

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ

ANABİLİM DALI

**MESANE KANSERİ TANISINDA UROVYSİON
TESTİNİN ÖNGÖRÜSÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÖZGÜR GÜRBOĞA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2016

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ

ANABİLİM

DALI

**MESANE KANSERİ TANISINDA UROVYSION
TESTİNİN ÖNGÖRÜSÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÖZGÜR GÜRBOĞA

UZMANLIK TEZİ

Tez Sorumlusu: PROF.DR.GÜVEN ASLAN

TESEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof. Dr. İlhan Çelebi, Prof. Dr. Murat Sade, Prof. Dr. A.Adil Esen, Prof. Dr. Uğur Mungan, Prof. Dr. Güven Aslan, Prof. Dr. Aykut Kefi, Doç. Dr. Ömer Demir ve Doç. Dr. Ozan Bozkurt'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında her aşamada büyük desteklerini gördüğüm hocalarım Prof.Dr.Güven Aslan, Doç.Dr.Ömer Demir ve Doç. Dr. Ozan Bozkurt'a ayrıca teşekkür ederim. Tezim süresince her türlü yardımı aldığım Prof. Dr. Kutsal Yörükoğlu, Prof. Dr.Burçin Tuna'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerini paylaşan ve yardımdan kaçınmayan; Uzm. Dr. Elnur Mammadov, Uzm. Dr. Önder Çınar, Uzm. Dr. Onur Kizer, Uzm. Dr. Sedat Eğriboyun, Uzm. Dr. Şakir Ongün ve Uzm. Dr. Volkan Şen, Uzm. Dr.Serdar Çelik ve Uzm. Dr.Sedat Karakoç'a herşey için teşekkür ediyorum. 5 yıllık asistanlık hayatım boyunca çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Kaan Çömez, Dr. Hilmi Sarı, Dr. Hüseyin Alperen Yıldız ve Dr.M.Dogan Değer'e; ayrıca bölümdeki görev sürelerini tamamlayıp ülkelerine dönen Dr. Serkan Naghiyev ve Dr.Azad Süleymanov 'a teşekkür ederim, bundan sonraki uzmanlık eğitimlerinde başarılar dilerim. Asistanlık sürem boyunca eğitimime katkılarından dolayı poliklinik, servis, ameliyathane, taş kırma ünitesi ve derlenme ünitesi doktor, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Gerek tıp, gerek uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan ve her aşamada desteğini esirgemeyen eşim Sinem Gürboğa ve oğlum Taylan Gürboğa 'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde önemli role sahip, tüm eğitim ve hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen annem Mefküle Gürboğa, babam Kahraman Gürboğa ve kardeşlerim Ozan ve Barış Gürboğa'ya ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özgür Gürboğa

İÇİNDEKİLER

Tablo listesi	v
Kısaltmalar	vi
Türkçe özet	1
İngilizce özet	3
Giriş ve amaç	5
Genel bilgiler	7
Gereç ve Yöntemler	27
Bulgular.....	29
Tartışma	34
Sonuç	38
Kaynaklar	39

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1. Mesane tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü 2004 sınıflama sistemi.

Tablo 2. Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) sınıflaması

Tablo 3. 2009 TNM sınıflaması

Tablo 4: Tümör Belirteçlerinin sensitivite ve spesifite oranları

Tablo 5: Hastaların Tanıtıcı Bilgilerinin Dağılımı (n:84)

Tablo 6: Hastaların Tümör Varlığına Göre Sitoloji ve Fish Pozitiflik Oranları

Tablo 7: Tümör Derecesi ile Sitoloji ve Fish sonuçlarının ilişkisi

Tablo 8: CIS Varlığına göre Sitoloji ve Fish sonuçlarının ilişkisi

Tablo 9: Yüksek Dereceli Hastalarda CIS Varlığına Göre Sitoloji ve Fish sonuçlarının ilişkisi

Tablo 10: FISH testinin sitoloji testi ile olan ilişkisi

KISALTMALAR:

FISH: floresan in situ hibridizasyon

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

CIS: Karsinoma in situ

MT: mesane tümörü

BCG: bacillus Calmette-Guerin

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

PAH :Polisiklik aromatik hidrokarbonlar

HPV: Human Papilloma Virüs

Mesna: 2- mercaptoethanesulfonic

DNA: deoksiribonükleik asit

PRb: Retinoblastom geninin normal protein ürünü

FGFR3: Fibroblast büyüme faktörü reseptörü-3

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

İSUP: Uluslararası Üropatoloji Uzmanları Birliği

DMPÜN: Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi

SHK: Skuamöz hücreli karsinom

İVP: İntravenöz pyelografi

BT: Bilgisayarlı tomografi

USG: Ultrasonografi

TUR: Transüretal rezeksiyon

MRG :Manyetik Rezonans Görüntüleme

FDG: Florodeoksiglukoz

PET :pozitron emisyon tomografisi

UICC: Union International Contre le Cancer

EAU: Avrupa Üroloji Derneği

BTA: Bladder tumor antigen

UBC: urinary bladder cancer

BPH: Benign prostat hiperplazisi

NMP: Nükleer Matriks Protein

RNA: ribonükleik asit

PCR: polimeraz zincir reaksiyonu

DAPI: 4,6-diamidin-2'-fenilindol



MESANE KANSERİ TANISINDA UROVYSİON TESTİNİN ÖNGÖRÜSÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özgür Gürboğa

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Inciraltı 35340 İzmir

Giriş ve Amaç: UroVysion testi, mesane kanseriyle bağdaştırılan kromozom anomalilerini (3.7. ve 17. kromozomların anoploidisi ve 9p21 lokusu kaybı) tespit etmek üzere geliştirilmiş çok hedefli bir floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniğidir. Bu çalışmada primer mesane tümörü saptanan hastalarda , Amerikan Gıda ve İlaç dairesi (FDA) tarafından onaylanmış FISH tekniğinin mesane tümörünü öngörmedeki yeri ve sitolojiye üstünlüğü araştırılmıştır

Gereç ve Yöntemler: Nisan 2014 ile Eylül 2015 tarihleri arasında üroloji polikliniğine başvuran ve başvuru sonrası yapılan tetkiklerinde mikroskopik hematüri saptanan ya da öyküsünde makroskopik hematüri yakınması olan 18 yaş üstü 84 hasta bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra prospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan her hastanın demografik verileri, tam idrar tahlili, idrar sitolojisi, FISH , ultrasonografi tetkikleri yapıldı. Yapılan tetkikler sonucu hastalara beyaz ışık sistoskopi yapıldı. Sistoskopi esnasında saptanan tümöral oluşumlar rezeke edildi ve şüpheli alanlardan biyopsi alındı. Sitoloji ve FISH sonuçları patoloji sonuçlarıyla ve kendi arasında değerlendirildi

Bulgular :Mikroskopik ya da makroskopik hematüri saptanan 84 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı 46 ile 95 arasında değişmekte olup ortalama yaş $68,5 \pm 9,6$ idi. Hastaların 71'i(% 84.5) erkekti. Yapılan sistoskopi sonrası 68 (%81) hastada tümör saptandı. Bu hastaların 53 'ünde (%77.9) sitoloji ve 35 'inde (% 51.4) FISH pozitif saptandı. Tümör derecesi ile FISH ve sitoloji sonuçlarının ilişkisine bakıldığında; tümör derecesi arttıkça sitoloji ve FISH pozitifliğinin arttığı gözlemlendi. Bunun da istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu saptandı. Karsinoma in situ (CIS) varlığında FISH ve sitoloji pozitiflik oranının arttığı gözlemlendi. Bu değerlendirmede FISH testinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken; sitoloji testinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.Yüksek dereceli hasta grubunda CIS varlığına baktığımızda sitoloji pozitiflik oranı azalmaktayken, FISH pozitiflik oranında artış gözlemlendi. Fakat bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Mesane tümörlü hastaların bütününe baktığımızda

FISH'in saptamadığı 19 hastayı sitoloji saptamışken; FISH'in saptayıp sitolojinin saptamadığı sadece 1 hasta vardı. Yine FISH'in saptadığı 35 hastanın 34'ünü sitolojide saptadı. Bunun da sitoloji lehine istatistiksel olarak daha anlamlı fark oluşturduğu görüldü

Sonuç: UroVysion testini destekleyen ve sensitivitede sitolojiye üstün gören literatürdeki bir çok çalışmanın aksine çalışmamızda tümör yüksek dereceli olsun yada olmasın CIS eşlik etsin yada etmesin sitolojinin sensitivitesinin uroVysion testine göre çok daha üstün olduğu görülmüştür. Bu yüzden mesane tümörünü öngörmede uroVysion'un katkısının sorgulanabilir olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler:Mesane tümörü,FISH(floresan in situ hibridizasyon),Sitoloji

EVALUATION OF UROVYSION TEST PREDICTION IN THE DIAGNOSIS OF BLADDER CANCER

Dr. Özgür Gürboğa

Dokuz Eylül University School of Medicine Department of Urology 35340 İzmir

Introduction: Urovysion test is a multi targeted fluorescence in situ hybridization (FISH) technique that has been developed for detecting chromosome abnormalities which are related with bladder cancer.(aneuploidy of chromosomes 3,7,11, loss of locus 9p21). In this study we investigated the place of FISH technique in predicting bladder cancer and it's advantage comparing to cytology.

Materials and Methods: Eighty-four cases who are applied to urology polyclinic with macroscopic hematuria and older than 18 years old were included in this prospective study. Informed consent was obtained from all patients. Demographic data are recorded and urinalysis, urine cytology, FISH, ultrasonography was performed for each patient included in the study. White light cystoscopy is performed. Tumor formations that were detected during cystoscopy were resected and biopsies are taken from suspicious areas. Cytology and FISH results were evaluated with pathology results and between themselves

Results: Microscopic or macroscopic hematuria identified 84 patients were included in the study. Patients' age ranged from 46 to 95, the mean age was 68.5 ± 9.6 . 71 patients (84.5%) were male. After cystoscopy, tumor was detected in 68 (81%) patients. In 53 patients (77.9%) cytology, and in 35 patients (51.4%) FISH were found positive. When we look at the relationship of tumor grade by FISH and cytology results; as tumor grade increases, cytology and FISH positivity was observed to increase. It was found to be statistically significant. When we look at the presence of Carcinoma in situ (CIS) in high risk patients, cytology positivity rate is decreasing as FISH positivity rate is increasing. In this evaluation, no statistically significant difference was detected.

Looking at the whole of the patients with bladder cancer patients, 19 patients who were not detected by FISH were detected by cytology, as there is only one patient who was not detected by cytology and detected by FISH. 34 of 35 patients who were detected by FISH were also detected by cytology. It has been shown to have a statistically significant

difference in favor of the cytology.

Conclusion: Unlike a lot of studies in the literature supporting urovysion test and claiming to be superior comparing to cytology in sensitivity, Our study showed that whether high tumor grade or not, whether accompanied by CIS or not, the sensitivity of the cytology test is much more superior to urovysion. We believe that the contribution of urovysion in the prediction of bladder cancer may be questioned.

Keywords: bladder cancer, (FISH) fluorescence in situ hybridization, cytology



GİRİŞ VE AMAC:

Mesane kanseri üriner sistemi en sık etkileyen kanserlerden biridir ve erkeklerde prostat, akciğer, kolorektal kanserlerden sonra sıklığına göre dördüncü (%6,6), kadınlarda dokuzuncu (%2) sırada görülür [1].

Sistoskopi; hematürili hastaların değerlendirilmesinde ve mesane tümörlerinin tanısında ve rekürenslerin takibinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak sistoskopi, %100 sensitivite ve spesifiteye sahip olmayan, özellikle CİS gibi yüzeysel lezyonlarda yetersiz kalabilen, invaziv ve maliyeti yüksek bir tanı yöntemidir. Sistoskopinin bu dezavantajları sitoloji ile giderilmeye çalışılmıştır [2].

İdrar sitolojisi non-invazif ve uygulanması basit bir testir. Yüksek dereceli tümörlerin özellikle de sistoskopiyle tespiti zor olan düz lezyonların tespitinde önemli bir araçtır [3, 4]. Fakat tümör derecesine ve evresine göre değişkenlik gösteren düşük hassasiyete sahiptir (%29-% 84) ve kas invazif olmayan düşük dereceli tümörlerde en düşük hassasiyete sahiptir [5-7].

Mesane tümörü tanısıyla izlenen hastalarda idrar sitolojisinin duyarlılığı %23-44 arasında bulunmuştur. Düşük "grade"li tümörlerde sensitivite oranının düşük izlenmesi, incelemenin subjektif olması; hatta aynı patoloğ tarafından farklı zamanlarda farklı şekilde rapor edilmesi gibi nedenlerle sitoloji sistoskopinin eksiklerini gidermede yetersiz kalmıştır [2].

Sistoskopi sayısını azaltmak, hastanın hayat kalitesini bozmamak ve maliyeti azaltmak için mesane tümörü (MT) tanısında invaziv olmayan tanı yöntemleri geliştirilmeye ihtiyaç duyulmuştur [8]. Tümör belirleyicileri bu noktada çalışmaların en fazla yoğunlaştığı alanlardır Tümörün tespiti ve izlenmesinde kullanılacak ideal testin hızlı sonuç veren, idrar içindeki bileşenlerden etkilenmeyen, invaziv olmayan, kolay uygulanabilir, düşük maliyetli, aynı doğrulukla kendi içinde ve diğer merkezler arasında tekrar edilebilen, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bir test olması gerekmektedir [2, 9].

UroVysion testi, mesane kanseriyle bağdaştırılan kromozom anomalilerini (3.7. ve 17. kromozomların anoploidisi ve 9p21 lokusu kaybı) tespit etmek üzere geliştirilmiş çok hedefli bir FISH tekniğidir [10, 11].

