

Rolul unor biomarkeri în monitorizarea recidivelor la pacienții cu cancer de vezică urinară

G. Glück G., R. Stoica, L. Neagoe, I. Sinescu, N. Vesa¹

Clinica de chirurgie urologică, dializă și transplant renal, Institutul Clinic Fundeni

¹ *Saint Elisabeth Hospital Iser Lohn, Germany*

Abstract

Purpose A comparative study between new tumor markers (Bladder Tumor Antigen – BTA Trak, Urinary Bladder Cancer Antigen – UBC, Tissue Polypeptide Specific Antigen – TPS), urinary cytology and cystoscopy for detection of the early recurrences during the follow up of the superficial bladder tumors.

Patients and methods This study included a group of 69 patients with superficial bladder tumors (pTa and pT1), treated between 2000-2006. Beside the classical follow up of these patients (cytology and cystoscopy), in the last 30 months we included 3 tumor markers (BTA Trak, UBC, TPS).

Tumor markers BTA Trak (Bard Diagnostic Sciences, Inc., Redmond, Washington), UBC (IDL Biotech) and TPS (IDL Biotech) were determined by enzyme linked immunoabsorbent assay. Cutoffs were obtained by the 95% percentile and its were 14 U/ml for BTA Trak, 12, ng/ml for UBC and 80 U/l for TPS.

Results For BTA Trak: sensitivity 79.16%, specificity 89.47%, positive predictive value 94.44% and negative predictive value 65.51 %;

UBC: sensitivity 21.73%, specificity 83.69%, positive predictive value 81.05% and negative predictive value 25%;

TPS: sensitivity 57.89%, specificity 46.98%, positive predictive value 82.97% and negative predictive value 20%;

Citologie: sensitivity 45,5%, specificity 96.87%, positive predictive value 61.57 % and negative predictive value 50%.

Conclusions The sensitivities of tumor markers BTA Trak, UBC and TPS appeared to be high enough so as to substitute urinary cytology. The results of the study indicate that the BTA Trak assay may be a useful adjunct to cystoscopy for detection of the early recurrences during the follow up of the superficial bladder tumors.

Key words: tumor markers, urinary cytology, bladder cancer

Correspondență: Dr. G. Glück

Centrul de Chirurgie Urologică, Dializă și Transplant Renal

Institutul Clinic „Fundeni”, București

Șos. Fundeni nr. 258, sector 2, cod: 022328, București

Tel.: 0040 722 973 216

E-mail: gabrielgluck@yahoo.com

Cancerul vezical este al 4-lea ca incidență în rândul populației de sex masculin și al 8-lea în rândul populației de sex feminin.

Din cele 63210 de cazuri noi estimate pentru anul 2005(SUA), cu un număr de 13180 de decese. Marea majoritate (70-80%) sunt cancere vezicale neinvazive: Ta, T1 care se tratează prin rezecție transuretrală și tratament instilațional intravezical. În ciuda succesului îndepărtării cancerului vezical noninvaziv prin rezecție transuretrală, rata de recidivă este de 50% până la 70% iar rata progresiei de la noninvazivitate la invazivitate este de la 10% până la 15% la 5 ani (1,2).

Datorită necesității monitorizării de-a lungul întregii vieți prin cistoscopie și tratamentul recidivelor, costul unui pacient cu cancer al vezicii urinare de la diagnostic până la deces, este cel mai mare din toate cancerelor: 96000 până la 186000 USD per pacient în SUA.

Tumorile vezicale superficiale (TVS) se divid pe baza factorilor de prognostic în:

- tumori cu risc scăzut: unice, Ta, G1, sub 3 cm
- tumori cu risc mare: T1G3, multifocale sau cu recidive multiple, Cis
- intermediare: toate celelalte tumori, Ta-1, G1-2, multifocale, peste 3 cm

Monitorizarea atentă a pacienților este vitală pentru detectarea timpurie a recidivelor.

Supravegherea pacienților după TUR pentru tumori vezicale non-invazive (după protocolul EAU)-170

Prima cistoscopie se face la 3 luni în toate cazurile. Cistoscopiile ulterioare:

Sunt adaptate factorilor de prognostic enumerați. În toate studiile rata recidivelor este mai mare în primii 2 ani. La pacienții cu tumori cu **risc mic** (tumoră unică, primară, TaG1 sub 3 cm) fără recidivă la 3 luni o nouă cistoscopie se face 9 luni mai târziu, apoi anual pe o perioadă de 5 ani, datorită ratei reduse de recidivă.

