

# Mesane tümörü belirleyicileri ve sitolojinin yeri

Dr. Sinan Ekici

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Dr. A. Işın Doğan Ekici

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**M**esane tümörü (MT) erkeklerde 4., kadınlarda 8. en sık izlenen tümördür. Hastaların %70-80'i düşük histolojik dereceli (Grade, G) ve düşük evreli yüzeysel MT ile başvururlar. Bunların %70'i, ilk 1 yılda daha fazla olmak üzere, 5 yılda rekürrens gösterir, %10'u da invaziv tümöre progresyon gösterebilir. Bu nedenle bu hastalar rekürrensin izlenmesi amacıyla her 3-6 ayda bir yapılan sistoskopiler ile takip edilir. Tedavi seçeneği belirlenirken ve MT'lü hastaların prognozu tahmin edilirken kullanılan en önemli prognostik faktörler tümörün histolojik derecesi ve evresidir (1, 2). Düşük malignite potansiyelli (G1) tümörler mukozaya sınırlıdır (düşük evreli, Ta) ve nadiren progresyon gösterirler (<%2) (1, 3, 4). Düşük dereceli (G2) tümörler invaziv olmayandan (Ta) lamina propriaya ve daha derine invaze olabilen bir spektrum gösterebilir (evre  $\geq$ T1). Karsinoma in situ (CIS) hariç, yüksek gradeli (G3) tümörler ilk tanı anında sıklıkla evre  $\geq$  T1'de görülür. Kasa invazyon (evre  $\geq$  T2) kötü prognoz göstergesidir. Çünkü evre T2-T4 MT'lü hastaların %50'sinde radikal cerrahiye rağmen 2 yıl içinde metastaz görülür ve bunların da %60'ı tedaviye rağmen 5 yıl içinde kaybedilir (3, 4).

MT sıklıkla rekürrens gösterir. Multifokal olma özelliği MT'nün yüksek rekürrens göstermesinin önemli bir nedenidir. Rekürrens gösteren tümörlerin çoğu yeni oluşan tümörlerdir ve orijinal tümöre benzer histolojik dereceye sahiptirler. WHO/ISUP 1998 sınıflandırması öncesinde G1, G2 ve G3 olarak sınıflanan tümörler için 3 yıllık dönemde rekürrens oranları sırasıyla %30, %50 ve %80'dir (3,5). Ayrıca başlangıçta G1 tümörü olanların %30'u yüksek dereceli tümör rekürrensi gösterebilir (3). Bu nedenle başlangıçtaki tümörü başarılı bir şekilde tedavi edilse dahi, hasta 3-6 aylık aralarla sistoskopi ile izlem programına alınmalıdır.

MT'lü hastaların tanı ve takibinde kullanılan rutin yöntemler sistoskopi ve şüpheli alanlardan alınan biopsilerdir (2, 6). MT'nün tanısı ve izleminde altın standart sistoskopedir. Bu nedenle, her MT belirleyicisinin etkinliği sistoskopi ile karşılaştırılarak belirlenir. Bununla birlikte sistoskopi invaziv ve pahalı bir yöntemdir. Sistoskopi sayısını azaltmak, hastanın hayat kalitesini bozmamak ve maddi gideri azaltmak için MT tanısında invaziv olmayan tanı yöntemleri geliştirilmeye ihtiyaç duyulmuştur. Yüksek dereceli tümörleri invazyon göstermeden yakalayıp, tedaviye verdiği yanıtı izlemek ve rekürrensin izlenmesine katkıda bulunmak da diğer bir amaçtır. MT belirleyicilerinin tanı protokolüne konulmasıyla MT tanısından önemli derecede ödün vermeden sistoskopi sayısında azaltma sağlanabileceği bildirilmiştir (7).

## Niçin tümör belirleyicilerine ihtiyaç duyuyoruz?

İdrar sitolojisi invaziv olmayan fakat özellikle G1 ve G2 tümörleri belirlemede duyarlılığı düşük, pahalı ve kantitatif olmayan bir yöntemdir

(8,9). İdrarda ölçülebilen yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, basit, invaziv olmayan MT belirleyicilerinin kullanılması MT'nün bilinen tanı ve takibine yeni bir bakış açısı kazandırabilir. Bu özelliklere sahip bir belirleyici mevcut yöntemlerle kombine kullanılabilir veya tek başına MT tanı ve takibinde daha etkili bir yöntem olarak çalışabilir.