Önceki çalışmalar UroVysion'ın hassasiyetinin sitolojiden daha fazla olduğunu,

spesifikliğinin de benzer olduğunu göstermiştir [10-16]. Ayrıca reaktif benign durumlarda, idrar enfeksiyonlarında, hematuri ve bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisinde bu parametreler etkilenmezler [17-19].

Bu çalışmada primer mesane tümörü saptanan hastalarda , FDA tarafından onaylanmış FISH tekniğinin mesane tümörünü öngörmedeki yeri ve sitolojiye üstünlüğü araştırılmıştır.



GENEL BİLGİLER:

Epidemiyoloji, Etyoloji, Risk faktörleri

Mesane kanseri her yıl tahmini 350.000 yeni olgu ve her yıl görülen yaklaşık 150.000 ölümlü, dünyada dokuzuncu en sık tanı konulan kanserdir . En yüksek insidans gelişmiş ülkelerde görülmekle birlikte, insidansı coğrafi bölgeler arasında değişiklik göstermektedir [20]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde 2009 yılında, 70.000' den fazla yeni olgu ve bildirilen 14.000' den fazla ölümlü, beşinci en sık tanı konulan malignitedir [1] Yaşam boyu mesane kanseri gelişme olasılığı ABD'li bir erkek için %3,4 iken kadın için ise %1,1 olarak hesaplanmıştır [21]. Erkeklerde prostat, akciğer, kolorektal kanserlerden sonra sıklığına göre dördüncü (%6,6), kadınlarda dokuzuncu (%2) en sık görülen kanserdir [1]. Beyaz ırkta da zencilerden 2 kat daha sık olarak izlenmektedir [2].Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ancak genellikle orta yaşlı ve yaşlı insanların hastalığıdır. Yeni tanı alan hastaların yaklaşık %90' ı 60 yaş ve üstündedir, 35 yaş altında nadir görülür. ABD' de ortanca tanı koyulma yaşı 72' dir [21].

Sigara

Sigara içme mesane kanseri için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Sigara günümüzde mesane kanserlerinin %30 -50' sinden sorumludur ve mesane kanseri riskini ortalama 2-4 kat artırır. Sigara içicilik süresi ve mesane kanseri riski arasında doğrudan bir ilişki vardır. Risk yirmi yıl sonunda yaklaşık 2 kat, 40 yıl sonunda ise 5 kat artar [22].Sigarayı bıraktıktan sonra göreceli kanser riski zamanla azalır. Başlangıçta hızlı bir düşüş olur; 1-4 yıl sonra mesane kanseri riski %30 azalmıştır ancak hiçbir zaman hiç sigara içmeyenlerin seviyesine inmez [23]. Sigara, kimyasal karsinojenler ve reaktif oksijen türevlerince zengin olmasına karşın, mesane kanserine yol açan özgül karsinojenler tam olarak belirlenememiştir. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), aromatik aminler, N-nitrozo bileşikler ve ansature aldehitler, sigarada bulunan potansiyel karsinojenlerdir [24, 25]. Sigara dumanının derin inhalasyonu, mesane kanseri riskini artırır . Filtre uçlu sigaraların karsinojen ajanları azaltma gibi görevleri varsa bile çok azdır [22].Sigara içen ile içmeyen mesane kanserli hastalar değerlendirildiğinde p53 gen mutasyonlarının yer ve tipleri arasında fark gözlenmezken, mutasyon oluşumunun sigara içenlerde daha sık olduğu görülmüştür [26].

Çevresel Faktörler

Mesane tümörü açısından boya, gaz, deri, lastik ve petrokimya tesislerinde çalışanlar, rafineri işçileri, lağım işçileri ve laboratuvar teknisyenleri gibi eksojen karsinojenlerle temasta bulunanlar risk altındadırlar. Amino kökenli aromatik hidrokarbon, klorize alifatik hidrokarbonlar (kömür tozu), beta-naftilamin, 2-naftilamin, benzidin, ksenilamin, 4-nitro-difenil, 4-aminobifenil, 2-asetil aminofluoran gibi endüstride kullanılan maddelerin kimyasal karsinojen olduğu gösterilmiştir [27, 28].

Kronik İdrar Yolu Enfeksiyonları

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, taşlar ve uzun süre kateterizasyon epitelde skuamoz metaplazi, glandular metaplazi ve malakoplakiye neden olarak adenokarsinom ve skuamoz hücreli karsinom gelişimine neden olabilirler. Uzun süreli üriner kateterizasyon uygulanan paraplejik hastalarda %2-10 oranında mesane kanseri geliştiği ve bunlarında %80'inin skuamoz hücreli karsinom olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ekstrofi vezikale, mesane taşı ve divertikül olgularında mesane kanseri gelişebilir. Schistosomia haematobium'un neden olduğu schistosomiazis epitelde metaplazik değişikliğe neden olarak skuamoz hücreli karsinom oluşumuna neden olabilmektedir. Bakterilerden proteuslar ve E.coli mesane kanseri oluşumundan sorumlu tutulurken genitoüriner tüberkülozda mesane kanser riskinin arttığı bildirilmiştir. Human Papilloma Virüs (HPV)'ün mesane kanserindeki rolü pek çok çalışma grubunca incelenmiş ve çok çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmalar HPV ile kontamine mesane kanseri olgularının %2 ile %35 arasında değiştiğini göstermektedir [27, 28].

Siklofosfamid

Alkilleyici bir ajan olan siklofosfamid malign ve malign olmayan hastalıklarda kullanılmış ve hayvanlarda mesane tümörü oluşumuna neden olmuştur. İnsan mesane tümörleri ile de ilişkisi tespit edilmiştir [29]. Siklofosfamidin üriner metaboliti olan akrolein karsinojen bir ajandır. Siklofosfamide bağlı gelişen mesane tümörleri daha ilk tanı konulduğunda çoğunlukla kasa invaziv kanserlerdir. Latent süre 6–13 yıldır. Deneysel hayvan çalışmaları 2- mercaptoethanesulfonic (Mesna) kullanımının mesane tümörü gelişime riskini azaltabildiğini göstermiştir [30].

Pelvik radyasyon:

Pelvik RT, uygulanan doz ve süreye bağlı olarak mesane kanser riskini 2-4 kat artırır [31]. Bu kanserlerin histolojik olarak yüksek dereceli ve tanı anında lokal invazyonu olduğu bildirilmiştir [32].

Diğer Risk Faktörleri

Yapay tatlandırıcılarda bulunan sakkarin ve siklamatin yüksek dozlarda hayvan deneylerde kullanımı ile mesane kanseri ilişkisi gösterilmesine rağmen insanlarda inandırıcı veriler elde edilememiştir [33, 34]. Arsenik ve mesane kanseri ilişkisini destekleyen birçok epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur [35, 36]. Arseniğin mesane kanseri oluşturma mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, kromozomal değişiklikler ve deoksiribonükleik asit (DNA) tamir mekanizmalarındaki aksamadan şüphelenmiştir. Maruz kalınan arsenik dozu ile kromozom değişikliği sayısı, kanser derecesi ve evresi arasında doğrudan ilişki saptanmıştır [37].

Moleküler Biyoloji ve Patogenez

Karsinojenler hedef hücre DNA'sında lezyonlar oluştururlar ve tümörögenезisi hem başlatır hem devam ettirirler. Genetik değişikliklerin oluşumunda çok farklı potansiyel mekanizmalar rol alır. Bunlardan biri onkogenlerin indüksiyonu olup, bu normal genin değişik maling fenotip kodlayan gene dönüşmesi ve normal büyüme mekanizması kontrolünden çıkmasına imkan veren hücrelere dönüşmesini içerir. Mesane kanserine eşlik eden onkogenler, en az birkaç çalışmada yüksek histolojik grade ile birlikte bulunan p21 ras onkogenini kapsayan ras gen ailesini içerir [36, 38].

Her ne kadar bazı çalışmalarda transizyonel hücreli kanserlerde neredeyse %50 ras mutasyonu saptansa da bazı çalışmalarda çok daha düşük oranda rapor edilmiştir [38, 39].

Onkogenler daha kolay farkedilse de, karsinogenesis sürecinde, hücre büyümesi kontrolü, DNA tamiri yada apoptozisini sağlayan proteinleri kodlayan tümör supresör genlerdeki inaktivasyon da eşit etkide bir mekanizmadır. Birkaç supresör gen mesane kanseri ile yakın olarak ilişkilendirilmiştir. Bunlar p53 (kromozom 17p'de); 13q'daki retinoblastom (Rb) geni; p19 ve p16 proteinleri genlerinin bulunduğu 9. kromozomun 9p'deki 9p21 bölümü; ve 9q'nun 9q32-33 bölümüdür. P53 geni insan kanserlerinde en sık değişikliğe uğrayan genidir [35, 37]. P53 geninin görevleri arasında hücre proliferasyonunu süprese eden bir transkripsiyon faktör gibi

davranmak ,hasarlı DNA'lı hücreleri apoptozise yönlendirmek, hasarlı DNA'ların onarımına katkıda bulunmak yer alır [35, 40]. Bu yüzden p53 anomalili mesane kanserlerinin daha agresif davranışlı görünmesi sürpriz değildir [40].

Retinoblastom geninin normal protein ürünü (pRb), bir kaç siklin bağımlı kinaz ile fosforlanır, fosforlanmış proteinler hücre çekirdeğinde bulunur ve hücre siklusunda çeşitli basamakları kontrol eder. pRb'nin mutasyon yada delesyon yoluyla inaktivasyonundan dolayı hücreler G1'den S fazına daha kolay geçerler, bu da hücre proliferasyonunu stimüle eder. Bu, mesane kanserlerindeki 13q ve 9. kromozomlardaki nonrandom delesyonlarda gösterilmiş ve p15, p16, p21, p27 ve p19 genlerindeki anormallikler de moleküler çalışmalarla doğrulanmıştır [41]. Fibroblast büyüme faktörü reseptörü-3 (FGFR3) büyüme, farklılaşma, angiogenez gibi farklı hücresel süreçleri düzenleyen bir tirozin kinaz reseptör ailesine aittir. Aktive edici FGFR3 mutasyonları mesane kanserlerinin yaklaşık %60'ında mevcuttur ve papiller, kasa invaze olmayan mesane kanserinde görülme eğilimindedir [42]. Genelde FGFR3 mutasyonu nadiren ilerleyen ve bu nedenle iyi prognozu olan, düşük evreli/dereceli tümörlerin bir alt grubunu temsil eder [43, 44].

Bcl-2 hücre içi membranlarda bulunan bir antiapoptotik protein olup sitokrom-c lokasyonunu, kaspaz durumunu ve apoptoz ile ilişkili iyon kanallarını kontrol eder [45]. Bcl-2 aşırı ekspresyonu radikal sistektomi spesimenlerinin %32'sinde tespit edilmiş ve daha yüksek patolojik evre, hastalık rekürrensi ve kansere özgü mortalite oranları ile korrele olduğu bildirilmiştir [46].

Siklinler sınır noktasının ortadan kalkmasıyla birlikte G1/S evrelerinin birbirini takibinin bozulması, devamlı ve önlenemeyen hücre proliferasyonuna yol açar. Siklin D ve E sırasıyla G1'in başlangıç ve bitiş fazlarından sorumludurlar. Siklin E1 ekspresyonu ilerlemiş patolojik evre, lenfovasküler invazyon, bölgesel lenf nodlarına metastaz durumunda anlamlı derecede azalmıştır [47].

Mesane Kanserlerinin Patolojisi

Mesane duvarı lümeninden dışa doğru, yüzeyel olarak epitelyum ve lamina propia ile daha derinde muskularis propia (detrussör kas), yağ dokusu ve adventisya/seroza tabakalarından oluşur [48]. Mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ı ürotelyal epitel kaynaklıdır. Geriye kalan kısmı non- ürotelyal (%5–10) kanserlerdir [49]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul edilmiş mesane kanseri

sınıflanması Tablo 1'de gösterilmiştir [49].Günümüzde mesanenin ürotelyal neoplazileri için Uluslararası Üropatoloji Uzmanları Birliği (İSUP) tarafından önerilen ve DSÖ tarafından revize edilerek kabul görmüş sınıflanma sistemi yaygınlık kazanmaktadır [49, 50]. (Tablo 2).



Tablo 1. Mesane tümörlerinde DSÖ 2004 sınıflama sistemi

Ürotelyal Tümörler	Glandüler Neoplaziler
İnfiltratif ürotelyal karsinom	Adenokarsinom
Skvamöz differansiyasyonlu	Enterik
Glandüler differansiyasyonlu	Müsinöz
Trofoblastik	Taşlı yüzük
differansiyasyonlu "Nested"	hücreli Berrak
Mikrokistik	hücreli Villöz
Mikropapiller	adenom
Lenfoepitelyoma	Nöroendokrin
benzeri Lenfoma	t tümörler
benzeri	Küçük hücreli karsinom
Plazmositoid	Karsinoid
Sarkomatoid	Paraganglioma
Dev hücreli	Melanositik
Andifferansiye	Tümörler Malign
Non-invaziv ürotelyal karsinom	Melanom Nevüs
Ürotelyal karsinoma in-situ	Mezenkimal Tümörler
Non-invaziv papiller ürotelyal	Rabdomyosarkom
karsinom, yüksek derece	Leiyomyosarkom
Non-invaziv papiller ürotelyal	Anjiosarkom
karsinom, düşük derece	Osteosarkom
Non-invaziv papiller ürotelyal	Malign fibröz
neoplazi, düşük malignite potansiyelli	histiositom Leiyomyom
Ürotelyal papillom	Hemanjiom
Inverted ürotelyal	Diğerleri
papilloma	Hematopoetik ve
Skvamöz Neoplaziler	Lenfoid Tümörler
Skvamöz hücreli karsinom	Lenfoma
Verrüköz karsinom	Plazmositom
Skvamöz hücreli	Değişik tümörler
papillom	Skene, Cowper ve Littre bezleri karsinomu
	Metastatik tümörler ve diğer organlardan
	tümör yayılımları

Tablo 2. Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) sınıflaması

Normal
Hiperplazi
Düz (“flat”)
Papiller
Atipili düz lezyonlar
Reaktif (enflamatuar atipi)
Anlamı bilinmeyen atipi
Displazi (Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi)
Karsinoma in situ (Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi)
Papiller neoplaziler
Papillom
İnverted papilloma
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom
İnvaziv neoplaziler
Lamina propria invazyonu
Muskularis propria invazyonu

Papiller Olmayan "Flat" Lezyonlar:

Ürotelyal Hiperplazi:

Epitelyal hiperplazi, nükleer ya da yapısal anormallikler olmaksızın hücre sayısında artışı ifade eder [51]. Kendi başına preneoplastik olduğu yönünde kanıt yoktur [52].

