

İDRAR NMP22 TESTİ, TELOMERAZ TESTİ VE SİTOLOJİSİNİN TEK VEYA BİRLİKTE KULLANIMLARI YÜZEYEL MESANE TÜMÖRÜ NÜKSLERİNİN TANISINDA YETERLİ OLABİLİR Mİ?

THE SINGLE OR COMBINED USE OF URINE CYTOLOGY, NMP22 TEST AND TELOMERASE TEST SUFFICIENT TO DETECTION OF THE RECURRENT SUPERFICIAL BLADDER TUMORS?

Çağ ÇAL*, Özgür ERDOĞAN**, Buket KOSOVA***, Fatih EKREN*, Ali VERAL****, Mustafa DELİBAŞ*****

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İZMİR

** Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, İZMİR

*** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İZMİR

**** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR

***** Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İZMİR

ABSTRACT

Introduction: In this study we aimed to compare the effectiveness of single or combined use of urine cytology, urine NMP22 test and urine telomerase level assessment in estimating recurrence in patients treated for superficial transitional epithelial carcinoma of the bladder with cystoscopy.

Materials and Methods: 30 patients with superficial bladder tumors treated and followed for recurrence were included in the study. Existence of NMP22, telomerase levels in urine was investigated. Additionally, cytological evaluation of urine was performed before cystoscopy. Specificity and sensitivity of the single or combined use of NMP22, urine telomerase level and cytology were determined. Diagnostic performance of the test results was evaluated by ROC curves and Spearman correlation test was performed.

Results: The sensitivity and specificity of urine NMP22 levels in the detection of superficial bladder tumors recurrence were 50% and 94%, respectively. Although the specificity of urine telomerase assessment and cytology were the highest (%100), their sensitivities were 16% and 8%, respectively. The sensitivity of NMP22 test increased when combined with telomerase assay or cytology. However, no difference was detected in the specificity of NMP22 with any combinations. The sensitivity and specificity of triple combination of tests were 66% and 94%, respectively. Statistical correlation was detected between NMP22 and cystoscopy ($p=0.008$). The double or triple combinations of NMP22 test with telomerase test and cytology were also in correlation with tumor recurrence ($p<0.001$). In terms of diagnostic value, there was no statistically significant difference determined on single use of NMP22, telomerase and cytology ($p>0.05$). The diagnostic performance of double or triple combination of NMP22 with telomerase assessment or cytology NMP22 was statistically significant ($p<0.05$).

Conclusion: Until the establishment of any tests to detect bladder tumor recurrence with acceptable accuracy, the guidance of tumor markers during diagnostic process and periodical cystoscopic evaluation is considered to be a reliable method.

Key words: Superficial bladder cancer, Recurrence, NMP22, Telomerase, Cystoscopy

ÖZET

Çalışmamızda, mesanenin yüzeysel değişici epitel kanseri nedeniyle tedavi uygulanmış olguların izlemlerinde gelişebilecek nükslerin belirlenmesinde; idrar sitolojisi, idrar NMP22 testi ve idrar telomeraz düzeylerinin tek ya da birlikte kullanımlarının nüksü belirlemedeki yeterliliğinin sistoskopik bakıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yüzeysel mesane tümörü tedavisi sonrasında nüks açısından izlenen 30 olgunun idrar örneklerinde NMP22 varlığı araştırılarak telomeraz düzeyi ölçüldü ve sitolojik değerlendirme yapıldı. Veriler özgünlük, duyarlılık testleri ve Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Tanısal performans ROC eğrileriyle saptandı.

