

PROSTAT KANSERİNDE LİPİD BAĞLI SİYALİK ASİDİN DEĞERİ

THE VALUE OF SERUM LIPID-BOUND SIALIC ACID IN PROSTATIC CANCER

EROL, D., ÖVÜL, E., ÖZTOKATLI, A., GERMİYANOĞLU, C., KUYUMCUOĞLU, U.

S.B. Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği

ÖZET

Ağustos 1988 ile Mart 1990 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Klinikleri'ne başvuran prostat kanserli 36 olgu ile bel ağrısı, prostatizm, üriner enfeksiyon, hidrosel, epididimoorşit şikayetleri ile aynı kliniklere başvuran 30 olguluk kontrol grubunda serum lipid bağlı sialik asit (LSA) düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca 36 prostat kanserli olguda serum alkalen fosfataz, serum prostatik asit fosfataz ve serum prostatik spesifik antijen düzeyleri ölçülerek LSA değerleri ile karşılaştırılmıştır. Prostat kanserli olgularda LSA seviyeleri yükselmiş olarak bulunurken prostat kanserli olgularla, kontrol grubu olgularının LSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatür ile karşılaştırılmıştır.

SUMMARY

The serum lipid-bound sialic acid (LSA) levels were measured in 36 patients with prostatic cancer who were admitted to the urologic clinics of Ankara Hospital and Gazi University Medicine Faculty between August 1988 - March 1990 and also in a control group of the patients who were admitted to the same clinics with the complaints of flank pain, prostatism, urinary infection, hydrocele, epididymoorchitis. In addition serum alkaline phosphatase, serum prostatic acid phosphatase, serum prostate-specific antigen levels were also measured in all patients and compared with serum LSA levels. Serum LSA levels were found to be significantly higher in patients with prostatic cancer when compared to the control group. The results obtained in the study were also compared with the literature.

GİRİŞ

Malign hücrelerden genel dolaşıma geçen bazı maddelere tümör belirleyicileri denilmektedir. Tümör belirleyicilerinin oluşumu ve potansiyel klinik değerleri hakkındaki bilgileri sonucu onlara karşı duyulan ilgi son yıllarda hızla artmaktadır. Tümör hücreleri tarafından vücut sıvı ve dokularına salınan bu maddeler, hücre membranında mevcut protein, sialoglikoprotein, hormon, enzim, antijen ve antikor olabileceği gibi biyolojik fonksiyonu olmayan maddeler de olabilir⁽¹⁾. Bu türdeki antijenler embriyonel yaşamda oluşmakta ve erişkin kişilerde eser düzeyde bulunabilmektedir^(2,3).

Prostat kanseri erken evrede klinik bulgu vermemekte, ileri evrelerde ise benign prostat hiperplazisindeki bulgularla benzerlik göstermektedir. Erken evrede rektal muayene bulgularının bazı benign hastalıklarla ayırımın zor olması ve prostat hiperplazisi nedeniyle opere edilen olgularda % 10 oranında prostat kanseri saptanması, araştırmacıları bu konuda erken tanıda değer taşıyacak ayrıca hastanın izlenmesinde yardımcı tümör belirleyicilerin bulunması için çalışmalara yöneltmiştir. Yaptığımız çalışmada lipid bağlı sialik asidin (LSA) prostat kanserli olguların tanısında klinisyene ne oranda yararlı olduğu histopatolojik tanı ve hastalığın evreleri dikkate alınarak araştırılmış, ayrıca alkalen fosfataz, prostatik asit fosfataz (PAP), prostat spesifik antijen (PSA) ile karşılaştırılarak tümör belirleyici olarak değeri gösterilmeye çalışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma; 1 Ağustos 1988 ile 1 Mart 1990 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniklerine başvuran 58 - 72 yaşları arasında his-

topatolojik olarak prostat kanseri tanısı almış daha önce tedavi görmemiş 36 olgu ile 50 - 68 yaşları arasında bel ağrısı, prostatizm, üriner enfeksiyon, hidrosel, epididimoorşit yakınmaları ile aynı kliniklere başvuran 30 olguluk kontrol grubunu kapsamaktadır.

Prostat kanseri olgularını evrelendirirken Whitmore-Jewett evrelendirme sistemi esas alınmıştır. Olguların hepsinin histopatolojik tanısı prostat adenokarsinomu olup, derecelendirirken Gaeto gradelendirme sistemi kullanılmıştır⁽⁴⁾.

Çalışma kapsamına giren olgularda rutin kan tetkikleri ile birlikte serum LSA, serum alkalin fosfataz, serum PAP ve PSA düzeyleri değerlendirilmiştir.

