

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

MESANE KANSERİNİN ERKEN TANI VE TAKİBİNDE
NMP22 BLADDERCHECK TESTİNİN YERİ

DR. ERDAL BENLİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. GÜNER KEMAL ÖZGÜR

TRABZON

2006

İÇİNDEKİLER

1-GİRİŞ	3
2-GENEL BİLGİLER	4
1.Temel ve Klinik Biyoloji	
2.Epidemiyoloji	
3.Etyoloji	
4.Moleküler Epidemiyoloji ve Patogenez	
5.Sınıflandırma	
6. Evrelendirme	
7. Klinik Bulgular	
8. Laboratuvar Bulguları	
9. Sistoüretroskopi	
10. Tümör Belirleyicileri	
3-MATERYAL VE METOD	17
4-BULGULAR	21
5-TARTIŞMA	23
6-SONUÇLAR VE ÖNERİLER	30
7-ÖZET (Türkçe)	31
8- SUMMARY	32
9- KAYNAKLAR	33

1-GİRİŞ

Mesane tümörleri görülme sıklığı açısından ürogenital sistem tümörleri içinde 2. sırada yer almaktadır. İlk tanı anında %70'e varan oranda yüzeysel yerleşimlidir. Erken tanı ve gerekli tedavi ile 5 yıllık sağkalım %95 civarındadır. Ancak 5 yıllık süre içinde %60-85 oranında rekürens göstermektedir(1).

Günümüzde sistoskopi; hematürili hastaların değerlendirilmesinde ve mesane tümörlerinin tanısında ve rekürenslerin takibinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak sistoskopi %100 sensitivite ve spesifiteye sahip olmayan, özellikle karsinoma insitu (CİS) gibi yüzeysel lezyonlarda yetersiz kalabilen, invaziv ve maliyeti yüksek bir tanı yöntemidir. Sistoskopinin bu dezavantajları sitoloji ile giderilmeye çalışılmıştır. Mesane tümörü tanısıyla izlenen hastalarda idrar sitolojisinin duyarlılığı %23-44 arasında bulunmuştur. Düşük "grade"li tümörlerde sensitivite oranının düşük izlenmesi, incelemenin subjektif olması; hatta aynı patoloğ tarafından farklı zamanlarda farklı şekilde rapor edilmesi gibi nedenlerle sitoloji sistoskopinin eksiklerini gidermede yetersiz kalmıştır. Bu nedenlerle, farklı yöntemler konusunda çalışmalar hız kazanmıştır. Tümör markırları bu noktada çalışmaların en fazla yoğunlaştığı alanlardır. Tümörün tespiti ve izlenmesinde kullanılacak ideal testin hızlı sonuç veren, idrar içindeki bileşenlerden etkilenmeyen, invaziv olmayan, kolay uygulanabilir, düşük maliyetli, aynı doğrulukla kendi içinde ve diğer merkezler arasında tekrar edilebilen, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bir test olması gerekmektedir. Günümüzde mesane tümörü için kullanılan tümör markırları, sitoloji ile kıyaslandığında çoğunun sensitivitesinin daha iyi olmasına rağmen, spesifitelerinin daha düşük olduğu görülmüştür(1-2).

Bu çalışmada gerek risk altındaki kişilerde tarama testi olarak, gerekse mesane tümörü tanısında sistoskopinin yerini alabilecek veya izlemde sistoskopi sıklığını azaltabilecek ya da sistoskopinin etkinliğini arttıracak yöntem olarak ileri sürülen, FDA tarafından onaylanmış NMP 22

Bladderçek testinin sistoskopik ve histopatolojik bulgularla uyumunu araştırmak amaçlanmıştır.

2–GENEL BİLGİLER

Mesane Tumorleri

Mesane tumoru urolojik kanserler arasında sıklık olarak 2. sırada bulunmaktadır. Yeni tanı almış olan mesane kanserlerinin kabaca %55-60'ı iyi diferensiye ya da orta derecede diferensiye yuzeyel papiller transizyonel hucreli karsinomlardır. Bu hastaların %10'unda sonradan invaziv ya da metastatik mesane kanseri gelişmektedir. Yeni tanı almış mesane kanserlerinin %40-45'i yüksek "grade"li lezyonlardır ve bunların da yarısından çoğu tanı anında kasa invaziv ya da daha ileri evredeki tumorlerdir. Kasa invaziv mesane tumoru olan hastaların yaklaşık %50'sinde tespit edilemeyen uzak metastaz vardır(1).

Mesane tumorunun yuzeyel evrede iken tedavisi transuretral tumor rezeksiyonu(TUR) ve gerekli goruln durumlarda intravezikal kemoterapi/immunoterapi şeklinindedir. Daha ileri hastalık evrelerinde sistektomiye kadar giden agresif tedaviler uygulanmaktadır. 5 yıllık sağ kalım yuzeyel tumorlerde %93 iken, ilerleyen evrelerde %50'ye, hatta metastatik evrede %6'ya kadar düşmektedir(1).

1.Temel ve Klinik Biyoloji

Mesane tumorunun etyolojisinde kimyasal karsinojenlerin guçlu bir rolunun olduğu epidemiyolojik ve deneysel serilerle gösterilmiştir. Virusler, kimyasal karsinojenler, diğer kimyasal veya fiziksel stimulanlar(ultraviyole ışınları veya radyasyon gibi) bu konuda suçlanmaktadır. Ayrıca genetik miras, akkiz ve anatomik faktörler,

kimyasal maddelerin metabolizması ve salınımı potansiyel hedef hücrelerde malignensinin gelişmesine neden olmaktadır(1).

Yüzeysel mesane hücrelerinin, ürotelyumda başka yerlere göçebilme ve implante olabilme ihtimali bulunmaktadır. Bu durum multifokal karsinogenezis, tümör implantasyonu, migrasyonu veya yetersiz tedaviden kaynaklanabileceği gibi tedavi sırasında gözden kaçmış tümör odaklarına bağlı da olabilmektedir(1).

2.Epidemiyoloji

Bölgeler ve ülkeler arasında mesane tümörü insidansında farklılıklar vardır. Mesane tümörleri ürogenital sistem kanserleri içinde görülme sıklığı açısından ikinci sırada bulunmaktadır. Mesane kanseri erkeklerde kadınlardan 2,5 katdan daha fazla görülmektedir. Beyaz ırkta zencilerden 2 kat daha sık olarak izlenmektedir. Erkeklerde prostat, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra %6,2 ile tüm kanserler içinde en sık dördüncü kanserdir. Kadınlarda %2,5 ile tüm kanser olgularında sekizinci sırada görülen kanserdir. Mesane kanserine bağlı ölümler, tüm kanser ölümleri içinde, erkeklerde %2,9; kadınlarda da %1,5'lük oranı oluşturmaktadır. Mesane kanseri çocukluk dahil her yaşta görülebilmektedir. Ancak genellikle orta ve ileri yaş hastalığıdır. Mesane kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Ortalama tanı yaşı 60-65'dir. 40 yaşın altında nadiren görülmektedir ve bu yaş grubunda görülen tümörler daha iyi seyirli olmaktadır(1-4).

Mesane tümörü insidansı her iki cinsiyette yaşla birlikte artmasına rağmen erkeklerde insidansın oldukça yüksek olmasının nedeni çevresel ve endüstriyel faktörlere daha fazla maruz kalmaları yanında, erkeklerin genetik, hormonal ve anatomik yatkınlıklarından dolayı idrar retansiyonuna sıkça maruz kalmaları ile açıklanmaktadır(5,6).

3.Etyoloji

Ürotelyumdaki bir neoplastik değişim uzun süreli ve çok kademeli bir fenomen olarak gelişmektedir. Bir başlatıcı (inisiyatör) veya metaboliti, normal bir hücrenin DNA'sında değişiklikler oluşturarak onun malign hücreye dönüşmesine neden olmaktadır. Böylece genetik bilginin DNA'dan RNA'ya transferinde ve sonucunda da protein formasyonunda bir değişiklik meydana gelmektedir. Karsinojen olmayan destekleyici faktörler(promotör) hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak transformasyona uğramış bu hücrelerin çoğalmasına yol açmaktadır. İnsanlarda mesane kanserine yol açan inisiyatör ve promotörler olarak, kimyasal ajanlara maruz kalma, sigara kullanma, kahve içme, analjezik veya suni tatlandırıcılar alma, viral, bakteriyel ve parazitik enfeksiyonlara maruz kalma, mesane taşları ve genotoksik kemoterapotik ajanlar gibi bir çok faktörün olduğu rapor edilmiştir(1,3).

