

## ارزش تشخیصی محصولات حاصل از تجزیه فیبرین / فیبرینوژن و مقایسه آن با سیتولوژی در تشخیص تومور مثانه

دکتر محمدرضا معین<sup>۱</sup>، دکتر ولی‌اله دهقانی<sup>۲</sup>

دریافت مقاله: ۸۵/۳/۲۴ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۵/۸/۱۰ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۵/۱۱/۱۶ پذیرش مقاله: ۸۵/۱۲/۲۱

### چکیده

**زمینه و هدف:** تومور مثانه یکی از تومورهای شایع دستگاه ادراری است. روش قطعی تشخیص آن سیستم اسکوپمی است که روش تهاجمی می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی ارزش تشخیصی محصولات حاصل از تجزیه فیبرین / فیبرینوژن ادرار در تشخیص تومور مثانه بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه ارزیابی آزمون تشخیصی، تعداد ۶۰ بیمار که با علائم تومور مثانه به بیمارستان شهید رهنمون یزد مراجعه و در مراحل بعدی سرطان ترانزیشنال مثانه در آن‌ها ثابت گردیده بود وارد مطالعه شدند. دو نمونه از ادرار بیماران قبل از هرگونه دستکاری جمع‌آوری گردید. یک نمونه جهت بررسی سیتولوژیک به آزمایشگاه پاتولوژی و نمونه دیگر جهت بررسی میزان Fibrin Degradation Products (FDP) ادرار بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده (FDP Aurateck Kit) به آزمایشگاه بیمارستان ارسال گردید. بیماران بر اساس مرحله و درجه بیماری تقسیم شدند و ارزش تشخیصی هر آزمون مشخص گردید.

**یافته‌ها:** تعداد ۶۰ نمونه مورد بررسی قرار گرفتند. ۳۴ بیمار مرد و ۲۶ نفر زن بودند. میانگین سنی بیماران  $62/3 \pm 11$  سال بود. بیماران از نظر درجه بیماری به سه گروه تقسیم گردیدند. میزان حساسیت FDP و سیتولوژی ادرار به ترتیب در درجه I معادل ۶۳٪ و ۸٪، در گرید II بیماری معادل ۶۴٪ و ۲۸٪ و در بیماران با درجه III و IV بیماری، ۸۹٪ و ۵۰٪ بود. بیماران هم‌چنین بر اساس مرحله بیماری به گروه‌های مختلفی تقسیم شدند که میزان حساسیت FDP و سیتولوژی ادرار در بیماران با مرحله Ta به ترتیب ۶۴٪ و ۳۴٪ و در مرحله T<sub>1</sub> و T<sub>2</sub> به ترتیب ۶۵٪ و ۲۲٪ و در مرحله T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> به ترتیب معادل ۶۳٪ و ۴۳٪ محاسبه گردید. میزان حساسیت به طور کلی در مورد FDP برابر با ۶۸٪ و در مورد سیتولوژی ۳۸٪ بود ( $p < 0/005$ ). ارزش پیشگویی مثبت تست FDP معادل ۱۰۰٪ و ارزش پیشگویی منفی آن برابر ۳۰/۴٪ گزارش گردید.

**نتیجه‌گیری:** مطالعه حاضر نشان داد که FDP ادرار، یک تومور مارکر و تست تشخیصی با ارزش می‌باشد که در تمام مراحل و گریدهای کارسینوم مثانه حساسیت بیشتری نسبت به سیتولوژی داشته و هم‌چنین از قدرت تشخیصی نسبتاً یکسانی برخوردار است.