În grupul cu **risc mare**, se face o cistoscopie la fiecare 3 luni în primii 2 ani, apoi la 4 luni în al 3-lea an, la 6 luni până la 5 ani, apoi anual.

Grupul cu **risc intermediar** se evaluează cistoscopic în funcție de factorii de prognostic.

Totusi aceasta abordare este scumpă și necesită proceduri invazive multiple pentru pacienți.

Cistoscopia efectuată cu cistoscopul flexibil, este o procedură de scurtă durată, putând fi efectuată în condiții de spitalizare ambulatorie, cu anestezie locală, cu

posibilitatea identificării leziunilor papilare și sessile(10). Totuși este un procedeu invaziv care produce un grad de discomfort.

Citologia urinară este utilizată pentru detectarea carcinomului tranzițional al vezicii urinare. Citologia are o mare sensibilitate (16-90%) și specificitate în detectarea tumorilor cu grading mare. Sensibilitatea acestei investigații pentru tumori cu grading mic este joasă. De asemenea necesită un citopatolog cu experiență. Este relativ scumpă (50USD-Universitatea din Miami), și nu poate substitui cistoscopia fiind utilizat ca un adjuvant al acesteia, în special pentru depistarea Tis și tumorilor de uroteliu situate înafara vezicii urinare(uretră prostatică și căi urinare superioare). Citologia este des utilizată în conjuncție cu cistoscopia

Mai recent, mai multi markeri tumorali vezicali au fost evaluați pentru a determina dacă această nouă metodă este fezabilă.

Un marker ideal ar oferi rapiditate în efectuare, să fie simplu de efectuat, cost scăzut non-invazivitate, sensibilitate și specificitate mare în lotul de pacienți.

Printre testele folosite se numără: antigenul tumoral vezical cantitativ, (BTA Trak), citocheratina 8 și 20 (UBC), antigenul polipeptidului tisular (TPS).

BTA (Bladder Tumour Antigen) TRAK este un kit livrat de Polymedco Inc, New York, fiind un test cantitativ de determinare prin anticorpi monoclonali prezenți pe suprafața testului a unui antigen prezent în celulele tumorale constând dintr-o proteină H din factorii din complementul uman. Acesta are rol de inhibiție a mecanismelor de liză a celulelor tumorale, interpretate de organismul gazdă drept străine. Interacționează cu factorul C3b al complementului, inhibând formarea unor complexe care atacă membrana celulară, prevenind liza celulelor tumorale. Valoarea standard, indicată de producător, este de 14 U/ml. Sensibilitatea sa este de 62-77% (47, 48, 49, 50). Sensibilitatea este dependentă de gradingul tumoral. Thomas (47) indică pentru grading 1,2,3 sensibilitate de 48, 59, 88% (47). Specificitatea este de 48-70%(47-51)

Afecțiuni genitourinare benigne, în particular hematuria pot da rezultate fals pozitive.

UBC (Urinary Bladder Cancer Antigen) II Elisa este produs de IDL Biotech AB din Suedia.

Realizează o determinare cantitativă a citocheratinelor 8 și 18 în urină. Kit-ul are pe suprafața sa anticorpi pentru citokeratina 8 și 18 ((anticorpi monoclonali 6D7 și 3F3). Valoarea de referință este de 12 micrograme/litru.

TPS (Tissue Polipeptide Specific Antigen) ELISA

produs de IDL Biotech AB din Suedia. Permite determinarea cantitativă a citocheratinei 18 în ser. Este un marker de activitate tumorală, utilizat pentru monitorizarea și urmărirea pacienților.

Utilizează un anticorp M3 pentru determinarea citocheratinei 18 în ser. Valorile de referință ale producătorului au fost de 80U/L. Ele pot fi parazitare de sarcină, afecțiuni hepatice, renale, infecții generalizate sau urinare.

Nu există un consens cu privire la relevanța markerilor tumorali pentru practica clinică. Pentru evaluarea markerilor în urmărirea vezicii urinare, au fost calculate sensibilitatea și specificitatea pentru o acești markeri tumorali vezicali raportați la elementul T, G, mărimea tumorii, numărul de tumori.

