

MESANE TÜMÖRLERİNDE TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ

Savaş Şahinli* ❖ Çağatay Göğüş** ❖ Orhan Göğüş***

ÖZET

Mesane kanserleri yüksek insidansa sahip, tekrar etme eğilimi yüksek, sıkı ve düzenli takibi gereken tümörlerdir. Mesane kanserinin değerlendirilmesinde günümüzde ultrasonografi, intravenöz pyelografi ve sistoskopi sıklıkla kullanılmaktadır. Bu metodlar yüksek belirleme oranına sahip olmakla birlikte pahalı, zaman alıcı ve invaziv yöntemlerdir. Bu nedenle, yüksek sensitivite ve spesifite oranlarına sahip, noninvaziv, çabuk sonuç veren testlere gereksinim vardır. Son yıllarda mesane tümörlerinin tanı ve takibinde kullanılan çok sayıda tümör belirleyicisi mevcuttur. Bu derlemede bu tanılal testler özellikleri, uygulamaları ve doğruluk oranları açısından detaylı olarak tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mesane Kanseri, Tanı, İzlem, Tümör Belirleyicileri

SUMMARY

Tumor Markers For Bladder Cancers

Bladder cancers have a high incidence and high tendency to recur, necessitating close and regular follow-up. Current methods for evaluation of bladder cancers include ultrasonography, intravenous pyelography and cystoscopy. Although, these methods have a high detection rate, they are expensive, time-consuming and invasive. Therefore, there is need for noninvasive, quick diagnostic tests with a high sensitivity and specificity for the detection of bladder cancer. In last years there are an increasing number of tumor markers available for the detection of bladder cancer. The specialities, applications and the detection rates of these diagnostic markers were discussed in detail in this review.

Key Words: Bladder Cancer, Diagnosis, Follow-up, Tumor Markers

Mesane kanserleri organizmanın en sık görülen tümörlerindedir. Genel istatistiklere göre erkeklerde 4. sıklıkta görülür ve tüm kanserlerin %10'unu oluşturur. Kadınlarda ise 8. sıradadır ve kadın kanserlerinin %4'ü mesane kanserleridir. Ülkemizde sağlıklı istatistikler olmamakla birlikte dünya ortalamasının üstünde bir mesane tümörü insidansı olduğu düşünülmektedir. Genel olarak bakıldığında dünyada yılda 200.000 yeni mesane tümörlü vaka saptanmakta (1), ayrıca sadece Avrupa'da bu sayı 66.000 olarak belirlenmektedir

(2). A.B.D.'de 1999 yılında yaklaşık olarak 54.000 mesane tümörü vakası tespit edilmiş olup, bunların yaklaşık olarak 12.000'i ölümle sonuçlanmıştır (3).

Mesane tümörlerinin %70'i ilk saptandığında yüzeysel mesane tümürüdür ve bunlar 5 yıl içerisinde yaklaşık %70 oranında nüks eder ve 15 yıl içerisinde bu oran %90'lara kadar yükselmektedir (4). Mesane tümörlerinin %30'u ise ilk tanı konulduğunda invaziv tümördür ve bunların yarısından fazlası ise uzak metastaz yapmış durumdadır (4).

* Araştırma Görevlisi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

** Uzman Doktor, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

*** Profesör Doktor, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Sistoskopi, intravenöz pyelografi ve ultrasonografi mesane tümörlerinin tanı ve takibinde bu güne kadar etkili bir şekilde kullanılmışlardır (5,6) ancak bu yöntemler invaziv, zaman alıcı ve pahalı yöntemlerdir. Yüzeysel mesane tümörlerinin takibinde uygulanan protokol, ilk 2 yılda 3 ayda bir, sonraki 2 yılda 6 ayda bir ve sonrasında 10 yıl süresince yılda bir sistoskopi ile kontrol şeklindedir (4). Sistoskopi mesane tümörlerinin tanısında >%90 sensitiviteye sahiptir (6) ancak bununla birlikte invaziv bir yöntemdir.

Son yıllarda mesane tümörlerinin tanı ve takibinde noninvaziv yöntemler yani tümör belirleyicileri ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır. İdeal tümör belirleyicisi; hızlı sonuç veren, ucuz, noninvaziv, kişi bağımsız ve yüksek doğruluk, duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalıdır. Tümör belirleyicileri; yüksek riskli popülasyonlarda tarama, hematüri ve irritatif semptomları olan olgularda tanı ve mesane tümörü tedavi edilen olgularda ise izlem amacıyla kullanılabilir. Seçilen popülasyona göre marker özelliği, hastalısız bireyleri tespit ederek gereksiz sistoskopiden korumalı yani yüksek spesifiteye sahip olmalı, ayrıca kimlere sistoskopi ve biyopsi yapılması gerektiğini belirlemeli yani yüksek sensitivite değerine sahip olmalıdır.

