

UROEPİTELYAL TÜMÖRLERİN ERKEN TANI VE İZLENMESİNDE LİPİDE BAĞLI SİYALİK ASİT (LSA) DEĞERLENDİRİLMESİNİN ÖNEMİ

THE VALVE OF LIPID BOUND SIALIC ACID (LSA) IN PATIENTS WITH UROEPITHELIAL TUMORS

DAYANÇ, M., GÖKTAŞ, S., GÖKALP, A., ATMACA, İ., ÖZGÖK, Y., HARMANKAYA, Ç.

Gülhane Akseri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Üroloji ABD

ÖZET

Bu çalışma Ocak 1990 ile Temmuz 1992 tarihleri arasında GATA Üroloji ABD polikliniğine başvuran ve mesane tümörü ön tanısı ile kliniğe kabul edilmiş 50 olguda prospektif olarak yapıldı. Benign ürolojik hastalıklı ve malignitesi bulunmayan 30 olgu kontrol grubu olarak alındı.

Mesane kanserli 50 olgudan 21'inde, kontrol grubundaki 30 olgudan 5'inde yükselmiş serum lipide bağlı sialik asit (LSA) değerleri saptandı.

Tespit edilen serum LSA seviyeleri, kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca toplam tümör büyüklüğü, tümörün invazyon ve diferansiyasyon derecelerine göre değerlendirildi.

Tüm olgularda saptanan serum LSA değerleri dikkate alındığında, LSA'nın yalancı pozitiflik oranı % 16,6, sensitivitesi % 42, spesifitesi % 83,3, pozitif tanımlayıcı değeri % 80,7 olarak bulundu. Bu özellikleri ile serum LSA konsantrasyonlarının, üroepitelyal tümörlerin erken tanısında değersiz olduğu ve tarama testi olarak kullanılamayacağı sonucuna varıldı.

SUMMARY

This study was done prospectively with 50 cases diagnosed as bladder carcinoma in Gülhane Military Medical Academy, Department of Urology between January-1990 and July-1992. Additionally there were 30 cases without a known malign or benign urologic disease as a control group. In 21 of 50 cases and 5 of 30 cases, higher LSA levels were obtained.

The levels of LSA were compared with the LSA levels in control group in the basis of stage, grade and size of the tumor.

With all LSA levels, the percentage of wrong positive results was 16.6 %, sensitivity was 42 %, specificity was 83.3 %.

As a result, we decided that LSA serum level cannot be a research criteria for uroepithelial tumors and it is not valuable in the early diagnosis of uroepithelial tumors

GİRİŞ

Üroepitelyal tümörler, genitoüriner sistem malignitelerinde prostat kanserlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. (9,21). Erkeklerde görülen malign hastalıklar içinde dördüncü, kadınlarda ise onuncu sırada yer almaktadır (18).

Son 20 senede yapılan klinik çalışmalar mesane kanserinin biyolojik davranışları hakkında bilgilerimizi geliştirmiş ve heterojen bir neoplazm olduğunu ortaya çıkarmıştır. Tümörlerin % 75'ten fazlası ilk anda yüzeysel papiller yapı gösterir. Ancak ilk tedavilerinden sonra yüksek oranda (% 50-60) rekürrens ve alan değişikliği göstermeleri karakteristik özelliğidir. % 10 oranında ise adale invazyonu gösteren tümörün gelişmiş olduğu tespit edilir (21).

Görülme sıklığı, rekürrens oranlarının yüksek olması, invaziv özellik kazanabilmesi nedeniyle; iyi bir tedavi tercihi yapabilmek, yapılan tedavinin etkinliğini değerlendirebilmek ve olası rekürrensleri saptayabilmek amacıyla ile noninvaziv, ucuz, güvenilir tanı metodlarına gereksinme olduğu kaçınılmaz bir gerçektir.

Günümüzde kontrast madde ile yapılan görüntüleme yöntemleri, ultrasonografi, radyoizotop çalışmalar, kompüterize tomografi, magnetik rezonans görüntülemesi, transüretral yolla yapılan tanı yöntemleri bu amaçla kullanılagelmektedir. Bunların yanında, vücut sıvı ve dokularında bu beklentileri yerine getirebilecek bazı biyokimyasal maddelerin tespit edilmesi en fazla araştırılan konular arasındadır. Değişik maddelerin araştırılmasına karşın mesane kanserlerinde bu beklentilere cevap verebilecek henüz bir tümör belirleyicisi bulunamamıştır.

