

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**NÜKS EDEN YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNİN
SAPTANMASINDA NMP-22TESTİ, TELOMERAZ
TESTİ VE İDRAR SİTOLOJİSİNİN TEK VEYA
BİRLİKTE KULLANIMLARININ ETKİNLİKLERİNİN
BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür ERDOĞAN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Doç. Dr. Çağ ÇAL

İZMİR – 2004

ÖNSÖZ

Mesleki bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Oktay Nazlı olmak üzere hocalarım Prof. Dr. Necmettin Çıkılı, Prof. Dr. İbrahim Cüreklibatır, Prof. Dr. Gürhan Günaydın, Prof. Dr. Ceyhun Özyurt, Prof. Dr. Bülent Semerci, Prof. Dr. Erdal Apaydın, Doç. Dr. Barış Altay'a, üroloji uzmanlık eğitimim süresince her konuda yardımcı ve yol gösterici olan tez danışmanım Doç. Dr. Çağ Çal'a, çalışmada kullandığım telomeraz testini uygulayan Yard. Doç. Dr. Buket Kosova'ya, sitolojik değerlendirmeleri yapan Doç. Dr. Ali Veral'a, istatistiksel hesaplamalar konusunda yardımcı olan Uzm. Dr. Mustafa Delibaş'a, başta Dr. Fatih Ekren ve Dr. Serkan Demiryöğüran olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma, hastaların hazırlanmasında yardımcı olan Hem. Güngör Can'a ve tüm üroloji klinik çalışanlarına ve her alanda en büyük desteğim olan sevgili eşim Uzm. Dr. Derya Dirim Erdoğan'a ve aileme teşekkür ederim.

İzmir 2004	Dr. Özgür ERDOĞAN
------------	-------------------

İÇİNDEKİLER

1 GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Mesane Anatomisi	7
2.2. Mesane Kanseri	9
2.2.1. Epidemiyoloji	9
2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	9
2.2.3. Değişici Hücreli Tümör	11
2.2.4. Preneoplastik Lezyonlar	12
2.2.5. Tümör Derecesi	17
2.2.6. Doğal Seyri	18
2.2.7. Tanı	19
2.2.8. Tümör belirleyicileri	24
2.2.9. Evreleme	31
2.2.10. Tedavi ve İzlem	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi	36
3.2. Çalışmada Kullanılan Yöntemler	36
3.2.1. NMP22	36
3.2.2. Telomeraz	39
3.2.3. Sitoloji	44
3.3. Çalışma Dışına Çıkarılma Kriterleri	44
3.4. İstatistiksel Analizler	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	57
7. ÖZET	58
İngilizce Özet	60
8. KAYNAKLAR	62
ÖZGEÇMİŞ	79

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri erkek popülasyonda dördüncü, kadınlar arasında ise onbirinci sıklıkta görülen malign bir tümördür ve her yıl Avrupa ülkelerinde 66.000 (8), Amerika Birleşik Devletleri' nde ise 54.500 kişiye yeni tanı konulmaktadır (126). İlk tanı anındaki tümörlerin önemli bir çoğunluğunu yüzeysel mesane kanserleri oluşturur. Mesanenin yüzeysel değişici epitel karsinomu (TCC) tedavi edildikten sonraki ilk 5 yıl içerisinde yaklaşık %70 oranında nüks ederken bu değer onbeşinci yılda %90 düzeyine ulaşır (53,54) ve nüksün erken tanısı cerrahinin başarı şansını arttıracaktır. Bu sonucun farklı bir çıkarımı ise yüzeysel mesane tümörü tanısıyla tedavi edilen hastaların en az 15 yıl süreyle izlenmelerinin gerekli olduğudur (142).

Yüzeysel mesane tümürlü hastaların izleminde nüks tanısı koymak için geniş kabul gören standart yöntem sistoskopidir ve idrar sitolojisi buna ek veriler sağlayabilir (37). Sistoskopinin duyarlılığının %90' ı aşmasına (166) karşın, bu invaziv yöntemin özellikle tümörün rezeksiyonundan sonraki erken dönemlerde, karsinoma in situ (Cis)' da olduğu gibi lezyonun küçük ve yama tarzında ya da ulaşılamayacak yerleşimlerde olduğu durumlarda kesin tanı koydurması güçtür. Ayrıca yöntemin maliyeti ve hastaların yakınmalarına yol açan morbiditelerinin olması da akılda tutulması gereken konulardır (172).

İdrar sitolojisi, tedavi edilen hastaların izleminde, tümör nüksünün saptanmasında ve progresyonun erken belirlenmesinde kullanılabilir. İdrar sitolojisi yeni tümör tanısı ve TCC taraması amacıyla kullanılabilirse de bu tip lezyonlarda özgünlüğü %93' den az iken duyarlılığı özellikle düşük derece ve evredeki tümörlerde %25-40 oranında kalmaktadır (86,178). Duyarlılık Cis ve yüksek evreli tümörlerde artmaktadır. Bununla beraber, idrar sitolojisi laboratuvar ortamı ve deneyim gerektiren zaman alıcı bir yöntemdir. İdrar sitolojisi örneğini değerlendirenler arasındaki görüş farklılıkları da yöntemin önemli dezavantajlarından birisidir.

Sistoskopinin invaziv olması ve sitolojinin yukarıda tanımlanan dezavantajlarından dolayı, sık nüks etme ve progresyon gösterme eğilimindeki

2. GENEL BİLGİLER

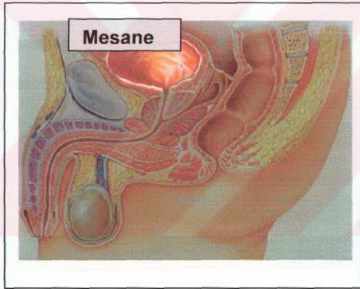
2.1 Mesane Anatomisi

Mesane, üreterler aracılığı ile böbreklerden gelen idrar için depo görevi gören, içi boş ve müsküler bir organdır. Normal erişkin mesanesi dolduğunda kapasitesi yaklaşık 400-500ml olmaktadır.

Erişkin mesanesi boş olduğunda simfizis pubisin arkasında ve kemik pelvis içerisinde yerleşir. Infantlar ve çocuklarda ise daha yüksekte bulunur. Dolu mesane simfizis pubisin hemen üzerinde kolaylıkla palpe veya perküte edilebilir.

Urakusun obliterasyonu ile oluşan medial umblikal ligament mesane kubbesinden umblikusa fibroz bir band olarak uzanır.

Resim 1: Mesane komşulukları.



Mesanenin yalnızca üst yüzü peritonla kaplıdır. Üst yüz kadınlarda uterus ve ileumla, erkeklerde kolon ve ileumla komşudur. Mesane tabanı arkada erkekte rektum, vaz deferens, veziküla seminalis ve üreterler, kadında uterus ve vagina ile komşuluk yapar. Anterolateral yüzler levator ani kası, obturatorius internus kası ve büyük iliak

damarlarla komşudurlar (Resim1).

Mesane lümeni, altı tabakadan daha kalın olmayan değişici epitel hücrelerinin oluşturduğu gevşek ve gerilebilen bir mukoza, ürotelium ile döşelidir. Böylece, kıvrımlı olan mukoza dolduğunda düzleşir. Trigon bölgesinde ise mukoza sıkıca yapışık ve her zaman düzgündür. Üroteliumun en alt tabakasını kollajen dokudan oluşan lamina propria üzerindeki bazal membran oluşturur. Lamina proprianın altında ise mesanenin ilk tabakası olan muskularis mukoza uzanır. Muskularis mukozayı dışarıdan adventisyal tabakalar kaplarlar. Mesanede biri muskularis mukoza diğeri lamina propriaya yakın 2 farklı kapiller

2. GENEL BİLGİLER

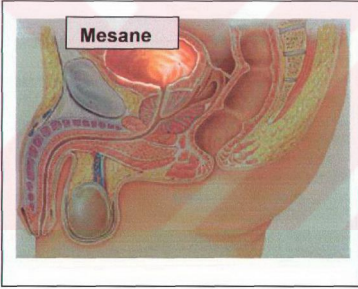
2.1 Mesane Anatomisi

Mesane, üreterler aracılığı ile böbreklerden gelen idrar için depo görevi gören, içi boş ve müsküler bir organdır. Normal erişkin mesanesi dolduğunda kapasitesi yaklaşık 400-500ml olmaktadır.

Erişkin mesanesi boş olduğunda simfizis pubisin arkasında ve kemik pelvis içerisinde yerleşir. İnfantlar ve çocuklarda ise daha yüksekte bulunur. Dolu mesane simfizis pubisin hemen üzerinde kolaylıkla palpe veya perküte edilebilir.

Urakusun obliterasyonu ile oluşan medial umblikal ligament mesane kubbesinden umblikusa fibroz bir band olarak uzanır.

Resim 1: Mesane komşulukları.



Mesanenin yalnızca üst yüzü peritonla kaplıdır. Üst yüz kadınlarda uterus ve ileumla, erkeklerde kolon ve ileumla komşudur. Mesane tabanı arkada erkekte rektum, vaz deferens, veziküla seminalis ve üreterler, kadında uterus ve vagina ile komşuluk yapar. Anterolateral yüzler levator ani kası, obturatorius internus kası ve büyük iliak

damarlarla komşudurlar (Resim1).

Mesane lümeni, altı tabakadan daha kalın olmayan değişici epitel hücrelerinin oluşturduğu gevşek ve gerilebilen bir mukoza, ürotelium ile döşelidir. Böylece, kıvrımlı olan mukoza dolduğunda düzleşir. Trigon bölgesinde ise mukoza sıkıca yapışıktır ve her zaman düzgündür. Üroteliumun en alt tabakasını kollajen dokudan oluşan lamina propria üzerindeki bazal membran oluşturur. Lamina proprianın altında ise mesanenin ilk tabakası olan muskularis mukoza uzanır. Muskularis mukozayı dışarıdan adventisyal tabakalar kaplarlar. Mesanede biri muskularis mukoza diğeri lamina propriaya yakın 2 farklı kapiller

sistem vardır. Üroteliumda ise kapiller sistem bulunmaz (82). Bu durum mesane tümörlerinde lamina propria invazyonunun önemini göstermektedir.

Mesanenin kas tabakası, belirli bir düzene bağlı olmadan her yöne uzanan kas liflerinden oluşmaktadır. Detrusor adı verilen bu yapı mesane boynunda belirgin üç tabaka oluşturur. Mesane boynuna yaklaştıkça, iç ve dışta longitudinal, ortada sirküler bir tabaka oluşmaya başlar. İç longitudinal tabaka longitudinal olarak, dış longitudinal tabaka ise sirküler ve spiral şekle dönüşerek kadında üretra meatus eksternusuna, erkekte prostatik üretranın distaline kadar uzanır ve kısmen prostatın yapısına katılır. Orta sirküler tabaka mesane boynunda ve özellikle önde yoğunlaşır ve üretraya uzanmaz. Bu lifler yelpaze şeklinde açılarak önce yanlara ve sonra arkaya dönerler, derin trigonun lateral ve dorsal bölümüne katılırlar.

Mesane oldukça yoğun vasküler yapıya sahip bir organdır. İnternal iliak arterin dalı olan umblikal ve inferior, orta ve superior vezikal arterlerin yanı sıra kadınlarda uterin ve vajinal arterlerden de dallar alır.

Ven pleksusları, mesane çevresi ve adventisyası altında son derece zengindir. Bunlardan bir kısmı arterlere paralel seyrederek bazıları bağımsızdırlar. Bu pleksuslar, retropubik venöz pleksusu (Santorini pleksusu) oluşturan, penis ve diğer perineal organların venleriyle anastomozlar yaparlar.

Mesane lenfatikleri, pelvik, alt gastrointestinal ve genital organ lenfatikleri ile zengin anastomozlar oluşturarak eksternal iliak, hipogastrik ve ana iliak lenf nodlarına direne olurlar.

Mesanenin sempatik inervasyonunu sağlayan lifler torakal 11,12 ve lomber 2 segmentlerden gelmektedir. Bu lifler sempatik trunkus içerisinde seyredip lomber splanknik sinire, sonra superior hipogastrik pleksusa, oradan aortik pleksusa ve ikiye ayrılarak hipogastrik sinire (presakral sinir) katılarak trigon ve mesane boynunu inerve ederler.

Mesanenin parasempatik lifleri sakral 2-4 segmentlerden pelvik sinir aracılığıyla detrusör ve üretraya gelir. Erkekte ayrı bir dal prostata girer. Parasempatiklerin bir kolu olan kavernöz sinir, penisin erektil dokusu ve kadında klitorisi inerve eder. Parasempatik sinirler afferent ve efferent liflerle

motor ve duyu sinirlerini taşırlar. Gerginlik ve dolgunluk hissi parasempatiklerle, ağrı, dokunma ve sıcaklık hissi ise sempatik sinirlerle taşınır.

2.2. Mesane Kanseri

2.2.1. Epidemiyoloji

Mesane tümörü, sıklıkla orta yaş ve yaşlı bireylerde olmak üzere her yaşta görülebilir. Mesane kanseri erkeklerde kadınlara göre 2.5 kat daha fazla görülür ve ortalama görülme yaşı erkeklerde 69, kadınlarda ise 71 olarak saptanmıştır (42,100). Mesane kanseri insidansı ve mortalitesi yaşla birlikte artmaktadır. Genç yaşta gözlenen tümörler genellikle yüzeysel ve düşük dereceli olduğu için daha iyi prognoza sahiptirler, ancak progresyon açısından aynı dereceli tümöre sahip yaşlı olgulara göre farklılık göstermezler (108).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde yılda saptanan mesane kanseri sayısının 1985-2000 yılları arasında %33 oranında arttığı bildirilmiştir (42,66). ABD' de mesane kanseri prostat, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra dördüncü en sık görülen kanserdir ve tüm kanserlerin %6.2 kadarını oluşturur. Kadınlarda ise 8. sıradadır ve tüm kanserler arasında görülme oranı %2.5 düzeyindedir. Bununla birlikte, beş yıllık yaşam süresi erkeklerde kadınlara göre daha iyidir (100). Ülkemizde ise mesane tümörü, akciğer ve mide kanserlerinden sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir. Ayrıca İç Anadolu ve Ege bölgelerinde sık görülmektedir (2).

2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Mesane kanseri, neoplaziler içerisinde önemli bir yere sahiptir ve birçok etiyolojik faktörle ilişkilidir. Bunlar; mesleki temas (anilin boyaları, aromatik aminler vs.), sigara kullanımı, viral, bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlar, mesane taşı, siklofosomid tedavisi ve pelvik radyasyon olarak özetlenebilir (108)

Sigara

Sigara içen bireylerde, hiç içmeyenlere göre mesane kanseri görülme sıklığı 4 kat artmaktadır (90). Mesane kanserli hastalar arasında sigara içme

öyküsü %25-65 düzeyindedir. Kanser riski, sigara sayısı, içme süresi ve dumanın inhalasyonu ile orantılıdır (90,168).

Sigara içenlerdeki mesane kanseri riski sigara bırakılsa bile uzun süre devam eder. Risk sigara bırakılmasından yaklaşık 20 yıl sonra azalır, bu süre kardiyovasküler hastalık ve akciğer hastalıkları için daha uzundur (90).

Sigara kullanımı ile tümörün histolojik derecesi, evresi, tümör sayısı ve büyüklüğü arasında pozitif bir ilişki vardır (156). Ayrıca mesane kanserli hastalarda sigaranın prognozu kötü etkilediği ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (90,136).

Sigara içenlerde mesane kanseri oluşumundan sorumlu spesifik kimyasal karsinojen saptanamamışsa da bu bireylerde nitrozamin, 2-naftilamin ve 4-aminobifenil ile artmış triptofan metabolitlerinin varlığı gösterilmiştir (90).

Meslek

Anilin boyaları, 2 naftilamin, 4-aminobifenil, 4-nitrobifenil, 4-4-diaminobifenil ve 2 amino-1-naftol bilinen kimyasal karsinojenlerdir. Mesane karsinojenlerinin çoğu aromatik aminlerdir (90,108). Mesanede tümör oluşturmada potansiyel gücü olan bileşikler ise diyetdeki nitrit ve nitratlardır. Ayrıca triptofan metabolitleri de suçlanmıştır (108).

Organik kimyasallarla karşılaşılmasından dolayı mesane kanseri görülme sıklığı için risk artışı oluşturan meslekler; oto işçiliği, boyacılık, kamyon şoförlüğü, tekstil, deri, metal sanayisinde çalışmak, kuru temizlemecilik, kağıt imalatçılığı, diş teknisyenliği ve kozmetik alanında çalışmaktır (108).

Tüm mesane kanserlerinin yaklaşık %20 kadarına mesleki faktörler etki etmektedir. Tümörün gelişimi için 30-50 yıl gibi uzun bir latent dönem gerekse de yoğun etki altında kalındığında bu süre kısalabilir (108).

Analjezik kullanımı

Fenasetin içeren analjeziklerin aşırı miktarlarda tüketimi, fenasetinin anilin boyaları ile benzer kimyasal yapı göstermesinden dolayı renal pelvis ve mesanede değişici hücreli kanser gelişimi için artmış risk oluşturur (128). Latent

süre pelvis renalis tümörü için yaklaşık 25 yıl iken bu süre mesane tümöründe daha uzundur (153). Diğer analjeziklerin etkisi ise tartışmalıdır (25).

Kronik Sistit ve Enfeksiyon

Kalıcı katater ve taş varlığında gelişen kronik sistit mesanenin skuamoz hücreli karsinomunun ortaya çıkması için risk artışı yaratır (94). Benzer şekilde, *Schistosoma haematobium* sistiti de mesane kanseri ile ilişkilidir. Özellikle Mısır'da schistosomiasis erkeklerde endemiktir ve önemli bir sağlık sorunu oluşturur (108).

Pelvik Radyasyon

Serviks uteri ve over kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan kadınlarda mesane tümörü görülme riski 2-4 kat artar (28,68). Bu tümörler karakteristik olarak tanı sırasında yüksek dereceli ve lokal ileri evre hastalık durumundadır (134).

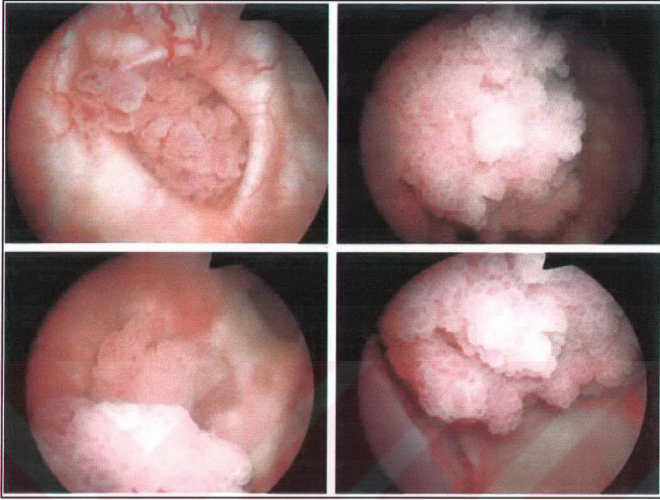
Siklofosamid

Siklofosamid tedavisi alanlarda mesane kanseri gelişme riski 9 kat fazladır (90). Siklofosamid' in üriner metaboliti olan akroleinin hemorajik sistit gelişiminden sorumlu olduğu belirtilmekteyse de mesane kanseri gelişimi ile hemorajik sistitin ilişkisi saptanamamıştır (17). Siklofosamidin indüklediği mesane kanserinde latent period yaklaşık 6-13 yıl arasında değişir. Çalışmalarda mesna (2-mercaptoethanesulfonic acid) kullanımının mesane kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (46). Tanı sırasında genellikle yüksek dereceli olduğu ve kas invazyonu yaptığı saptanan bu tümörler her iki cinsiyette aynı oranda görülmektedir (163).

