

Mesane Kanseri Tanısında ve Takibinde Kullanılan İdrardaki Tümör Belirteçleri

Urinary Tumour Markers in the Diagnosis and the Surveillance of Bladder Cancer

Murat Binbay, Yalçın Berberoğlu, Özgür Yazıcı, Tolga Akman, Ömer Sarılar, Ahmet Yaser Müslümanoğlu

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Mesane değişici epitel hücreli kanserinin takibi; sistoskopi, radyolojik yöntemler ve sitoloji ile yapılmaktadır. Bunların yanında bir çok farklı gurup üzerinde çalışılmış, denenmiş ve son yıllarda üzerinde durulan bir çok idrar tümör belirteci bulunmaktadır. Bu idrar tümör belirteçlerinin mesane kanseri tanı ve takibinde kullanılması, yapılan sistoskopi sayıları ve radyolojik yöntemlerin maliyetleri göz önüne alındığında faydalı olabilir. Kısacası bu yeni testler; ucuz, standart yöntemlerden daha duyarlı ve özgül olmalı, aynı zamanda gerekli sistoskopi sıklığında azaltmalıdır. Bizde bu konulara ışık tutmasını amaçlayarak, son zamanlarda yayımlanmış ve üzerinde çalışılmış olan idrar tümör belirteçlerini inceledik. (*Haseki Tıp Bülteni 2010; 48: 121-5*)

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, idrar tümör belirteçleri

Abstract

The follow-up of patients with TCC (transitional cell carcinoma) of the bladder is done by cystoscopy, radiological methods and cytology. Besides these, many urine-based tests for TCC have been developed and studied in different groups in last years. For the urological practice, using these urine markers in the diagnosis and surveillance may be useful considering the amount of cystoscopies and cost of radiological techniques. It means that these new tests must be cheap, more sensitive-specific against standard methods and of course must decrease the number of cystoscopies performed. Because of these reasons, we aimed to highlight the most important urinary biomarkers studied and reported recently. (*The Medical Bulletin of Haseki 2010; 48: 121-5*)

Key Words: Bladder cancer, urinary tumour markers

Giriş

Mesane kanseri (MK) prostat kanserinden sonra üriner sistemi tutan en sık ikinci malinedir. Bu tümörlerin yaklaşık %90'ı ürotelyal kökenlidir. Geriye kalanlar ise skuamoz hücreli kanserler ile adenokanserlerdir ve çok az bir kısımda küçük hücreli kanserdir. Tespit edilen bu kanserlerin yaklaşık %70'i yüzeysel (pTa, Pt1 ya da pTis) kanserlerdir. Bu kanserlerde %60-85 oranında nüks gözlenmekte ancak %80'ide submukozaya sınırlı kalmaktadır (1). Hastaların tanı ve takibi; üretrosistoskopi (ÜS), sitoloji ve üst üriner sistemin görüntülemeleriyle yapılmaktadır. Altın standart yöntem olmasına karşın üretrosistoskopi karsinoma in situ (Cis) alanlarını atlayabilmektedir. Bu kısıtlamanın yanı sıra ÜS, invaziv ve pahalı bir işlemdir. Sitoloji ikinci sırada ki altın standart yöntem olmakla birlikte sadece %35 duyarlılığa ve %94

özgüllüğe sahiptir (2). Sitoloji, düşük dereceli tümörlerden çok yüksek dereceli tümörlerin ve Cis tümörlerin tespitinde başarılıdır. Mesanenin iltihabi durumları, infeksiyon ve intravezikal instillasyon yanlı pozitif sonuçlara neden olabilmektedir (3).

Sitolojinin ve ÜS'nin yukarıda belirttiğimiz kısıtlamalarından ve sistoskopinin invaziv olmasından dolayı, mesane kanserinin tanı ve takibinde kullanılabilecek noninvaziv, daha yüksek duyarlılık ve özgüllükte ve makul maliyetlerde yeni tümör belirteçlerinin araştırılması gereklilik olmuştur. Testlerin başarısını tayin etmekte, mesane kanseri insidansları farklı iki popülasyonda pozitif ve negatif prediktif değerlerin kullanılmasının yanıltıcı olabileceğinden ötürü, bunun yerine duyarlılık (hasta olanlar içinde testin hasta dedikleri) ve özgüllük (hasta olmayanlar içinde testin sağlam dedikleri) parametreleri esas alınmaktadır (4).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yalçın Berberoğlu
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 529 44 00 Faks: +90 212 589 62 61 E-posta: berberoglu@yahoo.com
Geliş Tarihi/Received: 28 Ekim 2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09 Kasım 2010

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

Bu çalışmanın amacı, mesane kanseri tanı ve takibinde kullanılacak son zamanlarda çalışılmış ve yayınlanmış en önemli idrar tümör belirteçlerini vurgulamaktır.