Mesane kanserine genetik açıdan yaklaşıldığında; onkojenik aktivasyon, kanser supresör genlerin kaybı veya inaktivasyonu ile büyüme faktörlerini şifreleyen genlerin aşırı aktivasyonu gibi durumlar söz konusudur. Bunlardan başlıcaları; p21 c-Has-ras, c-myc, c-jun onkojenleridir. Tümör supresör genler hücre proliferasyonunu regüle ederler ve bunların kaybı veya inaktivasyonu, proliferasyonunun sınırlanmasını önler. P53 proteini, Retinoblastom(Rb) geni, p15 ve p16 proteini bu konudaki rolleri gösterilmiş üç tümör supresör gendir(1,3).

Mesleki nedenlere bağlı bazı kimyasal karsinojenlere maruz kalma da mesane kanseri için risk oluşturmaktadır. Bu gruba erkek hastaların %15-35'i, kadın hastaların %1-6'sı girmektedir. Kimya, boya, kauçuk, petrol, deri ve matbaa sanayiinde çalışanlar ile otomobil işçileri, kamyon sürücüleri, metal iş kolunda çalışanlar, kuru temizleyiciler, konfeksiyon işçileri ve tesisatçılar yüksek risk grubundadır. Spesifik mesleki karsinojenler; anilin boyaları, benzidin, β -naftilamin, 4-aminobifenil, 4-nitrobifenil ve 2-amino-1-fenol'dür. Bunlara maruz kalan kişilerce alınan bu aromatik aminler, karaciğerde ortofenollere dönüşür ve bu şekilde idrarla atılarak karsinojenik etkilerini gösterirler. Bu karsinojenler için

latent periyot çok uzun olabileceği gibi yüksek dozlara maruz kalırsa çok kısa da olabilmektedir(1,3,7,8).

Sigara mesane kanserinin en önemli etyolojik faktörlerinden biridir. Sigara içenlerde mesane kanseri gelişme riski ortalama 4 kat artmaktadır(1,3,7).

Çeşitli malign hastalıkların tedavisinde kullanılan siklofosfamid(Cytoxan®) yüksek risk oluşturmaktadır. Siklofosfamidin üriner metaboliti olan akroleinin hemorajik sistit yaptığı saptanmıştır. Ancak mesane tümörü ile ilişkisi kanıtlanamamıştır. Deneysel çalışmalarda MESNa (2-merkaptotetan-sülfonik asit-sodyum) gibi koruyucu maddelerin kullanımı ile mesane tümörü oluşum riskinin azaltılabildiği gösterilmiştir(1).

4.Moleküler Epidemiyoloji ve Patogenez

Değişici epitel kanserlerinin %70'i yüzeysel tümörlerdir. Morfolojik olarak birbirinin aynısı olan iki tümörden birisinin yüzeysel kalması, diğerinin progresyon göstermesi ancak kanserin moleküler davranış farkı ile açıklanabilmektedir(1,3).

Ürotelyal tümörlerin gelişimi çok aşamalıdır. İlk aşama epitelyal hiperplazi ile hücre tabakalarının nükleer ve yapısal anormallikler olmaksızın çoğalmasıdır. Daha sonraki aşamada metaplastik değişiklikler vardır. Bunu displazi ve kanser gelişimi takip eder. Malign transformasyon gerçekleştikten sonra kanser yüzeysel kalabileceği gibi invazif veya metastatik hastalığa da dönüşebilir. İnvazyon olabilmesi için tümör hücrelerinin bazal membrana bağlanması gerekir. Tümör hücreleri, bazal membrana bağlandıktan sonra bazı proteazların salgılanmasına sebep olmakta ve sonuçta membran degradasyonu oluşturmaktadır. Hücrelerden salınan sitokinlerle hücre motilitesi artmakta ve invazyon gerçekleşmektedir(1,3).

5.Sınıflandırma

5.1 Karsinoma İnsitu (CIS)

Histolojik olarak ürotelyumda sınırlı, kötü diferansiye transizyonel hücreli kanser olarak tanımlanabilir. CIS, ekzofitik bir lezyonun yakınında veya uzağında izlenebilmekte, sıklıkla zaman içerisinde invaziv tümöre dönüşmektedir. Sistoskopide eritematöz, kadifemsi bir lezyon olarak görülmektedir. Erkek hastalarda daha sık görülmektedir. Tümör hücrelerinin zayıf kohezyonundan dolayı idrarın sitopatojenik incelenmesi %80-90 oranında pozitiftir. CIS asemptomatik olabileceği gibi ciddi dizüri, yetişememe ve sık idrara çıkma gibi semptomlara neden olarak prostatizm, İYE, nörojenik mesane veya interstisyel sistit ile karışabilmektedir(1,9).

CIS'li hastalar yüksek oranda tümör rekürsine sahiptir ve rezeksiyonda %40-83 oranında kas invazyonları tespit edilmiştir. CIS'in doğal seyri açık değildir ve varlığı kötü prognoz göstergesidir. Son yıllarda BCG ile yapılan intravezikal tedaviyle iyi sonuçlar bildirilmiştir. Sistemik kemoterapi ve radyoterapinin yararı gösterilememiştir(1).

5.2 Transizyonel Hücreli Karsinom (TCC)

Mesane tümörlerinin %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. Lümene uzanan ekzofitik papiller tümörlerdir. Daha az sıklıkla sesil, infiltratif, nodüler, mikst ve karsinoma insitu şeklinde olabilmektedir. Yaklaşık %70'i papiller, %10'u solid ve %20'si mikst görünümündedir. Histopatolojik olarak, epitelial hücre tabakasında artma, bazal yüzeyel tabakalarda anormal hücre matürasyonu, mukozada papiller kıvrıntılar, dev hücreler, nükleer yoğunlaşma, nükleus/stoplazma oranında artma ve belirgin nükleolusları ile normal ürotelyumdan ayrılmaktadır(1).

Tümör rekürsisi ve prognozuyla tümör "grade"i arasında ilişki bulunmaktadır. Progresyon oranları; "grade" 1'de %10-20, "grade" 2'de %19-37, "grade" 3'de %33-67 olarak belirlenmiştir. Sağkalım oranları da

benzerdir. Düşük “grade”li tümörlerde 10 yıllık sağkalım %98 iken, yüksek “grade”li tümörlerde bu oran %35’e düşmektedir(1,10,).

5.3 Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom, tanısı konulduğunda genellikle nodüler ve invazivdir. Histolojik olarak poligonal hücrelerden oluşmakta ve kötü diferansiyasyon göstermektedirler. Skuamöz hücre kanserli hastalarda genellikle bir kronik enfeksiyon, mesane taşı, mesane divertikülü veya kronik katater kullanımını hikayesi mevcuttur(1).

5.4 Adenokarsinom

Tüm mesane kanserlerinin %2’sinden azını oluşturmaktadır. Mesanenin primer adenokarsinomu sistit ve metaplaziyle kendini gösterebilir. Histolojik olarak adenokarsinomlar mukus salgılamakta, glandüler, koloid veya yüzük şeklinde izlenebilmektedirler. Primer adenokarsinomalar sıklıkla kubbede, urakustan kaynaklanırlar. Agresif cerrahi tedaviye rağmen 5 yıllık sağ kalım genellikle %40’dan azdır(2).

5.5 Farklılaşmamış Karsinomlar

Nadir görülen (%2’den az) bu karsinomlarda olgunlaşmış epitelyal elemanlar bulunmamaktadır. Histolojik olarak akciğerdeki lezyonları andıran küçük hücreli bir tip tanımlanmıştır. Prognozları genel olarak kötüdür(2).

5.6 Mikst Karsinoma

Tüm mesane kanserlerinin %4-6’sını içermekte ve transizyonel, glandüler, skuamöz ve farklılaşmamış gruplardan oluşmaktadırlar. Mikst karsinomaların çoğu tanı konulduğunda büyük ve infiltran tiptedir(2).

6. Evrelendirme

Prognozu belirleyen en önemli parametre invazyon varlığı ve derinliğidir. Bunu belirlemek için AJCC-TNM sınıflaması yaygın olarak kullanılmaktadır (R1).

Primer TUR tümörün derinliğini ortaya koyan en önemli girişimdir. Yüzeysel mesane tümörlerinin evrelendirmesi endoskopi ve biyopsi ile tam olarak yapılabilmektedir. İnvaziv tümörlerde görüntüleme yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır. Rejyonel lenf nodu tutulumu olan hastaların en doğru şekilde evrelendirilmesi pelvik lenfadenektomi ile olmaktadır(1,3).

