

163158

T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**BİR MESANE TÜMÖR MARKERİ OLAN  
NÜKLEER MATRİKS PROTEİN 22' Yİ  
ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

**Dr. Mehmet GÜLÜM**  
Üroloji Anabilim Dalı

**(Uzmanlık Tezi)**

**Tez Danışmanı**  
**Y.Doç.Dr. Ayhan VERİT**

**ŞANLIURFA**  
**2004**

## TEŐEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim boyunca hem Ürolojik formasyonun inceliklerini hem de Tıp etiğinin güzel örneklerini büyük bir sabır ve hoşgörüyle bizlere aktaran tüm hocalarıma ve bu eğitim ortamında dostluğu ve takım çalışması ruhunu hiç eksiltmeyen mesai arkadaşlarıma ve Aileme şükranlarımla...*

## İÇİNDEKİLER

	<b>sayfa</b>
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2-GENEL BİLGİLER	3-31
2.1. İnsidans	3
2.2. Etiyoloji	3
2.2.1. Genetik yatkınlık	3
2.2.2. Sigara	4
2.2.3. Kimyasal karsinojenler	4
2.2.4. Kronik irritasyon ve enfeksiyon	5
2.2.5. Pelvik radyasyon	5
2.2.6. Sitotoksik kemoterapi	5
2.2.7. Gıdalar	5
2.2.8. Analjezikler	5
2.2.9. Yaş	5
2.3. Moleküler genetik ve hücre biyolojisi	6
2.3.1 Büyüme faktörleri ve hücre içi ikincil habercilerin rolü	8
2.3.2. Ürogenital kanserlerin gelişmesiyle olan hücre değişiklikleri	9
2.3.3. Ürogenital kanserlerin gelişmesiyle olan moleküler değişiklikler	10
2.4. Histogenezis	12
2.4.1. İnitiation	13
2.4.2. Promotion	13
2.4.3. Propagation	13
2.5. Tümörün sınıflandırması	13
2.5.1. Değişici epitel hücreli karsinom	13
2.5.2. Yassı epitel hücreli karsinom	13
2.5.3. Adenokarsinom	13
2.5.4. Diğer tipler	13

2.6. Tümörün evrelendirmesi	16
2.7. Metastaz	16
2.7.1. Hematojen	16
2.7.2. Lenfojen	16
2.7.3. Direkt	16
2.7.4. İmplantasyon	16
2.8. Evrelendirme prosedürleri	16
2.8.1. Sistoskopi	16
2.8.2. Biyopsi	16
2.8.3. Transüretal rezeksiyon	17
2.8.4. Bimanuel muayene	17
2.8.5. Pelvik USG	17
2.8.6. Pelvik BT	17
2.8.7. MRG	17
2.8.8. Diğerleri	17
2.9. Tanı yöntemleri	17
2.9.1. Belirti ve bulgular	17
2.9.2. Sistoskopi	18
2.9.3. İdrar sitolojisi	19
2.9.4. Akış sitometrisi (Flow sitometri)	19
2.9.5. Radyolojik incelemeler	20
2.9.6. Tümör markerleri	21
2.10. Ayırıcı tanı	24
2.11. Prognoz	24
2.12. Hastalığın evresine göre tedavi	25
2.12.1. Evre Ta/T1	25
2.12.2. Evre T2a	29
2.12.3. Evre T2b-T3a	30
2.12.4. Evre M+	30

<b>3.MATERYAL VE METOD</b>	<b>32-34</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>35-44</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>45-49</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b>	<b>50-58</b>



## TABLULAR

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
Tablo I.	Mesane kanserlerinde tümör sınıflandırması	14
Tablo II.	Mesane kanserinin AJCC ve Jewett evrelendirmesi	15
Tablo III.	Yüzeysel mesane kanserinde prognostik faktörler	26
Tablo IV.	Ta / T1 hastalığında sistektomi endikasyonları	28
Tablo V.	Lökosit sayısı ve NMP22 test sonuçları	36
Tablo VI.	Eritrosit sayısı ve NMP22 test sonuçları	37
Tablo VII.	Tüm gruplarda sigara ve NMP22 test sonuçları	38
Tablo VIII.	Tüm gruplarda cinsiyete göre NMP22 test sonuçları	40
Tablo IX.	Literatürlerde yer alan NMP22 ile ilgili çalışma özetleri	49

## ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
Şekil 1.	Tüm gruplarda cinsiyet dağılımı	35
Şekil 2.	Tümör yükü ve NMP22 ilişkisi	41
Şekil 3.	Stage (evre) ve NMP22 ilişkisi	42
Şekil 4.	Mesane tümörlü grupta patolojik evre dağılımı	42
Sekil 5.	1. Cut-off'un ROC eğrisi	43
Sekil 6.	2. Cut-off'un ROC eğrisi	44

## ÖZET

Bu çalışmamızda NMP22 (Nükleer Matriks Protein 22) testini etkileyen faktörleri araştırdık.

Kanser çok önemli bir sağlık problemidir. Mesane kanseri en sık rastlanılan kanserlerden biridir. Mesane kanserinin erken teşhisi cerrahi tedavinin ve lokal tedavilerin başarısının artmasını sağlar. Yüzeysel olarak erkenden tespit edilmiş mesane kanserli birçok hasta daha fazla agresif cerrahi tedaviye ihtiyaç bırakmadan tedavi edilebilirler. Son on yılda, mesane kanserinde yeterli spesifite ve sensitiviteye sahip idrarda bakılabilen bir tümör markeri bulmak için peş peşe çalışmalar görülmektedir. NMP22 mesane kanserinin tespitinde en sık kullanılan markerlerinden biridir. Bu markerle ilgili esas problem yanlış pozitifliklere bağlı olarak düşük pozitif prediktif değerleri ve düşük sensitiviteLERİDİR. Hematüri ve pyüri ile ilişkili bazı klinik durumlarda yanlış pozitiflikler sıktır. Mesane kanserlerinin %85 prezentasyon bulgusunun hematuri olduğu düşünülürse bu durum oldukça ciddidir. Öyleyse biz ya varolan testlerin tanı güçlerini arttırmaya çalışacağız ya da yenilerini bulacağız.

Bu çalışmamızda NMP22 testinin tanı gücünü artırmak amacıyla 175 hasta 5 gruba ayrılarak NMP22 test üzerindeki etkileri araştırıldı.

Sonuç olarak, yalancı pozitifliğe neden olan faktörleri dikkate almanın, NMP22 testinin klinik faydasını ve test spesifitesini arttırdığını bulduk.

NMP22 test sonuçlarını değerlendirirken benign inflamatuvar veya infeksiyöz durumlar (sistit, prostatit, hematuri, pyüri ve pozitif idrar kültür pozitifliği varlığı gibi) renal veya mesane taşları, yabancı cisim varlığı, barsak kullanılarak yapılan ürolojik cerrahiler, diğer genitoüriner tümörler ve enstrümantasyon mutlaka araştırılmasını öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: NMP22, Mesane kanseri, Dışlama kriterleri



## **SUMMARY**

We aimed to investigate the parameters that effect on NMP22 (Nuclear Matrix Protein 22) test values in this study.

Cancer is very important public health problem. Bladder cancer is one of the most common malignancies occurring worldwide. The early diagnosis of bladder cancer allows for effective local treatment and optimizes the success of surgical therapy. If it is detected early, most patients with superficial bladder cancer can be treated without the need for more aggressive surgical therapies. Efforts have consequently been made during the last decade to find a marker in urine for bladder cancer with sufficient specificity and sensitivity. The NMP22 is one of the most common marker in using detection of bladder cancer. The NMP22 nuclear matrix protein test kit is specific for nuclear matrix protein in voided urine. The problem with these markers is their low sensitivity and low positive predictive value due to false-positive results. False-positive results of the NMP22 test are commonly in some clinical categories that are usually associated with hematuria and pyuria. This problem is especially serious in bladder cancer since 85% of patients present with hematuria. Given these shortcomings, we will have either to try to increase the diagnostic value of the existing tests or to develop new tests to replace them.

In this our study, we separated 175 patients to five groups for to investigated the parameters that effect on NMP22 test values.

Finally, we found that the exclusion of the categories resulting false-positive results were increase the specificity and enhance the clinical usefulness of NMP22.

We suggested that it must be inquired that benign inflammatory or infectious conditions (such as cystitis, prostatitis, presence of hematuria, pyuria and positive urinary culture), renal or bladder calculi, recent history of a foreign body in the urinary tract, bowel interposition segment, another genitourinary cancer or an instrumented urinary sample, while NMP22 test values have been evaluated.

**Key words:** NMP22, Bladder cancer, Exclusion criteria

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ:

Kanser çok önemli bir sağlık problemidir ve mesane kanseri en sık rastlanılan kanserlerden biridir. Mesane kanseri 20-30/100.000 insidansı ile en sık görülen beşinci kanserdir (17). Genitoüriner kanserleri içersinde de ABD'de prostat kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülürken (68) ülkemizde birinci sırada yer almaktadır (45). 1999'da dünyada sadece bir yıl içersinde tanı almış 263.000 mesane kanseri (200.000 erkek, 63.000 kadın) olgusu vardır (80). Bu global sayıya sadece Avrupa'dan her yıl 66.000 yeni olgu eklenmektedir (14). Mesane kanserinin büyük kısmını (% 90'dan fazlası) değişici epitel hücreli karsinom (TCC) oluşturur ve mesane kanserlerinde en yüz güldürücü tedavi sonuçları mukozal aşamada tespit edilebilen tümörlerde sağlanmaktadır. Mukozal aşamada tespit edilen bir mesane tümöründe 5 yıllık sağkalım % 82-95 arasında iken kasa invaziv mesane tümöründe bu oran % 50, metastatik formda ise % 6 olmaktadır (55,24,89,8). Bu da erken tanının bu kanser için ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Mesane kanserinde kesin tanıya yönelik klasik algoritma idrar sitolojisi ile başlayıp, sistoskopi ve biyopsi ile alınan dokuların histopatolojik incelenmesi ile sonuçlandırılmaktadır (3). Üriner sitoloji 1945 yılından beri yüksek riskli hastalarda kullanılmaktadır. Sitoloji, sistoskopi ile karşılaştırıldığında daha ucuz ve noninvaziv olduğu görülmektedir. Ancak kanseri ekarte etme gücü kesinlikle sistoskopi kadar olmamaktadır.

Mesane kanserinin sık görülmesi, erken tanı aldığıında tedavideki yüksek başarısı, nüks oranlarının yüksekliği, bu kanserin tanı ve takibinde güvenilirliği yüksek, invaziv olmayan (ve mümkünse de idrarda bakılabilen) yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır (72). Bu metodlardan kimileri başarısız olmuş ve unutulmuş, kimileri elde edilen başarılarından dolayı halen kullanımda olmaya devam etmektedir (3). Bu başarılı metodlardan biri de idrarda nükleer matriks protein ölçen nükleer matriks protein 22 (NMP22) testidir. NMP22 testi başarıyla kullanılmasına rağmen oldukça farklı parametrelerin neden olduğu yanlış pozitifliklere ve büyük olasılıkla da bu parametrelerin neden olduğu farklı cut-off (kestirim) değerlerine sahiptir. Son yıllarda yayınlanan makalelerle NMP22 testini etkileyen parametrelere yenileri eklenmekte

böylelikle NMP22'yi kestirim gücü daha yüksek ve daha rafine bir test haline getirmeye çalışılmaktadır.

Çalışmamızda NMP22 testini etkileyen parametreleri bularak NMP22 testini daha güvenli bir test haline getirebilmek amacıyla idrarda lökosit, eritrosit varlığının, sigara içmenin, cinsiyetin, idrar kültür pozitifliğinin test sonuçlarını etkileyip etkilemediğini ayrıca tümörün çapı ve tümörün evresi ile NMP22 arasında bir korelasyon olup olmadığını, NMP22 testini daha sağlıklı yorumlayabilmek için Cut-off'un hangi değerde olması gerektiğini araştırmayı amaçladık.

Bildiğimiz kadarıyla da idrar kültür pozitifliğinin NMP22 test sonuçlarına etkileleri ilk kez bu çalışmada ele alındı.



## **2-GENEL BİLGİLER**

### **2-1-İnsidans**

Mesane kanserleri genitoüriner kanserleri içerisinde ABD'de prostat kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülürken (68), ülkemizde birinci sırada yer alır (45). Mesane kanserinde kadın /erkek oranı 2.7/1 dir (31). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1998 yılında 54 000'i aşkın yeni olguya tanı konduğu hesaplanmıştır. Mesane kanserinin 1998'de 12.500'ü aşkın ölümden sorumlu olduğu hesaplanmıştır. Doruk insidansı 50-70 yaş arasındadır (70) ve tanı anında ortalama yaşı erkekler için 69 kadınlar için 71'dir (61). 40 yaş altında nadirdir. Ancak sanayileşmenin artmasıyla yaş sınırı giderek aşağı inmektedir.

Genç yaşta gözlenen tümörler daha iyi histolojik yapıya sahiptir ve iyi bir klinik süreç gösterir (9). Tanı alındığında yaklaşık olarak % 85'i mesaneye sınırlı iken, % 15'i metastaz yapmıştır (31).

Mesane kanseri 20-30/100.000 insidansı ile en sık görülen beşinci kanserdir (20). 1999'da, dünyada sadece bir yıl içerisinde tanı alan 263,000 mesane kanseri (200.000 erkek, 63.000 kadın) olgusu vardır (20). Bu global sayıya sadece Avrupa'dan her yıl 66.000 yeni olgu eklenmektedir (14). Mesane tümörlerinin sıklığı çevresel ve herediter faktörlere bağlı olarak bölgelere göre değişkenlik gösterir. Amerika'nın kuzey bölgelerinde, İngiltere ve İsrail'de daha sık gözlenir. Ülkemizde 1993 -1994'teki verilere göre İç Anadolu ve Ege bölgesinde daha siktir (45). Amerika'da beyaz ırkta, siyah ırka göre daha sık rastlanır (9).

### **2-2-Etyoloji**

Etyoloji kesin belli değildir. Genetik yatkınlık, kimyasal karsinojenler, sigara, kronik enfeksiyonlar, mesane taşı, yabancı cisimler, pelvik radyasyon, analjezikler, sitotoksik kemoterapi, bazı gıdalar (kahve, yapay tatlandırıcılar) gibi risk faktörleri vardır (45,72,9,106).

#### **2-2-1-Genetik yatkınlık**

Çok fazla veri yoktur. Bazı ailelerde sık gözlenmesi genetik yatkınlıktan ziyade aile bireylerinin aynı risk faktörlerine maruz kalmasından dolayı olduğu düşünülmektedir (9,106).

### **2-2-2-Sigara**

En önemli risk faktörlerinden biridir. Gelişmekte olan ülkelerde mesane kanseri olgularının % 25-60'a varan bölümünden sorumludur. Sigara içimi, ortoaminofenoller ve triptofan metabolizmasının endojen ürünlerini metabolize etmek için gerekli B<sub>6</sub> vitamininin (piridoksin) eksikliğine yol açmaktadır. Ayrıca, 4-amino-bifenil karsinojeni mesane kanseri oluşumunda rol oynayabilir (82)

Sigara içenlerde tümör gelişme riski 4 kat daha fazladır (9). Bu risk içilen süreyle ve inhale edilen miktarla doğrudan ilişkilidir. Bu risk her iki cinste de eşittir. Sigarayı bıraktıktan sonra bu risk azalır. Ancak 20 yıl sonra sigara içmemişlerle aynı risk seviyesine iner (43). Mesane kanserine neden olan spesifik kimyasal karsinojen net olarak bilinmemekle beraber sigara içenlerin % 50'sinde, üriner karsinojenik triptofan metabolitlerinin ve nitrozaminlerin (Nitrosamines, 2-naphthylamine, ve 4-aminobiphenyl) idrarla atılımı artar (45). Sigara üroepitelyum proliferasyonunu artırır. Diğer karsinojenleri daha etkin hale getirir. Bugün için tümör tedavisinin ilk basamağı, sigara içiminin kesilmesidir (45,83). Erkek mesane kanser ölümlerinin % 47'sinde, kadın mesane kanser ölümlerinin % 37'sinde sigara sorumludur (82).

### **2-2-3-Kimyasal karsinojenler**

Endüstriyel toksinleri (ortoaminofenoller); Lastik, deri, tekstil ve boya endüstrilerinde kullanılan anilin boyalarıyla,  $\alpha$ -naftilamin, 4-aminobifenil ve benzidine sürekli temas mesane kanseri olgularının % 25'e varan bölümünden sorumlu olabilir (70). Mesane kanseri bir meslek hastalığı olarak da kabul edilebilir. Latent süreleri 40-50 yıldır, ancak yoğun etki altında kaldığında bu süre kısalmaktadır (31,58,9). Saç spreilerindeki aromatik aminlerin deney hayvanlarında invitro olarak mutajenik ve karsinojenik olduğu gösterilmiştir. Saç spreileri rutin kullanım sırasında ciltten emilir. Los Angeles'te yapılan olgu kontrollü bir çalışmada ayda en az bir kez saç spreyi kullanan kadınlarda mesane kanseri riski 2.1 kat, 15 yıldan daha fazla kullananlarda ise 3.3 kat artmakta olduğu bulunmuştur. Berberlerde ise kullanmayan kişilere göre risk 5 kat artmaktadır (82).

#### **2-2-4-Kronik irritasyon ve enfeksiyon**

Uzun süreli mesane taşlarında veya katetere maruz kalanlarda, şistozomiyazis'te, ekstrofi vezikale ve divertiküllerde mukozal irritasyon sonucu epitelde skuamöz metaplazi, sonra da skuamöz hücreli karsinom gelişebilir. Patent urakuslu hastalarda adenokarsinom gelişebilir. Proteus, E.coli ve onkojenik virüs enfeksiyonlarından sonra da gözlenebilir (9).

#### **2-2-5-Pelvik radyasyon**

Pelvik bölgeye yapılan radyoterapi mesane karsinomu insidansını 4 kat artırmaktadır. İnsidans radyasyonun dozu ve süresi ile ilişkilidir (9).

#### **2-2-6-Sitotoksik kemoterapi**

Siklofosamid ve Busulfan mesane karsinomu insidansını 9 kat artırmaktadır. Latent süre 8-10 yıldır

#### **2-2-7-Gıdalar**

İnsanlarda kanıtlanmamış olmakla birlikte hayvan deneylerinde suni tatlandırıcı (sakkarin, siklamid) kullananlarda mesane kanseri gelişebileceği gösterilmiştir (97). Ayrıca diyetinde yüksek yağ ve kolesterol bulunanlarda, fazla kahve tüketenlerde risk artar (76). Yüksek A vitamin'li diyet ise riski azaltmaktadır (9).

#### **2-2-8-Analjezikler**

Uzun süreli( 10 yılda 5-10 kg) phenacetin kullananlarda özellikle üst üriner sistemde değişici epitel hücreli karsinom gelişme riski artar. Diğer analjeziklerde bu ilişki gösterilememiştir (9).

#### **2-2-9- Yaş**

Mesane kanseri çocukluk yaşlarında dahil her yaşta görülebilir. Ancak mesane kanseri genellikle orta ve ileri yaş hastalığıdır. Transisyonel mesane kanserinin erkeklerde ortalama başlama yaşı 69, kadınlarda 71 dir. Dahada ötesi mesane kanser görülme sıklığı direkt olarak yaşla artar (61). Kabaca 65-69 yaş arası erkeklerde insidans 142/100000, kadınlarda 32/100000 iken 85 ve daha ileri yaşlarda bu oran erkeklerde 296/100000, kadınlarda 74/100000 dir (SEER, 1973–1997).

