

Nukläres Matrixprotein 22 im Urin und die Urinzytologie bei der Risikostratifikation hinsichtlich eines Blasenkrebs- Rezidivs, Stadium und Grading

Casella R.¹, Shariat S.², Wians F.², Ashfaq R.², Balko J.², Gasser T.¹, Sulser T.¹, Sagalowski A.²

¹Universitätsklinik, Abteilung für Urologie, Basel, Schweiz. ² Universität Texas, Medizinisches Zentrum Südwest, Abteilung für Urologie, Dallas, USA

Einführung und Zielsetzung

Die Überprüfung der Hypothese, dass die Spiegel von nukleärem Matrixprotein 22 (NMP22) im Urin den prädiktiven Charakter der Urinzytologie hinsichtlich Diagnose, Tumorstadium und Grading beim oberflächlichen Blasenkarzinom ergänzen können und die Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit verschiedener NMP22-Grenzwerte.

Materialien und Methoden

NMP22 wurde aus dem vor einer Blasen Spiegelung gewonnen Urin von 302 der Reihe nach untersuchten Patienten mit einem oberflächlichen Blasenkarzinom, 32 Patienten mit gutartigen urologischen Erkrankungen und 10 gesunden Freiwilligen bestimmt. Blasenpülungen von 145 Patienten und 164 Kontrollpersonen wurden mittels der Urinzytologie untersucht.

Ergebnisse

180 Patienten (52%) hatten ein oberflächliches Blasenkarzinom. Erhöhte NMP22-Spiegel und eine positive Urinzytologie waren unabhängig voneinander mit einem erhöhten Risiko eines oberflächlichen Blasenkarzinoms, fortgeschrittenen Stadiums und hohen Gradings assoziiert. Folgende NMP22-Spiegel hatten bei gleicher Sensitivität und Spezifität den höchsten Vorhersagewert: 6,4 U/ml in Bezug auf Blasenkrebs; 13,5 U/ml in Bezug auf G 3-Tumoren; 17,4 U/ml in Bezug auf fortgeschrittenes Tumorstadium. Der NMP22-Grenzwert von 6,5 U/ml war im Vergleich zu 10 U/ml aussagekräftiger hinsichtlich aller pathologischen Tumorstadien und Gradings. Die diagnostische Sensitivität der Kombination von Urinzytologie und NMP22 war höher als jene der einzelnen Parameter für alle pathologischen Tumorstadien und Gradings. Mit der Urinzytologie und NMP22 konnten Patientengruppen mit einem signifikant unterschiedlichem Risiko hinsichtlich dem Vorliegen eines oberflächlichen Blasenkarzinoms, fortgeschrittenen Stadiums und hohen Gradings stratifiziert werden.

Schlussfolgerung

6,5 U/ml ist ein wichtiger Grenzwert bei der Betreuung von Patienten mit Blasenkrebs. Der Vorhersagewert der Urinzytologie hinsichtlich dem Vorliegen, Stadium und Grading von einem oberflächlichen Blasenkarzinom wird durch NMP22 erhöht. Die Kombination von Urinzytologie und NMP22 könnte dazu beitragen, die Häufigkeit von Blasen Spiegelungen in der Nachsorge maßgeschneidert zu gestalten.

Selbsthilfegruppe Blasenkrebs im Internet:

www.harnblasenkrebs.de

Weiterführende Information über Blasenkrebs:

www.blasenkrebs.net

Matritech GmbH

Jechtinger Straße 9

79111 Freiburg

Telefon +49(0)761/4 78 33-0

Fax +49(0)761/4 78 33-33

eMail info@adl.de



Matritech

Vorträge über **NMP22** auf dem
XIX Kongress der
European Association of Urology
24. – 27. März 2004, Wien

NMP22



Matritech

Früherkennung von Blasenkrebs bei Patienten mit Hämaturie: eine Vision wird Wirklichkeit

Oehr P.

Universität Bonn, Medizinische Fakultät, Bonn

Einführung und Zielsetzung

Weil einfache Schnelltests für die Arztpraxis (sog. POC-Assays; point of care Assays) lange nicht verfügbar waren und Patienten mit Blut im Urin nach alter Routine betreut werden, hat sich auch bezüglich der Früherkennungsrate von Blasenkrebs in den letzten Jahrzehnten nichts geändert. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit des neuen Matritech NMP22-Bladder Chek™ POC-Assays.

Materialien und Methoden

Dieser qualitative POC-Assay basiert auf einer bei Raumtemperatur durchzuführenden, 30 Minuten dauernden chromatographischen Analyse von 4 Tropfen frisch gewonnenen Urin, wobei NMP22 (nukleäres Matrix Protein 22) mittels spezifischer Antikörper nachgewiesen wird. Insgesamt wurden 212 Patienten mit Hämaturie aus 16 urologischen Arztpraxen vor Blasenpiegelung und nach Ausschluss von Patienten mit Katheter, einer Urozystitis, Harnsteinen oder Harnwegsinfekt untersucht.

