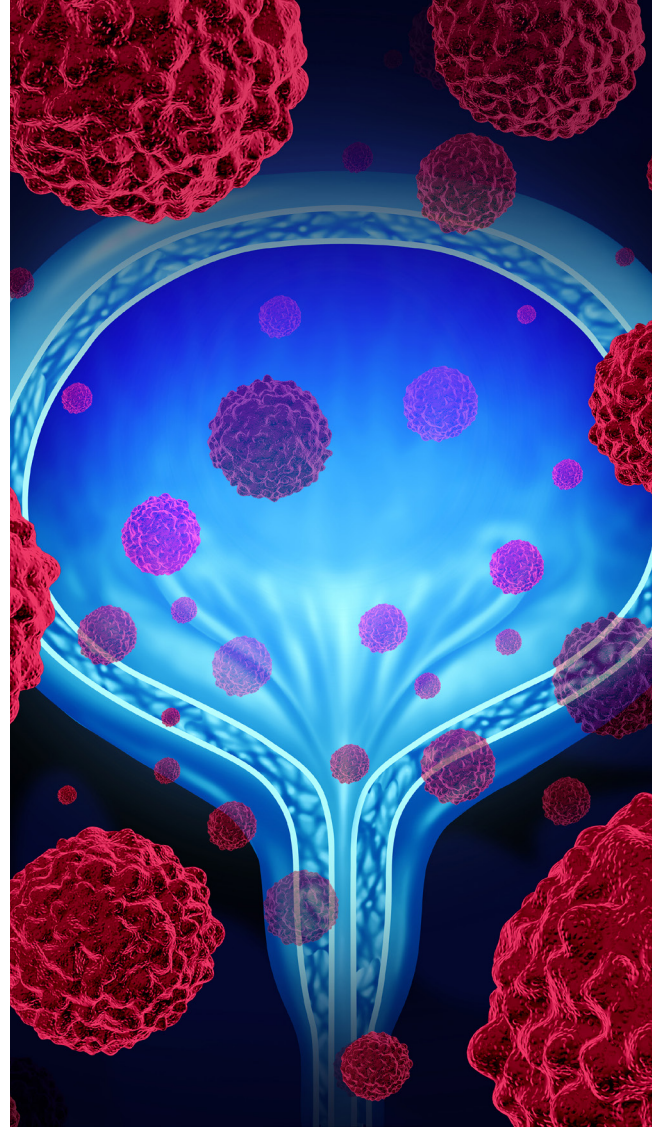


MESANE KANSERİ TAKİBİNDE, NÜKLEER MATRİKS PROTEİN 22 (NMP22)

NMP, hücre çekirdeğinin önemli bir parçasıdır. Bu proteinler DNA replikasyonu, transkripsiyonu ile gen ekspresyon regülasyonunda önemli rol oynarlar. NMP22 (Nükleer Matriks Protein 22), nükleer bir mitotik protein ailesidir ve hücre replikasyonu sırasında kromatinin yeni oluşan hücrelere doğru biçimde dağıtılmasında rol oynar. NMP'lerin bazıları organa spesifiktir. Meme, kolon, kemik ve ürotelyumda kanser tipine özgün NMP'ler teşhis edilmiştir ve NMP22 ürotelyuma spesifiktir (1). Mesane tümör hücrelerinde, normal mesane ürotelyumuna göre 25 kat fazla NMP22 seviyesi olduğu gösterilmiştir (2).



MESANE KANSERİ

ABD'de yapılan çalışmalarda mesane kanseri erkeklerde 4. sırada görülmekte ve kansere bağlı ölümler sıralamasında 8. sırada yer almaktadır (1).

