

Mesane transizyonel hücreli karsinomunun transüretal rezeksiyon sonrası takibinde NMP22 testinin etkinliği ve güvenilirliği

Levent Sağnak (*), Hamit Ersoy (*), Ahmet Kiper (*), Selçuk Esengen (*), Hikmet Topaloğlu (*)

Özet

Bu çalışmada nüks mesane transizyonel hücreli karsinomaların takibinde NMP22 testinin etkinliğini değerlendirmek ve bu amaçla sistoskopiye yardımcı olarak kullanılan idrar sitolojisi ile karşılaştırmak amaçlanmıştır. Yüzeysel mesane kanseri nedeniyle takip edilen 94 hastadan sistoskopik inceleme öncesi işenmiş idrar örneği alınarak, NMP22 idrar toplama kitinde stabilize edildi. Sitolojik inceleme için ise sistoskopik inceleme sırasında, mesane irrigate edilerek mesane yıkama örneği alındı ve etil alkolle stabilize edilerek sitopatolojik analiz uygulandı. Nüks tümörü olanların olmayanlara göre idrar NMP22 düzeyinde anlamlı yükseklik olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). NMP22 testinde 10 U/ml referans değeri olarak kullanıldığında sensitivite %73.8, spesifisite %82.7, pozitif öngörü değeri %77.5, negatif öngörü değeri ise %79.6 olarak bulunmuştur. İdrar sitolojisinin sensitivitesini %52.4, spesifitesini ise %90.4 olarak bulduk. Düşük "grade" ve "stage" tümörlerde NMP22 testinin sensitivite oranlarının sitolojiden belirgin olarak yüksek olduğu görüldü. NMP22 testinin transizyonel hücreli mesane karsinomunda, özellikle düşük "grade" ve "stage" tümörlerde gösterdiği yüksek sensitivite ve negatif öngörü değerleri idrar sitolojisinden bariz

üstün olmakla beraber, spesifisitedeki yetersizliğinden dolayı, sistoskopiye yardımcı bir metod olarak sitolojinin yerini almaktan ziyade, birbirini tamamlayan testler olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Mesane tümörleri, NMP22, transüretal rezeksiyon

Summary

The efficacy and the safety of the NMP22 test in the follow-up of urinary bladder transitional cell carcinoma after transurethral resection

This study has been prepared to evaluate the efficacy of NMP22 test in the follow-up of recurrent bladder transitional cell carcinoma and to compare it with urine cytology used to assist to cystoscopy. Urine samples voided prior to cystoscopic examination were collected from 94 patients who were in the follow-up program for superficial bladder cancer, and stabilized in the NMP22 urine collection kit. During the cystoscopic examination, the bladder cleaning sample for cytologic examination was taken by irrigating the bladder, and it was stabilized by the ethyl alcohol until cytopathologic analysis. Urines of those who had recurrent tumors had significantly higher NMP22 levels than those of those who did not have recurrent tumors ($p<0.001$). When reference value of 10 U/ml was used in NMP22 test, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 73.8%, 82.7%, 77.5% and 79.6%, respectively. The sensitivity and specificity of urine cytology were 52.4% and 90.4%, respectively. The sensitivity of NMP22 test was significantly higher than that of urine cytology in tumors with low grade and stage.

Although the sensitivity and negative predictive value of NMP22 test were significantly higher than those of urine cytology in bladder transitional cell carcinomas, especially with low grade and stage, it should be evaluated as a complementary test to cytology rather than taking place of it as an assistant method to cystoscopy since it does not have sufficient specificity.

Key words: Urinary bladder tumors, NMP22, transurethral resection

Giriş

Üriner sistemin herhangi bir yerinde görülebilen transizyonel hücreli karsinomalar (THK), mesane kanserlerinin büyük bir kısmını oluşturur (1). Mesane tümörlerinde erken tanının önemi ve tedavisindeki yüz güldürücü sonuçlar, saptanan tümörlerin yaklaşık %60-70'nin ilk tanı anında iyi ya da orta derecede diferansiye, yüzeysel papiller tümörler olmasındandır. Ancak yüzeysel mesane tümörlerinin yüksek rekürrens oranları (%50-70) ve progresyon riski (%10-20), mesane tümöründe erken tanı koyarak derhal tedaviye başlamayı ve sıkı bir takibi vazgeçilmez kılmaktadır (2). Mesane tümörlü hastaların tanı ve tedavi sonrası takibinde sistoskopi halen altın standart özelliğini korumaktadır (3,4).

Mesane tümörü tanı ve takibinde sistoskopiye oranla daha az invaziv

*Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Üroloji Kliniği, Ankara

Ayrı basım isteği: Dr. A.Levent Sağnak, Angoraevleri, Altınbel Villaları, Hitit Bulvarı, 38/A Beysukent, Ankara

E-mail: leventsağnak@yahoo.com

Makalenin geliş tarihi: 15.11.2006

Kabul tarihi: 19.01.2007

olan bir tarama aracının arayışı günümüze değin süregelmiştir. İdrar sitolojisi uzun yıllardır bu amaçla rutin kullanılmakta olan yegane yöntemdir (4,5). İdrar sitolojisinin özellikle düşük grade tümörlerdeki yetersizliği, araştırmacıları sürekli olarak daha etkin, invaziv olmayan, kullanımı kolay, maliyet/etkinlik açısından olumlu, tekrar edilebilen, sadece tümör dokusu tarafından üretilen (sensitif ve spesifik), tedavi öncesi ve sonrası hastalık durumunu doğru olarak saptayabilen, klinik kararı vermede kullanılabilir bir mesane tümörü belirleyicisi arayışına itmiştir. Bu amaçla birçok araştırma yapılmış, ancak günümüze kadar istenilen kalitede bir belirleyici ("marker") bulunamamıştır (4,6,7).

