



Mesane Kanseri için Tarama: Uygunluğu ve Kısıtlılıkları

Screening for Bladder Cancer: Reliability and Limitations

Dr. Kamil Fehmi Narter, Dr. Cahit Şahin

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Mesane kanseri erkeklerde dördüncü kadınlarda dokuzuncu sıklıktadır, yaşla sıklığı artar. Mesane kanseri 2012'de ABD'de erkeklerde yeni tanı konulan kanser olgularının %7'sini, kanserden ölümlerin ise %3'ünü oluşturmuştur. Mesane kanseri en maliyetli kanserlerden biridir. Mesane kanserinin %25'i tanı esnasında kasa yayılmıştır. Taramada amaç erken evrede hastalığın tanımlanmasıdır. Altın standart tanı aracı sistoskopi, popülasyon temelli taramalar için invaziv bir girişim olması, maliyet-etkin olmaması sebebiyle uygulanabilir değildir. Gereksiz sistoskopileri azaltmak için araştırmacılar ardışık tarama yaklaşımında, özellikle yüksek riskli popülasyonda idrar hematüri çubuk testini ve maliyet etkin, performanslı moleküler belirteçleri denemektedirler. Tarama testi olarak idrar belirteçlerinin tanısal performansı bugün için yetersizdir ve etkin bir tarama testi protokolü yoktur. Az sayıda olgu-kontrol serisinde tarama testlerinin sağ kalım süresine olumlu etkisi olabileceği bildirilmiştir. Tarama testlerinde saptanabilen tümörler genelde düşük dereceli tümörlerdir, kolaylıkla atlanabilirler. Yüksek riskli topluluklarda mesane kanseri taraması uygun olabilsede, önermek için kanıt düzeyi yetersizdir. Sorun tarama için uygun toplulukların belirlenememesinden, düşük ve yüksek riskli mesane kanserlerinin ayırımında doğru ve maliyet-etkin idrar belirteçlerinin eksikliğinden dolayı kesin bir tarama protokolünün oluşturulamamasındandır. Bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, tarama testi, moleküler belirteçler, sistoskopi

Summary

Bladder cancer is the fourth most common cancer in men and the ninth in women, frequency of the disease increases with age. Bladder cancer accounts for 7% of the newly diagnosed cancer cases among men and for 3% of the deaths due to cancer in USA in 2012. Survival from the disease has not improved in the last 25 years. Bladder cancer is one of the most costly cancers. About 25% of tumors are muscle invasive or metastatic at diagnosis. The aim of the screening is to detect the disease at the early stage. Cystoscopy is the gold standard for diagnosis, but since it is an invasive method for population based screenings and not cost effective, it is not applicable. In order to decrease unnecessary cystoscopies, researchers should try urine stripe test for hematuria and other cost effective and high performance molecular markers in the sequential screening approach, especially in populations at high risk. Diagnostic performance of the urine markers as screening test is inadequate for today and there is no efficient screening test protocol. In a few case control series, screening tests were shown to may have positive effects on survival duration. Tumors that can be detected on screening tests are usually low graded tumors and may be easily overlooked. Although bladder cancer screening may be appropriate for populations at high risk, evidence level is inadequate. The problem is that appropriate population could not be determined for screening, that a clear screening protocol could not be established due to lack of appropriate and cost effective urine markers in the detection of bladder cancers. There is need more efficient new researches about this topic.

Key Words: Bladder cancer, screening test, molecular markers, cystoscopy

Giriş

Mesane kanserinde sağ kalma süresi son 25 yıldır gelişmemiştir (1). Toplum taraması günümüzde aşırı riskli serviks, meme ve kolorektal kanserlerinde önerilmektedir. Tanı esnasında kanserin evre indirgenmesinde en iyi yol semptom vermeyen topluluğun taranmasıdır. Mesane kanserinde, prostata özgün antijenin (PSA) prostat kanseri tanısındaki rolü gibi doğal öykülü, şikayeti olmayan popülasyonda erken tanı ve tedavi sağlayacak, maliyet-etkin, doğru ve etkili bir tarama testine ihtiyaç duyulmaktadır. Taramada amaç hastalığa özgü ölüm oranını azaltmayı amaç edinse de, masum hastalıkta aşırı tanıya veya yanlış negatif sonuç ile hastalarda yanlış güvence sağlanmasına sebep olarak

yararlı ve maliyet-etkin olamayabilir. Mesane kanserinde tarama için kolay ve güvenli, noninvaziv idrar bazı ölçümler en olası metotlar olsa da, sistoskopi ile teyit edilmeleri gerekir. Bu kombinasyon mesane kanserli hastalarda tarama için düşünülse de, henüz net yararlılığı gösterilememiştir (2,3).

Mesane kanserinde tarama hastalığa özgü ölüm oranını azaltabilir (4,5,6). "US Preventive Services Task Force" mesane kanserinde tarama için yetersiz bilgi olduğu kararına varmıştır (7). Az sayıda çalışma yeterli kanıt derecesindedir ve bunlar mesleksel taramalar (hematüri çubuk testi) olup, kısıtlılıklarının giderilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Mesane kanseri taramasında ana problem, hastalığın yüksek riskli topluluklarda (sigara, suni tatlandırıcılar, hava kirliliği, mesleki kimyasallar)

yeterli tanımlanabilmesidir. Bu sıkıntı yüksek riskli gruplarda epidemiyolojik ve genetik risk faktörlerinin tanımlanması ile aşılabılır. Teorikte demografik olarak kanser taraması hastalık insidansı veya ölüm oranı yüksekse en etkilidir (8). Mesane kanserinin insidansı ve mortalite oranları göğüs ve kolon kanserinden daha düşük, serviks kanserinin ise iki katıdır. Tablo 1'de 100,000 kişide tarama ile mesane kanserinin insidansı ve mortalite oranları gösterilmiştir. Dörtte üç mesane kanseri olgusu daha masum kasa invaze olmayan lezyonlardır. Yüksek dereceli invaziv kanserlerin aksine taramanın etkinliği bu grupta da irdelenmiş olmalıdır. Mesane kanserinin erken teşhisinde bu amaçla birçok test araştırılmıştır (Tablo 2).

