

T1290



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

MESANE KANSERİ TANISINDA
BTA STAT TESTİNİN GÜVENİRLİĞİ

T1290/1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. Namık YILMAZ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Mehmet BAYKARA

“Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir.”

Antalya, 1999

Uzmanlık eğitimim ve bilimsel gelişimim süresince her an yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalının tüm öğretim üyeleri ve görevlilerine, çalışma arkadaşlarıma ve sevgili eşime içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Namık YILMAZ

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
Anatomi.....	4
Mesane Tümörleri.....	8
Evrelendirme.....	16
İmmunhistokimya ve Onkojenler.....	19
KLİNİK BULGULAR.....	22
LABORATUAR DEĞERLENDİRME.....	23
TEDAVİ.....	25
GEREÇ VE YÖNTEM	28
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	33
SONUÇLAR.....	39
ÖZET.....	40
KAYNAKLAR.....	42

GİRİŞ

Mesane tümörü organizmanın en sık görülen tümörlerindendir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. Daha çok yaşlılarda görülmekte olup hayatın yedinci dekatında en sık görülmektedir.¹ Bunun yanı sıra genç erişkinlerde ve çocuklarda da bildirilen vakalar vardır.^{2,3} Erkeklerde kadınlara oranla üç kat fazladır. Ülkemizde ise erkek/kadın oranı 7.5/1 olarak bulunmuştur.⁴ Yapılan epidemiyolojik değerlendirmelerde erkeklerde prostat, akciğer ve kolon kanserlerinden sonra 4. sırada olup tüm kanser vakalarının %5.5'ini oluşturmaktadır. Kadınlarda ise görülme sıklığı açısından 8. sıradadır ve kadın kanserlerinin %2.3'ü mesane tümörüdür.⁵ Beyaz erkeklerde, siyahlara oranla daha sık görülmekte, tümör oranı Kuzey-Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde 100.000'de 20-25 iken, Batı Avrupa, Hindistan, Çin ve Japonya'da 100.000'de 2-10 arasında değişmektedir.¹ Bununla beraber Afrika ve Orta Doğu ülkelerinde Schistosoma Haematobium parazitiye bağlı mesane tümörü endemik şekilde görülebilmekte ve bazen erkeklerde en önemli kadınlarda ikinci en önemli kanser olarak belirtilmektedir.⁶ Ülkemizde daha çok Karadeniz bölgesinde görüldüğü belirtilmişse de, 1993-1994 yılları arasındaki istatistiklere göre İç Anadolu, Ege, Doğu ve Güneydoğu bölgelerine göre daha sık olduğu saptanmıştır.⁴

Mesane kanserlerinin büyük çoğunluğu değişici epitel hücreli karsinomdur. Diğer kanser tipleri skuamoz hücreli karsinom (%5), adenokarsinom (%3) ve nadir olarak sarkom, melanom, küçük hücreli nondiferansiye karsinom ve koriokarsinomdur.⁷ Mesane değişici epitel hücreli karsinomları farklı klinik davranış gösteren yüzeyel ve invaziv olmak üzere iki farklı grupta değerlendirilir. Mesane tümörlerinin ilk tespit edildiğinde %70-80'i yüzeyeldir ve mukoza, submukoza veya lamina propriaya sınırlı olup, genellikle iyi bir prognoza sahiptirler. Yüzeyel tümörler genelde iyi differansiye histolojik karaktere (düşük grade) sahip olmalarına karşın (Gr-1 ve Gr-2), olguların %60-80'i sıklıkla rekürrens,

%10-15'i progresyon gösterir.^{9,10} Hastaların %20'sinde ilk teşhis edildiğinde, kas invazyonu vardır ve bunların üçte ikisinde 12 ay içinde uzak organ metastazı gözlenebilir. Ayrıca bu olgularda beş yıllık yaşam oranı çok düşük olup yaklaşık %5 dir. Kas tabakasına invaze tümörlerin çoğu kötü differansiye histopatolojik özelliğe sahiptir (Grade-3).^{11,12}

Mesane tümörü mesleki ve çevresel kimyasallara maruz kalma ile ilişkisi gösterilen ilk neoplastik hastalıklardan birisidir. Rehn, 1895 yılında anilin boyasının işçilerde mesane kanserini artırdığını belirtmiştir.⁶ Kauçuk, boya ve petrokimyasal maddelerde bir çok endüstriyel kanserojen madde saptanmıştır. Bu nedenle mesane tümörü özellikle bu iş kollarının bulunduğu endüstriyel bölgelerde sık olarak izlenmektedir. Uzun süreli (16-22 yıl) sigara içenlerde, mesane kanseri görülme riski içmeyenlere göre 4 kat arttığı bilinmektedir.⁷ Ayrıca şeker tadlandırıcıları, fenasetin, siklofosfamid gibi ilaçlar, mesane taşı irritasyonu, aminoasit ve proteinden zengin diyet, schistosoma ve bilariazis gibi kronik mesane infeksiyonları etiyolojide rol oynamaktadır.^{5,7,13}

Değişici epitel hücreli karsinomlar 'papiller', 'solid' veya ikisinin karışımı şeklinde 'papiller-solid' olarak görülür. Papiller tipi benign papilloma benzer. Üro-epitelyum tabanı düzensiz değildir ve konnektif dokunun derinliklerine kadar uzanmaz. Papiller formdaki hücreler düşük sitolojik atipi göstermekte ve tümörün saptanmasında idrar sitolojisi yetersiz kalmaktadır. Pratikte tüm solid tümörler kötü differansiye ve kısa sürede metastaz yapma eğilimindedir. Bu nedenle yüksek sitolojik atipi gösterdiğinden idrarın sitopatolojik değerlendirmesi yüksek oranda tanısal değere sahiptir.^{5,7}

Mesane tümörü kanama, enfeksiyon ve invazyon risklerinin yanısıra yüksek oranda nüks özelliğinin olması nedeniyle erken tanı yanında yakın takibi çok önemlidir. Günümüzde mesane tümörünün tanı ve takibinde altın standart yöntem sistoskopi ile tümöral dokudan veya şüpheli alandan biyopsi olarak histopatolojik tanının konmasıdır. Mesane tümörü için risk

faktörleri olan ve hematüri öyküsü ile başvuran hastalarda etiyolojinin belirlenmesinde sistoskopi ve gerekirse biyopsinin yeri ve önemi tartışılmaz. Ancak, invaziv ve maliyetinin yüksek oluşu, sistoskopiye alternatif arayışları gündeme getirmiştir. Daha az invaziv olması için fleksibl sistoskop geliştirilmişse de, bu endoskopik enstrümanla yapılan sistoskopinin de non-invaziv olduğu söylenemez.

Bu amaçla idrara dayalı, non-invaziv, hızlı uygulanabilir, kullanımı kolay ve ucuz yöntemler kullanılarak mesane kanserini erken tanımak ve takip etmek hem hasta hem de hekim açısından tercih edilmektedir. Bu çalışmada idrarda uygulanan BTA stat (Bladder Tumor Antigen) testinin mesane kanseri tanı ve takibinde sistoskopi ve idrar sitolojisine alternatif olup olmayacağı araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Anatomi

Mesane idrar depolama ve boşaltma görevi yapan, pelvik yerleşimli içi boş kaslı bir organdır. Fetal gelişimin 4. ve 7. haftalar arasında ürorektal septum 'cloaca'yı anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüs olmak üzere ikiye böler. Primitif ürogenital sinüsün üst ve en büyük parçasından mesane gelişir.

Mesanein konumu ve şekli boş veya dolu oluşuna göre değişir. Mesane boş iken, simfiz pubisin arkasında olup, yeni doğan ve çocuklarda desensus tamamlanmadığı için daha yukarı konumdadır. Dolu iken simfiz pubisin üzerinde palpe ve perküte edilebilir. Boş iken üçgen pramit şeklindedir ve tepe (apeks), üst yüz, alt-yan yüzleri, tabanı ve mesane boynu belirgindir. Mesanein en üst noktasını oluşturan tepesi embriyolojik dönemdeki urakusun artığı olan fibroz bir bantla (chordea urachi) göbeğe bağlanır.

Mesane tabanı, tepesi prostat tabanı plikarektovezikalis ve vas deferensden oluşan, bir üçgen şeklindedir. Erkeklerde rektumla komşudur, aralarında fascia rectovesicalis (Denonviller fasyası), vezikula seminalisler ve vas deferenslerin ampüllaları bulunur. Kadınlarda mesane tabanı vagina ön duvarı ve uterus ile komşudur. Aralarında gevşek bağ dokusu yer alır. Mesanein üst yüzeyi peritonla komşudur. Mesanein peritonla örtülü olmayan alt yan yüzeyleri simfiz pubis, levator ani ve internal obturator kaslarla komşudur. Simfiz pubisle aralarında 'Retzius' aralığı denilen bir fascial aralık vardır. Bu aralıkta gevşek yağ ve bağ dokusu, aynı zamanda bir ven pleksusu (Santorini ven pleksusu) bulunur. Mesanein hareketsiz bölümünü oluşturan mesane boynu ise prostatın tabanına oturur ve içinde üretranın başlangıcı olan internal orifis yer alır.

Mesanein histolojik yapısını ele aldığımızda; mesanein iç yüzünü örten mukoza, çok katlı değişici epitelden oluşmuştur. 4-8 kat hücreden oluşan değişici epitelin yüzeyindeki hücreleri oval, derindeki hücreler ise

kübik şekilde sıralanır. Boş mesanedeki oval ve derindeki kübik epitel hücreler mesane dolduğunda yassı epitel şekline dönüşür.

Mukoza altında yer alan submukoza tabakası (Lamina propria) her yöne uzanan elastik ve kollejen liflerden oluşmakta ve içerisinde gevşek bağ dokusu ve kapiller damarlar yer almaktadır.

Mesane kas yapısı belirli bir düzene bağlı olmaksızın her yöne uzanan kas liflerinden oluşmuştur. Detrusor olarak adlandırılan bu yapı ancak mesane boynunda belirgin üç tabaka oluşturur. Mesane boynuna yaklaştıkça iç ve dışta longitudinal, ortada sirküler bir tabaka oluşturmaya başlar. İç longitudinal tabaka longitudinal olarak, dış longitudinal tabaka ise sirküler ve spiral şekle dönüşerek kadında üretranın eksternal meatusuna, erkekte prostatik üretranın distaline kadar uzanır ve kısmen prostatın yapısına katılır. Orta sirküler tabaka derin trigonun dorsal ve lateral bölümüne katılır.

Mesaneyle beraber diğer pelvis organların en dış tabakasını örten seroza (adventisya) tabakası, kollajen ve birkaç elastik kas liflerinden oluşur. İçinde kan damarları, küçük sinirler ve çok küçük ganglionlar bulunur. Bu gerçek bir seroza yapısında değildir.

Distal üreter, trigon ve komşu mesane duvarından oluşan üreterovezikal bileşke, idrarın üreterden mesaneye akışını sağlayan ve mesaneden üretere reflüyü önleyen kompleks bir yapıdan oluşur. İntravezikal üreter yaklaşık 1.5 cm olup mesane duvarıyla sarılan intramural üreter ve yalnız mukoza altında yer alan 0.8 cm uzunluğunda submukozal üreter olarak ikiye ayrılır. Distal üreterin longitudinal kasları orifis düzeyinde sonlanmayıp trigon içinde de devam eder. Bu lifler daha sonra orifis altında yer alan taban lifleriyle birleşip yelpaze şeklinde trigona yayılmaktadır.

Yüzeyel ve derin olmak üzere iki tabakadan oluşan trigonun, intravezikal üreterin longitudinal lifleri orifis düzeyinde ayrılarak mesane tabanına dağılırlar ve 'yüzeyel trigonu' oluştururlar. Bazı lifler trigonun

kaidesinden karşı tarafa geçerek diğer üreterden gelen liflerle birleşirler. Diğerleri yelpaze şeklinde dağılarak orta-arka bölümden üretraya girerler. Erkeklerde bu lifler verumontanuma kadar uzanıp ejakulator kanallarının kaslarıyla bağlantı kurarlar ve krista üretralisini oluştururlar. Kadında aynı lifler üretranın dış meatusunda sonlanırlar. Mesaneye henüz girmemiş olan 3-4 cm'lik bölüm, intramusküler üreter gibi fibromusküler bir kılıfla (Waldeyer kılıfı) sarılıdır. Bu kılıfı oluşturan lifler mesane tabanında devam ederek derin trigonu oluşturur. Üstteki lifler mediale yayılarak karşı taraftan gelenlerle birleşir ve trigonun kaidesini oluşturur. Daha alt lifler mediale ve derine değişik eğimlerle inerek karşıdan gelenlerle birleşir. Derin trigon internal mesane orifisinde kalın, musküler ve fibrokolajen bir doku şeklinde sonlanır.