Pacienți și metodă

Au fost investigați 69 de pacienți care au fost diagnosticați și operați transuretral (între 2000-2006) cu tumori ale vezicii urinare. 21 pacienți au fost pTa, 37 de pacienți au fost pT1 la diagnosticul inițial, 4 pT2a, în 3 cazuri nu s-a putut retrasa rezultatul examenului histopatologic.

Pacienții au fost urmăriți conform protocolului EAU. În ultimele 30 de luni (din iunie 2004-2006) au fost incluși în programul de mai jos, constând din:

- recoltarea de markeri (Bladder Tumor Antigen-BTA, Urinary Bladder Cancer Antigen-UBC, Tissue Polypeptide Specific Antigen-TPS)
- recoltarea de urină pentru citologie spontană și exfoliativă
- efectuarea cistoscopiei.

Dintre cei 72 de pacienți 16 au fost femei, 53 bărbați, vârsta medie a fost de 58,6 ani (între 30 și 79 ani). Dintre cei 69 de pacienți 25 erau tumori vezicale recidivate, 47 au fost tumori primare. În perioada de urmărire de 30 de luni (iunie 2004-decembrie 2006) au decedat 15 recidive tumorale la 11 pacienți, 2 provenind din tumori primare și 9 din tumori recidivate în antecedente). Pacienții au fost împărțiți în 3 grupe (Tabel 1):

Grupa A formată din pacienții (11) care au dezvoltat recidive tumorale pe perioada studiului.

Grupa B formată din pacienții (16) care aveau în antecedente recidive. Nu au dezvoltat recidive pe perioada studiului fiind T0 – considerată fiind grupă cu risc de recidivă.

Grupa C (45 de pacienți) care aveau tumori vezicale primare, urmărite prin markeri tumorali, citologie și cistoscopie.

Tabel 1. Repartiția pacienților din lotul de studiu după elementul T și G

| Parametrii | Grupa A (11 pts) | Grupa B (17 pts) | Grupa C (41 pts)* | Total |
|------------|------------------|------------------|-------------------|-------|
| Ta | 4 | 8 | 9 | 21 |
| T1 | 7 | 7 | 24 | 37 |
| T2a | 0 | 2 | 2 | 0 |
| G1 | 3 | 8 | 18 | 29 |
| G2 | 7 | 8 | 17 | 31 |
| G3 | 1 | 1 | 0 | 2 |

*la 6 pacienți de retrasat AP

Rezultate

Grupul A

Studiul concordanței dintre UBC și T, G, numărul tumorilor și mărimea acestora arată concordanță în T1, G3, multiplicitate tumorală, tumoră peste 3 cm.

BTA: concordanță în T1, T2, G2-3, cu numărul și dimensiunea tumorală.

TPS: concordanță în Ta, T1, tumori multiple, cu dimensiunea tumorală.

Tabel 2

| val medie | UBC | BTA | TPS |
|-----------|-----------|-----------|----------|
| Ta | 6,85 | 4,76 | 104,56 |
| T1 | 21 | 381,5 | 79,25 |
| T2 | 3,5 | 186 | |
| G1 | 12,7 | 7,4 | 43,5 |
| G2 | 10,08 | 195,3 | 66,93 |
| G3 | 90,6 | 1225 | - |
| Unice | 6,64 | 192,98 | 55,215 |
| Multiple | 24,086667 | 364,69667 | 123,1667 |
| < 3cm | 7,97 | 173,14 | 81,65 |
| > 3cm | 94,175 | 497,825 | 186,17 |

Grup B

Studiul concordanței dintre UBC și T, G, numărul tumorilor și mărimea acestora arată concordanță în Ta, 1, G1-2 (Nu G#), numărul tumorilor, cu dimensiunea tumorilor.

BTA: concordanță în Ta (Nu T1, T2), G1-2 (Nu G3), Nu cu numărul, dimensiunea tumorală <3cm.

TPS: concordanță în Ta, G1, tumori unice, Nu cu dimensiunea tumorală (Tabel 3)

Tabel 3

| val medie | UBC | BTA | TPS |
|-----------|-------|--------|---------|
| Ta | 6,9 | 7,65 | 73,43 |
| T1 | 11,5 | 17,6 | 135,38 |
| T2 | 18,35 | 608,8 | 1438,3 |
| G1 | 6,9 | 5,33 | 67,46 |
| G2 | 10,9 | 136,97 | 125,414 |

| | | | |
|-----------------|-------|---------|--------|
| G3 | 18,35 | 609 | 1438,3 |
| Unice | 9,76 | 17,11 | 73,01 |
| Multiple | 9,84 | 127,365 | 373,73 |
| < 3cm | 6,3 | 4,9 | 101,03 |
| > 3cm | 12,7 | 149,08 | 420,55 |

Grup C

UBC este concordant cu toți parametrii.