7. Klinik Bulgular

Mesane kanserinin en sık görülen belirtisi ağrısız hematüridir. Hastaların %85'inde hastalığın ilk bulgusudur. Hematürinin derecesi ile hastalığın yaygınlığı arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Total makroskopik ağrısız hematüri varlığında mesane tümörü akla gelmelidir ve ileri araştırma yapılmalıdır. Bu hastaların %15'inde mesane tümörü tespit edilmektedir. Ağrılı hematüri vakalarında taş ve enfeksiyon öncelikli akla gelmektedir. Elde edilen çalışma sonuçları, mikroskopik hematüri tespit edilen hastaların incelenmesinde tespit edilen prostatizm, sistit, taş gibi mikroskopik hematüriye neden olabilecek tanılarının hekimleri ileri inceleme yapmaktan alıkoymasının TCC tanılarında %20'ye yakın oranda tanısız gecikmeye neden olduğunu göstermiştir. Asemptomatik mikroskopik hematüri için özellikle araştırılması gereken hastalar yaşlı, sigara içen, endüstriyel kanserojenlere maruz kalan yani mesane tümörü açısından risk altında bulunan kişilerdir(1,3).

Fizik muayene çok yönlendirici olmasa da, mesane boşaltıldıktan sonra anestezi altında yapılan invaziv tümörlerin dikkatli bimanuel muayenesinde mesane duvarının kalınlaştığı veya ele gelen bir kitle oluşturdukları saptanabilmektedir(çevre organlara invazyon düşündürür).

Hepatomegali ve supraklavikular lenfadenopati metastatik hastalık belirtileridir. Bazen oklüzif pelvik lenfadenopati nedeniyle lenfödem görülebilmektedir(1,3).

8. Laboratuvar Bulguları

Yapılan idrar tetkiklerinde sıklıkla hematüriye rastlanmaktadır. Eritrositler böbreklerden veya üriner sistemin herhangi bir yerinden gelebileceği gibi sistemik bir hastalık veya pıhtılaşma bozukluklarına bağlı kanama sonucu da oluşabilmektedir. Hematüriye piyüri ve bakteriüri eşlik ediyorsa idrar yolu infeksiyonu da akılda tutulmalıdır. Makroskopik hematüri; miyoglobünüri ve hemoglobünüriden ayırt edilmelidir. İdrarın mikroskopik incelenmesi ile eritrositler kolayca saptanabilmektedir(1,11).

Yüzeysel mesane kanseri şüphesi olan bir hastada ilk planda istenmesi gereken tetkikler tam idrar analizi, tam kan sayımı ve serum kreatinin seviyesidir. İnvaziv hastalıkta ise ek olarak karaciğer fonksiyon testleri ve alkalen fosfataz seviyesi belirlenmektedir.

9. Sistoüretroskopi

Üretranın ve mesanenin direkt görüntülenmesi sistoüretroskopi ile yapılmaktadır. Sistoskopinin en önemli endikasyonu hematüridir. Ayrıca tanı ve tedavi amacı ile üst üriner sisteme ulaşmak ve alt üriner sistemin hastalıklarını değerlendirmek amacıyla da sistoskopik inceleme yapılmaktadır. Sistoskopi alt üriner sistem anatomisini direkt olarak inceleyip, makroskopik bir patolojiyi görüntüleme, klinik tabloyu açıklama ve işlem sırasında histolojik ve sitolojik örnek alma imkanı sağlamaktadır. Mesane tümörü tanı ve takiplerinde altın standart olarak kabul edilmektedir(1-3).

Sistoskopi sıklıkla genel anestezi altında yapılan bir işlemdir. İşlem öncesi hasta hazırlığı gereklidir. Lokal olarak yapıldığında hastalar açısından oldukça ağrılı ve konforsuz bir işlemdir. Ayrıca maliyet olarak

pahalıdır ve CİS gibi yüzeysel lezyonlarda etkinliğinin azalması, yapan kişinin tecrübesine bağlı olması, sensitivite ve spesifitesinin %100 olmaması gibi dezavantajları vardır. Hastalar bu işlemde kaçınmak için rutin muayenelerine gelmemektedirler. Bu dezavantajları gidermede sitoloji de yetersiz kalmıştır. Son zamanlarda tümör markırları ile ilgili yapılan çalışmalarda bildirilen sonuçlar, bu testlerin sistoskopiye alternatif olma ya da sistoskopi ile birlikte kullanılarak sistoskopinin güvenilirliğini arttırması yönünden umut vermektedir(2).

10. Tümör Belirleyicileri

Mesane tümöründe kullanılacak ideal tümör belirleyici idrar içindeki bileşenlerden etkilenmemeli, ucuz olmalı, kolay uygulanabilmeli, hızlı sonuç vermeli, sonuçlar kendi içinde ve diğer merkezler arasında aynı doğrulukta tekrarlanabilmeli ve sonuçlar değerlendiren kişiden bağımsız olmalı, Yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahip olmalıdır. Yöntem mümkün olduğunca az invaziv olmalıdır.

10.1 İdrar Sitolojisi

İdrar sitojisi ya işenen idrardan ya da mesane yıkama suyundan alınan örnekler kullanılarak yapılmaktadır. Sistoskopi sırasında mesane yıkama suyu ile daha iyi korunmuş hücreler elde edildiği için sitolojinin sensitivitesi artmaktadır. Mesane tümör tanısı olan hastalarda pozitif üriner sitolojinin genel olarak duyarlılığı %23-44 arasında değişir. Sistoskopi normal bile olsa sitoloji pozitif ise TCC için yüksek prediktif değer taşımaktadır. Çünkü sistoskopide lezyon görülmeden çok önce tümör hücreleri idrarla atılmaktadır. Sitolojinin spesifitesinin yüksek olmasına rağmen önemli eksiklikleri bulunmaktadır. Herşeyden önce sitolojik inceleme subjektif olup patoloğun tecrübesi ile yakından alakalıdır. Aynı örnek, aynı patolog tarafından farklı zamanlarda farklı şekilde rapor edilebilmektedir. Özellikle düşük “grade”li tümörlerde göreceli olarak

yetersiz sensitiviteye sahiptir. Sensitivite “grade” 1 tümörlerde sadece %17 iken, “grade” 2 tümörlerde %61, “grade” 3 tümörlerde ise bu oran %90’lar civarındadır. Sitolojinin yanlış pozitiflik oranları %0-12 arasında değişmektedir. Bu durum genellikle inflamasyon, ürotelyal atipi, kemoterapi, radyoterapi ve en önemlisi intravezikal tedavilere sekonder oluşan değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bugün için sistoskopi yerine kullanılacak duyarlılığa sahip olmadığı düşünülmektedir(12,13).

10.2 FISH (fluorescence in situ hybridization)

FISH tekniği mesane kanser tanısında ümit verici potansiyele sahip diyagnostik bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Mesane yıkama suyu veya işenen idrar kullanılmaktadır. FISH tekniği %81 sensitivite ve %96 spesifite göstermektedir. Ancak en önemli dezavantajı teknik yetersizlik nedeniyle testin yaygın kullanımının sınırlı olmasıdır(14).

10.3 “Quanticyt”(kantitatif üriner sitoloji)

Yakın zamanda mesane yıkama suyu sitolojisini kantitatif olarak derecelendiren bir yöntem olan quanticyt metodu geliştirilmiştir. Bu yöntemin dezavantajı, rutin sitolojiden çok daha karışık bir yöntem olması, sonuçların elde edilmesinin en az 2 gün sürmesi, gelişmiş bir laboratuvar gereksinimi göstermesi ve sadece mesane yıkama suyundan yapılabilmesidir. Avantajı ise sonuçların objektif skorlar halinde verilebilmesidir. Tümör belirlenmesi açısından bu yöntemin genel sensitivitesi %69, spesifitesi ise %85 olarak bildirilmektedir(15,16).

10.4 “Bladder” Tümör Antijen(BTA) Testi

BTA stat(kalitatif) ve BTA Trak(kantitatif) gibi değişik modifikasyonları geliştirilmiştir. Bu testler spesifik olarak mesane kanser

hücreleri tarafından üretilen “human complement factor H-related protein”ini tespit etmektedirler. TCC rekürensini belirleme açısından sensitivitesi %57-83 dir. BTA Stat testinin spesifitesinin düşük olması, hematüriden etkilenmesi ve özel laboratuarlara ihtiyaç duyması dezavantajlarıdır(17,18)

10.5 Fibrin-Fibrinojen Yıkım Ürünleri

Plazminojen fibrin ve fibrinojene etkisiyle protein fragmanları oluşturur. Mesane kanserinde sensitivitesi % 82 olarak bildirilmiş ve yapılan çalışmalarda sitolojiye üstünlüğü gösterilememiştir(19).