Risk faktörleri genetik veya kazanılmış diye gruplanabilir. Mesane kanserinde aile öyküsü göreceli riski (RR) 2-6 kat (genç yaşta) arttırır. Bu %2 yeni olguyu açıklar, ama tarama hedeflenmesi için uygun bir grup değildir (9). Lynch sendromu gibi kalıtsal kanser sendromlu hastalar, kolorektal ve jinekolojik taramaya ilave, mesane kanseri için de sistoskopi programına dahil edilebilirler (10). Sigara içiciliği en sık kazanılmış risk faktörüdür. 2011 tarihli kohort çalışmada erkeklerde %70, kadınlarda %56 oranında eski veya güncel sigara içiciliği saptanmıştır (11). Güncel içiciler (>10 adet/gün) için mesane kanserinde göreceli riskin, içmeyenlere nazaran 4-5 kat yüksek olduğu, eski içiciler için de yüksek göreceli riskin erkeklerde 1,3-2,7 kat, kadınlarda ise 1,8-3,8 kat olduğu bildirilmiştir. Bu doğrultuda mesane taraması yaşlı ve yüksek riskli popülasyonda (ağır sigara içiciliği) yararlı olabilir. Yüzeysel mesane kanserinde PLCO Screening Trial tarafınca bu görüş desteklenmektedir (12). İkinci sıklıkta mesane kanseri etyolojisinde mesleki karsinojenler (aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar) yer alır. Bunlar %16-23 oranında riski yükseltir. Yüzde 5 oranında mesane kanseri mesleki karsinojenlerle oluşur ve bu risk 30 yıl boyunca devam eder (13,14). Thiazolidinedion kullanan diyabetik hastalarda göreceli risk 2-3 kat yüksektir (15). Tıbbi radyasyon (%2-3) (16), schistosomia haematobium enfeksiyonu (%2-3) (17), kronik mesane irritasyonu veya enfeksiyonu (parapleji, üriner taşlar) riski arttıran diğer faktörlerdir.

Tesadüfi mesane kanseri otopsilerde nadir bulunur (18,19). Nadiren preklinal latent fazda mesane kanseri aşırı tanı olarak saptanabilir, bunlarda tarama olası değildir. Kasa invaze mesane kanseri olgularının tespiti, kasa invaze olmayan mesane kanserinin progresyon takibiyle saptananlarından daha çoktur (20). Teorik olarak erken tanı invazyonu, metastazı ve hastalığa bağlı ölüm oranını azaltır. Messing, hematüri çubuk testi ile taranmış erkeklerde yüksek dereceli kasa invaze olmayan mesane kanseri oranını, taranmamış erkeklerde benzer oranlarda bulmuş, ama kasa invaze daha az tümör saptamıştır (21). Bu bize tarama odaklı erken evrelemeyi düşündürmektedir. Benzidin işçilerindeki 2161 örneklili olgu-kontrol çalışmasında üç yıllık taramada 30 olgu saptanmıştır (22). Bunlardan dört tanesi kasa invaze iken, metastaz saptanmamıştır. Literatürdeki diğer taramaların çoğunda az sayıda kasa invaze olmayan mesane kanseri olguları saptanabilmiştir (Tablo 3).

Genel popülasyon taraması bağlamında iki geniş tabanlı çalışma vardır. Messing, 50 yaş üstü 1575 olguyu evde 14 gün boyunca hematüri çubukları ile test etmiş, 9 ay sonra hematüri olmadan testi tekrarlamıştır. İki yüz seksen üç hastada pozitif sonuç sistoskopi ile değerlendirilmiş, 21 olguda (%1,3) mesane kanseri saptanmış, bir olgu ise kasa invaze bulunmuştur. Tanıdaki evreler ve yaşam süreleri, Wisconsin kayıt sistemindeki (n=509) taranmamış yeni mesane kanserli hastalar ile kıyaslanmıştır. Taranmış erkeklerde, taranmamışlara nazaran daha az kasa invaze kanser saptanmıştır (%4,8-%23,5). Bu hastaların hastalığa bağlı mortalitesi daha düşüktür ve taramada bulunmuş mesane kanserli hastaların hiçbiri bu sebepten ölmemiştir. Taranmamış erkeklerde ise bu oran %20,4 bulunmuştur (4).

Diğer çalışmada ise Britton, 60-85 yaşlarında 2356 erkeği hematüri çubuk testi ile 10 hafta boyunca haftalık taramış, 9 ay sonra tekrar yapmamıştır (23). İdrar testi %20 erkekte pozitif bulunmuş (Messing'in çalışmasında %16) ve 17 mesane kanseri olgusu saptanmıştır. Bunların hiçbirisi kasa invaze değil iken, 9/17 olgu yüksek riskli bulunmuştur. Yedi yıl sonra yaşam süresine etkisi Messing'in çalışmasındaki kadar belirgin değildi.

Tablo 1. Yüz bin kişide tarama ile mesane kanserinin insidansı ve mortalite oranları (9)

Mesane Tümörü	Yaş 40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75+
Erkek İnsidans	3,6	10,6	24	43,7	69,9	110,5	148,9	235,7
Kadın İnsidans	1,9	3,1	5,4	8,5	13,2	20	28,5	48,5
Erkek Mortalite	0,5	1,5	4,1	8,6	15,7	27,9	45,9	115,1
Kadın Mortalite	0,2	0,6	1,2	1,9	3	5,2	9,3	28,3

Tablo 2. Belli başlı idrar belirteçleri (Avrupa Üroloji Birliği (AÜB) kılavuzu 2014)

Belirteç	Duyarlılık %	Özgünlük %	Yüksek Dereceli Tümörler için Duyarlılık %	Tarama Testi	Kanıt Derecesi
UroVysion	30-86	63-95	66-70	Hayır	3
Mikrosatellit analiz	58-92	73-100	90-92	Hayır	1b
Immunocyt/uCyt+	52-100	63-75	62-92	Hayır	3
Nükleer Matriks Protein (NMP22)	47-100	55-98	75-83	Evet	3
BTA (Bladder tumor antigen) stat	28-93	56-86	62-75	Evet	3
BTA TRAK	53-91	28-83	74-77	Hayır	3
Sitokeratinler	12-88	73-95	33-100	Hayır	3

Tablo 3. Literatürde mesane kanserinde tarama testi amaçlı çalışmaların özeti (72)

