

MESANE TÜMÖRÜNDE SERUM LİPİD BAĞLI SİYALİK ASİDİN DEĞERİ

THE SIGNIFICANCE OF SERUM LIPID BOUND SIALIC ACID IN BLADDER TUMORS

ÖVÜL, E., EROL, D., ÖZTOKATLI, A., GERMYANOĞLU, C., YAĞCI, F.

Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği

ÖZET

Mesane kanserinde yüksek sensitivite ve spesifite oranına sahip bir tümör belirleyicisi halen mevcut değildir ve günümüzde bir çok tümör belirleyicisi üzerinde çalışılmaktadır. Bazı araştırmalarda lipid-bağlı sialik asidin (LSA) değerli bir tümör belirleyici olduğu iddia edilmektedir. Bu çalışmamızda LSA'nın mesane tümörlü olgular-daki serum düzeyleri ölçüldü. Mesane tümörlü 27 olgu ve 30 olgulu bir kontrol grubunu kapsayan çalışmamızın sonunda LSA'nın mesane tümörlü olgularda bir tümör belirleyici olarak değeri şüpheli bulundu. Ancak tümöre uygulanan tedavinin takibinde ve relapsların saptanmasında faydalı bir belirleyici olabileceği düşünüldü.

SUMMARY

Tumor markers with high sensitivity and specificity are still lacking for bladder cancer and several markers have been investigated on up to now. Serum lipid-bound sialic acid (LSA) was claimed to be a tumor marker by some investigators and this study was attempted to assess the value of LSA as a tumor marker in patients with bladder cancer.

The results obtained from 27 patients and 30 controls showed that serum LSA levels remained within the suggested normal limits of the method used but they were significantly higher than that of controls. With our results it can be concluded that the value of serum LSA is questionable as an initial tumor marker for bladder cancer but variations from the basal level may indeed be helpful in the monitorization of the efficacy of therapy and detection of relapses during follow-ups.

GİRİŞ

Mesane kanserli olgularda halen sensitivitesi (duyarlılık) ve spesifitesi (özellik) yüksek olan tümör belirleyicileri bulunmamaktadır. Farklı malign hastalıkların popüler tümör belirleyicisinden biri olan karsino embriyjenik antijenin mesane tümörlerinde yüksek sensitivite göstermediği ve benign hastalıklarında da yüksek pozitiflik gösterebildiği saptanmıştır (1,2). Son yıllarda mesane kanserli olgularda rekürrens ve prognozun saptanmasında kromozom çalışmaları, kan grubu antijenleri, β hCG, T-antijen (Tomsen Freidenreich), kromozom markerleri ve flow sitometri üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır (3,7).

Bu çalışmada LSA'nın mesane kanserli olguların tanısında klinisyene ne oranda yararlı olduğu histopatolojik tanı ve hastalığın evreleri dikkate alınarak araştırıldı ve bir tümör belirleyici olarak değeri gösterilmeye çalışıldı.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ağustos 1988-Mart 1990 tarihleri arasında S.B. Ankara Hastanesi ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniklerine başvuran 56-70 yaşları arasında histopatolojik olarak mesane kanseri tanıları almış, daha önce tedavi görmemiş 27 olgu ile, 50-68 yaşları arasında tümöral olmayan ürolojik problemi nedeniyle aynı kliniklere başvuran 30 olgulu kontrol grubunu kapsamaktadır.

Mesane kanserli olgular evrelendirilirken TNM evrelendirme sistemi, derecelendirilirken ise Ash grade'lendirme sistemi kullanılmıştır (8,9). Kanserli olguların hepsinin histopatolojik tanısı transisyonel hücreli karsinom olarak saptandı.

Bir gecelik açlıktan sonra sabah alınan kan örnekleri serumları ayrıldıktan sonra -20 derecede bekletilmiştir. Lipemik, hemolizli ve bulanık kan örnekleri kullanılmamıştır. Serum LSA düzeyleri Katopodis ve Stock tarafından tanımlanan modifiye kolorimetrik bir yöntemle saptanmıştır (10). Normal erişkinlerde bu yöntem ile saptanan LSA değeri 0.9-19.0 mg/dl arasındadır (11)

İstatistiksel analizler Student t test yöntemi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan olguların hepsinde rutin hemogram ve biyokimyasal testler normal sınırlarda bulundu.

Olguların tümör evre ve grade'lerine göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir. İleri evrelerdeki olguların grade'lerinin de yüksek olduğu saptandı.

Tümörün evre ve grade'lerine göre LSA düzeyleri ve sensitivite tablo 2'de gösterilmiştir. Kontrol grubunun serum LSA düzeyleri normal sınırlar içinde saptanmıştır.

