

MESANE T M RLERİNDE NÜKLEER MATRİKS PROTEİN 22 (NMP22)'NİN SİSTOSKOPİK BULGULAR, TÜMÖRÜN EVRESİ VE DERECESİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

NUCLEAR MATRIX PROTEIN 22 (NMP22) IN THE BLADDER TUMOR COMPARISON WITH THE FINDINGS OF CYSTOSCOPY, STAGE AND GRADE OF THE TUMOR

AYYILDIZ A.*, KESEROĐLU B.**; NUHOĐLU B.*, G RDAL M.*, ERSOY E.*, GERMİYANOĐLU C.*

* S.B. Ankara Eđitim ve AraŐtırma Hastanesi II.  roloji Kliniđi, ANKARA

** S.B. Yozgat Devlet Hastanesi  roloji Kliniđi, YOZGAT

ABSTRACT

Objectives: The frequency of bladder cancer is third in men, tenth in women among the all malignancy. Macroscopic or microscopic hematuria is present in 85-90% of the patients. Urine analyse, radiological evaluation, cystoscopy and pathologic study are made for diagnosis. Simple, non-invasive, cheaper, more reliable and more sensitive methods were investigated as alternative to the cystoscopy that is an invasive technique, such as, urine cytology, flow cytometry, tissue plasminogen activator, CEA, Thomson Friedenreich antigen, ABH-O blood group antigens, bladder cancer antigen, proteolytic enzymes, plasminogen activators, extracellular matrix protein and receptors, cell adhesion proteins, epidermal and tumor growth factors and receptors, proving of the chromosome and genetic alterations, hyaluronic acide-hyaluronidase, fibrin and fibrinogen destructive products, telomerase were studied. Nuclear matrix protein is the one of these methods that can be determined. It was considered that the high level of NMP22 in urine was correlated with overgrowth of the cell and tumor. NMP22 is the part of the nucleus of the cell; it obtains the regulation of the gene expression, DNA replication and transcriptions. Cystoscopy is a gold standard to evaluate hematuria because of the bladder cancer. It obtains a macroscopic view, the chance of biopsy and histopathology study. But cystoscopy is an invasive method. Diminish the frequency of the cystoscopy for following up the bladder cancer, may be preferred by these patients.

Material and methods: In this study, we compared the NMP22 that was so simple for diagnose and followed up of bladder cancer and cystoscopy to diagnose bladder cancer successfully. For this reason 93 patients, 65 male, 28 female, the average age was 53.6, that were diagnosed as a bladder cancer, were investigated according to whether the primer or recurrent bladder cancer, papillary or solid, single or multiple, the grade and stage of tumor. The cut-off value of NMP22 was 10 U/ml.

Result: Comparison was made among the tumor number, bigness, primer or recurrent, solid or papillary and the values of NMP22, the correlation was not significant statistically ($p>0.05$). TUR was performed after the recognition of tumor in cystoscopy. Pathologic specimens were separated in 3 groups according to the degrees. While the differences between degree I and II, degree II and III were not significant statistically ($p>0.05$), the difference between degree I and III was significant ($p<0.05$). Pathologic staging were made as Ta, T1, T2, and T3. Between Ta and T1, T2 and T3, differences were not significant ($p>0.05$). However, the differences was also determined between Ta and the other stages, T1 and T2, T3 ($p<0.05$).

Conclusion: Sensitivity 65%, specific 56%, false negative 35%, false positive 44%, positive determining 65%, negative determining 56% were confirmed. However, it showed that NMP22 was insufficient about the diagnosis of tumor and extension of the interval of the control cystoscopy.

Key Words: Bladder tumor, cystoscopy, NMP22

 ZET

Mesane tümörlerinin kesin tanısı sistoskopi ve patolojik inceleme ile konulur. Tamı için invaziv bir yöntem olan sistoskopiye alternatif basit, invaziv olmayan, daha ucuz, duyarlılığı yüksek ve daha doğru sonuç verecek yöntemler araştırılmıştır. Bunlardan birisi de NMP'lerdir. NMP22'nin idrarda normalden fazla bulunmasının aşırı hücre büyümesi ve tümör varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, mesane tümöründe NMP22 testinin, sistoskopik bulgular, tümörün evre ve derecesi ile karşılaştırılması amaçlandı.

Bu amaçla mesane tümörü tanısı almıŐ 65' i erkek, 28' i kadın 93 hastanın idrar NMP22 düzeylerine bakıldı ve sistoskopik bulgular, tümörün derecesi ve evresine göre değişiklik gösterip göstermediği incelendi.