Çalışma	Yıl	Hedef Popülasyon	Ortalama Yaş	Olgu	Test	Pozitif Test Sayısı	Pozitif Test Yüzdesi	Tamsal Metot	Sistoskopi Sayısı	Mesane Kanseri Sayısı	Mesane Kanseri %	Tahmini İnsidans 100.000/yıl
Messing (4,21,37,40)	1989-92	>50 yaş E	63	1575	Dipstick 14 gün, 9 ay sonra tekrar	258	16,4	Sistoskopi	258	21	1,33	1333
Whelan (23,24,39,41)	1989-92	60-85 E	69	2356	Dipstick haftalık 10 hafta	474	20,1	Sistoskopi	317	17	0,72	722
Roobol (25)	2008	50-75 E	-	1611	14 gün dipstick (+) ise NMP22, FGFR3, mikrosatellit metilasyon	378	3,6*	Sistoskopi	58	1	0,06	62
Hedelin (26)	<2006	60-70 E	-	1096	Dipstick ve UBC test	174	15,9	Sistoskopi (beyaz ve floresan)	174	7	0,64	639
Zlotta (27)	2011	Aristolohik asit	-	43	Yıldı iki sistoskopi ve sistemik Bx	22	51,2	Sistoskopi+Bx	43	22	1,2	5116
Steiner (28)	2007	Siğara >40 paketsyl	60	183	Dipstick, NMP22, sitoloji, UroVysion	75	41	Sistoskopi	75	3	1,64	1639
Lotan (29)	2006-07	>50 yaş K/E, siğara >10 yıl + mesleki etkenler	62,5	1502	NMP22	85	5,7	Sistoskopi	69	2	0,13	133
Davies (73)	1970	İşçiler	-	4636	>2 hücre/HPF veya ardişk iki testte albümin >0 mg/100 ml	84	1,8	Tekrar idrar testi (+) ise, IVP ve sistoskopi	-	3	0,06	65
Pesch (74)	2010	Aromatik aminler	60	1323	Dipstick, eritrosit sayısı, sitoloji, NMP22, UroVysion	-	-	Sistoskopi	-	14	1,06	1058
Crosby (75)	<1991	Aromatik aminler (β-naftilamin)	-	541	33 aylık sitoloji	64	11,8	Sistoskopi	24	7	1,29	470
Marsh (76)	1986-2001	Aromatik aminler (β-naftilamin)	-	277	İdrar tahlili, sitoloji, karitatifloresan analizi, yıllık ve 6 aylık taramalar	51	18,4	Sistoskopi+Bx	40	3	1,08	1080
Hemstreet (22)	1991-1997	Benzidin	55	1788	Dipstick, sitoloji, DNA ploidi, p300	153	8,6	Sistoskopi	116	28	1,57	263
Hemstreet (22)	1991-1997	Etken yok	58	373	Dipstick, sitoloji, DNA ploidi, p300	26	7	Sistoskopi	20	2	0,54	87
Ward (60)	1968-1979	Benzidin türevleri (MBOCA)	-	200	Sistoskopi	-	-	Sistoskopi	200	3	1,5	1500
Ward (60)	1968-1979	Benzidin türevleri (MBOCA)	-	385	Sitoloji	21	5,5	Sistoskopi	21	0	0	0
Ward (60)	1968-1979	Benzidin türevleri (MBOCA)	-	385	Tekrarlayan 3 gün Dipstick, sitoloji, NMP22 ve USG	60	15,6	Sistoskopi	60	1	0,26	260
Chen (62)	<2005	Benzidin türevleri (MBOCA)	38	70	Dipstick, sitoloji, NMP22	15	21,4	Sistoskopi	15	0	0	0
Chen (62)	<2005	Etken yok	37	92	Dipstick, sitoloji, NMP22	22	23,9	Sistoskopi	22	0	0	0
Theriault (5)	1980-1986	Polisiklik hidrokarbonlar (alüminyum işçileri)	-	-	Semptomlar	-	-	Sistoskopi	-	30	-	-
Theriault (5)	1970-1979	Polisiklik hidrokarbonlar (alüminyum işçileri)	-	-	Sitoloji	-	-	Sistoskopi	-	49	-	-
Giberti (61)	2006-2008	Polisiklik hidrokarbonlar (kömür işçileri)	43	152	Dipstick, sitoloji, uCyt+	18	11,8	Sistoskopi	18	0	0	0

MBOCA; 4,4'-metilenebis (2-kloroanilin)

Beş/dokuz yüksek riskli hasta kasa invaze olmuş, 3 tanesi mesane kanserinden kaybedilmiştir (24). Bu sonuç yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane kanseri olgularında, hastalığa özgü mortalite yüksekliğini ve düşük evreleme sonucu yetersiz tedaviyi düşündürmektedir.

Sistoskopi sayısını azaltabilmek için araştırmacılar daha özgün idrar testlerini sistoskopi öncesinde önermişlerdir. Roobol, 50-75 yaşlarında erkeklerdeki taramada bu stratejiyi uygulamış ve %23,5 mikroskopik hematüri örneğe NMP22, FGFR3, mikrosatellit ve metilasyon analizleri yapmıştır (25). Sistoskopi öncesinde bir veya daha fazla testin pozitif bulunması ile sistoskopi oranı %82,5 azalmıştır. Sadece 1 pTa-grade2 kanseri 1611 olgu arasında saptanabilmiştir (%0,06) (21,23). Hedelin, 60-70 yaşlarında 1096 örneği taramaya rastgele mektup davetiyle dahil etmiştir (26). İdrar hematüri çubuk testi ve mesane tümör belirteçlerini taramada kullanmıştır. Olgularda %25 mikroskopik hematüri saptamış ve daha sonra diğer testleri yapmıştır. Bu çalışmada 7 tümör (%0,6) olgusu sigara içicileri arasında saptanmıştır. Beyaz ışık ve floresan sistoskopisi ile ilave bir tümör saptanmamıştır. Kontrol kolunun olmaması, örnek boyutu ise sınırlılıklardır.