İnvaziv olmayan, güvenilir bir MT belirleyicisine olan klinik ihtiyaç çok amaçlıdır. Böyle bir tümör belirleyici tarama amaçlı, uygun tedavi yönteminin seçilmesi, tedaviye verilen yanıtın izlenmesi, rekürrensin belirlenmesi ve prognozun öngörülmesinde kullanılabilir (10). MT belirleyicilerinin tarama amaçlı kullanılmasıyla tümör, kasa invaziv olmadan tanı alabilecektir. Böylelikle metastazın oluşturabileceği morbidite önlenilecek ve yaşam süresi uzatılabilecektir. MT belirleyicilerinin genel popülasyonda tarama amaçlı kullanılmasından ziyade MT açısından risk taşıyan hastalarda (sigara, boya sanayi veya aromatik aminlere maruz kalan endüstri işçileri, siklofosamid, pelvik radyasyon) tarama amaçlı kullanılması daha pratik olabilir. Bu grup hastalarda oluşacak tümörlerin %87'sini MT belirleyicileri belirleyebilmektedir.

## İdeal bir MT belirleyici hangi özelliklere sahip olmalıdır?

Her şeyden önce teknik olarak uygulanması kolay ve hızlı olmalıdır. Sistoskopide tümör görülerek ve sitolojide hücre morfolojisindeki malignite lehine bulgular değerlendirilerek tanı konulurken, MT belirleyicileri ile tümör hücrelerinde veya tümör hücrelerinin bulunduğu stromadaki biyokimyasal (dipstick veya ELISA ile protein tayini) veya genetik (RT-PCR ile mRNA ekspresyonunun veya floresan in situ hibridizasyon ile kromozomal düzensizliklerin belirlenmesi) değişikliklerin belirlenmesi ile tanı konulur. İdrar MT hücreleri ve ürünleri ile sürekli temas halinde olduğu için MT için tümör belirleyici geliştirmek kolaydır. BTA-Stat/TRAK, NMP-22, UBC-Rapid, HA-HAase testleri idrarda çözünebilir tümör ürünleri ve moleküllerini belirlerken FISH, telomeraz, mikrosatellit DNA analizi ekfoliy hücrelerin test edilmesine (hücre yüzey antijenleri, nükleer morfoloji veya gen ekspresyonu) ihtiyaç duyar.

Bir MT belirleyicisi güvenilir ve doğru bir şekilde idrarda ve tümör hücrelerindeki biyokimyasal değişiklikleri belirleyebilmeli ve tümör sistoskopi ile görülebilir hale gelmeden tümör gelişimini tespit edebilmelidir. Aynı idrar örneğine başka bir zamanda test aynı veya benzer bir yöntem kullanılarak defalarca uygulandığında aynı sonucu vermelidir. Bir MT belirleyicinin etkinliği (duyarlılığı ve özgüllüğü) yüksek olmalıdır. Bir MT belirleyicinin duyarlılık ve özgüllüğü söz konusu olduğunda testin çalışıldığı hasta grubunun özelliklerine dikkat etmek gereklidir. Pek çok MT belirleyici normal sağlıklı insanlarda yüksek özgüllüğe sahip olmalarına rağmen, benign genitoüriner hastalıklarda (üriner sistem

infeksiyonu, üriner sistem taş hastalığı, sistit, mikrohematüri ve benign prostat hiperplazisi) düşük özgüllüğe sahiptir.

## Mesane tümörü belirleyicileri

**Sitoloji:** İdrar sitolojisi invaziv olmayan standart MT belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. İdrar sitolojisinin tanısıl değeri neoplazinin histolojik derecesiyle, materyalin tedavi öncesi veya tedavi sonrası alınmasıyla, spesimenin kalitesiyle, materyalin elde edilme yöntemiyle ilişkili olarak değişiklikler sergilemektedir (11). Sitolojik inceleme amacıyla mesaneden alınan örnekler eksfoliyatif yöntemler (fırça, sürüntü gibi), mesane yıkama sıvısı (barbotaj) veya işenilen idrardan elde edilir. Eksfoliyatif yöntemlerin sistoskopik inceleme ile birlikte yapıyor olması nedeniyle MT'nün 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 (11).