Sistoskopide; tümör sayısı, tümör büyüklüğü, tümörün primer veya tekrarlayan ve solid veya papiller olması durumuyla NMP22 değerleri karşılaştırıldı, istatistiksel olarak aralarındaki ilişki anlamsızdı ($p>0.05$). Sistoskopisinde tümör saptanan hastalara takiben TUR uygulandı. Patolojik spesimenler derecelerine göre 3 gruba ayrıldı. Derece 1 ve 2 arasında, derece 2 ile 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$) derece 1 ile 3 arasında ki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Patolojik evreleme Ta, T1, T2, T3 olarak gruplandırıldı. Ta ile T1, T2 ile T3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$) Ta ile diğer evreler arasında ve T1 ile T2, T3 arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Elde edilen sonuçlar; duyarlılık %65, özgüllük %56, yanlış negatiflik %35, yanlış pozitiflik %44, pozitif belirleyicilik %65, negatif belirleyicilik %56 olarak bulundu.

Bu sonuçlarla NMP22'nin tümör tanısı koymada ve sistoskopi kontrolündeki hastalarda sistoskopi aralığını uzatmada yeterli olamayacağı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Mesane Tümörü, Sistoskopi, NMP22

GİRİŞ

Mesane tümörleri tüm maliniteler arasında erkeklerde üçüncü, kadınlarda onuncu sıklıkla görülürler. Tanı konulduğu zaman olguların % 75-80'i yüzeysel, %20-25'i bölgesel lenf düğümlerine veya diğer bölgelere yayılmış tümörlerdir^{1,2}. Mesane tümürlü hastaların %85-90'ında makroskobik veya mikroskobik hematüri mevcuttur. Tanı rutin idrar analizi, radyolojik yöntemler, sistoskopi ve patolojik inceleme ile konulur. Tanı için invaziv bir yöntem olan sistoskopiye alternatif olarak idrarın sitolojisi, akım sitometrisi, M344, T43-T138, 19a211, CA 19-9, Doku Plazminojen Aktivatörü, Karsinoembriyonik Antijen gibi tümör doku antijenleri, Thomsen Friedenreich (T) Antijeni, ABH-O Kan Grubu Antijenleri, Mesane Tümör Antijeni, Proteolitik Enzimler, Plazminojen Aktivatörleri, Ekstraselüler Matris Protein ve Reseptörleri, Hücre Adezyon Proteinleri, Epidermal ve tümör büyüme faktörleri ve reseptörleri, Kromozomal ve Genetik değişikliklerin tespiti, Hiyaluronik Asit - Hiyaluronidase, Fibrin ve fibrinojen Yıkım Ürünleri, Telomeraz ve NMP22 çalışılmıştır²⁻⁴.

Nükleer Matris Proteinleri hücre nükleusunun internal yapısal iskeletinin bir parçasıdır ve ilk kez 1974 yılında Berezney ve Coffey tarafından tanımlanmıştır. DNA replikasyonu ve transkripsiyonunda, RNA oluşumunda ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynarlar. Nükleer Matris proteinleri, toplam hücre proteinlerinin yaklaşık %1-5'lik kısmını oluşturur. Nükleer Matris proteinlerin içinde en önemlisi ve ölçülebilen parçası NuMA'dır ve NuMA, fosfoprotein yapıda olup ağırlığı 236 kDa'dır ve NMP22'nin ölçülebilen parçasını oluşturur⁵⁻⁷. Mesane tümör dokusundaki nükleer matris proteinlerini 1996 yılında Getzenberg ve arkadaşları ortaya koymuşlardır⁸. NMP22'nin mesane tümörlerini be-

