



TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ
Cilt: 13, Sayı: 1, 23-31, 1987

PROSTAT KANSERİNDE KEMİK SİNTİGRAFİSİ VE SERUM FOSFATAZ ENZİMLERİNİN DEĞERİ

THE VALUE OF SERUM PHOSPHATASE ENZYMES AND BONE SCINTIGRAPHY IN PROSTATIC CARCINOMA

AKDAŞ, A., ÖZEN, H., TOKUÇ, R., ALTUĞ, U., ALKIBAY, T., ŞENGÖR, F., REMZİ, D.^(*)

GİRİŞ

Prostat kanserinin tedavisinde hormonal manipülasyonun önemi tartışılmaz ancak tedavi uygulaması ne olursa olsun başlangıçta metastazı olan hastaları belirlemek gerekir. Lenf nodu metastazının değerlendirilmesi bugün yetersiz olmaktadır⁽¹⁾. Kemik sintigrafisi ise kemik metastazlarının araştırılması da çok hassas bir metod olarak birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir^(2,3,4). Aynı zamanda, uygulanan tedaviye verilen klinik cevabın değerlendirilmesinde de çok faydalı bir yöntemdir^(5,6). Kemik sintigrafisi ile klinik evrelendirme yapılmakta ve uygun tedavi seçilmektedir.

Plasma asid fosfataz, lokal olarak hastalığı ilerlemiş veya metastatik hastalığı olan kişilerde genellikle yüksek bulunur, ayrıca başka dokularda da bu enzim vardır. Bu nedenle tartarat inhibisyonu ve modern immunoassay yöntemler ile hassasiyeti geliştirilmiştir⁽⁷⁾. Gutman ve arkadaşlarının⁽⁸⁾ 1936'daki bu önemli buluşundan beri asid fosfataz prostat kanserinin tanı, evrelendirme ve prognozunda yardımcı olmaktadır.

Plazma alkalin fosfatazın (ALP) birçok metastatik hastalığın tanı ve takibinde olduğu gibi prostat kanserinde de önemli yeri olduğu yıllar önce saptanmıştır⁽⁹⁾. Ancak kemik metastazlarının saptanmasında bir tümör belirleyici olarak uzun yıllar üzerinde durulmamıştır.

Biz bu çalışmamızda plazma asid ve alkalin fosfataz enzimlerini değerlendirerek kemik sintigrafisi ile karşılaştırıp tanı, evrelendirme ve takipteki değerini göstermeğe çalıştık.

MATERYAL VE METOD

Histopatolojik değerlendirme ile prostat adenokanseri saptanmış 62 hasta çalış-
ma kapsamına alınmıştır. Yaş ortalaması 65.4 olup yaş dağılımı 41-90'dır.

Hastaların rutin tetkiklerine ilaveten, tedavi öncesi dönemde prostatik asid fos-
fataz (PAF), serum alkalen fosfataz (ALF) total asit fosfataz (TAF), kemik sintigra-
fileri ve kemik grafileri yapılmıştır. PAF radyoimmünoassay, ALF ve TAF'da
enzimatik assay yöntemi ile çalışılmıştır. Kemik sintigrafilerinde radyofarmostatik
ajan olarak Teknesyum 99^m -Pirofosfat kullanılmıştır.

Kemik sintigrafi bulgularına göre hastalar 4 gruba ayrılmışlardır.

- A — Kemik metastazı saptanmayanlar,
- B — Bir lokalizasyonda metastaz saptananlar,
- C — 2-3 lokalizasyonda metastaz saptananlar,
- D — ≥ 4 lokalizasyonda metastaz saptananlar.

Yukarıdaki tanı yöntemleri, anestezi altında muayene ve biyopsi sonuçlarına gö-
re hastalar TNM sınıflamasına göre evrelendirilmiştir⁽¹⁰⁾. Çalışma grubumuza giren
hastaların 6'sı, T0, 6'sı T1, 13'ü T2, 18'i T3 ve 19'u T4 olarak evrelendirilmiştir.
Kemik sintigrafili 36 hastada normal, 26 hastada patolojik olarak değerlendirilmiştir.