NMP22 testinin nüksü saptamadaki duyarlılık ve özgünlük oranları sırasıyla %50 ve %94 olarak belirlendi. Özgünlük oranları telomeraz testi ve sitolojide daha yüksek olmakla birlikte, duyarlılık oranları sırasıyla %16 ve %8 düzeyine gerilemektedir. Korelasyon değerlendirmesinde; NMP22 testi sonuçlarının, sistoskopiyle korelasyonu istatistiksel anlamlı bulundu. Telomeraz testi ve sitoloji birlikte kullanıldığında elde edilen sonuçların sistoskopiyle uyumlu olmasına karşın, NMP22 testi sonuçlarıyla uyumluluk bulunmamaktadır. NMP22 testi, telomeraz testi ve

Dergiye Geliş Tarihi: 14.10.2006

Yayına Kabul Tarihi: 14.12.2006 (Düzeltilmiş hali ile)

sitolojinin tek başlarına kullanıldıklarında tanısal performans değerleri istatistiksel anlamlı değildir. Telomeraz testi ve sitolojinin birlikte kullanımının tanısal performansı anlamlı olmamakla beraber NMP22 testinin tanısal performansı, telomeraz ve sitoloji ile ikili ve üçlü kombine kullanımlarında istatistiksel anlamlı sonuçlar vermektedir.

Tümör nüksünü tam yeterlilikte saptayabilecek bir test tanımlanana kadar tümör belirleyicilerin tanı aşamasında yol gösterici olarak kullanımı ve tedavi sonrası izlemde düzenli aralıklarla yapılacak sistoskopik bakının standart yöntem olarak tercih edilmesi akılcı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Yüzeysel mesane kanseri, Nüks, NMP22, Telomeraz, Sistoskopi

GİRİŞ

Göreceli olarak sık görülen mesane kanseri tanısı her yıl Avrupa ülkelerinde 66.000¹, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 54.500 kişiye konulmaktadır². Hastaların önemli bir çoğunluğunda ilk tanı anında mesanedeki tümör yüzeyledir. Bununla beraber, yüzeysel değişici epitel kanseri (TCC) tedavi edildikten sonraki ilk 5 yıl içerisinde yaklaşık %70 oranında nüks ederken bu değer 15. yılda %90 düzeyine ulaşır^{3,4} ve nüksün erken tanısı cerrahinin başarı şansını arttırmaktadır. Bu verilere göre, yüzeysel mesane tümörü tanısıyla tedavi edilen hastaların en az 15 yıl süreyle izlenmeleri gereklidir⁵.

Sistoskopi yüzeysel mesane tümörlü hastaların izleminde nüks tanısı koymak için kullanılan standart yöntemdir ve birlikte kullanıldığında idrar sitolojisi ek katkı sağlayabilmektedir⁶. Sistoskopide duyarlılığın %90 oranını aşmasına⁷ karşın, bu invazif yöntemin özellikle tümörün rezeksiyonundan sonraki erken dönemlerde, karsinoma in situ (CIS)'da olduğu gibi küçük ve yama tarzında ya da ulaşamayacak yerleşimlerdeki lezyonlara kesin tanı koydurması güçtür. Ayrıca yöntemin maliyeti ve hastaların yakınmalarına yol açan morbiditelerinin olması da dikkate alınması gereken diğer konulardır⁸.

İdrar sitolojisi, mesane tümörü tedavisi uygulanan hastaların izleminde, nüksün saptanmasında ve progresyonun erken belirlenmesinde kullanılabilir. İdrar sitolojisi, yeni tümör tanısı ve TCC taraması amacıyla kullanıldığında özgünlüğü %93 oranından azdır, duyarlılığı ise özellikle düşük derece ve evredeki tümörlerde %25-40 düzeyinde kalmaktadır^{9,10}. Ancak yöntemin duyarlılığı CIS ve yüksek evreli tümörlerde artmaktadır. Laboratuvar ortamı ve deneyim gerektiren, zaman alıcı bir yöntem olan idrar sitolojisinin en önemli olumsuzluğu örneği değerlendirenler arasındaki görüş farklılıklarıdır.

Sistoskopinin invaziv olması ve sitolojinin yukarıda tanımlanan olumsuzluklarından dolayı,

sık nüks etme ve progresyon gösterme eğilimindeki mesanenin yüzeysel değişici epitel kanserinin izleminde kullanılabilecek etkin bir yöntemin araştırılması akılcı olacaktır.