FDA, 1996'da NMP22 testine onay vermiştir. Bu test, okkült hastalık tanısında ve transüretal rezeksiyon sonrası hızlı rekürrenslerin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Öte yandan NMP22, mesane kanseri için spesifik bir "marker" değildir çünkü tümör dışı bazı faktörlerden (inflamasyon, taş, vb) etkilenebilir ve yalnızca rekürrenslerin saptanmasında kullanılmalıdır (8,9).

Bu çalışma, mesane transizyonel hücreli karsinom tanısıyla kliniğimizde takip edilen hastalarda, rekürren tümörleri tespitinde NMP22 testinin etkinliğini değerlendirmek ve bu endikasyonla sistoskopiye yardımcı olarak kullanılan idrar sitolojisiyle karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, 2002 ile 2005 yılları arasında kliniğimize başvuran ve çalışma başlangıcına kadar son 18 ay içerisinde mesane tümörü nedeniyle transüretal rezeksiyon (TUR) yapılmış, patolojik olarak THK tanısı konmuş, ilk tanısını almış veya tümör rekürrensi göstermiş ve tümü düzenli olarak sistoskopik kontrollere gelen 94 hasta dahil edildi.

Tanımlayıcı tipte olan bu çalışmada hastalara, çalışmanın özellikleri anlatılarak sözlü onayları alındı. Hastaların hem daha önceki tümör anamnezleri, hem de şu anda mevcut şikayetleri, ilk ya da değişmişse en son rekürrens sonrası elde edilen patolojileri, ilk tümörün sistoskopik lokalizasyonu, sigara kullanımı, mesleki maruziyet ve varsa intravezikal tedavi kullanımı kaydedildi.

Renal ve/veya mesane taşı, diğer bir genitoüriner sistem malignitesi, yabancı cisim (stent), üriner diversiyon (barsak) gibi durumları olan ve sistemik kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan hastalara klasik idrar incelemesi yapılarak olası bir enfeksiyon dışlandı. Enfeksiyon varlığında medikal tedavi uygulandı ve kontrol sonrası çalışmaya alındı.

Doksan dört hastanın 20'sine, 12'si rekürrens gösteren 8'i rekürrens göstermeyen hasta olmak üzere, intravezikal BCG tedavisi uygulanmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen rekürren tümürlü hastaların hiçbirisinde lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı gösterilememiştir. Böylece tümürlü veya tümürsüz hastaların hepsi N0M0 olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda kullanılan yöntemler, aşağıda belirtilen standartlara göre düzenlenmiştir.

NMP22 testi için idrar örneğinin elde edilmesi: Sabah ilk idrarlarını yapmadan kontrole gelen hastalardan elde edilen idrar örneğinden steril pipetlerle Matritech NMP22 idrar toplama kitine 10 ml idrar aktararak, örnek stabilize edildi. Stabilize edilen örnekler NMP22 test kitinin değerlendirebileceği örnek sayısına ulaşmaya kadar -80 °C'de muhafaza edildi. NMP22'nin "cut-off" değeri 10 Ü/ml alınarak, bu değer üzerindeki sonuçlar pozitif olarak rapor edilmiştir.

Mesane yıkama örneklerinin elde edilmesi: Sistoskopik inceleme için hazırlanan hastanın, rijid sistoskopi

ile mesanesine girilerek serum fizyolojik (%0.9 NaCl) içeren bir solüsyonla mesane lümeni güçlü bir şekilde (3-4 kez) irriga edildi. Buradan elde edilen 50-100 ml mesane yıkama örneği derhal %50'lik etil alkol ile tespit edildi.

Sitopatolojik değerlendirme: İdrar örneğine bekletilmeden (ilk 10 dakika içinde) Shandon cytospin 3 sitosantрифүj cihazı ile 1200 devirde 5 dakika süreyle sitosantрифүj uygulandı. Tespitli idrar materyalinden dört adet preparat hazırlanarak biri Hematoksilin&Eozin, diğeri Papanicolaou, son ikisi ise MayGrünwald Giemsa ile boyanarak değerlendirmeye alındı. Sitolojik inceleme, biri sitopatolojide deneyimli iki patolog tarafından değerlendirildi.