10.6 Telomeraz

Telomeraz ve mikrosatellit teknikler, henüz tam olarak rutin klinik kullanıma girmemiş ama umut verici yeni yöntemlerdir.İdrarda telomeraz PCR yöntemiyle ölçülmektedir. Testin sensitivite ve spesifite oranları sırasıyla %70-86 ve %60-90 arasında değişiklik göstermektedir(20).

10.7 Hyalüronik Asit ve Hyalüronidaz

HA_HAaz testi idrardaki hyalüronik asit (HA) ve bunu yıkan enzim olan hyaluronidaz(HAaz) düzeylerini ölçmektedir. HAaz, mesane kanserli hastaların idrarlarında belirlenmiştir. HA-Haaz incelemesi immunoassay yöntemiyle uygulanan testlerdir. HA-HAaz testinin sensitivitesi %91 ve spesifitesi %81 olarak bulunmuştur(21).

10.8 Lewis X Antijeni

Lewis X kan grubu antijenleri normal epitel yüzeyinde tipik olarak gözlenmezken, tümör hücrelerinin %85-90’ında “grade”den bağımsız olarak eksprese olmaktadır. Yapılan araştırmalarda %90’ın üzerinde duyarlılık sonuçları bildirilmiştir. Ancak spesifitesi düşüktür(22).

10.9 Immunocyt

Test, immunofloresan ölçümle sitolojinin kombinasyonundan oluşmaktadır. Dökülen kanser hücreleri mesane tümörüne özgü üç farklı belirleyici monoklonal antikor ile çalışılmaktadır. Testin duyarlılığı çeşitli çalışmalarda %39-77 arasında, spesifite oranları da %69-80 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Umut vaat eden bu test de FDA onayına sahiptir. Ancak yapılabilmesi için eğitimli laborantlara gereksinim duyulmaktadır(23,24).

10.10 Sitokeratinler

Sitokeratin-19 normal ürotelyum ve mesane tümör hücresinden salınmaktadır. İmmunoradyometrik analiz enzim bağımlı immunosorbent analiz CYFRA 21-1, sitokeratin-19'un solubl fragmanını tespit eder. Eşik değerinin 4 ng/ml alındığı çalışmalarda sensitivite %96, spesifite ise %74 olarak tespit edilmiştir. Mesane kanserli hastaların ürotelyal hücrelerinde esas tespit edilen sitokeratin-20'dir(25).

10.11 Nükleer Matriks Protein (NMP-22) Testi

Nükleer matriks proteinler (NMP), tüm memeli hücrelerinde bulunan, DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve gen ekspresyonunda rol alan ve hücre çekirdeğinin yapısal zeminini oluşturan üç boyutlu nonkromatin protein ağlarıdır. Birçok NMP organ spesifik olup, NMP22 potansiyel olarak ürotelyuma spesifik bir belirleyici olarak gündeme gelmiştir. Normal kişilerde düşük olan idrar NMP22 seviyesi, ürotelyum tümörlerinde artmaktadır. NMP22 hem ELISA(kantitatif) ile hem de immunokromotografik olarak(kalitatif) ölçülebilmektedir. ELISA ile NMP22 ölçümü deneyimli personel ve uygun laboratuvar şartları gerektirmektedir. Testin sensitivitesi %60-70, spesifitesi %61-85 arasında bildirilmektedir. Halen üzerinde görüş birliğine varılmış olmamasına

rağmen 10U/ml “cutt-off” değeri rekürensleri belirlemede kullanılmaktadır. NMP22 değeri 20U/ml üzerinde olan hastalarda, takip eden sistoskopilerinde malignensi görülme ihtimali oldukça yükselmektedir(26-29).

10.12 NMP22 BladderChek Testi(NMP22 BC)

Bu test idrarın çözünebilir kısmındaki nükleer mitotik aparat protein miktarını ölçme esasına göre geliştirilmiştir. Bu protein sağlıklı bireylerin idrarında çok az miktarda bulunurken, TCC tümörlerinde düzeyleri ileri derece artmaktadır. NMP22 BC testi idrara salınan nükleer matriks 22 proteinini araştıran hızlı kromotografik bir uygulama olup, test için monoklonal antikolar kullanılmaktadır. Günün herhangi bir saatinde alınmış, tek bir idrar örneği üzerinden gerçekleştirilen, ağrısız, noninvaziv bir işlemdir. Test, yükselmiş NMP22 seviyelerini ölçmektedir. Test kitinin kullanımı oldukça kolaydır. Açılan test kitine 4 damla idrar damlatılmakta ve dakikalar içinde sonuca ulaşılmaktadır.

Test; uygulanmasının kolay ve ucuz olması, hasta açısından ağrısız ve zahmetsiz olması, işlem için özellikli personel ve laboratuvar ortamı gerektirmemesi, ofis içi uygulanabilmesi ile aynı amaçla kullanılan yöntemlerden ayrılmaktadır. Yüksek güvenilirlikli bir test olup hematüri ve intrakaviter tedaviler testin sonucunu etkilememektedirler. Çalışmalarda bildirilen yüksek negatif prediktif değerleri(NPD), sensitivite ve spesifite değerleri, NMP22 BC testini hematüri değerlendirmesinde ve TCC rekürenslerinin tespitinde oldukça önemli noninvaziv bir değerlendirme aracı olarak gündeme getirmiştir. Ayrıca spesifitesi sitoloji ile aynı düzeyde iken sensitivitesi sitolojiden oldukça yüksektir. Çalışmacılar sistoskopi ile kombine edilen NMP22 BC testinin, güvenilirliği önemli derece arttırdığını göstermişlerdir.

212 hastayı içeren bir çalışmada NMP22 BC testi ve sitoloji karşılaştırılmış ve sonuçta; NMP22 BC testi tümörü %82 tespit ederken, sitolojide bu oran %57 olarak bildirilmiştir. Her iki test de kansersiz hastaların %97'sini doğru olarak bulmuştur. Yine aynı çalışmada idrardaki

kandan NMP22 BC testinin etkilenmediği görülmüştür. Çıkan sonuçlardan NMP22 BC testi sitolojiye göre yüksek yeterlilik göstermiştir(30).

Yapılan başka bir çalışmada, 212 hematüri ve 216 TCC takip hastası sitoloji ve NMP22 BC testi ile incelenmiştir. NMP22 BC testi için sensitivite, spesifite, PPD ve NPD hematürili grupta sırasıyla %82, %98, %82 ve %98, TCC takip grubunda ise sırasıyla %61, %98, %85 ve %94 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada hematürili hastalarda sitolojinin sensitivitesi %57, spesifitesi %97 olarak bulunmuştur. NMP22 BC testi için elde edilen %98'lik spesifite,%98'lik NPV değerleri testi oldukça hassas ve üstün kılmaktadır. Bu da testi hematürinin noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmesinde ilk seçenek yapmaktadır. Hematürili hastalarda, sitoloji ile testin birlikte kullanımı genel spesifiteyi arttırmaktadır(31).

3-MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Nisan 2003-Eylül 2005 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na hematüri ile başvuran veya hematüri saptanan hastalar ile mesane tümör tanısı almış ve takipleri devam eden hastalar dahil edilmiştir. Çalışmada hiçbir dışlama kriteri uygulanmamış ve tüm hastalara işlemlerle ilgili ayrıntılı bilgi verilmiştir.

Çalışmaya 211 hasta katılmış olup, bunların 123'ü hematüri ile başvuran hasta grubunda, 88'i ise daha önce mesane tümörü tanısı almış ve takip protokolünde bulunan hasta grubunda incelenmiştir. Hastaların yaş aralığı 18-85 yaş arasında olup, yaş ortalamaları 58 olarak tespit edilmiştir. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları gruplara göre Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo-1:Hastaların gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı

		ERKEK	KADIN	TOPLAM
Hematüri	SAYI	74	49	123
	YAŞ ORT	58	50	
Mesane Tümörü	SAYI	76	12	88
	YAŞ ORT	60	61	

Mesane tümörü tanısıyla izlenen hasta grubundaki hastaların önceki histopatolojik incelemelere göre “grade” dağılımı Tablo-2’te gösterilmiştir.