Nükleusun şeklini destekleyen ve DNA'yı organize eden non-kromatin bir yapı olan nükleer matriks DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve RNA oluşturmaya katılır^{11,12}. Nükleer matriks protein-22 (NMP22) tüm hücrelerin nükleer matriksinde bulunan ve kromatinin yeni oluşan hücrelere dağıtımında görevli olan nükleer mitotik bir proteindir. NMP22, programlı hücre ölümü (apoptozis) sırasında tümör hücresinin nükleusundan salınır ve mesane tümörlü hastaların idrarlarında düzeyi normalden 25 kat daha fazladır¹³.

Telomerlere "TTAGGG" tekrarlarını ekleyerek telomerin devamlılığını ve kromozomal stabiliteyi sağlayan bir ribonükleoprotein enzim olan telomeraz, hücrenin ölümsüz olmasına neden olur¹⁴. Normal epitelial dokuda inaktif olan telomeraz, kanserli dokuda tekrar aktive edilmiş durumdadır¹⁵. Bu nedenle, telomeraz aktivitesi, insan kanserlerinin tanımlanmasında kullanılan genel bir moleküler belirleyicidir ve bütün tümörlerin %85'inde saptanabilmektedir. Malinitenin kazanılmasıyla ilgisi olan telomeraz aktivitesi kanserin erken tanısında potansiyel bir biyolojik belirleyici olarak kullanılabilmektedir.

Çalışmanın amacı, mesanenin yüzeysel değişici epitel kanseri nedeniyle tedavi uygulanmış olguların izlemleri sırasında gelişebilecek nüksün belirlenmesinde, idrar sitolojisi, idrar NMP22 testi ve idrar telomeraz düzeylerinin tek ya da birlikte kullanımlarının nüksü belirlemedeki yeterliliğini sistoskopi ile karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Daha önce yüzeysel mesane tümörü tanısıyla transüretal mesane tümörü rezeksiyonu uygulanmış ve gerektiğinde verilen intravezikal tedavisini tamamlamış 30 olgu çalışmaya alındı. İdrar yolu enfeksiyonu olanlar, kalıcı üretral katater taşıyan

hastalar, aktif kemoterapi, immunoterapi veya radyasyon tedavisi alanlar, aktif prostat kanserliler, son bir ay içerisinde mesane veya üriner sisteme yönelik endoskopik girişim ya da cerrahi geçiren olgular çalışma dışı bırakıldılar.

Olası tümör nüksünü saptamak amacıyla anestezi altında sistoskopik bakı yapılmadan önce olguların idrar örneklerinde NMP22 varlığının belirlenmesi, telomeraz düzeyinin ölçümü ve sitolojik değerlendirme gerçekleştirildi. Çalışmanın amacı konusunda bilgilendirildikten sonra tüm olgulardan protokole katılımları için onay alındı.

Çalışmada irdelenen olguların detaylı anamnezleri alınarak fiziksel incelemeleri yapıldı ve idrar kültürü ile üriner sistem enfeksiyonu taşımadıkları belirlendi. Sistoskopiden bir gün önce sitolojik inceleme amacıyla 20-50 ml idrar örneği kendiliğinden miksiyonla alınarak incelendi. Steril idrar kabına alınan materyale %50 oranında alkol eklendi. Örnekler Cytospin II® de 600 devir/dk'da 7 dakika süreyle santrifüje edildi. Elde edilen preparatlar etil alkolde (%70) tespit edildikten sonra hematoksilen-eosin ve giemsa ile boyandı. Işık mikroskopunda sitolojik değerlendirme yapıldı. Bütün sitolojik değerlendirmeler örneğin alındığı gün, aynı sitopatoloji uzmanı tarafından sistoskopi, telomeraz ve NMP22 sonuçlarından habersiz olarak gerçekleştirildi.