Patolojik değerlendirme: Sistoskopik inceleme sonrası, yüzeysel mesane tümörü saptananlara transüretal rezeksiyon, invaziv hastalık olanlara ise radikal sistektomi operasyonları uygulanarak, tümöre ait patolojik "stage" ve "grade" tespit edildi. Mesane transizyonel karsinomlu hastalarda; "stage" için TNM sistemi, "grade" için WHO "grade"leme sistemi kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz: Ölçümle elde edilen değişkenler ortalama ve standart sapma değerlerine göre karşılaştırıldı. İki gruptan oluşan ve normal dağılım gösteren gruplar student-t testi, normal dağılım göstermeyen durumlarda ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategori sayısı ikiden fazla olan değişkenler ise, tek yönlü varyans analizi ve Tukey testi ile karşılaştırıldı. Değişkenlerin negatif veya pozitif olma durumları oranlarla ifade edildi, oranlar arasındaki farklılıklar Pearson chi-square ve McNemar testleri ile karşılaştırıldı. Sensitivite ve spesifisite oranlarının karşılaştırılmasında McNemar chi-square testi kullanıldı. Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi, SPSS 9.0 for Windows programında yapıldı.

Bulgular

Farklı yaş gruplarındaki hastalar arasında, ayrıca cinsiyet ve sigara alışkanlığı ile idrar NMP22 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo I).

Doksan dört hastadan 43'ünde sistoskopi ile tümör tespit edildi. Transüretal rezeksiyon sonrası patolojik olarak 42'sine THK tanısı kon-

düzei arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüşken, bu istatistiksel anlamlılık tümör sayısında saptanmamıştır (Tablo III).

Rekürren tümörlü ve tümörsüz hastalarda intravezikal tedavi kullanımının idrar NMP22 düzeyine etkisi araştırıldığında, istatistiksel olarak her iki grupta da bir etkisi olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo IV).

Rekürren tümörlü hastalar progresyon risklerine göre; yüzeysel düşük riskli (TaGI veya TaGII), yüksek riskli (TaGIII veya T1) ve invaziv (T2 ve üzeri) olmak üzere gruplandırıldılar. Bu gruplardaki rekürren tümörlü hastaların idrar NMP22 düzeyi ile progresyon riskleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi ve aralarında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo V).

Progresyon risklerine göre yapılan sınıflandırmaya uygun gruplar ile rekürrens göstermeyen hastaların idrar NMP22 değerleri arasındaki istatistiksel ilişki araştırıldı. Gruplar arasında, farkı yaratan grupların yüzeysel yüksek riskli ve invaziv tümörler olduğu bulundu ($p<0.01$). Yüzeysel düşük riskli tümörlü hastalar ile rekürrens göstermeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$) (Tablo VI).

İdrar sitolojisinin sonuçları,

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri

	Rekürren tümörlü hastalar	Rekürrens göstermeyen hastalar
Toplam hasta sayısı (n)	42 (%44.7)	52 (%55.3)
Hasta yaşı		
<40	1 (%2.4)	4 (%7.7)
40-49	5 (%11.9)	6 (%11.5)
50-59	9 (%21.4)	15 (%28.8)
60-69	21 (%50)	22 (%42.3)
>70	6 (%14.3)	5 (%9.6)
Cinsiyet		
Erkek	37 (%88)	50 (%96.2)
Kadın	5 (%12)	2 (%3.8)
Sigara		
Hiç kullanmamış	6 (%14.3)	8 (%15.4)
Daha önce kullanmış	17 (%40.5)	31 (%59.6)
Aktif içiyor	19 (%45.2)	13 (%25)
İntravezikal tedavi alanlar	12 (%28.6)	8 (%15.4)
Nüks ortalaması	2.6 (0-7)	1.7 (0-5)

du. Çalışmaya dahil edilen hastalar içinde rekürren tümörü olanlarda olmayanlara göre idrar NMP22 düzeyinde anlamlı yükseklik olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). İdrar NMP22 düzeyinin 10 Ü/ml referans değeri ile THK için sensitivitesi %73.8 (31/42), spesifitesi ise %82.7 olarak bulunmuştur.

NMP22 değerinin postoperatif patojik "stage" ve "grade" ile olan ilişkisi istatistiksel olarak test edildiğinde gruplar arasında farklılık olduğu görüldü ($p<0.001$). Farkı oluşturan grubun 5. (T1GIII) ve 7. (T2GIII) gruplar olduğu görüldü. Beşinci grubun 1., 2. ve 3. gruplardan, 7. grubun ise 1., 2., 3. ve 4. gruplardan istatistiksel olarak farklı olduğu, 6. grubun ise diğer gruplarla arasında farklılık olmadığı görüldü (Tablo II).

Rekürren tümörlü hastaların postoperatif patolojik "stage", "grade", tümör çapı ve yapıları ile NMP22

Tablo II. NMP22'nin postoperatif "stage" ve "grade" ile ilişkisi

Grup	Hasta sayısı/NMP22 (+) %	NMP22 (Ortalama±SS)
1	TaGI 14/7 %50	15.71±13.32
2	TaGII 10/8 %80	33.50± 23.57
3	T1GI 2/2 %100	21.0 ±1.41
4	T1GII 6/4 %66.7	50.0±55.13
5	T1GIII 2/2 %100	110.0±14.14
6	T2GII 6/6 %100	78.5±46.72
7	T2GIII 2/2 %100	120.0± 0.0

