

MESANE TÜMÖRÜ TANI VE İZLEMİNDE NMP-22'NİN TEK BAŞINA VEYA SİTOLOJİ İLE BİRLİKTE KULLANIMI

USING OF NMP 22 ONLY OR TOGETHER WITH THE CYTOLOGY IN THE DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF BLADDER TUMORS

YILMAZ Y.*, AYDIN S.*, BAYRAKLI H.*, UĞRAŞ S.**, ÖZMAN E.*, BERKTAŞ M.***

* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, VAN

** Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, VAN

*** Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, VAN

ABSTRACT

Introduction: Nuclear Matrix Protein is a tumor marker using for early diagnosis and follow up of bladder cancer. This study was designed to determine the effectiveness of NMP 22 and cytology for early detection and follow up of bladder cancer.

Material and Methods: Sixty-eight patients who were included in this study were divided in three groups. The first group comprised 46 patients with hematuria and lower urinary tract symptoms, who had no previous history of bladder cancer. Seventeen patients were included in the second group who treated by transurethral resection of bladder tumor, partial cystectomy or intracaviter chemotherapy. The third group consisted of 5 patients with bladder tumor previously. They refused any kind of treatment.

A reference value of 15 U/ml was utilized for NMP 22 in urine. A positive outcome was a tumor seen in cystoscopic examination, which was later histopathologically confirmed as malignant. A negative outcome was tumor free cystoscopy, or benign histopathology of the suspected biopsy specimens. Urine cytology results were considered "malign" (severe dysplasia, malign and transitional cell carcinoma) and "benign" (metaplasia, inflammatory cells, dysplasia).

Results: Eighteen patients of the first group had bladder cancer, whereas NMP 22 was (+) in 29 patients in this group. However, NMP was (+) in 14 of the 18 patients with bladder tumor. The sensitivity and specificity of NMP 22 in group 1 were 77.7% and 46.6%, and that of cytology were 83.3% and 89.2% respectively.

When all of the patients were evaluated together, the sensitivity and specificity of NMP 22 were 80.7% and 64.2%, and that of cytology were 88.4% and 90.4% respectively.

Conclusion: In conclusion, this study indicates that NMP 22 reduces the necessity of cystoscopy, and it can be used as a screening test in combination with cytology.

Key Words: Bladder tumor, tumor markers

ÖZET

Mesane tümörünün erken tanı ve izleminde kullanılan tümör belirleyicilerinden birisi nükleer matriks proteinidir. Bu çalışmada NMP 22'nin mesane tümörünün erken tanı ve izlemdaki yeri sitolojiyle karşılaştırmalı olarak araştırıldı.

Çalışmaya alınan 68 hasta üç gruba ayrıldı. Tümör öyküsü olmayan, hemattüri ve alt üriner sistem yakınmaları olan 46 hasta I. grupta, transüretral rezeksiyon, parsiyel sistektomi veya intrakaviter kemoterapi uygulanmış 17 hasta II. grupta, önceden tümör tanısı konulan fakat tedaviyi kabullenmeyen 5 hasta da III. grupta yer aldı.

İdrarda bakılan NMP 22 için 15 U/ml, taban değeri olarak belirlendi. Sistoskopide tümör görülmemesi veya şüpheli olgularda yapılan biyopside tümör saptanmaması tümör (-), tümör görülmesi ve tümörün biyopsi ile doğrulanması tümör (+) olarak kabul edildi.

Sitoloji için, ağır displazi, malin ve değişici epitel hücreli kanser tanısı olanlar malin, buna karşılık metaplazi, displazi ve iltihabi hücre değişiklikleri benin olarak kabul edildi.

Birinci gruptan 29 hastada NMP 22 (+) bulunmasına karşın, 18 hastada mesane tümörü saptandı. On sekiz hastanın 14'ünde NMP 22 (+) idi. Bu grupta NMP 22 duyarlılığı %77.7, özgüllüğü %46.4 bulundu. Onsekiz olgunun 15'inde sitoloji (+) idi. Sitoloji duyarlılığı ve özgüllüğü %83.3 ve %89.2 bulundu.

Atmış sekiz hastanın tamamında NMP 22 duyarlılığı %80.7, özgüllüğü %64.2 olurken, sitoloji duyarlılığı %88.4, özgüllüğü %90.4 olarak belirlendi.

Sonuç olarak, NMP 22'nin mesane tümörü izleminde sistoskopiye olan gereksinimi azaltacağı, tarama testi olarak ise sitoloji ile birlikte kullanılabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Mesane tümörü, tümör belirleyicileri

GİRİŞ

Erken tanı konulduğunda tedaviye oldukça iyi yanıt vermelerine rağmen, invaziv mesane tümörlerinde radikal tedaviye rağmen 5 yıllık sağ kalım oranı %60'ın altındadır¹. Radikal operasyonlar ile kür sağlanabilse bile, yapılacak diverسیون operasyonlarını kabullenme oranı, bizim toplumumuzda oldukça düşüktür. Mesane tümörünü erken tanıyarak daha basit ve hasta tarafından daha kolay kabul edilebilir tedavi yöntemlerini uygulamak amacımız olmalıdır.