STANDART İDRAR SİTOLOJİSİ:

İdrar sitolojisi 1945'den beri mesane tümörlerinin tanısında kullanılan bir tümör belirleyicisidir. Genel olarak bir çok çalışma gözden geçirildiğinde %35-40 arasında değişen sensitivite oranları, buna karşın %90-95 arasında değişen spesifite oranları verilmektedir (7,8). Pozitif sitoloji, sistoskopi normal olarak saptansa bile transizyonel hücreli kanseri (TCC) oldukça yüksek oranda belirler (9). Spesimen hiposellüler ve dejenere hücrelerden oluştuğu için dikkatli ve noninvaziv bir şekilde alınmalıdır. Özellikle kadın hastalarda deri ve vaginal kontaminasyon riski oldukça fazladır. Sitolojinin sensitivitesi ayrı ayrı günlerde alınan üç spesimenle artırılabilir. Bir spesimenle sensitivite %41 iken, üç spesimenle bu oran %60'a yükselmektedir (10). Sitoloji spesimenlerinde malign hücreler düşük grade ya da yüksek gradeli olarak tanımlanır. Displazi, grade I TCC, bazı grade II TCC'ler düşük grade sitoloji iken karsinoma in situ, bazı grade II TCC'ler ve grade III TCC yüksek

Tablo 1. Mesane tümörlerinde tümör belirleyicilerinin sensitivite ve spesifite değerlerinin karşılaştırılması

Test	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Sitoloji	16-60	90-95
BTA	28-70	82-96
BTA-STAT	58-65	72-95
FDP	32-81	75-80
NMP22	49-100	79-92
BTA-TRAK	68-78	63-97
Telomeraz	62-89	66-99

grade sitoloji olarak tanımlanır (11). Wiener ve ark., GI tümörlerde %17, GII tümörlerde %61 ve GIII tümörlerde %90 sensitivite oranları saptamışlardır ve sitolojinin düşük grade'li mesane tümörlerini belirlemede yetersiz olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca mesane yıkama ve miksiyon sitolojilerinin sensitivite aralarında fark olmadığını belirtmişlerdir (7).

İdrar sitolojisinin dezavantajları; deneyimli bir sitopatolog gerektirmesi, düşük gradeli tümörlerde yetersiz olması, yüksek gradeli tümörlerde bile %20 oranında yanlış negatif sonuç vermesidir. Yanlış pozitif sitolojiye ise %1 ile %12 arasında rastlanılabilir. Bunun nedenleri ise; üreterial atipi, inflamasyon ve radyoterapi ve kemoterapiye bağlı değişiklikler olarak sıralanabilir (12).

FDA TARAFINDAN ONAY ALAN MESANE TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ:

Günümüzde şu ana dek FDA (Food and Drug Administration) tarafından, mesane tümörlerinin tanı ve takibinde sistoskopiye yardımcı olarak kullanılacak beş teste onay verilmiştir.

Mesane Tümör Antijeni-BTA Stat Test

Bu test insan kompleman faktör H bağlantılı proteini tespit eder. BTA stat tek aşamalı immüno-kromatografik bir testtir. Normalde vücutta immün sistemin yabancı olarak algıladığı bir yapının varlığında insan kompleman faktörü H, kompleman C3b ile etkileşir ve membran atak kompleksinin oluşmasına neden olur (MAC). MAC'de vücutta yabancı bu yapıların hücre membranlarında porlar oluşturmak sureti ile hücrenin ölümüne neden olur. İnsan kompleman faktörü H ise komple-

man sisteminin bu yıkımından hücreyi korur. Böylece insan kompleman faktörü H bağlantılı proteini üreten mesane tümörleri immün sistemden korunmuş olurlar (13).

Bu testte antikor içeren lateks partikülleri idrar ile birleştirildiğinde renk değişikliğinin olması (5 dk. içinde kırmızı bant oluşması) testin pozitif olduğunu gösterir. Bu testin dezavantajı düşük gradeli tümörlerde sensitivitesinin düşük olmasıdır. BTA Stat testinin sensitivitesi, çeşitli çalışmaların verilerine göre %65-79 arasında değişmektedir (13,14). GI tümörlerde %39, GII tümörlerde %67, GIII tümörlerde %83 sensitivite oranları vardır. Tümör evrelerine göre bakıldığında PTa: %53, PTis: %100, PT1: %70, PT2-4: %88 sensitif olarak belirtilmiştir (15). Çeşitli çalışmalarda verilen spesifikite değerleri ise %60-64 arasında değişmekte olup bazı çalışmalarda %95'e kadar yükselen değerler bildirilmiştir (14-16).

