



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELER BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ

Klinik İdari ve Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Öner ODABAŞ

MESANE TÜMÖRLERİNDE CD47 SİNYAL REGÜLASYON
PROTEİNİNİN İMMUNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
BOYANMA ŞİDDETİNİN TÜMÖRÜN EVRE VE
HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİYLE İLİŞKİSİ

Dr. Mehmet Emin ŞİRİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Öner ODABAŞ

Ankara
2014

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasına öncülük eden, asistanı olduğum dönemde her türlü desteği bizden esirgemeyen, biz asistanlarına karşı hoşgörü ile ilgisini ve gayretini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Öner Odabaş'a;

Asistanlık hayatımın yarısında hocalığımı yapan, nezaketi ve bilgi birikimi yanında bizlere baba şefkati ile yaklaşan sevgili hocam Prof. Dr. Arslan Arıçoğlu'na;

Bu günlere gelirken eğitimime verdikleri katkıdan dolayı öğretim görevlisi ağabeylerim Doç. Dr. Zeki Ender Güneş ve Doç. Dr. Özdem Levent Özdal'a;

Asistanlığım boyunca eğitimime katkı veren sevgili uzman doktor ağabeylerime;

Bizlere sadece cerrahi birikimini değil gönlünü açan, hastane dışında da her zor anımızda yanımızda olan, mesleki gelişimime çok büyük katkıları olan, samimiyeti ile kalbimde yer eden, ömür boyu dostluğu ile iftihar edeceğim canım ağabeyim Op. Dr. Erkan Ölçücüoğlu'na;

Asistanlığım döneminde kıdemlilerim olan, bana yaptıkları ağabeylik ve gösterdikleri samimiyet ile ömür boyu dostlarım olacak uzman ağabeylerim Op. Dr. Ahmet Murat Bayraktar ve Op. Dr. Sedat Taştemur'a;

Birlikte mesai harcayıp asistanlık yaptığım, gelecekte bilgi ve becerileri ile adlarından söz ettireceklerine inandığım sevgili arkadaşlarım, Dr.Bülent Çelik, Dr. Adnan Şahin, Dr.Metin Yığman, Dr. Serkan Doğan, Dr. Eymen Gazel, Dr.Bayram Gülmemmedov, Dr. Sait Biçer, Dr. Yusuf Kasap, Dr. Kenan Yiğit Yıldız, Dr. Mehmet Yılmaz'a; ayrı ayrı teşekkürü bir borç bilirim.

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan canım annem ve babama şükranlarımı sunarım.

İyi, kötü her durumda benden desteğini esirgemeyip, yanımda olan sevgili eşim **Serpil**'e ve benim için dünyanın tadı olan canım yavrularım **Muhammed Fatih** ve **Elif Sena** 'ya ithaf olunur.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	vi
TABLO VE GRAFİK DİZİNİ	viii
ŞEKİL DİZİNİ	ix
ÖZET.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mesanenin Anatomisi.....	3
2.1.1. Boş Mesane.....	3
2.1.2. Dolu Mesane	5
2.1.3. Çocuklarda Mesanenin Durumu	6
2.1.4. Kadınlarda Mesane	6
2.1.5. Mesanenin Bağları	6
2.1.6. Mesanenin İç Yüzü	8
2.1.6.1. Yapısı.....	9
2.1.6.2. Arterleri	10
2.1.6.3. Venleri	10
2.1.6.5. Sinirleri	12
2.1.6.6. Mesanenin dolma ve boşalma mekanizması	13
2.1.6.7. Sinirsel faktörler	13
2.2. Mesane ve İdrar Yolları Histolojisi	14
2.3. Mesane Embriyolojisi.....	15
2.4. Mesane Tümörleri	16
2.4.1. Epidemiyoloji.....	17
2.4.1.1. İnsidans ve prevalans.....	17
2.4.1.2. Mortalite	18
2.4.1.3. Yaş	18
2.4.1.4. Bölgesel ve ulusal farklılıklar.....	19

2.4.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	19
2.4.2.1. Onkogenler	20
2.4.2.2. Tümör süpresör genler	20
2.4.2.3. Mesleki risk faktörleri	21
2.4.2.4. Sigara içimi.....	21
2.4.2.5. Kahve ve çay tüketimi	22
2.4.2.6. Analjezik suistimasli.....	22
2.4.2.7. Yapay tatlandırıcılar	22
2.4.2.8. Kronik sistit ve diğer enfeksiyonlar.....	22
2.4.2.9. Pelvik ışınlama	23
2.4.2.10. Siklofosfamid.....	23
2.4.2.11. Kalıtım	23
2.4.2.12. Diğer risk faktörleri	24
2.4.3. Semptom ve Bulgular	24
2.4.4. Tanı Yöntemleri.....	25
2.4.4.1. Konvansiyonel sitoloji.....	25
2.4.4.2. Flow sitometri.....	25
2.4.4.3. Görüntü analizleri	26
2.4.4.4. Ekstratuar ürografi.....	26
2.4.4.5. Sistoskopi.....	26
2.4.4.6. Mesane tümörlerinin rezeksiyonu	27
2.4.4.7. Seçilmiş alan mukoza biyopsileri	29
2.4.5. Evreleme Tanı Araçları.....	29
2.4.5.1. Bilgisayarlı tomografi.....	29
2.4.5.2. Manyetik rezonans görüntüleme	30
2.4.5.3. Ultrasonografi.....	30
2.4.5.4. Lenfadenektomi	30
2.4.5.5. Kemik sintigrafisi	31
2.4.6. Evreleme	31
2.4.6.1. Mesane tümörlerinin histolojik derecelendirilmesi	32
2.4.6.2. WHO / ISUP derecelendirmesi.....	32
2.4.7. Patoloji.....	33

2.4.7.1.	Normal mesane ürotelyumu.....	33
2.4.7.2.	Epitelyal hiperplazi ve metaplazi	33
2.4.7.3.	Preneoplastik proliferatif anormallikler.....	33
2.4.7.4.	Displazi.....	34
2.4.7.5.	İnverted papilloma	34
2.4.7.6.	Nefrojenik adenom	34
2.4.7.7.	Vezikal lökoplaki.....	34
2.4.7.8.	Psödosarkom (postoperatif iğ hücreli nodül).....	35
2.4.8.	Ürotelyal Karsinom.....	35
2.4.8.1.	Karsinoma in situ.....	35
2.4.8.2.	Transizyonel hücreli karsinom	35
2.4.8.3.	Skvamoz hücreli karsinom	37
2.4.8.4.	Adenokarsinoma.....	38
2.4.9.	Mesanein Ürotelyal Olmayan Tümörleri.....	38
2.4.9.1.	Küçük hücreli karsinom.....	38
2.4.9.2.	Karsinosarkom.....	38
2.4.9.3.	Metastatik karsinom	39
2.4.9.4.	Nonepitelyal mesane tümörleri.....	39
2.4.9.5.	Primer lenfoma	39
2.4.9.6.	Plazmasitom, granüler hücreli myoblastom, malign melanom, koryokarsinom ve yolk salk tümörü	40
2.4.9.7.	Sarkom.....	40
2.4.10.	Transizyonel Hücreli Karsinomanın Yayılma Şekilleri.....	41
2.4.10.1.	Direk yayılım.....	41
2.4.10.2.	Metastatik yayılım	41
2.4.11.	Tedavi	42
2.4.11.1.	Yüzeyel mesane kanserinde tedavi.....	42
2.4.11.1.1.	Kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinde klinik ve patolojik prognostik faktörler	42
2.4.11.1.2.	Kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinde tedavi.....	50

2.4.11.2. İnvaziv mesane kanserinde tedavi	60
2.4.11.3. Metastatik mesane kanserinde tedavi	61
2.5. CD47	62
3. MATERYAL VE METOD	66
3.1. İstatistik	67
4. BULGULAR.....	69
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ	79
7. KAYNAKLAR	80



KISALTMALAR

BCG	: Bacillus Callmette-Guerin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CD47	: Cluster of Diferentiation 47
cGMP	: Siklik Guanozin Mono Fosfat
Cis	: Karsinoma İnSitu
CSC	: Cancer Stem Cell (Kanser Kök Hücresi)
CTC	: Circulating Tumour Cell (Dolaşımdaki Tümör Hücresi)
EAU	: European Association of Urology (Avrupa Üroloji Birliği)
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu)
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
High Grade Mesane Tümörü	: Yüksek Dereceli Mesane Tümörü
İAP	: İntegrin Associated Protein (İntegrin İlişkili Protein)
ISUP	: İnternational Society of Urological Pathology (Uluslararası Üropatologlar Birliği)
KİOMK	: Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri
Low Grade Mesane Tümörü	: Düşük Dereceli Mesane Tümörü
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MIC	: Metastasis İnitating Cell (Metastaz Başlatıcı Hücre)
NMP22	: Nükleer Matriks Protein 22
Rb	: Retinoblastoma
SIRP-α	: Sinyal Regülatuar Protein- α
TIC	: Tumour İnitating Cell (Tümör Başlatıcı Hücre)
TNM	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
TSP-1	: Trombospondin-1

TUR-M	: Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu
UV	: Ultraviyole
VEGFR-2	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör Resepörü-2
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



TABLO VE GRAFİK DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	2009 TNM Sınıflaması.....	31
Tablo 2.	1973 ve 2004 WHO Derecelendirmesi	32
Tablo 3.	Nüks ve İlerleme Skorlarını Hesaplamak İçin Kullanılan Faktörlerin Sayısal Ağırlıkları.....	46
Tablo 4.	Toplam Skora Göre Nüks ve İlerleme Olasılığı.....	47
Tablo 5.	Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümörlerinde Risk Grupları	51
Tablo 6.	EAU Risk Gruplarındaki Nüks Ve İlerleme Oranları	52
Tablo 7.	Başarısız BCG Tedavisi Kategorileri.....	58
Tablo 8.	Patolojilerine Göre Grup Kodları	70
Grafik 1.	Hastaların Yaş Dağılımı.....	69
Grafik 2.	Hastaların Patoloji Dağılımları	70

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Erkeklerde mesanenin komşulukları	3
Şekil 2.	Mesane İç Yüzünün Şematik Gösterimi	8
Şekil 3.	Mesanenin Arterleri	11
Şekil 4.	Mesanenin Venöz Drenajı.....	11
Şekil 5.	Mesanenin Lenfatik Drenajı.....	12
Şekil 6.	Mesane Embriyolojisi	16
Şekil 7.	Mesane Diyagramı	27
Şekil 8.	Yüzeyel Mesane Tümörlerinde Risk Gruplarına Göre Tedavi Seçenekleri	54
Şekil 9.	CD47'nin TSP-1 ve SIRP α ile İnteraksiyonunun Moleküler Gösterimi.....	63
Şekil 10.	A, CD47/SIRP α interaksiyonu sayesinde fagositozun inhibisyonu; B,CD47/SIRP- α interaksiyonunun antikorlar ile blokajı sonrası fagositoz.....	65

ÖZET

Mesane Tümörlerinde CD47 Sinyal Regülasyon Proteininin İmmunohistokimyasal Olarak Boyanma Şiddetinin Tümörün Evre ve Histopatolojik Özellikleriyle İlişkisi

Dr. Mehmet Emin Şirin Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Üroloji Kliniği

AMAÇ: Dünyada her yıl yaklaşık 380,000 yeni mesane tümörü vakası ve mesane tümörüne bağlı yaklaşık 150,000 ölüm görülmektedir. Bu derece önemli bir tümörün tanı, takip ve tedavisinde yeni yaklaşımlar üzerine çalışmalar sürmektedir. Mesane tümörlerinde amaç hastalığı olabildiğince erken evrelerde tespit edip, tedavi etmektir. Ayrıca progresyonu öngörerek en uygun zamanda radikal cerrahi şansını kullanabilmektir. Bu sebeple biz de birçok kanser türünde gösterilmiş tümör hücre yüzey markırı olan CD47'nin, mesane tümörlerinde tümörün evresi ile olan ilişkisini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmaya Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Üroloji Kliniğinde Aralık 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında TUR-M yapılmış 118 hasta, Aralık 2008-Aralık 2013 tarihleri arasında radikal sistektomi yapılmış 57 hasta olmak üzere toplam 175 hasta dahil edilmiştir. Spesmenlerde CD47 ile Boyanma değerlendirmesi; 0: Tümör hücrelerinde boyanma yok, 1+: Tümör hücrelerinde %35'ten az boyanma varlığı, 2+: Tümör hücrelerinde %35-70 arası boyanma varlığı, 3+: Tümör hücrelerinde %70'ten fazla boyanma varlığı, olmak üzere dört kategoride yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar histopatolojik özelliklerine göre gruplara ayrılarak CD47 ile boyanma düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışmanın istatistiğinde ise mesane tümörünün histopatolojik özellikleri ile oluşturulan grupların CD47 ile boyanma derecelerinin ortalamaları arasında istatistiki olarak fark olmadığı hipotezi çift taraflı t test ve ANOVA ile test edildi. İstatistiki hipotezin reddedildiği durumlarda ise tek taraflı t test ile grupların CD47 ile boyanma ilişkilerinin yönü hipotezi test edildi. Analizlerin gerçekleştirilmesi amacıyla SPSS 22.0 paket programı kullanıldı ve istatiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen hastaların 161'i (%92) erkek;14'ü (%8) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 66,2' idi. Cis+ olanların sayısı 14 (%8); Cis- olanların sayısı 161 (%92)'di. Çalışmamızda bulunan hastaların 29'u (%16,57) Ta Low grade, 28'i (%16) Ta High grade, 2'i (%1,14) T1 Low grade, 32'i (%18,29) T1 High grade, 30'u (%17,14)T2, 25'i (%14,29) T3, 10'u (%5,71) T4, 8'i (%4,57) İnflamasyon, 5'i (%2,86) Sistit, 2'i (%1,14) Adenokarsinom, 1'i (%0,57) Dev hücreli Sarkom, 3'ü (%1,71) Nöroendokrin tümör patolojisine sahipti.

Ta tümör patolojisine sahip hastaların CD47 ile boyanma paternleri ile T1 tümör patolojisine sahip hastaların CD47 ile boyanma paternleri arasında, T₁ tümör patolojisi lehine olmak üzere istatistiki anlamlı fark saptandı (**p=0,034**).

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde (T_a+T₁) high grade tümörler ile low grade tümörler arasında CD47 ile boyanma açısından istatistiki anlamlı fark saptanmadı (**p=0,9545**).

Kasa invaze olmayan mesane kanserleri (T_a+T₁) ile, kasa invaze mesane kanserleri (T₂+T₃+T₄) arasında CD47 ile boyanma paternleri yönünden istatistiki anlamlı fark bulunamadı (**p=0,4794**).

TCC tümör patolojisine sahip 156 hasta ile, patolojisi Sistit ve inflamasyon olan 13 hastanın CD47 ile boyanma paternleri açısından; tümörlü dokular lehine olmak üzere istatistiki anlamlı fark olduğu görüldü (**p=0,000**).

Kasa invaze olmayan mesane kanserleri (T_a+T₁) içinde Cis+ olanların Cis- olanlara oranla istatistiki anlamlı olacak düzeyde CD47 ile daha fazla boyandığı görüldü (**p=0,0248**).

İnvaziv Mesane Tümörlerinde (T₂+T₃+T₄) CD47'nin lenf nodu tutulumunu öngörmede yeterli olmadığı görüldü (**p=0,71**).

TUR-M yapılmış hastalarla, sistektomi yapılmış hastaların CD47 ile boyanma paternlerinin birbirinden istatistiki olarak farklı olmadığı görüldü (**p=0,26**).

SONUÇ: CD47 birçok kanserde olduğu gibi mesane kanser hücrelerinin yüzeyinde de eksprese olmaktadır. CD47 ile boyanma yönünden T_a ile T₁, Cis+ olan yüzeyel tümörlerle Cis- olan yüzeyel tümörler arasında ve tümörlü doku ile tümörlü olmayan doku arasında istatistiki anlamlı fark saptanmıştır. Ancak gerek Sistit ve

inflamasyon patoloji kolunda olması gereken normal mesane ürotelyumu olmaması, gerek hasta sayısının az olması sebebi ile CD47 normal dokulara oranla tümörlü dokuda daha fazla eksprese oluyor diyememekteyiz.

CD47 ile boyanma yönünden Yüzeyel tümörlerde high grade tümörler ile low grade tümörler arasında; kasa invaziv mesane tümörlerinde lenf nodu tutulumu olan grupla, olmayan grup arasında istatistiki anlamlı fark saptanmamıştır.

CD47'nin mesane kanserinde prognostik bir faktör olarak değerlendirilebilmesi için öncelikle prospektif, hastaların klinik progresyonlarının çalışmaya dahil edildiği, geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Mesane Kanseri, CD47, Yüzeyel mesane tümörü, Karsinoma İnSitu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri; dünya genelinde sıklık sırasına göre erkeklerde yedinci, kadınlarda ise onyedinci sırada görülen kanser türüdür (1). Gelişmiş batı ülkelerinde ise mesane kanserinin sıklığı; erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise dokuzuncu sırada yer almaktadır (2). Mesane kanseri bu yüksek insidansı ve nüks etme eğilimi nedeniyle önemli sağlık sorunları ortaya çıkarırken, sağlık harcamalarında da önemli yük oluşturmaktadır (3).

Ülkemizde epidemiyolojik bilgilerin kısıtlılığı nedeniyle kanser insidans verileri yetersizdir. 2006 yılında Eser ve ark.'nın sekiz ilin kanser kayıt verilerine göre yaptıkları çalışmada, mesane kanserinin yaşa standardize insidans hızı erkeklerde 19,6/100.000, kadınlarda ise 2,5/100,000 olarak belirlenmiştir (4). Bu insidans hızı erkekler için 9/100.000, kadınlar için 2/100.000 olan dünya ortalamasının üstündeyken; erkekler için 27/100.000, kadınlar için 6/100.000 olan Avrupa ortalamasının altında bulunmaktadır.

Mesane kanserinin yaklaşık %75'ni mukoza ve submukozaya sınırlı kasa invaze olmayan mesane kanseri oluştururken %25'ni invaziv mesane kanseri oluşturmaktadır. Kasa invaze olmayan mesane kanserleri düşük nüks ve progresyon özellikleri ile iyi takip edildiklerinde uzun sağkalım özellikleri gösterirken; invaziv mesane kanserleri yüksek kanser spesifik mortalite oranları göstermektedir (1). Kasa invaze olmayan mesane kanserleri de kendi içinde düşük, orta ve yüksek riskli olarak; nüks ve progresyon açısından üç alt gruba ayrılmıştır (5). Mesane kanserlerinde tümörün evresi ilerledikçe kanser spesifik mortalitede artış izlenmiştir.

CD47 immünglobülin super ailesi için transmembran reseptörü olan bir glikoproteindir. CD47'nin fagositik hücrelere 'beni yeme' mesajı gönderdiği ve bazı çalışmalarda tümör hücrelerinde ekspresyonunun arttığı belirtilmiştir (6). CD47 ekspresyonunun artmasının tümör fagositozunu önleyerek tedavi başarısızlığına ve prognozun kötüleşmesine neden olduğu gösterilmiştir (7). Ayrıca deneysel çalışmalarda CD47 antikoru ile tedavi edilen CD47+ tümörlerde, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavilerin etkinliğinin arttığı görülmüştür (8).

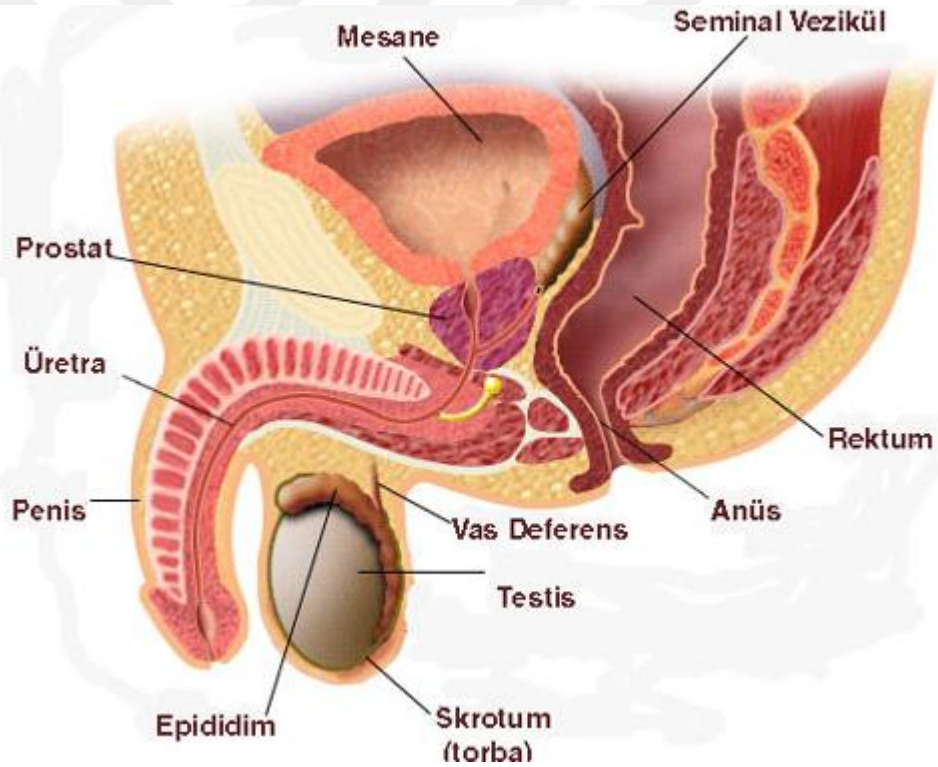
Retrospektif olarak mesane tümörü nedeni ile opere edilmiş hastaların patoloji spesmenlerinde CD47'nin immünohistokimyasal olarak boyanma şiddeti ile tümörün evre ve histolojik özelliklerini karşılaştırdığımız bu çalışmamızla; mesane kanserinin tanı, takip ve tedavi sürecinde, CD47'nin yardımcı markır olup olamayacağını ortaya koyma amacı ile bu araştırmayı yaptık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesanenin Anatomisi

Böbreğin süzdüğü idrarı içinde bir süre için biriktiren ve dışarıya atılmasını sağlayan kas ve zarlardan yapılmış bir kesedir. Mesanenin şekli ve pozisyonu içindeki idrarın miktarına göre değişir. Bu nedenle mesaneyi bir boş şekli ile, bir de dolu şekli ile incelemek gerekir. Mesanenin pozisyonu, içindeki idrar miktarına bağlı olduğu gibi, rektum gibi komşu olduğu organların doluluk boşluk durumlarına göre de değişir. Mesane boş olduğu zaman tamamen pelvis boşluğunda bulunur. Dolduğu zaman da üst bölümü karın boşluğuna girer.



Şekil 1. Erkeklerde mesanenin komşulukları

2.1.1. Boş Mesane

Boş mesane, pelvis ve karın iç organlarının yukarıdan yaptıkları baskı sonucu aşağı ve öne doğru itilerek pelvis minor'da symphysis pubica'nın arkasında bulunur ve iç organların yaptıkları baskı sonucu mesanenin üst yüzünde bir konkavlık

meydana gelir. Yaşı ilerlemiş olan erkeklerde idrar yaptıktan sonra mesanede bir miktar idrar kaldığından mesanenin üst yüzü hafif bir konvekslik gösterir. Normal insanlarda dolu mesane bir küre şeklini alarak symphysis pubica'nın üst kenarını yukarı doğru asarak karın ön duvarının arka yüzü ile temas halindedir. Mesanenin normal kapasitesi 350-500 cm³ kadardır. Normal insanlarda boş mesane sagittal kesitlerde üçgen şeklindedir (9). Boş olan mesane tesbit edilerek incelendiğinde, tepesi önde ve biraz da yukarıda, tabanı (fundus vesicae) da arkada ve aşağıda olan bir üçgen piramit şeklinde olduğu görülür. Bu durumdaki mesanenin tepesi (apex vesicae), arka-alt (fundus vesicae), üst ve yan-alt yüzleri bulunur. Apex vesicae, symphysis pubica'nın hemen yukarısında karın ön duvarına doğru uzanır. Buradan başlayan lig. umbilicale medianum, karın ön duvarının arka yüzünde yukarı doğru uzanarak göbeğe gelir. Embriyolojik dönemdeki urakus'un artığı olan bu bağ (chorda urachi), peritonla örtülü bir plika şeklinde görülür. Bu plikaya da plica umbilicalis mediana denilir. Fundus vesicae, piramide benzetilen mesanenin taban kısmı olup, arkaya ve biraz da aşağıya doğru bakar. Üçgen seklinde olan bu yüz, erkeklerde rektum ile komşudur ve aralarında fascia rectovesicalis, vesicula seminalis ve ductus deferensin son bölümü olan ampulla ductus deferentis bulunur. Kadınlarda ise vaginanın üst, uterusun da alt bölümleriyle komşudur. Mesanenin fundus vesicae ile apex vesicae arasında kalan bölümüne corpus vesicae denilir. Üst yüzü tepesi önde, tabanı da arka tarafta bulunan üçgen şeklindedir. Yan kenarlar üst yüzü alt yüzden ayırır, iki üreter arasında uzanan arka kenar ise, üst yüzü fundustan ayırır. Yan kenarlar arkada üreterlerden başlar ve önde mesanenin tepesine kadar uzanır. Üst yüzü örten periton bu kenardan pelvisin yan duvarına geçer. Böylece mesanenin yan kenarı ile pelvis yan duvarı arasında peritonda bir çukurluk oluşur. Bu çukura fossa paravesicalis denilir. Erkeklerde mesanenin üst yüzü tamamıyla peritonla kaplı olup, sigmoid kolon ve bir kısım ince bağırsak kıvrımlarıyla komşuluk yapar. Kadınlarda arka tarafta kalan küçük bir bölümü peritonsuzdur. Peritonla kaplı olan kısmının büyük bölümü uterus ile, ön tarafta kalan küçük bölümü de ince bağırsak kıvrımlarıyla komşuluk yapar. Mesane tamamen boşaldığı ve kontraksiyon yaptığı pozisyonda üst yüz hafif kubbe, yan ve arka kenarlar da künt bir kenar şeklini alır. Halbuki mesane boş fakat gevşek olduğu zaman üst yüz çukurlaşır. Bu son durumda mesaneden, ortasından geçen sagittal bir kesit yapıldığında, boşluğunun “V” harfine

benzer bir yarık şeklinde olduğu gör÷lür. Bu “V”nin tepesi ostium urethra internum' a uyar ve ön kolu da daha uzundur. Mesanenin, ostium urethra internum' a uyan bölümüne cervix vesicae denilir. Burası erkeklerde prostata, kadınlarda ise doğrudan pelvis döşemesinin üst yüzüne oturur. Yan-alt yüzü, biraz da ön tarafa bakar. Peritonla ört÷lü olmayan bu yüz ön ve arka olmak üzere iki kısma ayrılır. Ön bölümü aşağı ve biraz da yan taraflara bakar. Bu bölüm symphysis pubica ile komşudur ve ikisi arasında spatium prevesicale (Retzius aralığı = cavum Retzii) denilen fasyal bir aralık bulunur. Bu aralıkta gevşek yağ-bağ dokusu ve bir ven pleksusu (Santorini ven pleksusu) bulunur. Arka bölüm prostatın yukarıda bulunan tabanına oturur. Bu kısma cervix vesicae da denilir ve urethra masculina buradan mesaneyi terkederek prostata girer. Boş mesanenin tümü, oblitere olan a.umbilicalis seviyesinin aşağısında olmak üzere pelvis içinde yer alır. Bu durumda ductus deferensin pelvisdeki bölümü mesanenin yan duvarı ile, üreteri çaprazladıktan sonraki bölümü ise arka duvarı ile komşuluk yapar. Mesane dolu olduğu zaman, fundus kısmı pek yerini değıştirmez, sadece biraz aşağı doğru iner. Buna karşılık üst yüz, karın boşluğuna girer ve peritonu da beraberinde kaldırır, arka ve yan kenarları da küntleşir (9,10).

2.1.2. Dolu Mesane

Mesane yaklaşık 350-500 cm³ sıvı ile normal doluluk durumuna gelerek oval bir şekil alır. Bu durumdaki mesanenin uzun eksenini (12 cm) öne ve yukarı doğru yönelir. Dolu mesanede arka-üst, ön-alt, yan yüzler, taban ve tepe kısımları gör÷lür. Arka-üst yüzü peritonla ört÷l÷d÷r. Arka kısmı excavatio rectovesicalis aracılığı ile rektumla, ön kısmı da ince bağırsak kıvrımlarıyla komşudur. Ön-alt yüzü peritonsuzdur ve pubisin arka yüzü ile komşudur. Pubisin yukarısında kalan bölümü de peritonu yukarı kaldırması nedeniyle, doğrudan karın ön duvarının arka yüzü ile komşuluk yapar. Bu durumda, symphysis pubicanın hemen yukarısında, peritonu delmeksizin karın ön duvarından mesaneye girilebilir. Fundus kısmı, üçgen bir sahada erkeklerde rektuma, fascia rectovesicalis aracılığı ile tutunmuştur. Bu nedenle, pozisyonunu çok az değıştirir ve biraz karın boşluğuna doğru yükselir. Bu üçgen sahayı aşağıda prostat, yukarıda plica rectovesicalis, yan taraflarda da ductus

deferensler sınırlar. Ductus deferensler bazen prostatın yukarısında birbirlerine, temas edecek kadar yaklaşırlar. Bu gibi durumlarda üçgen saha daralmış olur ve sadece yukarıda bir bölümü bulunur. Rektumdan mesaneye atlayan peritona plica rectovesicalis, burada oluşan çıkmaza ise excavatio rectovesicalis denilir. Bunların durumu, mesanenin dolması ile pek az değişikliğe uğrar. Burası anüsden yaklaşık 7,5 cm yukarıda bulunur. Kadınlarda mesanenin arka yüzü, uterus ve vaginaya gevşek bağ dokusu aracılığı ile tutunur ve tamamen peritonsuzdur. Erkeklerde, excavatio rectovesicalis'in yukarısında kalan bölümü peritonla kaplıdır. Dolu mesanenin tepe kısmı yukarı ve ön tarafa doğru bakar (9,10).

2.1.3. Çocuklarda Mesanenin Durumu

Yeni doğan bebeklerde ostium urethra internum, symphysis pubicanın üst kenarı seviyesinde bulunur. Bu nedenle çocuklarda mesane erişkinlere oranla daha yukarıda bulunur. Mesanenin ön yüzü de karın ön duvarı ile komşuluk yapar. Fundus ile ön yüzde, ostium urethra internum seviyesine kadar peritonla kaplıdır. Bu nedenle çocuklarda mesane bir karın organı gibidir. Daha sonra aşağı inerek normal yer ve pozisyonuna gelir.

2.1.4. Kadınlarda Mesane

Mesane, arka tarafta uterus ve vaginanın üst bölümü ile komşudur. Uterus ile aralarında excavatio vesicouterina denilen bir periton çıkmazı bulunur. Burası anüsten yaklaşık 5 cm yukarıda bulunur. Bunun aşağısında ise komşular arasında gevşek bağ dokusu bulunur. Mesane boşaldığı zaman uterus mesanenin üst yüzüne oturur. Kadınlarda prostat bulunmadığı için, cervix vesicae doğrudan pelvis döşemesine oturur. Üst yüzün arka bölümü ile arka yüz peritonsuzdur.