Alkalin fosfataz ve prostatik asit fosfataz düzeyi tayininde kinetik yöntemler kullanılmış olup alkalin fosfataz için; 36-92 IU/L, prostatik asit fosfataz için; 0-2 IU/dl arasındaki değerler normal olarak kabul edilmiştir. Prostatik spesifik antijen düzeyi tayininde katı fazda, iki özgül bağlanma ile yürütülen radyoimmünassay yöntemi kullanılmıştır. Prostatik spesifik antijen için; 0-4 ng/ml arasındaki değerler normal olarak kabul edilmiştir.

Kanda LSA tayini için Nonda Katopodis ve Chester Stok tarafından bulunan modifiye kalorimetrik bir yöntem kullanıldı⁽⁵⁾. Normal erişkinlerde bu yöntem ile saptanan LSA değeri 0-19 mg/dl'dir⁽⁶⁾.

BULGULAR

Bütün olguların tam kan sayımı, lökosit formülü ve trombosit sayımları yapılmış olup normal sınırlarda bulunmuştur. Prostat kanseri tanısı almış toplam 36 olgu 58-72 yaşları arasında olup, yaş ortalaması 65.2 olarak saptanmıştır. Olguların 5 tanesi (% 13.88) evre A, 14 tanesi (% 38.88) evre B, 2 tanesi (% 5.55) evre C ve 15 tanesi (% 41.66) evre D olarak kabul edilmiştir. Buna göre olguların 19 tanesinin intrakapsüler (% 52.77) ve 17 tanesinin ise ekstrakapsüler (% 47.22) yerleşimli malignite gösterdiği saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Prostat kanseri olgularının evrelere göre dağılımı

Evre	Olgu sayısı	Görülme oranı %
A	5	13.88
B	14	38.88
C	2	5.55
D	15	41.66
Toplam	36	100.00

Prostat kanserli olgular histopatolojik olarak değerlendirilirken 4 olgu (% 11.11) grade I, 11 olgu (% 30.55) grade II ve 21 olgu (% 58.33) grade III olarak bildirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Prostat kanseri olgularının gradelere göre dağılımı

Grade	Olgu sayısı	Görülme oranı %
I	4	11.11
II	11	30.55
III	21	58.33
IV	—	—
Toplam	36	100.00

Olguların gradelerinin evrelere göre dağılımı incelendiğinde, erken evrelerde iyi diferansiyasyon ve orta derecede diferansiyasyon tümörler görülürken, ileri evrelerde genellikle orta derecede diferansiyasyon ve az diferansiyasyon tümörlere sık rastlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Prostat kanseri olgularının gradelerinin evrelere göre dağılımı

Evre	Grade	Olgu sayısı	Görülme oranı %
A	I	1	2.77
	II	3	8.33
	III	1	2.77
B	I	3	8.33
	II	3	8.33
	III	8	22.22
C	I	—	0.00
	II	—	0.00
	III	2	5.55
D	I	—	0.00
	II	5	13.88
	III	10	27.77
Toplam		36	100.00

Ortalama serum alkalen fosfataz, PAP, PSA ve LSA değerlerinin evrelere göre dağılımı tablo 4 'de gösterilmiş olup, LSA'nın en düşük ve en yüksek değerleri evre A'da 12.4-31.4, evre B'de 10.5 - 30.3, evre C'de 15.3 - 29.5 ve evre D'de ise 10.6 - 33.1 olarak saptanmıştır.

Evre A, evre B ve evre C olguların tümünde serum alkalen fosfataz düzeyi düşük, evre D olguların ise 7 tanesinde (% 46.6) serum alkalen fosfataz düzeyi yüksek olarak saptanmıştır. Alkalen fosfataz için tüm evrelerin sensitivite ortalaması % 19.44 (7/36) olarak bulunmuştur.

Prostat kanserli olgularda serum prostatik asit fosfataz düzeyleri değerlendirildiğinde; evre A ve evre B arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$), evre A ve evre B ile evre C ve evre D prostat kanserli olguların serum PAP düzeyleri arasında ise anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Gradelerine göre değerlendirildiğinde ise, grade I ve grade II ile grade III prostat kanserli olguların serum PAP düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p<0.05$). Tablo 5'de görüldüğü gibi serum PAP sensitivitesinde evre C ve evre D arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu evreler ile evre A ve evre B arasında ise PAP sensitivitesi bakımından anlamlı fark bulunduğu saptanmıştır. Çalışma grubunda PAP'ın tüm evrelere göre sensitivite ortalaması % 30.55 (11/36) olarak bulunmuştur.

