

Mesane tümörlerinde klinik tanısal belirteç olarak NMP-22 mesane kontrol testi

NMP-22 bladder check test as a clinical diagnostic marker for bladder tumors

Ömer Bayrak, Sakıp Erturhan, İlker Seçkiner, Ahmet Erbağcı, Faruk Yağcı

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji A.D.

Özet

Amaç: Bu çalışmada NMP-22 mesane kontrol testinin primer mesane tümörü tanısında ve takibindeki etkinliği araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya yaşları 49 ile 90 arasında (ortalama yaş 62.2) toplam 132 hasta dahil edildi. Grup 1 (n=66) hastalar, üroloji polikliniğine başvuran makroskopik hematüri, sistizm ve/veya prostatizm gibi mesane tümörü bakımından yüksek riskli hastalardı. Grup 2 (n=66) hastalar ise görüntüleme yöntemi ile ve sistoskopik inceleme esnasında mesane tümörü tanısı alan hastalardı. Her iki gruptaki hastalardan alınan idrar örneklerinde NMP-22 mesane kontrol testi uygulanarak teste ait duyarlılık, özgüllük, ve negatif-pozitif öngörü değerleri belirlendi. Ayrıca her iki grupta mesane tümörü saptanan olgularda; tümör derecesi, tümör evresi, tümör boyutu ve tümörün makroskopik görünümü gibi tümör özellikleri ile NMP-22 mesane kontrol testi pozitifliği karşılaştırıldı.

Bulgular: NMP-22 mesane kontrol testine ait duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif öngörü değerleri sırasıyla %67.6, % 86.6, %85.7 ve %69.7 olarak saptandı. Tümör derecesi(grade) ile test pozitifliği arasındaki bağlantı dışında diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç: NMP-22 mesane kontrol testinin primer mesane tümör tanısında sistoskopi ve mesane biyopsisine alternatif olamayacağı görülmüştür. Bununla birlikte seçilmiş hasta grubunda takiplerde sistoskopi sıklığının belirlenmesi amacıyla kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Mesane Tümörü, NMP-22 Mesane Kontrol Testi, Duyarlılık ve Özgüllük

Abstract

Objectives: In this study, the effect of NMP-22 check test on the diagnosis and progress of primary bladder tumors was evaluated.

Material and Methods: A total of 132 patients ranging in age from 49 to 90 years (mean age 62.2 years) were included to the study. Group 1 (n=66) subjects were the patients who admitted to the urology outpatient clinic with macroscopic hematuria, cystitis and/or prostatism symptoms highly suggestive of bladder tumor. Group 2 (n=66) patients, were subjects in whom bladder tumor was detected via imaging methods and whose bladder tumor was seen during the cystoscopic examination. NMP-22 bladder check test was performed both groups' urine samples for test's sensitivity, specificity and positive-negative predictive value. Also determined bladder tumor in both groups; tumor grades, stages, size, macroscopic appearance belonging to bladder cancer detected patients were compared with the outcomes of NMP22 Bladder Check Test.

Results: NMP-22 Bladder Check Test's sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value are determined %67.6, % 86.6, %85.7 and %69.7 respectively. Except the relation between tumor grade and positive results of the test, there were not any statistically significant difference between the other parameters.

Conclusion: It was seen that, NMP-22 Bladder Check Test could not be an alternative to cystoscopy and bladder biopsy, in the diagnosis of primary bladder tumor. However, progress of selected patient groups, it can be used to determine the frequency of cystoscopy.

Key Words: Bladder Tumor, NMP-22 Bladder Check Test, Sensitivity and Specificity

Giriş

Mesane tümörleri, üriner sistemin ikinci sıklıkta saptanan malignitesidir(1). Avrupada 2006 yılı içerisinde 104.400 mesane kanseri tanısı konmuş olup tüm kanserlerin erkeklerde %6.6'sını, kadınlarda %2.1'ini oluşturmaktadır(2).

Mesane kanserlerinin tanı, tedavi ve takibindeki problemler; tümörün multifokal yerleşimi, yüksek rekürrens oranları ve tümörün progresyon eğilimi göstermesidir. Tüm mesane tümörlerinin ilk tanı anında %75-80'inde mukoza ve submukoza tutulumu mevcut olup, geriye kalan kısmında muskuler invazyon ve pozitif lenf nodu mevcuttur(3). Mesane tümörlerinin %50-75'i tanı konulduktan 5 yıl içinde nüksederken, %10-20'si ileri evreye progresyon gösterirler(4). Organa sınırlı hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranı %94 iken, lokal invaziv ve metastatik tümörde sağkalım oranı %6-49 arasındadır(5).