Hastalara bu evrelendirmenin ışığı altında, tedavi olarak dietil-stilbestrol-difosfat
300 mgr/gün veya bilateral skrotal orşiektomi uygulanmıştır.

İzlemde 22 hasta çeşitli nedenlerle kaybolmuş ve izlemi yapılan 40 hasta ortala-
ma 26.25 ay izlenmiştir. Bu izlem sırasında TAF, PAF, ALF 3 ayda bir, kemik sinti-
grafileri 6 ayda bir tekrarlanmıştır.

SONUÇLAR

Radyoimmünassay yöntemi ile ölçülen PAF değerlerinin evrelere göre dağılımı
Tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre Evre T0'da PAF %17 olguda yüksek olarak
saptanırken, Evre T4'de %47 olguda normal düzeylerde bulunmuştur. 55 hastada
ALF tayini yapılmış ve 18'inde (%33) yüksek düzeyde saptanmıştır. Klinik evrelere
göre değerlendirme yapıldığında T3 ve T4 klinik evresindeki 32 hastadan 12'sinde
(%38) ALF yüksek bulunmuştur (Tablo II).

Kemik sintigrafilerinde T0 klinik evresinde hiç metastaz saptanmazken, T4 kli-
nik evresindeki hastaların %63'ünde kemik metastazları gözlenmiştir (Tablo III).

Kemik sintigrafi sonuçları ile PAF ilişkisi araştırıldığında kemik metastazı sap-
tanmayan olguların %28'inde PAF yüksek bulunurken, metastazı olan gruptaki ol-
guların da %31'inde PAF normal düzeyde saptanmıştır (Tablo IV).

TABLO I**Prostat Kanserli Hastalarda Klinik Evrelere göre PAF Bulguları**

Klinik	PAF		Toplam
	✓ (%)	(N) (%)	
T ₀	1(17)	5(83)	6
T ₁	3(50)	3(50)	6
T ₂	4(31)	9(69)	13
T ₃	10(56)	8(44)	18
T ₄	10(53)	9(47)	19
Toplam	28(45)	34(55)	62

TABLO II**Hastalarda Klinik Evrelere göre ALF Bulguları**

Klinik	PAF		Toplam
	✓ (%)	(N) (%)	
T ₀	2(33)	4(67)	6
T ₁	2(33)	4(67)	6
T ₂	2(18)	9(82)	11
T ₃	5(33)	10(67)	15
T ₄	7(41)	10(59)	17
Toplam	18(33)	37(67)	55

TABLO III**Hastalarda Klinik Evrelere göre Kemik Sintigrafisi Bulguları**

Klinik	SİNTİGRAFİ PAF		Toplam
	+ (%)	- (%)	
T ₀	0(0)	6(100)	6
T ₁	2(33)	4(67)	6
T ₂	3(23)	10(77)	13
T ₃	9(50)	9(50)	18
T ₄	12(63)	7(37)	19
Toplam	26(42)	36(58)	62

TABLO IV**Tedavi Öncesi PAF - Kemik Sintigrafisi İlişkisi**

Kemik Sinti-	PAF		Toplam
	grafik bulgusu	/(%) (N) (%)	
Metastaz yok	10(28)	26(72)	36
Metastaz var	18(69)	8(31)	26
Toplam	28(45)	34(55)	62

TABLO V**Tedavi Öncesi TAF - Kemik Sintigrafisi İlişkisi**

Kemik sinti-	TAF		Toplam
	grafik bulgusu	/(%) (N) (%)	
Metastaz yok	3(8)	33(92)	36
Metastaz var	12(46)	14(54)	26
Toplam	15(24)	47(76)	62

Aynı değerlendirme TAF için yapıldığında metastaz saptanan olguların %54'ünde TAF'ın normal olduğu Tablo V'de görülmektedir. Keza, kemik tutulumu olan olgularda %54'ünde ALF normal sınırlar dahilindedir (Tablo VI).