Mesane Tümör Antijeni-BTA Trak Test

BTA Trak testi nicel bir enzim immün assay testidir ve BTA stat testinin laboratuvarda uygulanan bir versiyonudur. İki aşamalı ELİZA assay ile ve mikrotitre yöntemi uygulanarak yapılır. BTA Trak testinin normal aralığı 0-14 U/ml olarak belirlenmiştir. Cutoff değeri 14 U/ml olarak alındığında spesifikitesi %97 olarak saptanmıştır (17). Kullanılan idrar örneği tetkikten önce 4 derecede 1 hafta saklanmalıdır. Testle 3 saat içerisinde sonuç alınabilmektedir. Önemli dezavantajları üriner sistem taş hastalığı ve üriner sistem enfeksiyonlarında yanlış pozitiflik oranlarının yüksek olmasıdır.

BTA Trak testinin genel sensitivitesi %66 ve spesifikitesi %69 olarak belirlenmiştir. GI tümörlerde %48, GII tümörlerde %59, GIII tümörlerde %88 sensitivite oranları vardır. Tümör evrelerine göre bakıldığında PTa: %51, PTis: %60, PT1-4: %88 sensitivite oranları verilmiştir (18). BTA trak testinin düşük grade ve tümörlerdeki doğruluk oranı BTA Stat testten daha yüksektir. Bu testin kullanılmasını sınırlayan en önemli faktör yüksek yanlış pozitiflik oranlarıdır (19).

Nükleer Matriks Protein 22 (NMP 22)

Nükleer matriks proteini hücre çekirdeğinin internal çatısının bir parçasıdır ve DNA replikasyon, transkripsiyon ve muhtemelen gen ekspresyonunun regülasyonunda rol oynar. Bu protein mitoz esnasında oluşan iğ cisimcikleri ile ilişkilidir ve

yavru hücrelerde kromatidlerin uygun ve düzenli dağılımından sorumlu olabilir. Mitoz esnasında kromatidlerin uygun olmayan dağılımı olduğunda örneğin mesane tümörlerinde olduğu gibi, normal mesane epitel hücreleri ile karşılaştırıldığında tümöral hücrelerde nükleer mitotik apparatus proteinlerinde 25 kat fazla artış vardır. Normal doku ve transizyonel hücrelerle karşılaştırıldığında kanser dokusunda nükleer mitotik apparatus proteinlerinde en az 10 kat artış görülür (20).

NMP22 testi sitolojiyle kıyaslandığında, NMP22'de deneyimli bir patoloğun değerlendirmesine gerek olmaması, maliyetinin sitolojiden daha ucuz olması ve hematürinin varlığının NMP22 testini sınırlamaması gibi üç önemli avantajı vardır (21).

NMP22'nin tümör evrelerine bakmaksızın sensitivitesi %73-100 iken, spesifikitesi ise %85-97 olarak bildirilmiştir (21,22). PTa-PT1'de, sensitivite %71 spesifikite %93.8, PT2-PT4'de, sensitivite %92.6, spesifikite %93.8 olarak saptanmıştır (22). Tümör grade'lerine göre bakıldığında sensitivite GI: %57, GII:%81, GIII:%81 olarak değerlendirilmiştir (23).

Soloway ve ark. NMP22 testi kullanarak mesane tümürlü hastalarda rekürrensleri değerlendirdiklerinde, rezeksiyondan ya da kontrol sistoskopisinden 5 gün sonra ölçülen NMP22 değeri 10 U/ml altında olan hastalarda, 10 U/ml üzerinde olan hastalara göre rekürrens oranlarının daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca rezeksiyondan sonra NMP22 değeri 20 U/ml üzerinde olan hastalarda rekürrens oranının çok yüksek olduğunu saptamışlar ve bunun yüksek rekürrens, yetersiz rezeksiyon ya da sistoskopide gözden kaçan tümöre bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (24).

NMP22 tespiti için kullanılan testlerden, Matri-tech NMP22 assay laboratuvar bağımlı ELİSA testidir. Nicel bir testtir. İdrar stabilizasyonu tedavi öncesinde alınan idrarın 4 derecede 1 hafta bekletilmesi ile elde edilir. 40 kadar stabilize edilmiş örnek bir plate yerleştirilerek kontrol grubu da kullanılarak değerlendirilir. Yaklaşık olarak 3-4 saat içinde sonuç alınır (21). NMP22 Bladder Check test (Matri-tech) ise laboratuvar bağımlı testle %95 uyumluluğa sahiptir. Oldukça kolay ve hastane şartlarında uygulanabilen bir testtir. Sonuç 30 dk içinde pozitif veya negatif olarak değerlendirilebilmektedir.

