

MESANE TÜMÖRLERİNİN TANI VE İZLEMİNDE BARD BLADDER TUMOR ANTİGEN TESTİ İLE İDRAR SİTOLOJİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF THE BARD BLADDER TUMOR ANTİGEN TEST WITH URINE CYTOLOGY IN THE DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF CANCER OF THE BLADDER

ATAKAN İ.H.*, KAPLAN M.*, KAYA E.*, ALAGÖL B.*, CANDAN, L.** , İNCİ O.*

* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, EDİRNE

** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

ÖZET

Mesane tümörlerinde halen standart tanı yöntemi sistoskopidir. Hastaların yaklaşık % 70'ine süperfisyal tümör iken tanı konur. Biz, Bard Bladder Tumor Antigen (BTA) stat testi ile idrar sitolojisinin mesane tümörlerinin tanı ve izleminde etkinliğini araştırarak sonuçlarını karşılaştırdık.

Ağustos 1997 ile Ağustos 1999 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne, 42'si mesane tümör hikayesi ile başvuran, 122'si de semptom ve bulguları ile mesane tümöründen şüphe edilen ve rutin sistoskopik kontrole alınan toplam 164 hasta çalışmaya alındı.

Histopatolojik inceleme sonucu mesane tümörü tanısı konan 95 olgudan 91'i erkek (%95,7), 4'ü kadın (%4,3)'di. Yaş ortalaması $60,1 \pm 8,7$ idi. Sınır değerler 35 ile 80 arasında değişmekteydi. Doksan beşi tümörlü toplam 164 olguda yaptığımız bu çalışmanın sonuçları BTA sensitivitesini %76, idrar sitolojisi sensitivitesini ise %23 olarak ortaya koymuştur. BTA ve idrar sitolojisi beraber yapıldığında ise idrar sitolojisinin BTA sensitivitesini arttırmadığı görülmüştür. BTA spesifitesi %74, idrar sitolojisi spesifitesi ise %100 idi. Daha önce mesane tümörü nedeniyle tedavi edilen 42 kişilik izlem grubunda BTA sensitivitesi %71, idrar sitolojisi sensitivitesi ise %17 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, mesane tümörlü hastaların tanı ve izleminde, BTA testi idrar sitolojisine göre daha az spesifik ancak daha fazla sensitif olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesane tümörleri, mesane tümör antijen testi, idrar sitolojisi

ABSTRACT

Cystoscopy is still the standard method used in the diagnosis of bladder tumors. Approximately 70% of the patients are recognized at the stage of superficial tumor. In this study we looked for the efficacy of Bard Bladder Tumor Antigen (BTA) stat test and urine cytology in the diagnosis and follow-up of bladder tumors and compared the results.

Total 164 patients, 42 with a history, 122 with symptoms and signs of bladder tumor who were admitted to the urology outpatient clinic of Thrace University Faculty for Medicine between August 1997 and August 1999 were included in the study.

Histopathological examination revealed bladder tumor in 95 out of 164 patients; 91 of them were male (95,7%), and 4 were female (4,3%). The mean age of the patients was $60,1 \pm 8,7$ years ranging from 35 to 80 years.

The results of this study which was carried on totally 164 patients of which 95 were diagnosed as having bladder tumor demonstrated that the sensitivity of BTA and urine cytology in the diagnosis of bladder tumor was 76% and 23% respectively. The combination of BTA with urine cytology did not further increase the sensitivity of BTA test. The specificity of BTA and urine cytology was 74% and 100% respectively. In a follow-up group comprising 42 patients who were treated previously for bladder tumor the sensitivity of BTA test and urine cytology was 71% and 17% respectively.

In conclusion, BTA test is less specific but more sensitive than urine cytology in the diagnosis and follow-up of patients with bladder tumor.