Pelvik organların büyük çoğunluğu Arteria iliaca internadan (hipogastrik arter) çıkan arterlerle beslenir. Mesanenin kanlanması büyük oranda A. vesicalis superior ve inferior ile olur. Arteria vesicalis superior mesanenin üst ve orta bölümünün kanlanmasını sağlar. Arteria vesicalis inferior ise A. iliacadan genellikle tek olarak, bazen A. rectalis media ile birlikte çıkar ve mesanenin tabanına, vezikula seminalislere ve prostata dallar verir. Ayrıca obturator ve inferior gluteal arterlerden mesaneye küçük dallar gelir. Kadınlarda uterus ve vaginal arterlerde bu bölgeye küçük dallar verir. Mesane damarları arasında zengin anastomozlar vardır.

Mesane çevresi ve adventisyası altında çok sayıda ven plexusları bulunur. Bunların bir bölümü arterlere paralel seyrederken diğer bir bölümü ise bağımsızdır. Bu plexuslardan gelen venöz kan, mesane ve prostatın ön, yan ve arka yüzlerini kuşatan geniş vezikal ve prostatik venöz plexuslara boşalır. Ön taraftan V. dorsalis penis'i de içine alan bu plexuslar (Santorini plexus) V. iliaca interna'ya açılır.

Mesanenin lenfatikleri, kas tabakaları arasında ve dışında olmak üzere, iki plexusta toplanır. Mesanenin üst kısmından çıkan lenf damarları eksternal iliak lenf bezlerine, alt kısımdan çıkanlar ise internal iliak lenf

bezlerine açılırlar. Mesanenin lenfatikleri, pelvik alt gastrointestinal sistem ve genital organ lenfatikleriyle zengin anastomozlar yaparlar.

Mesane otonom sinir sisteminin her iki bölümünden de zengin sinirler alınırlar. Sempatik lifler torakal 11-12 ve lomber 1-2 segmentlerden gelir. Sağ ve sol hipogastrik sinir olarak aşağıya doğru ilerler ve pelvik parasempatiklerden gelen pelvik plexusla birleşerek mesane ve üretrayı innerve ederler. Sempatik sinir sonlanması alfa ve beta adrenerjiktir. Mesane tabanı ve proksimal üretrada alfa adrenerjik reseptörler, mesane kubbesi ve yan duvarlarda beta adrenerjik reseptörler daha yoğun bulunur.

Sakral 2. - 4. segmentlerden çıkan parasempatik lifler (N. pelvici) zengin pelvik parasempatik plexusu oluştururlar, hipogastrik plexusla birleşerek mesane tabanında vezikal plexusu yapmak için dallar verirler. Parasempatik sinirler afferent ve efferent motor ve duyu liflerini taşırlar. Vezikal plexusun dalları adventisya içinde dallanır ve muskuler tabakaya girerek tüm mesane duvarına yayılır. Sempatik lifler mesane tabanı ve proksimal üretrada, mesane kubbesi ve yan duvarlara oranla daha fazladır. Endoderm orijinli detrusör kasının motor siniri primer olarak pelvik parasempatik plexustan (kolinerjik) kaynaklanırken, mezoderm orijinli trigon ve üreterin alt ucunun motor sinirleri sempatik orijinlidir. Mesanenin gerilme ve dolgunluk hissi parasempatik, ağrı, dokunma ve ısı hissi sempatik sinirlerle taşınır.^{14,15,16}

Mesane Tümörleri

Mesane, üriner sistemde en sık kanser görülen kısımdır. 1995 yılında Birleşik Devletlerde 50.500 yeni mesane tümör vakası bildirilmiştir. Kanserden ölümlerin kadınlarda %1'inden, erkeklerde %2'inden sorumludur.¹⁹ Birleşik Devletlerde yapılan bir çalışmada 1984 – 1993 yılları arasında tanı konulan mesane tümörü oranı yıllık kadında %38, erkekde %50 artış göstermiştir. Yıllık insidans erkeklerde 20/100.000 olup bu oran kadınlarda 5/100.000'dir.^{17,18} Tümörlerin %95'i üro-epitelyum kaynaklı olup bunlarında %90'nından fazlası değişici epitel hücreli karsinomdur. Daha az sıklıkla yassı epitel hücreli karsinom (%3-8) ve adenokarsinom ile nadir olarak sarkom, melanom, küçük hücreli andifferansiye karsinom, koryokarsinom gibi çeşitli tümörler de görülmektedir.^{7,19,20,21}

Bir çok solid tümör gibi mesane kanserleri de yaşlı popülasyon hastalığıdır ve mesane değişici epitel hücreli karsinom olgularının %80'i 50-79 yaş grubu arasında izlenir.^{7,19} Nadiren yaşamın ilk iki dekatında görülür ve görülenlerin çoğu da mezodermal orjinlidir.^{2,22} 1950 yılından bu yana çocuklarda yaklaşık 100 vaka mesane orjinli değişici epitel hücreli karsinom rapor edilmiştir.² Geniş serilerde tanımlanan genç yaş grubu mesane değişici epitel hücreli karsinomların tipik şekli differansiasyon özelliği eğiliminde olduğu ve nadiren rekürrens gösterdiği izlenmiştir. Bununla birlikte, bazı yayınlarda bu yaş grubunda tümör rekürrensi ve metastaz saptanan olgular da bildirilmiştir.^{2,22} 1969 yılında Javadpour ve Mostofi 10000 hastayı kapsayan üro-epitelyal tümörlü hastalardaki çalışmalarında 20 ve daha genç yaşta 40 olgu saptamışlardır.²

Son yapılan çalışmalarda ailesel ve genetik bir komponentin mesane karsinomu gelişmesinde rolü olduğu bildirilmiştir.²¹ Thelen ve Schaeuble, 1957 yılında ilk kez değişici epitel hücreli karsinomlarda ailesel geçişin varlığını vurgulamışlardır.²¹ Kantor ve arkadaşları da 45 yaştan daha genç hastalarda yaptıkları değerlendirmelerinde üriner sistem tümörlerinde

ailesel bir hikaye varlığının önemini elde etmişlerdir.²³ Daha sonraları mesane karsinomunda ailesel ilişkisine ait birçok çalışmalar yapılmış ancak henüz ailesel geçişin rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.^{7,21}

Mesane tümörü etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı ve çevresel faktörlerin arasında kimyasal maddelerin daha büyük önem taşıdığı düşünülmektedir. Mesane tümörleri özellikle petrokimya sanayinin bulunduğu endüstriyel bölgelerde daha sık karşımıza çıkmaktadır.⁷ Sigara içimi ile mesane kanseri arasındaki ilişki tartışmalı olmakla birlikte mesane kanseri gelişimi, sigara içme süresi ve miktarı arasında tutarlı bir ilişki bulunmuştur. Yapılan değerlendirmelerde sigara içimi ile tümör gelişimi arasında 16-22 yıl latent periyod gözlenmiştir.^{7,13} Sigara içenlerde mesane değişici epitelde atipik nükleuslu hücrelerin sayısında ve epitel sıra sayısında artış izlenmektedir. Auerbach ve arkadaşları sigara alışkanlığı ve değişici epitelde görülen nükleer atipi sayısında kesin bir korelasyon göstermişlerdir.¹³

Schistosoma haematobium'un, değişici epitel hücreli karsinom ve yassı epitel hücreli karsinomla ilişkili bir patojen olduğu düşünülmektedir. Zira bu patojenin yoğun oranda bulunduğu yerlerde yüksek oranda mesane karsinomu görüldüğü bildirilmiştir. Parazitin yumurtaları, mesane duvarında yerleşir ve kronik inflamatuvar cevap ve bunun sonucu epitelde yassı epitel hücre metaplazisi, displazi ve bazı olgularda da neoplazi gelişimine neden olur.⁶ Bunun yanında mukozanın uzun süreli lokal irritasyonu, divertikül, taşlar, ekstrofi gibi nedenler de etyopatogeneizde yeralan diğer faktörlerdir. Human papilloma virüsün mesane karsinomu gelişimindeki rolü ise halen tartışmalıdır.⁹

Mesane kanserinin moleküler biyolojik temeli tam olarak açıklanamamıştır. Ancak son yıllarda ileri teknikler kullanılarak yapılan çalışmalarda mesane karsinomunda diğer tümörlerde olduğu gibi malign lezyon gelişiminin birden çok kromozomal lezyonların birikimi ile ilişkili olduğu yolunda yeni sonuçlar elde edilmiştir.^{24,25,26} Bu değişiklikler başlıca

çeşitli onkojenlerin aktivasyonu ve değişik tümör supressör genlerin inaktivasyonu sonucudur.^{25,27} Yapılan çalışmalar sonucunda kromozom 3, 4, 8, 9, 11, 13, 17 ve 18 gibi bazı spesifik kromozomlarda allel kaybı olduğu ortaya çıkarılmıştır.^{24,28} Moleküler genetik çalışmalarda kromozom 3p ve 17p'de delasyonlar ile tümör grade'i ve evresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 17p'de delasyonlar ile vasküler invazyonun ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁷ Bunun yanında 9 kromozomda monozomi rapor edilmiş fakat, histopatolojik differansiasyon ve evre ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir.²⁵ Kromozom 11p'de izlenen anormalliklerin ise invaziv tümörlerde yüzeysel olanlara göre daha sık olduğu ortaya çıkmıştır.²⁵ Değişici epitel hücreli karsinom mesanenin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir ise de olguların %60'ı yan duvarlar ve arka duvarda lokalizedir. Rosai ve arkadaşlarının yaptıkları 100 vakalık serisinde tümör lokalizasyonunun %37 yan duvarda, %18 arka duvarda, %12 trigonda, %11 boyunda, %10 üreteral orifisde, %8 kubbede ve %4 ön duvarda olduğu bildirilmiştir.³⁰

Değişici epitel hücreli karsinomlar makroskopik olarak ekzofitik, endofitik ya da her iki şekilde olabilmekte, "grade"i ne olursa olsun sistoskopide genelde soluk kırmızı renkte lümen içine uzanmış deniz yosununu andırır bir görünümündedir. Bunun yanında papiller tümörler düz, sapsız, nodüler ülser ve üzeri kalsifiye şeklinde de izlenebilirler.³¹

Mesane değişici epitel hücreli karsinomlar farklı klinik davranış gösteren "yüzeysel" ve "invaziv" olarak iki grupta değerlendirilir.^{11,26} Yüzeysel değişici epitel hücreli karsinomlar (Pis, Pa, P1) olguların %70-80'ini oluştururlar ve genelde düşük grade (GI-GII) olup bu grup tümörler kas tabakasına invazyon göstermezler. Bunlar genelde iyi prognoza sahip olmakla birlikte endoskopik cerrahi rezeksiyon sonrası %50-80 oranında rekürrens riski taşırlar. Ancak sadece bu hastaların %15'i onbeş yıllık takibinde daha yüksek evreye ilerleyerek lokal invazyon ve metastaza neden olur.^{32,33,26,34} Ayrıca yüzeysel tümörlerin bir özelliği de teşhiste %30

oranında multifokal olmasıdır³⁶ Tümöre komşu mesane mukozasında %25 karsinoma in situ veya displazi gibi epitelde anormallikler izlenir.^{10,19}

İnvaziv değişici epitel hücreli karsinomlar (P2-3-4) ise yüksek grade (GIII) tümörlerdir.^{12,26} Bu grup tümörlerin %80-91'i ise P2-P3a evrededir.³⁰ Mesane kanserinin ilk teşhisinde genelde kas tabakasına invazyon vardır. Bu grup tümörler ilk tanı konulduğunda çevre ve uzak metastazı olmasa da kötü prognoza sahiptirler. Radikal sistektomi, radyoterapi ve kemoterapiden sonra ilk iki yıl içerisinde %50 oranında uzak metastaz gelişme riski taşırlar.^{11,37}

Mesane değişici epitel hücreli karsinomlarda bazen çeşitli histolojik varyantlar patolojik duruma eşlik eder. Genelde intrastoplazmik musin vakuolleri taşıyan glandüler metaplazi ile özellikle yüksek grade'li tümörlerde yassı epitel metaplazi odakları izlenir.^{38,31} Ward değişici epitel hücreli karsinomların %25-30'unda fokal musin üretiminin olduğunu göstermiştir.³⁹ Ender olarak stromada lenfositlerden oluşan yangısal infiltrasyon gözlenir ve nadiren lenfositik infiltrasyon epitelyal komponenti örtebilir ve malign lenfomayı taklit edebilir. Bazen de berrak hücreli tipi musin içeren boşlukların genişlemesi sonucunda 1 mm ve daha büyük boyutta kistlerin izlendiği mikrokistik bir pattern gösterir. Bunun yanında özellikle skuamöz differansiasyon gösteren tümörlerde yoğun eozinofillerden oluşan yangısal infiltrasyon izlenebilir. İnfiltrasyon ve nekroz ile bağlantılı olarak da Tamm-Horsfall protein birikimi görülebilir.⁷

Grade; Mikroskopik olarak mesane değişici epitel hücreli karsinomlar ilk olarak 1922 yılında Braders tarafından tümör hücrelerinin differansiasyon derecesi gözönüne alınarak Grade I, II, III, IV olarak dört grade üzerinden sınıflandırılmıştır.⁴⁰ Ash tarafından da önerilen bu sistem 1940'lı yıllarda geniş olarak kullanılmış ve 1960'lı yıllarda Mostofi ve arkadaşları tarafından modifiye edilmiştir. 1973 yılında ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından bugün de yaygın olarak kullanılan Grade I, II, III olarak üç grade üzerinde basit bir şekilde sınıflandırılmıştır.⁴¹

WHO sınıflamasına göre ;

Grade 0 : Papillom.