Erken tanı ve izlemde en sık kullanılan yöntemler sistoskopi ve sitolojik incelemedir². Sitolojik incelemenin, özellikle düşük grade'li tümörlerde duyarlılığının az olması ve sitopatolog bağımlı olması yaygın kullanımını azaltmaktadır³. Sistoskopinin invaziv olması, tedavi sonrası izlemde her üç ayda bir yapılma zorunluluğunun bulunması, bu yöntemin önemli çekinceleridir ve hastaların kontrolleri aksatmasına neden olmaktadır.

Mesane tümörünün erken dönemde tanınmasını sağlayan, postoperatif izlemine kolaylaştırıp, invaziv işlemlere olan gereksinimi azaltan tümör belirleyicilerinin bulunması çok yararlı olmuştur. Bunlardan en güncel olanlarından birisi de idrarda nükleer matriks proteini (NMP 22) ölçümüdür.

Nükleer matriks, çekirdeğin iskeletini oluşturur. DNA replikasyonu ve transkripsiyonunda, RNA işlenmesi, gen organizasyonu ve ekspresyonunda önemli rol oynamaktadır.

Maliniteye gidişte nükleer matrikste ve gen yapısında patolojik, ayırt edici özelliği olan bazı değişiklikler gözlenmektedir. Bunlar, DNA yapısında, içeriğinde, çekirdek şeklinde ve proliferatif olaylardaki değişikliklerdir. Bu yüzden NMP analizleri, malinensiyi gösteren değişikliği belirlemede ve önceden tümörün biyolojik davranışını kestirmede moleküler düzeyde ipuçları vermesi bakımından önemlidir⁴.

NMP test kiti olan NMP 22, özel bir nükleer matriks protein grubu olan nükleer mitotik araç proteinini ölçer.

Sitolojik değerlendirmede tümöral dokunun diferansiyasyonu çok önemlidir. İyi diferansiye kanser hücreleri dokuya sıkıca yapıştıklarından idrara kolay dökülemezler. Bu yüzden sitoloji,

yüksek grade'li tümörler ile karsinoma insituda daha duyarlıdır. Bunlarda bile %20 oranında yanlış negatif sonuçlar alınabilir⁵.

Bu çalışmada NMP 22'nin mesane tümörünün erken tanı ve takibindeki yeri belirlenerek, diğer invaziv olmayan bir yöntem olan idrar sitolojisiyle karşılaştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya toplam 68 hasta alındı. Kırk altı olgu Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Polikliniği'ne hematüri ve alt üriner sistem semptomları ile başvuran hastalardı. On yedisi daha önce tümör nedeniyle tedavi edilen (Transüretral tümör rezeksiyonu, parsiyel sistektomi veya intrakaviter kemoterapi), 5'i ise tümörlü olduğu halde tedaviyi kabul etmeyen olgular idi.

Yakınmaları kayıt edildi. Genel fizik muayeneleri yapıldı.

Laboratuvar incelemeleri olarak; tam idrar analizi, NMP 22 testi, sitolojik inceleme, radyolojik incelemeler (IVP ve USG) ve sistoskopik muayene yapıldı. Tümör saptanan olgularda evreleme için BT ve gerektiğinde MRI çektiirildi.

NMP testi için, son beş gün içinde sistoskopik muayene ve üriner kataterizasyon işleminin yapılmadığı bilinen hastalardan sabah idrar örnekleri alındı. Örnekler, ticari firmanın (Matri-tech, Inc. Newton, MA) vermiş olduğu kılavuzda belirtilen şekilde hazırlanıp test edildi. Taban değerini (*cut-off*) belirlemek için 10 U/ml, 15 U/ml, 20 U/ml ile ayrı ayrı duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. En yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri 15 U/ml ile ortaya çıktığından çalışmada bu değer esas alındı.

