

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

MESANE TÖMÖRÜNDE FASCİN-1 VE CLAUDİN-4
EKSPRESYONLARININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

Zafer DEMİRER

Hv. Tbp. Yzb.

Üroloji Programı

UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2011

GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

MESANE TÖMÖRÜNDE FASCİN-1 VE CLAUDİN-4
EKSPRESYONLARININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

Zafer DEMİRER

Hv. Tbp. Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi'nin
Üroloji uzmanlık eğitimi programı için öngördüğü
Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŐMANI

M.Lütfü TAHMAZ

Prof.Tbp. Kd. Alb

ANKARA–2011

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na:

Bu alışma jürimiz tarafından Üroloji programında uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Tbp. Kd. Alb. Murat DAYANÇ

Danışman: Prof. Tbp. Kd. Alb. M.Lütfü TAHMAZ

Üye: Doç. Tbp. Alb. Kenan KARADEMİR

Yd. Üye: Prof. Dz. Tbp. Kd. Alb Müjdat YENİCESU

Bu tez Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tez Yazım Yönergesi'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Tbp. Tümg. Zeki BAYRAKTAR
GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 07 Mayıs 2007 ve 3730-738-08/Eğt. Ks.(1573)-50 sayılı emri ile verilmiştir. Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük katkıları bulunan ve ayrıca tez danışmanlığımı yaparak bilgi ve becerimi geliştirmemde büyük rol oynayan değerli hocalarım Prof. Tbp. Kd Alb. Serdar GÖKTAŞ'a, Prof. Tbp. Kd. Alb. M.Lütfü TAHMAZ'a minnet ve şükranlarımı sunarım. Değerli hocalarım Prof. Tbp. Kd. Alb. Murat DAYANÇ'a, Prof. Tbp. Kd. Alb. İ.Yaşar ÖZGÖK'e, Prof. Tbp. Kd. Alb. Bedreddin SEÇKİN'e, Doç. Tbp. Kd. Alb. Mete KİLCİLER'e Doç. J. Tbp. Alb. İbrahim YILDIRIM'a, Doç. Tbp. Yb. Yusuf KİBAR'a, Doç. Hv. Tbp. Yb. Selahattin BEDİR'e, Doç. Tbp. Yb. H.Cem IRKILATA'ya, Doç. Hv. Tbp. Yb. Emin AYDUR'a, Doç. J. Tbp. Yb. Şeref BAŞAL'a, çalışma arkadaşlarım, Uzm. Tbp. Bnb. E.Ozan AKAY, Uzm. Hv. Tbp. Yzb. Koray ERTEN, Tbp. Yzb. A.Emrah COĞUPLUGİL, Hv. Tbp. Ütğm. Ajet XHAFA, Dz. Tbp. Kd. Ütğm Turgay EBİLOĞLU, Hv. Tbp. Kd. Ütğm. Engin KAYA, Tbp. Kd. Ütğm Giray ERGİN, Tbp. Kd. Ütğm. Anar İSMAYİLOV, Tbp. Kd. Ütğm. Ali GÜRAĞAÇ, Hv. Tbp. Ütğm. Bahadır TOPUZ, Tbp. Ütğm. Serdar YALÇIN, J. Tbp. Ütğm. Burak KÖPRÜ ve üroloji kliniğinde birlikte görev yaptığım tüm bölüm personeline desteklerinden ve esirgemedikleri yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca Patoloji A. D. Öğretim üyesi Doç. Tbp. Yb. Önder ÖNGÖRÜ'ye, Uzm. Tbp. Yzb. Ali Fuat ÇİÇEK'e, Biy. Büşra ÇELİK'e, Halk Sağlığı A. D. öğretim üyelerinden Doç. Tbp. Alb. Selim KILIÇ'a ve Yrd. Doç. Tbp. Bnb. Türker TÜRKER'e desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım. Tüm bunların yanında anlayış ve desteklerinden dolayı aileme, eşim Fatma DEMİRER'e ve kızlarım Azra ile Ayça'ya teşekkür ederim.

Zafer DEMİRER

Hv. Tbp. Yzb.

Ankara 2011

ÖZET

DEMİRER, Z. Mesane Tümöründe Fascin-1 ve Claudin-4 Ekspresyonlarının Prognostik Önemi. GATA Askeri Tıp Fakültesi Üroloji Programı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011.

Giriş: Mesane tümörlerinin çoğu tanı anında invaziv değildir, ancak oldukça yüksek oranda nüks ve progresyon gösterirler. Son zamanlarda bazı tümörlerde; fascin ve claudin ekspresyon derecelerinin, tümörün farklılaşması, agresifliği ve metastaz potansiyeliyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu tez çalışmasında, mesane tümörlü hastaların primer TUR-MT örneklerindeki fascin-1 ve claudin-4 ekspresyon seviyelerinin prognostik rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve yöntemler: Çalışmada, 1995-2010 yılları arasında mesane tümörlü ardışık hastaların primer TUR-MT patolojik örnekleri değerlendirildi ve hastaların tıbbi özellikleri (yaşı, cinsiyeti, tanı zamanı, tümör lokalizasyonu, tümör sayısı, tümör çapı, tümör derecesi, tümör evresi, nüks özellikleri, progresyon özellikleri, tedavi özellikleri ve takip süreleri) kaydedildi. Bu mesane tümörü tanısı öncesinde diğer bir organa ait tümör tanısı alanlar, mesane tümörü tanısı öncesinde pelvik RT ve/veya sistemik KT hikâyesi olanlar, standart takip ve/veya tedavi uygulandığına dair verileri eksik olanlar ve primer TUR-MT patolojik örneklerinde kas dokusu görülmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Dahil edilen hastalara ait preparatlarda en yoğun tümör alanı içeren bir blokta fascin-1 ve claudin-4 ekspresyon parametreleri (yoğunluk, yaygınlık ve immünohistokimyasal skoru) değerlendirildi ve elde edilen bulgular prognostik açıdan karşılaştırıldı.

Bulgular: Verileri mevcut 102 hastaya ait primer TUR-MT örneklerinde immünohistokimyasal boyama yapıldı. Hastaların, 11'i kadın (%10,8) 91'i erkek (%89,2) idi. Yaş ortalamaları 61,23±13,02 (23-94) olan hastaların ortalama takip süreleri 37 (12-160) aydı. Hastaların tümör derecesi ve evresine göre sayıları

sırasıyla; papillom (13), düşük malignite potansiyelli neoplazm (12), düşük dereceli papiller üretelyal karsinoma (36), yüksek dereceli papiller üretelyal karsinoma (41), Ta (51), T1(30) ve T2 (21) idi. Fascin-1 ekspresyon parametrelerinden; yoğunluk kategorilerinin, ortalama yoğunluk değerlerinin, immünohistokimya skoru, ortalama immünohistokimya skoru ve immünohistokimya skoru kategorilerinin hem tümör derecesi hem de tümör evresiyle istatistiksel anlamlı bir ilişkisi vardı. Ayrıca, fascin-1 ortalama yaygınlık değeriyle tümör evresi arasında da istatistiksel anlamlı bir ilişki vardı. Claudin-4 ekspresyon parametrelerinden; yoğunluk kategorilerinin, ortalama yoğunluk değerlerinin hem tümör derecesi hem de tümör evresiyle istatistiksel anlamlı bir ilişkisi vardı. Ayrıca, claudin-4 immünohistokimya skoru kategorileriyle tümör evresi arasında da istatistiksel anlamlı bir ilişki vardı.

Hem tümör derecesi ve evresinden bağımsız olarak bakıldığında hem de aynı derece veya aynı evreye sahip hastalarda; progresyon, nüks, multifokalite ve tümör çapı açısından fascin-1 ve claudin-4 ekspresyonu parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki yoktu,

Hem tümör dereceleri (düşük dereceli papiller üretelyal karsinoma ve yüksek dereceli papiller üretelyal karsinoma) hem de tümör evreleri (T1 ve T2) için fascin-1 immünohistokimya skoru ile claudin-4 immünohistokimya skoru ve fascin-1 immünohistokimya skoru kategorilerinin ile claudin-4 immünohistokimya skoru kategorilerinin arasında negatif korelasyon ilişkisi gösterilmiştir.

Sonuç: Mesane tümörlü hastaların primer TUR-MT örneklerinde fascin-1 ve claudin-4 ekspresyonunun prognostik rolünü araştırmayı amaçladığımız bu çalışmamızda fascin-1 ve claudin-4 ekspresyon parametrelerinin hem tümör derecesi hem de tümör evresiyle ilişkili olduğunu saptadık.

Anahtar kelimeler: Mesane kanseri, Fascin-1, Claudin-4, ekspresyon, prognoz.

ABSTRACT

DEMİRER, Z. Prognostic importance of Fascin-1 and Claudin-4 expressions in bladder cancer. GMMA Military Medical Faculty, Thesis in Urology, Ankara, 2011.

Intorduction: Most of bladder tumors are not invasive at the time of diagnosis, but shows a very high rate of recurrence and progression. Recently, degrees of Claudin and fascin expression was reported to be associated with tumor differentiation, aggressiveness and metastatic potential. In this study, we investigated the prognostic role of expression levels of fascin-1 and claudin-4 in the pathologic specimens obtained from primary bladder tumor patients.

Material and Method: In this study, we evaluated transurethral resection materials of consecutive primary bladder tumor patients between 1995-2010. Medical characteristics of patients (age, gender, time of diagnosis, tumor location, tumor number, tumor size, tumor grade, tumor stage, recurrence properties, progression characteristics, treatment characteristics and follow-up period) were recorded. The patients who has any other tumor diagnosis in other areas of the body before diagnosis of bladder tumor, has a history of pelvic RT and/ or systemic chemotherapy prior to the diagnosis of bladder tumor, has missing data on the treatment applied and/ or standard follow up and has pathological specimen without muscle tissue in the primary tumor resection were excluded. Preparations for the patients included in a block which contains the most intense area of tumor contains the expression of Fascin-1 and Claudin-4 parameters (density, prevalence, and immunohistochemical score) were assessed and the findings were compared with the prognostic perspective.

Results: Pathologic preparations available for 102 patients with primary tumor resections were stained imunohistochemically. 11 (%10.8) patients were

female and 91 (89,2) patients were male. The mean age was 61.23 ± 13.02 (23-94), median follow-up period of patients with was 37 (12-160) months. Numbers of patients according to tumor grade and stage was as follows respectively; papilloma (13), neoplasm of low malignant potential (12), low-grade papillary urothelial carcinoma (36), high-grade papillary urothelial carcinoma (41), Ta (51), T1 (30) and T2 (21). There was a statistically significant relationship between Fascin-1 expression parameters; density categories, the average density values, immunohistochemistry score, the average score of immunohistochemistry and immunohistochemistry score categories and phase of the tumor, the tumor grade. In addition, the average penetration value of Fascin-1 in tumor stage had a statistically significant relationship. Claudin-4 expression parameters; density categories, the average values of density had a statistically significant relationship with phase of the tumor and the tumor grade. In addition, there was statistically significant association between tumor stage categories and Claudin-4 immunohistochemistry score. Progression, recurrence, multifocality and tumor size in terms of expression of Fascin-1 and Claudin-4 did not show any relationship between the parameters independent of tumor grade and stage, as both look the same degree or in the same phase in patients. There has been demonstrated a negative correlation between Fascin-1 immunohistochemistry scores and Claudin-4 immunohistochemistry scores , between Fascin-1 immunohistochemistry scores categories and Claudin-4 immunohistochemistry scores categories both tumor grades (low-grade papillary urothelial carcinoma, and high-grade papillary urothelial carcinoma) and the tumor stages (T1 and T2).

Conclusion: Fascin-1 and Claudin-4 expression parameters are associated both tumor grade and tumor stage.

Key words: Bladder cancer, Fascin-1, Claudin-4, expression, prognosis

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
3. MATERYAL METOD	52
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	73
6.KAYNAKLAR	83

SİMGELER VE KISALTMALAR

1. KİOMK Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri
2. KİMK Kas İnvaziv Mesane Kanseri
3. EAU European Association of Urology
4. EORTC European Organization for Research and Treatment of Cancer
5. CIS Karsinoma İn Situ
6. FISH Floresans İn Situ Hibridizasyon
7. GAG Glikozaminoglikan
8. RT Radyoterapi
9. KT Kemoterapi
10. NO Nitrik Oksit
11. HPV Human Papilloma Virüs
12. TBC Tüberküloz
13. EGFR Epidermal Growt Faktör Reseptörü
14. DEHK Değişici Epitel Hücreli Kanser
15. SHK Skuamöz Hücreli Kanser
16. MÇO Mesane Çıkım Obstruksiyonu
17. WHO Dünya Sağlık Örgütü
18. ISUP İnternational Society of Urologic Pathologists
19. DMPPÜN Düşük Malignite Potansiyelli Papiller Üretelyal Neoplazm
20. DDPÜK Düşük Dereceli Papiller Üretelyal Karsinoma
21. YDPÜK Yüksek Dereceli Papiller Üretelyal Karsinoma
22. LN Lenf Nodu
23. LAP Lenfadenopati
24. NMP Nükleer Matriks Protein
25. USG Ultrasonografi
26. BT Bilgisayarlı Tomografi
27. MRI Magnetik Rezonans Görüntüleme
28. ALP Alkalen fosfataz

- 29. BCG Bacille Calmette-Guerin
- 30. TFR Transferrin Reseptör Aktivitesi
- 31. İH İmmünohistokimya
- 32. İHS İmmünohistokimya Skoru
- 33. İHSK İmmünohistokimya Skoru Kategorisi
- 34. İHB İmmünohistokimya Boyama
- 35. CPE Clostridyum Perfringens Enterotoksini

ŞEKİLLER

- 2-1. Mesanenin anatomik pozisyonu.
- 2-2. Transizyonel epitel hücrelerinin basınç altındaki değişimi.
- 2-3. Mesanenin histolojisi.
- 2-4. Fascinin aktin demetleri oluşturmada etkili olan mekanizmalar
- 2-5. Claudinin yapısı
- 2-6. Temel immünohistokimya mekanizması

TABLÖLAR

- 2-1. WHO/ISUP (2004) Üriner sistem tümörlerinin histolojik sınıflaması
- 2-2. WHO/ISUP (2004) Mesane üroepitelyal tümörlerinin histolojik sınıflaması
- 2-3. WHO (1973) ve WHO/ISUP (2004) sınıflamalarının karşılaştırılması
- 2-4. Mesane kanserinde evrelendirmede kullanılan yöntemler
- 2-5. 2009 TNM sınıflaması
- 2-6. Mesane tümörlerinde evreleme
- 2-7. KİOMK risk grupları
- 2-8. Nüks ve İlerleme skorlarının hesaplanması
- 2-9. Skora göre nüks ve ilerleme olasılığı
- 3-1. Hastaların evre ve dereceye göre yaşlarının dağılımı
- 3-2. Hastaların evre ve dereceye göre takip sürelerinin dağılımı
- 3-3. Hastaların evre ve derecelerinin dağılımı
- 3-4. Hastaların demografik ve onkolojik özelliklerinin tümör derecesine göre değerlendirilmesi
- 3-5. Hastaların demografik ve onkolojik özelliklerinin tümör evresine göre değerlendirilmesi
- 3-6. Fascin-1 ekspresyonunun parametreleriyle tümör derecesi arasındaki ilişki
- 3-7. Fascin-1 ekspresyon parametrelerinin ortalama değerlerinin tümör derecesine göre değerlendirilmesi
- 3-8. Fascin-1 ekspresyonunun parametreleriyle tümör evresi arasındaki ilişki
- 3-9. Fascin-1 ekspresyon parametrelerinin ortalama değerlerinin tümör evresine göre değerlendirilmesi
- 3-10. Fascin-1 yoğunluk ve İHS açısından tümör derecesi ve tümör evresinin grup içi istatistiksel karşılaştırmalı analizi
- 3-11. Tümörün evre-derece çiftlerinin fascin-1 İHS ve İHSK değerlendirilmesi

- 3-12. Claudin-4 ekspresyonunun parametreleriyle tümör derecesi arasındaki ilişki
- 3-13. Claudin-4 ekspresyon parametrelerinin ortalama değerlerinin tümör derecesine göre değerlendirilmesi
- 3-14. Claudin-4 ekspresyonunun parametreleriyle tümör evresi arasındaki ilişki
- 3-15. Claudin-4 ekspresyon parametrelerinin ortalama değerlerinin tümör evresine göre değerlendirilmesi
- 3-16. Claudin-4 yoğunluk ve İHSK açısından tümör derecesi ve tümör evresinin grup içi istatistiksel karşılaştırmalı analizi
- 3-17. Tümör evre-derece çiftlerinin claudin-4 İHS ve İHSK değerlendirilmesi
- 3-18. Tümör derece ve evre gruplarında fascin-1 ve claudin-4 İHS ve İHSK'leri arasındaki korelasyon

1-GİRİŞ

Avrupa ve ABD’de, bütün kanserler içinde erkeklerde 4. kadınlarda 8. sıklıkta görülen mesane kanserleri ürogenital sistem kanserleri içinde de 2. sıklıktadır. Ancak, ülkemizde ürogenital kanserler içinde ilk sırada yer almaktadır. Tanı ve tedavi yöntemlerinde önemli gelişmeler sağlanmasına rağmen tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmayı sürdürmektedir (18).

Mesane kanserlerinin %95’i epitelyal kökenlidir (18,21) ve Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri (KİOMK), Kas İnvaziv Mesane Kanseri (KİMK) ve metastatik olmak üzere 3 kategoride ele alınmaktadır. Ürotelyal karsinomların %75-80’i tanı anında KİOMK olup bunların da ilk tanı anında %70’i Ta, %20’si T1 ve %10’u Karsinoma İnSitu (CIS) dur (16,18,21). KİOMK’lar, başarılı TUR-MT’ye (transüretral mesane tümörü rezeksiyonu) rağmen %60-70’i nüks ederler ve %15-20’si evre ve tümör derecesi açısından progresyon gösterirler (16,21). Bu nedenle, nüks ve progresyonu azaltmak için TUR-MT sonrası profilaktik ve terapötik amaçlarla intravezikal immüностimülan veya sitotoksik tedaviler geliştirilmiştir (37).

