

# Mesane Tümörlerinde Tümör Belirleyiciler

Haluk ÖZEN  
Atıf AKDAŞ  
Doğan REMZİ

## TUMOR MARKERS IN BLADDER CARCINOMA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı

Geiş Tarihi: 18 Mayıs 1985

### ÖZET

*Metastatik mesane tümörlerinde etkili bir tedavi yöntemi bulunmadığından, araştırmacılar yüzeysel kanserlerin prognozlarını ve rekürrens şanslarını ortaya koyabilen tümör belirleyiciler üzerinde yoğun çalışmalar yapmışlardır. Şimdiye kadar bu konuda çeşitli faktörler ortaya konulmuştur, bunlar tümörün büyüklüğü, sayısı, histolojik derecesi, random biyopsi sonuçlarıdır. Ancak yukarıda sözü edilen yöntemlerin sınırlı yararları söz konusudur. Yakın zamanda kromozomal analiz konusundaki çalışmalar karyotipi değişiklikleri ile tümörün biyolojik davranışı arasında bir ilişkiyi ortaya çıkarmıştır. Ayrıca artık yaygın biçimde kullanılan kan grubu antijeni araştırmaları, antijenlerin gösterilmesi veya kaybolması gibi durumların prognostik önemi olduğunu ve özellikle antijen kaybı gösterilen olguların genellikle kan invazyonuna doğru bir gelişim gösterdiğini ortaya koymuştur.*

T Kİ Tıp Bil Araş Dergisi C.4, s, 1-2,1986, 152-155

### SUMMARY

*Because there is no effective treatment for metastatic transitional cell carcinomas of the bladder, great effort has been expended on tumor markers determining the prognosis of the superficial tumors and for detecting recurrences early. Several valuable factors and studies have been identified tumor size; multicity, histologic grade, analysis of random mucosal biopsies. But all of these methods have limited usefulness in determining prognosis and detecting recurrences early. Recently, the introduction of new techniques for chromosomal analysis has improved the opportunities to correlate the cytotypic changes with the biologic behaviour of the tumor. Studies on the blood-group antigens revealed that presence or absence of blood group antigens on the surface of the bladder tumors had prognostic significance, and most of the tumors with negative antigens show progression to muscle invasion.*

T J Research Med Sci V. 4, N. 1-2, 1986, 152-155

Bir genel cerrah için primer kanser tanısı, kanserin olduğu organı tümü ile veya emniyet marjları bırakarak geniş bir kısmını çıkarmak için yeterli bir sinyaldir. Buna karşı, mesane tümörlerinde ürolog mümkün olduğu kadar konservatif olmak durumundadır. Ürolog'un amacı mesane fonksiyonlarının devamı için, mesanenin diğer bölgelerinde premalign değişiklikler olduğunu bilse bile mümkün olan en az doku kaybı ile ilk ameliyatı bitirmektir. Bu konservatif politikanın temeli bu tür yüzeysel mesane tümörü olan olguların % 70'nin 1 yıl içinde rekürrens göstermeleridir (1). Ayrıca bu olguların % 10-20'sinin rekürrenste invaziv karakter kazandığı ve metastaz yaptığı da yine bilinen bir gerçektir (1, 2, 3). Bu nok-

tada ürologa hangi hastaların invaziv tümörlere dönüşeceği, hangilerinin selim seyir izleyeceğini önceden gösterebilen tümör belirleyicileri gündeme gelmektedir. Yüzeysel bir tümörü nasıl bir geleceğin beklediği bilirse tedavideki başarı kuşkusuz o ölçüde artabilecektir. Bugün klinisyen için esas problem ileri evredeki invaziv, anaplastik kanser değil, aksine, iyi farklılaşmış yüzeysel değişici epitel karsinomdur, çünkü yaygın çalışmaların sürmesine karşı ileri evredeki metastatik mesane tümörleri için henüz etkin bir tedavi bulunamamıştır.