Serum PSA düzeyleri ile prostat kanserinin evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ($p<0.05$) aynı zamanda evre arttıkça serum PSA düzeylerindeki artışın da anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Prostat kanserinin grade I ile serum PSA düzeyleri arasında istatistiksel fark anlamlı olup, grade arttıkça serum PSA düzeyinin de arttığı saptanmıştır ($p<0.05$). Serum PSA sensitivitesinde evre C ve evre D arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken ($p<0.05$), bu evreler ile evre A ve evre B arasında, ayrıca evre A ile evre B arasında da PSA sensitivitesi bakımından anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Çalışma grubunda PSA'in sensitivitesi % 75 (27/36) olarak bulunmuştur.

Prostat kanserli 36 olgu ile kontrol grubundaki 30 olguda serum LSA düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Serum LSA düzeyleri evrelere göre değerlendirildiğinde evre A ile evre B arasında ve evre C ile evre D arasında anlamlı fark olmadığı görülürken ($p<0.01$), evre A ile evre C ve evre B ile evre D arasında fark anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0.01$). Buna karşılık serum LSA düzeyi ile prostat kanserli olguların grade I arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur ($p<0.05$). Evrelere göre serum LSA sensitivitesindeki farklılık ise anlamlıdır ($p<0.01$). Çalışma grubunda serum LSA'in sensitivitesi % 50 (18/36) ve kontrol grubunda serum LSA'in spesifitesi % 80 (24/30) olarak saptanmıştır.

Tablo 4. Prostat kanserli olgularda ortalama alkalen fosfataz PAP, PSA ve LSA değerlerinin evrelere göre dağılımı (n: 36).

Evre	Alkalen fosfataz	PAP	PSA	LSA
A	64.40	0.92	10.72	18.28
B	73.64	0.89	31.77	19.10
C	89.00	2.20	49.00	22.40
D	84.60	2.63	66.87	23.55

Tablo 5. Prostat kanserli olgularda alkalen fosfataz, PAP, PSA ve LSA sensitivite oranlarının evrelere göre dağılımı (n: 36)

Evre	Alkalen fosfataz	PAP	PSA	LSA
A	0.00	0.00	20.00	20.00
B	0.00	14.20	71.40	35.70
C	0.00	50.00	100.00	50.00
D	46.60	53.30	93.30	73.30

TARTIŞMA

Sialik asit pirüvik asidin mannozamin ile bir kondansasyon ürünü 9 karbonlu bir monosakkarit olan nöraminik asitten türeyen bir bileşiktir. Sialik asidin 1/3'ünün proteine bağlı 2/3'ünün ise lipid bağlı (LSA) olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir^(7, 8). Hücredeki sialik asitler % 65-70 oranında membran glikoprotein ve glikolipidlerine bağlı olarak bulunur. Kanserli dokularda sialik asit miktarı artmakta, bundan dolayı da serum sialik asidin seviyesi yükselmektedir. Bazı araştırmacılar kanserli hastalardaki yüksek LSA seviyelerinin sebebinin konakçının mevcut tümöre cevap olduğu yolundaki aksi halen ispatlanmamış bir hipotezi benimsemektedirler⁽⁹⁾.

Birçok araştırmacı mide, kolon, meme ve akciğer kanserlerinde anlamlı olarak yüksek LSA düzeyleri bildirmelerine rağmen, ürogenital kanserli olgularda yüksek sialik asit düzeylerinin değeri halen tam olarak bilinmemektedir⁽⁷⁾. İlk kez 1979 yılında Moss ve arkadaşları kemik metastazı bulunan prostat kanserli olgularda normal bireylere göre yüksek total sialik asit (NANA) değerleri bulunmuştur. Ancak NANA (N-asetil nöraminik asit)'in diğer bazı benign hastalıklarda da yüksek değerlerde bulunması, buna karşın bu hastalıklarda LSA'nın normal düzeyde saptanması araştırmaların LSA üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur⁽¹⁰⁾.

1981 yılında Dunzendorfer 57 prostat kanserli olguyu kapsayan çalışmasında erken evrelerde LSA'nın duyarlı olmadığını, ancak kemik metastazı mevcut evre D prostat kanserli olgularda normal bireylere göre oldukça yükselmiş serum LSA düzeyleri bulunduğunu bildirmiştir. Tedaviye iyi cevap vermiş prostat kanserli olgularda serum LSA düzeyindeki düşüşü anlamlı bulmuş ve serum LSA düzeyindeki anlamlı yükselmelerin rezidüel durumu gösterdiğini rapor etmiştir⁽⁹⁾.

1982'de Van Cangh evre A ve B prostat kanserli olgularda % 29-43, evre C ve D olgularda % 50-93 oranında yüksek serum LSA düzeyleri bulunduğunu bildirmiştir⁽¹¹⁾.