Çok değişkenli analizler sonucunda elde edilen prognostik faktörler yardımıyla European Association of Urology (EAU), KİOMK’lar için düşük, orta ve yüksek olarak risk grupları tanımlamış ve böylece tümör davranışının kestirilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda, takip ve tedavi protokollerinin oluşturulmasında bu risk grupları esas alınmıştır (16,77). Ayrıca European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)’nin skorelama sistemi (tümör sayısı, tümör boyutu, önceki nüks hızı, T kategorisi, CIS varlığı ve tümörün derecesini esas almaktadır) ve risk tabloları yardımıyla nüks ve progresyon risklerini ayrı ayrı belirlemek mümkündür (84).

Günümüze kadar mesane tümörleri ile ilgili bir takım prognostik faktörler tanımlanmış olsa da aynı özelliklere sahip tümörlerin bazı olgularda farklı biyolojik davranışlar gösterdiği bilinmektedir. Bireysel olarak hastalarda tümör davranışını öngörece ve tedavi zamanı ve seçeneğine karar verme sürecinde yardımcı olacak parametrelerin yaygın biçimde kullanıldığını

söylemek mümkün değildir. Bu nedenle bazı olgularda seçilen tedaviler yetersiz kalırken bazılarında ise fazladan tedavi haline gelmektedir, ayrıca bazı olgular gereksiz yere daha sık ve invaziv takip protokollerine alınabilmektedir (16).

Tümörlerin malignite potansiyelini belirleyen en önemli faktörler; tümörün hücrel çoğalma kapasitesi, invazivliği ve metastaz yapma yeteneğidir. Patogenezi anlama ve tedaviye yönelik çalışmalarda tümörün invazivliğini ve metastaz yapabilmesini sağlayan özelliklerin anlaşılması anahtar konumdur. Mesane kanseri hastalarının prognozlarını kestirmek amacıyla; biyolojik araştırma laboratuvarlarında tümör dokusu, idrar veya kan örneklerinin ELISA, PCR, FISH ve immunohistokimya (İH) teknikleriyle yapılan moleküler ve genetik çalışmalarının sonucunda her geçen gün mesane kanseri ile ilgili yeni belirteçler ortaya çıkmaktadır. Tanımlanmış biyolojik belirteçler ümit verici gözükseler de, farklı çalışmalardan alınan birbirinden farklı sonuçlar, bu belirteçlerin halen rutin klinik kullanım için uygun olmadığını göstermiştir (93).

Prognozu öngörmede ve takip-tedaviyi belirlemede yardımcı faktör geliştirilmesi amacıyla üzerinde en çok yoğunlaşılan alanlardan biri ise, hücre içi ve hücreler arası olaylarda görev alan biyolojik moleküllerdir. Tümör invazyonundaki mekanizmalardan birisi hücre motilitesinin güçlenmesidir. Malign hücrelerin motilite davranışlarında değişiklik oluşabilmesi için çoğul aktin bağlayıcı proteinleri içeren aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi gerekir. Aktin filamentleri, hücre hareketi, hücre içi vezikül ve organel transportu, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri ile hücre morfolojisinin sağlanmasında önemlidir. Tropomiyozin ve kaldezmon gibi diğer aktin bağlayıcı proteinler arasında en sağlam aktin demetlerini fascin oluşturur. Değişik çalışmalarda fascin proteininin, tümör patogenezinde yeri olan bazı moleküllerle ve yine çeşitli tümörlerin agresif davranışı ve prognozuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (94,95).

Yine son zamanlarda çeşitli epitelyal tümörlerle ilgili çalışmalar dikkatleri, hücreler arası sıkı bağlantıların bir parçası olan ve transmembran protein ailesinin bir üyesi olan claudine çekmiştir. Claudin ailesi üyeleri çeşitli

dokularda farklı ekspresyon özellikleri gösteren, hücreler arası sıkı bağlantıların işlevinin gerçekleşmesinde düzenleyici rolü olan proteinlerdir. Bu proteinlerin hücre polarizasyonu, diferansiyasyonu ve stabilitesini düzenleyen mekanizmalarda rol aldığı gösterilmiştir. Bu özellikleri ile claudinlerin epitelyal tümörlerdeki farklı ekspresyonlarının, tümörün farklılaşması, agresifliği ve metastaz potansiyeliyle ilişkili olduğu, dolayısıyla, tümör nüksünün gelişimi ve hastanın yaşam süresinin belirlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir (96,97).

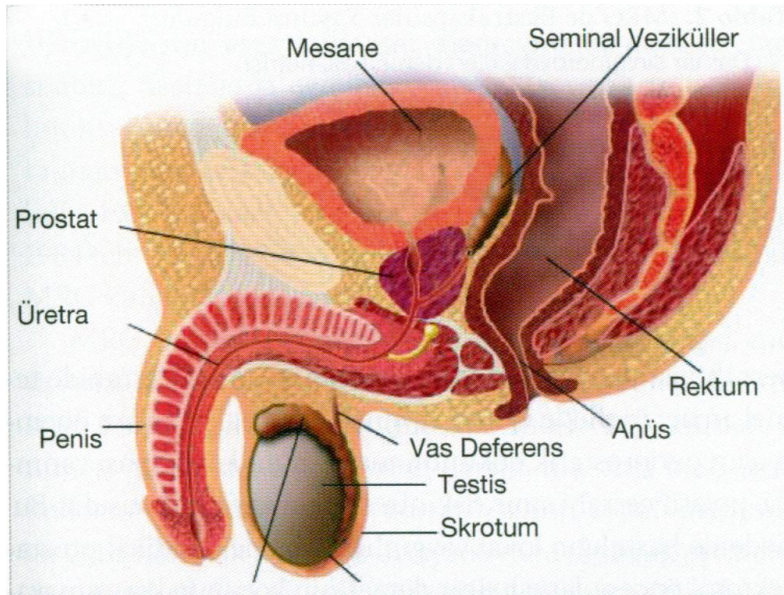
Bu tez çalışmasında, mesane tümörlü hastaların primer TUR-MT örneklerindeki fascin-1 ve claudin-4 ekspresyon seviyelerinin prognostik rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

Mesane Anatomisi

Mesane idrar depolama ve boşaltma görevi üstlenen içi boş, pelvik yerleşimli, musküler bir organdır. Boş mesane erişkinlerde simfizis pubisin arkasında yer alırken, yenidoğan ve çocuklarda desensus tamamlanmadığı için daha yukarıda yerleşmiştir (1,2).

Pelvis boşluğunda bulunan mesanenin yeri, şekli, pozisyonu, durumu, büyüklüğü ve kapasitesi içinde bulunan idrar miktarı ile ilgili olduğu kadar, cins ve yaş ile de ilgilidir. Dolayısıyla mesaneyi bir boş şekli ile, birde dolu şekli ile değerlendirmek gerekir. Dolu mesane kabaca bir armut şeklindedir. Boş mesane simfizis pubisin arkasında yer alan, tepesi önde ve yukarıda, tabanı arkada ve aşağıda bir üçgen piramid şeklindedir (şekil 2-1). Boş bir mesanede tepe (apeks), taban (fundus), süperior yüzey, 2 adet posterolateral yüzey, posterior yüzey ve mesane boynu mevcuttur. Mesane boynu anatomik olarak simfizis pubisin orta noktasının 3–4 cm arkasında bulunmaktadır. Mesanenin en üst noktasını oluşturan apeks simfizis pubisin hemen yukarısında karın ön duvarına doğru uzanır. Mesanenin tepesi ve tabanı arasındaki mesafeye gövde (korpus) denir (3, 4, 5).



Şekil 2-1: Mesanenin anatomik pozisyonu (TNM atlasından alınmıştır)

Mesane; anatomik olarak trigon, fundus ve boyun olmak üzere 3 ayrı bölümden oluşur. Trigon iki üreteral orifis ve mesane çıkışından oluşan, mesanenin tabanından apeksine yayılan üçgen şeklindeki bölgedir. Mesane iç boşluğunu örten epitel özel bir epitel olup “üroepitelyum” adını alır. Transizyonel epitelden oluşan bu tabakanın altında gevşek bağ dokusundan yapılmış lamina propria bulunur. Epitel ve lamina propriadan oluşan mukozanın altında detrüsör dediğimiz dışta longitudinal, ortada sirküler ve içte longitudinal olmak üzere üç tabakadan oluşan ve birçok yöne dağılan kas tabakası yer alır. Mesane boynuna doğru bu üç kas tabakası üretranın düz kas yapılanmasını teşkil etmek üzere birbirlerine yaklaşıp iç içe girerek bir kalınlaşma şeklinde gerçek bir sfinkter olmayan istemsiz internal sfinkteri oluşturur. Mesane boynundaki bu kas lifleri erkeklerde prostat stroması bağ dokusuyla devamlılık gösterirken, bayanlarda üretra duvarındaki kas lifleriyle devamlılık gösterirler (6).

Erkeklerde tamamen peritonla kaplı mesanenin üst yüzeyi sigmoid kolon ve ince bağırsaklarla komşuyken, kadında uterus ve ince bağırsaklarla komşudur. Mesane tabanı erkeklerde rektum, seminal veziküller, vaz deferensin ampullası ve terminal üretere komşuyken, kadında vajen ön duvarı ve uterusla komşudur (7). Mesanenin peritonla örtülü olmayan alt yan yüzeyleri simfisiz pubis, levator ani, internal obturator kaslarla komşudur. Simfisiz pubisle mesane arasındaki potansiyel boşluğa “retzius aralığı” denir ve yağ-bağ dokusu ile sentorini ven plexusunu barındırır (8).

Mesanenin kanlanması büyük oranda a.vezikalis superior ve inferior ile olur. A.vezikalis superior mesanenin üst ve orta bölümünün kanlanmasını sağlarken, a.vezikalis inferior mesanenin tabanına, seminal veziküllere ve prostata dallar verir. Ayrıca mesane obturator ve inferior gluteal arterlerin küçük dallarıyla da beslenir. Kadınlarda uterus ve vajinal arterlerde mesaneye dallar gönderir. Mesane çevresi ve adventisyası altında zengin ven plexusları bulunur. Mesanenin venlerin çoğu arterlere eşlik ederek internal iliak venlere boşalırlar (8).

Mesanenin süperior kısmının lenfatik damarları eksternal iliak lenf nodlarına drene olurken, inferior kısmının lenfatikleri internal iliak lenf

nodlarına drene olurlar. Mesane boynunun bazı lenfatikleri sakral veya ana iliak lenf nodlarına drene olurlar (8).

Mesane otonom sinir sistemini her iki bölümünden sinirler alır. Sakral 2-4. segmentlerden çıkan parasempatik lifler (n.pelvikus) zengin pelvik parasempatik pleksusu oluşturduktan sonra, torakal 11-12 ve lomber 1-2. segmentlerden çıkan sempatik liflerin (n.hipogastrikus) oluşturduğu hipogastrik pleksusla birlikte mesane tabanında vezikal pleksusu yapmak üzere dallar verirler. Detrüsör kasının motor siniri primer olarak pelvik parasempatik pleksustan kaynaklanırken, trigon ve üreterin alt ucunun motor siniri sempatik orijinlidir (9).

Mesane Histolojisi

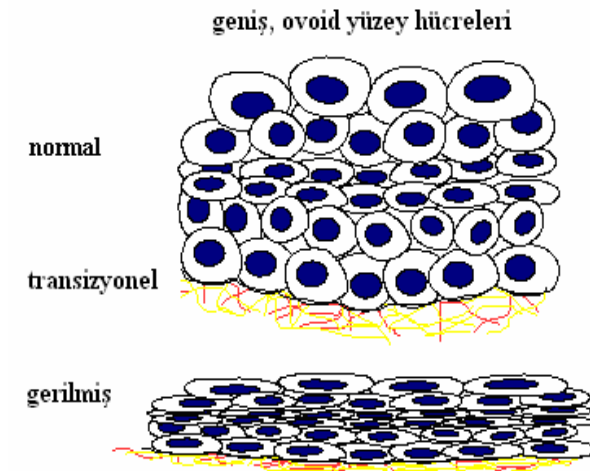
Mesane histolojik olarak mukoza-submukoza, musküler tabaka ve adventisya olmak üzere 3 tabakadan oluşur (şekil 2-3).

Değişici (transizyonel) epitelle döşeli mesane mukozası mesane boş iken 5-6 sıra hücreden oluşur, polipoid ve çift çekirdekli yüzeydeki bu hücreler yuvarlak olup lümeneye doğru uzanır. Yüzeyel tabakada, GAG kaplı tek sıralı stoplazmik veziküller içeren hekzagonal umbrella (şemsiye) hücreleri vardır. Orta tabaka alçak kolumnar, kuboidal, oval geniş stoplazmalı hücrelerden oluşur. Bazal tabaka bir bazal lamina üzerinde sıralanmış yenilenme yeteneği az olan tek sıra kuboidal hücrelerden oluşur. Epitel gerildiğinde epitelin kalınlığı 3-4 hücre sırasından oluşur ve yüzeydeki hücreler yassılaşıp (şekil 2-2). Renal pelvisten üretraya kadar üriner sistemin bütün bölümlerini döşeyen bu epitel gerilmeye son derece dayanıklı olup gerilme derecesine göre hücrelerin şekilleri ve hücre katı sayısı değişkenlik gösterir (10,11).

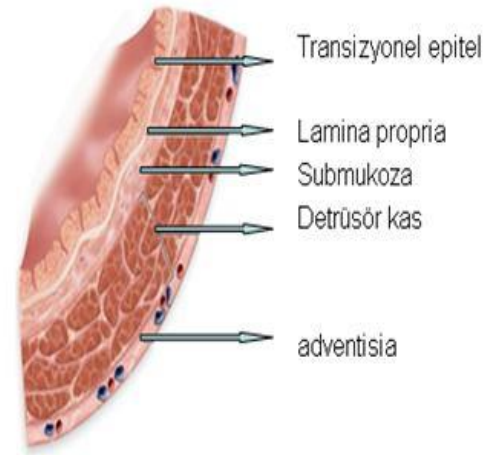
Lamina propria mukozal bazal membranla muskularis propria arasında uzanan ve damar ağı, lenfatik kanallar, duysal sinir sonlanmaları içeren bağ dokudan oluşan tabakadır. Trigon ve mesane boynunda çok incedir. Muskularis propria'yı taklit eden fakat düzensiz seyirli olan kas demetleri içeren lamina proprianın 1/3-1/2 lik kısmına "muskularis mukoza" denilir ve kesinlikle muskularis propria ile karıştırılmamalıdır (10,11).

Muskularis propria (tunica muskularis) belirli bir düzene bağlı olmaksızın her yöne doğru uzanan kas liflerinden oluşmuştur. Detrüsör olarak adlandırılan bu yapı istemli çalışan tek düz kas olup mesane boynunda belirgin 3 tabaka oluşturur. Mesane boynuna yaklaştıkça iç ve dışta longitudinal, ortada sirküler bir tabaka oluşur. Erkeklerde bu kas lifleri prostatik üretra distaline kadar, kadında eksternal meatusa kadar uzanır (6).

Adventisya en dış tabaka olup kollojen ve elastik liflerden oluşur ve kan damarları, küçük sinirler, küçük ganglionlar içerir (10,11).



Şekil 2-2: Transizyonel hücrelerin basınç altında değişimleri



Şekil 2-3: Mesane histolojisi (TNM atlas)

Mesane Embriyolojisi

Üriner sistem ve genital sistem olarak 2 kısımdan oluşan ürogenital sistem anatomik ve embriyolojik olarak iç içedir. İlk başta boşaltım sistemi kloakaya açılan ürogenital sistem mezodermal kabarıklıktan gelişir (12,13).

Ürorektal septum tarafından 4-7 haftalar arası kloaka anorektal kanal ve "ürogenital sinüse" ayrılır. Kloakal membran önde ürogenital membran, arkada anal membran olarak ikiye bölünür. Ürogenital sinüs; fallik parça (definitif ürogenital sinüs), pelvik parça (erkeklerde prostatik ve membranöz üretra gelişir) ve vezikal parça (ürogenital sinüsün en büyük parçasıdır ve mesaneyi oluşturur) olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Mesane 15-20. haftalarda oblitere olup "urakus" adını alacak olan allontoisle bağlantılıdır. Erişkinlerde urakus median umbilikal ligamenti oluşturur (12,13).

Mezonefrik kanalların kaudal kısımları mesane duvarı içine doğru ilerleyerek mezonefrik kanalın tomurcukları halindeki üreterler mesaneye ayrı ayrı girerler. Böbreklerin yukarı doğru yükselişiyile üreter orifisleride superiora ve laterale doğru çekilerek mesane tabanı boyunca oblik olarak açılırlar (12). Prostatik üretraya açılan mezonefrik kanal orifisleri ejakülatuvar kanalları oluşturur. Mesane mukozası trigon dışında endodermden gelişirken, trigon mukozası mezoderm kökenlidir (13).

MESANE KANSERİ

Epidemiyoloji ve İnsidans

Mesane kanseri Avrupa ve ABD' de tüm kanserler içinde %6,2 ile erkeklerde 4. %2,5 ile kadınlarda 8. sıklıkta olmasına rağmen ülkemizde Sağlık Bakanlığının 2003 yılı istatistiklerine göre erkeklerde en çok görülen 10 kanser arasında akciğer ve mide kanserinden sonra 3. sırada yer alır (15). Avrupa ve ABD' de ürogenital kanserler arasında prostat kanserinden sonra 2. sıklıkta olan mesane kanseri; ülkemizde ürogenital kanserler içinde ilk sıradadır (15). Erkeklerde kansere bağlı tüm ölümlerin %5' inden, kadınlarda ise %3' ünden sorumlu olup her yıl dünyada yaklaşık 336.000 yeni mesane kanseri saptanmaktadır ve yaklaşık 115.000 kişi de mesane kanseri nedeniyle ölmektedir (16,17). Yeni mesane kanseri saptama oranı son 20 yıl içinde %20 oranında artmıştır (16,17).

