

NMP22 جایگزینی مناسب برای سیتولوژی ادرار در تشخیص و پیگیری کانسره‌های مثانه

دکتر سیاوش قادری

سرطان مثانه نهمین سرطان شایع در دنیا و سیزدهمین عامل مرگ ناشی از سرطان است (1). شیوع آن در آمریکا، قسمت‌های جنوبی و شرقی اروپا، شمال آفریقا و خاورمیانه بطور چشمگیری بیشتر است؛ بطوریکه در آمریکا پنجمین سرطان شایع است. در هنگام تشخیص، این سرطان، در 70٪ موارد محدود به لایه‌های سطحی است و در این موارد پیش‌آگهی پنج ساله 95٪ است، اما در 30٪ موارد، در زمان تشخیص، تهاجم به لایه عضلانی یا متاستاز دیده می‌شود که در این موارد پیش‌آگهی به میزان چشمگیری کاهش می‌یابد و به ترتیب 46٪ و 15٪ خواهد بود که حاکی از نقش مؤثر تشخیص زودرس در کنترل این سرطان است (2).

در حال حاضر با سیستم‌های تشخیص، پیگیری و درمان، سرطان مثانه بیشترین هزینه را از زمان تشخیص تا زمان مرگ به خود اختصاص می‌دهد (96 تا 178 هزار دلار) (3). باید در نظر داشت که این هزینه در موارد پیشرفته 6 برابر سرطان‌های مثانه محدود به مخاط است. با توجه به این شرایط تلاش زیادی در زمینه ارائه تست‌های جدید تشخیصی و غربالگری برای این سرطان، در طی دهه اخیر صورت گرفته است تا بتوان روشی مؤثر در غربالگری در مراحل ابتدایی این سرطان ارائه نمود و روش‌های فعلی پیگیری را ارتقاء بخشید.

رویکرد فعلی به این بیماری با توجه به شایع‌ترین علامت سرطان مثانه که هماچوری است تنظیم شده است، بطوریکه در صورت کشف اتفاقی هماچوری یا کشف آن با انجام آزمایش غربالگری، اقدامات بعدی با توجه به شرایط سنی و سایر بیماری‌ها صورت می‌گیرد، با این حال، این علامت غیراختصاصی است و تنها در 5 تا 13٪ موارد به دلیل سرطان مثانه است (4 و 5). در عین حال این علامت به شدت بیماری ارتباطی ندارد و می‌تواند متناوب باشد. به هر حال در صورت عدم وجود دلیل خوش‌خیم قانع‌کننده برای آن، بررسی دقیق از نظر احتمال وجود سرطان مثانه در هماچوری ضروری است.

آنچه در مورد سرطان مثانه به وضوح خودنمایی می‌کند، نبودن یک تست ایده‌آل مناسب جهت غربالگری اولیه است، بطوریکه در طی 15 سال اخیر هیچ پیشرفتی در کشف زودرس سرطان‌های مثانه روی نداده است (6). الگوریتم‌های تشخیصی فعلی بر پایه دو تست اصلی بنا شده اند: سیستوسکوپی و سیتولوژی ادرار.

سیستوسکوپی، استاندارد طلایی تشخیص سرطان مثانه است که دارای بالاترین حساسیت تشخیصی است؛ با این حال بدلیل هزینه و تهاجمی بودن و نیاز به تخصص، جایگاهی در غربالگری اولیه ندارد. در عین حال بدلیل پاره‌ای محدودیت‌های تشخیصی شامل ناتوانی در تشخیص سرطان‌های دستگاه ادراری فوقانی، محدودیت در تشخیص سرطان‌های درجا¹ و محدودیت تشخیصی در صورت وجود عوامل مخدوش کننده دید، شامل التهاب، خونریزی یا چین‌های شدید جدار مثانه، میزان منفی کاذب آن در مطالعات مختلف بین 10 تا 40٪ گزارش شده است (10-7). در مطالعات گوناگون عدم تشخیص موارد مهاجم به جدار عضلانی مکرراً گزارش شده است. از این رو در الگوریتم‌های تشخیصی فعلی، انجام این تست همراه با سیتولوژی ادرار به عنوان تست تکمیلی برای افزایش حساسیت آن توصیه می‌شود (چه در غربالگری اولیه و چه در پیگیری بیماران).

محدودیت‌های سیتولوژی ادرار

سیتولوژی ادرار علیرغم اختصاصی بودن آن برای تشخیص سرطان مثانه دارای حساسیت اندک در مورد تومورهای با تمایز خوب است. در این روش از شناسایی سلول‌های سرطانی جدا شده از تومور در داخل ادرار استفاده می‌شود. از آنجاکه تومورهای با تمایز بالا چسبندگی سلولی خوبی دارند احتمال ریزش سلولی در آنها کم است و بدیهی است که نتایج منفی کاذب در این موارد بالا باشد. همین امر باعث شده است که حساسیت سیتولوژی ادرار در تومورهای کوچک و تمایز یافته تنها 15 تا 30٪ باشد (11 و 12). بر این اساس تکرار 3 مرتبه این تست، برای افزایش حساسیت پیشنهاد شده است که در عمل تنها باعث افزایش هزینه می‌شود (13). محدودیت‌های دیگر در این تست نیاز به جمع‌آوری نمونه، انتقال به آزمایشگاه، نیاز به کار تخصصی روی نمونه و فرد آموزش دیده جهت

¹- In situ carcinoma

بررسی نمونه و زمان گیر بودن انجام آن است. با توجه به آمار بالای تومورهای سطحی و تمایز یافته در سرطان‌های مثانه، این حساسیت پایین، در عمل کارایی سیتولوژی ادرار را به عنوان یک تست کمکی در تشخیص بسیار پایین می‌آورد.