Reaktif Atipi:

İntravezikal kateter, radyasyon veya enfeksiyona bağlı olarak gelişen ürotelyum nükleuslarında irileşme ve kabalaşma gözlenen benign bir lezyondur [53].

Displazi

Displazi, normal ürotelyum ve karsinoma in situ arasındaki epitelyal değişikliktir. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli normal epitelyal polaritede saptanmayan bazal yerleşimli çekirdeklere sahiptir [51].

Karsinoma İn Situ (CIS)

Mesane CIS düz, papiller olmayan, yüksek dereceli, noninvaziv ve intraepitelyal bir transizyonel hücreli karsinomdur. Gerçek malign bir lezyon olup, invaziv mesane kanserlerinin de öncüsüdür [54]. CIS'te nükleer polarite tamamen kaybolmuştur ve yaygın mitoz izlenmektedir. Sistoskopide eritematöz, kadifemsi bir lezyon olarak görünürse sıklıkla endoskopik olarak tanınmaz [2, 54]. CIS'e özgü bir diğer özellik ise, CIS hücrelerinin birbirlerine yapışma ve tutunabilmelerinin az olmasıdır. Bunun sonucunda çok sayıda CIS hücresi idrarda bulunmakta ve %80-90 sitoloji pozitif gelmektedir [2, 55]. CIS multifokaldır ve %90 yüksek dereceli kanser ile birliktelik göstermektedir. Primer CIS, olguların sadece %10'da görülmektedir. Yüksek gradeli kanserler kasa invazivse %20-75'i, yüzeysel %25'inden fazlası CIS ile birliktedir. Daha sonra, bu yüzeysel yüksek gradeli kanserlerinde %40-83'ü kasa invaziv kansere dönüşür. CIS'in doğal seyri açık değildir ve varlığı kötü prognoz göstergesidir. Tedavisinde intravezikal BCG yaygın olarak kullanılır ve %70' in üzerinde tam yanıt vardır. İntravezikal BCG tedavisine refrakter CIS'de ise sistektomi gibi radikal tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır [2, 54].

Papiller Lezyonlar:

Papillom

Küçük boyutlu ve soliter lezyonlar olup ekzofitik papiller yapıda izlenir. Ürotelyum

normal kalınlıkta olup sitolojik atipi izlenmez [56].Olguların daha genç olması, ürotelyumun tamamen normal görünümde oluşu ve ilerleme riskinin olmaması nedeniyle benign kabul edilmektedir [57].

Inverted ürotelyal papilloma

Tamamen eksize edildikleri takdirde nüks riski çok düşük olan benign tümörlerdir [57]. Unutulmaması gereken ekzofitik ürotelyal papillom veya ürotelyal karsinomlar ile birlikte olabileceği veya sonradan ürotelyal karsinomun ortaya çıkabileceğidir [58].

Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi (DMPÜN)

DMPÜN üreter ağzına yakın, lateral ve posterior duvarda daha sık gözlenir. Histolojik olarak papilloma benzer fakat hücresel atipi yok yada hafif derecededir. Ancak histopatolojik incelemede patologlar arası değişkenlik oranı yüksek olabileceğinden bu olguların pratikte düşük dereceli karsinom gibi değerlendirilmeleri uygun olacaktır [49].

Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

Ürotelyum hücre diziliminde bozukluk, sitolojik atipi, tek hücre nekrozu ve genel olarak ürotelyumun bazal seviyesini aşmayan mitotik figürler izlenir. Bu lezyonda progresyon %3-10 arası rekürrens ise %34-38 oranında bildirilmektedir [59].

Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Lezyonlar

Bu lezyonlarda progresyon riski %15–40' lara çıkmaktadır. Bu olguların tanı esnasında invaziv olma şansı da yüksektir. Hastalığa bağlı ölüm oranı ise %25'lere kadar ulaşmaktadır [49].

Skvamöz Hücreli Karsinom:

Mesanenin skuamöz karsinomu Avrupa ve ABD'de seyrek görülürken (%1–7), şistozomiazis enfeksiyonunun yaygın olduğu Mısır'da bu oran tüm mesane kanserlerinin %75'i olarak rapor edilmiştir [60]. Skvamöz hücreli karsinom (SHK) patogeneğinde yer alan başlıca risk faktörleri; şistozomiazis enfeksiyonu, üriner taşla bağlı kronik irritasyon, uzun süreli kalıcı kateterizasyon, kronik üriner enfeksiyonlar, mesane divertikülü olarak sıralanabilir. Kronik enfeksiyonlar ve/veya kalıcı kateterizasyon sıklıkla mesanede skuamöz değişikliklere neden olmakta ve %5 oranında SHK'ye ilerlemektedir [61].Şistozomiazis nedenli mesane kanserlerinde

standart tedavi radikal sistektomi ve üriyer diversiyondur. Neoadjuvan ve adjuvan radyoterapi ve kemoterapinin etkinliği düşüktür [62].Non- şistozomiazis skuamöz hücreli karsinomda genellikle tanı sırasında hastalar ileri evrede tespit edilmekte olup prognoz kötüdür. Ölüm nedeni çoğu zaman metastaz değil, lokal hastalığa bağlıdır. Literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışmaların ışığında tedavide radikal sistektomi önerilmektedir [63].

Adenokarsinom

Saf glandüler morfolojideki adenokarsinom, mesanede yaklaşık %1-2 oranında görülür ve primer adenokarsinom ile urakal karsinomu içerir. Olağan ürotelyal karsinom ile kıyaslandığında mesanenin posterior duvarı ve trigonda ve tek lezyon olarak görülürler. Mesane ekstrofisi olgularında görülen tümörlerin büyük çoğunluğu adenokarsinomdur.

Adenokarsinomlar kural olarak tanıda metastaz veya komşuluk yoluyla yayılım dışlandıktan sonra tanı konulur. Primer veya metastatik adenokarsinom ayırımında immünohistokimyasal inceleme faydalıdır [64].

Küçük Hücreli veya Nöroendokrin Tümör:

Mesanenin küçük hücreli karsinomu nadir ve tüm mesane kanserlerinin %0.5'inden azını oluşturur. Bu gruptaki tümörlerde oldukça agresif ve tanı anında %95 oranında invazyon gözlenirler [65, 66].Olguların %65' inde sigara öyküsü vardır. Yaş aralığı 20-91 arasında değişmektedir. E/K oranı 3-5/1 olarak bildirilmiştir [65].Mesane yan duvarı en sık gözlenen anatomik bölgedir [66].

Karsinoid

Mesanede primer karsinoid son derece nadir olarak gözlenir. Bu kitlelere benign seyirli olmasına rağmen %30 oranında metastaz yapabildiği bildirilmiştir [67].

Mezenkimal tümörler

Leiomyom en sık görülen mezenkimal tümör olmakla beraber tüm mesane tümörlerinin %0.43' ünü oluşturur [68].Kadın ve erkekte eşit olarak görülür. Görüldükleri yaş aralığı 22–78 olarak bildirilmiştir [69].Çoğu insidental olarak saptanırlar. Ancak bu tümörler büyüdülerinde prostatizm semptomları, hematüri ve üriyer obstrüksiyon oluşturabilir [69].

Mesane Kanserlerinde Semptomlar, Tanı ve Görüntüleme

Mesane Kanserlerinde Semptomlar

Mesane kanserlerinin en sık semptomu ağrısız hematüri olup, hastaların %85'inde görülür. Mikroskopik hematüri ise hemen hemen bütün hastalarda vardır. Mesane iritatif semptomları ise ikinci sıklıkla, hastaların %20'sinde gözlenir CİS yada invazif mesane kanserini düşündürür [70]. Üreteral obstrüksiyona bağlı şiddetli böğür ağrısı ve akut pyelonefrit, üşüme titreme görülebilir. Diğer semptomlar ise pelvik kitle ve lenfatik obstrüksiyona bağlı olarak görülen lenfödemdir [71].

Tanı

Mesane kanserinin tanısında halen altın standart olarak kabul edilen yöntem sistoskopidir. Sistoskopi rijid yada fleksibl olabilir. Uygulama için soğuk ışık kaynağı, fiberoptik ışık kablosu, irrigasyon sıvısı ve irrigasyon seti gereklidir. Teleskoplar farklı dereceldedir. "0" derece ile doğrudan düz gözleme yapılır, "30" derece ile mesane tabanı ve mesane duvarının anterolateral kısmı görülebilir. 70-90 dereceli teleskoplar ise mesane tavan ve mesane boynunun değerlendirilmesi için daha uygun teleskoplardır

Fleksible sistoskoplarda irrigasyon sıvısı ve ışık kablosu doğrudan gövdeye bağlanır. Yanda bulunan ve başparmakla kontrol edilen kol ile uç kısmı 180–220 derece kadar kıvrılabilir. Gerek rijid gerekse fleksible sistoskoplar bir monitöre bağlanarak görüntü ve kayıt alınabilir [72].

Görüntüleme

Mesane tümörleri tanısında altın standart sistoskopik görüntüleme eşliğinde histopatolojik tanı olup radyolojik görüntüleme, gelişen teknoloji sayesinde mesane kanseri tanısı evrelemesi ve takibinde önemli rol alır hale gelmiştir.

İntravenöz Pyelografi (İVP)

Geçmişte ağrısız hematüri nedeni ile başvuruda bulunan olguların değerlendirilmesinde ilk olarak kullanılırdı. O dönem yapılan çalışmalarda mesane kanserinin tespitinde doğruluk oranının %26-86 oranında olduğu bildirilmiştir [73, 74]. Ancak yapılan çalışmalarda olgulara İVP yapılmaması durumunda mesanenin malign patolojisinin tespitinde problem oluşturmadığı ortaya çıkmıştır [75]. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan BT ürografinin klinik kullanıma girmesi ile İVP'nin renal toplayıcı sistem ve üreterlerin görüntülemeindeki üstünlüğü tartışılır hale

gelmiştir [76].

Ultrasonografi (USG)

Uygulanması kolay, ucuz, non-invaziv ve tekrar edilebilir olması en büyük avantajı olup mesanenin dolu olması dışında ek bir hazırlık gerekmez [77, 78]. USG'nin başarısı için uygulayıcının deneyimi kadar tümöral kitlenin yeri ve büyüklüğü de önemlidir. 0.5 cm'den küçük kubbe ve mesane boynundaki kitleler kolaylıkla gözden kaçabilir [79, 80]. Yer ve büyüklük dikkate alınmaksızın mesane kanserlerinin %82-96'sı USG ile tespit edilebilir. Dopler incelemenin evreleme ve derecelendirmede katkısı yoktur [81]. Her ne kadar tümör mesane dışı doku ve organları tuttuğunda evrelemedeki doğruluğu azalsa da mesane duvarındaki tutulum derecesi hakkında en kesin bilgiyi üretral yoldan yapılan USG görüntüleri ile elde edilir [82]. Yapılmış bir çalışmada, patolojik evre ile transüretal USG bulguları arasında yüzeysel mesane tümörleri için %100 korelasyon saptanırken, invazif tümörler için yüksek korelasyon %96-98 olduğu bildirilmiştir [82].

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Mesane kanserinin evrelemesinde BT'nin başarısı ile ilgili literatürlerde farklı sonuçlar gözlenmektedir. Klasik bilgi olarak tümör evresi yükseldikçe başarının arttığı ve en önemli kullanım alanının T2b (derin kas invazyonu) ve evre T3 (ekstra vezikal yayılım) olan tümörlerin ayırımında olduğu bildirilmekte ise de bazı çalışmalarda özellikle lokal evrelemede BT'nin güvenilir bir teknik olmadığı savunulmaktadır [83, 84]. BT'de mesane tümörü, duvarda kalınlaşma ve artmış opaklaşma şeklinde izlenir. Kontrastsız BT'ler de tümör dokusu mesane dokusu ile aynı dansitede gözlenir IV kontrast madde sonrası yaklaşık 60. saniyede opaklaşma gözlenir [85]. Transüretal rezeksiyon (TUR) sonrası gelişen fokal kalınlaşma ve perivezikal dokuda yağ dokudaki dansite artışı tümörü ve derin invazyonu taklit ederek üst evrelemeye neden olabilir. Bu nedenle özgünlüğün artırılması için en uygun BT incelemesinin TUR'dan sonra en az 7 günden sonra yapılması önerilir [86]. Lenf nodlarında büyüme ve uzak metastazlar BT ile tespit edilebilir. Ancak BT ile lenf nodlarındaki büyümenin metastatik yada reaksiyoner olup olmadığını gösteren güvenilir bir kanıt bulunamamaktadır [87].