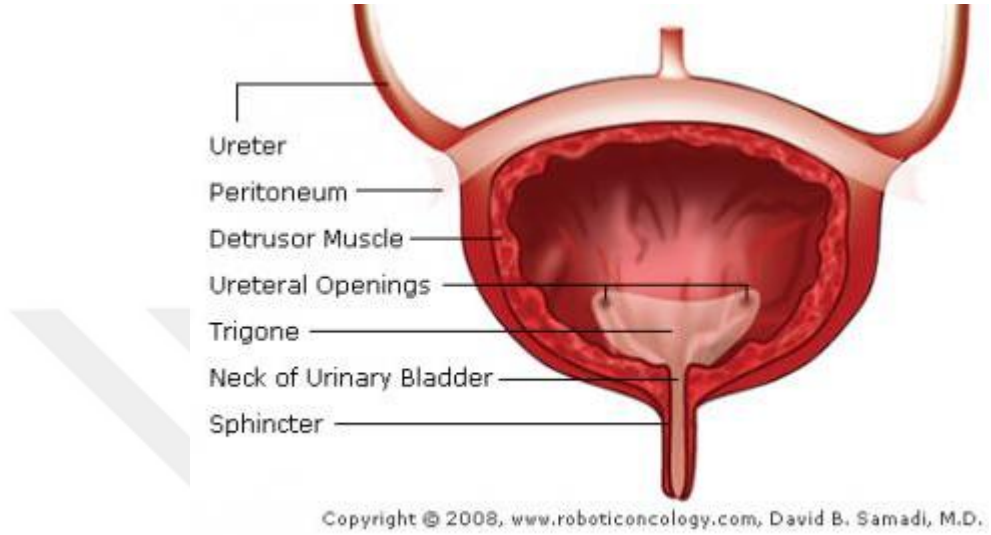
2.1.5. Mesanenin Bağları

Mesanenin sadece cervix vesicae denilen alt kısmı, bazı bağlarla komşu yapılara tutunmuştur. Mesane'nin geri kalan kısmı tela subserosa ile kaplıdır ve idrarın toplanabilmesi ve daha sonra dışarıya atılabilmesi için, pozisyonunu

değiştirebilmesi gerekir. Bu nedenle bu bölüme tutunan bağların, mesanenin yerini değiştirmesine engel olmayacak şekilde gevşek olmalıdır. Kadınlarda mesanenin boyun kısmı, pubisin alt kenarına sağlam bağlarla bağlanmıştır. Bu bağa lig. pubovesicale, içinde bulunan düz kas liflerine de m. pubovesicalis denilir. Erkeklerde mesane boynunun altında prostat bulunması nedeniyle, bu bağ mesaneden ziyade prostatı pubisin alt kenarına bağlar. Sağlı sollu olan bu bağlara lig. puboprostaticum, içindeki düz kas liflerine de m. Puboprostaticus denilir. Mesanenin boyun kısmı, arka tarafta da rectumun yan taraflarına lig. rectovesicale denilen bağlarla bağlanmıştır. Bu bağın içinde de m. Rectovesicalis denilen düz kas lifleri bulunur. Rektumun ön yüzünden üretranın arka yüzüne uzanan kas liflerine de, m. rectourethralis denilir. Pubovesikal kaslar veya bağların, mesanenin tesbitinden ziyade, ostium urethra internum'un açılmasına, dolayısıyla mesanenin boşalmasına katkıda bulundukları belirtilmektedir. Lig. umbilicale medianum, embriyolojik dönemdeki urakusun kapanmasıyla oluşan bir bağdır. İçerisinde bazen düz kas lifleri de bulunur. Karın ön duvarının arka yüzünde ve orta hatta bulunan bu bağ, mesane tepesini göbeğe bağlar. Mesanenin hareketine engel olmayan bu bağ, mesaneye tutunduğu yerde geniş, yukarıda dardır. Bu gerçek görünümlü bağların yanı sıra, periton plikalarından oluşan ve mesanenin hareketini engellemeyen birtakım peritoneal plikalar bulunur. Mesaneden karın ön duvarına geçen bu plikalar 3 adettir. Bunlardan birisi orta hatta ve tektir; diğer ikisi de bunun yan taraflarında sağlı sollu, çift olarak bulunur. Ortadakine plica umbilicalis mediana denilir ve içinde embriyolojik bir yapı olan urakusun artığı bulunur. Bunun lateralinde bulunan plikaya, plica umbilicalis medialis denilir. Bunun da içinde a. umbilicalis'in kapanarak oluşturduğu bağ bulunur. En dışta ise plica umbilicalis lateralis bulunur. Bunun da içinde a. epigastrica inferior uzanır. Bunlardan sadece a. epigastrica inferior faaldir, diğer iki oluşum embriyolojik yapılar olup, doğumdan sonra kapanarak bağ şeklini almışlardır. Mesanenin üst yüzünü örten periton, yan taraflarda pelvis duvarına, önde karın ön duvarına, arkada da erkeklerde rektuma, kadınlarda da uterusu geçer. Mesanenin ön tarafında plica umbilicalis medianum ile plica umbilicalis mediale arasında bulunan sığ peritoneal çukura, fossa supravesicalis denilir. Mesanenin yan taraflarında oluşan sığ çukura fossa paravesicalis, arkada oluşan çıkmaza erkekte excavatio rectovesicalis, kadınlarda ise excavatio vesicouterina denilir. Plica

umbilicalis lateralis'in iç tarafındaki sığ çukura fossa inguinalis medialis, dış tarafındaki sığ çukura da fossa inguinalis lateralis denilir (9,10).

2.1.6. Mesanenin İç Yüzü



Şekil 2. Mesane İç Yüzünün Şematik Gösterimi

Mesanenin iç yüzü tunica mucosa ile kaplıdır. Mukoza, tela submucosa tabakası aracılığı ile kas tabakasına gevşek olarak bağlanmıştır. Bu nedenle boş bir mesanenin iç yüzü incelendiğinde, buruşuk ve plikalı bir görünüm arz eder. Bu buruşukluklar mesane dolunca duvarının genişlemesiyle kaybolurlar. Ancak taban kısmında bulunan ve trigonum vesicae (Lieutaud üçgeni) denilen bölgede tela submucosa bulunmaz ve buradaki mukoza, kas tabakasına sıkıca yapışmıştır. Bu nedenle mesane boş iken de, dolu iken de bu bölgenin mukozası düz olarak görülür. Üçgen şeklinde olan trigonum vesicae'nin üst köşelerine üreterler açılır. Bir yarık şeklinde olan bu deliklere ostium üreteris denilir, iki ostium üreteris arasındaki bölgede mukoza biraz kabarık ve plica interüreterica adını alır. Bos mesanede iki ostium üreteris arasındaki mesafe, yaklaşık 2,5 cm'dir. Mesane dolduğu zaman bu mesafe 5 cm'ye çıkar. Üçgenin aşağı köşesinde ise, urethra'nın başlangıcı olan ostium urethrae internum bulunur. Ostium urethra internum'un arka duvarında bulunan ve prostata doğru uzanan kabartıya uvulae vesicae denilir.

2.1.6.1. Yapısı

Tunica serosa, tunica muscularis, tela submucosa ve tunica mucosa olmak üzere 4 tabakalıdır.

A. Tunica Serosa: Mesaneyi örten peritona tunica serosa denilir. Kadınlarda üst yüz, excavatio vesicouterina'nın arkasında kalan bölümü hariç olmak üzere, peritonla kaplıdır. Ayrıca yan yüzlerin üst kısımları da peritonla kaplıdır. Erkeklerde üst yüzün tamamı peritonla kaplı olduğu gibi, arka yüzün üst bölümü de peritonla kaplıdır. Diğer bölümlerinde periton bulunmaz. Tunica serosa, tela subserosa aracılığı ile kas tabakasına tutunur.

B. Tunica muscularis: Dış, orta ve iç olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Dış tabakadaki kasların büyük kısmı uzunlamasına; orta tabakadaki liflerin büyük kısmı sirküler; iç tabakadaki lifler ise uzunlamasına seyredir. Mesane duvarındaki kaslara m. detrusor vesicae denilir. Dış tabakanın kas lifleri her iki cinste de pubisin arka yüzünden başlar ve m. pubo-vesicalis adını alır. Erkeklerde ayrıca prostat ve kapsülünün buraya komşu bölümlerinden de başlar. Bunlar longitudinale yakın bir yönde uzanarak mesanenin alt yüzünden tepe kısmına, buradan da fundus kısmına geçerek erkeklerde prostata (m. vesicoprostaticus), kadınlarda da vaginanın ön yüzüne (m. vesicovaginalis) tutunur. Rektum ile mesane arasında uzanan kas liflerine de m. rectovesicalis denilir. Dış tabakanın yan tarafta kalan lifleri birbirlerini çaprazlayacak şekilde oblik seyredirler. Orta tabakadaki sirküler seyirli kas lifleri çok incedir ve mesanenin gövde kısmında düzensiz olarak dağılmıştır. Bu lifler bazı bölgelerde transvers, bazı bölgelerde de oblik olarak seyredirler. Orta tabaka lifleri mesane boynunda yoğunlaşarak m. sphincter urethra internus'u (m. sphincter supracollicularis, m.sphincter vesici) oluştururlar. Bu lifler, prostat etrafındaki kaslarla devam ederler. Trigonum vesicae'de bulunan kas liflerine mm. trigoni vesicae denilir. Bunlarında m. trigoni vesicae superficialis ve m. trigoni vesicae profundus olmak üzere iki tabakası bulunur. M. sphincter urethrae (m. sphincter externa) m. transversus perinei profundusun bir bölümü olup, çizgili kaslardan yapılmıştır ve n. pudendus tarafından innerve edilir. İç tabakanın lifleri incedir. Bir ağ oluşturacak şekilde seyreden liflerin yönü, daha ziyade longitudinaldır.

C. Tela submucosa: Mukozaya daha sıkı yapışık olan bu tabaka, mukozayı kas tabakasına gevşek olarak bağlar. Trigonum vesicae'de bulunmaz.

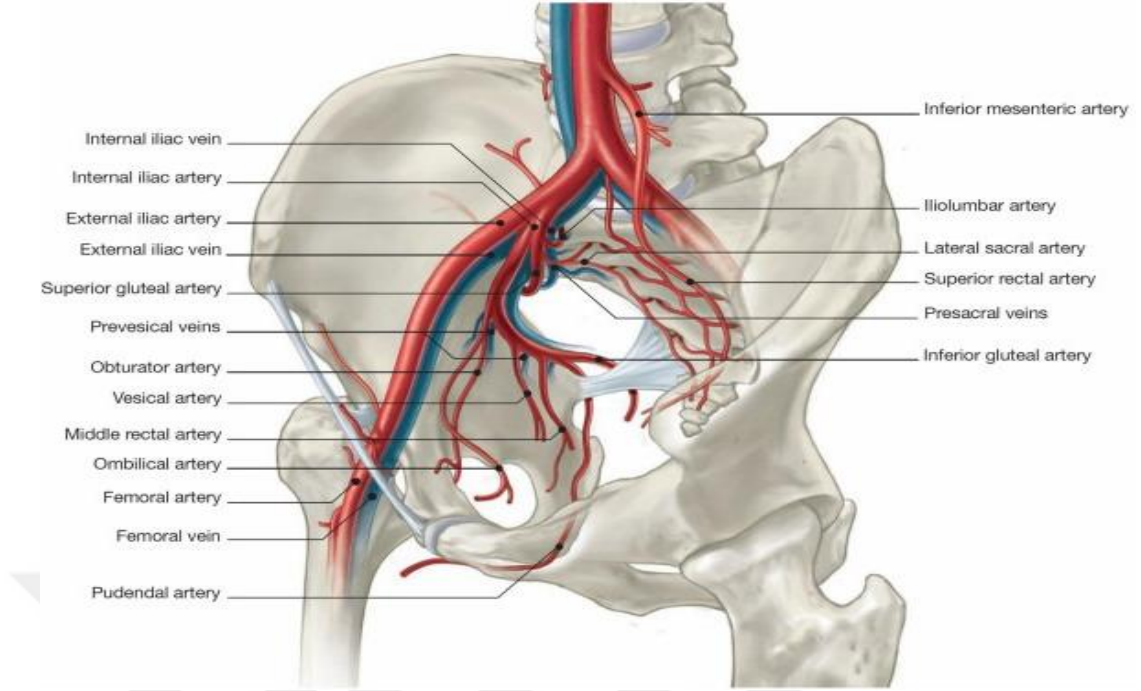
D. Tunica mucosa: Kas tabakasına gevşek olarak bağlanır. Mesane boş iken mukoza, trigonum vesicae hariç, buruşuk ve plikalıdır. Dolduğu zaman bunlar kaybolur.

2.1.6.2. Arterleri

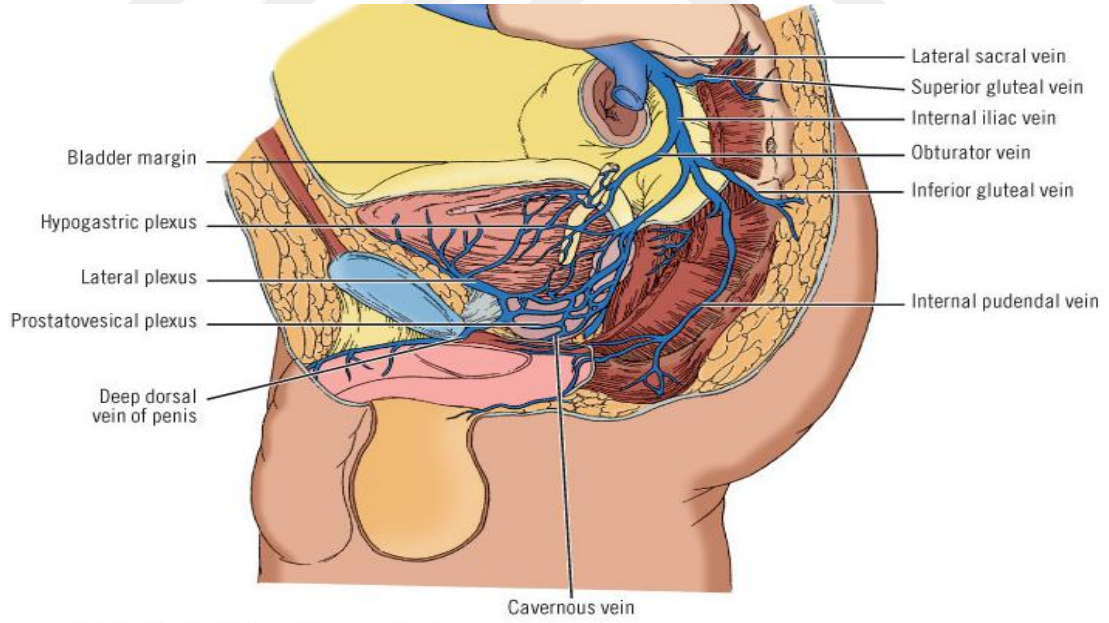
A. iliaca internanın dalları olan a. vesicalis superior ve a. vesicalis inferior'dan beslenir. A. obturatoria ve a. glutea inferiordan da ince dallar gelir. Ayrıca kadınlarda a. uterina ve a. vaginalis'ten de ince dallar gelir.

2.1.6.3. Venleri

Mesanenin venleri, mukoza altında, kasların arasında ve dışında bulunan 3 ven ağından gelen kanı toplar. Özellikle trigonum vesicae bölgesinde submukozadaki ven yastığının, ostium urethra internumun kapatılmasında önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Mesanenin bu üç ven ağından gelen venöz kan, mesaneyi ve prostatın ön, yan ve arka taraflarını kuşatan geniş plexus venosus vesicalis ve plexus venosus prostaticus boşalır. Ön taraftan v. dorsalis penisi de alan bu pleksuslar, v. İliaca internalara açılırlar. Bu ven pleksusunun v. rectalis media, v. obturatoria ve v. pudenda interna ile de bağlantıları vardır (9,10).



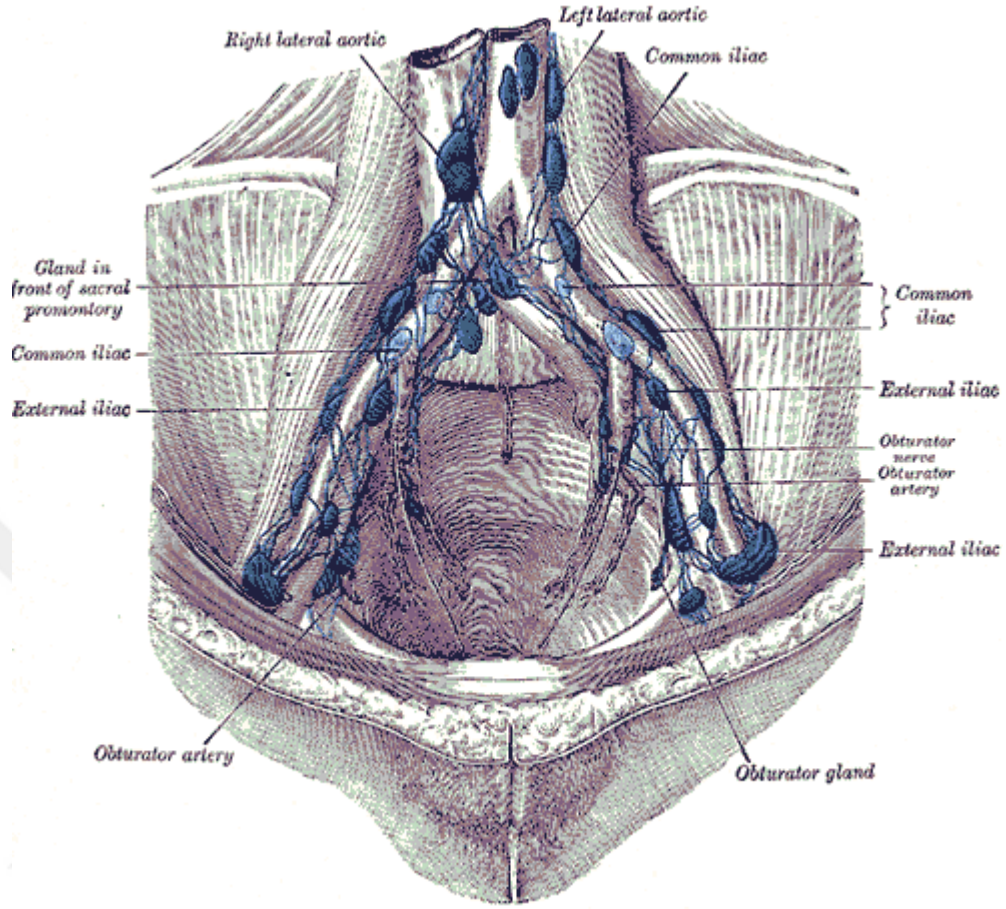
Şekil 3. Mesanenin Arterleri



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

Şekil 4. Mesanenin Venöz Drenajı

2.1.6.4. Lenf drenajı



Şekil 5. Mesanenin Lenfatik Drenajı

Mesane duvarında üç pleksus bulunur. Bunlardan birincisi submukozada, ikincisi kas tabakaları arasında, üçüncüsü de adventisyada bulunur. Mesanenin üst kısmından çıkan lenf damarları nodi lymphatici iliacy externiye, alt kısmından çıkanlar ise nodi lymphatici iliacy interni'ye açılırlar. Mesane boynundan çıkan bir kısım lenf damarları da nodi lymphatici sacrales veya nodi lymphatici iliacy communes'e açılırlar (9,10).

2.1.6.5. Sinirleri

Parasempatik lifleri nn. splanchnici pelvici (nn. erigentes) aracılığı ile sakral parasempatikus'dan (S2-4) gelir. Parasempatik uyarı m. detrusor vesicae'yi eksite, m. sphincter vesicae'yi (m. sphincter interna) de inhibe eder. Yani parasempatik uyarı mesane duvarı kasına kontraksiyon yaptırırken, sfinkterlerinden

izgisiz kaslardan yapılmış olanını gevşetir. Böylece idrar urethra'ya geçer ve miksiyon olur. Bu nedenle medulla spinalis'de miksiyon merkezi S2-4 segmentlerinde bulunur. Sempatik lifleri 11. ve 12. torakal, 1. ve 2. lumbal medulla spinalis segmentlerinden gelir. Sempatik uyarı muhtemelen mesane kaslarını inhibe, m. sphincter vesicae'yi de eksite eder. Mesaneden kaynaklanan gerilme ve ağrı duyuları hem sempatik, hem de parasempatik liflerle birlikte seyreder. Fakat ağrı impulslarının büyük kısmı parasempatiklerle iletilir. Mesaneden kaynaklanan ağrı impulsları T11-L2 ve S2-4 medulla spinalis segmentlerine gelir. Bu nedenle mesanenin ağrısı aynı segmentlerden innerve olan karın ön duvarının alt kısmı, perineum ve penis'de hissedilir (akseden, vuran ağrı). Mesaneden kaynaklanan ağrı impulslarının bir kısmı medulla spinalis'in n-yan kordonunda, bir kısmı da arka kordonunda beyindeki merkezlere iletilir. Bu kordonlardan biri kesildiğinde ağrı duyusu azalır. Ancak iki yol birden kesilirse ağrı tamamıyla hissedilmez. Mesanenin dolgunluk hissi ile ilgili impulsar ise, sadece arka kordonda beyne iletilir. Bu nedenle n-yan kordon kesildiğinde ağrı duyusu azalır, fakat miksiyon hissinde bir aksaklık olmaz (9,10).

2.1.6.6. Mesanenin dolma ve boşalma mekanizması

Mesanenin dolma ve boşalma mekanizmasında hem sinirsel, hem de mekanik faktörler beraberce etkili olurlar.

2.1.6.7. Sinirsel faktörler

Yukarıda belirttiğimiz gibi mesane duvarında mevcut otonom (sempatik ve parasempatik) sinir lifleri afferent ve efferent lifler vasıtasıyla medulla spinalis'deki refleks merkezlerine ve oradan da beyindeki st merkezlere (miksiyon merkezi) bağlanırlar. Genellikle sempatik sistem mesanenin dolmasını düzenler ve refleks merkezi de 1. ve 2. lumbal segmentlerde bulunur. (Sempatik sistemin mesanenin dolma ve boşalmasında etkili olmadığı ve sadece damarlarını daralttığı da ileri sürülmektedir). Parasempatik sistem ise boşalma işini düzenler ve refleks merkezi de 2. ve 3. sakral segmentlerde bulunur. Mesane dolduğunda, duvarındaki reseptörler gerilme duyusu impulsarı üretirler. Bu impulsarı nn. splanchnici pelvici olarak

medulla spinalis'deki refleks merkezine getirir. Buradan da beyindeki miksiyon merkezine (lobulus paracentralis) giderek işeme ihtiyacı hissedilir. Eğer şartlar müsait ise beyindeki miksiyon merkezi medulla spinalis'deki refleks merkezi üzerindeki frenleme etkisini kaldırır. Bunun sonucu olarak da parasempatik merkez (S2-S4) mesanenin boşalması için sfinkteri (m. sphincter vesicae-n.pudendus) gevşetir ve mesane duvarındaki kasları (m. detrusor vesicae) da kasar. Ancak şartlar müsait değilse, isteğimizle çalışan m. sphincter urethrae (m. sphincterexternus) adını verdiğimiz çizgili kas, beyin korteksindeki miksiyon merkezinin emri altında idrar yapılmasını geciktirir. Ancak uyarılar devamlı geldiğinde, bu frenleme etkisini yapamaz. İdrar yapma gereğinin duyulması sadece mesanenin doluluk derecesine bağlı değildir. Bazı mesane hastalıklarında uyarının artması ve psişik faktörler de, mesane dolmadan idrar yapma ihtiyacı doğururlar. Bu arada akan bir su sesi veya diğer bazı uyarılar da, bu ihtiyaçta etkili olabilir, insanın kafasının çok meşgul ve dalgın olduğu zamanlarda ise, bu uyarılar daha geç algılanır (9,10).

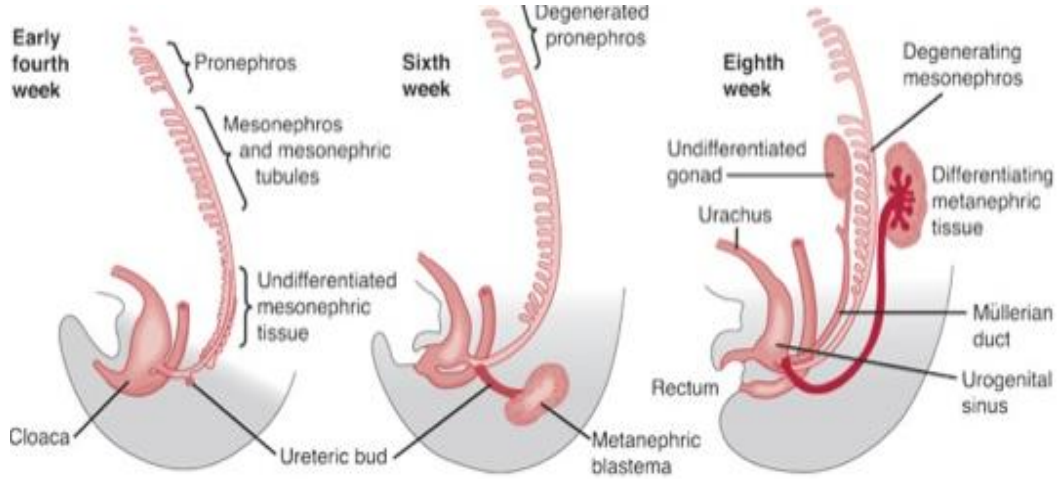
2.2. Mesane ve İdrar Yolları Histolojisi

Mesane ve idrar yolları böbreklerde üretilen idrarı depolar ve dışarı aktarır. Kalikslerin, pelvisin, üreterin ve mesanenin histolojik yapısı aynıdır, üreterlerin duvarları mesaneye doğru gidildikçe kalınlaşır. Organların mukozası değişken (transitional epithelium) ve gevşekten tıkızaya doğru değişen bağ dokusunun yaptığı lamina propriadan oluşur. Organların çevresindeki lamina propriayı örgü biçiminde yoğun düz kas tabakası sarar. Mesane gevşek iken epiteli 5-6 sıra hücreden oluşur, yüzeydeki hücreler yuvarlaktır ve lümene uzanır. Bu hücreler genellikle poliploid ve çift çekirdekli. Epitel gerildiğinde (mesane idrarla dolu olduğu zaman) epitelin kalınlığı 3-4 hücre sırasından oluşur ve yüzeydeki hücreler yassılaşır. İdrar kesesi tümörlerinin %90'ından fazlası epitel örtüsünden kökenini alır. Değişken epitelin yüzeyindeki hücrelerin kalın plaklardan oluşan özel bir membranı bulunur. Bu plaklar idrarla doku sıvıları arasında ozmotik bariyeri oluşturduğu düşünülen daha ince bir membranın yaptığı dar şeritlerle bölünür. Mesane kasıldığında membran ince bölümlerden katlanır ve kalın plaklar içi şeklinde stoplazmik veziküller oluşturacak şekilde içeri çöker. Bu veziküller boş mesanenin yüzeyinde bulunan hücrelerin

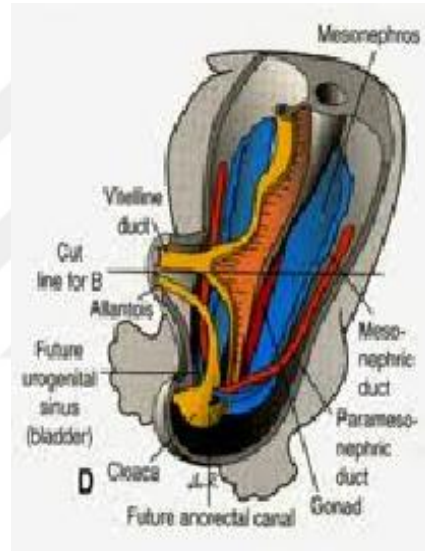
stoplazması içinde bu kalın plakların yerleştiği depolar olarak iş görürken dolu mesanede artan hücre yüzeyine yayılırlar. Bu lümen membranı Golgi kompleksi ile ilişkilidir ve alışılmışın dışında bir kimyasal bileşim sergiler; polar lipid fraksiyonunun esas bileşeni serebroziddir. Mesanedeki kas lifleri (belli bir tabaka oluşturmazlar) mesane boynuna ulaşınca dek her yöne dağılırlar. Burada 3 ayrı tabaka gelişir: erkeklerde mesane boynunun distalinde yer alan içteki uzanan tabaka prostatik uretra ve prostat parankimi çevresinde sirküler hale geçer. Dişilerde dış meatusa dek uzanır. Bu kas lifleri gerçek üretral sfinkteri oluşturur. Orta tabaka erkekte prostat sonuna dek devam ederken dişide dış üretra meatusuna dek ilerler. Üreterler mesane duvarına idrarın geri akışını önleyen bir kapak oluşturacak biçimde oblik olarak girer. Üreterin intravezikal kısmında yalnız uzama kas lifleri bulunur (11).

2.3. Mesane Embriyolojisi

Kloaka, yolk kesesinin divertikülüm şeklindeki bir uzantısı olan allantois’le bağlantılıdır. Mesanenin genişlemesiyle, allantois bir tüp şekline döner ve buna urakus denir. Doğumdan sonra urakus, mesane apeksinden umblikus’a uzanan bir ligament (lig. Umblikale medianum) halini alır. Son bağırsağın genişlemiş terminal parçası olan kloaka, ürorektal septum denilen bir bölme ile ikiye ayrılır. Önde kalan parçaya ürogenital sinüs denir. Arkada kalan parça; rektum ve anal kanalın kraniyal tarafını yapar. Mesane ve üretra, ürogenital sinüs’ün üst bölümünden gelişir. Ancak mesane iç yüzünde görülen trigonum vesicae, mezonefrik kanalların kaudal ucundan oluşur. Mesane epiteli, ürogenital sinüs’ün endoderm’inden, kas ve bağ dokusu ise mezoderm’den gelişir. Ürogenital sinüs’ün alt parçasına fallus denir. Fallus’tan erkelerde penis, dişilerde klitoris gelişir (12).



Source: Gerard M. Doherty: *CURRENT Diagnosis & Treatment: Surgery, 13th Edition*:
<http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Şekil 6. Mesane Embriyolojisi

2.4. Mesane Tümörleri

Mesane kanseri üriner sistemi en sık etkileyen kanserlerden biridir ve etyolojik, epidemiyolojik ve tümör biyolojisi açısından hali hazırda ilgi çeken bir konu olmaya devam etmektedir. Mesane kanseri etyolojisinde kimyasal karsinojenlerin epidemiyolojik ve deneysel delillere dayalı güçlü rolü olduğu bilinse de, birçok olgu ciddi karsinojen olarak bilinen maddelere maruz kalmadan ortaya çıkmaktadır. Orta ve ileri yaşta ortaya çıkan mesane kanseri gibi birçok insan malignitesi, DNA'daki edinilmiş değişikliklerin ortaya çıkardığı hem onkogenlerin indüksiyonu, hem de tümör süpresör genlerin inhibisyonu sonucunda hücrelerin malign hücrelere

dönüşmesiyle oluşur. Virüsler kimyasal karsinojenler ya da diğer fiziksel / kimyasal uyaranlar (UV ışık ya da radyasyon) gibi indükleyici ajanların etkileri, sıklıkla hücrelerin bu ajanlara direk maruz kalmasıyla oluşur. Ek olarak mutant ya da yanlış kopyalanmış DNA'ları tamir eden ya da değişik DNA içeren hücreleri öldürecek tamir mekanizmaları her hücrede vardır. Bu hayat kurtarıcı mekanizmalardan kaçış hepsinde olmasa da malignitelerin çoğunda olur. Mesane kanseri renal pelvisten üretraya tüm ürotelyumun değişik alanlarını tutabilecek malign transformasyona yatkın alan değişikliği şeklinde ortaya çıkabilir. Lokal rezeksiyonla tedavi edilmiş tümörlerin birçok yerden kaynaklanması ve nüks etmesi bu eğilimi doğrulamıştır. Bununla beraber transizyonel hücreli kanser ayrıca implante olabilir ve ürotelyumun diğer bölümlerine göç edebilir. Bu da nükseden tümörün yetersiz tedavi edilmiş ilk tümöre mi ait olduğunu, tümör implantasyonu / migrasyonu mu ya da multifokal karsinogenezis etkileri mi olduğunu ayırmayı zorlaştırır (13).