**واژه‌های کلیدی:** تومور مثانه، FDP، سیتولوژی، تومور مارکر، ارزش تشخیصی

۱- (نویسنده مسؤول) استادیار گروه آموزشی اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

تلفن: ۰۳۵۱-۶۲۳۴۲۴۵، فاکس: ۰۳۵۱-۶۲۴۹۷۳۸، پست الکترونیکی: moein1339@yahoo.com

۲- استادیار گروه آموزشی اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

## مواد و روش‌ها

تومور مثانه دومین تومور شایع سیستم ادراری پس از تومور پروستات می‌باشد. از خصوصیات مهم این تومور میزان عود نسبتاً بالا و نیز نتایج خوب درمان در مراحل اولیه بیماری می‌باشد. روش‌های مختلفی برای تشخیص زود هنگام و پیگیری این بیماران به کار رفته است. انجام سیستوسکوپی و بیوپسی قطعی‌ترین روش تشخیصی می‌باشد لیکن با توجه به تهاجمی بودن آن استفاده از روش‌های غیرتهاجمی در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است. سیتولوژی ادرار از سالیان قبل به عنوان تنها روش غیرتهاجمی تشخیص تومور مثانه شناخته شده است [۱] لیکن با توجه به حساسیت کم آن مخصوصاً در تومورهای با درجه پایین، در چند سال اخیر استفاده از تومور مارکرها مورد توجه قرار گرفته است که از جمله آن‌ها می‌توان از آنتی‌ژن تومور مثانه (BTA)، پروتئین ماتریکس هسته (NMP)، هیالورونیک اسید/ هیالورونیداز، آنتی‌ژن سرطان مثانه و اخیراً از محصولات تجزیه فیبرینوژن (FDP) نام برد. در مطالعه‌ای که روی تومور مارکرها مختلف صورت گرفت مشخص گردید که FDP, BTA, STAT, NMP22 از لحاظ کلینیکی در دسترس و قابل استفاده می‌باشند. هر چند این آزمون‌ها حساسیت بیشتری نسبت به سیتولوژی مخصوصاً در درجه‌های پایین دارند و لیکن ویژگی سیتولوژی از تمام این‌ها بیشتر است [۲].

در مطالعه دیگری Kleinmann و همکاران نشان دادند که FDP ادرار یک آزمون سریع می‌باشد که حساسیت آن در درجه‌های پایین تومور از سیتولوژی بیشتر، ولی ویژگی آن پایین است [۳]. انتخاب روش مناسب و استاندارد برای بررسی این بیماران بستگی به عوامل مختلفی از جمله پیچیدگی آزمون، زمان لازم برای جواب آزمایش، هزینه‌های آن و میزان حساسیت و مؤثر بودن آن دارد لذا در این مطالعه که به صورت آینده‌نگر در یک بیمارستان دانشگاهی انجام شده بر آن شدیم تا میزان ارزش تشخیصی آزمون FDP در بیماران مبتلا به سرطان ترانزیشنال مثانه را مورد بررسی قرار دهیم.

این بررسی ارزیابی آزمون تشخیصی، به منظور مقایسه میزان حساسیت و ویژگی دو آزمون FDP و سیتولوژی ادرار در بیمارانی که تومور اثبات شده مثانه دارند صورت گرفت. تعداد ۹۳ بیمار که با علائم احتمالی و مشکوک به تومور مثانه شامل هماتوری واضح و بدون درد و علائم دیگر مانند تکرر ادرار و دیزوری مراجعه و جهت بررسی بیشتر و درمان در بیمارستان شهید رهنمون یزد در بین سال‌های ۱۳۸۳-۱۳۸۲ بستری گردیده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. در تعدادی از بیماران با توجه به بررسی‌های انجام گرفته تشخیص بیماری قبل از بستری تقریباً مسجل شده بود و در بقیه موارد تشخیص پس از بستری داده شد. لذا از بین این بیماران، تعداد ۶۰ بیمار که نهایتاً وجود تومور ترانزیشنال مثانه در آن‌ها با انجام سیستوسکوپی و بیوپسی اثبات گردید، انتخاب و وارد مطالعه گردیدند و بیمارانی که بخاطر مشکلات دیگر دچار این علائم شده بودند از مطالعه خارج گردیدند.

