

NÜKLEER MATRİKS PROTEİNİN (NMP 22) MESANE KANSERİ TEŞHİSİYLE, TÜMÖRÜN EVRESİ, GRADE, TÜMÖR BÜYÜKLÜĞÜ VE SAYISI İLE OLAN İLİŞKİSİ VE BU BULGULARIN SİTOLOJİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

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

SARILAR Ö., MERDER E., KABAY Ş., BİNBAY M., BERBEROĞLU Y., MÜSLÜMANOĞLU A.Y.
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Bu prospektif çalışmada NMP 22'nin mesane kanseri teşhisinde sensitivite (duyarlılık), spesifite (özellik), pozitif prediktif (kestirim) değer, negatif prediktif değer ve accuracy (doğruluk) değerleri araştırılmış, bu bulgular ile tümörün stage'i, grade'i, büyüklüğü, sayısı, yapısı ve nüksü ile olan ilişkileri ortaya konmuştur. Elde edilen bulgular aynı prognostik özellikler için sitoloji ile karşılaştırılmıştır.

Mesane kanseri tanısı sistoskopi ve biyopsi ile konulan 42 olgu çalışma kapsamına alınmış, mesane kanseri dışında diğer sebeplerle yatırılmış ve tedavi edilmiş 22 olgu ise kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Tüm olgulardan sistoskopi öncesi NMP 22 ve sitoloji için örnek alınmıştır.

Mesane kanseri tanısında NMP 22 testinin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif prediktif değeri, negatif prediktif değeri ve doğruluk değeri sırasıyla %69, %81,8, %87,9, %58,1, %73,4 olarak bulunmuştur. Mesane kanserlerinin teşhisinde NMP 22 sitoloji ile karşılaştırıldığında sensitivite, pozitif ve negatif prediktif değer, doğruluk değerleri açısından daha üstün olduğu, buna karşılık sitolojinin spesifitesinin daha yüksek olduğu, her iki yöntemde de T2-T4 evresindeki kanserlerin Ta ve T1 evresine oranla daha iyi teşhis edilebildiği, solid tümörleri, papiller tümörlere oranla daha iyi teşhis edilebildiği bulunmuştur. NMP 22 multipl tümörleri sitolojiye oranla daha iyi gösterebilmektedir.

NMP 22 sitolojiye göre sensitivitesi yüksek, multipl tümörleri daha iyi gösteren, kantitatif sonuç elde edilen, invaziv olmayan bir testtir.

Anahtar Kelimeler: NMP22, Mesane kanseri, Sitoloji

ABSTRACT

In this prospective study, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of NMP 22 test in the diagnosis of bladder tumors were searched. The relevance of these findings to the stage, grade, size, number, morphology and the recurrence rate were demonstrated. The results were compared with cytology for the same prognostic criteria.

A total of 42 patients with bladder cancer confirmed by cystoscopy and biopsy and 22 subjects, hospitalized and treated for another disease except bladder cancer (control group) were included in the study. Voided urine samples for the NMP 22 test and cytology were taken from all subjects before cystoscopy.

The sensitivity, specificity positive predictive value, negative predictive value and accuracy of the NMP 22 test in the diagnosis of bladder tumors were 69%, 81.8%, 87.9%, 58.1% and 73.4%, respectively. Although the sensitivity, positive predictive value, negative predictive value and the accuracy value of the NMP 22 test in the diagnosis of the bladder tumors were superior to the cytology, the specificity of the cytology were superior. The sensitivity in detecting of stage T2 and T4 tumors and solid tumors were higher for NMP 22 when compared to Ta-T1 tumors and papillary tumors, respectively. NMP 22 test can recognize multiple tumors superior to cytology.

NMP 22, which is a non-invasive test with quantitative results; recognizes multiple tumors better than cytology. The sensitivity of NMP 22 test is superior to cytology.

Key Words: NMP22, Bladder Cancer, Cytology

GİRİŞ

Üroonkolojide kanser teşhisi özellikle düşük evre ve grade'de çok önemlidir. Mesane kanserleri üriner sistem maliniteleri arasında ikinci sık-

lıkta ve üriner kanserlerin yol açtığı ikinci ölüm nedenidir¹. Mesane tümörlerinde teşhiste sistoskopi ve biyopsi standart yöntemdir. Sistoskopi ve biyopsinin invaziv bir girişim olması araştırmacı-