Mesane kanseri insidansında ulusal farklılıklar olup bir ülkeden diğerine hatta aynı ülkenin değişik yörelerinde bile birbirlerinden farklıdır. Ülkemizde güvenilir istatistiksel verilerin yetersizliğine karşın dünya ortalamasının üzerinde mesane kanser insidansı olduğu düşünülmektedir (18). Mesane kanser insidansı, ABD ve İngiltere' de yüksekken, Japonya ve Finlandiya' da düşüktür (16,18). Ülkemizde daha çok Karadeniz bölgesinde bildirilmiş ise de; 1993-1994 istatistiklerine göre bu sıklığı İç Anadolu ve Ege bölgeleri ile paylaşmaktadır. (16,17,18).

Mesane kanserindeki cinsiyete dayalı insidans farkının nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. ABD'de mesane kanseri erkeklerde kadınlardan

2,5-7 kat daha fazla görülmektedir. Ancak bu oran genetik özelliklerin farklılıklarına bağlı olarak bölgelere ve ülkelere göre değişkenlik göstermekte olup ülkemizde yapılan istatistiklere ve klinik gözlemlere göre erkek/kadın oranı italya'daki oranlarla benzer olarak 7/1 olarak bulunmuştur (16,17,18).

İleri yaş hastalığı olan mesane kanserinin ABD'de ortalama tanı konulma yaşı 72 olup % 90'ı 60 yaş üstündedir ve 40 yaş altında nadirdir. Son yıllarda endüstriyel ve çevresel karsinojenlerin artışıyla insidansında artma ve tanı yaşında azalma görülmektedir (16,17).

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Mesane kanseri, çevresel karsinojenler ile ilişkili olduğu belirlenen ilk hastalık gruplarından biri olup gelişiminden sorumlu tutulan etiyolojik faktörler oldukça çeşitlidir (19). Mesane kanseri etyolojisinde rol oynayan faktörlere ait çalışmalar; Rehn' in 1895 yılında anilin boya endüstrisinde çalışan işçilerde mesane tümörü görülme sıklığının oldukça yüksek olduğunu tanımlamasından sonra hız kazanmıştır (20). Mesane kanseri etyolojisinde kimyasal karsinojenlerin epidemiyolojik ve deneysel delillere dayalı güçlü rolü bilinmektedir. Fakat birçok olgu ciddi karsinojen olarak bilinen maddelere maruz kalmadan ortaya çıkmaktadır (21). Mesane kanseri gelişiminde çevresel ve genetik faktörler yanında yanısıra bağışıklık sisteminde defektlerin bulunması da önemli rol oynamaktadır (22,23).

Sigara: Mesane kanseri gelişiminde en önemli risk faktörü olup günümüzde tüm mesane kanserlerinin %30-50'sinden sorumludur (16). Sigara içenlerde risk 4 kat artmakta olup kanser riski içilen sigaranın sayısı, içilen süre ve dumanın inhalasyon miktarıyla ilişkilidir (17). Sigarada yer alan en önemli karsinojen olarak 4-aminobifenil bildirilmekle birlikte, başta β -naftilamin, benzen, kadmiyum, krom, radon, vinil klorid ve nikel olmak üzere 60'ın üzerinde karsinojen madde bulunmaktadır. Fakat mesane kanseri oluşumundan sorumlu karsinojenler tam aydınlatılamamıştır (16,18). Sigara içenlerin %50'sinde üriner karsinojenik triptofan metabolitlerinin idrarla atılımı artmaktadır ve p53 gen mutasyonu sigara içenlerde daha sıktır (18).

Sigaranın mesane kanseri yapıcı etkisi cinsiyetten bağımsız olup sigaranın bırakılması kanser riskini 1-4 yıl içinde %30 oranında azaltır fakat normal riske gelmesi 20 yılı bulmaktadır (16).

Mesleki karsinojenler: Mesane kanserlerinin yaklaşık %25'inden sorumlu endüstriyel karsinojenler sigaradan sonra mesane kanserlerinin gelişiminde en önemli risk faktörüdür (23). 19. yüzyıl sonlarına doğru Cole ve ark., mesane kanserlerinin %20-25'inin mesleki karsinojenlere maruz kalma sonucu geliştiğini bildirmişlerdir (24). Bu etkinin endüstriyel karsinojenle uzun latent periyodlar (30-50 yıl) sonrasında oluştuğu, ancak yoğun etki altında kalmayla bu sürenin kısalabileceği bildirilmiştir (24). Mesane kanserine yol açan kimyasal ajanlar arasında anilin boyaları, 2-naftilamin, 4-aminobifenil, 4-nitrobifenil, 4-4-diaminobifenil (benzidine), yanıcı gazlar ve kömür tozu, klorize alifatik hidrokarbonlar, kimyasal boyalar, lastik ve tekstil sanayinde kullanılan akrolein gibi aldehitler sayılabilir (20). Aromatik aminler ile birlikte polisiklik aromatik hidrokarbonlar, mesane kanseri riskini en kesin şekilde artırdığı belirlenmiş olan kimyasallardır (25). Mesane kanseri riskinin arttığı bildirilen meslekler; oto sanayi işçileri, boyacılar, kamyon şoförleri, matkap operatörleri, deri işçileri, metal işçileri, tornacılar ve organik kimyasallar içeren mesleklerde çalışan kuru temizleme işçileri, kâğıt sanayi çalışanları, halat ve sicim yapım işçileri, diş teknisyenleri, berber ya da güzellik uzmanları, doktor, giyim sanayi çalışanları ve tesisatçılardır (26).

Triptofan metabolitleri: α -aminofenol, kunurenin ve türevlerinden oluşur. Mesane kanserli hastaların idrar triptofan metabolit seviyeleri yüksek olduğu ve düzeyin artmasıyla kanser nüksünde arttığı yönde yayınlar olmasına rağmen (18,27), son yayınlarda mesane kanseri gelişiminde katkısı olmadığından bahsedilmektedir.

Fenasetin: Fenasetinin tek zincir DNA kırılmalarına yol açtığı ve dolayısı ile genotoksik bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Anilin boyalarıyla kimyasal açıdan benzerlik gösteren fenasetinin uzun süreli yüksek dozlarda kullanımı (10 yıllık sürede 5-15 kg) renal pelvis ve mesane transizyonel hücreli

karsinom riskini arttırdığı gösterilmiştir (28). Fenasetinin özellikle üst üriner sistemin ürotelyal karsinomu ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Bir çalışmada, fenasetin içeren analjeziklerin ürotelyal karsinom riskini artırmasına karşın, diğer NSAİ ilaçların riski düşürdüğü belirtilmiştir (29).

Siklofosfamid: Siklofosfamidin üriner bir metaboliti olan akrolein hem hemorajik sistitten hem de mesane kanserinden sorumlu tutulmaktadır (30). Siklofosfamidin indüklediği mesane kanseri için latent dönem 6-13 yıl olup mesane kanseri riskini 9 kat artırmaktadır (18,21). Siklofosfamid tedavisi alanlarda gelişen mesane kanserlerinin çoğu tanı anında musküler tabakaya infiltrate olmuş yüksek evreli tümörler olup, olgular sporadik transizyonel hücre kanserli hastalara göre daha düşük bir yaş ortalamasına sahiptir ve erkek-kadın dağılımları eşittir (31).

Pelvik radyasyon: Pelvik RT, uygulanan doz ve süreye bağlı olarak mesane kanser riskini 2-4 kat artırır (4). Bu kanserlerin histolojik olarak yüksek dereceli ve tanı anında lokal invazyonu olduğu bildirilmiştir (21).

Kronik irritasyon ve enfeksiyonlar: Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, taşlar ve uzun süre kateterizasyon epitelde skuamöz metaplazi, glandüler metaplazi ve malakoplakiye neden olarak adenokarsinom ve özellikle skuamöz hücreli karsinom gelişimine neden olabilirler. Enfekte idrarda oluşan nitrozaminler, kolayca NO radikallerine dönüşerek DNA hasarına yol açarlar. Paraplejik hastalarda uzun süreli kateterizasyona bağlı %2-10 oranında mesane kanseri geliştiği ve bunlarında %80'inin skuamöz hücreli karsinom olduğu bildirilmiştir (18,21). Schistosoma haematobium enfeksiyonu ile mesane karsinomu arasındaki ilişki gösterilmiş, özellikle bu parazitin endemik olduğu Nil nehri boyunca, Mısır'da ve Afrika'nın bazı bölgelerinde artmış skuamöz hücreli karsinom oranının yüksek olduğu izlenmiştir (32). Parazitin yumurtaları mesane duvarına yerleşerek ve granüloamatöz bir inflamasyona, fibrozis ve kalsifikasyon ile birlikte skuamöz ve glandüler metaplazi meydana gelir. Metaplazi yanısıra displazi ve bazı olgularda neoplazi oluşumuna neden olur (32). Kanserlerin %75'i skuamöz

hücreli karsinom, %6' sı adenokarsinom diğerleri ürotelyal ya da indifferansiye karsinomdur (32). HPV'nin immün sistemi baskılanmış olgularda ürotelyal karsinom gelişiminde rol oynadığı görülmüştür (33). Proteus, E.coli enfeksiyonu ve üriner TBC'de artmış mesane kanser riski bildirilmiştir (34).

Gıda maddeleri: Allen ilk kez 1957'de yapay tatlandırıcıların karsinojenik etkilerinden söz etmiştir. Kemirgenlerde sakkarin ve siklamatlar gibi yapay tatlandırıcıların yüksek dozlarda kullanılması halinde mesane kanserine neden olabilecekleri gösterilmiş fakat insanlarda yapay tatlandırıcıların kullanımının mesane kanseri riskinde anlamlı artış oluşturmadığı rapor edilmiştir (35). Sigara tüketimi kesildiği anda kahve ve çayın tek başına risk artışı yaratmadığı rapor edilmiştir (36). Çalışmalarda, kahve tüketimi ile ilişkili olarak, doz ve süre belirtmeksizin, mesane kanseri riskinde zayıf-orta derecede artış bildirilmekte fakat alkol ve çay tüketimiyle ilgili mesane kanseri arasında ilişki olmadı bahsedilmektedir. Hatta çay tüketiminin ters etki yaptığı bildirilmektedir (25). Araştırmalarda meyve ve sebzeler potansiyel koruyucu besinler, kırmızı et ve doymuş yağdan zengin diyet ise mesane kanseri açısından olası risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır.

Arsenik: Arsenik içeriği yüksek olan içme suyunun, deride ve mesanede kanser oluşturabileceği gösterilmiştir (37). Kanser oluşturma mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, kromozomal değişiklikler ve DNA tamir mekanizmalarındaki aksamadan kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Maruz kalınan arsenik dozu ile kromozom değişikliği sayısı, kanser derecesi ve evresi arasında doğrudan ilişki olduğu bildirilmiştir (37).

Genetik: Ailesel mesane kanseri, diğer organ kanserleriyle kıyaslandığında nispeten nadir bir olaydır. Klemey ve arkadaşlarının çalışmasında mesane kanseri gelişme riskinin akrabalarda hafif arttığı özellikle 2. ve 3. derece akrabalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (38). Bazı ailelerde sık gözlenmesi genetik yatkınlıktan ziyade aile bireylerinin aynı risk faktörlerine maruz kalmasından kaynaklandığına yönelik çalışmalarda mevcuttur (18).

Kantor ve ark. artmış ailevi riskin özellikle primer olarak sigara içen akrabalarda artmış olduğunu saptamışlardır (39).

Diğer risk faktörleri: Güney Tayvanda endemik olan Blackfoot hastalığı; vasküler ve kardiyak hastalıklarla ve transizyonel karsinomun da aralarında yer aldığı çok sayıda malignite ile ilişkili olduğu bu durumun artezyen kuyularından arsenik alımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (40). Epidemik interstisyel nefropatiye neden olduğu bildirilmiş olan Çin şifalı bitkisi olarak tanınan Aristolochia fangchi bitkisinin nefropatiye bağlı olarak başta üst üriner sistemde olmak üzere mesanede üretelyal kanser gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir (41). Az sıvı tüketenlerde (42) ve uzamış ümmünsüpresyon tedavisi nedeniyle birçok tümör gelişme riski artan böbrek transplatasyon alıcılarında (43) mesane kanseri gelişme riski artmıştır.

Mesane Kanserinde Karsinogenez

Normal hücrede; hücre döngüsünü siklinler ve siklin bağımlı kinazları kontrol eden proteinler düzenlerken kanser hücrelerini normal hücreden ayıran en önemli özellik hücre döngüsünün sağlıklı işlememesidir (44). Mesane tümörünün gelişmesine yol açan genetik olayların niteliği tam olarak bilinmemekle beraber birden fazla olduğu ve onkogenlerin aktivasyonu veya kanser baskılayıcı genlerin kaybıyla ilgili olduğu düşünülmüştür. Onkogenlerin indüksiyonuyla, normal genin değişip malign fenotip kodlayan gene dönüşmesi ve normal büyüme mekanizması kontrolünden kaçmaya imkan veren hücrelere dönüşmesini sağlar. Mesane kanserine sık eşlik eden onkogen, birkaç çalışmada yüksek derece ile birlikte bulunduğu gösterilen (45) ras gen ailesinden p21 ras onkogenidir. Bazı yayınlar transizyonel hücreli kanserlerde %50 ras mutasyonları olduğunu bildirilsede birçok yayında düşük seviyede rapor etmişlerdir (46). TSG'ler ve bu genlerin kodladıkları proteinler hücre döngüsünün G0/G1 kontrol noktasına etki etmektedirler (47). Onkogenler daha kolay farkedilse de, karsinogenez sürecinde, hücre büyümesi kontrolü, DNA tamiri ya da apoptozisini sağlayan proteinleri kodlayan TSG'lerdeki inaktivasyon da eşit etkide bir mekanizmadır. 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 çoğalmasıyla sonuçlanır. Mesane kanseriyle ilişkilendirilen TSG'ler; p53 (kromozom 17p'de), Rb (kromozom 13q'da), p19 ve p16 proteinleri kodlayan gen 9p21 geni sayılabilir. Evre ve derece farketmeksizin bütün mesane tümörlerinde 9p21'deki TSG kaybının sürekli saptanan bir bulgu olması bu değişikliğin belki de mesane tümörü gelişiminin erken evresinde meydana gelen bir durum olduğunu düşündürmektedir.

H-ras geni: Mesane kanserlerinde % 10-20'nin üzerinde H-ras ve N-ras'ta kodon 12, 13 ve 61'de nokta mutasyonu tespit edilmiştir. Yüksek dereceli mesane tümörlerinde H-ras onkogeni ürünü olan p21'in artan etkinliğine dikkat çekilmiştir. Ras proteininde raf1 gen kodu ileri evre, yüksek derece ve azalmış yaşam ömrü ile ilişkilidir (48).

Rb geni: 13q14 yerleşiminde bulunur ve hücre döngüsünün ilerlemesini G1/S noktasında engelleyen bir fosfoprotein kodlanmasından sorumludur. 13q14 kaybı sonucunda hücreler G1 den S fazına daha kolay geçerler dolayısıyla protein yapısında bozulma ve hücre çoğalmasında artışa neden olurlar. İmmünohistokimyasal olarak tespit edilen pRb'nin anormal ekspresyonu (delesyon veya overekspresyon) özellikle agresif transizyonel hücreli kanserlerin oluşumunda primer rol oynar (49). Kasa invaze tümörü olan hastalarda Rb geni kayıpları, yaşam süresinin daha kısa olacağını göstermektedir (50).

p53 geni: 17p13 yerleşimindeki p53 geni, hücre döngüsünün durdurulması için yaşamsal önem taşıyan bir proteini kodlamaktadır. p53 geni hücre proliferasyonunu baskılayan bir transkripsiyon faktör gibi davranarak, hasarlı DNA'ya sahip hücreleri apoptozise yönlendirir ve hasarlı DNA'ların onarımına katkıda bulunur (51). Mesane kanserli hastalarda p53 gen mutasyonu pozitifliği; Ta'da % 10, T1'de %55 ve T2'de %60 olarak bildirilmiş olup p53 gen mutasyonu ile evreler arasında yüksek ilişki gösterilmiştir (52). Lokal ileri ya da metastatik kanserde p53 mutasyon pozitifliğinin KT yanıtını olumsuz

yönde etkilediği, p53 mutasyon negatifliğinin KT yanıtını artırdığı bildirilmiştir (53). Ayrıca BCG tedavisi sonrası progresyonu öngörmeye p53 mutasyon pozitifliğinin önemli bir rolünün olduğunu bildirilmiştir (54).

Epidermal büyüme faktörü reseptörü: EGFR; EGF ile aktive edilen bir transmembran glikoproteindir. EGFR'nin aktivasyonundan sonra hücre içi tirozin kinazın fosforile olmasıyla hücrede proliferasyon, transformasyon ve bölünme gerçekleşir. Messing ve arkadaşları (55) ile Neal ve arkadaşları (56) mesane kanserlerinde EGFR'nin anormal ekspresyonunun bulunduğunu ve bunun agresif bir seyirle ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Bcl-2: Artmış Bcl-2 ekspresyonu, hücre döngüsünü etkileyerek apoptozisi engellemektedir. Sistektomi uygulanan hastalarda Bcl-2 ekspresyonu ve genel yaşam süresi arasında bir ilişki bulunamamasına karşın, RT alan hastalarda hastalığın progresyonuna etkili olduğu gösterilmiştir (57). Artmış Bcl-2 ekspresyonun kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde tümör nüksü ve progresyonu öngörmeye bilinen prognostik faktörlere bir katkı sağlamadığı saptanmıştır (58).

