تشخیص کارسینوم سلول ترانزیشنال مثانه: hTERT در مقایسه با سیتولوژی ادرار

سیدرضا یحیی‌زاده[۱]، داراب مهربان[۱]
سید حمیدالله غفاری[۲*]
کامران علی مقدم[۲]، اردشیر قوام زاده[۲]
غلامحسین نادری[۱]
سید مجید کاظمینی[۱]، مهرناز راسته[۱]

۱- گروه اورولوژی، بیمارستان دکتر شریعتی
۲- مرکز تحقیقات خون، انکولوژی و پیوند مغز استخوان- بیمارستان دکتر شریعتی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۲/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۵/۲۹

چکیده

زمینه و هدف: کانسر مثانه دومین بدخیمی شایع ادراری- تناسلی می‌باشد و از آنجایی‌که دو سوم این کانسرها عود می‌کنند، پایش دقیق بیماران لازم است. به‌دلیل هزینه بر و تهاجمی بودن سیستوسکوپی و حساسیت ناچیز سیتولوژی ادرار، تلاش‌های فراوانی صورت گرفته تا بیومارکری مناسب برای کانسرهای یوروتلیال یافته شود. بدخیمی‌های سیستم ادراری مانند سایر سرطان‌ها، مقادیر زیادی تلومراز بیان می‌کنند. در این مطالعه به مقایسه حساسیت تست تلومراز و سیتولوژی ادرار در تشخیص کارسینوم سلول ترانزیشنال مثانه پرداخته شده است. ***روش بررسی:*** در این مطالعه ۴۹ بیمار مبتلا به کانسر مثانه که کاندیدای جراحی شده بودند، تحت بررسی با تست‌های سیتولوژی و تلومراز ادرار قرار گرفتند. در این بررسی روش Quantitative Real-time RT-PCR بر پایه تکنولوژی TaqMan راه‌اندازی شد، که در آن از ژن hTERT به‌عنوان تومور مارکر و از ژن GAPDH به‌عنوان کنترل داخلی برای تشخیص و تعیین مقدار سلول‌های توموری در نمونه‌های ادرار بیماران استفاده گردید. نهایتاً نتایج دو تست تلومراز و سیتولوژی ادرار با نتیجه سیستوسکوپی و آسیب‌شناسی نهایی به‌عنوان استاندارد طلایی مقایسه گردید. ***یافته‌ها:*** حساسیت تست‌های تلومراز و سیتولوژی ادرار بدون در نظر گرفتن درجه و مرحله تومور، به‌ترتیب ۷۳/۵ و ۱۶/۳ درصد به‌دست آمد که در این بین، حساسیت سیتولوژی ادرار واضحاً با درجه و مرحله تومور ارتباطی مستقیم داشته است، در حالی‌که حساسیت تست تلومراز ادرار بدون توجه به گرید و مرحله تومور مطلوب می‌باشد. اختلاف مشاهده‌شده بین سیتولوژی و تلومراز ادرار از منظر آماری معنی‌دار است ($p<۰/۰۰۱$). ***نتیجه‌گیری:*** آنالیز کمّی hTERT-mRNA تلومراز در ادرار به‌عنوان یک بیومارکر غیر تهاجمی، قابلیت جایگزین شدن به‌جای سیتولوژی ادرار را جهت تشخیص و پی‌گیری کانسر مثانه دارد.

کلمات کلیدی: کانسر مثانه، کارسینومای سلول ترانزیشنال، تلومراز، سیتولوژی ادرار، PCR.