Grade I : Malignite ile uyumlu hücresel anaplazinin en az derecesi

Grade II : Hücresel anaplazi Grade I-III arasındır

Grade III : Hücresel anaplazinin en şiddetli derecesi

Değişici epitel hücreli papillomlar, genellikle 30 ile 60 yaşları arasında nadir olarak görülen bu benign lezyonlar mesane tümörlerinin %1'inden daha azını oluştururlar ve mesanenin herhangi bir yerinden ortaya çıkabilirler. Papillomlarda ince fibrovasküler stromayı çeviren, epitel tabaka sayısı en fazla altı sıralı izlenen, normal görünümde değişici epitel hücrelerden oluşur. Genelde tek ve 0.5-2 cm'lik küçük lezyonlardan oluşur. İnce yumuşak dallara ayrılmış görünümde ve bir sap ile mukozaya yüzeyel olarak tutunmuş olarak izlenir. Bu oluşumlarda histolojik olarak mitotik aktivite genellikle izlenmemekle beraber olguların neredeyse tamamı diploid'dir. Rekürrens beklenen bir durum değildir ve konservatif olarak transüretal olarak rezeksiyon ile tedavi edilirler. 10 yıllık yaşam süresi %95-98'dir^{30,41}

Diffüz papillamatozis ise mesane mukozasının kadife gibi görüldüğü ve mukozanın tamamı ya da büyük bölümünde papiller yapıların izlendiği mesane epitelyal tümörlerin özel bir grubudur.⁴¹

Değişici epitel hücreli papillom 'inverted' tip olarak, ilk defa 1927 yılında Paschis tarafından mesanenin 'adenoma benzer polibi' veya 'adenomu' olarak tanımlanmıştır. Ancak 1963 yılında Potts ve Hirst bu epitelyal tümörü inverted papillom olarak tanımlamışlardır.^{42,30} En sık 5. ve 6. dekatlarda izlenmekte ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Ender görülen bu lezyonların sıklığını Kunze yaptığı bir seri çalışmada %2.2 olarak bildirmiştir. Lezyonların %93'ü mesanede yerleşmekte ve mesanedeki lezyonların %81'i mesane boynu ve trigonda izlenmektedir. Çoğunlukla 1-3 cm boyutlarında, sistoskopide geniş tabanlı, nadiren saplı ancak papiller olmayan polipoid tümörlerdir. Bütünlüğü bozulmamış epitel

ile kaplı endofitik büyüme patterni ile karakteristik “şemsiye” hücreleri mevcuttur. Ancak epitelde displazik değişiklikler izlenmez. Lezyon “lamina propria” içine doğru yayılmış ürotelial hücrelerin kord ve kolumnaların birbiri ile bağlantılarıyla oluşmuştur. Genellikle benign kabul edilmekle birlikte değişici epitel hücreli karsinomlarla birlikte görüldüğü vakalar bildirilmiştir.^{43,44}

Grade I değişici epitel hücreli karsinom, makroskopik olarak yumuşak pembe renkte, sistoskopide pedinküler bir yapı ile asılı olarak duran ince papiller oluşumlar şeklindedir. Bazen pedinkülsüz de olabilir. Nekroz yoktur. Mikroskopide papiller yapılar içeren epitel tabaka sayısı yediden fazla olarak izlenen değişici epitel hücrelerden oluşur. Belirgin nükleer anormallikler izlenmez. İğsi veya yassı epitel hücre metaplazisi gözlenebilir.³¹

Grade II değişici epitel hücreli karsinom, makroskopik olarak pedinküllü veya pedinkülsüz olabilir. Nekroz nadiren izlenir. Mikroskopide daha da artmış hücre tabaka sayısı yanında nükleer genişleme ve hiperkromazi ile sık olmamakla birlikte mitotik figürler izlenebilir. Ayrıca küçük hiperkromatik hücreler, kolumnar hücreler, rozet benzeri yapı oluşturan hücreler, berrak hücreli veya iğsi şekilli hücreler görülebilir.³¹

Grade III değişici epitel hücreli karsinom, genellikle sapsız, karnibahar şeklinde bir görünüme sahiptirler. Nekroz ve ülserasyon sıktır. Mikroskopik olarak papiller yapılar mevcut olabilirse de bunlar düzensiz görünümündedir. Sitolojik olarak hücresel atipi ve pleomorfizm o kadar belirgindir ki, değişici epitel hücrelerin natürü seçilmeyebilir. Mitotik figürler sık izlenir.³¹

Karsinoma in situ (CIS): İlk defa 1952 yılında Melicow tarafından invaziv tümöre komşu mukoza veya herhangi bir yerde düz, yüksek grade, non-invaziv bir lezyon olarak tanımlanmıştır.¹⁰⁵ Soto ve arkadaşları daha sonra değişici epitel hücreli karsinomlu olguların 2/3’ünden daha fazlasında tümöre karşı alanlarda karsinoma in situ gösterdiler.³⁵ Ayrıca karsinoma in

situ mesanede bir primer lezyon olarak bulunabilir. Nükleer genişleme, hiperkromazi, pleomorfizm ve polarite kaybı izlenen sitolojik anormalliklerdir. Nükleer kromatin kabalaşmış ve nükleolus belirgindir. Bir çok çalışmalar göstermiştir ki karsinoma in situ biyolojik olarak agresif olup vakaların çoğu invaziv kansere ilerler.^{7,46}

Karsinoma in situ dört farklı durumun birinde görülebilir.

1. Yüzeyel veya invaziv tümöre komşu fokal lezyon olarak
2. Makroskopik tümörler ile bir arada bulunan bir diffüz üro-epitelyal lezyon olarak.
3. Asemptomatik primer bir fokal lezyon olarak
4. Teşhiste makroskopik tümör ile ilişkili olmayan ancak semptomatik üro-epitelyum'un diffüz veya multifokal lezyonları olarak.

Karsinoma in situ yaygın olarak papiller veya sapsız tümörlerin tabanını çevreleyen küçük bir odak şeklinde izlenir. İnsidansı yüzeyel tümörlere komşu alanlarda %26-40 olup bu oran yüksek "grade"li tümörlerde %90-100 düzeyindedir. Yüzeyel değişici epitel hücreli karsinoma komşu karsinoma in situ varlığı kas invazyonu olasılığı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu izlenmiştir.^{7,46}

Yassı Epitel Hücreli Karsinom (Skuamöz Karsinom), prevelansı bölgelere göre değişiklik gösterir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm mesane tümörlerinin %3-7'sini oluştururken, Mısırda %75'ini oluşturmaktadır. Mısırda bu çok yüksek oran kronik bir enfeksiyon olan 'schistosomiazis'e bağlıdır.⁶ Genellikle hastalık daha genç yaşta görülmektedir. Bunlar ekzofitik, nodüler lezyonlardır ve genelde lenf nodu ve uzak organ tutulumu yapmazlar. Schistosomiazis'e bağlı olmayan yassı epitel hücreli karsinomlar üriner sistem taş hastalığı, uzun süreli kateterizasyon, mesane divertikülü veya lökoplaki gibi hazırlayıcı

sebeplerden kaynaklanır¹⁰⁵ Sigaranın bu tür kanserde de önemli rolü olduğu belirtilmiştir.¹⁰⁶

Yassı epitel hücreli karsinomlar keratinize hücreler taşırlar. Hücreler arası bağlantıları olan poligonal hücreler vardır. Keratinize hücreler sıklıkla idrara dökülür ve böylece sitolojik olarak saptama şansı vardır. Teşhis edildiklerinde genellikle ileri evrelerde olurlar ve bu nedenle prognozları kötüdür.^{7,19}

Adenokarsinom, mesane tümörlerinin %2'sinden azını oluşturur. Vezikal, urakal veya metastatik olabilir. Son ikisi oldukça nadirdir. Vezikal tipi mesane tabanında ve trigonda olabileceği gibi kubbeden de gelişebilir. Genelde kronik enflamasyon ve irritasyona bağlı olarak gelişir. Adenokanser mukus salgılar ve glandüler, kolloid veya taşlı yüzük hücreli patternleri vardır. Tanı konulduğunda genellikle kas invazyonu vardır. Bu tümörlerin prognozu diğer türlere göre daha kötüdür.¹⁰⁶

Evrelendirme

Değişici epitel hücreli karsinomlu hastalarda en önemli prognostik faktörlerden birisi de tümörün evresidir. Jewett ve Strong 1946 yılında metaztatik potansiyeli mesane duvarına tümörün invazyon derinliği ile ilk olarak ilişkilendirdiler ve bir prognostik faktör olarak daha sonra Marshall tarafından modifiye edilen bir evreleme şeması olarak sundular. Bunun yanında daha sonra benzer bir sınıflama American Joint Committee on Cancer (A.J.C.C) ve International Union Against Cancer (U.I.C.C) tarafından benimsendi (Tablo 1).^{31,47,31}

TNM (tumour, node, metastasis) sınıflama sistemi en sık kullanılan ve hastalığın klinik evresini en iyi yansıtan sistem olarak kabul edilmektedir.⁴⁸ (Tablo 2). Mesane kanserlerinde özellikle invaziv olanlarda en önemli prognostik faktör tümörün evresidir.^{35,47} Tümörün invaziv olup olmaması ve invazyonun derinliği, uygulanacak tedavi şeklini belirleyeceğinden biyopsi örneğinde patoloji uzmanı tarafından invazyonun derinliği dikkatle tespit edilmeli ve mutlaka rapor edilmelidir.

Tablo 1. Mesane tümörünün Jewett-Marshall ve AJCC'ye göre sınıflaması

İnvazyon Derinliği	Jewett Marshall	AJCC(evre)
Non-invaziv	O	Pa,Pcis
Lamina propria invazyonu	A	P1
Yüzeyel kas invazyonu	B1	P2
Derin kas invazyonu	B2	P3a
Perivezikal yağ tabakası invazyonu	C	P3b
Komşu organ invazyonu; Prostat, uterus,vagina Pelvik veya karın duvarı invazyonu	D1	P4a P4b

Tablo 2: Mesane tümörünün TNM sınıflaması

Primer Tümör (T)

Tx : Primer tümör araştırılmamış.

To : Primer tümör saptanmamış

Ta : Non-invaziv papiller karsinom.

Tis : Karsinoma in situ.

T1 : Tümör subepitelial konnektif dokuya invazyon var.

T2 : Tümör kas tabakasında yarıdan az invazyon var.

T3 : Tümör derin kas veya perivezikal yağ tabakasına invazyon var.

T3a : Tümör derin kas tabakasına yayılmış.

T3b : Tümör perivezikal yağ tabakasına yayılmış.

i. mikroskobik olarak

ii. makroskobik olarak

T4 : Tümör komşu organlara yayılmış.

T4a : Tümör prostat, uterus veya vaginaya yayılmış.

T4b : Tümör pelvik veya abdominal duvara yayılmış.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nx : Bölgesel lenf nodları araştırılmamış.

No : Bölgesel lenf nodu yok.

N1 : Metastaz tek ve çapı 2 cm'den küçük lenf nodunda var.

N2 : Metastaz tek ve çapı 2-5 cm arası veya çok sayıda lenf nodları var.

N3 : Çapı 5 cm'den büyük metastatik lenf nodu var.

Uzak Metastaz (M)

Mx : Uzak metastaz araştırılmamış.