Mesleki riski olmayan yüksek risk popülasyonunda taramalar, maliyet-etkin popülasyon taramaları için hedeflenmektedir. Zlotta, aristolohik asit nefropatili 43 yüksek riskli hastaya yılda 2 sistoskopi ve biyopsi yapmıştır (27). Ortalama takip süresi 7,7 yıl olup, 22 hastada invaze olmayan mesane kanseri saptamıştır (%51). Üç hasta mesane kanseri metastazından ölmüştür. Bunun sonucunda 6 aylık taramanın yüksek riskli hastalarda hastalığa özgü mortaliteyi önlemede etkili olduğunu bildirmiştir. Steiner, 183 ağır sigara içicisini (>40 paket/yıl) idrar belirteçlerinin kombinasyonu ile taramış, en az bir belirteci %41 pozitif bulmuştur (28). Taramada 3 olguda (%1,6) noninvaziv mesane kanseri ve 12 premalign lezyon saptamıştır. Bu sonuç sigara içenlerde yüksek mesane kanseri insidansını doğrulasa da, düşük hastalık prevalansı (<%2 yüksek riskli popülasyonda) mesane kanseri taramasını sigara içicilerde sorgulanır kılmaktadır. Lotan, sigara içicileri (40 paket/yıl sigara) ile mesleki etken altındaki yüksek riskli grupta NMP22 idrar testini kullanmıştır (29,30). Bin yüz yetmiş beşi erkek ve 327'si kadın %3'ü sigara içmeyen, %34'ü 15 yıldan fazla mesleki karsinojenlerden etkilenmiş örnekleri almıştır. Pozitif NMP22 testi %5,7 oranında gözlenmiş, noninvaziv mesane kanserini %0,13 oranında (Messing'in 1/10'undan az) saptamıştır (11). Pozitif öngörü değeri (PPV), NMP22 için %2,4 bulunmuştur. Bu popülasyonun %73'ü idrar hematüri çubuğu ile 3 yıl içinde test edilmiş, %15 mikroskopik hematüri saptanmış, %13'üne sistoskopi yapılmıştır. Kadın ve hafif sigara içicilerinde ise bu taramaları önermemişlerdir.

Mesleki etkenle yüksek riskli popülasyonda taramalar, aromatik aminler (β -naftilamin, benzidin) veya polisiklik aromatik hidrokarbonlarla çalışan ve mesane kanseri riski artmış popülasyonlara yapılır. Mesleki etkilenmenin mesane kanserinin prevalansında %0-1,6 gibi düşük oranda etkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Az sayıda çalışmada tarama ve sistoskopi oranları, tanıdaki tümör evresi ve taranan işçilerin izlemi raporlanabilmiştir.

Mesane kanseri taramasının başarısı yüksek risk grubunun net tanımlanmasına bağlıdır. Bu konuda değişik stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Wu, mesane kanser riskini tanımlayan bir model geliştirmiştir (sigara, mesleki etkilenme-

dizel, aromatik aminler, kuru temizleme sıvıları, arsenik, radyoaktif maddeler) (31). Yüzde 80 doğrulukla mesane kanserini öngörebilmiştir. İdeal bir tarama stratejisini tanımlamak için Vickers, karar-analiz teknikleri geliştirmiştir. Elli beş-75 yaşlarında 149619 PLCO kanser tarama popülasyonunda yüksek-derece veya invaziv mesane kanserlerini incelemiştir. Buna göre 0-11 arası risk puanlaması (yaş >65; 2 puan, >10-19 paket/yıl sigara; 2 puan, >20 paket/yıl sigara; 4 puan, erkek cinsiyeti; 4 puan, aile öyküsü; 1 puan) uygulamıştır. Yüksek skorlu (>6) tarama hastaları (popülasyonun %25'i) 100,000 kişide 57 invaziv ve yüksek-dereceli kanseri önleyecektir. Tüm popülasyonun taranması ise sadece 38 ilave olguyu önleyecektir.

Tarama testleri ve idrar belirteçlerinin performansı

Ultrasonografi (US) üriner sistemi değerlendirmede genelde ilk araçtır. İdrar sitolojisi ise idrara veya mesane yıkama suyuna dökülen kanser hücrelerinin yüksek dereceli tümörlerde yüksek duyarlılıkta, ama aksine düşük dereceli tümörlerde ise düşük duyarlılıkla saptar. Sitolojinin karsinoma in situ (KİS) tanısında duyarlılığı %28-100'dür (32). Sitolojik değerlendirme uzman bağımlıdır ve değerlendirme az hücre yükünde, idrar yolu enfeksiyonlarında, taşlarda, intravezikal instilasyonlarda, beklemiş idrarda (sabah ilk idrarda) uygun değildir. Uygun olgularda uzmanların değerlendirilmesinde özgünlüğü %90'ı aşabilir (33,34). Taramada uygulanmasa da tanı amaçlı sitoloji, KİS ve yüksek dereceli tümörlerde sistoskopiye en iyi yardımcıdır (35,36).

Mikroskopik Hematüri

Hematüri en sık bulunan mesane kanseri bulgusudur. Dipstick (çubuk) hemoglobin testi ile hematürinin saptanması en yaygın kullanılanıdır. Test kolay ve ucuzdur, ufak bir eğitim gerektirir. Mikroskopik hematüri için duyarlılığı %91, özgünlüğü %99 bildirilmiştir (37). Hematüri genel popülasyonda yaygın bir bulgudur, genelde mesane kanseri ile ilişkili değildir. Popülasyon temelli tarama testleri için >50 yaş, hematüri, erkeklerde %16-24 rapor edilmiştir. Mesane kanserlerinin %32'sinde ise saptanmamıştır (38). Çoğu hastada hematüri aralıklı özelliktedir (39). Tekrarlar hemoglobin çubuk testinin duyarlılığını ve sistoskopiye sebep olacak yanlış pozitif bulguları olan hasta sayısını (özgünlüğü düşürür) artırır. Ev bazlı günlük tekrarlanan testlere hasta uyumu genelde iyidir (%97,7) (40). Haftalık hematüri testleri kullanışsızdır, araştırmacılar günlük testi 10-14 gün boyunca her 6-12 ayda bir önermektedirler (37). Mikroskopik hematürinin oranının azaltılması mesane kanseriyle ilişkili bulunmamıştır. Sınırlı olan bu test sabah ilk idrar, aşırı fiziksel aktivite, seks sonrası önerilmemektedir. Yüksek yanlış pozitif oranları genitoüriner kanserler, kolik ağrı, antikoagülan tedavilerle (kumarin, salisilatlar, NSAİD), hematüriye sebep olan diğer patolojilerle (glomerulonefritler, üriner taşlar) ile ilişkilidir (37,41). Öte yandan sigara içenlerde mikroskopik hematüri insidansı 1,6 kat daha yüksektir. Messing, pozitif hematürisi olanlarda sistoskopilerde %92'ye varan oranlarda gereksiz işlem saptamıştır (37). Tarama esnasında saptanan olgular için kansere özgü mortalite oranı başlangıç testi ev mikrohematüri çubuk testi (14 gün) ile daha düşük bulunmuştur (37). PPV değeri bu test için ürotelyal kanserlerde %8, diğer genitoüriner kanserlerde %12,3 bulunmuştur.