İdeal bir tümör belirleyicisi idrarda, serumda veya tümör dokusunda bulunabilen, tümörün varlığı, geniş-

ligi, prognozu, tedaviye verdiği yanıt hakkında bilgiler verebilen maddelerdir. Tanıda, evrelendirmede, tedavide önemli katkılarda bulunabilecek bir tümör belirleyicisinin yüksek duyarlılık ve yüksek özgüllük niteliklerinin olması gerekmektedir. Ayrıca pratik olarak saptanabilmeli, düzeyleri hastalığın evreleri ile uyumlu olmalı ve pahalı bir sisteme dayanmamalıdır.

Bu genel bilgilerin yanı sıra, mesane tümörlerinde tümör belirleyicilerinin saptanmalarında bazı avantajlar söz konusudur.

1. İdrar kolayca toplanabilmekte ve konsantre edilebilmektedir.
2. İdrarda ayrılması gereken proteinler kana oranla daha azdır.
3. Mesaneden normal veya tümöral doku elde edilmesi göreceli olarak diğer organlara göre daha kolaydır.
4. Mükemmel hayvan modelleri geliştirilmiştir.
5. Birçok insan solid tümörlerine oranla mesane tümörlerinde doku kültürü elde etmek daha kolaydır.

Şimdiye dek birçok madde mesane tümörlerinde tümör belirleyicisi olarak çalışılmış ancak çok az bir bölümü yararlı olabilmektedir. Ancak mesane tümörlerindeki yukarıda belirttiğimiz özellikleri içermeyen ancak tümörün gelişimi hakkında fikir veren bazı faktörler halen kliniklerde yaygın olarak kullanım alanı bulmaktadır.

Şimdiye dek yapılan çalışmalarda, primer tümörün büyüklüğünün sayısının histoloji derecesinin ve non-tümör anomalilerinin rastgele (random) biyopsilerde saptanmasının rekürrense eğilimi arttırdığı anlaşılmıştır (4, 5, 6). Yine, daha önce ise kas dokusuna invaze olmayan tümörlerin kasa invaze olmasını -bu gelişim prognozu çok değiştirmektedir- (7), primer tümörün derecesi, büyüklüğü lamina propriayı infiltre etmesi ve ciddi displazi saptanması etkilemektedir (4, 8). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da displazi ve karsinoma in situ saptanan olgularda rekürrensin daha sık gözleendiği rapor edilmiştir (9). Mesane değişici epitel karsinomunun biyolojik potansiyeli ile ilgili çok sayıda yapılan sitolojik araştırmalar arasında 1945 yılında Paponicolau ve Marshall'ın çalışmasının özel bir yeri vardır (10). Ancak bundan sonra geniş popülasyonlarda yapılan çalışmalarda yalancı pozitiflik oranı % 81.6 yalancı negatiflik oranının da % 66.7'ye kadar olabileceği bildirilmiştir (11, 12). Bu çalışmalara göre rekürrens saptanmasında, tümör izleminde üriner sitolojinin tek başına yararlı olmayacağı açıktır. Ancak, bu sonuçlar sitolojinin mesane tümörünün tanısında hiç yeri olmadığını göstermez. Grade III bir olguda histopatolojik tanının yanında sitolojik olarak "Tümör hücreleri görüldü" raporunun bir anlamı yoktur, ancak eğer bu rapor rezeke edilen bir Grade I olguda gözlenirse, Grade I tümörlerinin bu ölçüde tümör hücresi exfolie etme özelliği olmadığından, daha yüksek dökme bir tümörün varlığını işaret edebilir.

mörün varlığını işaret edebilir.

Doğal olarak tekniklerin gelişmesi ile birlikte sitolojide de gelişmeler olmuş ve mesane tümörlerinde sitogenetik çalışmalar (DNA Flow sitometresi) yaygın kullanım alanı bulmuştur. Aslında tümör hücrelerin kromozom yapısının tümörün gelişimi hakkında fikir verebileceği görüşü yeni değildir. Bazı tümörlerde kromozom yapısının gelişim ile ilgili ilişkileri teknik gelişmeler ile ortaya çıkmıştır. Örneğin 6 ve 14. kromozomlarda bir anomali ve/veya translokasyon bozukluğu ile overin papiller kistadenokanseri (13) yine özgül translokasyon anomalisi paratiroid bezi ve 8. kromozom değişim" ile kolon kanseri arasındaki bağ gösterilmiştir (15). Bu çalışmaların hemen tümü 1970 yılından sonra yapılmıştır. Çünkü bundan önceki yıllarda uygulanan yöntemler ve olanaklar ile tümör hücresinin kromozom yapısını ve band çalışmaları yeterli olamıyordu. Özellikle papiller mesane tümörü gibi mitozun nadir olduğu tümörlerde band analizleri en iyi ellerde bile % 20-30 olguda yapılabiliyordu (16). Mesane tümörleri ile ilgili kromozom çalışmaları 1960'lara kadar uzanır. Lamp 1967 yılında iyi diferensiyasyon mesane tümörlerinin diploid veya diploide yakın kromozom sayısına sahip olduğunu ve bunun invazyon olmayacağını bir delili olabileceğini belirtmiştir (17).