BTA: Nu este concordant cu G1, tumori unice, tumori sub 3 cm

TPS: Este concordant cu G1, Tumori unice, > 3cm (tabel 4)

Tabel 4

| val medie | UBC | BTA | TPS |
|-----------------|--------|-------|--------|
| Ta | 9,337 | 10,2 | 106,46 |
| T1 | 7,78 | 11,45 | 104,3 |
| T2 | 7,85 | 5,1 | 112,65 |
| G1 | 10,16 | 49,5 | 74,69 |
| G2 | 5,78 | 8,53 | 114,23 |
| G3 | - | - | - |
| Unice | 9,11 | 57,83 | 83,53 |
| Multiple | 6,84 | 26,17 | 108,8 |
| < 3cm | 6,52 | 55,94 | 106,22 |
| > 3cm | 12,123 | 14,18 | 79,36 |

Rezultate ale utilizării markerilor pentru urmărirea pacienților cu tumori vezicale operate.

Tabel 5

| Markeri | Sensibilitate | Specificitate |
|-----------|---------------|---------------|
| UBC | 45,4% | 88% |
| BTA | 54,5% | 68% |
| TPS | 50% | 54% |
| CITOLOGIE | 34 | 92 |

Studiul separat al specificității loturilor B, C.

Tabel 6

| Specificitate | UBC | BTA | TPS |
|---------------|------------|----------|--------|
| LOT B | 81% | 62,5% | 31% |
| LOT C | 91% | 71% | 62,2% |
| | UBC | BTA | TPS |
| Ta(4) | 25% | 0 | 25% |
| T1(7) | 57,1% | 85,7% | 66,6% |
| G1(3) | 33%- | 0 | 33% |
| G2(7) | 57,7%-4/7 | 71,4%5/7 | 43%3/7 |
| G3(1) | 0 | 100% | 100% |
| unice | 33,3%(2/6) | 33,3% | 33,3% |
| multiple | 60%(3/5) | 80%(4/5) | 60% |
| <3cm | 33,3% | 44,4% | 33,3% |
| >3cm | 100% | 100% | 100% |

Sensibilitatea în grupul celor 11 pacienți din lotul A, în funcție de T și G numărul de tumori, dimensiunea tumorii (Tabel 7).

Discuții

Cancerul vezical este un cancer cu rată mare de recidivă și evoluție rapidă, în special la stadii avansate. Rezultatele sugerează că detecția timpurie a cancerului vezical scade rata evolutivă.

Pacienții cu cancer evolutiv au o rată mai mare a mortalității.

Tratamentul pacienților cu cancer vezical cere urmărirea atentă cu un cost mare pentru spital și de asemenea cu un discomfort mărit pentru pacient. Cu toate că cistoscopia este actualmente considerată ca și standard de referință pentru urmărirea și detecția cancerului vezical, mulți cercetători au evaluat multiple teste pentru a găsi unul ideal. În ciuda eforturilor lor, rolul clinic al markerilor tumorali vezicali nu a fost încă pe deplin definit.

O privire de ansamblu a literaturii de specialitate pentru diferitele metode de testare a relevat că sensibilitatea per total și per stadiu și grad este mai bună în favoarea markerilor tumorali decât citologia. Există motive bune să considerăm folosirea markerilor tumorali ca înlocuitori ai citologiei în monitorizarea cancerului vezical.

Citologia este folosită în mod curent în asociere cu cistoscopia. Rolul curent al citologiei este detecția de leziuni nerecunoscute vizual de cistoscopie ca și carcinomul in situ și leziuni uroteliale de tract superior. Citologia nu este o metodă de referință și nici cost/eficiență comparabilă din acest punct de vedere cu markerii actuali. Câțiva markeri actuali oferă rezultate sigure, imediate, fără ambiguități, sensibilitate sporită și costuri mai mici decât citologia. Markerii cum sunt BTA TRAK sunt ușor de procurat dar este necesară trimiterea de specimene la un laborator. Alți markeri cer o expertiză tehnică mai amanunțită și nu oferă rezultate imediate dar sunt mai ieftine și mai sensibile decât citologia. Consultând literatura de specialitate am reținut următoarele date.