Key Words: Bladder tumors, bladder tumor antigen test, urine cytology

GİRİŞ

Mesane tümörü erkeklerde en sık görülen 4., kadınlarda ise 8. kanserdir^{1,2}. Ürogenital sistemin ise 2. en sık görülen malignitesidir³. Hastaların yaklaşık %70'ine süperfisyal tümör iken tanı konur⁴. Mesane tümörü nedeniyle tedavi edilen hastalarda bir veya birden fazla rekürrens görülür. Özellikle tedaviden sonraki ilk sene daha sık olmak üzere yaşam boyu takip edilmelidirler⁵.

Mesane tümörlerinde halen standart tanı yöntemi sistoskopidir^{2,4,6,7,8,9,10}. Fleksibl sistoskoplara ile yapılan sistoskopik girişimler bile hastalar tarafından daha kabul edilebilir bir yöntem olmasına rağmen hala invazivliğini korumaktadır⁷. Sistoskopiye alternatif olarak düşünülen, idrara dökülen tümör hücrelerinin sitopatolojik incelemesinin sensitivitesinin düşük olması nedeniyle yerini başka arayışlara itmiştir. Bunlardan biri de BTA testidir.

Bu çalışmadaki amacımız BTA testinin primer ve rekürren mesane tümörlerinin tanı ve izlemdeki etkinliğini araştırarak idrar sitolojisi ile karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ağustos 1997 ile Ağustos 1999 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Polikliniğinde, 42'si mesane tümörü hikayesi, 122'si semptom ve bulgular ile mesane tümöründen şüphe edilerek fizik muayene, tam idrar tetkiki, idrar kültürü, mesane ve renal USG, ürografi, sitoloji, Bard BTA *stat* testi, sistoskopi ve biyopsi yapılan toplam 164 hasta çalışmaya alındı.

Bu olgulardan histopatolojik inceleme sonucu mesane tümörü tanısı konanların sayısı 95'dir. Bu 95 olgudan 71 tanesi primer, 24 tanesi ise daha önce Anabilim dalımızda veya başka hastanelerde mesane tümörü tanısı alıp opere edilmiş olgulardır.

Altmış dokuz hastada ise yapılan tetkikler sonucunda mesane tümörü çıkmamıştır.

BTA testinden önceki 15 gün içinde intravenöz kemoterapi, enstrümental inceleme, cerrahi girişim uygulanan, travmaya maruz kalan ve aktif üriner sistem enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. BTA testi yapılarak sitolojik inceleme için aynı gün idrar alındı. Sitolojik inceleme aynı kişi tarafından yapıldı, incelemeyi yapan patoloğun BTA testi sonucundan haberi yoktu ancak hastanın hikayesini biliyordu.

Mesanenin basal membran adı verilen epitelial tabakası ekstraselüler matriks ile temas halindedir ve kollajen, laminin ve proteoglikan içerir. Tümör kollajenaz ve laminaz adı verilen proteolitik enzim üretir; ki bu da basal membranı parçalayarak kendi bileşenlerine ayırır. Bunlar da agregre olarak yüksek molekül ağırlıklı bir kompleks oluşturur. İşte basal membran bileşenlerini içeren bu kompleks, tümör proliferasyonu sırasında idrarda bulunan ve 16-160 kd. molekül ağırlığında spesifik polipeptid içeren yüksek molekül ağırlıklı bir kompleks olup Mesane Tümör Antijeni (Bladder Tumor Antigen-BTA) olarak adlandırılır⁵. Bard BTA testi insan IgG'yi kullanarak idrarda mesane tümör antijenini tespit eden bir lateks aglutinasyon testidir⁷.

BTA testi için kitin idrar damlatılacak bölümüne 5 damla idrar damlatılır. İdrar, damlatılan bölgede bulunan altın bağlı antikorlar (Ig G yapısında) ile temas eder. Bu karışım kitin immobilize antikor içeren test zone membranından geçer. Mesane tümör antijeni var ise antijen altın bağlı antikor kompleksi oluşur. Antijen yok ise çizgi oluşmaz. Oluşan en hafif çizgi pozitif kabul edilir. Kitin kontrol zonu ise altın bağlı antikorları tutan immobilize mesane antijeni içerir. Mesane tümör antijeni ister pozitif ve isterse de negatif olsun bu konjuge antikorların tutulması ile bu zonda çizgi oluşur. Kontrol zonunda çizgi oluşması kitin doğru çalıştığını gösterir. Kit idrar damlatıldıktan 5 dakika sonra okunur¹¹.