2.2.3. Değişici Hücreli Tümör

Klasik bilgilere göre mesane tümörleri %98 oranında epiteliyal kökenlidir. Bu tümörler %90 değişici epiteliyal karsinom, %5-7 skuamoz hücreli karsinom ve %1-2 adenokarsinom yapısındadır (2)(Resim 2).

Resim 2: Değişici Epitelial Karsinom



1998 yılında yapılan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) konferansında ise değişici hücreli kanserler, ürotelial neoplasmlar olarak tanımlanmıştır (Tablo 1). Ürotelial karsinomalar papiller, infiltran, nodüler, miks, düz intraepitelial büyüme gibi değişik tümör büyüme şekilleri gösterebilirler. Mesane tümörleri %70 papiller, %10 nodüler ve %20 miks yapıdadır (18,31,108). Ayrıca ürotelyumun metaplastik özelliğinden dolayı skuamoz veya adenokarsinomatöz değişiklikler saptanabilir. Metaplastik elementler kas invaziv mesane kanserlerinin üçte birinde görülmektedir.

2.2.4. Preneoplastik Lezyonlar

Üroteliumda kronik inflamasyon, iritasyon ve karsinojenlerin etkisi ile çeşitli değişiklikler oluşabilir. Bunlar metaplastik, proliferatif ya da her iki değişimin birlikte geliştiği durumlardır. Genelde ilk aşamada epitelial hiperplazi gelişir, bunu metaplazi, displazi ve kanser gelişimi izler. Mesane tümörlerinin gelişimi de genelde bu sırayı izlemekle beraber bazen normal veya hiperplazik epitelden direkt gelişebilir.

Tablo 1: Üroteliyal neoplazmların WHO / ISUP Konsensus Sınıflaması

Üroteliyal Neoplazmların WHO / ISUP Konsensus Sınıflaması (1998)

Normal

Normal*

Hiperplaziler

Düz hiperplazi

Papiller hiperplazi

Atipili Düz Lezyonlar

Reaktif (inflamatuvar) atipi

Önemi bilinmeyen atipi

Displazi (düşük dereceli intraepiteliyal neoplazi)

Cis (yüksek dereceli intraepiteliyal neoplazi) **

Papiller Neoplazi

Papilloma

Inverted papilloma

Düşük malignite potansiyelli papiller üroteliyal neoplazm

Papiller karsinoma, düşük dereceli

Papiller karsinoma, yüksek dereceli

İnvaziv Neoplaziler

Lamina propria invazyonu

Muskularis propria invazyonu***

*hafif displaziyi de içerir

** şiddetli displaziyi de içerir

*** belirgin anaplazi varlığında yorum yapılabilir

Atipik Hiperplazi

Nükleer anormallikler ve şemsiye hücre tabakasında parsiyel düzensizlikle birlikte hücre tabaka sayısında artmadır (82, 83). Yüzeysel mesane kanserinde komşu ürotelyumda atipi bulunması %35-40 oranında invaziv hastalık gelişeceğinin habercisidir (2).

Displazi

Karsinoma insitu ile normal ürotelyum arasındaki bir epiteliyal değişikliği ifade eden displazi; ılımlı, orta ve şiddetli olmak üzere üçe ayrılır. Displazik epiteliyum hücre tabaka sayısında ve mitotik figürde artma göstermez. Displazinin doğal seyri tam anlaşılammıştır, ayrıca patolojik değerlendirmede şiddetli displazi ve Cis ayırımı zordur (2, 108). Morfolojik ve genetik olarak Cis ile benzer özellikler taşır. Mesane tümörlü hastalarda tümöre komşu alanda displazi olması nüks ve progresyon için yüksek risk oluşturur (31). Genel olarak ılımlı ve orta displazi dikkatli takip dışında özel bir tedavi gerektirmezken, şiddetli displazi ve Cis tedavi gerektirir. WHO ve ISUP sisteminde displazi düşük dereceli intraüroteliyal neoplazi olarak adlandırılmıştır (31).

Sistitis Glandularis

Değişici hücrelerde glandüler metaplazi mevcuttur. Adenokarsinomanın öncül lezyonu olabilir. Sıklıkla pelvik lipomatozisi olan hastalarda gözlenir ve sistoskopik görünümü papiller lezyon şeklindedir.

İçe Dönük Papillom (Inverted Papilloma)

İçe dönük papillom, kronik inflamasyona ya da mesane çıkış obstrüksiyonuna bağlı gelişen benign proliferatif bir lezyondur. Sıklıkla prostatitli erkeklerde trigonda ya da mesane boynunda saptanır. Papiller uzantılar fibrovasküler stroma içine, sonrada mesane lümenine uzanır

İçe dönük papilloma trabeküler ve glandüler olarak ikiye ayrılır. Trabeküler tip bazal hücrelerin proliferasyonundan gelişirken, glandüler tip intermediate hücrelerin sistitis glandularis formudur ve preneoplastik potansiyeli gözönünde tutulmalıdır.

WHO ve ISUP konferansında ie dönük papilloma, papiller neoplazilerin alt tipi olarak tanımlanmıştır (31) (Tablo 1).

Nadir olgularda ie dönük papillomanın malign dönüşümü gösterilmiştir. Bununla birlikte, ie dönük papilloma sıklıkla değişici hücreli kanserle beraber görülür (15,16). Ie dönük papilloma tam olarak eksize edilirse nüks riski çok düşüktür (170).

Nefrojenik Adenom

Nefrojenik adenom, histolojik olarak primitif renal toplayıcı sisteme benzeyen nadir bir lezyondur. Bu lezyon, Üroteliumun radyasyon tedavisi, enfeksiyon ya da travmaya metaplastik yanıtıdır. dem ve inflamatuvar hücre cevabı yaygındır. Mezonefrik adenokarsinoma nefrojenik adenomun malign karşılığıdır (108).

Skuamoz Metaplazi

Normal roteliumun stratifiye skuamoz hücrelerle yer değiştirmesidir. Keratinize ve non-keratinize skuamoz metaplazi olarak ikiye ayrılabilir. Toplam görülme oranı %36-72 arasında değişir (108). Semptomları nonspesifiktir ve endoskopik olarak irregüler, opak, soluk gri, sıklıkla pürüzlü plak görünümündedirler. Non-keratinize skuamoz metaplazi sık görülen tipidir. Vajinal tip de denilen bu lezyon, kadınlarda altı kat daha fazla saptanır. Genelde etiyolojide kronik irritasyon bulunmaz ve premalign değildir.

İlk defa 1962 yılında Rokitansky tarafından tanımlanan keratinize skuamoz metaplazi, lökoplaki olarak da adlandırılmakta ve erkeklerde sık görülmektedir(108). Lökoplaki sıklıkla kronik sistit, mesane taşı, uzun süreli kateter ya da schistosomiasis infeksiyonu taşıyan kişilerde gelişir. Premalign kabul edilir ya da mesanenin başka bir yerindeki malign hastalığın habercisidir (90). Latent süresi 4-28 yıl arasında değişir, eğer yaygın metaplazi mevcutsa progresyon hızı artar. Keratinize skuamoz metaplazi sonrası %21 mesane kanseri insidansı bildirilmiştir (108).

Karsinoma İn situ

Mesane karsinoma in situ ilk kez Melikow tarafından tanımlanmıştır (106). Histolojik olarak üroteliyuma sınırlı kötü diferansiye değişici hücreli karsinom hücrelerini içerir. Cis asemptomatik olabildiği gibi idrar sıklığı, dizüri, acil idrar yapma hissi gibi semptomlarla beraber görülebilir (159, 160).

Cis sistoskopide kadife kumaş parçası gibi eritematoz mukoza olarak saptanabilirse de genellikle endoskopik olarak normal görünümde dir. Bu nedenle, sistoskopi sırasında erken evre Cis tanısı koymak zordur.

Cis lezyonunu oluşturan hücrelerin düşük yapışma yeteneklerinden dolayı idrar sitopatolojisi %80-90 olguda pozitifdir. Çeşitli araştırmacılar Cis tanısında üriner sitolojinin daha güvenilir bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (177). Cis saptanmasında diğer sensitif tetkikler mesane yıkama suyunun akım sitometrisi ve karyometrik analizidir (4, 161).

Yüksek dereceli kas invaziv tümörlere %20-75 oranında Cis eşlik eder (133). Cis' nun kas invaziv kansere ilerleme riski ise %40-83 oranındadır (1) ve invaziv karsinomaya progresyon zamanı 18-77 ay arasında değişmektedir (34). Progresyon için risk faktörleri birden fazla odakta Cis bulunması ve mukozal tutulumun yaygınlığıdır. Ayrıca üriner semptomu olan hastalarda kas invaziv kanser gelişimi için geçen süre, semptomu olmayanlara göre daha kısadır (85). Difüz Cis nedeniyle sistektomi uygulanan %20 kadar olguda mikroskopik kas invazyonu belirlenmiştir (34).

Bu klinik birlikteliklerin yanı sıra çeşitli araştırmalarda Cis' nun kötü prognostik özellikleri ve kas invaziv kanserle direkt ilişkisi doğrulanmıştır (121). Sitogenetik, moleküler genetik ve immunohistolojik çalışmalarda Cis ve kas invaziv mesane kanserinde p53 gen mutasyonu ya da silinmesi olduğu gösterilmiştir (33, 73, 144).

Karsinoma in situ, WHO ve ISUP konferansında yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi olarak tanımlanmıştır (31).

2.2.5. Tümör Derecesi

Mesane kanseri için yaygın kabul gören tek bir dereceleme sistemi yoktur. Genelde kullanılan sistemler, tümör hücresindeki anaplazi derecesine göre düzenlenmiştir (82, 108). En sık kullanılan sistem WHO' nun geliştirdiği histopatolojik derecelemedir (Tablo 2).

Tümör derecesi ve evresi arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. İyi ve orta diferansiye tümörlerin çoğu yüzeysel iken, kötü diferansiye tümörler invaziv olma eğilimindedir (90). Ayrıca derece ve prognoz arasında da belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Sitogenetik ve moleküler verilere göre düşük dereceli (iyi ve orta diferansiye) tümörlerle, yüksek dereceli (kötü diferansiye) tümörlerin orijini farklıdır. Düşük dereceli tümörler 9q kromozomunda bir ya da daha fazla tümör supresor gen kaybederken, yüksek dereceli tümörlerde p53, prb ve p16 kromozom anormallikleri vardır (73, 108).

Tablo 2: Histopatolojik Dereceleme

Gx	Diferansiyasyon yok
G1	İyi derece diferansiye
G2	Orta derece diferansiye
G3	Kötü derece diferansiye

WHO ve ISUP organizasyonları 1998 yılında yapılan konferansta genel kabul görececek bir klasifikasyon sistemi geliştirilmesini amaçlamış ve bu konferans sonrasında bu tümörlerin papiller üroteliyal neoplazmlar olarak sınıflanmasına karar verilmiştir (31).

Papilloma (derece 0) normal mesane mukozası ile çevrili fibrovasküler çekirdekli papiller lezyondur (14, 133). Üroteliyal tümörlerden farklı olarak histolojik anormallik yoktur ve endoskopik rezeksiyondan sonra tekrarlamaz. Tek lezyon olarak saptandığında benign kabul edilir ancak sıklıkla yüksek dereceli üroteliyal tümörlerle birlikte görüldüğü unutulmamalıdır (14).

İyi diferansiye (derece 1) tümörler, mukozaya sınırlı olduklarında WHO ve ISUP tarafından düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal tümörler olarak tanımlanmıştır (31). Bununla birlikte, sıklıkla tekrarlamakta hatta nüksler daha yüksek histolojik derece ve evrede olabilmektedir (14). Yüksek dereceli tümörlerle birlikte bulunabilmesi ve derece 2 tümörlerle benzer prognostik özellikler göstermesi nedeniyle dikkatle izlenmelidir.

Orta derece diferansiye tümörler (derece 2) WHO ve ISUP tarafından düşük dereceli ürotelyal karsinoma, kötü diferansiye tümörler (derece 3) ise yüksek dereceli ürotelyal karsinoma olarak tanımlanmıştır. Düşük dereceli lezyonlara göre çok fazla progresyon riski vardır, ayrıca eş zamanlı invaziv hastalık görülme riski de fazladır (31).

2.2.6. Mesane Tümörlerinin Doğal Seyri

Mesane tümörlerinin yaklaşık %70 kadarı iyi diferansiye ve yüzeyledir. Bu tümörler sadece %15 oranında artmış ölüm hızı ile beraber progresyon gösterirler (90). İlk tanı anında %30 olguda mesane tümörü yüksek derecelidir ve yarıdan fazla olguda invaziv ve metastatik hastalığa progresyon saptanır. Yüzeysel tümörlerde beş yıllık mortalite %3-9 oranında iken, invaziv tümörlerde bu oran %50-90 düzeyine çıkabilmektedir (90).

Mesane tümörlerinin birbirleriyle karşılaştırılmayacak boyutta değişik klinik seyir gösteren formlarının olması farklı biyolojik potansiyelleri olan çeşitli tümör diyatezlerinin varlığını düşündürmektedir. Mesane tümörü için prognostik faktörler; histolojik derece, penetrasyon derinliği (evre), vasküler-lenfatik invazyon ve Cis varlığıdır. Ancak bazı tümörler başlangıçta olumlu histoloji özellikler taşıyalar da küratif tedavilere rağmen agresif bir seyir gösterebilirler. Bunun aksine, olumsuz bir histolojiye sahip bir tümör daha az agresif bir tedavi ile kontrol altına alınabilir. Dolayısıyla tümörün genetik ve moleküler biyolojisinin değerlendirilmesi gereklidir. Bazı araştırmacılar, doğal seyrin tedavi sırasındaki akışı izleyerek belirlenmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar (90).

Sigara içmenin bırakılmasının, mesane kanserli hastalarda yaşam süresini olumlu etkilediği gözlenmiştir (90). Thompson ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada sigara içme öyküsü ile histolojik derece, evre ve tümör boyutu arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (156). On yıllık Kaplan-Meier hayatta kalma verileri sigara içenlerin %40 içmeyenlerin ise %27 oranında bu hastalıktan dolayı öldüğünü ortaya koymuştur.

Mesane kanserinde iyi prognozun anahtarı semptomların erken tanınmasıdır (5, 104). Bu tümörlerde erken tanının önemi ve tedavideki yüz güldürücü sonuçlar, saptanan tümörlerin %60-70 oranında ilk tanı anında iyi ya da orta derece diferansiye, yüzeysel ve papiller karakterde olmasındandır. Yüzeysel papiller olan bu tümörlerin iki ayrı formu vardır. Bunlardan papiller düşük dereceli tümörler (Evre Ta) yüksek nüks (%50-70) oranına sahip olmakla beraber düşük progresyon (%5' den az) eğilimi gösterirler. İkinci form yüksek dereceli papiller tümörlerden oluşur ve lamina propriayı invazyonu (T1) söz konusudur, sıklıkla düz yerleşimli, yüksek dereceli ve Cis ile ilişkilidirler. Yüksek nüks (%80' den fazla) ve progresyon oranları (%30-50) bulunur. Tümör boyutu, lezyon sayısı, lenfovasküler invazyon varlığı intravezikal tedavi sonrası izlem ve yüzeysel tümörlerin davranışı konusunda yol gösterici olabilir (19, 36, 118).

İnvazyon derinliği açısından muskularis mukoza, önemli bir sınırdır. TNM sınıflamasında resmen yer almakla beraber T1 tümörler, kimi araştırmacılar tarafından, muskularis mukozada yüzeysel ve derin invazyon yapmış olmalarına göre T1a ve T1b olarak ayrılırlar. Progresyon oranı T1b tümörlerde %29, T1a tümörlerde ise %22 olarak verilmektedir. Progresyon ve tekrarlama oranları arasında (sırasıyla, %65 ve %69) fark saptanmamıştır (76).

Cis tamamen ayrı bir displazi mekanizması gösterir. Bu da zayıf diferansiye olmuş malign hücrelerin belirmesine, normal üroteliyumun yerini almasına veya altında gelişmesine yol açar. Bu tip lezyonlar %20-30 oranında lamina propriaya invaze şekilde bulunurlar. Lamina propria invazyonu kötü bir prognoz ve yüksek progresyon oranları (%30-50) ile görülür (50, 90).

2.2.7. Tanı

Mesane kanserinin en sık görülen semptomu olan ağrısız hematüriye %85 olguda rastlanmaktadır (162). Sistoskopik olarak saptanabilir mesane kanseri taşıyan olguların hemen hepsinin idrar örneklerinde mikroskopik

hematüri görülmektedir. Ancak hematürinin derecesi ile hastalığın yaygınlığı arasında bir ilişki yoktur (109).

Klinik olarak hematüri ağrısız ve aralıklıdır. Mesane kanseri saptanma olasılığı, 50 yaş üstü erkeklerde asemptomatik mikroskopik hematüride %5, semptomatik mikroskopik hematüride ise yaklaşık %10 oranındadır (122). Mesane kanseri için riskli yaş grubunda açıklanamayan hematüri olgularında sistoskopi yapılması önerilmektedir (108, 109).

Mesane kanserinde irritabilite, idrar yapma sıklığında artış, acil idrar yapma hissi gibi semptomlar da görülebilir. Bu semptomlar bakteriyel ve intersitisyel sistitte de görülse de özellikle negatif idrar kültürüyle birlikte semptomların persistansı durumunda diffüz karsinoma in situ ve invaziv karsinoma düşünülmelidir (108, 122). Yapılan çalışmalarda karsinoma in situ hastalarının önceden interstisyel sistit tanısı ile tedavi almaları sonucunda tümör tanısının ortalama 132 ay geciktiği belirlenmiştir (34).

Mesane tümörlerine özel bir fizik bakı bulgusu yoktur. İnvaziv mesane tümörü olgularının rutin fizik bakılarında abdominal duyarlılık, mesanede kitle ya da indurasyon saptanabilir. Bununla beraber, mesane tümörlerinin %70 kadarının ilk tanı anında mukoza ya da submukozada sınırlı olduğu düşünüldüğünde olguların büyük çoğunluğunda fizik bakı normal olarak değerlendirilecektir. İleri evre mesane kanserine ait diğer bulgular üreteral obstrüksiyona bağlı lomber ağrı, alt ekstremitelerde ödem ve kilo kaybı olabilir.

Tanısal Sistoskopi

Mesane tümörü tanısında en önemli yöntem sistoskopidir. Mesane kanseri şüphesi olan bütün hastalara dikkatli sistoskopi ve bimanuel pelvik muayene uygulanmalıdır. Girişimin hasta konforu ve invaziv uygulamalara olanak sağlaması açısından anestezi altında yapılması tercih edilmelidir.

Sistoskopi için rijit ya da fleksibl endoskoplar kullanılabilir. Mesane mukozasının tümü ile sistemik olarak gözden geçirilmesi, küçük papiller tümörlerin atlanmasını önlemek açısından önemlidir. Tümörün yeri, sayısı,

papiller ya da solid oluşu ve mesane kapasitesi değerlendirilmelidir. Primer tümörlerin çoğunluğu üreter orifislerinin çevresinden köken aldığı için bu bölgelerin daha dikkatle incelenmesinde yarar vardır. Anormal görünümlü alanlardan biyopsi alınmalıdır. Ayrıca random ya da seçilmiş bölgelerden de mukoza biyopsisi alınabilir (108). Ancak özellikle uzun süredir üretral kateter taşıyan ya da aktif infeksiyonu bulunan olgularda, mesane mukozasının geniş alanlarında anormal görünüm olacağı için lezyonları tanımlamak mümkün olmayabilir (77).

Intravenöz Ürografi

Intravenöz ürografi (İVÜ) sırasında elde edilen sistogramlarda, mesanedeki tümöre bağlı dolma defekti ve invaziv tümörlerde mesane duvarlarının simetrik genişlemesinde bozulma görülebilir. Ayrıca kaliks, renal pelvis veya üreterde dolma defekti, hidronefroz hatta nonfonksiyone böbrek de saptanabilir. İVÜ ile hidronefroz ya da nonfonksiyone böbreğin saptanması üreter tümörünü veya tümörün kas tabakasına yayıldığını (%92) gösterir ancak üreterlerin dilate olmaması invazyonu ekarte ettirmez (2, 27, 51, 87, 148).