Tablo-2: Mesane tümürlü hasta grubunun “grade” dağılımı (3 hastanın önceki patoloji raporuna ulaşılamamıştır)

Grade	Olgu Sayısı
“grade” 0	2
“grade” 1	40
“grade” 2	18
“grade” 3	25

Hematüri tarama protokolleri uyarınca hematüri grubundaki hastalara tam idrar analizi, idrar kültürü, intravenöz pyelografi, ultrasonografi, gereken hastalar için tüberküloz basili taraması (bölgemizdeki yaygınlığı nedeniyle tüberküloz olasılığına karşı homojenize ve direk idrar mikroskopisi ve tüberküloz kültürü için idrar örnekleri), bilgisayarlı tomografi ile manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri yapılmıştır.

Hematüri grubunda hastalarda ortaya konulan tanılar Tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Hematüri grubunda bulunan hastalarda saptanan tanılar (Bazı hastalarda birden çok tanı tespit edilmiştir)

Tanı	Olgu Sayısı
Taş Hastalığı	16
BPH	19
Prostat Kanseri	1
Üretra Darlığı	8
Sistit	14
Vajinit	4
İYE	8
Üretrit	2
Geçirilmiş Glomerulonefrit	1
Sistosel	4
Normal Değerlendirilen	32

Bu incelemeler sonucunda elde edilen veriler not edildikten sonra sistoskopi planlanmıştır. Her iki gruptaki hastalara sistoskopi yapılmadan önce NMP22 BC testi uygulanmıştır.

İdrar Örneklerinin Toplanması:

İdrar örnekleri gün içinde herhangi bir saatte alınarak NMP22 BC testi gerçekleştirilmiştir. Yakın dönemde üretral enstrümantasyon öyküsü olanlarda test bir hafta ertelenmiştir.

NMP22 bladdercek çalışması

NMP22 BC test kitinin üretici firması olan

Matritech firmasının önerileri doğrultusunda NMP22 BC test kiti üzerindeki işaretli yere hastanın 4 damla idrarı damlatılıp, 30 dak sonra test değerlendirmeye alınmıştır (Test sonuçları 50'inci dakikaya kadar okunabilmektedir). Test kiti üzerinde C çizgisi oluşması testin çalıştığını göstermekte; T çizgisinin oluşması sonucun pozitif, T çizgisinin oluşmaması ise sonucun negatif olduğunu göstermektedir. Kullanılmış test ve pipetler tıbbi atık kutusuna atılmıştır.

Sistoskopik Çalışma

NMP22 BC test kiti çalışması yapılan hastalar sistoskopi için ameliyathaneye alınmıştır. Hastaların genel tıbbi değerlendirmelerine göre lokal, spinal veya genel anestezi uygulanmıştır. 16 veya 20,5 F sistopanendoskop ile üretrosistoskopi yapılmıştır. 30° ve 70° lenslerle mesane gözlemlenmiştir. Olası lezyonlar not edilmiş, hastaların o anki hazırlıklarına göre şüpheli lezyonlardan ve tümöral oluşumlardan biyopsi alınmış veya transüretral rezeksiyon(TUR) yapılmıştır. Lokal anestezi altında sistoskopi işlemleri yapılamayan hastalara uygun anestezi hazırlığı yapılarak sistoskopi işlemleri gerçekleştirilmiştir.

Histopatolojik Çalışma

Sistoskopik çalışma sonucu alınan biyopsi materyalleri %10'luk formaldehid içinde tespit edilmiştir. Rutin işlemlerden geçirilerek Hematoksilen-Eozin ile boyanmış preparatlar haline getirilmiştir. Örneklerin tümü aynı patoloji laboratuvarı tarafından değerlendirilmiştir. Tümör saptanan preparatların "grade" ini belirlemede Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması esas alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Hastalar, mesane kanseri tanısı ile izlenenler ve hematüri nedeniyle izlenenler olmak üzere iki grupta incelenmiştir. Testin sensitivite, spesifite ve negatif ve pozitif prediktif değerlerinin belirlenmesi için dört gözlü tablolar oluşturulmuştur. Bu tablolar üzerinden sensitivite, spesifite ve negatif ve pozitif prediktif değerler (NPD ve PPD) hesaplanmıştır.

4-BULGULAR

Hematüri ile başvuran toplam 123 olgudan 15'inde sistoskopi sırasında tümör tespit edilmiştir(Tümör histopatolojik olarak doğrulanmıştır). Bu 15 hastanın 11'inde NMP22 BC testi pozitif iken, 4 hastada test sonucu negatif gelmiştir. Sistoskopik olarak tümör tespit edilmeyen 108 hastanın 95'inde NMP22 BC test sonucu da negatif bulunmuş 13 hastada test sonucu pozitif gelmiştir. Bu 13 hastanın 4'ünde ürolitiazis, 3'ünde idrar yolu enfeksiyonu, 2'sinde üretral darlık, 2'sinde üretral stent, 1'inde renal pelvise invaze renal hücreli kanser tespit edilmiştir.

Hematüri grubundaki hastaların sistoskopik bulguları ve NMP22 BC test sonuçları dağılımı Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo-4:Hematüri hastalarında sistoskopi ve NMP22 BC test sonuçlarının dağılımı

		Sistoskopi		Toplam
		(+)*	(-)	
NMP22 BC Testi	(+)	11	13	24
	(-)	4	95	99
Toplam		15	108	123

* Sistoskopi pozitif olan hastalarda histopatolojik olarak da tümör varlığı ortaya konmuştur.

Hematüri tanısı ile başvuran hastalarda NMP22 BC testinin;
sensitivitesi % 73,3
spesifitesi % 88,0
pozitif prediktif değeri % 45,8
negatif prediktif değeri % 94,9 olarak bulunmuştur.

Mesane tümör tanısı ile takip edilen grupta toplam 88 olgudan 78 tanesinde sistoskopi normal olarak izlenirken, 10 hastada tümör tespit edilmiştir. Sistoskopide tümör izlenen 10 hastanın (tümör histopatolojik olarak doğrulanmıştır) tamamında NMP22 BC test sonucu da pozitif olarak gelmiştir. Sistoskopisi negatif olan 78 hastanın; 75'inde test sonucu da negatif iken 3 hastanın test sonucu pozitif olarak gelmiştir. Bu 3 hastanın 2'sinde idrar yolu enfeksiyonu tespit edilmiştir. Bu hastalardan 1'inin 1 yıllık, 1'inin 6 aylık sistoskopi takiplerinde tümör izlenmemiştir. 3. hastanın sistoskopik kontrol zamanı henüz gelmemiştir. NMP22 BC testi negatif olan hastalardan hiçbirinde sistoskopi sırasında tümör izlenmemiştir.

Mesane tümürlü grupta sistoskopik bulgular ve NMP22 BC sonuçları Tablo-5'te verilmiştir.

Tablo-5: Mesane tümörlü hastalarda sistoskopi ve NMP22 BC sonuçlarının dağılımı

		Sistoskopi		Toplam
		(+)*	(-)	
NMP22 BC Testi	(+)	10	3	13
	(-)	0	75	75
Toplam		10	78	88

* Sistoskopi pozitif olan hastalarda histopatolojik olarak da tümör varlığı ortaya konmuştur.

Mesane tümörü tanısı olan ve sistoskopi ile takip edilen hastalarda NMP22 BC testinin;

sensitivitesi % 100,0

spesifitesi % 96

pozitif prediktif değeri % 77

negatif prediktif değeri % 100 olarak tespit edilmiştir.

5-TARTIŞMA

Mesane tümörleri üroloji pratiğinde sık rastlanan, gerekli izlem ve tedavisi yapılmadığında kötü seyirli olabilen malignitelerdir. Erken tanı alan mesane tümöründe 5 yıllık sağkalım %95 iken, ileri evrede bu oran sadece %10'lardadır.

Yeni tanı konulan tümörlerin %70'i yüzeysel, %30'a yakını ise invazivdir. Başlangıçta yüzeysel olarak tespit edilen tümörlerin %60-85'i tekrarlar, %10-20'si de progresyon gösterip kasa invaze olur. Yüzeysel tümörlü hastaların %25'i sadece "grade" ilerlemesi ile rekürens gösterir. Yüzeysel tümörler sıklıkla tekrarlayıcı vasıfta olup, yüzeysel kaldıkları sürece transüretral rezeksiyonla ve gerekli görülen durumlarda intrakaviter

ajanlarla tedavi edilebilirler. Hastalığın erken yakalanması ve tedavi sonrasında rekürenslerin erkenden saptanması hastalığın kontrol altına alınmasında hayati önem taşımaktadır(2)

Mesane tümörleri hangi evrede olursa olsun yakın takip edilmesi gereken kanserlerdir. Mesane tümörünün takipleri, ekollere göre değişkenlik göstermekle birlikte, ilk tanımlandığı andan sonra 1.yıl boyunca 3 aylık, 2-5. yıllar arasında 6 aylık aralarla yalnız sistoskopi veya beraberinde sitoloji yapılması şeklindedir. İzlem protokolü oluşturulurken mevcut tümörün evre ve ‘grade’i dikkate alınmaktadır. Düşük ‘grade’li tümörlerde rekürens ve progresyonun yavaş olması nedeniyle tanısal gecikmeler kabul edilebilirken, yüksek “grade”lilerde erken ve daha dikkatli izlem yapılması gerekmektedir(1,2,).