Fibrinojen Yıkım Ürünleri (FDP)

Kanser hücreleri vasküler endotelial büyüme faktörü denen vasküler endoteli indükleyen bir anjiyogenik faktör üretirler. Bu faktör tümör dokusunun damar geçirgenliğini artırır. Bu da plazminojen, fibrinojen, pıhtılaşma faktörleri gibi kan ve plazma proteinlerinin ekstravasküler aralığa geçişine neden olur. Fibrinojen fibrine çevrilir ve plazminojene bağlanarak plazmine çevirir. Potent bir proteolitik enzim olan plazmin, fibrinojen ve fibrini parçalar (FDP). FDP dolaşıma geçer ve mesane kanserli hastalarda idrarda ölçülebilir. İdrarda FDP ölçümü lateks aglütinasyon testi, monoklonal Ab dayalı ELİSA ve monoklonal antikor immünasay yöntemleri ile ölçülebilir (25-29). Monoklonal Ab dayalı ELİSA testi ile 3-4 saatte sonuç alınabilmektedir ancak eğitimli eleman gerektirmektedir (26). Monoklonal antikor immünasay yöntemi çok az teknik deneyim gerektiren 7 dakikada sonuç alınabilen bir yöntemdir. Accu Dx test (Aura Tek FDP test) oldukça kullanışlı bir testtir ve 10 dk. içinde sonuç verir (28). Genel olarak %68 sensitivite ve %96 spesifitesi vardır (28). Çeşitli çalışmalarda %81'e kadar yükselen sensitivite oranları bildirilmiştir. Sensitivite T3 tümörlerde ve CIS'de %100 dür. PTa-PT2 tümörler için %75-85 arasında sensitivite saptanmıştır. GI tm.de %63, GII tm. de %88 ve GIII tm. de %95 sensitivite oranlarına sahiptir (29). Çok merkezli yapılan bir çalışmada, sistoskopi uygulanan hastalarda Aura Tek FDP testi kullanılarak, FDP sensitivitesi %68 ve sitoloji %34 olarak bulunmuştur. Grade I TCC'de FDP sensitivitesi sitolojiden çok daha yüksektir (%62 - %8) (30). Fibrin yıkım ürünleri sağlıklı kişilerin idrarında ya yoktur ya da son derece azdır. Bazı inflamatuvar olaylarda idrarda FDP saptanabilir ancak genel kanı idrarda FDP saptanması halinde TCC lehine yorumlanması gerekliliğidir. Tümör grade ve evresi arttıkça idrarda FDP artmaktadır.

Immunocyst

Bu testte mesane tümörlü hastalarda mesaneye dökülen tümör hücreleri içeren idrar örnekleri kullanılır. Florasan boyalı monoklonal antikorlar kullanılarak değerlendirme yapılır. Bu florasan monoklonal antikorlar 19A211, M344 ve LDQ10'dur. 19A211 teksas kırmızısı ile birleştirilir ve yüksek molekül ağırlıklı karsinoembriyogenik antijen identifiye edilir. M344 ve LDQ10 floresin ile birleştirilir ve müsinleri hedef alır ki müsinler normal

mesanede eksprese edilmezken mesane tümörlerinin bir çoğunda eksprese edilir. M344, 300kD'luk müsin benzeri bir antijendir. Ta-T1 tümörlerde sensitivitesi %74.5 dir ve T3-T4 tümörlerde belirleme oranı ise %11'dir. Benzer şekilde 19A211, 100 kD'luk sialoglikoproteindir. Ta-T1 tümörlerde sensitivitesi %77 dir ve T3-T4 tümörlerde ise belirleme oranı %10'dur (31). Bu iki antijen invaziv tümörlerden çok yüzeysel mesane tümörlerinde eksprese edilir.

ImmunoCyst testin genel olarak sensitivitesi %86.1' dir. GI tümörlerde %84, GII tümörlerde %84, GIII tümörlerde %89.9 sensitivite oranları vardır. Tümör evrelerine göre bakıldığında Pta: %86, PT1: %85, PT2 ve üzerinde: %83, CIS: %100 sensitivite oranlarına sahiptir. Spesifitesi ise %79.4'dür. Yanlış pozitif oranı %21 ve yanlış negatiflik oranı %10 dur. Sitoloji ile kombine edildiğinde G1, G2, G3 tümörlerde sensitivitesi sırası ile 84, 88 ve 97 olmaktadır (32).

Bu testin en önemli avantajı düşük gradeli ve iyi diferansiye tümörleri belirleme oranının yüksek olmasıdır. Dezavantajı ise yanlış pozitiflik ve negatiflik oranı yüksektir ve deneyimli bir sitopatoloğa ihtiyaç duyulmasıdır.