Mo : Uzak metastaz yok.

M1 : Uzak metastaz var.

İmmunhistokimya ve Onkojenler

İmmünhistokimyasal olarak değişici epitel hücreli karsinomlar farklı keratin tipleri göstermektedir. Ayrıca bu tümörlerde yaygın olarak gösretilen Karsino Embriyogenik Antijen ve Catepsin B (özellikle yüksek evre lezyonlarda) ve Ca19-9 gibi markırlar vardır. ABO kan grubu antijenlerde delasyonlar değişici epitel hücreli karsinomlarda yaygın izlenen bir bulgudur. 'O' kan grubu olan yüzeysel tümörlü hastalarda yüksek evre tümör ve progresyon riski yüksektir.^{49,50} Bununla bağlantılı olarak popülasyonun %94'ünde bulunan Lewis antijen tümör evre ve grade'i dikkate alınmadan değişici epitel hücreli karsinomların %85'inde gösterilmiştir.

Bazal lamina komponenti "Laminin", değişici epitel hücreli karsinomlarda boyanması erken stromal invazyonun tespitinde yararlıdır. "Tenaskin" bir ekstrasellüler matriks proteindir ve yüksek grade, invaziv tümörlerde kuvvetle bulunmaktadır. Ultrastrüktürel olarak yüksek grade değişici epitel hücreli karsinomlarda, özelleşmiş bağlantılarda azalma ve tümör grade'i göz önüne alınmayarak elektron mikroskobunda pleomorfik mikrovilliler gösterilmiştir.⁴⁹

p53;

SV40 ile transforme edilmiş hücrelerde bulunmuş ve tanımlanmış, 1979'da keşfedilen 393 aminoasitli 53 kd ağırlığında bir nükleer fosfoproteindir. p53'ün mutasyona uğramış 'wild tip' formunun hücre siklusu regülasyonunda rol oynadığı veya hücre proliferasyonunda genler için inhibitör etki gösteren bir transkripsiyonel faktör olduğu düşünülmektedir. Normal p53 proteini hücreleri G1 safhasında durdurarak DNA replikasyonu öncesinde potansiyel mutajenik ve karsinojenik hasarın onarımını sağlamaktadır. Normal hücrelerdeki hızlı döngü ve wild tip p53 proteininin yarı ömrünün kısa olması nedeniyle konsantrasyonu düşüktür ve bundan dolayı da standart immünhistokimyasal yöntemlerle sağlanamamaktadır. p53 geni 17. Kromozomun kısa kolunda p13 bandı

üzerinde bulunmaktadır. Bu bölge insan tümörlerinde allel delesyonlarının en sık görüldüğü yerdir. Genin çok çeşitli bölgelerinde mutasyonlar görülmekle birlikte çoğunluğu 5. ve 8. ekzonlarda olmaktadır.^{11,51}

Mutasyonlar, proteinin bazı viral antijen veya hücre ürünlerine bağlanması gibi nedenlerle p53'ün yarı ömrü artabilir, inhibitör rolü azalabilir ve tümörogeneze neden olabilir. Mutant p53 gen ürünlerinin yarı ömürlerinin uzun olması ve nükleusta birikmesi nedeniyle immünohistokimya ile kolaylıkla saptanabilir.

p53 geninin uyarılması apoptozis adı verilen morfolojik olarak belirli özellikleri gösteren programlı hücre ölümünü de tetikleyebilir. Aktive p53, p21 üzerinden hücre ölümünü engelleyen bcl-2'nin miktarını azaltıp, hücre ölümünü kolaylaştıran bax gen miktarını artırarak hücreyi ölüme götürebilir. p53 geninin reversibl büyüme durmasını mı, yoksa apoptozis'e mi yol açacağı hücresel aktivasyonun durumuna bağlıdır. p53 gende mutasyon olunca ortaya çıkan mutant protein hedef DNA'ya bağlanamıyor ve DNA hasarı olduğunda hücre döngüsünün durması veya ölümü olamıyor.⁵⁴

p53 gende meydana gelen mutasyonlar çoğu insan tümörlerinde farklı oranlarda ekspresse olmaktadır. Kolon, meme, akciğer ve beyin tümörlerinde yüksek oranda bulunurken, endometrium, tiroid, karaciğer, özefagus, baş boyun tümörleri ve sarkomlarda düşük oranlarda ekspresse olduğu gözlenmiştir. Mesane tümörlerinde ise yapılan çalışmalarda p53 proteini için immünoreaktivite %54 oranında izlenmiş ve yüksek grade ve ileri evre ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.⁵⁵

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

Molekül ağırlığı 170 000 olan bir transmembran glikoproteindir. EGFR, reseptör trozin kinaz tip I ailesinin bir üyesidir ve EGF (epidermal growth factor) ve TGF alfa (transforming Growth factor alfa) sitokinler için bir reseptördür. EGFR insan neoplazmalarında farklılıklar gösterir. Artmış reseptör düzeyi, meme, akciğer, mesane kanseri, gliomlar ve kadın genital sistem tümörlerinde bulunmuştur. İnvaziv ve non-invaziv mesane kanserlerinde yapılan çalışmalarda yaklaşık vakaların %40'ında EGFR'nin gösterildiği tümörün nüksetmesi, progresyonu, yüksek evre, grade ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sağkalım süresi ve tümör nüksetmesi için bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür.^{56,57}

KLİNİK BULGULAR

Mesane kanserlerinin en önemli ve çoğunlukla ilk belirtisi hematüridir. Hasta makroskopik hematüri ile başvurabilir veya başka bir nedenle yapılan idrar tetkikinde mikroskopik hematüri saptanıp, yapılan değerlendirmede saptanabilir. Hematüri zaman zaman artar ve azalabilir. Yaşlı kişilerde bir kez dahi ağrısız, makroskopik hematüride mutlaka mesane kanseri akla gelmelidir. Bazı hastalar ise dizüri, pollaküri ve urgency gibi irritatif miksiyon bulguları ile başvurabilir. Bu durum daha çok CIS ve mesane boynunu tutan invaziv kanserlerde görülür. Nadiren bilateral üreteral tutulum nedeniyle hastalar üremik tabloda da başvurabilirler. Bazen de uzak organ metastazlarına bağlı şikayetlerle başvurabilirler.

Mesane kanserli hastalarda fizik muayenede tipik bir bulgu yoktur. Eğer pelvise kadar fikse olacak kadar invaziv tümör varsa suprapubik bölgede veya rektal tuşe muayenesinde sert kitle palpe edilebilir. Mesane kanserlerinde anestezi altında bimanuel muayene ile varsa kitle ve kitlenin durumu daha iyi değerlendirilir. Rektal muayenede prostatın endurasyonu, mesane ile prostat arası sınırın silinmesi hatta dikkatli bir muayene ile mesane tabanındaki sertleşme ve fiksasyon palpe edilebilir.

Tüm kanser hastalarında olduğu gibi mesane kanserinde de sistemik muayene yapılmalıdır. Kanserın lokal yayılımına bağlı tek taraflı veya iki tarafta üreterohidronefroza bağlı böbrek palpe edilebilir. Rektuma invaze olduğunda defekasyon problemleri görülebilir. Pelvik sinirlere bası sonucu alt ekstremitelerde paraparazi ve pelvik ağrı olabilir. Ayrıca inguinal veya supraklavikular lenfadenopati saptanabileceği gibi uzak organ metastazlarına bağlı organomegali, ağrı ve organa ait fonksiyonel bozukluklar da saptanabilir.

LABORATUAR DEĞERLENDİRME

Makroskopik hematüri varlığı tanı için önemli bir bulgudur. Hematüri pıhtılı ve ağrısız olabilir. Hematürinin görülmesine karşın pyüri olup olmadığının değerlendirilmesi için idrar analizi ilk yapılması gereken iştir. Tam kan sayımı ve biyokimya analizi, anemi ve azotemi olup olmadığı hakkında bilgi verir.

İdrar sitolojisi, mesane yüzeyinden dökülmüş hücrelerin mikroskopik olarak incelenmesidir. Tümörlerde idrara dökülen tümör hücreleri, büyük nükleuslu, düzensiz ve yoğun bir kromatin ağ içermektedir. İdrarın sitolojik değerlendirmesinde iyi diferansiye tümörlerde klinik değeri az iken, yüksek kötü differansiye tümörlerde oldukça duyarlıdır. Ancak enflamasyon, displazi ve kimyasal sistit gibi durumlarda yanlış pozitif sonuçlar verebilir. O nedenle sitoloji rutin taramada kullanılacak bir teknik değildir.⁵⁸

Ayrıca flow sitometri, Telomerase, Fibrin Degradation Products (FDP), Nucleer Matrix Protein (NMP22) ve bu çalışmada değerlendirilen BTA gibi mesane tümörünün saptanmasında denenen yöntemlerin çalışmaları halen yapılmaktadır.^{80,84,86,88,96,97,98,99}

Mesane tümörünün kesin tanısı sistoskopi ile görülerek konulsa da tümörün boyutları ve invazyon derecesi ve metastazlarının değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemlerinin önemi büyüktür. Mesane tümörü şüphesi olan bir hastaya intravenöz pyelografi (IVP) ilk planda yapılması önerilen ve en sık kullanılan tanı yöntemidir. Sistogram fazında mesanede dolma defekti şeklinde görülür. Tek veya iki taraflı pelvikalisiyel dilatasyon tümörün üreter alt ucunu tuttuğunu ve mesane kasına invaze olduğunun göstergesidir. Ancak üreterin dilate olmaması tümörün mesane kasına infiltre olmadığı anlamına gelmez. İntravenöz pyelografi ayrıca üst üriner sistemdeki patolojiler hakkında bilgi verir.

Ultrasonografi'nin (US) mesane tümörlerinin tanı ve evrelendirilmesinde önemli yeri vardır. Abdominopelvik ve transrektal

yapılan ultrasonografi ile, IVP çekilemeyen hastalarda, üst üriner sistemin solid organ metaztazları ve lokal invazyon derecesi hakkında bilgi verir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) özellikle infiltratif tümörlerde rutin olarak kullanılır. Perivezikal invazyonu, pelvik lenfadenopatiyi, solid organ metaztazını en iyi belirleyen yöntemdir. BT ile tümörün lokal evrelemesinde yanlışma oranı yüksektir.^{59,60}

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) günümüzde tanı ve evrelemede kullanılan yeni bir tekniktir. Tümörün mesane tabakalarından daha iyi ayırt edilmesi, lenf nodlarını daha iyi belirlemesi, kontrast madde gerektirmemesi ve X ışını olmaması avantajlarıdır. Yine de BT'ye belirgin bir üstünlüğü yoktur. Pahalı olması dezavantajıdır. Mesane kanserlerinde metaztazların değerlendirilmesinde ayrıca akciğer grafisi, tüm vücut kemik sintigrafisi de gereklidir.^{60,61}

Sistoskopi:

Mesane tümörünün tanısında en önemli tanı yöntemidir. Görüntüleme yöntemleri ile değerlendirmede şüphe varsa hemen yapılmalıdır. Lokal ve anestezi ile yapılabilir. Anestezi uygulanarak yapılması bir çok yönden faydalıdır. Hastanın tolere etmesi, bimanuel muayene ve gerekirse biyopsi ve rezeksiyon gibi invaziv girişimlere olanak sağlar. Ancak anestezinin riskleri dezavantajdır. Sistoskopi ile dikkatlice prostatik üretra, trigon, orifislerler ve mesanenin diğer alanları değerlendirilmelidir. Mesane kubbesi ve mesane boynunun değerlendirilmesi uygun açılı optikle yapılmalıdır.

TEDAVİ

Mesane kanserlerinin evresi ve differansiasyon derecesi tedavi protokolünü planlamada oldukça önemlidir. Bu hastaların tedavisi yüzeysel (Ta, T1, Tis), lokal infiltratif (T2, T3a, T3b, T4a) ve metaztatik olarak 3 ayrı grupta değerlendirilir.