Mesane Kanseri Histopatolojisi

Tüm mesane kanserlerinin %95'i epitelyal tümörler olup, bunların yaklaşık % 80-85'i DEHK, % 5-8'i SHK, %1- 2'si adenokarsinom ve küçük hücreli karsinomdur. Prostat, serviks ve rektum kanserleri direk yayılımla mesaneyi invaze edebilirler. Mesaneye metastaz yapan tümörler; melanom, lenfoma, mide, meme, böbrek ve akciğer tümörüdür (18,21). Tablo 2-1'de WHO/ISUP 2004 yılına ait üreter sistem tümörlerinin histolojik sınıflaması görülmektedir

Mesane kanserlerinin gelişimi çok aşamalı bir olaydır. İlk aşamada epitelyal hiperplazi vardır. Bu hücre tabakalarının nükleer veya yapısal anormallik olmaksızın çoğalmasındır. Aynı proliferatif değişiklikler sistitis kistik ve von brunn adalarında da görülürler. Daha sonraki aşamada metaplastik değişiklikler izlenir. Bunu displazi ve kanser gelişimi takip eder.

Genellikle böyle bir sıra izlemekle beraber bazen normal veya hiperplazik epitelden direkt olarak da tümör gelişebilir (18,21).

Tablo 2-1. WHO/ISUP (2004) Üriner sistem tümörlerinin histolojik sınıflaması (59)

Ürotelyal Tümörler	
İnfiltratif Ürotelyal Karsinom	Glandüler Neoplazmlar
Skumöz Diferansiyasyonlu	Adenokarsinom (enterik, müsinöz, şeffaf hücreli)
Glandüler Diferansiyasyonlu	Villöz Adenom
Trofoblastik Diferansiyasyonlu	Nöroendokrin Tümörler
Nested Varyant	Küçük Hücreli Karsinom
Mikrokistik Varyant	Karsinoid
Mikropapiller Varyant	Paraganglioma
Lenfoepitelyoma Benzeri Varyant	Melanositik Tümörler
Lenfoma Benzeri Varyant	Malign Melanom
Sarkomatoid	Nevüs
Dev Hücreli	Mezenkimal Tümörler
Andiferansiye	Rabdomyosarkom
Noninvaziv Ürotelyal Karsinomlar	Leiomyosarkom
Ürotelyal Karsinoma İn Situ	Anjiosarkom
Non invaziv Papiller Ürotelyal Karsinom Yüksek Dereceli	Osteosarkom
Non invaziv Papiller Ürotelyal Karsinom Düşük Dereceli	Malign Fibröz Histiyoisitom
Non İnvaziv Papiller Ürotelyal Karsinom Düşük Malign Potansiyelli	Leiomyom
Ürotelyal Papillom	Hemanjiom
Inverted Ürotelyal Papillom	Diğerleri
Skumöz Neoplazmlar	Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler
Skumöz Hücreli Karsinom	Lenfoma
Verriköz Karsinom	Plazmositom
Skumöz Hücreli Papillom	Metastatik Tümörler

Preneoplastik Mesane Lezyonları

Epitelyal hiperplazi ve metaplazi: DEH'leri; taş, divertikül, kateterizasyon gibi durumlara sekonder gelişen enfeksiyonlar sonucunda sıklıkla yassı epitel hücre metaplazisi veya glandüler metaplazi gösterirler (60,61). Normal mesanede yüksek oranda izlenen bu epitelyal değişikliklerin premalign bir durum olup olmadığı konusunda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bazı araştırmacılar bunların sadece reaktif özellikte olduğunu ve iltihaba sekonder geliştiklerini savunurken, diğer bir grup, iltihabi infiltrasyon yokluğunda da izlenebildiğini ve tümör ile yüksek oranlarda beraberlik gösterdiklerini belirtmektedir (60,61). Mesanedeki metaplazi; genellikle tabanda ve fokal alanlarda skumöz veya glandüler metaplazi gelişimi şeklindedir. Hücresel atipiden yoksun skumöz metaplazi ve keratinizasyon benign bir durumdur.

Von brunn adaları: Yüzey epitelinin lamina propriaya invaginasyonu ile oluşur ve ürotelyumda görülen en sık reaktif proliferatif değişikliktir. Benign olan bu durumun mesane kanserlerine çoğunlukla eşlik ettiği bildirilmişse de kanser gelişimi ile arasındaki kesin ilişki halen gösterilememiştir (62).

Sistitis kistika ve sistitis glandularis: Sistitis kistika; von brunn adalarındaki yuvanın merkezindeki ürotelyumun eozinofilik likefaksiyona uğramış şeklidir. Sistitis glandularis de sistitis sistikaya benzer, ancak farklı olarak tranzisyonel hücreler glandular metaplaziye uğrarlar. Mikroskopik olarak bu lezyonlar sık görülür; otopsi çalışmalarında % 60 olarak bildirilmiştir. Klinik olarak sıklıkla kronik enfeksiyon veya irritasyon ile ilişkilidir. Ancak iltihap yokluğunda da izlenebilmektedir. Bu nedenle bu epitelyal değişikliklerin normal epitelyal varyantlar olabileceği veya eski bir enfeksiyon sonrası oluşabileceği düşünülmüştür (62). Bu proliferatif değişikliklerin normal mesanede yüksek oranda görülmesi premalign değişiklikler olmadığını düşündürür. Mesane kanseri bulunan biyopsilerde bu lezyonlardan biri veya tamamı sıklıkla görülür. Çalışmalarda adenokarsinom ile sistitis glandularis yüksek oranlarda birlikte izlenmiştir fakat hala bu lezyonların prekanseröz olup olmadığı tartışmalıdır (62).

Nefrojenik adenoma (metaplazi): Histolojik olarak primitif renal kollektör tübüllerden kaynaklanan nadir bir lezyondur. Ürotelyumun travmaya, enfeksiyona veya RT'ye metaplastik yanıtı olup, sıklıkla dizüri ve pollaküriyle birlikte. Ödem ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu sıktır fakat nükleer atipi ya da mitotik aktivite azdır. % 80 mesane duvarında izlenir (63).

Vezikal lökoplaki: Lökoplaki belirgin keratinizasyon, aşağıya doğru büyüyen çıkıntılar (akantozis), sellüler atipi ve displazi ile karakterize bir metaplazidir. Ürotelyumun zararlı uyaranlara bir yanıtı olup %20 hastada SHK'a ilerleyebilmesi nedeniyle premalign lezyonların en önemlisidir (18,21).

Psödosarkom (postoperatif iç hücreli nodül): Postoperatif iç hücreli nodül mesane sarkomuna benzeyen nadir bir lezyondur. Mesaneye yapılan girişim veya enfeksiyonundan sonra iç hücrelerinin reaktif poliferasyonuyla oluşur.

Bu lezyonlar yanlış olarak malign olarak yorumlanmıştır ve uygunsuz olarak radikal cerrahi uygulanmıştır. Genellikle leiomyom ile karıştırılırlar (64).

Displazi: Displazi; normal ürotelyum ve CIS arasındaki epitelyal değişikliktir. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli normal epitelyal polaritede saptanmayan bazal yerleşimli çekirdeklere sahiptir. Chang ve arkadaşları; orta derecede displaziye sahip 26 hastadan 4'ünde yüksek dereceli DEHK tespit etmişler ve bunların 3'ünün KİMK olduğunu belirtmişlerdir (65).

Inverted papillom: Kronik inflamasyona veya MÇO'na bağlı gelişen benign proliferatif bir lezyondur. Lezyon genelde ince bir ürotelyumla kaplıdır. Sistitis kistika ya da skuamöz metaplazi alanları içerebilir. Malign dönüşümü nadir olmakla birlikte DEHK ile birlikte bulunma durumu sıktır (66).

Üroepitelyal Kanserler

Mesane kanserlerinin % 90'dan fazlası üroepitelyal karsinomdur. Ürotelyal karsinomlar normal ürotelyumdan; mukozada papiller katlantılara yol açan artmış sayıda epitelyal hücre tabakaları, hücre polaritesinin kaybı, tabandan yüzey tabakalara doğru anormal hücre matürasyonu, artmış çekirdek/sitoplazma oranı, çekirdekte belirgin kromatin kümeleşmesi ve artmış sayıda mitoz ile ayrılır. Üroepitelyal karsinomlar ürotelyumun metaplaziye uğraması sonucunda iç hücreli, skuamöz ya da adenokarsinomatöz elemanlar içerebilir. Mesane tümörlerinin yaklaşık % 70'i papiller, % 10'u nodüler ve % 20'si de mikst tiptedir (21).

Derecelendirme (grade): 1973'de WHO adına yapılan sınıflamada ürotelyal karsinomlar derecelerine göre G1, G2 ve G3'e ayrılırken, benign bir lezyon olarak düşünülen papillomlar ayrı bir sınıfa konulmuştur (67). 1998'de ISUP ve WHO patologlarının buluştuğu toplantıda, mesane kanserinin terminolojisi, neoplastik ve preneoplastik lezyonların ayrımında fikir birliğine varılmıştır. Yeni yapılan sınıflama 2004 yılında WHO/ISUP klasifikasyonu olarak literatüre geçmiştir. Bu sisteme göre ürotelyal karsinomlar, normalden papiller neoplazmalara kadar giden bir spektrum içinde sınıflandırılmıştır (tablo 2-2).

Tablo 2-2. WHO/ISUP (2004) Mesane üroepitelyal tümörlerinin sınıflaması (59)

Mesane Tümörleri	
Normal Epitel	Papiller Neoplazmlar
Hiperplazi	Papillom
Flat hiperplazi	DMPPÜN
Papiller hiperplazi	Papiller karsinom, düşük dereceli
Atipili flat lezyonlar	Papiller karsinom, yüksek dereceli
Reaktif (inflamatuar) atipi	İnvaziv neoplazmlar
Önemi bilinmeyen atipi	Lamina propria invazyonu pozitif
Displazi (Düşük dereceli intraüretral neoplazi)	Muskularis propria (Detrüsör kas) pozitif
CIS (Yüksek dereceli intraüretral neoplazi)	

2004 WHO/ISUP klasifikasyonunda belirgin değişiklikler yapılmıştır. Yapılan yeni sınıflandırma sitoloji ve histopatoloji arasında ortak bir terminoloji birlikteliği sağlaması ve ürologlar, patologlar ve medikal onkologlar arasında dil ve kavram birlikteliği yaratması açısından geniş kabul görmüştür. Ancak bu sistemin 1973 sınıflaması ile karşılaştırılmasında bazı sorunlar ortaya çıkmaktadır. Papillom kavramı her iki sistemde de aynıdır. Yeni sistemdeki yüksek dereceli karsinomlar eski sistemdeki G3 yerine geçmiştir. Ancak WHO (1973)'deki G1 ve G2'nin direkt bir karşılığı yoktur. Örneğin G1 lezyonlar yeni sistemde bazen DMPPÜN bazen de DDPÜK'e karşılık gelmektedir. Eski sistemdeki G2 lezyonlar yeni sistemde bazen DDPÜK bazen de YDPÜK'e denk düşmektedirler (tablo 2-3).

Tablo 2-3. WHO (1973) ve WHO/ISUP (2004) sınıflamalarının karşılaştırılması

WHO (1973)	WHO/ISUP (2004)
Papillom	Papillom
Derece 1	DMPPÜN
Derece 2	Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
Derece 3	Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

Ürotelyal Kanserlerin WHO/ISUP Ortak Sınıflaması

Normal ürotelyum: Normal mesane ürotelyumu 7 kattan az olacak şekilde sıralanmış hücrelerden oluşur ve düz mukozal yapıdadır. En üstteki yüzeyel tabakada ise bu hücreleri adeta saran büyük şemsiye hücreleri bulunur. Normal ürotelyumu flat ürotelyal hiperplaziden ayırt etmek için hücre tabakalarını saymaya gerek yoktur. Hiperplaziyi tanımlarken mukozadaki aşırı kalınlaşmaya bakmak daha doğrudur. Normal ürotelyal hücrelerin çapı lenfositlerin ortalama 3 katı büyüklüğündedir ve lamina proprianın hemen üzerinde yerleşir. Lamina proprianın bazal membranı üzerinde ürotelyumun düz kas lifleri bulunan tunika muskularis mukoza tabakası bulunur (69).

Ürotelyal hiperplazi: Sitolojik atipi içermeksizin mukozada belirgin derecede kalınlaşma ile karakterlidir. Premalign bir lezyon değildir. DDPÜK'e komşu mukozada bulunabilmesi nedeniyle önemlidir (59).

Reaktif (inflamatuvar) ürotelyal atipi: Reaktif atipi; akut veya kronik inflamasyona uğrayan ürotelyumda meydana gelen nükleer anormallikleri içerir. Nükleus genişlemiş, nükleolus belirginleşmiş ve mitoz artmıştır. Kromatinde farklı nükleer hiperkromazi, pleomorfizm ve irregüler görünüm olmadıkça neoplastik olarak değerlendirilmemelidir (59). Bu patolojiye sahip vakalarda; ürolithiazis, endoskopik müdahale ve tedavi öyküsü vardır.

Önemi bilinmeyen atipi: Tanı değil deskriptif bir tanımlamadır. Genellikle inflamatuvar bölgelerin kenarlarında ve displazinin dışlanamadığı durumlarda gözlenir (59). Reaktif atipi ve önemi bilinmeyen atipi ile ilgili yapılan bir çalışmada 60 hastanın 3,5 yıl boyunca yapılan takiplerinde displaziye, CIS'a ya da ürotelyal karsinoma ilerleyiş izlenmemiştir (65).

Displazi (düşük dereceli intraepitelyal neoplazi): Displastik ürotelyumda preneoplastik olarak değerlendirilebilecek belirgin sitolojik ve yapısal değişiklikler mevcuttur. Displazi; normal ürotelyum ve CIS arasındaki epitelyal değişiktir. Displazinin bazı olgularda bir invaziv karsinomun prekürsör lezyonu olduğuna dair çeşitli çalışmalarda kanıtlar vardır. Displastik lezyonlar tipik olarak neoplazili mesanelerde görülür ve neoplazisiz olgularda

nadirdir. Mesane tümörlü olgularda komşu mukozada displazi varlığı yüksek rekürrens ve progresyonla ilişkilidir (65,69).

CIS (yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi): CIS; bazı olgularda invaziv kanserin bilinen bir prekürsörü olan, değişici epitelin yassı bir lezyonudur. Daha önceden şiddetli displazi veya belirgin atipi tanımlanan lezyonlarda CIS gelişebilir (68). Histolojik olarak az diferansiye transizyonel hücreler epiteli kuşatmıştır. Sistoskopide mukozada eritemli kadifemsi lezyonlar olarak görülebilmeye karşın çoğunlukla endoskopik olarak tespit edilemezler. CIS asemptomatik olabilir veya dizüri, pollaküri, acil işeme hissi gibi şiddetli semptomlara sebep olabilir. Üç değişik tipte görülür;

Tip 1: Papillom kenarında bir odaklıdır. Sıklığı %26-40'dır.

Tip 2: Papiller tümörün uzağında alınan biyopsilerde CIS vardır

Tip 3: Multipl papiller tümöre ilaveten CIS varlığı ya da salt çok odaklı CIS varlığıdır. İnfiltrasyon sıklığı %50-80'dir (18,21).

Erkeklerde daha sık görülen CIS'da tümör hücrelerinin zayıf tutunmaları nedeniyle idrarın sitopatolojik çalışmalarında %80-90 olguda pozitif sonuç alınır. Yüksek dereceli yüzeysel tümörü olan hastaların % 25'inden fazlasına CIS'in eşlik ettiği (70), ve bunların % 40 ile % 83'ünün progresyona uğrayarak kasa invaze kansere dönüştüğü bildirilmiştir (71). Bir başka çalışmada yüksek dereceli kasa invaze kanserlerin % 20 ile % 75'inde CIS tespit edilmiştir (72). Yaygın CIS tanısıyla sistektomi yapılan hastaların % 20'sinde mikroskopik kas tutulumu saptanmıştır (73). CIS'in kasa invaziv kanserle direkt olarak bağlantılı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. CIS olguları tedavi edilmediği takdirde 5 yılda >%50'si 10 yılda >% 70'i progresyon ve nüks gösterirler (74). CIS olgularında kas invazyonu oluşana kadar geçen süre değişken olup, birkaç aydan 6–7 yıla kadar uzayabilmektedir. Kasa invazyon gösterdikten sonraki 5 yıl içinde de bu hastaların %50'sinde hastalığa bağlı ölüm görülmektedir (74). CIS; sıklıkla trigon-mesane tabanı, periüreteral alan ve mesane boynunda yerleşmekte, ön duvar tutulumu ise nadiren görülmektedir (74). Yüksek oranda CIS 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, CIS'in invaziv mesane kanserinin başlangıç lezyonu olduğu konusundaki tartışmayı destekler, aynı zamanda p53 anormalliklerinin nadiren görüldüğü düşük dereceli papiller tümörlerinin başlangıcı olma olasılığında ortadan kaldırmış olur (52). Konservatif tedavide ilk olarak en çok intravezikal BCG veya KT uygulanır. Günümüzde standart tedavisi 6 hafta süreyle verilen intravezikal BCG uygulamasıdır. Hastaların %75'inde tam yanıt almak mümkündür. İntravezikal BCG tedavisine dirençli CIS'da standart yaklaşım radikal sistektomidir (75).

Ürotelyal papillom (grade 0): Normal ürotelyal epitelle döşeli ekzofitik papiller lezyonlardır. Genellikle küçük çaplı, tek lezyonlar olarak görülür fakat büyük çaplı ve multifokalde olabilir. Ürotelyal kanserlerin <%1'ini oluşturur ve TUR-MT sonrası neredeyse hiç nüksetmez. Tek başına görülürse, benign bir neoplazm olarak kabul edilebilir. Fakat yüksek dereceli bir ürotelyal kanserle beraberde bulunabilir (65). Papillomun aksine endofitik olan inverted papillomda çok az bir kısmında, aynı anda veya inverted papillomu takiben ürotelyal karsinom gözlenebilir ve <% 1'inde rekürrensler bildirilmiştir (66).

DMPPUN (grade 1): Papilloma benzer; farklı olarak ürotelyal tabaka kalınlığında ve hücresel proliferasyonda artış ile karakterlidir. Ancak benign bir lezyon kabul edilmeyip, hastaların yakın takibini gerektirmektedir. İdrar sitolojisi genellikle negatiftir, sistoskopide 1-2 cm kitle izlenebilir (59,69). İnvazyon ve metastaz nadirdir. Rekürrens gösterebilmesi ve yeni papiller lezyon gelişebilmesi nedeniyle önemlidir. Bazen bu yeni lezyonlar, yüksek dereceli olabilir ve progresyon geliştirebilir (68,69).