lirlemedeki bugün için büyük bir çoğunluk tarafından kabul edilen cut-off değeri 10U/ml'dir^{9,10}. Diğer bir konu da, doğru sonuç elde etmek için örneklerin ne zaman toplanması gerektiğidir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, klasik olarak yapıldığı gibi sabah ilk idrarla alınan sonuçların, gün içerisinde üç farklı zamanda toplanmış örnekten çalışanların ortalamalarından farklı olmadığı görülmüştür¹¹. Bu çalışmada, mesane tümörü tanı ve izleminde, son derece pratik olan NMP22 testinin, sistoskopiye alternatif olabilir mi düşüncesinden yola çıkarak, testin mesane tümörünü belirleme başarısının sistoskopi ile karşılaştırılması amaçlandı. Bu amaçla mesane tümürlü hastalarda, NMP22 testinin, mesane tümörlerinin primer veya rekürren, papiller veya solid olmasına, tümör büyüklüğüne, derecesine ve evresine göre değişiklik gösterip göstermediği incelendi. Test sonuçları sistoskopi ve patoloji bulguları ile karşılaştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya ilk defa sistoskopi ile tanı konulan 35 hasta ve kanıtlanmış mesane tümörü olup sistoskopi kontrolünde olan 58 hasta olmak üzere toplam 93 kişi dahil edildi. Üriner sistem enfeksiyonu saptanan, öyküsünde son 10 gün içerisinde travmatize edici üretral girişimi bulunan ve hematürisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalarımıza tam idrar ve biyokimyasal analiz, NMP22 testi, İVP, USG ve sistoskopi yapıldı. Sistoskopide mesane tümörü saptanan hastalara transüretral rezeksiyon (TUR) uygulandı ve histopatolojik tanı konuldu. Tümörün evrelemesi TNM, derecelendirilmesi ise ASH sistemine göre yapıldı. Sistoskopi esnasında tipik tümör görüntüsü olmayan ve şüpheli görüntüleri olan hastalardan cold-cup biyopsiler alındı. Hastaların idrar örnekleri sabah ilk idrar olarak alındı ve NMP22

idrar toplama kiti kaplarına pipetle konuldu ve 10 dakika içerisinde hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Mikrobiyoloji laboratuvarında bulunan NMP22 stabilizörleri, 40 örnek sayısına ulaşınca kadar -80°C’de saklandı. İşlemler başlamadan önce idrarların oda ısısında çözünmeleri beklendi, ardından özel plastik tüplere alınan idrarlar 1000 G devirde, 20°C’de 15 dakika boyunca santrifüje edildi. Ölçümde NMP22 için spesifik iki monoklonal antikor kullanıldı. Yıkama işleminden sonra antikorlara bağlanan NMP22 antijenleri digoxigenin işaretli ikinci antikor ile reaksiyona sokuldu. Yıkama işleminin ardından “Horse Radish Peroxidase” (HRP) ile işaretlenmiş olan *anti-digoksigen*’in antikorları ile reaksiyon başlatıldı. HRP substratının o-fenilen-diamine ile reaksiyonun ardından 2M sülfürik asit ilave edilerek enzim reaksiyonu durduruldu. İdrardaki antijen konsantrasyonu ile reaksiyon sonucu oluşan renk şiddeti doğru orantılıydı. Oluşan renk 490 nm spektrofotometrede okunarak örnekteki NMP22 konsantrasyonu tespit edildi ve sonuçlar U/ml cinsinden rapor edildi. İdrar NMP22 için referans değeri olarak 10 U/ml alındı ve bunun üzerindeki değerler “pozitif”, altındaki değerler ise “negatif” kabul edildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde ki-kare testi ve t-testi kullanıldı.

BULGULAR

Doksan üç kişilik hasta grubumuzun 65’i (%69,9) erkek ve 28’i (%30,1) kadındı. Yaş ortalamaları 53,6 idi. Hastalarımızda NMP22 değerlerinin sonuçları ile sistoskopi bulguları, tümörün tek veya multiple olması, büyüklüğü, primer veya sekonder olması, solid veya papiller olması, tümör derecesi ve evresi karşılaştırılmıştır (Tablo 1). Ayrıca cut-off değerleri 2,5 U/ml, 6,4 U/ml, 10 U/ml, 14,5 U/ml, 19,5 U/ml değerlerine göre sonuçların özgüllük, duyarlılık, pozitif belirleyici değer, negatif belirleyici değerleri bulundu (Tablo 2).

Sistoskopisi pozitif ve negatif olan hastaların NMP22 değerleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Sistoskopisi pozitif olan hastalar, tümör sayısına göre tek veya multiple olarak ayrıldı. Tümör sayısı, tek ve multiple olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Sistoskopisi pozitif olan hastalar, tümör büyüklükle-