Sitoloji için 10-15 ml idrar önce konik tabanlı tüpte, standart olarak 1500 devirde 5 dakika çevrildi (Cytospin 3-Shandon cihazı ile). Çöktürülen 5-6 damla Pasteur pipeti ile sitosantrifüj düzeneğine damlatıldı. Yoğunluğa bağlı değişen 700-900 devirde 3-4 dakika çevrildi. Sitosantrifüjden lama alınmış örnek % 96'lık etil alkolde ortalama 15 dakika tutuldu. Papanicolaou ile boyanarak elde edilen preparatlar ışık mikroskopunda incelendi. Nükleus kenarlarında düzensizlik, hiperkromazi, belirgin pleomorfizm, kaba kromatin ve artmış nükleus/sitoplazma oranı olan hücreler malign olarak kabul edildi. Atipik değişiklikler gösteren ancak bu değişikliklerin teknik işlemler sırasında ya da öncesinde ortaya çıkabi-

lecek dejenerasyonlara bağlı olduğu düşünülen hücreler inalign olarak kabul edilmedi.

BULGULAR

Yüz altmış dört olgudan en genci 29, en yaşlısı 80 yaşında olup yaş ortalaması $62,4 \pm 10,3$ 'dür. Doksan beş mesane tümörlü hastanın en genci 35 en yaşlısı 80 yaşında olup yaş ortalaması $60,1 \pm 8,7$ idi.

Olguların 146'sı erkek (%89), 18'i kadın (%11)'di. Bunlardan mesane tümörü tanısı konan 95 olgudan 91'i erkek (%95,7), 4'ü kadın (%4,3) di.

Hastaların kliniğimize başvuru semptomları arasında en çok makroskopik hematüriye rastlandı (%33,7). Mikroskopik hematüri (%11,2), ürografi bulgusu (%10,4), pollaküri (%9,2), ult-rason bulgusu (%5,1), disüri (%4,8) sırasıyla bunları izleyen nedenlerdir. Ayrıca kontrol sistoskopisine gelen eski mesane tümörlü hastalar (%25,6) da çalışmaya alınan bir diğer önemli grubu oluşturmaktadır.

Tümörlerin kesin tanıları endoskopi ve nihai olarak biyopsiler ile konmuştur. Tümörlerin %73,4'i tek odak halinde, %6,5'i iki odak, %6'sı üç odak halinde ve %14,1'i ise multipl olarak görülmüşlerdir.

Tümörlü hastaların %12,5'inin Ta evresinde, %28,5'inin T1 evresinde, %38'inin T2 evresinde, %13,5'inin T3a evresinde, %5,5'inin T3b evresinde ve %2'sinin T4 evresinde olduğu görüldü.

Olguların %18'inin Grade I, %48'inin Grade II, %34'ünün Grade III olduğu görüldü.

BTA sensitivitesi GI'de %47, GII'de %78, GIII'de %90, evre Ta'da %50, T1'de %66, T2'de %80, T3a, T3b ve T4'de %100, toplamda ise %77 olarak bulunmuştur (Tablo 1,2). İdrar sitolojisi sensitivitesi ise GI'de %17,5, GII'de %19,5, GIII'de %25, evre Ta'da %8, evre T1'de %15, T2'de %19, T3a'da %46, T3b'de %20 ve T4'de %50, toplamda ise %21 olarak bulunmuştur (Tablo 1,2). BTA ve idrar sitolojisi beraber yapıldığında ise idrar sitolojisinin BTA sensitivitesini arttırmadığı görülmüştür.