Mesane yıkaması yöntemiyle elde edilen örneklerin, işeme sırasında alınan örnekler göre daha üstün olduğu belirtilmektedir (11). İşeme sırasında elde edilen örnekler genellikle hücreden fakir ve dejeneredir. Özellikle kadın hastalardan alınan işeme idrar örneğinde çok sayıda deri ve vajinal kontaminasyon bulguları saptanır (9). Mesane yıkama örneği veya kateterize idrar örnekleri hücreden zengindir ve daha az kontaminasyon bulgusu içerir, ancak bu yöntemler invazivdir ve kateterizasyon ya da yıkama sırasında oluşabilecek hücresel artefaktlara neden olur (9).

İdrar sitolojisinin MT tanısında özgüllüğü %90-95, fakat duyarlılığı %11-76 (sıklıkla %35-40) civarındadır (12, 13). 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 gradeli 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 (9,11). Bazı olgularda sitolojik olarak malign hücrelerin tespit edilmesinden 1 yıl sonra mesane tümörü klinik olarak belirgin hale gelmektedir. Radyoterapi ve kemoterapiye bağlı olarak

*“...MT belirleyicilerinin tarama amaçlı kullanılmasıyla tümör, kasa invaze olmadan tanı alabilecektir. Böylelikle metastazın oluşturabileceği morbidite önlenilecek ve yaşam süresi uzatılabilecektir. MT belirleyicilerinin genel popülasyonda tarama amaçlı kullanılmasından ziyade MT açısından risk taşıyan hastalarda (sigara, boya sanayi veya aromatik aminlere maruz kalan endüstri işçileri, siklofosamid, pelvik radyasyon) tarama amaçlı kullanılması daha pratik olabilir. Bu grup hastalarda oluşacak tümörlerin %87'sini MT belirleyicileri belirleyebilmektedir...”*

normal mesane mukozası hücrelerinde bazı atipik değişiklikler saptanabilir ancak, sitoloji formunda yeterli klinik bilgi verildiğinde, deneyimli bir sitolog radyoterapi ve kemoterapiye bağlı değişiklikleri nüks karsinomdan kolaylıkla ayırdedebilir (11).

İdrarın sitolojik analizinde sitologlar, saptanan hücrelerdeki morfolojik anomaliler üzerinde odaklanırlar. Bu morfolojik anomaliler hücrelerdeki şekil ve boyut farklılığı, kromatin yapısı, nükleol belirginliği, nükleer membran belirginliği, mitotik figürlerin varlığı, nükleus/sitoplazma oranının artması olarak genellenebilir (14).

Düşük histolojik dereceli ürotelyal neoplazilerin sitolojik özellikleri subjektiftir. Bu özellikler artmış hücresellik, kolumnar şekilli hücrelerin varlığı, artmış nükleus/sitoplazma oranı, granüler kromatin ve bazofilik homojen nitelikte sitoplazmanın varlığıdır. Düşük dereceli neoplazilerin non-neoplastik lezyonlardan ayırt etmek zordur. Bu zorluğu gidermeye yönelik ileri sürülen ve ilgi çeken 3 pratik kriter sitoplazmik vakuollerin olmamasıyla karakterize sitoplazmik homojenite, nükleus/sitoplazma oranının fazlalığı ve nükleer sınırlarda düzensizlik olmasıdır (15). Bu 3 kriterden en az ikisinin varlığı retrospektif olarak uygulandığında sitolojinin duyarlılığı %85, özgüllüğü

%96 olarak bulunmuştur. Ancak bu kriterlerin prospektif olarak uygulanmasıyla duyarlılığın %33'lere düşmesi bu yaklaşımın da yeterli çözüm sağlamadığını göstermiştir (16).