2.4.1. Epidemiyoloji

2.4.1.1. İnsidans ve prevalans

İnsidans, bir yılda 100.000 kişide yeni tanı almış olgu sayısını; prevalans, bir yılda 100.000 kişide görülen toplam olgu sayısını ifade eder. Mesane kanseri erkeklerde kadınlardan 2,5 kat daha fazla görülmektedir. Erkeklerde tüm kanserler içinde en sık 7. kanserdir. Kadınlarda tüm kanser olgularında 17. sırada görülen kanserdir (14). 1985–2000 yılları arasında Birleşik Devletlerde her yıl teşhis edilen mesane kanser sayısı her iki cinsten de eşit oranda, %33 artmıştır (15). Yine ABD’de her yıl 60000 yeni mesane tümörü tanısı konulmakta ve yılda 13000 hasta mesane tümörü nedeniyle hayatını kaybetmektedir (16). İzmir ilinde Kanser İzleme ve Denetim Merkezinin elde ettiği veriler incelendiğinde erkeklerde en sık izlenen kanser olduğu görülmüştür (17). Yaşam boyu mesane tümörüne yakalanma riski 28’de 1’dir (16,18). Hastalık karakteristik olarak bir yaşlı hastalığıdır; ABD’de ortalama tanı yaşı 72’dir (19). Mesane kanseri nadir olarak otopside insidental olarak bulunur.

Mesane kanseri insidansı yaşla beraber her iki cinsten de artmaktadır. Kadın ve erkeklerdeki insidanstaki eşit artış, kadınların beklenen yaşam sürelerinin daha uzun

olduğu (kabaca 5 yıl) düşünülürse, beklenene zıt görülmektedir. Yeni olgulardaki benzer yükseklik sürpriz olarak kalmıştır, çünkü 1960'dan beri dışarıda çalışan kadınlar, yaşam ortamlarını değiştirmiş daha önceleri etkilenmedikleri endüstriyel ve çevresel karsinojenlere (sigara dumanı gibi) maruz kalmaya başlamışlardır (14).

Mesane kanseri Amerikalı beyaz erkeklerde Amerikalı siyah erkeklerden kabaca iki kat daha sık ve Amerikalı beyaz kadınlarda Amerikalı siyah kadınlardan kabaca 1,5 kat daha sık görülür. Mesane kanserli birçok hasta nüks deneyimi yaşarlarsa da hastalığa yenilmezler. Mesane kanseri Amerikalı erkeklerdeki kanser insidansında sadece dördüncü sıradayken, orta yaş ve ileri yaştaki erkeklerde, prostat kanserinden sonra, prevalansı en sık ikinci malignitedir (20,21).

2.4.1.2. Mortalite

Bir kanserin mortalite oranı, bir yılda 100.000 kişide o kansere bağlı oluşan ölüm sayısıdır. Mesane kanseri erkeklerde kanser ölümlerinin %2,9'unu ve kadınlardakinin %1,5'unu oluşturur. Beş yıllık sağ kalım oranları erkeklerde kadınlardan daha yüksektir ve bu fark özellikle Afrikalı-Amerikalı kadınlarda daha anlamlıdır. (Beyaz erkekler %84; Afrikalı-Amerikalı erkekler %71; Beyaz kadınlar %76; Afrikalı-Amerikalı kadınlar %51) (22). Tanı anındaki evreye göre hayatta kalma süresi de beyazlar için çok daha iyidir (23). Bu sadece tanı anında evrelere göre daha ileri ve agresif hastalıklar olduğunu yansıtmaz, ayrıca Afrikalı-Amerikan toplumun daha az geçerli ya da daha az kabul görmüş tedavi aldığını yansıtır (14,22). Sonuç olarak mesane kanserinin çok büyük çoğunluğunu her iki cinste transizyonel hücreli kanser oluştursa da, transizyonel hücreli kanser dışındaki (primer skuamoz hücreli kanser ve adenokanser) kanserlerin çoğu Afrikalı-Amerikanlarda ve kadınlarda ortaya çıkar ve bu kanserlerin kötü sonuçları mesane kanserinin mortalitesindeki ırk ve cinsiyet farkını açıklayabilir (23).

2.4.1.3. Yaş

Mesane kanseri çocukluk dahil her yaşta görülebilir. Bununla birlikte, genellikle orta ve ileri yaşın hastalığıdır. Transizyonel hücreli kanserin ortalama

teşhis yaşı erkeklerde 69, kadınlarda ise 71'dir (22). Ayrıca mesane kanseri insidansı direk olarak yaşla artar. 65–69 yaşlarında erkeklerde 100.000'de 33'ten, 85 yaşın üstündeki erkelerde 100.000'de 75'e çıkar. Skuamoz hücreli kanserlerde de benzer eğilim vardır (20). Mesane kanseri adolesanlarda ve 30–40 yaş arasındaki genç yetişkinlerde iyi diferansiye histolojilidir ve daha sessiz biçimde davranır. Bu popülasyondaki mesane tümörlerindeki genetik ve moleküler değişiklikler, orta ve ileri yaş insanlarda görülen mesane tümörlerinin klinik davranış ve histoloji gradeleri ile uygunluk göstermez (24). Genç insanlarda prognoz çok daha iyidir, çünkü daha çok yüzeysel dereceli tümörler olarak görülür; bununla birlikte grade-grade karşılaştırıldığında hastalığın progresyon riski gençlerde yaşlılardaki ile aynıdır (25).

2.4.1.4. Bölgesel ve ulusal farklılıklar

Mesane kanserinin insidansı Birleşik Devletlerin kuzeyinde güneye göre daha yüksek oranda rapor edilse de, yaşlı insanların güneye göçünden dolayı, bu insidans oranları çok daha karmaşık hale gelmektedir (14,20,26). İnsidans oranları çeşitli ülkelerde farklıdır. İngiltere ve Birleşik Devletlerde, Japonya ve Finlandiya'dan daha yüksektir. Bu farklılıklar muhtemelen çevresel ve herediter faktörlerin kombinasyonlarının yansımasıdır (26).

2.4.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Mesane kanseri etyolojisinde ailesel özellikler rapor edilmiş olmakla birlikte çevresel etkenler en önemli faktördür (27). Bunlar mesleki kimyasallara maruziyet; sigara; kahve; analjezik ya da yapay tatlandırıcı kullanımı; parazitik, bakteriyel, mantar veya viral enfeksiyonlar; mesane taşları ve genotoksik kemoterapötik ajanlar olarak söylenebilir. Veriler en azından bazı mesane kanserlerinin karsinojenle indüklenmiş olduğunu gösterir. Karsinojenler hedef hücre DNA'sında lezyonlar oluştururlar ve tümöröenezisi hem başlatır hem de devam ettirirler (13).

2.4.2.1. Onkogenler

Bu kadar karışıklığa karşı onkolojik araştırmalar malign dönüşüm olması için mutlaka genetik değişikliğin ortaya çıkması gerekliliğini belirlemiş. Bu genetik değişikliklerin oluşumunda çok farklı potansiyel mekanizmalar rol alır. Bunlardan biri onkogenlerin indüksiyonu olup, bu normal genin değişip malign fenotip kodlayan gene dönüşmesi ve normal büyüme mekanizması kontrolünden kaçmaya imkan veren hücrelere dönüşmesini içerir (13). Örneğin HER2/neu ligand bağımsız bir tirozin kinaz aktivitesi oluşturarak etki gösterir ve mesane kanseri olgularında artmış ekspresyon izlenir (28). Yine c-myc ekspresyonu ile mesane tümörünün derecesi arasında ilişki olduğu yönünde veriler olmasına rağmen; tümör nüksü, progresyon ve yaşam süresiyle ilişkisi gösterilememiştir (29). Bcl-2, H-ras, mdm-2 gibi birçok onkogenle ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

2.4.2.2. Tümör süpresör genler

Karsinogenez sürecinde, hücre büyümesi kontrolü, DNA tamiri ya da apoptozisi sağlayan proteinleri kodlayan genlerinin inaktivasyonu onkogenlerin etkisi kadar önemli bir mekanizmadır. Tümör süpresör genler olarak adlandırılan bu genlerdeki inaktivasyon ya da delesyon kontrolsüz büyüme ya da hasarlı DNA hücrelerini öldürme programında bir bozukluğa neden olabilir ve sonunda genetik olarak değişik hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile sonuçlanır. Bu, genetik instabiliteye yol açar ve tüm etkilenmiş hücrelerde hatalı DNA kopyaları oluşur (30). Tümör süpresör genlerdeki değişikliğin tümörle sonuçlanması için, bu gen tarafından kodlanan proteinin (gen ürünü) fraksiyonel olmaması gerekir. Mesane kanserinde delesyona uğradığı bilinen birçok kromozomal bölgede süpresör gen lokalize edilmiştir ve kalan gen kopyalarının yapılan moleküler analizlerinde ürünü ya hiç olmayan ya da nonfonksiyone olan bir ya da birkaç mutasyon belirlenmiştir. Birkaç süpresör gen mesane kanseriyle yakın olarak ilişkilendirilmiştir. Kromozom 17'nin 17p13 lokalizasyonunda bulunan p53 geni birçok tümörde olduğu gibi mesane tümörlerinde de önemlidir. Yüksek dereceli değişici epitel tümörlerinde oldukça sık olarak 17p heterozigotisinde kayıp olduğu bilinmektedir (31). Retinoblastoma geni kromozom 13 üzerinde bulunan ve her iki allelinin yokluğu RB proteinin yokluğu ile

sonuçlanmaktadır. Mesane kanseri hastalarında %25-30 oranında RB geninde mutasyon görülür (32). Yine kromozom 9 üzerinde bulunan üç farklı proteinin kodlandığı 9p21 bölgesindeki mutasyonların tümör baskılayıcı özelliği in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (33).

2.4.2.3. Mesleki risk faktörleri

1800 yılların sonlarında kullanılmaya başlanan anilin boyaları ürotelyal karsinojendir (34). Mesane kanseri için karsinojen olduğu gösterilen diğer kimyasallar; 2-naphtylamine, 4-aminobiphenyl, 4-nitrobiphenyl, 4-4-diaminobiphenyl (benzidine) ve 2-amino-1-naphthol (35); yanıcı gazlar ve kömür tozu, muhtemelen klorize alifatik hidrokarbonlar (36) ve kimyasal boyalarda, lastik ve tekstil sanayinde kullanılan akroleyn gibi aldehitlerdir. ABD'deki mesane kanserlerinin %20'sinin mesleki maruz kalmaya bağlı olarak uzun latent periyotları takiben (30 ile 50 yıl) ortaya çıktığı gösterilmiştir (37). Bununla birlikte bu muhtemelen kümülatif dozlarla ilişkilidir ve daha yoğun maruz kalmayla, latent periyot kısalabilir (38). Mesane karsinojenlerinin çoğu aromatik aminlerdir. Diğer potansiyel kaynaklar intestinal bakteriyel flora aracılığıyla etki eden diyetel nitrit ve nitratlar ve aristolochic asit içeren bitkisel ilaçlardır (39,40). Artmış mesane kanseri riski olduğu bildirilen meslekler; oto sanayi işçileri, boyacılar, kamyon şöförleri, matkap operatörleri, deri işçileri, metal işçileri, tornacılar ve organik kimyasallar içeren mesleklerde çalışan kuru temizleme işçileri, diş teknisyeni, berber ya da güzellik uzmanları, doktor, giyim sanayi çalışanları ve tesisatçılardır (15).

2.4.2.4. Sigara içimi

Epidemiyolojik çalışmalar tütün kullanımı ile mesane kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Birleşik devletlerde ve diğer pekçok batı ülkelerinde erkeklerin hemen hemen yarısında tütün kullanımı olduğu düşünülüyor (41). Sigara içenlerde içmeyenlere göre mesane kanseri gelişme insidansı dört kat fazladır (26,42). Ağır sigara içicileri arasında, kadınlarda mesane kanseri riski erkeklerdekine oranla yaklaşık olarak iki kattır. Tütünde yaklaşık olarak 3800 kimyasal vardır, pek çok önemli karsinojenler içerir; benzo (a)piren, polisiklik aromatik hidrokarbonlar

(PAH), aromatik aminler (2-naftilamin [2-NA] ve 4-ABP) ve N-nitroz bileşikler. Ancak, sigara içiminin mesane kanserini artırma mekanizması açık değildir.

2.4.2.5. Kahve ve çay tüketimi

Mesane kanseri ile ilgili bazı etyolojik araştırmalarda kahve ve çay tüketimi sorumlu tutulmuşsa da sigara tiryakiliği ile birlikte ele alındığında bu tüketim paterniyle risk artışı ilişkilendirilememiştir (26,43).

2.4.2.6. Analjezik suistimasli

Fenasetin (anilin boyalarına kimyasal yapı olarak benzerlik gösterir) içeren analjezik preparatlarından çok miktarda tüketmek (5–10 yıllık bir periyot içinde 5–15 kg) renal pelvis ve mesane transizyonel hücre karsinomasıyla ilişkilendirilmiştir (44).

2.4.2.7. Yapay tatlandırıcılar

Kemirgenlerde yürütülen deneysel araştırmalarda sakarin ve siklamatlar gibi yapay tatlandırıcıların yüksek dozlarda kullanılması halinde mesane karsinogeni oldukları gösterilmiştir. Bu araştırmanın sonuçları tartışmalıdır; çünkü tatlandırıcılar aşırı yüksek dozlarda verilmiştir, kanser olguları yalnızca inutero ya da neonatal dönemde maruziyetin olduğu hayvanlarda görülmüştür ve verilen sakarin dozlarıyla hem üriner pH hem de elektrolit bileşimi belirgin biçimde değişmiştir ki bu durum karsinogenez için yatkınlığı artırmaktadır (45,46). Buna karşın insanlarda yürütülmüş olgu-kontrol çalışmaları yapay tatlandırıcılarla mesane kanseri riskinde artış arasında anlamlı ilişki gösterememiştir (26).

2.4.2.8. Kronik sistit ve diğer enfeksiyonlar

Uzun süre kalıcı kateterle takip edilen paraplejik hastalarda %2–10 oranında mesane kanseri gelişmektedir ve bunların %80'i skuamoz karsinomlardır (47,48). Erkeklerde şistozomiazisin endemik olduğu Mısır'da mesane skuamoz hücreli karsinomu en sık görülen malignensidir. Ayrıca şistozomiazisli erkeklerde

transizyonel hücreli karsinom riski de artmıştır. Sistitle indüklenmiş mesane kanserleri ana etken ne olursa olsun çoğunlukla uzun süreli ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir. Karsinogenez mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat mesanede nitrit ve N-nitrozo bileşiklerinin oluşumuyla ilişkili olabilir (49) ki bu bileşikler normal üriner komponentlerin parazitik ya da mikrobiyal metabolizması sonucu oluşmaktadır (50). Araştırmalar HPV DNA'sı ile kontamine mesane kanseri olgularının %2 ile %35 arasında değiştiğini göstermektedir (51,52).

2.4.2.9. Pelvik ışınlama

Serviks ya da over karsinomu nedeniyle radyoterapi görmüş kadınlarda yalnız cerrahi tedavi gören kadınlara oranla mesane kanseri geliştirme oranı 2-4 kat artmıştır (53). Protokole kemoterapi eklendiğinde (siklofosfamidli yada siklofosfamidsiz) yada tek başına kemoterapi kullanıldığında, insidans daha da artmaktadır. Tüm gruplarda on yıl sonunda risk artmaya devam etmektedir (54). Bu tümörler karakteristik olarak yüksek gradelidir ve tanı anında lokal olarak ilerlemiştir (55).

2.4.2.10. Siklofosfamid

Siklofosfamid tedavisi almış hastalarda mesane kanseri riski yaklaşık 9 kat artmasına karşın olgu-kontrollü epidemiyolojik çalışmalarda formal olarak bir ilişki gösterilememiştir (26). Bu tümörlerin çoğu tanı anında müsküler tabakaya infiltre olmuş yüksek gradeli tümörler olup, olgular sporadik transizyonel hücre karsinomalı hastalara göre daha genç bir yaş ortalamasına sahiptir ve her iki cinsiyet içinde dağılımları eşittir (56). Siklofosfamidin üriner bir metaboliti olan akrolein hem hemorajik sistitten hem de mesane kanserinden sorumlu tutulmaktadır. Bununla beraber hemorajik sistit gelişimi mesane kanseri ile ilişkili değildir (43).

2.4.2.11. Kalıtım

Mesane kanseri olgularının çoğunda kalıtım için güçlü epidemiyolojik bulgular bulunmaktadır. İzlanda da 1983 ve 1992 yılları arasında TCC tanısı almış

190 hastanın 12000 den fazla akrabasının kayıtları tutulmuştur ve TCC gelişme riskinin akrabalarda hafif arttığı bildirilmiş, bu artışın ikinci ve üçüncü derece akrabalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu direk bir genetik mekanizmanın sorumlu olduğunu tartışılır hale getirmektedir (57).

2.4.2.12. Diğer risk faktörleri

Blackfoo hastalığı Güney Tayvan’da endemiktir. TCC’nin aralarında olduğu çok sayıda malignensi ile ilişkilidir (58). Artezyen kuyularından çok miktarda arsenik alımıyla ilişkilidir (59). Aristilochia fangchi bir Çin şifalı bitkisidir ve genellikle kadınların kullandığı bir kilo verme aracı olarak Belçika tarafından imal edilmiştir. Mesane karsinomu geliştirme riski vardır. Ek risk faktörleri arasında böbrek transplantasyonu alıcısı olanlar ve kronik olarak düşük sıvı alanlar sayılabilir (60,61).

2.4.3. Semptom ve Bulgular

Mesane kanserinin en sık görülen semptomu ağrısız hematüridir ve hastaların yaklaşık %85’inde görülür. Gerçekte sistoskopik olarak belirlenebilecek mesane kanseri olan hastaların tamamına yakınında, idrar örnekleri incelendiğinde en azından mikrohematüri görülür. Mesane kanseri riski açısından uygun yaş aralığında olan bir hastada bir kez alınan idrar örneğinde açıklanamayan hematüri (mikroskopik ya da makroskopik) varsa doğrulamak için alınan ikinci bir idrar örneğinde hematüri yoksa sistoskopik muayene yapmak daha garantili olacaktır. Mesane irritabilitesi, sık idrara çıkma, ani sıkışma hissi ve dizüriden oluşan semptom kompleksi ikinci en sık görülen geliş şeklidir ve yaygın karsinoma in situ ya da invaziv mesane kanserini düşündürür (62). Diğer bulgu ve belirtileri arasında üreteral obstrüksiyona bağlı kuşak tarzında ağrı, alt ekstremitte ödemi ve pelvik kitle sayılabilir. Çok nadir olarak da başvuru anında ilerlemiş hastalık belirtileri olan kilo kaybı, abdominal ağrı ya da kemik ağrısı ile başvurabilirler (63).

2.4.4. Tanı Yöntemleri

2.4.4.1. Konvansiyonel sitoloji

Malign ürotelyal hücreler, idrar sedimenti ya da mesane yıkanmasının mikroskopik incelemesi ile görülebilir. Mikroskopik sitoloji yüksek gradeli tümörü ve karsinoma in situsus olan hastalarda daha duyarlı bir yöntemdir. Bununla birlikte yüksek gradeli tümörü olan hastalarda bile idrar sitolojisi %20 oranında yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Hastaların %1 ile %12'sinde yanlış pozitif sitoloji sonucu alınabilmektedir. Bunun nedeni genellikle ürotelyal atipi, inflamasyon, radyoterapi ya da kemoterapiye bağlı değişikliklerdir (64). Tahminlere göre yıkama ile alınan bir örneğin duyarlılığı miksiyon ile alınan 3 örneğine yakındır (65).

2.4.4.2. Flow sitometri

Flow sitometri nükleusları DNA'ya bağlanan florasan bir boya ile boyanmış olan hücrelerdeki DNA miktarını ölçer. Dolayısıyla, bir tümördeki anöploid hücre popülasyonunu ve proliferatif aktiviteyi (S fazındaki hücrelerin yüzdesi) hesaplayabilir. DNA diploid tümörler daha düşük grade ve stage'de olmaya meyillidir ve bu hastaların prognozu daha iyidir. Triploid ya da tetraploid kromozom sayısına sahip olan tümörler kötü patolojik özellikler taşırlar ve hastaların prognozu kötüdür. Tetraploid tümörü olan hastaların prognozu triploiden tetraploide kadar kromozom sayısına sahip olanlara göre daha iyidir, fakat diploid tümörü olanlara göre daha kötüdür (66,67). Flow sitometri birçok parametreyi bir arada ölçebilir. Örneğin hücreler DNA ve sitokeratin (epitelyal hücre marker'ı) için boyanabilir. Flow sitometri cihazı da gerekli şekilde programlanarak yalnızca sitokeratinler için pozitif boyanan hücrelerdeki DNA içeriğinin ölçülmesi sağlanabilir (68). Genelde, flow sitometri konvansiyonel sitolojiden klinik olarak daha değerli gibi görünmese de, yapılan bazı çalışmalar, sonuçlarının sitolojiye göre daha kesin olduğunu bildirmektedir (69). Genellikle diploid olan düşük grade'li yüzeysel tümörler yanlış negatif sonuç vermektedir.

2.4.4.3. Görüntü analizleri

Kantitatif floresan görüntü analizi, mikroskopik bir lam üzerine yayılmış olan hücrelerin her birindeki DNA miktarını kantitatif olarak ölçen otomatik bir sitolojik tekniktir. Bu teknik bilgisayar tarafından kontrol edilen ve slayt üzerindeki her bir hücrenin çekirdeğini tarayarak görüntüleyen floresan bir mikroskop kullanır. Görüntü analizleri ile her hücre incelenebildiğinden, bu teknik çok sayıda hücreye gereksinim duyan akım sitometrisine göre daha kolayca elde edilen miksiyonel alınan idrar örneklerini kullanabilir (70).

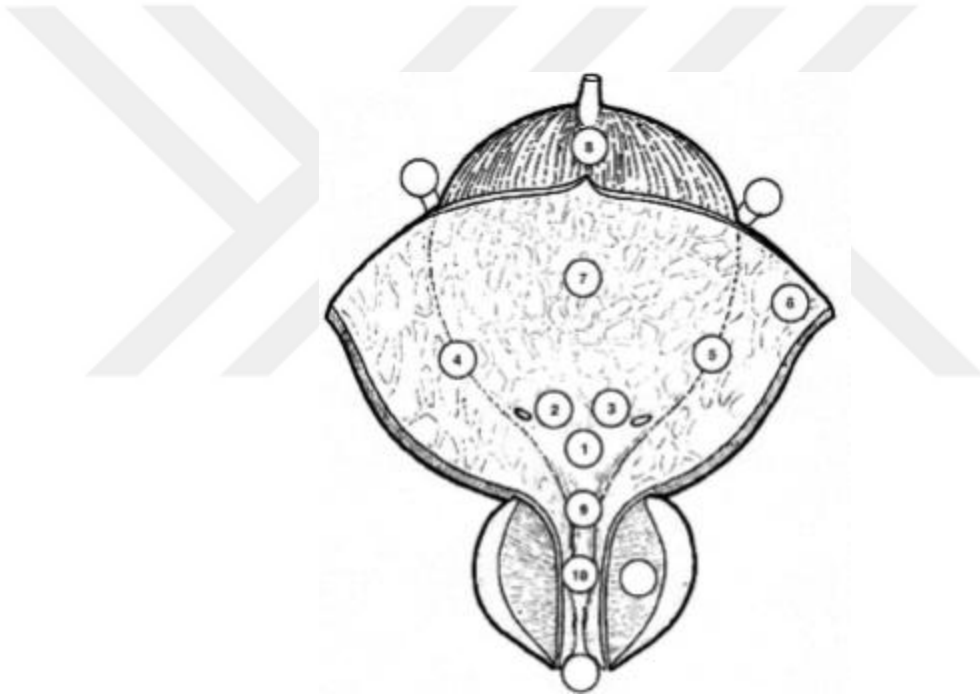
2.4.4.4. Ekstratuar ürografi

Ürografi mesane kanseri tanısında, özellikle de küçük olanları tanımada, sensitif bir yöntem değildir. Ancak üst üriner sistemde aynı anda bulunabilecek ürotelyal tümörleri değerlendirmek için faydalıdır. Ürogramın sistogram fazında büyük tümörler mesanede dolma defekti şeklinde kendini gösterir. Mesane tümörüne bağlı olarak gelişmiş üreter obstruksiyonu genellikle kas invaziv kanserin ilk bulgusudur (13).

2.4.4.5. Sistoskopi

Mesane kanseri olduğundan şüphelenilen her hastaya dikkatli bir sistoskopi ve bimanuel muayene yapılmalıdır. Anormal olanlardan biyopsi alınmalıdır. Random ya da seçilmiş alan mukoza biyopsileri de alınabilir. Papiller mesane tümörlerinin tanısı, sistoskopik muayene ve bu muayene sonucu yapılacak rezeksiyonun histolojik incelemesine bağlıdır. CIS tanısı ise sistoskopi, idrar sitolojisi ve multiple mesane biyopsilerinin histolojik incelenmesi kombine edilerek yapılmaktadır (71). Özellikle erkelerde flexible sistoskop ve intraüretral lubrikan lokal anesteziklerin kullanımı hasta uyum ve konforunu artırmaktadır (72). Bütün üroepitelyumun dikkatli bir şekilde incelenmesi tümör atlanma olasılığını azaltacaktır. Eğer görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiş bir mesane tümörü varsa poliklinik sistoskopisi atlanıp hasta direkt TUR-Mesane için hazırlanmalıdır. Sistoskopideki bulguların dikkatli bir tarifinin yapılması gerekmektedir. Bu tarif tümörün lokalizasyonunu, boyutunu,

sayısını, görünümünü (papiller& solid) ve mukozal anormal görünümeleri içermelidir. Sistoskopi sonucunda mesane diyagramlarının kullanılması önerilmektedir. Porfirin prekürsörü olan 5-aminolevülinik asid (ALA)'ın intravezikal uygulanımı ile beraber 375–440 Nm'lik mavi ışığı kullanmak beyaz ışıkla yapılan sistoskopide görülmeyen lezyonların görülmesini ve tanınmasını sağlar. Florasan sistoskopinin malign tümörleri özellikle Cis'ı tespit etmede konvansiyonel sistoskopiden daha sensitif olduğu gösterilmiştir (73,74). Florasan sistoskopinin spesifitesinin ise konvansiyonel sistoskopiden daha az olduğu gösterilmiştir (%63&%81). florasan sistoskopinin false- pozitifliğinin sebebinin ise inflamasyon, yakın dönemde yapılmış TUR ve son 3 ay içinde BCG tedavisi almaktan kaynaklandığı tespit edilmiştir (75,76).



Şekil 7. Mesane Diyagramı

- 1.Trigon 6.Ön Duvar
- 2.Sağ üreter Orifisi 7.Arka Duvar
- 3.Sol Üreter Orifisi 8.Kubbe
- 4.Sağ Duvar 9.Mesane Boynu
- 5.Sol Duvar 10.Posterior Üretra

2.4.4.6. Mesane tümörlerinin rezeksiyonu

Mesane tümörünün ideal rezeksiyonunda ilk önce tümör kitlesi, daha sonra derin kısmı, altındaki bir miktar kas dokusuyla birlikte rezeke edilir ve her parça

histolojik incelemeye ayrı ayrı gönderilir. Bu yaklaşım tümörün komplet olarak çıkarılmasını sağladığı gibi grade ve tümörün infiltrasyonu hakkında da değerli tanısal bilgi verir. Üreter orifislerine uzanan tümörler orifis kaygısı taşımadan rezeke edilmelidir; ancak tümörü rezeke ettikten sonra orifisi koterize etmemek önemlidir. Üreter orifisi rezeke edildiğinde birkaç gün stent koyarak orifisin ödem nedeniyle obstruksiyona uğraması önlenabilir. Lateral mesane duvarındaki tümörlerin rezeksiyonu sırasında obturator sinir stümülasyonu olup, uyluk adduktor kasında şiddetli kontraksiyona yol açabilir. Bu tür tümörlerin rezeksiyonu genel anestezi altında yapılmalı, aynı zamanda hastayı iyice paralizi etmek için İ.V pancuronium uygulanarak adduktor kas spazmı ile olabilecek istenmeyen mesane perforasyonu riski en aza indirilmelidir (13). Yapılan çalışmalarda daha derin ve daha önceki rezeksiyon alanından en az 2cm geniş yapılan rezeksiyonlarda Ta tümörler için %13, T1 tümörler için ise %35 oranında rezidü tümör tespit edilmiştir (77). Mesane divertikülü içindeki tümörlerde rezeksiyonda mesane perforasyon riskinin yüksekliği nedeniyle dikkat edilmelidir. Mesane tümörü tanısında ve tedavisinde ilk TUR'un hem evreleme de, hem de tedavide yeterli olmadığı görülmüştür. Yapılan birçok çalışmada RE-TUR ile rezidü tümör saptanma oranları %33-76 arasında değişmektedir (78,79). Yine aynı çalışmalarda rezidü tümörün %80'i eski rezeksiyon alanında izlenmiştir (78,80).Yapılan çalışmalarda T₁ olarak rapor edilen tümörlerin Re-Tur patolojilerinde kasa invaziv tümör saptanma oranının %4-25 arasında değiştiği; sistektomi serilerinde bu oranın %50 'ler düzeyine kadar çıkabildiği gösterilmiştir (81,82,83,84). Re-Tur'un rekürensiz sağkalımı arttırdığı çalışmalarla ortaya konmuştur (78,85). EAU 2014 Guideline'da Re-Tur endikasyonları;

1. İnkomplet TUR-Mesane,
 2. İlk gönderilen patoloji spesmeninde kas dokusunun örneklenememiş olması,
 3. Tüm T₁ Tümörler,
 4. Tüm Yüksek Grade'li tümörler (primer Cis Hariç),
- Şeklinde sıralanmıştır.