Yakın zamanlarda serum lipide bağlı sialik asidin (LSA) konu ile ilgili değerli bir tümör belirleyicisi olabileceğine ilişkin çalışmalar yapılmaktadır (4,5,6,7,13,14).

Bu amaçla mesane kanserli olgularda operasyon öncesinde ve sonraki belirli zaman aralıklarında serum LSA konsantrasyonlarını tespit ettik. LSA'nın üroepitelyal tümörlü olguların erken noninvaziv tanısında, tedavi sonrası izlenmesinde, ne oranda yararlı bir tümör belirleyicisi olduğu

nun, tümörün histopatolojik tanısı, toplam tümör büyüklüğü, invazyon ve diferansiyasyon derecesini de dikkate alarak araştırdık, bir tümör belirleyicisi olarak değerini saptamaya çalıştık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ocak-1990 ile Temmuz 1992 tarihleri arasında GATA ve ATF üroloji polikliniğine başvuran ve mesane tümör ön tanısı ile kliniğe kabul edilmiş 50 olguda prospektif olarak gerçekleştirildi.

Mesane kanserli olguların yaşları 43-80 arasında değişmekte olup 46'sı erkek, 4'ü kadındı. Daha önce cerrahi işlem uygulanmış ancak radyoterapi ve kemoterapi uygulama amacıyla yatırılan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Kliniğimizde yatmakta olan hastalardan ise kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubuna olgular seçilirken hiç birinde malign hastalık bulunmasına dikkat edildi.

Kanserli olguların değerlendirilmesi; evrelendirme, tedavi ve izlem periyodunda sistemik fizik muayene, rutin kan tetkikleri, akciğer grafisi, intravenöz ürografi, batin-pelvik ultrasonografi, karaciğer, dalak, kemik, lenf sintigrafisi, batinpelvik tomografi, bimanuel muayene, panendoskopi ve koparma biopsisi ile yapıldı.

Olguların histopatolojik değerlendirmeleri GATA patoloji ABD'da yapıldı. Tümörlerin invazyon değerlerinin saptanmasında TNM sistemi (20) esas alındı. Diferansiyasyon derecelerinin belirlenmesinde ise Ash sistemi (I) esas alındı.

Serum LSA konsantrasyonu ölçümleri GATA Biyokimya ABD araştırma laboratuvarında aynı ekip tarafından yapıldı. Ölçümlerde Katopodis ve Stok (10) tarafından geliştirilen modifiye kalorimetrik yöntem kullanıldı. Bu metodla yapılan ölçümlerde normal serum LSA konsantrasyonları 7-18 mg/dl. arasında değişmekte olup üst sınır olarak 18 mg/dl. olarak kabul edildi.

Tümör belirleyicileri ile ilgili yapılan tüm çalışmalarda gerekliliği bilindiğinden sensitivite ve spesifite değerleri Galen ve Gambino(8) yöntemine uygun olarak hesaplandı. Senvitivite oranları toplam tümör büyüklüklerine, tümörün invazyon ve diferansiyasyon derecelerine göre ayrı ayrı hesaplandı. İstatistikler Tstudent testine (19) göre yapıldı.

Mesane kanserli olgulardaki serum LSA değerlerinin istatistiksel anlamlılığı benign ürolojik hastalığı olan ve malignitesi bulunmayan kontrol grubu ile karşılaştırılarak araştırıldı. Sonuçlar, tümörün mesanedeki lokalizasyonu, toplam tümör büyüklüğü, tümörün invazyon ve diferansiyasyon derecelerine göre ayrı ayrı değerlendirildi.

BULGULAR

Mesane kanserli çalışma grubumuzdaki olguların ortalama yaşı 62(43-80) olarak bulundu. Tüm olguların % 78'inin 51-70 yaş arası grupta toplandığı gözlemlendi. Mesane kanserli çalışma grubumuzda 40 yaş altında olgu bulunmamaktaydı. Malign hastalığı bulunmayan, benign ürolojik hastalıklı kontrol grubunda ise ortalama yaş 60 (36-79) olarak bulundu.