ARAŞTIRMA AŞAMASINDA OLAN TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ:

Telomeraz Testi

Kromozomların uzun ve kısa kollarının uç bölgelerinde kolların dolayısı ile kromozomun bütünlüğünü sağlama görevi gören telomerler bulunur. Telomerler 1-12kb uzunluğunda heksamerlerin yüzlerce, binlerce tekrarından oluşan spesifik DNA dizinleridir (33). Telomeraz, bir ribonükleoprotein DNA polimerazdır. Telomer uzunluğunu korumakla yükümlüdür. Enzimin RNA bileşeni 9-30 nükleotitik kalıp bölgesini oluşturur ve DNA ucunda telomerik DNA sentezini dikte ettirir. Memeli hücrelerinin gelişim sürecinde gittikçe aktivitesi azalan telomerazın bölünmeler boyunca aktivitesinin kaybolması nedeni ile telomer giderek kısalır (33). Yaşlanmanın DNA düzeyindeki göstergesi telomer kısalmasıdır. Bölünmeyen hücreler minimal ya da hiç telomeraz aktivitesi göstermezken malign hücrelerde bu aktivite oldukça artmıştır ve bu nedenle telomerik kısalma olmamakta ve hücre ölümsüz hale gelmekte böylece malign dö-

nüşüm gerçekleşmektedir. Mesane tümörlerinde grade ve evreden bağımsız olarak telomeraz aktivitesi bulunduğundan karsinogenezin erken evrelerinde de saptanabilmektedir. Bu şekilde iyi differansiye düşük grade'li tümörlerin erken tanısına olanak sağlayabilir (34).

Telomeraz aktivitesi ELİSA bazlı TRAP kitleri kullanılarak veya PCR yöntemi de eklenerek hem tümör dokusunda hem de dökülen tümör hücrelerinden idrarda bakılan telomeric repeat Amplification Protocol (TRAP) ile (34,35) veya gene idrar örneklerinde RT-PCR yöntemi ile telomeraz RNA kompotentinin belirlenmesi ile ölçülebilir. İkinci testin avantajı daha hızlı sonuç vermesi ve daha kolay yapılmasıdır (36,37). Telomerazın değerlendirilmesi için alınan idrar hızlı bir şekilde 24 saat içinde işlemde geçirilmelidir.

Kapsamlı bir şekilde değerlendirildiğinde mesane kanserlerinde telomerazın sensitivitesi %70-86 arasında değişmektedir (35,38). Eğer mesane yıkama sıvısı ile idrar örneği birlikte kullanılırsa sensitivite %95'e yükselmektedir. Değişik serilerde grade I' de %56-79, grade II'de %72-85, grade III'de %85-100 sensitivite oranları verilmektedir. Mesane kanserlerinde telomerazın spesifitesi %60-70 oranlarında bildirilmekte bazı çalışmalarda bu oran %90'a yükselmektedir (38,39). Yanlış pozitifliğin en önemli nedeni ise mesanenin kronik ya da şiddetli inflamatuvar hastalığıdır. Bunun nedeni ise, proliferatif hücrelerin bir ürünü olan telomerazın aktive olmuş lenfositlerden de salınabilmesidir.

Hyalüronik Asit ve Hyaluronidaz

Hyalüranik asit, tümör adezyon ve migrasyonu ile ilişkili bir glikozaminoglikandır. İdrar hyalüronik asit cut off değeri 100 ng/dl dir ve sensitivitesi %92, spesifitesi %93'dür (40). İdrar hyalüronik asit seviyesi tümör grade'i ile korale değildir. Hyalüronidaz hyalüronik asidi küçük parçalara bölen bir enzimdir. Grade II ve III tümörlü hastalarda idrar hyalüronidaz seviyesi artar ve %100 sensitiviteye sahiptir ancak grade I tümörlerde normal kontrollerden farklı değildir (40,41).

Sitokeratinler

Sitokeratinler epitel hücrelerinin intermediate liflerinden meydana gelen ve 20 polipeptitten oluşan multigen proteinlerdir. Hücrelerin tipi ve differansiyasyon derecesine göre değişik kombinasyonlarda bulunurlar (42). Örneğin CK-19 normal me-

sane epitelinde bulunurken, CK-20 ise GIS epitelinde ve mesane tümörü hücrelerinde bulunur (42). İdrarda sitokeratin düzeyi çeşitli yöntemlerle ölçülebilir.

İdrar mesane kanser (UBC)-ELİSA test: Bu test 2 saat içerisinde CK 8 ve CK 18'in idrardaki miktarını ölçen bir ELİSA testidir. Tümör evre ve gradelerine göre sensitivitesi değerlendirildiğinde PTa: %62, PT1: %53, PT2: %80 ve üzerindeki evrelerde %100'dür. GI-II' de %50 ve GIII'de ise %68.7'dir (43).

UBC rapid test: Bu testle CK 8 ve 18 ölçülebilir. Pozitif sonuç test çubuğunda koyu bir renk değişimi hattı ile karakterizedir. Tümör evre ve gradelerine göre sensitivite değerlendirildiğinde PTa: %60, PT1: %69, PT2: %80 ve üzerindeki evrelerde %50'dir. GI'de %78, GII de %78 ve GIII'de ise %75'dir (44).