rine göre; 0-10 mm, 11-30 mm ve 30 mm’den büyük olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tümör büyüklüğüne bağlı NMP22 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Primer ve tekrarlayan hastalıklı hastalardaki NMP22 değerleri istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$). Sistoskopisi pozitif olan hastalar, tümörün sistoskopik görünümüne göre solid ve papiller olarak iki gruba ayrıldı ve NMP22 değerleri karşılaştırıldı, aralarındaki ilişki anlamsızdı ($p>0.05$). Sistoskopisinde tümör saptanan hastalara takiben TUR uygulandı. Patolojik spesimenler derecelerine göre 3 gruba ayrıldı. Derece 1 ve 2 arasında, derece 2 ile 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$) derece 1 ile 3 arasında ki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Patolojik evreleme Ta, T1, T2, T3 olarak gruplandırıldı. Ta ile T1, T2 ile T3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$) Ta ile diğer evreler arasında ve T1 ile T2, T3 arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Mesane tümörlerinin yaklaşık %60’ı ilk tanısında iyi yada orta derecede farklılaşmış yüzeysel papiller tümör olsa da, %70-80’i ilk rezeksiyon sonrası nüks göstermekte, bunların %10-20’si invaziv hale dönüşmekte invaziv olan yüksek dereceli tümörlerde ise radikal tedaviye karşın metastazlar gelişebilmektedir. T2 tümörlü hastalarda 5 yıllık hastalısız yaşam %65-70 oranında gerçekleşmektedir. Bu göstergeler mesane tümöründe erken tanı koyarak acil tedaviye başlamayı ve sıkı bir takibi vazgeçilmez kılmaktadır^{2,12,13}.

Mesane tümörüne bağlı hematürisi olan bir hastada, tanıda en doğru sonucu verecek olan yöntem hiç kuşkusuz sistoskopidir. Sistoskopi, lezyonun gözle görülmesi yanında biyopsi alınması, böylece histopatolojik incelemeye olanak sağlaması gibi ayrıcalıklara sahiptir. Bir kez tanı konulduktan sonra izlem ve bu sırada karşılaşılabilecek yeni lezyonların ikincil tedavileri, yöntemi daha da fonksiyonel kılmaktadır¹². Sistoskopi invaziv bir yöntemdir. Hasta kooperasyonu ve sabrını gerektirmektedir. Mesane tümörü izlenimindeki sistoskopi sıklığını azaltmak, hastaların çok tercih edebileceği bir uygulama olabilecektir. Nitekim Ta tümörlü hastalarda 3. aydan sonraki ilk sistoskopi kontrolünü 12. aydan sonra öneren çalışmalar da vardır¹². Yaygın olarak kullanılan

haliyle; yeni tanı alan hastalarda ve son nüksten itibaren ilk yılda üç ayda bir, ikinci yılda altı ayda bir, sonrasında ise yılda bir sistoskopik kontrol yapılmakta, nüks olması halinde hangi aşamada olursa olsun tekrar başa dönülmektedir. Bu denli sıkı izlem planı kimi araştırmacılarca sorgulandığında iyi farklılaşmış Ta tümörlerde ilk yıl için progresyon hızının %1'den az, üçüncü ay kontrollerde tümör saptanmaması halinde, altıncı ve dokuzuncu aylardaki kontrollerde tümör bulunması ihtimalinin %10'un altında olduğu görülmüştür^{2,12,13}.

Yukarıdaki belirttiğimiz şartlar düşünülürse, daha az invaziv tarama yöntemi arayışı gereksinimi duyulmaktadır. Mesane tümörü tanısı koymada sistoskopi kadar yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip bir tetkikin bulunmasıyla tanısal sistoskopi sayısı azalacak ve girişim sadece tümörün saptandığı hastalarda yapılacaktır. Fleksible sistoskopi ile izlem, poliklinik ortamında anestezi gereksinimi olmaksızın yapılabilen ve hasta izlemini çok kolay hale getirebilmektedir. Ancak fleksible sistoskopi kullanıldığında 2-3 mm çapındaki tümörler gözden kaçabilmektedir¹⁴.