از این رو در طی دهه اخیر چندین روش تشخیصی جایگزین معرفی شده‌اند که موارد تأیید شده آن عبارتند از روش‌های مبتنی بر بررسی تومور مارکر شامل: BTA-stat و NMP22² و سایر روش‌های بررسی سلولی شامل UroVysion FISH و ImmunoCyt.

NMP22

NMP22 از پروتئین‌های هسته‌ای سلول‌های اپتیلیال است که در هنگام تقسیم سلولی بر تقسیم مناسب محتوی ژنتیکی نظارت دارد و در هر روندی که میزان آپوپتوز و مرگ سلولی افزایش یابد میزان آن نیز افزایش می‌یابد. یکی از این موارد تومورهای دستگاه ادراری هستند. میزان NMP22 در این موارد 80 برابر افزایش می‌یابد (14). این مارکر مختص سرطان مثانه نیست و در تمامی سرطان‌ها دیده می‌شود. این تست در مطالعات مختلف دارای حساسیت بالا در تومورهای کوچک و با گرید پایین بوده، بطوریکه نشان داده شده است نسبت به سیتولوژی ادرار، 4/5 برابر تومورهای سطحی و 2/5 برابر تومورهای مهاجم را بیشتر تشخیص می‌دهد (10). این تست دارای حساسیت و اختصاصیت بالا است هرچند نسبت به سیتولوژی ادرار از اختصاصیت کمتری برخوردار است. NMP22 دارای تأییدیه FDA برای بررسی اولیه سرطان مثانه و نیز پیگیری این موارد است و تنها تست از انواع تست‌های POC³ (در بالین بیمار) است که تأییدیه FDA را برای انجام در مطب پزشک و بدون نیاز به نیروی متخصص به دست آورده است (15). NMP22 در ابتدا بصورت کمی، به فرم کیت‌های ELISA ارائه و سپس نوع نواری آن برای استفاده به صورت POC ارائه شد که هر دو نوع آن دارای تأییدیه FDA است.

²- Nuclear Matrix Protein 22

³- Point-of-care

در مطالعات مختلف سه ویژگی مهم NMP22 به اثبات رسیده‌اند:

الف- قدرت افتراق NMP22 بین افراد سالم و افراد دارای سرطان مثانه

ب - کارایی NMP22 در پیگیری عود سرطان مثانه

ج - کارایی NMP22 در بررسی کلینیکی هم‌چوری

در یکی از اولین مطالعات بزرگ انجام شده روی این مارکر، کارپینیتو⁴ نشان داد که میزان NMP22 در سرطان مثانه نسبت به افراد سالم و با بیماری‌های خوش خیم به طرز چشمگیری تفاوت دارد (P=0.0001) (16). در مطالعات دیگر حساسیت و ویژگی تست در مقایسه با سیستم‌سکوپی و سیتولوژی ادرار مورد ارزیابی قرار گرفتند. در سه مطالعه جداگانه (روی 400 بیمار) سولووای⁵ میاناگا⁶ و لاندمن⁷ نشان دادند که NMP22 کمی، حساسیت 70 تا 81٪ در تشخیص عود کانسر مثانه دارد (17-19). در مقایسه، سیتولوژی ادرار حساسیت 10 تا 40٪ را نشان می‌دهد (7 و 8 و 18 و 20).

از همه مهم‌تر حساسیت بالای این تست در تشخیص تومورهای Low grade سطحی بود. میاناگا نشان داد که در موارد T1 و Ta و Tis این حساسیت 70٪ و در موارد پیشرفته (T2, T3) 100٪ بود (18). لاندمن حساسیت 81٪ را در Ta نشان داد (19). در بررسی سولووای و میاناگا⁸ NPV در حد 86 تا 94/9٪ برای تست کمی NMP22 گزارش شد (17 و 18).

در بررسی تست کمی NMP22 در ارزیابی اولیه هم‌چوری سه مطالعه توسط آکازا⁹ میاناگا و کارپینیتو روی 700 بیمار انجام شد که بطور کلی حساسیت 85/7 تا 90٪ را نشان دادند. در مقایسه حساسیت سیتولوژی ادرار 50 تا 54/5٪ بود. با این حال اختصاصیت NMP22 از سیتولوژی ادرار پایین‌تر بود (21-23). در سری مطالعات روی عود کانسر مثانه اختصاصیت گزارش شده برای NMP22 در حد 70 تا 79٪ و در مورد سیتولوژی ادرار 90 تا 99٪ بود. در مطالعات پیگیری هم‌چوری اولیه این مورد 70 تا 78٪ در NMP22 و 90 تا 99٪ در سیتولوژی ادرار بود (21-23).