Mesanenin yeterince dolu olmadığı durumlarda dolma defekti ve deformitelere ait değerlendirmeler yeterli olmayacaktır. Mesane tümörlerinin ancak %60 kadarı intravenöz ürogramlarda tanınabilir. Geçmiş yıllarda hematüri ve mesane tümörü şüphesi ile gelen olgularda İVÜ mutlak endike iken son zamanlarda ilk tanı aracı olarak kullanımının gerekliliği, İVÜ ile yeterli tanısal veri elde etme şansının düşük olmasından dolayı tartışmalıdır (40, 57).

Ultrasonografi

Noninvaziv bir yöntem olan abdominal ultrasonografi, hassas transdüserlerin de geliştirilmesiyle birlikte üriner sistemin ve mesanenin değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır (122). Ultrasonografik bakıda 0.5cm çapından büyük mesane tümörleri tanımlanabilir. Bunun yanı sıra, mesane tabanında yerleşen tümörlerin seminal veziküllere

veya prostata yayılımı transrektal ultrasonografik (TRUS) bakıyla daha iyi değerlendirilebilir. Bu yöntemin duyarlılığı %70 düzeyindedir (2, 21).

Transüretal ultrasonografi, kas invazyonunu değerlendirmede hassas bir yöntemdir ve mesane tümörlerinin evrelendirilmesi için kullanılabilir (81). Ancak invaziv bir yöntem olması ve anestezi altında uygulanabilmesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Abdominal ve transrektal ultrasonografinin ise mesane kanseri evrelemedeki değeri kısıtlıdır (174).

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) primer tümörün yaygınlığının değerlendirmesinin yanı sıra pelvik ve paraaortik lenfadenopati ve viseral metastazların varlığının araştırılmasında kullanılabilir (88). Bilgisayarlı tomografinin tümör invazyonunu değerlendirmedeki başarısı özellikle transüretal rezeksiyon sonrası oluşan inflamatuvar değişiklikler ve perivezikal artefaktlar nedeniyle azalabilir, hatta yanlış evrelemeye neden olabilir. İnvazyon derinliğinin doğru değerlendirilmesi için BT transüretal rezeksiyondan önce yapılmalıdır, ayrıca kontrastlı BT kullanımı daha doğru evrelemeye yardımcı olur (61, 143).

BT büyümüş lenf nodlarını tanımada faydalıysa da mikroskopik metastaz konusunda bilgi sağlayamaz. Bu nedenle, nodal metastaz için duyarlılığı düşüktür (88, 123). BT özellikle büyümüş lenf nodları ve karaciğer metastazlarının saptanmasında kullanılmalıdır (103).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MR) yöntemi mesane tümörü tanısında bilgisayarlı tomografiden daha üstün bir yöntem değildir. Bununla birlikte, abdominal ve pelvik anatomisinin daha iyi belirlenmesi, lenf nodlarının damarlardan daha iyi ayrılması, tümör dokusunun mesane tabakalarından daha iyi görüntülenmesi gibi avantajları da vardır (2).

Çift yüzey coil MR kullanımı ile konvansiyonel MR uygulamasına göre mesane tümörü için daha iyi bir evreleme gerçekleştirilebilir (5). Ek olarak Gd-

DTPA (gadolinium-diethylenetriamine-penta-acetic acid complex) ve demir içeren materyaller kullanıldığında yumuşak dokunun kontrastı artırılarak invaziv mesane kanserlerinin nodal metastazlarının saptanmasında %75 duyarlılık, %96 özgünlük sağlanabilir (6, 151)

BT ve MR' ın birlikte kullanımı daha doğru sonuç vermektedir. Klinik değerlendirmede MR, BT' den daha duyarlı bir yöntem olarak görünmektedir. Özellikle BT' de ya da bimanuel fizik bakıda pelvik yayılımdan veya kemik sintigrafisinde kemik metastazından şüphelenilen olgularda MR uygun bir seçimdir (108).

Kemik Sintigrafisi

Karaciğer fonksiyon testleri normal olan hastalarda kemik sintigrafisi ile nadiren metastaz saptanır (11). Bu nedenle, kemik ağrısı yakınması olan ya da serum alkalin fosfataz düzeyinde yükseklik saptanan olgular dışında radikal sistektomi öncesi kemik sintigrafisi çekilmesinin klinik değeri tartışmalıdır (24). Yine de olguların metastaz açısından değerlendirilmesinde akciğer grafisi, İVÜ, abdomino-pelvik BT, karaciğer fonksiyon testleri ile birlikte uygulanmasını öneren araştırmacılar da vardır (108).

İdrar Sitolojisi

İdrar sitolojisi, standart, noninvaziv ve tümöre özgü bir belirleyicidir. Malign hücreler mesane yıkama suyu veya miksiyon idrarının mikroskopik değerlendirmesiyle saptanabilir. Papanicolou ve Marshal tarafından 1945 yılında tanımlanmasından bu yana, idrar sitolojisi mesane kanseri tarama ve takibinde çok faydalı bir araç olarak kullanılmaktadır (124).

Sitoloji uygulaması için deneyimli bir sitopatolog gereklidir. Deneyimli bir patolog tarafından değerlendirildiğinde sitoloji yüksek dereceli tümörlerde ve Cis olgularında duyarlı bir yöntemdir. Ancak iyi diferansiye tümörlerin normale yakın görünümde ve adezivitelerinin fazla olması nedeniyle bu olgularda sitolojinin tanısallık değeri, kısıtlıdır. Yüksek dereceli tümörlerde bile %20 oranında yanlış negatif sonuç elde edilebilir (108). Ayrıca ürotelyal atipi, inflamasyon,

radyoterapi gibi durumlarda %1-12 oranında hatalı olarak pozitif yanıt saptanabilir (12).

Sitolojinin özgünlüğü %90-95 arasındadır, ancak yüksek dereceli tümörler ve Cis dışında duyarlılığı düşüktür. Mesane kanseri için izlenen hastalarda pozitif idrar sitolojisinin toplam duyarlılığı yaklaşık %40-60 oranındadır (44, 137). Yüksek dereceli tümörü olan olgularda ise üriner sitolojinin duyarlılığı %90 düzeyine ulaşır (12, 80, 91, 129, 154, 169).

Düşük evreli değişici epitel karsinomunu nonneoplastik durumlardan ayırmada çok faydalı üç kriter tanımlanmıştır (135). Bunlardan birincisi sitoplazmada vakuollerin eksikliği olarak tanımlanan sitoplazmik homojenitedir. İkinci kriter nükleus/sitoplazma oranının artması ve üçüncü kriter düzensiz nükleer sınırdır. Retrospektif incelendiğinde üç kriterden ikisi mevcut ise duyarlılık %85 ve özgünlük %96 düzeyine çıkmaktadır (135).

Tek başına sitoloji tanısal test olarak kullanıldığında sadece %25 olguda doğru tanı konulabilir (39, 93). Bu nedenle, negatif sitoloji bulgularına dayanarak mesanede değişici epitele ait bir tümörün bulunmadığı söylenemez. Ancak sitolojinin pozitif olması, sistoskopi normal olsa bile değişici epitel karsinomu için yüksek prediktif değer taşımaktadır. Sistoskopide herhangi bir lezyon görülmeden çok önce idrarda malign hücreler bulunabilmektedir (115).

Mesane yıkama suyu ile yapılan değerlendirmenin, miksiyon idrarı ile yapılan değerlendirmeye göre daha duyarlı olduğu düşünülse de Wiener ve arkadaşları çalışmalarında bu farkı gösterememişlerdir (169).

2.2.8. Tümör Belirleyicileri

Nükleer Matriks Protein 22

Nükleer matriks protein 22 (NMP22) testi değişici epitel karsinomunun tanı ve izleminde kullanılan invaziv olmayan, kantitatif bir yöntemdir.

Nükleusun yapısal elementi olan nükleer matriks ilk olarak 1974 yılında tanımlanmıştır (7). Nükleusun şeklini destekleyen ve DNA' yı organize eden non-kromatin bir yapı olan nükleer matriks DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve RNA oluşturulması gibi çeşitli nükleer süreçler için gereklidir (41, 125). Bu

yapılar total nükleer proteinlerin %10 kadarını oluştururlar ve lipid, histon ile DNA yapılarını içermezler (35).

Nükleer matriks protein-22 tüm hücrelerin nükleer matriksinde bulunan ve kromatinin yeni oluşan hücrelere dağıtımında görevli olan bir nükleer mitotik proteindir. Bütün hücre tiplerinde nükleer matrikste bulunur. Nükleer matriks protein nükleusun internal yapısal iskeletinin bir parçasıdır. Transforme hücre kültürlerinde normal hücre kültürüne göre düzeyi en az 10 kat artış göstermektedir (70).

Mesane tümörü hücrelerindeki nükleer matriks proteininin moleküler ayırma ve boyama teknikleriyle incelenmesiyle diğer tümörlerde bulunmayan özgün bir protein saptanmış ve BLCA-4 proteini olarak isimlendirilmiştir. Bu protein mesane tümörü hücrelerinden ve mesane tümürlü hastalarda normal görünümlü mukozadan sekrete edilmektedir ancak normal mesane yapısına sahip kişilerde bulunmamaktadır. Bu proteinle yapılan ilk çalışmalarda duyarlılık %96.4 ve özgünlük %100 olarak bulunmuşsa da daha fazla çalışmaya gereksinim vardır (77, 78, 79, 119).

Normal bireylerin idrar örneklerinde NMP22 düzeyi düşük iken; mesane tümürlü hastaların idrarında normalden 25 kat daha fazla NMP22 bulunmaktadır (70). Kanser hücrelerinden elde edilen NMP' lerle immunize edilmiş farelerde üretilen MAB302-22 ve MAB302-18 monoklonal antikolar tarafından NMP22 saptanabilmektedir (7). Tümör hücre nükleusundaki NMP22, hücre ölümü sırasında apoptosis ile dışarı salınmakta ve yukarıda sözedilen her iki monoklonal antikor ile saptanıp titre (ünite/ml) edilebilmektedirler (111).

NMP22' nin normal değerleri kadın ve erkekler arasında farklıdır. Kadın idrarındaki NMP22 düzeyleri erkeklere göre anlamlı oranda yüksektir. Normal NMP22 düzeyi 50-70 yaş arasındaki kadınlarda ortalama 3.9Ü/ml iken, erkeklerde 2.38Ü/ml' düzeyindedir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır. Çoğu merkezde 10Ü/ml' nin üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir (43).

NMP22 testinin üç alanda sitolojiye belirgin olarak üstünlüğü vardır. Bunlardan ilki patoloğların klinik yeteneğinden bağımsız olması, terminoloji

sorununun bulunmaması ve kurumların birbirlerinden farklı olabilecek skala kullanımını gerektirmemesidir. Bir diğeri NMP22' nin maliyetinin patolojik bir çalışma olan sitolojiden daha düşük olmasıdır. NMP22 kullanımı ile oluşan maliyetin 20.000 dolar düzeyine ulaşmasına rağmen, sitoloji ile bu değer 100.000 dolar olarak belirlenmiştir. Üçüncü avantajlı noktası idrardaki hematüri varlığının sitolojinin aksine değerlendirmeyi kısıtlamamasıdır (43).

Bununla birlikte, çeşitli benign ürolojik durumlarda farklı NMP22 değerleri saptanmıştır. Üriner taş hastalığı, infeksiyon, benign prostat hiperplazisi (BPH), sistektomi sonrası elde edilen idrarlarda ve böbrek hastalıklarında 10Ü/ml eşik değeri kullanıldığında yanlış pozitif bulgular elde edilmiştir (43) (Tablo3).

Tablo 3: Çeşitli ürolojik durumlarda idrar NMP22 düzeyleri (116)

	NMP22 düzeyi (Ü/ml)
Üriner trakt infeksiyonu	27.2-58.2
Taş hastalığı	1,4-3207,7
BPH	0-258,9
Renal hastalıklar	0,3-197,1

NMP22 testinin duyarlılığı ve özgünlüğü hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda duyarlılık geniş bir yüzde aralığında (%47-100) belirtilmekle birlikte, yaklaşık duyarlılık oranı %60-70 düzeylerindedir (26, 60, 137, 150, 169, 178).

NMP22 ile özgünlük oranları da çeşitli çalışmalarda duyarlılığa benzer olarak %60-80 aralığında değişmektedir (26, 60, 137, 150, 169, 178).

NMP22 düzeyi 10Ü/ml' den düşük olanlarda primer tümörün rezeksiyonunu takiben nüks daha düşük düzeydedir (152). Rezeksiyon sonrasında NMP22 düzeyi 20Ü/ml' den daha yüksek olanlarda çok yüksek oranda nüks saptanmıştır. Üroteliyum NMP22 düzeyi yüksek olanlarda nüks riski artmaktadır ya da bu nüks yetersiz rezeksiyona bağlı gelişmektedir. Bu çalışmaya göre NMP22 yüksek riskli hasta grubunda izlemde faydalı bir araçtır (152).

NMP22 yüksekliği yeni geliştirilen bir test kiti yardımıyla laboratuvar ihtiyaçı göstermeden hasta başında saptanabilmektedir. NMP22 testi mesane kanseri kontrolünde FDA (United States Of America' s Food And Drug Administration) onayı almıştır (132). Test, NMP22 düzeyi 10Ü/ml' den fazla olduğunda pozitif sonuç vermek üzere üretilmiştir. NMP22 test kitinde iki farklı monoklonal antikordan yararlanılmaktadır. İdrardaki antijen immunkompleks oluşturmak için kolloidal altınla birleştirilmiş partiküllerle etkileşime girmekte ve reaksiyon karışımı yakalama antikorlarıyla yakalanmakta eğer idrardaki antijen konsantrasyonu 10 Ü/ml'nin üzerindeyse görülebilir bir bant oluşmaktadır. Bu test kiti kullanarak yapılan çalışmada sitolojinin duyarlılığı %17, özgülüğü ise %95 iken NMP22 testinin duyarlılık oranı %61, özgülük oranı ise %89 olarak bulunmuştur (157).

Telomeraz

Hücreler her replikasyonda DNA' larının uç noktalarından küçük bir miktarı yitirirler ve ökaryot hücre kromozomlarının sonunda bulunan bu özel yapılar telomeres olarak isimlendirilir (93). İnsan kromozom telomerleri tekrarlayan binlerce "TTAGGG" içerir. Ökaryot hücre DNA polimerazı bu kromozom sonlanmalarını kopyalayamadığından her hücre bölünmesinde 50-200 nükleotid kaybı olur ve telomerlerin uzunluğu azalır (59).

Telomeraz, telomere tekrarlayan üniteler ekleyerek kromozomal stabiliteyi ve telomer uzunluğunun sürdürülmesini sağlayan bir ribonükleoprotein enzimidir (9, 49). Embriyogenez sırasında aktif olan telomeraz doku diferansiyasyonu ile inaktif hale geçer (171). Normalde somatik hücrelerde inaktif halde bulunan ve eksprese olmayan telomeraz, germ hücreleri ve birçok kanser hücresinde aktiftir (71, 98). Bunun sonucunda, tümör hücrelerinin özelliği olan immortalite sağlanır (139).

Telomeraz aktivitesini ilk olarak ileri evre over karsinomundan alınan tümör ve malign olmayan hücrelerde saptanmıştır (20). Bu yöntemde, en az 10^7 - 10^8 hücre gerekmektedir ve telomeraz aktivite ürünleri doğrudan saptanarak, ürünler jel elektroforezinde bir DNA belirteci ile karşılaştırılarak değerlendirilmektedir. Kim ve arkadaşları da PCR (polymerase chain reaction) ve TRAP (Telomeric Repeat Amplification Protocol) yöntemlerini içeren benzer

ancak daha duyarlı yöntemleri geliştirmişlerdir (71). TRAP yönteminde hücre kültürlerinden alınan 100 hücre telomeraz aktivitesinin belirlemek için yeterli olmaktadır (93).

TRAP testi prostat ve mesane kanseri gibi çeşitli ürolojik kanserlerde de araştırılmıştır (84,92). Değişik çalışmalarda idrar telomerazı TRAP testi ile gösterilebilmişse de laboratuvarların duyarlılık ve özgünlük farklılıkları bulunmaktadır.

Telomeraz testinin duyarlılık oranı birçok çalışmada %70-86 arasında değişmektedir (23,86,105). Mesane yıkama suyu ve miksiyon idrarı kombine kullanıldığında ise duyarlılık oranı %95' e kadar çıkmaktadır (89). Yoshida ve arkadaşları duyarlılığı %62, özgünlüğü %96.5 olarak bildirilirken (176), Dalbagni spontan miksiyon idrarında yaptıkları çalışmada duyarlılığı %35 olarak saptamıştır (23). Mesane tümörlerinin her derecesinde yüksek duyarlılık oranları bulunmakla birlikte derece arttıkça testin duyarlılığı da artmaktadır.

Genel olarak yöntemin özgünlük oranları %60-70 arasında değişmektedir (23, 86, 89, 105). Yanlış pozitif olan hastaların çoğunda ise kronik ya da şiddetli inflamatuvar hastalık bulunmaktadır (105). Telomerazın aktif lenfositler gibi proliferatif hücrelerden salındığı düşünülürse bu beklenen bir durumdur.

Çoğu mesane kanserli hastanın ko-morbiditeye sahip olması ve telomeraz enziminin idrarda kolayca inaktive olabilmesi gibi nedenlerden dolayı bazı merkezlerde insan telomeraz revers transkriptaz (H-TERT) mRNA 'sının ölçülmesi önerilmektedir (38). mRNA salınımının ölçümünde RT-PCR testi kullanılmaktadır. Bu yöntemi kullanarak çeşitli çalışmalarda duyarlılık oranı %74-83, özgünlük oranı ise %70-93 olarak belirtilmiştir (64,113).

Mesane Tümör Antijeni

Mesane tümör antijeni (Bladder Tumor Antigen, BTA) testi miksiyon idrarı örneklerinde mesane tümörü ile ilgili antijeni saptamaya yönelik kullanılan bir yöntemdir. BTA terimi ile üç ayrı test tanımlanır. Orijinal BTA testi, lateks aglutinasyon yöntemini kullanarak, mesane kanserli hastalarda tümörün stroma invazyonuyla idrara geçen bazal membran antijenini saptamak üzere tasarlanmıştır. Mesane tümürlü olgularda bazal membran, tümör hücrelerinden salınan doku proteazları ile yıkılır. Bunun sonucunda oluşan 16-165kDa

kompleks polipeptit fragmanları BTA testi ile saptanabilir (62). Kalitatif olarak sonuç alınan bu test ile ilk çalışmalarda sitolojiden yüksek bir duyarlılık saptanmıştır (22, 145). Ancak sonraki çalışmalarda duyarlılığın daha yüksek olmadığı ve sistit gibi genitoüriner hastalıklarda özgünlüğün daha düşük olduğu görülmüştür (67, 114).

Daha sonra kullanıma giren BTA Stat testi kalitatif, BTA Trak testi ise kantitatif olarak mesane tümör antijenini saptamaktadır. Bu antijen, mesane tümörü hücrelerinde bulunan ancak normal hücrelerde bulunmayan insan kompleman faktör-H bağımlı proteindir (Human Complement Factor H Related Protein-HCFHRP). Bu proteinin yapısı insan kompleman faktör-H (Human Complement Factor H-HCFH) ile benzerdir (72). Kompleman H, kompleman C3b ile bağlanarak tümör membranına karşı oluşacak kompleksi engellemekte, bu şekilde tümör hücrelerini immun sistemden korunmaktadır (102).