Sistoskopi ve mesane biopsisi mesane kanseri tanısında standart yöntemdir. Bununla birlikte; ofis şartlarında fleksibl enstrümanla yapılsa bile invaziv bir girişim olması, ayrıntılı bir değerlendirme için çoğu kez anestezi eşliğinde yapılmayı gerektirmesi ve hematüri, enfeksiyon durumlarında uygulamanın zor olması önemli bir dezavantajdır. Üriner sitoloji incelemesi teorik anlamda sistoskopik mesane biyopsisine ilk alternatif olarak düşünülebilir. Ancak tecrübeli bir üropatoloğa ihtiyaç duyulması ve düşük dereceli, iyi diferansiyeli tümörlere tanı koyma zorluğu sitolojinin kullanımını sınırlamaktadır(5,6). Bu bağlamda; mesane tümör antijeni(BTA), telomeraz, fibrinojen yıkım ürünü(FDP), ImmunoCyt/uCyt, UroVysion ve NMP-22 gibi tümör belirteçleri erken tanı ve takipte sistoskopi ve sitolojiye alternatif olarak sunulmaktadır(7-10).

NMP-22 mesane kontrol testi(Matritech®), kalitatif bir test olduğu için, ev veya ofis ortamında kolaylıkla kullanılabilir. Üretici firmaya göre; dip stick teknolojiyle idrarda 6×10^6 mol NMP-22'yi tespit edebilir. NMP-22 mesane kontrol testi FDA tarafından yeni mesane tümörü tanısı koymada ve cerrahi sonrası rekürrensi değerlendirmede onay verilen ilk tümör belirteçidir(11).

Çalışmamızda klinik olarak mesane kanseri erken tanısında ve takibinde NMP-22 mesane kontrol testinin özgüllüğü, duyarlılığı ve öngörü değerinin gösterilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Kliniği'ne Aralık 2007-Kasım 2010 tarihleri arasında başvuran, yaşları 49-90 (ortalama 62.2) yıl arasında değişen, 132 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesi hastalara "Bilgilendirilmiş Olur Formu" doldurtuldu. Hastalardan ayrıntılı medikal öyküleri alındıktan sonra genitoüriner sistem ve sistemik muayeneleri yapıldı. Hastalardan biyokimyasal tetkikler (serum üre, kreatinin, ALT, AST, Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺), tam kan sayımı ve tam idrar tetkiki istendi.

Grup 1 (n=66); hematüri ve değişen derecelerde alt üriner sistem yakınmaları ile birlikte yoğun sigara içimi (≥ 1 paket/gün, ≥ 20 yıl) öyküsü ile üroloji polikliniğine ayaktan gelen hastalardan oluşmaktaydı. Bu hastalar sistoskopi yapılmadan önce spot idrarda NMP-22 mesane kontrol testi uygulandı, sonrasında sistoskopide tümör saptananlara transüretal mesane rezeksiyonu (TURM) yapıldı ve karsinoma insitu şüphesi taşıyan alanlardan biopsi alındı.

Grup 2 (n=66); görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya intravenöz ürografi) ile mesane tümörü olduğu saptanan ve sistoskopi sırasında mesane tümörü teyit edilen hastalardan oluşturuldu. Bu hastalar idrarda NMP-22 mesane kontrol testi uygulandı ve sonrasında TURM yapıldı.

Tümör derecelendirmesi WHO sınıflamasına (Grade 1-3) göre yapıldı. Tümör evrelemesi ise TNM sınıflamasına göre; Tis-karsinoma in situ, Ta ve T1 kasa invaze olmayan, T2, T3 ve T4 kas invaziv tümörleri olarak kabul edildi(11,12).

Tümörlerin sistoskopik incelemede; boyutları ve solid veya papiller karakteristiği ile NMP-22 mesane kontrol testi karşılaştırıldı. Multifokal tümörlerde tümör boyutu ölçümü, tüm mevcut tümörlerin boyutunun toplanmasıyla hesaplandı. Ayrıca tümör evresi ve derecesi ile NMP-22 mesane kontrol testinin sonuçları da karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Testin özgüllüğü ve duyarlılığı sistoskopik ve patolojik bulgulara göre hesaplandı. Tümör karakteristiği ile test pozitifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak ki kare testi ile değerlendirildi ve $p < 0.05$ değerler istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Ortalama yaş grup 1'de 62.4±6.5(49.0-69.0), grup 2'de 62.5±6.5(55.0-90.0) olarak tespit edildi. Kadın/Erkek oranı Grup 1'de 21/45, Grup 2'de 6/60 olarak tespit edildi.