Sistoskopik bakının gerçekleştirileceği gün steril kaba alınan olguların sabah ilk idrarlarında NMP22 testi ve telomeraz ölçümü yapıldı.

NMP22 ölçümü nükleer matriks protein test kiti (*Matritect, Newton, MA*) ile gerçekleştirildi. NMP22 bladdercheck testinde hasta idrar örneklerinde nükleer matriks proteinini niteliksel olarak saptamak için plastik tabaka ile kaplanmış bir lateral akımlı immunokromotografik şerit kullanılmaktadır. Değerlendirme için iki farklı monoklonal antikordan yararlanılmaktadır. İdrardaki antijen immunkompleks oluşturmak için kolloidal altınla birleştirilmiş partiküllerle etkileşime girmekte ve reaksiyon karışımı yakalama antikorlarıyla tutulmaktadır. Eğer idrardaki antijen konsantrasyonu 10 Ü/ml'nin üzerindeyse görülebilir bir bant oluşacaktır. Tek aşamadan oluşan testi gerçekleştirmek için plastik tabakanın örnek çukuruna kendilinden miksiyon idrarı konularak reaksiyon için 30 dakika beklenilmesi gereklidir.

Telomeraz bakısı için hastaların sabah ikinci idrarlarından 50 ml alındıktan sonra 30 dakika içerisinde işleme başlandı. İdrardaki telomeraz aktivitesi insan telomeraz enziminin katalitik alt ünitesine (hTERT) göre belirlendi. hTERT'e spesifik primer ve floresanslı probalar ile RT-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gerçek zamanlı online olarak *LightCycler* cihazında gerçekleştirilerek, hTERT-cDNA'ları elde edilir. hTERT amplikonlarının konsantrasyonları, konsantrasyonları belli olan 5 adet standart hTERT'den çıkartılan eğriye göre hesaplandı.

Olguların sistoskopik bakıları anestezi altında gerçekleştirildi ve makroskopik olarak tümör saptanan olgulara transüretral tümör rezeksiyonu uygulandı. Ayrıca malinite açısından şüpheli olduğu düşünülen alanlardan biyopsiler alınarak histolojik değerlendirme yapıldı.

Çalışma sonunda elde edilen veriler özgünlük, duyarlılık testleri ve Spearman korelasyon testiyle irdelendi. Testlerin tanılal performanslarını belirlemek için ROC eğrilerinden yararlanıldı.

BULGULAR

Histolojik olarak mesane tümörü tanısı aldıktan sonra tedavisi tamamlanan 30 olgu rutin izlemeleri sırasında çalışmaya alındılar. Çalışma grubu yaş ortalaması 65.9±14.83 (yaş dağılımı 36-88) olan 26 erkek (%86.6) ve 4 kadın olgudan (%13.3) oluşmaktadır. Hastaların tedavi edici transüretral rezeksiyondan sonra geçen izlem süreleri 3-39 ay arasında (ortalama izlem süresi 11.6±8.87 ay) değişmektedir.

13 olguda (%43.3) kontrol sistoskopi sırasında belirlenen papiller görünümlü tümöral oluşumun kanser nüksü olduğu rezeke edilen dokunun histopatolojik değerlendirmesinde kanıtlandı.

Endoskopi öncesi nüks mesane tümörü varlığını göstermek için yapılan NMP22 testinde duyarlılık oranı %50, özgünlük oranı %94 düzeyinde iken yöntemin pozitif prediktif değeri %85, negatif prediktif değeri ise %72 olarak saptandı. Özgünlük oranının telomeraz testi ve sitolojide daha yüksek (%100) düzeyde olmasına karşın, duyarlılık telomeraz testinde %16, sitolojide %8 seviyesine gerilemektedir. NMP22 testi, telomeraz testi ve sitoloji ile ayrı ayrı kombine edildiğinde elde edilen sonuçlarda, özgünlüğün değişmediği ancak duyarlılığın tek başına kullanımına göre daha iyi sonuç verdiği görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Testlerin duyarlılık ve özgünlük oranları