	Hasta Sayısı	Pozitif BTA Stat Test	BTA Sensitivitesi (%)	Pozitif Sitoloji	Sitoloji Sensitivitesi (%)	Pozitif BTA Stat Test + Sitoloji	BTA + Sitoloji Sensitivitesi (%)
Grade							
I	17	8	47	3	17,5	8	47
II	46	36	78	9	19,5	36	78
III	32	29	90	8	25	29	90
Toplam	95	73	77	20	21	73	77

Tablo 1: Bta testi ve idrar sitolojisinin grade'e göre sensitivitesi

	Hasta Sayısı	Pozitif BTA Stat Test	BTA Sensitivitesi (%)	Pozitif Sitoloji	Sitoloji Sensitivitesi (%)	Pozitif BTA Stat Test + Sitoloji	BTA + Sitoloji Sensitivitesi (%)
Stage							
Ta	12	6	50	1	8	6	50
T1	27	18	66	4	15	18	66
T2	36	29	80	7	19	29	80
T3a	13	13	100	6	46	13	100
T3b	5	5	100	1	20	5	100
T4	2	2	100	1	50	2	100
Toplam	95	73	77	20	21	73	77

Tablo 2: Bta testi ve idrar sitolojisinin stage'e göre sensitivitesi

Daha önce mesane tümörü nedeniyle tedavi edilip kontrol amacıyla çalışmaya alınan 42 kişilik gruptan 24'ünde mesane tümörü tespit edilmiş, bu grup için BTA ve idrar sitolojisi sensitivitesi ayrı olarak hesap edilerek izlem grubu başlığı altında çalışılmıştır. Buna göre izlem grubunda BTA sensitivitesi GII'de %71, GIII'de %66, evre Ta'da %43, evre T1'de %71, T2'de %90, toplamda %71 olarak bulunmuştur (Tablo 5, 6). Bu grupta idrar sitolojisi sensitivitesi ise GII'de %14, GIII'de %33, evre Ta'da %0 ve T1'de %14, T2'de %30 ve toplamda %17 bulunmuştur (Tablo4, 5).

Mesane tümörü olmayan 69 hastada ise BTA spesifitesi BPH'da %80, üriner sistem enfeksiyonlarında %33, böbrek taşında % 83, böbrek tümöründe %100, sağlıklılarda %83, toplamda ise %74 olarak bulunmuştur. İdrar sitoloji-

si spesifitesi ise tüm gruplarda %100 olarak hesaplanmıştır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Mesane tümörü en sık görülen 2. ürogenital malignansidir³. Organ koruyucu tedavi için primer veya rekürren mesane tümörlerinin erken tanısı mutlak gereklidir⁵. Mesane tümörünün tanısı için en geçerli yöntemi sistoskopi^{2,9,10}. Sistoskopiye alternatif olabilecek daha noninvaziv yöntemler araştırılmaktadır. Bunlardan en güncel olanları ise Bard BTA stat testi ve idrar sitolojisi^{1,5,6,7,11,12,13}dir.

Yapılan birçok çalışmada BTA sensitivitesi %37-70 arasında değişmektedir. Bazı çalışmalarda sensitivite tümör grade ve evresi arttıkça artmakta, bazı çalışmalarda böyle bir korelasyon görülmemektedir^{3,4,5,7,11}.

Hastalık	Sayı	İdrar sitolojisi Yanlış Pozitif	İdrar sitolojisi Spesifite(%)	BTA Yanlış Pozitif	BTA Spesifite (%)
BPH	25	-	100	5	80
Üriner Enfeksiyon	12	-	100	8	33
Taş Hastalığı	6	-	100	1	83
Böbrek Tümörü	3	-	100	-	100
Normal	23	-	100	4	83
Toplam	69	0	100	18	74