Erkeklerde mesane kanserine daha sık rastlanmakta ve erkek kadın oranı 4:1'dir (2). Mesane tümörü olgularında ilk başvuruda en sık ağrısız hematurî yakınmasına rastlansa da sık ve yanmalı idrar, pelvik ağrı ve mesane çıkımı tıkanıklığına bağlı yakınmalar da olabilir. Mesane kanseri için bilinen risk faktörleri erkek cinsiyet, sigara kullanımı, arilaminler gibi mesleki karsinojenlere maruz kalma, iyonizan radyasyon ve fenasetin içeren analjeziklerin kullanımıdır.(6)

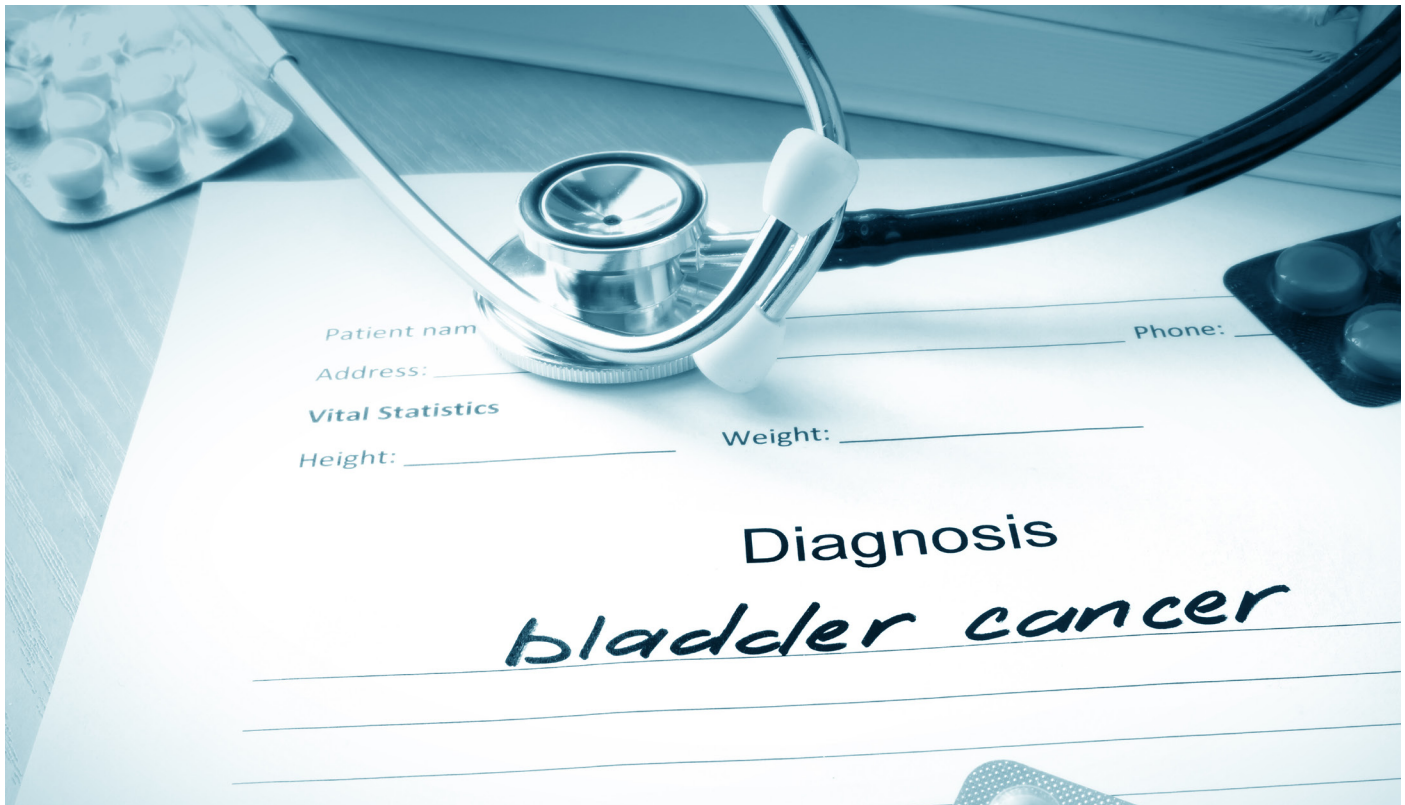
Yeni tanı konmuş mesane kanserlerinin çoğunluğunu (%75) kas dokusuna invaze olmamış mesane kanserleri oluştururken, geri kalan %25'inde Muskularis Propria invazyonu mevcuttur. Mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ı ürotelyal kanserler oluştururken, %5 skuamöz hücreli kanserlere ve %1-2 oranında da adenokarsinomlara rastlanır (3).