Spooner ve Cooper 1972'de Lamp'in çalışmalarına bir katkıda bulunarak ploidy ve invazyon arasındaki ilişki kadar ploidy ile differensiyasyon ilgisine dikkati çekmişlerdir (18). Bu yazarlar bütün iyi derecede farklılaşmış olan tümörlerde kromozom sayısının diploid sınırlarda (42-49) olduğunu, kötü derecede farklılaşmış tümörlerin % 80'inde ise bunun triploid-tetraploid sınırda olduğunu göstermiştir.

Sandberg'in çalışmaları sonucu karyotipik çalışmalarda marker (METAFAZDA BELİRLENEN ANORMAL FORMLAR) kromozom bulunması % 90 oranında rekürrense işaret ettiğini ortaya koymuştur (19). Aynı çalışmada marker kromozomun bulunmama durumunda rekürrens % 5'e dek düşmektedir. Onun için non-invasiv bir mesane tümöründe marker kromozom bulunması prognoz açısından çok önemlidir. Diğer bir değişle, tetraploidy + marker kromozom saptanması + submukozal invazyon radikal bir ameliyat için endikasyon olarak kabul edilmektedir.

Aynı konuda Falor ve Ward'in 1978'de 53 iyi derecede farklılaşmış mesane tümörleri üzerinde yaptıkları çalışmada marker kromozom saptanan 33 olgunun 4-100 aylık kontrollarda 32'sinde rekürrens gözlenmesine karşın marker kromozom saptanmayan 20 olgunun sadece 1'inde rekürrens saptanmıştır (20).

Yıllar önce Chicago'da çalışan ve serolojiye ilgili olan bir patolog Davidsohn kanserlerde hücre membranındaki kan grubu antigenlerinin tanıda rolü olup olamayacağına yönelik bir dizi araştırmalar yapmış-

tır (21). Bu araştırmalardaki en önemli özellik çalışmaların parafin kesitlerde de yapılabilir olmasıdır. Daha sonra Davidsohn 0 grubu antijeni için ULEX EUROPAEUS tohumlarından elde ettiği LEKTİN'i kullanarak H antijeni ile cross reaksiyon vermesine dayalı olarak bu testi geliştirmiş ve buna SPECIFIC RED CELL ADHERENCE TESTİ (SRCA) (Özgül Eritrosit yapışıklık testi) adını vermiştir. Bunun dışında bu antijenler iki yöntem ile daha ortaya konabilir. Bunlar imraun florasan ve immun peroksidöz yöntemleridir ki ikinci yöntemin en duyarlı olduğu ifade edilmektedir (22).

Mesane tümörleri ile ilgili ilk çalışma 1975'de bir üroloji asistanı olan Decenzo tarafından gerçekleştirilmiş ve olgu sayıları az olmasına rağmen antijen kaybının kötü prognozu işaret edebileceğini ifade etmiştir (23).

A, R, II maddelerinin biyosentezi kesinlikle bilinmesine rağmen, antijen kaybının sebepleri konusunda yazarlar arasında görüş birliği yoktur.

Bu konudaki görüşler şu şekilde özetlenebilir:

1. A, B, II antijenlerinin oluşmasında rol oynayan glikosiltransferazın aktivitesinin az olması,
2. Prekürsör maddenin az veya anormal yapımı,
3. Antijenin yapıştığı bölgelerin ilgisiz maddelerle blokajı,
4. A, B, H maddelerinin yıkımın gerçekleştiren glukosidazm aktivitesinin yüksek olması,
5. Malign değişim sırasında genetik mutasyon sonucu antijenin yapılmadığı iddia edilmiştir.