Alınan idrar örnekleri "tümör şüpheli materyal" olarak isimlendirilip aynı sitopatoloğa gönderildi. Örnekler bekletilmeden direkt yayma ve *cytospin* yöntemleri ile incelendi. Yayma metodunda santrifüj edilen idrar örneği iki lama yayıldı. *May Grünwald Giemsa* boyama metodu ile boyandı. *Cytospin* metodu ile iki lama hazırlanan idrar örneği ise *Papanicolaou* boyasıyla boyanarak incelendi. "Ağır displazi", "malin", "değişici epitel hücre karsinomu" gibi hücresel bulgular "malin", buna karşılık metaplazi, displazi ve iltihabi hücre değişikliklerini içeren hücresel değişiklikler "benin" olarak kabul edildi. Sistoskopi-

de tümör görülmemesi veya şüpheli alanlardan yapılan biyopside tümör saptanmaması tümör(-), sistoskopide tümör görülmesi ve tümörün biyopsi ile doğrulanması durumunda ise tümör (+) olarak kabul edildi. Dört hasta hiçbir müdahaleyi kabul etmediğinden, tanı sadece radyolojik ve sitolojik olarak kondu.

NMP ve sitolojik incelemelerin kalitesi; hassasiyet (sensitivite), özgüllük (spesifite) ve kestirim (prediktivite) değerleri hesaplanarak belirlendi.

Tümör evresi ve grade'i ile idrar NMP değerleri arasındaki ilişki Kruskal Wallis varyans analizi ile değerlendirildi.

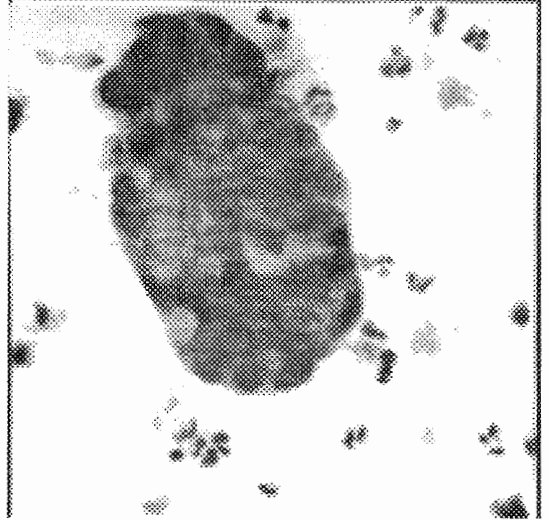
BULGULAR

Çalışma boyunca bir taban değeri (*cut-off*) belirlemek için NMP 22 değeri 10, 15, 20 U/ml alındığında değişen sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) oranları dikkate alınmakla en yüksek NMP 22 duyarlılık ve özgüllük oranları 15 U/ml'de bulundu.

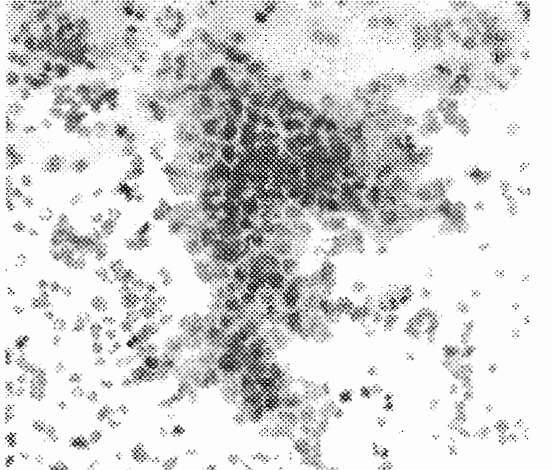
Çalışmaya alınan 68 hastanın 6'sı kadın, 62'si erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 56.2 idi (33-75 yaş). 43 hasta en az günde 1 paket sigara içme öyküsü olan ve 48 hasta da sadece çiftçilikle hayatını sürdüren kişilerdi.

I. Grup hastalardan 18'inde mesane tümörü saptandı. Bunların 13'ünde değişici epitel hücreli kanser tanısı kondu. İnvaziv bir girişimi kabul etmeyen 3 olguda evre radyolojik olarak, tümör tanısı ise sitolojik olarak kondu. Bu olgulara ait sitopatolojik görünüm resim 1 ve 2'de sunulmaktadır.

Başka bir patolojiye bağlı olmadığı anlaşılan hidroüreteronefrozu 2 olgu evre T2, perivezikal yayılımı BT ile saptanan 1 olguda evre T3 kabul edildi. Bu hastaların 3'ünde de NMP 22 (+) idi. Tanısı biyopsi ile konan adenokarsinomlu bir hastada NMP 22 (-), karsinosarkomlu diğer hastada ise (+) idi. Değişici epitel hücreli kanser saptanan 13 hastadan 4'ü pTa, 7'si pT1, 2'si pT2 evrede, 7'si grade I, 4'ü grade II ve 2'si grade III diferansiasyonda idiler. Poliklinik hastalarıyla ilgili NMP 22 ve sitoloji test sonuçları tablo I'de gösterildi. NMP 22'nin tümör dışı patolojilerin 15'inde (+) olması dikkat çekicidir.