Bizler bu amaçla, PubMed üzerinden yayınlanmış olan derleme ve makaleleri inceleyerek yeni bir derleme yazmayı planladık.

Belirteçler:

1. Florasan in Situ Hibridizasyon (FISH)

Bir çok kanser türünde olduğu gibi mesane kanserinde bazı kromozomal anomaliler göstermektedir. FISH tekniği ile idrarın içine dökülmüş olan mesane hücrelerindeki kromozomal anomalileri tespit etmek mümkün olabilmektedir. Bu teknik için şu an kromozom 3, 7 ve 17 için spesifik problemler bulunmaktadır.

Lokeshwar'ın bir çok vaka-kontrol çalışmasını inceleyerek yazdığı derlemede FISH' in duyarlılığı %69-87 olarak bulunmuştu (5). Tüm çalışmalar düşük derece (duyarlılık: %30-55) ve düşük evre (duyarlılık: 60-63) tümörlerde duyarlılığın düşük seviyelerde olduğunu göstermiştir. Ancak yüksek derece ve evre tümörlerin tespitinde duyarlılığı (%83-97) oldukça yüksektir. Cis tespitinde ise duyarlılığı tama yakındır. Özgüllüğüne gelince %80-95 olarak bildirilmiş ve bu değerler sitoloji ile kıyaslanabilir değerlerdir. FISH'in düşük derece ve evredeki tümörlerin tespitinde başarısız olduğu durumda kesin değildir. Jones'un yayınladığı başka bir derlemede de FISH'in konvansiyonel sitolojiye oranla tüm derece ve evredeki mesane tümörlerinin tespitinde daha başarılı olduğu gösterilmiştir.

En önemli avantajı ÜS'de görülemeyen gizli hastalığı yakalayabilmesidir (6). Yanlış pozitif değerlerin, neoplastik ürotelyal değişim göstermekte olan hücreleride fark edebilmesinden kaynaklandığını düşünenler az değildir. Bir diğer avantajıda intravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisinden etkilenmemesidir (7). Bu iki özelliği, kanserin takibinde kullanılmasını mümkün kılmaktadır ancak güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için uzun bir öğrenme eğrisine gerek duyması olumsuz yönüdür.

Sonuç olarak, getirdiği fazladan iş yükü ve yüksek maliyeti nedeniyle klinik kullanımı yeterli seviyelerde değildir. Yanlış pozitif sonuçlar ise, ileride oluşacak olan nüksleri tahmin ediyor olmasından kaynaklandığı söylenebilir. Ancak, FISH'in düşük derece tümörlerin tespitinde geride kalmasına rağmen sitolojiden üstün bir teknik olduğu düşünülmektedir.

2. Mikrosatelit Analiz (MSA)

Mikrosatelitler insan genomunda bulunan; ileri derecede polimorfik ve kısa DNA tekrarlarıdır. Bir çok kanserde iki tip mikrosatelit değişikliği gözlenir. Mesane kanserlerinde ki değişiklik ise sıklıkla heterozigot kaybı (LOH) şeklindedir (8). İdrara dökülmüş olan mesane hücrelerindeki mikrosatelitik değişiklikler, DNA primerlar kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tespit edilirler.

Yapılan bir çok çalışmada duyarlılığı %72-97, özgüllüğü %80-100 arasında bulunmuştur (5). Konvansiyonel sitolojinin aksine, MSA düşük derece ve evre tümörleri yüksek derece ve evre tümörlerle aynı oranda tespit edebilmektedir (9).

Sonuç olarak MSA duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek ancak karmaşık ve pahalı bir yöntemdir. Bu nedenle günlük klinik uygulamalarda kullanılmamaktadır.