DDPÜK (grade 2): DDPÜK; tamamen düzenli ancak kolaylıkla farkedilebilen yapısal ve/veya sitolojik değişikliklerle karakterizedir. Histolojik olarak sık dallanan ve az füzyon gösteren papiller bir lezyondur. Papiller yapılar nükleer polarite, boyut, yapı ve kromatin değişikliklerini içerir. DDPÜK 'deki bazı hücreler tamamen neoplastiktir, oysa DMPPÜN'de hücrelerin çoğunluğu sadece nükleer büyüme gösterirler. Hastaların çoğunluğu posterior veya yan duvarda soliter tümörle gelmelerine karşın % 22 vakada multipl tümör

mevcuttur. Rekürrens (%50), progresyon (%10) ve tümör ilişkili ölüm (%5) oranları yüksektir (68,69).

YDPÜK (grade 3): Belirgin veya orta derecede yapısal ve sitolojik atipi içeren ürotelyal epitelle döşeli, çok sayıda dallanma ve füzyonlar gösteren papiller lezyonlardır. YDPÜK'de hücreler ürotelyal hücrelere benzerliklerini tama yakın kaybedebilirler. YDPÜK'de DDPÜK'den daha yüksek bir progresyon ve invaziv tümör geliştirme riski vardır. Sitokeratin 20, p53 ve p63 ekspresyonu yüksektir. İnvaziv tümörlerde gözlenen p53, p21, p27, HER-2/neu, EGFR ekspresyon oranlarına yakın değişiklikler gösterirler. % 15-40 gibi yüksek rekürrens ve progresyon oranlarına sahiptirler (68,69).

İnvaziv ürotelyal karsinom: Lamina propria invazyonu ve/veya muskularis propria invazyonu olan makroskopik olarak papiller, polipoid, nodüler, solid ya da transmural diffüz yayılım gösteren soliter veya multifokal kanserlerdir. Tümör dışı mukozal alanlar normal görünümde ya da eritamatöz olabilirler. Bu alanlarda mikroskopik olarak CIS alanları izlenebilir (59). İnvaziv karsinomların histolojisi değişkendir. T1 tümörler genelde; papiller düşük veya yüksek dereceliyken, T2-4 tümörlerin çoğunluğu nonpapiller ve yüksek derecelidir (59). Ürotelyal karsinomların patolojik değerlendirmesinde en önemli nokta; invazyonun varlığı ve uzanımının tanınmasıdır. Ürotelyal karsinomlar farklı diferansiyasyon gösterme eğilimindedir. En sık skuamöz diferansiyasyon ve 2. sıklıkta glandüler diferansiyasyon gözlenirken diğerleri; nested, mikrokistik, mikropapiller, lenfoepitelyoma benzeri, sarkomatoid, dev hücreli, trofoblastik, berrak hücreli, undiferansiye varyantlarıdır.

Skuamöz Hücreli Karsinom

SHK'lar genellikle üriner taşlar, uzun süreli kateterizasyon, mesane divertikülü gibi patolojilerin neden olduğu kronik mesane irritasyonu sonucu meydana gelir. Genelde paraplejik hastalarda gözlenir. Bu hastaların %80'inde mesanede skuamöz metaplazi vardır ve bunların %5'inde SHK gelişir (18,21). Birçok hastada tanı anında hastalık ilerlemiştir ve KT ile RT'ye dirençli olduğundan prognozu kötüdür (21). SHK İngiltere'de mesane

kanserlerinin %1'ini, ADB' de %3 -7'sini, Mısır da ise %75'ini oluşturmaktadır. Mısır'daki karsinomların çoğu kronik Schistosoma haematobium enfeksiyonu ile ilişkilidir ve daha yavaş seyreder. Ayrıca daha genç kişilerde izlenirken lenf nodu ve uzak metastaz oranları daha düşüktür (21).

Adenokarsinom

Primer mesane kanserlerinin <%2'sini oluştururken; primer vezikal, urakal, metastatik olmak üzere 3'e ayrılırlar. Barsaklardaki üriner kalıntılarda, ogmentasyonlarda, poşlarda ve üreterosigmoidostomilerde görülebilirler (21). Adenokarsinomların çoğu kötü diferansiye ve invazivdir. Kötü prognoz; tanı anında hastalığın ileri evre olmasındandır. Primer vezikal adenokarsinomu kronik enfeksiyon ve irritasyona bağlı gelişir. Ekstrofil mesanede en sık görülen kanser olup genelde mesane tabanında ve kubbede görülürler (21). Urakal karsinomlar; mesane dışından gelişen nadir tümörler olup, genellikle adenokarsinom olarak ortaya çıkmakla birlikte diğer kanser türlerinden de (ürotelyal, skuamöz, sarkoma vs.) köken alabilirler. Umblikusdan kanlı veya mukuslu akıntı şeklinde ortaya çıkabilir ya da mukosel oluşturarak ele gelen kitle şeklinde belirti verebilir. Urakal adenokarsinom; primer mesane adenokarsinoma göre kötü prognozludur (21). Mesane adenokarsinomlarının en sık rastlanılan türü metastatik adenokarsinomlardır. Primerleri; rektum, mide, endometrium, meme, prostat ve over kanserleridir (18,21).

Nadir Görülen Epitelyal ve Nonepitelyal Kanserler

Tüm mesane kanserlerinin <% 0,5'i küçük hücreli kanser olup oldukça nadirdir. Oduka agresif olup tanı anında %94'ü invazivdir (18,21). Mesanede tanımlanan nadir epitelyal karsinomlar villöz adenomlar, karsinoid tümörler, karsinosarkomlar ve melanomlardır. Mesanenin nadir görülen ve epitelyal olmayan kanserleri ise feokromasitomalar, lenfomalar, koryokarsinomlar ve çeşitli mezenşimal tümörlerdir (hemanjiyom, osteojenik karsinom ve miyosarkoma). Prostat, serviks ve rektum kanseri mesaneyi doğrudan yayılımı etkileyebilir. Mesaneye en çok metastaz yapan tümörler melanom, lenfoma, mide, meme, böbrek ve akciğer kanseridir (18,21).

Mesane Kanseri Yayılma Şekilleri

Lokal yayılım: %60 oranında mukoza altına invaze olan kanser hücrelerinin enzimleri bazal membranı dejenere eder, kas dokusuna ve serozaya tümör yayılır. Submukoza ve musküler dokudaki kan damarları ve lenfatiklere tümör hücreleri girerek, uzak veya bölgesel lenf bezi metastazları meydana gelir. Kas invazyonu ile uzak metastazlar arasında anlamlı bir ilişki vardır. Lokal yayılım ile tümör mesane içinde orifislere ve trigona, mesane dışında ise üreter, uterus, vajina, üretra, prostat ve rektuma yayılabilir (21).

Metastatik yayılım: Lamina propriaya invaze tümörler, lenfatik ve vasküler kanallara girerek metastaz yaparlar. İyi veya orta derecede diferansiye KİOMK'ların %5'inde, yüksek dereceli KİOMK'ların (CIS dahil olmak üzere) ise yaklaşık % 20'sinde vasküler veya lenfatik yayılım görülür (76). Lenfatik yayılım bazen hematojen metastazlardan bağımsız ve daha erken görülebilir. Mesane kanserinden ölen olgularda yapılmış otopsi çalışmaları, olguların yaklaşık %25'inde pelvik LN metastazı olmadığını göstermiştir. Mesane kanserinin en sık metastaz yaptığı yer pelvik LN'ları olup ≈%78'inde görülür. Bunların içinde; %16 paravezikal LN, %74 obturator LN, %65 ekternal iliak LN tutulumu vardır. Mesane kanserinin en sık hematojen metastaz yaptığı organlar; %38 karaciğer, %36 akciğer, %27 kemik (vertebra), %21 adrenal bez ve %13 barsaklardır (21,76). Schistosoma haematobium'a bağlı gelişen mesane kanserlerinde kemik metastazları daha sık görülür (21,76).

İmplantasyon: Mesane kanserleri abdominal duvar, travmatize ürotelyum, rezeke prostatik fossa ve travmatize üretraya implantasyonla yayılabilirler. Bu tür yayılım genelde yüksek dereceli tümörlerde görülür (21). Renal pelvis ve üreterde mesane gibi çok katlı DEH'leriyle örtülü olduğundan; mesane tümörü olgularında renal pelvis ve üreter tümörü oluşabileceği gibi, renal pelvis ve üreter tümörü sonrası mesane tümörü gelişebilir (77).

Mesane Kanseri Evreleme

Mesane tümörünün evrelendirilmesinde; tümörün yüzeysel veya invaziv olup olmadığı eğer invazivse mesane duvarını aşip aşmadığı

önemlidir. İnvaziv tümörlerde yayılımın derecesini ve metastazların yerini belirlemek, doğru tedavi yöntemini saptamak için çok önemlidir. Evrelendirme için kullanılacak yöntemler tablo 2-4’ de gösterilmiştir (16).

Tablo 2-4. Mesane kanserinde evrelendirmede kullanılan yöntemler

Lokal yayılım (T)	Bölgesel yayılım (N)	Sistemik yayılım (M)
İVP, Transüretal USG TUR-MT, seçilmiş mukoza ve prostatik fossa biyopsisi Sitoloji Bimanuel muayene BT, MRI	Lenfanjiyografi BT, MRI, PET Laparaskopi	Akciğer: PA grafi, BT, PET
		Kemik: Röntgen, Kemik sintigrafisi, MRI
		Karaciğer: Sintigrafi, BT, MRI, PET
		Laparaskopi

Klinik evrelendirme: Primer tümör değerlendirmesi için endoskopik girişimden önce ve sonra anestezi altında bimanuel muayene yapmak gereklidir. Endoskopik cerrahiden sonra yapılan bimanuel muayene klinik evrelendirme için değerlidir. Mesane duvarında kalınlaşma T3a, mobil kitle T3b ve fiske kitle (T4b) olarak değerlendirilir. Multipl tümörde evrelendirmenin önüne ‘m’ tümöre CIS eşlik ederse T’ yi takiben ‘is’ eklenir (16).

Patolojik evrelendirme: Patolojik evrelendirme için yeterli bir rezeksiyon ve tümör tabanından yeterli doku alınması çok önemlidir. Yeterli örnek diyebilmek için rezeksiyon materyali tümör dokusu ve tümör tabanındaki kas dokusunu içerecek şekilde olmalıdır. Doku incelenirken musküleris mukozadaki kas lifleri, detrüsör kası ile karıştırılmamalıdır. İyi bir patolojik evreleme için rezeksiyon sırasında seçilmiş alanlardan biyopsi alınması, verilecek tedavi kararının daha doğru ve etkili olmasını sağlayacaktır (16).

Re-TUR: Ta veya T1 yüksek dereceli tümörlerde ve patolojik materyalde kas dokusunun olmadığı durumlarda ilk rezeksiyondan 4-6 hafta sonra, ikinci bir rezeksiyon önerilmektedir (16). Bu gibi tümörlerde, ilk rezeksiyondan sonra

%9-49 düşük evrelendirme, %4–78 rezidü tümör saptanması, re-TUR kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur (16).

Mesane kanserinin temel evrelemesi, “International Union Against Cancer”(UICC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından ortaklaşa geliştirilmiş TNM sistemidir. T; primer tümörün yaygınlığını, N; uzak veya bölgesel lenf nodu tutulumu olup olmadığını, M; uzak veya yaygın metastaz varlığını göstermektedir. 2002 TNM klasifikasyonu 2009’da böbrek tümörlerindeki sınıflama değişikliği nedeniyle 2009 TNM olarak yenilenmiştir.

Tablo 2-5. 2009 TNM sınıflaması (78)

- Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor
- T0: Primer tümör varlığına dair veri yok
- Ta: Mukozada papiller karsinom
- Tis: Karsinoma insitu
- T1: Submukozal invazyon
- T2a: Yüzeyel kas invazyonu
- T2b: Derin kas invazyonu
- T3a: Perivezikal serozaya invazyon
- T3b: Makroskopik perivezikal yağ dokusuna invazyon
- T4a: Komsu organ tutulumu
- T4b: Pelvik duvar, karın duvarı invazyonu
- N0: Rejyonel lenf nodu metastazı yok
- N1: 2 cm veya daha küçük bir lenf nodu metastazı
- N2: 2-5 cm arasında tek veya 5cm’den küçük multipl metastazlar
- N3: Bir lenf nodunda 5 cm’den büyük metastazlar
- M0: Uzak organ metastazı yok
- M1: Uzak organ metastazı var

KİOMK TNM sınıflamasına göre Ta, T1 ve CIS’i içerir. Moleküler biyolojik tetkikler ve klinik veriler CIS ve T1 lezyonlarının yüksek derecede malignite ve invazyon potansiyeli olduğunu göstermiştir. Bu nedenle KİOMK tanımı suboptimal kalmaktadır. Ürotelyal karsinomların tanımlanmasındaki

kriterler gayet iyi olarak belirlenmesine karşın, Ta ve T1 tümörlerin ayrımında ve CIS ile displazinin tanımlanmasında araştırmacılar arasında farklılıklar bulunabilmektedir (79).

Tablo 2-6. Mesane Tümörlerinde Evreleme (59)

Evre 0a	Ta	N0	M0
Evre 0is	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2a,b	N0	M0
Evre III	T3a,b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Evre IV	T4b	N0	M0
	Hernangi bir T	N1,N2,N3	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Mesane Kanseri Belirti ve Bulgular

Mesane kanserinde en sık, en erken görülen bulgu iyi prognoz işareti olan hastaların yaklaşık % 85'inde gözlenen intermittant ağrısız hematüridir (18,21). Mikroskopik hematüri olguların tamamına yakınında olup ileri yaş özellikle erkek hastalardaki ağrısız gros hematüri öncelikle akla mesane tümörünü getirmelidir (18,21). Hematüri derecesi hastalığın şiddeti ile korele değildir. Hastalarda hematüriyi açıklayacak bir bulgunun varlığında bile (üriner taş hastalığı, bakteriyel enfeksiyon, sistit, v.b.) risk faktörleri mevcut ise mesane tümörü yönünden gerekli araştırma yapılmalıdır (18,21). >50 yaş asemptomatik mikroskopik hematürisi olanlarda malignite insidansı %5 iken; semptomatik mikroskopik hematürisi olanlarda %10 civarındadır (16,18,21)

Pollaküri, ani sıkışma hissi ve dizüriden oluşan mesane irritatif semptomları 2. sıklıkta görülen bulgular olup % 20 hastada görülür. Diğer sebepler ekarte edildikten sonra (bakteriyel sistit gibi) genelde yaygın CIS veya invaziv mesane kanserini düşündürmelidir (18,21).

Mesane kanserinin diğer bulgu ve belirtileri arasında üreteral obstrüksiyona bağlı bel ağrısı, alt ekstremitte ödemi ve pelvik kitle sayılabilir.

Çok nadir olarak da hastalar ilerlemiş hastalık belirtileri olan kilo kaybı, abdominal ağrı ya da kemik ağrısı ile başvurabilirler (16,18,21).

Mesane tümörlü hastalarda genellikle tipik bir fizik muayene bulgusu yoktur. Anestezi altında rektal ve vajinal bimanuel palpasyonun mutlaka uygulanması gerektiği pek çok çalışmada vurgulanmaktadır (16,18,21). KİOMK olan hastalarda bir bulgu görülmezken, KİMK olan hastalarda ele gelen pelvik kitle tespit edilebilir ve kitlenin pelvik duvara yapışık olup olmadığının değerlendirilmesi gerekir. Metastatik hastalıkta hepatomegali, supraklavikular veya inguinal LAP yönünden hastalar incelenmelidir.

Mesane Kanseri Tanı Yöntemleri

Rutin testler: En sık görülen laboratuvar bulgusu TİT'de hematüridir. Gros hematüri tanı için önemli bir kriterdir. Gros hematüri yoksa daima mikroskopik hematüri görülür. Bazen, eşlik eden üriner enfeksiyona bağlı olarak piyüri de görülebilir. Tam kan ve rutin biyokimya analizlerinde anemi veya diğer sistemlerin etkilendiğini gösteren bulgular (azotemi, karaciğer enzimlerinin yükselmesi vs.) ortaya çıkabilir (18).

İdrar sitolojisi: İdrar sedimenti veya mesane yıkamasının mikroskopik incelemesi ile malign ürotelyal hücreler görülebilir. Yüksek dereceli malign hücrelerin karakteristik bir görünümü bulunmakta ve ürotelyumdan rahatlıkla ayrılabilenken; düşük dereceli mesane kanserlerinin bu yöntemle tespiti genellikle zordur. Yayınlar yüksek dereceli tümörlerde %70–85, düşük dereceli tümörlerde %30–40 duyarlılık bildirmişlerdir (81). İyi inceleme ile sitolojinin özgüllük >%90 olmaktadır. Yetersiz hücre toplanması, atipi, dejeneratif değişiklikler, üriner sistem enfeksiyonları, taşlar ve intravezikal instilasyonlar tanıda duyarlılığı düşüren faktörlerdir (18). Noninvaziv ve ucuz olması, yüksek dereceli tümörlerde ve özellikle CIS'da duyarlılığının yüksek olması bu testi tanı ve takiplerde vazgeçilmez kılmaktadır (18).

Flow sitometri: İdrar örneği veya dokudan alınan hücrelerin DNA bağlayıcı boylarla işaretlenip sistemden geçirilmesi sonucu flüoresan yoğunluğuna göre DNA içeriği belirlenip tümördeki anöploid hücre popülasyonu ve

proliferatif aktivite (S fazındaki hücrelerin yüzdesi) hesaplanabilmektedir. DNA diploid tümörler daha düşük derece ve evrede olmaya meyillidir ve bu hastaların prognozu daha iyidir. Triploid veya tetraploid tümörler kötü patolojik özellikler taşırlar ve hastaların prognozu kötüdür (21). Sitolojideki gibi bu yöntem de yüksek derece ve invaziv tümörleri daha iyi belirler. İnflamatuvar hücrelerin diploid veya hiperdiploid hücre fraksiyonları oluşturabilmeleri flow sitometri ile tanı konulmasını güçleştirmektedir. Duyarlılığı sitolojiye göre daha yüksek olmasına rağmen hastaların takibinde flow sitometri idrar sitolojisinin yerini alamamıştır (16,18).