Tablo III. NMP22 testinin tümör karakteristikleri ile ilişkisi

Durum	Sayı (n)	Sensitivite (%)	NMP22 (Ortalama±SS)	p değeri
"Stage"				
Ta	24	62.5	23.12±19.9	
T1	10	80	56.2±51.5	=0.023
T2	8	100	88.9±43.9	
"Grade"				
GI	16	56.3	16.4±12.5	
GII	22	81.8	50.3±42.9	=0.001
GIII	4	100	115±10.0	
Tümör çapı				
<1 cm	23	65.2	25.2±28.1	
1-3 cm	9	77.8	35.2±27.4	=0.034
>3 cm	10	90	93.2±44.9	
Tümör sayısı				
Tek	16	50	41.9±48.8	
Çok	26	88.5	44.5±39.4	=0.349
Tümör yapısı				
Papiller	31	67.7	28.9±30.1	
Solid	11	91	84.8±46.9	<0.001

Tablo IV. NMP22 düzeylerinin intravezikal tedavi ile ilişkisi

Grup	İntravezikal tedavi	Sayı (n) (%)	NMP22 (Ortalama±SS)	p değeri
Transizyonel hücreli karsinoma (+)	Kullanan	12 (%28.6)	40.8±27.9	=0.386
	Kullanmayan	30 (%71.4)	44.6±47.7	
Transizyonel hücreli karsinoma (-)	Kullanan	8 (%15.4)	6.8±3.7	=0.311
	Kullanmayan	44 (%84.6)	8.2±9.8	

Tablo V. NMP22 ve progresyon riskleri

Grup	Düşük riskli(n)(%)	Yüksek riskli(n)(%)	İnvaziv(n)(%)	Toplam(n)(%)
NMP22 (+)	15 (%62.5)	8 (%80)	8 (%100)	31 (%73.8)
NMP22 (-)	9 (%37.5)	2 (%20)	-	11 (%26.2)
Toplam	24 (%57.2)	10 (%23.8)	8 (%19)	42
NMP22 düzeyi (Ortalama±SS)	23.12±19.9	56.2±51.5	88.9±43.9	43.5±42.7

Tablo VI. Progresyon risklerine göre istatistiksel analiz

Grup	Sayı	NMP22 (Ortalama±SS)	p değeri
Transizyonel hücreli karsinoma (-)	52	7.94 ± 9.1	=0.234
Transizyonel hücreli karsinoma (+)			
Düşük riskli	24	23.12±19.9	=0.004
Yüksek riskli	10	56.2±51.5	
İnvaziv	8	88.9±43.9	

Tablo VII. Tümör karakteristikleri ve idrar sitoloji sonuçları

	Durum	Sayı (n)	Sitoloji (+) (n) (%)	Sitoloji (-) (n) (%)	p değeri
"Stage"	Ta	24	8 (%33.3)	16 (%66.7)	<0.001
	T1	10	6 (%60)	4 (%40)	
	T2	8	8 (%100)	-	
"Grade"	GI	16	3 (%18.8)	13 (%81.2)	=0.002
	GII	22	15 (%68.2)	7 (%31.8)	
	GIII	4	4 (%100)	-	
Tümör çapı	<1 cm	23	8 (%34.8)	15 (%65.2)	<0.001
	1-3 cm	9	5 (%55.6)	4 (%44.4)	
	>3 cm	10	9 (%90)	1 (%10)	
Tümör sayısı	Tek	16	8 (%50)	8 (%50)	=0.808
	Çok	26	14 (%53.8)	12 (%46.2)	
Tümör yapısı	Papiller	31	12 (%38.7)	19 (%61.3)	<0.001
	Solid	11	10 (%90.9)	1 (%9.1)	

Tablo VIII. Progresyon riskleri ve sitoloji sonuçları

Grup	Düşük riskli	Yüksek riskli	İnvaziv	Toplam	p değeri
Sitoloji (+)	8 (%33.3)	6 (%60)	8 (%100)	22	0.008
Sitoloji (-)	16 (%66.7)	4 (%40)	-	20	
Toplam	24 (%57.1)	10 (%23.8)	8 (%100)	42	

Tablo IX. Transizyonel hücreli karsinoma (+) ve (-) hastaların NMP22 ve sitoloji sonuçlarına göre dağılımı

	Grup	NMP22 (+)	NMP22 (-)	Toplam	p değeri
Transizyonel hücreli karsinoma (+)	Sitoloji (+)	22 (%71)	-	22 (%52.4)	<0.001
	Sitoloji (-)	9 (%29)	11 (%100)	20 (%47.6)	
	Toplam	31 (%73.8)	11 (%26.2)	42	
Transizyonel hücreli karsinoma (-)	Sitoloji (-)	8 (%88.9)	39 (%90.7)	47 (%90.4)	p<0.001
	Sitoloji (+)	1 (%11.1)	4 (%9.3)	5 (%9.6)	
	Toplam	9 (%17.3)	43 (%82.7)	52	

rekürren tümörlülerde malign ve kuşkulu sonuçlar pozitif, benign sonuçlar ise yanlış negatif olarak değerlendirildi. Buna göre idrar

sitolojisinin sensitivitesi %52.4 (22/42) olarak bulundu. Rekürren tümörü olmayanlarda ise benign sonuçlar olumlu, kuşkulu sonuçlar ise yanlış pozitif olarak değerlendirildi ve idrar sitolojisinin spesifitesi %90.4 (47/52) olarak bulundu.