Test	Duyarlılık (%)	Özgünlük (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
NMP22	50	94	85	72
Telomeraz	16	100	100	62
Sitoloji	8	100	100	62
NMP22+Telomeraz+Sitoloji	66	94	88	80
NMP22+Telomeraz	58	94	87	77
NMP22+Sitoloji	58	94	87	77
Telomeraz+Sitoloji	25	100	100	66

Yapılan korelasyon değerlendirmesinde NMP22 testi sonuçlarının, sistoskopi ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.008$). NMP22 testiyle elde edilen sonuçlar, testin telomeraz testi ve sitolojiyle yapılan ikili ve üçlü kombinasyonlarıyla elde edilen değerlerle de korelasyon göstermektedir ($p<0.001$).

Testlerin tek ya da birlikte kullanımları ile elde edilen ROC eğrileri grafikte verilmektedir. Bu analizlere göre NMP22 testi, telomeraz testi ve sitoloji tek başlarına kullanıldıklarında tanısal performans değerleri istatistiksel anlam taşımamaktadır. Telomeraz ve sitolojinin birlikte kullanımının tanısal performansı anlamlı olmamakla beraber NMP22 testinin tanısal performansı, telomeraz ve sitoloji ile ikili ve üçlü kombine kullanımlarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermektedir.

TARTIŞMA

Mesane kanserlerinin yaklaşık %80 kadarı tanı anında lokal ve adjuvan tedaviye iyi yanıt veren yüzeysel ve düşük dereceli tümörlerden oluşur. Ancak bu tümörler nüks etme ve %30 oranında daha yüksek evre ve/veya dereceli tümörlere progresyon gösterme kapasitesine sahiptirler. Progresyona uğrayan mesane tümörlerinde ise hasta mortalitesi artmaktadır¹⁶. Hastalık seyri yüksek dereceli tümörlerde de daha kötüdür ve nüks sıklığı fazladır. Bununla beraber, yüksek dereceli tümörlerin erken belirlenmesinin hastalık seyrine olumlu katkı sağladığı ve progresyon olasılığını azalttığı bilinmektedir^{17,18}. Bu nedenlerle, yüzeysel mesane tümörlerinde nüksü erken saptayarak tedavi uygulamak son derece önemlidir.

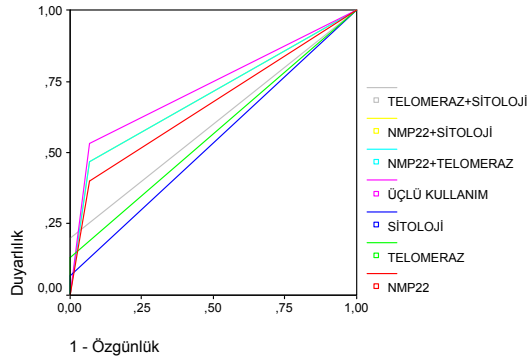
Yüzeysel mesane tümörlerinin tanı ve tedavisinden sonra olası nüksleri saptamak için uygula-

nan sistoskopik bakı hastalar tarafından zor kabul edilen invazif bir yöntemdir. Ayrıca sistit gibi durumlarda yöntemin nüksü saptama kapasitesi yetersiz kalabilmektedir. Mesane tümörlü hastaların uzun süreli izleminin gerekli olması ve sistoskopi ile ilgili sorunlar, hekimleri mesane kanseri için daha güvenilir, invaziv olmayan tümör belirleyicilerini araştırmaya yönlendirmiştir.