* نویسنده مسئول: نهران، خیابان کارگر شمالی، مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی تلفن: ۸۴۹۰۲۶۶۵
email: shghaffari2000@yahoo.com

مقدمه

کانسر مثانه (Bladder cancer) دومین کانسر شایع دستگاه ادراری تناسلی و دومین بدخیمی شایع مردان میانسال و مسن می‌باشد.[۱] کانسر مثانه نهمین علت مرگ ناشی از سرطان در مردان می‌باشد در مردان ۳٪ مرگ‌های ناشی از سرطان و در زنان ۱/۵٪ آن را کانسر مثانه باعث می‌شود. تکنیک اصلی برای تشخیص و درمان ضایعات سطحی مثانه روش‌های اندوسکوپیک شامل سیستوسکوپی و رزکسیون ترانس یورترال (TUR) می‌باشد.[۲] از آنجایی‌که حدود دوسوم این کانسرها عود می‌کنند، استراتژی دقیق و قابل اعتمادی باید برای پایش بیماران تدوین گردد. به‌طور سنتی ترکیب سیستوسکوپی و سیتولوژی ادرار برای این منظور به‌کار می‌رود که هر سه ماه برای ۱۸ تا ۲۴ ماه اول پس از تشخیص، سپس هر شش ماه برای دو سال آینده و پس از آن سالانه انجام می‌شوند. در عمل تنها ۴۰٪ بیماران از پروتکل استاندارد پایش بیماری تبعیت می‌نمایند.[۳] اغلب پروتکل‌ها ترکیب سیستوسکوپی و سیتولوژی ادرار هر سه ماه برای ۱۸ تا ۲۴ ماه اول پس از تشخیص و سپس هر شش ماه برای دو سال آینده و پس از آن سالانه را شامل می‌شوند.[۴] اگرچه صحت دو تست فوق به فاکتورهای سوبژکتیو وابسته است با این حال از قدیم به‌عنوان استاندارد طلایی پذیرفته شده‌اند.[۵] سیستوسکوپی نقطه اساسی پایش بیماری می‌باشد. زمان‌بندی ایده‌آل آن مورد بحث می‌باشد. اما براساس

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-23]

میزان خطر عود بیماری قابل تنظیم است. اخیراً نقش سیستوسکوپی به‌عنوان استاندارد طلایی کانسر مثانه به نقد کشیده شده است.[۶] مخارج سالانه کانسر مثانه حدود ۲/۲ میلیون دلار برآورد شده است. قسمت قابل توجهی از این مخارج مربوط به پایش بیماری می‌باشد.[۷] از محدودیت‌های سیتولوژی ادرار یکی ظاهر سیتولوژیک نرمال در تومورهای خوب تمایز یافته و نیز چسبندگی سلول‌های تومورهای خوب تمایز یافته می‌باشد که مانع ریزش آنها به داخل ادرار می‌شود. اگرچه به‌طور سنتی تصور می‌شود که حساسیت سیتولوژی ادرار برای تومورهای گرید بالا زیاد است، مطالعات اخیر موید این موضوع نمی‌باشند و حساسیت آن حتی در کانسرهای گرید بالا نیز دلچسب نمی‌باشد.[۸]

تلاش‌های فراوانی صورت گرفته تا یک بیومارکر مناسب برای کانسرهای یوروتلیال یافته شود که بتواند تکمیل‌کننده سیتولوژی ادرار باشد یا جایگزین آن شود. یکی از این بیومارکرها آنزیم تلومراز می‌باشد.[۹] بدخیمی‌های سیستم ادراری تناسلی نیز مانند سایر سرطان‌های بدن، مقادیر زیاد تلومراز را بیان می‌کنند. بیان تلومراز در تمامی تومورها بی‌ارتباط به گرید و یا مرحله تومور رخ داده، بر عکس در بافت‌های نرمال به‌ندرت بروز می‌نماید.[۱۰] این خصوصیت از تلومراز یک هدف تشخیصی و درمانی جذاب در بدخیمی‌های مختلف انسان ساخته است. در این مطالعه نیز به مقایسه حساسیت تست تلومراز ادراری و سیتولوژی ادرار در تشخیص کارسینوم ترانزیشنال سل مثانه پرداخته می‌شود.