Yüzeysel Mesane Kanserinde Tedavi; standart tedavi tümörün transüretal rezeksiyonu veya fulgurasyonudur. Özellikle düşük evre ve grade'deki tümörlerde tedavi edici etkinliği yüksektir. Transüretal rezeksiyon (TUR) yapılan yüzeysel mesane tümörlü hastaların %10-15'i daha sonra ileri tedavilerden birini gerektirir.⁶² Tümörün rezeksiyondan sonra histopatolojik incelemesi ve tümörün hücre biyolojisi incelenerek bundan sonra nasıl seyredeceği tahmin edilebilir. Tümör yüzeysel olduğu sürece büyüklüğü ve lokalizasyonuna bakmaksızın TUR tercih edilmesi gereken yöntem olmalıdır. Laser vaporizasyon TUR'a alternatif olarak kullanılan bir yöntemdir. Bunların 4-15 mm derinliğe penetre olma özelliği vardır. Laser enerjisi tümör gibi vasküler dokular tarafından seçici olarak absorbe edilir. Böylece tümörün vaporizasyonunu sağlar. Kullanım kolaylığının yanısıra histopatolojik değerlendirme için doku alınamaması dezavantajdır.⁶⁴

Yüzeysel mesane tümörleri her ne kadar TUR veya laserle kolay tedavi edilseler bile nüks etme riskleri yüksektir. Bu tümörün multifokal odaklı oluşundan veya primer tedavi sırasında tümör hücrelerinin diğer yüzeylere inoküle oluşundan kaynaklanabilir. Başarılı tedaviye rağmen bu nükslerin oranı %60-70 düzeyindedir. Bu nedenle mesaneye TUR sonrası immünohistimulan veya sitotoksik ilaçlar vererek nüksler azaltılabilir. Nitekim intrakaviter tedavilerden sonra nüks oranının %30'lar düzeyine düştüğü gösterilmiştir. Tedavinin düşük evre, yüksek grade'li hastalarda daha etkin olduğu bildirilmiştir. İntrakaviter tedaviler CIS tümörlerde tedavi amaçlı da kullanılmakta ve bu amaçla kullanılan Bacillus Calmette-Guerin

(BCG) ile yapılan çalışmalarda nüks oranlarının belirgin azaldığı görülmüştür.^{65,66}

Yüzeyel mesane tümörlerinde özellikle profilaktik amaçlı çok sayıda farklı ajanlar kullanılmıştır. Bunlar sitotoksik ilaçlar, immünomodülatörler ve vitaminlerdir. En sık kullanılan ajanlar BCG, Mitomisin-C, Thio-Tepa, Doxorubicin ve Etoqluciddir.^{66,67}

İnvaziv Mesane Kanserlerinde Tedavi; mesaneyi koruyucu veya radikal küratif cerrahi tedavi seçenekleri vardır. Ancak mesane koruyucu tedavilerde TUR'a destek olarak kullanılan radyoterapi ve kemoterapi ile küratif tümör tedavisi sağlanamadığı için ve bu yaklaşımda nüks riski yüksek olduğu için genelde parsiyel veya total sistektomi tercih edilir. TUR ile temizlenemeyen kasa infiltrate tümörlerde diğer bir seçenek parsiyel sistektomidir. Ancak uygun vakalarda uygulanabilmesi nedeniyle tedavi grubu sınırlıdır.⁶⁸

Kas invazyonu olan hastalarda en ideal tedavi seçeneği radikal sistektomidir.⁶⁹ Morbiditesi yüksek bir cerrahi olduğu için ancak kür sağlama şansı yüksek olan hastalarda tercih edilir. Perivezikal yağ dokuya veya prostata invazyonu olduğu düşünülen hastalarda neo-adjuvan kemoterapi ile evre ve kitle küçültülerek kür şansı artırılabilir. Aynı zamanda pre-operatif radyoterapi (2000 - 4000 cGy) lokal rekürrens oranlarını azaltabilir.^{70,71}

Metastatik Mesane Kanserinde Tedavi; mesane tümörleri küratif tedavi şansını kaybeder, bazen de ileri yaş, genel durum bozukluğu ve hastanın istememesi gibi durumlarda cerrahi dışı tedaviler gündeme gelir. Metastatik mesane tümörlerine yapılabilecek en etkili tedavi sistemik kemoterapidir. Bu amaçla en sık MVAC (metotroxate, vinblastin, doxorubicin, cis-platin), CMV (cis-platin, doxorubicin, vinblastin) ve doxorubicin yerine daha az kardiyotoksik yan etkisi olan epirubicin ile değişerek MVEC protokolleri kullanılabilir. Kemoterapi ile %57-70

arasında objektif cevap rapor edilmiş ve %30 komplet cevap bildirilmiştir.^{72,73,74}

Lokal invaziv ve cerrahi yapılamayan hastalarda radyoterapi standart tedavilerden biri olarak görülse de yeterliliği oldukça tartışmalıdır. Eksternal radyoterapinin küratif amaçlı verilen dozu 5000 - 7000 cGy'dir. T2-T3 hastalar için 5 yıllık sağ kalım oranı %40 bildirilmiştir. Bununla beraber %33-68 oranında lokal nüks riski de vardır. Bazen radyoterapiye konkomitant olarak radyosensibiliteyi artırıcı özelliği olan cis platinium veya 5-flourouracil gibi ajanlarla da uygulanabilir. Hastaların %15'inde ciddi barsak, mesane ve rektal komplikasyonlar olması radyoterapinin dezavantajdır.^{75,76}

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Haziran 1997 – Aralık 1998 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğine hematüri, irritatif işeme şikayetleri ile başvuran 75 olgu ve daha önce yüzeysel mesane tümörü nedeniyle opere edilip izlenen henüz kontrol sistoskopileri yapılmayan 34 olgu değerlendirmeye alındı. Ayrıca yakınması olmayan 11 olgu kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Yaşları 23 ile 92 arasında değişen (ortalama, 63.77 ± 11.03 yıl) 106 erkek, 14 kadın toplam 120 hastaya önceden tanıya yönelik hiçbir işlem yapmaksızın BTA stat (Bard Diagnostic Sciences, Covington, USA) testi uygulandı.

Uygulanan BTA stat testi, tek aşamalı immünokromatografik bir test olup, hazırlık gerektirmeyen idrar ile sadece 5 dakikada sonuç alınabilen idrardaki mesane tümör antijenlerini saptayan niteliktedir. Hastadan alınan taze idrar herhangi bir işlem uygulanmadan cihazın uygun bölümüne özel damlalığı ile 5 damla konulur. Kolloidal antikorlar içeren cihaza damlatılan idrar içinde eğer tümör antijeni varsa antijen-konjugate kompleksi oluşur. Reaksiyon karışımı membran boyunca immobil antikorların bulunduğu kısma kadar akar. Hasta alanında antijen-konjugate kompleksleri ikinci antijen spesifik antikorlarla birleşerek görülebilen bir hat oluşur. Eğer idrarda antijen yoksa bu hat oluşmaz. Kontrol alanında antijenden bağımsız görünen hattın oluşması ile, cihazın uygun çalıştığı değerlendirilir.⁷⁷

BTA stat test sonuçlarına bakılmaksızın hematüri ve irritatif işeme şikayetleri ile gelen tüm hastalara idrar analizi, böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı, intravenöz pyelografi, ultrasonografi, gerekli olgularda bilgisayarlı tomografi ve tanı amaçlı genel veya lokal anestezi ile sistoskopi uygulandı. Önceden yüzeysel mesane tümörü tanısıyla izlenen hastalara test sonucu ne olursa olsun rutin sürelerinde sistoskopik kontrolleri yapıldı ve bazı olgulardan gerekirse şüpheli alanlardan koparma veya rezeksiyonla biyopsiler alındı. Tüm hastalardan test yapılacak günün sabahı ilk idrarlarını sitolojik değerlendirme için bir kaba koyarak getirmeleri

söylendi. İdrar Üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalında değerlendirildi. Sistoskopik değerlendirme ile lezyondan alınan koparma biyopsileri veya transüretral rezeksiyonla, tümör saptanan olgular Dünya Sağlık Organizasyonu'nun histolojik differansiasyon derecelerine göre grade 1, 2 ve 3 olarak değerlendirildi ve TNM klasifikasyonuna göre evrelendirildi.^{78,79}

BTA stat testin sensitivitesi, spesifitesi ve doğruluk testleri standart istatistiksel metodlara göre saptandı. Tümörün büyüklüğü, evresi ve grade'i arasındaki farklılıkları Pearson ki-kare testi ile değerlendirildi. Altın standart alınmadığından dolayı BTA stat testi ile sitoloji arasındaki farklılık için ise McNemar testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan ve BTA stat testi uygulanan 120 olgudan hematüri ve irritatif işeme şikayetleri olan 75 olgunun 53'ünde mesane tümörü, 8'inde benign prostat hiperplazisi, 8'inde nefrolitiazis ve 6'sında üriner enfeksiyon saptandı. Opere yüzeysel mesane tümörü nedeniyle izlenen 34 olgudan 18'inde kontrol sistoskopisiyle mesane tümörü görüldü. Tüm tümörlerin transtüretal rezeksiyon sonrası patolojik yapısına değişici epitelyal hücreli karsinom tanısı konuldu. Primer tümör saptanan 53 hastanın 44'ünde (%83) ilk müracatlarında yapılan BTA stat testi pozitif bulundu. 9 hastada tümör olduğu halde test negatifti. Yüzeysel mesane tümörü nedeniyle izlenen 34 hastanın 18'inde (%53) sistoskopi ve histopatolojik incelemeye tümör görülürken, BTA stat testi ile 18 hastanın 14'ünde (%78) tümör saptandı. 4 hastada tümör olduğu halde test negatifti. Değişici epitel hücreli tümör saptanan toplam 71 olgunun 20'si (%28) grade-I, 32'si (%45) grade-II ve 19'u (%26) grade-III olarak değerlendirildi. Klinik ve patolojik evresi Ta olan toplam 22 (%31), T1 olan 11 (%15), T2-T3a olan 14 (%20) ve T3b'den yüksek 24 (%34), tümörün büyüklüğü 2 cm'den küçük 25 (%35), 2-4 cm arası 28 (%39) ve 4 cm'den büyük 18 (%26) hasta vardı.

Sistoskopik değerlendirme altın standart alındığında, BTA stat testi ve idrar sitolojisi için elde edilen sensivite, spesifite ve doğruluk oranları Tablo. 3 de gösterilmiştir.

Toplam 71 mesane kanserli hastanın 58'inde (%81) BTA testi ile tümör pozitif sonuç alındı. Toplamda sensivite oranları BTA stat testi için %81.6, idrar sitolojisi için %43.6 bulundu.

Mesane tümörünün grade'i ($p = 0.001$), evresi ($p = 0.007$) ve büyüklüğü arttıkça ($p = 0.04$) BTA stat testinin sensivitesinin arttığı ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü.

Tablo 3.

	<i>Hasta sayısı</i>	<i>Sensivite(%)</i>	<i>Spesifite(%)</i>	<i>Doğruluk(%)</i>
BTA stat				
Primer Hasta	53	83.0	90.9	85.3
İzlenen Hasta	18	77.7	50.0	64.7
Tüm Hastalar	71	81.6	79.5	80.8
Sitoloji				
Primer Hasta	53	47.1	81.2	58.6
İzlenen Hasta	18	33.3	86.3	55.8
Tüm Hastalar	71	43.6	84.2	57.7

BTA stat testinin ve idrar sitolojisinin sensivitesi değişik grade, evre ve tümör büyüklüğüne göre Tablo 4’de değerlendirilmesini göstermektedir.

Tablo 4.

	<i>Hasta sayısı</i>	<i>BTA stat testi(%)</i>	<i>Sitoloji(%)</i>
Büyüklük(cm)			
2 cm’ den küçük	25	68.0	36.0
2-4 cm arası	28	85.7	50.0
4 cm’ den büyük	18	94.4	66.6
Grade			
1	20	55.0	15.0
2	32	87.5	43.7
3	19	100.0	73.6
Evre			
Ta	22	59.1	22.7
T1	11	81.8	36.3
T2-3a	14	85.7	66.6
T3b ve yükseği	24	100.0	83.3

Tümör olduğu halde BTA stat testinin negatif sonuç verdiği toplam 13 hastanın 11 (%85) tanesi yüzeysel ve düşük grade tümörlerken sadece 2 (%15) tanesi yüksek grade ve evrede (T2-T3a) tümörlerdi. BTA stat testi T3b ve daha yüksek evrelerdeki tümörlerin hepsinde doğru sonuç verdi. BTA stat testi sensivitesi idrar sitolojisine oranla grade’i, evresi ve büyüklüğe göre değerlendirmede belirgin oranda yüksektir ($p = 0.0001$).