1986 yılında Mayo kliniğinde 38 prostat kanserli olguda evrelere göre serum LSA'nın sensitivite oranı araştırılmış, evre A-B'de % 28.6, evre C'de

% 50, evre D₂'de % 85.7 oranında sensitif olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada serum LSA'nın prostat kanserli olgularda spesifite oranının % 90 ve sensitivitesinin % 57.9 olduğu bildirilmiştir⁽¹²⁾.

Çalışmamızda tablo 5'de de görüldüğü gibi LSA'nın evre A'da % 20, evre B'de % 35.7, evre C'de % 50 ve evre D'de % 73.3 sensitif olduğu saptanmıştır.

PAP, PSA ve LSA serum düzeyleri bir arada değerlendirildiğinde PAP düzeyinin yüksek olduğu bütün olgularda PSA düzeyinin de yüksek olduğu bulunmuştur. D evresinde 2 olguda PAP düzeyi yüksek ve LSA düzeyinin düşük olduğu saptanırken, 9 olguda PAP düzeyi düşük ve LSA düzeyi yüksek, 9 olguda ise PAP ve LSA düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca 36 olgunun 12 tanesinde PSA düzeyi yüksek ve LSA düzeyi düşük, 3 tanesinde PSA düzeyi düşük ve LSA düzeyi yüksek, 15 tanesinde PSA ve LSA düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür.

36 olguluk çalışmamızda alkalen fosfataz, PAP, PSA ve LSA'nın evrelere göre sensitivite oranı bir arada değerlendirildiğinde; evre A'da alkalen fosfataz ve PAP sensitivite oranı % 0 iken LSA ve PSA sensitivite oranı % 20 olarak saptanmıştır. Evre B'de PAP sensitivitesi % 14.2 LSA sensitivitesi % 35.7 iken PSA % 71.4 olarak bulunmuştur. Evre C'de LSA sensitivitesi % 50 iken PSA sensitivitesi % 100 olarak bulunmuştur. Evre D'de de en yüksek sensitivite oranının % 93.3 ile PSA'de bulunduğu saptanmıştır. Evre C'de PSA sensitivitesinin % 100 olarak bulunmasını yorumlarken bu evredeki olgu sayımızın 2 olması dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar incelendiğinde prostat kanserli olgularda tümör belirleyici olarak LSA'nın değerinin PSA kadar yüksek olmasa da alkalen fosfataz ve PAP'dan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bulgularımız literatür bilgileri ile de uyum göstermektedir.

Bulgularımız ve diğer araştırmacıların bulguları birarada değerlendirildiğinde LSA'nın prostat kanseri erken tanısında değersiz olduğu, yüksek serum düzeylerinin kötü prognoza işaret ettiği söylenebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Van Beek, W.P., Smets, L.A., Emmelot, P.: Increased sialic acid density in surface glycoprotein of transformed and malignant cells: A general phenomenon. *Cancer Res*, 33: 2913, 1973.
- 2- Statland, B.E.: Tumor markers. *Diagn Med*, 4: 21, 1981.
- 3- Özkan, O.: Tümörler, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Matbaası, 23, 1981.
- 4- Catolona, W.J. and Scott, W.W.: Carcinoma of the prostate. *Campbell's Urology*, Walsh, P.C., Gittes, R.F., Perlmutter, A.D. et al. (ed): Fifth edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1443, 1986.
- 5- Katopodis, N., Stock, C.C.: improved method to determine lipid bound sialic acid in plasma or serum. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 30: 171, 1980.
- 6- Horgan, I.E.: A modified spectrophotometric method for determination of nanogram quantities of sialic acid. *Clinic Chim Acta*, 116: 409, 1981.
- 7- Khanderia, U. et al.: Serum sialic acid is a biologic marker for malignant disease. *J. Surg. Oncol*, 23 (3): 163, 1983.
- 8- Oegema, T.R. et al.: An improved automated periodate-oreind method for the determination of sialic acid. *Anal-Biochem*, 133 (1): 233, 1983.
- 9- Dunzerdorfer, U., Katopodis, N., Dnistrian, A.M., et al.: Plasma lipid bound sialic acid in patients with prostate and bladder cancer. *Invest Urol*, 19: 194, 1981.
- 10- Moss, A.J., Bissada, N.K., Boyd, C.M., et al.: Significance of proteinbound neuraminic acid levels in patients with prostatic and bladder carcinoma. *Urology*, 13: 182, 1979.
- 11- Van Cangh, P.J., Opsomer, R., De Nayer, P.: Serum prostatic acid phosphatase determination in prostatic diseases: A critical comparison of an enzymatic and a radio-immunologic assay. *J. Urol*. 128: 1212, 1982.
- 12- Erbil, K.M., Sen, S.E. Zincke, H. et al.: Significance of serum protein and lipid-bound sialic acid as a marker for genitourinary malignancies. *Cancer*, 57: 1389, 1986.