## 2-3-Moleküler Genetik ve Hücre Biyolojisi

Neoplastik hastalıkların temelini genetik bilgi akışında aksama ya da bozulmalar sonucu hücre siklusunda ortaya çıkan anormallikler oluşturmaktadır. Özellikle son yıllarda bu sistemler üzerindeki bilgilerimiz moleküler biyolojik araştırmalar sayesinde süratle artmaktadır.

Hücresel fonksiyonları yürüten ve kontrol altında tutan tüm sistemlerin çalışmasına ait bilgileri içeren moleküler birimler gen olarak adlandırılmaktadır. Genlerin işlevlerinin nasıl düzenlendiğinin anlaşılması normal gelişimin ve hastalıkların anlaşılması bakımından son derece önemlidir. Bir gen aktive olduğunda, taşıdığı bilgi ile protein yapımını sağlamakta ve bu protein hücresel fonksiyonlar içerisinde önemli bir etkileyici ya da düzenleyici görev üstlenmektedir. Genler kabaca iki ana grupta toplanabilirler.

1. (proto) onkogenler,

2. Tümör baskılayıcı genler (9)

Birinci grupta bulunan (proto) onkogenler normal hücrelerde de bulunan ve yapılarında bir bozulma olmadığı sürece normal hücresel olaylardan sorumlu olan genlerdir. Hücresel onkogenler ilk defa, normal hücrelerde transformasyon yeteneğine sahip retrovirüslerde tanımlanmıştır. Kirsten ve harvey sarkoma virüsleri üzerinde yapılan araştırmalar ras grubu onkogenlerin tanımlanması ile sonuçlanmış ve bunu izleyen çalışmalar bu genlerin normal memeli hücrelerinde de bulunduğunu göstermiştir. Ancak bu genler mutasyonlar, gen amplifikasyonları, kromozomal translokasyonlar gibi olaylar sonucu yapısal değişikliğe uğrayabilir ve kontrol dışı kalabilirler, insan mesane kanseri hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda izole edilen bir genin neoplastik transformasyondan sorumlu olduğu gösterilmiştir (9) Bu genin aslında H-ras protoonkogeni ile aynı olduğu, ancak tek bir baz çiftinde ortaya çıkan mutasyon sonucu onkojenik aktivite kazanarak, bir onkogen haline geldiği saptanmıştır. Normal ras geni (protoonkogen) ürünü, 21kD ağırlığında bir protein olup (p21), intrinsek GTPaz aktivitesine sahiptir. Bu protein, hücre içi ikincil haberci (second messenger) sisteminde görev yaparak, dışarıdan gelen uyarıları içteki etken moleküllere aktarır ve hücre bölünmesini sağlar. Ras geninde bir mutasyon olduğunda bu gen kontrolsüz olarak sürekli aktif halde bulunur. Sonuç olarak onkogenler "aktive" edildiklerinde kontrolsüz biçimsel hücresel çoğalmadan sorumlu olurlar. Yani onkogenler hücrelerin çoğalması yönünde uyarıcı etkiye sahiptirler ve tümör



dokusunda ya aktif halde bulunurlar ya da anormal biçimde eksprese edilirler. Neoplastik transformasyonun ortaya çıkması için genellikle çok sayıda onkogen ekspresyonu gereklidir.

Onkogenlerin yapımından sorumlu oldukları (şifrelerini taşıdıkları) polipeptid yapıdaki moleküller, hücre yüzeyinde etkilerini gösteren büyüme faktörleri ya da bunların reseptörleri olabilirler. Ya da bu onkoproteinler hücre yüzeyinden sinyalleri sitoplazmaya taşıyan veya muhtemelen çekirdek içinde bu sinyaller sonucunda ortaya çıkan genetik cevabı düzenleyen görevlere sahiptir (9). Bir diğer bölümü ise hücre çekirdeğinde etkili proteinlerin yapımından sorumlu olabilir. Böylelikle onkogen ürünü olan nükleer proteinler diğer genleri aktive eden transkripsiyon faktörü olarak etkilerini gösterebilirler. Pek çok kanser türünün gelişimi ile ilişkili en az bir onkogen vardır. Bu onkogenlerin ürünü olan proteinlerin çoğu normalde var olan proteinlerin anormal şekilleridir ve fonksiyonları denetim mekanizmalarınca kontrol edilememektedir. Bütün bu genetik değişikliklerin sonucu olarak hücre siklusu normal düzenini kaybeder ve sonuçta ortaya neoplastik transformasyon çıkar.

İkinci grupta bulunan tümör baskılayıcı genler ise tam tersine çoğalmayı inhibe edici etkiye sahiptirler. Hücre siklusunun kontrolü ve genetik hasarın tamir yollarının denetlenmesi tümör baskılayıcı genlerin düzgün biçimde çalışması ile gerçekleşir. Farklı genetik olaylar bu genlerin fonksiyonlarını aksattığında ya da tümüyle ortadan kaldırdığında kontrol dışı hücre fonksiyonlar ve çoğalma, dolayısı ile karsinogenez için uygun koşullar ortaya çıkmış olur (9).

Bugüne kadar izole edilmiş olan tümör baskılayıcı genler arasında en önemlileri Retinoblastoma (Rb1), p53, Wilms' Tümör geni (WT-1), von Hippel Lindau (VHL) geni, DCC, ACC, NM-23 ve p16<sup>INK4A</sup> (CDKN2/MTS1)'dir. Hücre fonksiyonlarını düzenleyen p53 geninde ortaya çıkan mutasyonlar genellikle tek bir nükleotidde ve 5-8. eksonlar arasındaki bölüme ortaya çıkar. Normal protein bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar ve siklin bağımlı kinaz (CDK) inhibitörü olan p21/WAF-1/Cip-1 proteininin yapımını kodlayan geni indükler. Bu proteinin rolü hücreleri geç G1 safhasında tutmaktır. Bunun dışında GADD45 gibi DNA tamir genlerini de aktive eder. Ancak mutasyonlar sonucu sentez edilen anormal p53 proteini normaline göre çok daha uzun ömürlüdür ve fonksiyonları normal değildir. Ortamda aşırı miktarda biriken anormal p53 proteini kısa ömürlü normal p53 ile kompleksler oluşturarak onun da fonksiyonlarını engeller. Böylece, ilk mutasyon resesif olmasına karşın sonuçta dominant bir genetik özellik göstermiş olur. Benzer şekilde, 13. kromozom üzerinde yer alan Rb1 geninde ortaya çıkan mutasyonlar hücre siklusu kontrolünün kaybı ile sonuçlanır. Rb proteini, hücrelerde G1/S geçiş



aşamasında anahtar role sahip düzenleyici görev yapmaktadır. G 1 safhasında hipofosforilize halde olup büyümeyi önleyici etkiye sahiptir. Uygun mitojenlerin varlığında Rb proteini fosforilize olarak, kontrol noktasından geçişi sağlar. Bazı koşullarda Rb protein ailesinin diğer üyeleri (p 107, p 130) Rb yokluğunda, onun görevlerini üstlenebilirler. Mutasyonların yanısıra hem p53 hem de Rb1 allelik kayıp (genlerden birinin tamamen kaybı) ortaya çıkabilir (9).

Genetik bilgi değişiklikleri farklı moleküler mekanizmalar ile ortaya çıkabilir. Bunlar arasında DNA amplifikasyonları, düzenleyici genetik bölgelerin kaybı, nokta mutasyonlar, kromozomal translokasyon, yeniden düzenlenme veya delesyonlar ile insertional mutagenesis (retroviral transduksiyon) sayılabilir. Bugünkü bilgilerimizin ışığı altında kanser hücresinde birden fazla ve birbirini izleyen genetik bilgi değişikliklerinin ortaya çıkışı ve bunların birikimi tümör oluşumunun esasını teşkil etmektedir (9).

### **2-3-1- Büyüme faktörleri ve hücre içi ikincil habercilerin rolü:**

Karsinogenez sürecinin detayları incelendiğinde, bir kısmı onkogen ürünü olan peptid büyüme faktörleri ve bunların hücre yüzeyindeki reseptörlerinin önemli bir yeri olduğu görülmektedir. Ekstraselüler polipeptid büyüme faktörleri kendi reseptörlerine bağlanarak hücre siklusunu etkilemektedirler. Normal hücrelerin gelişme ve çoğalmalarının devamı için bu faktörlere ihtiyacı vardır. Uyarıcı özellikteki peptid büyüme faktörleri (mitojenler) arasında "Epidermal Growth Factor (EGF)", "Transforming Growth Factor-a (TGF-a)" ve Fibroblast Growth Factor (FGF) sayılabilir. Bu faktörler, dinlenme halindeki (G0) hücrelerin G 1 fazına girerek hücre siklusuna katılmalarını sağlarlar, "insulin-like Growth Factor-I (IGF-I)" ise hücrelerin geç G 1 fazından S fazına (DNA sentez safhası) ilerlemesi için gereklidir.

Normal hücrelerin aksine kanser hücrelerinin EGF gibi büyüme faktörlerine olan gereksinimleri azalmıştır. TGF- P 1 gibi inhibe edici proteinlere karşı da dirençli hale gelmişlerdir. Genel olarak G1 fazında büyümeyi düzenleyici sinyallerin hedefi protoonkogen ve tümör baskılayıcı genlerdir. Mitojenik büyüme faktörleri membran üzerinde bulunan özel reseptörlerine bağlandıklarında hücre içinde uyarıcı taşıyıcı mekanizmaların (ikincil haberciler, second messengers) çalışmasına neden olur. Böylelikle bu uyarılar ikincil haberciler ile hücre çekirdeğine iletilirler. Çekirdeğe ulaşan uyarılar nükleer transkripsiyon faktörleri (ergen genler) ve G 1 siklinlerin (cyclins, geç genler) regülasyonunu sağlar. Aslında son derece girift olan hücre fizyolojisinin moleküler yapısı incelendiğinde, genel olarak mitojenik ya da antimitojenik

uyarıların hücre siklusu üzerindeki etkilerini siklin-siklin bağımlı kinaz (CDK) komplekslerini aktive ya da inaktive ederek gerçekleştirdikleri görülmektedir. Siklinler hücre siklusunda ve Rb protein fonksiyonları üzerinde önemli düzenleyici role sahip bir gen grubudur ve CDK enzim sistemi ile ilişkilidir (9).

Büyüme faktörü reseptörlerinin en önemli kısımları tirozin kinaz aktivitesine sahip olan bölümleridir. Bu parçalar uyarıların oluşturulup iletilmesini sağlarlar. Bugüne kadar, tirozin kinaz aktivitesine sahip 50 den fazla plazma membran reseptörü tanımlanmıştır. Ayrıca, bilinen protoonkogenlerin büyük bir bölümü tirozin kinaz yapısında olan proteinlerin yapımından sorumludur. Bu sistemin üzerinde en çok çalışılmış ve en iyi anlaşılmış örneklerinden bir tanesi EGF/EGF reseptör sistemidir. Bu reseptör üzerinde EGF den başka peptid büyüme faktörleri de bağlanarak etkili olabilmektedirler. Bunlar, TGF- $\alpha$ , amphiregulin, kripto ve heparin binding EGF'dir. Hepsinin yapıları arasında büyük benzerlikler vardır (9). Orijinal olarak avian eritroblastozis virusundan izole edilen c-erb-B2/Her-2 onkogeni neoplastik transformasyonun büyüme faktörü reseptörleri ile ilişkili mekanizmaları hakkında önemli ipuçları vermektedir. C-erb-B2 onkogeni aslında EGF reseptörünün (c-erb-B1) bir bölümü ile aynı yapıda olan bir proteinin sentezinden sorumludur. Sonuçta normal reseptöre göre bir bölümü eksik bir protein sentez edilmekte ve bu reseptöre bağlanacak büyüme faktörü olmasa bile reseptör devamlı aktif halde bulunmaktadır (9). Büyüme faktörü reseptörlerinin devamlı olarak dışarıdan (ekstraselüller ortamda bulunan büyüme faktörleri ile) ya da mutasyon sonucu ortaya çıkan değişiklikler ile otonomik olarak uyarılması sonucunda hücre içi ikincil haberci sistemleri çekirdeğe sürekli uyarılar taşıyarak hücreyi devamlı olarak çoğalma yönünde aktive ederler. Bu türden bir otkrin uyarı sistemi (autocrine stimulatory loop) ürogenital sistem tümörlerinde kontrol dışı çoğalmadan sorumlu mekanizma olarak sıkça karşımıza çıkmaktadır (9).

### **2-3-2-Ürogenital Kanserlerin Gelişmesiyle olan Hücre Değişiklikleri**

İnsan sağlığını ciddi şekilde tehdit eden ve değişik organlarda görülen kanserlerin ortak özelliği, hastalığın ortaya çıkışı ve ilerlemesinde belirli genetik bölgelerde değişikliklerin görülmesi ve zamanla bunların sayısının artmasıdır. Tanı konulduğunda, çoğu kez, aynı tümör içerisindeki hücrelerde çok değişik tiplerde genetik bozukluklar ve hücresel heterojenite görülmektedir. Normal hücreler genomik yapılarını ve karyotipik özelliklerini pek çok hücre bölünmesi boyunca düzenli olarak koruyabilirken, malign hücrelerde bu kontrol ortadan kalkmaktadır (9). Aksine, bu hücrelerin genomik yapılarında hücrelerin çoğalması ile birlikte,

sürekli değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Sonuçta ortaya çıkan ve sürekli olan değişim, dokuda görülen anaplaziden, kanser hücrelerinin artmış büyüme hızlarının yanı sıra invazyon ve metastaz yapma yeteneklerinden ve pek çok ilaca karşı direnç gelişiminden sorumludur (9).

Tümör hücrelerinde görülen bu çeşitlilik kanser dokusunun çok farklı biyolojik yeteneklere sahip olmasını, en önemlisi tedavi girişimlerine kolayca karşı koymasını sağlar. Kanser hücrelerinin bu fenotipik özellikleri, hücreler üzerinde tek tek kimyasal, fiziksel, biyolojik veya genetik hasarlar ile bunların kombinasyonlarından dolayı ortaya çıkabilir (9). Kanser hücreleri şekillerinin çok değişik biçimlerde olmasını sağlayan yapısal bir instabiliteye sahiptirler. Bu olay doku matriks sisteminde karsinogenez ile birlikte ortaya çıkan değişikliklere bağlıdır. Dokuda var olan bu yapısal çatı ekstraselüler matriksden hücre içerisine, oradan da çekirdek içerisine kadar uzanır. Böylece hücreleri bir arada belirli bir düzen içerisinde ve dengede tutan üç boyutlu bir sistem oluşturur. Hücre içi bu ağ sayesinde subselüler yapılar yer değiştirip hücrenin değişik bölgeleri arasında gidip gelebildiği gibi, hücreler de doku içerisinde hareket yeteneğine sahiptirler. Bu yetenek kanser hücrelerinde son derece artmıştır. Söz konusu üç boyutlu yapının temel taşları arasında Katerin-E-Cadherin sistemi de bulunmaktadır. Neoplastik olaylarda bu moleküler yapılarda ortaya çıkan bozulmalar hücrelerin diğerlerinden bağımsız ve son derece hareketli hale gelmesine ve sonuçta metastazlara yol açmaktadır (9).

### **2-3-3-Ürogenital Kanserlerin Gelişmesiyle Olan Moleküler Değişiklikler**

Son yıllarda yapılan sitogenetik çalışmalar mesane tümörlerinde görülen karyotipik değişiklikler konusunda önemli bilgiler sağlamıştır. En sık görülen kromozom anormalliklerinden biri 9. kromozomun uzun kolunda ortaya çıkan kayıplardır ve bu olay tümörlerin % 50'sinden fazlasında görülmektedir (9). Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda mesane kanserlerinde 9p12 ile 9qter arasındaki bölgede oluşan kromozom kayıpların yüzeysel mesane kanserlerinde sık görüldüğünü ortaya çıkarmıştır. Kromozom 9q kaybı olguların dörtte üçünde görülmektedir. Genellikle preinvaziv bir lezyon olan karsinoma in situ da da benzeri değişiklikler mevcuttur. Bu lezyonlarda kromozom 9 kaybı % 77 oranında görülmekte, bu kromozomun uzun ve kısa kollarının kaybına aynı oranda rastlanılmaktadır (% 60). Ayrıca çok sayıda mikrosatellit belirleyici ile yapılan kromozom haritalaması yöntemi ile CIS lezyonlarında, invaziv tümörlere benzer şekilde yüksek oranda (% 70) 9p21 bölgesinde yer alan bir tümör baskılayıcı gen olan p16<sup>INK4A</sup> (CDKN2/MTS1) kaybı olduğu da gösterilmiştir (9). Mesane tümörlerinde genellikle

kromozom 9'un tamamı kaybolmaktadır. Bu nedenle de her iki kol üzerinde de tümör baskılayıcı genler olduğu ileri sürülmektedir (9).

Bu kromozomun uzun kolu üzerinde olabilecek bir tümör baskılayıcı gene ait henüz bir bilgi olmamasına karşın, kısa kol üzerinde, 9p21 bölgesinde yer alan CDKN2 geninin mesane kanserleri için sözü edilen tümör baskılayıcı gen olması çok muhtemeldir.

Başka bazı kromozom anormalliklerinin özellikle kötü bir prognoza işaret ettiği de gözlenmiştir. Bunlar izokromozom 5p, 17p delesyonu ve trizomi 15'dir (9). Benzer şekilde 13. kromozom üzerinde yer alan Rb1 geninde ortaya çıkan mutasyonlar hücre siklusu kontrolünün kaybı ile sonuçlanır. Retinoblastomi tümör baskılayıcı geninin primer mesane kanserlerinin % 20-30'unda kaybı vardır ve özellikle ileri evre ve grade tümörlerde görülür. Rb1-negatif tümörlerde, hücre çoğalma hızını gösteren Ki67 indeksinin Rb ekspresyon gösteren hücelere göre iki kat daha fazla olması Rb ekspresyonunun prognostik açıdan önemli olduğunu göstermektedir (9). Diğer bir baskılayıcı gen olan p53 mutasyonları mesane tümörlerinde en sık görülen genetik değişikliklerden biridir ve bu tümörlerin yaklaşık %60'ında bulunmaktadır. Kromozom 17p kaybı ve p53 mutasyonları özellikle ileri evre ve yüksek gradeli tümörlerde görülmekte, yüzeyel tümörlerde daha az (% 20-40) saptanmaktadır. Yüzeyel tümörlerde p53 mutasyonlarının varlığı prognoz açısından çok önemli görünmektedir (9). Mutant p53 protein varlığında, yüzeyel tümörlerin yaklaşık % 60'ında progresyon ortaya çıkmakta ve bu olay uygulanan tedavi yöntemlerinden bağımsız olarak gelişmektedir. Eğer mutant p53 proteini negatif ise tümör progresyonu olguların az bir bölümünde görülmektedir. Mutasyonların yanısıra hem p53 hem de Rb1 de allelik kayıp (genlerden birinin tamamen kaybı) ortaya çıkabilir (9). DCC tümör baskılayıcı genin üzerinde bulunduğu 18q kromozom kayıpları mesane kanserlerinin % 30'unda bulunmaktadır ve kas dokusuna invazyon ile birlikte görülür. Bunun dışında kromozom 1 ip kayıpları % 40 olguda, 8p kayıpları ise yaklaşık % 25 olguda görülmektedir ve bu bulguların hepsi ileri evre ve invaziv karakterde tümörlere işaret etmektedir. Mesane kanserinin ailesel özellikler taşıyabileceği de literatürlerde belirtilmiştir. Bu olguların çoğunda hMSH2, hMÜTL, hPMSI ve hPMS2 gibi uyumsuzluk onarım genlerinde mutasyonlar olduğu gösterilmiştir (9).