برای تمام بیماران قبل از انجام هرگونه عمل جراحی نمونه ادرار در دو ظرف جداگانه جمع‌آوری گردید. یک نمونه جهت انجام سیتولوژی به آزمایشگاه پاتولوژی و نمونه دیگر جهت بررسی میزان FDP به آزمایشگاه فرستاده شد. هیچ کدام از افراد آزمایش کننده از نتیجه آزمایش ظرف دیگر و نیز نتیجه بیوپسی بعدی اطلاع نداشتند. همچنین ارولوژیست انجام دهنده سیستوسکوپی از نتیجه هیچ کدام از بررسی‌های فوق مطلع نبود. تشخیص تومور مثانه وقتی داده می‌شد که در سیستوسکوپی، تومور مثانه مشاهده می‌گردید و با انجام هیستولوژی در نمونه به دست آمده اثبات می‌گردید. تعیین درجه تومور بر اساس سیستم درجه (Grade) سازمان بهداشت جهانی (WHO) انجام گرفت. Staging بیماری بر اساس سیستم TNM صورت گرفت. اندازه‌گیری محصولات ناشی از تجزیه فیبرینوژن/ فیبرین با استفاده از کیت Aurateck FDP انجام شد. این کیت یک سیستم بررسی ایمونولوژیک می‌باشد

اعتماد  $51/8 - 25/8$ . میزان ویژگی آزمون FDP برابر  $100/1$ ؛ ارزش پیشگویی مثبت آن‌ها نیز  $100/1$  و ارزش پیشگویی منفی آن  $30/4$  برآورد گردید. میزان حساسیت تست در برابر بیوپسی که آزمون استاندارد تشخیص تومور مثانه می‌باشد معادل  $72/3$  بود. این مقادیر در مردان و زنان تقریباً برابر بود و اختلاف آماری قابل ملاحظه‌ای را نشان نداد.

آنالیز آماری مشخص نمود که آزمون FDP به طور قابل توجهی حساس‌تر از سیتولوژی می‌باشد ( $p < 0/003$ ).

میزان حساسیت آزمون FDP و سیتولوژی در مراحل مختلف بیماری و در درجات مختلف بیماری در جداول ۱ و ۲ نشان داده شده است.

جدول ۱- حساسیت آزمون‌های FDP و سیتولوژی بر حسب مرحله بیماری

مرحله	حساسیت	
	FDP	سیتولوژی
Ta	64%	34%
T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub>	65%	22%
T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub>	63%	43%
جمع	64%	33%

جدول ۲- حساسیت آزمون‌های FDP و سیتولوژی بر حسب درجه بیماری

درجه (Grade)	حساسیت	
	FDP	سیتولوژی
I	63%	8%
II	64%	28%
III, IV	89%	50%
جمع	72%	28/6%

که از آنتی‌بادی‌های منوکلونال موش استفاده می‌کند و مقدار FDP را به صورت کیفی در ادرار اندازه‌گیری می‌نماید.

حساسیت، به میزان موارد واقعی مثبت کانسر مثانه که توسط یک تست مثبت تشخیص داده شده بود اطلاق گردید. ویژگی، تعداد موارد منفی واقعی کانسر که توسط تست منفی تشخیص داده شده بود تعریف گردید. ارزش پیشگویی مثبت تست به مواردی اطلاق گردید که احتمال وجود کانسر در یک بیمار در زمانی که تست مثبت می‌باشد را نشان می‌داد و ارزش پیشگویی منفی به معنی احتمال عدم وجود تومور در یک بیمار که تست نیز منفی می‌باشد در نظر گرفته شد.

با توجه به در نظر گرفتن سطح اطمینان  $95/1$  برای این مطالعه و نظر به این که در مطالعات قبلی حداکثر حساسیت این روش  $70/1$  برآورد شده بود، اگر دقت مطالعه  $d = 0/8$  در نظر گرفته شود حجم نمونه مورد نیاز ۶۶ نفر برآورد می‌گردد که در این مطالعه ۶۰ نفر مورد بررسی قرار گرفتند.