		Olgu sayısı	NMP22 Pozitif	NMP22 Negatif	NMP22 Ortalama±SD	P değeri
Endoskopi	Pozitif	52	34 (%65.3)	18 (%43.9)		
	Negatif	41	18 (%34.7)	23 (%56.1)		
Tümör sayısı	Tek tümörlü	28	17 (%60.7)	11 (%39.3)	28.8±36.9	>0.05
	Multiple tümörlü	24	17 (%70.8)	7 (%29.2)	38.6±40.9	
Tümör büyüklüğü	0-10 mm	15	7 (%46.7)	8 (%53.3)	24.7±38.8	>0.05
	11-30 mm	22	17 (%77.3)	5 (%22.7)	26.3±64.6	
	>30 mm	15	10 (%66.7)	5 (%33.3)	43.06±45.3	
Hasta grubu	Primer	35	22 (%62.9)	13 (%37.1)	32.4±42.4	>0.05
	Rekürren	17	12 (%70.6)	5 (%29.4)	27.1±32.3	
Endoskopik görünüm	Solid	10	8 (%80.0)	2 (%20.0)	60.5±51.04	>0.05
	Papiller	42	26 (%61.9)	16 (%38.1)	23.5±32.7	
Patolojik grade	Grade 1	16	8 (%50.0)	8 (%50.0)	21.8±34.7	*****
	Grade 2	29	20 (%69.0)	9 (%31.0)	28.8±37.06	
	Grade 3	7	6 (%85.7)	1 (%14.3)	58.7±49.4	
Patolojik evre	Ta	9	6 (%66.7)	3 (%33.3)	9.5±5.8	++++
	T1	29	17 (%58.6)	12 (%41.4)	25.2±36.4	
	T2	8	6 (%75.0)	2 (%25.0)	54.1±47.9	
	T3	6	5 (%83.3)	1 (%16.7)	57.5±47.2	

Tablo 1. Endoskopi pozitif ve negatif, tek ve multiple tümör, tümör büyüklüğü, primer ve rekürren, solid ve papiller, tümör patolojik grade ve evre durumuna göre NMP22 sonuçlarının karşılaştırılması

***** Grade 1 ve 2---- p>0.05
 Grade 2 ve 3---- p>0.05
 Grade 1 ve 3---- p<0.05
 ++++ Evre Ta ve T1
 Evre Ta ve T1, T2, T3
 Evre T1 ve T2, T3
 Evre T2 ve T3
 ---- p>0.05
 ---- P<0.05
 ---- p<0.05
 ---- p>0.05

Referans düzeyi (U/ml)	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)	Pozitif belirleyici değer (%)	Negatif belirleyici değer (%)
2.5	24	87	59	59
6.4	51	69	64	57
10.0	56	65	65	56
14.5	71	42	65	49
19.5	80	33	68	49

Tablo 2. Çalışmamızda farklı cut-off değerlerine göre NMP22 sonuçlarının karşılaştırılması

	Olgu sayısı	Tis	Ta	T1	T2	T3	T4	G1	G2	G3
Shelfo Sw	33	75	60	60	-	100	-	-	-	-
Miyanaga N	38	100	71.4	61.5	100	100	100	85.7	75	85.7
Stampfer S	67	70	61.4	100	83	-	-	30.8	74.1	80.8
Yılmaz Y	68	-	50	90	100	100	100	71.4	83.3	100
Landman J	47	67	81	82	-	-	-	69	86	93
Sanchez M	108	66.6	62.5	79.2	81.8	100	100	69.7	81.8	82.5
Ramakumar S	57	45	48	79	-	-	-	44	62	62
Del Nero A	105	-	66.6	93.3	-	-	-	68.9	94.4	80

Tablo 3. Mesane tümörlerinin alt gruplarında NMP22 testinin tanı başarısına ilişkin duyarlılık

Çalışma	Olgu sayısı	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif belirleyicilik	Negatif belirleyicilik
Shelfo SW	125	70	78.5	57.5	86
Delnero A	105	82.8	63	-	-
Zippe C	330	100	85	29	100
Ramakumar S	57	53	60	-	-
Sharma S	278	82.4	82	38.9	97.1
Shanchez M	267	80.7	90.8	92.7	75.8
Landman J	47	81	77	-	-
Akaza H	183	85.7	78.7	25	98.5
Stampfer S	231	48.5	91.8	65.3	84.9
Carpinato G	97	88	70	-	-
Lahme S	84	90	65.9	-	-
Gutierrez BJL	150	76.3	90.5	89.2	78.8
Mian C	240	56	79	45	90
Atsü	202	78.1	66	59.5	82.5
Kaya E	43	86	75.6	80.4	82.3
Yılmaz Y	68	80.7	64.2	58.3	84.3
Sarılar Ö	42	69	81.8	87.9	58.1
Bizim çalışma	93	65	56	65	56