روش بررسی

در این مطالعه که از نوع بررسی تست‌ها می‌باشد، نتایج دو تست سیتولوژی و تلومراز ادراری با سیستوسکوپی و بیوپسی به‌عنوان استاندارد طلایی سنجیده شده است. طی سال‌های ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ از ۴۹ بیمار مراجعه‌کننده به درمانگاه بیمارستان دکتر شریعتی تهران که مبتلا به کانسر مثانه بوده، کاندیدای عمل جراحی سیستوسکوپی و Transurethral Resection of the Bladder Tumor (TURBT) شده بودند، یک نمونه ادرار به‌طور طبیعی گرفته شده (Voided urine)) بیماران، جهت سنجش بیان ژن تلومراز در ادرار به‌روش Quantitative Real-time RT-PCR به‌کار گرفته شد و بیماران جهت بررسی سیتولوژی ادرار فرستاده شدند. نمونه‌های با جلب توافق و رضایت افراد بیمار جمع‌آوری و مورد استفاده قرار گرفتند. هزینه انجام تست‌ها توسط پروژه تحقیقاتی از طرف مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند مغز استخوان، دانشگاه علوم پزشکی تهران صورت گرفت. بیمارانی که درمان‌های کمکی شامل کموتراپی، رادیوتراپی و یا ایمونوتراپی داخل مثانه‌ای دریافت کرده بودند، از مطالعه حذف گردیدند.

محاسبه حجم نمونه توسط نرم‌افزار Power and sample size program انجام شد که با توجه به هدف مطالعه که مقایسه حساسیت تست تلومراز ادراری و سیتولوژی ادرار در تشخیص کانسر مثانه بود، جهت نشان دادن ۳۰ درصد اختلاف بین دو تست از نظر حساسیت با در نظر گرفتن α=۰/۰۵ و قدرت ۸۵ درصد و ضریب ۲۰ درصد =φ، حداقل به ۳۴ بیمار مبتلا به کانسر مثانه نیاز بود. در این مطالعه بیماران طبق روش استاندارد رایج تحت بررسی قرار گرفته‌اند و هیچ هزینه اضافی یا مداخله تهاجمی بر ایشان تحمیل نشده است. بیماران از پیش برای شرکت در مطالعه آگاهانه اعلام آمادگی کرده بودند و از آنان جهت شرکت در مطالعه، رضایت آگاهانه کسب شده بود. کلیه بیماران پس از القای بیهوشی عمومی یا رژیونال تحت عمل جراحی سیستوسکوپی و TURBT با ویدیو رزکتوسکوپ F ۲۴ شرکت STORZ آلمان قرارگرفتند و نمونه‌های تومور مثانه جهت پاتولوژی ارسال گردید. در این مطالعه روش RT-PCR برای تشخیص و تعیین میزان ژن hTERT تلومراز تنظیم گردید و مراحل زیر به‌ترتیب صورت پذیرفت:

– کلونینگ ژن hTERT در داخل یک حامل پلاسمید و استفاده از آن به‌عنوان استاندارد برای تعیین کمیت ژن تلومراز در نمونه ادرار بیماران، – کلونینگ ژن کنترل داخلی GAPDH در داخل یک حامل پلاسمید و استفاده از آن به‌عنوان استاندارد برای تعیین کمیت ژن GAPDH در نمونه ادرار بیماران، – جداسازی سلول‌ها از نمونه ادرار بیماران، – استخراج RNA از سلول‌ها و تهیه DNA (cDNA) مکمل از RNA استخراج شده، – تنظیم شرایط PCR و Real-time PCR برای ژن hTERT تلومراز و ژن GAPDH، – اندازه‌گیری نسخه‌های ژن hTERT تلومراز با روش Real-time PCR. در نهایت آزمون آماری χ^2 برای مقایسه نتایج روش‌های تست تلومراز و سیتولوژی ادرار با نتیجه سیستوسکوپی و آسیب‌شناسی نهایی به‌عنوان استاندارد طلایی با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست دوازدهم صورت گرفت.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-23]