3. Immunocyt

Immunocyt, monoklonal antikorlar kullanılarak ürotelyal karsinom hücrelerindeki tümör ilişkili antijenleri tespit etmektedir. İşlem sırasında florasan işaretli üç antikor kullanılır ve bu yolla işaretlenmiş hücreler florasan mikroskopunda incelenir. Tekniğin duyarlılığı %38,5-100, özgüllüğü 73-84,2 arasında değişmektedir (10). Genel olarak baktığımızda, bu tekniğin duyarlılığının iyi ancak, konvansiyonel sitoloji ile kıyaslandığında özgüllüğünün düşük olduğunu söyleyebiliriz.

4. Telomeraz

Telomerler, insan kromozomunun sonunda yer alan bir çok, aynı, kısa, tekrarlayan TTAGGG nükleotid dizinlerinden oluşmaktadır. Görevi kromozomu stabilize etmek ve korumaktır (11). Telomerin bozulmasına neden olacak seviyeye ulaşana kadar, her hücre döngüsüyle meydana gelen hücre bölünmesinin neden olduğu telomer kısalması, sürmeye devam eder. Telomeraz tam bu noktada görev yapan, gerekli telomer uzunluğunu muhafaza etmek için telomer tekrarları ekleyen ribonükleoprotein yapıda bir enzimdir. Telomeraz normalde insan epitelinde aktif değildir ancak neoplazik hücrelerde aktif hale gelmektedir (34).

Telomeric Repeat Amplification Protocol (TRAP) yöntemi telomerazın enzimatik aktivitesini ölçer. Telomerik tekrarlar in vitro koşullarda sentezlenir, PCR ile büyütülür ve bir çok metotla görüntülenir (11). Mesane tümörünün doku çalışmalarında hücrelerin %86 oranında telomeraz pozitif ve nonneoplastik mesane dokularında ise negatif olduğu tespit edilmiştir (12). Lokeshwar bu tekniğin duyarlılığının %70-100, özgüllüğünün %60-70 arasında olduğunu bildirmiştir (5). Bu da özgüllüğünün sitoloji ile kıyaslandığında düşük olduğunu göstermektedir. Yaşın etkisini göstermesi açısından yapılan bozulma analizi, 75 yaşından büyük kadınlarda (duyarlılık: %91, özgüllük %69) yaşlı erkeklerle kıyasla (duyarlılık: %64, özgüllük %59) testin daha doğru sonuçlar verdiğini göstermiştir (13). Buna sebep olarak, alt genital sistem epitel hücrelerinden yada iltihabi hücrelerden kaynaklanan canlı ve telomeraz pozitif nonürotelyal hücrelerin varlığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, telomeraz yüksek duyarlılığa sahip ancak düşük özgüllükte bir tekniktir. Test sonuçlarının yaştan ve inflamasyondan etkilenmesi de diğer bir eksi yönüdür.

5. BTA-TRAK ve BTA-stat

Her iki yöntemde idrarda kompleman faktör H ilişkili proteini ölçen yöntemin farklı uyarlamalarıdır. BTA-stat kolayca yapılabilen nicel bir yöntemdir. Van Rhijn ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir derlemede duyarlılığının sitolojiden hafif yüksek, özgüllüğünün ise düşük olduğu ifade edilmiştir (14). BTA-stat %70 medyan duyarlılığa ve %75 medyan özgüllüğe sahipken, BTA-TRAK %69 duyarlılığa ve %65 özgüllüğe sahiptir (14). Her iki testde inflamasyon, enfeksiyon ve hematüri varlığında yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir (14).

Sonuç olarak, her iki testin kullanımı, düşük özgüllüğü ve yüksek yanlış pozitiflikleri nedeniyle sınırlı seviyede kalmıştır.

6. Hyalürinik Asit (HA) ve Hyalürinidaz (HAase)

HA (CD 44 için bir ligand) tümör hücresinin migrasyonunu, adhezyonunu ve anjiogenezini destekleyen bir glikozaminoglikandır. HAase ise, HA'ı anjiogenik olarak aktif yapılarına parçalayan bir enzimdir. Artmış HA tümör stromasında yada idrarın içinde tespit edilebilir. HA konsantrasyonu ayrıca metastazla da ilişkilidir. Üç adet HAase gen tarif edilmiştir ve bunlardan tip 1 mesane kanserinde görülmüştür. HAase mesane tümör dokusunda tespit edilmiş ve miktarındaki artış tümör derecesiyle ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada tip 1 HAase aktivitesinin durdurulmasının hücre artışında 4 kat azalmaya neden olduğu görülmüştür. Aynı zamanda, bu enzim tümörün invaziv karakterde olmasıyla da ilişkili bulunmuş ve düşük dereceli tümörlerde tespit edilememiştir¹⁵. Kombine testin duyarlılığı %83-945, özgüllüğü % 77-93,416 arasında değişmektedir.