ları özellikle daha erken evrede teşhis sağlayabilen, doğru sonuç verebilen ve noninvaziv olan markerlerin üzerinde çalışmaya yönlendirmiştir. Bu markerlerden biri olan nükleer matriks proteini (NMP 22) mesane kanseri teşhisinde sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk değerleri araştırılmış, bu bulgular ile tümörün stage'i, grade'i, büyüklüğü, sayısı, yapısı ve rekürrensi ile arasındaki ilişkileri ortaya konmuştur. Elde edilen bulgular aynı prognostik özellikler için sitoloji ile karşılaştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mesane kanseri tanısı sistoskopi ve biyopsi ile konulan 42 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Mesane kanseri dışında diğer sebeplerle yatırılmış ve tedavi edilmiş diğer 22 olgu ise kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Olgulardan sistoskopi öncesinde NMP 22 için işeme ile en az 10 cc olmak üzere iki ayrı idrar örneği alınarak biyokimya laboratuvarına ve sitolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Sitolojik tetkik için patoloji laboratuvarında hazırlanan preparatların tümü hastalıkların ön tanısı hakkında kesin bilgisi olmayan aynı patolog tarafından değerlendirilmiştir. Mesane kanserli olgularımızın 32 tanesi primer, 10 tanesi sekonderdir. Sekonder olgularda NMP 22'ye herhangi bir cerrahi veya intravezikal kemoterapi uygulamasından önce bakılmıştır. Olgulara Matritech inc. (Cambridge Mass USA) tarafından üretilen test kiti kullanılmış ve eşik değeri 10 U/ml kabul edil-

miştir². Bütün test sonuçları sistoskopi, sitoloji ve biyopsi sonuçlarıyla birlikte kaydedilmiştir. Çalışmamızda gereğine göre ki-kare, Kruskal Wallis ve Spearman korelasyon testleri kullanılmıştır. İstatistiksel olarak p değeri 0.05'in altında olanlar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Mesane kanserli hastalarımızın 37'si erkek 5'i kadındır. Kontrol grubu (7 olgu böbrek tümörü, 3 olgu hidrosel, 5 olgu benin prostat hiperplazisi, 5 olgu böbrek taşı, 2 olgu piyelonefrit) hastalarımızın 12'si erkek 10'u kadındır. Mesane kanserli grubun yaşı 19-82 yıl arasında (ortalama 61), kontrol grubunda ise 41-69 yıl arasında değişmektedir (ortalama 56) ($p>0,05$). Olgularımızdaki stage, grade, tümörün yapısı, büyüklüğü ve sayısı ile ilgili özellikler, NMP 22 ve sitoloji bulguları tablo 1'de gösterilmiştir.

Olgularımızdaki NMP22 ve sitolojinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk değerleri tablo 2'de gösterilmiştir.

	NMP 22	Sitoloji
Sensitivite %	69*	45.2
Spesifite %	81.8	86.4
Pozitif prediktif değer %	87.9	86.3
Negatif prediktif değer %	58.1	45.2
Doğruluk değeri %	73.4*	59.3

Tablo 2. Olgulardaki NMP 22 ve sitolojinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk değerleri. ($p<0,05$).

Mesane Kanseri		Olgu Sayısı	NMP 22 ortalama değeri U/ml	Sitoloji pozitif olan olgu sayısı
Stage	Ta	5	12.05	1
	T1	9	41.4	1
	T2-T4	28	89.6	18
Grade	I	5	16.8	1
	II	16	64.4	6
	III	21	100.6	12
Yapısı	Solid	13	124.3	9
	Papiller	29	45.5	10
Büyüklük	0-10 mm	8	12,6	2
	10-30 mm	13	29.2	4
	>30 mm	21	107.72	12
Sayı	Tek	19	35.6	6
	Multipl	23	101.7	14

Tablo 1. NMP 22 ve sitolojinin olgulardaki stage, grade, tümörün yapısı, büyüklüğü ve sayısı ile ilgili bulguları

Tablo 2'de görüldüğü gibi NMP 22'nin sensitivitesi, pozitif ve negatif prediktif değeri ve doğruluk değeri sitolojiden üstün bulunmuştur. Ancak sitolojinin spesifitesi NMP 22'den yüksektir. Mesane tümörleri Ta, T1, ve invaziv (T2-T4) olarak üç gruba ayrıldığında invaziv grupta gerek NMP 22 gerekse sitolojinin anlamlı olarak daha yüksek oranda pozitif olduğu saptanmaktadır ($p < 0,05$). Her iki yöntemde de tümör büyüklüğü 3 cm'den fazla olanlarla aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. (NMP 22 de $p = 0,002$, sitolojide $p = 0,031$). Tümörün yapısına göre incelendiğinde: Solid tümörlerde hem NMP 22 hem de sitoloji arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiş, papiller olan tümörlerle böyle bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda NMP 22'nin multipl tümörlerle arasında istatistiksel korelasyon anlamlı olarak bulunmuş ($p = 0,002$), bu ilişki sitolojide ise tespit edilememiştir ($p = 0,105$).