M. Babjuk, M. Kostirova, K. Mudra, Qualitative and quantitative detection of urinary human complement factor H-related protein (BTA stat and BTA Trak) and fragments of cytokeratins 8,18 (UBCrapid and UBC IRMA) as markers for transitional cell carcinoma of the bladder, Eur Urol 41(2002)pp.34-39

Tabel 8

| | Citologie | BTA Trak |
|---------------|-----------|----------|
| Sensibilitate | 33,3 | 75,6 |
| G1 | 3,7 | 59,3 |
| G2 | 40,7 | 77,8 |
| G3 | 58,3 | 91,7 |
| Superficial | 29,3 | 72,4 |
| Invaziv | 45 | 85 |
| Specificitate | 100 | 72,6 |

Pentru UBC sensibilitatea este de 66% (50-79) iar specificitatea este de 91% (84-96) Mian C, Lodde M Haitel A Comparison of the monoclonal UBC-ELISA test and the NMP22 ELISA test for detection of urothelial cell carcinoma of the bladder *Urology* 55:223-226,2000

Pentru TPS sensibilitatea este de 64% cu specificitate de 84%. Lotan Sanchez –Carbayo M, Herero E, Urrutia M, Silva JM Urinary tissue polypeptide-specific antigen for the diagnosis of bladder cancer *Urology* 55:526-532, 2000.

Specificitatea este mai mică pentru marea majoritate a markerilor comparativ cu citologia. Marea majoritate a studiilor includ criteriile de excludere pentru a îmbunătăți specificitatea testelor. În mod normal, pacienții cu infecții urinare și terapie intravezicală în ultima lună sunt excluși. Sharma și colab. au notat 6 criterii de excludere obținând o specificitate de 95.6%-91.5% pentru proteina matriceala nucleară urinară 22 și BTA, respectivele fiind valori în comparație cu citologia clasică. Cu toate criteriile de excludere, markerii sunt mai avantajoși de folosit în urmărirea pacienților cu cancer vezical, dar reprezintă un dezavantaj dacă sunt folosiți în screening la pacienți cu hematurie microscopică și fără diagnostic de certitudine.

(Konety-13) Administrarea de bacili Calmette-Guerin (BCG) în ultimii 2 ani poate duce la o descreștere a specificității cu până la 28%. Rezultate fals-pozitive se pot observa la pacienții cu hematurie macroscopică, traumă genitor-urinară recentă, inclusiv cistoscopie, litiază urinară, inflamații de tract urinar și alte malignități genitor-urinare.

O temere legată de markeri a apărut datorită numărului mare de rezultate fals pozitive. Acestea au dus la teste adiționale nenesesare și stres asupra pacienților. De asemenea câțiva investigatori au sugerat ca aceste rezultate fals pozitive sunt de fapt indicatorii unei stări pre-maligne. Giannopoulos (9) și colab. au urmărit pacienți care nu prezentau semne evidente de boală pentru 13.2 luni după rezultatul fals pozitiv și a descoperit ca acei pacienți aveau rata de recurență de 57% comparată cu cea de 11% a celor cu rezultate cu adevărat negative.

Pe lotul nostru de studiu acești pacienți au fost încadrați în grupa B-rezultate fals pozitive (markeri pozitivi/cistoscopie negativă), rămânând în observație foarte strânsă pentru depistarea cât mai precoce a recidelor.

În practica curentă sensibilitatea markerilor tumoralii nu este suficient de performantă pentru a înlocui citologia ca standard de referință. 89% din pacienți ar prefera cistoscopia dacă vreunul din markeri ar avea sensibilitate mai mică de 90%.

Millan-Rodriguez (10) și colab. au arătat ca tumorile cu risc scăzut au o rată de recurență de numai 37% și 0% rata de progresie, comparative cu 54% rata de recurență și 15% rata de progresie în tumorile cu risc crescut.

Tumorile cu stadii mici sunt candidații ideali pentru intervale prelungite între cistoscopii, iar markerii tumoralii pot fi utilizați în perioadele dintre controale pentru detecția recurenței din timp.

