

Tumormarkers bij (oppervlakkig) blaascarcinoom; klinische aspecten

J.L.J. VRIESEMA

De combinatie van ureterocystoscopie (UCS) en urine-cytologie vormen tot op heden de gouden standaard voor de diagnostiek en follow-up van urotheelcelcarcinoom van de blaas.

Ureterocystoscopie is echter een invasief onderzoek dat duur is en belastend voor de patiënt. Niet alleen het diagnosticeren van carcinoma in situ (CIS) blijft een endoscopisch dilemma; uit onderzoek is gebleken dat gedurende een transuretrale resectie van oppervlakkige papillaire tumoren veel laesies gemist worden (1).

Mogelijke oplossing daarvoor is de fotodynamische diagnostiek (PDD). Hierbij worden er intravesicaal fotoactieve porfyrienes toegediend, die een verhoogde stapeling laten zien in neoplastische cellen. Deze stapeling wordt intravesicaal gedetecteerd met blauw licht ureterocystoscopie, waardoor de detectie van tumoren (zowel papillaire tumoren als CIS) verbeterd (2, 3).

Urinecytologie is een niet-invasief onderzoek, maar heeft een lage sensitiviteit voor met name laaggradige laesies (4). Het is minder betrouwbaar bij infecties en intravesicale therapie en er is een hoge intra- en inter-observatievariatie (5, 6).

De vraag is of urinetesten een oplossing bieden in de diagnostiek van blaastumoren. Er wordt reeds jaren onderzoek gedaan naar het nut van urinemarkers in: het diagnosticeren van primair urotheelcelcarcinoom van de urinewegen, de diagnostiek van recidieven van oppervlakkig urotheelcelcarcinoom, waardoor het cystoscopiebeleid tijdens follow-up aangepast zou kunnen worden, en bij de vroege detectie van progressie van oppervlakkige naar invasieve tumor.

Een ideale urinetest is niet invasief, objectief, heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit, is eenvoudig uit te voeren met een snel resultaat en brengt lage kosten met zich mee. Zeer veel verschillende soorten urinemarkers zijn reeds bestudeerd, variërend van de detectie van nucleaire matrixproteïnes tot het aantonen van tumorgeassocieerde antigenen in de urine. Een aantal van deze urinetesten zijn reeds commercieel beschikbaar (zoals BTA Stat, BTA TRAK, NMP22 en Immunocyt).

Bij de beoordeling van de kwaliteit van deze testen, aan de hand van de beschikbare literatuur, moet men er rekening mee houden dat de resultaten van een test

niet zomaar van het éne naar het andere indicatiegebied vertaald kunnen worden. Bijvoorbeeld, resultaten van studies die patiënten met invasief blaascarcinoom includeren (waardoor de marker een hogere sensitiviteit heeft) kunnen niet worden gebruikt om resultaten bij oppervlakkige ziekte te voorspellen.

Lotan et al. (7) hebben een literatuurreview en meta-analyse verricht om de klinische toepasbaarheid van urinecytologie en een groot aantal beschikbare urinetesten, voor de detectie van urotheelcelcarcinoom van de blaas, te bepalen. In het totaal aan studies waren meer dan 10.000 patiënten geïnccludeerd. Uit de analyse blijkt dat alle urinetesten een betere sensitiviteit hebben dan urinecytologie, met name voor de laaggradige en laagstadige tumoren. De specificiteit van urinecytologie is echter duidelijk beter dan die van de urinetesten. Ook hebben de urinetesten een verrassend lage sensitiviteit voor CIS, wat een groot nadeel is.

Concluderend hebben urinetesten over het algemeen een verbeterde sensitiviteit ten koste van de specificiteit. De tegenvallende resultaten kunnen (deels) verklaard worden door interfererende factoren bij het gebruik van de markers, zoals urineweginfecties, stenen en hematurie, en door de kwaliteit en 'handling' van de urine bij het uitvoeren van de testen. Het is ook mogelijk dat vroege detectie van nog niet zichtbare tumoren een deel van de fout-positieven verklaart. Duidelijk is, dat nog geen enkele marker tot op heden de UCS kan vervangen bij de diagnostiek van blaastumoren.

Maar wat is nu eigenlijk de wens van de patiënt, die de UCS moet ondergaan? In het UMC St. Radboud is een studie uitgevoerd naar de mening van patiënten over urinetesten in vergelijking met UCS (8). 102 patiënten, die tenminste 1 jaar onder controle waren voor oppervlakkig blaascarcinoom, werden geënkquêteerd. Uit het onderzoek blijkt dat 89% van de patiënten de voorkeur geeft aan een UCS boven een urinetest, als deze urinetest een sensitiviteit heeft < 90%. Vrouwen wensen een hogere sensitiviteit van de urinetest dan mannen. Ditzelfde geldt voor jongeren (t.o.v. ouderen) en mensen met meer ervaring met de UCS.