Tümör büyümesi ve metastaz için angiogenez mutlaka gerekli olan bir süreçtir ve bu olay tümör hücreleri veya tümör içinde ya da etrafında bulunan nonmalign hücreler tarafından salgılanmakta olan anjiogenik faktörler tarafından sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalar mesane kanserlerinin başta vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) olmak üzere, anjiogenik faktörler ürettiğini

göstermiştir. Yüzeysel mesane tümörleri genel olarak papiller yapıda ve çok düzenli dallanma gösteren vasküler bir yapıya sahiptirler. Anjiogenez konusunda yapılan çalışmalarda yüzeysel ve invaziv tümörlerin davranış biçimlerini açıklayabilecek bulgular sağlamıştır. VEGF yüzeysel tümörlerde invaziv olanlara göre 4 kat daha fazla, normal mesane dokusuna göre ise 10 kat daha fazla üretilmektedir. Buna karşılık bir başka anjiogenik faktör, trombosit kaynaklı endotelial hücre büyüme faktörü (PDECGF) ise invaziv tümörlerde yüzeysel tümöre göre 33 kat, normal mesaneye göre ise 260 kat daha fazla üretilmektedir.

Bu bulgular yüzeysel ve invaziv tümörlerin başta itibaren farklı genetik yollar üzerinde hareket ettiği savım güçlendirmektedir. Ancak gözden kaçırılmaması gereken önemli nokta anjiogenik faktörlerin varlığının prognoz açısından önemli olduğudur. Çünkü VEGF yapımı agresif bir tümör yapısı ile birlikte gitmekte ve yüksek VEGF düzeyi olan tümörlerde tümör rekürrensi olasılığı artmaktadır. Büyük olasılıkla bu tümörler kolayca yeni damar oluşumu sağlayarak rahatça beslenebilmekte ve süratle yeni tümörler oluşturmaktadırlar, invaziv tümörlerin her türlü tedaviye rağmen %50'sinde ilerleme ve ölüm görülmesi de aynı yönde destekleyici bir bulgudur. Büyüme faktörleri ve bunların reseptörlerinin de mesane tümörlerinin ortaya çıkışı ve ilerlemesinde önemli rolleri olduğunu gösteren bulgular vardır (9). Örneğin Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) yoğunluğunun kötü prognoza sahip tümörlerde daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu nedenle reseptör yoğunluğunun ve bu reseptöre bağlanma nedeniyle idrarda düşük EGF düzeylerinin artan malignite ile orantılı olduğu ve prognostik ve tanısal amaçla faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca EGF (Epidermal Büyüme Faktör) ve TGF- $\alpha$  (Tümör Growth Faktör) tümör dokusunda da üretilerek otokrin/parakrin bir mekanizma ile tümörün progresyonunu destekleyebilmektedir (9).

#### **2-4-Histogenezis**

Üroepitelyumda malign değişim, birçok faktörün birlikte olmasına ve karsinojenin uzun süreli etkisine bağlıdır. Eksojen karsinojenler idrar ile atılırken son ürün ortofenol ile epiteli etkilemektedir. Endojen olarak da triptofan ve nitrozamin son ürünleri de benzer etki göstermektedir. Kimyasal karsinojenlerin hücre DNA'sında başlattığı biyokimyasal değişiklikler promotorlar ile malign hücreye değişir ve bu hücrelerin çoğalması ile tümöral kitle oluşur. Kimyasal karsinojenler normal mesane hücresine etki ederek tümör gelişmesini başlatırlar.



**2-4-1-İnitiation:** Kimyasal karsinojenler, normal hücrede biyokimyasal değişiklikleri başlatırlar, yalnızca iniatör görevi yaparlar.

**2-4-2-Promotion:** Uyuyan malign hücrelerden mesane kanseri gelişmesini kolaylaştırırlar. Bunlar triptofan metabolitleri, yapay tatlandırıcılar v.s.'dir.

**2-4-3-Propagation:** Hücrelerin hızla çoğalmasına, üremesine ve yayılmasına neden olurlar. Travma, mesane taşı, mesanede yabancı cisim, üriner sistem enfeksiyonu vs. Ancak bu gelişmeler için oldukça uzun bir süreye ihtiyaç vardır. En az 10-30 yıl geçmesi gerekir. Kimyasal karsinojenlerin uzun süreçte etkileri mesane karsinomunun multisentrik oluşunu da açıklar (45).

## **2-5. Tümörün sınıflandırması**

Mesane tümörlerinin %98'i epitelial, %2'si de nonepitelial kökenlidir.

### **2-5-1. Değişici epitel hücreli karsinom**

Tüm mesane kanseri olguların % 90'ından fazlasını değişici epitel hücreli karsinom oluşturmaktadır. Değişik tipleri vardır:

**a. Değişici epitel hücreli papiller karsinom ekzofitik eğrelti otu görünümünde bir lezyondur.**

Lezyonun büyüklüğü ve sayısı değişmektedir. Mesanede en sık görülen değişici epitel hücreli karsinomdur. Bu tümörlerin çoğu küçük ve noninvaziv tiptedir (70).

**b. Papiller yapıda olmayan değişici epitel hücreli karsinom geniş tabanlı daha solid bir lezyondur. Bu tümörler yüksek bir invaziv olma eğilimi gösterir.**

**c. Karsinoma in situ.** Düz, papiller yapıda olmayan, hafif eritemli epitel şeklinde görünür. Egzofitik lezyonla birlikte veya ayrı ayrı oluşabilir. Karsinoma in situ ile ilişkili papiller olan ve olmayan tümörlerin nüks veya yayılma olasılığı daha yüksektir.

**2-5-2. Yassı epitel hücreli karsinoma** mesane kanseri olgularının % 7-8' inden sorumlu olup genellikle ürotelyumun kronik iritasyonu (örn: şistozomiyazis, mesane taşları, yabancı cisimler) ilişkilidir

**2-5-3. Adenokarsinom** olguların % 1-2'sinden sorumlu olup kronik enfeksiyon, mesane ekstrofisi veya mesane kubbesindeki urakus artıklarıyla ilişkilidir. Adenokarsinomlar müküs salgılayabilen tümörlerdir.

**2-5-4. Diğer tipler** çeşitli küçük hücreli karsinom, sarkom, melanom ve karsinoid tümörleri içermektedir (70) (Tablo I)

## **I-Epitelial tümörler**

### **A-Benign:**

- 1 Transizyonel hücreli papillom
- 2.Transizyonel hücreli papillom inverted tip
- 3.Diğer lezyonlar (villöz adenom v.s.)

### **B-Malign:**

- 1.Transizyonel hücreli karsinom (TCC)
  - 1a-PapillerTCC invaziv olmayan.invaziv (G 1,2,3)
  - 1b-Papiller olmayan (flat)TCC.CİS (G2-3)
  - 1c-Papiller olmayan (solid) TCC. invaziv (G 2-3)
- 2.Skuamöz hücreli karsinom (SCC)
  - 2a-Skuamöz karsinoma insitu
  - 2b-Skuamöz karsinom invaziv (G1,2,3)
- 3-Adenokarsinom invaziv (1,2,3)
- 4.Karışık (Mikst) tümör (TCC-SCC, TCC-Adenokarsinom)
- 5-İndiferansiye karsinom:
  - 5a-Küçük hücreli tip
  - 5b-Büyük hücreli tip
- 6-Pleomorfik karsinom (sarkomatöz ve dev hücreli karsinom)
- 7-Karsinosarkom (malign mezodermal mikst tümör)

## **II-Epitelial olmayan tümörler**

- A-Benign: Leiomyom, hemanjiom v.s  
B-Malign: Rabdomyosarkom, leiomyosarkom, osteosarkom v.s

## **III-Karışık tümörler**

- 1-Feokromositoma
- 2.Lenfomalar
- 3.Malign melanom

## **IV-Metastatik tümörler**

## **V-Sınıflandırılmayan tümörler**

**VI-Epitel anormallikleri:** Metaplaziler. sistitis sistika, Brun's yuvaları, papiller kistler, nefrojenik adenom (45).

TabloI: Mesane kanserlerinde tümör sınıflandırması

## 2-6. Tümörün evrelendirmesi

<b>PRİMER TÜMÖR</b>				
<b>AJCC EVRESİ</b>	<b>Tx</b>	primer tümör değerlendirilememiş		<b>JEWETT EVRESİ</b>
	<b>T0</b>	primer tümöre ilişkin hiçbir kanıt yok		
	<b>Ta</b>	noninvaziv papiller karsinom	<b>0</b>	
	<b>Tis</b>	karsinoma in situ	<b>0</b>	
	<b>T1</b>	tümör subepitelyal bağ dokusunu tutmuş	<b>A</b>	
	<b>T2a</b>	tümör yüzeysel kas katmanını tutmuş	<b>B1</b>	
	<b>T2b</b>	tümör derin kas katmanını tutmuş	<b>B2</b>	
	<b>T3a</b>	tümör perivezikal dokuyu tutmuş-mikroskopik düzeyde	<b>C</b>	
	<b>T3b</b>	tümör perivezikal dokuyu tutmuş-makroskopik düzeyde	<b>C</b>	
	<b>T4a</b>	tümör prostat,uterus,vajinayı tutmuş	<b>C</b>	
<b>T4b</b>	tümör pelvis duvarı, karın duvarını tutmuş	<b>C</b>		
<b>LENF DÜĞÜMLERİ</b>				
<b>AJCC</b>	<b>N1</b>	çapı < 2cm tek bir bölgesel lenf düğümü	<b>D1</b>	<b>JEWETT</b>
	<b>N2</b>	>5 cm'den olmayan bir veya birden fazla lenf düğümü	<b>D1</b>	
	<b>N3</b>	>5 cm bir veya birden fazla lenf düğümü	<b>D1</b>	
<b>METASTAZLAR</b>				
<b>AJCC</b>	<b>M1</b>	uzak metastaz veya metastazlar	<b>D2</b>	<b>JEWETT</b>

Tablo II :Mesane kanserinin AJCC ve Jewett evrelendirmesi



Evrelemede, tümörün mesane duvarına penetrasyonu prognozu belirlemede en önemli faktördür. Günümüzde en sık kullanılan sınıflandırma sistemleri; Jewett-Marshall sistemi ve Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) sistemidir (79) (Tablo II).

Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) sistemi gittikçe Jewett sisteminin yerini almaktadır.

T: primer tümör, N: lenf nodu tutulumu, M: metastazı belirtir (58).

Mesane tümörü laminayı aşmamış, mukozada sınırlı ise yüzeysel mesane tümörü denir (Tis,Ta,T1). Musküler tabakayı ve daha derine penetrasyon gösteriyor ise derin (invaziv) tümör denir (T2.T3.T4) (45).

## **2-7. Metastaz**

Uzak organ metastazı %7-16, bölgesel lenf nodulu tutulumu % 20-35 oranındadır.

**2-7-1. Hematojen metastazlar:** Karaciğer (% 38), akciğer (% 36), kemik (% 27), adrenal glandlar (% 21), bağırsaklar (% 13) ve diğer organlardır (12).

**2-7-2. Lenfojen metastazlar:** Lenfojen olarak bölgesel lenf nodülleri tutulur. En sık olarak % 75 oranında obturator lenf nodülleri tutulur. Sonra sırasıyla iliak eksterna % 65, iliak interna % 29, iliak kommünis % 19, parasakral % 17 ve hipogastrik nodul metastazı oranı % 15'dir (45).

**2-7-3. Direkt metastazlar:** Direkt yoldan mesane duvarı, perivezikal dokular, vezikula seminalisler, prostat, ureterler, uterus, vajina, sigmoid ve rektum, karın adaleleri ve sakral promontoryum altındaki pelvik yapılar invaze olur (45).

**2-7-4. İmplantasyon metastazı:** Açık cerrahi girişimden sonra sık görülür. Perivezikal alanda ve cerrahi sahada 6-12 ay sonra metastaz bulguları görülür. TUR'da mesanenin diğer bölümlerine ve üretraya implante olabilir (45).

## **2-8. Evrelendirme prosedürleri :**

**2-8-1. Sistoskopi.** Mesane kanseri tanısında kullanılan ilk endoskopik işlemdir. Varolan mesane tümörünün yeri, büyüklüğü ve görünümünü saptar.

**2-8-2. Biyopsi** Olguların çoğunda karsinoma in situ'yu dışlamak için mesaneden randomize biyopsiler alınmalıdır. Patolojik derecesi yüksek bir mesane tümörü varsa (özellikle mesane boynu yakınında) veya belirgin bir mesane tümörü kanıtı yoksa prostattan ince şeritler şeklinde strip biyopsiler alınmalıdır. Ayrıca neo-bladder (yeni mesane oluşturma) ameliyatı düşünüldüğünde prostatik üretrayı değerlendirmek için prostattan strip biyopsiler alınmalıdır.

**2-8-3. Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu.** Anestezi altında endoskopik mesane tümör rezeksiyonudur. Olabildiğince çok tümör dokusunu rezeke etmek ve kas tutulumunun derecesini değerlendirmek için kullanılır.

**2-8-4. Bimanuel inceleme.** Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu 'dan önce ve sonrasında anestezi altında uygulanır. Tümör büyüklüğünün, çevre pelvis organlarına veya pelvik yan duvarlara herhangi bir fiksasyon olup olmadığının değerlendirilmesine olanak tanır.

**2-8-5. Pelvik Ultrasonografi (US),** lokal invazyonun yaygınlığının belirlenmesine yardımcı olur. Daha yeni transüretral ve transrektal problemlerin keşfi daha iyi bir ayrıntı ve kesinlik sağlayabilir. US tümör yaygınlığı ve enflamatuar yanıtı birbirinden ayırdedemez.

**2-8-6. Pelvik Bilgisayarlı tomografi (BT)** 2 cm'den büyük nodal metastazları saptayabilir ve lokal hastalık yaygınlığının makroskopik değerlendirilmesini sağlayabilir. BT tümörün lokal yayılımı Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu sonrası oluşan perivezikal enflamasyondan ayırdedilemez.

**2-8-7. Magnetik Rezonans Görüntüleme:** BT ile karşılaştırıldığında Magnetik Rezonans Görüntüleme, tümörü enflamatuar yanıtta daha iyi ayırdedebilir. Kas tutulumu olanlarda daha iyi bir evrelendirme aracıdır.

**2-8-8. Diğer incelemeler.** Metastatik hastalığı dışlamak için göğüs röntgeni, kemik sintigrafisi, alkalin fosfataz, karaciğer fonksiyon testleri kullanılabilir (69)

## **2-9. Tanı yöntemleri**

### **2-9-1. Belirti ve bulgular**

Hastaların yaklaşık % 80'i makroskopik, ağrısız hematüri ile doktora başvurmaktadır. Hastaların % 20'sinde özellikle karsinoma in situ'li hastalarda dizüri ve iritatif semptomlar mevcuttur (67). Mesane tümörü olan hastaların yaklaşık % 30'unda sekonder üriner enfeksiyon varolabilir. Bu bulgu mesane karsinomunun araştırılmasından alıkoymamalıdır. Başlangıçta üst idrar yolları obstrüksiyonu seyrek görülmesine rağmen olguların % 50'sinde ileri hastalık belirtisidir. Mesane kanserli hastaların yaklaşık % 20'si yalnızca mikroskopik hematüriyle doktora başvurmaktadır. Hastaların % 10'u metastazlara sekonder semptomlar göstermektedir (69). Mesane tümürlü hastalarda genelde tipik bir fizik muayene bulgusu yoktur. Büyümüş invaziv tümörlerde suprapubik bölgede ya da rektal tuşede ele gelen kitle bulunabilir. İlerlemiş

olgularda hepatomegali, supraklaviküler ve ingüinal lenfadenopati, alt ekstremitelerde ödem, kilo kaybı ve kemik ağrıları gözlenebilmektedir (19,9).

### **2-9-2. Sistoskopi:**

Mesane tümörlerinin şüphesiz en önemli tanı yöntemidir (42,15,78). Tümörden şüphelenildiği zaman mutlaka yapılması gerekli olan bir tetkiktir. Rijit yada fleksibl endoskoplarla yapılır. Anestezi altında yapılması hastanın konforu ve invaziv girişimlere olanak sağlaması açısından tercih edilmektedir. Tümörün varlığı, sayısı, lokalizasyonları, papiller ya da solid oluşları, orifisler ve çevresinin gözlenmesi, mesane kapasitesinin tespitini içerir. Tümör varsa tümörden, çevresinden ve diğer alanlardan randomize biyopsi yapılması gerekir. Ayrıca erkeklerde prostatik üretradan biyopsi alınması faydalıdır. Uygun lensler kullanılarak tüm kavite iyice incelenmelidir, çünkü özellikle anterior yüzdeki odaklar kolayca gözden kaçabilmektedir (9). Değişici epitel hücreli karsinom yaygın alanda değişiklikler gösteren bir patolojik süreç olduğundan mesane mukozası tümüyle gözlenmelidir. Bu arada çok odaklı tutulumu dışlayabilmek için primer lezyondan ve komşu normal görünümlü alanlardan biyopsi alınmalıdır (70).

Son yıllarda tanı gücünü artırıcı araştırmalar sonucu virtual sistoskopi tekniği geliştirilmiştir. **Virtual sistoskopi** mesanenin hava ile gerdirilmesinden sonra pelvik helikal bir BT görüntüleme ile yapılması Fielding ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (32).

Mesane kanseri öyküsü ya da şüphesi bulunan 31 hastada standart sistoskopi ile virtual BT sistoskopisini karşılaştırmışlar ve standart sistoskopiye kıyasla virtual sistoskopinin sensitivitesi % 80, spesifitesi % 90, pozitif kestirim değeri % 80 ve negatif kestirim değeri % 90 olduğu tespit edilmiştir. Her ne kadar görüntülerin yeniden gözden geçirilmesi gerekli olsa da bu ilk çalışma mesane kanserinde tanı ve izlem için yararlı bir araç olabileceğini göstermektedir. İnvaziv sistoskopi girişiminden sakınılmasının gerekliliği ile bu yeni girişim maliyeti değerlendirilerek bir karar verilmelidir.

**Floresan endoskopi:** Avrupa'da yapılan çok merkezli bir faz III çalışmasında 5-aminolevülinik asit (ALA) floresan endoskopi rehberliğinde mesane tümörlerinin transüretal rezeksiyonu (TUR) standart TUR ile (beyaz-ışık kullanan endoskopi) ile karşılaştırılmıştır. ALA grubunda tam rezeksiyon oranı standart işlemin uygulandığı gruptan (% 46,9) anlamlı derecede daha yüksek (% 67.5) bulunmuştur (48). Yakın zamanlara ait çalışmalar ALA (108) ve hiperisin-floresan ile destekli (29) endoskopik tanının standart sistoskopiye üstün olduğunu göstermiştir.

Hiperisin-bazlı floresan endoskopi karsinoma in-situ (CIS) % 94 sensitivite ve % 95 spesifisite değerlerine sahiptir. Floresan ile güçlendirilmiş idrar sitolojisine dair öncül çalışmalar ümit vericidir (29) ve gelecek çalışmaların sonuçları beklenmektedir. Bu çalışmaların çoğu Avrupa merkezlerinden kaynaklanmaktadır; bu teknik Kuzey Amerika'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları ilginç olsa da bu tekniğin beyaz-ışık endoskopik rezeksiyonun yerini alması yakın gelecekte olası görülmemektedir.