Tablo 4. NMP22 testinin başarısına ilişkin veriler

İlk kullanıma giren ve hala önemini yitirmemiş olan sitolojinin ardından yöntemler hızla artmış ve halen de artmaya devam etmektedir. Karşılaştırmalı veriler incelendiğinde görülmektedir ki hiçbir yöntemin belirgin bir üstünlüğü yoktur. Her yöntemin duyarlılık, özgüllük, pozitif belirleyici değer ve negatif belirleyici değerleri birbirinden oldukça farklıdır^{15,16}. Yakın zamanlarda yapılan birçok çalışmada idrar sitolojisinin yerini alabilecek, basit, invaziv olmayan, daha ucuz, duyarlılığı yüksek ve daha doğru sonuç verecek

yöntemler araştırılmıştır. Bu yöntemlerden birisi de son zamanlarda üzerinde çok çalışılan yeni tümör belirleyicisi olan nükleer matriks proteinleridir. Nükleer matriks proteinlerinin idrarda normalden fazla bulunmasının aşırı hücre büyümesi ve tümör varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁷.

Hematüri, mesane tümörünün en sık ve en önemli belirtisidir. Fakat Atsü ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma hematürinin NMP22 sonucunu yükselterek yanlış pozitiflik oluşturduğunu göstermektedir. Ancak bu yükseklik üriner

enfeksiyondaki kadar olmamaktadır⁶. Yine hematüri nedeniyle NMP22 ile yapılan çalışmalarda da %8,5 ile %100 oranında yanlış pozitiflik oranları bildirilmiştir^{11,16,18}.

NMP22 invaziv olmayan, objektif bir test olup, sistoskopiye takiben hastalık durumunu ortaya koymada yararlı olan, tekrarlanabilir ve basit bir yöntemdir. Getzenberg ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ameliyat sonrası dönemde hızlıca gelişen tümör tekrarlamasını belirlemede ve düşük dereceli tümörlerin erken tanısında yararlı olduğunu bildirmişlerdir¹⁹. Sanchez ve arkadaşları ile Miyanaga ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda; yüzeysel tümörlere karşı invaziv tümörlerde, papiller tümörlere karşı solid tümörlerde, tek odaklı tümörlere karşı çok odaklı tümörlerde, NMP22'nin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir^{11,18}. Zippe ve arkadaşları, çalışmalarında idrar NMP22 değerlerinin tümörün histolojik derecesi ile yüzeysel ve invaziv olması arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir²⁰. Buna karşın Stampfer ve arkadaşları idrar NMP22 değerleri ile tümörün evresi ve histolojik derecesi arasında ilişki olduğunu saptamışlardır¹⁷. Kaya ve arkadaşları NMP22'yi idrar sitolojisi ile karşılaştırmış; idrar sitolojisinin daha özgül olduğu, ancak NMP22'nin daha duyarlı ve tanı değeri açısından daha üstün olduğunu saptamışlardır²¹. Shelfo ve arkadaşları da istatistiksel olarak idrar NMP22 düzeyleri ile tümör derecesi ve yayılımı arasında ilişki olmamasına karşın, kasa invaze transizyonel hücreli tümörlerde NMP22 düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmektedirler⁹. Mian ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da, idrar NMP22 değerleri ile tümör derecesi arasında bir ilişki olmadığı, ancak tümörün evresiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir²². Lahme ve arkadaşlarının çalışmasında ise; tümörün hem evresi hem de derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir²³. Tümörün derece ve evresi ile ilgili olarak yapılan çalışmalar tablo 3'de gösterilmiştir^{9-11,16-18,24}. NMP22'nin tümörü saptamadaki başarısı yanında, rezeksiyonlardan sonraki rekürrensleri göstermedeki başarısının da bir diğer özelliği olduğu bildirilmiştir²⁴.

Yılmaz ve arkadaşları çalışmalarında NMP22'nin cut-off değerini 15 U/ml olarak almışlar; T₂ ve üstü tümörlerde, 3. derece tümör-

lerde duyarlılığın %100'e yakın olduğunu bildirmişlerdir²⁵. Sarılar ve arkadaşları ise NMP22'nin sitolojiye göre duyarlılığının yüksek ve multipl tümörleri daha iyi gösterdiğini, kantitatif sonuç elde edilen, invaziv olmayan bir test olduğunu vurgulamışlardır²⁶.