İdrar sitolojisi, mesane değişici epitel kanserinin tanı ve takibinde en sık kullanılan noninvaziv tümör belirleme yöntemidir. Genel olarak sitolojinin duyarlılığı %16-90 oranları arasında değişmektedir ve tümörün diferansiyasyon derecesi arttıkça yöntemin duyarlılık düzeyi de yükselmektedir. Ancak düşük dereceli tümörlerde duyarlılığının düşük olması sitolojik bakı ile olası nükslere tanı konulamamasına neden olacaktır^{9,19,20}. Düşük dereceli üroteliyal tümörlerde sitolojinin etkinliği incelendiğinde, çalışmalardaki duyarlılık oranlarının %0-100, özgünlük oranlarının %6-100 arasında değiştiği görülmektedir²¹. Olgu grubunda idrar sitolojisinin duyarlılık oranı %8, özgünlük oranı %100 olarak belirlendi. Özellikle sitolojinin duyarlılık oranının yayın verilerine göre düşük olması, olgu grubunda saptanan nüks tümörlerin çoğunluğunun düşük evre ve dereceli kanserlerden oluşmasına bağlıdır.

Primer mesane tümörü taramasında NMP22 testinin kullanımı Amerika Birleşik Devletleri'nde resmi olarak onay almıştır²². NMP22 testinin duyarlılığı ve özgünlüğü hakkında yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda yöntemin duyarlılığı (%47-100) geniş bir yüzde aralığı göstermekteyse de testin duyarlılık oranı genelde %60-70 arasında değişmektedir^{10,23-27}. Çalışma grubunda irdelenen hastaların verilerine göre nüks

eden tümörleri belirlemede NMP22 testi ile elde edilen duyarlılık %50 ve özgünlük %94 düzeyindedir (Tablo 1). Duyarlılık oranının sitolojiden belirgin olarak yüksek olmasına karşın, NMP22 testi ile elde edilen özgünlük oranı sitolojiden düşüktür. ROC eğrileri ile yapılan değerlendirmede ise testin tanılabilir performansı istatistiksel olarak anlam kazanmamaktadır ($p=0.06$) (Grafik 1). Bu veriler, NMP22 testinin yüzeyel mesane tümörlerinin izlemi sırasında nüksü belirlemek için tek başına kullanımının yeterli olmadığını göstermektedir.



Grafik 1. ROC eğrileri

Yayın verilerine göre mesane kanseri tanısında telomeraz testinin duyarlılık oranı %7-100 arasında değişmekle birlikte, çalışmaların çoğunda bu oran %70-86 arasında kalmaktadır^{9,28,29}. İdrar telomeraz düzeyi ölçülerek mesane kanseri tanısı konulmasında genel olarak özgünlük oranları ise %60-70 aralığındadır^{9,28,29}. Olgu grubunda kendiliğinden miksiyon idrarı kullanılarak gerçekleştirilen telomeraz testinin duyarlılık oranı %16, özgünlük oranı %100 olarak belirlendi (Tablo 1). Bu yöntem ile elde edilen duyarlılık ve özgünlük oranları idrarın sitolojik bakışında saptanan değerlerden daha yüksektir. NMP22 testi ile karşılaştırıldığında telomeraz testinin özgünlük oranının daha yüksek olmasına karşın duyarlılığı daha düşüktür. Mesane kanserli hastaların nüks açısından takibinde telomeraz testinin tek başına kullanımı ROC eğrisi ile değerlendirildiğinde yöntemin tanılabilir performansının istatistiksel olarak yeterli olmadığı görülecektir ($p=0.47$) (Grafik 1).

ROC eğrileri kullanılarak idrar sitolojisi, NMP22 ve idrar telomeraz düzeylerinin mesane tümörü nüksünü belirlemede tanılabilir performansları irdelendiğinde, tek başına kullanımda her üç yöntemin yeterli tanılabilir güce sahip olmadıkları ($p>$

0.05) saptandı. Yüzeyel mesane tümörlü hastaların takibinde testlerin tanılabilir performansları ancak ikili ve üçlü kombine kullanımlarla istatistiksel anlam kazanmaktadır ($p=0.027$).