**2-9-3. İdrar sitolojisi.** İşenen idrar veya mesane yıkantı suyunda mikroskopik incelemeyle malign hücreler araştırılır (69). Dökülen hücreler arasında normal ya da neoplazik hücreler olabilir. Spontan, kateterizasyon veya mesane yıkanması ile alınan idrar örneklerinde geniş nükleuslu, düzensiz dağılımlı kromatine sahip eksantrik nükleuslu, değişik büyüklükte hücrelerin varlığı neoplaziyi düşündür (78). İyi diferansiye tümör hücreleri normal hücrelerden her zaman ayırt edilemez (93). Ayrıca enflamasyon, displazi ve sistit gibi durumlarda yanlış pozitif sonuç verebilir. İdrarın sitolojik incelemesi düşük dereceli mesane kanserinin tanınmasında duyarlı olmamasına (% 30) rağmen in situ ve yüksek grade tümörleri mükemmel bir yüzdeyle (% 90) saptamaktadır (69). Örnek toplama standartizasyonu, materyallerin hızlı işlenmesi, hücresel koruma tekniklerinin ilerlemesi, sitoteknisyenlerin ve sitopatolojistlerin değerlendirmelerinin standart kriterlere uygunluğu ve demonstrasyon sonucu yanlış pozitiflik % 0-4'e kadar indirilmiştir (15). Üriner sitoloji mesane kanserli hastaların takibinde de gereklidir. Pozitif sitolojik bulgu TCC 'nin varlığına işaret eder (93,64,44). Üriner sitoloji uzmanlaşmış kişiler tarafından yapıldığında invaziv olmayan, kolay uygulanır ve tekrarlanabilir olması gibi özelliklerinden dolayı mesane tümörlerinin tanı, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve tedavi sonrası rekürrens saptanmasında değerli bir yöntem olarak halen güncelliğini korumaktadır (15).

**2-9-4. Akış sitometrisi (Flow sitometri):** Döküntü hücrelerin DNA içeriğinin bilgisayarlı tomografiyle yapılan DNA analizidir (69). Mesane yıkantı suyundaki hücreler toplanır, santrifüje edilir, bir filtreden geçirilen doku parçacıkları ayıklanır ve DNA bağlayıcı boylarla boyanır. Her bir hücre spesifik dalga boylarındaki emisyonlarını ölçen akım sitometrisinde incelenir. Hücre populasyonları anöploidi ve hiperdiploidinin derecesine bağlı olarak kanser açısından negatif, kuşkulu ya da pozitif olabilir (66,26,13,28). Mesane kanserlerinin % 80'inde tanı koydurabilir. Yüksek grade ve evredeki tümörlerde daha yüksektir. Ta, Tis ve invazivde sırasıyla % 82, % 89,

% 90'dır. Kontamine ve inflame hücreler analizden çıkarılır. Ayrıca mesane karsinomlu hastalardaki rekürrensi saptamada, intravezikal kemoterapi ve radyoterapiye verilen yanıtı izlemede de akım sitometrisinden faydalanılır (9). Rutin sitolojik incelemeye göre başlıca üstünlüğü akış sitometrisinin düşük derecedeki tümörleri doğru olarak saptayabilme kapasitesine sahip olmasıdır (69).

#### **2-9-5. Radyolojik incelemeler**

Mesane kanserlerinin kesin tanısı sistoskopi ve biyopsi ile konulsa da, tümörün evrelendirmesi için tümörün mesane katlarını tutma derecesi ve özellikle lokal invazyonunun tespitinde radyolojik inceleme yöntemlerine başvurulur (9). Hematüri veya mesane tümörü şüphesiyle gelen hastalara mutlaka İVP yapılması gerekir. Renal pelvis, üreter ve mesanedeki tek ya da multibl alan defektleri gözlenir (103). Üreterde dilatasyon olması tümörün kas tabakasına yayıldığını (%92) gösterir. İleri evrelerde tümörün olduğu tarafta, hidroüreteronefroz ve nonfonksiyone böbreği göstermesi açısından da önemlidir (9,103). Ancak IVP, hastaların % 60'ında mesane içinde dolun defektini gösterir(69). Kontrastlı spiral BT'ye denk duyarlılığa sahiptir (69).

Ultrasonografi (USG) mesane tümörlerinin hem tanı hem de evrelemede ilk başta kullanılacak görüntüleme yöntemidir. 0.5'cm den büyük lezyonları gösterir, Abdominopelvik USG, üst üriner sistemin değerlendirilmesi ve lokal evrelemesi için rutin yapılması gerekir. İnvaziv bir yöntem olan transüretal USG tümörlerin kasa invazyonunu daha hassas olarak gösterir, ancak çevre dokulara invazyonunu net göstermez. Mesane tabanını tutan, prostat veya vesikulo seminalis infiltrasyonu olan olgularda ise transrektal USG daha değerli sonuçlar verir (9).

Bilgisayarlı tomografi (BT) infiltratif tümörlerde perivezikal infiltrasyonu, pelvik lenfadenopatiyi, karaciğer veya sürrenal metastazlarını en iyi belirleyen yöntemdir. Kontrast madde verilerek yapılırsa etkinliği daha da artar (9,31).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tanı ve evrelemede BT'ye göre bazı avantajları vardır. Bunlar; tümöral dokunun mesane tabakalarından ve lenf nodlarının damarlarından daha rahat ayırt edilebilmesi, pelvik ve abdominal anatomisinin daha iyi belirlenmesi ve kontrast maddeye gereksinim olmamasıdır (9). Klinik değerlendirmede, MRG'nin BT'ye üstün olmadığını düşünenler de vardır (102).

Metastazların değerlendirilmesi için akciğer grafisi, kemik grafileri, kemik sintigrafisi, beyin BT'si gibi yöntemlerden de faydalanılır (9,31).

Pozitron emisyon tomografisi (PET): İdrardaki aşırı atılımından dolayı Flurodeoksiglüköz (FDG) kullanarak yapılan PET, mesane kanserli hastaların değerlendirilmesi için uygun değildir.

Yeni bir radyofarmasötik ajan olan karbon-11 ile işaretlenmiş kolin (CHOL) ise idrardan atılmamaktadır. De Jong ve arkadaşları mesane duvarında CHOL tutulumunun yoğun olduğunu ve üriner radyoaktivite yokluğunda tümörün görüntülenmesine imkan tanıdığını göstermişlerdir (27). Premalign ve küçük papiller tümörlerde ise her hangi bir tutulum tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar, kas dokusuna invaze kanser hastalarının değerlendirilmesinde CHOL-PET görüntüleme ile ilgili olarak gelecekte yapılacak çalışmaların önemli olacağını göstermiştir.

#### **2-9-6. Tümör markerleri :**

Mevcut bilgiler ışığında hematürinin değerlendirilmesinde sistoskopinin yerini alabilecek bir markerin olmadığı aşikardır (16,30,86). Muhtemelen son yıllarda kombine testlerin kullanılmaya başlamasının altında yatan sebep de budur (85).

İdeal bir tümör belirleyicisinde olması gereken temel özellikler şöyle sıralanabilir;

1-Sadece kanser dokusu tarafından üretilmeli, tanısal ve prognostik değeri olmalıdır.

2-Tümör biyolojik olarak önemli duruma gelir gelmez, vücut sıvılarında çıkmalıdır, belirli bir yarılanma ömrüne sahip olmalıdır.

3-Tedavi öncesi ve sonrası hastalık durumunu doğru olarak saptayabilmelidir.

4-Klinik kararları vermede kullanılacak kadar iyi tanınmalıdır.

5-Uygun fiyatlı, güvenilir ve tekrar edilebilir olmalıdır.

6-Belirleyici onkojenik süreçle direkt ilgili olmalıdır. Özellikle yüksek risk taşıyan popülasyonları taramada kullanılan belirleyiciler, hastalığın ilk dönemlerindeki onkojenik değişiklikleri tanıyabilmelidir (9).

Aşağıda tümör belirleyicileri özetlenmiştir.

#### **Tümör doku antijenleri**

**M 344:** Mesane kanseri müsinöz antijenidir. Normal üroepitelyumda gösterilememiştir. İzlemde mesane yıkama çalışmalarında M344 pozitifliği rekürrensini erken habercisidir (9).



**Carbonhydrate antigen 19-9 (CA19-9):** İdrardaki düzeyi idrardaki kreatinine göre düzenlendiğinde, yüksek saptanması, tümör açısından daha anlamlıdır (9).

**Tissue polypeptid antigen (TPA):** İdrar ve serumda artmış TPA, non skuamöz epitelin proliferasyonun göstergesidir. Serum TPA düzeyi özellikle rekürrens takibinde önemlidir (9).

**Carcinoembriogenic antigen (CEA):** İdrardaki düzeyleri artar (38).

**İdrar ve serum beta human chorionic gonadotrophinler (p-HCG) :** Artmış  $\beta$ -HCG seviyeleri, metastatik yayılım ve azalmış sağkalım için anlamlı olabileceği bildirilmiştir (9).

**Cyfra 21-1'de** idrarda sitokeratin fragmanlarını saptayan yeni bir testtir (81).

### **Sitogenetik değişiklikler**

Yüzeysel mesane kanserinde marker kromozom varlığı nükse, invaziv potansiyele ve kötü prognoza işaret eder. Marker kromozom pozitifliğinde % 90 nüks gözlenirken negatifliğinde % 10 nüks gözlenir. En sık kromozom anormalliği, 9. kromozomun uzun kolundaki delesyondur. 17. kromozomun kısa kolundaki genetik materyalin kaybı, genelde yüksek grade ve evredeki tümörlerde görülen bir bulgudur. Burada yerleşmiş olan tümör supresyon geni, p53 mutasyona uğrar (9).

### **Tümör hücre ürünleri**

İdrarda epidermal growth factor (EGF), mesane kanserlerinde azalırken, reseptörleri (EGF-R) artar. Hücrenin otokrin büyüme faktörlerinden olan ve anjiogenezde etkili transforming growth factor (TGF) ve fibroblast growth factor (FGF) seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Tümör hücreleri autocrin motilite factor'ü (AMF) de salgılar, yüksekliği metastazı gösterebilir (9).

### **Kan grubu ve buna bağlı antijenler (ABH.T.Lewis x)**

Normal hücre yüzeyinde bulunan karbonhidrat yapısındaki bu antijenlerin, invaziv ve progresyona eğilimli mesane tümörlerinde kayıpları artar (9).

### **Mesane tümör antijeni (BTA)**

Tümör hücreleri endojen bazal membran proteinleri sekrete eder. Bunlar bazal membran yüzey reseptörlerine bağlanarak kollejenaz ve laminaz enzimlerini aktifler. Bu enzimler de bazal membranı fragmanlara ayırır. BTA testi idrarda, modifiye IgG antikorlarıyla kaplı lateks küreleri sayesinde aglütinasyonuna bakan bir testtir (46).

### **Nükleer matriks protein 22 (NMP22)**

TCC'nin tanı ve rekürrens takibinde kullanılan invaziv olmayan, kantitatif ve umut verici yeni bir testtir. Nükleus matriks proteinleri (NMP) nükleusun iç yapısal iskeletini oluştururlar.

Çekirdek proteininin % 5-10'udur. İlk kez 1974'te Brezney ve Coffey tarafından karaciğer hücre çekirdeğinde saptanmıştır. DNA replikasyonu, RNA transkripsiyonu, gen organizasyonu ve ekspresyonunda rol alırlar. Mitotik uyarıyla NMP'lerin yapı ve kompozisyonlarında değişimler olmaktadır. İkiyüzden fazla NMP saptanmıştır, organa spesifiktirler (mesane, kolon, meme, kemik v.s.) (72).

NMP22 test kiti, nükleer matriks proteini / nükleer mitotik aparat proteini (NUMA) için spesifiktir. İdrardaki çözünebilir NUMA'ları saptamaktadır. Hem kompleks 100 kD'dan büyük, hem de 30 kD dan küçük parçacıkları saptar (4,37,53,100).

NMP22, saflaştırılmış mesane karsinomlu nükleer matriks proteinleri ile immünize edilmiş farelerden elde edilir. 2 adet monoklonal antikordan oluşur. Bunlar Mab 302-22 ve Mab302-18'dir. Bu antikolar doku yıkımı ve apoptozis ile idrara karışan nükleer antijenlere yapışarak bize kantitatif değer verir. Sağlam insanlarla karşılaştırıldığında NMP22 değeri 25 kat daha fazla bulunur (4,37,53,72,100). NMP'ni ölçen kit NMP22 (Matritech, Newton, MA) aktiviteyi ortaya çıkaran bir immunassay yöntemidir. Aktiviteyi ml'de rakamsal değer olarak ifade eder (birim/ml). Kompleks ve parçalanmış NMP formlarının çözülebilir kısımları idrarla atılır. Bu da yöntemin uygulanmasına olanak sağlar. Taş hastalıkları, infeksiyon, benign prostat hiperplazisi, böbrek hastalıkları ve sistektomi sonrası üst sınır olarak 10 U/ml kabul edilirse yanlış pozitif bulgular ortaya çıkabilir (37). NMP22 testiyle düşük gradeli ve evreli tümörler gözden kaçabilir (4,37,53,100).

En son çalışmalarda Transisyonel hücreli karsinomu (TCC) ile ilişkili genetik anomalinin tespitinde floresan in situ hibridizasyon (FISH) assay tanımlanmıştır. Çok merkezli bir çalışmada Sarosdy ve arkadaşları (90) çok hedefli UroVysion FISH assay reküren TCC tespitinde mesane tümörü ile ilişkili antijen için BTA testi ile işeme üriner sitolojiye üstün olduğu ve kompleks bir sensitiviteye haiz olduğu gösterilmiştir.

Lokeshwar ve arkadaşları (60) mesane tümörü rekürensinin izlemi ve taramada hiyalüronik asit-hiyalüronidaz (HA-Haz) ve BTA testini karşılaştırmışlardı. HA-Haz testi BTA'ya üstün olup, % 90 sensitivite ve % 70 spesifisiteye sahiptir. Diğer ümit verici yeni markerlar ise BLCA-4, telomeraz ve survivindir (77,95).

Non-invaziv olma gibi bir avantaja sahip olduklarından idrar bazlı tümör markerleri sigara içenler gibi yüksek risk gruplarının taraması için araştırılmalıdır. Güncel literatür bilgisi, daha önce de belirttiğimiz gibi bu non-invaziv testlerden hiç birisinin tamamen sistoskopinin yerini



alamayacağını göstermektedir, yine de, güncel uygulamada bu testlerin en azından tarama sistoskopilerinin sayısının azaltılmasında bize yardımcı olabilir.

## 2-10. Ayırıcı tanı

İdrarda kanamaya (mikroskopik/makroskopik) neden olan hastalıklarla yapılır. Ayırıcı tanısı diğer tümörlere göre nispeten daha kolaydır (45).

- Kronik sistit
- Mesane taşları
- Mesanede yabancı cisim
- BPH
- Prostat karsinomu
- Hemorajik sistitler
- Renal adenokarsinom
- Renal pelvis ve üreter tümörleri
- Genitoüriner Tbc
- Üriner endometriozis ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (45).

## 2-11. Prognoz

Mesane kanserlerinin prognozu tümörün rekürrensi ve progresyonu ile belirlenir. Metastazları da içeren progresyon daha büyük bir biyolojik risk anlamına gelir. Progresyon olmasa bile rekürrens belirgin bir hasta morbiditesini gösterir ve periyodik değerlendirmeler, yinelenen endoskopik rezeksiyon ve sıklıkla intravezikal kemoterapi gerektirir (9,19,106). Tümörün grade ve evresi ile tümör rekürrensi, progresyonu ve sağkalımı arasında güçlü bağlantılar vardır (40).

İlk saptandıklarında mesane tümörlerinin yaklaşık % 50-70'i yüzeyledir (Tis,Ta,T1). Bunların, lamina propria veya mesane duvarı tutulumu sırasıyla % 28 ve % 24 %20'dir. Bölgesel ve uzak metastazları ise % 15 civarındadır. İlk saptandıkları gradeleri ise % 43'ü G1, % 25'i G2, % 32'si ise G3 tür. Bunların progresyonu ise sırasıyla % 10-20, % 19-37 ve % 33-64'tür. Ne yazık ki invaziv ve metastatik hastalıklı bireylerin % 80'inde mesane kanseri hikayesi yoktur (19). Lenf bezi metastazı düşük evreli tümörlerde % 5 iken T4'de % 35-64'e çıkmaktadır. Sağkalım yüzeysel hastalıkta % 81 iken T4'te % 25'e düşmektedir (9). Erken yaşta görülen tümörler daha iyi

prognoza sahiptir (5). Tümörlerin rekürrensi tümörün grade'i, sayısı, büyüklüğü ve özgeçmişine bağlıdır. Yüksek grade'li tümörlerde ve normal görünümlü üroepitelyumda tümör bölgesinden uzak bir lokalizasyonda CİS veya ciddi displazi saptanan hastalarda risk artmaktadır (19).

## **2-12. Hastalığın evresine göre tedavi**

**2-12-1. Evre Ta/T1 Olguların % 80'inde değişici epitel hücreli karsinom yüzeysel hastalık (Tis,Ta,T1) şeklindedir.** Transüretal mesane rezeksiyonlarından sonra ilk 2 yıl 3 ayda ve ardından 3 yıl 6 ayda bir sonra yılda bir sistoskopik gözlem taraması uygulanır. Herhangi bir nüks durumunda taramalar tekrar başlangıç takvime göre uygulanır. Her bir kontrolde idrar sitolojisi yapılmalıdır. Yüzeysel değişici epitel hücreli karsinomun nüks oranlarının % 50-70 arasında olduğu belgelenmiştir. Nükslerin çoğu ilk 12 ay içinde görünmektedir. Prognoz çeşitli faktörlere bağlıdır. Nüksler en çok orijinal tümörle aynı evre ve patolojik derecede olmasına rağmen üçte bire varan bölümü daha yüksek derecededir. (Tablo III)

<i>Sistoskopik bulgular</i>	<i>tümör</i>	<i>prognoz</i>
Tümör büyüklüğü	> 5 cm	%35 kas tutulumu
	< 5 cm	%9 kas tutulumu
Tümör sayısı	Tek	%18-60 nüks
	Multipl	%40-90 nüks
<i>Patolojik bulgular</i>	<i>evre/derece</i>	
Evre (stage)	Ta	%4 progresyon
	T1	%30 progresyon
	T1,G3	%50 progresyon
	Tis	>%50
Grade	1	%50 nüks, %2 progresyon
	2	%60 nüks, %11 progresyon
	3	%80 nüks, %45 progresyon
<i>İlk kontrol sistoskopi bulguları</i>		
Tümör	Negatif	%80 nüks yok
	Pozitif	%10 nüks yok

**Tablo III: Yüzeysel mesane kanserinde prognostik faktörler**

a. İntravezikal kemoterapi. Klinik çalışmalar progresyon, uzak metastazların görünmesine kadar geçen süre veya sağkalım süresi açısından herhangi bir kesin avantaja sahip olduğunu gösterememiştir. Hastalısız sağkalım açısından önemli bir avantaj olduğu saptanmıştır. Bu nedenle Transüretal mesane rezeksiyon sonrası İntravezikal kemoterapi gelecekte oluşabilecek nükslerin azaltılmasına yardımcı olabilir .

b. Transüretal mesane rezeksiyonları sonrası genel tümör nüksü (yanıt oranı: % 60) karsinoma in situ (yanıt oranı: % 70) ve rezidüel karsinom rekürensine karşı profilakside (yanıt oranı: % 30-60) immünoterapiyle birlikte intravezikal BCG kullanılmıştır (51). Genellikle terapinin güvenli ve etkili olduğu görülmektedir. BCG, lokal bir granüloamatöz yanıtı yol açabilen zayıflatılmış Mycobacterium bovis suşudur. Mesane karsinomunda BCG'nin etki mekanizması

bilinmemektedir. Ancak BCG tedavine yanıt verenlerin idrarında interlökin-2 saptanmış olduğundan BCG'nin immünolojik yoldan etki ettiği kabul edilmektedir.

