ve kemik grafisinin 2 hastada pozitif olduğunu göstermişlerdir.

Chua ve arkadaşları (2), ön tanı yöntemleri ile doku içinde sınırlı kabul edilen 12 hastadan 4 tanesinde kemik iliği asit fosfatazının yükseldiğini, buna karşın serum düzeylerinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalış-

manın kapsamına giren B.P.H. li hastaların tümünde düşük kemik iliği asit fosfataz düzeyi saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda ,prostat kanserli hastalarda kemik iliği asit fosfataz ortalaması $81,04 \pm 20,62$ (F.Ü/mgr) bulunmuştur. B.P.H' li hastalarda ise bu ortalama düzey $9,88 \pm 2,23$ (F.Ü/mgr) dir. Elde edilen bulgular ile, ortalama kemik iliği asit fosfataz düzeyleri oranının 8,12 olduğu saptanmıştır. Bir başka deyişle, B.P.H. li grubun sahip olduğu ortalama asit fosfataz düzeyine karşılık, prostat kanserli grubun ortalama asit fosfataz düzeyi % 712 artış göstermiştir (Tablo II). Prostat kanserli ve B.H.P. li grupların kemik iliği asit fosfatazları arasında önem kontrolü yapıldığında, iki grup ortalaması arasındaki farkın istatistiksel olarak çok önemli olduğu ($p < 0,01$) saptanmıştır.

Kemik iliği asit fosfataz düzeylerinde görülen bu çok önemli artış, aynı hastalara uygulanan kemik iliği biyopsisi ve kemik grafileri ile karşılaştırıldığında, kanımızca yine belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (Tablo 2).

Kemik iliği aspirasyonu yaptığımız yerden alınan kemik iliği biyopsilerinde, yayılım bulgusu görülmemiştir (% 0). Kemik grafilerinde ise 14 hastanın 6 tanesinde yayılım bulgusu görülmüştür (% 42,86).

Tablo II de görüldüğü gibi 14 hastanın 12 sinde kemik iliği asit fosfataz düzeyi, B.P.H. li grubun üst düzeyinden daha yüksek olması nedeniyle öncelikle pozitif kabul edilmiştir. Bu değer % 85,71 dir. Tabloda üzerinde durduğumuz iki hastanın kemik iliği enzim düzeyi B.P.H. li grup ortalaması olan $9,88 \pm 2,23$ (F.Ü/mgr) in üzerinde olmakla birlikte, bu grup enzim üst düzeyinin ($26,7$ F.Ü/mgr.) altında kalmıştır. ($23,1$ F.Ü/mgr ve $24,4$ F.Ü/mgr). Bu hastaların da kemik iliği asit fosfataz düzeyleri pozitif olarak kabul edilecek olursa % 85,71 değerinin daha da yükselmesi beklenir.

Bizim % 42,86 olarak bulduğumuz kemik grafisinde yayılım değeri çeşitli yazarlar tarafından % 15-51 arasında bulunmuştur (^{5'7'8}).

Çalışmamızda kemik iliği biyopsilerinde yayılım bulgusu bulamayışımızı, iliak kristada kemik iliği aspirasyonu yaptığımız yerden almamıza bağladık. Bu yer ,yayılmış kanserlerde rastgele örnekleme için tanımlanan yerdir. Kemik grafisinde saptanacak metastatik bölgeden yapılacak biyopsiler en değerli sonuçları vermektedir (^{5'9}).

Prostat kanserli ve B.P.H. li hastalarda kemik iliği asit fosfataz düzeylerinin **Tartarat-Labil** kesimlerini saptamak, çalışmamızın bir başka yönü olmuştur. Bizim çalışmamızda kemik iliği asit fosfatazının L+Tartarat ile inhibisyonu prostat kanserlilerde ortalama $0,99 \pm 0,50$, B.P.H. li grupta ortalama $0,71 \pm 0,38$ bulunmuştur. Her iki grupta görülen bu çok az miktardaki inhibisyonun gerekçesi, ortamda fazla miktarda bulunan eritrositlerdir. Eritrosit asit fosfatazı L+Tartarat ile inhibe olmaz (³).

Prostat kanserinde, kemik iliği asit fosfatazının Tartarat-Labil kesimine ilişkin bir bilgiye, literatürde olanaklarımız ölçüsünde rastlayamadık. Bu hastalarda kemik iliği asit fosfatazının Tartarat-Labil kesimini saptamak için erit-

rositlerin ortamdaki kaldırılması veya formaldehit ile eritrosit asit fosfatazının inhibe edilmesi daha gerçek bulgular verecek ve yöntemde ileri bir aşama olacaktır.

Özet :

Umbelliferon fosfatı sübstrat olarak kullanan fluorimetrik yöntem ile yapılan çalışmalar, prostat kanserli hastalarda kemik iliği asit fosfatazının B.H.P. II hastalara oranla arttığını göstermiştir. Bu önem istatistiksel olarak doğrulanmıştır. Asit fosfataz inhibitörlerinden L-Tartaratın kemik iliği örneklerinde ortamda eritrositler bulunduğu için inhibisyon yönünden etkin olmadığı ortaya çıkmıştır. Prostat kanserinde önemli ölçüde artan kemik iliği asit fosfataz düzeyleri, aynı hastalarda yayılımı gösterme yönünden araç olarak kullanılan kemik iliği biyopsisi ve kemik grafileri ile karşılaştırıldığında, kemik iliği asit fosfatazının önemi bir kere daha kanıtlanmıştır.

Summary :

Acid-Phosphatase level of the bone-marrow in prostatic carcinoma

The level of acid-phosphatase of the bone marrow is obviously elevated in cases of prostatic carcinoma. This elevation is much more significant than biopsy of the bone marrow and x-ray examination of the bones.

Kaynaklar :

- 1 — Gutman, A. B. et al. : "Acid" phosphatase and functional activity of the prostate (man) and preputial gland (rat). Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 39:529, 1938.
- 2 — Chua, O. T., Veenema, R. J., Muggia, F., and Graff, A. : Acid phosphatase levels in bone marrow : Value in detecting early bone metastasis from carcinoma of the prostate. J. Urol., 103:462, 1970.
- 3 — Fishman, W. H., Bonner, C. D., and Hamburger, F. : Serum "Prostatic" acid phosphatase and cancer of the prostate. N. Engl. J. Med., 255:925, 1956.
- 4 — Cline, J. K., Burke, L. S., Cobb, W. R., Wilkinson, M. A., and Johnson, R. B. : Further studies in detection and diagnosis of prostatic carcinoma. J. Urol. 73:384, 1955.
- 5 — Reynolds, R. D., et al. : Usefulness of bone marrow serum acid phosphatase in staging carcinoma of the prostate. Cancer, 32:181, 1973.
- 6 — Guilbault, G. G., Sadar, S. H., Glazer, R., and Haynes, J. : Umbelliferone phosphatase as a substrate for acid and alkaline phosphatase, Analytical letters, 1(5):333, 1968.
- 7 — Mehan, D. J., Brown, G. O., Hoover, B., and Storey, G. : Bone marrow findings in carcinoma of the prostate. J. Urol., 95:241, 1966.
- 8 — Bölükbaşı, A. : Prostat kanserinde 99 m Tc Pyrophosphate radyoaktif kemik skanningi ile kemik metastazlarının saptanması. Hacettepe Univ. Üroloji Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, 1974.
- 9 — Chua, D. T., Ackerman, W., and Veenema, R. J. : Bone marrow biopsy in patients with carcinoma of the prostate. J. Urol., 102:602, 1969.