BTA Stat testi orijinal BTA testinden daha duyarlıdır. Çeşitli çalışmalarda BTA Stat ve BTA Trak testlerinin duyarlılıkları sırasıyla %57-83 ve %62-77 olarak saptanmıştır (101, 155). Bu iki testin özgünlükleri ise %48-73 arasında değişmektedir. Ancak neoplazi bulunmadan taş, BPH gibi durumlarda özgünlükleri %46 düzeyine gerilemektedir. Bu nedenle, yanlış pozitiflik oranı artmakta ve testlerin kullanımını sınırlandırmaktadır (30, 52, 63, 91).

Hiyalüronik Asit ve Hiyalüronidaz Testi

Hiyalüronik asit (HA) tümör hücrelerinin adezyon ve migrasyonunu sağlayan sülfatlanmamış bir glikozaminoglikandır. HA' nın fragmanları ise anjiyogenezi uyarmaktadır. Hiyalüronik asit düzeyi kolon, meme, akciğer ve mesane tümöründe yükselir. ELISA benzeri bir yöntemle mesane tümörlü hastaların idrarlarında artmış HA düzeyleri saptanmıştır (3, 127).

İdrar HA düzeyi için eşik değeri 100ng/ml alındığında mesane kanseri tanısı koymada duyarlılık %92 ve özgünlük %93 olarak saptanacaktır. İlginc olarak HA' nın duyarlılığı düşük dereceli tümöre sahip olgularda, yüksek dereceli tümörü olanlarda daha yüksektir (74, 75, 96).

Hiyalüronidaz (HAASE), HA' i parçalayan bir endoglikozidazdır. Karaciğerde yapılan bu enzimin, mesane tümörü hücrelerince sekresyonu tümörün invaziv potansiyeli ile ilişkilidir. Derece 2 ve 3 tümörlerde HAASE' ın 5-

8 kat arttığı gösterilmiştir (96, 127). Yüksek dereceli hastalıkta duyarlılığı %100, özgünlüğü ise %89 oranındadır. HA testinin tersine, HAASE testinin düşük dereceli tümörü saptamadaki duyarlılığı düşüktür. Bu iki test kombine edildiğinde duyarlılık %92 ve özgünlük %84 düzeyine ulaşmaktadır (95, 97).

Fibrin Yıkım Ürünleri

Mesane kanseri olgularında fibrin yıkım ürünleri (Accu-dx)' nin idrarda artış gösterdiği uzun süredir bilinmektedir (167). Mesane kanseri hücrelerince üretilen vasküler endotelial büyüme faktörü, damar geçirgenliğini arttırarak plazma proteinlerinin damar dışına çıkmasını sağlar. Pıhtılaşma faktörleri, fibrinojeni fibrine, plazminojeni plazmine çevirir. Fibrin ve fibrinojen de plazmin tarafından yıkıldığında fibrin-fibrinojen yıkım ürünleri oluşur.

Accu-dx testi idrarda fibrinojen-fibrin yıkım ürünlerini saptayan, kalitatif bir immunoassay yöntemidir. Özgünlüğü %86, duyarlılığı %68 olarak saptanmıştır. BTA ve sitolojide olduğu gibi tümörün derecesi azaldıkça duyarlılığı azalmaktadır (67, 146). Ayrıca hematüri, prostat kanseri ya da inflamatuvar durumlarda yanlış pozitif sonuç verebilmektedir (132, 167).

Immunocyt Testi

Immunocyt testi, sitoloji ve immunofloresans metodun kombinasyonudur. Bu test üç floresan monoklonal antikoru kullanarak mesane kanseri eksfoliyel hücrelerdeki hücresel belirleyicileri saptamaktadır. Test için %50 etanol ile fikse edilmiş 20-40ml idrar gerekmektedir. İdrar örneğine özel bir solüsyon eklenerek immunokimyasal analiz uygulanmaktadır. Analiz için floresan mikroskop kullanabilecek eğitilmiş personel gerektiğinden referans laboratuvarında uygulanmalıdır.

Yapılan çalışmalarda Immunocyt testinin duyarlılığı %50-100 düzeyinde bulunmuştur (110, 120, 165). Hasta sayısı en fazla olan çalışmada duyarlılık %86 olarak saptanmıştır. Immunocyt testi yüzeysel mesane kanseri takibinde %50 duyarlılık göstermektedir. BPH' li olgularda %50, sistitli olgularda %40 yanlış pozitif sonuç belirlenmiştir (110). Testin diğer bir kısıtlayıcı yönü eğitilmiş personel gerektirmesi ve testi değerlendirene bağlı olarak farklı sonuçlar alınabilmesidir (110, 165).

FISH (Urovysion)

Son yıllarda geliştirilen yöntemlerden biri de FISH (Fluorescent In Situ Hybridisation Technique) yöntemidir. Urovysion olarak da adlandırılmaktadır. Mesane kanserinde en sık görülen kromozomal değişiklik 9. kromozomun kısmen ya da tam kaybı olmakla birlikte, sitogenetik çalışmalarda 17., 7., 11. ve 1. kromozomlarda da değişiklik olduğu bilinmektedir. FISH testi, mesane tümürlü olgularda en sık görülen kromozomal anormallikleri saptayan bir tanı aracıdır. Yapılan çalışmalarda %81 duyarlılık ve %98 özgünlük saptanmıştır (48). Testin üriner kanserli hastalarda nüksün değerlendirmesinde FDA onayı vardır. Çalışmalarda biyopsi sonucunda ürotelyal karsinoma saptanmadan önce tümör nüksünü saptayabildiği iddia edilmektedir (48). Ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Flovsitometri

DNA flovsitometri (DNA fcm) ile mesane yıkama suyundaki çok sayıda hücre arasındaki aneuploid hücre sayısı ve proliferatif aktivite (S fazındaki hücre sayısı) değerlendirilmektedir. Diploid hücreler düşük derece ve evredeki olgularda saptanır ve iyi prognozu gösterirken, triploid ya da tetraploidili hastalar yüksek dereceli ve evreli hastalarda görülür.

Flovsitometri (akım sitometri) genelde diploid olan düşük dereceli yüzeysel tümörlerde yanlış pozitif sonuçlar vermektedir. Aneuploidinin sıkça bulunduğu yüksek dereceli tümörlerde ve Cis varlığında %80-90 düzeyine ulaşan doğrulukta tanı koydurabilir (4). Genel olarak karmaşık ve pahalı bir yöntem olduğu ve klinik başarısı sitolojiden daha iyi olmadığı için yaygın kabul görmemiştir (108).

2.2.9. Evreleme

Mesane tümörlerinde tedavi seçeneklerini belirlemede evrelendirmenin önemli bir yeri bulunmaktadır. Tümörün mesane katmanlarındaki invazyonu tedaviyi yönlendirdiği gibi hastalığın prognozu hakkında da yol gösterici olacaktır. Jewett ve Strong' un geliştirip Marshal'ın modifiye ettiği sistem, günümüzde yerini UICC (International Union Against Cancer) ve AJC (American Joint Committee on Cancer Staging) tarafından geliştirilen ve zaman içerisinde değiştirilerek son halini alan TNM sınıflandırmasına bırakmıştır (Tablo 4).

Tablo 4 : Mesane tümörlerinin TNM Sınıflandırması.

Primer tümör

Tx: Bilinmeyen primer tümör

To : Saptanamayan primer tümör

Ta: İnvaziv olmayan papiller karsinoma

Tis: Karsinoma in situ

T1 : Subepitelial bağ dokusuna invaze tümör

T2 : Kasa invaze tümör

T2a : Tümör yüzeysel kas dokusuna invaze (iç yarı)

T2b: Tümör derin kas dokusuna invaze (dış yarı)

T3 : Tümör perivezikal dokuya invaze

T3a : Mikroskopik

T3b: Makroskopik (ekstravezikal kitle)

T4: Tümör komşu organlara invaze

T4a: Tümör prostat, uterus veya vajinaya invaze

T4b: Tümör pelvis ve/veya karın duvarına invaze

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx: Bilinmeyen lenf nodu metastazı

No: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Tek bir lenf nodunda 2 cm' den küçük metastaz

N2: Tek bir lenf nodunda 2-5cm arasında ya da birden fazla lenf nodunda <5cm olmayan metastaz

N3: 5cm < lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz

Mx: Bilinmeyen uzak metastaz

Mo: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

2.2.10. Tedavi ve İzlem

Mesane tümörlü hastalara verilecek olan tedavi hastalığın evresine göre farklılık gösterir. Hastalar yüzeysel (Ta, T1), Cis ve invaziv (T2 ve yüksek) tümöre sahip olmalarına göre üç gruba ayrılarak tedavi edilebilir.

Mesane tümörlerinin yaklaşık %70' i yüzeyseldir ve bunların yaklaşık %10-20 kadarı kas invaziv hastalığa progresyon göstermektedir. Yüzeysel mesane kanseri denildiğinde herhangi bir evrede Ta, T1 ve Tis lezyonları anlaşılmaktadır. Tanı anında yüzeysel hastalığın %70'i Ta, %20'si T1 ve %10'u Tis evresindedir (140).

Tümör evresi gibi derecesi de, progresyon ve tekrarlama riski ile doğrudan ilişkilidir. Düşük dereceli Ta tümörler 3 yıl içinde %50-70 oranında nüks ederken, progresyon şansı %5 kadardır. Yüksek dereceli T1 tümörlerde ise progresyon oranı %80 iken tekrarlama %50 oranındadır. Ayrıca tanı sırasındaki tümör sayısı, üç aylık dönemde erken tekrarlama, tümör çapı ve tümörün anaplazi derecesi gibi prognostik bulgular da risk gruplarının belirlenmesi ve tedavi için önemlidir.

Yüzeysel mesane tümörleri prognostik faktörler esas alınarak değişik risk gruplarına ayrılabilir; tek, TaG1, 3cm' den küçük tümörler düşük riskli; T1G3, çok odaklı, sık tekrarlayan, Cis varsa yüksek riskli ve Ta-T1, G1-G2, çok odaklı, 3cm'den büyük tümörler orta riskli tümörler olarak tanımlanır (122).

Yüzeysel mesane kanseri tanı ve tedavisinin temelini sistoskopi ve transüretal rezeksiyon (TUR) oluşturmaktadır. TUR' u takiben yapılan intravezikal tedavide ise hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, tekrarlama oranının azaltılması ve rezidüel hastalığın tedavisi amaçlanır. İntravezikal tedavi için kullanılan Mitomisin-C, Epirubisin, Doksorubisin gibi kemoterapotik ajanların birbirlerine üstünlükleri saptanmamıştır (122).

Yüzeysel mesane tümörü tedavi ve korunmasında en etkili mesane içi tedavi ajanı BCG (Bacille Calmette-Guérin)' dir. Cis ve papiller tümör hastalarında etkili olduğu gibi tekrarlayan yüzeysel hastalıkta da profilaktik ajan olarak kullanılabilir (108).

Transüretal rezeksiyonu izleyen ilk altı saatte mesane içine tek doz epirubisin ya da mitomisin C uygulaması bütün yüzeysel mesane kanserli

hastalarda tekrarlama oranını %50 oranında azalttığı için mesane perforasyonunun olmadığı durumlarda önerilmektedir. TUR sonrası erken BCG tedavisi uygulaması, mesanedeki TUR' a bağlı açık yara sistemik yan etkilere zemin oluşturacağı için kontrendikedir. Düşük riskli grupta tekrarlama oranı çok düşük olduğundan ilave tedaviye gerek yoktur. Orta ve yüksek riskli hasta grubunda 4-8 hafta haftada bir kez intravezikal tedavi önerilir. Yüksek riskli grupta bu tedaviye ek olarak aylık insitilasyonlarla 6 aya kadar tedavi sürdürülebilir. Tümörün tekrar etmesi durumunda başlangıç tedavisine dönülür (122).

Cis olgularında en etkin tedavi intravezikal BCG' dir. Altı haftalık BCG tedavisini takiben %70 oranında remisyon sağlanabilir. Sitoloji ve biyopsi takiplerinde Cis' in devam etmesi halinde ikinci kür BCG tedavisi yapılabilir ki bu tedaviden beklenen remisyon oranı %15' dir. İkinci küre rağmen tedaviye direnç gösteren hastalarda sistoprostatektomi endikasyonu vardır. BCG tedavisine dirençli Cis hastalarında, hastanın sistektomiye tolere edemeyeceği düşünülürse doksorubisin analogu olan valrubisin tedavisi intravezikal olarak verilebilir. Valrubisin tedavisine tam cevap oranı ise %21 düzeyindedir (108).

T1G3 tümörlerde TUR' u takiben yapılan intravezikal tedaviyle hastaların yarısında tedaviye yanıt alınabilmektedir. Bu tip hastalarda erken sistektominin gerekliliği tartışmalıdır. Karar verilirken tümörün solid mi papiller yapıda mı olduğu, tekrarlama oranı, sayısı ve Cis varlığı değerlendirilmelidir.

Geniş ve büyük tümöre sahip hastalarda yapılan TUR işlemi ile tümörün tamamı rezeke edilemeyebilir. Bu durumda tümörsüzlüğü sağlamak amacıyla TUR tekrarı (re-TUR) gereklidir. Re-TUR uygulandığında çoğu ilk tümör alanında olmak üzere %40-75 hastada rezidüel tümör saptandığı görülmüştür (107). Ayrıca T1 evredeki hastaların dörtte birinde re-TUR sonrası Cis, derece 3 hastalık ya da daha ileri evreye ait kötü prognostik veriler saptanmıştır. Yüksek dereceli T1 tümörlerde özellikle ilk rezeksiyon sırasında alınan materyalin incelemesinde kas dokusu görülmemiş ise re-TUR önerilmektedir (147, 164).

TUR' un en önemli komplikasyonu mesane perforasyonudur. Perforasyon ekstraperitoneal alana gelişmiş ise üretral katater direnaji yeterli olacaktır ancak intraperitoneal bölgeye perforasyon olursa açık ameliyatla

onarım gerekmektedir. Perforasyon sonrası yüzeyel tümörlü hastaların yaklaşık %6' sında metastatik yayılım gelişebilir (117).

Pıhtı retansiyonu ve üreteral orifisin tam ya da kısmi hasarlanması TUR sonrası görülebilecek diğer komplikasyonlardır. Eğer orifis hasarlanması şüphesi var ise sistoskopi ve üst üriner sistemi değerlendirmeye yönelik ultrasonografi yapılmalıdır. Erken dönemde yapılacak balon dilatasyonu hasarı düzeltmede başarılı olacaktır (13).

Mesane kanseri kas tabakasına invaze etmeye başladığı anda başarılı lokal tedaviye rağmen metastatik potansiyeli artmaktadır (108). Bu nedenle bu aşamadan sonra sistemik ve agresif tedaviler önerilmektedir. Bütün bu tedaviye rağmen kas invaziv hastalıkta %50 oranında metastatik hastalık gelişecektir (108).

İzlem

Yüzeyel mesane tümöründe tedavi sonrası hastaların izlemi sistoskopi ile yapılır. Yüzeyel mesane kanserleri ile yapılan çalışmalarda en yüksek tekrarlama riskinin ilk iki yılda olduğu gözlenmiştir (122). Klasik izlem protokolü ilk yıl her üç ayda bir, ikinci yıl altı ayda bir ve sonrasında yılda bir yapılan sistoskopik kontroldür (108). Bununla birlikte, üçüncü aydan sonra yapılacak olan kontrollerin zamanı tümörün prognostik özelliklerine göre belirlenebilir. Düşük riskli tümörlerde ilk kontrolde tümör saptanmaz ise sonraki kontrol dokuzuncu ayda yapılabilir hatta düşük tekrarlama riski nedeniyle izleyen kontrolleri yılda bir kez yapılabilir. Prognoz açısından yüksek risk grubundaki hastalarda ise daha sıkı kontrol takvimi yapılmalıdır. Bu amaçla hastalığın en fazla tekrar ettiği ilk iki yıl 3 ayda bir, üçüncü yıl dört ayda bir sonrasında da beş yıla kadar altı ayda bir kontrol yapılabilir. Kontroller sırasında tümör tekrarı görülürse sistoskopilere en baştan başlanılmalıdır (122).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Daha önce yüzeysel mesane tümörü tanısıyla transüretal mesane tümörü rezeksiyonu yapılmış ve gerektiğinde verilen intravezikal tedavisini tamamlamış 30 olgu, olası tümör nüksünü farklı yöntemler kullanarak belirlemek amacıyla çalışmaya alındı. Tümör nüksünün belirlenmesi için anestezi altında sistoskopik bakı yapılmadan önce, olguların idrar örneklerinde NMP22 varlığının saptanması, telomeraz düzeyi ölçümü ve sitolojik değerlendirme gerçekleştirildi. Tüm olgular çalışmanın amacı konusunda bilgilendirildikten sonra protokole katılımları için onayları alındı.

Çalışmaya alınan olguların detaylı anamnezleri alınarak fizik bakıları yapıldı. Mesane tümörü nüksünü belirlemede yararlanılacak testleri gerçekleştirmeden önce idrar kültürü yapılarak üriner sistem infeksiyonunun varlığı araştırıldı. Sistoskopiden bir gün önce sitolojik inceleme amacıyla 20-50ml miksiyon idrar örneği alındı. Steril idrar kabına alınan materyale %50 oranında alkol eklendi. Bütün örneklerin sitolojik değerlendirmesi aynı sitopatolog tarafından örneğin alındığı gün gerçekleştirildi.

Sistoskopik bakının gerçekleştirileceği gün, steril kaba alınan sabah ilk idrarlarından NMP22 testi ve telomeraz ölçümü yapıldı. İdrar alındıktan sonraki 30 dakika içerisinde telomeraz bakısı için işleme başlandı. Olguların sistoskopik bakıları anestezi altında gerçekleştirildi ve makroskopik olarak tümör saptanan olgulara transüretal tümör rezeksiyonu uygulandı. Ayrıca şüpheli alan varlığında bu bölgelerden biyopsiler alındı.

3.2. Çalışmada Kullanılan Yöntemler

3.2.1. NMP22 Testi

NMP22, nükleer matriks protein test kiti (Matritect, Newton, MA) nükleer matriks proteinlerin spesifik bir alt tipi olan nükleer mitotik aparat proteinini ölçer. Bu protein mitoz sırasında mitotik iğ ile ilişkilidir ve kız hücrelere

kromatidlerin uygun dağılımını da sağlar. Mesane kanserinde olduğu gibi kromatidlerin yanlış dağılımı meydana gelirse normal ürotelial hücrelerle karşılaştırıldığında 25 kat daha fazla nükleer mitotik aparat proteini görülür.

Yöntemin Prensipleri

Matritech NMP22 bladdercheck testinde hasta idrar örneklerinde nükleer matriks proteinini niteliksel olarak saptamak için plastik tabaka ile kaplanmış bir lateral akımlı immunokromotografik şerit kullanılmaktadır. Lateral akımlı immunokromotografik şeritteki antikolar, Fey ve Penman yöntemiyle bir servikal kanser hücre dizisinden ekstrakte edilen numa' ya karşı üretilen monoklonal antikolardır. Yöntemde biri yakalama, diğeri okuyucu antikoru olarak kullanılan iki farklı monoklonal antikordan yararlanılmaktadır.

Tek aşamadan oluşan testi gerçekleştirmek için plastik tabakanın örnek çukuruna işleme tabi tutulmamış spontan miksiyon idrarı eklenmekte ve reaksiyon için 30 dakika beklenilmektedir.

İdrardaki antijen, immunkompleks oluşturmak için kolloidal altınla birleştirilmiş partiküllerle etkileşime girmekte ve reaksiyon karışımı, hareketsiz antikor bölgelerini içeren membran boyunca ilerlemektedir. Antijen-konjuge kompleksleri, yakalama antikolarıyla test bölgesinde (T) yakalanır ve idrardaki antijen konsantrasyonu yükselmişse görülebilir bir bant oluşur. Kontrol bölgesinde (C), kolloidal altınla birleştirilmiş antikor tarafından yakalanan hareketsiz bir anti-fare IgG-spesifik antikoru bulunmakta ve kontrol penceresinde de görülebilir bir bant oluşmaktadır. Bu kontrol bölgesinde oluşan bant, idrar örneğinde antijenin bulunması veya bulunmamasından bağımsız olarak her testin uygun bir şekilde çalıştığının göstergesidir (Resim 3).