CYFRA-21-1: Bu test ile spesifik monoklonal antikor yardımı ile idrar ve serumda electro chemoluminescent immunassay yöntemi ile CK 19 fragmanları ölçülmektedir. Sensitivite %96.9 ve spesifitesi %67.2 olarak saptanmıştır. Bu testin %22.5 yanlış pozitiflik oranı kullanımını kısıtlamaktadır (45).

Doku polipeptit spesifik antijen assay (TPS): Bu testte TPS antikorları CK 18 ve 8'e bağlanarak ölçülür. Sensitivite %64 ve spesifitesi %84 olarak saptanmıştır. Bu testin önemli bir dezavantajı malign olmayan ürolojik patolojilerde seviyesinin artmasıdır (46).

Doku polipeptit antijen (TPA): TPA normal epitel hücre iskeletinin bir komponentidir. TPA assay CK 8, CK 18 ve CK 19 fragmanlarını ölçer. Sensitivitesi %80.2 olarak gösterilmiştir. Tümör evre ve gradelerine göre sensitivite değerlendirildiğinde PTa: %75, PT1: %84, PT2: %54 ve üzerindeki evrelerde %100'dür. GI'de %75, GII'de %87 ve GIII'de ise %80'dir. Bu testin en önemli dezavantajı benign ürolojik patolojilerde %36 yanlış pozitiflik ve mesane dışı kanserlerde %40-52 pozitif sonuç vermesidir (4).

Cytokeratin-20 assay: CK-20 gen ekspresyonu, TCC'li hastaların idrar sediment hücrelerinde RT-PCR yöntemi ile ölçülebilir. Rotem ve arkadaşları, CK-20 ekspresyonunun sensitivite ve spesifitesini sırası ile %86.7 ve %96.7 olarak saptamış ve tümör grade'i ile arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada GI tm.de %71,

GII tm. de %80 ve GIII tm. de %100 belirleme oranı saptanmıştır. Buna karşın PCR yöntemi yetişmiş eleman ve yeterli laboratuvar donanım gerektirir (47).

Kadherin-E

Hücre membranlarından ekstra sellüler matrikse uzanan 120kD büyüklüğünde bir glikoproteindir. E-kadherin geni 6. kromozomun uzun kolunda bulunur. Normal epitel bütünlüğünün korunması ve devamında önemli görevi vardır ve kalsiyum bağımlı hücreler arası adezyondan sorumludur. Kadherinler sitoplazmadaki kateninler ile birleşirler ve zonula adherensi oluştururlar, bunlarda hücrede tutunma yeri ve stabilizasyonu sağlarlar. İmmünohistokimyasal incelemelerde diferansiye tümörler yüksek miktarda kadherin içerirler. Epitel morfolojisi bozulan undiferansiye tümörlerde ise kadherin miktarı azalmıştır. Diğer bir deyişle tümör diferansiasyon kaybı ile E-kadherin ekspresyon azalması arasında bir korelasyon vardır (48). E-kadherin ekspresyon azalınca tümörün invaziv özelliği ve tümörün lenfojen, hematogen metastaz riski de artmaktadır. Ayrıca bu hastalar kötü prognoza sahip olmaktadır. Düşük gradeli mesane tümörlerinde E-kadherin ekspresyonu normal hatta hafif yüksekken grade arttıkça ekspresyon kaybı görülmektedir. Yapılan çalışmalarda yüzeyel mesane tümörlerinde %20 oranlarında ekspresyon kaybı saptanırken, invaziv tümörlerde bu oran %60-70'lere yükselmektedir (48).

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF endotel hücrelerinin proliferasyon ve migrasyonunu artırır. Ayrıca ürokinaz plazminojen aktivatörü ve diğer enzimleri aktive ederek ekstrasellüler matriks'in degradasyonuna neden olur. Endotel hücrelerinin tümör dokusuna migrasyonu ve tümör hücrelerinin lokal invazyonu meydana gelir. Yeni oluşan damarların normal damarlara göre geçirgenliği fazla ve uyarılara cevapsızdır (49). Deneysel olarak VEGF'nin antagonezması tümör büyümesi, anjiyogenez ve invazyonun inhibisyonu ile sonuçlanır. Ribonükleaz protection assay yöntemi kullanılarak ölçülen VEGF, mRNA ekspresyonu normal mesane dokusu ile karşılaştırıldığında, mesane tümörlerinde önemli derecede daha yüksek bulunmuştur. Yüzeyel mesane tümörlerinde, invaziv mesane tümörlerinden daha yüksek saptanması nedeniyle yüzeyel mesane tümörlerinde prognostik bir belirleyici olarak kullanılabilir (49).