İn situ karsinomlar ile yüksek dereceli karsinomların sitolojik bulguları genellikle birbirlerine benzer niteliktedir (9, 17). Ürotelyal karsinoma spesifik en belirgin sitolojik özellikler neoplastik hücrelerin izole veya küçük demetler oluşturması, hücrelerin iğsi, piramidal ve raket benzeri şekillerde oluşu, çekirdeğin eksentrik yerleşimi ve sitoplazmalarında hem skuamöz hem de glandüler farklılaşma bulgularının varlığıdır. Ayrıca sitolojik materyalde saptanan çok sayıda “cerariform” nitelikte neoplastik hücrenin varlığı da iyi bir tanısıl ipucudur (11).

**Hematüri:** MT'lü hastaların %85'inde görülen en sık rastlanılan bulgudur. Fakat hematüri olan hastaların sadece %1-5'inde MT vardır (18). Hemastix idrarda hemoglobini belirler. Hematürinin belirlenmesi MT tanısında yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen hematüriye neden olan benign durumlar nedeniyle düşük özgüllüğe sahiptir.

**BTA (Bladder tumor antigen) -Stat ve BTA-Trak Testleri:** FDA onayı almış olan bu testler complement factor H proteini ve complement factor H-related proteini belirler. BTA-Stat testi 2 farklı monoklonal antikor kullanan bir kalitatif immünoassaydır. Pek çok çalışmada duyarlılığı %36-89 arasında değişir (18-27). Özgüllüğü sağlıklı kişilerde yüksektir (%97), fakat benign genitoüriner hastalıklarda (hematüri, benign prostat hiperplazisi, üriner taş, nefrit, sistit) %46'ya kadar düşer (26). Bu beklenen bir sonuçtur. Çünkü complement factor H serumunda 0.5 mg miktarında bulunur ve ne zaman idrarda eritrosit olursa BTA-Stat testi pozitif sonuç verir. BTA-Trak testi ise kantitatif bir sandviç ELISA testi olup complement factor H ve complement factor H-related proteine karşı 2 monoklonal antikor kullanır. BTA-Stat testi gibi duyarlılığı %57-83, özgüllüğü %50-70 arasında değişir (23). Bu sonuçlara göre, BTA testleri tanıdan çok rekürrensiz izleminde faydalı olacaktır.

**NMP22 Testi:** NMP22 testi mitozda görev alan bir nükleer matriks proteini üzerindeki farklı epitoplara tanıyan 2 farklı monoklonal antikor kullanan kantitatif bir sandviç ELISA testidir. Araştırmacılar arasında kestirim değeri konusunda oluşmuş ortak bir görüş yoktur. Değişik çalışmalarda NMP22'nin duyarlılığı %47-100 arasında değişmektedir. Bu geniş varyasyon tümör büyüklüğünden, histolojik derecesinden, evresinden ve farklı kestirim değerlerinin kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Testin özgüllüğü ise düşüktür (% 60-80). Özellikle böbrek taşı, BPH, sistit, idrar yolu enfeksiyonu gibi durumlarda %40'a kadar geriler (24, 25).

**Fluoresan in situ hibridizasyon (FISH):** Mesane tümörü hücrelerinde bulunan kromozomal düzensizliklerin belirlenmesi prensibine dayanır. 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. FISH rekürensiz izlenilmesine yönelik olarak FDA onayı almıştır. FISH duyarlılığı % 81-84 arasında değişmektedir. Fakat düşük dereceli tümörler için %36'ya kadar inmektedir. FISH'in özgüllüğü ise % 92-96 arasında değişmektedir. Fakat henüz hangi hücrelerin anormal kabul edileceği ve MT tanısı konulması için ne kadar hücrenin kromozom anomalisi göstermesi gerektiği konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır (28).

**UBC-Rapid Test:** Klinisyenlerin kullanabileceği pratikte olan urinary bladder cancer (UBC) testi idrarda sitokeratin 8 ve 18'i ölçer. BTA-Stat testi gibi immunokromatografi temelinde dayanan bir uygulama ile yapılır. Bu testin duyarlılığı %57-83 arasında, özgüllüğü ise %70-90 civarında değişmektedir. (29).

