

## 膀胱癌篩檢的新標誌物-NMP22

敏盛綜合醫院檢驗科/簡妙娥主任

膀胱癌是泌尿系統常見的惡性疾病之一，較常侵犯60歲以上男性，男與女的比例大約是2.7：1。根據衛生福利部國民健康署近五年的公告，膀胱癌在男性癌症的發生率都排在第九～十名。這個腫瘤與經濟發展的成長成正比，並有逐漸上升的趨勢。環境、遺傳與生理解毒能力等因素的相互作用都是膀胱癌的重要致病因素。

導致膀胱癌高危險的因素有很多，尤其是從事橡膠、石油、皮革及印刷業者，及染料工廠工人，其罹膀胱癌機率會高過一般人；另外，經常接觸包括聯苯、奈、砷等相關化學物質者；及有過泌尿道發炎、結石等病史者也是高危險群。在台灣則是在台南等烏腳病地區，當地罹患膀胱癌的比例亦偏高，可能與當地飲水中砷含量過高有關。抽菸也是重要因素之一，約一般人的二倍，因膀胱癌死亡的病人，85%都有抽菸的習慣；X光放射線的輻射也是增加罹患膀胱癌的原因之一，約為一般人四倍之多；其他像是些化療藥品(Cyclophosphamide)會增加膀胱發炎及致癌機率；最近發現膀胱癌患者，有一半左右對Tryptophan的代謝有不正常的現象。

目前膀胱癌診斷方法可分為侵入性與非侵入性：

- 一、侵入性方法有：腎盂靜脈攝影、膀胱鏡檢查等。
- 二、非侵入性為尿液檢查：尿液細胞學、Bladder tumor-associated antigen、Nuclear Matrix Protein 22(NMP22)、Bladder Cancer-4 (BLCA-4)等癌症腫瘤標記。

膀胱鏡檢查是膀胱癌患者的標準診斷方法，但可能會因為發炎、出血或尿路病變，或嚴重的不良增生發育和零期癌，很難與正常膀胱組織區分，造成不佳的顯影狀況，導致約10-40%膀胱癌患者呈現假性膀胱鏡陰性結果。

尿液細胞學檢查受腫瘤分化程度、檢體採集、人工判讀等因素而影響其敏感度和特异性。在較早期腫瘤，因腫瘤細胞剛開始分化與正常細胞的特徵較不易分辨；也可能腫瘤細胞受到發炎細胞或血球覆蓋重疊而影響其檢出率，故在初期病變檢測的靈敏度只有16-30%。

已知Nuclear Matrix Protein 22(NMP22)與細胞的遺傳表達和對各種外源性化學物質刺激的反應有關，NMP22是位於有絲分裂紡錘體中的核基質蛋白，它參與微管束組裝和細胞複製過程中基因組片段化為新的G1細胞核，NMP22在細胞複製過程中，對DNA的調控與RNA的合成扮演重要角色，它參與基因組斷裂和細胞複製過程。NMP22在細胞凋亡過程中從細胞中被釋放出來，所以，與正常人相比，膀胱癌患者尿液中NMP22濃度增加。

根據Miyana N等人研究指出，NMP22檢測對尿路上皮癌的Sensitivity為90.9%，而尿細胞學檢查的Sensitivity僅為54.5%。其另一篇研究指出，當Cut-off值設定為10U/ml時，尿NMP22對尿路上皮癌的陽性率為80.9%，而治療後和良性疾病的陽性率為35.7%。Kibar Y等人研究指出，NMP22檢測對早期復發腫瘤的檢測Sensitivity為52%；Urinary Bladder Cancer II(UBC II) test為19%；尿細胞學為14%，有顯著的統計差異(分別為 $p = 0.024$ 和 $0.009$ )。Hatzichristodoulou G等人研究指出，在健康個體中NMP22具有100%的Specificity。另外，依據台灣兩家醫學院所做的研究結果，NMP22對膀胱癌的陽性預測值(PPV)為53.2%；陰性預測值(NPV)為94.9%，其NPV優於尿細胞學檢查。

Nuclear Matrix Protein 22(NMP22)是針對膀胱癌高專一性的癌症腫瘤標記，因為膀胱癌患者會釋放此種蛋白質至尿液中。NMP22 BladderChek®試驗已獲得美國FDA認可核准，可協助診斷與監控膀胱癌。它的優點是僅需要少數尿液檢體可即時獲得檢驗結果，且不受血尿的干擾；而缺點是由於泌尿系統中的感染導致死亡細胞釋放蛋白質NMP22而產生假陽性結果的可能性。許多研究結果顯示NMP22測試的診斷價值高於細胞學，並且在健康個體中具高的特異性，故可應用於低風險族群的篩檢，若NMP22篩檢結果為陽性時，仍應以膀胱鏡進行膀胱癌確認診斷。

#### 參考文獻：

1. Szymańska B, Sawicka E, Guzik A, Zdrojowy R and Długosz A, 2017. The Diagnostic Value of Nuclear Matrix Proteins in Bladder Cancer in the Aspect of Environmental Risk from Carcinogens. *BioMed Research International*, Volume 2017, Article ID 9643139, 11 pages.
2. Spencer VA and Davie JR, 2000. Signal transduction pathways and chromatin structure in cancer, *Journal of Cellular Biochemistry*, vol. 9, no. 35, pp. 27-35.
3. Jamshidian H, Kor K and Djalali M, 2008. Urine concentration of nuclear matrix protein 22 for diagnosis of transitional cell carcinoma of bladder. *Urology journal*, vol. 5, no. 4, pp. 243-247.
4. Huber S, Schwentner C, Taeger D et al., 2012. Nuclear matrix protein-22: a prospective evaluation in a population at risk for bladder cancer. Results from the UroScreen study, *BJU International*, vol. 110, no. 5, pp. 699-708.
5. Rybotycka Z and Długosz A., 2015. Laboratory tests in bladder cancer. The role of the NMP22 protein, *Polski Merkuiusz Lekarski*, vol. 38, no. 1, pp. 309-314.
6. Miyanaga N, Akaza H, Tsukamoto T et al., 1999. Urinary nuclear matrix protein 22 as a new marker for the screening of urothelial cancer in patients with microscopic hematuria, *Int J Urol*. 1999 Apr;6(4): pp.173-177.
7. Kibar Y, Goktas S, Kilic S, Yaman H, Onguru O, and Peker AF, 2006. Prognostic value of cytology, nuclear matrix protein 22 (NMP22) test, and urinary bladder cancer II (UBC II) test in early recurrent transitional cell carcinoma of the bladder, *Ann Clin Lab Sci*. 2006 Winter; pp.36(1):31-38.
8. Hatzichristodoulou G, Kübler H, Schwaibold H et al., 2012. Nuclear matrix protein 22 for bladder cancer detection: comparative analysis of the BladderChek® and ELISA, *Anticancer Res*. 2012 Nov;32(11): pp.5093-5097.
9. Miyanaga N, Akaza H, Ishikawa S et al., 1997. Clinical Evaluation of Nuclear Matrix Protein 22 (NMP22) in Urine as a Novel Marker for Urothelial Cancer, *Eur Urol* 1997;31: pp.163-168.