Yeni testler (Tarama testleri): Son zamanlarda mesane kanserinin tanısında birçok yeni moleküler idrar belirleyicileri geliştirilmiştir (21,81). Nükleer Matriks Protein (NMP-22) en yaygın kullanılan tanısal testlerden biri olup çalışmalarda duyarlılığı %47-100, özgüllüğü ise %60-90 olarak bulunmuştur. Sağlıklı bireylerde idrarda NMP-22 düzeyleri düşük iken mesane kanserlilerde 25 kata kadar yükselebilir (21). Bu testlerin tanı, takip, tedavi ve prognozun saptanmasındaki yararları halen tartışmalıdır.

İntravenöz pyelografi (İVP): Hematürili hastalarda İVP geçmişte ilk başvuru olan görüntüleme yöntemi idi fakat mesane kanseri tespitinde doğruluk oranının %26-%28 olduğu bildirilmiştir (16,80). Büyük tümörler sistogramda dolum defekti olarak görülürken, küçük tümörler tamamen kontrast madde ile dolmuş mesane filmlerinde gözden kaçabilir. İVP; kaliksler, renal pelvis ve üreterlerde dolum defekti yapan tümörü ve üreteral tümöre bağlı oluşan hidronefrozu saptamada kullanılabilir. Bu yönleriyle İVP renal pelvis, üreter, mesane multisentrik tümörleri için vazgeçilmez bir yöntemdir fakat son zamanlarda BT'nin kullanımının artmasıyla önemi azalmıştır (77).

Ultrasonografi (USG): Abdominal, transrektal veya transüretral olarak yapılabilen USG; noninvaziv olması, kontrast madde gerektirmemesi, maliyetinin düşüklüğü ve daha hassas problemlerin çıkması gibi avantajları nedeniyle günümüzde üriner sistemin ilk değerlendirilmesindeki kullanımı artmıştır. Transrektal USG özellikle mesane tabanını tutan ve prostat veya

vezikülo seminalis infiltrasyonu olan olgularda değerlidir (77). Transüretral USG mesane kasına infiltrasyonu daha hassas değerlendirirken abdominopelvik USG lokal evreleme ve üst üriner sistem değerlendirilmesinde rutin kullanılır duruma gelmiştir (77).

Bilgisayarlı tomografi (BT): İnvaziv mesane tümörlerinin ve pelvik ve abdominal LN metastazlarının değerlendirilmesinde, tümörün evrelemesinde, KAS ve perivezikal invazyonun tespitinde önemli bir yöntemdir. BT'nin en yaygın kullanımı; büyümüş LN ve karaciğer metastazlarını saptamasıdır (16,77). Evrelendirmedeki genel doğruluk derecesi %40-%85'iken, nodal metastazın %40-70'ini tanımakta yetersiz kalmaktadır (16,77). TUR-MT sonrası mesane duvarında izlenen fokal kalınlaşma ve perivezikal yağ dokuda izlenen dansite artışları tümörü ve derin invazyonu taklit ederek üst evrelemeye neden olabilir. Bu nedenle özgüllüğün arttırılabilmesi için, optimal BT incelemesi TUR'dan en az 7 gün sonra yapılmalıdır (16,77).

Manyetik rezonans (MRI): Pelvik ve abdominal anatomiyi daha iyi göstermesi, perivezikal yayılım ve nodal tutulumu, kemik metastazlarını daha iyi göstermesi, kontrast gerektirmemesi nedenlerinden dolayı BT'ye üstün olup günümüzde kullanımı artmıştır. Evreleme doğruluğu %72-96 olup neoadjuvan KT verilmesi planlanan hastalarda preoperatif evreleme ve tam bir lenfadenektomi yapılmasında kolaylık sağladığı bildirilmiştir (16).

Diğer görüntülemeler: Kemik taraması; infiltratif tümörü olan hastalarda total sistektomi öncesinde, yükselmiş ALP ve kemik ağrısı olanlarda anlamlıdır (16,77). Akciğer metastazlarını tanımada en duyarlı metod akciğer BT'sidir fakat standart olarak akciğer grafisi kullanılır. Ayrıca beyin metastazları için beyin BT kullanılabilir. PET; pelviste nüks eden tümör tespitinde, lokal nüks ile RT veya cerrahi sonrası gelişen fibrozis veya nekrozun ayırımında, uzak metastazların değerlendirilmesinde faydalıdır (16).

Sistoskopi ve TUR-MT: Mesane tümörlerinin tanısında altın standart olarak kabul edilen en kesin tanı yöntemidir. İşlem ideal olarak hem hastanın konforu hem de aynı seansta bimanuel muayene ve invaziv girişimlere

(biyopsi, rezeksiyon) olarak sağlaması açısından anestezi altında yapılmalıdır. İşlem rijid veya fleksibl sistoskoplara ile yapılabilir. İdeal rezeksiyonda önce tümör kitlesi, sonrada alttaki bir miktar kas dokusu rezeke edilir. Her parça histolojik incelemeye ayrı ayrı gönderilir. Bu yaklaşım tümörün komplet olarak çıkarılmasını sağladığı gibi derece ve evre hakkında bilgi verir. Komplet rezeksiyonun mümkün olmadığı durumlarda da, histolojik tanı ve evreleme için yeterli doku alınması zorunludur (21) . Koterin yaygın kullanımı patolojik detayları bozabileceğinden yaygın koter kullanımından kaçınılmalıdır. Hastalığın yaygınlığını belirlemek için tümör tabanından ve şüpheli alanlardan soğuk biyopsi veya TUR-biyopsiler alınmalıdır (18). Seçilmiş alan mukozal 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 CIS bulunur (22). CIS'in sistoskopi ile tanısının konmasının zorluğundan sistoskopi ile sitoloji kombine edilmektedir. Sitoloji + ancak papiller tümör yok ise ya da solid, düzeyssel tümör varlığında, normal mukozadan rastlantısal biyopsilerin alınması gereklidir (16,18). Tek odaklı papiller lezyonlarda bu biyopsilerin alınması ilave bir bilgi sağlamaması ve biyopsi alanlarına tümör ekilme riski nedeniyle kontrendikedir. Prostatik üretranın tutulum riski; tümör trigon veya mesane boynunda lokalize ise, mesanede CIS ve multiple tümör varlığında artmaktadır. Bu durumlarda ve sitoloji pozitifliğinde veya prostatik üretra anomalisi gözleendiğinde prostatik üretradan biyopsi alınması önerilmektedir (77). Orifis çevresini tutan tümörlerde üretral kateterizasyon eşliğinde TUR-MT yapılmalı, koagulasyon amaçlı koter kullanılmamalıdır (16,18,21). Sistoskopi; KİOMK ve RT+KT uygulanmış KİMK takibinde kullanılmaktadır.

Flüoresan sistoskopi: Bir fotosensitize edici ajanın, genellikle 5-aminolevulinik asit (5-ALA) veya hekzaaminolevulinat (HAL), intravezikal instilasyonunu takiben 375-440 Nm'lik mavi ışığı kullanmak beyaz ışıkla yapılan sistoskopiye görülmeyen lezyonların görünmesini sağlayan yöntemdir. Küçük tümörleri ve CIS'ı tanımda, bu işlemin beyaz ışığa göre

daha duyarlı olduğu (%77 karşın %98) bildirilsede günlük pratikte rutin olarak henüz uygulanmamaktadır (83).

Mesane Kanseriinde Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda; hemorajik sistit, kronik sistit (CIS ile çok karışır), üst üriner sistem kanserleri, prostat kanseri, BPH, mesane taşı, mesanede yabancı cisim, genitoüriner TBC ve üriner endometriozis akla gelmelidir.

Mesane Kanseriinde Doğal Seyir

Primer mesane kanserlerinin % 55-60'ı düşük veya orta dereceli, %40-45'i yüksek dereceli kanserlerdir. KİOMK sık nüksettikleri gibi düşük derecelilerde nadir olmakla birlikte orta derecelilerde yaklaşık %10 invaziv veya metastatik kanser gelişebilmektedir. Yüksek derecelilerin %25'inde kas invazyonu vardır. KİMK olgularının %50'sinde ise mikroskopik uzak metastazlar vardır ve bunlarında büyük kısmında 1 yıl içinde uzak metastaz gelişir. KİMK'in %5'i yavaş seyirli olup >5 yıl yaşayabilirler. Metastatik olguların tamamına yakını 2 yıl içinde kaybedilir. Sınırlı bölgesel lenf nodu metastazı olan veya radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomi yapılmış, metastaz bulgusu olmayan olguların 5 yıllık yaşam süreleri %15-35 arasındadır. Bundan da anlaşılacağı üzere metastazın sınırlı nodal olması visseral veya osseoz metastaza göre daha iyi klinik prognoz gösterir (16,18).

KİOMK Tedavisi

TUR-MT; KİOMK'de patolojik değerlendirme ve evrelemenin yanında tedavi olanağıda sağlar. Ta veya T1 yüksek dereceli tümörler, tümör yükü fazla olan tam rezeke edilememiş tümörler ve patolojik materyalde kas dokusunun olmadığı tümörlerde ilk rezeksiyondan 4-6 hafta sonra Re TUR-MT dediğimiz ikinci bir rezeksiyon önerilmektedir (16). Lazer vaporizasyon KİOMK tedavisinde TUR-MT'ye alternatif olarak kullanılan bir yöntemdir. Yüksek maliyeti nedeniyle seçilmiş vakalarda tercih edilen bu yöntemin sedasyon veya lokal anestezi altında yapılabilmesi, obturator refleksine neden olmaması gibi avantajları olsada histopatolojik inceleme için doku alınamaması en önemli dezavantajıdır (16,18,21).

TUR-MT sonrası 10 yıllık hastalığa bağlı sağkalım Ta tümörler için %85 ve T1 tümörler için %70'tir (16,21). Başarılı TUR'a rağmen KİOMK %60-70 oranında nüks ederler ve %15-20'i evre ve grade açısından progresyon gösterir (16,21). Bu nüksler ve progresyon mesane içine immünstimulan veya sitotoksik ilaçlar verilerek azaltılabilir. Mesane kanserindeki prognostik faktörler arasında en önemlileri; derece, evre ve CIS varlığıdır. Çok değişkenli analizler sonucunda elde edilen prognostik faktörler yardımıyla KİOMK'leri için 3 farklı risk grubu oluşturulmuştur (tablo 2-7).

Tablo 2-7. KİOMK risk grupları (16,77)

Düşük risk grubu	Orta risk grubu	Yüksek risk grubu
Grade 1, evre Ta Grade 1, evre T1, ≤ 3 cm tek tümör	Grade 1, evre T1, multipl Grade 2, evre Ta,T1, > 3 cm tek tümör	Grade 2, evre T1, multipl Grade 3, evre Ta Grade 3, evre T1 CIS İlk 3 ayda nüks

European Association of Urology (EAU) 2011 kılavuzuna göre (77) KİOMK'de tedavi ve takip protokollerini şu şekilde özetleyebiliriz;

Düşük risk grubunda tedavi ve takip: TUR-MT'yi takiben tek doz instilasyon KT'si yapılır. Takipte 3. ayda kontrol sistoskopi negatifse bir sonraki sistoskopi 9. ayda ve daha sonra en az 5 sene boyunca senelik sistoskopi yapılmalıdır. Üst üriner sistemin değerlendirilmesine gerek yoktur.

Orta risk grubunda tedavi ve takip: TUR-MT ve erken tek doz KT'yi takiben idame intravezikal KT veya BCG uygulanır. Takip şeması düşük ve yüksek risk grubu arasında olmalı ve hastanın durumuna göre düzenlenmelidir.

Yüksek risk grubunda tedavi ve takip: TUR-MT ve tek doz KT'yi takiben intravezikal BCG uygulanır. Takipte 3. ayda sistoskopi ve sitoloji negatifse sonraki sistoskopi ve sitolojiler 2 sene boyunca 3 ayda bir; 3. sene 4 ayda bir

ve 5. yıla kadar 6 ayda bir ve daha sonra da senede bir kez tekrarlanmalıdır. Ayrıca senelik üst üriner sistem görüntülemesi yapılmalıdır.

Mesane tümörlerinde prognostik faktörler yüksek nüks riski gösterirken ilerleme riski hala düşük olabilir, veya diğer tümörler hem nüks hem ilerleme açısından yüksek risk taşıyabilir. EORTC'nin hazırladığı skrolama sistemiyle ve risk tabloları sayesinde nüks ve progresyon için riskleri ayrı ayrı belirlemek mümkündür (tablo 2-8). Skrolama sistemi için belirlenen 6 önemli klinik ve patolojik faktör; tümör sayısı, tümör boyutu, önceki nüks hızı, T kategorisi, CIS varlığı ve tümörün derecesidir.

Tablo 2-8. Nüks ve İlerleme skorlarının hesaplanması (84)

Faktör	Nüks	Progresyon
Tümör sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör çapı		
<3cm	0	0
≥3cm	3	3
Önceki nüks hızı		
Primer	0	0
≤1 nüks/yıl	2	2
>1 nüks/yıl	4	2
Evre		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
Yok	0	0
Var	1	6
Grade (1973 WHO)		
G1	1	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam skor	0-17	0-23

Bu skrolama parametreleri dışında, lenfatik invazyon varlığı ve tümörün papiller veya solid yapıda olup olmadığı da kullanılabilecek yararlı prognostik faktörler arasında sayılabilir (16,18,21). Bir yıllık nüks ve ilerleme

oranları, sırasıyla %15-61 ve %0.2-17 arasında değişmektedir. Beş yıllık izlem sonrasında nüks ve ilerleme oranları %31-78 ve %0.8-45 arasında değişmektedir (tablo 2-9).

Tablo 2-9. Skora göre nüks ve ilerleme olasılığı (84)

Nüks skoru	1. yılda nüks olasılığı (%95 CI)	5. yılda nüks olasılığı (%95 CI)
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)
ilerleme skoru	1. yılda ilerleme olasılığı (%95 CI)	5. yılda ilerleme olasılığı (%95 CI)
0	%0.2 (%0.0, %0.7)	%0.8 (%0, %1.7)
2-6	%1 (%0.4, %1.6)	%6 (%5, %8.0)
7-13	%5 (%4.0, %7.0)	%17 (%14, %20)
14-23	%17 (%10, %24)	%45 (%35, %55)

KİOMK'de İntravezikal Tedaviler

TUR-MT sonrası profilaktik ve terapötik amaçlarla intravezikal immünoestimulan veya sitotoksik ilaçlar kullanılmaktadır (37). Profilaktik olarak amaç; tümör nüksünü önlemek ve ilerlemeye kadar geçen süreyi uzatmaktır. Terapötik amaç ise; var olan veya TUR-MT sonrasında kalan rezidü tümörü yok etmektir. İntravezikal ilaçların kullanımına başta gümüş nitrat olmak üzere kemoteropötiklerle (thiotepa, mitomycin-c, doksorubisin, epirubisin, thiotepa, valrubisin, etoglusid) başlanmış bunu BCG ve interferon gibi immünoterapötikler takip etmiştir (16,18,21). Bugün KİOMK intravezikal tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir ve en sık kullanılan ilaçlar mitomycin, epirubisin ve doxorubisin'dir (77). EAU 2011 kılavuzu mesane duvarı perforasyonu veya şüphesi olmayan KİOMK'li hastaların hepsinde post-operatif ilk 6 saat içinde tek doz intravezikal KT (epirubisin veya mitomisin-C) önermektedir. TUR-MT sonrası erken tek doz intravezikal KT'nin hastalığa bağlı sağkalımı belirgin derecede uzattığı ve tümör nüksünde %12'lik bir azalma sağladığı bildirilmiştir (77). Mesanedeki açık yaralara bağlı olarak oluşabilecek sistemik yan etki tehlikesi nedeniyle BCG 'nin post-operatif ilk 6 saat içinde erken tek

doz intravezikal kullanımı kontrendikedir (77). Düşük risk grubunda tercih edilen intravezikal kemoterapotiklerin birbirine üstünlüğü gösterilemediği gibi, farklı dozlar ve uygulama protokollerinin sonuçları arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (16). İntravezikal immunoterapotikler orta ve özellikle yüksek risk grubunda, CIS ve rezidü tümörlerin tedavisinde, nüks ve progresyonu azaltmada kullanılmaktadırlar. Tedavi dozu ve protokolü konusunda tartışmalar sürmektedir. Etkinliği koruma ve arttırmanın yanında toksisiteyi azaltacak tedavi şemasının değiştirilmesi, doz azaltılması veya yavaşlatılması gibi çalışmalar devam etmektedir (16).

CIS'in günümüzde standart tedavisi 6 hafta süreyle verilen intravezikal BCG uygulamasıdır. Hastaların %70'de tam yanıt almak mümkündür. Yüksek malign potansiyelli bu hastalık için rekürrensleri önlemek amacıyla 3, 6, 9, 12, 18, 24,30 ve 36 aylarda idame instillasyonları önerilmektedir (77). T1-YDPÜK'lerinin yüksek progresyon olasılığından dolayı bazı otörler mükemmel sağkalım oranlarını ileri sürerek erken sistektomi önermektedirler. Bu vakaların %50'sinde intravezikal BCG ya da kemoterapi ile mesanenin korunması mümkündür (77). Rekürren hastalık durumunda başlangıç tedavisi yeniden uygulanabilir. Yüksek riskli ve multipl rekürren hastalıkta ise intravezikal ajan BCG ile değiştirilmelidir. (77)

Bacille Calmette-Guerin (BCG): Nüksü ve progresyonu önlemek ve geciktirmek için orta ve yüksek riskli tümör tedavilerinde kullanılmaktadır (77). TUR-MT'yi takiben 2-4 hafta sonra tedaviye başlanır 6 haftalık instillasyon tedavisi immünolojik yanıtı uyarmak için gereklidir. BCG uygulamasında optimal bir tedavi protokolünün bulunmamasına karşın 6 haftalık süreyle 3 yıla kadar uzayabilen idame tedavilerinden söz edilmektedir (77). Papiller düşük dereceli T1 tümörlerde tam doz (81 mg Connaught BCG) ile aynı etkinlik sağlandığından, yan etki olasılığını azaltmak üzere doz % 25 azaltılabilir (85). Lamm ve ark. (75), mesane tümürlü hastalarda 3., 6., 12., 18., 24., 30. ve 36. aylarda uygulanan idame tedavisinin nüksü önlemede etkin bir rolü olduğunu bildirmişlerdir. EORTC'nin 4863 hastayı kapsayan ve 24 klinik çalışmadan oluşan meta-analizinde BCG idame tedavisinin progresyonda %37 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir (87).