24 klinik çalışma ve 4863 hastayı kapsayan bir meta-analizde Sylvester ve arkadaşları (101) yüzeysel TCC hastalarında transüretral rezeksiyondan sonra idame BCG tedavisinin progresyonu anlamlı derecede azalttığı sonucuna ulaşmışlardır. Morales ve arkadaşları standart BCG tedavisine dirençli olan CIS hastalarında Mycobacterium phlei hücre duvarı ekstresinin kullanımını tanımlamışlardır. 26 haftada % 59'luk bir tam remisyon oranı yayınlamışlardır (75). Benzer hastalarda interferonun faydalı etkisi de bildirilmiştir. Yüzeysel mesane TCC için İntravezikal (mesane içi) BCG tedavisi almış olan hastalarda idrarda pro-enflamatuar sitokin interlökin-8 (İL-8) düzeyleri de çalışılmıştır (50). 24 aylık bir izlem sürecinde rekürens ya da progresyon belirtileri göstermeyen BCG'ye yanıtı grup, BCG tedavisine yanıt vermeyen gruptaki (hastalığın progresyon gösterdiği ve nüks gösterdiği) düzeylerle kıyaslandığında BCG tedavisine yanıt veren hastalarda BCG'den 4 saat sonra idrarda IL-8 düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, hastalık sürecinin erken döneminde BCG'ye yanıtın öngörülmesinde IL-8 düzeyinin kullanılabilirliğini göstermekte, fakat bu testin klinik uygulamada kullanılmasından önce uzun vadeli çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

(1) **BCG uygulama yöntemi.** Herhangi bir standart BCG uygulaması protokolü mevcut olmadığı gibi tedavinin optimal süresine ilişkin herhangi bir görüş birliği de yoktur. Güncel bir çalışma haftada bir 3 kez olmak üzere 3. ve 6. aylarda ve daha sonra 6. aylarda toplam 3 yıl süreyle uygulanan karsinoma insitu'nun idame tedavisinin etkinliğini doğrulamıştır, idame tedavisine ilişkin bu çalışma rekürens oranında azalma ve az çok iyileşmiş sağkalımı doğrulamıştır (70).

Uygulamanın yapılışı:

- (a) Hastanın mesanesine bir 16F Foley sonda yerleştirilir.
  - (b) Bir ampul Tice BCG suşunu ( $1 \times 10^8$ - $8 \times 10^8$  organizma) 60 mL salin çözeltisiyle karıştırılır ve sonda içinden mesaneye verilir.
  - (c) Çözelti mesanede yaklaşık 2 saat kaldıktan sonra miksiyonla çıkartılır.
  - (d) Haftada bir, 6 hafta uygulanır.
  - (e) İkinci tedavi kürü ve idame tedavisi için (3 ayda bir 3'er hafta haftada bir instilasyon)
- Transüretral mesane rezeksiyonlarından 2 hafta geçmeden BCG tedavisine başlanmaz. Tedavi boyunca 3 ayda bir kontrol sistoskopisi ve idrar sitolojisi uygulanır.

(2) **BCG tedavisinin komplikasyonları.** Bir veya 2 gün hastaların hemen hemen tümünde irritatif mesane semptomları oluşur (54). Hafif derecedeki mesane semptomları antihistaminiklerle, antikolinergiklerle, antispazmodiklerle veya nonsteroid antiinflamatuvarlarla tedavi edilebilir. Diğer olumsuz tepkiler bitkinlik, ateş ve bulantı şeklindedir. Sistemik hastalık "BCG-ozis" diye adlandırılır ve tüberküloz tedavisini gerektirir. Bu hastalarda uzun süreli ateş, anormal karaciğer fonksiyon test sonuçları ve akciğer infiltrasyonu saptanır. Aktif idrar yolu enfeksiyonu olan hastalara BCG instilasyonu yapılmamalıdır (54).

(3) **İzlem.** Sistoskopide tümör nüksü saptanırsa yeniden 6 hafta boyunca haftada bir BCG tedavisine başlanır. Daha sonra idame tedavisi (1 yıl boyunca 3. aylarda 3 hafta, haftada bir) uygulanır. Birden fazla tedavi kürünün, yanıt oranını arttırabildiği saptanmıştır. İki BCG tedavi küründen sonra hastada rekürent veya rezidüel hastalık mevcutsa ek tedavi kürlerinin başarı oranı minimal derecededir. Bu hastalar yüksek bir invaziv veya metastatik hastalık geliştirme riski altında olup intravezikal kemoterapi, radyoterapi veya sistektomi adaydır. Hastalık mesane mukozasında veya prostatik üretrada geniş alanları tutmuşsa sistektomi düşünülmelidir. Aynı durum endoskopik yöntemle tedavi edilemeyen ve intravezikal tedavinin başarısız olduğu mesane mukozasında geniş alanları tutan çoklu yüzeysel mesane tümörleri olan hastalar için de geçerlidir.

(4) **BCG'e yanıt vermeyen hastalık.** Hastaların yaklaşık % 30'u birkaç BCG tedavi kürüne yanıt vermeyebilir. İntravezikal interferon - $\alpha$  -2 b intravezikal BCG tedavisinin başarısız olduğu hastalar dahil olmak üzere hastaların % 40'a varan bölümünde yanıt sağlayabilir. Mesanenin kateterizasyonundan sonra 100 milyon ünite interferon - $\alpha$  -2b 30-50 mL normal salin çözeltisiyle karıştırılır ve mesane içine instile edilir. Sonda çekilir ve sıvı yaklaşık 2 saat mesanede bırakılır. On iki hafta boyunca haftada bir ve daha sonra 1 yıl boyunca ayda bir kür kür uygulanır, intravezikal interferon-a-2b ile en sık görülen olumsuz yanıt hafif-orta derecede soğuk algınlığı semptomlarından ibarettir. Bazı koşullar altında yüzeysel mesane kanserli hastalar sistoprostatektomi adayı olabilirler. (Tablo IV).

- İki kür kemoterapi - immünoterapinin başarısız kalması
- Prostat tutulumu
- İnatçı 3. derece lezyonlar
- Ta hastalığının Transüretal rezeksiyona yanıt vermeyen kontrol altına alınamayan rekürensi
- Fonksiyonel olmayan mesanede inatçı tümör

**Tablo IV: Ta / T1 hastalığında sistektomi endikasyonları**

**2-12-2. Evre T2a.** Kas katmanını tutmuş mesane kanserinde radikal sistoprostatektomiyle birlikte lenf düğümü diseksiyonu ve ileal lup diversiyonu, kontinant diversiyon veya neobladder (yeni mesane oluşturma) yöntemi hala tercih edilen tedavi seçeneğidir. Ameliyat öncesi radyoterapinin etkinliği hala açık değildir. Prospektif randomize çalışmalar, yalnızca sistektomi uygulananlarla sistektomiyle birlikte eksternal radyoterapi alan hastalar arasında 5 yıllık sağkalım (% 40-70) açısından hiçbir anlamlı istatistiksel farklılığın olmadığını göstermektedir (74). Preoperatif radyoterapi lehine olanlar a) tüm pelvise 45-50 Gy uyguladıktan 1-2 hafta sonra sistektomi veya b) 5 günde 20 Gy verdikten hemen sonra sistektomi şeklinde iki yaklaşımdan birini kullanmaktadır. Avrupa'da pek çok klinisyen hala hastalığı tedavi için eksternal radyoterapiyi tercih etmektedir. Bu radyoterapiden sonra olguların % 20'sinde gelişebilen lokal nüksler için sistektomi uygulanmaktadır. Bu yaklaşım kullanıldığında 5 yıllık sağkalım oranı tam olarak sistektomi kadar iyi olmamasına karşın karşılaştırılabilir düzeylerdeydi (74). İyice sınırlı, trigon ve mesane boynundan uzakta tek bir tümör mevcutsa bazen radyoterapi veya kemoterapiyle kombine edilen parsiyel sistektomi düşünülebilir. Mesane kanserli hastaların % 8'inden azı bu kriterleri karşılamaktadır.

Bu konuyla ilgili son makaleler aşağıda özetlenmiştir:

Radikal sistektomi hastalarının standardize edilmiş bir yöntem ile postoperatif tedavisi hastanede kalış süresinde (ortalama 7 gün), majör morbidite oranında (% 4.9) ve mortalite oranında (% 0.3) azalma ile sonuçlandığı 304 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ortaya konmuştur (22). Bu hastaların çoğu (% 93,5) rutin yoğun bakım izlemine gerek kalmaksızın genel üroloji servisinde güvenle tedavi edilebilirler (23).

Gill ve arkadaşları ortotopik yeni mesane oluşturulmasını da içeren üriner diversiyon ile birlikte bir laparoskopik radikal sistektominin tamamen intrakorporyal olarak yapılabileceğini göstermişlerdi (39,63). Laparoskopinin buradaki gerçek rolünün tanımlanması daha fazla deneyim ve açık cerrahi ile kıyaslanmayı gerektirmektedir.

Radikal sistektomiden sonra ve mesane kanserli kadınlarda ortotopik yeni mesaneden sonra kronik üriner retansiyon sorunu Ghoneim ve arkadaşları tarafından tartışmaya açılmıştır (6). Sorunun tamamen anatomik olduğunu ve yeni mesane poşunun geniş, boş pelvik kavite içine doğru geriye düşürülmesinden dolayı olduğunu gösterdiler. Ligamentum latum uterinin vajinal güdüğün her iki tarafına sütüre edilmesi ve yeni mesanenin arkasından omental pakeleme yoluyla yeni mesanenin desteklenmesi ile bu sorunun giderilebileceğini ileri sürmüşlerdir. Başka bir yayında da kadınlarda radikal sistektomi ve yeni mesane oluşturulması sürecinde anterior vajinal



duvarın korunmasının makul ve güvenli bir yaklaşım olduğu bildirilmiştir (21). Otörler, bu yaklaşımın hastalara fayda sağladığı ve pelvik duvarın desteklenmesi ve cinsel fonksiyonlar gibi daha iyi fonksiyonel sonuçlar ile birlikte olduğunu bildirmektedirler.

**2-12-3. Evre T2b, T3a, N+ Başlangıç tedavisi evre T2a hastalığı gibidir (radikal sistoprostatektomi ve üriner diversiyon veya yeni bir mesane oluşturma).** Ancak bu hastaların büyük bir yüzdesinde pelvik lenf düğümlerinde mikroskopik kanıt bulunacağından ek kemoterapi de düşünülmelidir. Ameliyat Öncesinde kemoterapi kararı verilmişse lenf düğümü pozitif hastalıkta sistektomi ve diversiyon kullanım gerekçesi mevcuttur (105). Halen kullanılan kemoterapötik rejimler metotreksat, vinblastin, doksorubisin, sisplatin (M-VAC) ve sisplatin, metotreksat ve vinblas-tinden (CMV) ibarettir. Çalışmaların çoğu adjuvan tedavi verilenlerde daha uzun süren rekürensiz dönemler görüldüğü öne sürülmüş olmasına rağmen tedavinin progresyon veya sağkalımı hiçbir şekilde etkilemediğini gösterilmiştir (70). M-VAC alan hastalarda ortalama sağkalım süresi yaklaşık 12 ay olup 6. yıllarda hastaların yalnızca % 3. 7' si hala nüksüz bir dönem geçirmekteydi. Yalnız başına cerrahi veya cerrahiyle birlikte preoperatif eksternal ışınlama ile 5 yıllık sağkalım oranları T2b ve T3evrelerinde % 15-40 ve lenf düğümü pozitif mesane kanserinde % 30'dan daha düşüktür. Yalnız başına radyoterapiyle lenf düğümü pozitif hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranı % 17'dir (70).

**2-12-4. Evre M+.** Pelvis dışındaki organların tutulumu çok kötü bir prognostik anlam taşımakta ve hastaların ancak % 5' inden azı 5 yılı aşkın süre yaşamaktadır. Evre M+ mesane kanserli hastaların % 50'i aşkın bir yıl içinde ölmektedir. Semptomların geçirilmesi için palyatif önlemler alınmalıdır. Yukarıda sözü edilen kemoterapötik ajanlar da uygulanabilir.

İleri evre mesane kanserlerinin Kemoterapisi ile ilgili son gelişmeler de şu şekildedir:

Randomize bir çalışmada gemcitabin ve sisplatin kombinasyonu metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin (MVAC) kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. Her iki kombinasyonun eşit etkinlikte olduğu, fakat gemcitabin-sisplatin kombinasyonunun daha az toksite ile birlikte olduğu bildirilmektedir (104). İspanya'daki bir faz II çalışmasında paclitaxel ve sisplatin kombinasyonu lokal olarak ilerlemiş mesane kanserinde neo-adjuvan tedavi olarak çalışılmış olup, yanıt oranı % 76, mesanenin korunma oranı % 52 olarak tespit edilmiştir. Bu tedavi modalitesinin hastalar tarafından iyi tolere edildiği de bildirilmiştir (98). Gemcitabin, paclitaxel ve sisplatin kombinasyonunu değerlendirmeye yönelik olarak faz III çalışmaları devam

etmektedir. Ricci ve arkadaşları renal fonksiyondaki bozukluktan dolayı platinum-bazlı kemoterapiye uygun olmayan ilerlemiş mesane kanserli hastalarda gemcitabin ve epirubisin kombinasyonunun etkinliğini çalışmışlardır. Oldukça iyi bir tolerabilite profili ile birlikte genel yanıt oranının % 39 olduğu bildirilmiştir (88).

10 yıldan fazla bir süredir metotreksat, vinblastin ve doksorubisin ile sisplatin (MVAC) kombinasyonu mesane kanseri için kemoterapi alanında en sık kullanılan kombinasyonu oluşturmuştur. Özellikle gemcitabin ve paclitaxel olmak üzere yeni ajanlar MVAC kombinasyonunu "altın standart" olmaktan çıkarabilir.

Mesane kanserlerinin tedavisi ile ilgili umut verici son tedavi modeli Gen tedavisidir:

Kuball ve arkadaşları(49) wild-tipte p53 (SCH58500) kodlayan adenovirüs vektörünün mesane içi instilasyonunu tanımlamışlardır. Sistektomi bekleyen mesane kanserli 22 hasta bu çalışmayı tamamlamıştır. İntravezikal tedavi ile tedavi edilen bu hastalar içinden kendilerine ulaşılabilen 8 hastadan 7'sinde transgen ekspresyonu tespit edilmiştir. Tüm ürotel boyunca yüksek transdüksiyon etkinliği ve vektör penetrasyonları gösterilmiştir. Dozu sınırlayan her hangi bir toksite de gözlenmemiştir. Gomella ve arkadaşları (35) intravezikal vaccinia virüsünün güvenle uygulanabileceğini göstermişlerdir. Mesane kanserinde gen tedavisi için etkin bir vektör gibi görünmektedir. Bu veriler cesaret vericidir ve ileri klinik denemelerin sonuçları beklenmektedir.



### 3-MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ekim 2000- Kasım 2003 tarihleri arasında, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na başvuran 175 hasta alındı. Bu hastalara NMP22 testi uygulandı. Hastalar beş gruba ayrıldı:

**Kültür pozitif grup**, idrarda üreyen mikroorganizmaların NMP22 testine etkisinin araştırıldığı grup olup tam idrarında lokosit, silendir, epitel ve eritrosit olmadan idrar kültürlerinde  $10^3$  ve üstü üreme olan 28 hasta ( 15 erkek, 13 kadın) dan oluşmaktaydı. Bu hastalara üreme olduğunun anlaşıldığı gün ayrı bir idrar örneği alınarak NMP22 testi çalışıldı.

**Lökositüri grubu**, idrarda lokositlerin NMP22 testine etkisinin araştırıldığı grup olup idrar analizlerinde, üreme, silendir, epitel ve eritrosit olmadan sadece lokosit mevcut olan 24 hasta (15 erkek, 9 kadın) dan oluşmaktaydı. Bu grupta hastalar tam idrar tetkik (TİT) sonuçlarına göre lökosit yok, 5-10 lökosit, 10-20 lökosit ve bol lökosit olmak üzere 4 gruba ayrıldı. NMP22 test sonuçları üzerine etkileri her grup için ayrı ayrı araştırıldı. **Eritrositüri grubu**, idrardaki eritrositlerin NMP22 testine etkisinin araştırıldığı grup olup idrar analizlerinde, üreme, silendir, epitel ve lokosit olmadan sadece eritrosit mevcut olan 42 hasta (23 erkek, 19 kadın) dan oluşmaktaydı.

Bu grupta da hastalar lökosit grubunda olduğu gibi 4 gruba ayrıldı: eritrosit yok, 5-10 eritrosit, 10-20 eritrosit ve bol eritrosit.

**Mesane tümörlü grup**, mesane tümör büyüklüğünün, lokalizasyonun, patolojik evre ve grade'nin NMP22 üzerine etkisin araştırıldığı grup olup değişik ürolojik yakınmalarla bize başvuran ve yapılan tetkiklerde mesane tümörü olduğu anlaşılan ya da daha önceden mesane tümörü tanısı almış 24 hasta (23 erkek, 1 kadın) dan ibaretti. Patolojik stage'lemede 1997 AUA dereceleme sistemi esas alındı. Tümör yükü hesaplanırken de milimetre cinsinden tümörün iki boyutunun çarpımı alındı ( $\text{mm}^2$ ).

**Sağlıklı grup**, polikliniğimize disüri, pollaküri gibi şikayetlerle başvuran ancak yapılan geniş incelemeler sonucu ürolojik patoloji saptanamayan 57 ( 40 erkek, 17 kadın ) hastadan meydana geldi ve kontrol grubu olarak kabul edildi.

Barsak kullanılarak yapılan ileal kondit, kontinant diversiyonları olan

Üriner sistemde renal, üreter ve mesane, üretra taşları

Stentler, nefrostomi tüpleri gibi yabancı cisimleri

Mesane tümörleri (grup 4 hariç) ve prostat ve renal cell ca gibi diğer organ malignensileri olanlar

Enstrüman kullanarak idrar örneklerinin alınanlar

Sistit, prostatit gibi UTİ'leri (grup 1 ve 2 hariç) olan hastalar çalışmaya alınmadı (58).

Ya Ting Chen C ve arkadaşlarının gece yarısıyla öğle arasında alınan tek idrar örneğindeki NMP22 seviyesinin, 24 saatte toplanmış 3 idrar örneği ile benzer olduğunun kanıtlamaları (107) nedeniyle, çalışmamızda NMP22 ölçümleri sabah 8- öğlen 12 arasında tek idrar örneğinden çalışılmıştır.