⁴-Carpinito

⁵- Soloway

⁶- Miyanaga

⁷- Landmn

⁸-Negative predictive value

⁹-Akara

در مطالعه‌ای دیگر توسط استامپفر¹⁰ نشان داده شد که حساسیت NMP22 در موارد Low grade 54٪ در مقابل 14 تا 29٪ سیتولوژی ادرار است (24).

موارد منجر به ایجاد پاسخ‌های مثبت کاذب در تست MNP22 و روش برخورد با آنها

نکته حائز اهمیت در مورد این تست کمتر بودن اختصاصیت این تست در مقایسه با سیتولوژی ادرار است؛ چراکه NMP22 مارکر اختصاصی تومور مثانه نیست و در هر حالتی که مرگ و آپوپتوز سلولی زیاد شود افزایش آن اجتناب‌ناپذیر است و همین مورد منجر به کاهش اختصاصی بودن آن می‌شود. از این رو در تفسیر و انجام NMP22 برای بررسی وجود سرطان مثانه در نظر گرفتن موارد ایجاد کننده نتیجه مثبت کاذب می‌تواند منجر به بهبود اختصاصیت آن شود. پونسکی¹¹ و شارما¹² با بررسی شرایط مختلف که از نظر تئوری با افزایش آپوپتوز همراهند موارد ذیل را به عنوان عوامل ایجاد کننده نتایج مثبت کاذب مطرح نمودند:

- عفونت‌های حاد دستگاه ادراری (UTI¹³، سیستیت و پروستاتیت)
- سنگ‌های کلیوی
- وجود کاتتر ثابت در مجاری ادراری (کاتترهای مثانه، حالب، نفروستومی و ...)
- هرگونه اتصال دستگاه ادراری به سیستم گوارشی (نئوبلادر¹⁴ و ایلئوم کاندوئیت¹⁵ یا سایر فیستول‌ها)
- هرگونه اقدام تهاجمی¹⁶ در دستگاه ادراری تناسلی (حداقل 14 روز فاصله الزامی است)
- رادیوتراپی، شیمی درمانی داخل مثانه‌ای و BCG درمانی داخل مثانه‌ای (حداقل 3 ماه فاصله الزامی است)
- هرگونه نمونه‌برداری ادراری تهاجمی (مانند شستشوی مثانه)

¹⁰-Stampfer

¹¹- Ponsky

¹²-Sharma

¹³-Urinary tract infection

¹⁴-Neobladder

¹⁵-Ileum conduits

¹⁶-Invasive

در نظر گرفتن بسیاری از موارد فوق و اجتناب از آنها با گرفتن شرح حال معمولی بسیار آسان است. تنها عفونت‌های مخفی هستند که ممکن است مشکل‌ساز شوند. از این رو توصیه شده است که قبل از انجام این تست، با نوار ادرار معمولی لکوسیت استراز نمونه دهنده چک شود. در موارد عدم تطابق نتیجه با سیستم اسکوپ انجام اقدامات دقیق‌تر برای رد احتمال عفونت ضروری است. در عین حال یکی از موارد عمده این عدم تطابق که به عنوان مزیت مهم NMP22 نیز در نظر گرفته می‌شود وجود کانسره‌های سایر قسمت‌های دستگاه ادراری تناسلی است (به ادامه مطلب مراجعه شود).

در نظر گرفتن موارد فوق در هنگام انجام این تست می‌تواند اختصاصی بودن آن را در حد 95٪ بالا ببرد (25 و 26).

جایگاه فعلی استفاده از NMP22 BladderCheck در تشخیص و پیگیری سرطان مثانه

استفاده از تست‌های POC به نحو روزافزونی در طب آزمایشگاهی رو به گسترش است و در دهه آینده شاهد تحولات عظیمی در جایگزینی روش‌های پیچیده با این روش‌های آسان خواهیم بود. شرکت ماتریک¹⁷ بعد از گرفتن تأییدیه FDA برای تست NMP22 به روش EIA¹⁸ اقدام به ساخت انواع کیفی و POC آن برای استفاده در مطب توسط پزشکان بر بالین بیمار نمود و توانست این مورد را به ثبت برساند. در حال حاضر NMP22 BladderCheck تنها تست POC موجود است که تأییدیه FDA را هم برای بررسی اولیه هماچوری از نظر وجود کانسر مثانه و هم برای پیگیری بیماران تشخیص شده داراست.

مطالعه مورد استناد برای دریافت مجوز FDA مطالعه گروسمن¹⁹ با شرکت بیشتر از 23 مرکز روی 1331 بیمار بود. یافته‌های این مطالعه نشان دادند که در تومورهای سطحی حساسیت NMP22 50٪ در مقابل 17٪ حساسیت سیتولوژی ادرار بود. در مورد CIS²⁰ حساسیت 80٪ در مقابل 60٪ مشاهده و در تومورهای مهاجم حساسیت 89٪ در مقابل حساسیت 22٪ سیتولوژی ادرار گزارش گردید (10).