Mesane kanserli 50 olgudan 21'inde (% 42), kontrol grubundaki 30 olgudan 5'inde (% 16)yüksek serum LSA konsantrasyonları karşılaştırıldığında farkın anlamlı olduğu bulundu(P< 0.05)

Mesane kanserli olguların 21'inde serum LSA konsantrasyonları, üst sınır olarak alınan 18 mg/dl.'nin üzerinde saptandı. Serum LSA konsantrasyonları yüksek olarak bulunan 21 mesane kanserli olgunun tümör invazyon ve diferansiyasyon derecelerine göre dağılımı tablo I'de gösterildi.

Tablo I: Yüksek serum LSA konsantrasyonları tespit edilen olguların tümör invazyon ve diferansiyasyon derecelerine göre dağılımı

Evre	G r a d e				
	I	II	III	IV	Toplam
T1	1	4	1	-	6
T2	-	2	2	1	5
T3	-	-	3	2	5
T4	-	-	2	3	5
TOPLAM	1	6	8	6	21

Mesane kanserinin farklı invazyon derecelerinde bulunan olguların serum LSA konsantrasyonları karşılaştırıldı. İnvazyon dereceleri arasında serum LSA değerleri açısından fark olduğu belirlendi (P<0.905).Tümörün invazyon derecesindeki artmaya bağlı olarak serum LSA konsantrasyonlarının da artmış olduğu gözlemlendi. İnvazyon derecelerine göre en düşük, en yüksek ve ortalama LSA değerleri Tablo II'de gösterildi.

Tablo II: Serum LSA konsantrasyonlarının tümör invazyon derecelerine göre değerlendirilmesi.

	E v r e			
	T1	T2	T3	T4
En düşük LSA (mg/dl)	9.90	14.40	16.10	15.90
En yüksek LSA (mg/dl)	18.30	21.10	29.10	28.50
Ortalama LSA (mg/dl)	15.80	17.10	19.90	22.20

Serum LSA konsantrasyonlarının, tümörün değişik diferansiyon dereceleri ile de anlamlı ilişki gösterdiği belirlendi (P<0.05). Buna göre grade I ile grade III ve IV tümörler arasında, grade II ile grade III ve grade IV tümörler arasında anlamlı fark mevcuttu (P<0.05). Tümör diferansiyon derecelerine göre en düşük, en yüksek ve ortalama serum LSA konsantrasyonları Tablo III'dedir.

Tablo III: Serum LSA konsantrasyonlarının tümör diferansiyon derecelerine göre değerlendirilmesi.

	G r a d e			
	I	II	III	IV
En düşük LSA (mg/dl)	9.90	14.40	16.10	15.90
En yüksek LSA (mg/dl)	18.30	21.10	29.10	28.50
Ortalama LSA (mg/dl)	15.30	17.10	19.90	22.20

Toplam tümör büyüklüklerine göre, yüksek serum LSA konsantrasyonuna sahip olgular ayrıca değerlendirildi. 2 cm'den küçük tümörlü toplam 23 olgudan 7'sinde (% 30.43), 2-4 cm arası tümörlü toplam 18 olgudan 8'inde (% 44.44), 4 cm'den büyük tümörlü toplam 9 olgudan 6'sında (%66.66) yüksek serum LSA değerleri saptandı. Bu üç farklı tümör büyüklüğüne sahip gruplar arasında; serum LSA konsantrasyonları karşılaştırıldı ve fark anlamlı bulundu (P<0.05). Toplam tümör büyüklüklerine göre, en düşük, en yüksek ve ortalama serum konsantrasyonları Tablo IV'de gösterildi.

Tablo IV: Toplam tümör büyüklüklerine göre serum LSA konsantrasyonlarının değerlendirilmesi.

	Toplam tümör büyüklüğü		
	<2cm	2-4cm	>4cm
En düşük LSA (mg/dl)	9.90	14.80	16.40
En yüksek LSA (mg/dl)	21.50	27.80	29.10
Ortalama LSA (mg/dl)	17.10	18.90	22.40

Mesane kanserli olgularda LSA sensitivite oranları tümörün invazyon, diferansiyon derecelerine ve toplam tümör büyüklüklerine göre ayrı ayrı hesaplandı. Hesaplanan sensitivite oranları sırası ile Tablo V'de gösterildi. Evre T1'de evre T2, T3 T4'e sensitivite oranları oldukça düşük olarak bulundu. Evre T2 ve T3 sensitivite oranları birbirine yakındı. En yüksek sensitivite oranı % 83.33 ile evre T4 de bulundu. Farklı tümör invazyon dereceleri arasında bulunan

bu sensitivite oranları ilişkisi, diferansiyon dereceleri arasında da izlenmekteydi. Grade I'de % 10 olan LSA sensitivite oranı grade IV'de en yüksekte ve % 66.66 olarak bulundu.