Sistoskopi mesane tümör takibinde halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak bu işlem invaziv ve yüksek maliyet getiren bir işlemdir. Hastalar bu konforsuz işlemde mümkün olduğunca kaçmaktadır. Bir klinik tarafından yapılan bir araştırmada 3 yıllık takip periyodu dikkate alınmış ve hastaların sadece %40’ının kendilerine önerilen protokole uygun şekilde sistoskopik muayeneye devam ettikleri görülmüştür. Sistoskopinin diğer bir dezavantajı da bazı mukoza değişikliklerinde (CIS, inflamasyon, radyoterapi, intrakaviter tedavi) yetersiz kalması, işlemi yapan kişinin deneyimine göre bazı tümörlerin gözden kaçabilmesidir. Bu amaçla sistoskopik muayenelere ilaveten sitolojik incelemeler yapılması gündeme gelmiştir. Ancak sitoloji sistoskopinin eksiklerini gidermede yetersiz kalmıştır. İşlemin düşük “grade”li tümörlerde sensitivitesinin az olması, özel laboratuvar koşullarına ve özel idrar örneğine ihtiyaç duyması, ayrıca sonuçların değerlendirilmesinin patoloğun tecrübesiyle yakından ilgili olması; hatta bazen aynı patolog tarafından bile farklı zamanlarda farklı şekilde rapor edilebilmesi sitolojinin kullanımını kısıtlamaktadır. Sitolojinin bu yetersizliklerinin de bir sonucu olarak son dönemlerde mesane tümöründe kullanılabilecek tümör markırları çalışmalarının ilgi konusu olmuştur. Çalışma sonuçları tümör markırları ile ilgili yüksek sensitivite ve spesifite oranları bildirmektedir. Bu yönüyle özellikle düşük

“grade”li tümörlerde olmak üzere sistoskopi sıklığını azaltabileceği; en azından birlikte kullanımıyla sistoskopinin duyarlılığını arttırabileceği düşünülmüştür. Bu noktada mesane tümörü için kullanılacak markırların sahip olması gereken özellikler değerlendirilmiştir. Buna göre; mesane tümöründe kullanılacak tümör markırını idrar içindeki bileşenlerden etkilenmemeli, ucuz olmalı, kolay uygulanabilmeli, hızlı sonuç vermeli, sonuçlar kendi içinde ve diğer merkezler arasında aynı doğrulukta tekrarlanabilmeli ve sonuçlar değerlendiren kişiden bağımsız olmalı, yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahip bulunmalıdır. Uygulanacak test mümkün olduğunca az invaziv olmalıdır. Mesane tümörlü hastalar sıklıkla intrakaviter tedavi aldıklarından ideal bir mesane tümör markırını bu uygulamadan etkilenmemelidir(2).

Mesane tümörü için değerlendirilen testler arasında bir nükleer matriks proteini olan NMP22'nin taranmasına yönelik test ön plana çıkmaktadır. Test için alınan idrar örneği ELISA yöntemi ile incelenmektedir. Literatür çalışmalarına göre düşük “grade”li yüzeysel değici epitel karsinomlarında hastalığın sistoskopik takiplerinde ve hematüri ile bize başvuran riskli hastaların değerlendirilmesinde NMP22 testinin yararlı olduğu görülmüştür. Tümör markırlarının sensitivitesi sitolojiden daha yüksek olarak bulunurken, spesifite sitolojide daha iyidir.

NMP22, idrar sitolojisi ve sistoskopinin mesane riski olan 608 hastaya uygulandığı çalışmada; sensitivite, spesifite ve NPD sırasıyla; NMP22 için %85, %84, %99; sitoloji için %31 %100, %94 olarak bulunmuştur. NMP22'nin sensitivitesi, sitolojinin 3 katı olarak gösterilmiştir Dışlama kriteri kullanıldığında NMP22'nin spesifite ve PPD değeri oldukça yükselmekte, spesifite ve sensitivite değerleri %90'ları geçmektedir(32).

NMP22, idrar sitolojisi, BTA testi ve sistoskopiye karşılaştıran bir çalışmada; NMP22'nin sensitivitesi %85 olarak bulunmuş, tüm tümör evre ve “grade”lerinde yüksek sensitiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. NMP22'nin sensitivitesi BTA ve sitolojiye göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yüzeysel tümörler için sensitivite NMP22 için %83, idrar sitolojisi için %53, pT₂₋₄ tümörler için ise sırasıyla %96 ve %85 olarak tespit edilmiştir. Dışlama kriterleri kullanılırsa NMP22 için sensitivite mükemmel yakın,

spesifite ise %94'dür. Yalancı pozitif sonuçlar NMP22 ve sitoloji için ileriki takiplerde çıkan rekürensle korele bulunmuştur(33).

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AbD'de yapılan "Mesane tümörlerinin erken tanısında ve rekürenslerin belirlenmesinde nükleer matriks protein 22'nin yeri" adlı tez çalışmasında NMP-22 testinin "cut-off" değeri 6,4 U/ml olarak kabul edildiğinde sensitivite %84, spesifite %75, pozitif prediktif değer %57, negatif prediktif değer ise %92 olarak bulunmuştur(34).

Ancak NMP22 testinin bir ELISA incelemesi olması hem testi güçleştirmekte hem de maliyeti arttırmaktadır. Testin değerlendirilmesi uzman personel ve laboratuvar şartları gerektirmekte ve testin sonuçlanması zaman almaktadır. Bu noktada yine nükleer matriks proteinin tespitine yönelik, ancak ofis içi kolaylıkla uygulanan ve kısa sürede sonuç veren, maliyeti oldukça düşük NMP22 BC testi gündeme gelmiştir. Testin ELISA ile çalışılan NMP22 testi gibi 'cut-off' değeri bulunmaması kullanımını kolaylaştırmaktadır. Testin en önemli avantajlarından biri de FDA onayı almış olmasıdır. Mesane tümör markırlarının hemen hepsi hematüriden etkilenmesine rağmen NMP22 BC testinin gros hematüriden bile etkilenmediği, ayrıca intrakaviter BCG uygulamasının test sonucunu değiştirmedeği yapılan çalışmalarda görülmüştür(35).

NMP22 BC testinin doğruluğunu arttırmak için dışlama kriterleri önerilmiştir. Hastanın idrarı herhangi bir invazif işlem öncesi alınmalıdır (Prostat kanser taramasında rutin uygulamaya girmiş PSA incelemesi için kan örneğinin rektal inceleme öncesi alınması gibi). Ürosistit tespit edilen hastanın öncelikli olarak enfeksiyonu tedavi edilmelidir. Taş hastalığı da ayırt edilmelidir. Bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada 212 hasta değerlendirmeye alınmış ve hastalara dışlama kriteri uygulanmıştır. Çalışma sonucunda testin spesifitesi ve negatif prediktif değeri %98 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar sitolojiden üstün bulunmuş, ancak testin sitoloji ile kullanımının etkinliği arttırdığı görülmüştür(36,37).

NMP22 BC testi ile sitolojinin maliyet açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, sitoloji maliyetinin hasta başına 56 dolar, NMP22 BC testi için ise 24 dolar olduğu rapor edilmiştir(38).

Şu ana kadar kanser tanısında kullanılmak üzere FDA onaylı iki testten biri prostat kanseri için PSA, mesane kanseri için NMP22'dir. Bu iki testin hassasiyetlerinin kıyaslandığı bir çalışmanın sonucunda NMP22 BC testi %80 daha sensitif olarak bulunmuştur. NMP22 BC testinin yakın zamanda hematüri değerlendirmesi ve mesane tümörü tanı ve takibinde rutin kullanıma gireceği düşünülmüştür.