¹⁷ - Matritech

¹⁸ - Enzyme Immunoassey

¹⁹ - Grossman

²⁰ - Carcinoma In situ

نکته بسیار مهم در این مطالعه اثبات نقش کمکی این تست در کنار سیستم اسکوپبی بود (شکل 1). در مورد

تومورهای سطحی حساسیت ترکیبی برای این دو تست 93٪ و تقریباً مشابه حساسیت انجام سیستم اسکوپبی به تنهایی بود (92٪). تفاوت اصلی در مورد ضایعات CIS و مهاجم بود بطوریکه در موارد CIS ترکیب این دو تست حساسیت 80٪ را نشان می‌داد ولی سیستم اسکوپبی به تنهایی دارای حساسیت 60٪ بود. در تومورهای مهاجم نیز این اعداد 89٪ در مقایسه با 56٪ بود. در واقع از میان 69 بیمار با سرطان مثانه 4 مورد توسط سیستم اسکوپبی یافت نشدند که در ترکیب با NMP22 شناسایی شدند. بطور کلی در این مطالعه NMP22 در مقایسه با سیتولوژی ادرار توانست 32 مورد سرطان مثانه را که در سیتولوژی ادرار نتیجه نرمال داشتند شناسایی کند. این مطالعه نیز اختصاصیت 89 تا 90٪ برای NMP22 گزارش نمود که در مقایسه با اختصاصی بودن 99٪ سیتولوژی ادرار پایین تر بود (10).

در مطالعه تومرا²¹ نیز همین یافته‌ها مشاهده شدند. علاوه بر آن سه مورد پیگیری نتیجه مثبت به ظاهر کاذب تست NMP22 منجر به کشف سرطان کلیه در بیماران شد (27). در مطالعه‌ای دیگر چو²² حساسیت 95٪ و اختصاصیت 91/5٪ را برای این تست گزارش نمود و نشان داد که در نظر گرفتن شرایط خروج بخصوص توجه به عفونت‌های ادراری در کاهش نتایج مثبت کاذب اثربخش هستند (28). در مطالعه چوی²³ نیز اثربخش بودن استفاده از این تست در تشخیص تومورهای غیرمهاجم تأیید شده است (29).

نکته بسیار مهم در مورد سیستم اسکوپبی با نور معمولی توجه به این نکته است که به تنهایی دارای حساسیت کافی نیست و نیازمند روش ترکیبی برای بالا بردن حساسیت است. هانگرهابر²⁴ نشان داد که سیستم اسکوپبی با نور معمولی بخصوص در موارد سطحی دارای حساسیت 76٪ در مقایسه 96٪ حساسیت به روش PDD²⁵ است (30) (شکل 2). نکته‌ای که در مطالعه گروسمن نیز تأیید شد و آن مزیت استفاده همزمان از NMP22 با

سیستم اسکوپبی بود که منجر به افزایش میزان NPV تا 99/5٪ گردید (شکل 1).

²¹ - Tomera

²² - Seo

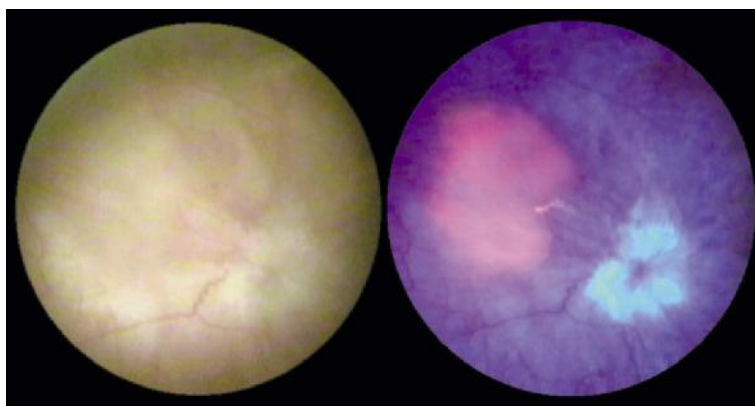
²³ - Choi

²⁴ - Hungerhuber

²⁵ - Photodynamic diagnosis



شکل 1: ارزش بالای نتیجه منفی ترکیبی دو تست سیستوسکوپی و NMP22



شکل 2: تومور یافت شده به روش PDD (شکل سمت چپ) که در روش سیستوسکوپی با نور سفید تشخیص داده نشده است.

سایر روش‌های مورد تأیید FDA در مقایسه با NMP22

1- BTA stat^{۲۶}

اساس آن یافتن آنتی‌ژن اختصاصی تومور مثانه است. این آنتی‌ژن نوعی پروتئین وابسته به خانواده کمپلمان نوع H (CFHrp) است (31). حساسیت این تست بطور قابل توجهی کمتر از NMP22 است بخصوص در مورد تومورهای Low grade (32). بطور کلی BTA دارای حساسیت بیشتری نسبت به سیتولوژی ادرار است ولی از NMP22 حساسیت کمتری دارد (33). مهم‌ترین نقطه ضعف BTA نتایج مثبت کاذب در حضور هم‌چوری

²⁶- Bladder Tumor Antigen

است. فاکتور کمپلمان H در سرم بصورت طبیعی وجود دارد و هر عامل که باعث حضور خون در ادرار گردد منجر به مثبت شدن این تست می‌گردد (34 و 35). از آنجاکه مهم‌ترین علامت سرطان‌های مثانه هماچوری است چنین محدودیتی نقطه ضعف بزرگی محسوب می‌شود. از این رو در بررسی غربالگری بیماران مراجعه کننده با هماچوری جایگاهی ندارد و تنها تأییدیه FDA برای پیگیری بیماران تشخیص داده شده را دارد.