Ürotelyal kanserler tedavi edildikten sonraki ilk 5 yıl içerisinde yaklaşık %70 oranında nüks ederken, bu değer 15. yılda % 90 düzeyine ulaşır (4, 5) ve nüksün erken tanısı cerrahinin başarı şansını artırmaktadır. Bu verilere göre, yüzeysel mesane tümörü tanısıyla tedavi edilen hastaların en az 15 yıl süreyle izlenmeleri gereklidir (7).

Sistoskopi yüzeysel mesane tümürlü hastaların izleminde nüks tanısı koymak için kullanılan standart yöntemdir ve birlikte kullanıldığında idrar sitolojisi ek katkı sağlayabilmektedir (8). Sistoskopide duyarlılığın %90 oranını aşmasına (9) karşın, bu invazif yöntemin özellikle tümörün rezeksiyonundan sonraki erken dönemlerde, karsinoma insitu'da (CIS) olduğu gibi küçük ve yama tarzında ya da ulaşamayacak yerleşimlerdeki lezyonlara kesin tanı koydurması güçtür. Ayrıca yöntemin maliyeti ve hastaların yakınmalarına yol açan morbiditelerin olması da dikkate alınması gereken diğer konulardır (10).

Ağrısız hematüri yakınmasıyla başvuran hastalarda mesane tümörü tanısına yönelik yapılan standart tetkikler idrar sitolojisi, ultrasonografi, sistoskopi ve seçilmiş olgularda intravenöz pyelografi (İVP), batın bilgisayarlı tomografisi (BT) veya manyetik rezonans (MR) görüntülemesidir. Bu tetkikler ardından doku tanısı elde etmek için mutlaka TUR-MT operasyonuna gereksinim duyulmaktadır. Günümüzde mesane tümörlerinin tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek minimal invaziv yöntemler arayışı sürmektedir.

Mesane tümörlerinin saptanmasında sistoskopi standart yöntemdir ancak invaziv olması dolayısıyla, olası komplikasyon riskleri mevcuttur. İdrar sitolojisi, mesane tümörü tanısında standart olarak kullanılan bir non-invazif idrar belirticidir. İdrar sitolojisinin kullanılabilirliği, idrara dökülen kanser hücresi ve bu hücrelerin patoloğ tarafından doğru tanımlanmasına bağlıdır. Sistoskopi ve sitolojinin olası handikapları dolayısıyla mesane kanser teşhis ve tedavi izleminde kullanılacak tümör belirteçleri üzerinde çalışmalar yapılmış ve rutin kullanıma alınmıştır.



NMP22

NMP22 mesane kanseri olan hastaların teşhis ve takibinde kullanılan tümör belirteçlerinden birisidir. İdrardaki NMP22'yi tespit etmek için kullanılan iki farklı NMP22 testi vardır. Orijinal NMP22 mesane kanseri testi, kantitatif, sandviç tip bir enzim immünoassay yöntemidir. İkinci test ise NMP22 bladderchek olup, bu test kalitatif NMP22 tespit eden antikor içerir. Her iki testin de FDA tarafından mesane tümörü takibinde kullanımı onaylanmıştır.