Rekürren tümörlü hastalarda idrar sitolojisi yanlış negatif çıkan 20 hastanın 12'si TaGI, 4'ü TaGII, 1'i T1GI, 3'ü T1GII idi. Bu hastaların 11'ini hem sitoloji hem de NMP22 saptayamamıştır. Dokuz hastada ise NMP22 değeri 10 U/ml'nin üzerindeyken, idrar sitolojisi bu hastaları atlamıştır (TaGI(5), TaGII(2), T1GI(1), T1GII(1)). İdrar NMP22 değeri, referans değerinin altında olan hiçbir hastayı idrar sitolojisi saptayamadı. Sitolojik sonuçlar ile tümör "grade", "stage" ve yapısal parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü (p<0.01). Tüm "stage" ve "grade"ler arasında, ayrıca çapı 3 cm'den büyük ve solid tümörler ile sitolojik sonuçlar arasında korelasyon olduğu görüldü (Tablo VII). Sitolojik sonuçlar ile progresyon risk grupları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.01) (Tablo VIII).

İdrar NMP22 ve sitoloji sonuçlarına ait sensitivite ve spesifite değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık olduğu görüldü (p<0.001) (Tablo IX). NMP22 testi rekürren tümörü tespit (sensitivite) idrar sitolojisinden daha üstündü. İdrar sitolojisi ise rekürren tümörü olmayan hastaları tespit (spesifite) NMP22 testinden daha üstündü. Sistoskopinin sensitivitesi ve spesifitesi her iki metodla karşılaştırıldığında belirgin üstündü (Tablo X). İdrar sitolojisi ve NMP22 sonuçlarının tümör "stage" ve "grade"lere göre pozitiflik oranları karşılaştırılırsa özellikle düşük "stage" ve "grade" tümörlerde, NMP22 oranlarının belirgin olarak yüksek olduğu görülmektedir (Tablo XI).

Tablo X. NMP22, idrar sitolojisi ve sistoskopinin sensitivite ve spesifisiteye göre karşılaştırmalı sonuçları

Test	Sensitivite %	Spesifisite %	Pozitif öngörü %	Negatif öngörü %	Genel doğruluk %
NMP22	73.8	82.7	77.5	79.6	78.7
Sitoloji	52.4	90.4	81.5	70.1	73.4
Sistoskopi	100	98.1	97.7	100	98.9

Tablo XI. NMP22 ve sitolojinin "stage" ve "grade"e göre sensitivitesi

Tümör	NMP22 (+)	NMP22 (-)	Sensitivite	Sitoloji (+)	Sitoloji (-)	Spesifisite
Ta	15	9	%62.5	8	16	%33.3
T1	8	2	%80	6	4	%60
T2	8	-	%100	8	-	%100
GI	9	7	%56.3	3	13	%18.8
GII	18	4	%81.8	15	7	%68.2
GIII	4	-	%100	4	-	%100

Tartışma

Yüzeyel tümürlü hastaların yaklaşık %25'i yalnızca "grade" progresyonu ile rekürrens gösterirken, T1 lezyonlu hastaların %10-15'i, Ta lezyonların %2-4'ü sonradan invaziv (T2 veya üzeri) hale geçer (10). Mesane tümürlü hastaların tanı ve tedavi sonrası takibinde sistoskopi halen altın standart özelliğini korumaktadır, fakat invaziv olan bu yöntemin yarattığı sıkıntuları azaltmak için düşük "stage" ve "grade" tümörlerde sistoskopi intervallerinin uzatılması veya "flexible" sistoskopi ile yapılması önerilmiştir (11,12).

İdrar sitolojisi, Papanicolaou ve Marshall tarafından 1945 yılında tanımlanmasından beri işeme idrarı, mesane yıkama örneği ve üst üriner sistemin fırçalama örneklerinde, ürotelyal hücrelerin sitolojik incelemesi, sistoskopik inceleme ile birlikte, halen rekürren ürotelyal neoplazmların saptanması için altın standarttır. Yüksek "grade" ürotelyal kanserli hastalarda, sitolojik inceleme yüksek bir sensitivite ve spesifisite gösterirken, düşük "grade"li tümörlerde yanlış pozitif ve yanlış negatiflik oranları %10'un üzerinde olabilir. Düşük hücresel yoğunluk, düşük grade tümörlerdeki atipi azlığı, reaksiyoner atipi mevcudiyeti, dejeneratif değişiklikler, tedaviye ikincil değişiklikler (intravezikal kemoterapi, rad-

yoterapi) sitolojinin tanı değerini düşürmektedir (4). İdrar sitolojisi ile GI THK'ların en az üçte biri negatif olarak rapor edilmekte ve duyarlılığı artırılmaya yönelik çabalar yalancı pozitifliklere neden olmaktadır (13). Yüksek "grade" tümörlerde sensitivitesi en az %90, spesifisitesi ise %98-100'dür. Sitomorfolojik özellikler iyi karakterize edildiğinden kolaylıkla tanımlanabilir (14,15).