EAU 2005 toplantısında sunulan bir çalışmada NMP22 BC'nin sistoskopide gözden kaçan tümörleri tespit ettiği, testin sistoskopiye eklenmesi ile sistoskopinin etkinliğinin artacağı bildirilmiştir. Sistoskopi tek başına kullanıldığında tümör tespit oranı %89 iken NMP22 BC testi ilave edildiğinde oran %94'e çıkmıştır. Ayrıca test sitolojiye göre 3 kat daha fazla oranda tümörü tespit etmiştir. İleri evre tümör tespitinde de sistoskopiye göre sadece NMP22 BC testi daha etkili bulunmuştur. Sunumun sonucunda NMP22 BC'nin mesane kanseri açısından riski olan hematüri hastalarda noninvaziv bir test olarak başlangıç değerlendirilmesinde kullanılabileceği önerilmiş, böylece sistoskopi sayısının azaltılabileceği belirtilmiştir(31).

Bu çalışmada NMP22 BC testinin, hematüri hastaların değerlendirmesinde ve mesane tümürlü hastaların takibindeki yerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla kliniğimize Nisan 2003-Eylül 2005 tarihleri arasında, hematüri şikayeti ile başvuran ve mesane tümör tanısı almış ve takip protokolünde bulunan toplam 211 hasta çalışma kapsamına alınmış ve tüm hastalara sistoskopik incelemelere ek olarak NMP22 BC testi uygulanmıştır. Hematüri hastalar ve mesane tümör tanısı olan hastalar iki ayrı grupta değerlendirilmiş ve her iki grup için de sistoskopi ve NMP22 BC test sonuçları ayrı ayrı karşılaştırılarak istatistiksel incelemeleri yapılmıştır.

Çalışmada elde edilen sonuçlara göre; hematüri hasta grubunda toplam 123 hastanın 15'inde sistoskopik olarak mesane tümörü görülmüş ve bunların 11 tanesi NMP22 BC testi ile de tespit edilmiştir. Sistoskopik olarak tümör bulunmayan 108 hastadan 13'ünde NMP22 BC testi pozitif

olarak rapor edilmiştir. Bu değerlere göre hematürili hasta grubunda NMP22 BC testi için sensitivite %73,3; spesifite %88,0; pozitif prediktif değer %45,8; negatif prediktif değer %94,9 olarak hesaplanmıştır. Burada sistoskopik olarak tümör negatif, ancak NMP22 BC testi pozitif olan hastaların değerlendirme öncesi tanıları incelendiğinde; 4'ünde üriner sistem taş hastalığı, 3'ünde idrar yolu enfeksiyonu, 2'sinde üretral darlık, 2'sinde üretral stent, 1'inde de renal pelvise invaze renal hücreli kanser tespit edilmiştir. Mesane tümörlü hasta grubunda 88 hasta incelenmiş bunların 10 tanesinde sistoskopik olarak tümör tespit edilmiş ve NMP22 BC testi bu 10 hastanın tamamında pozitif bulunmuştur. Sistoskopik olarak tümör tespit edilmeyen 78 hastanın 75'inde test sonucunda negatif iken sadece 3 hastada NMP22 BC testi pozitif bulunmuştur. Bu hastaların 2'sinde İYE tespit edilmiştir. Mesane tümörlü grupta NMP22 BC testinin sensitivitesi %100, spesifitesi %96; pozitif prediktif değeri %77 ve negatif prediktif değeri %100 olarak hesaplanmıştır.

Sonuçlar yorumlandığında hematürili hasta grubunda negatif prediktif değerlerin yüksek olması NMP22 BC testinin güvenilirliği açısından oldukça önemli bulunmuştur. Test negatif olduğunda yüksek olasılıkla mesane tümörü tespit edilmeyecektir. Bu gruptaki hastalarda düşük bulunan sensitivite ve spesifite değerlerini yükseltebilecek daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Mesane tümör grubunda testin sensitivite, spesifite ve NPD ve PPD oldukça yüksek olduğu bulunmuştur. Burada özellikle %100 olarak bulunan NPD ve sensitivite dikkat çekmektedir. Test hiçbir tümör vakasını atlamamıştır.

Her iki grup sonuçları birlikte yorumlandığında NMP22 BC testinin hematürili hastaların değerlendirilmesinde ve mesane tümörünün takibinde oldukça etkili olduğu görülmüştür. Her iki grupta da NPD'in yüksek olması tümörü atlamama açısından oldukça anlamlı bulunmuştur. Yalancı pozitif test sonuçlarının, laboratuvar hatalarına veya test kiti üzerinde de yalancı pozitif sonuçlara yol açabileceği bildirilen üriner enfeksiyon, taş hastalığı ve invaziv ürolojik girişimlere bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Sistoskopide gözden kaçabilecek mesane lezyonları ve üst üriner sisteme ait değişici epitel karsinomları tespit etme açısından sistoskopisi negatif, ancak NMP22 BC testi pozitif bulunan hastaların dikkatli izlenmesi gerektiği düşünölmektedir.

Özetle; bu çalışma ile, günümüzde sistoskopi ve sitolojideki eksiklikler ve uygulama zorlukları nedeniyle alternatif yöntem olarak ilginin yoğunlaştığı tümör markırları içinde, FDA onaylı, ofis içi uygulama kolaylığı bulunan ve hızlı sonuç alınabilen NMP22 BC testinin, yüksek sensitivite, spesifite oranları ve negatif prediktif değeri ile hematüri değelendirmesi ve mesane tümör takibinde kullanımının gündeme gelebileceği kanısına varılmıştır. Testin güvenilirliğinin değerlendirilmesi ve dışlama kriterlerinin uygulanabilirliğinin ortaya konması açısından daha geniş kapsamlı ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünölmektedir. NMP22 BC testinin sistoskopi ile birlikte kullanımının etkinliği arttıracığı kanısına varılmıştır. Ayrıca mesane tümörü tanısı almış, tedavisi yapılmış ve belli bir süre (5 yıl) izlemde tümör saptanmayan, tümörün nüks etme ihtimalinin düşük olduğu (düşük “grade” tümörler) hastalarda sistoskopi olmaksızın kullanılabileceği veya en azından sistoskopi sıklığını azaltabileceği kanısına varılmıştır.

6-SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Hematürili hasta grubunda NMP22 BC testinin negatif prediktif değeri yüksek bulunmuştur. Hematüri tespit edilen hastaların incelenmesinde testin yol göstereci olacağı düşünülmüştür. Testin hematürili grupta sensitivite, spesifite ve pozitif prediktif değerinin yükseltilmesi için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

Mesane tümörlü hasta grubunda spesifitesi yüksek bulunmuş, sensitivite ve negatif prediktif değeri %100 olarak tespit edilmiştir. Test bu grupta hiçbir tümör vakasını atlamamıştır. NMP22 BC testinin yüzeysel mesane tümörlerinin takibinde kullanımının yararlı olacağı ve sistoskopi sıklığını azaltabileceği düşünülmüştür.

NMP22 BC testinin sistoskopinin eksiklerini gidermede ve etkinliğinin arttırılmasında yararlı olacağı, ayrıca sistoskopi sıklığını azaltabileceği kanısına varılmış ve NMP22 BC testi pozitif sistoskopinin negatif olduğu hastaların izleminin dikkatli bir şekilde sürdürülmesi gerektiği kanısı pekişmiştir.

7-ÖZET

Mesane Tümörlerinin Erken Tanısında ve Takibinde NMP22 Bladderchek Testinin Yeri

NMP22 Bladderchek testinin mesane tümörlerinin erken tanısında ve rekürenslerin belirlenmesindeki yerinin araştırıldığı bu çalışma, Nisan 2003-Eylül 2005 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na hematüri şikayeti ile başvuran veya hematüri saptanan ve mesane tümörü tanısıyla izlenen toplam 211 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. 123 hasta hematüri grubunda 88 hasta ise mesane tümörlü grupta incelenmiştir. Gerekli ürolojik değerlendirmeler sonrasında hastalara NMP22 BC testi ve sistoskopi uygulanmış, test sonuçları ve sistoskopi bulguları gruplar için ayrı ayrı kaydedilerek istatistiksel analizleri yapılmıştır.

NMP22 BC testinin hematüri grubunda sensitivitesi %73,3; spesifitesi %88,0; pozitif prediktif değeri %45,8; negatif prediktif değeri %94,9 olarak bulunurken; mesane tümörü grubunda sensitivite %100; spesifite %96; pozitif prediktif değeri %77 ve negatif prediktif değeri %100 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, NMP22 BC testinin hematürili hastaların ilk değerlendirilmesinde yol gösterici olacağı düşünülmüştür. Mesane tümörlü grupta elde edilen sensitivite ve negatif prediktif değerler, testin mesane tümör takibinde sistoskopiye alternatif olabileceğini ve sistoskopi sıklığını azaltabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca NMP22 BC testinin pozitif olduğu ancak sistoskopik olarak tümör tespit edilmeyen olgularda daha dikkatli izlemin yapılması gerekeceği kanısına varılmıştır.