Tüm çalışma grubumuzda serum LSA'nın sensitivitesi %42 (21/50), spesifitesi % 83.33 (25/30), pozitif tanımlayıcı değeri % 80.76 (21/26) olarak hesaplandı.

Tablo V: Tümör invazyon, diferansiyon derecelerine ve toplam tümör büyüklüklerine göre hesaplanan sensitivite oranları.

Evre	Sensitivite (%)
T1	28.57
T2	41.66
T3	45.45
T4	83.33
Grade	
I	10.00
II	40.00
III	50.00
IV	66.66
Büyüklük	
< 2 cm	30.43
2-4 cm	44.44
> 4 cm	66.66

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tüm çalışmalara karşın mesane kanserli olgularda halen sensitivitesi ve spesifitesi yeterince yüksek olan bir tümör belirleyicisi bulunamamıştır. Son yıllarda çalışmalar, kan grup antijenleri, T-antijen, flow sitometri ve kromozom çalışmalarını üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak diğer yarıdan artan bir ilgi ile serumda tespit edilebilen, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek, tümör belirleyici araştırmaları devam etmektedir (9).

İlk kez 1979 yılında Moss ve ark.(13)kemik metastazı bulunan prostat kanserli olgularda normal bireylere göre yükselmiş total sialik asit değerleri tespit etmişlerdir. Genel olarak insan serumunun serbest sialik asit içermediği ve serum sialik asitinin % 90'ının çeşitli globulinlere bağlı olduğu bildirilmektedir (3).

Serum total sialik asit ve proteine bağlı sialik asit konsantrasyonlarının yalancı pozitif sonuçlar vermesi ve sensitivitesinin düşük olması nedeniyle çalışmalar LSA üzerinde yoğunlaşmıştır (13). son zamanlarda tümörün saptanmasında serum LSA konsantrasyonlarının, sialik asit konsantrasyonundan daha sensitif ve daha spesifik bir tümör belirleyicisi olduğunu bildiren çalışmalar

çoğunluk kazanmıştır(5,6,15,16).

Lipide bağlı sialik asit (LSA) ilek kez Blix ve ark.(2) tarafından 1952 yılında tanımlanmıştır. 1976 yılında Keranen ve ark.(11) 36 mide ve kolon adenokanserli olguda, 1979 yılında Silver ve ark.(17) 66 malign melanomalı olguda yaptıkları çalışmada yüksek serum LSA ve sialik asit düzeyleri saptamışlardır.

Lengle (12) 1979 yılında lösemik farelerin timik lenfosit ve plazmasında LSA'nın artmış olduğunu belirlemiştir. Moss ve ark.(13) mesane kanserli olgularda yapmış oldukları çalışmada yüksek serum konsantrasyonları elde ederken, hastalığın aktivitesi ile olan ilişkisini araştırmışlardır.

Dunzendorfer ve ark.(6) 1981 yılında gerek erken gerekse ileri evre mesane kanserli olgularda yüksek serum LSA konsantrasyonları saptamışlardır. Erbil ve ark. 1986 yılında 20 mesane kanserli olguda yapılan çalışmada serum LSA seviyeleri araştırılmış ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek değerler elde edilmiştir(7). Çalışma grubumuzdaki mesane kanserli olgularda elde edilen serum LSA konsantrasyonlarındaki yükselme malign hastalığı bulunmayan benign ürolojik hastalıklı kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuş, literatür verileri ile uygun olarak değerlendirilmiştir.

Erbil ve ark.'nın (7) Mayo klinikte 20 mesane kanserli olguda yapmış oldukları çalışmada, tümörün invazyon derecelerine göre sensitivite oranları sırası ile evre T1'de % 33.3, T2-T3'de % 57.1 ve evre T4'de % 85.7 olarak bulmuşlardır. Bizim aynı evreler için bulduğumuz % 28.57, % 41.66, % 45.45, % 83.33'lük değerlerimiz literatür verileri ile uyum göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Ash,J.E.:Epithelial Tumors of the Bladder. J.Urol.,44:135-145, 1940
- 2-Blix, G., Svennerholm, L.,Wernel, I.:The Sialic Acid. Acta Chem.Scand., 6: 358, 1952.
- 3-Carter, A., Martin, N.H.:Serum Sialic Acid Levels in Health and Disease. J.Clin.Pth.,15:69, 1962.
- 4-Dnistrian, A.A., Schwartz, M.K.:Plasma Lipid-Bound Sialic Acid and Carcinoembryonic Antigen in Cancer Patients. Clin. Chem., 27(10):1737-39, 1981.
- 5-Dnistrian, A.A., Schwartz, M.K.:Lipid-Bound Sialic Acid as a Tumor Marker. Ann.Clin.Lab.Sci.,13:137-42,1983.
- 6-Dunzendorfer, U., Katopodis, N.,Dinistrian, A.M., Stock,C.C., Schwartz, M.K., Jhitmore, W.F.Jr.: Plasma Lipid Bound Sialic Acid in Patients lith Prosta