Yaygın kemik metastazı olan olguların %73'ünde ALF düzeyleri yüksek bulunmuştur (Tablo VII).

Kemik metastazı saptanan hastaların %81'inde tedavi öncesi dönemde PAF ve/veya ALF düzeyleri normalden yüksek bulunmuştur (Tablo VIII).

Tablo VII'de görülen metastazı olmamasına rağmen ALF düzeyi yüksek 7 hastanın ancak 5'i izleme alınabilmiş ve bunların 3'ünde izlem sırasında ALF normale düşmüştür. Diğer 2 hastada ise izlemede kemik metastazları ortaya çıkmıştır.

Kemik sintigrafisinde metastaz saptanmayan PAF'ı yüksek bulunan izleme alınabilen 4 hastanın 3'ünde PAF normal düzeylere düşmüş ve sintigrafilerinde değişim saptanmamıştır. Ancak 1 hastada PAF düzeyi yüksek seyretmiş ve daha sonraki sintigrafisinde metastaz saptanmıştır.

Takibi yapılabilen 40 hastadan kemik metastazı saptananlardan %71'inde PAF düzeyleri tedavi öncesi dönemde yüksek iken bu oran tedavi sonrası dönemde %57 bulunmuştur (Tablo IX).

Aynı durumun ALF yönünden değerlendirilmesinde, izlenebilen 34 hastada, bu oranlar %54 ve %75 olarak saptanmıştır (Tablo X).

TABLO VI**Tedavi Öncesi ALF - Kemik Sintigrafisi İlişkisi**

Kemik sinti- grafi bulgusu	ALF		Toplam
	✓(%)	N(%)	
Metastaz yok	7(23)	24(77)	31
Metastaz var	11(46)	13(54)	24
Toplam	18(33)	37(67)	55

TABLO VII**Kemik Sintigrafisi Sınıflaması ile ALF İlişkisi**

Kemik sintigrafisi sınıflaması	ALF		Toplam
	✓(%)	N(%)	
A	7(23)	24(77)	31
B	1(14)	6(86)	7
C	2(33)	4(67)	6
D	8(73)	3(27)	11
Toplam	18(33)	37(67)	55

TABLO VIII**Kemik Sintigrafisi ile PAF - ALF İlişkisi**

	PAF ve ALF	PAF ve/veya	Toplam
	Normal (%)	ALF ✓(%)	
Kemik metastazı yok	22(61)	14(39)	39
Kemik metastazı var	5(19)	21(81)	26
Toplam	27(44)	35(56)	62

TABLO IX**Tedavi Sonrası dönemde takip edilen hastalarda
PAF değerleri (Toplam 40 hastada)**

Kemik Sintigrafisi	Tedavi Öncesi Dönem		1 yıl sonra	
	✓(%)	N(%)	✓(%)	n(%)
Metastaz yok	4 (15)	22(85)	2(8)	24(92)
Metastaz var	10(71)	4 (29)	8(57)	6 (43)

TABLO X

**Tedavi sonrası dönemde takip edilen hastalarda
ALF değerleri (Toplam 34 hastada)**

Sintigrafisi	Kemik		Tedavi Öncesi Dönem	
	✓(%)	N(%)	✓(%)	n(%)
Metastaz yok	5(24)	16(76)	2 (11)	16(89)
Metastaz var	7(54)	6 (46)	12(75)	4 (25)

TABLO XI

Takip edilebilen hastalarda kemik sintigrafisi sonuçları

Kemik sintigrafisi	Hasta sayısı	İ(%)	S(%)	K(%)
A (Metastaz —)	26	—	19(73)	7(27)
Metastaz +	14	2(14)	5(36)	7(50)
B	4	2(50)	1(25)	1(25)
C	2	—	—	2(100)
D	8	—	4(50)	4(50)
Toplam (A + B + C + D)	40	2(5)	24(60)	14(35)