Grup 1'de sistoskopik olarak görünür tümörü olan 6 hastaya TURM yapıldı ve tümünün patolojisi ürotelyal karsinom olarak rapor edildi. Bu hastaların dördünde test pozitif iken, ikisinde negatif sonuç elde edildi. Karsinoma insitu şüphesi ile biyopsi alınan 4 hastadan (ikisi tümör saptanan, ikisi saptanmayan hasta) sadece bir hastada (mesane tümörü de olan) karsinoma insitu pozitif olarak rapor edildi. Patolojik olarak görünür tümör saptanmayan altmış hastadan sekizinde testin pozitif, elli ikisinde negatif olduğu görüldü.

Grup 2'de TURM sonrası 65 hastada patolojik olarak ürotelyal karsinom tespit edilirken bir hastada glandüler sistit tanısı konuldu. Kanser tanısı konulan 65 hastanın kırkdördünde test pozitif, yirmibirinde negatif olarak saptandı. Glandüler sistiti olan hastada da test negatifti.

Bu bulgular ışığında her iki gruptaki NMP-22 mesane kontrol testi duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif öngörü değeri (PÖV) ve negatif öngörü değeri (NÖV) aşağıdaki tabloda yer almaktadır. Buna göre NMP-22 mesane kontrol testinin genel duyarlılık, özgüllük, PÖD ve NÖD'leri sırasıyla; %67.6, %86.6, %85.7 ve %69.7 olarak tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Teste ait duyarlılık, özgüllük, PÖD ve NÖD'leri

n	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)
Grup 1	66.6	86.6	33.3	96.2
Grup 2	67.6	100	100	4.5
Toplam	67.6	86.6	85.7	69.7

Hastalarda tümör derecesi ile NMP-22 mesane kontrol test pozitifliği karşılaştırıldığında derece 3 hastalarda en yüksek test pozitifliği gözlemlendi. Derece 1-2, derece 1-3 ve derece 2-3 arasındaki farklılıklar istatistiksel anlamlı tespit edildi (p değerleri sırasıyla 0.015, 0.015 ve 0.005). Tümör evresi ile test pozitifliği karşılaştırıldığında ise kas invazyonu olan tümörlerin yüksek pozitiflik gösterdiği saptanmakla birlikte istatistiksel anlamlılığın oluşmadığı görüldü (p=0.082)(Tablo 2).

Tablo 2. Tümör derece ve evresine göre testin duyarlılığı (n =71)

	Tis	Yüzeyel	Kas invaziv DI	DII	DIII	
n	12	35	24	10	24	37
NMP22 BladderChek Test (+)	9	26	21	5	17	34
Duyarlılık (%)	75	74.2	85.7	50	70.8	91.8

Üç cm'den küçük olan tümörler ve >6cm olan tümörler arasında, <3cm ve 3-6cm olan tümörler arasında, 3-6 cm ve >6cm olan tümörler arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla; 0.08, 0.16 ve 0.16 olarak ölçüldü)(Tablo 3).

Tablo 3. Tümör çaplarına göre test pozitifliğinin karşılaştırılması

	< 3cm	3-6cm	> 6cm
n	27	19	25
NMP22 BladderChek Test (+)	15	17	24
Duyarlılık (%)	55.5	89.4	96

Tümörlerin makroskopik görünümüyle test pozitifliği karşılaştırıldığında miks tümörlerde yüksek test pozitifliği saptandı, fakat makroskopik görünümünün istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmediği belirlendi (p=0.08) (Tablo 4).

Tablo 4. Tümörün sistoskopik görünümüne göre testin duyarlılığı

	Papiller	Solid	Mix
n	37	13	21
NMP22 BladderChek Test (+)	27	10	19
Duyarlılık (%)	72.9	76.9	90.4

Tartışma

Sistoskopik değerlendirme ve mesane biyopsisi mesane tümörü erken tanısı ve takibinde altın standarttır. Lezyonları çıplak gözle görebilme, eşzamanlı biyopsi alabilme ve histopatolojik değerlendirme olanağı sağlaması gibi avantajları mevcuttur. Bununla birlikte; flat lezyonlara ve karsinoma insitu olgularına sistoskopik tanı koyabilmek daima mümkün olmamakta ve %10-40 yalancı negatiflik bildirilmektedir(12,13). Yanı sıra, hasta onayı alınsa da sistoskopinin invaziv bir işlem olduğu aşikardır. Özellikle takip hastalarında anestezisiz sistoskopi uygulamaları bir süre sonra hastanın takipten ayrılması ile sonuçlanabilmektedir.