Sonuç olarak, HA-HAase kombine testi ümit vaat eden, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyan, düşük veya yüksek derecedeki ve evredeki tümörleri yüksek duyarlılıklarla tespit edebilen bir testtir.

7. Nükleer Matriks Protein 22 (NMP22)

NMP22 bir nükleer matriks proteinidir ve mitoz bölünmenin önemli bir düzenleyicisidir. Tümör hücrelerinde artan mitozla NMP22 tespit edilebilir seviyelere ulaşacak kadar hücrelerden dışarı salınır. İlk NMP22 testi nicel bir ELISA testiydi (33). Grossman ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada bu yöntemle mesane kanserini %55,7 duyarlılıkla (aynı çalışmada sitoloji için %15,8) ve %85 özgüllükle (aynı çalışmada sitoloji için %99,2) tespit edebilmiştir (17). Bir sonraki çalışmalarında 668 hastadaki nüks oranlarını saptamada gelişim saptanmış

ve kanser %49,5 duyarlılık ve %87,3 özgüllükle belirlenmiş ve üreteroskopi ile yakalanamamış 8 kanser vakası tespit edilebilmiştir (18).

Sonuç olarak NMP22 testi uygulaması kolay, sitolojiden daha iyi duyarlılığa sahip, özgüllük olarakta kıyaslanabilir, düşük derece tümörleride yakalayabilen ve BCG tedavisinden etkilenmeyen başarılı bir yöntemdir.

8. BLCA-4

Mesane kanserinde artış gösterdiği bilinen altı adet nükleer matriks proteini mevcuttur. Bunlardan bir tanesinde BLCA-4'tür. Yayınlanan serilerde duyarlılığı %89-96,4 ve özgüllüğü %95-100 arasında bulunmuştur (19). Bu sonuçlara bakınca BLCA-4, mesane kanserini tespit etmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip diyebiliriz ancak daha büyük serilere de ihtiyaç duyulduğu muhakkaktır.

9. Sitokeratinler

Sitokeratinler ara filamanlardır ve asıl görevleri hücrelerin mekanik strese karşı koyabilmelerini sağlamaktır. İnsanlarda sitokeratinin 20 farklı izotipi bulunmakla beraber mesane kanseriyle ilişkili olanlar sitokertain 8, 18, 19 ve 20'dir. Urinary Bladder Cancer (UBC) testi sitokeratin 8 ve 18'in idrardaki parçalarını tespit eder (20). UBC testinin duyarlılığı %35-79 arasında seyretmekteyken, özgüllüğü sitolojiye göre oldukça düşüktür (5).

Sitokeratin fragman 21-1 (CYFRA21-1) sitokeratin 19'un çözünür bir parçasıdır, ELISA ile tespit edilir ve idrarda yada serumda ölçülebilir. Yapılan çalışmalara bakıldığında sınır değeri aşağı çekildiğinde duyarlılığı %80'lere kadar yükselmekteyken özgüllüğü yeterli seviyelere çıkamamaktadır, ancak her iki parametre açısından UBC testinden daha üstündür (21).

Sonuç olarak, CYFRA 21-1'in mesane kanserinin tanınmasında en etkili sitokeratin olduğu söylenebilir ancak, düşük derece mesane kanserlerinin yakalanmasında yeterince yardımcı bir tetkik olmadığı ve selim üriner hastalıklardan, instilasyon tedavilerinden oldukça etkilendiği vurgulanmalıdır.