Örnek Toplanması, Saklanması ve Hazırlanması

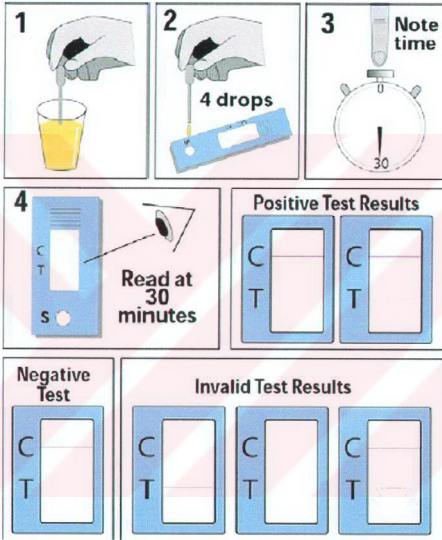
NMP22 bladdercheck testi için olguların miksiyon idrarı fiksatif veya koruyucu içermeyen steril idrar kabına toplandı ve etiketlendi.

Test yöntemi

1. Bir plastik idrar toplama kabına alınan miksiyon idrarı testi uygulayana kadar oda ısısında tutuldu.

2. Test idrar örneği alındıktan sonraki en geç 1 saat içerisinde uygulandı.
3. Paketi yırtılmış veya hasarlanmış testler kullanılmadı.
4. Örnek çukuruna 4 dolu damla (hava kabarcığı içermeyen) idrar damlatıldı.
5. Test sonucu 30. dakikada okundu.

Resim 3: NMP22 testinin uygulanması.



Sonuçların yorumlanması

1. Öncelikle kontrol penceresi (C) kontrol edildi ve testin geçerli olduğu belirlendi.
2. **Pozitif Sonuç:** Kontrol çizgisinin (C) var olduğu durumda test bölgesindeki (T) herhangi bir tam çizginin oluşması testin pozitif olduğunu göstermektedir (Resim 3).

3. **Negatif Sonuç:** Kontrol çizgisinin (C) var olduğu durumda test bölgesinde (T) renkli herhangi bir çizginin bulunmaması negatif sonucu göstermektedir (Resim 3).
4. **Geçersiz sonuç:** Kontrol bölgesinde (C) çizginin görülmediği veya test (T) çizgisinin yarım veya yayılmış olarak saptandığı durumlarda test geçersiz kabul edildi ve test tekrarlandı.

3.2.2. Telomeraz

Gereç ve Yöntem

I. İdrardan Total RNA İzolasyonu:

Steril bir kap içerisine alınan ilk sabah idrarı (~20-50ml) hemen buz kabına yerleştirilerek laboratuvara gönderildi. Örnek +4°C' de tutularak en geç 30 dakika içerisinde total RNA izolasyonu yapıldı. Total RNA izolasyonu için High Pure RNA Isolation Kit (Roche Applied Science, Mannheim, Germany)' i kullanıldı.

İzolasyon aşamaları:

- 1- Tüm idrar örneği steril bir falkon tüpüne (50ml) aktarıldıktan sonra +4°C' de santrifüj (1000rpm/dk x 5dk) edildi.
- 2- Santrifüj sonrası süpernatant atılarak dipte kalan hücreler 15ml soğuk serum fizyolojik ile tekrar süspansiyon haline getirildi ve örnek tekrar 4°C' de santrifüj (1000 rpm/dk x 5dk) edildi.
- 3- İkinci aşama bir defa daha tekrarlandı.
- 4- Hücreler önce 200µl soğuk serum fizyolojik, ardından da 400µl lysis / binding buffer (4.5M guanidin hydrochloride, 50mM Tris-HCl ve %30 Triton X-1000 (w/v), pH 6.6, 25°C) ile resüspanse edildi.
- 5- Karışım bir toplama tüpünün içerisine yerleştirilmiş 'filtre' tübünün içerisine pipetlendi.
- 6- Oda ısısında santrifüj (10.000 rpm / dk x 15sn) edildi.
- 7- Toplama tüpünde biriken sıvı atıldı ve yine filtre tübünün altına yerleştirildi.
- 8- Temiz bir 1.5ml' lik ependorf tüpüne 90µl DNase inkübasyon buffer (1M NaCl, 20 mm Tris-HCl ve 10 mm MnCl₂, ph 7.0, 25°C) ve 10µl DNase I

(0,55ml elüsyon buffer içerisinde respüspanse edilmiş 10KU liyofilize DNase I) pipetlendi ve sonra filtre tüpüne aktarıldı.

- 9- Oda ısısında 15dk süreyle inkübe edildi.
- 10- İnkübasyonun sonunda filtrenin üzerine 500µl wash buffer I (5M guanidin hydrochloride ve 20mM Tris-HCl, pH 6.6, 25°C) pipetlendi ve örnek oda ısısında santrifüj (10.000 rpm / dk x 15sn) edildi.
- 11- Toplama tüpünde biriken sıvı atıldı, ve yine filtre tüpünün altına yerleştirildi.
- 12- Filtre tüpü üzerine 500µl wash buffer II (20mM NaCl ve 2mm Tris-HCl, pH 7.5, 25°C) pipetlendi ve örnek oda ısısında santrifüj (10.000rpm/dk x 15sn) edildi.
- 13- Toplama tüpüne biriken sıvı atıldı ve yine filtre tüpünün altına yerleştirildi.
- 14- Filtre tüpü üzerine 200µl wash buffer II pipetlendi ve örnek oda ısısında santrifüj (13.000/dk x 2dk) edildi.
- 15- Toplama tüpü atıldı ve filtre tüpü temiz bir 1.5ml' lik ependorf tüpünün içerisine yerleştirildi.
- 16- Filtre tüpü üzerine 50µl elüsyon buffer (nuclease-free, steril bidest, H₂O, 25°C) pipetlendi ve örnek oda ısısında santrifüj (10.000 rpm / dk x 1dk) edildi.
- 17- İzole total RNA içeren sıvı alındı ve hemen hTERT kantifikasyonu yapılmayacaksa bir 1ml' lik bir kriyotüp içerisinde -80°C' de saklandı.

II. İzole Edilen RNA' nın Nitelik ve Nicelik Analizi

RNA' nın konsantrasyonunu belirlemek için spektrofotometrik ölçüm yapıldı.

III. hTERT Çalışma Protokolü

Aktif telomeraz proteini kodlayan human telomerase reverse transkriptaz (hTERT) mRNA' sına ve bir house-keeping geni olan porfobilinojen deaminaz (PBGD) mRNA' sına özgül iki primer ve prob setini içeren LightCycler Telo TAGGG hTERT kantifikasyon kit' i kullanıldı (Roche Applied Science, Mannheim, Germany).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

PCR real-time online olarak LightCycler cihazında gerçekleştirildi ve amplikonlardaki artış, her bir döngü sonrası, fret (fluoresans rezonans enerji transfer) yöntemi ile anında tespit edildi.

PCR Ürününün Kantifiye Edilmesi

PCR sırasında elde edilen amplikonlar, doğrudan LightCycler cihazında, logaritmik artışa geçtikleri döngü sayısına göre değerlendirildi. Bunun için önce konsantrasyonları bilinen 5 farklı standart ile (10^6 , 10^5 , 10^4 , 10^3 , ve 10^2) bir konsantrasyon / döngü sayısı eğrisi oluşturuldu ve sonuçlar bunun üzerinden okundu. N_{hTERT} oranı ise hTERT mRNA örnekteki kopya sayısı / (PBGD mRNA örnekteki kopya sayısı / 1000) formülü ile hesaplandı.

Master miks hazırlanması

hTERT reaksiyon karışımı, 10x kons.	2.0 μ l
Reverse transkriptaz	0.1 μ l
hTERT deteksiyon karışımı, 10x kons. <u>veya</u>	
PBGD deteksiyon karışımı, 10x kons.	2.0 μ l
PCR derecesindeki saf su	<u>13.9 μl</u>
Master miks hacmi	18.0 μl
Total RNA	<u>+ 2.0 μl</u>
Toplam hacim	20.0 μl

Her bir hasta örneği yukarıdaki karışıma göre bir kapiller tüp içerisinde hazırlandı ve LightCycler cihazına yerleştirildi. Real-time online PCR' a başlandı.

Termal Profil

Termal profil hem reverse transkripsiyon, hem de kantitasyon analizi için ayrı olarak LightCycler cihazının parametrelerine göre belirlendi.

1. Reverse transkripsiyon

Parametre	Değer
Döngü sayısı	1
Analiz modu	Yok
	1.segment
Hedef ısısı (°C)	60
İnkubasyon zamanı [s]	600
Isı geçiş oranı [°C/s]	20
İkincil hedef ısısı (°C)	0
Basamak büyüklüğü (°C)	0
Basamak geciktirmesi (döngü)	0
Okuma modu	Yok
Gösterge modu	F2
Fluorimetre kazancı	15

2. Denaturasyon

Parametre	Değer
Döngü sayısı	1
Analiz modu	Yok
	1.segment
Hedef ısısı (°C)	95
İnkubasyon zamanı [s]	30
Isı geçiş oranı [°C/s]	20
İkincil hedef ısısı (°C)	0
Basamak büyüklüğü (°C)	0
Basamak geciktirmesi (döngü)	0
Okuma modu	Yok
Gösterge modu	F2
Fluorimetre kazancı	15

3.PCR amplifikasyon ve Kantitasyon

Parametre	Değer		
Döngü sayısı	40		
Tipi	Kantitasyon		
	1.Segment	2.segment	3.segment
Hedef ısısı (°C)	95	60	72
İnkubasyon zamanı [s]	0	10	10
Isı geçiş oranı [°C/s]	20	20	2.0
İkincil hedef ısısı (°C)	0	0	0
Basamak büyüklüğü (°C)	0	0	0
Basamak geciktirmesi (döngü)	0	0	0
Okuma modu	Yok	Tek	Yok
Gösterge modu	F2		
Fluorimetre kazancı	15		

4.Soğutma

Parametre	Değer
Döngü sayısı	1
Analiz modu	Yok
	1.segment
Hedef ısısı (°C)	40
İnkubasyon zamanı [s]	60
Isı geçiş oranı [°C/s]	20
İkincil hedef ısısı (°C)	0
Basamak büyüklüğü (°C)	0
Basamak geciktirmesi (döngü)	0
Okuma modu	Yok
Gösterge modu	F2
Fluorimetre kazancı	15

3.2.3. Sitoloji

Bütün hastalardan yaklaşık 40 ml idrar örneği alındı. Örnekler Cytospin II® de 600 devir/dk da 7 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen preparatlar etil alkolde (%70) tespit edildikten sonra hematoksilen-eosin ve giemsa ile boyandı. Işık mikroskobunda sitolojik değerlendirme yapıldı. Sitopatolog değerlendirmesini sistoskopi, teomeraz ve NMP22 sonuçlarından habersiz olarak gerçekleştirdi. İdrar örneklerinde tümör ya da şüpheli hücre görüldüğünde test sonucu pozitif olarak tanımlandı.

3.3. Çalışma Dışına Çıkarılma Kriterleri

İdrar yolu enfeksiyonu olanlar, total sistektomi geçirmiş, kalıcı üretral katater taşıyan olgular, aktif kemoterapi, immunoterapi veya radyasyon tedavisi alanlar, aktif prostat kanserli hastalar, son bir ay içerisinde mesane veya üriner sisteme yönelik endoskopik girişim ya da cerrahi geçirenler çalışma dışı bırakıldılar.

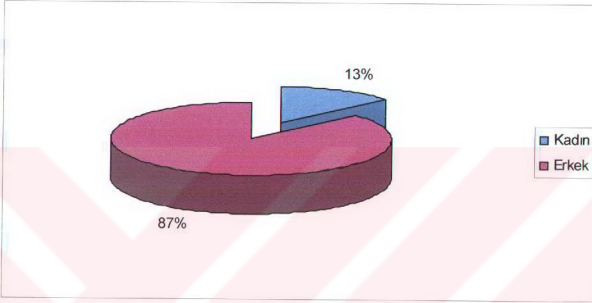
3.4. İstatiksel Analizler

Çalışma sonunda elde edilen veriler özgünlük, duyarlılık testleri ve Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Testlerin tanısallık performanslarını değerlendirmek amacıyla ROC eğrilerinden yararlanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya mesane tümörü nedeniyle histolojik tanı ve tedavi almış, rutin izlemleri planlanmış olan 30 hasta alındı. Erkek olgu sayısı 26 (%86.6), kadın olgu sayısı 4 (%13.3) olarak belirlendi (Tablo 5). Hastaların yaş ortalaması $65,9 \pm 14,83$ olarak saptandı (yaş dağılımı 36-88).

Tablo 5: Olguların cinsiyete göre dağılımları.



Bu hastaların mesane tümörü tanısı aldıktan sonraki izlemleri sırasında saptanan nüks sayıları tablo 6' da gösterilmektedir.

Tablo 6: Olguların tıbbi öykülerindeki nüks sayıları.

Nüks oranı	Hasta sayısı
Yok	11
Bir	7
Birden çok	12

Hastaların tedavi edici transüretral rezeksiyondan sonra geçen izlem süreleri 3-39 ay arasında (ortalama izlem süresi $11,6 \pm 8,87$ ay) değişmektedir. İzlemleri yapılan hastaların tümör özellikleri tablo 7'de gösterilmektedir.

Çalışmaya alınan hastaların çoğunun patolojik tümör evresi Ta (%80) olarak belirlendi. İlk endoskopi sırasında %46.6 olguda (14 olgu) tek odakta, %53.3 olguda (16 olgu) ise birden çok odakta tümör saptandı.

Tablo 7: Olguların ilk tanı anındaki tümör dereceleri ve evreleri.

	D1 (%)	D2 (%)	D3 (%)	Toplam (%)
T _a	12	12	0	24 (80)
T ₁	1	0	5	6 (20)
Toplam*	13 (43.3)	12 (40)	5 (16.6)	30 (100)

Yapılan idrar kültürü analizlerinde üriner infeksiyon saptanmayan 30 olgunun kontrol endoskopilerinde 13 olguda (%43.3) tümöral oluşum saptandı ve transüretral tümör rezeksiyonu (TUR-T) uygulandı. İşlem sırasında elde edilen materyallerin patolojik değerlendirmeleri tablo 8' de verilmektedir.

Tablo 8: Olgu grubundayapılan TUR-T patolojileri.

	Hasta Sayısı
Granülomatöz reaksiyon	2
T _a D1	6
T _a D2	2
T ₁ D2	2
T _{2a} D3	1

Hastalara endoskopi yapılmadan önce uygulanan NMP22 testinde duyarlılık oranı %50, özgünlük oranı %94, pozitif prediktif değeri %85, negatif prediktif değeri ise %72 olarak saptandı. Özgünlük oranları telomeraz testi ve sitolojide daha yüksek (%100) saptanmakla birlikte, duyarlılık oranları telomeraz testinde %16, sitolojide ise %8'e düşmektedir. NMP22 testi, telomeraz testi ve

sitoloji ile ayrı ayrı kombine edildiğinde elde edilen sonuçlarda, özgünlüğün değişmediği ancak duyarlılığın tek başına kullanımına göre daha iyi sonuç verdiği görüldü (Tablo 9).

Tablo 9 : Testlerin duyarlılık ve özgünlük oranları

Test	Duyarlılık (%)	Özgünlük (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
NMP22	50	94	85	72
Telomeraz	16	100	100	62
Sitoloji	8	100	100	62
NMP22+Telomeraz+sitoloji	66	94	88	80
NMP22 + Telomeraz	58	94	87	77
NMP22 + Sitoloji	58	94	87	77
Telomeraz + Sitoloji	25	100	100	66

Yapılan korelasyon değerlendirmesinde ise NMP22 testi sonuçlarının, sistoskopi ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.008$). NMP22 testiyle elde edilen sonuçlar, testin telomeraz testi ve sitolojiyle yapılan ikili ve üçlü kombinasyonlarıyla elde edilen değerlerle de korelasyon göstermektedir ($p<0.001$).

Sitoloji ve telomeraz testlerinin birlikte kullanımlarıyla tek başlarına kullanımlarına göre daha yüksek düzeyde duyarlılık oranı elde edildi. Ancak yine de bu oran tek başına NMP22 testiyle saptanan duyarlılık oranından daha düşük düzeyde kaldı (Tablo 9). Ayrıca telomeraz testi ve sitoloji kombine edildiğinde bulunan sonuçlar sistoskopi sonuçları ile uyumlu iken ($p=0.03$), NMP22 testi sonuçları ile uyumlu değildir ($p=0.06$).

Elde edilen veriler incelendiğinde üç testin kombine kullanımı ile duyarlılık ve özgünlük oranlarının, çalışmadaki en yüksek değerlere ulaştığı görülmektedir (Tablo 9).

Çalışmada kullanılan testlerin saptayabildikleri tümörlerin derecelerine göre dağılımları ve değişik tümör derecelerinde elde edilen duyarlılık ve özgünlük oranları sırasıyla tablo 10 'da gösterilmektedir.

Tablo 10: Tümör derecelerine göre testlerin duyarlılık ve özgünlük oranları.

	G1		G2		G3	
	Duyarlılık (%)	Özgünlük (%)	Duyarlılık (%)	Özgünlük (%)	Duyarlılık (%)	Özgünlük (%)
Telomeraz	0	100	28.5	100	0	100
NMP22	33.3	100	42.8	80	40	100
Sitoloji	0	100	0	100	20	100
NMP22 + Telomeraz	33.3	100	57.1	80	40	100
NMP22 + Sitoloji	33.3	100	42.8	80	60	100
Sitoloji + Telomeraz	0	100	28.5	100	20	100
NMP22 + Telomeraz + Sitoloji	33.3	100	57.1	80	60	100

NMP22 testi yalnız kullanıldığında elde edilen ROC eğrisinin altında kalan alan %70 olarak saptandı. Bu değer, NMP22 testinin tek başına kullanımıyla testin tanısal performansının istatistiksel olarak yeterli olmayacağını göstermektedir ($p=0.06$ CI=0.50-0.90).

ROC eğrisiyle sitolojinin tanısal performansı değerlendirildiğinde, eğri altında kalan alan %53.3 düzeyindedir ve bu testin de tek başına kullanımı tanısal değer olarak istatistiksel anlam taşımamaktadır ($p=0.72$,CI:0.32-0.75).

Telomeraz testinin tanısal performansı ROC eğrisiyle değerlendirildiğinde ise eğri altında kalan alan %57.7 oranındadır ve bu değer de istatistiksel anlam taşımamaktadır ($p=0.47$,CI:0.34-0.94).

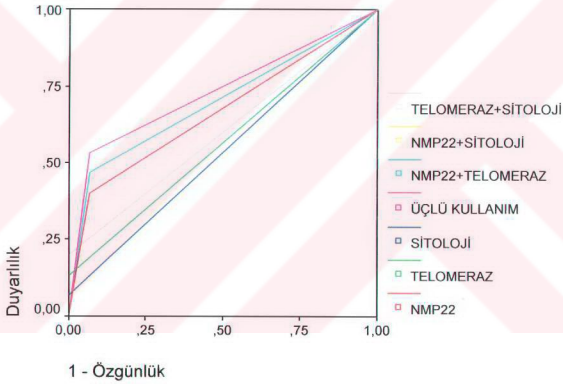
ROC eğrisi idrar telomeraz düzeyi ve sitolojisinin birlikte kullanımlarında eğri altında kalan alanın %61.5 olduğunu göstermektedir. Saptanan bu değer de istatistiksel anlam taşımamaktadır ($p=0.28$,CI= 0.40-0.82).

NMP22 ve telomeraz testlerinin kombine uygulamasıyla ROC eğrisi altında kalan alanın değeri %74 olarak bulundu. Bulunan bu değer istatistiksel anlam taşımaktadır ($p=0.027, CI=0.54-0.93$). NMP22 ile sitolojinin birlikte kullanımında da ROC eğrisinin altında kalan alan %74'dür ve istatistiksel bir anlam olduğunu göstermektedir ($p=0,027 CI=0.54-0.93$).