Southwestern Oncology Group (SWOG) çalışmasında; BCG idame tedavisinin standart indüksiyon tedavisine göre median hayatta kalma süresini 2 kat uzatmıştır (75). BCG'de en sık görülen yan etkiler, mesane irritasyonuna bağlıdır. Ancak BCG sepsisi, prostatit, orşit ve hepatit gibi nadir görülen bazı ciddi komplikasyonlarının yanı sıra grip benzeri yakınmalar da ortaya çıkabilir (16,18,21). Bu nedenle hematüri bulunduğu veya TUR-MT'den kısa bir süre sonra üretra ve mesanede açık yaralar olabildiğinden intravezikal BCG uygulaması yapılmamalıdır (21).

Mitomisin C: Mitomisin için sıklıkla önerilen doz 6–8 hafta süreyle 20–60 mg doz aralığıdır. Ortalama tam yanıt oranı yaklaşık %36'dır (21). En sık rastlanan yan etkisi dizüri ve pollaküri olup mesanede yeniden rezeksiyon yapılmasını gerektiren distrofik kalsifikasyon gelişebilir (21).

Thiotepa: Myelosüpresyon yaptığı için çok ender kullanılmaktadır (21).

Doxorubisin: Sistit, azalmış mesane kapasitesi ve hematüri yapabilir(21).

Epirubisin: Doxorubicin ile aynı yan etkileri daha hafif yapabilmektedir (21).

Yeni kemoterapötik ajanlar: Gemcitabine ve docetaxel'in intravezikal uygulamalarında düşük toksisite bildirilmiş olup, orta risk grubundaki KİOMK hastalarında, özellikle de sistektomiye reddeden ve BCG tedavisine dirençli hastalarda kullanımı önerilmektedir (86).

Erken sistektomi: T1 hastalarda kanser progresyonunu %50 ve 15 yıldan daha uzun sürede mesane kanserine bağlı ölüm oranını ise %30'dur (16,18,21). TUR-MT ve BCG sonrası ilk 3 ay içinde tekrarlayan mesane tümörü varlığında %82'lik progresyon oranı gözlenirken ilk 3 ayda tümör görülmeyen hastalarda progresyon oranı %25'dir (88). CIS ve yüksek dereceli tümörlerin %30-50'sinde intravezikal tedaviye rağmen ilerleme gözlenmektedir (89). Yüksek riskli KİOMK'nin gerçekte olduğundan daha düşük evrelenme ihtimali %18–37 arasındadır (77). EAU'da multipl rekürren tümörlerde, yüksek dereceli T1 tümörlerde ve CIS'in eşlik ettiği yüksek

dereceli tümörlerde alternatif tedavi olarak erken radikal sistektominin tercih edilebileceği belirtilmiştir (77). Bunun nedeni bu hastaların ilk tanıda düşük evreleme yapılarak KİMK'nin atlanabilmesi ve KİMK'e hızlı progresyon gösterebilmeleridir (77).

KİMK'de (Lokal infiltratif) Tedaviler

KİMK tedavisinde mesane koruyucu tedavi ve radikal küratif tedavi olmak üzere birbirine zıt 2 tedavi vardır. Mesane koruyucu tedavilerde hedef tümörü eradike etmek ve yeterli bir mesane fonksiyonu sağlamaktır. Ancak TUR'a destek olarak kullanılan RT ve KT küratif olmadıklarından ve nüks riski yüksek olduğundan birçok ürolog parsiyel veya total sistektomiye tercih eder.

Mesane koruyucu tedavi: Yaşlı, sistemik hastalığı olan, uzun süre anestezi kaldıramayacak hastalar ile ameliyat istemeyen hastalarda tercih edilen tedavidir. KİMK'nin % 15'inin sistektomi sonrası T0 çıkması tek başına TUR-MT'nin bazen yeterli olduğunu gösterir. TUR-MT veya parsiyel sistektominin RT+KT ile desteklenmesi bazı hastalarda sistektomiye denk sonuçlar sağlayabilir (18). Multimodal tedavide öncelikle maksimum TUR-MT yapılır. Ardından 2-3 kür KT sonrası RT verilip sistoskopi-TUR ara değerlendirme yapılır. Hastanın cevabı iyiye RT tam doz devam edilir, yanıt yoksa sistektomi düşünülmelidir (16).

Parsiyel sistektomi: Mesanenin fiske olmadığı, tümörün kubbe, arka duvar ve orifislerden uzak yan duvarlarda yerleştiği durumlarda yapılır. Parsiyel sistektomi adayı hastaların mesanenin çeşitli alanlarından prostatik üretrayı da içeren biyopsiler alınmalı ve hiçbir yerde CIS veya şiddetli displazi olmadığına emin olunmalıdır. Başka lokalizasyonda tümör veya premalign lezyon varsa yapılmamalıdır. Tümör ekilme riski nedeniyle hastalara profilaktik RT ve/veya intravezikal KT yapmak yararlı olur (16,18,21).

Radikal sistektomi: KİMK tedavisinde altın standart tedavi radikal sistektomidir. Zaman alıcı ve morbiditesi yüksek bir cerrahi olmakla beraber son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte hem mortalite hem de sistektomi ve diversiyona ait komplikasyonlar azalmıştır. Sistektomi için birincil endikasyon;

KİMK T2-T4a, N0-NX, M0'dır. Diğer endikasyonlar; yüksek riskli KİOMK (T1 G3 ve BCG dirençli CIS) ve konservatif yöntemlerle kontrol edilemeyen geniş papiller tümörlerdir. Cerrahi dışı tedavi yöntemlerine cevap vermeyenlerde veya mesane koruyucu tedavi sonrasında relaps olanlarda; ilave olarak DEHK dışı tümörlerde kurtarma sistektomisi endikedir. Eşlik eden ciddi hastalıkları olanlarda ve cerrahi riski kabul etmeyenlerde sistektomi kontrendikedir. Radikal sistektomi erkekte; mesane prostat ve seminal veziküllerin çevre yağ dokuları ile birlikte çıkartılmasıdır. Prostatik üretra tutulumu varsa ürektomide yapılmalıdır. Kadında bu amaçla anterior pelvik eksentrasyon yapılır. Mesane, üretra, uterus, serviks, overler ve vajen ön duvarı çıkarılır. Sistektomide bilateral lenfadenektomi ameliyatın vazgeçilmez bir parçasıdır. Sınırlı lenfadenektomi sadece obturator fossayı dolduran dokunun eksizyonunu içerirken genişletilmiş lenfadenektomi obturator, internal, eksternal ve common iliak, presakral ve aortik bifürkasyondaki LN'nın çıkarılmasını içermektedir. Pelvik lenfadenektomi, hastalığın lokal yayılımını anlamayı sağlar. Ek olarak çok sınırlı nodal tutulumu olan hastalar ek girişimlere gerek olmadan yüksek oranlarda uzun dönem sağ kalırlar. Son yıllarda yayınlanan geniş serilerde 10 yıllık hastalıksız sağkalım %50-%66 arasında değişmektedir (90). Bölgesel LN metastazı T evresine bağlıdır; T1'de <%10, T3-T4'de ≈%33 oranındadır (16). 193 hastayı içeren bir çalışmada LN (+) hastalarda 1, 3, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %67, %33, %25 ve %21 olarak bildirilmiştir (91). LN (+) hastaların prognozu LN (-) olanlara göre kötüdür.

Kemoterapi (KT): Lokal ileri evre mesane kanserinde cerrahi tedavi şifa sağlayabilmekle beraber, hastaların %50'inde 2 yıl içinde metastaz gelişmekte hastalar kaybedilmektedir. Bunun sebebi; invaziv mesane kanserinde hastaların yarısında tanıda mikrometastazların bulunmasıdır. Lokal ileri ve metastatik hastalarda KT gereksinimi olup neoadjuvan veya adjuvan olarak uygulanabilmektedir.

Neoadjuvan KT, belirlenemeyen mikrometastazların tedavi edilmesi, primer tümörün evresini küçültmek ve kitleyi rezeke edilebilir hale getirmek amaçlarıyla radikal sistektomi öncesi kemoterapi verilmesidir. Düşük riskli

hastalarda KT verilmesi; sağkalım üzerine etkisinin net olmaması, mesane üzerinde yeni tümör formasyonu riski dezavantajlarıdır. Neoadjuvan KT için sisplatin bazlı kombine KT protokolleri kullanılmaktadır. Tek başına sisplatin ile uygulanan KT'nin faydalı olmadığı, hatta kontrol grubuna göre zararlı olabileceği gösterilmiştir. Kombine KT olarak en sık MVAC, CMV veya GC uygulanmaktadır. Birinin diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir. Genelde tercih edilen en az 3 kür uygulanmasıdır. İlk iki kür sonrası tümörün cevabı değerlendirilmeli eğer cevap yoksa 3. küre geçmeden direk sistektomiye yönlendirilmelidir. Neoadjuvan kombinasyon rejimleri 5 yıllık sağkalımı %5 artırırlar ve ölüm riskini %13 oranında azaltırlar (92).

Adjuvan KT; ekstravezikal yayılım ve bölgesel lenf nodu tutulumu olan hastalarda KT'nin radikal sistektomi sonrası verilmesidir. Neoadjuvan tedavide kullanılan aynı ajanlar uygulanır. Adjuvan KT uygulaması ile ilgili çalışmalara bakıldığında ölüm riskini yaklaşık %25 azalttığı bildirilmiştir. Son çalışmalar adjuvan KT uygulamasının radikal sistektomi sonrası progresyon süresini geciktirdiğini ve hastalıksız sağkalım oranlarını arttırdığını göstermektedir (16).

Metastatik Mesane Kanseri Tedavi

İlk tanıda KİMK saptanan hastaların yaklaşık yarısında metastaz da saptanmaktadır. Metastatik mesane tümörlerinde en yaygın kullanılan tedavi yöntemi ise sistemik KT'dir (16,18,21). Nonoparabl hastalarda vezikal semptomları azaltmak için ve ağrılı kemik metastazları için palyatif olarak RT uygulanabilir. Sadece destek tedavisi alan metastatik mesane kanserinde beklenen ortalama yaşam süresi 4-6 aydır. Kemoterapideki gelişmelere ve yeni ajanların da hastalığın tedavisinde kullanılmasına rağmen, metastatik mesane kanserinde ortalama sağkalım halen 1 yıl civarındadır (16,18,21).

Mesane Kanseri Prognostik Faktörler

Tümör volümü: Tümör yükü >5 gr olanlarda nüks riski, <5 gr olanlardan daha fazla bulunmuştur (99). >10 gr ve multipl tümörlerin nüks olasılığı, <10 gr ve tek odaklı tümörlerden daha yüksektir (99).

Tümör morfolojisi: Mesane kanserlerinin % 75-80' i papiller, % 10-15' i solid, geri kalanı da mikst yapıdadır. Solid görünümlü tümörlerde nüks olasılığı daha fazladır ve papiller morfolojiye sahip olanlarda sağkalım daha fazladır (16). Tümör morfolojisi, tümör derecesi ve ilişkili olarak patolojik tümör evresi ile büyük oranda korelasyon göstermektedir. Ta DEHK'lerin çoğunluğunu düşük dereceli ve papiller, T2-4 DEHK'lerin çoğunluğunu yüksek dereceli ve nonpapiller ve T1 DEHK'lerse düşük ve yüksek dereceli olabilmekle birlikte çoğunlukla papiller morfolojidedirler (59).

Tümör lokalizasyonu: Genellikle kubbedeki tümörler yüksek dereceli, lateral duvar ve üreter orifisinde lokalize tümörler ise düşük derecelidir. Mesane boynundaki tümörler mesanenin diğer bölgelerindeki tümörlere göre daha kötü prognoz gösterirler. Prostatik üretra, posterior duvar ve mesane boynunda lokalize tümörlerin; nüks riskleri daha yüksektir (100).

Materyalde kas tabakasının yokluğu: Bir çalışmada; TUR-MT materyalinde kas tabakasının yokluğu; sistektomi materyalinde evre artışı ve sistektomili hastalarda düşük sağ kalımla ilişkili bulunmuş olup, sistektomi materyalinde saptanan evre artışının %73'lere kadar ulaştığı bildirilmektedir (110).

Vasküler ve/veya lenfatik invazyon: Vasküler veya lenfatik invazyon en çok T1 tümörlerde prognozu etkileyen faktörlerdir. Lenfatik/vasküler invazyonu (-) T1 tümörlerde 5 yıllık sağkalım %81, (+) olanlarda bu oran % 44' tür (101).

Lenf nodu (LN) tutulumu: LN tutulumu (+) hastalar; lokal nüks, hastalıksız sağkalım süresi ve tüm sağkalım süresi açısından kötü prognoza sahiptirler. LN pozitiflik derecesi, metastazın boyutu, intakt bir LN kapsülünün varlığı veya yokluğu, (+) LN sayısı / tüm LN sayısı prognoz ile ilişkilidir (101).

Sistektomi materyalindeki cerrahi sınırlar: Bir çalışmada sistektomiyi takip eden 5 yıllık sürede, hastalığa özgü sağkalım oranı, cerrahi sınırları (-) olan vakalarda %72, (+) olanlarda ise %32 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, (+) cerrahi sınır varlığı, hastalığa bağlı ölüm ile ilişkili değişkenlerden biri olarak ortaya konmuştur (110).

Hidronefroz varlığı: Üreter orifislerin infiltrasyonu ve buna bağlı gelişen hidronefroz kötü prognoz için klinik risk faktörlerinden biridir (59).

İntravezikal tedavi uygulanıp uygulanmaması: Yüksek dereceli Ta ve T1 tümörlerde intravezikal tedavi nüks ve progresyonu önlemekte ve intravezikal BCG uygulaması nüks riskinin % 39 azalmasını sağlamaktadır (77).

Tümör bağımlı doku inflamatuvar reaksiyonu: Tümör bağımlı doku inflamatuvar reaksiyonu (+)'lerde rekürrens, (-)'lerden düşüktür (103).

Sigara: Etiyolojide önemli bir etken olmasının yanında önemli bir prognostik faktör olan sigara KİOMK'lardaki geç nükslerin sebebi olarak da karşımıza çıkmaktadır. Geç gelişen nükslerde sigara içenlerin oranı % 50' dir (104).

Yaş: İlerleyen yaşlarda mesane kanseri riski artmakta ve ileri yaşlardaki mesane kanserinin prognozu kötü seyretmektedir (105). Çok değişkenli analizlerde hasta yaşı; sağkalım ve progresyon riski açısından bağımsız bir değişken olarak saptanmıştır. Ayrıca, radikal sistektomi esnasındaki yaş, hastalığa özgü sağ kalım açısından önemli bir prognostik faktördür (106).

Cinsiyet: KİMK erkeklerde %39.8, kadınlarda ise %34.5 oranında görülmektedir. Erkeklerde primer tümörler daha agresif olup, tümör nüksleri daha invaziv olma eğilimindedir. Genel olarak, sağkalım oranları açısından, iki cinsiyet arasında farklılık saptanmamakla birlikte; KİMK'i olan hastalarda kadınlar erkeklere oranla daha kötü sağkalım oranlarına sahiptir (107).

İrk: Mesane tümörü insidansı; siyah ırkta beyaz ırka oranla daha düşük olmakla birlikte, siyah ırkta prognoz daha kötüdür. Tanı esnasında tümörün yaygınlığı, hastalık başlangıcından tanı anına kadar geçen süre siyah ırkta daha fazla olup, tümör derecesinde siyah ırkta daha yüksektir (108).

Tümör anjiogenezi: Ojana sınırlı, mesane duvarını aşmış veya bölgesel LN'larına yayılmış tümörlerde progresyonla ilişkili olarak bildirilmiştir (112).

ABO (H) izoantijenitesinin kaybı ve kan grubu: Evre ve derece ilerledikçe tümör hücre yüzeyi ABO(H) izoantijenitesinin (-)'liği artmakta, (+)'lik arttıkça ise tümör evre ve derecesi gerilemektedir. A kan grubu hastalar, düşük derece ve evreye sahipken, 0 kan grubu hastalar yüksek evre ve dereceye sahiptirler (102).

DNA Ploidy ve mitotik indeks: Evre ve derece arttıkça anöplöid DNA oranında artış görülmektedir. Aneuploid tümörlerde rekürrens % 98, diploid tümörlerde % 25'dir (22). Hücre siklusunun mitotik fazı, morfolojik değerlendirmeye tanınabilen tek kısmıdır. Mesane DEHK'de 10 mitoz/mm²'den fazla mitoz görülmesi kötü prognozu gösterir (22).