سایر محدودیت‌های آن مثبت کاذب بعد از انجام درمان به واسطه BCG و در حین عفونت است. با توجه به حساسیت پایین‌تر و مثبت کاذب بالاتر و نقطه ضعف اساسی در حضور هماچوری این تست قابل مقایسه با NMP22 نیست.

ImmunoCyt/uCyt+

این تست به روش بررسی ایمنوفلورسانس نمونه توسط میکروسکوپ فلورسانت انجام می‌شود و نیازمند حضور سایتوپاتولوژیست جهت تفسیر تست است. در سال 1997 ارائه شد و ترکیبی است از سه آنتی‌بادی منوکلونال نشان‌دار شده. دو آنتی‌بادی M344 و LDQ10 علیه موسین گلیکوپروتئین و یک آنتی‌بادی 19A211 علیه CEA گلیکوزیله. این سه پروتئین در اغلب تومورهای مثانه بروز می‌یابند و در سطح سلول‌های دفع شده در ادرار یافت می‌شوند. جایگاه تشخیصی آن در حال حاضر با توجه به حساسیت بیشتر نسبت به سیتولوژی ادرار و اختصاصیت کمتر، استفاده همزمان با سیتولوژی ادرار در پیگیری بیماران با سرطان مثانه است. در صورت استفاده همزمان این دو تست حساسیت تشخیصی در حد 87٪ قابل دست یافتن است (36). FDA نیز این تست را تنها به این منظور تأیید کرده است و برعکس NMP22 نقشی در شناسایی تومورهای اولیه ندارد. از نقاط ضعف آن قیمت بالاتر، نیاز به آزمایشگاه تخصصی و نیروی آموزش‌دیده جهت تفسیر و مشکلات تخصصی در تفسیر داده‌ها در موارد خاص است. تمام این موارد تأییدی هستند به اولویت NMP22 نسبت به آن.

Urovison FISH

این تست بر پایه هیبریدیزاسیون درجا و شناسایی ایمونوفلورسانت است. در این تست اختلالات کروموزومی اختصاصی سرطان مثانه شامل آنیوپلوئیدی کروموزوم‌های 3، 7، 17 و 9P21 بررسی می‌شود. این تست نسبت به NMP22 دارای حساسیت یکسان و اختصاصیت بیشتری است که از نظر تئوری باعث اولویت آن می‌شود (37). از طرفی جواب مثبت کاذب بر اثر BCG درمانی و UTI و ... در آن دیده نمی‌شود. با این حال جواب‌های نامشخص آن نسبت به سایر تست‌ها بیشتر است.

در حال حاضر این تست تأییدیه FDA را جهت تشخیص اولیه و پیگیری بیماران دارد، اما در عمل قابل مقایسه با NMP22 نیست. چرا که بسیار گران است، نیاز به مراکز خاص تخصصی دارد و 2 روز کاری برای تفسیر و نتیجه‌گیری نهایی لازم است. بر این اساس NMP22 با حساسیت یکسان و حاضر شدن جواب در عرض 30 دقیقه در مطب پزشک کاربرد بسیار بیشتری دارد.

NMP22 bladderCheck در کلینیک

- این تست تنها تومورمارکر دارای تأییدیه FDA برای تشخیص اولیه سرطان مثانه است.
- به راحتی قابل تهیه است.
- بسیار ارزان است.
- بدون نیاز به نیروی تخصصی است و در مطب پزشک توسط پزشک یا هر فرد دیگری قابل انجام است و به جز مطالعه روش کار نیاز به آموزش خاصی ندارد.
- ناراحتی برای بیمار ایجاد نمی‌کند و تنها نیاز به 4 قطره ادرار دارد.
- در کنار سیستم اسکوپ در مطب قابل انجام است و نتیجه آن در عرض 30 دقیقه حاضر و وضعیت بیمار با یک بار مراجعه روشن می‌شود.
- به همراه سیستم اسکوپ باعث افزایش حساسیت آن می‌شود بطوریکه در صورت جواب منفی هر دو تست 99/5٪ وجود سرطان در بیمار منفی است (شکل 1).

- نسبت به سیتولوژی 4/5 برابر قدرت بیشتری در شناسایی تومورهای سطحی و 2/5 برابر قدرت بیشتری در شناسایی تومورهای مهاجم دارد.

- امکان شناسایی تومورهای سایر قسمت‌های دستگاه ادراری را نیز دارد و در حال حاضر مطالعات برای بررسی استفاده از آن در شناسایی سرطان‌های کلیه در دست انجام است.

با توجه به این شرایط این تست برای دو حالت کلینیکی زیر پیشنهاد شده است:

الف- تشخیص اولیه و غربالگری

ب - پیگیری بیماران تشخیص داده شده

الف - تشخیص اولیه و غربالگری

تشخیص زودهنگام سرطان مثانه مسأله اساسی در درمان آن است. در آخرین مطالعه در این زمینه در سال 2010 نشان داده شد که تشخیص زودهنگام سرطان مثانه فارغ از grade و stage آن در افزایش طول عمر بیمار مؤثر است (38). 50٪ بیماران با تومور مهاجم به لایه عضلانی در طی 2 سال از درمان اولیه، فارغ از نوع درمان دچار عود می‌شوند که قسمت اعظم آنها در عرض 5 سال از بین می‌روند. این حالت در مورد تومورهای سطحی صدق نمی‌کند. در عین حال درمان سرطان‌های زودهنگام هزینه کمتر و روش‌های سبک‌تری را می‌طلبد، بطوری‌که هزینه آن 6 برابر کمتر خواهد بود (39 و 40). در روش‌های فعلی تشخیصی 30٪ بیماران در مرحله مهاجم یافت می‌شوند که تنها درمان‌های نگهدارنده در مورد آنها قابل اجرا است. از این رو ارائه یک برنامه غربالگری در مورد سرطان مثانه برای شناسایی زودهنگام آن ضروری به نظر می‌رسد.