Tüm gruplarda NMP22 ölçümleri için idrar örneklerinin toplanmasında takip edilen yol hastalar tarafından pet bardaklara 10-15 cc idrarın alınması ve bu idrarların mikrobiyoloji teknisyenleri tarafından NMP22 flakonlarına ölçülü çizgiye kadar bu idrarların ilavesi şeklinde olmuştur. Flakonlar -80 °C de toplu çalışılmak üzere depolandı.

NMP22 ölçümleri için Matritech Inc (Cambridge Mass USA) tarafından üretilen 96 kuyucuklu mikropate bulunan kullanımı kolay bir enzim immünoassay kullanıldı.

Toplanan idrar örnekleri 800 devir/dk, 15 dk. Santrifüje edildikten sonra süpernatant kısmı alınarak ölçüm gününe kadar içindeki protein stabilizatörü, proteaz inhibitörü bulunan tamponlu mayide -80 °C'de dondurulmuştur. Çalışma günü tam otomatik ELİSA cihazının programına kit çalışma ve değerlendirme prosedürü yüklendikten sonra, idrar örnekleri oda sıcaklığında 800devir/dk, 15 dk süreyle santrifüje edildi. Santrifüje kısmın üzeri ayrıldıktan sonra kalibratör, kontrol ve hasta idrar örneklerinden 200µL her kuyucuğa eklenerek oda ısısında 2 saat süreyle bekletilip plate 3 kez yıkandı(1. yıkama ).

Tüm kuyucuklara 200µL digoxigenin eklenerek oda ısısında 1 saat süreyle bekletildi ve plate 3 kez yıkandı (2. yıkama).

Herseradish-peroksidaz 200 µL tüm kuyucuklara eklenerek oda ısısında 30 dk bekletildi ve plate tekrar 3 kez yıkandı( 3. yıkama)

Her kuyucuğa o-phenylenediamin solüsyonu (renk reaktifi) 200µL eklenerek karanlıkta, oda ısısında 30 dk bekletildi.

Daha sonra her kuyucuğa 50 µL 2 molar sülfirik asit eklenerek renk değişim reaksiyonu sonlandırıldı. Karanlıkta, oda ısısında 10 dk tutuldu ve reaksiyon 30 dk içinde ELİSA cihazında 490 nanometrede okundu. NMP22 sonuçlarının grafik kağıdı kullanarak çıktıları alındı. Sigaranın NMP22 test sonuçları üzerinde etkileyen bir parametre olduğunu araştırırken sigara içenler ve içmeyenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm gruplarda ayrı ayrı incelendi. Gruplar arasında T-testi veANOVA, Cut-off belirlenirken ROC istatistikleri kullanıldı.



#### 4-BULGULAR

Çalışmaya alınan 175 hastanın 116'sı (% 66,3) erkek, 59'u (% 33.7) kadın idi.

Gruplarda cinsiyete göre hasta dağılımı;

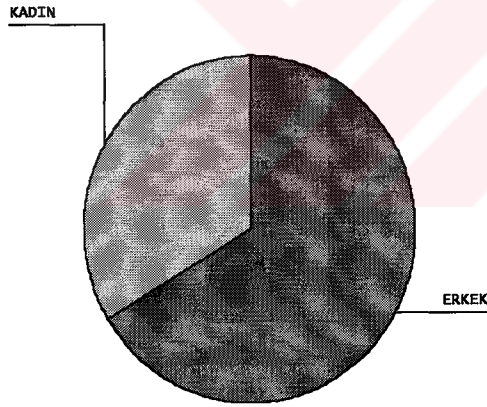
İdrar kültürü grubunda 28 hastanın 15'i (% 53,6) erkek, 13'ü (% 46,4) kadın idi.

Lokositüri grubunda 24 hasta vardı. Bunların 15'i (% 62,5) erkek, 9'u (% 37.5) kadındı.

Hematüri grubunda 42 hasta mevcuttu. Bu hastaların 23'ü (%54,8) erkek, 19'u (%45,2) kadındı.

Mesane tümörlü hastaların oluşturduğu grupta 24 hasta vardı. Bunların 23'ü (% 95,8) erkek, 1 hasta ise( % 4,2) kadındı.

Son grup olan normal grup herhangi bir ürolojik patoloji tespit edilemeyen grup olup kontrol grubu olarak çalışmada yer almıştır. Bu grupta 57 kişi vardı. Bunların 40'ı (% 70.2) erkek, 17'si (%29,8) kadındı.



Şekil 1 tüm gruplarda cinsiyet dağılımı

Grup bazında hasta yaş dağılımı ise ;

İdrar kültürü pozitif hasta grubunda ortalama yaş  $35,10 \pm 15,02$  (range: 6-74)

Lokositüri grubunda ortalama hasta yaşı  $36,70 \pm 10,91$  (range: 20-60)

Hematüri grubunda yaş ortalaması  $43,07 \pm 15,30$  (range: 5-72)

Mesane tümörlü grupta ortalama yaş  $59,70 \pm 10,36$  ( range: 40-85)

Kontrol grubunda yaş ortalaması  $37,80 \pm 12,02$  ( range 7-65 ) idi.

*İdrarda lökosit varlığında NMP22 test sonuçları etkilenir mi?*

Lökositürisi olan hastaların TİT sonuçları her büyük büyütme sahasında 5-10 lökosit, 10-20 lökosit, bol lökosit ve hiç lökosit (normal ) olmasına göre gruplandırıldı. Bu grupta hiç lökosit yokken NMP22 ortalaması **1.14 U/ml**, 5-10 lökosit varlığında **4.20 U/ml**, 10-20 lökosit varlığında **6.73 U/ml**, bol lökosit varken de NMP22 ortalamasını **12,61 U/ml** bulduk Tüm lökosit grubunda NMP22 ortalaması ise **5.89 U/ml** idi.NMP22 testi lökosit varlığından etkilenmekteydi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo V).

her büyük büyütmedeki lökosit sayısı	ortalama nmp22 test sonucu U/ml
0	1.14
5-10	4.20
10-20	6.73
20'den fazla	12.61

**TabloV. Lökosit sayısı ve NMP22 (Nükleer Matriks Protein 22) test sonuçları**

*İdrarda eritrosit varlığında NMP22 test sonuçları etkilenir mi?*

Aynı işlem hematürisi olan hasta grubuna da uygulandı. Bu grupta da hiç eritrosit yok (normal), 5-10 eritrosit, 10-20 eritrosit, bol eritrosit şeklinde TİT sonuçları gruplandırıldı. Eritrosit olmayan hastalarda NMP22 ortalaması **1.14 U/ml**, 5-10 eritrosit varlığında NMP22 ortalaması **4.15 U/ml**, 10-20 eritrositde **6.76 U/ml**, bol eritrosit durumunda ise NMP22 ortalaması **21.26 U/ml** bulundu. Tüm hematürili grupta NMP22 ortalaması **9.56 U/ml** idi. Burda da NMP22 test sonuçları eritrosit varlığından etkilenmekteydi ve bu etkilenme istatistiksel olarak anlamlıydı. Tablo VI.

her büyük büyütmedeki eritrosit sayısı	ortalama nmp22 test sonucu U/ml
0	1.14
5-10	4.15
10-20	6.76
20'den fazla	21.26

**Tablo VI Eritrosit sayısı ve NMP22 (Nükleer Matriks Protein 22) test sonuçları**

*Sigara içmek NMP22 test sonuçlarını etkiler mi?*

Tek başına sigaranın NMP22 test sonuçlarını değiştirip değiştirmediği tüm gruplarda ayrı ayrı inceledik:

İdrar kültürü grubunda sigara içmeyen 17 kişide NMP22 ortalaması  $8.34 \pm 3.44$  U/ml, sigara içen 11 kişide NMP22 ortalaması  $10.51 \pm 4.48$  U/ml di ve aralarında istatistiksel fark yoktu ( $p=0.715$ ).

Lökositüri grubunda sigara içmeyen 13 kişide NMP22 ortalaması  $5.99 \pm 1.37$  U/ml, sigara içen 11 kişide NMP22 ortalaması  $5.78 \pm 1.11$  U/ml di ve aralarında istatistiksel fark yoktu ( $p=0,907$ ).

Hematürili grupta sigara içmeyen 27 kişi vardı ve bunların NMP22 test ortalamaları  $8.14 \pm 1.75$  U/ml, aynı grupta sigara içen 15 kişinin NMP22 test ortalaması ise  $12.13 \pm 3.98$  U/ml olup sigara içenlerle içmeyenler arasında NMP22 ortalaması açısından istatistiksel fark bulunamadı ( $p=0.052$ ).

Mesane tümörlü grupta ise sigara içenler daha baskındı. Bu grupta sigara içmeyen 7 kişinin NMP22 test ortalamaları  $39.60 \pm 14.64$  U/ml, sigara içen 17 kişinin NMP22 test ortalamaları ise  $33.01 \pm 8.34$  U/ml idi ve aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0.523$ ).

Kontrol grubunda sigara içmeyenler daha baskın durumdaydı. Bu grupta sigara içmeyen 52 kişinin NMP22 test sonuç ortalamaları  $2.84 \pm 0.29$  U/ml, sigara içen 5 kişinin NMP22 test sonuç ortalamaları ise  $2.00 \pm 0.85$  U/ml idi ve içenlerle içmeyenler arasında istatistiksel fark yoktu ( $p=0.630$ ). Tablo VII.

Grup	Sigara	n	NMP22 Test Ortalaması U/ml	P Değeri
LÖKOSİTÜRİ GRUBU	İçen	11	5.78 ± 1.11	(p=0,907) > 0.005
	İçmeyen	13	5.99 ± 1.37	
ERİTROSİTÜRİ GRUBU	İçen	15	12.13 ± 3.98	(p=0.052) > 0.005
	İçmeyen	27	8.14 ± 1.75	
KÜLTÜR GRUBU	İçen	11	10.51 ± 4.48	(p= 0.715) > 0.005
	İçmeyen	17	8.34 ± 3.44	
MESANE TM GRUBU	İçen	17	33.01 ± 8.34	(p= 0.523) >0.005
	İçmeyen	7	39.60 ± 14.64	
KONTROL GRUBU	İçen	5	2.00 ± 0.85	(p=0.630) >0.005
	İçmeyen	52	2.84 ± 0.29	

**Tablo VII Tüm gruplarda sigara ve NMP22 (Nükleer Matriks Protein 22) test sonuçları**



*İdrar kültür pozitifliği NMP22 test sonuçlarını etkileyen bir parametre midir ve eğer fark varsa patojenin türü bu farkta etkili midir?*

Gruptaki 28 hastanın NMP22 test ortalaması  $9,19 \pm 2.68$  U/ml iken 57 normal bireylerden oluşan kontrol grubunda ise NMP22 test ortalaması  $2.76 \pm 0.27$  U/ml olarak bulundu bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

İdrar kültürü pozitif grup bireylerinin 12'sinde Escherishia coli üredi ve NMP22 test ortalaması  $10.471 \pm 1.56$  U/ml, 11 hastada stafilokoklar üredi ve NMP22 test ortalaması  $6.39 \pm 1.26$  U/ml, streptokok üreyen 3 hastada NMP22 test ortalaması  $5.12 \pm 1.12$  U/ml, proteus miribialis üreyen 2 hastada NMP22 test sonuç ortalaması ise  $5.27 \pm 4.47$  U/ml olarak bulundu. E. coli ile diğer patojenler arasında fark istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p < 0.005$ ) E.coli haricindeki tüm patojenlerin birbiri arasındaki farkları anlamlı değildi. ( $p > 0.005$ ).

*Gruplarda kadın ve erkekler arasında NMP22 test ortalamaları açısından herhangi bir fark var mı özellikle de sağlıklı bireylerde?*

Lökosit grubunda 15 erkek hastada ortalama NMP22 test sonucu  $5.14 \pm 2.65$  U/ml, 9 kadın hastada NMP22 test ortalaması  $7.14 \pm 2.24$  U/ml olup aradaki fark anlamlı değildi ( $p > 0.005$ ).

İdrar kültürü grubunda 15 erkek hastada test sonuç ortalaması  $6.50 \pm 1.21$  U/ml, 13 kadın hastada ise NMP22 test sonuç ortalaması  $12.31 \pm 5.61$  U/ml idi. Erkek ve kadınlar arasında fark olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.005$ ).

Hematüri grubunda 23 erkek olguda NMP22 test ortalaması  $9.96 \pm 2.65$  U/ml, 19 kadında test ortalaması  $9,07 \pm 2,45$  U/ml ( $p > 0.005$ ).

Mesane tümörlü grupta sadece 1 kadın hasta olduğundan bu analiz bu gruba yapılamadı.

Sağlıklı bireylerin oluşturduğu kontrol grubunda 40 erkek olgudaki NMP22 test ortalaması  $2,84 \pm 0.33$  U/ml, 17 kadın olguda ise test ortalaması  $2,59 \pm 0.52$  U/ml dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.005$ ). Tablo VIII

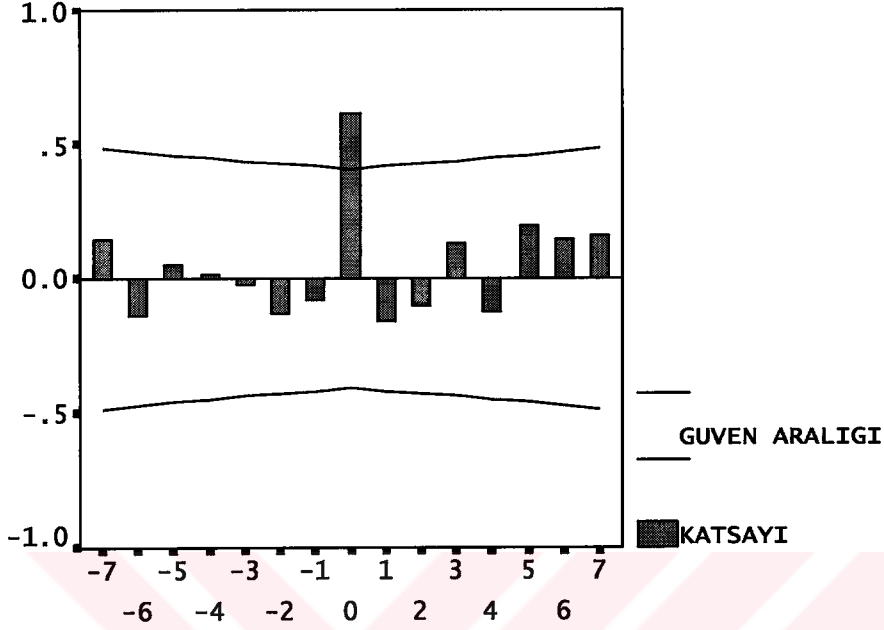
Grup	Cinsiyet	n	NMP22 Test Ortalaması	P Değeri
LÖKOSİTÜRİ GRUBU	erkek	15	5.14 ± 2.65	(p>0.005)
	kadın	9	7.14 ± 2.24	
HEMATÜRİ GRUBU	erkek	23	9.96 ± 2.65	(p>0.005)
	kadın	19	9,07 ± 2,45	
KÜLTÜR GRUBU	erkek	15	6.50 ± 1.21	(p>0.005)
	kadın	13	12.31 ± 5.61	
MESANE TM GRUBU	erkek	23	<i>İSTATİSTİK YAPILAMADI</i>	
	kadın	1		
KONTROL GRUBU	erkek	40	2,84 ± 0.33	(p>0.005)
	kadın	17	2,59 ± 0.52	

**Tablo VIII Tüm gruplarda cinsiyete göre NMP22 test sonuçları**

*Tümörün çapı artıkça NMP22 test sonuçları da artar mı?*

Mesane kanserli grupta 24 hasta vardı ve tümör yükleri 25 mm<sup>2</sup> ile 6000 mm<sup>2</sup> arasındaydı. Tümör yükleri ile NMP22 sonuçları arasında bir korelasyon olup olmadığını araştırırken korelasyon istatistiksel metodlarından pearson analizi kullanıldı ve korelasyona bakıldı. Bu grupta tümör yükleri ile NMP22 sonuçları arasında 0.615 pozitif korelasyon vardı ve bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.001).

## NMP22 TMYUKU ILISKISI

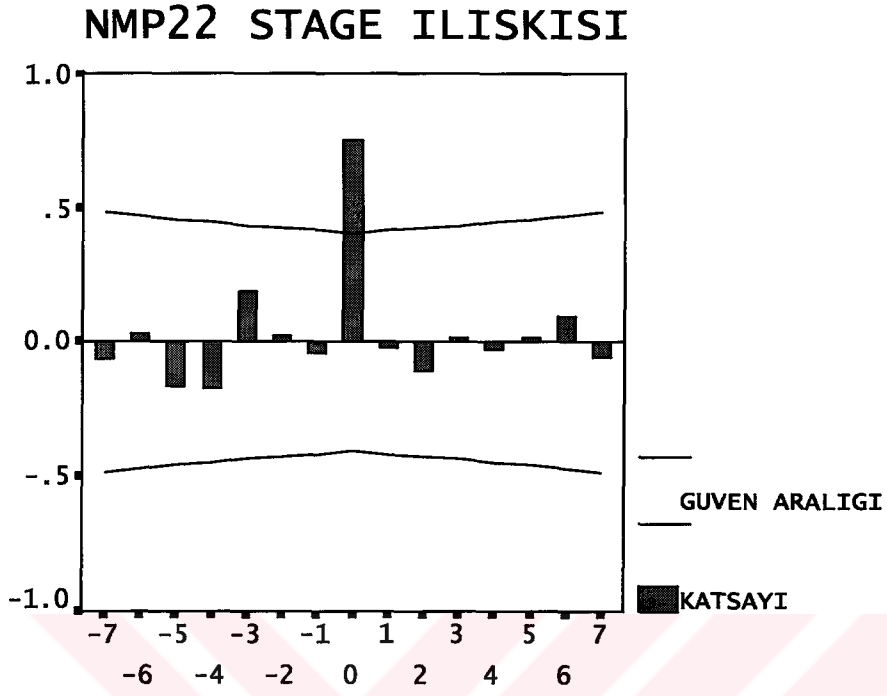


**Şekil 2: Tümör yükü ve NMP22 ilişkisi**

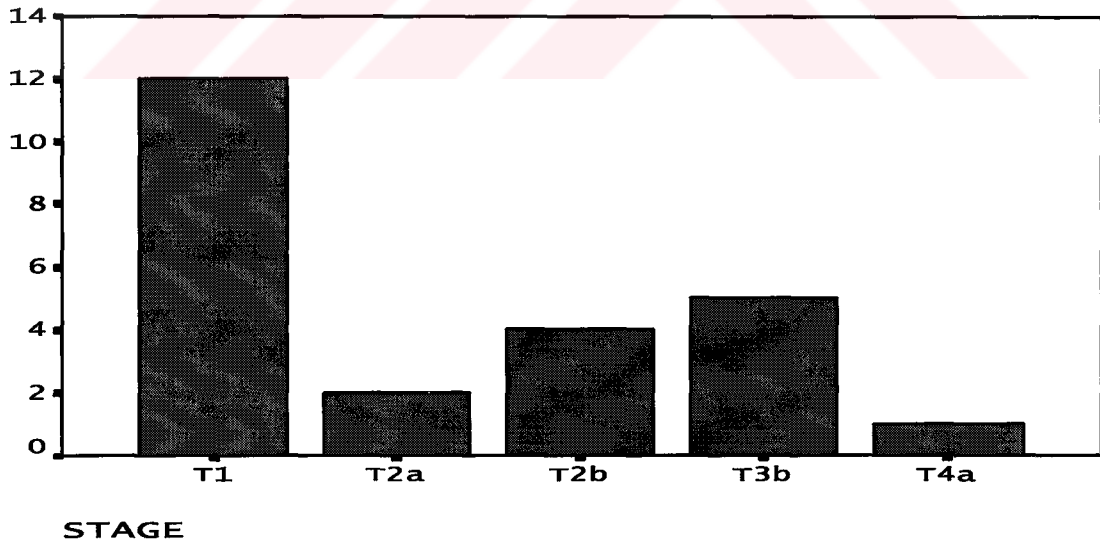
*Tümörün patolojik stage ile NMP22 test sonuçları arasında bir korelasyon var mıdır?*

Bu korelasyonu da yine mesane tümörlü grupta korelasyon istatistiksel metodlardan sperman analizi kullanılarak yapıldı.