- te and Bladder Cancer. Invest.Urol. 19:194-196,1981.
- 7-Erbil, K.M.,Şen, S.E., Zincke,H., Jones,Ö.D.: Significance of Serum Protein and Lipid-bound Sialic Acid as a Marker for Genitourinary Malignancies. Cancer, 57:1389-94,1986.
- 8-Galen,R.S., Gambino, S.Z.: Beyond Normality. The Predictive Value of Medical Diagnosis. Newyork, Jhon Wiley and Sons, 1975.
- 9-Johnson, D.E., Swanson, D.A., Eschenbach, A.C.: Tumors of the Genitourinary Tract. In: Simth's General Urology. Eds. Tanagho, E.A., Mc Aninch, J.W.,132 th.ed., California: Appleton and Lange, 1988, Chapt. 19,330-360.
- 10-Katopodis, N.,Stock,C.C.: Improved Method to Determine Lipid Bound Sialic Acid in Plasma or Serum. Res.Commun.Pathol. Pharmacol., 30:171-180,1980.
- 11-Keranen, A., Lempinen,M., Puro,K.:Ganglioside Pattern ad Neurominic Acid Content of Human Gastric and Colonic CVarcinoma, Clin.Chim.Acta, 70:103-112,1976.
- 12-Lengle, E.E.: Increased Levels of Lipid-Bound Sialic Acid in Thymic Lymphocytes and Plasma From Leukemic AKR/J Mice. J. Natl.Cancer Inst., 62:1565-67,1979.
- 13-Moss,A.J., Missada, N.K., Boyd,C.M., Hunter,W.D.: Significance of Protein-Bound Neuraminic Acid Levels in Patients with Prostatic and Bladder Carcinoma, Urology.13:182-84,1979.
- 14-Övül,E.:Prostat kanseri ve Mesane kanserinde Fetal Hemogloblin ile Lipide Bağlı Sialik Asidin Değeri. Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği, 1990.
- 15-Plucinsky, m.C., Riley,W.M., Prorok, J.J.,Alhadett, J.A.: Total and Lipid Associated Serum Sialic Acid Levels in Cancer Patients with Different Primary Sites and Differing Degrees of Metastatic Involvements. Cancer, 58:2680-85,1986.
- 16-Santamaria, L., Pizzala, R., Galloto,G.B., Benazzo, M.,Dianchi, A., Casella, M.C., Bianchi,G.:Serum Lipit Sialic Acid (LASA) Test in Rheumatoid Syndromes. In: Human Tumor Markers. Eds. Birkmayer, C., Salvatore.P.K., Berlin. Walter de gruyter and Co. .831-841.1987
- 17-Silver, H.K.B., Karim, K.A., Archibald,E.L., Salinas,F.A.:Serum Sialic Acid and Sialytransferase as Monitors of Tumor Burden in Malignant Melanoma Patients. Cancer Res., 39:5036-46,1979.
- 18-Silverberg, E., Lubera, J.A.:Cancer Statistics 1988 CA-A Cancer. J.Cilincians, 38::5-22,1988.
- 19-Sümbüloğlu, K., Sümbüloğlu, V.:Bioistatistik.Ankara, Hatipoğlu Yayınevi. 1989.
- 20-UICC Staf (Ed): TNM Calssification of Malignant tumors, 4 th ed. (UICC International Union Against Cancer Series.) Springer-Verlag, 1989.
- 21-Yves, F.: Molecular and Immunologic Approaches in the Menegement of Blader Cancer. In:The Urologic Clinics of North Amerika (Urologic Oncology.) Ed.Whitmore, W.F.,W.B. Saunders Co. 18:515-524. 1991