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG mesane tümörü tespiti için bir tarama testi değildir ve genellikle tümör varlığı

ispatlanmış olgularda uygulanır [88].Literatürde MRG' nin evrelemedeki doğruluğu %50-%90 arasında bildirilmiştir [89, 90]. MRG ile erken evre tümörleri (Tis, Ta, T1 veT2a) güvenilir bir şekilde ayırlanamamaktadır [91]. Ancak Takeda ve arkadaşları endorektal koil ile yaptıkları çalışmada, kontrastlanma sonrası belirgin bir submukozal opaklaşma olduğunu ve bu şekilde mesane duvarının 3 tabakaya ayrılabilildiğini saptamış ve Tis,T1 ve T2 tümörlerin ayrılabilildiğini söylemişlerdir [92]. MRG aynı zamanda radyoterapi öncesinde prognostik bilgi sağlama açısından kemoterapi ve radyoterapiye cevaben değerlendirilmesinde kullanılabilir [93, 94].

Sanal Sistoskopi

Konvansiyonel sistoskopi mesane kanserinin değerlendirilmesinde altın standart yöntem kabul edilsede invaziv bir işlem olması; mesane boynu, tavan ve intradivertiküler lezyonların görüntülemesinin zorlukları sebebiyle görüntüleme teknolojisindeki gelişimlere paralel olarak sanal inceleme teknikleri ortaya çıkmıştır [95]. BT ile mesaneye hava veya kontrast vererek, MRG ile de idrar dolu mesane olmak üzere birçok farklı teknik kullanılarak sanal sistoskopi için kaynak görüntü oluşturulabilir [96].Tüm tekniklerde endoskopik görüntünün oluşturulabilmesi için esas olan, mesane duvarı ve lümen arasında yeterli dansite veya intensite gradiyenti oluşturulması gereğidir. Daha sonra elde edilen görüntüler bilgisayar ortamında 3 boyutlu işlenerek sanal endoskopik görüntüler elde edilir [96].

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Florodeoksiglukoz (FDG)'un yüksek miktarda üriner sisteme atılması ve buna bağlı mesane yüzeyinde görüntüleme artefakları nedeniyle PET mesane kanserinin tespiti ve takibinde sınırlı yarar sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada mesane boynu kanserinde lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde %67 duyarlılık, %86 özgüllük ve %84 negatif öngörü değeri bildirilmiştir [97]. PET pelvisteki rekürren tümör tespitinde, lokal rekürren tümör ile radyoterapi ve cerrahi sonrası fibrozis veya nekrozun ayırımında faydalı olabilir [98].

Evreleme:

Mesane kanseri için en önemli prognostik faktörlerden birisi patolojik evrelemedir. Evreleme hem homojen hasta popülasyonundan oluşan klinik çalışmaların dizayn edilmesini hem de farklı merkezlerden elde edilen klinik ve patolojik bulguların karşılaştırılmasını mümkün kılar [99]. Mesane kanserleri için

“Union International Contre le Cancer” (UICC) tarafından uygun bulunan ve genel olarak kabul gören 2002 TNM evrelemesi, 2009’da güncellenmiştir [100]. Bu güncellemede lenf nodu tutulumu, lokalizasyon ve tek/multiple tutulumu temelinde yeniden şekillendirilmiştir (Tablo 3).



Tablo 3. 2009 TNM sınıflaması

T – Primer Tümör

Ta: İnvaziv olmayan papiller karsinom

Tis: Karsinoma in situ (yassı tümör)

T1: Tümör subepitelyal bağ dokuya invaze

T2: Tümör kas tabakasına invaze

T2a: yüzeysel kas (iç yarı)

T2b: derin kas (dış yarı)

T3: Tümör perivezikal dokuya invaze

T3a: mikroskopik olarak

T3b: makroskopik olarak

T4: Tümör aşağıdakilerden herhangi birine invaze Prostat,

uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar T4a:

prostat, uterus veya vajina

T4b: pelvik duvar veya abdominal duvar

N: Lenf Nodülleri

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Gerçek pelviste (hipogastrik, obtrator, presakral veya eksternal iliak) tek bir lenf noduna metastaz

N2: Gerçek pelviste (hipogastrik, obtrator, presakral veya eksternal iliak) birden fazla lenf noduna metastaz

N3: Ortak iliak lenf nodlarına metastaz

M: Uzak Metastaz M0:

uzak metastaz yok M1:

uzak metastaz var

Mesane kanseri belirleyicileri

Bir çok mesane tümörü belirteçi bulunmakta ve bu belirteçlerin sensitivite ve spesifite oranları değişkenlik göstermektedir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU)'nin klavuzuna göre bazı belirteçlerin sensitivite ve spesifite oranları tablo 4'teki gibidir [101].

Tablo 4: Tümör Belirteçlerinin Sensitivite Ve Spesifite Oranları

TÜMÖR BELİRTEÇLERİ	SENSİTİVİTE (%)	SPESİFİTE (%)	YÜKSEK DERECELİ TÜMÖRLER İÇİN SENSİTİVİTE (%)
UroVysion (FISH)	30-86	63-95	66-70
Mikrosatellit analiz	58-92	73-100	90-92
Immunocyt/uCyt +	52-100	63-79	62-92
Nükleer matrix Protein 22	47-100	55-98	75-92
BTA stat	29-83	56-86	62-91
BTA TRAK	53-91	28-83	74-77
Sitokeratin	12-88	73-95	33-100

Sitoloji

İdrar sitolojisi invaziv olmayan standart mesane kanseri belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. İdrar sitolojisinin tanısal değeri neoplazinin histolojik derecesiyle, materyalin tedavi öncesi veya tedavi sonrası alınmasıyla, spesimenin kalitesiyle, materyalin elde edilme yöntemiyle ilişkili olarak değişiklikler sergilemektedir [102]. Sitolojik inceleme subjektif olup patoloğun tecrübesi ile yakından alakalıdır. Aynı örnek, aynı patolog tarafından farklı zamanlarda farklı şekilde rapor edilebilmektedir [103]. Sitolojik inceleme amacıyla mesaneden alınan örnekler eksfoliyatif yöntemler (fırça, sürüntü gibi), mesane yıkama sıvısı (barbütaj) veya işenilen idrardan elde edilir. Eksfoliyatif yöntemlerin sistoskopik inceleme ile birlikte yapılıyor olması nedeniyle mesane kanserinin ilk tanısında pratik bir değeri olmadığı belirtilmektedir. Eksfoliyatif sitolojinin ancak biyopsiyle örneklemenin zor veya negatif

sonuç verebileceği mesane divertikülünde gizlenen karsinomların teşhisinde veya yaygın kronik inflamasyon varlığında kullanışlı olduğu bildirilmektedir [104].

İdrar sitolojisinin mesane kanseri tanısında özgüllüğü %90–95, fakat duyarlılığı %11–76 (sıklıkla %35–40) civarındadır [4, 105]. Sitolojinin duyarlılığının düşük olduğu durumlar düşük histolojik dereceli tümörlerin değerlendirilmesinde yaşanmaktadır (%11–20). Genellikle düşük histolojik dereceli iyi diferansiye neoplazilerin normal mesane mukozasına histolojik benzerlikler göstermesi nedeniyle sitolojik tanıları zordur. Eğer idrar örneğinde hücre sayısı da az ise sitolojinin duyarlılığı daha da azalır. Yüksek dereceli tümörlerin belirlenmesinde ise idrar sitolojisi daha yüksek duyarlılığa sahiptir (%60–90). İdrar sitolojisinin en faydalı kullanım alanları, yüksek histolojik dereceli, henüz sistoskopide görünür hale gelmemiş tümörlerin invazyon yapmadan önce saptanması, karsinoma in-situnun belirlenmesi ve cerrahi ya da radyoterapi ile tedavi edilen hastaların takibi olarak bildirilmektedir [104, 106].

Bladder tumor antigen (BTA) -Stat ve BTA-Trak Testleri

FDA onayı almış olan bu testler komplemen faktör H proteini ve komplemen faktör H-ilişkili proteini belirler. BTA- Stat testi 2 farklı monoklonal antikor kullanan bir kalitatif immünoassay testidir. Özgüllüğü sağlıklı kişilerde yüksektir (%97), fakat benign genitoüriner hastalıklarda (hematüri, benign prostat hiperplazisi, üriner taş, nefrit, sistit) %46'ya kadar düşer [107]. BTA-Trak testi ise kantitatif bir sandviç ELISA testi olup komplemen faktör H ve komplemen faktör H-ilişkili proteine karşı 2 monoklonal antikor kullanır. BTA-Stat testi gibi duyarlılığı %57-83, özgüllüğü %50-70 arasında değişir [108].

UBC-Rapid Test

Klinisyenlerin kullanabileceği pratikte olan urinary bladder cancer (UBC) testi idrarda sitokeratin 8 ve 18'i ölçer. BTA-Stat testi gibi immunokromatografi temeline dayanan bir uygulama ile yapılır. Bu testin duyarlılığı %57–83 arasında, özgüllüğü ise %70–90 civarında değişmektedir [109].

Immunocyt

Sitoloji ile bir immünofloresan testin birleşimi olan bir immünositokimya testidir. Bu testte idrar fikse edildikten sonra eksfoliyasyon hücreleri izole edilerek floresanla

işaretlenmiş 3 monoklonal antikorla (karsinoembriyonik antijene ve müsinlere karşı oluşturulan monoklonal antikorlar) boyanır. Duyarlılığı %50–86 arasında, özgüllüğü ise %69-79 arasında değişir. Bu iki testin kombinasyonu ile G1 tümörlerin tanısında duyarlılık artarken, sitolojinin sağladığı yüksek özgüllük azalmaktadır. Yanlış pozitif sonuca neden olan durumlar ise Benign prostat hiperplazisi (BPH), sistit ve mikroskopik hematüridir. Bazı çalışmalar aynen sitolojide olduğu gibi örneklerin yetersizliği ve interobserver varyasyon bildirmişlerdir [110].

Hyalüronik Asit ve Hyalüronidaz (HA ve HAaz)

İdrardaki hyalüronik asit ve bunu yıkan enzim olan hyalüronidaz düzeylerinin, ölçümüne dayanan testlerdir. Hyalüronik asit tümör metastazını promote eden bir glikoz aminoglikandır. Mesane tümörlerinde tümör büyümesini ve invazyonunu gösterir [111]. Testte immunoassay yöntemi uygulanmakta olup sensitivitesi %91 ve spesifitesi %81 olarak bulunmuştur [112].

Nükleer Matriks Protein (NMP-22) Testi

Nükleer matriks proteinleri hücre nükleusunun internal yapısal iskeletinin bir parçasıdır. Tüm memeli hücrelerinde bulunur. DNA replikasyonu ve transkripsiyonunda, ribonükleik asit (RNA) oluşumunda ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynarlar. Toplam hücre proteinlerinin yaklaşık %1-5'lik kısmını oluşturur. Nükleer matriks proteinlerinin içinde en önemlisi ve ölçülebilen parçası NuMA'dır ve NMP22'nin ölçülebilen parçasını oluşturur [113]. Matriks yapısı içinde RNA'ya bağlanmış olan protein yapıları nükleer matriks protein adını alırlar ve bu protein yapıları oluşturdukları organa spesifiktirler [114]. NMP22'nin mesane tümörlerini belirlemedeki bugün için büyük bir çoğunluk tarafından kabul edilen cut-off değeri 10U/ml'dir [115]. Yapılan bir çalışmada sabah alınan ilk idrar örneklerindeki sonuçlarla gün içerisinde alınanlar arasında fark tespit edilmemiştir [116]. Birçok NMP organ spesifik olup, NMP22 potansiyel olarak ürotelyuma spesifik bir belirleyici olarak gündeme gelmiştir. Normal kişilerde düşük olan idrar NMP22 seviyesi, ürotelyum tümörlerinde artmaktadır. NMP22 hem ELISA (kantitatif) ile hem de immunokromotografik olarak (kalitatif) ölçülebilmektedir. Testin sensitivitesi %60-70, spesifitesi %61-85 arasında bildirilmektedir [117, 118].

Mikrosatellit DNA Analizi

Mikrosatellitler kısa ve polimorfik sıralı DNA dizinleridir. Mikrosatellit incelemelerde, normal hücrelerdeki ve tümör hücrelerindeki genomik instabilite karşılaştırmalı olarak incelenmekte; örneğin periferal kan hücresi ile dökülen bir ürotelyum hücresi karşılaştırılmaktadır. Çoklu mikrosatellit belirleyicilerin kullanılması ile malignite daha kolay tespit edilmektedir [119]. Mesane tümör rekürrensini belirlemede duyarlılığı %72-97 özgüllüğü ise %95' in üzerindedir [120].

Telomeraz

Telomeraz günümüzde sık kullanılan hücre bazlı belirleyicilerdendir. Mesane kanserli kişilerin idrarından elde edilen kanserli hücrelerdeki telomeraz aktivitesi, sağlıklı kişilere oranla yüksek seviyededir. İdrarda telomeraz polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle ölçülmektedir [121].

Testin sensitivite ve spesifite oranları sırasıyla %70-85 ve %80-95 arasında değişiklik göstermektedir [119].

Fluoresan in situ hibridizasyon (FISH):

Sokolova ve arkadaşları 2000 yılında çok renkli, çok hedefli ara faz FISH testini açıklamışlardır (Urovysion; Abbott Molecular Inc, Des Plaines, Ill) [71]. Bu test 3,7 ve 17 kromozomlarının anoploidisini ve 9p21 lokusundeki kromozom kaybını tespit etmek için tasarlanmış bir testtir. Sentromerik problemlerin ürotelyal karsinomlardaki bireysel hassasiyeti kromozom 3 için % 73.7, kromozom 7 için % 76.2 ve kromozom 17 için %61.9 iken homozigot 9p21 kaybının hassasiyeti % 28.6 olarak açıklanmıştır. 4 probun toplam hassasiyeti % 95 olarak açıklanmıştır. Günümüzde FISH testi , mesane kanserine yakalanan hastaların kontrolünde ve hematuri görülen hastalardaki ürotelyal karsinom tespitine yönelik bir teknik olarak FDA tarafından onaylanmıştır [71, 122].