Bu nedenle hasta konforunu arttıran, takibi kolaylaştıran, non invaziv, yüksek özgüllüğü ve duyarlılığı olan tümör belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak maa- lesef bugün için bu alanda öne sürülen metodların hiçbiri bu şartları sağlamamaktadır.

NMP-22 mesane testi evde, ofis ortamında kısa zaman içerisinde kolaylıkla uygulanabilecek bir testtir.

NMP-22, mesane kanseri tanısında ve cerrahi sonrası rekürrensi değerlendirmede FDA onayı alan ilk belirteçtir.

NMP-22'yi, ilk olarak Soloway sağlıklı bir insanın idrarına göre mesane kanseri olan hastaların idrarında yüksek olarak saptamıştır(14). Carpitino ve ark.'nın çalışmasında; bu yüksekliğin 25 kata kadar çıktığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada cut-off değeri 10U/ml olarak kabul edildiğinde NMP-22'nin mesane kanserindeki duyarlılığı %67, özgüllüğü %78.5 olarak saptanmıştır(15). Cut-off değeri 7U/ml olarak alındığında ise Landmann ve ark.; duyarlılığı %81, özgüllüğü %71 olarak tespit etmişlerdir.(16) Takip eden çalışmalarda; NMP-22'nin duyarlılığının kas invaziv tümörlerde yüzeysel tümörlere göre, solid tümörlerde papiller tümörlere göre, multifokal tümörlerde ise tek tümörlere göre artmış olduğu gösterilmiştir (17-19).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, mesane kanseri tanısında NMP 22 testinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri sırasıyla %69, %81,8, %87,9, %58,1 olarak bulunmuş. Mesane kanserinin teşhisinde T2-T4 evresindeki kanserlerin, Ta ve T1 evresine oranla, solid tümörlerde papiller tümörlere oranla daha iyi teşhis edilebildiği ortaya konulmuştur(20). Yine ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada NMP 22 testinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değeri sırasıyla %77,7, %, %46,4, %48,2 ve %76,4 olarak bulunmuş. NMP 22'nin mesane tümörü izleminde sistoskopiye olan gereksinimi azaltacağı, tarama testi olarak sitoloji ile birlikte kullanılabileceği kanaatine varılmıştır(21).

Hwa Sub Choi ve ark. yaptıkları çalışmada, NMP-22 testinin düşük dereceli, kas invaziv olmayan mesane tümörlerinin tanısında, invaziv veya yüksek dereceli tümörlere göre daha kullanışlı ve yüksek duyarlılığı olduğunu bildirmişlerdir(22).

NMP-22'ye ait literatürlerdeki duyarlılık ve özgüllük değerlerini aşağıdaki tabloda toplu olarak görmekteyiz(Tablo 5)(23).

Tablo 5. NMP-22'ye ait literatürlerdeki sensitivite ve spesifite değerleri

ARAŞTIRMACILAR	SENSİTİVİTE	SPESİFİTE
Kibar ve ark.	% 52	% 89
Soloway ve ark.	% 69	% 79
Stampfer ve ark.	% 68	% 79
Kumar ve ark.	% 84	% 77
Moonen ve ark.	% 57	% 89
Rhijn ve ark.	% 71	% 73
Gonzalo ve ark.	% 25	% 91

Bizim çalışmamızda yüksek dereceli tümörlerde testin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir. Buna karşın test pozitifliği ile tümörün makroskopik görünümü ve tümör evresi arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir. Elde ettiğimiz veriler ve literatür bilgilerinin ışığında NMP-22 mesane kontrol testinin primer mesane tanısı koymada yetersiz olduğu görülmektedir. Nitekim çalışmamızda grup 1 hastalarda duyarlılığın %66.6'da kaldığı görülmüştür.