یافته‌ها

میانگین سنی افراد تحت مطالعه ۱۰/۳±۶۱/۴ سال و کمترین و بیشترین سن ابتلا به‌ترتیب ۲۹ و ۸۲ سال بوده است. ۳۴ نفر از مجموع ۴۹ بیمار (۶۹/۴٪)، مذکر و مابقی ۱۵ نفر (۳۰/۶٪) مونث بودند. بر اساس گزارش پاتولوژی نمونه‌های جراحی بیماران، تومور مثانه بیماران در ۴۰ مورد (۸۱/۶٪) با گرید پایین (Low-grade) و در ۹ مورد دیگر (۱۸/۴٪) با گرید بالا (High-grade) تشخیص داده شد. در مورد مرحله بیماری نیز، ۳۴ نفر (۶۹/۴٪) Ta، ۱۲ نفر (۲۴/۵٪) T1 و سه نفر (۶/۱٪) T2 بودند. در کل بیماران مورد مطالعه، سیتولوژی ادرار در هشت مورد (۱۶/۳٪) مثبت و در ۴۱ مورد (۸۳/۷٪) منفی گزارش گردید. در بررسی نمونه‌های ادراری از نظر سنجش تلومراز به‌روش PCR، ۳۶ مورد (۷۳/۵٪) مثبت و در ۱۳ مورد (۲۶/۵٪) منفی شدند. نکته قابل توجه اینکه در همه هشت بیماری که سیتولوژی ادرار آنها مثبت گزارش شده بود، تست تلومراز ادرار آنها نیز مثبت گردید. جهت مقایسه حسّاسیت دو تست سیتولوژی ادرار و سنجش تلومراز در این ۴۹ مورد کانسر مثانه، صرفنظر از درجه و مرحله تومور مثانه، از آزمون χ^2 استفاده شد که طبق آن حساسیت تست سنجش تلومراز ادراری از سیتولوژی ادرار بیشتر است ($p<0/001$). برای بررسی حساسیت‌های این تست‌ها در بیماران با درجه بالا و پایین تومور مثانه، حساسیت آنها جداگانه مورد مقایسه گرفت که نتایج به‌دست آمده در جدول‌های ۱ و ۲ آورده شده است. حساسیت سیتولوژیِ ادرار در تشخیص انواع با گرید بالای کانسر مثانه نسبت به انواع گرید پایین آن به‌صورت معنی‌داری بالاتر می‌باشد ($p<0/01$)؛ در حالی‌که اختلاف آماری قابل ملاحظه‌ای بین گروه بیماران گرید بالا و پایین تومور مثانه از نظر مثبت شدن تست تلومراز ادراری به چشم نمی‌خورد ($p=0/746$). در بررسی مراحل مختلف تومورها (Stage)، در ۳۴ بیمار Ta تست سیتولوژی ادرار در ۳۳ نفر (۹۷/۱٪) منفی و تنها در یک مورد مثبت گزارش شد. (۲/۹٪). در ۱۲ بیمار T1 سیتولوژی چهار نفر (۳۳/۳٪) مثبت و هشت نفر (۶۶/۷٪) منفی بود. در سه نفر باقیمانده با T2 سیتولوژی ادرار در همگی مثبت شد. این مقایسه نشان‌دهنده آن است که به‌طور معنی‌داری حساسیت تست سیتولوژی ادرار در تشخیص کانسر مثانه با افزایش مرحله تومور افزایش یافته است ($p<0/001$). همچنین این بررسی‌ها در مورد تست

جدول-۱: توزیع‌فراوانی‌بیماران‌براساس‌نتیجه‌سیتولوژی ادرار به‌تفکیک گریدتومور

گرید تومور	سیتولوژی ادرار		مجموع
	مثبت (درصد)	منفی (درصد)	
گرید پایین	۴(٪۱۰)	۳۶(٪۹۰)	۴۰
گرید بالا	۴(٪۴۴/۴)	۵(٪۵۵/۶)	۹
مجموع	۸(٪۱۶/۳)	۴۱(٪۸۳/۷)	۴۹

