

## Η σημασία του BTA - test στη διαγνωστική προσέγγιση των νεοπλασμάτων της ουροδόχου κύστεως

### Περίληψη

Το BTA-test είναι το πρώτο εργαστηριακό test ταχείας ανίχνευσης νεοπλασματικών παθήσεων του ουροποιητικού συστήματος. Το test αυτό χρησιμοποιώντας τη μέθοδο των μονοκλωνικών αντισωμάτων, διερευνά μέσω μιας αντίδρασης συγκόλλησης πρωτεϊνών τα συμπλέγματα των διαφόρων προϊόντων μεταβολισμού της βασικής μεμβράνης των νεοπλασματικών κυττάρων εκ μεταβατικού επιθηλίου.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η ανάλυση των αποτελεσμάτων της εφαρμογής του BTA - test για τη διαγνωστική προσέγγιση των νεοπλασμάτων της ουροδόχου κύστεως.

Μελετήθηκαν 100 μη τυχαίοι ασθενείς εκ των οποίων οι 35 διεγνώσθησαν θετικά σε ότι αφορά την νεοπλασματική νόσο της ουροδόχου κύστεως. Από τους 35 θετικά διαγνωσμένους ασθενείς το BTA - test ευρέθη θετικό σε 29 ασθενείς (80%) ενώ σε 14 άτομα το test απεδείχθη ψευδώς θετικό. Συμπερασματικά φαίνεται ότι το BTA-test είναι μία νέα μέθοδος υψηλής διαγνωστικής αξίας. Πρόκειται για εξέταση ταχύτατη, χαμηλού κόστους και πρωτότυπη διότι παρέχει τη δυνατότητα εφαρμογής, καθότι μη επεμβατική, ακόμη και σε επίπεδο Εξωτερικού Ιατρείου.

### Εισαγωγή

Κάθε χρόνο, από το σύνολο των ασθενών που προσέρχονται στα Εξωτερικά Ιατρεία της Πανεπιστημιακής Ουρολογικής Κλινικής, ένας αριθμός περιστατικών υπόκειται σε έλεγχο για μακροσκοπική ή μικροσκοπική υποτροπιάζουσα αιματουρία. Η διαγνωστική προσέγγιση όλων αυτών των ασθενών περιλαμβάνει U/S έλεγχο του ουροποιητικού συστήματος, ενδοφλέβιο πυελογραφία (IVP), κυτταρολογική εξέταση των ούρων σε 3 διαδοχικές ημερήσιες λήψεις, έλεγχο για βάκιλλο του Koch καθώς και ουρηθροκυστεοσκόπηση ή ουρητηροσκόπηση (σε ιδιαίτερος επιλεγμένα περιστατικά).

Στην καθιερωμένη αυτή διαγνωστική τακτική του προβλήματος ασθενών με αιματουρία προσετέθη πρόσφατα και το BTA-test το οποίο αποδεικνύεται ότι πρόκειται για μέθοδο με δείκτη υψηλής ευαισθησίας και αξιοπιστίας στη διάγνωση νεοπλασμάτων της ουροδόχου κύστεως.

### Υλικό και μέθοδος

Το BTA-test μέσω μιας αντίδρασης συγκόλλησης πρωτεϊνών, έχει την ιδιότητα να ανιχνεύει σε μοριακό επίπεδο την παρουσία συμπλεγμάτων των διαφόρων προϊόντων μεταβολισμού της βασικής μεμβράνης των νεοπλασματικών κυττάρων της ουροδόχου κύστεως. Η μέθοδος αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί περίπου σε 3 min. Αναφορικά με τη μεθοδολογία της, μια ποσότητα 35ml ούρων του ασθενούς ληφθέντα προσφάτως επί τόπου, αναμειγνύεται με 35ml από ένα αντιδραστήριο το οποίο περιέχει τροποποιημένη ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη G (LgG) υπό μορφή ελαστικών σφαιριδίων. Το υλικό αυτό περιέχει στην εσωτερική επιφάνεια των σφαιριδίων ειδικό δίκτιο κυανού και κιτρίνου χρώματος σε ξεχωριστή διακεκομμένη διάταξη. Επί

Τσαμπαλός Σ., Μπαλτογιάννης Δ., Φιλιάδης Ι., Κούλας Α., Τσουμάνης Φ. Μαλάμου - Μήτση Κ., Γιαννακόπουλος Ξ.

