

## KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA KEMİK METASTAZI İLE İDRAR HİDROKSİPROLİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Ali Arıcan\* Dilek Dinçol\*\* Nurten Renda\*\*\* Metin Kır\*\*\*\*  
Serdar Akyar\*\*\*\*\* Tamer Atasever\*\*\*\*\* Fikri İçli\*\*

Hidroksiprolin (OHP) kemik matriksindeki kollajen aminoasit rezidülerinin % 11 - 14'ünü oluşturur ve kemik resorpsiyonu sırasında salınır. OHP'nin % 15'i idrarla atılır (1). İdrarda artmış OHP düzeyleri hiperparatiroidi, hipertiroidi, Paget hastalığı, fibröz displazi, osteomalazi, yanıklar, kırık iyileşmesi ve kemik metastazlarında görülür (2).

Kemik metastazlarının tanı ve takibinde idrar OHP düzeylerinin kullanılabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (3,4,5,6,7). Coombes ve arkadaşlarının çalışmasında ise kemik metastazlı hastalarda tedavi yanıtın göre OHP düzeylerinde önemli bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir (8).

Bu çalışmanın amacı, idrar OHP düzeylerinin küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHOAK) olgularında kemik metastazlarının değerlendirilmesindeki önemini araştırmak ve diğer klinik ve biyokimyasal parametreler ile karşılaştırmaktır.

### MATERYAL VE METOD

Histopatolojik olarak KHOAK tanısı almış olan 37 hasta çalışmaya katılmış olup hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. İlk değerlendirmede kemik dışındaki organlarda metastaz saptanan olgular

\* Dinar Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Uzmanı,

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,

\*\*\* H.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı,

\*\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı,

\*\*\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı,

\*\*\*\*\* G.Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı,

Geliş Tarihi : Ekim 31, 1094

Kabul Tarihi Ocak 18, 1995

çalışmaya alınmadı. Kemik metastazının tanısında sintigrafik bulgular esas olarak alındı. Tüm hastalarda kemik sintigrafisine ek olarak ağrı, kemik duyarlılığı, serum alkalin fosfataz ve kalsiyum düzeyi değerlendirildi. Kemik sintigrafisinde metastaz için tipik çok sayıda patolojik aktivite artışı saptanan olgular ile sintigrafik bulguları tipik olmayan ama direk radyolojik inceleme ve/veya bilgisayarlı tomografi ile metastazın doğrulandığı olgularda kemik metastazının var olduğu kabul edildi.

Otuzyedi KHOAK'li hasta ile sağlıklı 20 kişiden oluşan kontrol grubunda 24 saatlik idrar örneğinde OHP düzeyi ölçüldü. İdrar örneği toplanmadan önce hasta ve kontrol grubundaki olgular 48-72 saat ile jelatinden fakir diyetle alındılar. Yirmidört saatlik idrar miktarı belirlendikten sonra 5 cc idrar örneği OHP ölçümü yapılmaya kadar -20°C'de saklandı. OHP ölçümü spektrofotometrik yöntem ile yapıldı (9).

İstatistiksel değerlendirme : Gruplar arasında idrar OHP yüksekliğinin sıklığı yönünden fark olup olmadığı «Chi-square» testi ile değerlendirildi. Kemik metastazı olan ve olmayan grup ile kontrol grubu OHP düzeylerinin ortalaması yönünden tek yönlü varyans analizi yöntemi ile karşılaştırıldı.

## SONUÇLAR

Çalışmaya katılan olguların ön incelemeleri sonucunda 37 hastanın 21'inde (% 57) kemik ağrı ve hassasiyeti, 15'inde (% 41) serum alkalin fosfataz yüksekliği ve serum kalsiyum ölçümü yapılabilen 31 olgunun beşinde (% 16) hiperkalsemi gözlemlendi. Kemik sintigrafisi bulgularına göre 18 (% 48) olguda patolojik aktivite belirlendi (Tablo II). Sintigrafik aktivite artışı saptanan 18 olgunun üçünde benign kemik lezyonları (2 olguda lomber vertebralarda, bir olguda ise diz ekleminde osteoartrit), birinde de sternoklavikuler eklem bölgesinde diğer radyolojik görüntüleme yöntemleri ile metastatik olarak değerlendirilmeyen aktivite artışı gözlemlendi. Diğer 14 (% 38) olguda sintigrafik +/- radyolojik bulguların metastaz ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun ortalama idrar OHP düzeyi 46,4 mg/24 saat olarak saptandı. Kemik metastazı olan ve olmayan hasta gruplarındaki ortalama düzeyler ise sırasıyla 104,7 mg/24 saat ile 72,5 mg/24 saat bulundu (Şekil 1). Ortalamalar arası farkın istatistiksel değerlendirmesinde kemik metastazı olan gruptaki ortalama