آزمون χ^2 ($p<0/01$) بین گروه بیماران گرید بالا و پایین تومور مثانه

جدول-۲: توزیع‌فراوانی‌بیماران براساس نتیجه تلومراز ادرار به‌تفکیک گرید تومور

گرید تومور	تلومراز ادرار		مجموع
	مثبت (درصد)	منفی (درصد)	
گرید پایین	۲۹(٪۷۲/۵)	۱۱(٪۲۷/۵)	۴۰
گرید بالا	۷(٪۷۷/۸)	۲(٪۲۲/۲)	۹
مجموع	۳۶(٪۷۳/۵)	۱۳(٪۲۶/۵)	۴۹

آزمون χ^2 ($p=0/746$) بین گروه بیماران گرید بالا و پایین تومور مثانه

سنجش بیان تلومراز بر اساس مرحله‌بندی تومور نیز انجام شد که نتایج آن بدین شرح است: از ۳۴ نفر بیمار Ta، تست تلومراز در ۲۴ نفر (۷۰/۶٪) مثبت و در ۱۰ بیمار (۲۹/۴٪) منفی شد. در بیماران مرحله T1 نیز این تست در ۹ نفر از ۱۲ بیمار (۷۵٪) مثبت و در سه نفر (۲۵٪) منفی بود. در سه بیمار مرحله T2 هر سه نفر از نظر بیان ژن تلومراز در نمونه ادرار شان مثبت گردیدند. بدین‌ترتیب حساسیت تست سنجش mRNA ژن تلومراز در ادرار بیماران با مرحله تومور بمانند درجه آن ارتباطی نداشته است ($p<0/537$).

بحث

از سال ۱۹۹۰ لغایت ۲۰۰۴، بالغ بر ۱۸۵۱ گزارش به زبان انگلیسی در مورد مارکرهای ادراری چاپ شده است. این معادل افزایش سالانه ۱۴۶ درصد در گزارش‌های چاپ شده است. سیتولوژی حساسیت و ویژگی پایینی به‌خصوص برای تومورهای گرید پایین دارد، نتایج آن به سرعت آماده نمی‌شود و وابسته به مفسر می‌باشد. سیستوسکوپی که در اغلب مطالعات به‌عنوان استاندارد مرجع در نظر گرفته می‌شود، به‌خودی خود همیشه درست نیست و حساسیت ۷۳ درصد و ویژگی ۳۷ درصد برای آن برآورد شده است. موارد منفی کاذب آن از ۱۰ تا ۴۰ درصد تخمین زده شده است. ماهیت تهاجمی و کارایی کم متدهای رایج تشخیصی کانسر مثانه تلاش برای یافتن راه‌های جدیدتر و بهتر تشخیص این بیماری را تشویق می‌کند. در مطالعه انجام شده،

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-23]

حساسیت کلی تست‌های تلومراز و سیتولوژی ادرار دفع شده به‌صورت طبیعی- و نه نمونه شستشوی مثانه- بدون در نظر گرفتن درجه و مرحله تومور، به‌ترتیب ۷۳/۵ و ۱۶/۳ درصد به‌دست آمد که در این بین، حساسیت سیتولوژی ادرار واضحاً با درجه و مرحله تومور ارتباطی مستقیم داشته است؛ حساسیت آن برای تومورهای گرید بالا و پایین به‌ترتیب ۴۴/۴ و ۱۰ درصد و برای مراحل Ta، T1 و T2 به‌ترتیب ۲/۹، ۳۳/۳ و ۱۰۰ درصد به‌دست آمد. در حالی‌که تست تلومراز ادرار که در این مطالعه به‌روش سنجش کمّی mRNA ژن hTERT تلومراز با Real Time PCR بررسی شده است، بدون توجه به گرید و مرحله تومور (حتی با درجه و مرحله پایین) مطلوب می‌باشد؛ حساسیت آن برای تومورهای گرید بالا و پایین به‌ترتیب ۷۲/۵ و ۷۷/۸ درصد و برای مراحل Ta، T1 و T2 به‌ترتیب ۷۰/۶، ۷۵ و ۱۰۰ درصد بوده است.