NMP22, telomeraz ve sitoloji kombine kullanıldığında ise ROC eğrisi altında kalan alan %77 düzeyine ulaşmaktadır. Bu değer çalışmada elde edilen en yüksek tanısal performans değeridir ($p=0.01, CI:0.59-0.96$).

Testlerin tek ya da birlikte kullanımları ile elde edilen ROC eğrileri grafikte gösterilmektedir(Tablo 11).

Tablo 11 : ROC eğrileri



NMP22 testi, telomeraz testi ve sitoloji tek başlarına kullanıldıklarında bulunan tanısal performans değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Telomeraz ve sitolojinin birlikte kullanımının tanısal performansı anlamlı olmamakla beraber NMP22 testinin tanısal performansı, telomeraz ve sitoloji ile ikili ve üçlü kombine kullanımlarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermektedir.

5. TARTIŞMA

Tanı anında mesane kanserlerinin yaklaşık %80 kadarı lokal ve adjuvan tedaviye iyi yanıt veren yüzeysel ve düşük dereceli tümörlerden oluşur. Malesef bu tümörler nüks etme kapasitesine sahiptirler ve %30 oranında daha yüksek evre ve dereceli tümörlere progresyon gösterirler. Progresyon gösteren hastalarda ise mortalite artmaktadır (55). Yüksek dereceli tümörlerin ise prognozu daha kötüdür ve sık olarak nüks ederler. Yüzeysel mesane tümörlerinde nüksü saptamak son derece önemlidir ve yüksek dereceli tümörlerin erken saptanmasının prognoza olumlu yönde etki ettiği, progresyon oranını azalttığı bilinmektedir (58, 112).

Mesane tümörlerinin tanısında ve nükslerin takibinde en çok kabul gören yöntem sistoskopidir. Yüzeysel mesane tümörü nedeniyle transüretal tümör rezeksiyonu uygulanan hastalar tümör evre ve derecesine de bağlı olarak ilk iki yıl boyunca üç aylık aralıklarla yapılan sistoskopilerle izlenirken takip eden yıllarda daha uzun aralıklarla endoskopi yapılarak tümör tekrarı ve ilerlemesi araştırılmalıdır.

Sistoskopi hastalar tarafından zor tolere edilen invaziv bir yöntemdir. Ayrıca sistit gibi durumlarda nüksü saptama kapasitesi yetersiz kalabilmektedir. Mesane tümörlü hastaların uzun süreli izleminin gerekli olması ve yöntemin kısıtlamaları, araştırmacıları mesane kanseri için daha güvenilir, invaziv olmayan tümör belirleyicilerini araştırmaya yönlendirmiştir.

İdrar sitolojisi, mesane değişici epitel karsinomu tanı ve takibinde en sık kullanılan noninvaziv tümör belirleyicidir. Genel olarak sitolojinin duyarlılığı %16-90 oranları arasında değişir ve tümör derecesi arttıkça duyarlılık oranı da yükselmektedir. Bu durum sitolojinin, yüksek dereceli ve özellikle endoskopide görülemeyecek Cis olgularında faydalı olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak düşük dereceli tümörlerde yöntemin duyarlılığının düşük olması olası nükslere tanı konulamamasına neden olacaktır (80, 86, 91). Sitolojinin genel özgünlük oranları ise %90-95 düzeyindedir (80, 91, 154, 169). Düşük dereceli üroteliyal tümörlerde sitolojinin etkinliği incelendiğinde, çalışmaların duyarlılık oranlarının %0-100, özgünlük oranlarının %6-100 arasında değiştiği görülmektedir (138).

İdrar sitolojik bakışının spontan miksiyon idrarında mı yoksa mesane yıkama suyunda mı yapılmasının gerektiği konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. İlk çalışmalarda sitolojik değerlendirme için mesane yıkama suyu kullanılmasının daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (32). Ancak her iki örneğin kullanımı ile elde edilecek sonuçlar arasında fark olmayacağını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (169).

İdrar sitolojisinin mesane tümörlerinde kullanımına yönelik en önemli kısıtlamaların başında deneyimli bir sitopatoloğa ihtiyaç duyulması gelmektedir ve malesef bu alanda deneyimli kişi sayısı çok fazla değildir.

Olgu grubunda idrar sitolojisinin duyarlılık oranı %8, özgünlük oranı %100, pozitif prediktif değeri (PPV) %100, negatif prediktif değeri (NPV) ise %62 olarak belirlendi. Özellikle duyarlılık oranı başta olmak üzere saptanan değerlerin literatür verilerine göre düşük olması, olgu grubunda saptanan nüks tümörlerin çoğunluğunun düşük evre ve dereceli olmasından kaynaklanmaktadır.

Nükleer matriks protein 22 testi değişici epitel karsinomunun tanı ve izleminde kullanılan, kantitatif, invaziv olmayan bir diğer yöntemdir. Normal bireylerin idrar örneklerinde NMP22 düzeyinin düşük olmasına karşın mesane tümürlü hastaların idrarında NMP22 yoğunluğu normalden 25 kat daha fazladır (70). NMP22 testinin nüks eden mesane kanserinin taramasında kullanımı Amerika Birleşik Devletleri'nde resmi olarak (United States Of Americas Food And Drug Administration) onay almıştır (132).

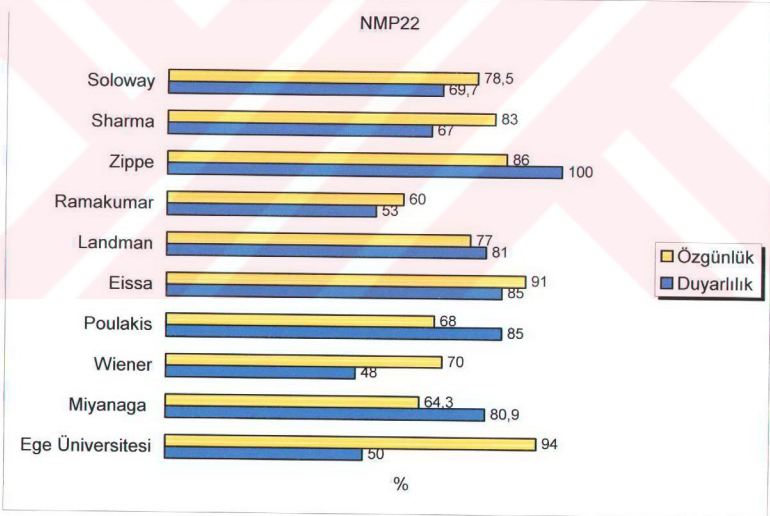
NMP22 testinin duyarlılığı ve özgünlüğü hakkında yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda yöntemin duyarlılığı (%47-100) geniş bir yüzde aralığı göstermektedir. Ancak testin duyarlılık oranı genelde %60-70 arasında değişmektedir (26, 60, 137, 150, 169, 178). NMP22 testinin özgünlük oranları da çeşitli çalışmalarda yöntemin duyarlılığa benzer olarak %60-80 aralığında (Tablo 12) değişmektedir (26, 60, 86, 137, 150, 169, 178).

NMP22 testi, BTA stat testi ve sitolojinin etkinliğinin 739 olgu üzerinde karşılaştırıldığı çalışmada diğer yöntemlerin yüzeyel ve düşük dereceli tümörlerde sitolojiden daha iyi sonuç verdikleri, ancak sitolojide özgünlüğün

daha iyi olduğu saptandı (131). Bu araştırmada NMP22 testinin duyarlılığı %85, özgünlüğü ise %68 olarak belirlendi.

Bir metaanaliz çalışmasında, 54 yayında incelenen 10.000' den fazla hastanın verileri araştırıldı (99). Bu analizde sitoloji ve sistoskopi ile güncel tümör belirleyicileri karşılaştırıldı. Sitolojinin özgünlük değeri %99 iken duyarlılık oranı %34 olarak saptandı. NMP22 ve idrar telomeraz düzeyinin bakışı için sırasıyla özgünlük değerleri %73 ve %99, duyarlılık değerleri ise %80 ve %77 olarak belirlendi. Bu tümör belirleyicilerin sitoloji ile karşılaştırıldığında duyarlılık oranlarının daha iyi olduğu ancak özgünlük oranlarında aynı başarı sağlanmadığı görülmektedir. Bu çalışmaya göre yeni tümör belirleyicileri sitolojiden daha iyi sonuçlar verse de tanıda sistoskopinin yerini almaktan uzaktır.

Tablo 12: NMP22 ile ilgili çalışmalar.



İdrar sitolojisi ve NMP22 testinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, NMP22 (%88.5) ile sitolojiden (%30.7) daha yüksek duyarlılık oranları elde edildi (130). Sitoloji ve NMP22' nin özgünlük değerleri sırasıyla %99.8 ve %83.9 olarak belirlendi. Çalışmada böbrek taşı, sistit gibi yanlış pozitifliğe neden

olabilecek durumlara dikkat edildiğinde NMP22 ile özgünlük oranının %99.2 ve duyarlılık oranının ise %92 düzeyine çıktığı saptandı (130).

NMP22 testi ile %100 duyarlılık, %85 özgünlük oranının elde edildiği bir çalışmada olguların ağırlıklı olarak yüksek derece ve ileri evre hastalık taşıdığı gözden kaçırılmamalıdır (178). Ramakumar ve arkadaşlarının çalışmasında duyarlılık oranı %53, özgünlük oranı ise %60 olarak belirtilmiştir (137).

NMP22 testi ile %69.7 duyarlılık, %78.5 özgünlük oranı elde edilen bir diğer çalışmada primer tümörün rezeksiyonunu takiben nüks oranları karşılaştırıldığında NMP22 düzeyinin 10Ü/ml' den düşük olmasının daha yüksek oranlara göre, daha düşük rekürrens oranları ile birlikte olduğu görüldü (152).

Nüks eden tümörleri belirlemede NMP22 testi ile duyarlılık %50 özgünlük %94, PPV %85 ve NPV %72 oranı olarak elde edildi (Tablo 12). Duyarlılık oranı sitolojiden belirgin bir biçimde yüksek olmasına karşın, NMP22 ile elde edilen özgünlük oranı sitolojiden düşüktür. ROC eğrileri ile yapılan değerlendirmede testin tanısal performansı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.06$). Bu veriler NMP22 testinin yüzeysel mesane tümörlerinin izlemi sırasında nüksü belirlemek için tek başına kullanımının yeterli olmadığını göstermektedir.

Telomeraz aktivitesi, insan kanserlerinin tanımlanmasında kullanılan genel bir moleküler belirleyicidir. Normal hücrelerde ve benign durumlarda çok az ya da hiç aktivite göstermeyen telomerazın kanser hücrelerinde %90' dan fazla aktivitesinin olduğunun saptanmasıyla bu konuya olan ilgi giderek artmıştır (56, 69, 71).

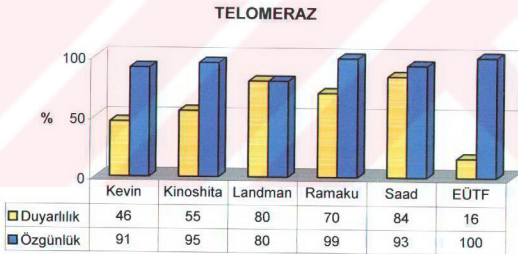
Mesane kanseri tanısında telomeraz testinin duyarlılık oranı %7 ile 100 arasında değişmekle birlikte, çalışmaların çoğunda bu oranın %70-86 arasında olduğu saptanmaktadır (23, 86, 105). Yüzeysel mesane kanserli hastalarda telomeraz düzeyinin belirlenmesi diğer testlerden daha duyarlı sonuçlar vermektedir. Mesane tümörünün derecesi arttıkça testin duyarlılığı da artmaktadır; derece 1 tümörde %42-79, derece 2 tümörde ise %64-85 olan duyarlılık oranı derece 3 tümörde %85-100 oranına ulaşmaktadır (86, 137, 173, 175). İdrar telomeraz düzeyinin belirlenmesiyle tanı konulmasında genel olarak özgünlük oranları ise %60-70 aralığındadır (23, 86, 105).

İdrar sitolojisi, BTA Stat, NMP22, FDP, telomeraz, chemiluminescent hb, hb dipstick testlerinin özgünlük ve duyarlılık açısından prospektif olarak karşılaştırıldığı bir çalışmada üriner telomerazın mesane kanser taramasında en yüksek özgünlük (%99) ve duyarlılık (%70) birlikteliğine sahip olduğu belirlendi (137).

Bir diğer çalışmada ise telomeraz testinin duyarlılığı %46, özgünlüğü %91 olarak saptandı. Duyarlılık oranı ayrıntılı incelendiğinde derece 1 tümörlerde %30, derece 2 tümörlerde %48 ve derece 3 tümörlerde %49 oranları elde edilmektedir (47).

Mesane yıkama suyu ve spontan miksiyonla elde edilen idrar birlikte kullanıldığında telomeraz testinin duyarlılık oranı %95 düzeyine kadar çıkabilmektedir (89). Bununla birlikte duyarlılığın %46 olarak bulunduğu çalışmalarda vardır (23). Wu ve arkadaşlarının çalışmasında da yüzeyel mesane kanserli hastalarda miksiyon idrarı kullanılarak %57 duyarlılık elde edilmiştir (173).

Tablo13: Telomeraz ile ilgili çalışmalar.



Olgu grubunda spontan miksiyon idrarı kullanılarak gerçekleştirilen telomeraz testinin duyarlılık oranı %16, özgünlük oranı %100, PPR %100 ve NPV %62 olarak saptandı (Tablo 9,13). Bu yöntemle elde edilen duyarlılık ve özgünlük oranları idrarın sitolojik bakısıyla saptanan değerlerden daha yüksektir (Tablo 9). NMP22 testi ile karşılaştırıldığında ise daha yüksek özgünlük oranına sahip olmasına rağmen telomeraz testinin duyarlılığı daha düşüktür. ROC eğrisi ile yapılan değerlendirmede, mesane kanseri takibinde telomeraz testinin tek

başına kullanıldığında tanısal performansının istatistiksel olarak yeterli bulunmadığı görülmektedir ($p=0.47$).

Spontan miksiyonla elde edilen idrarda telomerazın gösterilememesinin başlıca nedenleri; PCR ve taq polimeraz inhibitörlerinin varlığı, RNAaz ve proteazların RNA kalıpları ve telomeraz enziminin katalitik bölgesini degrade ediyor olması ve testin duyarlılığının benzer aktivite gösteren hücrelerin sayısı ile kısıtlanması olabilir. Miksiyon idrarında telomerazın gösterilememesinin bir diğer nedeni ise, örneklerin alındıktan sonra 24 saat içerisinde yıkanmaması ve işleme sokulmaması sonucu telomerazın azalabilmesidir (93). Ancak çalışmamızda idrar örnekleri en fazla 30 dakika içerisinde işleme sokularak bu faktöre bağlı telomeraz azalması önlenmiştir.

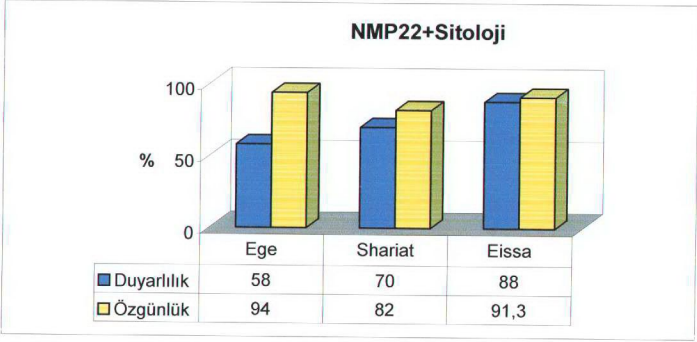
Primer ve tekrarlayan mesane tümörlerinde NMP22, BTA Stat ve sitolojinin etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada tümör büyüklüğü, derecesi ve evresinin sonuca anlamlı etki yaptığı belirlendi (10). Tedavi sonrası nüks eden mesane tümörlerin çoğu küçük olduğu için bu yöntemlerin tek ve birlikte kullanımlarının hiçbirisinin sistoskopinin yerini alabilecek yeterlilikte olmadığı öne sürülmüştür.

Mesane kanseri şüphesi olan olgularla yapılan bir çalışmada ise sistoskopyden önce yapılan sitolojik bakıda duyarlılık %44 ve özgünlük %100 olarak saptandı, NMP22 ile duyarlılık ve özgünlük değerleri sırasıyla %85 ve %91.3 olarak belirlendi. Sitoloji ile kombine edildiğinde sitolojinin duyarlılığı %88 düzeyine çıkarken özgünlüğü değişmemektedir(29).

NMP22 ve idrar sitolojisinin mesane tümörlü hastaların izleminde birlikte kullanıldığı çalışmada testlerin tek başlarına kullanımlarına göre daha yüksek duyarlılık oranları elde edildi. Tek başına kullanımda sırasıyla sitolojinin duyarlılığı %49 ve NMP22 testinin duyarlılığı %54 oranında iken birlikte kullanımda duyarlılık oranı %70 düzeyine ulaşmaktadır (149).

İdrar telomeraz düzeyi ve NMP22 testi ile mesane tümörü saptanmasında sitolojiden daha iyi sonuçlar elde edilebilmekle birlikte sistoskopiyle karşılaştırıldıklarında tek başına kullanımda ne telomerazın ne de NMP22' nin sistoskopinin yerini alamadığı ancak birlikte kullanımda sonuçların kıyaslanabilir olduğunu görülmektedir (141).

Tablo 14: NMP22 ve sitolojinin birlikte kullanımı



İdrar sitolojisi, NMP22 ve idrar telomeraz düzeylerinin mesane tümörü nüksünü belirlemede tanısal performansları ROC eğrileriyle değerlendirildiğinde, tek başına kullanımda her üç yöntemin yeterli tanısal güce sahip olmadıkları ($p>0.05$) görüldü. Yüzeysel mesane tümürlü hastaların takibinde testlerin tanısal performansları ikili ve üçlü kombine kullanımlarda istatistiksel anlam kazanmaktadır ($p=0.027$).

NMP22' nin telomeraz veya sitoloji ile ikili kombinasyonu sonucu duyarlılığı %50 den %58'e yükselirken, özgünlüğü değişmemektedir (Tablo 9,14). En yüksek tanısal performans üç testin aynı anda kullanılmasıyla elde edilmektedir ($p=0.01$). Üçlü kombinasyon ile duyarlılık oranı %66'ya, özgünlük oranı ise %94 düzeyine çıkmaktadır (Tablo 9). Ancak yapılan bütün kombinasyonlar izlemde sistoskopinin yerini almak için yetersizdir.

Mesane tümürlü hastalara %90' ın altında duyarlı ama invaziv olmayan test ile invaziv olan fleksibl sistoskopi arasında seçim yapmaları istendiğinde, hastaların %89'u sistoskopiye tercih etmektedir (165). Başka bir deyişle, yüzeysel mesane tümörü nüksü açısından izlenen olgular konforsuz olmasına rağmen güvenli olan yöntemin izlemeleri sırasında kullanılmasını istemektedirler. Ürologların hastalarına yönelik kararlarını belirlerken bu sonucu da dikkate almaları gereklidir.

6. SONUÇ

Mesanenin yüzeysel değişici epitel karsinomu nedeniyle izlenen olgularda gelişebilecek nüksün belirlenmesinde, idrar sitolojisi, idrar NMP22 testi ve idrar telomeraz düzeylerinin tek ya da birlikte kullanımlarının nüksü belirlemedeki yeterliliğinin sistoskopi ile karşılaştırılmasını amaçladığımız çalışmamıza yüzeysel mesane tümörü nedeniyle tedavi görüp, izlenen 30 olgu alındı. Olguların idrar örneklerinde NMP22 varlığı araştırılıp, telomeraz düzeyi ölçüldü ve sitolojik değerlendirme yapıldı. Daha sonra olguların hepsine rutin sistoskopik bakı uygulandı.