Bu testte eksfoliy hücreler fikse edilir, sonra kromozom 3, 7, 17 ve 9p21 lokusları sırasıyla kırmızı, yeşil, mavi ve sarı renklerinde DNA problemleri ile boyanır. Boyanmış bu hücreler floresan mikroskopu ile incelenir [6]. FISH testinin ürotelyal hücre karsinomunun tespitine yönelik yapılan bir çok çalışmada hassaslık (%8-%100 aralığı) ve spesifiklik (%29-%100 aralığında) açısından çok fazla varyasyon olduğu gösterilmiştir [14, 123-127]. Bir çok çalışma FISH testinin hassasiyetinin sitolojiden daha fazla olduğunu, spesifikliğin de benzer olduğunu göstermiştir [10-

16].

FISH testinin verimliliğini değerlendiren ve sitolojiyle karşılaştıran meta analizde FISH'in hassasiyetinin % 70'in üzerinde olduğu ve spesifikliğinin % 80 olduğu tespit edilmiştir [72].Ayrıca reaktif benign durumlarda, idrar yolu enfeksiyonlarında, hematuri ve BCG tedavisinde bu parametreler etkilenmezler [17-19]. Fakat henüz hangi hücrelerin anormal kabul edileceği ve mesane tümörü tanısı konulması için ne kadar hücrenin kromozom anomalisi göstermesi gerektiği konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır [6].



GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Nisan 2014'te Dokuz Eylül Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurul onayı (Onay tarihi: 10.04.2014, Onay numarası: 2014/14-02) alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Nisan 2014 ile Eylül 2015 tarihleri arasında üroloji polikliniğine başvuran ve başvuru sonrası yapılan tetkiklerinde mikroskopik hematüri saptanan ya da öyküsünde makroskopik hematüri yakınması olan ve mesane tümörü şüphesi olan 18 yaş üstü 84 hasta bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra prospektif olarak değerlendirildi. Mikroskopik ve makroskopik hematürisi olup mesane kanseri dışında (taş, enfeksiyon, glomerulonefrit vb.) tanı konulan ve daha önceden bilinen mesane kanseri öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan her hastanın demografik verileri, tam idrar tahlili, idrar sitolojisi, FISH , ultrasonografi tetkikleri yapıldı. Yapılan tetkikler sonucu hastalara beyaz ışık sistoskopi yapıldı. Sistoskopi esnasında saptanan tümöral oluşumlar rezeke edildi ve şüpheli alanlardan biyopsi alındı. Tümör tabanından derin doku örnekleme yapıldı. Koterizasyonun ardından dokular ayrı ayrı formol içine konuldu, tümör özellikleri (yeri, boyutu, sayısı) belirtilerek patolojiye gönderildi. Her vakaya ilişkin sonuçlar 2004'teki DSÖ'ne göre tümör büyüklük türü, çimlenme derinliği ve tümör hücrelerinin anaplazisinin derecesine (grade) göre değerlendirildi. Hastaların TUR-MT ve biyopsi ,FISH ve sitoloji sonuçları aynı iki patolog tarafından değerlendirildi

Tüm idrar numuneleri Papanicolaou ile boyanan geleneksel sitolojiyle analiz edildi ve aynı iki patolog tarafından değerlendirildi. Bu numuneler ; tümör şüphesi olmayan hücreler için negatif, tümör şüphesi olanlar için malignite kuşkulu , ürotelyal karsinomla uyumlu tümör hücreleri için pozitif olarak değerlendirildi. Malignite kuşkulu olarak değerlendirilen hastalar pozitif kategorisinde değerlendirildi

FISH YÖNTEMİ

İşeme ile alınan idrar örneği laboratuara geldikten sonra bir saat içinde santrifüj edildi. Ardından da santrifüj edilen materyal seçilip yüzeydeki sıvı alındı. Sonrasında ise hücresel tortu oda sıcaklığında 10 dakika boyunca bekletildi. Bekletilen materyalin içine koruyucu içerikli fiksasyon amaçlı madde konuldu (3:1 oranında metanol ve asetik asit). Fikse edilen materyal – 20 °C'de minimum 30 dakika muhafaza edildi. Ardından, alınan smearlar UroVysion tahlil kiti talimatlarına göre işleme tabi tutuldu. 3., 7., 9. ve 17. kromozomlardaki spesifik bölgelere hibridize olan farklı renkte floresan işaretle 4

farklı DNA probunun karışımı ile hibridizasyon işlemi gerçekleştirildi. Bu testte 3. kromozomun (kırmızı spektrum), 7. Kromozomun (yeşil spektrum) ve 17. Kromozomun (mavi spektrum) sentromer bölgelerini işaretleyen proplar ile 9. Kromozomdaki 9p21 loküsüne yönelik prob (sarı spektrum) kullanıldı. Lamlara 37 °C'de 16 saat hibridizörde bekletildikten sonra DAPI (4,6-diamidin-2'-fenilindol) boyası eklendi. Daha sonra alınan smearlara ışık filtrelerine duyarlı (tek başına DAPI, tek başına mavi, tek başına sarı ve kırmızı/yeşil birlikte) mikroskop kullanarak floresan mikroskopi uygulandı. Kümeler şeklinde bulunan ve yamasal DAPI boyanması gösteren, iri, düzensiz şekilli nükleuslu anormal çekirdeğe sahip en az 25 ürotelyal hücrenin tespit edilmesi için her preparat incelendi. Üst üste binen çekirdeğe sahip hücreler hesaplanmadı. Birbirleriyle iletişim halindeki belirteçler tek belirteç olarak sayıldı.

Anormal morfolojiye sahip en az 25 hücre değerlendirildi. 4 hücre ve üzerinde kromozom 3,7 ve 17 den en az ikisine ait sayısal artış gözlenmesi veya 9. kromozomda 9p21 lokusunun homozigot delesyonuna sahip 12 ya da daha fazla hücre olması durumunda sonuç pozitif olarak değerlendirildi. 4 hücrenin altında kromozom 3,7 ve 17 den en az ikisine ait sayısal artış gözlenmesi durumunda sonuç kuşku pozitif olarak değerlendirildi.

İstatiksel İncelemeler:

Hastaların demografik verileri, sitoloji , FISH, sistoskopi ve patoloji sonuçları sayı ve yüzde kullanılarak değerlendirildi. Hastaların tümör varlığına göre sitoloji ve FISH sensitivite oranları değerlendirildi. Tümör derecesi ile sitoloji ve FISH sonuçları, CIS varlığına göre sitoloji ve FISH sonuçları, yüksek dereceli hastalarda CIS varlığına göre sitoloji ve FISH sonuçları ki kare testi uygulanarak karşılaştırıldı. FISH testinin sitoloji testi ile olan ilişkisi Mc Nemar testi uygulanarak karşılaştırıldı. Verilerin analizi istatistiksel analiz programı kullanılarak (Statistical Package for the Social Sciences, Version 20.0; SPSS, Chicago, III) değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR:

Mikroskopik ya da makroskopik hematüri saptanan 84 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı 46 ile 95 arasında değişmekte olup ortalama yaş 68,5 ±9,6 idi. Hastaların tanımlayıcı özellikleri, sitoloji sonuçları, FISH sonuçları ve sistoskopiye tümör varlığı tablo 5’de belirtildi.

Tablo 5: Hastaların Tanıtıcı Bilgilerinin Dağılımı (n:84)

ÖZELLİKLER	SAYI (%)
CİNSİYET	
KADIN	13 (%15.5)
ERKEK	71 (%84.5)
SİTOLOJİ	
POZİTİF	57 (%67.9)
NEGATİF	27 (%32.1)
FİSH TESTİ	
POZİTİF	37 (% 44)
NEGATİF	47 (% 56)
TÜMÖR	
VAR	68 (% 81)
YOK	16 (% 19)

Yapılan sistoskopi sonrası 68 (%81) hastada tümör saptandı. Bu hastaların 53 ‘ünde (%77.9) sitoloji ve 35 ‘inde (% 51.4) FISH pozitif saptandı. Tümör saptanmayan 16 hastanın 12’sinde (%75) sitoloji ve 14’ünde (% 87.5) FISH negatif saptandı (Tablo 6).

Tümör derecesi ile FISH ve sitoloji sonuçlarının ilişkisine bakıldığında; tümör derecesi arttıkça sitoloji ve FISH pozitifliğinin arttığı gözlemlendi. Bunun da istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu saptandı. (Tablo 7). CIS varlığında FISH ve sitoloji

pozitiflik oranı artmaktaydı. Bu değerlendirmede FISH testinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken; sitoloji testinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Tablo 8). Yüksek dereceli hasta grubunda CIS varlığına baktığımızda sitoloji pozitiflik oranı azalmaktayken, FISH pozitiflik oranının arttığı görüldü. Fakat bu değerler istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı.(Tablo 9) Mesane tümörlü hastaların bütününe baktığımızda FISH'in saptamadığı 19 hastayı sitoloji saptarken; FISH'in saptayıp sitolojinin saptamadığı sadece 1 hasta vardı. Yine FISH'in saptadığı 35 hastanın 34'ünü sitolojide saptadı. Bunun da sitoloji lehine istatistiksel olarak daha anlamlı fark oluşturduğu görüldü(Tablo 10)

Tablo 6: Hastaların Tümör Varlığına Göre Sitoloji ve Fish Pozitiflik Oranları

TÜMÖR	SİTOLOJİ		FISH	
	POZİTİF(%)	NEGATİF(%)	POZİTİF(%)	NEGATİF(%)
VAR (n: 68)	53(%77,9)	15(%22,1)	35(%51,4)	33(%48,6)
YOK (n: 16)	4(%25)	12(%75)	2(%12,5)	14(%87,5)

Tablo 7: Tümör Derecesi ile Sitoloji ve Fish sonuçlarının ilişkisi

	SİTOLOJİ		p	UROVYSİON		p
	POZİTİF (%)	NEGATİF (%)		POZİTİF (%)	NEGATİF (%)	
DÜŞÜK DERECE (n: 28)	17(%60,7)	11(%39,3)	0,004	9(%32,1)	19(%67,9)	0,008
YÜKSEK DERECE (n: 40)	36(%90)	4(%10)		26(%65)	14(%35)	

Tablo 8: CIS Varlığına göre Sitoloji ve Fish sonuçlarının ilişkisi

	SİTOLOJİ		p	UROVYSİON		p
	POZİTİF	NEGATİF		POZİTİF	NEGATİF	
CIS POZİTİF (n:15)	13(%86,7)	2(%13,3)	0,356	11(%73,3)	4(%26,7)	0,05
CIS NEGATİF (n:53)	40(%75,5)	13(%24,5)		24(%45,3)	29(%54,7)	

Tablo 9: Yüksek Dereceli Hastalarda CIS Varlığına Göre Sitoloji ve Fish sonuçlarının ilişkisi

YÜKSEK DERECE (n:40)	SİTOLOJİ		p	UROVYSİON		p
	POZİTİF	NEGATİF		POZİTİF	NEGATİF	
CIS POZİTİF (n:15)	13(%86,7)	2(%13,3)	0,586	11(%73,3)	4(%26,7)	0,392
CIS NEGATİF (n:25)	23 (%92)	2(%8)		15(%60)	10(%40)	

Tablo 10: FISH testinin sitoloji testi ile olan ilişkisi

	SİTOLOJİ NEGATİF	SİTOLOJİ POZİTİF	TOPLAM	p
FISH NEGATİF	14 (%42.4)	19 (%57.6)	33 (%100)	< 0,001
FISH POZİTİF	1 (%2.9)	34 (%97.1)	35 (%100)	

TARTISMA:

Mesane tümörü (MT) günümüzde ikinci en sık izlenen genitoüriner malignitedir. Mesane tümöründe erken tanı ve tedavi diğer tüm tümörlerde olduğu gibi sağkalımı ciddi şekilde etkilemektedir [128]. Sistoskopi; hematürili hastaların değerlendirilmesinde, mesane tümörlerinin tanısında ve rekürenslerin takibinde altın standart olarak kabul edilmektedir[2]. Bu işlem invaziv olmasının yanında hasta için rahatsız edici bir durumdur ve hastanın endişe duymasına yol açmaktadır. Sistoskopinin spesifikliğı %90 ' ın üzerinde olsada üst üriner sistem lezyonlarının yanısıra CIS ve buna benzer düz lezyonlar gözden kaçabilmektedir [129, 130]. İdrar sitolojisi tanıda yardımcı olmakla birlikte özellikle düşük dereceli tümörlerdeki düşük duyarlılığı nedeniyle sistoskopinin yerini alamamıştır. Sistoskopinin pahalı ve invaziv olması, idrar sitolojisinin de nisbeten düşük duyarlılığı, araştırmacıları mesane kanserinin tanı ve takibinde kullanılmak üzere non-invaziv yeni idrar ve hücre bağımlı belirleyiciler bulmaya itmiştir. Mesane kanseri tanısını koyabilmek için, idrarda ölçülebilen, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, hızlı sonuç alınabilen, düşük değişkenlik gösteren ideal belirteçleri bulmak için moleküler mekanizmalar kullanılarak çok sayıda ürün ortaya çıkmıştır [131, 132].