8–SUMMARY

The Use of NMP22 Bladderchek Test In Early Diognosis and Following Period of Urinary Bladder Cancers

This study, aiming to find out the use of NMP22 BC in early diognosis and following period of urinary bladder cancers, was carried out at Karadeniz Technical University Medicine Faculty Urology Department between the dates of April 2003-September 2005. 211 patients, suffering from hematuria or having the diognosis of urinary bladder cancer were included in this study (123 patients in hematuria group and 88 patients in cancer group). After finishing routine urological evaluations, NMP22 BC test and sistoscopic examination were performed. Then, data of each group were statistically evaluated.

In hematuria group, sensivity, spesificity, positive predictive value and negative predictive value of the test were %73,3; %88; %45,8 and %94,9 respectively. In cancer group sensitivity was %100; specificity was %96; positive predictive value was %77 and negative predictive value was %100.

In conclusion, NMP22 BC test has been thought to be useful for primary evaluation of patients with hematuria. As the sensitivity and negative predictive value are concerned, it has been pointed out that, NMP22 BC test could be an alternative to sistoscopy and could decrease the frequency of sistoscopy. Furthermore, it has been thought that, patients with positive test results and negative sistoscopy, should be carefully followed.

9-KAYNAKLAR

1. Edward M, Messing M, Catalona W: Urothelial tumors of the urinary tract. 'Campbell's Urology' (Editörler: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi L, Neveick AC, Partin AW, Peters CA). 8th Edition, 2002, USA, pp. 2327-2383.
2. van Rhijn BW, van der poel HG, van der Kwast TH: Urine markers for bladder cancer surveillance: Systematic Review. *European Urology*. 47(6):736-748, 2005.
3. Tanagho EA, Mc Anich JW: *Applaton and Large Company*, 14th Edition, 1995, pp: 353-371.
4. Arkadaş A, Kırkali Z, Bilir N: Epidemiological case control study on the etiology of bladder cancer in Turkey. *Eur Urol*. 17(1):23-26, 1990.
5. Horn EP, Tucker MA, Lambert G: A study of gender-based cytochrome P450 LA2 variability: A possible mechanism for the male excess of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 4, 529, 1995.
6. Risch A, Wallace DMA, Slow E: N-acetylation genotype is a susceptibility factor in occupational and smoking related bladder cancer. *Human Mol Genet*. 4, 231, 1995.
7. Glade MJ: Food, nutrition and the prevention of cancer: A global perspective. *American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research*, 1997. *Nutrition*. 15(6):523-526, 1999.
8. Steineck G, Plato N, Norell SE, Hogstedt C: Urothelial cancer and some industry-related chemicals: An evaluation of the epidemiologic literature. *Am J Ind Med*. 17, 371-391, 1990.
9. Utz DC, Farrow GM: Carcinoma in situ of the urinary tract. *Urol Clin North Am*. 11, 735-740, 1984.
10. Young RH, Wick MR, Mills SE: Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: A clinico-pathologic analysis of 12 cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol*. 90, 653, 1988.
11. Glasscock RJ: Hematuria and pigmenturia. *Textbook of Nephrology*. (Editörler: Massry SG, Glasscock RJ) *Williams & Wilkins*, Baltimore, 1989, pp. 491-500.

12. Badalament RA, Hermansen DK, Kimmel: The sensitivity of bladder wash cytometry, bladder wash cytology in detection of bladder carcinoma. *Cancer*. 60,1423-1427,1987.
13. D'Hallewin MA, Baert L: Initial evaluation of the bladder tumor antigen test in superficial bladder cancer. *J Urol*. 155(2):475-476,1996.
14. Halling KC, King W, Sokolova IA: A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol*. 164(5):1768-1775,2000.
15. Van der Poel HG, Van Balken MR, Schamhart DH: Bladder wash cytology, quantitative cytology, and the qualitative BTA test in patient with superficial bladder cancer. *Urology*. 51(1):44-50,1988.
16. Pode D, Golijanin D, Sherman Y: Immunostaining of Lewis X in cells from voided urine, cytopathology and ultrasound for noninvasive detection of bladder tumors. *J Urol*. 159(2):389-393,1998.
17. Leyh H, Marberger M, Conort P: Comparison of the BTA stat test with voided urine cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer. *Eur Urol*. 35(1):52-56,1999.
18. Raitanen MP, Marttila T, Kaasinen E: Sensitivity of human complement factor H related protein(BTA stat) test and voided urine cytology in the diagnosis of bladder cancer. *J Urol*. 163(6):1689-1692,2000.
19. Schmetter BS, Habicht KK, Lamm DL, Morales A, Bander NH, Grossman HB: A multicenter trial evaluation of the fibrin/fibrinogen degradation products test for detection and monitoring of bladder cancer. *J Urol*. 158,801-805,1997.
20. Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA, Roberts SG, Wollan PC, Blute ML: Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J. Urol*. 161,388-394,1999.
21. Feitz FWJ, Debruyne FMJ, Yoonis GP: Intermediate filament proteins as tissue specific markers in normal and malignant urological tissues. *J Urol* 136,922-931,1986.
22. Loy TS, Alexander CJ, Calaluce RD: Lewis X antigen immunostaining in the diagnosis of transitional cell carcinoma. *Mod Pathol*. 8(6):587-590,1995.
23. Olsson H, Zackrisson B: ImmunoCyt a useful method in the follow-up protocol for patients with urinary bladder carcinoma. *Scand. J Urol. Nephrol*. 354,280-282,2001.

24. Pfister C, Chautard D, Devonce M: Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology: Results of a French multicenter study. *J. Urol.*1693,921-924,2003.
25. Klein A, Zemer R, Buchumensky V: Expression of cytokeratin 20 in urinary cytology of patients with bladder carcinoma. *Cancer.*82,349-354,1998.
26. Soloway MS, Briggman V, Carpinito GA: 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.*156,363-367,1996.
27. Giannopoulos A, Manousakas T, Mitropoulos D: Comparative evaluation of the BTA stat test, NMP22, and voided urine cytology in the detection of primary and recurrent bladder tumors. *Urol.*55(6):871-875,2000.
28. Zippe C, Pandrangi L, Agarwall A: NMP22 is a sensitive, cost-effective test in patients at risk for bladder cancer. *J Urol.*161,62-65,1999.
29. Carpinito GA, Stadler WM, Briggman JV: Urinary nuclear matrix protein as a marker for transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J Urol.*156(4):1280-1285,1996.
30. Oehr P: Proteomics as a tool for detection of nuclear matrix proteins and new biomarkers for screening of early tumors stage. *Anticancer Research.*23(2A):805-812,2003.
31. Oehr P: Non-invasive screening of urinary bladder cancer-ıs NMP22 Bladderchek paving the avenue? *J.Urol* 171,70,2004.
32. Ponsky LE, Harma S, Pandrangi L, Kedia S, Nelson D, Agarwal A and Zippe C: Screening and monitoring for bladder cancer: Refining the use of NMP22. *J. Urol.*166,75-78,2001.
33. Poulakis V, Witzsch U, Fries RD, Altmansberger M, Manyak MJ and Becht E: A comparison of urinary nuclear matrix protein-22 and bladder tumour antigen tests with voided urinary cytology in detecting and following bladder: The prognostic value of false-positiv results. *BJU Int.* 88(7),692-701,2001.
34. Çelik ÖF: Mesane tümörlerinin erken tanısında ve rekürenslerin belirlenmesinde nükleer matriks protein 22'nin yeri. Doktora tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi. Trabzon 2003 (yayınlanmamış), s.50-53.
35. Gutierrez C, Palou J, Bujons A, Iglesias JC, Juaneda B, Segarra J, Salvador J, Villavicencio H: The detection of nuclear matrix protein 22 in the follow up of patients

after endovesical treatment with BCG. NMP22 presentations at the XIXth Congress of the Urology 24-27 March 2004,Vienna.

- 36.Oehr P: Early detection of bladder cancer in haematüria patients: Vision becomes reality. NMP22 presentations at the XIXth Congress of the Urology 24-27 March 2004,Vienna.
- 37.Lüdecke G, Farkas R, Miller J, Weidner W: Is NMP22 a relevant tumor marker in case of primary diagnosis in bladder cancer in urological daily routine. NMP22 presentations at the XIXth Congress of the Urology 24-27 March 2004,Vienna.
- 38.Grossman HB, Messing E, Soloway M, Tomera K, Katz G, Berger Y, Shen Y: Detection of bladder cancer using point of care proteomic assay.JAMA,293(7):810-816,2005.