**Mikrosatellit DNA Analizi:** Mikrosatellitler kısa oldukca polimorfik sıralı DNA dizinleridir (GTGT...; CACA.... gibi). Bir kişinin somatik hücrelerinde bir kromozomun 2 kopyası (paternal ve maternal alleller) farklı sayıda fakat aynı mikrosatellit sekansına sahiptir. Bu nedenle özel bir mikrosatelliti içeren bir kromozomal DNA segmentinin PCR ile amplifikasyonu sonucunda biri maternal diğeri paternal allelden 2 PCR ürünü elde edilir. MT'de kromozom 4p, 8p, 9p, 9q, 11p, 13p, 16q, 17p'de heterozigosite kaybı tespit edilmiştir. Mikrosatellit DNA analizinin MT rekürensini belirlemede duyarlılığı %72-97'dir. Sağlıklı bireylerde özgüllüğü ise %95'in üzerindedir. Benign prostat hiperplazisi ve sistitin de LOH ve mikrosatellit instabilitesi gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca farklı çalışmalarda farklı mikrosatellit belirleyicilerinin kullanılması sonuçların karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. MT'ne spesifik yeni ve etkili mikrosatellit belirleyicileri ile testin özgüllüğünün arttırılabileceği düşünülmektedir. Test henüz kullanıma girmemiştir (30, 31).

**Immunocyto:** Sitoloji ile bir immüno floresan testin birleşimi olan bir immünositokimya testidir. Bu testte idrar fikse edildikten sonra eksfoliy hücreler izole edilerek floresanla işaretlenmiş 3 monoklonal antikolarla (karsinoembriyonik antijene ve müsinlere karşı oluşturulan monoklonal antikolar) 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 sonuç neden olan durumlar ise BPH, sistit ve mikrohematüridir. Bazı çalışmalar aynen sitolojide olduğu gibi

*“...İdrar sitolojisinin en faydalı kullanım alanları, yüksek histolojik dereceli, henüz sistoskopide görünür hale gelmemiş tümörlerin invazyon yapmadan önce saptanması, karsinoma insitunun belirlenmesi ve cerrahi ya da radyoterapi ile tedavi edilen hastaların takibi olarak bildirilmektedir (9,11). Bazı olgularda sitolojik olarak malign hücrelerin tespit edilmesinden 1 yıl sonra mesane tümörü klinik olarak belirgin hale gelmektedir. Radyoterapi ve kemoterapiye bağlı olarak normal mesane mukozası hücrelerinde bazı atipik değişiklikler saptanabilir ancak, sitoloji formunda yeterli klinik bilgi verildiğinde, deneyimli bir sitolog radyoterapi ve kemoterapiye bağlı değişiklikleri nüks karsinomdan kolaylıkla ayırdedebilir ...”*

örneklerin yeterliliği ve interobserver varyasyon bildirmişlerdir (32).

**Telomeraz:** Normal somatik hücrelerde her hücre bölünmesinde kromozomların uçlarında bulunan telomerler kısalır. Telomerlerin yavaş yavaş kısalması kromozom instabilitesine neden olarak sonuçta hücrenin normal olarak ölümüne neden olur. Telomeraz normal somatik hücrelerde olmayan bir ribonükleoprotein polimeraz olup, yıkılan telomerleri onarak aslında hücrenin ölümsüz hale gelmesine neden olur. Tümör hücrelerinde telomeraz aktivitesinin arttığı belirlenmiştir. Telomeraz eksfoliy hücrelerde iki yöntemden birisi kullanılarak ölçülebilir. Birisi *telomeric repeat amplification protocol assay*, TRAP (bir polimeraz zincir reaksiyonu, PCR) diğeri ise human telomerase RT-PCR, hTERT testidir (bir reverse transkriptaz-PCR). Her iki test için %7-95 ara-

sında değişen duyarlılık oranları bildirilmiştir. Bu kadar farklı rakamların oluşmasının nedeni telomerazın ve telomeraz mRNA'sının idrarda stabilitesinin düşüklüğüdür (30 dakikadan az bir zamanda yıkılır). Telomerazın özgüllüğü ise %60-70 arasında değişir (33). Özgüllüğü inflamasyonun belirgin olduğu idrar yolu enfeksiyonu ve üriner taş hastalığında azalır. Çünkü aktif lenfositler gibi proliferasyon oranı yüksek hücrelerin varlığında telomeraz aktivitesi artar. Testin henüz ticari formu kullanıma girmemiştir (33,34).