2.4.4.7. Seçilmiş alan mukoza biyopsileri

Seçilmiş alan mukoza biyopsilerinin primer tümörün rezeksiyonu sırasında tümöre komşu alanlardan, karşı duvardan, mesane kubbesinden, trigondan ve prostatik üretradan alınması önerilmektedir. Bu biyopsilerin %20-25'inde displazi veya karsinoma in situ bulunur ve bu biyopsiler tümör nüksü açısından önemli prognostik bilgi verir (86). Seçilmiş alan mukoza biyopsilerinin örnekleme işlemine bağlı olarak premalign ya da malign alanları atlama riski olabileceği açıktır. EORTC'nin 995 hastalık bir çalışmasında düşük dereceleri tümörlerde yapılan R-biyopsilerin %95.6'sı normal iken yüksek dereceli tümörlerde bu oran %84.4'e düşmektedir. Otörler pozitif çıkan biyopsilerin evreleme ve tedavi planında değişikliğe yol açmadığını bildirmişlerdir. (87) Yapılan başka bir çalışmada 1033 hastaya yapılan R-biyopsi sonrası %12,4 anormal görünüm saptanmış ve bunların %7'si tedavi planını değiştirecek biyopsiler olduğu belirtilmiş. (88) Çoğu mesane tümöründe seçilmiş alan ürotelyal biyopsilerin alınmasının akılcılığı tartışılırsa da, eğer parsiyel sistektomi yapılması düşünülüyorsa ya da idrar sitolojisinde yüksek gradeli kanser varlığı olup, sistoskopik olarak tümör görülüyorsa ya da tüm lezyonlar düşük gradeli yüzeysel papiller tümör şeklinde görülüyorsa bu biyopsileri almak gereklidir (13). Prostatik üretradan biyopsi almak ise tümör trigon ya da mesane boynuna yakın, mesanede Cis ve multiple tümör olması durumunda alınmalıdır (89,90).

2.4.5. Evreleme Tanı Araçları

2.4.5.1. Bilgisayarlı tomografi

BT primer tümörün yaygınlığını tayin etmenin yanı sıra, pelvik ve paraaortik lenfadenopati ve organ metastazları hakkında da bilgi verir. Penetrasyonun derinliğini doğru tayin etmek için BT'nin TUR'dan önce yapılması gerekirse de, bu pek pratik değildir (91). Kontrastlı BT evrelemenin doğruluğunu artırır (92). BT'nin doğruluğunun sınırlı olmasının nedeni, ancak gross ekstraprezikal tümör yayılımını, oldukça büyük lenf bezlerini ve çoğu 2 cm'yi aşan karaciğer metastazlarını tanıyabilmesine dayanmaktadır (93). BT nodal metastazı olanları %40-70'ini tanımakta yetersiz kalmaktadır (94).

2.4.5.2. Manyetik rezonans görüntüleme

MRG, BT'den daha fazla yardımcı değildir. Bazı istisnalar varsa da, MRG ile pelvik ve abdominal anatominin rezolüsyonun, BT'den daha iyi olmadığı bildirilmiştir (95). MRG ile çok planlı görüntü alma olanağı, teorik olarak anatominin daha iyi görüntülenmesini sağlar. GdDTPA (Gadolinium-diethylenetriamine-penta-acetic acid kompleksi) ve demir içeren materyaller gibi paramagnetik kontrast ajanların kullanılması ile yumuşak doku kontrastı artırılabilir. Bu ajanları kullanarak küçük bir seride, sonunda cerrahi evrelemeye giden invaziv mesane tümürlü hastalarda, nodal metastazları tanımda üç boyutlu MRG'nin % 75 duyarlılık ve % 96 özgüllük sağladığı bildirilmiştir. Hem BT hem de MRI çok ileri evre tümörlerde daha doğru sonuçlar vermektedir (96).

2.4.5.3. Ultrasonografi

Üriner sistemin değerlendirmesinde ilk araç olarak artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bu sadece kontrast maddelerin kullanımını önlemez aynı zamanda mesane ve üst üriner sistemin iyi görüntülenmesini sağlar. Transabdominal USG renal kitlelerin karakteristikleri, hidronefrozun belirlenmesi ve mesanedeki dolum defeklerinin görülmesine izin verir (97).

2.4.5.4. Lenfadenektomi

Pelvik lenfadenektomi, bölgesel lenf nodu tutulumunu göstermede en kesin yöntemdir. Mesane kanserinde standart evreleme lenfadenektomi, iliak bifurkasyondan femoral kanala ve genitofemoral sinirden mesane pediküllerine kadar olan lenf bezlerinin çıkarılmasını içerir (98). Bu alanda bulunan internal iliak, presakral, obturator fossa ve external iliak lenf nodlarının diseksiyonunu içerir. Süper extended lenf nodu diseksiyonu ise kranialde inferior mezenterik artere kadar uzanmaktadır (99,100).

2.4.5.5. Kemik sintigrafisi

Karaciğer fonksiyon testleri, özellikle de alkalen fosfataz düzeyi normal olan hastalarda, kemik sintigrafisinde nadiren metastatik hastalığa rastlanır (101). Başlangıçta yapılan kemik sintigrafisi takipler için bir temel teşkil eder. Bu nedenle invaziv mesane kanserli hastalarda önerilen metastaz araştırması akciğer grafisini, ekskretuar ürografiye, abdominopelvik BT'yi, kemik sintigrafisini ve karaciğer fonksiyon testlerini içerir (13).

2.4.6. Evreleme

İlk olarak 2002 yılında kullanımı kabul gören TNM sınıflaması 2009 yılında revize edilmiştir (102). Ancak mesane tümöründe herhangi bir değişikliğe gidilmemiştir.

Tablo 1. 2009 TNM Sınıflaması

T – Primer Tümör

Ta: İnvaziv olmayan papiller karsinom

Tis: Karsinoma in situ (Cis)

T1: Tümör subepitelyal bağ dokuya invaze

T2: Tümör kas tabakasına invaze

T2a: yüzeysel kas (iç yarı)

T2b: derin kas (dış yarı)

T3: Tümör perivezikal dokuya invaze

T3a: mikroskopik olarak

T3b: makroskopik olarak

T4: Tümör aşağıdakilerden herhangi birine invaze

Prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar

T4a: prostat, uterus veya vajina

T4b: pelvik duvar veya abdominal duvar

N: Lenf Nodülleri

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Gerçek pelviste (hipogastrik, obtrator, presakral veya eksternal iliak) tek bir lenf noduna metastaz

N2: Gerçek pelviste (hipogastrik, obtrator, presakral veya eksternal iliak) birden fazla lenf noduna metastaz

N3: Common iliak lenf nodlarına metastaz

M: Uzak Metastaz

M0: uzak metastaz yok

M1: uzak metastaz var

Yaklaşık olarak mesane tümörlerinin %70-85'i yüzeysel şekilde prezente olur. Bu yüzeysel tümörlerin de %70'i evre Ta olarak, %20'si T1 olarak ve %10'u CIS olarak presente olur.

2.4.6.1. Mesane tümörlerinin histolojik derecelendirilmesi

1998'de WHO ve ISUP tarafından yeni non-invaziv ürotelyal tümör sınıflaması teklif edildi ve 2004'te WHO tarafından yayınlandı (103,104).

Tablo 2. 1973 ve 2004 WHO Derecelendirmesi

1973 WHO Derecelendirmesi

Ürotelyal Papillom
Grade 1. İyi Diferansiye
Grade 2. Orta diferansiye
Grade 3. Kötü Diferansiye

2004 WHO Derecelendirmesi

Düz Lezyonlar

Hiperplazi
Reaktif Atipi
Önemi Bilinmeyen Atipi
Ürotelyal Displazi
Ürotelyal Cıs

Papiller Lezyonlar

Ürotelyal Papillom
Düşük Malign potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazmlar
Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom
Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

2.4.6.2. WHO / ISUP derecelendirmesi

PUNLMP (düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal neoplazmlar), malign sitolojik özellikleri olmayan ama normal ürotelyal hücrelerin papiller konfigürasyonda gözlendiği lezyonlardır. Progresyon riskleri önemsiz olmakla beraber, tamamıyla benign değildir ve tekrarlama eğilimleri vardır (97).

2.4.7. Patoloji

2.4.7.1. Normal mesane ürotelyumu

Normal mesane ürotelyumu 3 ile 7 katman kalınlığındadır. Bir ya da daha fazla tabakadan oluşan ara hücreler bazal hücre tabakasının üzerinde yer alır. En yüzeyel tabaka ise büyük, düz ve şemsiye hücrelerinden oluşur. Ürotelyum lamina propriya bazal membranı üzerinde yerleşir. Lamina propriya, içinde düz kas lifleri bulunan tunika muskularis mukozayı içerir (105).

2.4.7.2. Epitelyal hiperplazi ve metaplazi

Epitelyal hiperplazi terimi nükleer ya da yapısal anormallikler olmaksızın hücre sayısında artışı ifade eder. Ürotelyal metaplazi genellikle mesane tabanında, sıklıkla fokal alanlarda epidermoid (squamos metaplazi) ya da glandular (adenomatöz metaplazi) gelişim şeklinde, nontransizyonel epitelyal görünümündedir. Hücrel atipiden yoksun skuamoz metaplazi ya da belirgin keratinizasyon benign bir durumdur. Von Brunn's nests lamina propriada yerleşmiş benign görünümlü adalardır. Sistitis sistika, Von Brunn's nestslerinde, yuvanın merkezindeki ürotelyumun eozinofilik likefaksiyona uğramış şeklidir. Sistitis glandülaris de sistitis sistikaya benzer, ancak farklı olarak transizyonel hücreler glandüler metaplaziye uğrarlar. Sistitis glandülaris adenokarsinom için bir prekürsör olabilir (106).

2.4.7.3. Preneoplastik proliferatif anormallikler

Atipik hiperplazi epidermal hiperplaziye benzer, farklı olarak nükleer anormallikler ve şemsiye hücrelerinde parsiyel yer değişiklikleri bulunur (107). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve International Society of Urological Pathology (ISUP) düz interepitelyal lezyonları da içeren ürotelyal neoplazmlar için bir sınıflama getirmişlerdir (103).

2.4.7.4. Displazi

Displazi terimi normal ürotelyum ve karsinoma in-situ (şiddetli displazi) arasındaki epitelyal değişikliklerdir. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli normal epitelyal polaritede saptanmayan bazal yerleşimli nükleuslara sahiptir. Displastik epitelyum artmış ve mitotik resimler içermez (108).

2.4.7.5. İnverted papilloma

İnverted papilloma kronik inflamasyona ya da mesane çıkışındaki obstruksiyona bağlı gelişen benign proliferatif bir lezyondur. Papiller çıkıntılar mesane lümeninden çok fibromüsküler stromaya doğru ilerler. Lezyon genellikle ince bir normal ürotelyum tabakası ile kaplıdır. İnverted papillomalar sistitis sistika ya da skuamoz metaplazi alanları içerebilir. İnverted papillomaların malign transformasyonu nadir olarak bildirilmiştir (109). Bununla birlikte inverted papillomaların transizyonel hücreleri karsinoma ile birlikteliği daha sıktır (110).

2.4.7.6. Nefrojenik adenom

Nefrojenik adenom histolojik olarak primitif renal kolektör tübüllerden kaynaklanan nadir bir lezyondur. Bu ürotelyumun travmaya, enfeksiyona ya da radyoterapiye metaplastik bir cevabı olup, sıklıkla dizüri ve pollaküriyle birlikte. Ödem ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu sıktır, fakat nükleer atipi ya da mitotik aktivite azdır (111).

2.4.7.7. Vezikal lökoplaki

Lökoplaki belirgin keratinizasyon, aşağıya doğru büyüyen çıkıntılar (akontozis), selüler atipi ve displazi ile karakterize skuamoz metaplazidir. Normal ürotelyumun zararlı uyarana cevabı olarak ortaya çıktığına inanılmaktadır ve genel olarak hastaların %20'sinde skuamoz hücreli karsinoma ilerleyebilen premalign bir lezyon olarak kabul edilmektedir (13).

2.4.7.8. Psödosarkom (postoperatif iğ hücreli nodül)

Postoperatif iğ hücreli nodül mesane sarkomuna benzeyen nadir bir lezyondur. Alt üriner sistem girişimi ya da enfeksiyonundan birkaç ay sonra iğ hücrelerinin reaktif proliferasyonu ile oluşur. Bu lezyonlar yanlış olarak malign olarak yorumlanmıştır ve uygunsuz olarak radikal cerrahi uygulanmıştır. Genellikle leiomyosarkom ile karıştırılırlar (112).

2.4.8. Ürotelyal Karsinom

2.4.8.1. Karsinoma in situ

Karsinoma in situ mukozanın eritemli kadifemsi yama şeklindeki lezyonu olarak görünürse de sıklıkla endoskopik olarak tanınmaz. Histolojik olarak az diferansiye transizyonel hücreli karsinomdan oluşur. Karsinoma in situ asemptomatik olabilir ya da pollaküri, urgency ve dizüri gibi şiddetli semptomlar oluşturabilir (113). Karsinoma in situ olan hastaların %80 ile %90'ında idrar sitolojisi pozitifdir. Yüksek gradeli yüzeyel tümörü olan hastaların %25 ya da daha fazlasında karsinoma in situ mevcuttur ve bunların %40'ı ile %83'ü ilerleyerek kasa invaziv kansere dönüşür (86,114). Yaygın karsinoma in situ nedeniyle sistektomi yapılan hastaların %20'sinde mikroskobik kas tutulumu olan kanser görülmektedir (115). Yüksek oranda karsinoma in situ ve derin invazyonu olan mesane kanserinin her ikisinde de p53 geninin delesyon ve/veya mutasyonu ile birlikte bu gene bağlı protein ürünlerinde de değişiklikler görülmektedir. Bu karsinoma in situnun invaziv mesane kanserinin başlangıç lezyonu olduğu konusundaki tartışmayı desteklemekle kalmaz, aynı zamanda p53 anormalliklerinin nadiren görüldüğü düşük gradeli papiller tümörlerinin başlangıcı olma olasılığını da büyük ölçüde ortadan kaldırmış olur (116,117).

2.4.8.2. Transizyonel hücreli karsinom

Mesane tümörlerinin %90'dan fazlası transizyonel hücreli karsinomdur. Bu fikir birliği konferansında WHO ve ISUP patoloğları bunları ürotelyal kanserler olarak isimlendirmeye karar vermişlerse de bu terim skuamoz kanserler ve

adenokanserler gibi diğer kanser tiplerinde ürotelyumda bulunabilmesinden dolayı patolog olmayanlarda bir miktar kavram kargaşası yaratabilir. İsimden bağımsız olarak ürotelyal (transizyonel hücreli) kanserler normal ürotelyumdan, mukozada papiller katlantıları olan artmış sayıda epitelyal hücre tabakaları, hücre polaritesinin kaybı, tabandan yüzey tabakalara doğru anormal hücre maturasyonu, artmış çekirdek/stoplazma oranı, belirgin nükleoli, kromatin kümeleşmesi ve artmış sayıda mitoz ile ayrılır (118). Ürotelyal karsinomlar tümör büyüme şekillerine göre birtakım farklılıklar gösterir. Bunlar arasında papiller, sesil, çevreye yayılan, nodüler, mikst ve yassı, epitelyum içine doğru büyüyen (karsinoma in situ) sayılabilir. Mesane tümörlerinin yaklaşık %70'i papiller, %10'u nodüler ve %20'si mikst tiptedir. Mesane kanseri için üzerinde uzlaşılmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. En çok kullanılan sistemler ise tümör hücrelerindeki anaplazinin derecesi göz önünde tutularak yapılmaktadır (119). Tümör derecesi (grade) ve evresi (stage) arasında güçlü bir bağlantı bulunmaktadır (120). Buna göre iyi diferansiye ve orta derecede diferansiye tümörler yüzeysel olmaya meyilli iken az diferansiye olan daha çok kasa invaze tiptedir. Düşük dereceli (tamamı iyi diferansiye ve birçoğu da orta derece diferansiye) tümörlerin ve yüksek dereceli (kötü diferansiye) tümörlerin temelde birbirinden farklı orjinleri olduğu konusundaki yaygın ve kabul görmüş klinik kanıtı, günümüzde destekler nitelikte moleküler ve sitogenetik veriler bulunmaktadır. Buna göre birinci grupta yer alan tümörler kromozom 9q üzerindeki tümör baskılayıcı genlerden bir yada birkaçının kaybı sonucu oluşmakta iken ikinci grupta yer alanlar, daha önceki olaylara benzer şekilde p53,pRb ve/veya p16 değişiklikleri sonucu oluşmaktadır.

İyi diferansiye (grade 1) tümörler ince bir fibromüsküler sapla birlikte yedi kattan daha fazla tabakaya kalınlaşmış bir ürotelyuma sahip ve hücrelerinde az miktarda anaplazi ve pleomorfizm bulunan tümörlerdir. Tabandan yüzeye doğru görülen hücresel olgunluk karmaşası azdır ve az miktarda mitotik şekillere rastlanır. Mukoza tarafından çevrelendikleri takdirde bunlar, WHO ve ISUP tarafından düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal tümörler olarak adlandırılmaktadır. Bununla birlikte tek başına saptandıklarında bile genellikle nüks ederler ve nüks tümörler daha yüksek histolojik grade ve evrede olabilir (121). Bu görünümde olan

lezyonlar aynı mesanede ve de çoğunlukla aynı tek tümörde daha yüksek dereceli kanser olarak bulunabilmektedir (122).

Orta derece diferansiye (grade 2) tümörler daha geniş bir fibrovasküler çekirdeğe sahip, tabandan yüzeye doğru hücrel olgunlaşma dağılımı daha fazla olan ve hücre polarite kaybı daha yüksek olan tümörlerdir. Çekirdek sitoplazma oranı daha fazla olmakla birlikte daha fazla nükleer pleomorfizm görülür ve çekirdekçik daha belirgindir. Mitotik şekillere daha fazla rastlanır. Bu tümörler yeni WHO ve ISUP sınıflandırmasında düşük dereceli (low grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır.

Kötü diferansiye (grade 3) tümörler yeni WHO ve ISUP sınıflandırmasında yüksek dereceli (high grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır. Tabandan yüzeye doğru gidildikçe hücrelerde farklılaşma görülmez. Yüksek çekirdek ve stoplazma oranı ile birlikte belirgin nükleer pleomorfizm göze çarpar. Mitotik şekillere sık rastlanır (123).

2.4.8.3. Skuamöz hücreli karsinom

Mesanenin skuamöz karsinomu Avrupa ve ABD’de seyrek görülürken (%1–7), şistozomiazis enfeksiyonunun yaygın olduğu Mısır’da bu oran tüm mesane kanserlerinin %75’i olarak rapor edilmiştir (13). Skuamöz hücreli karsinom (SHK) patogenezinde yer alan başlıca risk faktörleri; şistozomiazis enfeksiyonu, üriner taşla bağlı kronik irritasyon, uzun süreli kalıcı kateterizasyon, kronik üriner enfeksiyonlar, mesane divertikülü olarak sıralanabilir. Kronik enfeksiyonlar ve/veya kalıcı kateterizasyon sıklıkla mesanede skuamöz değişikliklere neden olmakta ve %5 oranında SHK’ye ilerlemektedir (124). Şistozomiazis nedenli mesane kanserlerinde standart tedavi radikal sistektomi ve üriner diversiyondur. Neoadjuvan ve adjuvan radyoterapi ve kemoterapinin etkinliği düşüktür (125).

Non- şistozomiazis skuamöz hücreli karsinomda genellikle tanı sırasında hastalar ileri evrede tespit edilmekte olup prognoz kötüdür. Ölüm nedeni çoğu zaman metastaz değil, lokal hastalığa bağlıdır. Literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışmaların ışığında tedavide radikal sistektomi önerilmektedir (126).

2.4.8.4. Adenokarsinoma

Adenokarsinom primer mesane kanserlerinin %2'den azını oluşturur (127). Makroskopik hematüri ve işeme bozuklukları mesane adenokarsinomunda da görülen başlıca şikâyetlerdir. Sistoskopide papiller lezyona veya infiltratif bir görünüme de rastlanabilir. Çoğunlukla tümör kasa invaze olmuş haldedir ve ileri evredeyken tanı konulur (128).

Mesane adenokarsinomu kaynağına göre üç kategoride incelenebilir; primer (%0.5-2), urakal (%0.07-0.34) ve metastatik veya invaziv (barsak, prostat, over kaynaklı) olabilir. Urakus karsinomu olan hastalar, primer adenokarsinomu olanlara göre daha kötü prognoza sahiptirler (129). Cerrahi tedavi kür için tek öneridir, radyoterapi ve kemoterapi etkin değildir (130).

2.4.9. Mesanenin Ürotelyal Olmayan Tümörleri

2.4.9.1. Küçük hücreli karsinom

Mesanenin küçük hücreli karsinomunun nöroendokrin hücrelerden ya da dendritik hücrelerden kaynaklandığına inanılmaktadır. Küçük hücreli karsinomlar, değişici epitel hücreli kanser elemanlarıyla aynı tümörde karışık olarak da bulunabilirler. Nöroendokrin belirleyiciler gösterirler, örneğin spesifik enolaz pozitif boyanabilirler. Genellikle agresif tümörler olup erken vasküler ve kas invazyonu gösterirler (131).

2.4.9.2. Karsinosarkom

Karsinosarkomlar oldukça malign tümörler olup, malign mezenşimal ve epitelyal elemanlar içerirler. Mezenşimal elemanlar genellikle kondrosarkom ya da osteosarkomdur. Epitelyal elemanlar transizyonel hücreli kanser, yassı hücreli kanser ya da adenokanser olabilir. Bunlar nadir tümörler olup genellikle orta yaşlı erkeklerde olur. Prognoz sistektomi, radyoterapi ve/veya kemoterapi ile yapılan agresif tedaviye rağmen kötüdür (132).

2.4.9.3. Metastatik karsinom

Mesane sekonder olarak başka bir yerin primer kanseri tarafından tutulabilir. En sık primer yerleri prostat, over, uterus, akciğer, mesane, böbrek ve mide olup primer melanoma, lenfoma ve lösemi de mesaneyi tutabilir (118).

2.4.9.4. Nonepitelyal mesane tümörleri

Mesane tümörlerinin %1-5'i nonepitelyal kökenlidir. En sık görülen nonepitelyal mesane tümörleri aşağıdaki bölümlerde anlatılmıştır (13).

Nörofibrom: Nörofibrom, sinir kılıfının benign tümörü olup, Schwann hücrelerinin aşırı büyümesi ile olur. Multipl nörofibromlar, değişken penetrans özellikli kalıtsal otozomal-dominant geçişli olabilir (Nörofibromatozis). Mesanede nörofibromlar mesane duvarındaki ganglionlardan gelişir (121).

Feokromasitoma: Mesane feokromasitoması tüm mesane kanserlerinin %1'inden azını ve tüm feokromasitomaların %1'inden azını oluşturur. Genellikle trigon bölgesinde paraganglionik hücrelerden köken alır (118). Cinsiyet ayrımı yoktur ve pik insidans yaşı ikinci ile dördüncü dekatlar arasındadır. Mesanede feokromasitomaların çoğu hormonal olarak aktiftir ve hastaların üçte ikisinde mesanenin dolması ve/veya boşalması hipertansiyon ya da senkop krizlerine neden olur. Hematüri, hastaların sadece yarısında gelişir. Sistoskopik muayenede tümör, intakt ürotelyum ile örtülü bir submukozal nodül olarak görülür. Parsiyel sistektomi ile birlikte tümörün komple eksizyonu, mesane feokromasitomalı hastalarda tercih edilen tedavi seçeneğidir. TUR hipertansif bir krizi presipite edebileceğinden genellikle kontrendikedir (13).

2.4.9.5. Primer lenfoma

Primer mesane lenfoması submukozal lenf foliküllerinden köken alır ve nonepitelyal mesane tümörlerinin en sık ikinci tipidir (133). Pik yaşı 40 ile 60'tır ve kadınlar erkeklerden daha çok etkilenir. Malign lenfomaların tüm histolojik tipleri mesanede görülür ve tedavi yaklaşımı diğer bölge lenfomaları ile aynıdır (13).

2.4.9.6. Plazmasitom, granüler hücreli myoblastom, malign melanom, koryokarsinom ve yolk salk tümörü

Bu nadir primer mesane tümörleri vücudun diğer bölgelerindeki benzer tümörler ile aynı özellikleri gösterir ve tedavileri benzerdir (13).

2.4.9.7. Sarkom

Normalde mesanede bulunan hücre tiplerini içeren malign bağ dokusu tümörleri arasında Anjiosarkom ve Leimyosarkom bulunur (13).

a) Anjiosarkom ve Hemanjiosarkom: Mesane duvarında gelişen anjiosarkomlar oldukça nadir tümörlerdir. Hemen hemen tüm hastalarda çoğu zaman masif, bazen de hayatı tehdit eden hematüri görülür. Hemanjiosarkomlar anjiosarkomlardan daha sık olsa da yine de oldukça nadir lezyonlardır. Genellikle makroskopik hematüriye neden olmaları ile tanı alırlar (134).

b) Leimyosarkom: Leimyosarkom erişkinlerde mesanede oluşan en sık malign mezenkimal tümördür. Erkeklerde kadınlardan iki kat daha sıktır. Gross olarak submukozal nodül ya da ülser kitle olarak görülür (135).

c) Rabdomyosarkom: Rabdomyosarkomlar herhangi bir yaşta görülebilirse de çocuklarda daha sıktır. Çocuklardaki embriyonal rabdomyosarkomlar karakteristik olarak mesane tabanında polipoid lezyonlar oluşturur ve sarcoma botryoides olarak adlandırılır. Erişkin rabdomyosarkomları üç hücre tipi içerir: İğ hücre, alveolar hücre ve dev hücre. Bu agresif tümörler radyoterapi ya da kemoterapiye kötü yanıt verirler ve genellikle prognoz kötüdür (135).

d) Diğer Sarkomlar: Oldukça nadir görülen mesane liposarkomu, kondrosarkomu ve osteosarkomu tek başına ya da karsinosarkom gibi malign epitelyal elemanlar ile birlikte olabilir (13).

2.4.10. Transizyonel Hücreli Karsinomanın Yayılma Şekilleri

2.4.10.1. Direk yayılım

Malign transizyonel epitel hücrelerinin bazal laminayı aşarak alttaki lamina proprianın bağ dokusuna erişmeleri ve sonrasında muskularis propria ve perivezikal yağ dokusuna kadar ulaşmalarını içeren tümör invazyonu süreci, aralarında damar oluşumunun uyarılması (anjiogenez), kollojenazların devreye girmesi sonucu gerçekleşen proteoliz, artmış hücre hareketlilik, çoğalma ve bölgesel denetim mekanizmaları özellikle de immün sistemden kaçma gibi birçok biyolojik olayı içermektedir. Mesane kanserli hastaların idrarlarında anjiogenik faktörler bulunmakta ve bu tür aktiviteden sorumlu maddeler arasında otokrin motilite faktörü, asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörleri (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF) yer almaktadır. FGF'lerin ürotelyal hücreler tarafından üretildiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Sonuçta; bazik FGF'nin kısmen mesanenin bazal membranı ve detrusörün yıkımı sonucu salgılandığı ve buradan tümörün mikro çevresine ulaşarak komşu damarların endoteline bağlandığı söylenebilir. Otokrin motilite faktörü hem yeni damar oluşumu hemde normal ürotelyal hücrelerin hareketliliğinde rol oynamaktadır. Mesane kanserinin lokal invazyonu üç yolla gerçekleşir. En sık görülen şekli tümörlerin yaklaşık % 60'ında görülen ve primer mukozal lezyonun altında geniş bir yüzeye yayılmış kanser hücreleri ile karakterize kitlesel yayılımdır. Tümörlerin yaklaşık %25'inde (tentacle-like) dokunaç benzeri invazyon ve yalnızca % 10'unda da normal görünümlü mukoza altında büyüyen tümör hücrelerinin bulunduğu lateral yayılım görülür. Lamina propria ve daha sıklıkla muskularis propria giren malign ürotelyal hücreler kan damarlarına ve lenfatiklere ulaşarak buralardan bölgesel lenf nodlarına ve uzak bölgelere metastaz yaparlar (13).

2.4.10.2. Metastatik yayılım

Kabaca iyi ya da orta derecede diferansiye yüzeyel papiller tümörü olan hastaların %5'inde, yüksek gradeli yüzeyel kanseri (karsinoma in situ da dahil olmak üzere) olan hastaların da yaklaşık %20'sinde en sonunda vasküler ya da lenfatik yayılım görülür. Vasküler metastazlar en sık karaciğere (%38), akciğere (%36), kemiğe (%27), adrenal bezlere (%21) ve bağırsaklara (%13) olur. Bunların dışındaki

herhangi bir organa da metastaz olur. S. Haematobium'a bağılı mesane kanserlerinde kemik metastazları daha sık görünür. Bazı hastalarda lenfatik yayılım hematojen metastazlardan bağımsız ve daha erken görünür. Buna kanıt olarak da radikal sistektomi ve pelvik lenf adenektomi ile kür sağılanmış olan ve sınırlı lenf nodu metastazı olan hastalar gösterilebilir. Mesane kanserlerinin en sık metastaz yaptıkları yerler pelvik lenf nodlarıdır. Bunlar arasında paravezikal nodlara yayılım %16, obturator nodlara %74 eksternal iliak nodlara yayılım %65 ve presakral nodlara yayılım da kabaca %25 civarındadır. Mesane kanserlerinin bir yayılım şekli de abdominal yaralar, soyulmuş ürotelyum, rezeke edilmiş prostatik fossa ya da travmatize olmuş üretra yolu ile gerçekleşen implantasyondur. İmplantasyon en sık yüksek gradeli tümörlerde görülür. Benzer şekilde endoskopik rezeksiyon sırasında mesanenin yanlışıklıkla ya da kazara perfore edilmesi tümör ekini ya da metastazına yol açabilirse de bu çok da sık görülen bir durum değildir (13).

2.4.11. Tedavi

2.4.11.1 Yüzeyel mesane kanserinde tedavi

2.4.11.1.1. Kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinde klinik ve patolojik prognostik faktörler

Evre: Tümörün mesane duvarındaki invazyon derinliğinin, hastalığın prognozu ve metastaz olasılığı ile ilişkisi 1940'lerden beri bilinmektedir. T_a ve T_1 tümörleri KİOMK'leri olarak isimlendirilmekle birlikte, T_1 tümörlerin bazal membrana ulaşmaları onların invaziv karakterleri için bir ipucu sayılabilir. Gerçekten de T_1 tümörlerdeki ilerleme oranlarının yüksekliği pek çok yazar tarafından gösterilmiştir (136,137). EORTC'nin iki çalışmasındaki 576 hastanın ortanca 4 yıl izlendiği bir araştırmada, genel olarak evre ile nüks arasında bir ilişki saptanmazken, T_1 evresinde kas invazyonu oranı 2 kat daha fazladır (137).

T_1 hastaların prognozu birbirinden çok farklı olabilmektedir. Lamina propria invazyonu yapan bu grupta farklı prognoza sahip tümörleri öngörebilmek amacıyla doğru, kullanışlı ve tekrarlanabilir sınıflandırma sistemlerin arayışları sürmektedir. Birinci Uluslararası Mesane Tümörleri Konsensüs Paneli, T_1 hastalık için düşük ve yüksek riskli hastaları tanımlamıştır (138). Buna göre tek odaklı, Cis'in eşlik

etmediği, mesanede kolay ulaşılabilir yerleşimli ve re-TUR-M'de T₁'den daha düşük evre hastalık bulunan T₁ tümörleri düşük riskli; buna karşı çoğul, Cis ile birlikte olan, kubbe ya da ön duvar yerleşimli ve re-TUR-M'de T₁ hastalık saptananlar yüksek riskli T₁ tümörler olarak tanımlanmıştır. Kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinin %70'ini T_a tümörler oluşturur. T_a tümörler genellikle düşük dereceli kanserlerdir ve daha öncede tanımlandığı gibi bazal membranla sınırlı olduğu için lenfatik ve damarlara ulaşmama ve lokalize olma eğilimindedirler (139). T_a tümörler ilerlemeden ziyade daha çok nüks etme eğilimindedirler. Bostwick, T_a tümörlerin yaklaşık %60 oranında nüks ettiğini, nadiren ilerleme gösterdiklerini vurgulamaktadır (140).

Kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinin değerlendirildiği bir makalede T_a tümörlerin %0-%67 arasında nüks etme oranına sahip oldukları, vakaların tamamı değerlendirildiğinde ilerleme oranı %9, sadece düşük dereceli T_a tümörler değerlendirildiğinde ise bu oranın %4'e düştüğü sonucuna varılmıştır (140). EORTC'nin 2596 hastanın değerlendirildiği 7 çalışma sonucunda T evresinin ilerlemede önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (141).

Derece: Mesane tümörlerinde ilerlemeyi belirleyen prognostik faktörlerden en önemlisi tümörün derecesidir. Tümör derecesinin tümör nüksü, ilerlemesi ve mortalitesi üzerine olan etkileri konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda da tümör derecesinin nüksten çok ilerleme ve mortaliteyi belirleyen bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (141,136, 142-145). Milan-Rodriguez ve ark. tarafından yapılan 1529 KİOMK vakasının değerlendirildiği çalışmada tümör derecesinin nüksle korele olmadığı, G3 hastalık varlığının ilerleme ve mortaliteyi etkileyen ana belirleyici olduğu saptandı (142). Heney ve ark. çalışmalarında tümör derecesine göre ilerleme oranlarını G1'de %2, G2'de %11, G3'de %45 olarak saptadılar (136). Samaratunga ve ark. 134 pTa vakasını 90 aylık izlem sürecinde ilerleme açısından değerlendirmişler, papillomların %0, G1 tümörlerin %11, G2 tümörlerin %24 ve G3 tümörlerin ise %60 ilerleme gösterdiklerini belirlemişlerdir. Bu sonuç WHO 2004'e uyarlandığında ise papillom, düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi, düşük dereceli papiller ürotelyal kanser ve yüksek dereceli papiller ürotelyal kanserlerin ilerleme oranları sırasıyla %0, %8, %13, %51 olarak tespit edilmiştir (146).

Tümör sayısı: Aynı evre ve derecedeki hastalarda tümör sayısı, rekürrens oranlarını değiştirebilmektedir. Tümü T_aG₁ olan bir grupta 1,2-3 ve 4 veya daha fazla tümörü olan hastalarda rekürrens oranları sırasıyla; %64, %76,7 ve %87,5 olarak bulunmuştur (147). Tekil ve çoğul olarak irdelendiğinde de 2 yıllık rekürrens oranları arasındaki fark benzer şekilde %31 ve %58'dir (148). Bu çalışmada tanı sırasındaki tümör sayısı, ilk kontrol sistoskopisindeki nüks ile birlikte uzun dönemde nüksü belirleyen iki güçlü prognostik göstergeden biri olmuştur. Tümör sayısının ilerleme ile ilişkisi farklı çalışmalarda sorgulanmıştır. Altıdan az ve 7 veya daha çok tümörü olan hastalarda invazyon gelişme ve hastalıktan ölüm oranları arasında fark bulunmuştur (136,137).

Tümör boyutu: Tümör boyutunun tümör nüksü ve ilerleme ile olan ilişkisi pek çok araştırmaya konu olmuştur. Farklı tümör boyutları ile hastalığın seyri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinin 0-2,5 cm, 2,5-4,9 cm ve 5 cm'den büyük olarak gruplandırıldığı bir çalışmada, 2 yıllık nüks oranları sırasıyla %29,%49 ve % 62 olarak bulunmuştur (137). Boyut ve ilerleme ilişkisinin incelendiği 2 ayrı çalışmadan ilkinde tümörler 0-1,5 cm, 1,5-2,9 cm arası, 3cm ve üstü; diğerlerinde 0-4,9 cm ve 5 cm'den büyük olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır (137). İlk çalışmadaki ilerleme oranları %9, %19 ve %22; ikinci çalışmada ise % 9 ve % 35 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak tümör boyutu ile nüks ve ilerleme arasında doğrudan bir ilişki olduğu anlaşılmıştır.

İlk kontrol Sistoskopisi: TUR-M sonrası ilk kontrol sistoskopiye nüks saptanan hastalarda rekürrens oranlarının, ilkinde nüks olmayanlara kıyasla yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir. KİOMK'de erken nüksün, ya da başka deyişle 3. aylık kontrol sistoskopiye tümör varlığının prognostik önemi, yalnızca TUR-M sonrası değil, intravezikal ilaç uygulamaları sonrası da araştırılmıştır. Erken tümör nüksünün yalnızca rekürrens açısından değil, aynı zamanda intravezikal ilaç instillasyonları sonrası ilerleme için de mükemmel bir gösterge olduğu öne sürülmüştür (149).

İlk kontrol sistoskopisinin prognostik önemi, ilk kez Fitzpatrick tarafından tanımlanmıştır (150). T_a hastalardan oluşan bu çalışma grupunda, ilk kontrolde tümör saptanmayanlarda nüks oranı %20, saptananlarda ise %90 olduğu belirtilmiştir. Daha sonraları benzer şekilde çoğu hastanın intravezikal tedaviyi kabul etmediği düşük

malignite potansiyelli bir grupta, Holmang ve arkadaşları tarafından da aynı sonuca ulaşılmıştır (147). Parmar da multifokalite ve ilk kontrolde nüksü, rekürrens açısından en güçlü gösterge olarak bulmuş ve bu iki parametreyi kullanarak bir risk gruplandırması oluşturulmuştur (148). Yüksek riskli kas invaziv olmayan mesane tümörlü hastalarda, immünoterapi sonrası 3.ay tümör nüksünün, progresif hastalık için mükemmel bir prognostik parametre olduğu ve bunun radikal tedavilere karar verirken destekleyici bir bulgu olabileceği bildirilmiştir (149).

Daha karma gruplar ve çok farklı tedaviler uygulanan kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinde de erken nüksün önemi araştırılmıştır (150). Histaki ve arkadaşları çalışmasında, T_a-T_1 ve G_1-G_3 farklı risk gruplarından 30 hastanın 23'ü, TUR-M sonrası BCG dahil farklı intravezikal ajanlardan oluşan adjuvan tedaviler almışlar, TUR-M'den sonra ilk rekürrense kadar geçen süre 6 aydan kısa olanlarda rekürrens oranı, daha uzun olanlara kıyasla yüksek bulunmuştur (150). Bu çalışmanın sonucuna göre erken nüks oluşması, daha sonraki rekürrenslerin bir göstergesidir ve yazarların önerisine göre adjuvan tedavi verilecek hastaların seçiminde erken nüks bir ölçü olarak alınabilir.

Karsinoma İn Situ (CİS): T_a veya T_1 hastalığa Cis eşlik etmesi durumunda ilerleme oranlarında artma görülebilmektedir. İdame olmaksızın 6 hafta BCG instilasyonu sonrası tek başına CİS, $T_a+CİS$ ve $T_1+CİS$ olan hastalarda ilerleme oranları sırasıyla %20,%18,%49, hastalığa özgü sağkalım oranları ise sırasıyla:%83,%86 ve %59 olarak bulunmuştur (151).

Risk grupları: Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde benzer biyolojik davranış gösterecek hastaları aynı grupta toplayarak, tedavi ve izlemin olabildiğince kişileştirme ve standardize edilmesi çabaları halen sürmektedir. Doğal olarak bu amaçlarla yapılacak bir sınıflandırmanın nüks, ilerleme ve mortaliteyi öngörecektir parametrelerin birlikte kullanılmasıyla oluşturulması gerekmektedir. Bununla ilgili birçok çalışma bildirilmiştir (137,143,148). Ancak daha geliştirilmiş ve daha kullanışlı gibi görünen bir skorum sistemi EORTC'nin farklı çalışmalarından elde edilen 2596 kasa invaze olmayan mesane kanserli hastaların verileri kullanılarak ve kapsamlı bir analiz yapılarak geliştirilmiştir (141). Bu skorum sisteminde kullanılan klinik ve patolojik parametreler tümör sayısı, tümör boyutu, daha önceki

nüks oranı, T evresi, KİS varlığı ve tümör derecesidir. Tablo 3’de bu faktörlerin sayısal ağırlıkları verilmektedir.

Tablo 3. Nüks ve İlerleme Skorlarını Hesaplamak İçin Kullanılan Faktörlerin Sayısal Ağırlıkları

Faktör	Nüks	İlerleme
<i>Tümör Sayısı</i>		
Tek	0	0
2-7 arası	3	3
>8	6	3
<i>Tümör Boyutu</i>		
<3cm	0	0
≥3cm	3	3
<i>Önceki Nüks Oranı</i>		
Primer	0	0
≤1 nüks/yıl	2	2
>1 nüks/yıl	4	2
<i>T evresi</i>		
Ta	0	0
T1	1	4
<i>CİS</i>		
Yok	0	0
Var	1	6
<i>Derece (G)</i>		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
<i>Toplam Puan</i>	0-17	0-23

Bu çalışmadaki 1.yıldaki nüks olasılığı %15–61 arasında değişmekte olup, ilerleme %1–17 arasındadır. Beşinci yıldaki nüks ve ilerleme olasılığı sırasıyla %31–78 ve %1–45 arasında değişmektedir. Hastalara analiz sonucunda nüks açısından 0’dan (en iyi prognoz) 17’ye (en kötü prognoz) kadar puan verilmiştir. İlerleme için de 0 (en iyi prognoz) ile 23 (en kötü prognoz) arasında puanlama yapılmıştır. Tablo 4’de farklı puan aralıklarında olan hastaların 1 ve 5 yıllık olası nüks ve ilerleme oranları verilmektedir.

Tablo 4. Toplam Skora Göre Nüks ve İlerleme Olasılığı

Nüks puanı	Olası nüks oranı (%)	Olası nüks oranı (%)
	1.yılda (%95 GA)	5.yılda (%95 GA)
0	15 (10–19)	31 (24–37)
1-4	24 (21–26)	46 (42–49)
5-9	38 (35–41)	62 (58–65)
10-17	61 (55–67)	78 (73–84)
İlerleme puanı	Olası ilerleme oranı (%)	Olası ilerleme oranı (%)
	1.yılda (%95 GA)	5.yılda (%95 GA)
0	0,2 (0–0,7)	0,8 (0–1,7)
2-6	1,0 (0,4–1,6)	6 (5–8)
7-13	5 (4–7)	17 (14–20)
14-23	17 (10–24)	45 (35–55)

Mesane Kanserinde Moleküler Prognostik Faktörler

Onkogenler: Normal sellüler genler olan onkogenler mutasyonlar, translokasyon ve allellerin yapı değişikliği gibi çeşitli genetik olaylar ile değişikliğe uğrayabilir. Bu genetik değişiklikler ya normal gen ürünlerinin aşırı ekspresyonuna ya da değişik fonksiyona sahip olan protein ekspresyonuna yol açarak malign fenotipi yaratabilir (152).

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) tip 1 Tirozin Kinaz reseptör ailesinden olup, değişik kanserlerde prognostik öneme sahiptir (153). EGFR ekspresyonu ile yüksek dereceli ve evreli mesane kanserleri arasında bağlantı bulunmakta olup, agresif tedavi gerektiren kötü prognozlu mesane kanseri olan hastaların seçiminde yardımcı olabilir (154). Yeni tanı konulan mesane kanserli hastalarda EGFR ekspresyonunun yaşam ve evre ilerlemesi öngörüsünde bağımsız bir belirleyici olduğu bilinmektedir (155). Ancak T_a-T₁ tümörlü hastalarda çoklu değişken analizde elde edilen sonuçlar bu bulgunun aksini göstermektedir (156).

HER2/neu: Mesane kanserli olgularda HER2/neu ekspresyon düzeyinin yüksekliği ve tümör ilerlemesi arasında ilişki olduğu bilinmektedir (157). Ancak bazı çalışmalarda HER2/neu'nun prognostik etkisinin mesane kanserinde derece ve evresi için kullanılan histopatolojik belirleyicilere üstünlüğü olmadığı rapor edilmiştir (158). Literatürde, HER2/neu ekspresyon düzeyinin mesane kanserinin doğal seyrini öngörmedeki gücüne yönelik çelişkili veriler bulunması, bu belirtecin günlük uygulamaya girmesine engel olmaktadır.

H-RAS: H-RAS onkogeni 12 ve 61. kodondaki değişiklikler mesane kanserinde %10'nin üzerinde bildirilmiştir ve mesane kanserinin gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkili bulunmuştur (159).

Bcl-2: Bcl-2 hücre içi membranlarda bulunan bir antiapoptotik protein olup sitokrom-c lokasyonunu, kaspaz durumunu ve apoptoz ile ilişkili iyon kanallarını kontrol eder (160). Bcl-2 aşırı ekspresyonu radikal sistektomi spesimenlerinin %32'sinde tespit edilmiş ve daha yüksek patolojik evre, hastalık rekürrensi ve kansere özgü mortalite oranları ile korele olduğu bildirilmiştir (161).

Fibroblast büyüme faktörü reseptörü-3: Fibroblast büyüme faktörü reseptörü-3 (FGFR3) büyüme, farklılaşma, angiogenez gibi farklı hücresel süreçleri düzenleyen bir tirozin kinaz reseptör ailesine aittir. Aktive edici FGFR3 mutasyonları mesane kanserlerinin yaklaşık %60'ında mevcuttur ve papiller, kasa invaze olmayan mesane kanserinde görülme eğilimindedir (162). Genelde FGFR3 mutasyonu nadiren ilerleyen ve bu nedenle iyi prognozu olan, düşük evreli/dereceli tümörlerin bir alt grubunu temsil eder (163,164).

Tümör baskılayıcı genler ve Hücre siklusu

P53 geni: Tümör süpresör p53 geni, 17. kromozomun kısa kolunda yer alan (17p 13,1) ve insan kanserlerinde en sık genetik değişikliğe maruz kalan genidir; yaşamı veya ölümü kontrol eden pek çok sinyali idare etme yeteneğine bağlı olarak genom bekçisi olarak bilinir (165). Malats ve ark. yayınlanmış p53 çalışmalarını gözden geçirdiklerinde mutasyona uğramış p53 ekspresyonundaki değişimin 34 bildirinin 9'unda tümör rekürrensi için, 24 bildirinin 9'unda ilerleme için ve 35 bildirinin 10'unda ise yaşam süresi için bağımsız bir prognostik faktör olabileceğini saptamışlardır (166). Bazı çalışmalarda, p53 immünohistokimyasal boyanmasının T₁ tümörlü hastaları klinik sonuçlara göre farklı risk gruplarına yerleştirmeye yardım ettiğini göstermişken (167), diğerleri aynı düşüncede değildir (168). EPICURO'dan bir ön rapor olarak kasa invaze olmayan mesane kanserli 995 hastada p53 aşırı sentezlenmesinin daha yüksek hastalık evresi ve derecesi ile korrelasyon gösterdiğini kanıtlamıştır (169).

Literatürde mesane kanserinin doğal seyrini ve prognozunu öngörmede p53'ün değerini araştıran çok sayıda çalışma olmasına karşın, henüz ulaşılabilmemiş kesin bir sonuç bulunmamaktadır. Çalışmalar arasındaki uyumsuzlukların altında yatan gerçek, antikör seçimiyle, yorumlama ve kümelenendirme kriterlerindeki değişikliklerle ve örnek işlenmesindeki teknik işlemlerdeki uyumsuzlukla ilişkilidir.

RB geni: Kromozom 13q14 yerleşimde bulunan RB geni, hücre döngüsünün ilerlemesinin G1/S noktasında engelleyen bir fosfoprotein kodlanmasından sorumludur. RB geninde değişiklik olan tümörler ile yüksek dereceli ve evreli mesane kanseri arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (170).

P27: İnsan hücrelerinde P27 aşırı sentezlenmesinin G1 evresinde hücre siklusu arrestine yol açtığı gösterilmiştir. Radikal sistektomi yapılan, kasa invaze hastalığı olan olgularda p27, mesane kanseri rekürrensi ve sağkalımın öngörülmesi için p53'ten sonra ikinci en güçlü hücre siklusu düzenleyicisidir (171).

Siklinler: Siklinler sınır noktasının ortadan kalkmasıyla birlikte G1/S evrelerinin birbirini takibinin bozulması, devamlı ve önlenemeyen hücre proliferasyonuna yol açar. Siklin D ve E sırasıyla G1'in başlangıç ve bitiş fazlarından sorumludurlar. Siklin E1 ekspresyonu ilerlemiş patolojik evre, lenfovasküler

invazyon, bölgesel lenf nodlarına metastaz durumunda anlamlı derecede azalmıştır (171).

2.4.11.1.2. Kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinde tedavi

Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu: Mesane tümörlerinde transüretral rezeksiyon hem tanı hem de tedavide altın standarttır ve ilk uygulanması gereken yöntemdir. Başlangıçta yapılacak olan tümör rezeksiyonunda üç ana hedef vardır; 1. mesane tümörünün histolojik tipi ve derecesini belirleyecek patolojik materyal elde edilmesi, 2. tümörün derinliği ve invazyonunun değerlendirilmesi ve 3. görülebilir tüm yüzeysel ve invaziv tümörlerin çıkarılmasıdır. Sonuçta elde edilecek bulgular hem ek tedaviyi hem de sonrasında uygulanacak takip şemasını belirleyecek ve prognozun öngörülmesini sağlayacaktır (172).

Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde ilk ve en önemli kural tümörün tam ve doğru rezeksiyonudur. Bu işlem sadece doğru bir evre sağlamayacak, aynı zamanda tümörün tekrarını ya da ilerlemesini geciktirecek veya önleyecektir. Tam ve doğru bir rezeksiyon yapıldığını söyleyebilmek için, makroskopik olarak saptanan tüm tümörleri, tümör tabanını ve tümör ile komşu sağlam sınır dokuları ayrı parçalar halinde rezeke etmek, kas dokusunun rezeke edildiğinden emin olmak gerekmektedir. Farklı bölgelerden alınan parçalar ayrı kaplarda ve nereden alındıklarını belirtilerek patologa yollanmalıdır. Rezeksiyon sırasında dokunun zedelenmesini önlemek için gereksiz koter kullanımından azami surette kaçınmak gerekir. Patoloji raporunda lezyonun derecesi, mesane duvarında tümör invazyonunun derinliği ve lamina propria veya kas tabakasının bulunup bulunmadığına dair bilgi bulunmalıdır (173).

Yinelenen TUR-M (Re-TUR): Son yıllarda yapılan çalışmalarda yapılan ilk rezeksiyondan sonra önemli ölçüde artık kanser dokusunun kaldığı (T1 tümörlerde %33–78) gösterilmiştir (174,175). Yapılan çalışmalarda ilk TUR-M’de değişen oranlarda evreleme hataları olduğu gösterilmiştir. Genel olarak tümör evresinde %9–49 oranında düşük evreleme yapılmaktadır (175,176). Yapılan ilk TUR’un evreleme yetersizliği konusuna ilk dikkati çeken Herr’dir (177). Bu çalışmadaki en önemli bulgulardan biri, evreleme hatasının rezeksiyon materyalinde kas dokusu

bulunmadığı zaman en yüksek olduğudur. Bu çalışmada hatalı evrelendirme kas dokusu bulunan olgularda %14, bulunmayan olgularda %49'dur. Bugün artık ilk TUR-M'de kas tabakası bulunmayan, T₁ ve yüksek dereceli tümörlerde ilk girişimden 2–6 hafta sonra ikinci bir TUR-M yapılarak hem artık tümörlerin rezeke edilmesi, hem de doğru evrelendirme yapılması hedeflenmektedir. İlk TUR-M sonucu oluşabilen evreleme hataları; ilk TUR-M'de kas tabakası olup olmaması, tümörün evresi, tümör sayısı, cerrahın deneyimi gibi nedenlere bağlıdır. T₁ tümörlerde artık tümör kalma olasılığı Ta tümörlere göre oldukça fazladır (176). TUR-M tekrarı ile hastalıksız sağkalımı olumlu yönde etkilendiğini gösteren çalışmalar vardır. Grimm ve arkadaşları 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranlarını re-TUR yapılanlarda %63, yapılmayanlarda %40 olarak bildirmişlerdir (174). Yine re-TUR'un BCG'ye cevap oranını artırıcı ve tümörün erken ilerlemesini önleyici etkiye de sahip olduğu bildirilmiştir (178). Re-TUR'un T₁ mesane kanserli hastalar içersinde erken sistektomi gerekebilecek olanları ayırt etmede kullanılabileceği Herr ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (175). Yinelenen TUR 2–6 hafta sonra, tüm T₁ tümörler, multiple Ta yüksek dereceli tümörlere, CİS varlığında ve inkomplet TUR öyküsü olanlarda önerilmektedir.

İntravezikal Kemoterapi ve İmmünoterapi: Kasa invaze olmayan mesane kanserleri farklı klinik seyirlere sahiptir. Hastaların bir kısmına adjuvan intravezikal kemoterapi ya da immunoterapi uygulamak gerekmektedir. Oosterlinck ve ark. nüks ve ilerleme için prognostik etkenleri belirleyerek kasa invaze olmayan mesane kanserlerini düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç gruba ayırmışlardır ve bu ayırım 2002 yılındaki Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzlarında da yerini almıştır (141).

Tablo 5. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümörlerinde Risk Grupları

Risk Grubu	Tümör özelliği
<i>Düşük</i>	TaG1, tek tümör, <3cm
<i>Orta</i>	Diğerleri
<i>Yüksek</i>	T1G3, Çoğul, Rekürren, Cis

EORTC'nin bu yeni risk tablosuna göre 2002 EAU Kılavuzlarındaki düşük, orta ve yüksek risk grubundaki hastaların nüks ve ilerleme gösterme olasılıkları da tablo 6'de görülmektedir.

Tablo 6. EAU Risk Gruplarındaki Nüks Ve İlerleme Oranları

Risk Grubu	Nüks Olasılığı (%)		İlerleme Olasılığı (%)	
	1 yıllık	5 yıllık	1 yıllık	5 yıllık
Düşük	15-24	31-46	<1	1-6
Orta	24-38	46-62	1-5	1-17
Yüksek	26-61	46-78	1-17	6-45

Kasa invaziv olmayan tüm mesane kanserli hastalarda, rekürrens riskini kısa dönemde %50 ve 5 yılda %15 oranında azalttığı için hemen tek doz kemoterapi instilasyonu önerilir (173,178,179). Sylvester ve ark. tarafından yayımlanan ve 1476 Ta, T1 hastada rekürrens bilgileri ile yedi randomize çalışmayı içeren bir meta-analizde rekürrens oranlarında operasyon sonrası tek bir instilasyonla tek başına TUR-M ile kıyaslanabilir % 39'luk bir azalma bildirilmiştir (180). Kullanılan kemoterapötik ajanlar (epirubisin, mitomisin C, tiopental veya pirarubisin) karşılaştırıldığında rekürrens oranları arasında fark saptanmamıştır.

Düşük riskli kasa invaziv olmayan mesane kanser (tek TaG1, 3 cm veya daha az boyutta): Prospektif randomize çalışmalar düşük riskli grupta operasyon sonrası tek doz intravezikal instilasyonun yeterli olduğunu göstermiştir. Eldeki verilere göre TUR-M sonrası uygulanacak erken tek doz tedavinin mutlaka ilk 24 saat içerisinde uygulanması gerektiği, ancak TUR-M'den sonraki mümkün olan en kısa sürede uygulanırsa daha faydalı olacağı söylenebilir. Ancak, intraperitoneal ya da ekstraperitoneal mesane perforasyonu olan ya da olduğundan şüphelenilen olgularda intravezikal kemoterapi uygulanmamalıdır. Aksi takdirde ilacın intraperitoneal ya da ekstraperitoneal alana kaçıışı ciddi morbiditeye yol açabilir hatta ölümlle sonuçlanabilir (181).

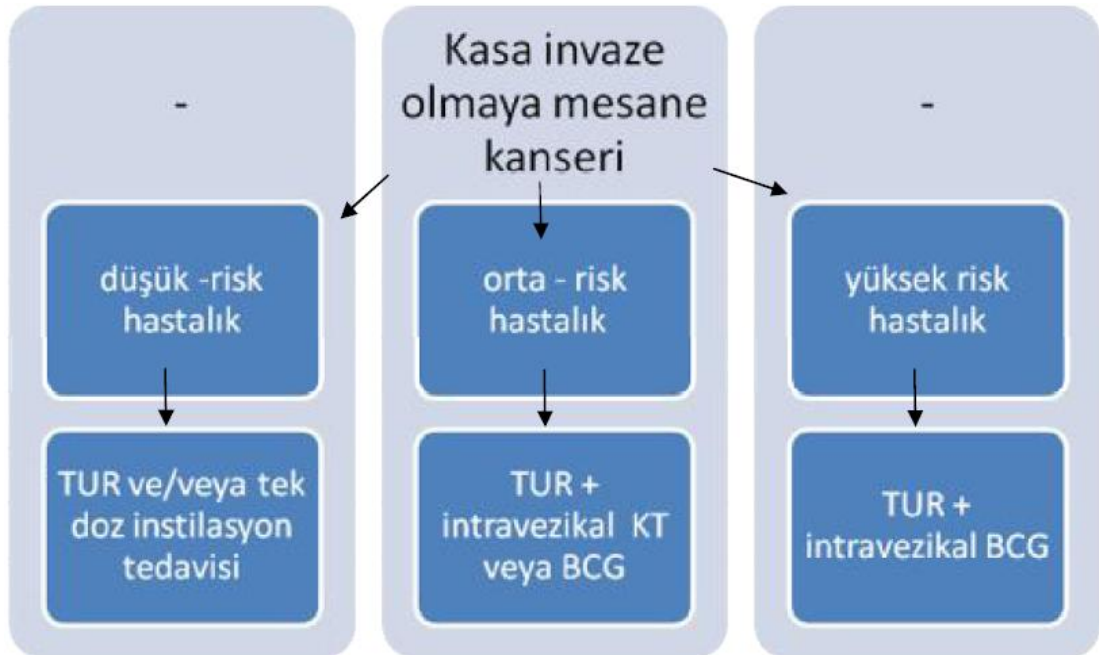
Orta riskli kasa invaziv olmayan mesane kanserleri (Ta-T1 G1-G2, multifokal, 3 cm'den küçük boyutta): Nüks riskinin ilerleme riskinden yüksek olduğu orta riskli grupta bazı intravezikal adjuvan tedavi formları gerekli görünmektedir ancak, bunun BCG ile mi veya kemoterapi ile mi olacağı ile ilgili bir

fikir birliğı yoktur (182). İleri kemoterapi veya immünoterapi tercihinde karar büyük oranda azaltılması gereken riske; rekürrens veya ilerlemeye bağıdır (141,173). Tek başına veya intravezikal adjuvan tedaviyle beraber TUR-M'yi karşılaştıran EORTC ve Tıbbi Araştırma Konseyi verilerinin bir meta-analizi adjuvan kemoterapinin rekürrens sayısını azalttığını göstermiştir ancak adjuvan tedavinin invaziv hastalığa ilerleme, uzak metastaz görülme zamanı veya sağkalım süresi ve ilerlemesiz sağkalım süresi bakımından açık bir yararı gösterilememiştir (182). Bu nedenle orta risk grubunda sıklıkla kısa dönemde rekürrens riskinde azalma ile sonuçlanan 1 kür intravezikal kemoterapi kullanılmaktadır (182). Orta risk mesane kanserli hastalar farklı özelliklerde çok karışık bir kohort oluşturduğu için ne kadar süre ve ne sıklıkta intravezikal kemoterapötik ajan instilasyonu verileceğı hala tartışmalıdır.

Yüksek riskli kasa invaziv olmayan mesane kanserleri (T1 G3, multifokal veya yüksek derecede, rekürren, karsinoma in situ): Yüksek riskli kasa invaziv olmayan mesane kanserli hastalar, özellikle yüksek evre hastalık ve lamina propria'yı infiltre eden T₁G3 tümörlü hastalar kas invazyonu açısından önemli oranda risk altındadırlar (183). Bu hastalar operasyon sonrası 4–6. haftada başlayan intravezikal adjuvan terapiden fayda görebilirler (183,184). Günümüzde yüksek evre invaziv olmayan mesane kanserli hastalarda sıklıkla kullanılan en etkili intravezikal tedavi BCG'dir (185). Mitomisin-C'ye karşı BCG karşılaştırmalı çalışmalardan toplanan veriler, bütün evrelerdeki kasa invaziv olmayan mesane kanserli hastalar dahil olmak üzere özellikle BCG alan grupta BCG'nin rekürrensleri önlemede mitomisin- C'ye üstün olduğunu göstermiştir (186). Birçok çalışmaya rağmen en uygun BCG rejimi ve dozu henüz belirlenmemiştir ancak, sadece 6 haftalık intravezikal uygulamanın yüksek riskli hastalarda yetersiz tedaviyi tanımladığı gerçeğı ile ilgili görüş birliğı vardır (185). Sylvester ve ark. (187) tarafından yayımlanan, kasa invaziv olmayan mesane kanserli toplam 4863 hastayı kapsayan 24 randomize çalışmanın diğeri bir metaanalizi ile, ilerleme riskinde bir azalmanın sadece idame tedavi ile belirgin olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle ilerleme riski yüksek olan hastalarda 1-3 yıllık idame tedavi ile BCG önerilmektedir. CİS tedavisinde BCG çalışmaları tam cevap oranlarını bir veya iki indüksiyon döngüsü için yaklaşık %70 olarak hesaplamıştır (188). Sonuç olarak BCG primer veya eş zamanlı mesane CİS'i için bir tedavi seçeneğı iken, idame tedavi gerekli

olabilir ve en uygun program hala bilinmemektedir (189,190). Günümüzde rekürren yüksek evreli tümör veya BCG duyarsız CİS durumunda erken sistektomi düşünülmelidir (191).

İntravezikal BCG Tedavisi: Mesanenin değişici epitelyum karsinomlarının %70' i kasa ivaze olmayan 'yüzeyel' mesane kanserleridir. Bu tümörlerin %70 'i Ta, %20'si T₁ ve %10'u karsinoma in situ'dur. Kasa invaze olmayan bu yüzeyel mesane tümörlerinin yaklaşık %70'i nüks ederken, %20-30'u da ilerlerler. Her ne kadar yüzeyel olarak tanımlanmış olsalar da bu tümörler heterojen biyolojik davranış yapısına ve malign potansiyele sahiptirler. Bir tarafta düşük ilerleme oranına sahip düşük dereceli Ta tümörler varken, diğer tarafta yüksek malign potansiyel, ilerleme ve kanserden ölüm oranlarına sahip T₁ tümörler bulunmaktadır. Kendi içindeki bu farklı davranış biçimleri, optimum tedavi için hastalığa özgü risk gruplarının oluşturulmasını gerekli kılmıştır. Hastalık düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (141). Düşük risk grubunda tek başına endoskopik tedavi veya ek olarak tek doz instilasyon kemoterapisi yeterlidir. Orta risk grubunda nüksü ve ilerlemeyi önlemek için TUR- M'ye ek olarak intravezikal kemoterapi ya da immunoterapi verilmesi önerilir. Yüksek risk grubunda bu amaçla, intravezikal BCG uygulanması önerilmektedir.



