

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

dan niet geïsoleerd met behulp van antilichamen gericht tegen urotheelcellen. De diagnostische toepassing van telomerase bevindt zich nog steeds in een experimenteel stadium en het is nog ver verwijderd van gebruik als parameter bij routineonderzoek.

### Survivin

Survivin is een nieuw lid van de IAP ('inhibitors of apoptosis')-familie, dat tot expressie komt in tumoren, maar niet in gezonde weefsels. Survivin is waarschijnlijk betrokken bij zowel apoptose als regulatie van de celdeling. Studies uitgevoerd met verschillende types tumoren suggereren dat expressie van survivin geassocieerd is met een agressief beloop van de ziekte en een slechte uitkomst (3). Expressie van survivin kan zowel op eiwitniveau (immunoblot) als op mRNA-niveau (RT-PCR) aangetoond worden. Met beide methodes is survivin zowel in urine als in blaaswassing aangevoerd (4-6). De hoogte van de survivinexpressie in zowel urine als blaaswassing is voorspellend voor recidiefvorming (5, 6). Meer onderzoek in grotere patiëntengroepen is noodzakelijk om de sensitiviteit en specificiteit van survivin en de potentie als prognostische marker vast te kunnen stellen.

### p53-mutaties

De afgelopen 10 jaar is veel onderzoek verricht naar de rol van het p53-eiwit bij de tumorgenese. Het p53-eiwit vervult een belangrijke rol bij de remming van de celcyclus en/of inductie van apoptose als sprake is van DNA-schade. Mutatie van het p53-eiwit is de meest voorkomende verandering bij tumoren (7). Afwijkingen in het p53-eiwit kunnen aangetoond worden met IHC (immunohistochemie) en DNA-mutatieanalyse. IHC wordt op weefsels uitgevoerd en kent een grote variatie door gebruik van verschillende antilichamen en methodologie, tumorheterogeniteit en afwezigheid van gestandaardiseerde referentiewaardes. DNA-mutatieanalyse daarentegen kan zowel op weefsels als in blaaswassing en urine uitgevoerd worden en kent aanzienlijk minder variatie. Alhoewel blaaswassing een goede afspiegeling van de tumorstatus vormen zijn de meeste DNA-mutatiestudies op weefsels uitgevoerd. Onderzoek toont aan dat p53-mutatieanalyse een goede prognostische marker voor blaastumoren kan zijn (8, 9). De aanwezigheid van een p53-mutatie in blaaswassing bij patiënten met een oppervlakkige blaastumor en behorend tot de hoge risicogroep heeft een positief-voorspellende waarde van 86% en een negatief-voorspellende waarde van 63% voor ziekteprogressie (8).

### Conclusies

Gezien het veelvuldig voorkomen van blaastumoren en het karakter van deze tumor is veel onderzoek verricht naar nieuwe diagnostische en prognostische markers. Tot op heden is geen enkele potentiële marker erin geslaagd als volwaardige klinische test een plaats te veroveren. Cytologie, cystoscopie en gradiëring en stadiëring van de tumor zijn nog steeds de testen die klinici gebruiken ten behoeve van diagnostiek en prognostiek van blaastumoren. Aanwezigheid van mutaties in het p53-eiwit vastgesteld middels DNA-analyse lijkt als prognostische test potentie te hebben. Echter, grote multicenterstudies zijn noodzakelijk om de waarde van de p53-mutatieanalyse definitief aan te tonen.

### Literatuur

1. Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Kurth KH. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systemic review. *J Urol* 2003; 169: 1975-1982.
2. Müller M. Telomerase: its clinical relevance in the diagnosis of bladder cancer. *Oncogene* 2002; 21: 650-655.
3. Li F. Survivin study: what is the next wave? *J Cellular Physiol* 2003; 197: 8-29.
4. Smith SD, Wheeler MA, Plescia J, Colberg JW, Weiss RM, Altieri DC. Urine detection of survivin and diagnosis of bladder cancer. *JAMA* 2001; 285: 324-328.
5. Hausladen DE, Wheeler MA, Altieri DC, Colberg JW, Weiss RM. Effect of intravesical treatment of transitional cell carcinoma with Bacillus Calmette-Guerin and Mitomycin C on urinary survivin levels and outcome. *J Urol* 2003; 170: 230-234.
6. Schultz IJ, Kiemeny LA, Karthaus HFM, Witjes JA, Willems JL, Swinkels DW, Klein Gunnewiek JMT, Kok JB de. Survivin mRNA expression in bladder washings predicts tumor recurrence in patients with superficial urothelial cell carcinomas. *Clin Chem* 2004; 50: 1425-1428.
7. Smith ND, Rubenstein JN, Eggner SE, Kozlowski JM. The p53 tumor suppressor gene and nuclear protein: basic science review and relevance in the management of bladder cancer. *J Urol* 2003; 169: 1219-1228.
8. Vet JA, Witjes JA, Marras SA, Hessels D, Poel HG van der, Debruyne FM, Schalken JA. Predictive value of p53 mutations analyzed in bladder washings for progression of high-risk superficial bladder cancer. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1055-1061.
9. Lorenzo-Romero JG, Salinas-Sánchez AS, Giménez-Bachs JM, Sánchez-Sánchez F, Escibano-Martínez J, Segura-Martín M, Hernández-Millán IR, Virseda-Rodríguez JA. Prognostic implications of p53 gene mutations in bladder tumors. *J Urol* 2003; 169: 492-499.