Patolojik T1-T4a stage'lerinde 24 hastada stage ile NMP22 test sonuç ortalaması arasında 0.762 lik pozitif korelasyon bulundu. Bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.000$ )



**Şekil 3: Stage (evre) ve NMP22(Nükleer Matriks Protein 22) ilişkisi**

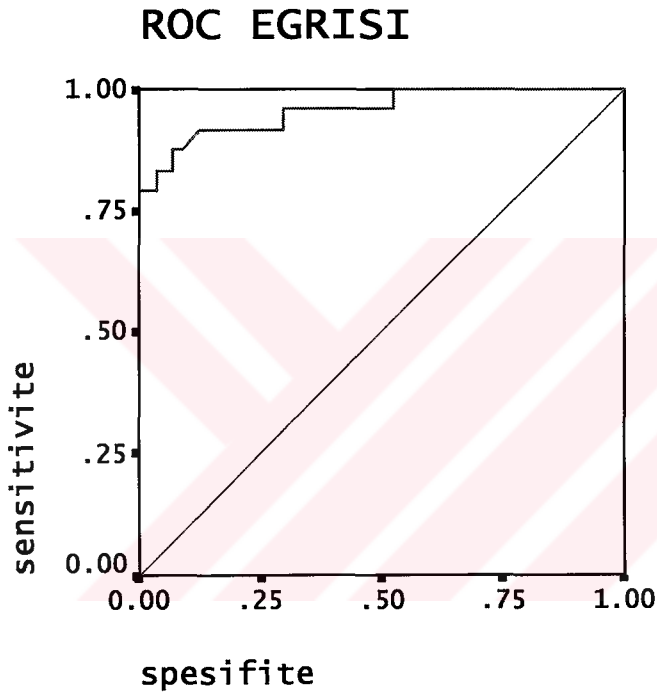


**Şekil 4: Mesane tümürlü grupta patolojik evre dağılımı**

*Daha fazla hasta yakalamak için testin en doğru cut-off'u ne olmalı?*

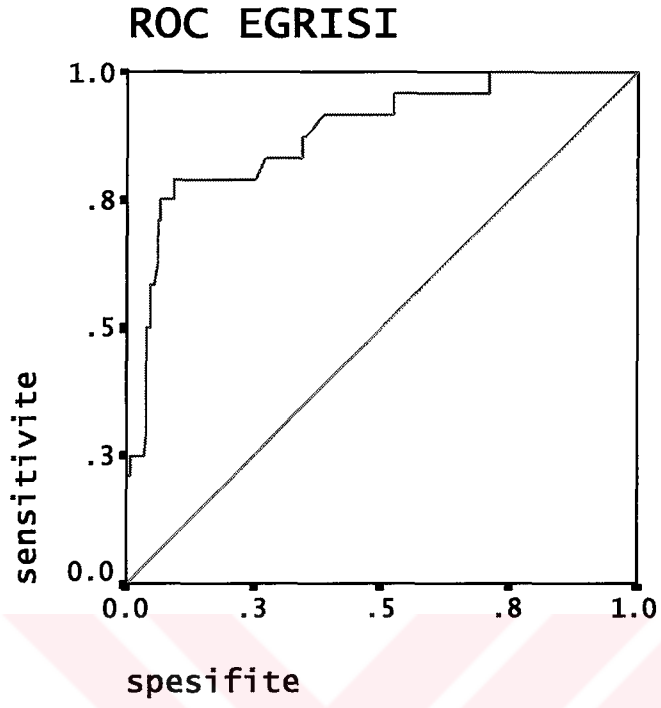
*İki ayrı Cut-off hesaplandı*

1. *Cut-off* : Bu cut-off hesaplanırken sadece mesane tümörlü grup ve normal grup ele alındı: cut-off 5.16 olarak bulundu. Bu cut-off'un sensitivitesi %91.7 ve spesifitesi %87.7 idi.



**Sekil 5: 1. Cut-off'un ROC eğrisi**

2. *Cut-off*: Bu cut-off tespit edilirken mesane tümörlü grubun verileri ile lökositüri, hematüri, idrar kültürü pozitifliği gibi benign patolojiler ve kontrol grubu verileri kullanıldı. Cut-off 10.95 alındığında NMP22 testinin sensitivitesi % 79.2 ve spesifitesi % 80.7 olarak bulundu.



**Sekil 6: 2. Cut-off'un ROC eğrisi**

## 5-TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Risk altındaki kişilerde mesane kanserinin erken tanı veya tekrarlayan kanser izlemlerinde nüksleri erken tespit etme, lokal tedavilerin etkilerini artırmada ve daha fazla tedavi seçme şansı tanıdığından oldukça önemlidir. Yüzeysel mesane kanserinde en büyük şans hastalığın invaze hale gelmeden önce tespit edilmesidir (94). İdrar sitolojisinin semptomatik popülasyonda mesane kanserini prezantasyonundan önce tanı koymada bir tarama testi olarak kullanamayacağımız kadar sensitivitesi düşüktür(%30-50) (33,47,91). Tam idrar tahlilleri ile mesane tümörü yakalama sensitivitesinin düşüklüğü nedeniyle mikroskopik veya gross hematürinin risk altındaki kişilerde tespit edilmesi belki çoğu zaman gereksiz yere sistoskopi yapılmasına neden olmaktadır (4). Sistoskopi mesane kanseri tanısında %90 dan fazla sensitivitesi ile altın standart iken, kronik işeme semptomları ve mikroskopik hematüride kullanıldığı zaman bu yüksek sensitivite ve pozitif kestirim değeri oldukça düşer, ayrıca sistoskopi invaziv bir tanı aracıdır. Radyolojik görüntüleme metodlarının da düşük grade mesane tümörlerin tespitinde ve risk altında olanların taranmasında pek yüz güldürücü sonuçlar veremeyeceği bellidir. İdrar bazlı, invaziv olmayan, mesane tümörlerinin hem tespitinde hem de rekürrens izleminde kullanılacak ucuz test arayışları sonucu çok sayıda test bulunmuştur. Ama doğrusu bugüne kadar kullanılan hiçbir test istenilen güvenilirlikte olmamıştır. Daha sonraları mevcut testleri etkileyen durumları araştırarak daha hassas hale getirme arayışları doğdu. NMP22 testi için, bu testi etkilediği bilinen tüm parametreleri derli toplu olarak Sharma ve arkadaşları (94) ele almış hemen hemen aynı zamanlarda Miyanaga ve arkadaşları(72), Lee E. Ponsky ve arkadaşları da bu konuya eğilerek, kendi ifadeleriyle “NMP22’yi saflaştırmak” istemişlerdir (57). Literatürlerde NMP22 test sonuçlarını etkilediği belirtilen 6 durum söz konusudur. Bunlar :

- 1- Bening inflamatuvar durumlar
- 2- Böbrek ve mesane taşları



- 3- Yabancı cisim anamnezi veya varlığı
- 4- Barsak kullanılarak yapılan ürolojik cerrahiler
- 5- Diğer genitoüriner tümörler
- 6- Enstrümentasyon.

Literatürlerde bu 6 durumun NMP22 test sonuçlarında yanlış pozitiflik oluşturma oranları ise sırasıyla % 43.8, % 83.3, % 100, % 100, % 20.7, % 26.5 olarak bildirilmektedir (57). Yukarıda adı geçen araştırmacılar bu 6 durumun NMP22 test sonuçlarını neden etkilediklerini şöyle açıklamışlardır:

Bening inflamatuvar durumlar, örneğin sistit ve prostatitin inflamatuvar hücre göçüne, daha da önemlisi epitel hücre oluşma turnoverini hızlandırması nedeniyle NMP22 test sonuçlarını yükseltir(57). Böbrek ve mesane taşları, yabancı cisim varlığı barsak kullanılarak yapılan ürolojik cerrahiler ve enstrümentasyonun esas olarak epitel hücre oluşmasını indüklediği ve/ veya bu hücrelerin dökülmesine neden olarak NMP22 test sonuçlarını yükselttiği düşünülmüdü. 2002 yılında Türkiye'den Necmettin Atsü ve arkadaşları NMP22 etkileyen bu 6 parametreye çok önemli bir parametre daha eklediler: Hematüri. Daha da önemlisi artık 7'e yükselen bu parametrelerin esasta iki ana nedene bağlı olarak NMP22 test sonuçlarını yükselttiklerini iddia ettiler:

1. idrardaki eritrositler
2. idrardaki lökositler

Ve hem eritrositlerin hem de lökositlerin NMP22 test sonuçlarını anlamlı olarak yükselttiklerini ortaya koydular(10).

Biz de mevcut çalışmamızda, idrarda eritrositüri ve lökositüri olmadan kültür pozitifliğini, NMP22 test sonuçlarını yükselten 8. parametre olarak bulduk. Ulaşabildiğimiz literatürlerde idrar kültür pozitifliğinin, NMP22 test sonuçlarını yükselten bağımsız bir parametre olarak ele alan bir çalışma yoktur. Bu anlamda idrar kültür pozitifliği ilk kez bizim çalışmamızda NMP22 test sonuçlarını artıran bir faktör olarak ele alındı. İdrar kültürü pozitif grupta NMP22 test ortalaması  $9,19 \pm 2.68$  U/ml iken, normal bireylerden oluşan kontrol grubunda ise NMP22 test ortalaması  $2.76 \pm 0.27$  U/ml olarak bulundu bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Cut-off 5.16 olarak alındığında idrar kültürü pozitifliğinin 11 hastada (%39) yanlış pozitif sonuç verdiği, Cut-off 10,95 olarak alındığında ise idrar kültürü pozitifliğinin 3 (%11) hastada yanlış pozitif sonuç verdiği görüldü. İdrar kültüründe üreyen etkene göre NMP22 test ortalamalarına bakıldığında

patojenler arasında NMP22 test sonuçları arasında farklar vardı. E. coli ile diğer patojenler arasında bu fark istatistiksel olarak anlamlı iken E.coli haricindeki tüm patojenlerin birbiri arasındaki farkları anlamlı değildi. İdrar kültür pozitif grupta E. coli üreyen iki idrar örneğinde 61.80 U/ml ve 52.79 U/ml gibi oldukça yüksek NMP22 test sonuçları elde edildi. Özellikle konunun bu boyutunun araştırılmaya değer olduğunu düşünüyoruz.

İdrarda lökosit pozitif hasta grubunda NMP22 test sonuç ortalamaları tüm grup ele alındığında 5.89 U/ml olarak bulundu.Ayrıca lökosit sayısı artıkça NMP22 test sonuçları da pozitif korelasyonla artıyordu. Cut-off 5.16 olarak alındığında lökosit pozitif grubunda 15 hastada (%62) yanlış pozitif sonuç verdiği, Cut-off 10,95 olarak alındığında ise idrar kültürü pozitifliğinin 2 (%8) hastada yanlış pozitif sonuç verdiği görüldü. Hematürili grupta Cut-off 5.16 olarak alındığında 25 hastada (% 59) yanlış pozitif sonuç verdiği, Cut-off 10,95 olarak alındığında ise idrar kültürü pozitifliğinin 8 (% 19) hastada yanlış pozitif sonuç verdiği görüldü.

3 benign patolojiye sahip grupta (İdrar kültürü pozitif grup, eritrositürili grup ve lökositürili grupta) Cut-off 5.16 olarak alındığında benign patolojilerin 51 hastada (% 54) yanlış pozitif sonuç verdiği, Cut-off 10,95 olarak alındığında ise benign patolojilerin 13 (% 13) hastada yanlış pozitif sonuç verdiği görüldü. Bu sonuçlar Sharma (94), Atsü (10), Ponsky'nin (57) çalışmalarındaki oranlara benzerdir.

Bu çalışmamızda ele aldığımız bir başka parametre sigara içmenin tek başına NMP22 test sonuçlarına etkisiydi.

Her bir grupta ayrı ayrı istatistikler yapıldı. Lökositüri grubunda, mesane tümörü grubunda ve kontrol grubunda sigara içenlerle içmeyenler arasında NMP22 test ortalamaları birbirine çok yakındı. Eritrositüri ve kültür grubunda NMP22 test ortalamaları arasında fark olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı. Carpinito ve arkadaşları 375 sağlıklı, 117 benign ürolojik hastalığı olan ve 175 mesane tümörlü olmak üzere toplam 667 hasta ile yaptığı bir çalışmada sigara kullanan sağlıklı kişilerde NMP22 test ortalamalarını daha düşük bulmuştur (18).

Gruplar arasında kadın ve erkekler arasında NMP22 test ortalamaları değişiyor muydu? Cinsiyet tek başına NMP22 test parametrelerini değiştirebiliyor muydu?

Lökositüri, idrar kültürü pozitif gruplarında kadın ve erkekler arasında NMP22 ortalamaları arasında fark olmakla beraber bu farklar istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmadı.

Hematürili grupta kadın ve erkekler arasında NMP22 test ortalamaları birbirine benzerdi. Mesane grubunda sadece bir kadın olduğundan bu gruba istatistik yapılamadı..

Carpinito, sağlıklı kadın olguların NMP22 test sonuçlarının sağlıklı erkek olgulara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuş ve bu farklılıkta kadınlardaki yüksek miktardaki östrojene bağlamıştır (18). Bizim çalışmamızda ise sağlıklı , kontrol grubunda kadın ve erkekler arasında NMP22 test ortalamaları birbirine çok benzerdi ve aralarında istatistiksel fark yoktu. Bu konuda daha ileri çalışmaların yapılması gerektiğine inanıyoruz.

Literatürlerde erkeklerde mesane kanseri görülme oranı kadınlardan 2.5 kat daha fazla olduğu ifade edilir (36). Bizim çalışmamızda mesane tümörlü grubunda kadın oranı % 4.2 idi ve bu oran literatürlerde belirtilen oranların oldukça altında idi. Mesane tümörlü grupta kadın sayısının az olmasını bölgedeki kadınların mesane kanserinin prezantasyon bulgularını yakınlarına veya doktorlara ifade etmekte duydukları utanmaya ve bu prezantasyon bulgularından özellikle de hematürinin menstrüal kanamayla karıştırmalarına bağlanabilir.

Tümörün çapı (tümör yükü), grade ve stage arttıkça NMP22 değerinde yükseldiğini ve NMP22 sensitivitesinin ve spesifitesinin arttığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur (7,71,92,96,109). Amberson ve arkadaşları sensitiviteyi histolojik grade ile çok yakın ilişkili bulmuşlar ve karsinoma insitu'da bu duyarlılığın %100'e kadar yükseldiğini vurgulamışlardır (7). Sawczuk ve arkadaşları 65 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada tümörün grade ve evresi arttıkça hem NMP22 test ortalamaların hem de duyarlılığın arttığını gözlemişlerdir (90). Bizde NMP22 test sonuçlarının hem tümörün patolojik evresiyle hem de tümör yüküyle pozitif korelasyon içinde olduğunu bulduk.

NMP22 testiyle ilgili en önemli tartışmalardan biri hiç şüphe yok ki NMP22'nin cut-off'u ve bununla paralel NMP22'nin sensitivitesi ve spesifitesi ile ilgilidir. Çeşitli çalışmalarda değişik cut-off'lar yayınlanmıştır (2) **TabloIX**.

Belki de bu kadar çok cut-off'un olmasının nedeni NMP22'yi etkileyen birçok parametrenin oluşudur. Biz NMP22'yi etkileyen durumlara daha iyi vurgu yapabilmek için iki ayrı cut-off kullandık: benign durumları gözönüne alan birinci cut-off ve malign hadiseleri gözönüne alan ikinci cut-off. Birinci cut-off 5.16, ikinci cut-off 10.95 olarak bulundu.

<i>Yazar</i>	<i>Cut-off</i>	<i>Hasta sayısı</i>	<i>Doğru pozitiflik %</i>	<i>Yanlış pozitiflik %</i>	<i>Yanlış negatiflik%</i>	<i>Gerçek negatiflik%</i>	<i>Sensitivite%</i>	<i>Spesifisite %</i>
Özgen*(99)	10	140	29	19	11	81	73	81
Şahakumar*(85)	3.6	196	30	56	27	83	53	60
Özdemir*(56)	7	77	38	7	9	23	81	77
Liannopoulos*(34)	8	118	47	16	21	34	69	68
Yamanaka*(73)	12	309	20	68	2	21.9	91	76
Özdemir*(1)	12	182	59	4	50	69	54	95
Özdemir*(59)	7.7	106	53	10	17	26	76	72
Özdemir*(52)	10	169	25	31	15	98	63	76
Erzurum Üniversitesi	10.95	175	53	47	20	80	79	81

**Tablo IX: Literatürlerde yer alan NMP22 ile ilgili çalışma özetleri**

10'nun altındaki cut-off'ların benign patolojilerden dolayı daha fazla yanlış pozitifliklere neden olduğu, bununda gereksiz sistoskopi veya tetkiklere yol açtığı görüldü.

Sonuç olarak bizim önerimiz; NMP22 test sonuçları değerlendirilirken hastada genitoüriner sistemde benign inflamatuvar durumlar (sistit, prostatit gibi klinik durumlar veya hematüri, lökositüri, idrar kültürü pozitifliği), yabancı cisim anamnezi veya varlığı, barsak kullanılarak yapılan ürolojik cerrahiler böbrek-mesane taşları, diğer genitoüriner tümörler ve enstrümantasyon mutlaka araştırılmalı ve NMP22 test sonuçlarını bu perspektifte yorumlanmalıdır.

Zira bu parametrelerin dikkate alınarak yapılan NMP22 test yorumlamalarının bu testi daha rafine ettiği, sensitivitesini ve spesifitesini yükselttiği ortadadır (57,94).