yüksekliği saptandı. OHP artışının kemik metastazlarının değerlendirilmesindeki duyarlılığı ağrının duyarlılığına eşdeğer olup alkalen fosfataz ve kalsiyum yüksekliğinin duyarlılığından daha yüksektir. Buna karşılık en düşük özgülüğün OHP artışında olduğu gösterilmiştir. OHP düzeylerinin özgülüğünün düşük olması iki nedene bağlı olabilir. Birinci olası neden, kemik metastazı dışındaki yumuşak doku ve kemik patolojilerinde de idrarla atılan OHP düzeylerinin artmasıdır. Nitekim bizim çalışmamızda kemik metastazı gösterilemeyen ama OHP düzeyi artmış olan 15 hastanın 3'ünde çomak parmak vardı. Guzzo ve ark. ile Hosley ve ark.'nın çalışmalarında da benzer bulgular bildirilmiştir (5,15). İkinci olası neden ise kemik metastazlarının sintigrafik bulgu vermesinden önce idrarda OHP düzeylerinin artmasıdır. Guzzo ve arkadaşları başlangıçta OHP düzeyi yüksek ama sintigrafik olarak kemik metastazı gösterilemeyen 10 olgudan beşinde 1 - 12 ay içinde sintigrafik bulgu veren kemik metastazı geliştiğini saptamışlardır (5). Bizim çalışmamızda da OHP düzeyi yüksek olan bir olguda 3 ay sonraki sintigrafik incelemede metastaz geliştiği gösterildi. Bu veriler ile birlikte kemik metastazı gösterilemeyen olgularda OHP düzeylerinde kontrol grubuna göre belirgin artış ( $p < 0.001$ ) saptanmış olması, kemik sintigrafisi ile henüz belirlenemeyen kemik metastazlarının değerlendirilmesinde OHP'nin erken bir tanı yöntemi olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu görüş OHP düzeyini arttıran diğer patolojik durumlar dışlandığında geçerlidir. Bu düşüncüyü destekleyen meme kanserli olgularda yapılmış çalışmalar vardır (3,4,16). Powler ve arkadaşlarının çalışmasında OHP yüksekliği bulunan 3 hastada görüntüleme yöntemleri ile 6, 6 ve 14 aylık sürelerde kemik metastazı geliştiği gözlenmiştir (16). Grant ve Gielen'in çalışmalarında da benzer bulgular elde edilmiş olup görüntüleme yöntemleri ile kemik metastazı belirlenemeyen olgularda kemik metastazlarının erken saptanmasında OHP düzeylerindeki artışın değerli olabileceği vurgulanmıştır (3,4).

Çalışmamızın sonuçlarına göre, kemik metastazlarının sağlıklı bir değerlendirmesinin yapılmasında idrar OHP düzeylerinin sintigrafik incelemeye katkısının olabileceği görüşündeyiz. İdrarda OHP artışının kemik metastazının erken bir göstergesi olabileceği de ileri sürülebilir. Ancak bu savın geçerlilik kazanması için daha uzun süreli takip yapılan diğer çalışmalarla doğrulanması gerekir.

### ÖZET

İdrar hidroksiprolin (OHP) düzeylerinin kemik metastazlarının tanısındaki değerini belirlemek amacıyla 37 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hasta ile 20 sağlıklı kişide 24 saatlik idrarda hidroksiprolin düzeyleri ölçülerek kemik metastazının diğer klinik ve biyokimyasal parametreleri (ağrı, serum alkalen fosfataz ve kalsiyum düzeyleri) ile karşılaştırıldı. Kemik metastazlarının tanısında sintigrafik bulgular esas olarak alındı. Gerekli olgularda direk grafi ve bilgisayarlı tomografiden de yararlandı. Bu incelemeler sonucunda 37 hastanın 14'ünde (% 38) kemik metastazı saptandı. Kemik metastazı olan grupta ortalama idrar OHP düzeyi 104,7 mg/24 saat bulunmasına karşılık kemik metastazı olmayan grupta 72,5 mg/24 saat ve sağlıklı kontrol grubunda ise 46,4 mg/24 saat olarak saptandı. Gruplar, ortalama OHP düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında önemli farklılık gözlemlendi (sırasıyla  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ ). Kemik metastazı olmayan hastalar ile kontrol grubundaki OHP düzeyleri arasındaki fark da önemli bulundu. OHP düzeylerinin sensitivitesi serum alkalen fosfataz ve kalsiyum düzeylerinin sensitivitesinden daha yüksek ancak ağrının sensitivitesine eşit değerde bulundu. Öte yandan OHP düzeylerinin spesifitesi diğer parametrelerden daha düşüktü. Ancak kemik metastazı olmayan gruptan OHP yüksekliği olan bir olguda ilk değerlendirmeden 3 ay sonra yapılan kemik sintigrafisinde metastaz saptanmış olması OHP değerlerinin sintigrafik bulgulardan önce yükselebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgunun periyodik takiplerin yapıldığı geniş hasta gruplarında doğrulanması gerekir.