**Hyaluronik asit (HA)-Hyaluronidaz (HAase) Testi:** Henüz kullanıma girmemiştir. Bir glikozaminoglikan olan HA fizyolojik özellikleri yanı sıra spesifik hücre yüzey reseptörlerine (CD44, hyaluronectin vs) bağlanarak hücre adezyon, migrasyon ve proliferasyonunda rol alır. HA hidrate edilince genişler ve tümör hücrelerinin migrasyonu için boşluklar oluşmasını sağlar. HA ile zenginleşmiş tümör matrisi içinde tümör hücresi hücre yüzey reseptörlerini (CD44, vs) kullanarak göç eder. Ayrıca tümör hücrelerini çevreleyerek immün sistemden izole eder ve kemorezistan hale gelmelerini sağlar (35). HA seviyesinin MT'lü hastaların idrarında tümör derecesine bağlı olmaksızın 3-6 kat arttığı gösterilmiştir (36). Tümör dokusunda artan HA seviyesinin tümör metastazına eğilimi arttırdığı bilinmektedir (37). HA'nın bir endoglikosidaz olan HAase tarafından parçalanması sonucu anjiogenik özelliğe sahip küçük fragmanları ortaya çıkmaktadır. MT'lü hastaların idrarlarında hem HA hem de HA fragmanlarının varlığı HA ve HAase'in birlikte değerlendirilmesinin MT tanısında daha etkili olacağı yönünde ipuçları vermiştir. HAase tümör dokusu tarafından salgılanır ve HAase seviyesi tümörün invaziv potansiyeli ile korelasyon gösterir (38). G2 ve G3 mesane tümörlü hastaların idrarlarında HAase seviyelerinin 3-7 kat arttığı gösterilmiştir (39). HA-HAase testi iki ayrı ELISA benzeri testlerin kombinasyonu olup, MT tanısında tümörün derecesine bakmaksızın, birlikte %91.9 duyarlılık ve %84.4 özgüllük oranlarına sahiptir (36). Ayrıca HA-HAase testi CIS'yu %90.9 duyarlılıkla belirleyebilmektedir. HA testinin tümör histolojik diferansiyasyon derecesine bağlı olmadan MT'nü belirlemesi ve HAase testinin ise yüksek dereceli tümörleri daha iyi belirlemesi bu iki testin birlikte değerlendirilmesinin MT ve histolojik derecesinin belirlenmesinde basit ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir testin ortaya çıkmasını sağlamıştır. HA-HAase testinde tümörün histolojik diferansiyasyon derecesi hakkında bilgiyi HAase testi verir. Kombine HA-HAase testinde, HA veya HAase testinde veya her ikisinde pozitif sonuç veren idrar örneği pozitif kabul edilir (36, 40). Her iki testin pozitif olması G2/G3 bir tümörün varlığını gösterirken HA testinin pozitif, HAase testinin

negatif olması G1 tümörün varlığını gösterir.

Diğer MT belirleyicileri **mikrosatellit DNA analizi, BLC4-4, survivin, cytokeratin 19 ve 20 ile Quanticyt nuclear karyometri ve metalloproteinazlar** potansiyel MT belirleyicisi olmak için değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak, yeni tümör belirleyicilerinin araştırılması MT erken tanısında, izlenmesinde ve prognoz belirlenmesinde ilgi çekici bir konu olmaktadır. Bazı testlerin idrar sitolojisi ile kombine kullanımları faydalı olabilir de, mevcut MT belirleyicilerinin hiçbirisi %100 özgül ve duyarlı değildir. Bu testlerin çoğunun standardizasyonunda yaşanan sorunlar ve daimi kullanımlarına olanak verebilecek üretimlerinin kısıtlılığı gibi nedenlerle klinikte rutin kullanımları henüz mevcut değildir. Bu nedenle, bu belirteçlerin gelecekteki potansiyel uygulanabilirliği göz ardı edilemese de; %100 güvenilir bir yöntem bulunana kadar, şimdilik, bu belirteçlerin hiçbirisi, klinisyenler ve patoloğlar tarafından rahat ve bilinen yöntemler olan sistoskopi ve sitolojinin yerini dolduramazlar. MT taramasında idrar sitolojisi altın standart yöntem olarak yerini korumaya devam etmelidir.