Şekil 8. Yüzeyel Mesane Tümörlerinde Risk Gruplarına Göre Tedavi Seçenekleri

Etki mekanizması: İntravezikal BCG uygulamasının etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bilinen BCG'nin antitümör etkisini karmaşık immün tepkiyle oluşturduğu ve bu etkiyi gösterebilmesi için immün sistemin sağlam olması gerekliliğidir. Ratliff ve arkadaşları timusu olmayan farelerde BCG'nin antitümör etkisini gösterememişlerdir (192). İntrakaviter uygulanan BCG'nin etkisi, mesane yüzeyindeki ekstrasellüler protein olan fibronektine bağlanmasıyla başlar. Bunu yoğun hücre infiltrasyonu takip eder. Mesane mukozasındaki bu lokal inflamatuvar tepki, hem CD4 hem de CD8 olmak üzere, çok sayıda T hücresi ve makrofajla karakterizedir. Bunların önemi yine Ratliff ve arkadaşlarının yaptığı, farelerde T hücre gruplarının yok edilmesinin BCG'nin aracı olduğu tepkiyi azalttığını gösteren çalışmada kanıtlanmıştır. İnstilasyonu takiben ilk birkaç saat içerisinde önce nötrofiller, daha sonra monositler, makrofajlar, T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler idrara atılırlar. Bazıları granülom şeklinde submukozada geçici olarak yerleşir. Tekrarlayan instilasyonlarda bu etki daha da belirginleşir ve tümör nekroz faktörü, interlekin-2 ve interferon-gama gibi, yüksek miktarda idrar sitokinleri ile karakterize lokal tip-1 hücresel immün yanıt oluşur. Bu sırada immün yanıt gibi idrarda irritatif şikayetler de en üst seviyededir ve bu etki 12-24 saatte çözülür. Bu enflamatuvar sürece yanıt olarak ürotelyal kanser hücreleri adezyon molekülü, major histokompatibilite antijeni ve ölüm reseptörleri gibi önemli yüzey proteinlerinin etkinliğini artırırlar. Bu etki 3-6 ay sürer. Değişici epitel hücre karsinomunun yok edilmesinden sorumlu immün hücre tipi bilinmemekte ancak araştırmalar nötrofil, makrofaj, T ve doğal öldürücü hücrelerin de içinde bulunduğu çok sayıda hücrenin sorumlu olabileceğini desteklemektedir. BCG'nin antitümör etkisi sadece BCG'nin doğrudan temas ettiği dokularda gösterilebilmiştir.

Etkinlik: BCG tedavisinin başarısı, uygun kullanımına bağlıdır. Tedavide 3 amaçla kullanılır; CİS veya artık papiller tümörü tedavi etmek; nüks sıklığını azaltmak ve hastalığın ilerlemesini önlemek.

Karsinoma İn Situ ve Artık Tümör Tedavisi: CİS'da diğer düşük dereceli Ta, T₁ tümörlerden farklı olarak ilerleme ve hastalığa bağlı ölüm riski daha fazladır. Tedavi edilmeyen hastalarda kas tutulumu oranı %54'dür (193). Hastalık genellikle çok odaklı olup TUR-M ile tedavi edilmeleri güçtür. Konservatif tedavide ilk olarak en çok intravezikal BCG veya kemoterapi uygulanır. BCG kullanımıyla tam yanıt

oranın ortalama %75 seviyesinde olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Metz ve arkadaşları, eşlik eden mesane kanseri olmayan primer CİS’da bu oranı %88, birlikte mesane kanseri olan sekonder CİS’da %78 olarak bulmuştur (194). Sonuç olarak mevcut verilerle intrakaviter BCG, CİS’da uygulanacak ilk tedavi seçeneği olmalıdır. İntravezikal BCG, TUR-M ile tam rezeke edilemeyen olgularda artık tümörün ablasyonu ve cerrahinin riskli olduğu durumlarda birincil tedavi olarak immunorezeksiyon etkisine sahiptir. Artık tümör için bir kez uygulandığında yanıt oranı %15-70 iken, birden fazla kullanıldığında komplet yanıt oranı ortalama %60’a yükselmektedir.

Nüks Profilaksisi: Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin komplet rezeksiyon sonrasında, ek tedavi uygulanmadığında 5 yıl içerisinde %50-70 nüksettiği bilinmektedir (141). Lamm ve arkadaşları intravezikal tedavinin uzun dönem sonuçlarını gözden geçirmişler ve BCG’yle sadece cerrahi uygulanmış hastaların karşılaştırıldığı beş çalışmanın dördünde BCG’nin nüksü anlamlı oranda azalttığını tespit etmişlerdir. Kontrol grubunda nüks oranı %77 iken, BCG grubunda %31 olarak bulunmuştur. Milan-Rodriguez, 1529 kasa invaze olmayan mesane tümörlü hastayı içeren ve nüks, ilerleme ve hastalığa bağlı mortalitede prognostik faktörleri araştıran çalışmasında, BCG kullananlarda, nüks rölatif riskinin 0,39’a gerilediğini göstermiştir. Bu oran diğer intravezikal tedavi alanlarda 0,76, ek tedavi almayanlarda ise 1’dir (143).

İlerlemeyi Önleme: Mevcut çalışmalar BCG kullanımının ilerleme oranını azalttığını desteklemektedir. Yapılacak çalışmalarda BCG’nin gerçek ilerlemeyi azaltma etkisini göstermek, ilerleme oranının düşük olması ve uzun süreli takip süreleri gerektirdiğinden çok zordur. Herr ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, yüksek riskli hastalarda sadece cerrahi tedavi yapılmış hastalarla ek olarak BCG verilmiş olan hastaları karşılaştırmışlardır (195). BCG grubunda ilerleme oranı %53 iken, kontrol grubunda %95’tir. Her iki grupta da kas tutulumu ve/veya metastatik hastalık oranı eşitken, ilerlemenin gerçekleşme süresi BCG grubunda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Kontrol grubundaki hastaların %42’sine sistektomi yapılmışken BCG grubunda bu oran %26’dır. Ayrıca sistektomiye kadar geçen süre kontrol grubunda ortalama 8 ay iken, BCG grubunda ortalama 24 aydır. Toplam mortalite oranı kontrol grubunda %32, BCG grubunda %14’ tür.

İdame Tedavi: BCG için en uygun tedavi şeması henüz belirlenememiştir. Bir kez uygulanan 6 haftalık tedavinin yetersiz olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. İkinci 6 haftalık uygulamanın etkinliğini araştıran çalışmalarda, nüksü önlemede %25, CİS olanlarda da ortalama %30 ek fayda gösterilmiştir (196). Bazı merkezler mesanede ki immunitiyi sürdürmek amacıyla BCG'yi idame tedavi şeklinde uygulamaya çalışmışlardır. Lamm ve arkadaşlarının çalışmasında bir gruba 6 haftalık tedavi sonrası 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylarda birer hafta aryla 3 kez BCG instilasyonu uygulamıştır. Kontrol grubunda nüksüz yaşam ortalama 36,6 ayken idame tedavisi alan grupta 76,8 ay olarak tespit edilmiştir (197). Tam yanıt oranı; CİS idame tedavi grubunda %84, kontrol grubunda %68 olarak bulunmuştur. Papiller tümörü olan hastalarda ilk yılın sonunda tam yanıt oranı %87, kontrol grubunda %57'dir. Bu sonuçlara karşın hastaların yalnız %16' sı yan etkiler nedeni ile çalışmayı tamamlayabilmişlerdir.

BCG Tedavisine Yanıt Öngörülebilir mi, BCG Yanıtsızlığı Tanımı: Son 30 yılda kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin tedavisinde intravezikal BCG tedavisi etkin bir tedavi opsiyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. TUR-M sonrası özellikle yüksek riskli KİOMK hastalarına adjuvan tedavi olarak verilmektedir. Ancak %20-40 hastada yanıt alınamamakta ve tümör ilerlemesi gelişmektedir (193). Hangi hastaların BCG'den fayda göreceği ya da hangi hastalarda yan etkiler oluşacağı bilinemediğinden, BCG'nin bu etkilerini öngörebilecek tümör belirteçlerini saptamak önem kazanmıştır. Bu konuda birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen henüz klinikte kullanıma giren bir tümör belirteci bulunamamıştır. Prediktif tümör belirteçleri tedaviye yanıtı ya da direnci, nüks ya da ilerlemeyi öngörebilecek belirteçler olarak adlandırılırlar. BCG tedavisine yanıtı öngörebilecek bir tümör belirteci bulabilmek için birçok molekül çalışılmıştır. EAU 2014 kılavuzunda BCG yanıtsızlığı tanımı bir tablo ile özetlenmiştir (Tablo 7).

p53: p53 hücre siklusu ve apoptozis düzenlenmesinde rol oynayan bir proteindir. P53 ekspresyonu 18 çalışmayla en fazla araştırılan biyomarker olmuştur. Yüksek ekspresyonu birkaç çalışmada rekürrense kadar geçen sürenin kısılması ile ilişkili bulunsa da (198), çalışmaların büyük kısmında BCG tedavisi sonrası rekürrens gelişmesiyle ilişkili olarak saptanmamıştır (198). Bu nedenle p53 uygun bir tümör belirteci olarak görülmemektedir.

Tablo 7. Başarısız BCG Tedavisi Kategorileri

BCG yanıtıslığı
Takipte kasa invaziv tümör saptanması
BCG refrakter tümör saptanması
1) İlk 3 ay içinde yüksek dereceli KİOMK saptanması (BCG ile konservatif tedavi edilirse yüksek progresyon riski mevcut)
2) İlk 3-6 ay içinde CIS saptanması (eşlik eden papiller tümör olmayacak). İlk 3 ayda CIS saptanırsa hastalar ek BCG tedavisinden % 50' lere varan oranlarda fayda görebilmekte.
3) BCG tedavisi altında yüksek dereceli tümör saptanması*
BCG tedavisi sonrası yüksek dereceli tümör saptanması.*
BCG intoleransı
BCG indüksiyon tedavisini tamamlayamadan ciddi yan etkiler gözlenmesi

*: BCG tedavisi sırasında ya da sonrasında gelişen düşük dereceli nüksler BCG yanıtıslığı olarak adlandırılmamaktadır.

Ki- 67: Hücre proliferasyonunda rol oynayan bir nükleer protein olduğundan hücre proliferasyon indeksinin belirteci olarak kullanılmaktadır. Ki-67 yüksek ekspresyonu bazı çalışmalarda BCG tedavisi sonrası rekürrens ve rekürrense kadar geçen sürenin kısalmasıyla ilişkili bulunsa da (133,134), çok merkezli yapılan çalışmalarda ilişkisinin olmadığı da gösterilmiştir (135). Bu nedenle Ki-67 de prediktif biyomarker olarak kullanılamamaktadır.

Retinoblastom proteini (pRB): pRB ile ilgili yapılan sadece 3 çalışma vardır. Cormio ve ark. yaptığı çalışmada, BCG tedavisi almış 27 hastada pRB yüksek ekspresyonu görülmüş ve düşük hastalıksız sağkalım ve düşük ilerlemesiz sağkalım ile ilişkili saptanmış (200). Park ve ark. ile Esuvaranathan ve ark. yaptıkları çalışmalarda ise BCG tedavisi gören hastalarda pRB ile nüks ya da ilerleme ile anlamlı ilişki saptanamamış (199). Retinoblastom proteininin tümör belirteci olarak kullanılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

CD68 (tümör ilişkili makrofaj): Tümör hücre proliferasyonunda rol oynar ve angiogeneizde görevlidir, invazyon ve metastaz ile ilişkilidir. 2009 yılında Ayari ve

ark. yaptığı çalışmada peritümöral alanlarda yüksek ekspresyonu saptanmış ve düşük hastalısız sağkalım oranları ve BCG tedavisine yanıtı ile ilişkili olarak saptanmıştır (201). İleride uygun bir tümör belirteci olabilir ancak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diğer hücre içi tümör belirteçleri

- **c-erB2** epidermal büyüme faktörü reseptörü ailesinden bir proto-onkogendir. Janane ve ark. yaptığı çalışmada c-erB2 ekspresyonu BCG tedavisi sonrası düşük hastalısız sağkalım ile ilişkili olarak saptanmıştır (203).

- **p21 ve p27** siklin bağımlı kinaz inhibitörleridir. Lopez ve ark. (202) yaptığı çalışmada yüksek p27 ekspresyonu düşük hastalısız ve ilerlemesiz sağkalım ile ilişkili saptanmıştır.

Bu belirteçlerin tümü çalışmalar arasındaki tutarlılığın düşük olması nedeni ile henüz BCG tedavisine yanıtı öngörebilecek biyomarker olarak klinik kullanıma girememiştir.

Erken sistektomi: Erken sistektomi daha iyi klinik sonuçlar sağladığı için yüksek evre kasa invaziv olmayan mesane kanserinde radikal sistektomi uygulama zamanı bu hastaların prognozu ve genel sağkalımı için çok önemlidir çünkü zaman kaybına neden olan BCG ve kemoterapi döngüleri, tedavide gecikmeye yol açacak ve hastanın hayatını tehdit edecektir (139–141). Kasa invaziv olmayan mesane tümörlü seçilmiş hastalarda erken sistektomi yapmak için ciddi nedenler bulunmaktadır:

- T1 tümörü olan ve radikal sistektomi uygulanan T1 tümörlü hastaların %27-51’inde kas invazyonu saptanmıştır.

- Yüzeyel mesane tümörü olan hastaların bir kısmında ilerleme saptanarak kas invazyonu görülmektedir.

- Tümör nüksü saptanan yüksek riskli KİOMK hastalarında, retrospektif olarak bakıldığında erken sistektomi uygulanan grupta TUR-M ve BCG tedavisi alan gruba göre daha iyi bir sağkalım oranı saptanmıştır. Bu hastalarda radikal sistektomi kararı alınırken operasyonun riskleri, morbiditesi ve hastaların yaşam kalitesi göz

önünde bulundurulmalıdır. Yüksek ilerleme riski olan hastalara erken radikal sistektomi seçenek olarak sunulmalıdır. Bu hastalar:

- T1 yüksek dereceli, multipl ve/veya >3 cm olanlar
- T1 yüksek dereceli + KİS olanlar
- Tekrarlayan T1 yüksek dereceliler
- Prostatik üretrada T1 yüksek dereceli ve KİS olanlar
- Mikropapiller varyantlı ürotelyal karsinomu olanlardır.

2.4.11.2. İnvaziv mesane kanserinde tedavi

a) Radikal Sistektomi

Endikasyon: Erkek hastada radikal sistoprostektomi, kadın hastada anterior egzenterasyon en-blok pelvik lenfadenektomiyle birleştirildiğinde, metastatik hastalığın olmadığı kas invaziv mesane kanserinde standart cerrahi yaklaşımlar olarak durmaktadır (13).

Cerrahi Teknik: Standart radikal sistektomi bilateral pelvik lenfadenektomi ve erkek hastada prostat ve mesanenin blok olarak çıkarılmasını içerir. Kadın hastada anterior egzenterasyon; uterus, fallop tüpleri, overler, mesane, üretra ve vajinanın ön duvarının bir kısmının çıkarılmasını gerektirir. Bazı yazarlar erkek hastada standart radikal sistektomiye sinir koruyucu modifikasyonlar önermişlerdir. Penis korpus kavernozumlarının otonom innervasyonunun korunması sonucunda erektile fonksiyonun geri dönmesi, özellikle genç hastalarda onkolojik ilkeleri tehlikeye atma ya da lokal nüks insidansında artma anlamına gelmez. Anterior egzenterasyon sırasında üretranın korunması kadın mesane kanserli hastalarda ortotopik rekonstrüksiyon için fırsat sunmaktadır. Teknik ve bu modifikasyonların sonuçları, standart tedaviye göre gözden geçirilmiştir. Lokal nüks nadirdir ve ortotopik rekonstrüksiyonlu kadın hastalarda kontinans kusursuzdur ve benzer şekilde tedavi edilmiş erkek hastalarda gözlemlenenlerle kıyaslanabilir durumdadır (13).

Sistektominin Verimliliği: Çeşitli seriler, preoperatif ve postoperatif hasta bakımındaki gelişmelerle, cerrahi teknikteki yeniliklerle, üriner traktus

rekonstrüksiyonunun uzun dönem metabolik sonuçlarının da daha iyi tahmin edilebilmesiyle organa sınırlı hastalarda uzun dönem hastalığa spesifik sağ kalım beklenebileceğini göstermiştir. Uluslararası serilerden de cerrahi olarak tedavi edilen hastalar için benzer sonuçlar elde edilmiştir (13).

Lenfadenektominin Rolü: Pelvik lenfadenektomi iki sebepten dolayı invaziv mesane kanserli hastaların tedavisinde önemli bir kısım olarak durmaktadır. Pelvik lenfadenektomi, hastalığın lokal yayılımını anlamayı sağlar. Ek olarak çok sınırlı nodal tutulumu olan hastalar ek girişimlere gerek olmadan umulmadık yüksek oranlarda uzun dönem sağ kalırlar. Pelvik lenf nodu metastazı riski tümörün evresiyle artar (13).

Standart Cerrahi Tedaviye Ekler

Preoperatif Radyoterapi

Neoadjuvan Kemoterapi

Perioperatif Kemoterapi

Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapideki mantık, metastatik hastalık kanıtları olan patolojik olarak evrelenmiş hastaların sistemik tedaviden fayda görebilmesi, bunun lokal nüks ve uzak metastaz çıkması ihtimalini azaltabilmesidir. Adjuvan uygulamanın dezavantajları, metastatik hastalığı kanıtlanmış hastalarda sistemik tedavi verilmesinde gecikme, radyografik olarak gösterilebilir rezidüel hastalık yokluğunda tedaviye tümör cevabını değerlendirme zorluğu, adjuvan protokolün tamamlanmasını etkileyen postoperatif komplikasyonları ve major cerrahi sonrasında hastanın adjuvan terapiye uyumda azalmış isteğini içerir (13).

Standart Tedaviye Alternatifler

Radyoterapi: Radyoterapiyi tek başına radikal sistektomiyle kıyaslayan randomize çalışma yapılmamıştır. Konvansiyonel eksternal ışın terapisi hastaların %30-%50'sinde lokal invaziv tümörleri kontrol eder (1).

2.4.11.3. Metastatik mesane kanserinde tedavi

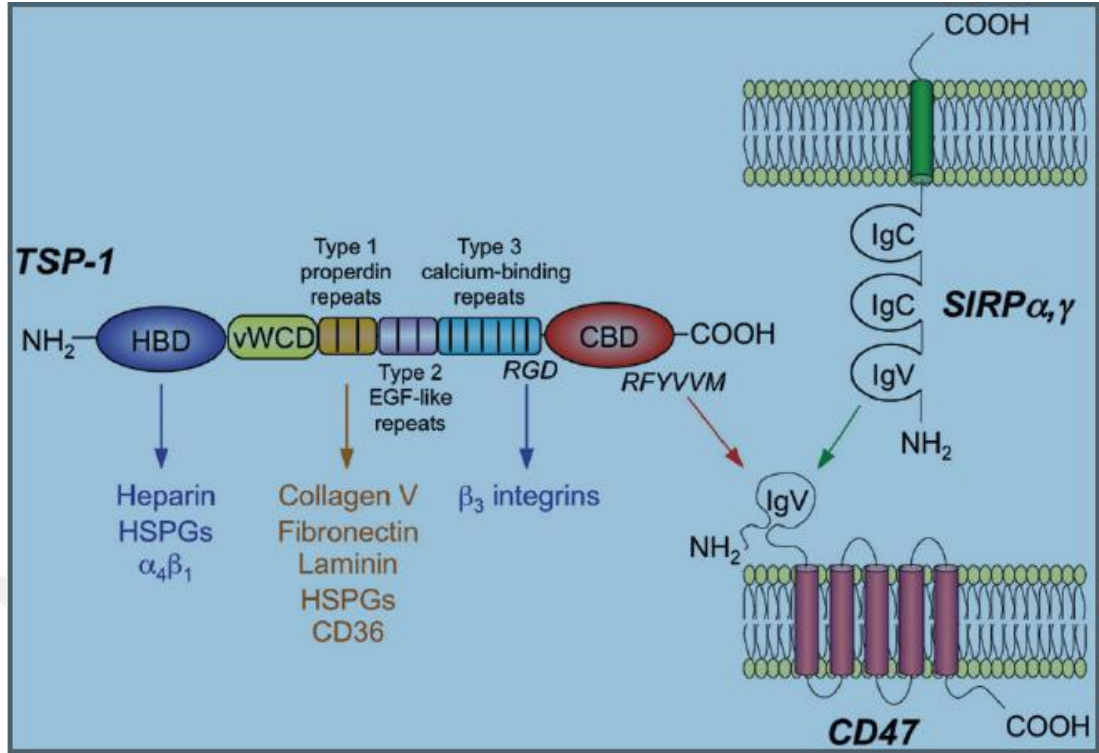
Sistemik Kemoterapi: Metastatik mesane kanserli hastalar özellikle rezeke edilemeyen, yaygın metastatik hastalık durumlarında rutin olarak sistemik kemoterapi uygulanır. En sık başvuru alan ajanlar metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin'dir. Bu ilaçları içeren rejimlerde hastaların yaklaşık %20'sinde tam yanıt görülmekle birlikte uzun dönem hastalıksız sağ kalım nadirdir. MVAC, tek ajanlı tedaviye üstün olmasına rağmen belirgin toksisiteyle birlikte (%20'sinden fazlasında nötropenik ateş görülür).MVAC rejimi ile aynı etkinlikte yan etki profili daha az olan gemsitabin+sisplatin rejimi de kullanılmaktadır (13).

Lokal Kurtarma ve Palyatif Tedavi

Kurtarma Sistektomisi: İnvaziv ya da bölgesel olarak ilerlemiş mesane kanserleri için konservatif ya da primer olarak cerrahi dışı tedavi seçen hastalarda konservatif tedavide kısmi yanıt gelişirse ve kalan hastalık klinik olarak mesaneye sınırlı ise tamamlayıcı cerrahi girişim gerektirebilir. Rezeksiyon sistemik tedavide tam yanıt elde edilen hastalarda yardımcı oluyor görünmekte, fakat rezidüel ekstrasellüler hastalık için cerrahi uzun dönem sağ kalım avantajı vaat etmemektedir ve genelde cesaret kırıcı olabilir (13).

2.5. CD47

CD47 (Cluster of Differentiation 47) insanlarda CD47 geni tarafından kodlanan önceleri İntegrin Associated Protein (IAP) olarak da adlandırılan, ekstrasellüler, N-terminal IgV bölgeye, beş transmembran bölgeye ve kısa C-terminalinden oluşan intrasellüler bölgeye sahip, 50 kDa'lık bir transmembran glikoproteinidir (204,205).CD47 TSP-1 için reseptör ve SIRPα için kontrreseptör görevi görmektedir. CD47'nin bu iki interaksyonu hemostaz, kardiyovasküler fizyoloji, iskemik hasar, inflamasyon, radyasyon hasarı ve kanser gibi bir çok alanda rol oynamaktadır.



Şekil 9. CD47'nin TSP-1 ve SIRPα ile İnteraksiyonunun Moleküler Gösterimi

CD47'nin hücrelerdeki miktarının azalması ya da yok olması yaşlanmış ve/veya hasarlı hücrelerde homeostatik fagositoza neden olur (7,206). İlk olarak Rh (-) hemolitik anemili hastaların eritrositlerinin yüzeyinde tanımlanmış ve bu hastalıkta CD47 glikoproteininin hücre yüzeyinden yok olduğu saptanmıştır (204,207).

TSP-1/CD47 interaksyonu anjiogenez inhibisyonu yapar (208). CD47 yolağı doku kan akımı, platelet homeostasisi ve anjiogenez yolağı üzerindeki etkileriyle kardiyovasküler fizyoloji üzerinde önemli rol oynamaktadır (209). TSP-1/CD47 interaksyonu sGC (soluble guanilat siklaz)'ın NO aktivasyonunu inhibe ederek aterosklerotik damar hastalığı ve DM (diabetes mellitus) gibi birçok kronik hastalığın patofizyolojisinde yer almıştır (210).

Matriselüler protein olan TSP-1 için reseptör görevi gören CD47 yara iyileşmesi ve doku rejenarasyonunda terapötik bir hedeftir (206). TSP-1/CD47 interaksyonunun antikor ile blokajının flap ömrünü uzattığı gösterilmiştir (211). CD47 blokajının NO/cGMP sinyal yolağı üzerinden vasküler hücrelerin motilitesini,

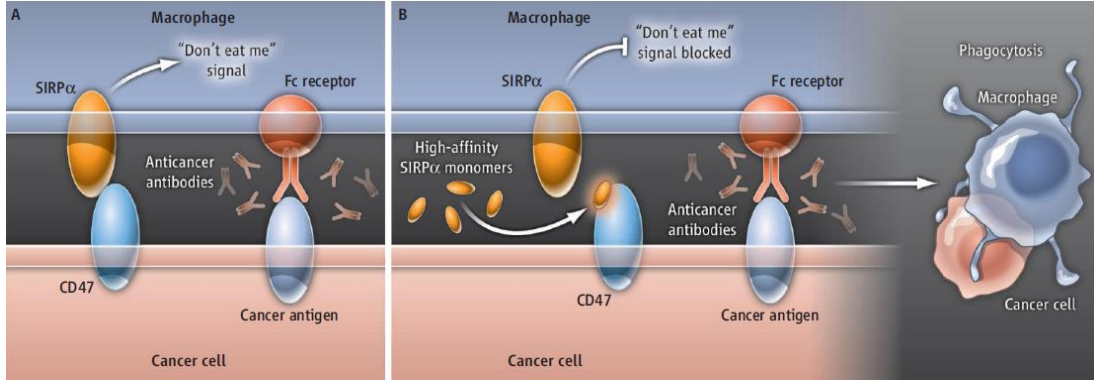
proliferasyonunu ve iskemik dokularda doku perfüzyonunu arttırdığı gösterilmiştir (212).

CD47 blokajının iyonize radyasyon gibi stres durumlarında, hücrelerin otofajisini arttırarak, dokuları radyasyonun zararlı etkilerinden koruduğu gösterilmiştir (206).

CD47 apoptoz, proliferasyon, adezyon, migrasyon gibi pekçok hücreyel olay içinde yer alır. İmmün ve antijenik cevaplar için anahtar rol oynar. CD47 endotelial hücrelerdeki VEGFR2 ve integrinler ile iletişim halindedir (205,216,217).

Malignensilerde ilk olarak 1980'lerin başında over kanserli hastalarda bir tümör antijeni olarak tanımlanmıştır (205). O dönemden bu yana Akut Myeloblastik Lösemi, Kronik Myeloblastik Lösemi, Multiple Myeloma, Prostat Kanseri, Mesane Kanseri, Meme Kanseri gibi birçok kanserde eksprese olduğu saptanmıştır (7,213-215).

CD47 SIRP- α ile ilişkisinde, SIRP- α için ligand görevi yapar. SIRP- α bir inhibitor transmembran reseptördür ve hücreler arası iletişimi sağlayan çift yönlü sinyal yolağını (bidirectional signalling) düzenlenmesinde rol alır. CD47 bu reseptör için ligand görevi yaparken bu şekilde SIRP- α 'nın immunoreseptör tirozin bağımlı inhibisyon motifinin fosforilasyonunu sağlayarak submembranda miyozin akümülyasyonunun inhibisyonu sonucu fagositik sinaps alanı oluşumunu engelleyerek fagosit aktivitesini inhibe eder. CD47 bu fonksiyonu nedeniyle hem solid hem de hematolojik malignensiler tarafından overeksprese edilerek malign hücrelerin fagositozdan korunması amacıyla 'beni yeme' sinyali olarak kullanılır (7,206,218).



Şekil 10. A, CD47/SIRP α interaksyonu sayesinde fagositozun inhibisyonu; B, CD47/SIRP- α interaksyonunun antikorlar ile blokajı sonrası fagositoz

CD47'nin fonksiyonunu baskılamak ve tümör hücrelerinin fagositozunu sağlamak amacıyla hayvan modellerinde oluşturulmuş malignansilerin tedavisinde CD47 antikorları verilerek başarılı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmalar, yeterli sayı ve genişlikte olmayan ve ileri fazları henüz yapılmamış olsa bile kanser tedavisi arayışında önemli bir basamaktır. Bu nedenle onkoloji alanında üzerinde durulan ve hakkında çalışmalar yapılmakta olan bir reseptördür. (206,213,219,220).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Üroloji Kliniğinde aralık 2011-aralık 2013 tarihleri arasında TUR-M yapılmış 118 hastanın ve aralık 2008-aralık 2013 tarihleri arasında radikal sistektomi yapılmış 57 hastanın retrospektif olarak patoloji spesmenleri kullanılmıştır. Bu çalışmamızda CD47 Sinyal Regülasyon Proteininin immunohistokimyasal olarak boyanma şiddetinin Tümörün Evre ve Histopatolojik Özellikleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu amaçla patoloji spesmenleri CD47 antikoru ile immünhistokimyasal olarak boyanmıştır.

Tüm olgulardan immunohistokimyasal çalışma için parafin bloklardan rotary mikrotom ile 3 mikron kalınlıkta kesitler Poly-L-lysine ile kaplanmış lamlara alındı.

Ümmunohistokimyasal boyama sistemi olarak “Avidin-biyotin yöntemi” kullanıldı.

Kesitlerin alındığı lamalar 30 dakika sureyle 80°C ‘deki etüvde bekletilerek, parafinin erimesi sağlandı. Etüvden çıkarılan lamalar, ksilolde 10 dakika bekletildi. Daha sonra yoğunlukları %90 ile %70 arasında değişen üç ayrı alkolde 5’er dakika bekletilerek rehidrate edildi. Rehidrate edilen kesitler, içinde EDTA bulunan saleye yerleştirilerek basınçlı tencerede 6 dakika bekletildi. Basınçlı tencereden alınan lamalar EDTA içinde soğumaya bırakıldı. Distile suda yıkanan kesitler 15 dakika hidrojen peroksitte bekletildi.

Lamlar iki seri halinde fosfat buffer solusyonu (PBS) içinde beşer dakika bekletildi. Daha sonra 4 dakika superblock (ScyTEC) solusyonunda bekletildi. Solüsyon çözüldü. Lamaların üzerindeki dokuların çevreleri “PAP Pen” kalemle çizildi. Kurutma kağıdı ile çevresi kurulan her bir kesit kapaklı-nemli ortama (humidity chamber) yerleştirildi. CD47 (Dako EnVision Katalog No: 1046) boyanacak lamaların üzerine bu boyaların antikorlarından ikişer damla damlatıldı. Kapak açılmadan 75 dakika bekletilerek antikorlar kurutma kağıdına süzüldü. Beşer dakika bekletilerek PBS içine alındı. Lamalar kurulanıp üzerine biotinylated link for streptavidin-HRP/AP (Lab Vision Corporation, UltraVision Large Volume Detection System) damlatıldı ve 10 dakika bekletildi. Biotinylated link for streptavidin-HRP/AP solusyonu süzüldükten sonra PBS de iki seri halinde beşer dakika tutuldu.

Lamlar kurulanıp üzerine Streptavidin-HRP solusyonu damlatılıp 10 dakika bekletildi. Streptavidin-HRP solusyonu süzöldükten sonra PBS de beşer dakika bırakıldı ve sonra lamlar çıkarılarak kurulandı. Bu aşamada 1cc DAB (Diamino benzen) substrat içërisine 2 damla kromojen solusyonu damlatılarak hazırlanan DAB+kromojen solusyonu lamlar üzerine damlatılıp 80 saniye bekletildi. Kromojen lamlar üzerinden süzölüp hızlıca distile su ile yıkandı.

Zıt boyama için Mayer hematoksilen içine alınan lamlar 20 saniye bekletildi ve çıkarılan lamlar distile su ile yıkandı. Alkol serilerinden ve ksilenden geçirilen dokular, entellam damlatılıp lamelle kapatıldı.