## **KAYNAKLAR:**

- 1-Abbate, I., D'Introno, A., Cardo, G., Marano, A., Addabbo, L., Musci, M. D. et al: Comparison of nuclear matrix protein 22 and bladder tumor antigen in urine of patients with bladder cancer. **Anticancer Res**, 18: 3803, 1998
- 2-Afina S. Glas, Daphne Roos , Marije Deutekom et al : Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. **J Urol**. 2003; 169: 1975-1982
- 3- Akagashi K et al. : Availability of NMP22 (nuclear matrix protein 22) for the diagnosis of urothelial cancer. **Hinyokika Kyo**. 2001 May;47(5):307-310.
- 4-Akaza H, Miyanaga N, Tsukamoto T, Ishikawa S, Noguchi R, Ohtani M: Evaluation of a urinary NMP22 as a diagnostic marker for urothelial cancer screening for urothelial cancer in patients with microscopic hematuria. **Jpn J Cancer Chem** 1997;24(7):837-842.
- 5-Alcaraz A, Wright RT, Samson R, Mestres CA, Puyol M, Alvarez VJA, et al: Vesical tumors in patients under 25 years age. **Eur Urol** 1991 ;20:133-135.
- 6-Ali-El-Dein B, Gomha M, Ghoneim MA: Critical evaluation of the problem of chronic urinary retention after orthotopic bladder substitution in women. **J Urol** 2002; 168:587-592.
- 7-Amberson JB, Laino JP: Image cytometric deoxyribonucleic acid analysis of urine specimens as an adjunct to visual cytology in the detection of urothelial cell Carcinoma. **J Urol**, 1993; 149-152.
- 8-Amling, C. L., Thrasher, J. B., Frazier, H. A. et al: Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. **J Urol**, 151: 31, 1994
- 9-Anafarta K, Göğüs O, Bedük Y, Arıkan N,: **Temel üroloji**. Ankara: Güneş Kitabevi, 1998:707-726
- 10-Atsü, Necmettin; Ekıcı, Sınan; Öge, Ömer; Ergen, Alı; Hasçelık, Gülsen; Özen, Haluk: False-Positive Results Of The Nmp22 Test Due To Hematuria, **J Urol**; 167(2, Part 1 of 2) 2002 555-558

- 11-Augustine A, Hebert JR, Kabat GJ et al: Bladder cancer in relation to cigarette smoking. **Cancer Res**, 48:4405. 1988
- 12-Babaian RJ, Johnson DE, Llamas L, et al: Metastases from transitional cell carcinoma of the urinary bladder. **Urology** 1980;16:142.
- 13-Berlac PA, Holm HH: Bladder tumor control by abdominal ultrasound and urine cytology. **J Urol** 1992; 147:1510-1512.
- 14-Black RJ, Bray F, Ferlay J.: Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. **Eur J Cancer** 1997;33:1075-1107
- 15-Brunelle S, Kinders B, Murchison H, Pfalzgraf R, Root R: Rapid detection of bladder tumour antigen in urine with the Bard stat assay. **International congress of clinical chemistry**, Wembley, U.K. 1996.
- 16-Bunting P, Fleshner N, Kapusta L, et al: Detection of bladder cancer via non-invasive methods: A direct comparison of the NMP22 and ImmunoCyt tests. **J Urol** 2000;163(suppl):592A.
- 17-Burch JD, Rohan TE, Howe GR. Risk of bladder cancer by source and type of tobacco exposure. A case-control study. **Int J Cancer** 1989;44:622-628.
- 18-Carpinito GA, Stadler WM, Briggman JV, Chodak GW, Church PA, Lamm DL et al: Urinary nuclear matrix protein as a marker for transitional cell carcinoma of the urinary tract. **J Urol** 1996; 156: 1280-1285.
- 19-Carroll PR (Editor): **Smith Genel Üroloji**. İstanbul: Nobel tıp kitapçevleri, 14. basım, 1999: 353-371.
- 20-Casella R, Huber P, Blochlinger A, et al: Diagnostic value of urinary nuclear matrix protein 22 (NMP22) in bladder cancer. **J Urol** 2000;163(suppl):591A
- 21-Chang SS, Cole E, Cookson MS et al. Preservation of the anterior vaginal wall during female radical cystectomy with orthotopic urinary diversion: technique and results. **J Urol** 2002; 168:1442-1445.
- 22-Chang SS, Cookson MS, Baumgartner RG et al. Analysis of early complications after radical cystectomy: results of a collaborative care pathway. **J Urol** 2002;167: 2012-2016.
- 23-Chang SS, Cookson MS, Hassan JM et al. Routine postoperative intensive care monitoring is not necessary after radical cystectomy. **J Urol** 2002; 167:1321-1324.
- 24-Cheng, L., Neumann, R. M., Weaver, A. L. et al: Predicting cancer progression in patients with stage T1 bladder carcinoma. **J Clin Oncol**, 17: 3182, 1999
- 25-Clayson DB, Cooper EH: Cancer of the urinary tract. **Adv. Cancer Res.** 13: 271, 1970. Schellhammer PF, Ladaga LE, Fillion MB. Bacillus Calmette-Guerin for superficial transitional cell carcinoma of the bladder. **J Urol**, 135: 261, 1986.



- 26-Davies AH, Cranston D, Turner WH, Meagher T, Mastorakou I, et al: The role of abdominal and transrectal ultrasound and cytology in the detection of recurrent bladder tumours. **Eur Urol** 1990; 18:124-126.
- 27-De Jong U, Pruijm J, Elsinga PH et al. Visualisation of bladder cancer using C-choline PET: first clinical experience. **Eur J Nucl Med** 2002;29:1283-1288.
- 28-Deitch AD, Anderson KA, White RW: Evaluation of DNA cytometry as a screening test for bladder cancer. **J Occup Med.** 1990;32(9):898-903
- 29-D'Hallewin M-A, Kamuhabva AR, Roskams T et al. Hypericin-based fluorescence diagnosis of bladder carcinoma. **BJU Int** 2002;89: 760-763.
- 30-Elhilali MM: Editorial: The potential usefulness of bladder cancer markers. **J Urol** 1999;161;810.
- 31-Emil A. Tanagho (Editor): **Smith's General Urology**, 15. Edition, Lange medical books, International edition, 2000, Page 355
- 32-Fielding JR, Hoyte L, Okon SA et al. Tumor detection by virtual cystoscopy with color mapping of bladder wall thickness. **J Urol** 2002; 167:559-562.
- 33-Getzenberg, R. H., Konety, B. R., Oeler, T. A., Quigley, M. M., Hakam, A., Beich, M. J. and Bahnson, R. R.: Bladder Cancer-associated Nuclear Matrix Proteins. **Cancer Res.**, 56: 1690,1996
- 34-Giannopoulos, A., Manousakas, T., Gounari, A., Constantinides, C., Choremi Papadopoulou, H. and Dimopoulos, C.: Comparative evaluation of the diagnostic performance of the BTA stat test, NMP22 and urinary bladder cancer antigen for primary and recurrent bladder tumors. **J Urol**, 166: 470, 2001
- 35-Gomella LG, Mastrangelo MJ, McCue PA. Phase I study of intravesical vaccinia virus as a vector for gene therapy of bladder cancer **J Urol** 2001;166:1291-5.
- 36-Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wings PA: Cancer statistics, 2000. **CA Cancer J Clin** 2000;50:7.
- 37-Groccella JA, McDougal WS: Utility of nuclear matrix protein (NMP22) in the detection of recurrent bladder cancer. **Urol Clin North Am** 2000;27:47-50.
- 38-Grossman HB, Liebert M, Sakakibara N, Vedemeyer GA, Stein AJ, Washington RW, et al: Evaluation of a new bladder tumor marker. **Urol Clin North Am** 1991;18(3):509-513.
- 39-Gupta NP, Gill IS, Fergany A et al. Laparoscopic radical cystectomy with intracorporeal ileal conduit diversion: five cases with a 2-year follow-up. **BJU Int** 2002;90:391-396.



- 40-Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Haffermann MD: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. **J Urol** 1983; 130:1083.
- 41-Hijazi A, Caratero A, Rischmann P, Beş JC, Chopin D, et al: Antibodies to bladder tumor associated antigens as prognosis probes in the flow cytometric analysis. **Eur Urol** 1993;23:469-474.
- 42-Hoeing MD, McRae S, Chen SC, Diamond DA, Rabinowitz R, Calmodone AA: Transitional cell carcinoma of the bladder in the pediatric patient. **J Urol** 1996;156:203-205.
- 43-Hoffman D, Masuda Y, Wynder EL: Alpha-naphthylamine and beta-naphthylamine in cigarette smoke. **Nature** 1969;221:254
- 44-Howel LP, Deitch AD, Andreotti VA, Vestrick LA, White RD: Fixation method useful for cytologic examination and DNA flow cytometry of exfoliated bladder **Urology** 1993;41(5):472-475.
- 45-İnci O: **Ürogenital tümörler**. İstanbul: Nobel tıp kitapçıları, 1995; 51-104
- 46-Kaplan M: Mesane tümörlerinin tanı ve izleminde Bard BTA stat test ile idrar sitolojisinin karşılaştırılması, (tez). Edirne: T.Ü.Tıp Fak.; 1999.
- 47-Keese, S. K., Briggman, J. V., Thill, G. and Wu, Y. J.: Utilization of nuclear matrix protein for cancer diagnosis. **Crit. Rev. Eukaryotic Gene Express.**, 6: 189,1996.
- 48-Kreigmair M, Zaak D, Rothenberger KH et al. Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy. **J Urol** 2002;
- 49-Kuball J, Wen SF, Laissner J et al. Successful adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer in patients with bladder cancer by intravesical vector instillation. **J Clin Oncol** 2002;20:957-65.
- 50-Kumar A, Dubey D, Bansal P et al. Urinary interleukin-8 predicts the response of standard and low dose intravesical bacillus Calmette—Guerin (modified Danish 1331 strain) for superficial bladder cancer. **J Urol** 2002;168:2232-5.
- 51-Kurth KH. Superficial transitional cell carcinoma: Bacillus Calmette-Guerin (BCG) and other intravesical agents. **Curr Opin Urol** 1998; 8: 425-429
- 52-Lahme, S., Bichler, K. H., Feil, G. and Krause, S.: Comparison of cytology and nuclear matrix protein 22 for the detection and follow-up of bladder cancer. **Urol Int**, 66: 72, 2001
- 53-Lakshmanan Y, Subong ENP, Partin AW: Differential nuclear matrix protein expression in prostatic cancers: correlation with pathologic stage. **J Urol** 1998;159:1354-1358.
- 54-Lamm DL, Stogdill VD. Complication of BCG immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. **J Urol** 1986; 135:272-274

- 55-Landis, S. H., Murray, T., Bolden, S. et al: Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin*, **49**: 8-10
- 56-Landman, J., Chang, Y., Kavalier, E., Droller, M. J. and Liu, B. C.: Sensitivity and specificity of NMP-22, telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology*, **52**: 398, 1998
- 57-Lee E., Ponsky Y, Shashikala S: Screening and monitoring for bladder cancer: Refining the use of NMP22. *J Urol*,2001; 166:75-78
- 58-Lee R, Droller MJ: The natural history of bladder cancer. Loughlin KR (ed.), **The urologic clinic of North America**. New York: The Mount Sinai Medical Center, 2000;27:1-13.
- 59-Lee, K. H.: Evaluation of the NMP22 test and comparison with voided urine cytology in the detection of bladder cancer. *Yonsei Med J*, **42**: 14, 2001
- 50-Lokeshwar VB, Schroder GL, Selzer MG. Bladder tumor markers for I monitoring recurrence and screening comparison of hyaluronic acid -hyaluronidase and BTA Stat tests. *Cancer* 2002; 95:1:61-72.
- 51-Lynch CF, Cohen MB: Urinary system. *Cancer* 1995;75(suppl):316
- 52-M Y. Fromowitz F, Oravez S et al: Ras oncogene p21 expression is increased malignant lesions and high grade bladder Carcinoma. *J Exp Med*, 161:1213. 1985
- 53-Matin SF, Gill IS. Laparoscopic radical cystectomy with urinary diversion: Completely intracorporeal technique. *J Endourol* 2002; 16: 335-341.
- 54-Matzkin H, Moinuddin SM, Soloway MS: Value of urine cytology versus bladder washing in bladder cancer. *Urology* 1992;39(3):201-203
- 55-McCossing EM, Catalona W: Bladder Cancer. in: VValsh PC, Retik AB (eds.) **Campbell's Urology** Seventh edition. Philadelphia. Saunders, 3:2329-2354, 1998
- 56-Melamed MR: Flow cytometry detection and evaluation of bladder tumors. *J Occup Med*.1990;32(9):829-833.
- 57-Messing EM, Vaillancourt A: Hematuria screening for bladder cancer. *J Occup Med*1990;32(9):838-845
- 58-Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, et al.: Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and the risk of bladder cancer in US men. *Am J Epidemiol* 2000, 152:1145-1153

- 69-Mike B. Siroky, Robert A. Edelman, Robert J. Krane: Manual of Urology : Diagnosis & Therapy. Lippincott Williams&Wilkins.191-197, 2000.
- 70-Mike B. Siroky,Robert A. Edelman, Robert j. Krane: Üroloji el kitabı tanı ve tedavi. 2, baskı. Nobel tıp kitapları , 2003, sayfa-191-197
- 71-Miyanaga N, Akaza H, Tsugamoto T, Ishikawa S, Noguchi R, Ohtani M, et al: Urinary nuclear matrix protein 22 (NMP22) as a marker for screening urothelial cancer in patients with microscopic hematuria. **J Urol** 1997;159 (5):931.
- 72-Miyanaga N, Akaza H,Ishikawa S, Ohtani M, Moguchi R, Kawai K et al: Clinical evaluation of nuclear matrix protein 22 (NMP22) in urine as a novel marker for urothelial cancer. **Eur Urol** 1997;31:163-168
- 73-Miyanaga, N., Akaza, H., Tsukamoto, T., Ishikawa, S., Noguchi,R., Ohtani, M. et al: Urinary nuclear matrix protein 22 as a new marker for the screening of urothelial cancer in patients with microscopic hematuria. **Int J Urol**, 6: 173, 1999
- 74-Montie JE, Straffon RA, Stewart BH. Radical cystectomy without radiation therapy for carcinoma of bladder. **J Urol** 1984;131:477-482.
- 75-Morales A, Salvatora VA, Filion MC et al. Mycobacterium cell wall DNA complex in the treatment of CIS of the bladder refractory to BCG: efficacy, safety and mechanisms of action. **J Urol** 2002;167(suppl April): 187(abstr 755).
- 76-Morrison AS: Advances in the etiology of urothelial cancer. **Urol Clin North Am** 1984;11:557.
- 77-Muller M. Telomerase: its clinical relevance in the diagnosis of bladder cancer. **Oncogene** 2002; 21:650-5.
- 78-Nativ O, Medalia O, Engelberg S, Raviv G, Aronson M: Enhanced cytologic detection of early stage non-muscle bladder tumor following induction of uroepithelial cell shedding. **J Urol** 1994;152:217-219
- 79-No Editor: American Joint Committee on Cancer. **AJCC cancer staging handbook**, 5th ed. Philadelphia: Lippincott- Raven Publishers,1998
- 80-No Editor: Cancer facts and figures. **American Cancer Society**. 2001, November 16, 2001
- 81-Pariante JC, Bordanave L,Michel P, Latapie MS, Ducassou D, Guillou M: Initial evaluation of cyfra 21-1 diagnostic performances as a urinary marker in bladder transitional cell Carcinoma. **J Urol** 1997; 158:338-341.

- 82-Patton, Suzanne E. MD, Hall, M. Craig MD; Ozen, Haluk **Bladder cancer**[Genitourinary system], 2002 Lippincott Williams & Wilkins, Inc. Volume 14(3) 2002, 265-272
- 83-Prout RG.: Historical and modern role of cystoscopy and bladder mucosal biopsy in detecting bladder cancer in a high risk population. **J Occup. Med.**1990;32: 834-837.
- 84-Pytel A, Schmeller N. New aspect of photodynamic diagnosis of bladder tumors: fluorescence cytology. **Urology** 2002;59:216-219.
- 85-Ramakumar S, Bhuiyan J, Sebesse JA, et al: Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. **J Urol** 1999;161:388.
- 86-Ramakumar S, Krajnik K, Blute ML, O'Kane DJ: Comparison of cytology and telomerase for bladder cancer detection. **J Urol** 2000;163(suppl):582A.
- 87-Renshaw AA, Nappi D, VVeinberg DS: Cytology of grade 1 papillary transitional celi carcinoma. **Acta Cyto** 1996;40:676-682.
- 88-Ricci S, Galli L, Chioni A et al. Gemcitabine plus epirubicin in patients with advanced urothelial carcinoma who are not eligible for platinum-based regimens. **Cancer** 2002;95:1444-1450
- 89-Sanchez de la Muela, P., Rosell, D., Aguera, L. et al: Multivariate analysis of progression in superficial bladder cancer. **Br J Urol**, 71: 284, 1993
- 90-Sarosdy MF, Schellhammer P, Bokinsky G et al. Clinical evaluation of a multi-target fluorescent in situ hybridization assay for detection of bladder cancer. **J Urol** 2002; 168: 1950-4.
- 91-Sarosdy, M. F., Hudson, M. A., Ellis, W. J., Soloway.: Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat test. **Urology**, 50: 349,1997
- 92-Sawczuk IS: The use of NMP22 and cytology in the management of patients at risk for transitional celi Carcinoma. **Newconcepts in biology and therapy** 1998:15-18.
- 93-Schwalb DM, Herr H, Fair WR: The management of clinically unconfirmed poztive urinary cytology. **J Urol** 1993; 150:1751-1756
- 94-Sharma, S., Zippe, C., Pandrangi, L. et al: Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat. **J Urol**, 162: 53, 1999
- 95-Smith SD, Wheeler MA, Plescia J et al. Urine detection of survivin and diagnosis of bladder cancer. **JAMA** 2001;285:324-8.

- 96-Soloway MS, Briggman JV, Carpinito GA, Chodak GW, Church PA, Lamm DL et al: Use of a new tumor marker, urinary NMP22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell Carcinoma of the urinary tract following surgical treatment. **J Urol** 1996; 156:363-367.
- 97-Sontag JM: Experimental identification of genitourinary carcinogens. **Urol Clin North Am** 1980;7:803.
- 98-Sousa-Escandon A, Vazquez S, Quintero-Aldana G et al. Neo-adjuvant treatment of infiltrating transitional-cell carcinoma of the bladder with paclitaxel and cisplatin: A phase II trial. **Int J Urol** 2002; 9:162-6.
- 99-Sozen, S., Biri, H., Sinik, Z., Kupeli, B., Alkibay, T. and Bozkirli, I.: Comparison of the nuclear matrix protein 22 with voided urine cytology and BTA stat test in the diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder. **Eur Urol**, 36: 225, 1999
- 100-Stampfer DS, Carpinito AG, Villanueva JR, Willsey LW, Dinney CP, Grosman HB: Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell Carcinoma of the bladder. **J Urol** 1998;159:394-398
- 101-Sylvester RJ, Meijden V, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. **J Urol** 2002;168:1964-70.
- 102-Topsakal M, Karadeniz T, Dönmezer S, Anaç M: Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinin, mesane tümörlerinin evrelendirilmesindeki değeri. **T Urol Der** 2000;26(2) 189-192
- 103-Tuncel E: Ürogenital sistem. **Klinik radyoloji**. Bursa: Güneş-Nobel Tıp Kitapevleri, 1994:369-468
- 104-Von der Maase H. Current and future perspectives in advanced bladder cancer: is there a new standard? **Semin Oncol** 2002; 29 (suppl 3):3-14.
- 105-Wallace DM, blomm HJC. The management of deeply infiltrating (T3) bladder carcinoma controlled trial of radical radiotherapy versus preoperative radiotherapy and radical cystectomy. **Br J Urol** 1976;48:587-594.
- 106-Walsh, Retik, Vaughan, Wein (Editors) **Campbell's Urology**. Eighth Ed. Vol.4, Philadelphia 2003, Chapter 74-79
- 107-Ya-Ting Chen C, Cheryl L, Kathleen J et al: Comparison of urine collection methods for evaluating urinary nuclear matrix protein, NMP22 as a tumor marker. **J Urol**, 158:1899-1901, 1997

108-Zaak D, Hungerhuber E, Schneede P et al. Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. **Cancer** 2002; 95:1234-8.

109-Zippe C, Pandrangi L, Agarwal A: NMP22 is a sensitive, cost effective test in patients at risk for bladder cancer. **J Urol** 1999; 161:398-402.