Tablo 1. Günümüzde mesane kanseri için tanımlanan idrar tümör belirteçleri

Kanser belirteci	Önerilen kullanım	Kanıt seviyesi	FDA onayı
BTA Stat	Erken tanı ve nüks takibinde	II	Evet
BTA Trak	"	II	Evet
NMP 22	"	II	Evet
Mesane kontrolü	"	II	Evet
ImmunoCyt	"	II	Evet
Ürovizyon	"	II	Evet
Sitokeratin 8, 18, 19	Klinik araştırma	III	Hayır
Telomeraz	"	III	Hayır
BLCA-4	"	II	Hayır
Survivin	"	II	Hayır
MSA	"	III	Hayır
HA-HAase	"	III	Hayır
DD23 monoklonal antikor	"	II	Hayır
Fibronektin	"	III	Hayır
HCG	"	IV	Hayır
Apoptozis genleri	"	IV	Hayır
Proteomiks profili	"	V	Hayır

Tablo 2. Mesane kanserinde kullanılan idrar tümör belirteçlerinin duyarlılıkları ve özgüllükleri

Belirteç	Duyarlılık %	Özgüllük %	Avantaj
FISH	69-87	89-96	BCG'den etkilenmez
MSA	72-97	80-100	Düşük derece tümörleride belirler
ImmunoCyt	38,5-100	73-84,2	
Telomeraz	70-100	60-70	Duyarlı
BTA-TRAK	24-89	52-93	
BTA-stat	57-79	48-95	Masa üstü testi
HA-HAase	83-94	77-93,4	Düşük derece tümörleride belirler
NMP22	49,5-65	40-87,3	BCG'den etkilenmez
BLCA-4	89-96,4	95-100	Duyarlı ve özgül
CYFRA 21-1	43-79,3	68-84	
Survivin	64-94	93-100	Duyarlı ve özgül

10. Survivin

Survivin, hücre ölümünü düzenleyen protein ailesinden olup, apoptoz inhibitör ailesi olarak adlandırılır. Aşırı sentezi, apoptozun ekstrinsik ve intrinsik yollarını inhibe eder (22). Fetal büyüme ve gelişme esnasında üretilmekteyken yetişkin dokularda bulunmamaktadır, ancak kanser hücrelerinde en sık üretilen proteinlerdendir (23). Mesane kanserinde idrara salınır ve varlığı nüks, evre, progresyon ve mortalite ile yakından ilişkilidir (24). Survivin PCR ile idrarda tespit edilir. Literatürde duyarlılığı %64-94, özgüllüğü %93-100 arasında değişmektedir (25). Schultz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada primer Ta evreli tümörleri kısa ve uzun dönem nüksüz olarak ayırabildiği gösterilmiştir (26). Survivin, uzun dönem nüksüz hastaların %71,4'ün de saptanırken, kısa dönem nüksüz hastaların %69,6'sın da tespit edilmiştir (26).

Sonuç olarak, survivin yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleriyle ümit vaad etmekte ancak, ileri çalışmalarada ihtiyaç duymaktadır. Survivin nüks için prediktif bir test olarak ortaya çıkmakta ve ayrıca, gereksiz sistoskopileri önleyebilir bir test olarak gözükmemektedir.

11. Büyüme Faktörleri

Bir çok büyüme faktörü belirlenmiştir. Epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor, tumour necrosis factor alpha, tip 1 insulin-like growth factor receptor bunlardan bazılarıdır. Tip 1 tirozin kinaz büyüme faktörü reseptörü olan EGFR, mesane kanseri gelişiminden sorumlu en önemli onkogenlerden birisi olarak sorumlu tutulmaktadır (27). Prognostik bir belirteç ve aynı zamanda da tedavi için bir hedefdir (27). Bu bilgilere rağmen, EGFR dahil büyüme faktörlerinin klinik uygulamalarda kullanılması yeterli bilgiye sahip olmamamızdan dolayı mümkün gözükmemektedir.

12. Proteomiks

Proteomiks, proteinlerin yapı ve fonksiyonlarını inceleyen bir çalışmadır. İnsan idrarında sayısız protein bulunur ve bu proteinlerin salınım oranlarındaki değişiklik mesane kanserinin erken tanısında faydalı olabilir gibi durmaktadır. Yapılan bir proteomik çalışmada testin duyarlılığı %90, özgüllüğü %90-97 olarak tespit edildi (28) ancak şu an için klinik olarak uygulanabilir bir yöntem değildir.

13. Lewis X Antijeni

Lewis ilişkili antijenler 4 alt grupta incelenen hücre yüzey molekülleridir. Bunlardan sadece Lewis X antijeni mesane kanseriyle ilişkilidir ve tümörün derecesinden ve evresinden bağımsız olarak mesane kanseri hücresinden sentezlenir. Testin duyarlılığı %80, özgüllüğü %86'dır (29). İki ayrı idrar örneğinin çalışılması durumunda duyarlılık daha da artmaktadır.