Yüzeyel mesane tümörü nedeniyle takipte olup, ilk operasyonlarından sonra intravezikal Bacillus Calmette-Guarin (BCG) tedavisini almış toplam 22 hasta değerlendirildi. Bu hastaların tedavi sonrası takip süreleri 6-60 ay (ortalama 18.5 ay) idi. Bu hastaların 6'sında (%27) tümör saptandı. Ameliyat sonrası intravezikal BCG tedavisi alan hasta grup ile ilk müracat eden ve tümör saptanmayan grub'a oranla BTA stat testinin yanlış pozitif değeri fazlaydı. Yüzeyel mesane tümörü nedeniyle daha önce BCG tedavisi almamış hastalardaki BTA stat testinin spesifitesi %78 iken, BCG tedavisi almış grupta %40 saptandı. Bilhassa son 2 yıl içinde BCG tedavisi almış grupta daha da düştüğü belirlendi(%25).

BTA stat testi ile idrar sitolojisinin birlikte değerlendirilmesi, tek başına BTA stat testinin sonuçlarına üstünlük sağlamadığı görüldü. Her iki modalitenin kombine olarak uygulandığı olgularda sensivite ve spesifitesi oranları sırasıyla %81.6 ve %75 olarak tespit edildi.

Kontrol grubu olarak çalışmaya alınan benign prostat hiperplazili 8, sağlık sorunu olmayan 11 hastanın hiç birinde BTA stat testi yanlış pozitif sonuç vermedi. Buna karşın nefrolitiazisli 8 hastadan 1'inde (%13), üriner enfeksiyonlu 6 hastanın 1'inde (%17) test yanlış pozitif sonuç vermiştir. Yüzeyel mesane tümörü nedeniyle takip edilen ve BCG tedavisi almış toplam 16 (%47) hastanın kontrol sistoskapisinde tümör yok iken, BTA stat testi ile 8 (%50) hastada yanlış pozitif sonuç alındı.

TARTIŞMA

Mesane tümörünün tanısı ve takibi hastalığın tedavisi ve prognozu açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle kesin tanı için sitoskopi önemli yer tutmaktadır. Ancak sistoskopi invaziv ve tecrübe gerektiren bir yöntem olduğu için mesane tümörünün tanı ve izleminde invaziv olmayan tümör belirleyicisi arayışları sürmektedir. Kromozom değişiklikleri ve delesyonlarının, tümör süpressör gen varyasyonlarının saptanması ve çeşitli büyüme faktörlerinin araştırılması bunlardan bazılarıdır.^{40,49,50} Ancak bunlar oldukça pahalı, zaman alıcı ve günlük uygulaması güç tanı yöntemleridir. Bu nedenle kullanım kolaylığı ve düşük maliyeti olan, idrara dayalı çeşitli yöntemlerle mesanedeki tümörün varlığını tespit etmeye yönelik değerlendirmeler ve testler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla yaygın olarak kullanılan idrar sitolojisinin düşük grade tümörlerde yeterince duyarlı olmadığı bilinmektedir.⁸¹ Ramakumar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada düşük grade mesane tümörlü hasta grubunda sitolojinin sensitivitesini %22 yüksek grade tümörlü grupta %83 olarak bulmuşlardır. Tüm grupta %44 olarak saptanmış⁹⁴ Pode ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada düşük grade mesane tümörlü hastalarda spesifite %4, yüksek grade tümörlerde ise %75 olarak saptanmıştır.⁸⁰ Ayrıca sitolojik değerlendirme patoloji uzmanının tecrübesine göre değişken olmasından ve işlem için birkaç gün süre de gerektiğinden dolayı mesane tümörünün tanı ve takibinde yeri sınırlıdır.^{81,82,58}

Bu çalışmada da idrar sitolojisinin özellikle düşük grade, düşük evre ve 2 cm'den küçük tümörlerde sensitivitesinin belirgin az (%15) olduğu görüldü. Buna karşın yüksek grade, yüksek evre ve büyük tümörlerde sitolojinin spesifitesi yüksektir (%74). Değerlendirmede BTA stat testi ile sitolojik değerlendirme arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.0001$). Bu fark tüm gruplarda görülmekle birlikte özellikle düşük grade, düşük evre ve küçük tümörlerde belirgindi

Sitolojik yöntemle alternatif olarak sunulan diğer bir yöntem ise idrarda Lewis-X antikorlarının değerlendirilmesidir. Tümör ilişkili antijenlere karşı oluşan monoklonal antikorları (Lewis-X) kullanarak idrarın immunositolojik değerlendirmesi konvansiyonel sitolojiye göre daha duyarlı sonuç vermekle birlikte yine de istenilen düzeyde olmamıştır.^{83,84,85} Diğer testlerden, idrarda tümör hücreleri saptayan polimeraz zincir reaksiyonuna dayalı moleküler markerlar saptanması, telomeraz aktivitesi veya mikrosatellit analizleri sayılabilir. Ancak bu teknikler zaman alıcı ve maliyeti yüksek olduğundan rutin kullanıma girmemiştir. Bu nedenle elimizde geniş serili prospektif çalışmalar mevcut değildir.^{86,87}

Mesane kanserli hastaların idrarlarında eriyik belirleyicilerin saptanması yeni testlerin gelişmesine yol açmıştır. Bu amaçla Pariente ve arkadaşları immünoradiometrik bir test olan ELSA-CYFRA 21-1'i değerlendirerek eriyik sitokeratin 19 fragmanlarının miktarının ölçümünü yapmışlardır. Böylece yazarlar idrarla non-invaziv mesane tümörlerinin tanısı koyulabileceğini belirtmişler.⁸⁸ Bu amaca yönelik yapılan çalışmalarda mesane tümörünün varlığında idrarda sitokeratin 19 seviyesinin anlamlı derecede yükseldiği gösterilmiştir.^{89,90,91} Buchumensky ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sitokeratin gibi normal dokudan da açığa çıkmayıp, sadece tümör dokusundan açığa çıkan sitokeratin 20'nin mesane tümör tanısında daha iyi olduğunu bildirmişlerdir.⁹²

Son zamanlarda idrara dayalı mesane tümör belirleyicisi olarak denenen bir diğer yöntem enzim immünassay yöntemiyle idrarda nükleer matriks proteini (NMP22) ölçmektir. Yapılan çalışmalarda yeni tespit edilmiş veya rekürren mesane tümörlerinde idrarda nükleer matriks protein seviyelerinin normal idrara oranla anlamlı ölçüde arttığı belirtilmiştir (p=0.00005). Yapılan çalışmalarda NMP22'nin sensitivitesi %53-70 arasında saptanmıştır.^{93,94,95}

Diğer yandan son raporlarda tanımlanan idrara dayalı yeni bir test olan FDP (fibrin degradation products) monoklonal antikorlar kullanarak

lateral akım immunoassay cihazdır. Johnston ve arkadaşlarının 60 hastadan oluşan çalışmalarında FDP'nin sensitivitesini %81 olarak saptamalarına karşın, daha geniş ve çok merkezli çalışmalarda bu oranın %52-68 arasında olduğu belirtilmiştir.^{94,96,97}

Bu yöntemlerin yanında ileri sürülen BTA testi mesane tümörünün tanısında ve takibinde kullanılmaya başlayan yeni bir testtir. BTA testinin FDP ve NMP22 dışındaki, sitoloji, telomerase, hemoglobin dipstik ve sitokeratin 19 ve 20, Lewis X antijen saptanması gibi diğer tümör belirleyicilerine göre bir çok avantajı vardır. Ofis ortamında kısa bir eğitim sonrası yardımcı sağlık personeli tarafından uygulanarak, birkaç dakikada sonuç alınabilmektedir. Orijinal BTA testi bir lateks aglütinasyon testi olup mesane tümörlü hastaların idrarında polipeptid komponentlerde tanımlanan yüksek moleküler ağırlıklı proteolitik degradasyon komplekslerin (insan IgG) kalitatif saptanması esasına dayanır. Uygulaması kolay ve mesane tümör saptanmasında başarılı sonuçları nedeniyle çok kısa sürede bir çok çalışma yapıldı. Çok merkezli yapılan çalışmalarda BTA testinin sensitivitesi %40-58 arasında ve spesifitesi %86-92 arasında bulunmuştur.^{98,99,100}

Birinci jenerasyon BTA testten daha iyi sonuçlar alınabileceği düşünülerek BTA stat testi geliştirilmiştir. Bu yeni test mesane tümör ilişkili antijen olarak bir protein olan insan kompleman faktör H'yi saptamaktadır. BTA stat testi tek basamaklı immünokromatografik işlem olup, iki monoklonal antikor kullanılarak mesane tümöründe bulunan, orijinal BTA testte saptanandan farklı antijeni saptamaktadır. Hücre kültürlerinde protein ilişkili insan kompleman faktör H mesane kanser hücresi tarafından üretildiği ancak normal dokularda olmadığı gösterilmiştir. İnsan kompleman faktör H, kompleman C3b ile ilişkiye girer ve membran için zararlı kompleksin oluşmasını inhibe eder, böylece hücre destrüksiyonu önlenir. Bu yolla proteinle ilişkili insan kompleman faktör H oluşturan tümörler immün sistemden korunabilmektedir.⁹⁴

Sarosdy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 220 tümörlü hastanın 147'sinde (%67) tümör pozitif olup, karsinoma insitu saptama oranını ise %53 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca mesane kanseri öyküsü olan hastada spesifisite oranını %70 bulmuşlardır.¹⁰¹ Avrupada çok merkezli yapılan bir çalışmada, 125 hasta üzerinde BTA stat testinin sensivitesi %72 olarak bulunmuştur.¹⁰² Bu çalışmada BTA stat testinin mesane tümörlü hastalardaki sensivitesi %82, spesifitesi %79 ve doğruluk oranı %81 bulundu. İlk kez müracat eden hastalarda ise sensivite %83, spesifite %91 ve doğruluk oranı %85 saptandı. İlk kez saptanan ve daha önce mesane tümörü nedeniyle opere edilip, takipte olan tümörler ayrı ayrı değerlendirildiğinde, tümörün büyüklük, grade ve evreye göre sonuçları değişiklik göstermiştir. Mesane tümörünün büyük, yüksek evre ve grade olması BTA stat testinin sensivitesini belirgin arttırmaktadır. Bu oranlar tümörün küçük, düşük evre ve grade olması ile azalmaktadır. Zira serimizdeki çoğu yanlış negatif sonuç da düşük grade, evre ve küçük tümörlerde gözlendi. Kontrol grupta sağlıklı kişilerde spesifite %100 bulunurken daha önce mesane tümörü nedeniyle opere olmuş ve takipte olan hastalarla başka ürolojik şikayeterle başvuran hastalarda spesifite düşmektedir.

Yanlış pozitif çıkan olguların %80'inde daha önce intravezikal BCG tedavisi uygulanmış olması lokal inflamasyon etkinin testin spesifitesini belirgin azalttığını göstermiştir. Takip edilen hastalarda daha önce intravezikal BCG tedavisi almamışsa spesifite %78 iken, özellikle son 2 yıl içinde intravezikal BCG tedavisi alanlarda %25'e kadar düşmektedir. Pode ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yüzeysel mesane tümörü nedeniyle daha önce BCG instilasyonu uygulanan hasta grubuna uygulanan BTA stat testinin spesifitesinin belirgin azaldığını bunun sebebi olarak intravezikal BCG'nin lokal inflamasyonuna bağlı olduğunu bildirmişlerdir.⁸⁰

Sarosdy ve arkadaşları normal sağlıklı olgularda spesifite oranının %95 olduğunu, Turba ve arkadaşları ise 221 sağlıklı bireye BTA stat testi

uyguladıklarında sadece %4 yanlış pozitiflik oranı bildirmişlerdir.^{101,103} Bu seride çalışmada değerlendirilen 11 sağlıklı olgunun hiç birinde yanlış pozitif sonuca rastlanmadı. Ayrıca kontrol grubu olarak aldığımız benign prostat hiperplazili 8 hastada yanlış pozitif sonuç rastlanmazken, nefrolitiazisli 8 olgunun birinde (%13), üriner enfeksiyonu olan 6 (%17) olgunun birinde yanlış pozitif sonuç alındı. Bu sonuçla ek üriner sistem patolojisi olan hastalarda BTA stat testinin spesifitesi azaldığı söylenebilir.

BTA stat testi primer tümör saptanan 53 hastanın 44'ünde (%83) tümörü saptamaktadır. Bu nedenle hematüri ve iritativ işeme şikayetleri ile gelen hastalarda BTA stat testi mesane kanseri için tarama amaçlı kullanılabilir. Bununla birlikte bu çalışmada mesane tümörü nedeniyle opere olmuş ve takip edilen hastalardaki nüks tümörü saptama oranının %78 olarak tespit edilmesi BTA stat testinin takipteki düşük grade yüzeyel tümörlü hastaların çoğunda periyodik sistoskopik kontrolün yerine kontrollü olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Böyle düşük riskli tümörleri olan hastaların takibinde bilhassa ilk yılda nüks tümör saptanmadı ise, aralıklı BTA stat testi uygulanıp sistoskopi sıklığı azaltılarak takibi daha uygundur.