Diğer Belirteçler

İyi bir idrar belirteci, teknik olarak basit (mümkünse hasta başı), düzenli sonuç verebilen, kolay uygulanabilen, öğrenme eğrisi kolay, düşük maliyetli, iyi güvenilirlik ve geçerliliğe sahip bir test olmalıdır (42). Tarama testi yüksek özgünlükle yanlış pozitif sonuçlara sebep olan gereksiz girişimlerden veya yüksek duyarlılıkla tümörü kaçırma riskinden kaçınmalıdır. Klinik anlamda tedavi edilebilir seviye aşılardan yüksek riskli ürotelyal kanseri saptamak son derece önemlidir. Sitolojinin düşük duyarlılığı birçok idrar testinin gündeme gelmesini sağlamıştır (42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56). Takipte sistoskopinin sıklığı düşünülürse, belirteçlere ihtiyaç artmaktadır. Bu konudaki çalışmaların hiçbiri tanı veya takipte kullanılan rutin test olamamıştır. Duyarlılık ve özgünlükleri idrar testleri ile kıyaslanmaktadır. PPV ve NPV değişik pozitif veya negatif etkenlerle popülasyonlara göre değişir (45,48). Duyarlılıkları genelde yüksek, maliyetli ve idrar sitolojisine göre düşük özgünlükte testlerdir (42,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73). BCG uygulanması, benign faktörler çoğu idrar belirteç testlerini etkiler (42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56). Bir idrar belirteç testinin duyarlılığı ve özgünlüğü klinik bağlamda hastaya bağlıdır (tarama, primer tespit, yüksek risk takibi, orta-düşük risk takibi) (45,46,47,48). İdrar belirteçlerinin duyarlılığı primer lezyonda, tekrar eden lezyona göre daha yüksektir (45). Bu kadar geniş istatistik oranlar hasta seçim kriterleri ile açıklanmaktadır. Diğer testlerden farklı olarak UroVysion ve mikrosatellit analizinde bazı yanlış pozitif sonuçlar gizli hastalığın etkisiyle olabilir, bu yüzden ardışık tekrarlarla incelenmelidir. Mikrosatellit analiz en ümit veren tetkik olarak görülmektedir (57,58,59). Birçok test bu amaçla çalışılmıştır (idrara sitolojisi, NMP22, UroVysion, uCyt+; Tablo 2). Çoğu test tek mikroskopik hematüri testine nazaran (%79 kadar) daha iyi duyarlılık gösterir, fakat özgünlükleri azdır (%75-88) (38). Böylece %10-20 taramış popülasyonda sistoskopiye ihtiyaç olacaktır. Günümüzde tarama bazında duyarlılık ve özgünlükleri bu idrar belirteçlerinin tam olarak bilinmemektedir, zira tüm olgulara sistoskopi gerektirmektedir. İki yüz işçide yapılan çalışmada idrar belirteçlerinin kombinasyonu ve USC taraması, sistoskopedeki 3 olgunun 2'sinde mesane kanserini kaçırmaktadır (60). Tarama testi olarak USC'nin kullanımı ile ilgili veri azdır. İki çalışmada USC sistoskopi ile birlikte denenmiş, yanlış pozitif olgu saptanmamış, sistoskopiye mesane kanseri saptanmadığından duyarlılığı değerlendirilememiştir (61,62). Daha çok sayıda tarama testleriyle ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. Mesane kanseri taramasının yaşam süresine etkisi konusunda randomize kontrollü çalışma (RCT) yoktur. Messing, tarama testi uygulanan grupta hastalığa bağlı ölüm oranını daha düşük bulmuştur. Bu çalışmada kontrol grubu kısıtlıydı (kayıt bazlı kohort ve popülasyon özellikleri konusunda sınırlı veri), karıştırıcı faktörlere düzeltme uygulanmaması, mesane kanserli olgu sayısı az olması, ileri evre olmayan tümörlerin daha az belirti vermelerine bağlı yanlışlıkların olması çalışmanın eksiklikleriydi. Yüksek risk popülasyonlarda birkaç ufak çalışma taramanın mortaliteyi azalttığına dair sonuç belirtmektedir. Theriault, düşük evrelemenin önemini rapor etmiş, taramamışlarda invaziv kanser oranını %77, taramışlarda ise %67 olarak bildirmiştir. Etkene maruz kalan işçilerde taramanın yaşam sürelerini uzatma eğiliminde olduğunu saptamıştır (RR: 0,54, güven aralığı; CI; 0,2-1,48) (5). Kontrol grubunun eskiliği ve

karıştırıcı faktörlerin düzeltilmemesi eksiklikleridir. Friedman, mesane kanserinden ölenleri incelemiş, ölümden önceki 5 yıl içindeki idrarlarını taramış, sonuçları sigara içiciliği ve mesleki etkenlerle ilişkilendirmiştir. Taramış erkeklerde mesane kanserinden ölümün daha az olduğunu ileri sürmüştür (Odds ratio: 0,6, güven aralığı CI; 0,41-0,87) (6). Çalışmada seçim yanlışlıkları bulunmaktadır.