آنالیز آماری: آنالیز آماری روی نمونه‌های ادرار قبل از دستکاری و عمل جراحی بیمار انجام گردید. حساسیت و ویژگی با فاصله اعتماد  $95/1$  با روش‌های عددی دقیق مشخص گردید. جهت تجزیه و تحلیل آماری از آزمون مجذور کای استفاده شد.

## نتایج

تعداد ۳۴ نمونه از کل نمونه‌ها مربوط به بیماران مرد  $(56/7)$  و ۲۶ نمونه مربوط به بیماران زن بود  $(43/3)$ . میانگین سن بیماران  $62/3 \pm 11$  سال بود. بیماران از نظر درجه بیماری به سه گروه تقسیم شدند که پانزده بیمار  $(25/1)$  درجه I، ۲۳ نفر  $(38/3)$  درجه II و ۲۲ بیمار  $(36/7)$  درجه III و IV بیماری داشتند. آزمون FDP در تمام بیماران و نیز در تمام درجه‌های بیماری بر سیتولوژی ارجحیت نشان داد (جدول ۱).

حساسیت در مورد آزمون FDP  $68/1$  بود که ۴۰ مورد را مشخص نمود  $(95/1)$  فاصله اعتماد  $81/2 - 52/3$  و در مورد سیتولوژی  $38/1$  بود که ۲۳ مورد را مشخص کرد  $(95/1)$  فاصله

بحث

تومورهای مثانه از شایع‌ترین، تومورهای دستگاه ادراری می‌باشند. روش‌های مختلفی برای تشخیص و پیگیری این تومورها مورد استفاده قرار گرفته است که از این میان سیستم‌سکوپی و سیتولوژی ادرار، روش‌های استاندارد تشخیص و پیگیری این بیماری قلمداد می‌گردند. با توجه به این که سیتولوژی ادرار از نظر میزان حساسیت تشخیصی مخصوصاً در تومورهای با درجات تمایز پایین از دقت نسبتاً کمی برخوردار می‌باشد (حدود ۶۰٪-۴۰٪) [۴-۵] و دقت آن بستگی به نمونه‌گیری مناسب و آزمایش نمونه ادرار توسط افراد با تجربه دارد و نیز از آن جا که سیستم‌سکوپی یک روش تهاجمی است و انجام آن از جهت هزینه و مشکلات دیگر برای بیماران دشوار به نظر می‌رسد، در سال‌های اخیر روش‌های بررسی ساده‌تر، کم‌هزینه‌تر و کم‌تهاجم‌تر مورد توجه قرار گرفته‌اند، به طوری که بعضی از آن‌ها حتی در مطب و کلینک‌ها نیز قابل انجام می‌باشند. تست‌های مختلفی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند که از آن جمله می‌توان از فلوسیتومتری، آنتی‌ژن وابسته به تومور مثانه، BTA stat test و NMP۲۲ نام برد [۶-۷]. در مطالعه‌ای که توسط Eissa و همکاران در سال ۲۰۰۲ صورت گرفت، ارزش تشخیصی سیتولوژی ادرار در مقایسه با سه آزمون دیگر شامل NMP۲۲، فیبرونکتین و آنتی‌ژن سرطان مثانه مورد مقایسه قرار گرفت. در این بررسی نشان داده شد که حساسیت NMP۲۲ و فیبرونکتین در تشخیص تومور مثانه بیشتر از سیتولوژی ادرار و نیز آنتی‌ژن سرطان مثانه می‌باشد ولی از نظر ویژگی، سیتولوژی و NMP۲۲ بر دو آزمون دیگر ارجح هستند [۸]. در مطالعه دیگری که توسط Giannaopobus و همکاران در سال ۲۰۰۱ روی ۱۱۸ بیمار با تومور مثانه صورت گرفت و در آن آزمون‌های مختلف شامل NMP22, BTA stat test, Bladder cancer antigen مقایسه شدند، مشخص گردید که آنتی‌ژن سرطان مثانه نسبت به دو آزمون دیگر در تشخیص تومورهای با درجه و مرحله پایین دارای حساسیت و ویژگی بالاتری می‌باشد [۹]. با توجه به