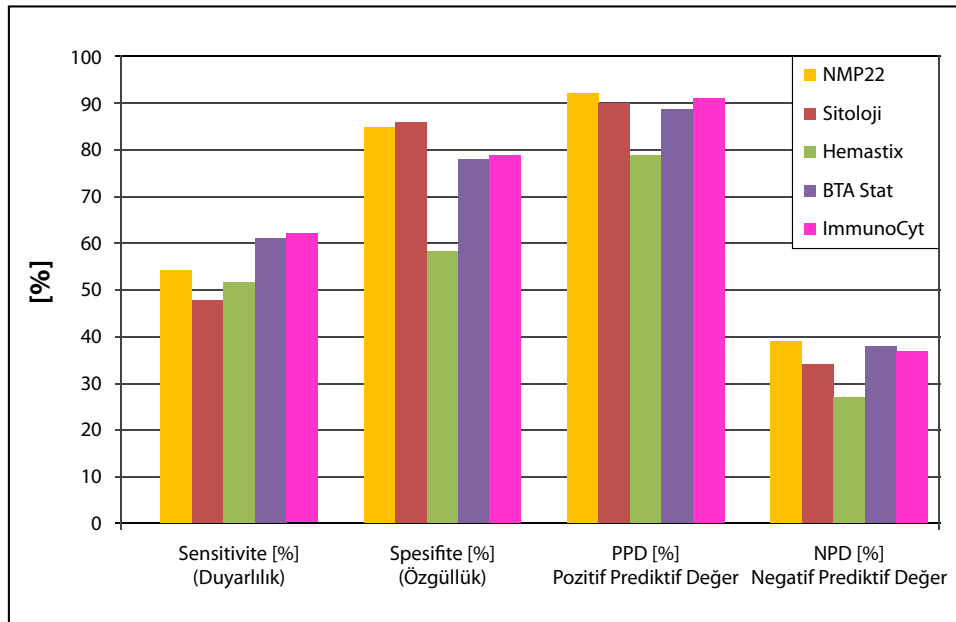
Aktif mesane tümörü olan hastaların idrarlarında tespit edilen ortalama NMP22 seviyesi mesane tümörü olmayanlara göre 5 kat fazladır (3). Piyüri, üriner sistem taş hastalığı, sistit ve yabancı cisim varlığında da yükselebilmektedir (4). Ayrıca; BTA Stat (Mesane tümör antijen), Hemastix (Hemoglobüri dipstick), ImmunoCyt (immünofloresan antikor) gibi tümör belirteçleri de klinik olarak mesane kanseri olan hastalarını izleniminde kullanılmaktadır. Yafi ve arkadaşlarının mesane kanseri olan 109 hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışmayla sitoloji ve mesane tümör belirteçlerinin ayrı ayrı veya birlikte kullanıldığında sensitivite ve spesifitelerini karşılaştırdığı çalışmaya ait sonuçlar aşağıdaki tablo (1,2) ve grafiklerde (1,2) görülmektedir (5).



Tablo 1. Sitoloji ve mesane tümör belirteçleri ayrı ayrı kullanıldığında elde edilen sensitivite, spesifite ile pozitif ve negatif prediktif değerler.

	Sensitivite [%] (Duyarlılık)	Spesifite [%] (Özgüllük)	PPD [%] Pozitif Prediktif Değer	NPD [%] Negatif Prediktif Değer
NMP22	58	85	92	39
Yüksek Dereceli Tümör	92			
Düşük Dereceli Tümör	25			
Sitoloji	48	86	90	34
Yüksek Dereceli Tümör	84			
Düşük Dereceli Tümör	16			
Hemastix	51	58	79	27
Yüksek Dereceli Tümör	66			
Düşük Dereceli Tümör	38			
BTA Stat	61	78	89	38
Yüksek Dereceli Tümör	91			
Düşük Dereceli Tümör	36			
ImmunoCyt	62	79	91	37
Yüksek Dereceli Tümör	83			
Düşük Dereceli Tümör	47			

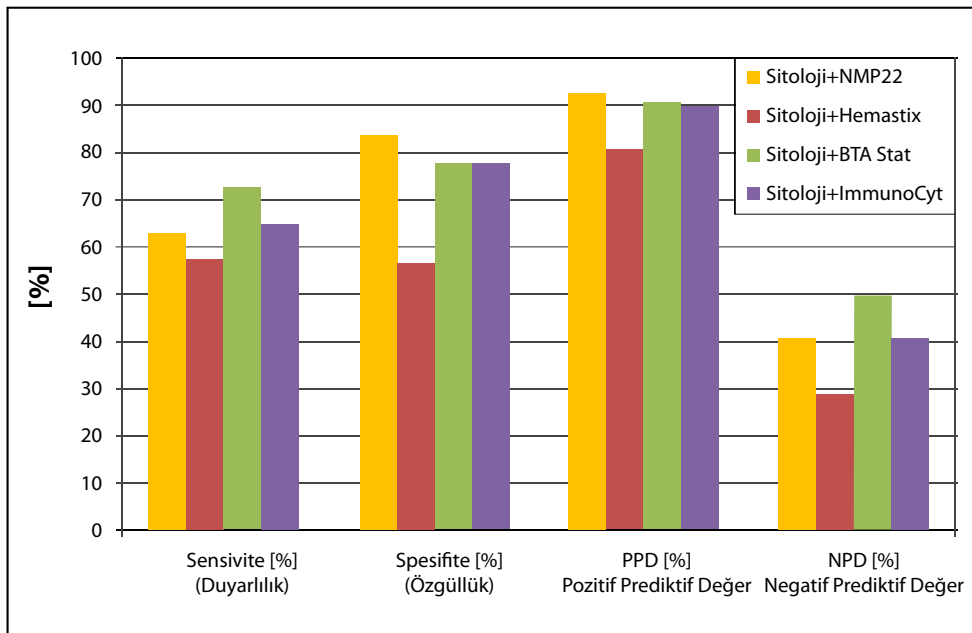
Grafik 1. Sitoloji ve mesane tümör belirteçleri ayrı ayrı kullanıldığında elde edilen sensitivite, spesifite ile pozitif ve negatif prediktif değerler.