Mesane epitelinin yüzeyinde normalde kan grubu antijenleri bulunur. SRCA yöntemi ile indikatör eritrositler ile aglutine olurlar ve hücre epitel yüzeyindeki antijenlere yapışırlar. Hücre epitel yüzeyinde bu antijenler kaybolursa, reaksiyon meydana gelmez ve NEGATİV olarak tanımlanır.

Şimdiye dek yapılan çok sayıdaki bu konudaki araştırmaların sonucunda şu noktalarda görüş birliği saptanmıştır (25).

1. Yüzeyel mesane tümörlerinde SRCA (+) olanların % 95'i kas invazyonu göstermemektedir. Ancak SRCA (→) olanların % 66'sı kası invase etmektedir.

2. Kası invase eden tümörlerin % 99'u SRCA (-) tir.

3. SRCA (-) olanların % 90'ı rekürrens gösterirken, SRCA (+) olanların % 50'si rekürrens göstermektedir.

4. SRCA renal pelvis ve üreterlerde de invazyonun derinliği hakkında fikir verebilir, ancak prognozu hakkında fikir vermesi çok kuşkuludur.

5. SRCA (+) veya (→) olması sadece histolojik dereceye bağımlı olmadığından mesane tümörlerinin prognozunu tanımlamada çok faydalı değildir.

6. Karsinoma in situ olguların hemen tümünde SRCA (→) tir. Bu bulguların birçoğu ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalarda da kanıtlanmıştır (26, 27). Ayrıca random biyopsi specimenlerinde SRCA sonuçlarının daha duyarlı olabileceğine yönelik çalışmalar da ülkemizde gerçekleştirilmiştir (27).

## T ANTİGENİ

T Antijeni MN kan grubu antijenlerinin öncül maddesi kabul edilmektedir. Normalde T Antijeni hücrede görülemez. Ancak sialik asidi açığa çıkaran neuromidaz enzimi ile muamele edildiğinde T Antijeni ortaya çıkar (25). Patolojik olan durum nevro-midaz kullanılmadan dokuda T Antijeninin saptanmasıdır. T Antijeni ile ilgili çalışmalar çok yeni olduğundan geniş serilere rastlanılmamaktadır. Ancak son yıllarda T Antijeni ile ilgili çalışmalar genellikle SRCA çalışmaları ile birlikte yapılmaya başlanmış ve bu şekilde tek başına SRCA'nın yordama değeri % 69 iken, bu oran T Antijeninin katılması ile % 75'e çıkmıştır.

## SONUÇ

Yapılan çalışmalarda yüzeyel mesane tümörlerinde ölüm, tüm değişici epitel karsinoma bağlı ölümlerin ancak % 25'ini oluşturmaktadır. Bunların tedavisinde tümör belirleyiciler elbette yardımcı olabilir. Ancak kesin gerekli değildir. Özellikle metastatik mesane tümörlerinin tedavisinde belirleyicilere ihtiyaç vardır, ancak şu anda bu evrenin etkin bir tedavi yöntemi olmadığından, bu gereksinim çok fazla kendini hissettirmemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Gittes RF: Tumors of bladder in Campbell's Urology. JH Harrison, RF Cities, AD Perlmutter, TA Stamey, PC Walsh (Editors), W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1979.
2. Dekernion JB, DG Skinner: Epidemiology, diagnosis and staging of bladder cancer in Genitourinary cancer, DG Skinner, JB Dekernion (Editors), W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1978.