Ergebnisse

Das Testergebnis wird durch Blut im Urin nicht beeinflusst. Von den 212 Ergebnissen waren 18 richtig positiv, 186 richtig negativ, 4 falsch positiv und 4 falsch negativ. Demzufolge konnten folgende Wertigkeitsdaten abgeleitet werden: Sensitivität 82%, Spezifität 98%, prädiktiver Wert positiv 82%, prädiktiver Wert negativ 98%. 113 Patienten (14 mit einem Tumor, 99 ohne Tumor) wurden mit NMP22-Bladder Chek™ und der Urinzytologie gleichzeitig untersucht und ausgewertet (10 Urologische Praxen). NMP22-Bladder Chek™ zeigte eine Sensitivität von 86% und Spezifität von 98%; die entsprechenden Daten für die Zytologie waren 57% und 97%. 8 Patienten reagierten mit beiden Testen positiv; diese 8 Patienten hatten alle Blasenkrebs. Der Befund „beide Teste negativ“ war in 94 Fällen richtig negativ und in nur 2 Fällen falsch negativ.

Schlussfolgerung

Dank seiner im Vergleich zur Urinzytologie hervorragenden Sensitivität, seiner Spezifität von 98% und seinem prädiktiven Wert negativ von 98% ist NMP22-Bladder Chek™ als ein einfach durchzuführender Krebs-Suchtest zu betrachten. Damit ist allerdings eine professionelle, von geschultem Personal durchgeführte Urinzytologie nicht ausgeschlossen. In solch einem Fall kann bei einer weiteren Untergruppe der gleichzeitige Einsatz dieser diagnostischen Verfahren in einem sehr zuverlässigen, nicht-invasivem Suchtestergebnis resultieren: der Befund „beide Teste positiv“ erwies sich in keinem Fall als falsch positiv und war daher ein 100prozentiges Tumorkriterium bei 67% der Patienten mit Blasenkrebs, bei denen aber zum Zeitpunkt der Untersuchung kein Krebs nachgewiesen werden konnte. Der prädiktive Wert negativ von 98% für NMP22-Bladder Chek™ ist zudem ein ausgezeichnetes Ausschlusskriterium. Unabhängig davon wurden mit NMP22-Bladder Chek™ 82% bis 86% der bei Patienten mit Blut im Harn vorhandenen Blasenkrebs bei einer Spezifität von 98% entdeckt. Diese Ergebnisse und Folgerungen, die aus den verschiedenen Screening-Kriterien mit und ohne die Urinzytologie gezogen werden können, sind ein Hinweis dafür, dass NMP22-Bladder Chek™ geeignet ist, die bisherige Routine bei der Betreuung von Patienten mit Verdacht auf Blasenkrebs wegen Blut im Urin zu verändern und den Weg für ein Screening zu ebnen.

Der Nachweis von nukleärem Matrixprotein 22 bei der Nachsorge von Patienten nach endovesikaler Behandlung mit BCG

Gutierrez C., Palou J., Bujons A., Iglesias J.C., Juaneda B., Segarra J., Salvador J., Villavicencio H.
Fundacio Puigvert, Abteilung für Urologie, Barcelona, Spanien

Einführung und Zielsetzung

NMP22-Bladder Chek™ ist ein Einschnitt In-vitro Immunoassay point-of-care Test zum Nachweis von nukleärem Matrixprotein (NMP) 22 in einer Urinprobe von Patienten, die auf Blasenkrebs untersucht werden. Der Test ist ein schnelles immuno-chromatographisches Verfahren mit Einsatz monoklonaler Antikörper; er ergänzt hilfreich die Urinzytologie und andere diagnostische Verfahren bei der Erkennung und der Nachsorge von Patienten mit Blasenkrebs. Harnwegsinfekt, gesetzte Katheter, Nieren- oder Blasensteine können falsch positive Ergebnisse bewirken. Der Effekt einer BCG-Behandlung auf NMP22-Bladder Chek™ ist nicht bekannt. Der klinische Nutzen von NMP22 nach intravesikal verabreichtem BCG – die damit verbundene entzündliche Reaktion der Schleimhaut könnte potentiell NMP22 beeinflussen – ist folglich ebenfalls nicht geklärt. Wir untersuchten daher, ob die bei der ersten Kontrolluntersuchung nach einer intravesikalen BCG-Behandlung verbleibende, entzündliche Reaktion falsch positive Ergebnisse des NMP22 Test bewirken kann.

Materialien und Methoden

Es handelt sich um eine prospektive Studie mit 23 Patienten. Die Patienten wurden mit BCG behandelt und 3 Monate später mit einer Triade aus Blasenspiegelung, Urinzytologie und NMP22-Bladder Chek™ untersucht. Zuvor wurde der Urin mittels Streifentest untersucht und bei entsprechend negativem Befund die genannte Triade durchgeführt. Wenn der Streifentest auf Leukozyten oder Nitrit positiv war, wurden eine Kultur des Urins angelegt und Antibiotika verabreicht; nach weiteren 15 Tagen wurde die Triade angeschlossen.