Mesane kanseri, tanıdan ölüme kadar geçen sürede ürolojik kanserler içinde en yüksek maliyetli olanıdır. Bunun sebebi kasa invaziv mesane kanserinde uygulanan sistektomi ve kemoterapinin ücretlerinin yüksekliğidir (63). Tarama ile hastalık düşük evrelenebilecek ve invaziv kanserlerin yüksek tedavi maliyeti azalacaktır (4). Maliyet-etkinliği değerlendirmek zordur, hastalık prevalansı (popülasyon) ve tarama test parametreleri değişkendir (64). Svatek, >55 yaş erkeklerde, sistoskopi ve NMP22 testi ile yapılan taramalarda her saptanan kanser için maliyeti >400,000 USD hesaplamıştır (65). İnsidansı %6 olan yüksek risk popülasyonunda benzer tarama her saptanan kanser için maliyeti 3310 USD azaltılabilir ve bu prostat, kolon ve meme kanserlerinin taramalarıyla kıyaslanabilir (65). Yüksek insidans oranları, yüksek risk popülasyonunun tanımlanmasındaki karışıklıklar bu verileri tartışılır kılmaktadır. Lotan, yıllık idrar testi ve eğer pozitifse sistoskopi temelli mesane kanseri tarama ücretleri için Markov model analizini raporlamıştır. Primer analizlerini mesane kanserinin popülasyondaki %4 insidansı ve %0,1 yıllık insidansı ile 5 yıllık periyotta taramanın %50 erken evreleme etkisi ile ilişkili olduğu esasıyla yapmıştır (64). Tarama her 1000 öznede 3 yıl kazanç ve popülasyonda 101,000 USD maliyet tasarrufu sağlamıştır. Tek yönlü duyarlılık analizi ile en iyi maliyet-etkin strateji kanser insidansı >%1,6, tümör belirteç ücretinin <126 USD, belirteç duyarlılığının >%26, belirteç özgünlüğünün >%54, düşük evrelemenin >%20 ve sistoskopi ücretinin <694 USD olduğunda oluşturabilmiştir. Yılda 1-2 kere yapılan sistoskopik değerlendirmenin, yıllık idrar testlerinden sonra pozitifse yapılan sistoskopiye nazaran daha az maliyet-etkin olabileceği raporlanmıştır (64). Bu çalışmalardaki kanser insidansı Grossman'ın raporladığı yüksek riskli popülasyonda hematüri hastalardaki görülme sıklığı temeline dayanmaktadır (66). Tümörler tarama ile saptandığında semptomatik olanlara nazaran daha ufak boyut ve düşük derecede olduğundan, idrar belirteçlerinin tanısal performansı daha düşük olabilir (60). Kokorowski spina bifida popülasyonunda augmentasyon sistoplastiler için bunu uygulamıştır (67). Yıllık sistoskopi ile tarama ve sitolojiye çocuklukta başlamış mesane kanseri yıllık insidansı %0,1 ve tarama olmadan kasa invaziv kanser tanısı oranı %56 almıştır. Bu çalışmada taramanın fiyat etkin olmadığı bulunmuştur (273-718 USD her yıl kazanç). Yine de maliyet etkinlik oranı mesane kanserinin insidansı >%0,26'ya ulaştığında standardın üzerine ulaşır (67). Belirli insidans oranı güncel tarama yaklaşımları ile uygulanmamıştır. Sistoskopiler yaygın tarama için uygun olmasa da, çok küçük yüksek risk gruplarında sistematik uygulanırsa kullanışlı olabilir. Mesane kanserinde tarama için veriler sınırlıdır. Mesane kanserinde genel popülasyondaki kanser insidansı, maliyet ve doğruluk değerleri bu olan güncel testlerin maliyet-etkinliği olası değildir. Maliyet-etkinlik yüksek risk mesane kanserinde popülasyonda insidansı >1-2 seviyelerine ulaşırsa sağlanabilir. Mesane kanserinde tümör sistoskopiye görünür olmadan önce idrar testleri bazı anomalileri saptayabilir. Taramanın zararları

olarak yanlış pozitif sonuçların hastalar üzerinde yaptığı negatif psikolojik etkisi gösterilebilir (68).

Sonuç

Artmış riskli popülasyonlar tanımlansa da, birçok mesane kanseri olgusunda herhangi bir risk faktörü saptanamamaktadır. Mesane kanserinde risk, %50-65 erkeklerde sigara, %20-30 kadınlarda sigara ve sadece %4 mesleki karşılaşılan kanserojenlerle ilişkilidir. Risk sigara içicilerde idrar aromatik amin konsantrasyonuna bağlıdır, NAT2 asetilasyon durumu ile düzenlenir. Meta analizlerde yavaş asetilasyonun artmış riskle ilişkisi gösterilmiştir (69). Genetik (NAT2 yavaş asetilasyon, GSTM1 (-)) yüksek veya düşük dereceli mesane kanserinin moleküler/patolojik yakınlığıyla ilişkili olabilir. Diğer şüpheli genler atık metabolizması ve DNA tamiri ile ilişkilidir. Genom çalışmaları ile tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) ile mesane kanseri arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Yüksek dereceli mesane kanseri ile ilişkili bulunmuştur. 2q37, 3q28, 4p16,3, 8q24,21 ve 8q24,3, 19q12 ve 22q13,1 bölgelerinde kanser gelişimini etkileyen genler vardır (myc, TP63, PSCA gibi). Kanser riski %13-49 arası bildirilmiştir (70). Günümüzde bu varyantların taranması maliyetli ve pratik değildir. Mesane kanserinin genetik anomalileri heterojendir, ideal test kanser özgü hedeflerin kombinasyonu ile olasıdır (CGH dizileme, multipleks mikro-RNA dizileme, gen ekspresyon dizileme). Teknoloji ile zamanla gelişip ileride bireysel genetik profiline göre tarama testleri modellenebilecektir.

Sonuçta idrar testleri genelde semptomatik mesane kanserlerinde çalışılmıştır. Daha düşük derece ve boyutta tarama testi olarak etkinlikleri incelenmelidir. Duyarlılık ve PPV değerleri tarama için optimal olmaktan çok uzaktır. Ufak, yüksek dereceli tümörlerin tanınması çok önemli olup, bunların düşük dereceli tümörlere nazaran kasa invazyon ve ileri evreye progresyon riski daha belirgindir. Tüm genomik/transkriptomik metotlar ve çıktı teknolojileri ile testler hızlanmış, maliyetler ucuzlamıştır. Öte yandan yüksek riskli hastalarda hepsine sistoskopi yararlı olabilir. Bu tarama testleri başlangıcında idrar belirteçlerinin özgünlük ve duyarlılığını gerçek tanımlayacak tek test sistoskopidir. Sistoskopik muayene mesane kanserinin primer tanısında, hematürinin değerlendirilmesinde altın standart olup, histolojik değerlendirme olanağı sağlar. Lokal anestezi altında ve fleksibl sistoskoplara bile kolay uygulanabilir hale gelmiştir. Bu günkü bilgilerimize göre, takipte sistoskopinin yerine hiçbir idrar belirteci geçememektedir. Sadece bir prospektif randomize çalışma pozitif mikrosatellit analiz sonucu sistoskopi takibinin kalitesini geliştirebileceğini bildirmiştir (71). Takip sistoskopileri öncesinde non-invaziv idrar testlerinin ek rolü katkı sağlayabilir. İdrar sitolojisi veya belirteçler görünmeyen bir tümörün veya KİS'in tanısında sistoskopiye yardımcı olabilir. Yüksek dereceli tümörlerde duyarlılık ve özgünlük oldukça önemlidir. Yüksek riskli tümör erken teşhis edilmeli, gözden