Dacă markerul tumoral nu decelează o tumoră cu grading mic aceasta va fi depistată la cistoscopia următoare cu șanse mici de a progresa (2,4). Pe de altă parte trebuie luat în considerare impactul psihologic al unui investigații cu marker versus vizualizare directă la un pacient aflat în supraveghere pentru cancer al vezicii urinare!

De asemenea pentru tumorile cu caractere progresive (stadiu și grad mare), sensibilitatea celor mai comuni markeri tumoralii este mare, deci mai puține dintre aceste tumori pot fi trecute cu vederea.

Lotan și Roehrborn (2, 3) au arătat că folosirea protocoalelor de urmărire (markeri și cistoscopie) este mai cost eficientă decât cistoscopia și citologia la fiecare 3 luni fără să depindă de sensibilitatea și specificitatea markerilor tumoralii.

Utilizarea biomarkerilor în supravegherea pacienților cu cancer de vezică urinară are avantaje dar și riscuri. Dintre beneficiile amintim:

- reducerea numărului de proceduri invazive (cistoscopii) cu sau fără biopsii
 - reducerea costurilor pentru supraveghere
- Riscurile includ:
- nedecelarea unei tumori cu grad mare de anaplazie care poate dezvolta metastaze și evoluție fatală
 - nedetectarea unei tumori superficiale care progresează și pot impune necesitatea cistectomiei

Din fericire sensibilitatea acestor markeri pentru tumori cu grad mare de anaplazie este mare, dar în caz că pacientul optează pentru schema clasică de supraveghere se va aplica aceasta.

Scopul utilizării biomarkerilor este NU să înlocuiască

că ci să diminue numărul de cistoscopii.

Este necesară utilizarea unor studii prospective pentru validarea acestei atitudini.

RK Nam, DA Redelmeier, PE Spiess et al. Comparison of molecular and conventional strategies for followup of superficial bladder cancer using decision analysis, *J Urol* 163(2000)pp 752-757

Concluzii

Markerii tumorali actuali pot fi folosiți pentru urmărirea tumorilor cu grad respectiv stadiu mic dar nu trebuie să înlocuiască examenul cistoscopic. Toți markerii tumorali utilizați au sensibilitate mai bună decât citologia și pot înlocui examenul citologic de rutină în urmărirea pacientului. Testele efectuate cu BTA TRAK și cu UBC sunt cu mult mai sensibile în comparație cu citologia clasică în tumorile de grad 1 și 2 și echivalente ca sensibilitate în tumorile de grad 3.

De menținut ca factor de prognostic rezervat grupa de pacienți cu recidive în antecedente, cu markeri tumorali fals pozitivi (markeri crescuți cu cistoscopie negativă) la care monitorizarea pacienților trebuie efectuată ca pentru tumorile cu risc mare, indiferent de încadrarea pe criteriile convenționale (T, G etc).

Mai multe studii sunt necesare pentru a evalua noi markeri cu sensibilitate îmbunătățită și pentru a determina criteriile exacte de excludere care vor îmbunătăți specificitatea.