Sonuç olarak; NMP-22 mesane kontrol testini takiplerde düşük risk grubunda ve üriner sitoloji imkanı bulunmayan kliniklerde yüksek risk grubunda sistoskopi aralıklarının belirlemede kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55(2):74-108.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol. 2007;18(3):581-592.
3. Waters WB. Invasive bladder cancer-where do we go from here? J Urol. 1996;155(6):1910-11.
4. Abel PD. Prognostic indices in transitional cell carcinoma of bladder. Br J Urol. 1988(2);62:103.
5. Konety BR, Suang T, Dhir R, Day R, Becich M, Stadler W et al. Detection of bladder cancer using a novel nuclear matriks protein, BCLA-4. Clin Can Res. 2000;6(7):2618-25
6. Lee MY, Tsou MH, Cheng MH, Chang DS, Yang AL, Ko JS. Clinical application of NMP-22 and urinary cytology in patients with hematuria or a history of urothelial carcinoma. W J Urol. 2000(6);18:401-5.
7. Kavalier E, Landman J, Chang Y, Droller M, Liu B. Detecting human bladder carcinoma cells in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity. Cancer. 1998(4); 82: 708-14.
8. Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ, Soloway M, White R, Sheinfeld J et al. Improved detection of recurrent bladder cancer using the bord BTA stat test. Urology. 1997; 50(3): 349-53.
9. Schmetter S, Habicht KK, Lamm DL, Morales A , Bander NH, Grossmann 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(3Pt 1): 801-5.
10. Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse J, Roberts S, Wollan P, Blute M et al. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. J Urol. 1999;161(2): 388-94.
11. Tomera KM. The NMP22' BladderChek' Test: Point of care

- technology with life and money-saving potential. *Expert Rev Mol Diagn.* 2004;4(6):1-12.
12. Zaak D, Kriegmair M, Stepp H, Baumgartner R, Oberneder R, Schneede P et al. Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid: results of 1012 fluorescence endoscopies. *Urology.* 2001;57(4):690-694.
 13. Schneeweiss S, Kriegmair M, Stepp H. Is everything all right if nothing seems wrong? A simple method of assessing the diagnostic value of endoscopic procedures when a gold standard is absent. *J Urol.* 1999;161(4):1116-1119.
 14. Soloway MS, Briggman JV, Carpinito GA, Chodak G, Church PA, Lamm DL et al. Use of a new tumor marker, urinary NMP-22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma. *J Urol.* 1996;156(2 Pt 1):363-7.
 15. Carpitino GA, Stadler WM, Briggman V, Chodak GW, Church PA, Lamm DL et al. Urinary nuclear matriks protein as a marker for TCC of the urinary tract. *J Urol.* 1996;156(4):1280-5.
 16. Landman J, Chang Y, Kavalier E, Droller MJ, Liu BC. Sensitivity and spesifity of NMP-22, telomerase and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology.* 1998;52(3):398-402.
 17. Getzenberg RH, Konety BR, Oeler TA, Quigley MM, Hakam A, Becich MJ et al. Bladder cancer-associated nuclear matriks proteins. *Cancer Res.* 1996;56(7):1690-4.
 18. Sanchez CM, Herrero E, Megias J, Mira A, Soria F. Evaluation of nuclear matriks protein 22 as a tumor marker in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int.* 1999;84(6):706-13.
 19. Miyanaga N, Akaza H, Ishikawa S, Ohtani M, Noguchi R, Kawai K et al. Clinical evaluation of NMP-22 in urine as a novel marker for urothelial cancer. *Eur Urol.* 1997;31(2):163-8.
 20. Sarilar O., Merder E., Kabay S., Binbay M., Berberoglu Y., Muslumanoglu A.Y. The relation of nuclear matrix protein(NMP-22) with diagnosis of bladder cancer:stage,grade,size and number of the tumor and comparison the findings with cytology. *Türk Üroloji Dergisi.* 2002;28(4):397-400.
 21. Yilmaz Y., Aydin S., Bayrakli H., Ugras S., Ozman E., Berktaş M. Using of NMP-22 only or together with the cytology in the diagnosis and the follow-up of bladder tumors. *Türk Üroloji Dergisi.* 2003;29(2):138-145.
 22. Hwa Sub Choi, Sang Ik Lee, Dong Jun Kim, Tae Yoong Jeong. Usefulness of the NMP22 Bladder Chek Test for screening and follow-up of bladder cancer. *Korean J Urol.* 2010;51(2):88-93.
 23. Gonzalo Rodríguez V, Sanz Justo L, de Miguel Santamaría I, Martínez de Iturrate J, Fernández del Busto E. The use of NMP22 Bladder-Chek for the diagnosis and follow-up bladder cancer. *Arch Esp Urol.* 2008;61(3):377-84.
-
- Yazışma / Correspondence**
Yrd. Doç. Dr. Ömer Bayrak
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji A.D.
27310 Gaziantep
Tel: 0532 642 88 00 Fax: 0342 360 39 98
E-mail: dromerbayrak@yahoo.com
-