3. Olsson CA, RW White: Cancer of the Bladder in Principles and Management of Urologic Cancer. N. Javadpour (Editor), Williams and Wilkins Comp., Baltimore, 1979.
4. Cutler SJ, NM Heney, GH Eriedell: Longitudinal study of patients with bladder cancer. Factors associated with disease recurrence and progression in AUA Monographs, Bladder Cancer, WW Bonney, GR Prout (Editors), William and Wilkins Comp., Baltimore-London, 1982.
5. Greene EE, LA Hanash, GM Farrow: Benign papilloma of papillary carcinoma of the bladder. J. Urology, 107(1): 261, 1973.
6. Barnes RW, RT Bergman, HL Hadley, D Love: Control of bladder tumors endoscopic surgery. J. Urology, 97: 864, 1967.
7. Javadpour N, J Roy, R Bothomley, K Dagg: Combined cell surface antigens and chromosomal studies in bladder cancer. Urology, 19 :29, 1982.
8. National Bladder Cancer Collaborative Group A: Surveillance, initial assessment, and subsequent progress of patients with superficial bladder cancer in a prospective longitudinal study. Cancer Res., 37 : 2907, 1977.
9. İizcn II, D Remzi, A Akdas, S Ruacan: Biopsy of apparently normal bladder mucosa in patients with bladder carcinoma and its prognostic importance, Int. Uro. Neph. 15 (4) : 327, 1983.
10. Papanicolaou G., V Marshall: Urine sediment smears as a diagnostic procedure in cancers of the urinary tract. Science, 101 : 519, 1945.
11. Lessing J.: Bladder Cancer. Early diagnosis and evaluation of biologic potential. A review of newer methods. J. Urology, 120 : 1, 1978.
12. Gamarra MC, T Zein: Cytologic spectrum of bladder cancer. Urology Supp. 23 (3) : 23, 1984.
13. Wake N, MM Ilreshchyshyn, SM Piver: Specific chromosome change in ovarian cancer. Cancer Genet. Cytogenet 2 :87, 1980.
14. Mark J, F Mitelman, G Levan: On the specificity of the G abnormality in human meningiomas studied by fluorescence technique. Acta. Pathol. Microbiol. Scand. 80 : 812, 1972.
15. Mark J, R Dahlenfors, E Ekedahl: The mixed salivary gland tumor. Cancer Genet. Histogenet. 2 : 231, 1980.
16. Sandberg AA: Chromosomes in bladder cancer in AUA Monographs: Bladder Cancer, WW Bonney and GR Prout (editors), Williams and Wilkins Comp., Baltimore-London, 1982.
17. Lamb D: Correlation of chromosome counts with histological appearances and prognosis of TCC of bladder. Brit. Med. J. 1 : 273, 1967.
18. Spooner ME, EII Cooper: Chromosome constitution of transitional cell carcinoma of the urinary bladder, Cancer, 29 : 1401, 1972-
19. Sandberg AA: Chromosome markers and progression in bladder cancer, Cancer Res. 37 : 222, 1977.
20. Falor WH, RM Ward: Prognosis in early carcinoma of the bladder based on chromosomal analysis, J. Urol. 119 :44, 1978.
21. Davidsohn I, S Kovarik, CL Lee: A, B, and O substance in gastrointestinal carcinoma. Arch. Path., 81:381, 1966.
22. McAlpine RG, N Javadpour, JA Vafier, GE Worsham, KJ O'Connell: Immunoperoxidase versus SRCA in detection of ABO (H) Antigens on normal urothelium. Urology, 24 (2) : 153, 1984.
23. Decenzo JM, P Howard, CE Irish: Antigenic deletion and prognosis of patients with stage A transitional cell bladder carcinoma, J. Urol. 114 :874, 1975.
24. Limas C, PH Eange: Altered reactivity for A, B, H antigens in transitional cell carcinomas of the urinary bladder. A study of the mechanisms involved. Cancer. 46 : 1366, 1980.
25. Lange PH, C Limas: Molecular markers in the diagnosis and prognosis of bladder cancer. Urology, (supp.) 23 (4) :46. 1984.
26. Altuğ E: Mesane karsinomu dokusunda A, B, O kan grubu antigenlerinin SRCA ile incelenmesi. Doçentlik Tezi, İstanbul, 1982.
27. Şimşek F: Kan grubu antijenlerinin A ve B'nin yüzeyel ve invaziv mesane değişici epitel karsinomunda dokuda incelenmesi ve klinik önemi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 1982.
28. Ruacan Ş, II Özen, A Akdaş, D Remzi: Random biopsies and recurrence rates of bladder tumors. Recent Advances in Urology Kursunda takdim edilmiştir, 1984.
29. Coon JS, RS Weinstein, JL Summers: Blood group precursor T-Antigen expression in human urinary bladder carcinoma. Am. J. Clin. Pathol. 77, 692, 1982.