14. Quanticyt

İlk çalışmalar, mesane yıkama sitometrisi için ümit verici sonuçlar vermişken, sonraki çalışmalar duyarlılığının sitolojiden hafif yüksek, özgüllüğünün ise hafif düşük olduğunu göster-

miştir (30). Quanticyt, mesane yıkantisından elde edilen dökülmüş mesane hücrelerinde ki DNA içeriğini ve nükleer şekli inceleyen bir sistemdir. Mesane kanseri için düşük, orta ve yüksek risk skorları belirleyebilmektedir (31). Duyarlılığı %45-69 arasında, özgüllüğü %70-93 aralığında tespit edilmiştir (31). Çok sayıda hücreye ihtiyaç duymasından dolayı mesane kateterizasyonu gerektirir.

Sonuç

Mesane kanseri tespitinde idrar belirteçleri giderek gelişim göstermektedir. Bu nedenle de hepsini birden incelemek mümkün değildir. Genel olarak bahsettiğimiz belirteçlerin büyük bir çoğunluğunun duyarlılığı sitolojiden yüksektir ancak, özgüllükleri sitolojiden düşüktür. Mükemmel test, masa üzerinde birkaç dakika içinde sonuç veren testtir (33). Buna en yakın test şu an için NMP22 Bladder Check'tir. Sitolojiden daha yüksek duyarlılığa sahiptir ve klinikte kullanım için teknik olarak zor bir test değildir. BTA-stat testide kolay bir test ancak sonuçları sitolojiden kötüdür. Diğer testler ise genel olarak zordur ve pahalıdır. Telomerez, BTA-TRAK ve CYFRA21-1 testleri selim ürolojik durumlardan etkilenir ve yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir (33). Bu nedenle günlük klinik kullanımda daha az uygulanabilir bir yöntemdir. ImmunoCyt testi sınırlı özgüllüğü ve değişkenliği nedeniyle iyi bir tercih olmayacaktır. Survivin ve HA-HAase testleride yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmakla birlikte kullanıma girebilmeleri için ileri çalışmalara ihtiyaç duymaktadır. Şu an için proteomiks, içi çok geniş ancak tamda dolu olmayan bir havuz gibi gözükmemektedir.

Sonuç olarak, işe yarar belirteçler buldukça maliyet analizleri ve kar-zarar araştırmaları hız kazanacaktır. Şu an için herhangi bir belirteç tek başına tanı ve takipte kullanılamamakta ve üretrosistoskopinin sıklığını azaltmamaktadır. Günümüzde yaygın olarak klinik uygulamalara girebilmeleri için daha bir çok araştırma yapılması gereklidir.

Kaynaklar

1. Boman H, Hedelin H, Holmang S. Four bladder tumor markers have a disappointingly low sensitivity for small size and low grade recurrence. *J Urol* 2002;167:80-3. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
2. van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005;47:736-48. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
3. Talwar R, Sinha T, Karan SC et al. Voided urinary cytology in bladder cancer: is it time to review the indications? *Urology* 2007;70:267-71. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
4. van der Poel HG, Debruyne FM. Can biological markers replace cystoscopy? An update. *Curr Opin Urol* 2001;11:503-9.
5. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB et al. Grossman, Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66:35-63. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]