kaçan tümör oranı mümkün olan en az seviyede olmalıdır. Bu yüzden günümüzde en iyi izlem stratejisi sıklıkla sistoskopi ve sitolojiyi içermektedir. İdrar sitolojisi oldukça özgündür, aksine idrar belirteçleri bu yüksek özgünlükten yoksundur ve primer tanı için önerilmemektedir. Gelecek çalışmalara mikroskobik hematüri hastalarda sistoskopinin yerine geçebilecek öngörülse belirteçlerin geliştirilebilmesi temel oluşturacaktır. Sistoskopiye destek idrar belirteçleri kullanıldığından, özgünlük bu grup hastada duyarlılıktan daha önemlidir. Hiçbir idrar belirteci yüksek riskli hasta grubunda takipte sitolojiden daha çok önerilmez. Düşük ve orta riskli mesane kanserinin takibinde tümör boyutu ve sayısı artmadan önce rekürrensi saptamakta idrar belirteçleri sistoskopi işlem sayısını azaltır. Sitolojinin kısıtlılığı düşük dereceli tümör rekürrensinde düşük duyarlılıktır. Bazı idrar belirteçleri iyi olsa da sistoskopi ile saptanan düşük dereceli tümörlerin yarısını saptayamamaktadırlar (45,48). Güncel idrar belirteçlerinin tanısallık performansı, yüksek dereceli tümörleri saptayarak yapılan taramada yaşam süresini uzatma esasına dayanır. RCT'ler ile mesane kanseri mortalitesine etkileri aydınlatılmalıdır. Mesane kanserinde tarama teorik olarak sadece yüksek risk popülasyonunda uygun olsa da, öneri için yeterli kanıt halen yoktur. Bu yetersizlik uygun popülasyonun seçimi, etkili tarama protokolünün olmaması, eksik veya aşırı duyarlılıktan olur. Dengeli, özgün, ücret etkin idrar belirteçleri ile düşük ve yüksek riskli kanserler birbirinden ayırt edilebilmelidir. İdrar belirteçlerindeki gelişmeler ve yüksek riskli popülasyonun tanımlanabilmesi RCT ile olabilir ve ancak bu mesane kanseri özgün yaşam süresini geliştirir.

Sonuç olarak mesane kanserinin sağ kalma süresini uzatmak veya evre indirgenebilmesi için toplu temelli tarama testlerinin etkinliğini gösteren rastlantısal kontrollü çalışmalara (birinci derece kanıt) ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Howlader N, Noone Am, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2009 (vintage 2009 populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2012.
2. PDQ1 bladder, breast, cervix and colorectal cancers screening. National Cancer Institute Web site. <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/bladder/HealthProfessional>. Accessed 10 July 2012.
3. Moyer VA. Screening for bladder cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2011;155:246-251.
4. Messing EM, Madeb R, Young T, et al. Long-term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. *Cancer* 2006;107:2173-2179.
5. Theriault G, Tremblay CG, Armstrong BG. Bladder cancer screening among primary aluminum production workers in Quebec. *J Occup Med* 1990;32:869-872.
6. Friedman GD, Hiatt RA, Quesenberry Jr CP, et al. Problems in assessing screening experience in observational studies of screening efficacy: example of urinalysis screening for bladder cancer. *J Med Screen* 1995;2:219-23.
7. Chou R, Dana T. Screening adults for bladder cancer: a review of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2010;153:461-468.
8. Wilson J, Jungers G, editors. Principles and practice of screening for disease. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 1968.p. 163.

9. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
10. Skeldon SC, Semotiuk K, Aronson M, et al. Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:379-85.
11. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306:737-745.
12. Vickers AJ, Bennette C, Kibel AS, et al. Who should be included in a clinical trial of screening for bladder cancer?: A decision analysis of data from the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer* 2013;119:143-149.
13. Kogevinas M, T Mannelte A, Cordier S, et al. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control* 2003;14:907-914.
14. Pira E, Piolatto G, Negri E, et al. Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: a 58-year follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1096-1099.
15. Mackenzie T, Zens MS, Ferrara A, et al. Diabetes and risk of bladder cancer: evidence from a case-control study in New England. *Cancer* 2011;117:1552-1556.
16. Parkin DM, Darby SC. 12. Cancers in 2010 attributable to ionising radiation exposure in the UK. *Br J Cancer* 2011;105(Suppl 2):S57-65.
17. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118:3030-3044.
18. Resseguie LJ, Nobrega FT, Farrow GM, et al. Epidemiology of renal and ureteral cancer in Rochester, Minnesota, 1950-1974, with special reference to clinical and pathologic features. *Mayo Clin Proc* 1978;53:503-510.
19. Kishi K, Hirota T, Matsumoto K, et al. Carcinoma of the bladder: a clinical and pathological analysis of 87 autopsy cases. *J Urol* 1981;125:36-39.
20. Vaidya A, Soloway MS, Hawke C, et al. De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend? *J Urol* 2001;165:47-50, discussion 50.
21. Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. *Urology* 1995;45:387-396, discussion 396-397.
22. Hemstreet III GP, Yin S, Ma Z, et al. Biomarker risk assessment and bladder cancer detection in a cohort exposed to benzidine. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:427-436.
23. Britton JP, Dowell AC, Whelan P, Harris CM. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *J Urol* 1992;148:788-790.
24. Mayşeld MP, Whelan P. Bladder tumours detected on screening: results at 7 years. *Br J Urol* 1998;82:825-828.
25. Roobol MJ, Bangma CH, El Bouazzaoui S, et al. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). *Urol Oncol* 2010;28:686-690.
26. Hedelin H, Jonsson K, Salomonsson K, Boman H. Screening for bladder tumours in men aged 60-70 years with a bladder tumour marker (UBC) and dipstick-detected haematuria using both whitelight and fluorescence cystoscopy. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:26-30.
27. Zlotta AR, Roumeguere T, Kuk C, et al. Select screening in a specific high-risk population of patients suggests a stage migration toward detection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2011;59:1026-1031.
28. Steiner H, Bergmeister M, Verdorfer I, et al. Early results of bladder-cancer screening in a high-risk population of heavy smokers. *BJU Int* 2008;102:291-296.
29. Lotan Y, Elias K, Svatek RS, et al. Bladder cancer screening in a high risk asymptomatic population using a point of care urine based protein tumor marker. *J Urol* 2009;182:52-57, discussion 58.
30. Elias K, Svatek RS, Gupta S, Ho R, Lotan Y. High-risk patients with hematuria are not evaluated according to guideline recommendations. *Cancer* 2010;116:2954-2959.
31. Wu X, Lin J, Grossman HB, et al. Projecting individualized probabilities of developing bladder cancer in white individuals. *J Clin Oncol* 2007;25:4974-4981.
32. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol* 2009 Jun;22 Suppl 2:S53-59.
33. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, et al; FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002;41:284-289.
34. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumour markers beyond cytology: International consensus panel on bladder tumour markers. *Urology* 2005;66(6 Suppl 1):35-63.
35. Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol* 1995;2 (Suppl 2):8-22.
36. Aaronson DS, Walsh TJ, Smith JF, et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int* 2009;104:506-9;discussion 509-510.
37. Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al. Urinary tract cancers found by homescreening with hematuria dipsticks in healthy men over 50 years of age. *Cancer* 1989;64:2361-2367.
38. Konety B, Lotan Y. Urothelial bladder cancer: biomarkers for detection and screening. *BJU Int* 2008;102:1234-1241.
39. Britton JP, Dowell AC, Whelan P. Dipstick haematuria and bladder cancer in men over 60: results of a community study. *BMJ* 1989;299:1010-1012.
40. Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al. Home screening for hematuria: results of a multiclinic study. *J Urol* 1992;148:289-292.
41. Britton JP, Dowell AC, Whelan P. Dipstick haematuria: its association with smoking and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med* 1990;83:149-151.
42. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumour markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumour markers. *Urology* 2005;66(6 Suppl):35-63.
43. Glas AS, Roos D, Deutekom M, et al. Tumour markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol* 2003;169:1975-1982.
44. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumour markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis. *Urology* 2003;61:109-118.
45. Van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005;47:736-748.
46. Vrooman OPJ, Witjes JA. Urinary markers in bladder cancer. *Eur Urol* 2008;53:909-916.
47. Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Drager BJ, et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol* 2010;28:441-448.
48. Van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast HG. Cytology and urinary markers for the diagnosis of bladder cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:536-541.
49. Catto JWF. Old and new urinary markers: Which one is the PSA for bladder cancer? *Eur Urol Suppl* 2008;7:422-425.