UroVysion ,9p21 lokus kaybı ve 3,7 ve 17 kromozomlarının anoploidisini tespit etmek için tasarlanmış FISH yöntemidir. Günümüzde UroVysion, mesane kanserine yakalanan hastaların kontrolünde ve hematuri görülen hastalardaki ürotelyal karsinom tespitine yönelik bir teknik olarak FDA tarafından onaylanmıştır[6, 10, 71, 133, 134].

Literatürdeki çalışmalara bakıldığında hem FISH testinin hem sitolojinin sensitivite ve spesifite oranları değişkenlik göstermektedir. EAU ' nin klavuzunda uroVysion'nun sensitivite aralığı % 30-86 spesifite aralığı %63-95 olarak değerlendirilmektedir[101]. FISH'in, mesane tümör antijeni (BTA), hemoglobin şeritleri ve telomeraz gibi diğer tumor belirteçleriyle kıyaslandığında en yüksek sensitiviteye (% 81) ve en yüksek spesifikliğe (% 96) sahip olduğu görülmüştür [10]. Mesanenin nükseden transizyonel hücre karsinomuna ilişkin başka bir çalışmada BTA stat testiyle (% 50) ve sitolojiyle (% 26) kıyaslandığında FISH'in sensitivitesinin daha yüksek(% 71) olduğu görülmüş ve spesifikliğı % 94,5 saptanmıştır[133].

FISH testinin verimliliğini değerlendiren ve sitolojiyle karşılaştıran 14 çalışmanın değerlendirildiğı meta analizde tüm hastalarda FISH'in sensitivitesinin % 72 sitolojinin

ise %42 olduğu tespit edilmiştir. Ta tümörlü hastalar hariç tutulduğunda UroVysionun sensitivitesinin %86, sitolojinin ise %61 olduğu görülmüştür. Aynı meta analizde düşük dereceli tümörlerde de urovysionun sensitivitesinin sitolojiye göre daha yüksek olduğu saptanmıştır[72].

Van Rhijn ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı meta analizde sitolojinin ortalama sensitivitesi %35, spesifitesi ise %94 olarak saptanmıştır. Düşük dereceli tümörlerde sensitivitenin % 17 ye düştüğü yüksek dereceli tümörlerde ise %58 e çıktığı gözlenmiştir [9]. Dimashkieh ve diğerleri (2013) tarafından yapılan bir çalışmada mesane kanseri tespitinde FISH'de toplam sensitivite % 61.9, spesifite % 89.7, pozitif prediktif değer % 53.9 ve negatif prediktif değer % 92.4 olarak saptanmış, Sitolojide ise sensitivite % 29.1, spesifite % 96.9, pozitif prediktif değer % 64.4 ve negatif prediktif değer % 87.5 saptanmıştır[135].

Yafi ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı sitoloji, Hemoglobin dipstickleri, BTA Stat, NMP22 ve ImmunoCyt 'i karşılaştıran prospektif bir çalışmada sitolojinin sensitivitesi %48 olarak saptanmıştır. Sitolojinin düşük dereceli tümörler için sensitivitesi % 16'da kalırken yüksek dereceli tümörlerde %84'e çıkmıştır[136].

Bunun yanında urovysion'un sensitivitesinin düşük çıktığı çalışmalarda mevcuttur. Moonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada urovysionun sensitivitesi %39,1 spesifitesi %89,7 saptanırken sitolojinin sensitivitesi % 40,6 spesifitesi %89,7 olarak saptanmıştır[137].

Urovysion ile diğer non-invaziv tumor belirteçlerini karşılaştıran başka bir çalışmada FISH sensitivitesi %63 saptanırken BTA-stat için %67, NMP-22 için %71 saptanmıştır[138]. Bizim çalışmamızda sitolojinin sensitivitesi %77.9, FISH'in sensitivitesi ise %51.4 olarak saptanmıştır. Tümör saptanmayan grubun sayısının az olması nedeniyle istatistik değerlendirmeye dahil edilmemiştir.

Sitoloji gibi urovysion'unda yüksek dereceli ürotelyal karsinomla kıyaslandığında düşük dereceli ürotelyal karsinom tespitinde daha düşük sensitiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır. Dimashkieh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Urovysion'ın yüksek dereceli ürotelyal karsinoma yönelik hassasiyetinin % 75.6, spesifikliğin %84.8 olduğu, düşük dereceli ürotelyal karsinoma yönelik hassasiyetinin ise %40.8 ve spesifikliğin % 87.8 olduğu ve tüm ürotelyal karsinomalarda hassasiyetinin % 61.9 ve spesifikliğin % 89.7 olduğu saptanmıştır[135].

Çalışmamızda yüksek dereceli tümör grubunda sitolojinin sensitivitesi %90 ,FISH 'in sensitivitesi %65 saptanırken ,Düşük dereceli tümör grubunda sitolojinin sensitivitesi %60.7 FISH'in sensitivitesi %32.1 saptanmıştır. Yüksek dereceli tümör grubunda sitolojinin ve FISH'in sensitivitesinin arttığı gözlenmiştir ve bu da istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Düşük dereceli tümörlerdeki sensitivitedeki bu düşüş düşük dereceli tümörlerin daha az genetik değişime uğramasıyla ya da düşük dereceli tümörlerde neoplastik hücrelerin idrara daha az dökülmesi ve buna bağlı olarak idrardaki neoplastik hücre sayısının daha düşük olması nedeniyle açıklanabilir[134] .

CIS ,invazyon ve metastaz eğilimi olan yüksek dereceli invazif olmayan düz-yassı ürotelyal hücre karsinomudur. Hücresel anaplazi kutup kaybı,nükleer genişleme,hiperkromazi,pleomorfizm ve atipik mitoz karcinoma in situ'nun histopatolojik markerlarıdır[139] .Primer CIS,mesane tümörlü hastalarda %3 oranında görülmektedir.T1 tümörlü hasta grubunda %50 oranında kasa invaziv tümörlü hastalarda ise %60 oranında görülmektedir[140] .

Floresan sistoskopi ile yapılan çalışmalarda mesane tümörü rezeksiyonu sırasında CIS in yüzeysel bir lezyon olması sebebiyle tanısı atlanabilmektedir.Saptama oranını arttırmak için idrar sitolojisi ve mesaneden random biopsiler almak gerekmektedir[141, 142] .CIS tedavi edilmediği takdirde 5 yıl içinde %50 nin üzerinde progresyona ve yüksek oranlarda nükse neden olmaktadır. Bu oran 10 yıllık izlemde % 70 leri geçmektedir[143] .

Sitoloji düşük evre ve düşük dereceli lezyonlarda %25-40 sensitiviteye ve %90 spesifiteye sahiptir.CIS ve yüksek dereceli lezyonlarda ise sensitivite ve spesifite %90 ve üzerindedir[144]. Fritsche ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek dereceli tümörlerde CIS varlığında uroVysion'un sensitivitesi ve spesifitesini sırasıyla %94 e %91 olarak saptamışlardır[145] .

Bizim çalışmamızda tüm mesane tümörlü hasta grubunda CIS varlığında sitolojinin sensitivitesi %86.7 FISH'in sensitivitesi %73.3 olarak saptanmıştır. CIS yokluğunda ise sitolojinin sensitivitesinin % 75.5' gerilediği FISH'in ise %45.3'e gerilediği saptanmıştır. Sitoloji için CIS varlığı istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmazken FISH için istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmuştur. Sadece yüksek dereceli hasta grubunda CIS varlığına bakıldığında sitolojinin sensitivitesi %86.7 FISH'in ise %73.3 olarak saptanmıştır. CIS yokluğunda sitolojinin sensitivitesi %92.2

,FISH'in ise %60 olarak saptanmıştır. Her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

FISH ve sitolojinin tümörü öngörmedeki başarısının , tümörün derecesiyle yakın ilişkili olduğu saptanmış tümör derecesi arttıkça hem FISH testinin hemde sitolojinin sensitivitesinin anlamlı şekilde arttığı görülmüştür.Tümörde CIS varlığının sitoloji için tümörü öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bir katkısı olmadığı saptanmıştır. Yüksek dereceli tümörlerde , CIS varlığının FISH testinin tümörü öngörmesine istatistiksel olarak ek bir katkı sağlamadığı görülmüştür.Bunun CIS pozitif hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir

Literatürde uroVysion'un sensitivitesinin sitolojiye göre üstün olduğunu belirten birçok çalışma olmasına rağmen yaptığımız çalışmada uroVysion'un sitolojiye herhangi bir üstünlüğü saptanmamıştır.Çalışmamızda FISH' in saptadığı 35 mesane tümörü hastasının 34'ünü sitolojide saptamıştır. FISH testinin saptayıp sitolojinin saptamadığı sadece 1 hasta varken sitolojinin saptayıp FISH in saptamadığı 19 hasta vardır.FISH testinin tümörü saptayamaması verilen idrar örneğinin düşük hacimli olması,örneklerdeki neoplastik hücre sayısının az olması,uroVysion kitinin belirleyemediği genetik anormalliklerin olması,düşük dereceli tümörlerin daha az genetik değişime uğramasıyla açıklanabilir. Bunun yanında yukarıda saydığımız nedenlerin hiçbiri aradaki bu farkı tam olarak açıklayamaz. Çünkü çalışmaya katılan hastaların sadece %41'inde düşük dereceli tümör saptanmıştır.

SONUÇ:

Mesane tümörünün tespitinde uroVysion çok problu FİSH testi ile sitolojiyi aynı örnekte kıyaslayarak değerlendirdik. UroVysion testini destekleyen ve sensitivitede sitolojiye üstün gören literatürdeki bir çok çalışmanın aksine çalışmamızda tümör yüksek dereceli olsun yada olmasın CIS eşlik etsin yada etmesin sitolojinin sensitivitesinin uroVysion testine göre çok daha üstün olduğu görülmüştür. Bu yüzden mesane tümörünü öngörmeye uroVysion'un katkısının sorgulanabilir olduğu kanaatindeyiz. Bulgularımızın prospektif, çok merkezli ve daha geniş hasta serileri ile desteklenmesi gerekmektedir.



KAYNAKLAR:

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ: **Cancer statistics, 2009.** *CA: a cancer journal for clinicians* 2009, **59**(4):225-249.
2. Baltacı S, Zümrütbaş, AE., Akand, M. ve Gülpınar, Ö.: **Üriner traktın ürotelyal tümörleri.** In: *Campbell Üroloji* Edited by Anafarta MvY, MÖ., vol. 4, 8 edn. 2005; 2005: 2732-2784.
3. Hudson MA, Herr HW: **Carcinoma in situ of the bladder.** *The Journal of urology* 1995, **153**(3 Pt 1):564-572.
4. Wiener HG, Mian C, Haitel A, Pycha A, Schatzl G, Marberger M: **Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer?** *The Journal of urology* 1998, **159**(6):1876-1880.
5. Bastacky S, Ibrahim S, Wilczynski SP, Murphy WM: **The accuracy of urinary cytology in daily practice.** *Cancer* 1999, **87**(3):118-128.
6. Halling KC, King W, Sokolova IA, Meyer RG, Burkhardt HM, Halling AC, Cheville JC, Sebo TJ, Ramakumar S, Stewart CS *et al*: **A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma.** *The Journal of urology* 2000, **164**(5):1768-1775.
7. Yafi FA, Brimo F, Auger M, Aprikian A, Tanguay S, Kassouf W: **Is the performance of urinary cytology as high as reported historically? A contemporary analysis in the detection and surveillance of bladder cancer.** *Urologic oncology* 2014, **32**(1):27 e21-26.
8. Lotan Y, Roehrborn CG: **Cost-effectiveness of a modified care protocol substituting bladder tumor markers for cystoscopy for the followup of patients with transitional cell carcinoma of the bladder: a decision analytical approach.** *The Journal of urology* 2002, **167**(1):75-79.
9. van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH: **Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review.** *European urology* 2005, **47**(6):736-748.
10. Halling KC, King W, Sokolova IA, Karnes RJ, Meyer RG, Powell EL, Sebo TJ, Cheville JC, Clayton AC, Krajnik KL *et al*: **A comparison of BTA stat, hemoglobin dipstick, telomerase and Vysis UroVysion assays for the detection of urothelial carcinoma in urine.** *The Journal of urology* 2002, **167**(5):2001-2006.
11. Placer J, Espinet B, Salido M, Sole F, Gelabert-Mas A: **Clinical utility of a multiprobe FISH assay in voided urine specimens for the detection of bladder cancer and its recurrences, compared with urinary cytology.** *European urology* 2002, **42**(6):547-552.
12. Bollmann D, Bollmann M, Bankfalvi A, Heller H, Bollmann R, Pajor G, Hildenbrand R: **Quantitative molecular grading of bladder tumours: a tool for objective assessment of the biological potential of urothelial neoplasias.** *Oncology reports* 2009, **21**(1):39-47.
13. Daniely M, Rona R, Kaplan T, Olsfanger S, Elboim L, Freiburger A, Lew S, Leibovitch I: **Combined morphologic and fluorescence in situ hybridization analysis of voided urine samples for the detection and follow-up of bladder cancer in patients with benign urine cytology.** *Cancer* 2007, **111**(6):517-524.
14. Laudadio J, Keane TE, Reeves HM, Savage SJ, Hoda RS, Lage JM, Wolff DJ:

- Fluorescence in situ hybridization for detecting transitional cell carcinoma: implications for clinical practice.** *BJU international* 2005, **96**(9):1280-1285.
15. Varella-Garcia M, Akduman B, Sunpaweravong P, Di Maria MV, Crawford ED: **The UroVysion fluorescence in situ hybridization assay is an effective tool for monitoring recurrence of bladder cancer.** *Urologic oncology* 2004, **22**(1):16-19.
 16. Zellweger T, Benz G, Cathomas G, Mihatsch MJ, Sulser T, Gasser TC, Bubendorf L: **Multi-target fluorescence in situ hybridization in bladder washings for prediction of recurrent bladder cancer.** *International journal of cancer Journal international du cancer* 2006, **119**(7):1660-1665.
 17. Kipp BR, Karnes RJ, Brankley SM, Harwood AR, Pankratz VS, Sebo TJ, Blute MM, Lieber MM, Zincke H, Halling KC: **Monitoring intravesical therapy for superficial bladder cancer using fluorescence in situ hybridization.** *The Journal of urology* 2005, **173**(2):401-404.
 18. Mengual L, Marin-Aguilera M, Ribal MJ, Burset M, Villavicencio H, Oliver A, Alcaraz A: **Clinical utility of fluorescent in situ hybridization for the surveillance of bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guerin therapy.** *European urology* 2007, **52**(3):752-759.
 19. Savic S, Zlobec I, Thalmann GN, Engeler D, Schmauss M, Lehmann K, Mattarelli G, Eichenberger T, Dalquen P, Spieler P *et al*: **The prognostic value of cytology and fluorescence in situ hybridization in the follow-up of nonmuscle-invasive bladder cancer after intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy.** *International journal of cancer Journal international du cancer* 2009, **124**(12):2899-2904.
 20. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA: **The present and future burden of urinary bladder cancer in the world.** *World journal of urology* 2009, **27**(3):289-293.
 21. Ries LAG, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK: **Cancer survival and incidence from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program.** *Oncologist* 2003, **8**(6):541-552.
 22. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA: **The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies.** *Cancer* 2000, **89**(3):630-639.
 23. Takkouche B, Etminan M, Montes-Martinez A: **Personal use of hair dyes and risk of cancer: a meta-analysis.** *Jama* 2005, **293**(20):2516-2525.
 24. Gago-Dominguez M, Castela JE, Yuan JM, Yu MC, Ross RK: **Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk.** *International journal of cancer Journal international du cancer* 2001, **91**(4):575-579.
 25. Levin ML, Lilienfeld AM, Moore GE: **The association of smoking with cancer of the urinary bladder in humans.** *AMA archives of internal medicine* 1956, **98**(2):129-135.
 26. Spruck CH, 3rd, Rideout WM, 3rd, Olumi AF, Ohneseit PF, Yang AS, Tsai YC, Nichols PW, Horn T, Hermann GG, Steven K *et al*: **Distinct pattern of p53 mutations in bladder cancer: relationship to tobacco usage.** *Cancer research* 1993, **53**(5):1162-1166.
 27. Özen H TL: **Üroonkoloji kitabı**; 2007.
 28. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Jakse G, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA, European Association of U: **[Update of the**

- Clinical Guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma]. *Actas urologicas espanolas* 2010, **34**(1):51-62.**
29. Levine LA, Richie JP: **Urological complications of cyclophosphamide**. *The Journal of urology* 1989, **141**(5):1063-1069.
 30. Bahs MR SD: **Prevention of urinary bladder tumors in cyclophosphamide-treated rats by additional medication with mesna and dimesna**. *Cancer* 1983, **51**.
 31. Williams PL BL: **Urinary System**. In: *The Anatomical Basis of the Medicine and Surgery*. 38 edn; 1995: 1837-1845.
 32. Walsh P C RAB, Vaughan E D, Wein A J. In: *Campell Üroloji*. 2005: 2732-2773.
 33. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E: **Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery**. *Cancer* 2000, **88**(2):398-406.
 34. Zeegers MP, Volovics A, Dorant E, Goldbohm RA, van den Brandt PA: **Alcohol consumption and bladder cancer risk: results from The Netherlands Cohort Study**. *American journal of epidemiology* 2001, **153**(1):38-41.
 35. Bates MN, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Moore LE, Kalman D, Steinmaus C, Smith AH: **Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina**. *American journal of epidemiology* 2004, **159**(4):381-389.
 36. Chiang HS, Guo HR, Hong CL, Lin SM, Lee EF: **The incidence of bladder cancer in the black foot disease endemic area in Taiwan**. *British journal of urology* 1993, **71**(3):274-278.
 37. Moore LE, Smith AH, Eng C, Kalman D, DeVries S, Bhargava V, Chew K, Moore D, 2nd, Ferreccio C, Rey OA *et al*: **Arsenic-related chromosomal alterations in bladder cancer**. *Journal of the National Cancer Institute* 2002, **94**(22):1688-1696.
 38. Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Chou YL, Tseng CH, Wei ML, Chen CJ: **Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan**. *American journal of epidemiology* 2001, **153**(5):411-418.
 39. Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML: **Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water**. *American journal of epidemiology* 1998, **147**(7):660-669.
 40. Viola MV, Fromowitz F, Oravez S, Deb S, Schlom J: **ras Oncogene p21 expression is increased in premalignant lesions and high grade bladder carcinoma**. *The Journal of experimental medicine* 1985, **161**(5):1213-1218.
 41. Vogelstein B: **Cancer. A deadly inheritance**. *Nature* 1990, **348**(6303):681-682.
 42. Billerey C, Chopin D, Aubriot-Lorton MH, Ricol D, Gil Diez de Medina S, Van Rhijn B, Bralet MP, Lefrere-Belda MA, Lahaye JB, Abbou CC *et al*: **Frequent FGFR3 mutations in papillary non-invasive bladder (pTa) tumors**. *The American journal of pathology* 2001, **158**(6):1955-1959.
 43. Hernandez S, Lopez-Knowles E, Lloreta J, Kogevinas M, Amoros A, Tardon A,

- Carrato A, Serra C, Malats N, Real FX: **Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006, **24**(22):3664-3671.
44. van Rhijn BW, Lurkin I, Radvanyi F, Kirkels WJ, van der Kwast TH, Zwarthoff EC: **The fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutation is a strong indicator of superficial bladder cancer with low recurrence rate.** *Cancer research* 2001, **61**(4):1265-1268.
45. Kluck RM, Bossy-Wetzel E, Green DR, Newmeyer DD: **The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis.** *Science* 1997, **275**(5303):1132-1136.
46. Karam JA, Lotan Y, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Sagalowsky AI, Roehrborn CG, Shariat SF: **Use of combined apoptosis biomarkers for prediction of bladder cancer recurrence and mortality after radical cystectomy.** *The Lancet Oncology* 2007, **8**(2):128-136.
47. Shariat SF, Ashfaq R, Sagalowsky AI, Lotan Y: **Correlation of cyclin D1 and E1 expression with bladder cancer presence, invasion, progression, and metastasis.** *Human pathology* 2006, **37**(12):1568-1576.
48. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, Freeman JA, Stein JP, Chen SC, Nichols PW, Skinner DG, Jones PA, Cote RJ: **Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer.** *The New England journal of medicine* 1994, **331**(19):1259-1264.
49. Eble JN EJ, Sesterhenn I: **Pathology and Genetics of the Urinary System and Male Genital Organs.** In. Edited by tumors WHOco; 2004.
50. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK: **The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee.** *The American journal of surgical pathology* 1998, **22**(12):1435-1448.
51. JD B: **urinary tract anatomy.** In: *Campbell's Urology.* 2005: 41-80.
52. Miyamoto H, Miller JS, Fajardo DA, Lee TK, Netto GJ, Epstein JI: **Non-invasive papillary urothelial neoplasms: the 2004 WHO/ISUP classification system.** *Pathology international* 2010, **60**(1):1-8.
53. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: **Global cancer statistics, 2002.** *CA: a cancer journal for clinicians* 2005, **55**(2):74-108.
54. Tokuç RvY, A: **Karsinoma İn Situ** In: *Üroonkoloji* Edited by Özen HvT, L., vol. 1, 1 edn; 2007: 259-265.
55. McKenney JK, Gomez JA, Desai S, Lee MW, Amin MB: **Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ: a detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion.** *The American journal of surgical pathology* 2001, **25**(3):356-362.
56. Neal DE, Sharples L, Smith K, Fennelly J, Hall RR, Harris AL: **The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer.** *Cancer* 1990, **65**(7):1619-1625.
57. Sinharib Çitgez AE, Kutsal Yörükoğlu: **non-urothelial cell bladder carcinomas.** *Bull Urooncol* 2007;; **6**:9-14.
58. Witjes JA, van Balken MR, van de Kaa CA: **The prognostic value of a**

- primary inverted papilloma of the urinary tract.** *The Journal of urology* 1997, **158**(4):1500-1505.
59. Epstein M: **Diagnosis and Classification of Flat, Papillary, and Invasive Urothelial Carcinoma: The WHO/ISUP Consensus.** *International Journal of Surgical Pathology Supplement* 2010, **18**: 106S–111S.
 60. Edward M. Messing M: **Urothelial Tumors of the Bladder.** In: *Campbell-Walsh Urology.* vol. 3, 9 edn. Philadelphia; 2007: 2407-2446.
 61. Bahnsen RR: **Squamous cell carcinoma of bladder.** *The Journal of urology* 1997, **157**(6):2115.
 62. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamalla A: **Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases.** *The Journal of urology* 1997, **158**(2):393-399.
 63. Abol-Enein H, Kava BR, Carmack AJ: **Nonurothelial cancer of the bladder.** *Urology* 2007, **69**(1 Suppl):93-104.
 64. Cheng L, Chevillet JC, Neumann RM, Bostwick DG: **Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder.** *Cancer* 2000, **88**(3):625-631.
 65. Eble JN, Young RH: **Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology.** *Seminars in diagnostic pathology* 1997, **14**(2):98-108.
 66. Trias I, Algaba F, Condom E, Espanol I, Segui J, Orsola I, Villavicencio H, Garcia Del Muro X: **Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases.** *European urology* 2001, **39**(1):85-90.
 67. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Vicioso L, Anglada F, Requena MJ, Quintero A, Montironi R: **Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 13 cases.** *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 2001, **438**(6):552-557.
 68. El-Sebaie M, Zaghloul MS, Howard G, Mokhtar A: **Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management.** *International journal of clinical oncology* 2005, **10**(1):20-25.
 69. Zaghloul MS, Nouh A, Nazmy M, Ramzy S, Zaghloul AS, Sedira MA, Khalil E: **Long-term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report on 192 patients.** *Urologic oncology* 2006, **24**(1):13-20.
 70. Bubendorf L: **Multiprobe fluorescence in situ hybridization (UroVysion) for the detection of urothelial carcinoma - FISHing for the right catch.** *Acta cytologica* 2011, **55**(2):113-119.
 71. Sokolova IA, Halling KC, Jenkins RB, Burkhardt HM, Meyer RG, Seelig SA, King W: **The development of a multitarget, multicolor fluorescence in situ hybridization assay for the detection of urothelial carcinoma in urine.** *The Journal of molecular diagnostics : JMD* 2000, **2**(3):116-123.
 72. Hajdinjak T: **UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: meta-analysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing.** *Urologic oncology* 2008, **26**(6):646-651.
 73. Landman J, Chang Y, Kavalier E, Droller MJ, Liu BC: **Sensitivity and specificity of NMP-22, telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer.** *Urology* 1998, **52**(3):398-402.

74. Lotan Y, Roehrborn CG: **Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses.** *Urology* 2003, **61**(1):109-118; discussion 118.
75. Chopin DK, Gattegno B: **Superficial bladder tumors.** *European urology* 2002, **42**(6):533-541.
76. Corrigan NT, Crooks J, Shand J: **Are dedicated bladder films necessary as part of intravenous urography for haematuria?** *BJU international* 2000, **85**(7):806-810.
77. Amar AD, Das S: **Pre-cystoscopic diagnosis of bladder tumour by modified intravenous urography.** *British journal of urology* 1984, **56**(4):381-384.
78. Herranz-Amo F, Diez-Cordero JM, Verdu-Tartajo F, Bueno-Chomon G, Leal-Hernandez F, Bielsa-Carrillo A: **Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder?** *European urology* 1999, **36**(3):221-224.
79. Lang EK, Macchia RJ, Thomas R, Ruiz-Deya G, Watson RA, Richter F, Irwin RR, Marberger M, Mydlo J, Lechner G *et al*: **Computerized tomography tailored for the assessment of microscopic hematuria.** *The Journal of urology* 2002, **167**(2 Pt 1):547-554.
80. Mishra VC, Rowe E, Rao AR, Laniado ME, Motiwala HG, Hudd C, Karim OM: **Role of i.v. urography in patients with haematuria.** *Scandinavian journal of urology and nephrology* 2004, **38**(3):236-239.
81. McCarthy CL, Cowan NC: **Multidetector CT urography (MD-CTU) for urothelial imaging.** *Radiology* 2002, **225**:237-237.
82. Yip SKH, Peh WCG, Tam PC, Li JHC, Lam CHC: **Day case hematuria diagnostic service: Use of ultrasonography and flexible cystoscopy.** *Urology* 1998, **52**(5):762-766.
83. Itzchak Y, Singer D, Fischelovitch Y: **Ultrasonographic assessment of bladder tumors. I. Tumor detection.** *The Journal of urology* 1981, **126**(1):31-33.
84. Malone PR: **Transabdominal ultrasound surveillance for bladder cancer.** *The Urologic clinics of North America* 1989, **16**(4):823-827.
85. Karahan OI, Yikilmaz A, Ekmekcioglu O, Ozturk F, Sevinc H: **Color Doppler ultrasonography findings of bladder tumors: correlation with stage and histopathologic grade.** *Acta radiologica* 2004, **45**(4):481-486.
86. Horiuchi K, Tsuboi N, Shimizu H, Matsuzawa I, Kimura G, Yoshida K, Akimoto M: **High-frequency endoluminal ultrasonography for staging transitional cell carcinoma of the bladder.** *Urology* 2000, **56**(3):404-407.
87. See WA, Fuller JR: **Staging of advanced bladder cancer. Current concepts and pitfalls.** *The Urologic clinics of North America* 1992, **19**(4):663-683.
88. Amendola MA, Glazer GM, Grossman HB, Aisen AM, Francis IR: **Staging of bladder carcinoma: MRI-CT-surgical correlation.** *AJR American journal of roentgenology* 1986, **146**(6):1179-1183.
89. Moon WK, Kim SH, Cho JM, Han MC: **Calcified bladder tumors. CT features.** *Acta radiologica* 1992, **33**(5):440-443.
90. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI: **Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before**