6. Marek S, Mona F, Jennifer A et al. Multitarget luorescence in situ hybridization assay detects transitional cell carcinoma in the majority of patients ith bladder cancer and atypical or negative urine cytology. *J Urol* 2003;169:2101-5. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
7. Benjamin R, Kipp, RJ Karnes. Monitoring intravesical therapy for superficial bladder cancer using fluorescence in situ hybridization. *J Urol* 2005;173:401-4. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
8. Mao L, Schoenberg MP, Scicchitano M et al. Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. *Science* 1996;271:659-62. [[Abstract](#)]
9. Brian L, Anne Hughes, Michael RA Young. Use of polymerase chain reaction analysis of urine DNA to detect bladder carcinoma. *Urol Oncol* 2005;23:102-7. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
10. JLJ Vriesema, F Atsma, LALM Kiemeneij, WP Peelen, JA Witjes, JA Schalken. Schalken, Diagnostic efficacy of the ImmunoCyt test to detect superficial bladder cancer recurrence. *Urology* 2001;58:367-1. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
11. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994;266:2011-5. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
12. Shariat SF, Casella R, Khoddami et al. Urine detection of survivin is a sensitive marker for fort he noninvasive diagnosis of bladder cancer. *J Uro* 2004;171:626-30.
13. S. Bravaccini, M Sanchini, A. Granato et al. Urine telomerase activity for the detection of bladder cancer in females, *J Urol* 2007;178:57-61. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
14. Bas WG van Rhijn, Henk G, van der Poel, Theo H, VD Kwast. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005;47:736-48. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
15. V Lokeshwar, W Cerwinka, B. Lokeshwar. HYAL1 hyaluronidase: a molecular determinant of bladder tumor growth and invasion. *Cancer Res* 2005;65:2243-50. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
16. Schroeder GL, Lorenzo-Gomez MF, Hautmann SH et al. A side by side comparison of cytology and biomarkers for bladder cancer detection. *J Urol* 2004;172:1123-6. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
17. H. Grossman, E. Messing and M. Soloway et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 2005;293:810-6. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
18. H. Grossman, M. Soloway, E. Messing et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 2006;295:299-305. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
19. Konety BR, Nguyen TS, Dhir R et al. Detection of bladder cancer using a novel nuclear matrix protein, BLCA-4. *Clin Cancer Res* 2000;6:2618-25. [[Abstract](#)]
20. Southgate J, Harnden P, Trejdosiewicz LK. Cytokeratin expression patterns in normal and malignant urothelium: A review of the biological and diagnostic implications. *Histol Histopathol* 1999;14:657-64. [[Abstract](#)]
21. J Fernandez-Gomez, JJ Rodríguez-Martínez, S Escaf Barmadah et al. Urinary CYFRA 21.1 is not a useful marker for the detection of recurrences in the follow-up of superficial bladder cancer. *Eur Urol* 2007;51:1267-74. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
22. Omar M, Abol-Eneif H, Nabil KB, Thomas K, Mohamed AG, Dennis KW. Evaluation of survivin reverse transcriptase-polymerase chain reaction for noninvasive detection of bladder cancer, *J Urol* 2006;175:2312-6. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
23. Peter CB, Gordon AB, Colin PD. Molecular markers of urothelial cancer and their use in the monitoring of superficial urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2006;35:5528-34. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
24. S Shariat, R Ashfaq, P Karakiewicz, O Saeedi, A Sagalowsky, Y Lotan. Survivin expression is associated with bladder cancer presence, stage, progression and mortality. *Cancer* 2007;109:1106-13. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
25. Shariat SF, Casella R, Khoddami SM et al. Urine detection of survivin is a sensitive marker for the noninvasive diagnosis of bladder cancer. *J Urol* 2004;171:626-30. [[Abstract](#)]
26. Schultz IJ, Wester K, Straatman H et al. Gene expression analysis for the prediction of recurrence in patients with primary Ta urothelial cell carcinoma. *Eur Urol* 2007;51:416-23. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
27. R. Rotterud, J. Nesland, A. Berner, S. Fossa. Expression of the epidermal growth factor receptor family in normal and malignant urothelium. *BJU Int* 2005;95:1344-50. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
28. Mueller J, von Eggeling F, Driesch D, Schubert J, Melle C, Junker K. ProteinChip technology reveals distinctive protein expression profiles in the urine of bladder cancer patients. *Eur Urol* 2005;47:885-94. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
29. Golijanin D, Sherman Y, Shapiro A, Pode D. Detection of bladder tumors by immunostaining of the Lewis X antigen in cells from voided urine. *Urology*. 1995;46:173-7. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
30. Cajulis RS, Haines GK, 3rd, Frias-Hidvegi D, et al. Cytology, flow cytometry, image analysis, and interphase cytogenetics by fluorescence in situ hybridization in the diagnosis of transitional cell carcinoma in bladder washes: a comparative study. *Diagn Cytopathol*. 1995;3:214-23. [[Abstract](#)]
31. Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR et al. National academy of clinical biochemistry guidelines for the use of tumour markers in bladder cancer. 2010;56:e1-48. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
32. Vrooman OP, Witjes JA. Urinary markers in bladder cancer. *Eur Urol* 2008;53:880-1. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
33. Kim N, Piatyszek M, Prowse K et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994;266:2011-5. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]