NMP22 BladderCheck در حال حاضر برای غربالگری روی تمام افراد مطرح نیست، اما با در نظر گرفتن فاکتورهای خطر که نقش عمده‌ای در ایجاد سرطان مثانه دارند می‌توان از این تست به عنوان غربالگری در افراد در

معرض خطر استفاده کرد. به عنوان مثال نشان داده شده است که این تست در یک مرد 60 ساله دارای PPV²⁷ در حد 37٪ است؛ در حالی که همین مورد برای تست PSA که جهت غربالگری سرطان پروستات استفاده می‌شود، 30٪ است (41).

در سرطان سرویکس، با 11070 مورد جدید سالانه در آمریکا انجام تست غربالگری پاپ اسمیر - که از نظر تئوری با حساسیت در حد 50٪ تست مناسبی جهت غربالگری نیست - توانسته است میزان مرگ ناشی از آن را از حدود 30 در 100000 به کمتر از 10 در 100000 برساند. این در حالی است که موارد جدید سرطان مثانه در حال حاضر 17580 مورد در سال در آمریکا برآورد می‌شود که اکثریت آنها عامل خطر شناخته شده دارند و تست NMP22 نیز از حساسیت مناسب برای غربالگری برخوردار است. فاکتور خطر اصلی شناخته شده برای سرطان مثانه سیگار است که در 50٪ موارد سرطان مثانه دیده می‌شود. دومین عامل شناخته شده عوامل شغلی شامل مواجهه با آمین‌های آروماتیک، هیدروکربن‌های آروماتیک پلی‌سیکلیک و حلال‌های کلرینه است که علت 10٪ موارد سرطان مثانه هستند (42 و 43).

در حال حاضر با توجه به این موارد استفاده از NMP22 BladderCheck برای غربالگری در موارد زیر پیشنهاد می‌شود:

- هر فرد بالای 40 سال با سابقه سیگار کشیدن (با یا بدون هم‌چوری)
 - هم‌چوری میکروسکوپی و ماکروسکوپی بدون دلیل شناخته شده (مانند عفونت، سنگ و ...)
 - استفاده نامجاز از ضد دردها (فناستین و ...)
 - سابقه اشعه درمانی برای سرطان‌های سرویکس، پروستات، کولون و تخمدان
 - مواجهه شغلی
- 1- کارکنان صنایع نفتی و پلاستیکی و رنگی
 - 2- آرایشگران

²⁷-Positive predictive value

3- نقاشان

4- کارکنان آتش نشانی

5- رانندگان

در کنار آن انجام تست NMP22 به جای سیتولوژی ادرار در هر موردی که سیستم اسکوپبی انجام می‌شود توصیه می‌گردد.

ب - پیگیری بیماران

بر اساس الگوریتم²⁸ NCCN در موارد تومورهای سطحی، پیگیری بصورت سه ماهه با انجام سیتولوژی و سیستم اسکوپبی است. در سایر موارد، سیستم اسکوپبی با سیتولوژی ادرار هر 3 تا 6 ماه برای 2 سال و سپس افزایش دوره زمانی انجام می‌شود. بر اساس مطالعه تأییدی FDA با توجه به NPV تست NMP22 BladderCheck در حد 99/5٪ جایگزینی سیتولوژی ادرار با این تست توصیه می‌شود. ضمن اینکه انجام آن در مطب پزشک همراه با سیستم اسکوپبی امکان‌پذیر است.

یک مطالعه جالب در این زمینه مطالعه مادلون²⁹ در سال 2010 بود. وی نشان داد که آگاهی از نتیجه NMP22 قبل از سیستم اسکوپبی توسط اورولوژیست می‌تواند در نتیجه سیستم اسکوپبی اثر داشته باشد. در این مطالعه بیماران تحت پیگیری بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند و در یک گروه قبل از سیستم اسکوپبی NMP22 انجام شد. از 131 مورد با اطلاع قبلی از نتیجه NMP22 42 مورد عود یافت شد. در حالی که در بین 120 مورد بدون انجام NMP22، تنها 6 مورد عود یافت گردید.

از این رو پیشنهاد شده است که نتیجه تست NMP22 قبل از سیستم اسکوپبی می‌تواند آمار یافتن عود زودرس تومورهای مثانه را بهبود بخشد (44).

²⁸ - National Comprehensive Cancer Network

²⁹ - Madelon

رویکرد به نتایج سیستوسکوپی و NMP22 به صورت ترکیبی

نتایج NMP22 و سیستوسکوپی بر اساس شکل 3 تفسیر می‌شوند. همانطور که در این شکل مشاهده می‌شود ترکیب نتیجه منفی هر دو تست با احتمال بسیار زیاد وجود بدخیمی را رد می‌کند که بهترین دست‌آورد در بین تست‌های فعلی به‌خصوص در پیگیری بیماران است. نکته مهم نحوه برخورد با موارد با نتیجه مثبت در تست NMP22 و سیستوسکوپی منفی است. در این موارد بعد از رد دلایل مثبت کاذب باید به دنبال کانسره‌های یافت نشده در سیستوسکوپی (بخصوص در انواع CIS) و در سایر نقاط دستگاه ادراری تناسلی بود.