Uygulanan NMP22, telomeraz testleri ile sitolojide saptanan duyarlılık ve özgünlük oranları sırasıyla %50 ve %94, %16 ve %100, %8 ve %100'dür. NMP22 testi, telomeraz testi ve sitoloji ile ayrı ayrı kombine edildiğinde elde edilen sonuçlarda, özgünlüğün değişmediği ancak duyarlılığın tek başına kullanımına göre daha iyi sonuç verdiği (%58) görüldü. Sitoloji ve telomeraz testlerinin birlikte kullanımlarıyla tek başlarına kullanımlarına göre daha yüksek düzeyde duyarlılık oranı elde edildi (%25).

NMP22 testi, telomeraz testi ve sitoloji tek başlarına kullanıldıklarında ROC eğrileri ile bulunan tanısal performans değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$) Telomeraz ve sitolojinin birlikte kullanımının tanısal performansı anlamlı olmamakla beraber NMP22 testinin tanısal performansı, telomeraz ve sitoloji ile ikili ve üçlü kombine kullanımlarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermektedir. ($p<0.05$)

İdeal tümör belirleyicisi %100 duyarlılık ve özgünlük ile çalışmalıdır. Yüzeysel mesane tümörü nüksünü henüz bu yeterlilikte saptayabilecek bir test bulunamadığı için tümör belirleyiciler tanı aşamasında yol gösterici olarak kullanılsa da düzenli aralıklarla yapılacak sistoskopik bakı standart uygulama olmalıdır.

7. ÖZET

Mesane kanseri sık görülen ve nüks oranı yüksek olan bir hastalık olup, tanı ve izleminde yaygın olarak kullanılan yöntemler sistoskopi ile idrar sitolojisidir. Sistoskopinin invaziv olması, sitolojinin ise laboratuvar ortamı ile deneyimli personel gerektirmesi ve zaman alıcı bir yöntem olması gibi nedenlerle, sık nüks etme ve progresyon gösterme eğilimindeki mesanenin yüzeysel değişici epitel karsinomunun tanı ve izleminde kullanılabilecek hızlı sonuç veren, güvenilirliği yüksek, noninvaziv tanı yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda, mesanenin yüzeysel değişici epitel karsinomu nedeniyle tedavi uygulanmış olguların izlemleri sırasında gelişebilecek nüksün belirlenmesinde, idrar sitolojisi, idrar NMP22 testi ve idrar telomeraz düzeylerinin tek ya da birlikte kullanımlarının nüksü belirlemedeki yeterliliğinin sistoskopi ile karşılaştırılması amaçlandı. Yüzeysel mesane tümörü nedeniyle tedavi görüp, izlenen 30 olgu çalışmaya alındı ve sistoskopik bakı yapılmadan önce, olguların idrar örneklerinde NMP22 varlığı araştırılıp, telomeraz düzeyi ölçüldü ve sitolojik değerlendirme yapıldı.

Uygulanan NMP22 testinde duyarlılık oranı %50, özgünlük oranı %94 olarak saptandı. Özgünlük oranları telomeraz testi ve sitolojide daha yüksek (%100) saptanmakla birlikte, duyarlılık oranları telomeraz testinde %16, sitolojide ise %8'e düşmektedir. NMP22 testi, telomeraz testi ve sitoloji ile ayrı ayrı kombine edildiğinde elde edilen sonuçlarda, özgünlüğün değişmediği ancak duyarlılığın tek başına kullanımına göre daha iyi sonuç verdiği görüldü. Sitoloji ve telomeraz testlerinin birlikte kullanımlarıyla tek başlarına kullanımlarına göre daha yüksek düzeyde duyarlılık oranı elde edildi.

Yapılan korelasyon değerlendirmesinde ise NMP22 testi sonuçlarının, sistoskopi ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.008$). NMP22 testiyle elde edilen sonuçlar, testin telomeraz testi ve sitolojiyle yapılan ikili ve üçlü kombinasyonlarıyla elde edilen değerlerle de korelasyon göstermektedir ($p<0.001$). Telomeraz testi ve sitoloji kombine edildiğinde bulunan sonuçlar sistoskopi sonuçları ile uyumlu iken ($p=0.03$), NMP22 testi sonuçları ile uyumlu değildir ($p=0.06$).

NMP22 testi, telomeraz testi ve sitoloji tek başlarına kullanıldıklarında tanısal performans değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.($p>0.05$) Telomeraz ve sitolojinin birlikte kullanımının tanısal performansı anlamlı olmamakla beraber NMP22 testinin tanısal performansı, telomeraz ve sitoloji ile ikili ve üçlü kombine kullanımlarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermektedir.($p<0.05$). Bununla birlikte çalışmada kullandığımız testlerin hiçbirinde yüzeysel mesane tümörü takibinde kullanılacak ideal tümör belirleyicisinin sahip olması gereken %100 duyarlılık ve özgünlük değerleri elde edilemedi.

SUMMARY

Bladder cancer is a common disease, with high recurrence rate. The main methods used for its diagnosis and follow-up are cystoscopy and urine cytology. However, cystoscopy is invasive and urine cytology requires long time and an experienced laboratory specialist. Therefore, new, quick, reliable and non-invasive diagnostic methods are needed for both the diagnosis and follow-up of superficial transitional epithelial carcinoma of the bladder, which is progressive and having high recurrence rate.

The aim of the study was to compare the effectiveness of cystoscopy in detecting the possible recurrence of treated superficial transitional epithelial carcinoma of the bladder, with single or combined use of urine cytology, urine NMP22 test and urine telomerase level assessment. A total of 30 patients treated and followed for superficial bladder tumors were enrolled in the study. Existence of urine NMP22 was investigated, telomerase levels were assessed and cytological evaluation was done, followed by cystoscopy.

The sensitivity and specificity of urine NMP22 levels were 50% and 94%, respectively. The specificity levels of urine telomerase assessment and cytology were found to be higher (%100), while the sensitivity levels were 16% and 8%, respectively. Compared to single use of NMP22 test, specificity levels were equal but sensitivity levels were elevated, when NMP22 test were combined with telomerase and cytology. Higher specificity levels were observed with combined use of cytology and telomerase tests, compared to their single use.

A statistical correlation was detected between NMP22 and cystoscopy ($p=0.008$). NMP22 test results were also found to be correlated to double or triple combinations of it with telomerase test and cytology ($p<0.001$). The results of the combination of telomerase test and cytology were consistent with cystoscopy ($p=0.03$), but not with NMP22 test ($p=0.06$).

When NMP22, telomerase test and cytology were used alone, their diagnostic effectiveness levels were not found to be statistically significant ($p>0.05$). The diagnostic effectiveness of the combination of telomerase test and cytology was not statistically significant, while the double and triple combinations of NMP22 test with telomerase test and cytology revealed

statistically significant results ($p < 0.05$). However, it should be noted that none of the tests used in the study, revealed 100% of sensitivity and specificity, required for an ideal tumors marker for the follow-up of the superficial bladder tumors.



8.KAYNAKLAR

1. **Althausen AF, Prout GR Jr, Daly JJ. (1976).** Noninvasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol*, 116:575.
2. **Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N. (1998).** Temel Üroloji., Güneş Kitapevi, Ankara, 707-726.
3. **Auvinen PK, Parkkin ENJ, Johansson RT, Agren VM, TammiRH, Eskelinen MJ, et al. (1997).** Expression of Hyaluronan in benign and malignant lesions. *Int J Cancer (Ped Oncol)*, 74:477-81.
4. **Badalament RA, Hermensen DK, Kimmel M, Fair WR, Whitmore WF Jr, Melamet MR. (1987).** The sensitivity of bladder wash flow cytometry, bladder wash cytology and voided cytology in the detection of bladder carcinoma. *Cancer*, 60:1423-1427.
5. **Barentsz JO, Lemmens JA, Ruijs SH, et al. (1988).** Carcinoma of the urinary bladder: MR imaging with a double surface coil. *Am J Roentgenol*, 151:107.
6. **Barentsz JO. (1999).** Imaging: Old and new issues. Presented at 3rd International Symposium on Bladder Cancer. Invasive Bladder Cancer: the State of the Art. Padova, Italy, September 24.
7. **Berezney R, Coffey DS. (1974).** Identification of a Nuclear Protein Matrix. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 60:1410.
8. **Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. (1997).** Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer*, 33: 1075.
9. **Blackburn EH.(1992).** Telomerases. *Ann Rev Biochem*, 61: 113.
10. **Boman H, Hedelin H, Holmang S. (2002).** Four Bladder Tumor Markers Have a Disappointingly Low Sensitivity for Small Size and Low Grade Recurrence. *The Journal of Urology*, 167: 80-83.
11. **Brismar J, Gustafson T. (1988).** Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. *Acta Radiol*, 29:251.

12. **Brown FM.** (2000). Urine cytology. is it stil the gold standart for screening. *Urol Clin North Am*, 27: 25-37.
13. **Chang R, Marshall FF, Mitchell S.** (1989). Percutaneous Management of Benign Ureteral Strictures and Fistulas. *J Urol*, 137:1126.
14. **Cheng L, Neumann RM, Bostwick DG.**(1999). Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential. Clinical and biologic implications. *Cancer*; 86:2102.
15. **Cheon J, Kim HK, Yoon DK, Koh SK.** (1995). Malignant inverted papilloma of the bladder: The histopathological aspect of malignant potential of the inverted papilloma. *J Korean Medical Sci*, 10(a):103.
16. **Cheville JC, Wu K, Sebo TJ, et al.** (2000). Inverted urothelial papilloma. Is ploidy, MIB-1 proliferative activity, or p53 protein accumulation predictive of urothelial carcinoma? *Cancer*, 88:632.
17. **Cohen SM, Garland EM, St. John M, et al.** (1992). Acrolein initiates rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res*, 52:3577.
18. **Cohen SM, Johansson SL.** (1992). Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 3:421.
19. **Cookson MS, Herr HW, Shang ZF, et al.** (1997). The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. *J Urol*, 158:62–67.
20. **Counter CM, Hirte HW, Bacchetti S et al.** (1994). Telomerase Activity in Human Ovarian Carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91:2900-2904.
21. **Çek M, Akaydin A, Öner A.** (1985). Mesane tümörlerinin klinik değerlendirilmesinde transabdominal ultrasonografinin yeri. *Türk Üroloji Dergisi*, XI (3): 296.
22. **D'Hallewin MA, Baert L.**(1996). Initial evaluation of the bladder tumor antigen test in superficial bladder cancer. *J Urol*, 155:475.
23. **Dalbagni G, Han W, Zhang ZF et al.** (1997). Evaluation of the Telomeric Repeat Amplification Protocol (TRAP) Assay for Telomerase As a Diagnostic Modality İn Recurrent Bladder Cancer. *Clin Cancer Res*, 3:1593-1598.

24. Davey P, Merrick MV, Duncan W, Redpath T. (1985). Bladder cancer: the value of routine bone scintigraphy. *Clin Radiol*, 36: 77-79.
25. DeBroe ME, Elseviers M. (1998). Analgesic nephropathy. *N Engl J Med*, 338:446.
26. Del Nero A, Esposito N, Curro A. et al (1999). Evaluation of urinary level of NMP22 as a diagnostic marker for stage pTa-pT1 bladder cancer: comparison with urinary cytology and BTA test. *Eur Urol*, 35: 93.
27. Dershaw DD, Panicek DM. (1990). Imaging of invasive bladder cancer. *Semin Oncol*; 17: 544-550.
28. Duncan RE, Bennett DW, Evans AT, et al. (1977). Radiation-induced bladder tumors. *J urol*, 118; 43.
29. Eissa S, Swellam M, Sadek M, Mourad MS, Ahmady OE, Khali FA. (2002). A Comparative Evaluation of the Nuclear Matrix Protein, Fibronectin, Urinary Bladder Cancer Antigen and Voided Urine Cytology in the Detection of Bladder Tumors. *The Journal of Urology*, 168: 465–469.
30. Ellis, WJ, Blumenstein BA, Ishak LM. et al. (1997). Clinical evaluation of the BTA TRAK assay and comparison to voided urine cytology and the Bard BTA test in patients with recurrent bladder tumors. *Multi Center Study Group. Urology*, 882.
31. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. (1998) The Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol*, 22:1435.
32. Esposti PL, Zajicek J (1992) Grading Of Transitional Cell Neoplasms Of The Urinary Bladder From Smears Of Bladder Washings. A critical review of 326 tumors. *Acta Cytol.*, 16:529
33. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, et al. (1994). Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *New Engl J Med*, 331:1259.

- 34. Farrow GM, Utz DC, Rife CC, Greene LF (1977).** Clinical observations on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. *Cancer Res*, 37: 2794-2798.
- 35. Fey EG, Bangs P, Sparks C, Odgren P. (1991).** The Nuclear Matrix: Defining Structural And Functional Roles. *Crit.Reveucaryotic Gene Expr*,1:127.
- 36. Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, et al (1986).** Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2) The importance of recurrence pattern following initial resection. *J Urol* 1986;135:920-922.
- 37. Foresman WH, Messing EM. (1997).** Bladder Cancer. Naturel History, Tumour Markers and Early Detection Strategies. *Sem Surg Oncol*, 13: 299-306. pdf2/5
- 38. Fukui T, Nonomura N, Tokizane T, et al. (2001).** Clinical Evaluation of Human Telomerase Catalytic Subunit in Bladder Washings from Patients with Bladder Cancer. *Mol Urol*,5:19-23.
- 39. Gamarra MC, Zein T. (1984).** Cytologic spectrum of bladder cancer. *Urology*. 23:23-26.
- 40. Goessl C, Knispel HH, Miller K, Klan R. (1997).** Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol*, 157:480-481.
- 41. Gordon JN, Shu WP, Shussel RN, Droller MJ, Liu BCS. (1993).** Altered Extracellular Matrices Influence Cellular Processes and Nuclear Matrix Organisations of Overlying Human Bladder Urotelial Cells. *Cancer Res*, 53: 4971-4977.
- 42. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wings PA. (2000).** Cancer statistics, 2000. *J Clin*, 50:7.
- 43. Grocela JA, Mc Dougal WS. (2000).** Utility Of Nuclear Matrix Protein (NMP22) in The Detection of Reecurrent Ladder Cancer. Laughlin Kr (Ed.). *The Urology Clinic of North America*. New York. 27: 47-51.
- 44. Grosmann HB. (1998).** New Methods For Detection Of Bladder Cancer .*Semin Urol Oncol* 16:17-22.

45. **Guilliford MC, Petruckevitch A, Burney PGJ et al. (1991).** Survival with bladder cancer, evaluation of delay in treatment, type of surgeon, and modality of treatment. *BMJ*, 303: 437-440.
46. **Habs MR, Schmahl D. (1983).** Prevention of urinary bladder tumors in cyclophosphamide-treated rats by additional medication with uroprotectors sodium 2-mercaptoethane sulfonate (Mesna) and disodium 2,2'-dithio-bis-ethane sulfonate (Demesne). *Cancer*, 51:606.
47. **Halling KC, King W, Sokolova IA. (2002)** A Comparison of BTA Stat, Hemoglobin Dipstick, Telomerase and Vysis Urovysion Assays for the Detection of Urothelial Carcinoma in Urine. *The Journal of Urology*, 167: 2001–2006.
48. **Halling KC, King W, Sokolova IA, Meyer RG, Burkhardt HM, Halling ACI. (2000).** A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol*, 164:1768 – 1775.
49. **Harley CB, Futcher AB, Greider CW. (1990).** Telomeres shorten during aging of human fibroblasts. *Nature*, 345:458.
50. **Hasui Y, Osada Y, Kitada S. et al (1994).** Significance of Invasion to The Muscosae on The Progression of Superficial Bladder Cancer. *Urology*, 43:782.
51. **Hatch TR, Barry JM. (1986).** The value of excretory urography in staging bladder cancer. *J Urol* 135: 49.
52. **Heicappell R, Wettig IC, Schostak M. et al (1999).** Quantitative detection of human complement factor H-related protein transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur Urol*, 35: 81.
53. **Heney N, Ahmed S, Flanagan M. Et al. (1983).** Superficial bladder cancer, progression and recurrence. *J Urol*, 130: 1083-1086.
54. **Herr H. (1992).** Bladder Cancer. Naturel History and Implications for Urothelial cancer prevention. *J Cell Biol Chem*, 16: 112-119. pdf2/3
55. **Herr HW. (1997)** Natural History Of Superficial Bladder Tumors:10- to 20-year follow-up of treated patients. *World J Urol* 15: 84–88

- 56. Hiyama E, Golahon L, Kataoka T. et al (1996).** Telomerase activity in human breast tumors. *J Natl Cancer Inst*, 88: 116.
- 57. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Johansson SL. (1998).** Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine follow-up urography is not necessary. *J Urol*, 160: 45-48.
- 58. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et al: (1995).** The Relationship Among Multiple Recurrences, Progression and Prognosis of Patients with Stages Ta and T1 Transitional Cell Cancer of the Bladder Followed for at least 20 Years. *J Urol*, 153: 1823–1827.
- 59. Holt SE, Shay JW, Wright WE. (1996).** Refining The Telomere-Telomerase Hypothesis of Aging and Cancer. *Nat Biotechnol* 14:836-839.
- 60. Hughes, JH, Katz RL, Rodriguez-Villanueva J. et al (1999).** Urinary matrix protein 22 (NMP22): a diagnostic adjunct to urine cytologic examination for the detection of recurrent transitional carcinoma of the bladder. *Diagn Cytopathol*, 20: 285.
- 61. Husband JE. (1992).** Staging bladder cancer. *Clin Radiol*, 46: 153-159.
- 62. Ianari A, Sternberg CN, Rossetti A. et al (1997).** Results of Bard BTA test in monitoring patients with a history of transitional cell cancer of the bladder. *Urology*, 49: 786.
- 63. Irani J, Desgrandchamps F, Millet C. et al (1999).** BTA stat and TRAK: a comparative evaluation of urine testing for the diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 35: 89.
- 64. Ito H, Kyo S, Kanaya T, et al. (1998).** Detection of Human Telomerase Reverse Transcriptase Messenger RNA in Voided Urine Samples as a Useful Diagnostic Tool for Bladder Cancer. *Clin Cancer Res*, 4:2807-2810.
- 65. İnci O. (1995).** Ürogenital tümörler. Nobel Kitabevi, İstanbul. 51-104.
- 66. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. (2003).** CA Cancer. *J Clin*, 53:5-26.

- 67. Johnston B, Morales A, Emerson L, Lundie M. (1997).** Rapid detection of bladder cancer: a comparative study of point of care tests. *J Urol*, 158:2098.
- 68. Kaldor AF, Day NE, Kittelmann B, et al: (1995).** Bladder tumors following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case control study. *Int J Cancer*, 53:1.
- 69. Kavalier E, Landman J, Chang Y. et al (1998).** Detecting human bladder carcinoma cells in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity. *Cancer*, 82: 708.
- 70. Keesee SK, Briggmann JV, Thill G et al: (1996).** Utilization of nuclear matrix proteins for cancer diagnosis. *Crit Rev Eucaryot Gene Expr*, 6 :189-214.
- 71. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR et al: (1994).** Specific Association of Human Telomerase Activity with Immortal Cells And Cancer. *Science*, 266:2011-2015.
- 72. Kinders R, Jones T, Root R, et al: (1997).** Human bladder tumor antigen is a member of the RCA (regulators of complement activation) gene family. *J Urol* 157: 28A.
- 73. Knowles MA, Elder PA, Williamson M, et al: (1994).** Allelotype of human bladder cancer. *Cancer Res*, 54:531
- 74. Knudson W. (1996).** Tumor-associated hyaluronan. Providing an extracellular matrix that facilitates invasion. *Am J Pathol*, 148:1721.
- 75. Knudson W, Biswas C, Li XQ. et al (1989).** The role and regulation of tumor associated hyaluronan. In: *The Biology of Hyaluronan*. CIBA Foundation Symposium No. 143. Edited by J. Whelan. New York: John Wiley & Sons, p. 150.
- 76. Kondylis FI, Demirci S, Ladaga I, et al (2000).** Outcomes After Intravesical Bacillus Calmette-Guérin are not Affected by Substaging of High Grade T1 Transitional Cell Carcinoma. *J Urol*, 163:1120–1123.
- 77. Konety BR, Getzenberg RH. (2001).** Urine based markers of urological malignancy. *J Urol*, 165:600-611.