NMP22 testinin telomeraz veya sitoloji ile ikili kombinasyonu sonucu duyarlılığı %50'den %58 oranına yükselirken, özgünlüğü değişmemektedir (Tablo 1). En yüksek tanılabilir performans ise üç testin aynı anda kullanılmasıyla elde edilmektedir ($p=0.01$). Üçlü kombinasyon ile duyarlılık oranı %66, özgünlük oranı %94 düzeyine yükselmektedir (Tablo 1). Ancak yapılan bütün kombinasyonlar yüzeyel mesane kanseri tedavisi uygulanarak izlenen hastalarda nüksü belirlemede sistoskopiye erişmekten uzaktır.

Mesane kanserli hastalardan olası tümör nükslerinin tanısında kullanılmak üzere %90'ın altında duyarlılığa sahip ancak invaziv olmayan bir test ve invaziv olan fleksibl sistoskopi arasında seçim yapmaları istendiğinde, %89 olgu sistoskopiye tercih etmektedir³⁰. Başka bir deyişle, yüzeyel mesane tümörü nüksü açısından izlenen olgular konforsuz olmasına karşın güvenli olan yöntemin izlemeleri sırasında kullanılmasını istemektedirler. Üroloji uzmanlarının hastalarına yönelik kararlarını belirlerken bu sonucu da dikkate almaları gereklidir.

SONUÇ

Yüzeyel mesane kanseri tedavisi uygulanan hastalarda, tümör nüksünü belirlemek amacıyla uygulanan idrar sitolojisi, NMP22 ve idrar telomeraz düzeyinin belirlenmesi testlerinin tek başlarına veya değişik kombinasyonlarla kullanımlarının tanı koydurucu gücü sınırlıdır. Her üç testin ancak birlikte kullanımıyla tümör nüksü tanısı %66 duyarlılık ve %94 özgünlük ile konulabilmektedir.