İdrar VEGF'si mesane kanserinde ilk başvuruda %75 sensitivite ve %62 spesifiteye, rekürren hastalığın takibinde ise %83 sensitivite ve %48 spesifiteye sahiptir (50). Makroskopik olarak normal bir mesane olsa bile yüksek idrar VEGF seviyesi yüksek mesane kanseri rekürrens oranları ile ilişkili olabilir. İdrar sensitivite ve spesifite değerlerinin idrar sitolojisi ile karşılaştırıldığında daha yüksek olması noninvaziv tanılabilir bir belirleyici olarak kullanılabilir bir yöntem olduğunu düşündürmektedir (51).

KAYNAKLAR

1. Halachmi S, Linn JF, Amiel GE, et al. Urine cytology, tumor markers and bladder cancer. *Br J Urol* 1998; 82: 647-654.
2. Black RJ, Bray F, Ferlay J, et al. 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.
3. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6-29.
4. Sanchez Carboya M, Herrero E, Megias J, et al. Comparative sensitivity of urinary CYFRA-21-1, urinary bladder cancer antigen, tissue polypeptide antigen and NMP22 to detect bladder cancer *J Urol* 1999; 162: 1951-1956.
5. Foresman WH, Messing EM. Bladder cancer: Natural history, tumor markers and early detection strategies. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 299-306.
6. Sharma S, Zippe CD, Pandrangi L, et al. Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA Stat. *J Urol* 1999; 162: 53-57.
7. Wiener HG, Mian C, Haitel A, et al. Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? *J Urol* 1998; 159: 1876-1880.
8. Takashi M, Schenck U, Kissel K, et al. Use of diagnostic categories in urinary cytology in comparison with the bladder tumor antigen (BTA) in bladder cancer patients. *Int Urol Nephrol* 1999; 31:189-196.
9. Grossman HB. New methods for detection of bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 1998; 16: 17-22.
10. Badalament RA, Hermansen DK, Kimmel M, et al. The sensitivity of bladder wash flow cytometry, bladder wash cytology and voided cytology in the detection of bladder carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 1423-1427.
11. Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, et al. Urinary cytology and bladder cancer: The cellular features of transitional cell neoplasms. *Cancer* 1984; 53: 1555-1565.
12. Koshikawa T, Leyh H, Schenck U. Difficulties in evaluating urinary specimens after local mitomycin therapy of bladder cancer. *Diagn Cytopathol* 1989; 5:117-121.
13. Jarvis GA, Li J, Hakulinen J, et al. Expression and function of the complement membrane attack complex inhibitor protectin (CD59) in human prostate cancer. *Int J Cancer* 1997; 71: 1049-1055.
14. Takashi M, Schenck U, Kissel K, et al. Use of diagnostic categories in urinary cytology in comparison with the bladder tumor antigen (BTA) test in bladder cancer patients. *Int Urol Nephrol* 1999; 31: 189-196.
15. Leyh H, Marberger M, Conort P, et al. Comparison of the BTA Stat test voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of the bladder cancer. *Eur Urol* 1999; 3: 52-56.
16. Leyh H, Mazeman E. Bard BTA test compared with voided urine cytology in the diagnosis of recurrent bladder cancer. *Eur Urol* 1997; 32: 425-428.
17. Ellis WJ, Blumenstein BA, Ishak LM, et al. Clinical evaluation of the BTA TRAK assay and comparison to voided urine cytology and the Bard BTA test in patients with recurrent bladder tumors. The multi-center study group. *Urology* 1997; 50: 882-887.
18. Thomas L, Leyh H, Marberger M, et al. Multi-center trial of the quantitative BTA Trak assay in the detection of bladder cancer. *Clin Chem* 1999; 45: 472-477.
19. Irani J, Desgrandchamps F, Millet C, et al. BTA Stat and BTA Trak: A comparative evaluation of urine testing for the diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 1999; 35: 89-92.
20. Keese SK, Briggman JV, Thill G, et al. Utilization of nuclear matrix proteins for cancer diagnosis. *Crit Rev Eukaryot Gene Exp* 1996; 6: 189-214.
21. Zippe C, Pandragni L, Lakshmi P, et al. NMP22 is a sensitive, cost effective test in patients at risk for bladder cancer. *J Urol* 1999; 16: 62-65.
22. Sanchez-Carbayo M, Herrero M, Megias J, et al. Evaluation of nuclear matrix protein 22 as a tumor marker in the detection of transitional cell carcinoma in bladder. *Brit J Urol* 1999; 84: 706-713.
23. Sözen S, Biri H, Sinik Z, et al. Comparison of nuclear matrix protein22 with voided urine cytology and BTA Stat in the diagnosis of transitional cell carcinoma in the bladder. *Eur Urol* 1999; 36: 225-229.
24. Soloway MS, Briggmann V, Carpinito GA, 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.
25. Ewing R, Tate GM, Hetherington JW. Urinary fibrin/fibrinogen degradation products in transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1987; 59: 53-58.
26. Jayachandran S, Unni Mooppan MM, Wax SH, et al. The value of urinary fibrin/ fibrinogen degradation products as tumor markers in urothelial carcinoma. *J Urol* 1984; 132:21-23.
27. Wajzman Z, Williams PD, Greco J, et al. Further study of fibrinogen degradation products in bladder cancer detection. *Urology* 1978; 12: 659-661.
28. Pirtskkalaishvilli G, Getzenberg RH, Konety BR. Use of urine-based markers for detection and monitoring of bladder cancer. *Tech Urol* 1999; 5: 179-184.