Ουρολογική Κλινική Πανεπιστημίου  
Ιωαννίνων

Εργαστήριο Παθολογικής Αναιμίας  
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων - Κυτταρολογικό  
Τμήμα

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Ιωάννινα

Λέξεις ευρετηριασμού:

Καρκίνος ουροδόχου κύστεως  
Καρκινικά αντιγόνα  
Νεοπλασματικοί δείκτες  
Κυτταρολογική εξέταση ούρων  
Τεστ ανίχνευσης

παρουσίας πρωτεϊνικών συμπλεγμάτων αυτά επικολώνονται στα ελαστικά σφαιρίδια και η συγκόλληση αυτών των συγκεκριμένων μοριακών δομών αντιδρά με το κυανούν χρώμα. Στη συνέχεια μια ειδική ταινία που χρησιμοποιείται στο test τοποθετείται εντός του μείγματος. Το χρωματισμένο κίτρινο διάλυμα θα μετακινηθεί στο επάνω μέρος της ταινίας. Λόγω της διαμόρφωσης και του μεγέθους, το τμήμα με το απομονωμένο κυανούν χρώμα δε μπορεί να μετακινηθεί και έτσι παραμένει στο κάτω μέρος της ταινίας. Το γεγονός αυτό έχει σαν αποτέλεσμα όταν το test αποδεικνύεται θετικό να εμφανίζεται στην κορυφή της ταινίας κίτρινο χρώμα, ενώ όταν αυτό είναι αρνητικό να εμφανίζεται πράσινο χρώμα σαν αποτέλεσμα της πρόσμιξης του κυανού και κίτρινου χρώματος.

Κατά τη χρονική περίοδο Δεκέμβριος 1997 και Δεκέμβριος 1998, 100 ασθενείς διαφόρων ηλικιών παρουσιάστηκαν στα Εξωτερικά Ιατρεία της Πανεπιστημιακής Ουρολογικής Κλινικής των Ιωαννίνων με μακροσκοπική ή μικροσκοπική υποτροπιάζουσα αιματουρία. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε πλήρη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο ο οποίος συμπεριέλαβε σύμφωνα με το πρωτόκολλο και τον έλεγχο με BTA-test.

#### Αποτελέσματα

Από τους 100 ασθενείς, 35 διεγνώσθησαν θετικά για καρκίνο της ουροδόχου κύστεως. Μεταξύ αυτών το BTA-test απεδείχθη θετικό σε 29 ασθενείς (80% των περιπτώσεων).

Η κυτταρολογική εξέταση των ούρων ανευρέθη θετική σε 17 ασθενείς (48% των περιπτώσεων).

Επί του συνόλου των περιπτώσεων σε 14 ασθενείς το BTA-test απεδείχθη ψευδώς θετικό, ενώ σε 51 ασθενείς όπου το BTA-test ήταν αρνητικό, δεν διαπιστώθηκε ύπαρξη χωροκατακτητικής επεξεργασίας εκ μεταβατικού επιθηλίου της αποχετευτικής μούρας του ουροποιητικού συστήματος.

#### Συζήτηση

Διαφορετικές μελέτες που βρίσκονται σε ερευνητικό κλινικοεργαστηριακό στάδιο έχουν ως αποτέλεσμα την περισσότερο αποτελεσματική συμβολή νέων εργαστηριακών μεθόδων για τη διάγνωση αλλά και την παρακολούθηση (follow up) του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. Με το BTA-test γνωρίζοντας συγκεκριμένες λειτουργίες του μηχανισμού της καρκινογένεσης καθώς και των γονιδιακών μεταλλάξεων των παθολογικών κυττάρων σε μοριακό επίπεδο, γίνεται προσπάθεια μεταφοράς των διαφόρων πειραματικών δεδομένων σε κλινική εφαρμογή ακόμη και σε επίπεδο Εξωτερικών Ιατρείων (7).

Όπως είναι γνωστό ιστολογικά το μεταβατικό επιθήλιο εφάπτεται της βασικής μεμβράνης των κυττάρων η οποία αποτελείται από κολλαγόνο συνδετικό ιστό, πρωτεογλυκάνες και γλυκοζαμίνας (1,2). Κατά τη φάση της προσκόλλησης ο όγκος εκκρίνει συγκεκριμένες ενδογενείς πρωτεΐνες οι οποίες δεσμεύονται από επιφανειακούς υποδοχείς της βασικής κυτταρικής μεμβράνης (5,6). Μετά από τη φάση αυτής της συγκολλητικής αντίδρασης και της σύνδεσης μεταξύ των, τα νεοπλάσματα του μεταβατικού επιθηλίου εκκρίνουν διάφορα πρωτεολυτικά ένζυμα (κολλαγενάση κ.λ.π.) τα οποία διασπούν με τη σειρά

τους τη βασική μεμβράνη σε τμήματα αποτελούμενα από τα βασικά στοιχεία (3,4). Αυτά τα τμήματα αποπίπτουν στην ουροδόχο κύστη και συναθροίζονται σε συμπλέγματα υψηλού μοριακού βάρους. Το BTA-test δια μέσου της ειδικής μοριακής δομής των υλικών από τα οποία είναι κατασκευασμένο, έχει τη δυνατότητα να ανιχνεύει την παρουσία αυτών των πρωτεϊνικών συμπλεγμάτων στα ούρα (11,12). Πρέπει να τονιστεί ότι σε επίπεδο δείκτη ευαισθησίας το BTA-test παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία όταν τα εξεταζόμενα ούρα προέρχονται από ηθελημένη ούρηση παρά όταν αυτά λαμβάνονται μετά από τραυματικούς χειρισμούς (π.χ. καθετηριασμό, κυστεοσκόπηση κ.λ.π.) οι οποίοι μπορούν να εμφανίσουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα εξαιτίας της μηχανικής καταστροφής της βασικής μεμβράνης των κυττάρων (8,9,10).

#### Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα αυτής της κλινικοεργαστηριακής μελέτης μας καταδεικνύουν ότι παρά τον περιορισμένο αριθμό ασθενών, το BTA-test είναι μια αξιόπιστη διαγνωστική τεχνική για την ανίχνευση των νεοπλασμάτων εκ μεταβατικού επιθηλίου του ουροποιητικού συστήματος.

Πρόκειται για μία ταχύτατη και μη επεμβατική μέθοδο, χαμηλού κόστους, η οποία μπορεί να εφαρμόζεται εξίσου εύκολα ακόμη και σε επίπεδο Εξωτερικών Ιατρείων.

Φαίνεται ότι η μέθοδος αυτή σε σύγκριση με την κυτταρολογική εξέταση των ούρων, εμφανίζει μεγαλύτερη ευαισθησία παραμένοντας στο ίδιο επίπεδο αξιοπιστίας με τις κυτταρολογικές μεθόδους ανίχνευσης παθολογικών και νεοπλασματικών κυττάρων.

Βέβαια μελλοντικά θα αποδειχθεί εάν αυτή η τεχνική θα μπορέσει να αντικαταστήσει σε συνδυασμό με τον κυτταρολογικό έλεγχο ούρων αυτών των ασθενών, την κυστεοσκόπηση ή τον υπερηχοτομογραφικό έλεγχο. Θα αποδειχθεί πολύ χρήσιμη η σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ άλλων κλινικών μελετών με το ίδιο ερευνητικό αντικείμενο αλλά με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Τέλος θα πρέπει να μελετηθεί πολύ προσεκτικά το ενδεχόμενο μελλοντικής εφαρμογής του BTA-test και τις δυνατότητες που αυτό θα έχει σε κλινικό επίπεδο για το "screening" ομάδων πληθυσμού των λεγόμενων "υψηλού κινδύνου" όπως π.χ. καπνιστών, εργαζομένων σε βιομηχανίες χρωμάτων ή επεξεργασίας πετρελαϊκών προϊόντων και γενικότερα στα άτομα εκείνα τα οποία έχουν επαφή με παράγοντες ή ουσίες καρκινογόνες για το μεταβατικό επιθήλιο του ουροποιητικού συστήματος.

#### Βιβλιογραφία

1. Alitalo K, Keski-Oja J, and Vaheri A. Extracellular matrix protein Characterize human tumor cell lines. *Int J. Cancer* 1981; 27:755
2. Catalona W. J. *Bladder cancer In: Adult and Pediatric Urology*, 2nd ed. Edited by J.Y. Gillenwater, J.T Grayhack, S.S Howards and J.W. Duckett, St. Luis: Mosby Year Book, vol. 1, chapt. 31, pp 1135-1184, 1991.
3. Conn I G, Crocker J, Wallace D M, Hughes M A and Hilton C J. Basement membranes in urothelial

carcinoma. *Brit. J. Urol.* 1987; 60:536

4. Liotta L A. Cancer cell invasion and metastasis. *Sci. Amer.* 1992; 266:54

5. Murphy W M, Soloway M S, Jukkola A F, Crabtree W N and Ford K S. Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell neoplasms. *Cancer*, 1984; 53:1555

6. Flanagan M S and Miller A. III: Evaluation of bladder washing cytology for bladder cancer surveillance, *J. Urol.* 1978; 119:42

7. Sarosby M F, Devere White R W, Soloway M S, Sheinfeld J, Hudson M A, Schellhammer P F, Jarowenko M V, Adams G and Blumenstein B A. Results of a multicenter trial using the BTA-test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. *J. Urol.* 1995; 154:379-383

8. Schamhart D H, de Reijke T M (Amsterdam), van der Poel H G, Witjes J A (Nijmegen), de Boer E

C, Kurth K H (Amsterdam), Schalke J A (Nijmegen): The Bard BTA test: Its Mode of Action, Sensitivity and Specificity, Compared to Cytology of Voided Urine, in the Diagnosis of Superficial Bladder Cancer. *Eur Urol* 1998; 34:99-106

9. Leyh H, Mazeman E: Bard BTA test compared with voided urine cytology in the diagnosis of recurrent bladder cancer. *Eur Urol* 1997; 32:425-428

10. Kirolos M M, McDermott S, Bradbrook R A: The performance characteristics of the bladder tumor antigen test. *Br J Urol* 1997; 80:30-34.

11. D' Hallewin M A, Baert L: Initial evaluation of the bladder tumor antigen test in superficial bladder cancer. *J Urol* 1996; 155:475-476

12. Khochikar M V, Waterfall N B, Wilkins M J, Husain I: Evaluation of Bard BTA test in haematuria clinic (abstract). *Eur Urol* 1996; 30 (suppl 2):195