#### Kaynaklar

1. Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. Urol Clin North Am 2000; 27: 1-13.
2. Ozen H. Bladder cancer. Curr Opin Oncol 1999; 11: 207-12.
3. Heney NM. Natural history of bladder cancer. Urol Clin North Am 1992; 19: 429-33.
4. MacVicar AD. Bladder cancer staging. BJU Int 2000; 86 (Suppl) 1: 111-22.
5. Droller MJ. Bladder cancer: State-of-the-art-care. CA Cancer J Clin 1998; 48: 269-84.
6. Metts MC, Metts JC, Milito SJ, Thomas CR Jr. Bladder cancer: a review of diagnosis and management. J Natl Med Assoc 2000; 92: 285-94.
7. 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. J Urol 2002; 167: 75-79.
8. Malik SN, Murphy WM. Monitoring patients for bladder neoplasms: What can be expected of urinary cytology consultations in clinical practice. Urology 1999; 54: 62-66.
9. Brown FM. Urine cytology: It is still the gold standard for screening? Urol. Clin. North Am 2000; 27: 25-37.
10. Lokeshwar VB, Soloway MS. Current bladder tumor tests: Does their projected utility fulfill clinical necessity. J. Urol 2001; 165: 1067-77.
11. Juan Rosai. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. New York, Mosby, 2004;1330-31.
12. 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? J Urol 1998; 159:1876-80.
13. 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. Urol Int 1999; 62: 26-30.
14. Koenig F, Jung K, Schnorr D, Loening SA. Urinary markers of malignancy. Clin Chim Acta 2000; 297: 191-205.
15. Raab SS, Lenel JC, Cohen MB. Low grade transitional cell carcinoma of the bladder: Cytologic diagnosis by key features as identified by logistic regression analysis. Cancer 1994; 74: 1621-25.
16. Raab SS, Slagel DD, Jensen CS. Transitional cell carcinoma: Cytologic criteria to improve diagnostic accuracy. Mod Pathol 1996; 9: 225-32.
17. Witjes JA. Bladder carcinoma inSitu in 2003: State of art. Eur Urol 2004; 45:142-46.
18. Messing EM, Young TB, Hunt VB, Newton MA, Bram LL, Vaillancourt A, Hisgen WJ, Greenberg EB, Kuglitsch ME, Wegenke JD. Hematuria home screening: repeat testing results. J Urol 1995; 154: 57-61.
19. Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA, Roberts SG, Wollan PC, Blute ML, O'Kane DJ. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. J Urol 1999; 161: 388-89.
20. Kinders R, Jones T, Root R, Bruce C, Murchinson H, Corey M, Williams L, Enfield D, Hass GM. Complement factor H or a related protein is a marker for transitional cell carcinoma of the bladder. Clin Cancer Res 1998; 4: 2511-20.
21. Pode D, Shapiro A, Wald M, Nativ O, Laufer M, Kaver I. Noninvasive detection of bladder cancer with the BTA Stat test. J Urol 1999; 161: 443-46.
22. Leyh H, Marberger M, Conort P, Sternberg C, Pansadoro V, Pagano F, Bassi P, Boccon-Gibod L, Ravey V, Treiber U, Ishak L. Comparison of BTA-Stat test with voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer. Eur Urol 1999; 35: 52-56.
23. Thomas L, Leyh H, Marberger M, Thomas L, Bombardieri E, Bassi P, Pagano F, Pansadoro V, Sternberg CN, Boccon-Gibod L, Ravery V, Le Guludec D, Meulemans A, Conort P, Ishak L. Multicenter trial of the quantitative BTA-TRAK assay in the detection of bladder cancer. Clin Chem 1999; 45: 472-77.