اختلاف مشاهده شده بین سیتولوژی ادرار و تلومراز از منظر آماری معنی‌دار می‌باشد (p<۰/۰۰۱). در مطالعه Kinoshita فعالیت آنزیم تلومراز توسط سیستم Telomeric Repeat Amplification Protocol (TRAP) در ۴۰ مورد از ۴۵ نمونه ادرار و شستشوی مثانه (۸۹٪) مثبت شد و سیتولوژی ادرار تنها در ۱۹ بیمار مثبت بود (۴۲٪) که در مورد تومورهای گرید I، یک مورد از ۱۲ مورد (۸٪) و در مورد تومورهای گرید II، ۱۳ مورد از ۲۸ بیمار تشخیص داده شدند (۴۶٪). در مقابل تلومراز در ۹ نفر از ۱۲ بیمار مبتلا به تومور گرید I (۷۵٪) و ۲۷ نفر از ۲۸ بیمار گرید II (۹۶٪) مثبت بوده است.[11] در مطالعه Kavaler- توسط سیستم TRAP- در ۸۸ مورد از ۱۰۴ نفر تست تلومراز مثبت بود (۸۵٪) که ۷۹ درصد تومورهای گرید I، ۸۴ درصد گرید II و ۸۷/۵ درصد تومورهای گرید III را شامل می‌شد. در مقایسه فقط ۵۱ درصد از نمونه‌های سیتولوژی بیماران مبتلا به سرطان مثانه یافته‌های مثبت را نشان می‌دادند: ۱۳ درصد از بیماران گرید یک، ۴۴ درصد از بیماران گرید دو و ۸۲ درصد از بیماران گرید سه. در این مطالعه نیز به مانند بررسی ما، اختلاف از نظر میزان تشخیص کلی تومور، ۸۵ درصد برای تلومراز در مقابل ۵۱ درصد برای سیتولوژی از نظر آماری معنی‌دار بوده است (p<۰/۰۰۱). به‌علاوه وقتی این اختلاف در تومورهای گرید پایین نیز در گرفته شد، تفاوت معنی‌دار بود (۸۲٪ برای تلومراز در مقابل ۳۱٪ برای سیتولوژی).[12] در مطالعه Yoshida به‌وسیله TRAP در نمونه‌های بافتی ۵۶ مورد کانسر مثانه، در ۴۸ مورد از ۵۶ کانسر مثانه (۸۶٪) صرف‌نظر از مرحله یا درجه تمایز تومور مثبت شد. نتایج بالاتر این مطالعه احتمالا به‌دلیل استفاده از نمونه‌های بافتی تومور به‌جای ادرار بیماران می‌باشد.[13] در مطالعه Weikert سطوح hTERT و hTR به‌وسیله RT-PCR در نمونه‌های ادرار ۱۷۳ بیمار مبتلا به کانسر مثانه اندازه‌گیری شد که حساسیت کلی hTR و hTERT به‌ترتیب ۷۷ درصد و ۵۵/۲ درصد به‌دست آمد که هم hTR و هم hTERT از سیتولوژی ادرار حساسیت بیشتری داشتند.[14] در مطالعه Dettlaff با استفاده از روش PCR-ELISA فعالیت تلومراز در ۲۱ مورد از ۲۴ مورد بافت تومورال (۸۸ درصد) بیماران مبتلا به کانسر سطحی مثانه یافت شد[15] و در مطالعه Bowles با سنجش بیان mRNA آنزیم تلومراز، حساسیت تلومراز ۹۵ درصد در مقابل ۶۵ درصد برای سیتولوژیِ ادرار گزارش شد.[16] این حساسیت بالا در تومورهای گرید بالا و پایین و سطحی و مهاجم صدق می‌نمود. Bravaccini در مطالعه‌ای با تست کمی TRAP، حساسیت ۸۷ درصد و ویژگی ۶۶ درصد را گزارش نمود.[10] Abd El Gawad در یک مطالعه مقایسه‌ای بین بیومارکرهای NMP22 و BTA و تلومراز، حساسیت کلی تست تلومراز را ۸۰/۴ درصد محاسبه کرد[17] و Bhuiyan در مطالعه مقایسه‌ای دیگری با تکنیک TRAP حساسیت ۹۲ درصد و ویژگی ۸۹ درصد برای تلومراز در مقابل حساسیت ۶۲ درصد و ویژگی ۸۳ درصد برای سیتولوژیِ ادرار به‌دست آورد.[18] با در نظر گرفتن استفاده از ادرار به‌طور طبیعی دفع شده بیمار و اکثریت چشمگیر تومورهای با درجه و مرحله پایین در مطالعه ما، نتایج ما قابل مقایسه با بررسی‌های مشابه می‌باشد. مطالعه ما پیشنهاد می‌کند که آنالیز کمی hTERT تلومراز در ادرار، یکی از بهترین تست‌های بر پایه تلومراز جهت تشخیص کانسر مثانه می‌باشد و قابلیت جایگزین شدن به‌جای سیتولوژی ادرار را به‌عنوان یک بیومارکر غیر تهاجمی جهت تشخیص و پی‌گیری بیماری دارد و می‌تواند در تشخیص مراحل اولیه کارسینوژنز موثر باشد و شاید بتواند در آینده به‌عنوان یک نشانگر مناسب جهت تشخیص مراحل زودرس تومورهای اولیه یا عود کننده تومور به‌کار گرفته شود. البته مطالعات کامل‌تر با تعداد بیماران بیشتر و با به‌کارگیری گروه‌های کنترل مناسب و نیز مقایسه با سایر مارکرهای بیولوژیک در حال بررسی، می‌تواند در ارزیابی دقیق‌تر تست تلومراز و جایگاه آینده آن در تشخیص اولیه و پایش کانسر مثانه کمک‌کننده باشد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-23]