Tot slot nog enkele 'take home messages'. Flexibele cystoscopie is inderdaad de gouden standaard. Mogelijk in combinatie met PDD wordt dit platina. Cytologie is niet de beste urinetest, maar is gemakkelijk uitvoerbaar en specifiek, met name bij hooggradige tumoren en CIS. De combinatie UCS en cytologie kan gebruikt worden om meer tumoren te vinden en eventueel de follow-up aan te passen. Concluderend

Afdeling Urologie, UMC St. Radboud, Nijmegen

Correspondentie: Dr. J.L.J. Vriesema, AGIO urologie, UMC St. Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

presteren de huidig verkrijgbare urinetesten niet voldoende; niet alleen volgens de mening van de uroloog, maar ook volgens de voorkeur van de patiënt.

Literatuur

1. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002; 41: 523-531.
2. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, et al. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004; 171: 135-138.
3. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer-a multicenter study. *J Urol* 2003; 170: 226-229.
4. Brown FM. Urine cytology. It is still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am* 2000; 27: 25-37.
5. Sherman AB. Interobserver and intraobserver differences in the diagnosis of urothelial cells. Comparison with classification by computer. *Anal Quant Cytol* 1984; 6: 112-120.
6. Raitanen MP, Aine R, Rintala E, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002; 41: 284-289.
7. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology* 2003; 61: 109-118.
8. Vriesema JJJ, Poucki MH, Kiemeny LA, Witjes JA. Patient opinion of urinary tests versus flexible urethroscopy in follow-up examination for superficial bladder cancer: a utility analysis. *Urology* 2000; 56: 793-797.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2005; 30: 6-7

Gebruik van niet-invasieve markers voor diagnostiek en prognostiek van blaastumoren

J.M.T. KLEIN GUNNEWIEK

Blaastumoren

In Nederland ontwikkelt 1 op de 40 mannen en 1 op de 140 vrouwen een blaastumor. Elk jaar worden meer dan 2000 nieuwe patiënten met blaaskanker gediagnosticeerd. Bij eerste diagnose is 70-80% van de blaastumoren oppervlakkig, wat wil zeggen dat de tumor zich beperkt tot de oppervlakkige cellen van de blaaswand en niet is ingegroeid in de onderliggende spierlaag. Na verwijdering van de tumor middels TUR en eventuele adjuvanttherapie keert 50-70% van deze oppervlakkige tumoren na verloop van tijd terug en 10-15% vertoont progressie naar spierinvasieve ziekte. Hierdoor is de patiënt gebonden aan levenslange follow-up. Deze follow-up bestaat uit cytologie van urine en/of blaaswassing en cystoscopie (kijken in de blaas met een flexibele scoop) om nieuwe laesies vroegtijdig te kunnen diagnosticeren. Urinecytologie wordt al sinds 1945 toegepast. De specificiteit van de cytologie is goed maar de sensitiviteit is met name bij laaggradige tumoren laag (1). Vanwege deze lage sensitiviteit wordt al jaren gezocht naar nieuwe, bij voorkeur niet-invasieve, diagnostische markers. Aangezien een deel van de oppervlakkige tumoren progressie naar spierinvasieve

ziekte ondergaat is het tevens van groot belang te kunnen beschikken over goede prognostische markers. Markers die tot op heden worden gebruikt voor risico-inschatting zijn stadium, graad en grootte van de tumor, CIS en/of multiple tumoren en het aantal en frequentie van recidieven.

In dit stuk wordt de waarde van de diagnostische marker telomerase en de prognostische markers p53 en survivin beschreven.

Telomerase

Bij elke celdeling gaat een deel van de chromosoom-eindes, telomeren, verloren waardoor een cel slechts eindig kan delen. Telomerase is een enzym dat in staat is om de eindes van chromosomen te verlengen zodat een cel in staat is om ongelimiteerd te delen. Telomeraseactiviteit komt voor in stamcellen en wordt verder vrijwel alleen aangetroffen in maligne cellen waaronder blaastumorcellen. Telomeraseactiviteit kan vastgesteld worden met behulp van de TRAP ('telomeric repeat amplification protocol') assay of met een RT-PCR van het katalytische eiwitdeel van het telomerase (hTERT). Verschillende groepen hebben RT-PCR en TRAP uitgevoerd op blaaswassing en/of urines van patiënten met blaastumoren (2). Grote variatie in gerapporteerde sensitiviteit en specificiteit wordt waargenomen. Deze grote verschillen kunnen veroorzaakt worden door de selectie van de patiënten en het gebruik van verschillende methodieken en materialen. Gebruikte materialen zijn cellen aanwezig in de eerste urine, tweede urine of blaaswassing al

Klinische Chemie, UMC St Radboud, Nijmegen

Correspondentie: Dr. J.M.T. Klein Gunnewiek, UMC St Radboud, Afdeling Klinische Chemie, Huispost 564, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
E-mail: j.kleingunnewiek@akc.umcn.nl