Yukardaki yöntemë göre elde edilen, her olgu için CD47 ile boyanma şiddetini değërlendirmek üzere immunohistokimyasal yöntemle hazırlanmış olan lamlar Olympus marka CX31 mikroskopta aşağıda belirtilen yöntemë göre değërlendirilerek skorlandırıldı. Tümör hücrelerinin membran ve sitoplazmalarında kahverengi boyanma CD47 antijenin pozitifliği için kriter olarak kullanıldı.

Boyanma değërlendirmesi dört kategoride yapıldı;

0: Tümör hücrelerinde boyanma yok

1+: Tümör hücrelerinde %35'ten az boyanma varlığı

2+: Tümör hücrelerinde %35-70 arası boyanma varlığı

3+: Tümör hücrelerinde %70'ten fazla boyanma varlığı

Bu değërlendirmede boyanma göstermeyenler (0 kategori) negatif; 1-3 arası boyanma yoğunluğu gösterenler pozitif olarak kabul edildi.

3.1. İstatistik

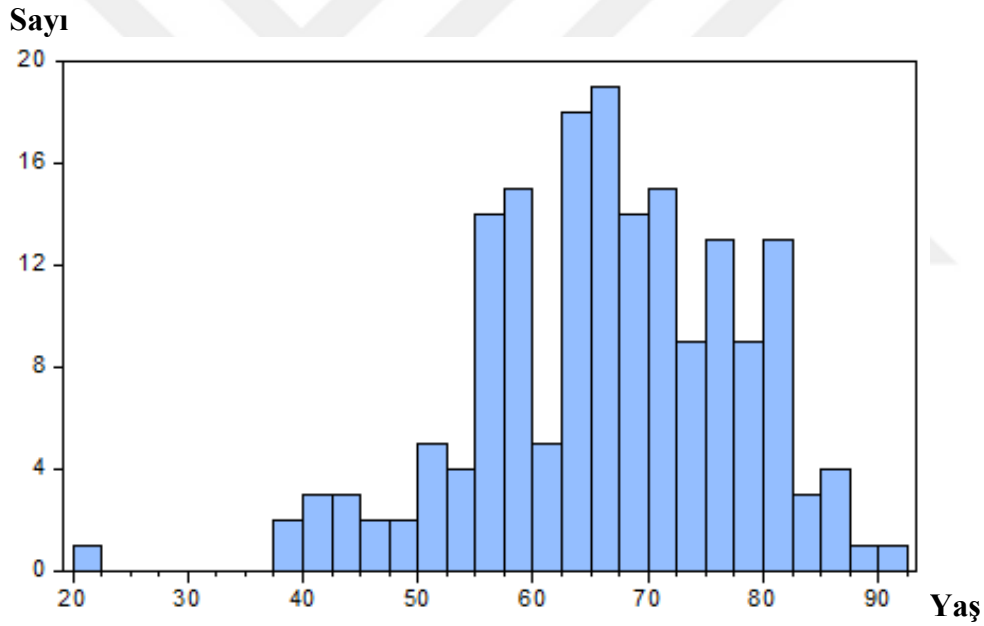
Bu tez çalışmasında öncelikle çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, patoloji gibi verilerinin tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Daha sonra ise mesane tümörünün histopatolojik özellikleri ile oluşturulan grupların CD47 ile boyanma derecelerinin ortalamaları arasında istatistiki olarak fark olmadığı hipotezi çift taraflı t test ve ANOVA ile test edildi. İstatistiki hipotezin reddedildiği durumlarda ise tek taraflı t test ile grupların CD47 ile boyanma ilişkilerinin yönü hipotezi test edildi.

Sonuçlar ilgili tablolarda özetlendi. Analizlerin gerçekleştirilmesi amacıyla SPSS 22.0 paket program kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0.05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Üroloji Kliniğinde Aralık 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında TUR-M yapılmış 118 (%67), Aralık 2008-Aralık 2013 tarihleri arasında radikal sistektomi yapılmış 57 (%33) olmak üzere toplam 175 (%100) hasta dahil edildi. Bu hastaların 161'i (%92) erkek;14'ü (%8) kadındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 66,2; median değeri ise 67 idi (Grafik1). Çalışmaya dahil edilen hastaların patolojilerinde Cis+ olanların sayısı 14 (%8); Cis- olanların sayısı 161 (%92) olarak bulundu. Hastaların TNM evreleme sistemine göre N₀ olanların sayısı 156 (%89,1), N₁ olanların sayısı 12 (%6,8), N₂ olanların sayısı 6 (%3,4), N₃ olanların sayısı 1 (%0,57) olarak bulundu.



Grafik 1. Hastaların Yaş Dağılımı

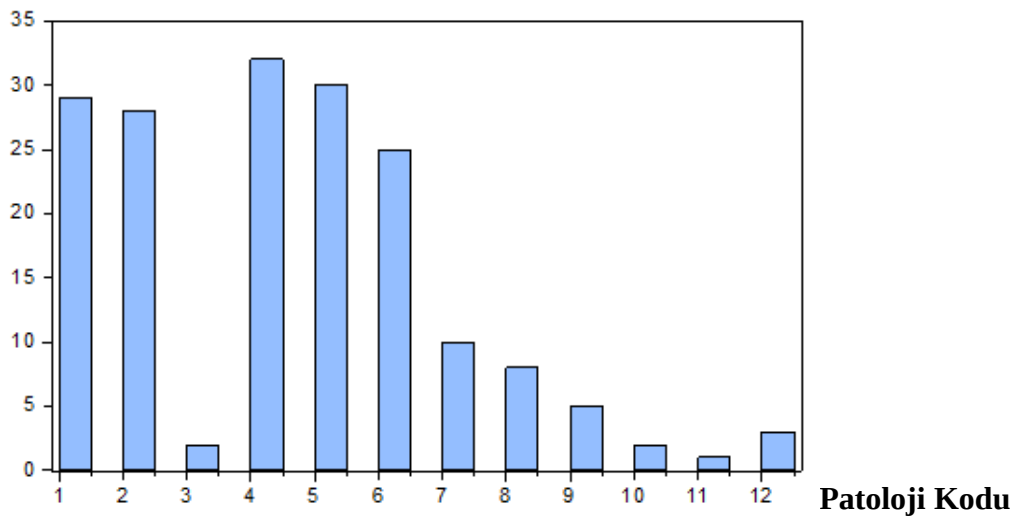
Çalışmamızda hastalar patolojilerine göre şu şekilde gruplara ayrıldı.

Tablo 8. Patolojilerine Göre Grup Kodları

Grup kodu	Patoloji
1	Ta Low Grade
2	Ta High Grade
3	T ₁ Low Grade
4	T ₁ High Grade
5	T ₂
6	T ₃
7	T ₄
8	İnflamasyon
9	Sistit
10	Adenokarsinom
11	Dev Hücreli Sarkom
12	Nöroendokrin Tümör

Çalışmamızda bulunan hastaların 29'u (%16,57) Ta Low grade, 28'i (%16) Ta High grade, 2'i (%1,14) T1 Low grade, 32'i (%18,29) T1 High grade, 30'u (%17,14)T2, 25'i (%14,29) T3, 10'u (%5,71) T4, 8'i (%4,57) İnflamasyon, 5'i (%2,86) Sistit, 2'i (%1,14) Adenokarsinom, 1'i (%0,57) Dev hücreli Sarkom, 3'ü (%1,71) Nöroendokrin tümör olarak tespit edilmiştir.

Sayı



Grafik 2. Hastaların Patoloji Dağılımları

Ta (Grup1+Grup2) tümör patolojisine sahip 57 hastanın CD47 ile boyanma paternlerinin ortalama değeri ile T1 (Grup3+Grup4) Tümör patolojisine sahip 34 hastanın CD47 ile boyanma paternlerinin ortalama değeri çift yönlü t test ve ANOVA ile test edildi ve (**p=0,034**) bulunarak iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark olduğu görüldü (**p<0,05**). Bu farkın yönü tek taraflı t test ile test edildi ve T1 tümörlerin Ta tümörlerden ortalama olarak istatistiki anlamlı olacak şekilde CD47 ile daha fazla boyandığı bulundu (**p=0,00001**).

Ta low grade+T1 low grade (Grup1+Grup3) tümör patolojisine sahip 31 hastanın CD47 ile boyanma paternlerinin ortalama değeri ile Ta high grade+T1 high grade (Grup2+Grup4) tümör patolojisine sahip 60 hastanın CD47 ile boyanma paternlerinin ortalama değeri arasında istatistiki anlamlı fark bulunamadı (**p=0,9545**). Kısaca high grade tümörler ile low grade tümörler arasında CD47 ile boyanma açısından bir fark saptanmadı.

Yüzeyel mesane tümör (T_a+T_1) patolojisine sahip 91 hastanın CD47 ile boyanma paternlerinin ortalama değeri ile İnvaziv Mesane Tümör ($T_2+T_3+T_4$) patolojisine sahip 65 hastanın CD47 ile boyanma paternlerinin ortalama değeri arasında istatistiki anlamlı fark bulunamadı (**p=0,4794**).

TCC tümör patolojisine sahip 156 hastanın CD47 ile boyanma paternlerinin ortalama değeri ile patolojisi Sistit ve inflamasyon (Grup8+Grup9) olan 13 hastanın CD47 ile boyanma paternlerinin ortalama değeri çift yönlü t test ve ANOVA ile test edildi ve (**p=0,000**) bulunarak; iki grup arasında istatistiki anlamlı fark olduğu görüldü. Bu farkın yönü tek taraflı t test ile test edildi ve Tümörlü dokuların inflamasyon ve sistit'ten daha fazla CD47 ile boyandığı görüldü (**p=0,00**).

Yüzeyel mesane Tümörlerinde (T_a+T_1) Karsinoma inSitu'nun eşlik ettiği 13 hastanın CD47 ile boyanma paternlerinin ortalama değeri ile Karsinoma inSitu'nun eşlik etmediği 78 hastanın CD47 ile boyanma paternlerinin ortalama değeri çift yönlü t test ve ANOVA ile test edildi ve (**p=0,0248**) bulunarak; iki grup arasında istatistiki anlamlı fark olduğu görüldü. Bu farkın yönü tek taraflı t test ile test edildi ve C1s+ olanların C1s- olanlara göre daha fazla CD47 ile boyandığı görüldü (**p=0,0002**).

İnvaziv Mesane Tümörü ($T_2+T_3+T_4$) patolojisine sahip hastalar içerisinde, TNM sınıflamasına göre N (Lenf Nodu Tutulumu) kategorisine göre N₀ olan 47

hastanın CD47 ile boyanma paternlerinin ortalama değeri ile $N_1+N_2+N_3$ olan 15 hastanın CD47 ile boyanma paternlerinin ortalama değeri arasında istatistiki anlamlı fark bulunamadı (**p=0,71**).

TUR-M yapılmış 118 hastanın CD47 ile boyanma paternlerinin ortalama değeri ile sistektomi yapılmış 57 hastanın CD47 ile boyanma paternlerinin ortalama değeri arasında istatistiki anlamlı fark bulunamadı (**p=0,26**).

Tümör evresi ile CD47'nin boyanma paterni arasındaki korelasyona baktığımızda korelasyon katsayısı **0,13** gibi düşük bir değer bulunarak, aralarında çok anlamlı olmayan bir ilişkinin olduğunu bulduk.



5. TARTIŞMA

Mesane kanseri üriner traktın en sık görülen kanseridir. Erkeklerde en sık görülen yedinci, kadınlarda ise on yedinci kanserdir. Dünya genelinde insidansı erkelerde 9/100,000, kadınlarda 2/100,000 sıklığında görülmektedir. Mortalite oranı ise dünya genelinde erkeklerde 3/100,000, kadınlarda 1/100,000 olarak bulunmuştur (2). Dünyada her yıl yaklaşık 380,000 yeni mesane tümörü vakası ve yaklaşık 150,000 ölüm görülmektedir (2). Mesane kanseri bu yüksek insidans ve mortalite nedeniyle önemli sağlık sorunları ortaya çıkarırken, sağlık harcamalarında da önemli yük oluşturmaktadır (3).

Kasa invaziv olmayan mesane tümörleri tüm mesane tümörlerinin yaklaşık %75-85'ini oluşturmaktadır (173). Kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinin tedavisinde en ciddi sorunlardan biri, tümörün %50-70 gibi bir oranda nüks etmesi; yine bu tümörlerin %10-15'lik bir bölümünün evre açısından progresyon göstereceğinin bilinmesidir (221). Multifokalite, tümör boyutu, önceki nüks oranı, evre, grade ve CIS varlığı nüks ve progresyon için bilinen risk faktörleridir (221). Nüks tümörün zamanını ve patolojik özelliklerini öngörebilmek mesane tümörlerine yaklaşımda oldukça önemli olmaktadır.

Yüzeyel non-invaziv papiller hastalık (T_a), hastanın yaşam süresini tehdit etmekten çok tekrarlayan bir sorun olarak izlenmekte; rekürens riski, progresyon riskinden daha ağır basmaktadır. İnvaziv ve yüksek dereceli tümörlerin ise, agresif tedaviye rağmen prognozları her zaman yüz güldürücü değildir. Metastatik hastalık yokluğunda mesane kanseri nedenli ölüm nadiren gelişmekte, metastatik hastalık ise kas invazyonu olmadan nadiren izlenmektedir. Bu nedenle mesanenin yüzeyel katları ile sınırlı tümörün erken tanısı ile, mesane kanseri mortalitesinin azaltılabileceği düşünülmektedir (143). Bu sebeple mesane kanserlerini mümkünse T_a aşamasından T_1 'e geçmeden; eğer invaziv tümör saptanmış ise mümkünse organa sınırlı iken tedavi etmek gerekmektedir.

Mesane tümörünün tanısında altın standart olarak kabul edilen sistoskopiye bile %25-35 oranında tümörün atlanabildiği gösterilmiştir (78). Sistoskopinin başarısını artırmak için florasın sistoskopi seçilmiş vakalarda önerilmektedir.

Sistoskopi ile gözden kaçma olasılığı yüksek olan Cis+ tümörlerde sistoskopinin sitoloji ile kombine edilmesi önerilmektedir.

Mesane tümörlerinin tanısında kullanılan NMP22, BTA-TRAK, sitokeratin, immünoCyst, ÜroVyson ve mikrosatellit gibi idrar bazlı testler düşük sensitivite ve spesifite sebebi ile rutin kullanıma girememişlerdir. Ancak Ürovysion ve mikrosatellit testlerinin umut vadettiği belirtilmiştir (222,223).

Mesane tümörünün prognozunu tayin edebilmek amacıyla farklı markerlar üzerinde yoğun çalışmalar yürütülmektedir. Bunlardan onkogenler, hücre siklüs düzenleyicileri, apoptozis ile ilişkili markerlar çalışılmış ancak bunlardan rutin kullanıma girmek için umut vadedenler olmasına rağmen; şu aşamada hiçbir markerın rutin kullanıma uygun olmadığı görülmüştür (224).

Rödel ve ark.'ı 2002 yılında invaziv mesane tümörü (T₂) olan hastaların bir kısmına, sistektomi yerine TUR-M+KT+RT kombinasyonu ile tedavi ettikleri iddiasını ortaya atarak, sistektomiye yakın sağkalım oranlarını yakaladıklarını göstermelerinin ardından; hangi hastaların sistektomiye hangi hastaların organ koruyucu tedavi için uygun olacağını öngörmek için marker arayışına girmişlerdir. Bu bağlamda Ki-67 ve Her-2 üzerinde çalışmalar yürütülmüştür (225).Ancak iki marker içinde net sonuçlar şu ana kadar elde edilememiştir.

CD47 hücre membran reseptörünün fonksiyonları nötrofil trafiği, T hücre Co-stimülasyonu, nöronal rejenerasyon olarak belirtilmektedir (226). CD47 makrofajlar üzerinde bulunan spesifik reseptörü olan SIRP- α ile interaksiyona girerek makrofajların fagositik fonksiyonlarını downregüle eder (226).

İnsanlarda görülen birçok malignenside CD47 ekspresyonunda artış vardır. CD47'nin Yüksek ekspresyonu tanısal bir marker ve negatif prognostik faktör olarak kullanılabilir diye belirten araştırmalar mevcuttur (227-229). Kanserde CD47 disregülasyonu ilk olarak 1980'lerde over tümör markırı olarak tanımlanmasıyla başlamıştır. CD47 ekspresyonunda artış renal hücreli karsinom (230), prostat kanseri (231), multiple myeloma (232), T hücreli akut lenfoblastik lösemi (215), oral skuamoz hücreli karsinom (233), mesane kanseri (234), glioma ve glioblastoma (7) ve insanda akut myeloid lösemi ilişkili lösemi kök hücrelerinde (227) saptanmış ve tanımlanmıştır.

Tümör mikroçevresinde uzamış inflamasyonun birçok tümörde kötü prognoza işaret ettiği gösterilmiştir. DC (Dentritik Cell), makrofaj, mast hücresi, nötrofil, T ve B lenfosit gibi doğal ve kazanılmış bağışıklığın önemli hücrelerinin tüm bu süreç içerisinde yer aldığı gösterilmiştir (152). Malignenside artmış CD47 ekspresyonu sadece tümör hücrelerinde sınırlı değildir ve tümör mikroçevresinde de kritik rol üstlenir. Metastatik meme kanserli hastalarda CD47'nin kemik iliğinde artmış ekspresyonu kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (235). Kemik iliği metastazı modeli ile yapılan bir çalışmada CD47 negatif ratlardaki tümör yükünün CD47 pozitif ratlara göre daha az olduğu saptanmıştır (236). CD 47 negatif ratlarda tümör ilişkili kemik destrüksiyonu NO ilişkili osteoklastogenez regülasyonuna bağlı olarak daha az bulunmuştur.

Willingham ve ark. yaptığı en geniş seriye sahip ortotopik ksenotransplantasyona dayanan çok merkezli araştırmada CD47'nin over, kolon, meme, mesane, prostat, akciğer, böbrek, mide kanserleri, hepatoselüler karsinom, glioblastoma multiforme ve sarkom gibi solid kanserlerde normal dokuya oranla ekspresyon düzeyinin arttığı ve negatif prognostik faktör olduğu saptanmıştır (7).

Birçok kanser türünde periferik kanda kanser hücrelerinin dolaştığı (Circulating Tümör Cells,CTC) gösterilmiştir (237).Bu CTC'ler içerisinde kendini yenileyebilme ve metastaz başlatabilme özelliğine sahip bir subpopulasyon tanımlamıştır.Metastaz başlatıcı hücre (Metastasis initiating Cell,MIC) ve Kanser kök hücresi (Cancer Stem Cell,CSC) olarak adlandırılan bu hücreler meme,prostat,akciğer,kolorektal kanserlerde tanımlanmıştır (238-240). CSC'lerin CD44⁺,CD47⁺,CD123⁺,EpCAM⁺,CD133⁺,IGF-1 reseptör pozitif olduğu gösterilmiştir. CSC'lerin modern kanser tedavisine dirençte önemli rol oynadığı gösterilmiş ve yukarda belirtilen reseptörlerin tedavide hedef alınması ile kanser tedavisindeki başarının artacağı öngörülmüştür (241-243).Yine Kemoterapiye rezistans gösteren HCC hastalarında saptanan TIC (Tumor Initiating Cell) hücrelerinin kemosensitiv olanlara göre CD47 ekspresyonunun upregüle olduğu gösterilmiştir (244).

Son yıllarda birçok antikör insan kanserlerinde tedavide etkili olarak kullanılmaktadır. Bunlar arasında; lenfoma, epitelyal tümörler, Her-2 pozitif meme

kanserinde kullanılan Rituximab (Anti CD20), Cetuximab (Anti EGFR), Trastuzumab (Anti Her-2) ve Bevacizumab (Anti VEGF-A) gibi ajanlar bulunmaktadır (245,246). Bu ajanların konvansiyonel kemoterapi ile kombinasyonlarının tedavi başarısını arttırdığı gösterilmiştir (245).

İn vitro ve rat modellerinde yapılan çalışmalarda spesifik antikolar kullanarak yapılan CD47 blokajında lösemi ve solid tümör hücrelerinin makrofaj ilişkili fagositozunda artış gözlenmiştir (247). Yapılan bir başka çalışmada da bivalan ScFv CD47 antikolarının, insan multiple myeloma hücreleri enjekte edilmiş ratta uzamış sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (248).

Chan ve ark.'ları 2009 yılında yapmış oldukları çalışmada mesane tümörlerinde Tümör başlatıcı hücreyi (Tümör Initiating Cell,TİC) tanımlamışlar ve TİC hücrelerinde CD47'nin exprese olduğunu göstermişlerdir (234).Bu hücrelerin kötü prognozla ilişkili olduklarını da ortaya koymuşlardır.

Wiilingham ve ark. CD47'nin makrofajlar üzerindeki SIRP- α ile interaksiyonu sonucu tümör hücrelerinin fagositozdan kaçtığını öne sürmelerine Zhao ve ark.ları karşı çıkmışlar; CD47 antikolarının CD47⁺ tümör hücrelerine bağlanarak, tümör hücrelerinin nötrofil ve NK (Naturel Killer) hücreleri tarafından Antikor bağımlı hücre öldürülmesi yöntemiyle öldürüldüğünü iddia etmişlerdir (7,219). Bu mekanizma konusundaki görüş farklılıkları CD47'nin birçok tümörde eksprese olduğu ve tümör tedavisinde hedef alınabileceği gerçeğini değiştirmemektedir.

Literatürde mesane tümörlerinin evresi ve CD47 ekspresyon düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda T_a evredeki mesane tümörleri ile T₁ evredeki mesane tümörleri arasında CD47 ekspresyon düzeyleri arasında istatistiki anlamlı düzeyde fark bulduk (p=0,034).Bu farkın kasa invaziv mesane tümörleriyle yüzeysel tümörler arasında görülmemesi T_a evresinden T₁ evresine geçişin kritik bir dönem mi olduğu sorusunu düşündürmektir. Zira T₁ evresinde CD47 antijenlerinin fazlalığı, Tümör hücrelerinin invazyonuna, dolayısı ile hastalığın progresyonuna imkan tanıma ihtimali yüksek olacaktır. Buradan hareketle progresyon oranlarının hayli düşük olduğu T_a evre ile progresyon oranlarının görece yüksek olduğu T₁ evre mesane tümörleri arasında CD47 biz ürologlar için bir marker

fonksiyonu görebilecek midir? Bunun net şekilde söylenebilmesi için prospektif ve daha geniş serilere sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda CD47'nin mesane tümörlerinde tümörün derecesini öngöremeyeceğini; Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde low grade ve high grade tümörler arasında CD47 ekspresyon düzeylerinin farklı olmadığını ($p=0,9545$) bularak göstermiş olduk.

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde Cis+'lığını CD47 öngörebilirmi diye baktığımızda CD47 ekspresyon düzeyinin Cis+ olan grupla Cis- olan grup arasında istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde farklı olduğunu bulduk ($p=0,0248$).Yüzeyel mesane tümörlerinde konvansiyonel sistoskopi ile gözden kaçma riski yüksek olduğundan EAU Guideline'ı tarafından da sitoloji ile kombine edilmesi önerilen Cis+ hastalarda CD47'nin yeni bir marker olabileceği fikrini gündeme getirmiş olduk. Patoloji spesmen sonucu T_a yada T₁ olan hastalarda eğer CD47⁺ 'liği spesmende immünhistokimyasal olarak gösterilirse Cis+'lığını göstermede daha başarılı fotodinamik sistoskopi yada random biyopsi alınması gündeme gelebilecektir. Ayrıca Cis+ mesane tümörlerinin herhangi bir tedavi almadıkları takdirde 5 yıl içinde %50-55 'nin invaziv mesane kanserine dönüştüğü düşünüldüğünde, bu tanının ne kadar önemli olduğu bir kez daha anlaşılacaktır.

Kasa invaze olmayan mesane kanserleri (T_a+T₁) ile kasa invaze mesane (T₂+T₃+T₄) kanserlerinin CD47 ekspresyon düzeyleri arasında istatistiki anlamlı fark bulunamamıştır. Dolayısıyla CD47 mesane tümörlerinde kas invazyonunu göstermede yetersiz kalmaktadır. Eğer daha sonraki çalışmalarla bu iki grup arasında bir fark saptanırsa; KİOMK grubunda yer alan hastalardan hangilerinin invaziv mesane kanserine progrese olacağı öngörülebilirse, erken sistektomi, tedavi seçenekleri arasında bu grup hastalar için ön plana çıkacaktır.

T₂-T₄ (invaziv mesane tümörlerinde) CD47 ekspresyon düzeyinde, lenf nodu tutulumu olan grup ile lenf nodu tutulumu olmayan grup arasında fark bulunamamıştır ($p=0,71$).Dolayısıyla invaziv tümörlerde sistemik yayılımın ilk basamağı olarak kabul edilen lenf nodu tutulumunu öngörmede CD47 yetersiz kalmıştır.

Patolojisi inflamasyon ve sistit olan grupla, patolojisi tümör olan grupların CD47 ekspresyon düzeylerini karşılaştırdığımızda Tümör lehine istatistiki anlamlı olacak şekilde fark bulunmuştur ($P=0,000$). Ancak burada kontrol grubunda normal mesane epitelyumu olmaması ve patolojisi inflamasyon ve sistit gelen grupta görece hasta sayısının tümörlü gruptaki hasta sayısına göre (13 vs.156) az olması bu sonucu tartışılır kılmaktadır. Buradan hareketle CD47 ekspresyonunun tümörlü dokuda tümörlü olmayan dokuya göre fazla olduğu fikri sadece bir öngörü olarak ortada durmaktadır.

CD47 ile ilgili bu sonuçların umut vadeden, ancak prospektif ve daha geniş serili çalışmalarla teyit edilmesi gerektiği aşıkardır.



6. SONUÇ

CD47 birçok kanserde olduğu gibi mesane kanser hücrelerinin yüzeyinde de eksprese olmaktadır.

T_a evre mesane kanseri ile T₁ evre mesane kanseri arasında CD47 ekspresyonları arasında istatistiki anlamlı fark saptanmıştır.

Cis+ olan mesane kanserleri ile Cis- olan mesane kanserleri arasında CD47 ekspresyon düzeyleri arasında Cis+ mesane kanserleri lehine istatistiki anlamlı fark saptanmıştır.

Sistit ve inflamasyon patolojisi ile Mesane tümörlü dokuların CD47 ekspresyon düzeyleri arasında istatistiki anlamlı fark saptanmıştır. Ancak gerek Sistit ve inflamasyon patoloji kolunda olması gereken normal mesane ürotelyumu olmaması, gerek hasta sayısının az olması sebebi ile CD47 normal dokulara oranla tümörlü dokuda daha fazla eksprese oluyor diyememekteyiz.

CD47 mesane kanserlerinde low grade high grade ayrımını öngörmede yetersiz kalmıştır. T₂-T₄ invaziv mesane tümörlerinde, CD47 lenf nodu tutulumunu öngörmede yetersiz kalmıştır.

CD47'nin mesane kanserinde prognostik bir faktör olarak değerlendirilebilmesi için öncelikle prospektif, hastaların klinik progresyonlarının çalışmaya dahil edildiği, geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2012
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No.10 (internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. accessed september 22, 2012.
3. Sievert KD, Amend B, Nagele U, et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol* 27:295-300, 2009
4. Eser S, Yakut C, Özdemir R, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: A Detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev* 11:1731-39, 2010.
5. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *J Urol* 2011 Dec; 186 (6):2158-67.
6. Majeti R, Chao MP, Alizadeh AA, et al. CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells. *Cell*. 2009; 138:286–99. CD47 blockade enhances phagocytic clearance of leukemia in a mouse model.
7. Willingham SB, Volkmer JP, Gentles AJ, Sahoo D, et al. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRPα) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Apr 24; 109 (17):6662-7. doi: 10.1073/pnas.1121623109. Epub 2012 Mar 26.
8. Dotsikas MG, Konowalchuk T, Major PP, Kovac PE, Ward GK, Stewart SS, Price GB, Elhilali MM, Mackillop WJ. Cellular heterogeneity in normal and

neoplastic human urothelium: a study using murine monoclonal antibodies. Br J Cancer 1987;56:439–444. [PubMed: 3689660]

9. Kuran O. Sistematiik Anatomi. 1993: 489-493.
10. Arinci K, Elhan A. Anatomi. Günes Kitapevi, 2001: 317-322.
11. L Carlos. junkiera., Jose C, Robert OK. Temel Histoloji. In: Aytekin y, Solakoglu S (eds), 1993: 458-459.
12. Hasan Ozan MD, Mesane anatomisi. Ozan anatomi, Nobel Tıp kitabevi, Ankara,2004.
13. David P. Wood, Jr, MD. Urothelial tumors of the bladder chapter 80. Campbell Walsh Urology 10th. Edition 2012
14. Greenlee et al., 2000. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wings PA: Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:7.
15. Silverman et al., 1989b. Silverman DT, Levin LI, Hoover RN: Occupational risks of bladder cancer in the United States: II. Nonwhite men. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1480
16. The Health Ministry of Republic of Turkey The final report of national disease responsibility and the Project of cost-effectiveness. 2000 Ankara.
17. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları (1995-1996). *Üroonkoloji Bülteni* 2004;1:2-9
18. Franekova M, Halasova E, Bukovska E, Luptak J, Dobrota D. Gene polymorphisms in bladder cancer. *Urol Oncol* 2008;26 (1):1–8.
19. Gloeckler LA, Reichman ME, Lewis DR, et al. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. *The Oncologist* 2003;8:541-552

20. Statistics, 1973. Statistics, Epidemiology, and End Results Program: Cancer Statistics Review, 1973-1997.
21. Feldman AR, Kessler L, Myers MH, Naughton MD: The prevalence of cancer: Estimates based on the Connecticut Tumor Registry. *N Engl J Med* 1986; 315:1394.
22. Lynch CF, Cohen MB: Urinary system. *Cancer* 1995; 75 (Suppl):316.
23. Fleshner N, Herr H, Stewart AK, et al: The National Cancer DataBase Report on Bladder Carcinoma. *Cancer* 1996; 78:1505.
24. Linn JF, Sesterhann I, Mostofi FK, Schoenberg M: The molecular characteristics of bladder cancer in young patients. *J Urol* 1998; 159:1493.
25. Wan J, Grosman HB: Bladder carcinoma in patients age 40 years or younger. *Cancer* 1989; 64:178.
26. Morrison AS: Advances in the etiology of urothelial cancer. *Urol Clin North Am* 1984; 11:557
27. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Familial and enviromental interactions in bladder cancer risk. *Int J Cancer* 1985;35:703-706
28. Fontana D, Bellina M, Scoffone C, et al. Evaluation of c-ras oncogene product (p21) in superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 1996;8:758-764
29. Kotake T, Saiki S, Kinouchi T, et al. Detection of the c-myc gene product in urinary bladder cancer. *Jpn J Cancer Res.* 1990;81:1198-1201
30. Mao L, Lee DJ, Tockman MS, et al: Microsatellite alterations as clonal markers for the detection of human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:9871.
31. Olumi AF, Tsai YC, Nichols PW, et al. Allelic loss of chromosome 17p distinguishes high grade from low grade transitional cell carcinomas of the bladder. *Cancer Res.* 1990;50:7081-7083

32. Cordon-Cardo C, Wartinger D, Petrylak D, et al. Altered expression in of retinoblastoma gene product: prognostic indicator in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84:1251-1256
33. Tsutsumi M, Tsai Y, Gonzalez ML, et al: Early acquisition of homologous deletions of p16/p14 during squamous cell carcinogenesis and genetic in bladder cancer. *Oncogene* 1998; 17:3021.
34. Rehn L: Ueber blasentumoren bei fuchsinarbeitern. *Arch Kind Chir* 1895; 50:588.
35. Morrison AS, Cole P: Epidemiology of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1976; 3:13.
36. Steinbeck G, Plato N, Norell SE, et al: Urothelial cancer and some industry-related chemicals: An evaluation of the epidemiologic literature. *Am J Ind Med* 1990; 17:371.
37. Cole P, Hoover R, Friedell GH: Occupation and cancer of the lower urinary tract. *Cancer* 1972; 29:1250.
38. Case RAM, Hosker ME, McDonald DB, Pearson JT: Tumors of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. *Br J Ind Med* 1954; 11:75.
39. Chapman JW, Connolly JG, Rosenbaum L: *Occupational bladder cancer: A case-control study*. In: Connolly JG, ed. *Carcinoma of the Bladder*, New York: Raven Press; 1981:45.
40. Nortier JL, Martinez MZM, Schmeiser HH, et al: Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*).. *N Engl J Med* 2000; 342:1686.
41. Wei C, Lin C, Jian-Yu R. Tobacco Smoking, GSTP1 Polymorphism and Bladder Carcinoma. *Cancer*: (104): 11–12. 2005.