References

1. Feldman AR, Kessler L, Myers MH, Naughton MD. The prevalence of cancer. Estimates based on the Connecticut Tumor Registry. *N Engl J Med* 1986; 315: 1394-7.
2. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
3. Schrag D, Hsieh LJ, Rabbani F, Bach PB, Herr H, Begg CB. Adherence to surveillance among patients with superficial bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 588-97.
4. Fitzpatrick JM. The natural history of superficial bladder carcinoma. *Semin Urol* 1993; 11: 127-36.
5. Brown FM. Urine cytology. It is still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am* 2000; 27: 25-37.
6. Kriegmair M, Zaak D, Stepp H, Stepp H, Baumgartner R, Knuechel R, et al. Transurethral resection and surveillance of bladder cancer supported by 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy. *Eur Urol* 1999; 36: 386-92.
7. Hedelin H, Holmäng S, Wiman L. The cost of bladder tumour treatment and follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 344-7.
8. Halling KC, King W, Sokolova IA, Meyer RG, Burkhardt HM, Halling AC, et al. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol* 2000; 164: 1768-75.
9. Grossman HB, Blute ML, Dinney CP. The use of urine-based biomarkers in bladder cancer. *Urology* 2006; 67 (3 Suppl 1): 62-4.
10. Bravaccini S, Sanchini MA. Urine telomerase activity for the detection of bladder cancer in females. *J Urol* 2007; 178: 57-61.
11. Kinoshita H, Ogawa O, Kaheki Y, Mishina M. Detection of telomerase activity in exfoliated cells in urine from patients with bladder cancer. *J National Cancer Inst* 1997; 89: 724-30.
12. Kavaler E, Landman J, Chang Y. Detecting human bladder carcinoma cells in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity. *Cancer* 1998; 82: 708-14.
13. Yoshida K, Sugino T, Tahara H, Tarin D. Telomerase activity in bladder carcinoma and its implication for non invasive diagnosis by detection of exfoliated cancer cells in urine. *Cancer* 1997; 79: 362-9.
14. Weikert S, Krause H, Wolff I, Christopher F. Quantitative evaluation of telomerase subunits in urine as biomarkers for non invasive detection of bladder cancer. Int J Cancer 2005; 117(2):274-80
15. Dettlof-Pokora A, Matuszewski M, Schlichtholz B. Telomerase activity in urine sediments as a tool for non invasive detection of bladder cancer. *Current Letters* 2005; 222: 83-8.
16. Bowles L, Bialkowska-Hobrzanska H, Bukala B, Nott L, Razvi H. A prospective evaluation of the diagnostic and potential prognostic utility of urinary human telomerase reverse transcriptase mRNA in patients with bladder cancer. *Can J Urol* 2004; 11: 2438-44.
17. Abd El Gawad IA, Moussa HS, Nasr MI, El Gemae EH, Masooud AM, Ibrahim IK, et al. Comparative study of NMP-22, telomerase, and BTA in the detection of bladder cancer. *J Egypt Natl Canc Inst* 2005; 17: 193-202.
18. Bhuiyan J, Akhter J, O'Kane DJ. Performance characteristics of multiple urinary tumor markers and sample collection techniques in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Clin Chim Acta* 2003; 331: 69-77.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-23]