Resim 1. Sitopatolojik görünüm. Nötrofil lökositler arasında oval veya yuvarlak nükleuslu, dar sitoplazmalı atipik hücrelerin oluşturduğu papiller yapı. (May Grünwald Giemsa boyası, X100)



Resim 2. Sitopatolojik görünüm. Yer yer hiperkromatik düzensiz nükleuslu, yer yer nekroza uğramış hücrelerin oluşturduğu papiller yapı. (Papanicolau boyası, X100)

İlk kez polikliniğe başvuran 46 hasta dikkate alındığında, NMP 22 ve sitolojik incelemenin toplum taranasında kullanılabilirliğini irdeleyebilmede yol gösterici olarak (tablo II) düzenlendi.

Atmış sekiz olgulu çalışmamıza dahil olan II. grup, daha önce tümör tanısı konmuş ve çeşitli tedavi alternatiflerinden yararlanmış, izlemde olan 17 hastayı içermektedir. Bu hastaların sadece 1'i kadındı ve ortalama yaş 57.05 (34-70 yaş) idi. Rezidüel tümör varlığı veya nüks tümör

tespiti açısından yapılan NMP 22 testinde, 17 hastanın 3'ünde test (+) bulundu. Bu hastaların hepsinde sistoskopik muayenede tümör gözlenip biyopsi yapılarak tanı doğrulandı. Sitolojik inceleme sonucunda 4 hastada malinite saptandı. Bu hastaların 3'ü yukarıda biyopsi de yapıldığı belirtilen hastalar içinde yer almaktadır. Tümör saptanmayan 14 hastanın hepsinde NMP 22 (-) idi. Mesane tümörlü hastaların 3'ü de pT1 patolojik evresindeydi. İki hasta grade II, bir hasta grade III olarak değerlendirildi. II. grupta ilgili NMP 22 testi ve sitolojik inceleme ile ilgili değerlendirme tablo III'de gösterildi. Bu tablodan da anlaşılacağı gibi NMP 22 testi ve sitolojik incelemeler mesane tümörlü tüm hastaları belirlemiştir.

III. grup hasta daha önce tümör tanısı alıp çeşitli nedenlerle tedaviyi kabul etmeyen 5 hastayı içermektedir (tablo IV). Bu gruptaki has-

taların birinde hem NMP 22 hem de sitoloji (-) idi.

Çalışma kapsamındaki 68 hastanın tümü birlikte ele alındığında NMP 22 ve sitolojik incelemenin değerlendirilmesi tablo V'de gösterildi.

Sonuç olarak 68 hastanın 26'sında tümör tanısı kondu, bunların da 24'ünde NMP 22 testi (+) bulundu. NMP 22 duyarlılığı % 80.7, sitoloji duyarlılığı ise % 88.4 idi.

Değişici epitel hücreli kanser belirlenip tedaviyi kabul eden hastaların (26 hastanın 17'si) patolojik evre ve grade'i saptandı. Tümör evre ve grade'i ile NMP 22 testinin duyarlılığı arasındaki ilişki tablo VI'de gösterildi. Tümör evre ve grade'i ile idrar NMP 22 değerleri arasında istatistiksel bir anlam bulunamadı ($P>0.05$).

	Hasta sayısı	NMP 22 (+)	Benin sitoloji	Malin sitoloji
Tümör (+)	18	14	3	15
Tümör (-)	28	15	25	3*
a) Üriner enf.	14	7	13	1
b) Ürolitiazis	6	4	4	2
c) BPH	8	4	8	0

Tablo I. 46 hastanın NMP 22 ve sitoloji sonuçları (*Tümör (-) olduğu halde sitoloji (+) hasta sayısı (yanlış pozitif sitoloji))

Test	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Tanı testinin (+) kestirim değeri (%)	Tanı testinin (-) kestirim değeri (%)
NMP 22	77.7	46.4	48.2	76.4
Sitoloji	83.3	89.2	83.3	89.2
NMP 22 ve sit. birlikte	94.4			

Tablo II. 46 hastanın NMP 22 değeri ve sitoloji sonuçlarının sensitivite, spesifite, tanı testinin pozitif ve negatif prediktif değerleri.

Test	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Tanı testinin (+) Prediktif değeri (%)	Tanı testinin (-) Prediktif değeri (%)
NMP-22	100	100	100	100
Sitoloji	100	92.8	75	100

Tablo III. II. grup hastalara uygulanan NMP 22 test ve sitoloji sonuçlarının sensitivite, spesifite, tanı testinin pozitif ve negatif prediktif değerleri.