FDA 1996'da NMP22'ye onay vermiştir. Bu test, Matritech NMP 22 test kiti (Matritech, Inc., Newton MA) ile okült hastalık tanısında ve transüretal rezeksiyon sonrası hızlı rekürrenslerin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Sanchez-Carbayo ve ark. intermitant hematüri ile devam eden hematüri arasında NMP22'deki farklılıkların minimal olduğunu değerlendirmişlerdir (16). Aynı şekilde Miyanaga ve ark. NMP22'nin idrar eritrosit düzeyinden çok az etkilendiğini ileri sürmüşlerdir (17). Yapılan çalışmaların çoğunda, ortalama NMP22 düzeylerine bakıldığında üriner sistem enfeksiyonu olanların değerlerinin mesane tümürlü hastaların bile üzerinde olduğu görülmektedir (8, 18-21). Çalışmaların büyük çoğunluğunda mikroskopik tetkik sonuçları değerlendirilmemiş olsa da, yalancı pozitiflikte lökosit varlığının daha önemli bir faktör olduğu ortaya

çıkılmaktadır.

Primer amacımız, hastalısız bireyleri mesane tümürlülerden ayırarak, invaziv tanı metodlarının mümkün olduğunca uygulanmamasıdır. Literatürdeki çalışmaların neredeyse tamamına yakını NMP22 düzeylerinin bu tanıyı sağlamada yeterli olduğunu ortaya koymaktadır (10,20, 22-31). Sözen ve ark., hastanın tümörsüz olduğundan emin olmak yani sistoskopiye elemek amaç olacaksa, yüksek spesifisite ve negatif öngörü değerlerine ihtiyaç olduğunu belirtmektedirler (32). Genel olarak yanlış negatiflik klinik olarak önemli bir tümörün atlanmasına, yanlış pozitif sonuçlar ise fazladan sistoskopi yapılmasına neden olacaktır (33). Çalışmamızın standart şartlarına rağmen sistoskopi ile tümör tespit edilemeyen hastalardaki yanlış pozitif sonuçlar, laboratuvar hatasına, mevcut başka benign veya malign duruma, gözden kaçmış ürotelyal maligniteye ya da rahatsız alanlara bağlı olabilirdi. Ancak bizim serimizde yanlış pozitif sonuç çıkan hiçbir hastada sonraki sistoskopik kontrolde tümör tespit edilmedi.

Bazı çalışmalarda "stage" ve "grade"le NMP22 düzeyleri arasında ilişki bulunmamışken (23,30,31), bazılarında sadece "stage" ile arasında uygunluk olduğu bildirilmiştir (20, 24). Birçok çalışmada, bizim verilerimize benzer şekilde NMP22 düzeylerinin hem "stage" hem de "grade"le ilişkili olduğu rapor edilmiştir (10, 13,18,22,23,25-27). Sensitivite oranlarımız "grade"ve "stage" artışıyla doğrusallık göstermekteydi, ancak diğer çalışmalarda bu korelasyonun sensitivitelere aynı oranlarda yansdığı söylenemez; hatta bazı çalışmalarda sensitivite oranlarının "grade" ve "stage" artışına tamamen ters olduğu görülmüştür (34). Zippe ve ark. NMP22 düzeyinin "grade"nin aksine "stage"le daha uygun bir korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir (31).

Miyanaga ve ark. aktif THK hastalarda NMP22 değerleri ile tümörün şekli ve büyüklüğü arasında korelasyon bulamamışlardır. Bununla birlikte, 1 cm'den büyük tümörlerde, multipl tümörler ya da papiller olmayan tümörlerde NMP22 testinin pozitiflik oranlarının yüksek olmaya eğilimli olduğunu rapor etmişlerdir (20). Sanchez-Carbayo ve ark. NMP22 değeri ile tümör büyüklüğü ve fokalitesi (multipl) arasında anlamlı bir ilişki bulmuşken, tümör şekli ve rekürren olup olmaması arasında fark bulamamışlardır (25). Menendez ve ark. ise, bizim çalışmamızın desteklediği şekilde, tümör büyüklüğü 30 mm'den büyük ve solid tümörlerde NMP22 düzeyinin daha yüksek seviyelerde olduğunu, tümör sayısı ile arasında bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir (18).

Serretta ve ark., intravezikal tedavi alan hastaların NMP22 değerlerinin almayanlara göre yüksek olduğunu, ilacın tipinin, uygulama zamanının ve tümörün "grade" ve "stage"nden bağımsız olarak değerini yükselttiğini ileri sürmüşlerdir (23). Soloway ve ark. postoperatif BCG, mitomycin ve thiotepa uygulanan hastaların NMP22 değerlerinin almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu belirtmişlerdir (26). Bazı çalışmalarda ise intravezikal tedavi kullanımının idrar NMP22 düzeyini etkilemediği rapor edilmiştir (30,33,35). Çalışmamızda, tedavinin NMP22 düzeylerine etkisi olmadığı görülmüştür.