Ameliyat öncesi mesane kanserli olgularla, kontrol grubu serum LSA düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Mesane kanserinin evreleri ile serum LSA düzeyleri arasında da anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Aynı zamanda evre arttıkça serum LSA düzeyinin de arttığı saptanmıştır. Grade'e göre serum LSA düzeyleri değerlendirildiğinde grade 1 ile grade 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p > 0.05$), grade 1 ve grade 2 ile grade 3 ve grade 4 arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Serum LSA'nın evrelere göre sensitivitesinde evre T₂ ile evre T₃ arasında anlamlı fark saptanamazken ($p > 0.01$), evre T₁ ile evre T₂, evre T₃ ve evre T₄ arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

Evre T₁ olguların çoğunda serum LSA düzeyleri 12.2mg/dl. 22.6 mg/dl arasında iken, evre T₃ ve evre T₄ olguların çoğunda serum LSA düzeyleri 22.1mg/dl'nin üzerinde bulunmuştur.

Çalışma grubunda serum LSA'nın sensitivitesi % 51.85 (14/27) ve spesifitesi % 80 (24/30) olarak saptanmıştır.

Tablo 1: Mesane kanseri olgularının evrelere ve grade'lere göre dağılımı

Evre	No.	(%)	Grade			
			I	II	III	IV
T ₁	8	(29.6)	2	4	2	—
T ₂	7	(25.6)	1	3	2	1
T ₃	10	(37.0)	1	4	4	1
T ₄	2	(7.4)	—	—	1	1
Total	27		4	11	9	3
(%)		(100.0)	(14.8)	(40.7)	(33.3)	(11.1)

Tablo 2: Mesane kanseri olgularının evre ve grade'lerine göre LSA düzeyleri ve sensitivitesi

Evre	No.	Serum LSA (mg/dl)	Sensitivite %	Grade	No.	Serum LSA (mg/dl)
(1) Kontrol	30	12.7 + 0.5	—	—	30	1.7 + 0.5
(2) T ₁	8	17.40	37.5(3/8)	I	4	16.30
(3) T ₂	7	20.50	57.1(4/7)	II	11	16.59
(4) T ₃	10	22.07	50.0(5/10)	III	9	24.24
(5) T ₄	2	25.20	100.0(2/2)	IV	3	29.30
(6) Toplam ortalama	27	21.30 + 0.1	51.8(14/27)	—	27	20.5 + 0.1

TARTIŞMA

Norarninik asidin asetillenmiş bir şekli olan sialik asit, N-asetil nörominik asit (NANA) olarak da bilinir. Hücre membranının yapısına giren ve sitoplazmada makromolekül olarak bulunan LSA'nın 1/3'ü proteine bağlı olup kalan 2/3'ün büyük çoğunluğu lipide bağlıdır. Ayrıca mide sıvısında, serebrospinal sıvıda idrarda, semende ve feçesde serbest halde bulunduğu gösterilmiştir (12,13).

Warren ve arkadaşları sialofukozilglikopeptitlerin tümör hücrelerinde membran yüzeyinin kimyasal yapısındaki farklılaşmadan dolayı çok yüksek miktarlarda bulunduğunu bildirmişlerdir (14). Çeşitli araştırmacılar prostat, mesane, böbrek, meme, akciğer, kolon kanseri ile jinekolojik kanserler, malign melanoma ve lenfomada yüksek serum LSA düzeyi saptamışlar, yüksek LSA düzeylerinin sadece erken tanıda yardımcı değil, aynı zamanda evrelendirme, prognoz ve metastazların saptanmasında da yararlı bir test olduğunu belirtmişlerdir (12).

Moss ve arkadaşları mesane kanserli olgularda kontrol grubuna göre oldukça yüksek serum total sialik asit (NANA) düzeyi saptamışlar, fakat hastalığın aktivitesi ile olan ilişkisini gösteren bir çalışma yapmamışlardır (15).

Duzzendorfer ve arkadaşları gerek erken dönemlerdeki gerekse ileri evrelerdeki mesane kanserli olgularda yüksek serum LSA düzeyleri saptamışlardır. Tedaviye cevap vermiş mesane kanserli olgularda LSA düzeylerindeki düşüşü anlamlı bulmuşlar ve LSA düzeyindeki anlamlı yükselmelerin rezidüel tümör varlığını gösterdiğini rapor etmişlerdir (16). Bu bulguları destekleyen bir çalışma da 1986 yılında 20 mesane tümörü üzerinde Mayo Klinik'te yapılmış olup, LSA sensitivitesi % 70 ve spesifitesi ise % 90 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada tedaviye cevap ile serum LSA düzeyinde düşme arasında mükemmel korelasyon olduğu belirtilmiştir (17).