Bibliografie

- BR Konety, R Getzenberg *Urine based markers of urological malignancy* *J urol* 165(2001)pp 600-611
- GR Prout, BA Barton, PP Griffin, GH Friedell: *Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. The national bladder cancer group* *J Urol* 148(1992)pp 1413-1419
- A. Jemal T. Murray E. *Ward cancer statistics, 2005* *CA cancer J Clin* 55(2005)p10-30
- MF Botteman, CL Pashos, Redaelli *The health economics of bladder cancer a comprehensive review of public literature*, *Pharmacoeconomics* 21(2003)p1315-1320
- G.Casetta, BTA Quantitative Assay and NMP 22 Testing Compared with Urine Cytology in the Detection of Transitional Cell carcinoma of the Bladder *Urologia Internationalis* 2000; 65:100-105
- MA Simon, VB Lokeshwar, M. Soloway *Current bladder cancer tests: unnecessary or beneficial?* *Critical reviews in oncology/hematology* Vol 47, issue 2, August 2003, p.91-107
- Y.Lotan, CG Roehrborn, *Sensivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses* *Urology* Vol 61 Issue 1, ianuarie 2003, p 109-118
- MS Soloway, *Editorial: bladder tumor markers, intravesical therapy and systemic chemotherapy.* *J Urol* 166 (2001) p488-489
- MP Raitanen, P Hellstrom, T Marttila *Effect of intravesical instillations on the human complement factor h related protein (BTA Stat) test.* *Eur. Urol* 40 (2001) p 422-426
- MP Raitanen E Kaasinen O Lukkarinen *Analysis of fals positive bta stat test results in patients followed up for bladder cancer.* *Urology* 57 (2001) p 680-684
- I Vriesema, M Poucki, I Kiemeny J Wities *Patient's opinion about urine bound diagnostic tests versus urthrocystoscopy in the management of bladder cancer. A utility analysis* *Urology* 56 (2000) p. 793-797
- M. Babjuk, M. Kostirova, K. Mudra, *Qualitative and quantitative detection of urinary human complement factor H-related protein (BTA stat and BTA Trak) and fragments of cytokeratins 8,18 (UBC rapid and UBC IRMA) as markers for transitional cell carcinoma of the bladder,* *Eur Urol* 41 (2002) pp 34-39
- Mian C, Lodde M Haitel *A Comparison of the monoclonal UBC-ELISA test and the NMP22 ELISA test for detection of urothelial cell carcinoma of the bladder* *Urology* 55:223-226, 2000
- Sanchez –Carbayo M, Herero E, Urrutia M, Silva JM *Urinary tissue polypeptide-specific antigen for the diagnosis of bladder cancer* *Urology* 55:526-532,2000
- V B. Lokeshwar *Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers* *Urology* vol 66, Issue 6, supplement 1 Decembrie 2005 pp 35-63
- S Sharma și colab *Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of nmp 22 and bta stat* *J Urol* 162 (1999) p 53-57
- O Giannopoulos *Comparative evaluation of the diagnostic performance of the BTA Stat test, NMP22, and urinary bladder cancer antigen for primary and recurrent bladder tumors* *J Urol* 166 (2) august 2001
- BR Konety *Molecular markers in bladder cancer: A critical appraisal* *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* Vol 24, issue 4, July August 2006 p326-337
- F. Millan-Rodriguez, G. Chechile-Toniolo, J. Salvador-Bayarri, J. Palou and J. Vincente-Rodriguez *Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression mortality and recurrence* *J of Urol* Vol.163, Issue 1, January 2000p680-684
- RK Nam, DA Redelmeier, PE Spiess et al. *Comparison of molecular and conventional strategies for followup of superficial bladder cancer using decision analysis* *J Urol* 163 (2000) pp. 752-757

Rezumat

Scop Realizarea unui studiu comparativ între nivelul markerilor tumorali, citologia urinară și cistoscopia pentru depistarea recidivelor tumorilor vezicale. Scopul final al studiului este studierea posibilităților de scădere a numărului de cistoscopii din programul de urmărire a pacienților cu tumori vezicale tratate endoscopic prin substituirea cu investigații non-invazive.

Pacienți și metodă Au fost investigați 69 de pacienți care au fost diagnosticați și operați transuretral (între 2000-2005) cu tumori ale vezicii urinare. 21 pacienți au fost pTa, 37 de pacienți au fost pT1 la diagnosticul inițial, 4 pT2a, la 10 pacienți nu s-a putut retrasa examenul histopatologic. Pacienții au fost urmăriți conform protocolului EAU. În ultimele 30 de luni au fost incluși în programul de mai jos, constând din: recoltarea de markeri (Bladder Tumor Antigen-BTA, Urinary Bladder Cancer Antigen-UBC, Tissue Polypeptide Specific Antigen-TPS); recoltarea de urină pentru citologie spontană și exfoliativă; efectuarea cistoscopiei.

Rezultate

Testul BTA Trak: sensibilitate - 54,5%, specificitate de 68%, valoare predictivă de 57,8%.

Testul UBC: sensibilitate - 45,4%, specificitate de 88%, valoare predictivă de 40%.

Testul TPS: sensibilitate - 50%, specificitate de 54%, valoare predictivă de 22,2%.

Citologia urinară a fost efectuată la 33 de pacienți: sensibilitate-45,5%, specificitate de 92%, valoare predictivă de 33%.

Cistoscopic au fost decelate 11 cazuri de recidivă tumorală vezicală.

Concluzii Lucrarea își propune o evaluare a monitorizării neinvazive a tumorilor vezicale și raportarea la cistoscopia clasică.

Cuvinte cheie: markeri tumorali, cancer de vezică urinară, citologie urinară