- 78. Konety BR, Nguyen TST, et al. (2000).** Clinical usefulness of the novel Marker BCLA-4 for the detection of bladder cancer. *J Urol*, 164:634-639.
- 79. Konety BR, Nguyen TST, et al. (2000).** Detection of bladder cancer Using a novel nuclear matrix protein, BCLA-4. *Clin Cancer Res*, 6:2618-2625.
- 80. Konety BR, Metro MJ, Melham MF, Salup RR. (1999).** Diagnostic Value of Voided Urine and Bladder Barbotage Cytology in Detecting Transitional Cell Carcinoma of The Urinary Tract. *Urol Int*, 62: 26-30.
- 81. Koraitim M, Kamal B, Metwally, N, Zaky Y. (1995).** Transurethral ultrasonic assessment of bladder carcinoma: Its value and limitations. *J Urol*, 154:375.
- 82. Koss LG, Esperanza MT, Robbins MA. (1974).** Mapping cancerous and precancerous bladder changes: A study of the urothelium in ten surgically removed bladders. *JAMA*, 227:281.
- 83. Koss LG. (1974.).** Tumors of the urinary bladder. Atlas of Tumor Pathology (Firminger H. I.) Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology.155-170.
- 84. Kyo S, Kunimi K, Uchibayachi T et al: (1997).** Telomerase Activity in Human Urotelial Tumors. *Am.J Clin Pathol*, 107:555-560.
- 85. Lamm DL. (1992).** Carcinoma in situ. *Urology Clinic of North America*. 19:499-508.
- 86. Landman J, Chang Y, Kavalier E, Droller MJ, Liu BC-S. (1998).** Sensitivity and Spesifity of NMP-22, Telomerase and BTA in the Detection of Human Bladder Cancer. *Urology*, 52:398-402.
- 87. Lang EK. (1969).** The roentgenographic assessment of bladder tumors: A comparison of the diagnostic accuracy of roentgenographic techniques. *Cancer* 23: 717.
- 88. Lantz EJ, Hattery RR. (1984).** Diagnostic imaging of urothelial cancer. *Urol Clin North Am*, 11:576. Laughlin Kr (Ed.). The Urology Clinic of North America. New York. 27: 115-123.

- 89. Lee DH, Yang SC, Hong SJ. et al: (1998).** Telomerase: a potential marker of bladder transitional cell carcinoma in bladder washes. *Clin Cancer Res*, 4: 535.
- 90. Lee R, Droller MJ. (2000).** The Natural History Of Bladder Cancer. Laughlin Kr (Ed.). The Urology Clinic of North America. New York. 27: 1-13.
- 91. Leyh H, Marberger M, Conort P. et al (1999).** Comparison of BTA Stat test with voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer. *Eur Urol*, 35: 52-56.
- 92. Lin Y, Uemura H, Fujinami K et al (1997).** Telomerase Activity in Primary Prostate Cancer. *J Urol*, 157:1161-1165.
- 93. Liu BCS, Loughin KR. (2000).** Telomerase In Human Bladder Cancer. Laughlin Kr (Ed.). The Urology Clinic of North America. New York. 27: 115-123.
- 94. Locke JL, Hill DE, Walzer Y. (1985).** Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage. *J Urol*, 133:1034.
- 95. Lokeshwar, VB. Block NL. (2000).** HA-HAase urine test. A sensitive and specific method for detecting bladder cancer and evaluating its grade. *Urol Clin North Am*, 27: 53.
- 96. Lokeshwar VB, Obek C, Soloway MS, Block NL. (1997).** Tumor associated hyaluronic acid: A new sensitive and specific urine marker for bladder cancer. *Cancer Res*; 57:773.
- 97. Lokeshwar VB, Soloway MS. Block NL. (1998).** Secretion of bladder tumor-derived hyaluronidase activity by invasive bladder tumor cells. *Cancer Lett*, 131: 21.
- 98. Lokeshwar VB, Soloway MS. (April 2001).** Current Bladder Tumor Tests: Does Their Projected Utility Fulfill Clinical Necessity? *The Journal of Urology*, Vol:165: 1067–1077.
- 99. Lotan Y, Roehrborn CG. (2003).** Sensitivity and Specificity of Commonly Available Bladder Tumor Markers Versus Cytology: Results of a Comprehensive Literature Review and Meta-analyses . *Urology*, 61: 109–118.

100. Lynch CF, Cohen MB. (1995). Urinary system. *Cancer*, 75(suppl):316.
101. Mahnert B, Kriegmair TM, Mariaschmitt U. et al (1999). BTATRAKTMa useful diagnostic tool in urinary bladder cancer? *Anticancer Res*, 19: 2615.
102. Malkowicz SB. (2000). The application of human complement factor H-related protein (BTA TRAK) in monitoring patients with bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 27: 63.
103. Malmstrom PU, Lonnemark M, Busch C, Magnusson A. (1993). Staging of bladder carcinoma by computer tomography - guided transmural core biopsy. *Scand J Urol Nephrol*, 27: 193-198.
104. Mansson A, Anderson H, Colleen S. (1993). Time lag to diagnosis of bladder cancer - influence of psychosocial parameters and level of health-care provision. *Scand J Urol Nephrol*, 27: 363-365.
105. Mayfield MP, Shah T, Flannigan GM.(1998). Telomerase activity in malignant and benign bladder conditions. *Int J Mol Med*, 1: 835.
106. Melicow MM. (1952). Historical study of vesical urotelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy. *J Urol*, 68:261-279.
107. Mersdorf A, Brauers A, Wolff C, et al (1998). Second TUR for Superficial Bladder Cancer: A Must ? *J Urol*, 159:143.
108. Messing EM. (2002). Urotelial Tumors of the Urinary Tract. *Campell's Urology* 8th edition. Elsevier Science, New York (USA), 2732-2784.
109. Messing EM, Valencourt A. (1990). Hematuria screening for bladder cancer. *J Occup Med*, 32:838.
110. Mian C, Pycha A, Wiener H, Haitel A, Lodde M. Marberger M. (1999). Immunocyt: a new tool for detecting transitional cell cancer of the urinary tract. *J Urol*, 161:1486-1489.
111. Miller TE, Beausang LA, Winchell LF, Lidgard GP. (1992). Detection of Nuclear Matrix Proteins in Serum from Cancer Patients. *Cancer Res*, 52:422.
112. Morales A, Emerson L. et al: (1997). Rapid detection of bladder cancer: a comparative study of point of care tests. *J Urol*, 158: 2098.

- 113. Muller M, Krause H, Heicappell R, Tischendorf J, Shay JW, Miller K. (1998).** Comparison of Human Telomerase RNA and Telomerase Activity in Urine for Diagnosis of Bladder Cancer. *Clin Cancer Res*, 4:1949-1954.
- 114. Murphy WM, Rivera-Ramirez I, Medina CA. et al (1997).** The bladder tumor antigen (BTA) test compared to voided urine cytology in the detection of bladder neoplasms. *J Urol*, 158:2102.
- 115. Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF. et al: (1984).** Urinary Cytology and Bladder Cancer. The Cellular Features of Transitional Cell Carcinomas. *Cancer* 53:1555-65.
- 116. Myanga N. et al: (1997).** Clinical evaluation of nuclear matrix protein 22 in urine as a novel marker for urothelial cancer. *Eur Urol*, 31:163-168.
- 117. Mydlo JH, Weinstein R, Shah S, et al (1999).** Long-term Consequences from Bladder Perforation and/or Violation in the Presence of Transitional Cell Carcinoma: Results of a Small Series and a Review of the Literature. *J Urol*, 161:1128–1132.
- 118. Nadler RB, Catalona WJ, Hudson MA, Ratliff TL. (1994).** Durability of the tumor free response for intravesical BCG therapy. *J Urol*, 52:367–373.
- 119. Nguyen TST, Vietmeier BN, Bastacky S, et al: (1999).** Utilization of the bladder cancer specific nuclear matrix protein, BLCA-4, for the detection of bladder cancer. *J Urol*, 161(suppl): 569A.
- 120. Olsson H, Zackrisson B. (2001).** Immunocyt a useful method in the follow-up protocol for patients with urinary bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*, 35:280-282.
- 121. Olumni AF, Tsai YC, Nichols PW, et al: (1990).** Allelic loss of chromosome 17 p distinguishes high grade from low grade transitional cell carcinomas of the bladder. *Cancer Res*, 50:7081.
- 122. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C. (2002).** *European Association of Urology Guidelines On Bladder Cancer*, 1-30.

123. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al: (2000). Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol*, 163:1693.
124. Papanicolaou GN, Marshall VF. (1945). Urine sediment smears as a diagnostic procedure in cancers of the urinary tract. *Science*, 101:519-520.
125. Pardoll DM, Vogelstein B, Coffey DS. (1980). A fixed site of DNA replication in eukaryotic cells. *Cell*, 19: 527-536.
126. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. (1997). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 47: 5-27.
127. Pham HT, Block NL, Lokeshwar VB. (1997). Tumor-derived hyaluronidase: a diagnostic urine marker for high-grade bladder cancer. *Cancer Res*, 57:778–783.
128. Piper JM, Tonascia J, Metanoski GM. (1985). Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med*, 313:292.
129. Pode D, Shapiro A, Wald M. Et Al (1999). Noninvasive Detection of Bladder Cancer with The BTA Stat Test. *J Urol*, 161: 443.
130. Ponsky LE, Sharma S, Pandrangi I, Kedia S, Agarwal N et al. (2001). Screening and Monitoring for Bladder Cancer: Refining the Use of NMP22. *J Urol*, 166:75–78.
131. Poulakis V, Witzsch U, Vries D, Altmannsberger HM, Manyak MJ, Becht E. (2001). A comparison of urinary nuclear matrix protein-22 and bladder tumor antigen tests with voided urinary cytology in detecting and following bladder cancer: the prognostic value of false-positive results. *BJU Int*, 88: 692–701.
132. Pranab Dey. ((2004). .Urinary markers of bladder carcinoma. *Clinica Chimica Acta*, 340 57–65.
133. Prout GR, Barton BA, Griffin PP, Friedell G. (1992). Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. *J Urol*, 148:1413.
134. QUILTY PM, KERR GR. (1987). Bladder cancer following low or high dose pelvic irradiation. *Clin Radiol*, 38:583.

- 135. Raab SS, Jenel JC, Cohen MB. (1994).** Low Grade Transitional Cell Carcinoma of The Bladder: Cytologic Diagnosis by Key Features as Identified by Logistic Regression Analysis. *Cancer*, 74:1621-1626.
- 136. Raitamen MP, Nieminen P, Tammela TLJ. (1995).** Impact of tumors grade, stage, number, size, smoking and sex on survival in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol*, 76:470.
- 137. Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA. et al: (1999).** Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol*, 161: 388-394.
- 138. Renshaw AA, Nappi D, Weinberg DS. (1996).** Cytology of Grade 1 Papillary Transitional Cell Carcinoma : A Comparison of Cytologic, Architectural and Morphometric Criteria in Cystoscopically Obtained Urine. *Acta Cytol*, 40:676-682.
- 139. Rhyu MS.(1995).** Telomeres, telomerase and immortality. *J Natl Cancer Inst*, 87:884-897.
- 140. Ro JY, Staerkel GA, Ayala AG. (1992).** Cytologic and Histologic Features of Superficial Bladder Cancer. *Urol Clin North Am*, 19:435-453.
- 141. Saad A Hanbury DC (2002).** Study Comparing Various Noninvasive Methods. *BJU*, 89: 369-373.
- 142. Saad A, Hanbury DC, McNicholas TA, Boustead GB, Morgan S, Woodman AC. (2002).** A Study Comparing Various Noninvasive Methods of Detecting Bladder Cancer in Urine. *BJU International*, 89: 369-373.
- 143. Sager EM, Talle K, Fossa SD, et al: (1987).** Contrast-enhanced computed tomography to show perivesical extension in bladder carcinoma. *Acta Radiol*, 28:307.
- 144. Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, et al: (1993).** Nuclear over expression of p53 protein in transitional cell carcinoma: a marker for disease progression. *J Natl Cancer Inst*, 85:53.
- 145. Sarosdy MF, De Vere White RW, Soloway MS. et al: (1995).** Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor and diagnose recurrent bladder cancer. *J Urol*, 154: 379.

- 146. Schmetter BS, Habicht KK, Lamm DL, et al. (1997).** A multicenter trial evaluation of the fibrin/fibrinogen degradation products test for detection and monitoring of bladder cancer. *J Urol*; 158:801-805.
- 147. Schwaibold HE, Treiber U, Kuebler H, et al (2000).** Second Transurethral Resection Detects Histopathological Changes Worsening the Prognosis in 25% of Patients with T1 Bladder Cancer. *J Urol*,163:153.
- 148. See WA, Fuller JR. (1992).** Staging of advanced bladder cancer: current concepts and pitfalls. *Urol Clin North Am*, 19: 663-683.
- 149. Shariat FS, Casella R, Wians FH, Ashfaq R, Balko J, Sulser T et al (2004).** Risk Stratification for Bladder Tumor Recurrence, Stage and Grade by Urinary Nuclear Matrix Protein 22 and Cytology. *European Urology*, 45:304-313.
- 150. Sharma S, Zippe CD, Pandrangi L. et al (1999).** Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA Stat. *J Urol*, 162: 53.
- 151. Sohn M, Neuerburg J, Teufl F, et al: (1990).** Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in the staging of urinary bladder neoplasms. *Urol Int*, 45:142.
- 152. Soloway M. Et Al: (1997).** Use of a new Tumor Marker , Urinary NPP22, in The Detection of Occult or Rapidly Recurring Transitional Cell Carcinoma of Urinary Tract Following Surgical Treatment. *J Urol*, 156:363-367.
- 153. Steffens J, Nagel R. (1988).** Tumours of the renal pelvis and ureter: Observations in 170 patients. *Br J Urol*, 61:277.
- 154. Takashi M, Schenck U, Kissel K. Et Al: (1999).** Use Of Diagnostic Categories in Urinary Cytology in Comparison with the Bladder Tumor Antigen (BTA) Test in Bladder Cancer Patients. *Int Urol Nephrol*, 31: 189.
- 155. Thomas L, Leyh H, Marberger M. et al: (1999).** Multicenter trial the quantitative BTA TRAK assay in the detection of bladder cancer. *Clin Chem*, 45: 427.

- 156. Thompson IM, Peek M, Rodriguez F. (1987).** The Impact of Cigarette Smoking on Stage , Grade and Number of Recurrences of Transitional Cell Carcinoma of The Bladder. *J.Urology*, 137:401.
- 157. Tomera KM, Clark WR, Singaas MW, Strawbridge LR, Ak A. (2003).**
Results Of Screening High Risk Patients For Urothelial #877: Cancers With Anew Office Test-Nmp22® Bladderchek™ *J. Urol.* 169: 226-227
- 158. Tsai YC, Nichols PW, Hiti AL, et al: (1990).** Allelic losses of chromosomes 9, 11, and 17 in human bladder cancer. *Cancer Res*, 50:44.
- 159. Utz DC, Farrow GM. (1984).** Carcinoma in situ of the urinary tract. *Urol Clin North Am*, 11:735.
- 160. Utz DC, Hanash KA, Farrow GM. (1970).** The plight of the patient with carcinoma in situ of the bladder. *J Urol*, 103:160.
- 161. Van Der Poel HG, Van Caubergh RD, Boon ME, Debruyne FM, Schalken JA. (1992).** Karyometry in recurrent superficial transitional cell tumors of the bladder. *Urol Res*, 20: 375-381.
- 162. Varkarakis MJ, Gaeta J, Moore RH, et al: (1974).** Superficial bladder tumor: Aspects of clinical progression. *Urology*, 4:414.
- 163. Vlaovic R, Jewett AS. (1999).** Cyclophosphamide induced bladder cancer. *Can J Urol*, 6:745.
- 164. Vogeli TA, Grimm MO, Ackermann R. (1998).** Prospective Study for Quality Control of TUR of Bladder Tumors by Routine Second TUR (ReTUR). *J Urol*, 159:143.
- 165. Vriesema JLJ, Atsma F, Kiemeney LALM, Peelen WP, Witjes JA, Schalken JA. (2001).** Diagnostic efficacy of the immunocyt test to detect superficial bladder cancer recurrence. *Urology*, 58:367-371.
- 166. Walker L, Liston TGL, Loyd-Davies RW. (1993).** Does Flexible Cystoscopy Miss More Tumours Than Rod-lens Examination? *Br J Urol*, 72: 449-450.

- 167. Wajsman Z, Williams PD, Greco J, Murphy GP. (1978).** Further study of fibrinogen degradation products in bladder cancer detection. *Urology*, 12:659-661.
- 168. Weinberg RA. (1995).** The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell*, 81:323.
- 169. Wiener HG, Mian C, Haitel A. Et Al: (1998).** Can Urine Bound Diagnostic Tests Replace Cystoscopy in the Management of Bladder Cancer? *J Urol*, 159: 1876.
- 170. Witjes JA, Van Balken MR, Van de Kaa CA. (1997).** The prognostik value of a primary inverted papilloma of urinary tract. *J Urol*, 158:1500-1505.
- 171. Wright WE, Piatyszek MA, Rainey WE. et al: (1996).** Telomerase activity in human germline and embryonic tissues and cells. *Dev Genet*, 18: 173.
- 172. Wright M, Jones D. (2000).** Surveillance for Bladder Cancer the Management of 4.8 million people. *BJU Int*, 85: 431-433.
- 173. Wu X, Kakehi Y, Takahashi T, Habuchi T, Ogawa O. (2000).** Telomerase activity in urine after transurethral resection of superficial bladder cancer and early recurrence. *Int J Urol*, 7:210-217.
- 174. Yaman O, Baltacı S, Arıkan N, et al: (1996).** Staging with computed tomography, transrectal ultrasonography and transurethral resection of bladder tumor: Comparison with final pathological stage in invasive bladder carcinoma. *Br J Urol*, 78:197.
- 175. Yokota K, Kanda K, Inoue Y, Kanayama H, Kagawa S. (1998).** Semiquantitative analysis of telomerase activity in exfoliated human urothelial cells and bladder transitional cell carcinoma. *Br J Urol*, 82:727-732.
- 176. Yoshida K, Sugino T, Tahara H et al: (1997).** Telomerase Activity in Bladder Carcinoma And Its Implication For Noninvasive Diagnosis of Exfoliated Cancer Cells In Urine. *Cancer*, 79:362-369.
- 177. Zincke H, Utz DC, Farrow GM. (1985).** Review of mayo clinic experience with carcinoma in situ. *Urology*, 26:39-46.

178. Zippe C, Pandrangi L, Agarwal A. (1999). NMP22 is a Sensitive, Cost Effective Test in Patients at Risk for Bladder Cancer. *J Urol*, 161: 62-65.



ÖZGEÇMİŞ

Dr. Özgür ERDOĞAN

1973 yılında Ankara'da doğdum. İlk öğrenimimi Eskişehir Reşat Benli İlkokulu'nda tamamladım. Ortaokulu Ankara Tahsin Şahinkaya İlköğretim Okulun'da, lise öğrenimimi Ankara Atatürk Lisesi'nde tamamladım. 1991 yılında öğrenci seçme sınavı sonucunda kazandığım Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1997 yılında mezun oldum.

1999 yılı Nisan döneminde Tıpta Uzmanlık Sınavında Üroloji İhtisasını kazanarak, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda ihtisasa başladım. Halen Üroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık öğrencisi olarak çalışmaktayım.

Evlüyüm . İyi derecede İngilizce bilmekteyim.