Bizim çalışmamızda da tümör saptanan hastalar çeşitli gruplara ayrıldı ve her grup kendi arasında istatistiksel olarak değerlendirildi. Tek ve multiple, primer ve tekrarlayan, papiller ve solid tümörü olanlar ve tümörün büyüklüğü, idrar NMP22 değerleri istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde bu gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptandı ($p>0.05$). Tümör dereceleri karşılaştırıldığında ise derece 1 ve 2, derece 2 ile 3 arasında anlamlı fark olmazken ($p>0.05$), derece 1 ile 3 arasında anlamlı fark olduğu gösterildi ($p<0.05$). Tümör evreleri açısından da; Ta ile diğer evreler arasında ve T1 ile T2 ve T3 arasında anlamlı fark olduğu gösterildi ($p>0.05$), ancak T2 ile T3 arasında anlamlı fark gösterilemedi ($p>0.05$).

Cut-off değer 10 U/ml alındığında, testin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif belirleyicilik değerleri ile ilgili olarak literatürde yapılan çalışmalar tablo 4'te gösterilmiştir^{7,9-11,16,17,21-30}. Yapılan çalışmalarda NMP22 için artan referans değerlerinde özgüllük ve pozitif belirleyicilik değerleri artarken, duyarlılık ve negatif belirleyicilik değerlerinin ise azaldığı görülmüştür. Azalan referans değerlerinde ise bunların aksi yönde değişiklikler rapor edilmiştir³⁰. Farklı referans değerlerine göre bizim çalışmamızı değerlendirecek olursak; 2,5 U/ml için özgüllük %24, duyarlılık %87, pozitif belirleyicilik %59, negatif belirleyicilik %59'dur. Ancak referans değeri 14,5 U/ml alındığında ise bu değerler sırasıyla; özgüllük %80, duyarlılık %33, pozitif belirleyicilik %68, negatif belirleyicilik %49 olarak bulunmuştur. Hem sağlıklı kişileri ayırabilme hem de hasta olanları yakalayabilme açısından ortak olarak değerlendirildiğinde, en başarılı referans değeri; 6,4 U/ml ve 10 U/ml olarak ortaya çıktı (Tablo 2). Görüldüğü gibi düşük referans değerlerinde sağlıklı kişileri ayırabilme yeteneği düşmekte, buna karşılık hasta olanları yakalama başarısı artmaktadır, yüksek referans değerlerinde ise bunun tam tersi olmaktadır. Çalışmamızda referans değeri 10 U/ml olduğunda; duyarlılık %65, özgüllük %

56, yanlış negatiflik %35, yanlış pozitiflik %44, pozitif belirleyicilik %65, negatif belirleyicilik %56 olarak bulunmuştur.