Sitoloji bağımsız olarak değerlendirildiğinde %30-70 arasında sensitivite, %83-100 arasında spesifisite oranları bildirilmiştir (10,19,20,22,24,27,28,35). Casella ve ark. mesane yıkama sitolojisi ve NMP22 testinin sensitivitesini benzer (%52'ye %51), sitolojinin spesifitesini ise daha yüksek (%89'a %83) bulmuşlardır. Sitoloji, NMP22'nin %42 oranında tespit edemediği hastayı saptamışken,

NMP22, %37 oranında sitolojinin atladığı tümörü tespit etmişti. Her iki test beraber kullanıldığında ise sensitivitenin %70'e çıktığını rapor etmişlerdir (13). Spesifisite ile ilgili veriler yalnız bizim çalışmamızda değil, tüm çalışmalarda sitolojiden düşüktü. Bu durum diğer idrar kaynaklı tümör "marker"ları için de geçerliydi (8,27,35,36).

Bizim çalışmamızda, idrar sitolojisi yanlış negatif çıkan hastaların hepsi düşük "stage" ve "grade"deki tümörlere sahipti. Sitolojinin tespit edemediği 9 hasta NMP22 testince saptanmışken, NMP22 sonucu yanlış negatif olan hiçbir hastayı sitoloji tespit edememişti. Bu yüzden, NMP22 ve idrar sitolojisinin beraber kullanımını sensitivitede bir artışa neden olmamıştır. Bir çalışmada NMP22'nin rekürren veya prevalan mesane kanserlerinde, yüksek "grade"/kas invaziv hastalıkta sitoloji ile benzer sensitivitede, düşük "stage"/"grade"de ise sitolojiye göre 2-3 kat daha sensitif olduğu rapor edilmiştir (29). Casetta ve ark. NMP22, BTA TRAK ve sitolojiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, hem rekürren hastalığın tanısında hem de primer tanıda sitolojinin daha yüksek bir sensitivite gösterdiğini rapor etmişlerdir. Bizim ve diğer çalışmalara ters olan bu durum sitolojik analiz, ardışık 3 idrar örneğinde yapılmış ve uzman bir patologist tarafından yorumlanmış olmasına dayandırılmıştır (27).

İdrar sitolojisi ve NMP22 sonuçları tümör "stage" ve "grade"ine göre karşılaştırıldığında, düşük "grade" ve "stage" tümörlerde NMP22'nin sensitivite oranlarının, sitolojiden belirgin olarak yüksek olduğu görüldü. Ta tümörlerde NMP22'nin sensitivitesi sitolojiden yaklaşık 2 kat (%62.5'a %33.3), GI tümörlerde ise 3 kat daha yüksekti (%56.3'e %18.8). Her iki testte de tümör "grade" ve "stage"inin artışı ile sensitivitenin artışı arasında doğrusal bir ilişki vardı

ve literatürle uyumluydu (10,19,22,24,27,32,35).

Sonuç olarak NMP22 değerlerinin yüzeysel düşük riskli hastaları, rekürrens göstermeyen hastalardan ayırmada yetersiz kalması, sistoskopiye göre düşük sensitivitesi ve yanlış negatif sonuçların içinde yüksek progresyon riskine sahip hastaların olması, takip sistoskopilerinin yerini alabilecek bir tümör "marker"ı olmadığını göstermektedir. NMP22'nin transizyonel hücreli mesane karsinomunda, özellikle düşük "grade" ve "stage" tümörlerde gösterdiği yüksek sensitivite ve negatif öngörü değerleri idrar sitolojisinden bariz üstün olmakla beraber spesifisitedeki yetersizliği, sistoskopiye yardımcı bir metod olarak sitolojinin yerini almakta ziyade, birbirini tamamlayan testler olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Edward M, Messing EM. Urothelial tumors of the urinary tract. In: Walsh R, Vaughan W (Eds) Campbell's Urology. 8th ed. Vol.4. 2002: 2732-2784.
2. Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. Urol Clin North Am 2000; 27: 1-13.
3. Oge O, Erdem E, Atsu N, et al. Proposal for changes in cystoscopic follow-up patients with low-grade pTa bladder tumor. Eur Urol 2000; 37: 271-274.
4. Ross JS, Cohen MB. Ancillary methods for the detection of recurrent urothelial neoplasia. Cancer 2000; 90: 75-86.
5. Brown FM. Urine cytology. It is still the gold standart for screening? Urol Clin North Am 2000; 27: 25-37.
6. Konety BR, Getzenberg RH. Urine based markers of urological malignancy. J Urol 2001; 165: 600-611.
7. Koenig F, Jung K, Schnorr DL, et al. Urinary markers of malignancy. Clin Chim Acta 2000; 297: 191-205.
8. Sharma S, Zippe CD, Pandrangi L, et al. Exclusion criteria the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat. J Urol 1999; 162: 53-57.
9. Sawczuk IH, Lee B. The mechanism and clinical applications of the NMP22 tumor marker immunoassay:

- a review. *Am Clin Lab* 1999; 18: 24-26.
10. Stampfer DS, Carpinito GA, Rodriguez-Villanueva J, et al. Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1998; 159: 394-398.
 11. Morris SB, Shearer RJ, Gordon EM, Woodhouse CR. Superficial bladder cancer: timing of check cystoscopies in the first year. *Br J Urol* 1993; 72: 446-448.
 12. Meyhoff HH, Andersen JT, Klarskov P, et al. Flexible fiberoptic versus conventional cystourethroscopy in bladder tumor patients: a prospective study. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 110: 237-240.
 13. Koshikawa T, Leyk H, Schenck U. Difficulties in evaluating urinary specimens after local mitomycin therapy of bladder cancer. *Diagn Cytopathol* 1989; 5: 117-121.
 14. Sarosdy MF, White RW, Soloway MS, et al. Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. *J Urol* 1995; 154: 379-383.
 15. Sagerman PM, Saigo PE, Sheinfeld MD, et al. Enhanced detection of bladder cancer in cytology with Lewis X, M344 and 19A211 antigens. *Acta Cytologica* 1994; 38: 517-523.
 16. Sanchez-Carbayo M, Urrutia M, Hernandez-Cerceno ML, Gonzales de Buitrago JM, Navajo JA. Cytokeratins (UBC and CYFRA 21-1) and nuclear matrix proteins (NMP22) as urine tumor markers in the diagnosis of bladder cancer. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 361-366.
 17. Miyanaga N, Akaza H, Tsukamoto T, et al. Urinary nuclear matrix protein 22 as a new marker for the screening of urothelial cancer in patients with microscopic hematuria. *Int J Urol* 1999; 6: 173-177.
 18. Menendez V, Filella X, Alcover JA, et al. Usefulness of urinary Nuclear Matrix Protein 22 (NMP22) as a marker for transitional cell carcinoma of the bladder. *Anticancer Res* 2000; 20 (2B): 1169-1172.
 19. Landman J, Chang Y, Kavalier E, et al. Sensitivity and specificity of NMP22, telomeraz, and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology* 1998; 52: 398-402.
 20. Miyanaga N, Akaza H, Ishikawa S, et al. Clinical evaluation of nuclear matrix protein 22 (NMP22) in urine as a novel marker for urothelial cancer. *Eur Urol* 1997; 31: 163-168.
 21. Pirtskalaishvili G, Konety BR, Getzenberg RH. Update on urine-based markers for bladder cancer. How sensitive and specific are the new noninvasive tests? *Postgrad Med* 1999; 106: 85-86, 91-94.
 22. Casella R, Huber P, Blochlinger A, et al. Urinary level of nuclear matrix protein 22 in the diagnosis of bladder cancer: experience with 130 patients with biopsy confirmed tumor. *J Urol* 2000; 164: 1926-1928.
 23. Serretta V, Pomara G, Rizzo I, et al. Urinary BTA-stat and NMP22 in surveillance after TUR of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2000; 38: 419-425.
 24. Del Nero A, Esposito N, Curro A, et al. Evaluation of urinary level of NMP22 as a diagnostic marker for stage pTa-T1 bladder cancer: comparison with urinary cytology and BTA test. *Eur Urol* 1999; 35: 93-97.
 25. Sanchez-Carbayo M, Herrero E, et al. Evaluation of nuclear matrix protein 22 as a marker in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 1999; 84: 706-713.
 26. Soloway MS, Briggman V, Carpinito GA, et al. Use of a new tumor marker, urinary NMP22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment. *J Urol* 1996; 156: 363-367.
 27. Casetta G, Gontero P, Zitella A, et al. BTA quantitative assay and NMP22 testing compared with urine cytology in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Int* 2000; 65: 100-105.
 28. Akaza H, Miyanaga N, Tsukamoto T, et al. Evaluation of urinary NMP22 (Nuclear Matrix Protein 22) as a diagnostic marker for urothelial cancer-screening for urothelial cancer in patients with microscopic hematuria-. *Gan To Kagaku Ryoho* 1997; 24: 829-836.
 29. Zippe C, Pandrangi L, Potts JM, et al. NMP22: a sensitive, cost-effective test in patients at risk for bladder cancer. *Anticancer Res* 1999; 19: 2621-2623.
 30. Carpinito GA, Stadler WM, Briggman JV, et al. Urinary nuclear matrix protein as a marker for transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J Urol* 1996; 156: 1280-1285.
 31. Zippe C, Pandrangi L, Agarwal A. NMP22 is a sensitive, cost-effective test in patients at risk for bladder cancer. *J Urol* 1999; 161: 62-65.
 32. Sozen S, Biri H, Sımk Z, et al. Comparison of the nuclear matrix protein 22 with voided urine cytology and BTA stat test in the diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 1999; 36: 225-229.
 33. Shelfo SW, Soloway MS. The role of nuclear matrix protein 22 in the detection of persistent or recurrent transitional-cell cancer of the bladder. *World J Urol* 1997; 15: 107-111.
 34. Perez Garcia FJ, Escaf Barmadah S, Fernandez Gomez JM, Rodriguez Martinez JJ, Martin Benito JL. Determination of NMP22 as recurrence marker in bladder cancer. Preliminary study. *Arch Esp Urol* 2000; 53: 305-312.
 35. Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA, et al. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol* 1999; 161: 388-394.
 36. Gutierrez Banos JL, Rebollo Rodrigo MH, et al. NMP22 in the diagnosis of bladder cancer. *Actas Urol Esp* 2000; 24: 715-720.