PATHWAY #1	NMP22 Test (NEG) Cystoscopy (NEG)	Result: 99.5% negative predictive value* Action: Standard surveillance
PATHWAY #2	NMP22 Test (POS) Cystoscopy (NEG)	Result: High potential for undetected cancer Action: –More intensive investigation –Review/schedule upper tract tests –Schedule follow-up with shorter interval (Repeat NMP22 BladderChek Test/Cystoscopy)
PATHWAY #3	NMP22 Test (POS) Cystoscopy (POS)	Result: –Up to 99% of cancers detected* –Elevated risk of muscle-invasive and/or high-grade cancer Action: Prioritize for biopsy and treatment of cancer
PATHWAY #4	NMP22 Test (NEG) Cystoscopy (POS)	Result: More likely nonmuscle-invasive and low-grade cancer Action: Schedule standard biopsy and treatment of cancer

شکل 3: رویکرد به نتایج سیستوسکوپی و NMP22 به صورت ترکیبی

نتیجه‌گیری و نکات کلیدی

- تست استاندارد طلایی تشخیص سرطان مثانه کماکان سیستوسکوپی است اما در ترکیب با NMP22 حساسیت تشخیصی بالا می‌رود.

- NMP22 BladderCheck بررسی تومور مارکری است که شیفیت قابل توجهی در آمار تشخیص زودرس سرطان مثانه و بهبود کیفیت پیگیری بیماران با سرطان مثانه ایجاد می کند.
- NMP22 BladderCheck تنها تست از نوع POC دارای تأییدیه FDA جهت تشخیص اولیه و پیگیری بیماران با سرطان مثانه است.
- این تست باید با هر بار انجام سیستوسکوپی انجام شود.
- در هر مرحله و در هر grade سرطان مثانه این تست حساسیت بیشتری از سیتولوژی ادرار (که در حال حاضر بصورت تکمیلی با سیستوسکوپی انجام می شود) دارد.
- NMP22 BladderCheck، 4 برابر حساسیت بیشتر از سیتولوژی با نصف قیمت آن ارائه می دهد.
- این تست از نظر مشخصات مانند PSA در سرطان پروستات است با این مزیت که توسط ارولوژیست در مطب قابل انجام است.
- در گروه پرخطر استفاده از این تست برای غربالگری، آمار تشخیص زودرس را بهبود می بخشد و از میزان سرطان های پیشرفته می کاهد.
- NMP22 BladderCheck نسل دوم NMP22 است که بعد از موفقیت NMP22 EIA ارائه شده است.

References

1. Stricker STP, Kumar V. Neoplasia. In: Kumar V, Abbas AK, Aster J. as Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed. Saunders:2009.p.259
2. American cancer society. Overview: bladder cancer. Available at: <http://www.cancer.org/Cancer/BladderCancer/DetailedGuide/bladder-cancer-key-statistics>

- Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, et al. The health economics of bladder .3
cancer. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(18):1315-1330
- Golin AL, Howard RS. Asymptomatic microscopic hematuria. *J Urol* .4
1980;124(3):389–91.
- Mohr DN, Offord KP, Owen RA, et al. Asymptomatic microhematuria and .5
urologic disease: a population-based study. *JAMA* 1986;256(2):224–9.
- Araki M, Nieder AM, Manoharan M, et al. Lack of progress in early diagnosis .6
of bladder cancer. *Urology* 2007;69:270-4.
- Zaak D, Hofstetter AG, Knuchel R et al. Endoscopic detection or urinary .7
bladder cancer with 5-aminolevulinic acid based fluorescence endoscopy.
Urology 1999;161:170.
- Schneeweiss S, Kriegmair M, Stepp H. Is everything all right if nothing seems .8
wrong? A simple method of assessing the diagnostic value of endoscopic
procedures when a gold standard is absent. *J Urol* 1999;161:1116–9.
- Kriegmair M, Baumgartner R, Knuchel R, et al. Detection of early bladder .9
cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *J Urol*
1996;155(1):105–9/discussion 109–10.
- Grossman HB, Messing E, Soloway M, et al. Detection of bladder cancer .10
using a point-of-care proteomic assay. *JAMA*. 2005 Feb 16;293(7):810-6.
- Badalament RA, Hermansen DK, Kimmel M, et al. The sensitivity of bladder .11
wash flow cytometry, bladder wash cytology, and voided cytology in the
detection of bladder carcinoma. *Cancer* 1987;60:1423-7.
- Brown FM. Urine cytology: is it still the gold standard for screening? *Urol* .12
Clin North Am 2000;27:25-37.
- Cohen RA, Brown RS. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* .13
2003;348:2330-8.
- Keese K, Brigmann JB, Thill G, et al. Utilization of nuclear matrix proteins .14
for cancer diagnosis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1996;6:189–214.