No	Yaş	Cinsiyet	NMP 22 U / ml	Sitoloji	Radyolojik Evrelendirme	Patolojik Evrelendirme
1	36	Erkek	362	Malin	T ₂ *	
2	37	Erkek	700	Malin	T ₂ *	
3	65	Erkek	0	Displazi	T ₃ *	
4	67	Erkek	253	Malin	T ₂ (TUR.BİYOPSİ)	PT _{2a} grade III
5	68	Erkek	478	Malin	T ₃ *	

Tablo IV. Bu 5 hastanın yaş, cinsiyet, NMP 22 değeri, sitolojik inceleme ve tümör evresine göre dağılımı (*Bu hastalar TUR veya sistoskopik biyopsiyi kabul etmediklerinden, evrelendirme sadece radyolojik verilere göre yapıldı.)

Test	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	Tanı testinin (+) Prediktiv değeri (%)	Tanı testinin (-) Prediktiv değeri (%)
NMP 22	80.7	64.2	58.3	84.3
Sitoloji	88.4	90.4	85.1	92.6
NMP ve Sitoloji	85.9			

Tablo V. Tüm hastalara uygulanan NMP 22 ve sitolojik testlerin sensitivite, spesifite, tanı testinin pozitif ve negatif prediktiv değerleri.

Evre-Grade	Ta	T1	T2 +	Grade I	Grade II	Grade III
Hasta	4	10	3	7	6	4
NMP 22 (+)	2	9	3	5	5	4
Duyarlık	% 50	% 90	% 100	% 71.4	% 83.3	% 100

Tablo VI. 17 TCCa'lı hastanın evre ve grade ve NMP 22 duyarlılık ilişkisi.

TARTIŞMA

Erkeklerde tüm kanser ölümlerinin %2.6'sı, kadınlarda ise %1.4'ü mesane kanseri nedeniyle'dir⁶. Sık nüks göstermeleri yanında yüzeyel tümörler %5-30 oranında invaziv tümörlere de dönüşebilmektedir^{1,7,8}. Bu 2 nedenden dolayı yeni tanı konulan veya nüks gösteren tümörler için bir izlem protokolü oluşturulmalıdır.

Sitolojik inceleme ve sistoskopik muayene mesane kanserinin erken tanı ve takibinde en sık kullanılan yöntemlerdir². Üroteliyal tümörlerin erken dönemde ve güvenli bir biçimde tanınmasını sağlayacak, hastanın izlemine kolaylaştıracak, invaziv yöntemleri önleyecek yeni tümör belirleyicilerine gereksinim duyulmaktadır. Bunlardan en güncel olanlardan biri NMP 22'dir.

Çalışmada NMP 22 için taban değer 15 U/ml olarak belirlendi. Bu değerde duyarlılık % 80.7, özgüllük %64.2 olarak bulundu. Taban (*cut-off*) değeri 10 ve 15 U/ml kabul edildiğinde mesane tümörlü 26 hastanın 21'i belirlenirken, 20 U/ml taban değeri ile 20 hasta belirlenebildi.

Yine 15 U/ml değeri ile sağlıklı kişiler mesane tümörlü hastalardan daha yüksek oranlarla ayırt edilebildi. Bu nedenle değerlendirmeler, 15 U/ml esas alınarak yapıldı.

Stampfer ve ark.⁹ ise en yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerini 6.4 U/ml'de elde etmişlerdir (%68.2, %79.8).

Banos ve ark.¹⁰ 10 U/ml referans değeri için duyarlılık ve özgüllük değerlerini %84.2 ve % 86.4 olarak bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda 15 U/ml olarak belirlenen taban değerinin, yukarıda bahsedilen literatürlerde 6.4 ile 10 U/ml arasında kabul edildiği gözlenmektedir. Aslında bu çalışmada 10 ve 15 U/ml taban değerleri arasında mesane tümörlü hastaları tespit etme açısından bir fark bulunamamıştır. Poliklinik grubundaki hastaların çoğunluğunu gros hematurili ve üriner enfeksiyonlu hastalar oluşturmaktadır. Gross hematuri ve üriner enfeksiyonun NMP 22 testinde yanlış pozitif sonuçlara sebep olduğu gösterilmiştir⁹. Bizim çalışmamızda da taban değerinin (*cut-off*) 15 U/ml

kabul edilmesi ile yanlış pozitif sonuçların biraz daha azaldığı görüldüğünden, taban değeri 10 yerine 15 U/ml olarak kabul edilmiştir.

I. grup hastalar NMP 22'nin mesane tümörlerinde tarama testi olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla alınmış ve NMP 22'nin duyarlılık ve özgüllük değerleri %77.7 ve %46.4 bulunmuştur. Sitoloji için bu değerler %83.3, %89.2 bulundu. Tanı testinin pozitif ve negatif prediktiv değeri NMP 22 için %48.2 ve %76.4, sitoloji için ise %83.3 ve %89.2 olarak saptandı. Her iki test beraber değerlendirildiğinde duyarlılık oranı oldukça yüksek bulundu (%94.4). Bu sonuçları etkilediği düşünülen tümör dışı patolojiler, üriner enfeksiyon, ürolitiazis ve BPH olarak saptandı.