Hekimler kanserli hastalarının izleminde kullandıkları tümör belirleyicisinden %100 duyarlılık ve özgünlük ile sonuç beklemektedirler. Çalışmada tümör nüksünü belirlemek amacıyla tek ya da değişik birlikteliklerde kullanılan sitoloji, NMP22 ve idrar telomeraz testi yöntemlerinin duyarlılık ve özgünlük oranları beklentileri karşılamamaktadır. Tümör belirleyiciler, mesane kanserinin tanı aşamasında yol gösterici olarak kullanılabilirlerse de tedavi sonrası nüksü belirlemede düzenli aralıklarla yapılacak sistoskopik bakı standart uygulama olmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- **Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM:** Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer.* 33: 1075-1107, 1997.
- 2- **Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA:** Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 47: 5-27, 1997.
- 3- **Heney N, Ahmed S, Flanagan M, et al:** Superficial bladder cancer, progression and recurrence. *J Urol,* 130: 1083-1086, 1983.
- 4- **Herr H:** Bladder cancer. Natural history and implications for urothelial cancer prevention. *J Cell Biol Chem.* 16: 112-119, 1992.
- 5- **Sarosdy MF, DeVere White RW, Soloway MS, et al:** Results of a multi-center trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. *J Urol.* 154: 379-383, 1995.
- 6- **Foresman WH, Messing EM:** Bladder cancer. Naturel history, tumor markers and early detection strategies. *Sem Surg Oncol.* 13: 299-306, 1997.
- 7- **Walker L, Liston TGL, Loyd-Davies RW:** Does flexible cystoscopy miss more tumors than rod-lens examination? *Br J Urol.* 72: 449-450, 1993.
- 8- **Wright M, Jones D:** Surveillance for Bladder Cancer the Management of 4.8 million people. *BJU Int.* 85: 431-433, 2000.
- 9- **Landman J, Chang Y, Kavalier E, et al:** Sensitivity and spesifty of NMP-22, Telomerase and BTA in the Detection of Human Bladder Cancer. *Urology.* 52: 398-402, 1998.
- 10- **Zippe C, Pandrangi L, Agarwal A:** NMP22 is a sensitive, cost effective test in patients at risk for bladder cancer. *J Urol.* 161: 62-65, 1999.
- 11- **Pardoll DM, Vogelstein B, Coffey DS:** A fixed site of DNA replication in eukaryotic cells. *Cell.* 19: 527-536, 1980.
- 12- **Gordon JN, Shu WP, Shussel RN, et al:** Altered extracellular matrices influence cellular processes and nuclear matrix organizations of overlying human bladder urothelial cells. *Cancer Res.* 53: 4971-4977, 1993.
- 13- **Keesee SK, Briggmann JV, Thill G, et al:** Utilization of nuclear matrix proteins for cancer diagnosis. *Crit Rev Eucaryot Gene Expr.* 6: 189-214, 1996.
- 14- **Rhyu MS:** Telomeres, telomerase and immortality. *J Natl Cancer Inst.* 87: 884-897, 1995.
- 15- **Kinders R, Jones T, Root R, et al:** Human bladder tumor antigen is a member of the RCA (regulators of complement activation) gene family. *J Urol.* 157: 28A, 1997.
- 16- **Herr HW:** Natural history of superficial bladder tumors: 10- to 20-year follow-up of treated patients. *World J Urol.* 15: 84-88, 1997.
- 17- **Holt SE, Shay JW, Wright WE:** Refining the telomere-telomerase hypothesis of aging and cancer. *Nat Biotechnol.* 14: 836-839, 1996.
- 18- **Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, et al:** Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell carcinomas. *Cancer.* 53: 1555-65, 1984.
- 19- **Konety BR, Metro MJ, Melham MF, Salup RR:** Diagnostic value of voided urine and bladder barbotage cytology in detecting transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urol Int.* 62: 26-30, 1999.
- 20- **Leyh H, Marberger M, Conort P, et al:** Comparison of BTA Stat test with voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer. *Eur Urol.* 35: 52-56, 1999.
- 21- **Renshaw AA, Nappi D, Weinberg DS:** Cytology of grade I papillary transitional cell carcinoma: A comparison of cytologic, architectural and morphometric criteria in cystoscopically obtained urine. *Acta Cytol.* 40: 676-682, 1996.
- 22- **Pranab Dey:** Urinary markers of bladder carcinoma. *Clinica Chimica Acta.* 340: 57-65, 2004.
- 23- **Del Nero A, Esposito N, Curro A, et al:** Evaluation of urinary level of NMP22 as a diagnostic marker for stage pTa-pT1 bladder cancer: comparison with urinary cytology and BTA test. *Eur Urol.* 35: 93-97, 1999.
- 24- **Hughes JH, Katz RL, Rodriguez-Villanueva J, et al:** Urinary matrix protein 22 (NMP22): A diagnostic adjunct to urine cytologic examination for the detection of recurrent transitional carcinoma of the bladder. *Diagn Cytopathol.* 20: 285-290, 1999.
- 25- **Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA, et al:** Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol.* 161: 388-394, 1999.
- 26- **Sharma S, Zippe CD, Pandrangi L, et al:** Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA Stat. *J Urol.* 162: 53-57, 1999.
- 27- **Wiener HG, Mian C, Haitel A, et al:** Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? *J Urol.* 159: 1876-1880, 1998.
- 28- **Dalbagni G, Han W, Zhang ZF, et al:** Evaluation of the telomeric repeat amplification protocol (trap) assay for telomerase as a diagnostic modality in recurrent bladder cancer. *Clin Cancer Res.* 3: 1593-1598, 1997.
- 29- **Mayfield MP, Shah T, Flannigan GM:** Telomerase activity in malignant and benign bladder conditions. *Int J Mol Med.* 1: 835-840, 1998.
- 30- **Vriesema JLJ, Atsma F, Kiemeny LALM, et al:** Diagnostic efficacy of the immunocyt test to detect superficial bladder cancer recurrence. *Urology.* 58: 367-371, 2001.