Kemik sintigrafilerinin değerlendirilmesi ile tedavi sonrası klinik cevabın ilişkisi araştırıldığında metastazı olmayan 26 hastada %73 (19/26) tedavi sonrası sintigrafili olarak metastazı yok iken, tedavi öncesi dönemde metastazı olan 14 hastada %50'sinde sintigrafik kötüleme saptanmıştır (Tablo XI).

TARTIŞMA

Kemik metastazlarının saptanmasında sintigrafinin kemik grafilerine üstünlüğü kabul edilen bir gerçektir. Özellikle kemik grafileri negatif olan hastalarda kemik metastazlarının sintigrafisi ile belirlenmesi sonucu bu tekniğin evrendirmesindeki yeri aşikar olarak ortaya çıkmaktadır⁽¹¹⁾. Sintigrafilerin değerlendirilmesinde farklı yöntemler kullanılmış olmasına karşın bugün metastatik odakların sayımı en çok kullanılan yöntemdir.

Liewendahl ve arkadaşlarının⁽¹²⁾ rapor ettiğine göre T3 evresinde olan hastaların %54'ünde, T4 evresinde olanların ise %93'ünde sintigrafik olarak kemik metastazı saptanmıştır. Bishop ve arkadaşları⁽¹³⁾ ise T3 ve T4 evresinde olan hastaların %44'ünde tedavi öncesi dönemde metastaz saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise bu oran T3 evresinde %50 ve T4 evresinde %63 bulunmuştur.

Kullanılan radyo-farmostatik ajanlar, hastaların seçimi, teknik olanaklar, değerlendirme gibi faktörler farklı oranlara neden olan önemli sebeplerdir.

Yine de kemik sintigrafisi diğer tetkiklere nazaran klinik evre ile daha yüksek oranda uyumlu gözükmektedir.

Nesbit ve Baum'un⁽¹⁴⁾ belirttikleri gibi plazma asid fosfataz düzeylerinin klinik evrelendirmede yardımı sınırlıdır. Bruce ve arkadaşları⁽¹⁵⁾ kemik metastazı olan hastaların %7-15'inde PAF düzeylerini normal bulmuşlardır. Keza bu oranı, Liewendahl ve arkadaşları⁽¹²⁾ %16 ve Bishop ve arkadaşları⁽¹³⁾ %36 bulmuşlardır. TAF da kemik metastazlı hastalarda aynı oranda normal düzeylerde bulunmuştur⁽¹²⁾. Bizim serimizde ise bu oran PAF için %31 ve TAF için %54 bulunmuştur. Buradan da anlaşılacağı üzere her iki metotta prostat kanserinde kemik metastazlarının gösterilmesinde yeterli değildir. Bazı hastalarda tümör hacminin fazlalığına rağmen yükselmemesi, bu grupta de-differansiyasyon ve anaplezi nedeniyle tümörün bu enzimi salgılamamasına bağlanabilir.

Kemik metastazı olmayan hastalardan %28'inde PAF ve %15'inde TAF yüksek bulunmuştur⁽¹²⁾.

Quinones ve arkadaşları⁽¹⁶⁾ ise erken evre prostat kanserinde PAF ve TAF arasında önemli bir fark olmadığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu oranlar PAF için %28 ve TAF için %8 bulunmuştur. Bu nedenle prostat kanserinden şüphe edilen hastalarda PAF tayininde yarar vardır.