42. Burch JD, Rohan TE, Howe GR, et al: Risk of bladder cancer by source and type of tobacco exposure: A case-control study. *Int J Cancer* 1989; 44:622.
43. Cohen SM, Johansson SL: Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 3:421.
44. Piper JM, Tonascia J, Metanoski GM: Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* 1985; 313:292.
45. Fukushima S, Uwagawa S, Shirai T, et al: Synergism by sodium l-ascorbic acid for sodium saccharin promotion of rat two-stage bladder carcinogenesis. *Cancer Res* 1990; 50:4195.
46. Cohen SM, Ellwein LB, Okamura T, et al: Comparative bladder tumor promoting activity of sodium saccharin, sodium ascorbate, related acids, and calcium salts in rats. *Cancer Res* 1991; 51:1766.
47. Kunter AF, Hartge P, Hoover RN, et al: Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1984; 119:510.
48. Locke JL, Hill DE, Walzer Y: Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage. *J Urol* 1985; 133:1034.
49. Tricker AR, Mostafa MH, Spiegelhalter B, et al: Urinary excretion of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds in schistosomiasis and bilharzial bladder cancer patients. *Carcinogenesis* 1989; 10:547.
50. Higgy NA, Verma AK, Erturk E, Bryan GT: Augmentation of N-butyl-N- (4-hydroxybutyl) nitrosamine (BHBN) bladder carcinogenicity in Fischer 344 female rats by urinary infection. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1985; 26:118.
51. Maloney KE, Weiner JS, Walther PJ: Oncogenic human papillomaviruses are rarely associated with squamous cell carcinoma of the bladder: Evaluation by differential polymerase chain reaction. *J Urol* 1994; 154:360.

52. LaRue H, Simoneau M, Fradet Y: Human papillomavirus in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 1995; 1:435.
53. Duncan RE, Bennett DW, Evans AT, et al: Radiation-induced bladder tumors. *J Urol* 1977; 118:43.
54. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al: Bladder tumors following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: A case-control study. *Int J Cancer* 1995; 53:1.
55. Quilty PM, Kerr GR: Bladder cancer following low- or high-dose pelvic irradiation. *Clin Radiol* 1987; 38:583.
56. Vlaovic R, Jewett AS: Cyclophosphamide induced bladder cancer. *Can J Urol* 1999; 6:745.
57. Klemeney LA, Moret NC, Witjes JA, et al: Familial transitional cell carcinoma among the population of Iceland. *J Urol* 1997; 157:1649.
58. Liou SH, Lung JC, Chen YS, et al: Increased chromosome-type chromosome aberration frequencies as biomarkers of cancer risk in a blackfoot endemic area. *Cancer Res* 1999; 59:1481.
59. Moore LE, Smith AH, Hopenhayn-Rich C, et al: Disease in bladder cell micronucleus prevalence after intervention to lower the concentration of arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:1051.
60. Buzzeo BD, Heisey DM, Messing EM: Bladder cancer and renal transplant recipients. *Urology* 1997; 50:525.
61. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, et al: Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *N Engl J Med* 1999; 346:1390.
62. Dominique KC, Gattegno B. Superficial Bladder Tumors. *Eur Urol*.2002,42:533-541

63. Catalona WJ. Bladder Cancer. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW; eds. *Adult And Pediatric Urology*. St Louis: Mosby Year book; 1987:1135-1182
64. Koshikawa T, Leyh H, Schenck U: Difficulties in evaluating urinary specimens after local mitomycin therapy of bladder cancer. *Diagn Cytopathol* 1989; 5:117.
65. Badalament RA, Hermensen DK, Kimmel M, et al: The sensitivity of bladder wash flow cytometry, bladder wash cytology and voided cytology in the detection of bladder carcinoma. *Cancer* 1987; 60:1423.
66. Tribukait B: Flow cytometry in assessing the clinical aggressiveness of genitourinary neoplasms. *World J Urol* 1987; 5:108.
67. Winkler HZ, Nativ O, Hosaka Y, et al: Nuclear deoxyribonucleic acid ploidy in squamous cell bladder cancer. *J Urol* 1989; 141:297.
68. Hajazi A, Devoneck M, Bouvier R, et al: Flow cytometry study of cytokeratin 18 expression according to tumor grade and deoxyribonucleic acid content in human bladder tumors. *J Urol* 1989; 141:522.
69. Denovic M, Darzynkiewicz A, Kostyrka-Claps ML, et al: Flow cytometry of low stage bladder tumors. *Cancer* 1982; 48:109.
70. Carter HB, Amberson JB, Bander NH, et al: Newer diagnostic techniques for bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1987; 14:763.
71. Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, et al. Current methods of assessing and treating carcinoma insitu of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol* 1995 Jun;2 (Suppl 2):8-22.
72. Blick CG, Nazir SA, Mallett S, et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU Int* 2012 Jul;110 (1):84-94.

73. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* 2010 Apr;57 (4):595-606.
74. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, et al; Aberdeen Technology Assessment Review (TAR) Group. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2011 Jan;27 (1):3-10.
75. Draga RO, Grimbergen MC, Kok ET, et al. Photodynamic diagnosis (5 aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol* 2010 Apr;57 (4):655-60.
76. Ray ER, Chatterton K, Khan MS, et al. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guérin. *BJU Int* 2010 Mar;105 (6):789-94.
77. Koloszy Z. Histopathological “self control” in transurethral resection of bladder tumors. *Br J Urol* 1991;67:162–4
78. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Voelligli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol* 2003;170:433–7.
79. Zurkirchen MA, Sulser T, Gaspert A, Hauri D. Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a must even for experienced urologists. *Urol Int* 2004;72:99–102.
80. Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int* 2006;97:1199–201.
81. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J Urol* 2001 Mar;165 (3):808-10.

82. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol* 2009 Dec;56 (6):903-10.
83. Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol* 2010 Feb;57 (2):300-9.
84. Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol* 2010 Jan;57 (1):60-70.
85. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumours of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol* 2006 May;175 (5):1641-4.
86. Althausen AF, Prout Jr GR, Daly JJ: Noninvasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol* 1976; 116:575.
87. Van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth K-H, Sylvester R, de Balincourt C and members of the EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur Urol* 1999;35:267–71.
88. May F, Treiber U, Hartung R, Schwaibold H. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 2003;44: 47–50.
89. Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991 Nov;146 (5):1207-12.
90. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2005 Nov;48 (5):760-3.

91. Husband JE, Olliff JF, Williams MP, et al: Bladder cancer: Staging with CT and MR imaging. *Radiology* 1989; 173:435.
92. Sager EM, Talle K, Fossa SD, et al: Contrast-enhanced computed tomography to show perivesical extension in bladder carcinoma. *Acta Radiol* 1987; 28:307.
93. Voges GE, Tauschke E, Stockle M, et al: Computerized tomography: An unreliable method for accurate staging of bladder tumors in patients who are candidates for radical cystectomy. *J Urol* 1989; 142:972.
94. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al: Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000; 163:1693.
95. Tavares NJ, Demas BE, Hricak H: MR imaging of bladder neoplasms: Correlation with pathologic staging. *Urol Radiol* 1990; 12:27.
96. Vock P, Haertel M, Fuchs WA, et al: Computed tomography in staging of carcinoma of the urinary bladder. *Br J Urol* 1982; 54:158.
97. Makro B, Willien O, Richen S, Eero K, Andros B, Juan PR, Morgan R. EAU Guidelines on Non-Muscle invasive urothelial Carcinoma of Bladder the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59 (6):997-1008
98. Simone G, Papalia R, Ferriero M, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *Int J Urol* 2013 Apr;20 (4):390-7.
99. Zlotta AR. Limited, extended, superextended, megaextended pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy: what should we perform? *Eur Urol* 2012 Feb;61 (2):243-4.
100. Zlotta AR. Limited, extended, superextended, megaextended pelvic lymph node dissection at the time of radical cystectomy: what should we perform? *Eur Urol* 2012 Feb;61 (2):243-4.

101. Brismar J, Gustafson T: Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. *Acta Radiol* 1988; 29:251.
102. Sobin LH, Gospodowicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 262-265.
103. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998 Dec;22 (12):1435-48.
104. Sauter G, Algaba F, Amin M, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004, pp. 29-34.
105. Younes M, Sussman J, True L: The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1990; 66:543.
106. Edwards PD, Hurm RA, Jaeschke WH: Conversion of cystitis glandularis to adenocarcinoma. *J Urol* 1972; 108:56.
107. Koss LG, Esperanza MT, Robbins MA: Mapping cancerous and precancerous bladder changes: A study of the urothelium in ten surgically removed bladders. *JAMA* 1974; 227:281.
108. Murphy WM, Soloway MS: Urothelial dysplasia. *J Urol* 1982; 127:849.
109. Lazarevic B, Garret R: Inverted papilloma and papillary transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Cancer* 1978; 42:1904.
110. Cheon J, Kim HK, Yoon DK, Koh SK: Malignant inverted papilloma of the bladder: The histopathological aspect of malignant potential of the inverted papilloma. *J Korean Med Sci* 1995; 10:103.

111. Navarre Jr RJ, Loening SA, Platz C, et al: Nephrogenic adenoma: A report of 9 cases and review of the literature. *J Urol* 1982; 127:775.
112. Huang WL, Ro JY, Griguon DJ, et al: Postoperative spindle cell nodule of the prostate and bladder. *J Urol* 1990; 143:824.
113. Utz DC, Farrow GM: Carcinoma in situ of the urinary tract. *Urol Clin North Am* 1984; 11:735.
114. Koss LG, Esperanza MT, Robbins MA: Mapping cancerous and precancerous bladder changes: A study of the urothelium in ten surgically removed bladders. *JAMA* 1974; 227:281.
115. Farrow GM, Utz DC, Rife CC: Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. *Cancer Res* 1976; 36:2495.
116. Habuchi T, Ogawa O, Kakehi Y, et al: Allelic loss of chromosome 17p in urothelial cancer: Strong association with invasive phenotype. *J Urol* 1992; 148:1595.
117. Spruck CH, Ohneseit PF, Gonzales-Zulueta M, et al: Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1994; 54:784.
118. Koss LG: *Tumors of the urinary bladder. Atlas of Tumor Pathology, second series*, Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1975:1.
119. Bergkvist A, Ljungqvist A, Moberger G: Classification of bladder tumours based on the cellular pattern: Preliminary report of a clinical-pathological study of 300 cases with a minimum follow-up of eight years. *Acta Chir Scand* 1965; 130:371.
120. Jewett HJ, Strong GH: Infiltrating carcinoma of the bladder: Relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. *J Urol* 1946; 55:366.

121. Cheng L, Scheithauer BW, Leibovich BC, et al: Neurofibroma of the urinary bladder. *Cancer* 1999; 86:505.
122. Cheng L, Neumann RM, Nehra A: Cancer heterogeneity and its biologic implications in the grading of urothelial carcinoma. *Cancer* 2000; 88:1663.
123. Friedell GH, Parija GC, Nagy GK, et al: The pathology of human bladder cancer. *Cancer* 1980; 45:1823.
124. Bahnson RR. Squamous cell carcinoma of bladder. *J Urol* 1997;157:2115.
125. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol*. 1997;158:393-399
126. Hassan Abol-Enein, Bruce R. Kava, and Adrienne J.K. Carmack. Nonurothelial cancer of the bladder. *Urology* 2007;69:93-104.
127. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF Jr: Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res*. 1988;48:3853-5.
128. Culp DA. The histology of the extrophied bladder. *J Urol* 1964;91:538-48.
129. Mostofi FK, Thompson RV, Dean AL. Mucous adenocarcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1955;8:741.
130. Vergos M, Messina MH, Lhomme Desages B, Chapuis O. Le cancer de l'ouraque-une forme rare des tumeurs de vessie. *J Urol* 1992;98:56-9.
131. Swanson TE, Brooks R, Pearse H, et al: Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology* 1988; 32:558.
132. Schoborg TW, Saffos RO, Rodriguez AP, et al: Carcinosarcoma of the bladder. *J Urol* 1980; 124:724.

133. Binkovitz LA, Hattery RR, LeRoy AJ: Primary lymphoma of the bladder. *Urol Radiol* 1988; 9:231.
134. Engel JD, Kuzel TM, Moceann MC, et al: Angiosarcoma of the bladder: A review. *Urology* 1998; 52:778.
135. Tsukamoto T, Lieber MM: *Sarcomas of the kidney, urinary bladder, prostate, spermatic cord, paratestis, and testis in adults*. In: Raaf JH, ed. *Management of Soft Tissue Sarcomas*, Chicago: Year Book; 1991.
136. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol*. 1983;130:1083-6.
137. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer*. 1995;31:1840-6.
138. Nieder AM, Brausi M, Lamm D, et al. Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. *Urology*. 2005 Dec;66 (6 Suppl 1):108-25.
139. Pasin E, Josephson D.Y, Mitra A.P, Cote R.J, Stein J.P Superficial Bladder Cancer: An Update on Etiology, Molecular Development, Classification, and Natural History *Rev Urol*. 2008;10 (1):31-43
140. Bostwick DG. Natural history of early bladder cancer. *J Cell Biochem* 1992;161:31-8.
141. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49:466–475.
142. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol*. 1995;153:1823-1826.

143. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador Bayarri J, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol*. 2000;163:73-78.
144. Flamm J, Havelec L. Factors affecting survival in primary superficial bladder cancer. *Eur Urol*. 1990;17:113-118.
145. Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, et al. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol*. 1993;150:60-64.
146. Samaratunga H, Makarov DV, and Epstein JI: Comparison of WHO/ISUP and WHO classification of non-invasive papillary urothelial neoplasms for risk of progression. *Urology* 2002;60: 315–319
147. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, et al. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol*. 1999;162:702-7.
148. Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB, et al. Prognostic factors for recurrence and follow up policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol*. 1989; 142:284–8.
149. Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*. 2000 Sep;164 (3 Pt 1):685-9.
150. Hisataki T, Miyao N, Masumori N, et al. Risk factors for multiple intravesical recurrences of superficial bladder cancer. *Urology*. 2001;58:935-9.
151. Griffiths TR, Charlton M, Neal DE, Powell PH. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *Urol*. 2002;167:2408-12.
152. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100:57-70.

153. Rotterud R, Nesland J, Berner A, Fossa S. Expression of the epidermal growth factor receptor family in normal and malignant urothelium. *BJU Int.* 2005; 95:1344–50.
154. Neal DE, Marsh C, Bennett MK, et al: Epidermal growth factor receptors in human bladder cancer: comparison of invasive and superficial tumours. *Lancet.* 1985; 1: 366–368.
155. Mellon K, Wright C, Kelly P, et al: Long-term outcome related to epidermal growth factor receptor status in bladder cancer. *J Urol.*1995 153: 919–925.
156. Liukkonen T, Rajala P, Raitanen M, et al, for the Finnbladder Group: Prognostic value of MIB-1 score, p53, EGFr, mitotic index and papillary status in primary superficial (Stage pTa/T1) bladder cancer: a prospective comparative study. *Eur Urol.*1999; 36: 393–400.
157. Underwood M, Bartlett J, Reeves J, et al: C-erbB-2 gene amplification: a molecular marker in recurrent bladder tumors? *Cancer Res.* 1995;55: 2422–2430.
158. Mellon JK, Lunec J, Wright C, et al: C-erbB-2 in bladder cancer molecular biology, correlation with epidermal growth factor receptors and prognostic value. *J Urol* 1996;155: 321–326.
159. Knowles MA, and Williamson M: Mutation of H-ras is infrequent in bladder cancer: confirmation by single-strand conformation polymorphism analysis, designed restriction fragment length polymorphisms, and direct sequencing. *Cancer Res.*1993; 53: 133–139.
160. Kluck RM, Bossy-Wetzel E, Green DR, et al. The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science* 1997; 275:1132-1136.
161. Karam JA, Lotan Y, Karakiewicz PI, et al. Use of combined apoptosis biomarkers for prediction of bladder cancer recurrence and mortality after radical cystectomy. *Lancet Oncol* 2007; 8:128-136.

162. Billerey C, Chopin D, Aubriot-Lorton MH, et al. Frequent FGFR3 mutations in papillary noninvasive bladder (pTa) tumors. *Am J Pathol* 2001; 158:1955-1999.
163. van Rhijn BW, Lurkin I, Radvanyi F, et al. The fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutation is a strong indicator of superficial bladder cancer with low recurrence rate. *Cancer Res* 2001; 61:1265-1268.
164. Hernandez S, Lopez-Knowles E, Lloreta J, et al. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol* 2006; 24:3664-3671.
165. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature* 2000; 408:307-310.
166. Malats N, Bustos A, Nascimento CM, *et al.* P53 as a prognostic marker for bladder cancer: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2005; 6:678-686.
167. Grossman HB, Liebert M, Antelo M, et al. p53 and RB expression predict progression in T1 bladder cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 829-834.
168. Shariat SF, Weizer AZ, Green A, et al. Prognostic value of P53 nuclear accumulation and histopathologic features in T1 transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology* 2000; 56:735-740.
169. Lopez-Knowles E, Hernandez S, Kogevinas M, et al. The p53 pathway and outcome among patients with T1G3 bladder tumors. *Clin Cancer Res* 2006; 12:6029-6036.
170. Xu HJ, Cairns P, Hu SX, et al. Loss of RB protein expression in primary bladder cancer correlates with loss of heterozygosity at the RB locus and tumor progression *Int J Cancer*. 1993;53:781-784.
171. Shariat SF, Ashfaq R, Sagalowsky AI, et al. Correlation of cyclin D1 and E1 expression with bladder cancer presence, invasion, progression, and metastasis. *Hum Pathol* 2006; 37:1568-1576

172. Herr HW and Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int.* 2008 Nov;102 (9 Pt B):1242-6
173. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J; European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on non-muscleinvasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2008 Aug;54 (2):303-14.
174. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: A long-term observational study. *J Urol.* 2005; 174: 2134-37
175. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol.* 2005; 174: 433-441
176. Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to Bacillus-Calmette- Guerin therapy. *J Urol.* 2005; 174: 2134
177. Herr HW. The value of second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol.* 1999; 162: 74-76
178. Hendricksen K, Witjes JA. Current strategies for first and second line intravesical therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2007; 17:352–357.
179. Witjes JA, Hendricksen K. Intravesical pharmacotherapy for nonmuscle-invasive bladdercancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and longterm results. *Eur Urol* 2008; 53:45–52.
180. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage TaT1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171:2186–2190.

181. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol*. 2004 Sep;46 (3):336-338
182. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on superficial bladder cancer. *J Urol* 1996; 156:1934–1940.
183. Borden LS Jr, Clark PE, Hall MC. Bladder Cancer. *Curr Opin Oncol* 2005; 17:275–280
184. Gwynn ES, Clark PE. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2006; 18:277–283.
185. Fernandez-Gomez J, Solonsa E, Unda M, et al. Prognostic factors in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer treated with Bacillus Calmette-Guerin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 2008; 53:992–1002.
186. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette- Guerin versus Mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169:90–95.
187. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168:1964–1979.
188. Hudson MA, Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1995; 153:564–572.

189. van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005; 48:363–371.
190. Jakse G. Intravesical instillation of BCG in carcinoma in situ of the urinary bladder. EORTC protocol 30861. EORTC-GU Group. *Prog Clin Biol Res* 1989; 310:187–192.
191. Dalbagni G. The management of superficial bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4:254–260.
192. Ratliff TL, Gillen D, Catolana WJ. Requirement of a thymus dependent immune response for BCG mediated antitumor activity. *J Urol*. 1987;137:155-8.
193. Lamm DL, Herr H, Jakse G, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol*. 1998;4:130.
194. Metz VW, Marth D, Kraft R, et al. Analysis of early failures after intravesical installation therapy with BCG for carcinoma in situ of the bladder. *Br J Urol*. 1995;75:180-4.
195. Herr HW, Laudone VP; Badalament RA, et al. BCG therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol*. 1988;6:1450-5.
196. Coplen DE, Marcus MD, Myers JA, et al. Long term follow-up of patients treated with 1 or 2, 6 week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin: Analysis of possible predictors of response free of tumor. *J Urol*. 1990;144:652-57.
197. Lamm DL, Blumenstein BA, Crismon JD, et al. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent Ta, T1 and CIS TCC of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. 2000;163:1124-9.
198. 128. F. Saint, M. A. Le Frere Belda, R. Quintela et al., “Pretreatment p53 nuclear overexpression as a prognostic marker in superficial bladder cancer

- treated with Bacillus Calmette-Guérin (BCG),” *European Urology*, vol. 45, no. 4, pp. 475–482, 2004.
199. E. Lee, I. Park, and C. Lee, “Prognostic markers of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for multiple, high-grade, stage T1 bladder cancers,” *International Journal of Urology*, vol. 4, no. 6, pp. 552–556, 1997.
 200. L. Cormio, I. Tolve, P. Annese et al., “Retinoblastoma protein expression predicts response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in patients with T1G3 bladder cancer,” *Urologic Oncology*, vol. 28, no. 3, pp. 285–289, 2010.
 201. A. Mantovani, G. Germano, F. Marchesi, M. Locatelli, and S. K. Biswas, “Cancer-promoting tumor-associated macrophages: new vistas and open questions,” *European Journal of Immunology*, vol. 41, no. 9, pp. 2522–2525, 2011.
 202. A. Lopez-Beltran, R. J. Luque, J. Alvarez-Kindelan et al., “Prognostic factors in stage T1 grade 3 bladder cancer survival: the role of G1-S modulators (p53, p21Waf1, p27kip1, Cyclin D1, and Cyclin D3) and proliferation index (ki67-MIB1),” *European Urology*, vol. 45, no. 5, pp. 606–612, 2004.
 203. A. Janane, F. Hajji, T. O. Ismail et al., “Evaluation of HER2 protein overexpression in non-muscle invasive bladder cancer with emphasis on tumour grade and recurrence,” *Actas Urologicas Espanolas*, vol. 35, no. 4, pp. 189–194, 2011.
 204. Miller YE, Daniels GL, Jones C, et al. Identification of a cell-surface antigen produced by a gene on human chromosome 3 (cen-q22) and not expressed by Rhnull cells. *Am J Hum Genet*. 1987; 41:1061–70. [PubMed: 3120581]
 205. Frazier WA, Isenberg JS, Kaur S, et al. CD47. *UCSD Nature Molecule*. 2010;10.1038/mp.a002870.01
 206. Soto-Pantoja DR, Stein EV, Rogers NM, et al. Therapeutic opportunities for targeting the ubiquitous cell surface receptor CD47. *Expert Opin Ther Targets*. 2013 Jan;17 (1):89-103. Epub 2012 Oct 27. Review.

207. Lindberg FP, Lublin DM, Telen MJ, et al. Rh-related antigen CD47 is the signal-transducer integrin-associated protein. *J Biol Chem.* 1994; 269:1567–70.
208. Lawler JW, Slayter HS, Coligan JE. 1978. Isolation and characterization of a high molecular weight glycoprotein from human blood platelets. *J Biol Chem* 253: 8609–8616.
209. Isenberg JS, Martin-Manso G, Maxhimer JB, Roberts DD. Regulation of nitric oxide signalling by thrombospondin1: implications for anti-angiogenic therapies. *Nat Rev Cancer* 2009; 9:182-94;
210. Riessen R, Kearney M, Lawler J, Isner JM (1998). Immunolocalization of thrombospondin-1 in human atherosclerotic and restenotic arteries. *Am Heart J* 135 (2 Pt 1): 357–364.
211. Isenberg, J.S., Romeo, M.J., Maxhimer, J.B., Smedley, J., Frazier, W.A., Roberts, D.D., 2008d. Gene silencing of CD47 and antibody ligation of thrombospondin-1 enhance ischemic tissue survival in a porcine model: implications for human disease. *Ann. Surg.* 247,860–868.
212. Isenberg, J.S., Ridnour, L.A., Dimitry, J., Frazier, W.A., Wink, D.A., Roberts, D.D., 2006. CD47 is necessary for inhibition of nitric oxide-stimulated vascular cell responses by thrombospondin-1. *J. Biol. Chem.* 281, 26069–26080. Isenberg, J.S., Hyodo, F., Matsumoto, K., Romeo, M.J.,
213. Chao MP, Jaiswal S, Weissman-Tsukamoto R, et al. Calreticulin is the dominant pro-phagocytic signal on multiple human cancers and is counterbalanced by CD47. *Sci Transl Med.* 2010; 2:63ra94.
214. Jaiswal S, Jamieson CH, Pang WW, et al. CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to avoid phagocytosis. *Cell.* 2009; 138:271–85. Demonstrated CD47 over-expression in stem cells
215. Raetz EA, Perkins SL, Bhojwani D, et al. Gene expression profiling reveals intrinsic differences between T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 47:130–40

216. Piccio L, Vermi W, Boles KS, et al. Adhesion of human T cells to antigen-presenting cells through SIRPbeta2-CD47 interaction costimulates T-cell proliferation. *Blood*. 2005; 105:2421–7
217. Brown, E.J., Frazier, W.A., 2001. Integrin-associated protein (CD47) and its ligands. *Trends Cell Biol.* 11, 130–135.
218. Wang C, Wang H, Ide K, et al. Human CD47 expression permits survival of porcine cells in immunodeficient mice that express SIRPalpha capable of binding to human CD47. *Cell Transplant*. 2011 Describes a strategy using CD47 expression to overcome a barrier to xenotransplantation
219. Zhao XW, Kuijpers TW, van den Berg TK. Is targeting of CD47-SIRPalpha enough for treating hematopoietic malignancy? *Blood*. 2012; 119:4333–4. author reply 4334–5.
220. Van Ravenswaay Claasen HH, Eggermont AM, Nooyen YA, et al. Immunotherapy in a human ovarian cancer xenograft model with two bispecific monoclonal antibodies: OV-TL 3/CD3 and OC/TR. *Gynecol Oncol*. 1994; 52:199–206
221. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials Richard J. Sylvester, Adrian P.M. van der Meijden, Willem Oosterlinck, J. Alfred Witjes, Christian Bouffieux, Louis Denis, Donald W.W. Newling, Karlheinz Kurth *Eur Urol* 2006;49 466–477
222. 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 Mar;55 (3):659-67.
223. 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 Jul;104 (1):41-7.
224. Xylinas, E. Et al. Blood- and tissue-based biomarkers for prediction of outcomes in urothelial carcinoma of the bladder. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 32 (2014)230–242
 225. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002 Jul;20 (14):3061-71.
 226. Matozaki, T., Murata, Y., Okazawa, H., and Ohnishi, H. (2009). *Trends Cell Biol.* 19, 72–80.
 227. Majeti R, Chao MP, Alizadeh AA, et al. CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells. *Cell.* 2009; 138:286–99. CD47 blockade enhances phagocytic clearance of leukemia in a mouse model
 228. Van Niekerk CC, Ramaekers FC, Hanselaar AG, et al. Changes in expression of differentiation markers between normal ovarian cells and derived tumors. *Am J Pathol.* 1993; 142:157–77.
 229. Buist MR, Kenemans P, Molthoff CF, et al. Tumor uptake of intravenously administered radiolabeled antibodies in ovarian carcinoma patients in relation to antigen expression and other tumor characteristics. *Int J Cancer.* 1995; 64:92–8. First use of CD47 antibodies in humans
 230. Nishiyama Y, Tanaka T, Naitoh H, et al. Overexpression of integrin-associated protein (CD47) in rat kidney treated with a renal carcinogen, ferric nitrilotriacetate. *Jpn J Cancer Res.* 1997; 88:120– 8
 231. Vallbo C, Damber JE. Thrombospondins, metallo proteases and thrombospondin receptors messenger RNA and protein expression in different tumour sublines of the Dunning prostate cancer model. *Acta Oncol.* 2005; 44:293–8

232. Rendtlew Danielsen JM, Knudsen LM, Dahl IM, et al. Dysregulation of CD47 and the ligands thrombospondin 1 and 2 in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2007; 138:756–60.
233. Suhr ML, Dysvik B, Bruland O, et al. Gene expression profile of oral squamous cell carcinomas from Sri Lankan betel quid users. *Oncol Rep.* 2007; 18:1061–75
234. Chan KS, Espinosa I, Chao M, et al. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106:14016–21.
235. Nagahara M, Mimori K, Kataoka A, et al. Correlated expression of CD47 and SIRPA in bone marrow and in peripheral blood predicts recurrence in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2010; 16:4625–35.
236. Uluckan O, Becker SN, Deng H, et al. CD47 regulates bone mass and tumor metastasis to bone. *Cancer Res.* 2009; 69:3196–204.
237. Naoe M, Ogawa Y, Morita J, Omori K, Takeshita K et al (2007) Detection of circulating urothelial cancer cells in the blood using the cell search system. *Cancer* 109:1439–1445.
238. Krebs, M.G. *et al.* Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 29, 1556–1563 (2011).
239. de Bono, J.S. *et al.* Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 14, 6302–6309 (2008).
240. Cristofanilli, M. *et al.* Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 351, 781–791 (2004).
241. Nguyen LV, Vanner R, Dirks P, Eaves CJ. Cancer stem cells: an evolving concept. *Nat. Rev. Cancer* 12, 133–143 (2012).

242. Magee JA, Piskounova E, Morrison SJ. Cancer stem cells: impact, heterogeneity, and uncertainty. *Cancer Cell* 21, 283–296 (2012).
243. Valent P, Bonnet D, De Maria R *et al.* Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the detail. *Nat. Rev. Cancer* 12, 767–775 (2012).
244. Lee,T,K,W. Et al. Blockade of CD47 mediated CTSS-PAR2 signaling provides a therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 13-1852-R2.2014
245. Weiner LM, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 10, 317–327 (2010).
246. Galluzzi L, Vacchelli E, Fridman WH *et al.* Trial watch: monoclonal antibodies in cancer therapy. *Oncoimmunology* 1, 28–37 (2012).
247. Jaiswal S, Chao MP, Majeti R, et al. Macrophages as mediators of tumor immunosurveillance. *Trends Immunol.* 2010; 31:212–9
248. Kikuchi Y, Uno S, Kinoshita Y, et al. Apoptosis inducing bivalent single-chain antibody fragments against CD47 showed antitumor potency for multiple myeloma. *Leuk Res.* 2005.