Carpinito ve ark.¹¹'nin üriner enfeksiyonu olmayan hematüri ve kronik irritatif semptomlu 353 hasta üzerinde yaptığı çok merkezli çalışmada NMP 22'nin duyarlılığı %88, özgüllüğü %70, negatif prediktiv değeri %99 bulunurken, sitolojinin duyarlılığı %54, özgüllüğü %90, negatif prediktiv değeri ise %96 bulunmuştur. NMP 22 ve sitolojik testler beraber değerlendirildiğinde duyarlılığın %100 olduğu görüldü. Bu çalışma sunucunda NMP 22 değeri 6 U/ml'nin üzerinde olan ve sitopatoloğun malin olarak değerlendirdiği olgulara tümör olasılığının çok yüksek olması dolayısıyla, sistoskopi gerekliliği savunulmuştur.

Zippe ve ark.¹² da yine tarama amaçlı yaptıkları çalışmada (NMP 22'nin referans değeri 10 U/ml), NMP 22 duyarlılık ve özgüllüğünü %100 ve %86, sitolojinin ise %33 ve %100 olarak buldular. Bu çalışmada NMP 22'nin sitolojiye oranla daha ucuz ve duyarlılığının yüksek olduğu, ayrıca, mesane tümörü riski taşıyan hastaların erken tanısı için oldukça etkili ve noninvaziv bir tümör belirleyicisi olduğu belirtilmektedir.

Literatürler ve bizim çalışmamız kıyaslandığında özellikle NMP 22'nin duyarlılık oranlarının birbirine yakın olduğu, fakat tanı testinin pozitif prediktiv değeri ile özgüllük oranlarının diğer çalışmalara oranla daha düşük bulunduğu gözlenmiştir. Sitoloji duyarlılığının NMP 22'ye çok yakın değerlerde olduğu, spesifite ve tanı testlerinin pozitif ve negatif prediktiv değerlerinin NMP 22'den oldukça yüksek olduğu gözlenmektedir. Sitolojik incelemelerde izlenen bu fark sitopatoloğun deneyimine bağlıdır.

Kırk altı hastanın incelendiği poliklinik grubunda tümör dışı patolojilerin çoğunluğunu teşkil eden üriner enfeksiyon olguları, bu çalışmadaki yalancı (+) sonuçların da büyük çoğunluğunu teşkil etmektedir. Diğer yalancı (+) nedenler ürolitiazis ve BPH'dir. Özgüllük ve pozitif prediktiv değerlerin düşük çıkmasına neden olan bu be-nin hastalıklar incelendiğinde, çoğunluğunda makroskopik düzeyde hematüri olduğu saptandı.

II. gruptaki 17 hastadan 3'ünde sistoskopi ve biyopsi ile mesane tümörü saptandı. Bunların hepsinde NMP 22 testi (+) bulundu (duyarlılık, özgüllük, tanı testinin pozitif ve negatif prediktiv değerleri % 100). Sitoloji için duyarlılık % 100, özgüllük % 92.8, tanı testinin pozitif ve negatif prediktiv değerleri %75 ve %100 olarak hesaplandı.

Vincenzo ve ark.¹³ izlemdeki 179 hastada BTA-stat, BTA-trak ve NMP 22'yi kıyasladıkları çalışmada, NMP 22'nin duyarlılık ve özgüllüğünü %54.8 ve %74.6 olarak buldular. İzlemdeki hastalarda NMP 22'nin sistoskopinin yerini almayacağı, sadece sistoskopiye yardımcı olabileceği görüşünü savundular.

Garcia ve ark.¹⁴, yine izlemdeki hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, NMP 22'nin duyarlılık ve özgüllüğünü %69 ve %64, pozitif ve negatif prediktiv değerleri ise %52 ve %78 olarak buldular. Çalışmanın sonunda NMP 22'nin mesane tümörü takibi için kabul edilebilir bir duyarlılığının olduğunu, fakat pozitif prediktiv değerinin düşük olduğunu bildirdiler.

Bizim çalışmamızda duyarlılık, özgüllük, tanı testlerinin pozitif ve negatif prediktiv değerlerinin literatüre oranla yüksek olduğu gözlemlendi. Bu sonuç, izlemdeki mesane tümürlü hastaların azlığına bağlıdır.

Çalışmaya alınan toplam 68 hastanın NMP 22 duyarlılık, özgüllük, tanı testinin pozitif ve negatif prediktiv değerleri sırası ile %80.7, %64.2, ve %58.3, %84.3, sitolojinin ise %88.4, %90.4, %85.1, %92.6 olarak bulunmuştur. NMP 22 ve sitoloji beraber değerlendirildiğinde duyarlılık %85.9 olmuştur.