Tablo 3: Mesane tümörü olmayan 69 hastada bta ve idrar sitolojisi spesifitesi

	Hasta Sayısı	Pozitif BTA Stat Test	BTA Sensitivitesi (%)	Pozitif Sitoloji	Sitoloji Sensitivitesi (%)	Pozitif BTA Stat Test + Sitoloji	BTA + Sitoloji Sensitivitesi (%)
Grade							
II	21	15	71	3	14	15	71
III	3	2	66	1	33	2	66
Toplam	24	17	71	4	17	17	71

Tablo 4: İzlem grubunda bta ve sitolojinin grade'e göre sensitivitesi

	Hasta Sayısı	Pozitif BTA Stat Test	BTA Sensitivitesi (%)	Pozitif Sitoloji	Sitoloji Sensitivitesi (%)	Pozitif BTA Stat Test + Sitoloji	BTA + Sitoloji Sensitivitesi (%)
Stage							
Ta	7	3	43	0	0	3	43
T1	7	5	71	1	14	5	71
T2	10	9	90	3	30	9	90
Toplam	24	17	71	4	17	17	71

Tablo 5: İzlem grubunda bta ve sitolojinin stage'e göre sensitivitesi

Çalışmamızda BTA sensitivitesini GI'de %47, GII'de %78, GIII'de %90, Ta'da %50, T1'de %66, T2'de %80, T3a, T3b ve T4'de %100 ve toplamda ise %77 olarak bulduk. Biz çalışmamızda BTA sensitivitesinin tümör grade ve evresi ile doğru orantılı olduğunu gözledik. Sensitivitemizin literatürden daha yüksek bulunması tümörlü hastalarımızın büyük çoğunluğunun yüksek grade ve evreli olmasından kaynaklanmaktadır.

BTA testi ile birlikte yapılan sitolojik çalışmalarda sitolojinin sensitivitesi %18-38 arasında değişmekte, grade arttıkça sensitivite artarken T evresi ile korelasyon göstermemektedir. Bu çalışmaların hepsinde sitolojinin sensitivitesi BTA'nın sensitivitesinden daha düşük bulunmuştur^{3,4,5,7,11}.

Çalışmamızda idrar sitolojisi sensitivitesi GI'de %17.5, GII'de %19.5, GIII'de %25, Ta'da %8, T1'de % 15, T2 %19, T3a'da %46, T3b'de %20, T4'de %50 ve toplamda %21 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak grade arttıkça sensitivite artmakta, T evresi ile böyle bir korelasyon görülmemektedir. Ayrıca idrar sitolojisinin sensitivitesi, BTA sensitivitesinden düşük bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda BTA testi idrar sitolojisi ile birlikte yapıldığında sensitivitenin artmadığı gözlenirken^{1,5} bazı çalışmalarda sensitivitenin arttığı bildirilmiştir^{3,7,11}. Biz çalışmamızda BTA testi ve idrar sitolojisi beraber yapıldığında BTA testinin sensitivitesinin artmadığını gördük.

BTA spesivitesi değişik çalışmalarda toplamda %40-79 arasında bulunmuştur^{5,7,11}. Spesivite en yüksek (%95) sağlıklı gönüllülerde bulunurken^{5,7} en düşük (%33) üriner sistem travmalı hastalarda bulunmuştur⁵.

Bizim çalışmamızda BTA spesivitesi %66-100 arasında değişirken toplamda %74 olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Spesivitenin çalışmamızda literatüre göre yüksek bulunmasının nedeni, BTA testinde false (+) sonuçların büyük bir kısmını oluşturan üriner sistem enfeksiyonlu hastalara¹¹ mümkün olduğunca bu testi uygulamamamızdan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Literatürle uyumlu olarak^{3,4,5,7,11} biz de idrar sitolojisinin spesivitesini tüm olgularımızda %100 olarak bulduk (Tablo 3).

İzlem grubunda ise BTA sensitivitesi GII'de %71, GIII'de %66, evre Ta'da %43, T1'de %71, T2'de %90, toplamda %71 bulundu. İdrar sitolojisi sensitivitesi ise bu grupta GII'de %14, GIII'de %33, evre Ta'da %0, T1'de %14, T2'de %30 ve toplamda %17 bulunmuştur (Tablo 4,5).