Çalışmamızdan elde edilen bulgular, serum LSA seviyelerinin erken evrelerde kullanılan metodun normal sınırları içerisinde saptanmasına rağmen kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunması LSA'nın mesane kanserli olgularda bir tümör belirleyici olarak değerinin şüphyle

karşılanmasına yol açarken, tümöre uygulanan tedavinin takibi ve relapsların saptanmasında faydalı bir belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca serum LSA sensitivitesi T_1 'de % 37.5, T_2 - T_3 'de % 57.1-50.0 iken, T_4 'de % 100.0 olarak saptandı. T_4 evresindeki yüksek sensitivite oranı bu evrede yalnızca 2 olgunun bulunduğu göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Kontrol grubunda yalnızca 6 olguda yalancı pozitif cevap alındığından, LSA sensitivitesi % 80 olarak saptandı.

Serum LSA mesane kanserinde ideal bir tümör belirleyici olarak görünmemektedir. Ancak çalışmamızdan elde edilen sınırlı bulguların uzun süreli takipli ve daha kalabalık olgular üzerinde yapılacak çalışmalarla birlikte değerlendirmek daha sıhhatli olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Hall, R.R., Laurence, D.J.R., Dracy, D., Stevens, U., James, R., Roberts, S., Neville, A.M.: Carcino-embryonic antigen in the urine of patients with urothelial carcinoma. *Br. Med. J.* 3:609-613, 1972.
- 2- Ionescu, N.A., Romas, N.A., Ionescu, L., Bennett, S., Tannenbaum, M., Veenema, R.J., Lattimer, J.K.: Carcinoembryonic antigen and bladder carcinoma. *J. Urol.* 115:46-51, 1976.
- 3- Sandberg, A.A.: Chromosome studies in bladder cancer. In carcinoma of the bladder. Editors: Connolly, J.G. 127-151, 1981.
- 4- Decenzo, J.M., Howard, P., Irish, C.E.: Antigenic deletion and prognosis of patients with stage A transitional cell bladder carcinoma. *J. Urol.* 114:874-879, 1975.
- 5- Johnson, D.E., Swanson, D.A., Eschenbach, A.C.: Tumours of The Genitourinary Tract. In Smith's General Urology, 12th. ed. Editors: Tanagho, E.A., Mc Aninch, J.W. Appleton and Large. Chapt. 19:355, 1988.
- 6- Summers, J.L., Coon, J.S., Ward, R.M., Falor, W.H., Miller, A.W., Weinstein, R.S.: Prognosis in carcinoma of the urinary bladder based on tissue Cancer Res 43:934-941, 1983.
- 7- Klein, F.A., Herr, H.W., Sogani, P.C., Whitmore, W.F., Melamed, M.R.: Flow cytometry of normal and non-neoplastic diseases of the bladder: An estimate of the false positive rate. *J. Urol* 127:946-951, 1982.
- 8- Droller, M.J.: Transitional cell cancer: Upper tracts and bladder. In Campbell's Urology, 5th ed. Editors X Walsh, p.c., Gites, R.f., Perlmutter, A.D., and Stamey, T.A.W.B. Saunders Co., Philadelphia 1343-1440, 1986.
- 9- Ash, J.E.: Epithelial tumours of the bladder. *J. Urol.* 44:135-141, 1940.
- 10- Katopodis, N., Stock, C.C.: Improved metod to determine lipid-bound sialic acid in plasma or serum. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol* 30:171-179, 1980.

- 11- Horgan, I.E.: A modified spectrophotometric metod for determination of nanogram quantities of sialic acid. Clin. Chim. Acta 116:182-191, 1979.
- 12- Khanderia, U., Keller, J.H., Grossman, H.B.: Serum sialic acid as a biological marker for malignant disaese. J. Surg. Oncol. 23:163-167, 1983.
- 13- Katopodis, N., Hirshatu, Y., Geller, L.N., Stock, C.C.: Lipid-associated sialic acid test for the detection of human cancer. Cancer Res. 42: 5270-5276, 1982.
- 14- Warren, L., Fuhrer, J.P., Buck, C.A.: Surface glycoproteins of normal and transformed cells: A difference determined by sialic acid and a growth dependant sialytransferaze. Proc. Natl. Acad. Sci. 69:1838-1845, 1972.
- 15- Moss, A.S., Bissada, N.K., Boyd, C.M., Hunter, W.D.: Significance of protein-bound neurominic acid levels in patients with prostatic and bladder carcinoma. Urology 13:182-193, 1979.
- 16- Dunzerdurfer, U., Katopodis, N., Dnistrrlan, A.M., Stock, C.C., Schwartz, M.K., Hlstomer, W.F. : Plasma lipid-bound sialic acid in patients with prostate and bladder cancer. Invest. Urol 119: 194-201, 1981.
- 17- Erbil, K.M., Sen, S.E., Zincke, H., Jones, J.D.: Significance of serum protein and lipid-bound sialic acid as a marker for genitourinary malignancies. Cancer 57:1389-1394, 1986.