Casella ve ark.¹⁵'nin 225 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada NMP 22 duyarlılık ve özgüllüğü sırası ile %51, %83, sitolojinin ise %52

ve %88 olarak bulunmuştur. NMP 22'nin tarama ve izlem amaçlı çalışmalarda sistoskopinin yerini alamayacağı, fakat sitoloji ile kombine edildiğinde mesane tümörüne tanı koymada daha uygun olduğu, fakat bu kombinasyonun da pahalı olduğu ifade edilmiştir.

Doehn ve ark.¹⁶'nın mesane tümör öyküsü ve semptomları olan 122 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, taban değeri 10 U/ml için NMP 22 duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktiv değerleri sırası ile %69.1, %82.9, %60.9 ve %87.5 olarak bulunmuştur. NMP 22'nin negatif prediktiv değeri %87.5 olmasından dolayı tümör takibi için yapılan sistoskopik girişimlerin sıklığını azaltabileceği görüşü ifade edilmiştir.

Bizim çalışmamızda 46 hastayı içeren poliklinik grubunda ortaya çıktığı gibi sitolojinin tümör tanımadaki başarısının en az NMP 22 kadar yüksek olduğu görülmüştür. NMP 22 duyarlılığının literatürde %59 ile %90 arasında, özgüllüğün ise %76-91 arasında değiştiği belirlenmiştir. Bizim çalışmamız ile literatürdeki duyarlılık değerleri birbirine benzer bulunmuş, fakat özgüllük bizim çalışmamızda daha düşük bulunmuştur. Bu durum, özellikle tarama grubundaki BPH, urolitiazis ve enfeksiyon teşhisi konulan hastaların çoğunluğunun makroskopik hematüri olması ile açıklanır.

Çalışmaya alınan 68 hasta içinde değişici epitel hücreli mesane kanseri saptanıp evre ve grade'i belirlenebilen 17 hastanın (gruplara göre hasta sayısı: 13+3+1) tümör evre ve grade ile NMP 22 duyarlılık oranları kıyaslandığında evre ve grade yükseldikçe duyarlılık oranının arttığı gözlemlendi (tablo VI). Ancak evre ve grade ile idrar NMP 22 değerleri arasında Kruskal Wallis varyans analizi ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Gruplar arasında uyumsuz dağılım nedeniyle One-way ANOVA testi uygulanmış, evre-NMP değerleri arasında hafif bir anlamlılık saptanmıştır ($P=0.05$). Bunu açıklamak için Post-hoc Tukey HSD testi kullanılmış, Ta ve T2 evreleri arasında NMP değerleri için anlamlılık bulunmuştur ($P=0.041$). Yine de bu gruplarda az sayıda olgu bulunması nedeniyle bu da önemi kabul edilmemiştir.

Carpinito ve ark.¹⁷'nin yaptıkları çok merkezli bir çalışmada da evre ve grade ile idrar NMP 22 değerleri arasında da anlamlı bir ilişki

saptanamamıştır (evre için $p=0.23$, grade için $p=0.60$).

Stampfer ve ark.⁹'nın yaptıkları çalışmada 6.4 U/ml taban değeri için NMP 22 duyarlılığı düşük riskli tümörler için %59, yüksek riskli ve invaziv tümörler (T2-4) için %80-100 olarak bildirilmiştir. Mesane tümörü takibinde NMP 22'nin 6.4 U/ml'nin altındaki değerlerinde sistoskopik inceleme aralarının uzatılabileceği, 6.4 U/ml üzerindeki değerlerde ise derhal sistoskopi yapılması gerekliliği savunulmuştur.

Garcia ve ark.¹⁴ taban değeri 10 U/ml kabul edilmekle, NMP 22'nin düşük grade'li tümör rekürrensleri için çok yararlı bir tümör belirleyicisi olacağını bildirmişlerdir.

SONUÇ

Günümüzde yüzeysel mesane tümörlerinin tanı ve takiplerinde kullanılmak amacıyla idrarda immünolojik ve biyokimyasal testler araştırılmaktadır. Fakat sistoskopinin yerine geçebilecek kadar güvenilir bir tanı testi henüz bulunamamıştır.

Tarama grubumuz değerlendirildiğinde üreter enfeksiyonların, ürolitiazis ve BPH'nin yalancı (+) sonuçlara yol açtığı görülmektedir. Test öncesi yapılacak olan bir idrar kültürü ile üreter enfeksiyonların tedavi edilmesi ve sonrasında testin yinelenmesi ile yalancı (+) sonuçların azaltılabileceği görüşündeyiz. NMP 22 (-) olsa bile hastada sistoskopik inceleme ve/veya biyopsi ile tümör belirleme şansı %23.6'dır (tanı testinin negatif prediktiv değeri %76.4). Yani NMP 22 testi ile 5 tümör hastasının biri atlanmaktadır.