50. Yutkin V, Nisman B, Pode D. Can urinary biomarkers replace cystoscopic examination in bladder cancer surveillance? *Expert Rev Anticanc* 2010;10:787-790.
51. Zwarthoff EC. Detection of tumours of the urinary tract in voided urine. *Scand J Urol Nephrol* 2008;218:147-153.
52. Shirodkar SP, Lokeshwar VB. Bladder tumor markers: from hematuria to molecular diagnostics-where do we stand? *Expert Rev Anticanc* 2008;8:1111-1123.
53. Shariat SF, Karam JA, Lerner SP. Molecular markers in bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2008;18:1-8.
54. Kim WJ, Bae SC. Molecular biomarkers in urothelial bladder cancer. *Cancer Sci* 2008;99:646-652.
55. Agarwal PK, Black PC, Kamat AM. Considerations on the use of diagnostic markers in management of patients with bladder cancer. *World J Urol* 2008;26:39-44.
56. Kausch I, Böhle A. Bladder cancer II. Molecular aspects and diagnosis. *Eur Urol* 2001 May;39(5):498-506.
57. Van der Aa MN, Zwarthoff EC, Steyerberg EW, et al. Microsatellite analysis of voided-urine samples for surveillance of low-grade non-muscle-invasive urothelial carcinoma: feasibility and clinical utility in a prospective multicenter study (Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer Trial (CEFUB)). *Eur Urol* 2009;55:659-667.
58. De Bekker-Grob EW, van der Aa MN, Zwarthoff EC, et al. Non-muscle-invasive bladder cancer surveillance for which cystoscopy is partly replaced by microsatellite analysis of urine: a cost-effective alternative? *BJU Int* 2009;104:41-47.
59. Rouprêt M, Hupertan V, Yates DR, et al. A comparison of the performance of microsatellite and methylation urine analysis for predicting the recurrence of urothelial cell carcinoma, and definition of a set of markers by Bayesian network analysis. *BJU Int* 2008;101:1448-1453.
60. Ward E, Halperin W, Thun M, et al. Screening workers exposed to 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy. *J Occup Med* 1990;32:865-868.
61. Giberti C, Gallo F, Schenone M, Genova A. Early results of urothelial carcinoma screening in a risk population of coke workers: urothelial carcinoma among coke workers. *Biomed Environ Sci* 2010;23:300-304.
62. Chen HI, Liou SH, Loh CH, et al. Bladder cancer screening and monitoring of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. *Urology* 2005;66:305-310.
63. Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, et al. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. *Pharmacoeconomics* 2003;21:1315-1330.
64. Lotan Y, Svatek RS, Sagalowsky AI. Should we screen for bladder cancer in a high-risk population?: A cost per life-year saved analysis. *Cancer* 2006;107:982-990.
65. Svatek RS, Sagalowsky AI, Lotan Y. Economic impact of screening for bladder cancer using bladder tumor markers: a decision analysis. *Urol Oncol* 2006;24:338-343.
66. Grossman HB, Messing E, Soloway M, et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 2005;293:810-816.
67. Kokorowski PJ, Routh JC, Borer JG, et al. Screening for malignancy after augmentation cystoplasty in children with spina bişda: a decision analysis. *J Urol* 2011;186:1437-1443.
68. Mcnaughton-Collins M, Fowler Jr FJ, Caubet JF, et al. Psychological effects of a suspicious prostate cancer screening test followed by a benign biopsy result. *Am J Med* 2004;117:719-725.
69. Moore LE, Baris DR, Figueroa JD, et al. GSTM1 null and NAT2 slow acetylation genotypes, smoking intensity and bladder cancer risk: results from the New England bladder cancer study and NAT2 meta-analysis. *Carcinogenesis* 2011;32:182-189.
70. Rothman N, Garcia-Closas M, Chatterjee N, et al. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:978-984.
71. van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol* 2010;183:76-80.
72. Larre S, Catto JWF, Cookson MS, et al. Screening for Bladder Cancer: Rationale, Limitations, Whom to Target, and Perspectives. *Eur Urol* 2013;63:1049-1058.
73. Davies M. Final diagnoses after urinary screening of apparently normal workmen. *Proc R Soc Med* 1970;63:242.
74. Pesch B, Nasterlack M, Eberle F, et al. The role of haematuria in bladder cancer screening among men with former occupational exposure to aromatic amines. *BJU Int* 2011;108:546-552.
75. Crosby JH, Allsbrook Jr WC, Koss LG, et al. Cytologic detection of urothelial cancer and other abnormalities in a cohort of workers exposed to aromatic amines. *Acta Cytol* 1991;35:263-268.
76. Marsh GM, Cassidy LD. The Drake Health Registry Study: Findings from fifteen years of continuous bladder cancer screening. *Am J Ind Med* 2003;43:142-148.