Daha önce yapılan çok merkezli çalışmalarda olduğu gibi mesane kanserinde BTA stat testinin sensitivitesi bizim çalışmamızda da idrar sitolojisine oranla tüm evre ve grade göre yüksek bulundu.^{80,94,101,102,104} BTA stat testi ile sitolojinin kombine kullanımı tümör belirlemede herhangi bir üstünlük sağlamadı. Bu nedenle BTA stat testinin daha hızlı sonuç alınması ve uygulaması kolay olması nedeniyle sitolojinin yerini alacak potansiyeldedir.

Bu çalışmada BTA stat testinin primer mesane kanserli hastaların özellikle 2 cm'den büyük veya yüksek gradeli tümörlerde sensitivitesini çok yüksek bulduk. Hızlı, basit, kolay uygulanabilen ve hastaya invaziv bir işlem gerektirmeyen bir yöntemle mesane tümörü tanısı konulabilmesi BTA stat testinin yararlarıdır. Ancak malign bir tümörün tanımlanması ve

takibinin yapılabilmesi çok önemli olduğundan bizim görüşümüz mikroskopik hematüri ve irritatif işeme şikayetleri ile başvuran hastalarda tarama testi olarak kullanılabilir Bununla birlikte makroskopik hematüri ile gelen hastalarda BTA stat testi negatif olsa bile mutlaka sistoskopi yapılmalıdır. İntravezikal BCG tedavisi almış hasta grubunun takibinde BTA stat testinin yeri yoktur ve bu hastalara mutlaka sistoskopi yapılması gereklidir.

SONUÇLAR

-Kolay uygulanabilen, hızlı sonuç alınan ve hastaya invaziv bir işlem gerektirmeyen BTA stat testi ile mesane kanseri ön tanısı konulabilmesi bu testin en önemli avantajlarından birisidir.

-BTA stat testi primer tümör saptanan 53 hastanın 44'ünde (%83) tümörü saptadı. Bu nedenle hematüri ve irritatif işeme şikayetleri ile gelen hastalarda BTA stat testi mesane kanseri için tarama amaçlı kullanılabileceği düşüncesindeyiz.

-Tekrarlayan tümörlerde saptama oranı %77 olarak bulundu. Bu nedenle BTA stat testi takipteki hastalarda olabilecek düşük grade yüzeysel tümörlerin saptanmasında sistoskopiyle üçer ay arayla ardışık olarak yapılması uygun olacağı kanısındayız.

-Daha önce yapılan çok merkezli çalışmalarda olduğu gibi mesane kanserinde BTA stat testinin sensitivitesi bizim çalışmamızda da idrar sitolojisine oranla tüm evre ve grade göre yüksek bulunmuştur.

-BTA stat testi ile sitolojinin kombine kullanımı tümör belirlemede herhangi bir üstünlük sağlamadı. Bu nedenle BTA stat testinin daha hızlı sonuç alınması ve uygulaması kolay olması nedeniyle sitolojinin yerini alacak potansiyeldedir.

-Makroskopik hematüri ve irritatif işeme şikayetleri ile gelen hastalarda BTA stat testi negatif olsa bile mutlaka sistoskopi yapılmalıdır.

-İntravezikal BCG tedavisi almış hasta grubunun takibinde BTA stat testinin yeri olmadığı ve bu hastalara mutlaka sistoskopi yapılması gereklidir.

ÖZET

Mesane tümörlerinin tanısında sistoskopi ve gerekirse biyopsinin yeri ve önemi tartışılmaz. Ancak, invaziv ve maliyetinin yüksek oluşu, sistoskopiye alternatif arayışları gündeme getirmiştir. Bu nedenle idrara dayalı, non-invaziv, hızlı uygulanabilir, kullanımı kolay ve ucuz yöntemler kullanılarak mesane kanserini erken tanımak ve takip etmek hem hasta hem de hekim açısından tercih edilmektedir. Bu çalışmada BTA stat testinin mesane kanseri tanı ve takibinde sistoskopi ve idrar sitolojisine alternatif olup olmayacağı araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan 106 erkek 14 kadın toplam 120 hastaya BTA stat testi uygulandı. 120 hastanın 71'inde (%59) sistoskopik değerlendirmede tümör görüldü. Tümörün transüretal rezeksiyon sonrası patolojik değerlendirmesinde tüm hastalarda değişici epitel hücreli karsinom tanısı konuldu. Hematüri ve irritatif işeme şikayetleri nedeniyle ilk kez müracat eden 75 hastanın 53'ünde (%71) sistoskopik ve histopatolojik değerlendirme ile tümör saptandı. Bu primer tümör saptanan 53 hastanın 44'ünde (%83) ilk müracatlarında yapılan BTA stat testi pozitif bulundu. 9 hastada tümör olduğu halde test negatifti. Yüzeyel mesane tümörü nedeniyle takipte olan 34 hastanın 18'inde (%53) sistoskopi ve histopatolojik incemeyle tümör görülürken, BTA stat testi ile 18 hastanın 14'ünde (%78) tümör saptandı. 4 hastada tümör olduğu halde test negatifti. Mesane kanserinin tanısında BTA stat testinin sensitivitesi, idrar sitolojisine oranla grade'i, evresi ve büyüklüğe göre değerlendirmede belirgin oranda yüksek bulundu. Bu nedenle BTA testinin daha hızlı sonuç alınması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle sitolojinin yerini alacak niteliktedir. BTA stat testi ile sitolojinin kombine kullanımı tümör belirlemede herhangi bir üstünlük sağlamamaktadır.

Sitoloji, flow sitometri, Telomerase, Cyfra 21-1, FDP, NMP22 ve BTA stat gibi yeni çıkan non-invaziv testlerle mesane kanser belirlemede

oldukça etkileyici sonuçlar alınmasına rağmen henüz klinik kullanıma tam olarak girmemiştir.

Mesane tümörünün tanısı ve takibi, hastalığın tedavisi ve prognozu açısından çok önemli olduğundan, hematürü ve irritatif işeme şikayetleri ile gelen hastalara sistoskopi yapılması uygundur, ancak sistoskopi uygulaması invaziv ve yan etkileri olan bir yöntemdir. Sistoskopi uygulamasının bu olumsuz yönlerinden kaçınmak için kullandığımız BTA stat testinin, diğer idrara dayalı testlere göre sensivite, spesifite ve doğruluk oranlarının yüksek olması nedeniyle hematüri ve irritatif işeme şikayeti olan hastalarda tanıya yönelik, BCG tedavisi almamış yüzeysel mesane tümörlerinde ise izlemek amacıyla en uygun test olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- World Health Organization International Agency for Research on Cancer. Descriptive epidemiology of cancers at specific sites. In: Cancer: Causes, occurrence and control . Tomatis L(ed). IARC Scientific Publications, 1990, No. 100: 78.
- 2- Hoenig DM, McRae S, Chen SC: Transitional cell carcinoma of the bladder in the pediatric patient. J. Urol , 156: 203-205;1996
- 3- Wan J, Grossman B: Bladder carcinoma in patient age 40 years or younger. Cancer, 64: 178-181; 1989.
- 4- Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994, Sağlık Bakanlığı Kanser Savař Daire Başkanlığı. Yayın No:582, Ankara 1997.
- 6- Boring C C., Squires T.S , Tong T.: Cancer statistics-1995. Cancer J Clin. 1995; 45:2.
- 5- Shirai T, Fradet Y, Huland H et al. The etiology of bladder cancer-are there new clues or predictors of behavior? Int. J. Urol 1995; 2 (Suppl. 2): 64-75.
- 7- Fair WR, Fuks ZY, Scher HI: Cancer of the bladder in: Cancer principles and practice of oncology. Third edition, J. B. Lippincott Company Philadelphia, 1993; 1052-1061.
- 8- Cohen MB, Woldman FM, Carroll PR: Comparison of five histopathologic methods to assess cellüler proliferation in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Hum. Pathol, 24: 772-778; 1993
- 9- Blomfous LEM, Vos W, Schipper NW: The prognostic significance of selective nuclear morphometry in urinary bladder carcinoma. Hum Pathol. 21: 409-413; 1990.
- 10-D'hallemrin MA, Baert L: Initial evaluation of the bladder tumor antigen test in superficial bladder cancer J. Urol., 155: 475 - 476; 1996

- 11-Moch H, Sauter G, Mihatsch B: p53 but not erbB-2 expression is associated with rapid tumor proliferation in urinary bladder cancer. Hum. Pathol., 25: 1346-1351; 1994.
- 12-Yoshimura I, Kudah J, Saito S: p53 gene mutation in recurrent superficial bladder cancer. J. Urol , 153: 1711-1715; 1995
- 13-Averbach O, Garfinkel L: Histologic changes in the urinary bladder in relation to cigarette smoking and use of artificial sweetener. Cancer, 64: 983-987; 1989.
- 14-Tanagho E A, McAninch J.W.: Urothelial carcinoma cancers of the bladder ureter and renal pelvis.Smith's General Urology, fourteenth edition.Chap 20,353-371;1995.
- 15-Anafarta K, Bedük Y, Göğüş O, Arıkan N.: Ürogenital tümörler. Temel Üroloji ,Ankara Bölüm 17, 707-726;1998.
- 16-William J, Catalona W. J.: Urethelial tumors of the urinary tract.In Walsh PC, Retik A :Campbell's Urology, 6th Edition W. B. Saunders,1991,New York.pp: 1094-1159.
- 17-Silverberg E.: Cancer statistics - 1985. Cancer J. Clin.; 35: 19-55; 1985.
- 18-Miller BA, Gloeckler – Reis L.A, Hanbey B.F.: Cancer statistics review, 1992.
- 19-Sendberg AA, Serger CS : Review of chromosome studies in urological tumors. II. Cytogenetics and molecular genetics of bladder cancer J.Urol., 151: 545-550;1994.
- 20-Schapers RFM, Pauwels RPE, Wijnen JIM: A simplified grading method of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: reproducibility, clinical significance and comparison with other prognostic parameters. Br. J. Urol., 73: 625-631; 1994
- 21-Kiemeney LA, Schoenberg M : Familial transitional cell carcinoma J. Urol., 156: 867 – 872; 1996

- 22-Wan J, Grossman B.: Bladder carcinoma in patients age 40 years or younger. *Cancer*, 64: 178-181; 1989
- 23-Kantor AF, Hartge P, Hoover RV, Fraumeni JF: Familial and environmental interactions in bladder cancer risk. *Int. J. Cancer*, 35: 703-707; 1985.
- 24-Sidransky D, Frost P, Eschenbach AV: Clonal origin of bladder cancer. *New Eng. J. Med.*, 326: 737-740; 1992.
- 25-Uchida T, Woda C, Ishido H: p53 mutations and prognosis in bladder tumors. *J. Urol.*, 153: 1097-1104; 1995.
- 26-Myomato H, Shuin T, Ikeda I: Loss of heterozygosity at the p53, RB, DCC and APC tumor supressor gene loci in human bladder cancer. *J. Urol.*, 155: 1444-1447; 1996.
- 27-Triakons DG, Mellon K, Anderson JJ: C-jun oncogene expression in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br. J. Urol.*, 74: 757-761; 1994.
- 28-Chopin DK, Popou Z, Revery V: Prognostic factors in superficial bladder cancer. *World J. Urol.*, 11: 148-152; 1993.
- 29-Malkowicz SB: Editorial: Superficial bladder cancer-incremental insight. *J. Urol.*, 155: 488-499; 1996.
- 30-Johanson JL, Cohen SM: Lower urinary tract in: Anderson's *Pathology*. 10th edition, Mosby Year Book, Inc St. Louis; 2143-2166; 1996.
- 31-Koss LG: Tumors of the urinary bladder. Armed Forces Insitute of Pathology, Washington. Second series Fascicle, 11; 1975.
- 32-Locombe L, Dalbagni G, Zhang ZF: Overexpression of p53 protein in a high risk population of patients with superficial bladder cancer before and after Bacillus Calmette-Guerin therapy: Correlation to clinical outcome. *J. Clin. Oncol.*, 14: 2646-2652; 1994.