مطالعات فوق و محدودیت‌های مختلف این گونه تست‌ها از جمله هزینه بالای انجام آن، عدم کارایی بالا و پیچیده بودن، بعضی از آن‌ها هنوز مورد استفاده عمومی قرار نگرفته‌اند و بررسی برای یافتن آزمون‌های دیگر ادامه دارد. مطالعات اخیر نشان داده است که در تومورهای مثانه افزایش مواد حاصل از تجزیه فیبرینوژن/ فیبرین در ادرار مشاهده می‌گردد. Wajsamen و همکارانش گزارش کردند که مقادیر بالای FDP در ادرار بیماران مبتلا به تومور مثانه مشاهده می‌گردد [۱۰]. در مطالعه حاضر که روی ۶۰ بیمار با تشخیص تومور ترانزیشنال مثانه در مراحل مختلف صورت گرفت مشخص گردید که آزمون FDP ادراری در تمام درجه‌ها و مراحل بیماری به طور قابل توجهی نسبت به سیتولوژی ادرار ارجحیت دارد ( $p < 0.05$ ). در مطالعه دیگری که توسط Schmetter و همکاران در سال ۱۹۹۷ انجام گرفت مشخص گردید که آزمون Aurateck FDP به طور قابل توجهی در تشخیص تومور مثانه از سیتولوژی ادرار و تعیین هموگلوبین ادرار با روش نواری، با ارزش‌تر می‌باشد. در این بررسی میزان حساسیت آزمون FDP در حدود ۶۸٪ بود در حالی که این میزان حساسیت برای سیتولوژی و هموگلوبین ادرار به ترتیب ۳۴٪ و ۴۱٪ بود [۱۱]. در مطالعه حاضر مشخص گردیده که میزان حساسیت آزمون FDP در بیماران با درجه‌های مختلف تومور مثانه تقریباً مشابه بوده است که این وضعیت را در مورد سیتولوژی و هموگلوبین ادراری مشاهده نمی‌کنیم. در بررسی دیگری که توسط Siemens و همکاران در سال ۲۰۰۳ بر روی ۲۹ بیمار با تومور مثانه صورت گرفت و در آن دو تست FDP و BTA با سیتولوژی مورد مقایسه قرار گرفتند مشخص گردید که FDP ارزش تشخیصی بالاتری نسبت به دو آزمون دیگر دارد [۱۲].

همان‌طور که در مطالعات فوق مشخص گردیده میزان حساسیت آزمون FDP در بیماران با درجه‌های مختلف تومور مثانه تقریباً مشابه بوده است که این حالت در مورد سیتولوژی و هموگلوبین ادرار مشاهده نمی‌شود. همان‌طور که مطالعات

تومور مثانه از تومورهای شایع دستگاه ادراری می‌باشد. میزان عود در این تومور نسبتاً زیاد می‌باشد که این مسئله پیگیری و کنترل بیماران پس از درمان را طلب می‌نماید. جهت پیگیری باید کوشش نمود از آزمون‌هایی استفاده شود که علاوه بر کم هزینه بودن و سهولت انجام آن، قدرت تشخیص بالایی نیز داشته باشند. با توجه به این که آزمون روتین مورد استفاده در این مورد (سیتولوژی) از دقت تشخیصی بالایی برخوردار نمی‌باشد و این امر مخصوصاً در تومورهای با درجه پایین مشاهده می‌گردد و از آن جا که بیشتر تومورهای عود کننده از نوع سطحی و با درجه‌های پایین می‌باشند لذا استفاده از آزمون‌های جایگزین جدید در کنترل و پیگیری این بیماران توصیه گردیده است.