Anahtar kelimeler : Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, Kemik metastazı, Hidroksiprolin

### SUMMARY

#### The Relationship Between Urinary Hydroxyproline Level And Bone Metastases In The Patients With Non-Small Cell Lung Cancer

Urinary hydroxyproline (OHP) levels were measured in 37 patients with non-small cell lung cancer and in 20 healthy control subjects to determine the value of OHP in the evaluation of bone metastasis. Other clinical and biochemical findings of bone metastasis such as pain, serum alkaline phosphatase and calcium levels were assessed, too. The diagnosis of bone metastasis was based on the findings of bone scintigraphy and other imaging procedures (radiographs and compu-

terized tomography). Bone metastasis was shown in 14 (% 38) patients. Mean OHP levels were found as 104,7 mg/24 hour, 72,5 mg/24 hour and 46,4 mg/24 hour in the patients with and without bone metastasis and in the control group, respectively. The mean OHP level in the patients with bone metastasis was significantly higher than those in the other two groups ( $p < 0.001$ ). The difference between the levels in the patients without bone metastasis and the control group was significant, too. Sensitivity of OHP levels was higher than those of serum alkaline phosphatase and calcium levels, while it was similar to the sensitivity of pain. OHP levels showed the lowest specificity. On the other hand, bone metastasis was determined in one of the patients who had high OHP level 3 months after the initial evaluation. Concerning this finding, elevated urinary OHP levels could be an early marker of bone metastasis in the patients with non-small cell lung cancer. The studies which have greater number of patients and longer follow-up period should be designed to confirm this comment.

Key words :Non-small cell lung cancer, Bone metastases, Hydroxyproline.

#### KAYNAKLAR

1. Gaser AB Depierre D Mermillod B Courvoisier B : Free serum hydroxyproline and total urinary hydroxyproline for the detection of skeletal metastases. *Br J Cancer* 45 : 477-481, 1982.
2. Niejadlik DC : Elevation of urinary hydroxyproline in disease. *Postgrad Med* 51 (5) :214-216, 1972.
3. Gielen F Dequeker J Drochmans A Wildiers J Merluede M : Relevance of hydroxyproline excretion to bone metastasis in breast cancer. *Br J Cancer* 34 : 276-285, 1976.
4. Grant CS Hoare SA Millis RR Hayward SS Wong DY : Urinary hydroxyproline and prognosis in human breast cancer. *Br J Surg* 71 : 105-108, 1984.
5. Guzzo LE Pachos WN Pinals RS Krest MJ : Urinary hydroxyproline excretion in patients with cancer. *Cancer* 24 : 382-387, 1969
6. Hopkins SC Nissenikorn I Palmieri GMA Ihord M Mounuddin M Saloway MS : Serial spot hydroxyproline/creatinine ratios in metastatic prostatic cancer. *J Urology* 129 : 319-323, 1983.
7. Nicolini A Carpi A Di Marco G Giulioni L Giordoini R Pallo S : A rational postoperative follow-up with CEA, TPA, and urinary hydroxyproline in breast cancer patients. *Cancer* 63 (10) : 2037-2046, 1989.

8. Coombes RC Dady P Parsons C et al : Assessment of response of bone metastases to systemic treatment in patients with breast cancer. *Cancer* 52 : 610-614, 1983.
9. Henry JR Cannon CD Winkelman T : *J Clin Chem Principles and Technics*. Harper-Row 1974 : 608.
10. Ichinose Y Hara N Otha M et al : Preoperative examination to detect distant metastasis is not advocated for asymptomatic patients with stages I and II non-small lung cancer. *Chest* 96 (5) : 1104-1109, 1989.
11. Michel F Soler M Imhof E Derruchoud AP : Initial staging of non-small cell lung cancer : Value of routine radioisotope bone scanning. *Thorax* 46 : 469-473, 1991.
12. Ferguson MK Mac Mahin H Bekerman C et al : Non-invasive and invasive staging of lung cancer. In : Bitron, Colomb, Little et al (eds). *Lung Cancer*. New York, Grune and Stratton 1988 : 123.
13. Quinn DL Ostrow LB Porter DK Shelton DK Jackson DE : Staging of non-small cell bronchogenic carcinoma. *Chest* 89 (2) : 270-275, 1986.
14. Torynos K Garcia O Karr B Leboud B : A correlation study of bone scanning with clinical and laboratory findings in the staging of non-small cell lung cancer. *Clin Nucl Med* 16 : 107-109, 1991.
15. Hosley HF Toft EG Olson KB Gates S Becbe RT : Hydroxyproline excretion in malignant neoplastic disease. *Arch Intern Med* 118 : 565-571, 1966.
16. Powles TJ Rosset G Leese CL Bondy PK : Early morning hydroxyproline excretion in patients with breast cancer. *Cancer* 38 : 2564-2566, 1976.