24. Grocela JA, McDougal WS. Utility of nuclear matrix protein (NMP22) in the detection of recurrent bladder cancer. Urol. Clin. North Am 2000; 27: 47-51.
25. Atsü N, Ekici S, Öge O, Ergen A, Haşçelik G, Özen H. False-positive results of the NMP22 test due to hematuria. J Urol 2002; 167: 555-58.
26. Tsihlias J, Grossman HB. The utility of fibrin/fibrinogen degradation products in superficial bladder cancer. Urol Clin North Am 2000; 27: 39-46.
27. Lokeshwar VB, Schroeder GL, Selzer MG, Hautmann SH, Posey JT, Duncan RC, Watson R, Rose L, Markowitz S, Soloway MS. Bladder tumor markers for monitoring recurrence and screening comparison of hyaluronic acid-hyaluronidase and BTA-Stat tests. Cancer 2000; 95 (1): 61-72.
28. Halling KC, King W, Sokolova IA, Meyer RG, Burkhardt HM, Halling AC, Chevillie JC, Sebo TJ, Ramakumar S, Stewart CS, Pankratz S, O'Kane DJ, Seelig SA, Lieber MM, Jenkins RB. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. J Urol 2000; 164 (5): 1768-75.
29. 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): 228-31.
30. Sengelov L, Christensen M, von der Maase HD, Horn T, Marcussen N, Kamby C, Orntoft T. Loss of heterozygosity at 1p, 10p, 13q and 17p in advanced urothelial cancer and lack of relation to chemotherapy response and outcome. Cancer Genet Cytogenet 2000; 123 (2): 109-13.
31. Utting M, Werner W, Dahse R, Schubert J, Junker K. Microsatellite analysis of free tumor DNA in urine, serum and plasma of patients: a minimally invasive method for the detection of bladder cancer. Clin Cancer Res 2002; 8 (1): 35-40.
32. 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. J Urol 1999; 161 (5): 1486-89.
33. Kavalier E, Landman J, Chang Y, Droller MJ, Liu BC. Detecting human bladder carcinoma cells in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity. Cancer 1998; 82 (4): 708-14.
34. Ito H, Kyo S, Kanaya T, Takakura M, Koshida K, Namiki M, Inoue M. Detection of human telomerase reverse transcriptase messenger RNA in voided urine samples as a useful diagnostic tool for bladder cancer. Clin Cancer Res 1998; 4 (11): 2807-10.
35. Knudson W. Tumor associated hyaluronan: providing an extracellular matrix that facilitates invasion. Am J Pathol 1996; 148 (6): 1721-26.
36. Lokeshwar VB, Obek C, Pham HT, Wei D, Young MJ, Duncan RC, Soloway MS, Block NL. Urinary hyaluronic acid and hyaluronidase: Markers for bladder cancer detection and evaluation of grade. J Urol 2000; 163 (1): 348-56.
37. Delpech B, Girard N, Olivier A, Maingonnat C, van Driessche G, van Beeumen J, Bertrand P, Duval C, Delpech A, Bourguignon J. The origin of hyaluronectin in human tumors. Int J Cancer 1997; 72 (6): 942-48.
38. Lokeshwar VB, Young MJ, Goudarzi G, Iida N, Yudin AI, Cherr GN, Selzer MG. Identification of bladder tumor-derived hyaluronidase: Its similarity to HYAL1. Cancer Res 1999; 59 (17): 4464-70.
39. Lokeshwar VB, Rubinowicz D, Schroeder GL, Forgacs E, Minna JD, Block NL, Nadji M, Lokeshwar BL. Stromal and epithelial expression of tumor markers hyaluronic acid and HYAL1 hyaluronidase in prostate cancer. J Biol Chem 2001; 276 (15): 11922-32.
40. Lokeshwar VB, Block NL. HA-HAase urine test: A sensitive and specific method for detecting bladder cancer and evaluating its grade. Urol Clin North Am 2000; 27 (1): 53-61.