510(k) premarket notification, NMP22 BladderChek Test .15
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/PMNSimpleSearch.cfm?db=PMN&ID=K021231> (Viewed september 2011).

Carpinito GA, Stadler WM, Briggman N, et al. Urinary nuclear matrix protein .16
as a marker for transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J Urol*
1996;156:1280–5.

Soloway MS, Briggman JV, Carpinito GA, et al. Use of a new tumor marker, .17
rapidly recurring transitional NMP22, in the detection of occult or urinary
treatment. *J Urol of the urinary tract following surgical cell carcinoma*
1996;158:363–57

Miyanaga N, Akaza H, Ishikawa S, et al. Clinical evaluation of nuclear matrix .18
protein (NMP22) in urine as a novel marker for urothelial cancer. *Eur Urol*
1997;31:163–8.

Landman J, Yongli C, Kavalier E, et al. Sensitivity and specificity of NMP- .19
22,telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology*
1998;52:398–402.

Paulson DF, Perez CA, Anderson T. Genito-urinary malignancies. In: Devita .20
VT. (ed). *Cancer, principles and practices of oncology*. Lippincott Williams &
Wilkins: 1982.

Akaza H, Miyanaga N, Tsukamoto T, et al. Evaluation of urinary NMP22 .21
(nuclear matrix protein 22) as a diagnostic marker for urothelial cancer
screening for urothelial cancer in patients with microscopic hematuria. *J*
Cancer Chemother 1997;24(7):837–42.

Miyanaga N, Akaza H, Tsukamoto T et al. Urinary nuclear matrix protein .22
(NMP22) as a marker for screening urothelial cancer in patients with
microscopic hematuria. *J Urol* 1998;159(Suppl.):243.

- Carpinito GA, Rukstalis DB, Pandrangi LV, et al. Prospective, multi-center .23
study of NMP22 and cytology in patients with hematuria. *J Urol*
1998;159(Suppl.):245
- Stampfer DS, Carpinito GA, Rodriquez-Villanueva J, et al. Evaluation of .24
NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*
1998;159:394–8.
- Ponsky LE, Sharma S, Pandrangi L et al. Screening and monitoring for .25
bladder cancer: refining the use of NMP22. *J Urol* 2001;166(1):75–8.
- Sharma S, Zippe CD, Pandrangi L, et al. Exclusion criteria enhance the .26
specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat. *J Urol*
1999;162(1):53–7.
- Tomera KM, Clark WR, Singaas MW, et al. Bladder cancer: detection and .27
screening. Poster. AUA Meeting, Chicago, Illinois, April 28 (2003).
- S, Hong K, Shim B, et al. Usefulness of NMP22 BladderChek for the Cho .28
diagnosis and monitoring of bladder cancer. *Korean J Lab Med* 2007;27:22-7
- Choi HS, Lee SI, Kim DJ, et al. Usefulness of the NMP22BladderChek test .29
for screening and follow-up of bladder cancer. *Korean J Urol*. 2010
February; 51(2): 88–93.
- Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M, et al. Seven years' experience with 5- .30
aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder.
Urology. 2007 Feb;69(2):260-4.
- Kinders R, Jones T, Root R, et al. Human bladder tumor antigen is a member .31
of the RCA (regulators of complement activation) gene family. *J Urol*
1997;157:28.
- Saad A, Hanbury DC, McNicholas TA, et al. A study comparing various non- .32
invasive methods of detecting bladder cancer in urine. *BJU Int*
2002;89(4):369–3.

- Leyh H, Marberger M, Conort P, et al. Comparison of the BTA stat test with voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer. *Eur Urol* 1999; 35: 52-56
- Edw Oge O, Kozaci D, Gemalmaz H. The BTA stat test is nonspecific for hematuria: an experimental hematuria model. *J Urol* 2002;167:1318-9; discussion 1319-20.
- Nasuti JF, Gomella LG, Ismial M, et al. Utility of the BTA stat test kit for bladder cancer screening. *Diagn Cytopathol* 1999;21:27-9.
- Greene K. Diagnostic utility of the ImmunoCyt/uCyt+ test in bladder cancer. *Rev Urol* 2006;8(4):190-7
- Skacel M, Fahmy M, Brainard JA, et al. Multi-target fluorescence in situ hybridization assay detects transitional cell carcinoma in the majority of patients with bladder cancer and atypical or negative urine cytology. *J Urol*. 2003 Jun;169(6):2101-5.
- Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z, et al. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. *Cancer*. 2010;116(22):5235-42.
- Lerner SP, Skinner DG. Radical cystectomy for bladder cancer. In: Vogelzany WJ, Scardino PT, Shipley WV, et al. eds. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. 2nd ed. New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:425-47.
- Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, et al. The significance of adult benefit and cost- hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk effectiveness analysis. *J Urol* 1989;141:350-5
- Ray VH. Diagnosis of bladder cancer: a challenge for urine cytology by tumor markers? *Am Clin Lab* 1999;18(1):21.
- Kogevinas M, 't Mannetje A, Cordier S, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control* 2003;14(10):907-14

Kim Y, Park J, Shin YC. Dye-manufacturing workers and bladder .43
cancer in South Korea. Arch Toxicol 2007;81:381–84

van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, et al. Cystoscopy revisited as the .44
gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias
in the randomized, prospective CEFUB trial. J Urol 2010;183(1):76-80.