- 33-Mariyoma M, Akiyama I, Yamamoto T: Expression of C-erbB-2 gene product in urinary bladder cancer. *J. Urol*, 145: 423-427; 1991.
- 34-Smith K, Fennelhy JA, Neal DE: Characterization and quantitation of the epidermal growth factor receptor in invasive and superficial bladder tumors. *Cancer Res.*, 49: 5810-5815; 1989
- 35-Soto E. A., Fridel G. H., Tiltman A J.: Bladder cancer as seen in giant histological section. *Cancer*, 39: 447-455; 1977
- 36-Habuchi I, Takahashi R, Yamodo H: Metacronous multifocal development of urothelial cancers by intraluminal seeding. *Lancet*, 342: 1087-1088; 1993.
- 37-Sidransky D, Erschenbach AV, Tsai YC: Identification of p53 gene mutations in bladder cancer and urine samples. *Science*, 252: 706-708; 1991.
- 38-Young RH, Eble JN: Unusual forms of carcinoma of the urinary bladder. *Hum. Pathol*, 22: 948-965; 1991.
- 39-Ward AM: Glandular metaplasia and mucine production in transitional cell carcinomas of bladder. *J Clin. Pathol*, 24: 481; 1971.
- 40-Doms ECM, Anderson WAD, Alans CL: Analysis of the performance of pathologists in the grading of bladder tumors. *Hum. Pathol*, 14: 140-143; 1983.
- 41-Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: Histological typing of urinary bladder tumours. *International classification of tumours*. 10, Geneva, 1973, World Health Organization.
- 42-Potts IF, Hirst E: Inverted papilloma of the bladder. *J. Urol*, 90:175-178; 1963.
- 43-Kunze E, Schaver A, Schmitt M: History and histogenesis of two different types of inverted papillomas. *Cancer*, 51: 348-352; 1983.
- 44-Lazarevic B, Garret R: Inverted papilloma and papillary transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Cancer*, 42:1904-1923;1978.

- 45-Melicow M. M : Histological study of vesical urethelium intervening between gross neoplasm in total cystectomy. J. Urol.,68: 261-265, 1952
- 46-Norming U, Trikubwait B, Gustafson H: Deoxyribonucleic acid profile and tumor progression in primary carcinoma in situ of the bladder: A study of 63 patients with grade III lesions. J. Urol, 147:11-15;1992.
- 47-Heney NM, Proppe K, Prout GR: Invaziv bladder cancer : Tumor configuration, lymphatic invasion and survival. J. Urol , 130:895-897;1983.
- 48-Kotake T, Flanigan T, Kirkels W: The current TNM-classification of bladder carcinoma: is it as good as we need it to be? Int. J. Urol., 2: 36-40;1995
- 49-Juhl BR, Hartzen SH, Hainav B: Levis a antigen in transitional cell tumors of the urinary bladder. Cancer, 60: 2766-2774; 1987.
- 50-Juhl BR, Hartzen SH, Hainav B: A, B, H antigen expression in transitional cell carcinomas of the urinary bladder. Cancer, 57: 1768-1775; 1986.
- 51-Glick SH, Howell LP, Write RWD: Relationship of p53 and bcl-2 to prognosis in muscle- invasive transitional cell carcinoma of the bladder. J.Urol., 155: 1754-1757;1996.
- 52-Levine AJ, Momand J, Finlay CA: The p53 tumor supressor gene Nature, 351: 453-456; 1991.
- 53-Esring D, Elmazian D, Groshen S: Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. N Eng. J Med, 331: 1259-1264; 1994.
- 54-Hermeking H, Eick D: Mediation of c-myc-induced apoptosis by p53. Science, 265: 2091-2093; 1994.

- 55-Thomas DJ, Robinson MC, Charlton R: p53 expression, ploidy and progression in pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Br. J Urol.*, 73: 533-537; 1993.
- 56-Güleç F: Mesane değişici epitel hücreli karsinomlarında p53, epidermal growth faktör reseptör (EGFR) ve c-erbB-2 değerliklerinin immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Antalya 1997.
- 57-Nyugen PL, Suranson PE, Jaszcz W: Expression of epidermal growth factor in invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Am. J. Clin. Pathol.*, 101: 166-176; 1994.
- 58-Gamarra M. C., Zein I.: Cytologic spectrum of bladder cancer. *Urology*, 23: 23-27; 1987.
- 59-Lantz EJ, Hattery RR: Diagnostic imaging of the urothelial cancer. *Urol. Clin. North. Am.*, 11: 576; 1984.
- 60- Husband JE, Olliff JF, Williams MP: Bladder cancer: Staging with CT and MR imaging. *Radiology*, 173: 435-439; 1989.
- 61-Buy JN, Moss AA, Guinet C: MR staging of bladder carcinoma: Correlation with pathologic findings. *Radiology*, 169: 695-699; 1988.
- 62-Barners RW, Bergman RT, Hadley HT: Control of bladder tumors by endoscopic surgery. *J. Urol.*; 97: 864-869; 1967
- 63-Prout GR, Barton BA, Griffin BB, Friedel G: Treated history of noninvasive grade I transitional cell carcinoma. *J. Urol.*; 148: 1413-15; 1992.
- 64-Hofstetter A, Frank F, Kreditsch E: Endoscopic neodymium-YAG laser application for destroying bladder tumors. *Eur. Urol.*, 7: 278-281; 1981.
- 65-Catalona WJ, Rafflitt IL: Bacillus Calmette-Guerin and superficial bladder cancer: Clinical experience and mechanism of action. *Surg. Ann.*; 22: 363-367; 1990.

- 66-Martinez-Pineiro JA, Jimenez Jeon J, Martinez-Pineiro Jr: Bacillus Calmette-Guerin versus-doxorubicin versus thiotepa: A randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. *J. Urol.*; 143: 502-506; 1990.
- 67-Jones HC, Swinney J: Thiotepa in the treatment of tumors of the bladder. *Lancet*; 2: 615-619; 1961.
- 68-Sweeney P, Kursh ED, Resnick MI: Partial cystectomy. *Urol Clin North Am*, 19: 701-705; 1992.
- 69-Skenner DG: Management of invasive bladder cancer: A meticulous pelvic node dissection can make a difference. *J. Urol.*, 128:34-38; 1982.
- 70-Goffinet DR, Schneider MJ, Gladstein EJ: Bladder cancer: Results of radiation therapy in 384 patients. *Radiology*, 117: 149-153; 1975.
- 71-Bloom HJG, Hendry WF, Wallage DM: Treatment of T3 bladder cancer: Controlled trial of preoperative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. *Br. J. Urol.*, 54:136-140; 1982.
- 72-Steinberg CN, Yagoda A, Scher HI: Preliminary results of M-VAC for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J. Urol.*, 133: 403-407; 1985.
- 73-Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ: A randomized comparison of cisplatin alone or combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A cooperative group study. *J. Clin. Oncol.*, 10: 1066-1071; 1992.
- 74-Belmont J, Albanell J, Gallego OS: Carboplatin, methotrexate and vinblastine in patients with bladder cancer who are ineligible for cisplatin-based chemotherapy. *Cancer*; 70: 1974-1977; 1992.
- 75-Shiply WU: Cisplatin and external beam radiation in patients with invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biophys*; 16:1649-51; 1989.

- 76-Prout HR, Shipley WU, Kaufman DS: Interval report of a phase I-II study utilizing multiple modalities in the treatment of invasive bladder cancer. *Urol. Clin. North Am.*; 38: 547-551; 1991.
- 77-Brunelli S, Kinders B, Murchison H: Rapid detection of bladder tumour antigen in urine with the Bard BTA stat Assay. *Int. Congress Clin. Chem.*, Wembley, U.K., July 1996.
- 78-Mostofi F.K., Sobin L.H., Torloni H: Histological typing of urinary bladders. Geneva: World Health Organization, 1973.
- 79-American Joint Committee on Cancer: Staging of cancer at genitourinary sites. In: *Manual for Staging of Cancer*, 3rd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Co., pp 194-195, 1988.
- 80-Pode D, Shapiro A, Wald M: Noninvasive detection of bladder cancer with the BTA stat test. *J. Urol.*, 161; 443-46; 1999.
- 81-Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF: Urinary cytology and bladder cancer-the cellular features of transitional cell neoplasm. *Cancer* 53: 1555-1565, 1984.
- 82-Koss LG: Atlas of tumor Pathology, Fascicle No. 11, 2nd series, Tumors of the Urinary Bladder. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1975, pp 2-4.
- 83-Fardet Y, Cordon-Cardo C, Whitmore WF: Cell surface antigens of human bladder tumors: definition of tumor subsets by monoclonal antibodies and correlation with growth characteristics. *Cancer Res.*, 46: 5183-88; 1986.
- 84-Sheinfeld J, Router VE, Melamed MR: Enhanced bladder cancer detection with the Lewis X antigen as a marker of neoplastic transformation. *J. Urol.*, 143: 285-289; 1990.
- 85-Pode D, Gulijanin D, Sherman Y: Immunostaining of Lewis X in cell from voided urine, cytopathology and ultrasound for noninvasive detection of bladder tumors. *J. Urol.*, 159: 389-344; 1998.

- 86-**Yoshida K, Sugino K, Tahara H: Telomerase activity in bladder carcinoma and its implication for noninvasive diagnosis by detection of exfoliated cancer cells in urine. *Cancer*, 79: 362-366; 1997
- 87-**Mao L, Schoenberg MP, Scicchitano M: Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. *Science*, 271: 659-664; 1996
- 88-**Pariente JL, Bordenave L, Michel P: Initial evaluation of Cyfra 21-1 diagnostic performance as a urinary marker in bladder transitional cell carcinoma. *J. Urol.*, 158:338-341; 1997.
- 89-**Senga Y, Kimura G, Hattori T: Clinical evaluation of soluble cytokeratin 19 fragments (Cyfra-21-1) in serum and urine of patients with bladder cancer. *Urology* 48: 703-710, 1996.
- 90-**Takeuchi S, Saitoh H, Yoshida K: The clinical usefulness of urinary determinations of cytokeratin 19 fragment (Cyfra 21-1) in urothelial tumor. *Hinyokika-Kiyo* 41: 589-92, 1995.
- 91-**Helmy H, Seddec MN, Basta MT: Cytokeratin shedding in urine as a biological marker for bladder cancer: monoclonal antibody-based evaluation. *Br J. Urol.* 68: 248-253; 1991.
- 92-**Burchumensky V, Klein A, Zemer R: Cytokeratin 20: A new marker for early detection of bladder cell carcinoma. *J. Urol.* 160, 1971-1974; 1998.
- 93-**Serretta V, Presti D, Vasile P: Urinary NMP22 for detection of recurrence after transurethral resection of transitional cell carcinoma of the bladder: Experience on 137 patients. *Urology* 52: 793-796, 1998.
- 94-**Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA: Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol* 161:388-394, 1999
- 95-**Stampher DS, Carpinito GA, Rodriguez-Villanueva J: Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.* 159: 394-399; 1998.

- 96-Jonston B, Morales A, Emerson L: Rapid detection bladder cancer: a comparative study of point of care tests. *J. Urol.*, 158: 2098-2102; 1997
- 97-Schmetter BS, Habicht KK, Lamm DL: A multicenter trial evaluation of the fibrin-fibrinogen degradation products test for detecting and monitoring of bladder cancer. *J. Urol.*, 158: 801-806; 1997.
- 98-Sarosdy MF, deVere White RW, Soloway MS: Results of the multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. *J. Urol.* 154: 379-383; 1995.
- 99-Leyh H and Mazeman E: Bard BTA test compared with voided urine cytology in the diagnosis of recurrent bladder cancer. *Eur. Urol.*, 32: 425-430; 1997.
- 100-The use of the bladder tumour associated analyte test to determine the type of cystoscopy in the follow-up of patients with bladder cancer. The United Kingdom and Eire Bladder Tumour Antigen Study Group. *Brit. J. Urol.*, 79: 362-368; 1997.
- 101-Sarosdy MF, Hudson ML, Elli WJ: Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat test. *Urology*, 50: 349-353; 1997.
- 102-Wiener H, Mian C, Pycha A: New diagnostic tools in bladder cancer. *J. Urol.*, part 2, 157: 342, abstract 1338, 1997.
- 103-Turba M, Grunert K, Eisenberger F: The BARD test in the diagnosis of bladder carcinoma. Presented at German Urology Congress, Hamburg, 1995.
- 104-Leyh H, Marberger M, Pagano F: Results of a European multicenter trial comparing the BTA stat test to urine cytology in patients suspected of having bladder cancer. *J. Urol.* Part 2, 157: 337, abstract 1316, 1997.
- 105-Benson R. C., Swanson R. C., Farrow G. M.: Relationship of leukoplakia to urothelial malignancy. *J. Urol.* 131: 507-511; 1984.

106-Kantor A. F., Hartge P., Hoover R. N.: Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder Cancer Res. 48: 3853-60; 1988.

AK
MAY 1989