- radical cystectomy.** *The Journal of urology* 2000, **163**(6):1693-1696.
91. Kim JK, Park SY, Ahn HJ, Kim CS, Cho KS: **Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging.** *Radiology* 2004, **231**(3):725-731.
 92. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ: **Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence.** *AJR American journal of roentgenology* 1996, **167**(6):1503-1507.
 93. Neuerburg JM, Bohndorf K, Sohn M, Teufl F, Guenther RW, Daus HJ: **Urinary-Bladder Neoplasms - Evaluation with Contrast-Enhanced Mr Imaging.** *Radiology* 1989, **172**(3):739-743.
 94. Tachibana M, Deguchi N, Jitsukawa S, Baba S, Hata M, Tazaki H: **Quantification of cell kinetic characteristics using flow cytometric measurements of deoxyribonucleic acid and bromodeoxyuridine for bladder cancer.** *The Journal of urology* 1991, **145**(5):963-967.
 95. Fisher MR, Hricak H, Tanagho EA: **Urinary bladder MR imaging. Part II. Neoplasm.** *Radiology* 1985, **157**(2):471-477.
 96. Tekes A, Kamel I, Imam K, Szarf G, Schoenberg M, Nasir K, Thompson R, Bluemke D: **Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy.** *AJR American journal of roentgenology* 2005, **184**(1):121-127.
 97. Robinson P, Collins CD, Ryder WD, Carrington BM, Hutchinson CE, Bell D, Logue JP, Read G, Cowan RA: **Relationship of MRI and clinical staging to outcome in invasive bladder cancer treated by radiotherapy.** *Clinical radiology* 2000, **55**(4):301-306.
 98. Barentsz JO, Berger-Hartog O, Witjes JA, Hulsbergen-van der Kaa C, Oosterhof GO, VanderLaak JA, Kondacki H, Ruijs SH: **Evaluation of chemotherapy in advanced urinary bladder cancer with fast dynamic contrast-enhanced MR imaging.** *Radiology* 1998, **207**(3):791-797.
 99. Fenlon HM, Bell TV, Ahari HK, Hussain S: **Virtual cystoscopy: early clinical experience.** *Radiology* 1997, **205**(1):272-275.
 100. Vining DJ, Zagoria RJ, Liu K, Stelts D: **CT cystoscopy: an innovation in bladder imaging.** *AJR American journal of roentgenology* 1996, **166**(2):409-410.
 101. M. Babjuk (Chair) AB, M. Burger, E. Compérat, E. Kaasinen, J. Palou, M. Rouprêt, B.W.G. van Rhijn, S.F. Shariat, R. Sylvester, R. Zigeuner (Guidelines Associates), O. Capoun, D. Cohen, V. Hernández, V. Soukup: **Non-muscle-invasive Bladder Cancer.** In: *Non-muscle-invasive Bladder Cancer.* Edited by (Chair) MB; 2016.
 102. Rosai J: **Controversies in surgical pathology.** *Int J Surg Pathol* 2004, **12**(4):299-300.
 103. D'Hallewin MA, Baert L: **Initial evaluation of the bladder tumor antigen test in superficial bladder cancer.** *The Journal of urology* 1996, **155**(2):475-476.
 104. Rosai J: **Controversies in surgical pathology.** *Int J Surg Pathol* 2004, **12**(4):1330-1331.
 105. Konety BR, Metro MJ, Melham MF, Salup RR: **Diagnostic value of voided urine and bladder barbotage cytology in detecting transitional cell carcinoma of the urinary tract.** *Urologia internationalis* 1999, **62**(1):26-30.

106. Brown FM: **Urine cytology. It is still the gold standard for screening?** *The Urologic clinics of North America* 2000, **27**(1):25-37.
107. Tsihlias J, Grossman HB: **The utility of fibrin/fibrinogen degradation products in superficial bladder cancer.** *The Urologic clinics of North America* 2000, **27**(1):39-46.
108. Thomas L, Leyh H, Marberger M, Bombardieri E, Bassi P, Pagano F, Pansadoro V, Sternberg CN, Boccon-Gibod L, Ravery V *et al.*: **Multicenter trial of the quantitative BTA TRAK assay in the detection of bladder cancer.** *Clinical chemistry* 1999, **45**(4):472-477.
109. Mian C, Lodde M, Haitel A, Egarter Vigl E, Marberger M, Pycha A: **Comparison of two qualitative assays, the UBC rapid test and the BTA stat test, in the diagnosis of urothelial cell carcinoma of the bladder.** *Urology* 2000, **56**(2):228-231.
110. Mian C, Pycha A, Wiener H, Haitel A, Lodde M, Marberger M: **Immunocyt: a new tool for detecting transitional cell cancer of the urinary tract.** *The Journal of urology* 1999, **161**(5):1486-1489.
111. Anafarta K, Bedük, Y. ve Arıkan, N.: **Mesane tümörleri.** In: *Temel Üroloji* Edited by Anafarta K, Bedük, Y. ve Arıkan, N.), , Üçüncü baskı edn: Güneş Tıp Kitabevi; 2007: 725-740.
112. Feitz WF, Debruyne FM, Vooijs GP, Herman CJ, Ramaekers FC: **Intermediate filament proteins as tissue specific markers in normal and malignant urological tissues.** *The Journal of urology* 1986, **136**(4):922-931.
113. Yang CH, Snyder M: **The nuclear-mitotic apparatus protein is important in the establishment and maintenance of the bipolar mitotic spindle apparatus.** *Molecular biology of the cell* 1992, **3**(11):1259-1267.
114. Sarılar Ö, Merder, E., Kabay, Ş., Binbay, M., Berberoğlu, Y. ve Müslümanoğlu, AY.: **Nükleer matriks proteinin (NMP22) mesane kanseri teşhisiyle, tümörün evresi, grade, tümör büyüklüğü ve sayısı ile olan ilişkisi ve bu bulguların sitoloji ile karşılaştırılması.** *Türk Üroloji Dergisi* 2002, **28**:397-400.
115. Shelfo SW, Soloway MS: **The role of nuclear matrix protein 22 in the detection of persistent or recurrent transitional-cell cancer of the bladder.** *World journal of urology* 1997, **15**(2):107-111.
116. Sanchez-Carbayo M, Herrero E, Megias J, Mira A, Soria F: **Evaluation of nuclear matrix protein 22 as a tumour marker in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder.** *BJU international* 1999, **84**(6):706-713.
117. Carpinito GA, Stadler WM, Briggman JV, Chodak GW, Church PA, Lamm DL, Lange PH, Messing EM, Pasciak RM, Reservitz GB *et al.*: **Urinary nuclear matrix protein as a marker for transitional cell carcinoma of the urinary tract.** *The Journal of urology* 1996, **156**(4):1280-1285.
118. Soloway MS, Briggman V, Carpinito GA, Chodak GW, Church PA, Lamm DL, Lange P, Messing E, Pasciak RM, Reservitz GB *et al.*: **Use of a new tumor marker, urinary NMP22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment.** *The Journal of urology* 1996, **156**(2 Pt 1):363-367.
119. Sözen S: **Mesane kanserlerinde tümör belirleyiciler.** In: *Üroonkoloji* Edited by Özen HvT, L., vol. 1, 1 edn; 2007: 185-190.

120. Ekici SEID: **Mesane tümörü belirleyicileri ve sitolojinin yeri.** *Üroonkoloji Bülteni* 2005, **3**:15-18.
121. Bayramoğlu A: **Mesane Kanserli Hastaların İdrar Örneklerinde Telomeraz Enzim Aktivitesi.** *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2006, **20**:423-426.
122. Sauter G, Gasser TC, Moch H, Richter J, Jiang F, Albrecht R, Novotny H, Wagner U, Bubendorf L, Mihatsch MJ: **DNA aberrations in urinary bladder cancer detected by flow cytometry and FISH.** *Urological research* 1997, **25 Suppl 1**:S37-43.
123. Caraway NP, Khanna A, Fernandez RL, Payne L, Bassett RL, Jr., Zhang HZ, Kamat A, Katz RL: **Fluorescence in situ hybridization for detecting urothelial carcinoma: a clinicopathologic study.** *Cancer cytopathology* 2010, **118**(5):259-268.
124. Galvan AB, Salido M, Espinet B, Placer J, Pijuan L, Juanpere N, Lloreta J, Sole F, Gelabert-Mas A: **A multicolor fluorescence in situ hybridization assay: A monitoring tool in the surveillance of patients with a history of non-muscle-invasive urothelial cell carcinoma: A prospective study.** *Cancer cytopathology* 2011, **119**(6):395-403.
125. Halling KC, Kipp BR: **Bladder cancer detection using FISH (UroVysion assay).** *Advances in anatomic pathology* 2008, **15**(5):279-286.
126. Skacel M, Fahmy M, Brainard JA, Pettay JD, Biscotti CV, Liou LS, Procop GW, Jones JS, Ulchaker J, Zippe CD *et al*: **Multitarget fluorescence in situ hybridization assay detects transitional cell carcinoma in the majority of patients with bladder cancer and atypical or negative urine cytology.** *The Journal of urology* 2003, **169**(6):2101-2105.
127. Sullivan PS, Nooraie F, Sanchez H, Hirschowitz S, Levin M, Rao PN, Rao J: **Comparison of ImmunoCyt, UroVysion, and urine cytology in detection of recurrent urothelial carcinoma: a "split-sample" study.** *Cancer* 2009, **117**(3):167-173.
128. Walsh PC RA, Vaughan ED, Wein AJ **Urothelial tumors of the urinary tract.** In: *campell urology*. Edited by Co WS, vol. 4, 8 edn; 2002: 2732-2784.
129. Shaw GL, Bunce CJ: **Flourescence cystoscopy--how to do it.** *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 2008, **5**(4):267-270.
130. Witjes JA, Douglass J: **The role of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy in bladder cancer.** *Nature clinical practice Urology* 2007, **4**(10):542-549.
131. Konety B, Lotan Y: **Urothelial bladder cancer: biomarkers for detection and screening.** *BJU international* 2008, **102**(9 Pt B):1234-1241.
132. Vrooman OP, Witjes JA: **Urinary markers in bladder cancer.** *European urology* 2008, **53**(5):909-916.
133. Sarosdy MF, Schellhammer P, Bokinsky G, Kahn P, Chao R, Yore L, Zadra J, Burzon D, Osher G, Bridge JA *et al*: **Clinical evaluation of a multi-target fluorescent in situ hybridization assay for detection of bladder cancer.** *The Journal of urology* 2002, **168**(5):1950-1954.
134. Yoder BJ, Skacel M, Hedgepeth R, Babineau D, Ulchaker JC, Liou LS, Brainard JA, Biscotti CV, Jones JS, Tubbs RR: **Reflex UroVysion testing of bladder cancer surveillance patients with equivocal or negative urine cytology: a prospective study with focus on the natural history of anticipatory positive findings.** *American journal of clinical pathology* 2007,

- 127(2):295-301.
135. Dimashkieh H, Wolff DJ, Smith TM, Houser PM, Nietert PJ, Yang J: **Evaluation of urovysion and cytology for bladder cancer detection: a study of 1835 paired urine samples with clinical and histologic correlation.** *Cancer cytopathology* 2013, **121**(10):591-597.
 136. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W: **Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer.** *Urologic oncology* 2015, **33**(2):66 e25-31.
 137. Moonen PM, Merkx GF, Peelen P, Karthaus HF, Smeets DF, Witjes JA: **UroVysion compared with cytology and quantitative cytology in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer.** *European urology* 2007, **51**(5):1275-1280; discussion 1280.
 138. Friedrich MG, Toma MI, Hellstern A, Pantel K, Weisenberger DJ, Noldus J, Huland H: **Comparison of multitarget fluorescence in situ hybridization in urine with other noninvasive tests for detecting bladder cancer.** *BJU international* 2003, **92**(9):911-914.
 139. Orozco RE, Vander Zwaag R, Murphy WM: **The pagetoid variant of urothelial carcinoma in situ.** *Human pathology* 1993, **24**(11):1199-1202.
 140. sauter GAF aM, busch C.,et al **non-invasive urothelial neoplasias** In. Edited by epstein JI, sesterhenn IA: IARC Press; 2004: 110-123.
 141. May F, Treiber U, Hartung R, Schwaibold H: **Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer.** *European urology* 2003, **44**(1):47-50.
 142. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C: **Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee.** *European urology* 1999, **35**(4):267-271.
 143. Wolf H MF, Pedersen SE, Neilsen KT: **Natural history of carcinoma in situ of urinary bladder.** *Scand j urol nephrology* 1994, **157**:147-151.
 144. Witjes JA: **Bladder carcinoma in situ in 2003: state of the art.** *European urology* 2004, **45**(2):142-146.
 145. Fritsche HM, Burger M, Dietmaier W, Denzinger S, Bach E, Otto W, Doblinger M, Schwarz S, Buchner H, Hartmann A: **Multicolor FISH (UroVysion) facilitates follow-up of patients with high-grade urothelial carcinoma of the bladder.** *American journal of clinical pathology* 2010, **134**(4):597-603.