Bizim yaptığımız çalışmada NMP22'nin belirleyiciliği özellikle düşük evre ve düşük dereceli tümörlü hastalar başta olmak üzere tatmin edici değildir. Literatürde NMP22 hakkında çalışmalar az sayıda olduğu gibi, bu çalışmalar çok kısa süreli olup sağlıklı bilgi için uzun izlem sürelerine ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, mesane tümörlerinin tanı ve izleminde, NMP22 invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Ancak bizim elde ettiğimiz sonuçlar ve literatür bilgisi göz önüne alındığında testin sistoskopinin yerini alamayacağı ve takip aralıklarını uzatmada da yararlı olamayacağı görülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1- **Erözenci A:** Yüzeysel mesane tümörlerinde intravezikal tedavi. Üroonkoloji Bülteni. 2: 19-24, 2003
- 2- **Edward M, Messing MD:** Urothelial tumors of the urinary tract; in Patrick C Walsh (ed): Campbell's Urology vol. 4, 2732-2784, 2002
- 3- **Ekici S, Lokeshwar VB:** Mesane tümörü belirleyicileri ve HA-HAaz testi. Üroloji Bülteni. 13: 133-140, 2002
- 4- **Kavaler E, Landman J, Chang Y, et al:** Detecting human bladder carcinoma cells in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity. Cancer. 4: 2807-2882, 1998
- 5- **Yang CH, Synder M:** The nuclear-mitotic apparatus protein is important in the establishment and maintenance of the bipolar mitotic spindle apparatus. Mol Biol Cell. 3: 1259-1267, 1992
- 6- **Groccla JA, McDougal WS:** Utility of nuclear matrix protein (NMP22) in the detection of recurrent bladder cancer. Urol Clin North Am. 27: 47-51, 2000
- 7- **Atsü N, Ekici S, Öge O et al:** False- pozitif results of the NMP22 test due to hematuria. J Urol. 167: 555-558, 2002
- 8- **Partin AW, Getzenberg RH, Car Michael MJ et al:** Nuclear matrix protein patterns in human benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. Cancer Res. 53: 744-746, 1993
- 9- **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. 15: 107-111, 1997
- 10- **Del Nero A, Esposito N, Curro A et al:** Evaluation of urinary level of NMP22 as a diagnostic marker for stage pTa-pT1 bladder cancer: Comparison with urinary cytology and BTA test. Eur Urol. 35: 93-97, 1999
- 11- **Sanchez CM, Herrero E, Megias J et al:** Evaluation of nuclear matrix protein 22 as a tumor marker in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. BJU Int. 84: 706-713, 1999
- 12- **Öge Ö, Erdem E, Atsü N et al:** Proposal for changes in cystoscopic follow-up patients with low-grade pTa bladder tumor. Eur Urol. 37: 271-274, 2000
- 13- **Page BH, Levison VB, Curven MP:** The side recurrence of non infiltrating bladder tumors. Br J Urol. 50: 237-242, 1978
- 14- **Meyhoff HH, Andersen JT, Klarskov P et al:** Flexible fiberoptic versus conventional cystourethroscopy in bladder tumor patients: A prospective study. Scand J Urol Nephrol. 110: 237-240, 1988
- 15- **Soloway MS, Morrison DA, Shelton TB:** Modalities used in the diagnosis, staging and evaluation of bladder cancer. AUA Update Series. 4:1-4, 1995
- 16- **Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA et al:** Comparison of screening methods in detection of bladder cancer. J Urol. 161: 388-394, 1999
- 17- **Stampfer DS, Carpinato GA, Rodriguez J et al:** Evaluation of nuclear matrix protein 22 in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol. 159:394-398, 1998
- 18- **Miyayaga N, Akaza H, Ishikawa S et al:** Clinical evaluation of NMP22 in urine as a novel marker for urothelial cancer. Eur Urol. 31: 163-168, 1997
- 19- **Getzenberg RH, Konety BR, Oeler TA et al:** Bladder cancer-associated nuclear matrix proteins. Cancer Res. 56: 1690-1694, 1996
- 20- **Zippe C, Pandrangi L, Potts JM et al:** NMP22 a sensitive, cost effective test in patients at risk for bladder cancer. Anticancer Res. 19: 2621-2623, 1999
- 21- **Kaya E, Atakan İH, Alagöl B et al:** Mesanenin değişici epitel hücreli kanseri tanısında nükleer matriks protein 22 (NMP22)'nin yeri. Türk Üroloji Dergisi. 27: 279-284, 2001
- 22- **Mian C, Lodge M, Haitel A:** Comparison of the monoclonal UBC-Elisa test and the NMP22 elisa test for the detection of urothelial cell carcinoma of the bladder. Urology 55: 223-226, 2000
- 23- **Lahme S, Bichler KH, Feil G:** Comparison of cytology and nuclear matrix protein 22 for the detection and follow-up bladder cancer. Urol Int. 66: 72-77, 2001
- 24- **Landman J, Chang Y, Kavaler E:** Sensivity and specificity on NMP22, telomerase and BTA in the detection of human bladder cancer. Urology. 52: 398-402, 1998

- 25- **Yılmaz Y, Aydın S, Bayraklı H et al:** Mesane tümörü tanı ve izleminde NMP-22'nin tek başına veya sitoloji ile birlikte kullanımı. Türk Üroloji Dergisi. 29: 138-145, 2003
- 26- **Sarılar Ö, Merder E, Kabay Ş et al:** Nükleer matriks proteinin (NMP22) mesane kanseri teşhisiyle, tümörün evresi, grade, tümör büyüklüğü ve sayısı ile olan ilişkisi ve bu bulguların sitoloji ile karşılaştırılması. Türk Üroloji Dergisi. 28: 397-400, 2002
- 27- **Sharma S, Zippe C, Pandrangi L et al:** Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat. J Urol. 162: 53-57, 1999
- 28- **Carpinit GA, Zippe CD, Pandrangi LV:** Prospective, multicenter study of NMP22 and cytology in patients with hematuria. Am Urol Assoc. 158: 937, 1998
- 29- **Gutierrez BJL, Rebello RMH, Antolin JFM:** NMP22, BTA stat test and cytology in the diagnosis of bladder cancer: a comparative study. Urol Int. 66:185-190, 2001
- 30- **Akaza H, Miyanaga N, Tsukamoto T et al:** Evaluation urinary NMP22 (nuclear matrix protein 22) as a diagnostic marker for urethelial cancer-screening for urethelial cancer in patients with microscopic hematuria. NMP Study Group. Gan To Kagaku Ryoho. 24: 837-842, 1997