Leyh ve arkadaşların 337'si mesane tümörü olmayan toplam 414 hastada yaptığı bir çalışmada, hastaların 34'ünde BTA testi false (+) bulunmuştur. False (+) hastaların birinde pelvis renalinin transizyonel hücreli karsinomu saptanmıştır⁵. Bir çok araştırmacı BTA testi (+) olup sistoskopiye tümör saptanmayan olgularda mutlaka üst üriner sistem tümörü araştırılması gerektiğini savunmaktadır^{3,5,7}.

Bizim çalışmamızda mesane tümörü olmayan 69 hastanın 18'inde false (+) sonuç çıkmış olup bu hastaların hiçbirinde üst üriner sistem tümörüne rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, mesane tümörü tanısında Bladder Tumor Antigen (BTA) testi ve idrar sitolojisi hiçbir zaman sistoskopi ve biopsiye alternatif olmadığı gibi, tümörlü hastaların izlemlerinde kontrol sistoskopi aralıklarını da kısaltmamaktadır. Ancak mesane tümörü tanı ve izleminde idrar sitolojisinden yararlanan ürologların, sensitivitesi daha yüksek, kolay uygulanabilir, çabuk sonuç veren Bladder Tumor Antigen (BTA) testi tercih etmelerinin daha uygun olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Brunelle S, Kinders B, Murchison H, Pfalzgraf R, Root R: Rapid detection of bladder tumour Antigen in urine with the Bard stat assay. Presented at the international congress of clinical chemistry, Wembley, U.K., 1996.
- 2- Messing EM, Catalona W: Urothelial tumors of the urinary tract. Campbell's Urology, Edited by PC Walsh, AB Retik, ED Vaughan, AJ Wein. Philadelphia : WB Saunders Co., Vol. 3, Chapter 77, 2327-2410, 1998.
- 3- Kirolos MM, McDermott S, Bradbrook RA: The performance characteristics of the bladder tumour antigen test. Br J Urol. 80: 30-34, 1997.

- 4- **D'Hallewin MA, Baert L:** Initial evaluation of the bladder tumor antigen test in superficial bladder cancer. *J Urol.* 155: 475-476, 1996.
- 5- **Leyh H, Hall R, Mazeman E, Blumenstein BA:** Comparison of the Bard BTA test with voided urine and bladder wash cytology in the diagnosis and management of cancer of the bladder. *Urology.* 50 (1): 49-53, 1997.
- 6- **Zein TA, Milad MF:** Urine cytology in bladder tumors. *Int Surg.* 76:52-54, 1991.
- 7- **Sarosdy MF, White RW, Soloway MS et. al.:** Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. *J Urol.* 154: 379-384, 1995.
- 8- **Hoeing MD, McRae S, Chen SC, Diamond DA, Rabinowitz R, Caldamone AA:** Transitional cell carcinoma of the bladder in the pediatric patient. *J Urol.* 156: 203-205, 1996.
- 9- **İnci O:** rogenital T m rler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 51-105, 1995.
- 10- **Carroll PR:** Urothelial Carcinoma: Cancers of the bladder, ureter, renal pelvis: Smith's General Urology, Edited by EA Tanago, JW McAninch. Connecticut: Appleton and Lange, Chapter 20, 353-371, 1998.
- 11- **Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ et. al.:** Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA *stat* test. *Urology.* 50(3): 349-353, 1997.
- 12- **Crosby JH, Alsbrook WC, Koss LG, Bales CE, Witherington R et al.:** Cytologic detection of urothelial cancer and other abnormalities in a cohort of workers exposed to aromatic amines. *Acta Cytologica.* 35(3): 263-268, 1991.
- 13- **Murphy WM:** Current status of urinary cytology in the evaluation of bladder neoplasms. *Human Pathol.* 21(9):886-896, 1990.