29. Johnston B, Morales A, Emerson L, Lundie N. Rapid detection of bladder cancer: A Comparative study of point of care tests. *J Urol* 1997; 158: 2098-2101.
30. Misra K, Chowhan JS, Gupta RL, et al. Diagnostic role of urine cytology and fibrinogen degradation products in carcinoma of bladder. *J Cancer* 1985; 22: 145-151.
31. Cordon-Cardo C, Wartinger DD, Melamed MR, et al. Immunopathologic analysis of human urinary bladder cancer: Characterisation of new antigens associated with low grade superficial bladder tumors. *Am J Pathol* 1992, 140: 375-385.
32. Mian C, Pycha A, Wiener H, et al. Immunocyst: A new tool for detecting transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J Urol* 1999; 161:1486-1489.
33. Ryhu MS. Telomeres, telomerase and immortality. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 884-894.
34. Rahat MA, Lahat N, Gazawi H, et al. Telomerase activity in patients with transitional cell carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 919-924.
35. Kavalier E, Landman J, Chang Y, et al. Detection of human bladder cancer cells in voided urine samples by assaying the presence of telomerase activity. *Cancer* 1998; 82: 708-714.
36. De Kok Jb, Ruers Tj, van Muijen GN, et al. Real-time quantification of human telomerase reverse transcriptase mRNA in tumor and healthy tissues. *Clin Chem* 2000; 46: 313-318.
37. Ito H, Kyo S, Kanaya T, et al. Detection of human telomerase reverse transcriptase mRNA voided urine samples as a useful diagnostic tool for bladder cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2807-2810.
38. Moyfield MP, Shah T, Flannigan GM. Telomerase activity in malignant and benign bladder conditions. *Int J Mol Med* 1998; 1:835-840.
39. Landman J, Chang Y, Kavalier E, et al. Sensitivity and specificity of NMP22, telomerase and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology* 1998;52: 398-402.
40. Lokeshwar VB, Block NL HA-HAase urine test. A sensitive and specific method for detection of bladder cancer and evaluating its grade. *Urol Clin North Am* 2000; 27:53-61.
41. Lokeshwar VB, Soloway MS, Block NL. Secretion of bladder tumor-derived hyaluronidase activity by invasive bladder tumor cells. *Cancer Lett* 1998; 131: 21-27.
42. Moll R, Franke W, Schiller DL, et al. The catalogue of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982; 31:11-24.
43. Mian C, Lodde M, Vigl EE et al. Comparison of the monoclonal UBC-ELISA test and the NMP22 ELISA test for the detection of urothelial cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2000; 55: 223-226.
44. Mian C, Lodde M, Haitel A, et al. Comparison of two qualitative assays the UBC rapid test and BTA stat test in the diagnosis of urothelial cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2000; 56: 228-231.
45. Pariente JL, Bordenave L, Jacop F, et al. Analytical and prospective evaluation of urinary cytokeratin 19 fragment in bladder cancer. *J Urol* 2000; 163:1116-1119.
46. Sanchez-Carbayo M, Urritia M, Silva JM, et al. Urinary polypeptide-specific antigen for the diagnosis of bladder cancer. *Urology* 2000; 55:526-532.
47. Rotem D, Cassel A, Lindenfeld N, et al. Urinary cytokeratin 20 as a marker of urothelial cell carcinoma. *Eur Urol* 2000; 37: 601-604.
48. Bringuer PP, Umbas R, Schaafsma HE, et al. Decreased E-Cadherin immunoreactivity correlates with poor survival in patients with bladder cancer. *Cancer Res* 1994; 53: 3241-3245
49. Leung DW, Cachianes G, KuangWJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246: 1306-1309.
50. Crew JP, O'Brien T, Bradburn M, et al. Vascular endothelial growth factor is a predictor of relapse and stage progression in superficial bladder cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 5281-5285.
51. Crew JP, O'Brien T, Bicknell R, et al. Urinary vascular endothelial growth factor and its correlation with bladder cancer recurrence rates. *J Urol*1999; 161:799-804.