TARTIŞMA

Mesane tümörü tanısında sistoskopinin invaziv bir girişim olması nedeniyle araştırmacıları özellikle daha erken evrede teşhis sağlayabilen, doğru sonuç verebilen ve noninvaziv olan markerlerin üzerinde çalışmaya yönlendirmiştir. Günümüzde üriner NMP 22 testi bu amaçla üroloji uygulamasına giren kantitatif bir testtir. Matriks yapısı içinde RNA'ya bağlanmış olan protein yapıları nükleer matriks protein adını alırlar. Bu protein yapıları oluştukları organa spesifiktirler. NMP 22 hücre ölümü esnasında apoptozis ile dışarı salınmakta ve kanser hücrelerinden elde edilen NMP'lerle immünize edilmiş farelerden üretilen Mab302-22 ve Mab302-18 monoklonal antikorlar ile saptanıp titre edilebilmektedir^{3,4}. Çalışmamızda NMP 22 referans değeri 10 U/ml alındığında sensitivitesi %69, spesifitesi %81,8, pozitif prediktif değeri %87,9, negatif prediktif değeri %58,1, doğruluk değeri %73,4 bulunmuştur. Sitolojinde sensitivitesi %45,2, spesifitesi %86,4, pozitif prediktif değeri %86,3, negatif prediktif değeri %45,2, doğruluk değeri %59,3 bulunmuştur. Bu bulgular karşılaştırıldığında NMP 22'nin sensitivitesi, pozitif ve negatif prediktif değeri ve doğruluk değeri sitolojiden üstün bulunmuştur. Ancak sitolojinin spesifitesi NMP 22'den yüksektir. Elde ettiğimiz sonuçlar literatür bulgularıyla uyumludur^{2,5,6,8,9}. NMP 22 ve si-

toloji ile T2-T4 evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (NMP 22 de $p = 0,028$, sitolojide $p = 0,001$). Bu bulgumuzda literatürle uyumludur^{5,6,7}. Hem bizim çalışmamızda hem de literatürde grade arttıkça her iki yöntemin de sensitivitesi yükselmekle beraber bizim çalışmamızda her iki yöntemle grade arasında istatistiksel bir korelasyon bulunamamıştır ($p > 0,05$)^{5,6,7}. Her iki yöntemde de tümör büyüklüğü 3 cm'den fazla olanlarla aralarında istatistiksel korelasyon saptanmıştır (NMP 22 de $p = 0,002$, sitoloji de $p = 0,031$). Literatür bulguları da bu yöndedir⁵. Tümörün yapısına göre incelendiğinde her iki yöntemle solid tümörler arasında istatistiksel olarak korelasyon tespit edilmiş, papiller olan tümörlerle böyle bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda NMP 22'nin multipl tümörlerle arasında istatistiksel korelasyon anlamlı olarak bulunmuş ($p = 0,002$) bu ilişki sitolojide ise tespit edilememiştir ($p = 0,105$) Bu yöndeki literatür bulguları bazı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bazılarında ise anlamsız olarak bulunmuştur^{5,7}.

SONUÇ

NMP 22'nin mesane kanserlerinin teşhisinde sitoloji ile karşılaştırıldığında; sensitivite, pozitif ve negatif prediktif değer, doğruluk değerleri açısından daha üstün olduğu, buna karşılık sitolojinin spesifitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Her iki yöntemde de T2-T4 evresindeki kanserler Ta ve T1 evresine oranla daha iyi teşhis edilebilmektedir. Grade arttıkça her iki yöntemin sensitivitesi artmakla beraber çalışmamızda grade'le her iki yöntem arasında istatistiksel bir korelasyon tespit edilememiştir. Her iki yöntemle de tümör büyüklüğü 3 cm'den fazla olanlarda daha iyi teşhis konabilmektedir. Her iki yöntemle de solid tümörler, papiller tümörlere oranla daha iyi teşhis edilebilmektedir. NMP 22 multipl tümörleri sitolojiye oranla daha iyi gösterebilmektedir. NMP 22 sitolojiye göre sensitivitesi yüksek, multipl tümörleri daha iyi gösteren, kantitatif sonuç elde edilen, invaziv olmayan bir testtir.

KAYNAKLAR

- 1- Parker SL, Tong T, Bolden S, et al: Cancer statistics, 1997. CA Cancer J Clin, 47:5-27, 1997.
- 2- Soloway MS, Briggman JV, Carpinito GA, et al: Use of a new tumor marker urinary NMP 22

- in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment. *J. Urol.* 156: 363-367, 1996.
- 3- **Khanuja PS, Lehr JE, Solue HD, et al:** Nuclear matrix proteins in normal and breast cancer cells. *Cancer Res.* 53: 3394, 1993
- 4- **Miller TE, Beausong LA, Winchell LF et al:** Detection of nuclear matrix proteins in serum from cancer patients. *Cancer Res.* 52: 422, 1992
- 5- **Miyanağa N, Akaza H, Ishikawa S, et al:** Clinical evaluation of nuclear matrix protein 22 (NMP 22) in urine as a novel marker for urothelial cancer. *Eur. Urol.* 31:163-168, 1997.
- 5- **Stampfer DS, Carpinito GA, Rodriguez-Villanueva J, et al:** Evaluation of NMP 22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 159: 394-398, 1998.
- 7- **Sanchez-Carbayo M, Herrero E, Megias J, et al:** Evaluation of nuclear matrix protein 22 as a tumor marker in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Br. J. Urol.*, 84: 706-713, 1999.
- 8- **Sözen S, Biri H, Sınık 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.* 36: 225-229, 1999.
- 9- **Pode D, Golijanin D, Sherman Y, et al:** Immunostaining of Lewis x in cells from voided urine, cytopathology and ultrasound for noninvasive detection of bladder tumors. *J. Urol.* 159:389-393, 1998.