Plazma ALF düzeylerinin kemik metastazlarının gösterilmesinde çok yetersiz olduğu görüşünde yazarlar birleşmektedir^(5,12,13). Ancak birçok yazarlar bunun aksini savunarak ALF'nin değerli bir tümör belirleyici olabileceği ve hassasiyetinin izoenzimleri ölçülerek geliştirebileceğini belirtmektedirler^(17,18). Bizim çalışmamızda kemik metastazı olanların %46'sında ALF düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu oran diğer çalışmalarda %59 ve %82 olarak rapor edilmiştir^(12,13). Yazarların da belirttiği gibi kemik metastazlı hastalarda PAF düzeyleri ALF'ye nazaran daha yüksek oranda normalin üstünde bulunmaktadır. Ancak metastaz sayısı arttıkça yüksek ALF düzeylerine ait oran da artmaktadır. Buna rağmen tek başına ALF klinik evrelendirmede yeterli değildir. Kemik metastazı olan hastalarda PAF ve/veya ALF'nin yüksek düzeyleri hastaların %81'inde saptanmıştır. Yani her iki enzimden birinin veya ikisinin birden yüksek bulunması her iki enzimin de normal olması haline göre bu grupta bir değer ifade etmektedir. Ancak kesin sonuca varmak için hasta sayısı yeterli değildir.

Takip edilebilen hastalarda ise kemik metastazı olanlarda yüksek düzeyde bulunan PAF %71'den %57'ye düşerken ALF ise %54'den %75'e yükselmiştir. Burada ALF'nin yükselişi karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması ile izah edilebileceği gibi metastazların artması ile de açıklanabilir.

Ancak tedaviye klinik cevabı değerlendirilmesinde kanımızca en etkili metod yine de kemik sintigrafisidir, PAF ve ALF bu yöntemde yardımcı araştırmalardır.

Sonuç olarak gerek prostat kanserinin evrelendirilmesi ve gerekse klinik takipte kemik sintigrafisi bilinen en etkin yöntem olmakla beraber serum PAF ve ALF düzeylerinin belirli aralıklarla ölçülmesi gerekmektedir. Bu iki enzimin yüksek bulunması klinik evrelendirmede yardımcı olmaktadır.

Total ALF düzeylerinin tayininin yanında kemik ve karaciğer izoenzimlerinin tayininde de yarar vardır, çünkü, bunlardan herhangi biri yüksek bulunmasına rağmen total ALF normal bulunabilir⁽¹⁷⁾.

ÖZET

Prostat kanserli 62 hastanın kemik sintigrafileri, total asid fosfataz (TAF), prostatik asid fosfataz (PAF) ve alkalin fosfataz (ALF) değerleri gözden geçirildiğinde, PAF, kemik sintigrafisi normal olan 36 hastanın %28'inde yüksek bulunduğu ve diğer iki enzimden prostat kanserini belirlemede daha hassas olduğu görüldü.

Hasta izleminde, tedaviye klinik cevabın saptanmasında kemik sintigrafisi fosfataz enzimlerinden daha duyarlı bir yöntemdir.

SUMMARY

Bone scintigraphy, serum acid phosphatase (SAP), prostatic acid phosphates (PAP) and alkaline phosphatase (ALP) activity were studied in 62 consecutive patients with prostatic cancer.

Serum PAP was more sensitive than SAP in the 36 patients with normal bone scans: 28% had positive PAP, 8% positive SAP and 23% had positive ALP tests.

In the follow-up of patients and monitoring the response to a certain type of treatment, bone scan is more informative than any of the phosphatase assays studied.