از بین آزمون‌های جایگزین، اندازه‌گیری FDP ادراری بر اساس بررسی حاضر و مطالعات قبلی می‌تواند با توجه به سهولت انجام، هزینه قابل قبول و میزان حساسیت بالا در تمام موارد تومور مورد توجه قرار گیرد.

قبلی نیز نشان داده است میزان حساسیت سیتولوژی ادرار در این بیماران بستگی به درجه و میزان پیشرفته بودن بیماری دارد به طوری که با افزایش آن میزان حساسیت آزمون فوق نیز افزایش می‌یابد. در مطالعه حاضر میزان حساسیت FDP در تمام مراحل تقریباً یکسان بود. لیکن در مورد سیتولوژی میزان حساسیت آزمون بستگی به مرحله بیماری دارد و در مراحل بالاتر میزان حساسیت آن افزایش می‌یابد. بررسی حاضر نیز که روی ۶۰ بیمار با تومور ثابت شده مثانه از طریق پاتولوژی انجام گردید مطالعات فوق را تأیید می‌نماید. میزان حساسیت آزمون FDP در بررسی برابر با ۶۸٪ بود. این میزان حساسیت در تمام درجه‌ها و مراحل مختلف بیماری تقریباً یکسان بوده و اختلاف قابل توجهی را نشان نمی‌دهد در حالی که در مورد سیتولوژی علاوه بر این که میزان حساسیت آن خیلی کمتر (۳۸٪) بود، همین میزان در درجه‌ها و مراحل مختلف نیز تغییرات قابل توجهی را نشان می‌دهد.

## نتیجه‌گیری

## References

- [1] Brown FM. Urine cytology. It is still the gold standard for screening. *Urol Clin North Am*, 2000; 27(1): 25-37.
- [2] Kleinmann J, Siegel YI, Zisman A. Molecular markers for transitional cell carcinoma of bladder. *Harefuah*, 2003; 142(7): 531-5, 565.
- [3] Day P. Urinary markers of bladder carcinoma. *Clin Chim Acta*, 2004; 340(1-2): 57-65.
- [4] Grossman HB. New methods for detection of bladder cancer. *Semin Urol Oncol*, 1998; 16(1):17-22.
- [5] Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA. Comparison of screening methods in detection of bladder cancer. *J Urol*, 1999; 161(2): 388-94
- [6] Pode D, Shapiro A, Wald M, Nativ O, Laufer M, Kaver I. Noninvasive detection of bladder cancer with the BTA stat test. *J Urol*, 1999; 161(2): 443-6.
- [7] Zippe C, Pandrangi L, Agarwal A. NMP22 is a sensitive, cost-effective test in patients at risk for bladder cancer. *J Urol*, 1999; 161(1): 62-5.
- [8] Eissa S, Swellam M, Sadek M, Moured MS, El Ahmady O, Khalifa A. Copmparative evaluation of nuclear matrix protein, Fibronectin, Urinary bladder cancer antigen and voided urine cytology in the detection of bladder tumors. *J Urol*, 2002; 168(2): 465-9.
- [9] Giannopoulos A, Manousakas T, Gounari A, Constantinides C, Choremi-Papadopoulou H, Dimopoulos C. 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*, 2001; 166(2): 470-5.

- [10] Wajsman Z, Williams PD, Greco J, Murphy GP. Further study of fibrinogen degradation products in bladder cancer detection. *Urology*, 1978; 12(6): 659-61.
- [11] Schmetter BS, Habicht KK, Lamm DL, Morales A, Bander NH, Grossmar HB, et al. A multicenter trial evaluation of the fibrin/fibrinogen degradation products test for detection and monitoring of bladder cancer. *J Urol*, 1997; 158 (3 Pt 1): 801-5.
- [12] Siemens DR, Morales A, Johnston B, Emerson L. A comparative analysis of rapid urine tests for the diagnosis of upper urinary tract malignancy. *Can J Urol*, 2003; 10(1): 1754-8.