Tehran University Medical Journal; Vol. 67, No. 1, Apr 2009: 49-54

Detection of bladder transitional cell carcinoma: urinary hTERT assay *versus* urine cytology

Yahyazadeh S R.[1]
Mehraban D.[1]
Ghaffari S H.[2*]
Alimoghadam K.[2]
Ghavamzadeh A.[2]
Naderi Gh.
Kazemeyni S M.
Rasteh M.

1- Department of Urology, Shariati Hospital
2- Hematology, Oncology and BMT Research Center, Shariati Hospital

Tehran University of Medical Sciences

[*] Corresponding author: Hematology, Oncology and BMT Research Center, Shariati Hospital, Tehran, 11411
Tel: +98-21-84902665
email: shghaffari2000@yahoo.com

Received: April 26, 2008 Accepted: August 19, 2008

Abstract

Background: Transitional Cell Carcinoma (TCC) of bladder is the second most common urogenital malignancy and because of its high rate of recurrence (two third of tumors recur) vigilant surveillance is necessary. There have been a lot of efforts to find a proper biomarker for detecting urothelial cancers because available methods are expensive and invasive (like cystoscopy) or have a low degree of sensitivity (like urine cytology). Urothelial malignancies, like other cancers tend to express a large amount of telomerase. The aim of this study was to evaluate the possible application of voided urine human telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA assay in detecting low-grade bladder carcinoma in comparison with urine cytology.

Methods: Voided urine samples were collected from 49 patients who were supposed to go under operation. Samples were examined by both Quantitative Real-time RT-PCR (for measuring hTERT mRNA level) and cytology; the results were then compared to the final pathologic studies.

Results: Regardless of clinical stage and or pathological grade of tumor, sensitivity of telomerase test and urine cytology was 74% and 16% respectively. There was a strong correlation between results of urine cytology and stage and/or grade of tumor; however, sensitivity of telomerase test was acceptable regardless of stage and or grade of tumor. There was a statistically significant difference between sensitivity of urine cytology and telomerase test ($p<0.001$).

Conclusion: Detection of hTERT- mRNA can potentially be used as a non-invasive method for diagnosis and follow up of bladder carcinoma instead of urine cytology.

Keywords: Bladder carcinoma, transitional cell carcinoma, telomerase, urine cytology, RT-PCR.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-07-23]