KAYNAKLAR

- 1 — **Chisholm, G.D.:** The TNM classification of prostatic cancer and activities of the British Prostate Group. In Prostate Cancer, ed. Jacobi, G.H. and Hohenfellner, R., Williams and Wilkins, Baltimore, 1982, pp. 117-128.
- 2 — **Lentle, B.C.,** Mc Gowan, D.G., and Dierich, H.: Technetium-99^m polyphosphate bone scanning in carcinoma of the prostate. Brit. J.Urol. 46:543, 1974.
- 3 — **O'Donoghue, E.P.N.,** Constable, A.R., Sherwood, T., Stevenson, J.J., and Chisholm, G.D.: Bone scanning and plasma phosphatases in carcinoma of the prostate. Brit. J.Urol. 50:172-177.
- 4 — **Handy, J.G.,** Kulatilake, A.E., and Wastie, M.L.: An index for monitoring bone metastases from carcinoma of the prostate. Brit. J.Urol. 53:868-873, 1980.
- 5 — **Fitzpatrick, J.M.,** Constable, A.R., Sherwood, T., Stephenson, J.J., Chisholm, G.D., and O'Donoghue, E.P.N.: Serial bone scanning the assesment of treatment response in carcinoma of the prostate. Brit. J.Urol. 50:555-561, 1978.
- 6 — **Perkins, A.C.,** Hardy, J.G., Wastie, M.L. and Clifford, K.M.A.: Serial radionuclide imaging during treatment of patients with diffuse bone metastases from carcinoma of the prostate. European J. Nuclear Medicine 7:322-323, 1982.
- 7 — **Pontes, J.E.:** Biologic markers in prostatic cancer. J.Urology 130:1037-1047, 1983.
- 8 — **Gutman, E.B.,** Sproul, E.E. and Gutman, A.B.: Significance of increased phosphatase activity of bone at the site of osteoplastic metastases secondary to carcinoma of the prostate gland. Am. J.Cancer 28:485-496, 1936.

- 9 — **Huggins, C.** and **Hodges, C.V.:** The effect of castration, of oestrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Research* 1:293-297, 1941.
- 10 — **TNM-Classification of Malignant Tumors** (ed. M.H. Harmer). Prostate, International Union Against Cancer, Geneva, pp. 118-121, 1978.
- 11 — **Merrick, M.V.** Review article - Bone scanning. *Brit. J.Radiology*, 48:327-351, 1975.
- 12 — **Liewendahl, K., Alfthan, O., Ikonen, T., Runter, M., and Ranninko, S.:** Bone scintigraphy and serum phosphatases in the detection and follow-up of bone metastases in prostatic cancer, *Scand. J.Urol. Nephrol.* 18:181-185, 1984.
- 13 — **Bishop, M.C., Hardy, J.G., Taylor, M.C., Wastie, M.L., and Lemberger, R.J.:** Bone Imaging and serum phosphatases in Prostatic Carcinoma, *Brit. J.Urol.* 57:317-324, 1985.
- 14 — **Nesbit, R.M. and Baum, W.C.:** Serum phosphatase determinations in diagnosis of prostatic cancer: a review of 1150 cases. *J.American Med. Assoc.* 145:1321-1324, 1951.
- 15 — **Bruce, A.W., Mahan, D.E., Sullivan, L.D. and Goldberg, L.:** The significance of prostatic acid phosphatase in adenocarcinoma of the prostate. *J.Urol.* 125:357, 1981.
- 16 — **Quinones, G.R., Rohne, T.J.Jr, Drago, J.R., Demers, L.M.:** Will prostatic acid phosphatase determination by radioimmunoassay increase the diagnosis of early prostatic cancer? *J.Urol.* 125:361, 1981.
- 17 — **Wajzman, Z., Chu, T.M., Bross, D., Saroff, J., Murphy, G.P., Johnson, D.E., Scott, W.W., Gibbons, R.P., Prout, G.R., and Schmidt, J.D.:** Clinical significance of serum alkaline phosphatase isoenzyme levels in advanced prostatic carcinoma, *J.Urol.* 119:224-246, 1978.
- 18 — **Killian, C.S., Vargas, F.P., Pontes, E.J., Beckley, S., Slack, N., Murhpy G.P. and Chu, T.M.:** The use of serum isoenzymes of alkaline and acid phosphatase as possible quantitative markers of tumour load in prostatic cancer. *The prostate.* 2:187-205, 1981.