Ergebnisse

Von den 23 Patienten (51 – 82 Jahre, Durchschnittsalter 65 Jahre) entwickelten im Durchschnitt 10 Wochen nach BCG 4 Patienten ein Blasenkrebsrezidiv. Zwei dieser 4 Patienten reagierten positiv mit NMP22-Bladder Chek™. Wir beobachteten zwei falsch positive Ergebnisse: einen Harnwegsinfekt und einen Fall, der bis zur nächsten Kontrolluntersuchung als vorläufig falsch positiv eingestuft werden sollte. Im Vergleich zur Endoskopie zeigte NMP22-Bladder Chek™ 25 richtig negative und 2 falsch positive Ergebnisse. Die Spezifität von NMP22 war 92,6%. Bei 4 Patienten wurde ein Blasenkrebs mittels Biopsie bestätigt. Der prädiktive Wert negativ für NMP22 bei der ersten Kontrolluntersuchung ist 92,6%. (Die Sensitivität wird bei einer erweiterten Studie bestimmt).

Schlussfolgerung

NMP22-Bladder Chek™ eignet sich in der Verlaufskontrolle nach endovesikaler BCG-Therapie. Die Behandlung bewirkt keine falsch positiven Testergebnisse und der Test behält eine hohe Spezifität. Anhand dieser preliminären Studie können wir bestätigen, dass NMP22-Bladder Chek™ bei der Verlaufskontrolle von BCG-behandelten Patienten nicht kontraindiziert ist. Soviel wir wissen ist dies die erste Studie über den möglichen Einfluss einer BCG-induzierten Entzündung auf NMP22 bei der Verlaufskontrolle von Blasenkrebs.

Ist **NMP22** ein relevanter Tumormarker bei der Primär-diagnostik von Blasenkrebs in der Urologischen Praxis?

Lüdecke G., Farkas R, Miller J., Weidner W.

Justus-Liebig Universität Gießen, Abteilung für Urologie, Gießen

Einführung und Zielsetzung

Wir wollten beweisen, ob NMP22 tatsächlich eine Tumorspezifität für Blasenkrebs besitzt. In der Literatur wird die Spezifitätsfrage kontrovers diskutiert. Im Zeitraum zwischen 1996 und 2002. untersuchten wir daher 517 Urinproben. Diese Proben konnten folgenden Gruppen zugeordnet werden: Blasenkrebs (225), Nierenkrebs (145), Prostatakrebs (27), Peniskrebs (7), Hodenkrebs (6), Harnsteine (38), Harnwegsinfekt (12), Harnwegskatheter (7), histologisch bestätigte Urozystitis (11) und ein gesundes Kontrollkollektiv (39).

Materialien und Methoden

Die Urinproben wurden vor der Endoskopie gewonnen. Sie wurden mit der ELISA-Methode (Grenzwert 10 U/ml) untersucht.

Ergebnisse

Anhand der Untersuchung wurden eine Spezifität von 92% für Blasenkrebs im Vergleich zum Kontrollkollektiv und eine Sensitivität von 75% ermittelt. Beim Vergleich von Blasenkrebs mit Hoden- und Peniskrebs erreichte die Spezifität 100%, sie sank auf 82% beim Vergleich mit Prostatakrebs und 77% beim Vergleich mit Nierenkrebs. Im Rahmen einer pathologischen Untersuchung aller Fälle von Prostata- und Nierenkrebs konnte eine Invasion der Beckenwand (bei Nierenkrebs) bzw. der Harnblase (bei Prostatakrebs im Stadium T4) histologisch gesichert werden. In Anbetracht dieser Ergebnisse und bei Ausschluss dieser Fälle stieg die Spezifität auf 92%. Die Spezifität für Blasenkrebs sank im Vergleich zu Urozystitis auf 64%, Harnsteinen auf 39%, Harnwegsinfekten auf 25% und Patienten mit Katheter auf 14%. Diese Gruppen müssen daher bei Einsatz von NMP22 zuvor ausgeschlossen und getrennt untersucht werden.

Schlussfolgerung

NMP22 besitzt keine strikte Spezifität für Urothelkarzinome. Entzündliche Prozesse der Harnwege und die Harnwege infiltrierende Tumoren beeinflussen die Spezifität dieses Parameters. Damit NMP22 ein zuverlässiger Parameter ist, müssen folglich die Ausschlusskriterien für diesen Test benannt werden. Unter diesen Bedingungen zeigte NMP22 bei einem untersuchten, großen Tumorkollektiv eine reproduzierbare Sensitivität von 75% und eine ausgezeichnete Spezifität von 92%. In Anbetracht dieser Tatsache eignet sich NMP22 als Suchtest besonders bei definierten Risikopersonen.