NMP 22 testi ve sitoloji beraber değerlendirildiğinde duyarlılığın oldukça artmış olması mesane tümörü erken tanısı için her iki metodu kombine olarak kullanılabileceğini göstermektedir. NMP 22 ve sitolojinin (+) olduğu hastalarda, her iki test sistoskopinin yerini alarak ürolog'un önceliğini patolojik evrelendirme ve tedavi amaçlı bir girişim olmasını sağlayabilecektir. Her iki testin de (-) olduğu hastalarda tümör dışı patolojiler aranmalıdır. İzlemedeki hastalarda NMP testi (+) ise, derhal sistoskopik doğrulamaya başvurulmalıdır. NMP (-) hastalarda ise sistoskopi aralıklarının açılacağı kanısındayız.

Sonuç olarak NMP 22'nin mesane tümörü takibinde sistoskopi gibi invaziv bir işleme olan ihtiyacı azaltacağı, fakat tarama testi olarak değerlendirildiğinde ise her 10 hastadan yaklaşık 2'sinde tümörü atlama olasılığından dolayı tam anlamıyla sistoskopinin yerine geçemeyeceği, deneyimli bir sitopatoloğun olduğu bir merkezde sitoloji ile kombine edilerek sistoskopinin yerine kullanılabileceği görüşüne varıldı.

KAYNAKLAR

- 1- **Liu BCS, Loughlin KR:** Telomerase in human bladder cancer; in *Urol Clin North Am*, 27-1, 115-123, 2000.
- 2- **Ramakumar S, Jalaluddin B, Jennifer AB:** Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer *J Urol*. 161: 388-394, 1999.
- 3- **Soloway MS, Briggman JV, Carpinito GA, Chodak GW, 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.
- 4- **Yegappan L, Eric NPS, Alan WP:** Differential nuclear matrix protein expression in prostate cancers: Correlation with pathologic stage. *J Urol*. 159: 1354-1358, 1998.
- 5- **Bedük Y:** Mesane Tümörleri, "Temel Üroloji" içinde, Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N (eds): 707-726, 1998.
- 6- **Lyncey CF, Cohen MB:** Urinary system, *Cancer*. 75: 316, 1995.
- 7- **Lee R, Droller MJ:** The natural history of bladder cancer; in *Urol Clin North Am*. Laughlin KR. (ed); 27-1: 1-13, 2000
- 8- **Hsieh JT, Dinney CPN, Chung LWKC:** The potential role of gene therapy in the treatment of bladder cancer, In *Urol Clin North Am*. Loughlin KR.(ed); 27-1: 103-113, 2000.
- 9- **Stampfer SD, Carpinito AG, Rodriguez J, et al:** Evaluation of NMP 22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 159: 394-398, 1998.
- 10- **Banos GJL, Rodrigo RMH, Juanez AFM, Garcia BM:** NMP 22, BTA stat test and cytology in the diagnosis of bladder cancer: A comparative study. *Urol. Int.* 66(4):185-190, 2001.
- 11- **Carpinito AG, Rukstalis DB, Pandrangi LV, et al:** Prospective, multi-center study of NMP 22 and cytology in patients with hematuria, *J Urol*. 158: 1899-1901, 1997.
- 12- **Zippe C, Pandrangik L, Agarwal A:** NMP 22 is a sensitive, cost-effective test in patients at risk for bladder cancer. *J Urol*. 161: 62-65, 1999.
- 13- **Vincenzo S, Giorgia P, Ignazio R, Elisa E:** Urinary BTA-Stat, BTA-Trak and NMP 22 in surveillance after TUR of Recurrent Superficial Transitional Cell Carcinoma of the bladder cancer. *E. Urol*. 38: 419-425, 2000.
- 14- **Garcia P, Barmadah SE, Gomez F, et al:** Determination of NMP 22 as a recurrence marker in bladder cancer, Preliminary study. *Arch Esp Urol*. 53(4): 305-312, 2000.
- 15- **Casella R, Huber P, Blöchliger 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*. 164: 1926-1928, 2000.
- 16- **Doehn C, Baumgartel M, Jocham D, Böhle A:** Nuclear matrix protein 22 in urine as a tumor marker in patients with transitional cell carcinoma of the bladder, Presented in XII. Congress of the E.A.U., Barcelona, Spain, March 21-25, 1998.
- 17- **Carpinito GA, Stadler WM, Briggman JV, et al:** Urinary nuclear matrix protein as marker for transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J Urol*. 156:1280-1285, 1996