Tablo 2. Sitoloji ve mesane tümör belirteçlerinin birlikte kullanımında elde edilen sensitivite, spesifite ile pozitif ve negatif prediktif değerler.

	Sensitivite [%] (Duyarlılık)	Spesifite [%] (Özgüllük)	PPD [%] Pozitif Prediktif Değer	NPD [%] Negatif Prediktif Değer
Sitoloji+NMP22	63	84	93	41
Yüksek Dereceli Tümör	94			
Düşük Dereceli Tümör	31			
Sitoloji+hemastix	57	57	81	29
Yüksek Dereceli Tümör	85			
Düşük Dereceli Tümör	40			
Sitoloji+BTA Stat	73	78	91	50
Yüksek Dereceli Tümör	91			
Düşük Dereceli Tümör	42			
Sitoloji+ImmunoCyt	65	78	90	41
Yüksek Dereceli Tümör	90			
Düşük Dereceli Tümör	50			

Grafik 2. Sitoloji ve mesane tümör belirteçlerinin birlikte kullanımında elde edilen sensitivite, spesifite ile pozitif ve negatif prediktif değerler.



NMP22, diğer tümör belirteçleriyle karşılaştırıldığında ve özellikle sitoloji ile birlikte kullanıldığında mesane kanserlerinde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Diğer tümör belirteçlerine göre maliyetinin düşük olması da bir diğer avantajdır. Hastaların takibi ve nüksün erken saptanmasında non-invaziv ve maliyet etkini olan NMP22, geniş hasta gruplarının tedavi takibinde kullanılmak için ideal bir belirteçtir.

KAYNAKLAR:

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2009. <http://www.cancer.org>.
2. Jemal A, Ward E, Hao Y ve ark. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. JAMA. 2005;294(10):1255- 1259.
3. Jamshidian, H., Kor, K., and Djalali, M. Urine concentration of nuclear matrix protein 22 for diagnosis of transitional cell carcinoma of bladder. Urol. J. 2008, 5, 243-247
4. Villicana, P., Whiting, B., Goodison, S., and Rosser, C.J. Urine-based assays for the detection of bladder cancer. Biomark. Med. 2009, 3, 265.
5. Faysal A.Yafi ve ark. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. Urologic Oncology:Seminars and Original Investigations 33(2015)66.e25-66.e31
6. Vlaovic P, Jewett MA. Cyclophosphamide-induced bladder cancer. Can J Urol. 1999;6(2):745-748.
7. Sarosdy MF, DeVere White RW, Soloway MS, et al: Results of a multi-center trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. J Urol. 154: 379-383, 1995.
8. Foresman WH, Messing EM: Bladder cancer. Natural history, tumor markers and early detection strategies. Sem Surg Oncol. 13: 299-306, 1997.
9. Walker L, Liston TGL, Loyd-Davies RW: Does flexible cystoscopy miss more tumors than rod-lens examination? Br J Urol. 72: 449-450, 1993.
10. Wright M, Jones D: Surveillance for Bladder Cancer: the Management of 4.8 million people. BJU Int. 85: 431-433,2000