İmmünohistokimyasal (İH) belirleyiciler: Kromozom 17p delesyonları; p53 tümör baskılayıcı geninin 17p' nin delesyona uğrayan bölgesinde bulunmasından dolayı progresyonla ilişkilidir. BCL-2 pozitifliği ile artmış derece ve evre, artmış nüks, düşük hastalığa özgü sağkalım süresi arasında korelasyon saptanmıştır (22). Rb protein ekspresyonu düşük olan tümörler, diğerlerine oranla daha agresif bir klinik davranış sergilemektedirler (22). TFR KİOMK'larda evre ve derece ile doğru orantılı olarak artmakta; nüks (+) olgularda TFR (+),nüks (-) olgularda TFR (-) olarak bulunmaktadır (22). EGF agresif gidişle ilişkili olup; (+) olanlarda tümör rekürrensi % 17 iken, (-) olanlarda bu oran % 7 olarak bildirilmektedir (22). İH olarak saptanabilen fokal CD44 varyant protein kaybının, yüzeyel ürotelyal karsinomlarda, kısa rekürrensiz sağ kalım süresi ile yüksek derecede korelasyon gösterdiği saptanmıştır (22). Ki-67, proliferasyona bağlı olarak nükleer antijenle etkileşen bir antikordur. Kİ-67 indeksinde artma; derece, evre ve nüks artışıyla paralel seyretmektedir (113). E-cadherin ve α , β , ve γ katenin'lerin azalmış ekspresyonunun artmış evreyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (114). Laminin bazal mebrandaki bir protein olup migrasyon, adezyon ve hücre diferansiasyonunda önemli rol oynar. Lamininin bazal membrandan kaybı, invazyon ile ilişkilidir (115). Matriks metalloproteinazlardan MMP-9 bazal membranın önemli komponenti olan Tip IV kollojeni azaltarak tümör hücrelerinin lokal invazyon sürecine ve metastaza katkıda bulunur (116).

M344 antijeni KİOMK'larda yaklaşık % 70 oranında saptanırken KİMK'lerde nadiren görülmüştür. T138 antijeni mesaneden dökülen malign hücrelerde tespit edilmiştir ve bu antijen azalmış yaşam süresi ile ilişkilidir. 19A211 antijeni yüzeyel tümörlerde görüldüğü zaman tümörün nüks olasılığının azaldığı belirlenmiştir. Bununla birlikte T138 antijeni ile beraber görüldüklerinde nüks oranında artış bildirilmiştir (121). Ekstraselüler matriksinin bir bileşeni bazal membran ve submukozada bulunan fibronektinin idrarla atılımı KİOMK'de düşükken, KİMK'de yüksektir (122).

FASCİN PROTEİNİ

Hücrelerin iletişimi, ekstrasellüler matrikse tutunması gibi yakın çevresi ile olan etkileşimleri ve hücrenin migrasyonu için gerekli olan sitoplazmik membran protrüzyonlarının oluşturulmasında rol oynar. Hücresel membran protrüzyonlarının sağlamlılığı, yapısındaki aktin demetlerinin dayanıklılığına bağlıdır (94). Fascin bir aktin bağlayıcı proteindir. Hem hücresel membran protrüzyonlarında hem de sitoplazma içi çeşitli aktin temelli yapıların oluşmasında yer alır (95). Fascin hakkındaki çalışmalar hücrenin adhezyon, motilite ve invazyon yeteneğinin sağlanmasında önemli yeri olduğunu göstermiştir (94,95). Bu durum, fascinin tümör patogenezi ve tedavisine yönelik araştırmalarda önem kazanmasını sağlamıştır.

Fascin adı, Latince'de demet anlamına gelen "fasciculus" ve aktin kelimelerinin birleşmesinden oluşturulmuştur. Fascin, ilk defa 1970'lerde denizkestanesinin oosit sitoplâzmalardan ekstrakte edilmiştir (94,95). DNA ve aminoasit yapısı ise 1990'larda ortaya konmuştur. İlk izole edilmiş olan alt gruba fascin-1 ("human"-fascin) adı verilmiştir. Fascin-1 insanda en yaygın tip olup birçok dokuda bulunur. Ayrıca insan ve sığır retinal fotoreseptör hücrelerinde eksprese edildiği saptanan fascin-2 ve spermatidlerin baş bölgesindeki fascin-3 proteinleri de tanımlanmıştır (95). Fascin geni, 7q22 lokalizasyonunda yer alır. Elektron mikroskop çalışmaları 493 aminoasitten oluşan monomer-globuler bir protein olduğunu göstermiştir. İçerdiği 4 adet β -trefoil katlantısı nedeni ile β -trefoil grubu içinde yer alır. Aminoasit dizisinde 3 önemli alan bulunmaktadır. Birincisi; protein kinaz-C tarafından fosfor

bağlanan fosforilasyon alanıdır ve 39'uncu sıradaki serin aminoasitini (S-39) içerir. Fosforilasyon, fascinın aktif veya inaktif olmasında önemlidir. Aminoasit dizindeki diğer iki önemli bölge, aktin bağlama alanlarıdır. Bunlardan birisi 277-493 aminoasitler arası bölge, diğeri ise S39'u da içeren 29-42 aminoasitler arasındaki MARCKS bölgesidir. Fonksiyonel olarak önemi olan aminoasit bölgelerini etkileyen gen mutasyonlarının, aktini bağlama ve demetlerin oluşturulmasında bozukluklara yol açtığı bildirilmiştir (95).

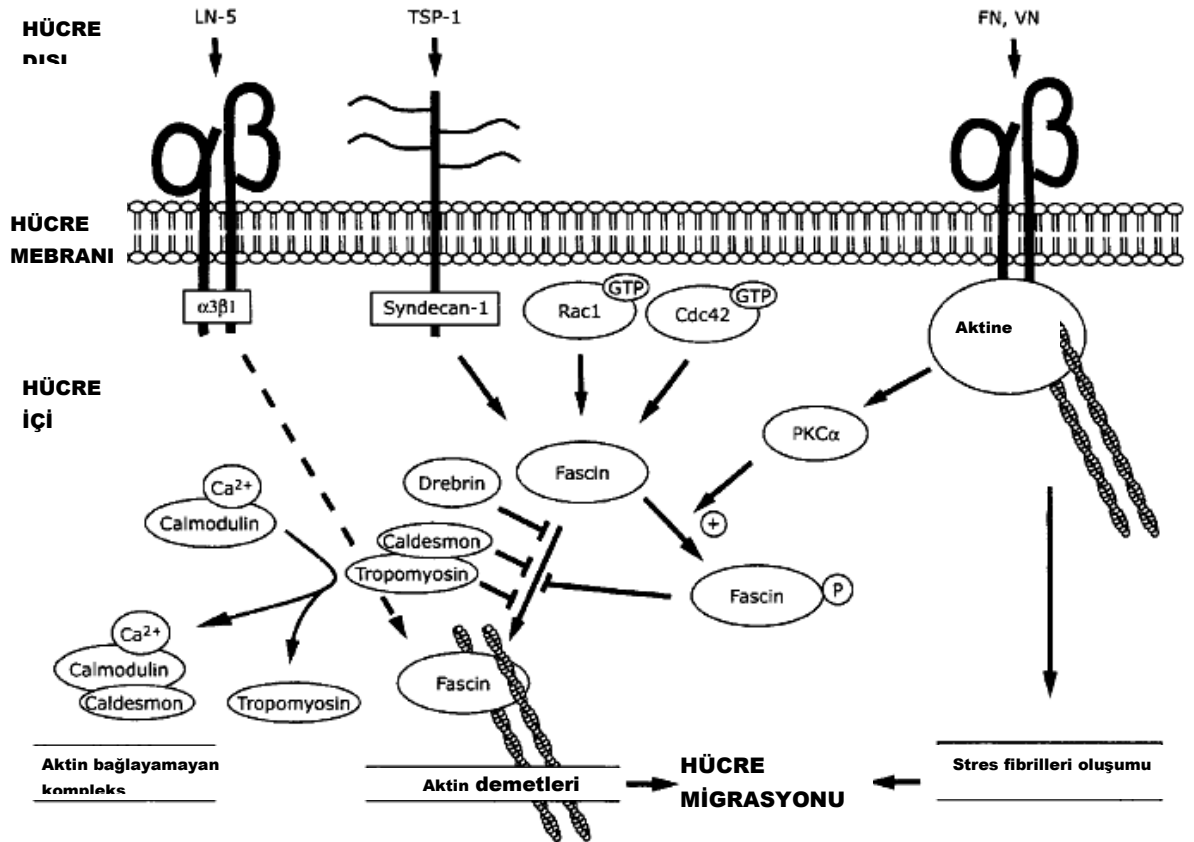
Fascinın aktif veya inaktif olmasında hücre içi ve hücre dışı moleküllerle etkileşimi önemlidir. Ekstrasellüler matriks proteinleri (laminin-5, trombospondin-1 ve fibronektin gibi) ile hücre membranındaki integrinlerin (sindekan-1, $\alpha3\beta1$ gibi) bağlanması GTPaz'ları (Rac1, Cdc42 gibi) aktifleyerek fascinın fosforilasyonunu engeller. Fosforile olmamış fascin, aktif haldedir ve aktin demetlerini oluşturabilir. Ayrıca fibronektin, hücre içi aktine direkt bağlanma özelliği ile hücre içi stres fibrillerinin oluşmasını sağlar. Fibronektinin asıl özelliği ise farklı bir yoldan protein kinaz-C'yi aktifleyerek fascini fosforillemesi ve inaktif hale getirmesidir (94,95). Bazı hücre içi aktin bağlayıcı proteinler (tropomiyozin, kaldezmon gibi) fascin ile yarışarak aktini bağlamasını engellerler (95). Kalmodulin ve kalsiyum iyonu, bu diğer aktin bağlayıcı proteinlerle kompleks oluşturup fascin ile yarışmalarını engeller. Bir kısım hücre içi proteinler (arp 2/3 gibi) ise aktinin uç kısmını yeni aktin monomerinin yapışması için koruyarak düzgün ve paralel demetlerin meydana gelmesine yardımcı olurlar (Şekil 2-4).

Molekül ağırlığı 55 kDA olan fascinın insanda görevi olduğunun gösterildiği ilk hücre, dendritik hücrelerdir. Ayrıca insan hücrelerinden; nöronlar, glial hücreler, çizgili ve düz kas hücreleri ile endotel hücrelerinde fascin ekspresyonu bildirilmiştir, normal epitelde ise ekspresyon bildirilmemiştir veya sadece bazal tabakada hafif derecede saptanmıştır. Fakat çeşitli epitelyal tümörlerle ilişkisi gösterilmiştir (94,95).

Kanserden ölüm nedenleri arasında ilk sırada gösterilen metastaz; tümör hücrelerinin primer tümörden ayrılıp ekstrasellüler matriksi geçmesi, damar içine infiltrasyonu, kan yoluyla taşınması, hedef organdaki endotel hücreleri ile etkileşime girip damar dışına çıkarak proliferasyona uğraması ve

sekonder tümör kolonilerini oluşturması şeklinde tanımlanır (117). Tümör invazyonundaki mekanizmalardan birisi hücre motilitesinin güçlenmesidir. Malign neoplazmların gelişimi tümör hücrelerinin hücre-hücre, hücre-matriks adezyonlarını ortadan kaldırarak çevre dokuya invazyonu ile karakterizedir (118). Bu sellüler transformasyon, hücre şeklindeki değişiklikler, hücre yuvarlanması, hücre motilite artışı ve hücre-hücre kontaklarının kaybını içeren birçok fenotipik değişiklikler ile karakterizedir. Hücrenin periferik mikofilament iskeletindeki değişikliklerde fascin genellikle bulunur ve bu, malign fenotipin temelidir (95). Aktin filamentleri hücre hareketi, hücre içi vezikül ve organel transportu, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimleri ile hücre morfolojisinin kurulmasında önemlidir (94,95). Belirgin sitoplazmik protrüzyonlara sahip hücreler ve aktif migrasyon yapan hücreler, yüksek düzeylerde fascin eksprese ederler (119).

Şekil 2-4: Fascinin aktin demetleri oluşturmada etkili olan mekanizmalar (95)



Karsinom hücrelerinde fascin ekspresyonunun, in vitro gözlemlerle desteklenmiş güçlü hücre motilitesi ve artmış metastatik potansiyel nedeniyle

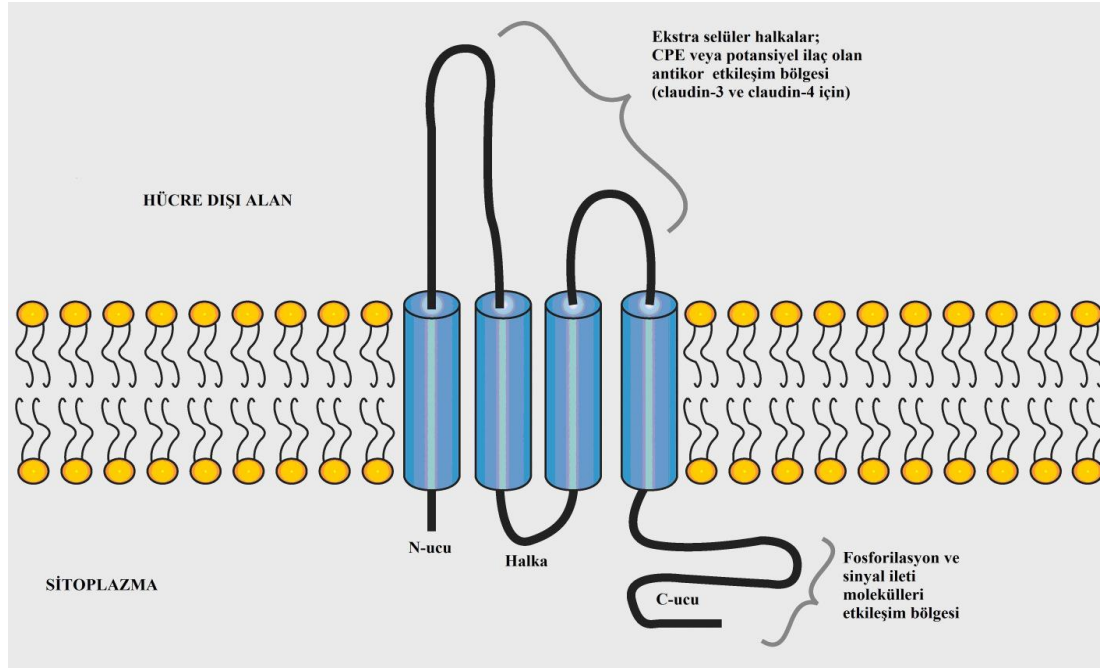
daha agresif bir klinik gidişe önderlik edebildiği öne sürülmüştür (120). Son yayınlarda yüksek fascin ekspresyonu; meme, over, kolon, cilt, akciğer, pankreas, safra kanalı, mesane, endometriyum, serviks, özefagus ve mide karsinomları ile astrositom, lenfoma ve sarkomlarda dökümanite edilmiştir (119,120). Yapılan bu çalışmaların sonuçlarına göre tümör hücre invazyonunda fascinın önemli bir medyatör olabileceği düşünülmektedir.

CLAUDİN PROTEİNİ

Hücrelerarası bağlantılar; hücreleri bir arada tutar, hücrelerin arasında iletişime katkıda bulunur. Hücreler arasındaki bağlar; geçirgen olmayan bağlar, zonula occludens; tutucu olan bağlantılar, zonula adherens, desmosom ve hemidesmosomlar ve iletişimi sağlayan bağlantılar olan gap junctions olarak ayrılabilir (11). Tight junction (TJ) veya zonula okludes bağlantıların en yüzeyde olanıdır. Mesanede TJ'lar şemsiye hücreleri arasındadır ve bazolateral membranla apikal membran arasında ayırma görevlidir (10,11).

Claudinler, sıkı bağlantı oluşumunda ve işlevinde rol alan, 17-27 kDa ağırlığında, yirminin üzerinde üyesi olan çoklu gene sahip, integral membran sıkı bağlantı proteinlerinin oluşturduğu bir ailedir. Komşu hücrenin claudinleri ile yapışık bir yapı oluşturan claudin proteinlerinin belirli kombinasyonlarının sıkı bağlantıların gücünü ve seçiciliğini belirlediği düşünülmektedir (96). Doku bütünlüğü, hücre hareketinin kısıtlanması, hücreden hücreye bağlantılar, zonula adherens ve sıkı bağlantılar ile olmaktadır. Neoplastik hücrelerin primer lezyondan ayrılması doku invazyonu ve metastazın ilk basamağıdır. (96). Hücre polaritesinin kaybı ve dediferansiyasyon, tipik olarak epitelyaldan mezenkimal dönüşümde gözlenmiştir ve kanser invazyonu ve metastazı için önemlidir. Bazı kanserlerde sıkı bağlantıların yapısında bulunan claudinin ekspresyonunun değiştiği bulunmuştur. Claudinlerin down-regülasyonu kanserlerin malign klinikopatolojik karakterleri ile birliktelik gösterir. Fakat claudin-1 ve claudin-4'ün kolorektal ve pankreas kanserlerinde up-regülasyona uğradığı gösterilmiştir (127). Çalışmaların çoğu farklı kanserlerde claudinin yüksek ekspresyonu üzerinedir (96,124).

Şekil 2-5: Claudinlerin yapısı (96)



Claudin ailesinin birçok üyesi insan vücudunda organa spesifik dağılım göstermektedir. Claudin-8 hipokampus ve kortekste, claudin-7 özellikle hipokampusta, claudin-1 meme bezinde, böbrek damarlarında claudin-5, distal tübülde claudin-1, proksimal tübülde claudin-2 yoğunudur(123).

Claudin-4, 209 aminoasitten ve bilinen 4 adet transmembran segmentten oluşur, sıkı bağlantıların yapısal bir parçasıdır (şekil 2-5). Claudin-4 pankreatik kanserlerin çoğunda yüksek eksprese edilmekte ve tümör hücrelerinde sitotoksik etkiye sahip CPE (clostridium perfringes enterotoksini) için reseptör görevi görmektedir. Bundan dolayı Claudin-4 yüksek eksprese eden tümörler CPE temelli tedavi edici yaklaşımlar için bir hedef olabilir. Claudin-3 ve claudin-4 ekspresyonu; over, uterus, meme, prostat, pankreas ve baş boyun kanserlerinde artmaktadır (124). Claudin-7 ekspresyonu azalması meme kanserlerinde; yüksek tümör derecesi rekürrens ve uzak yayılımla ilişkilidir (125). İlk bulunan damara özel claudin, Claudin-5; vasküler tümörlerde yoğun ayrıca epitelyal tümörlerde de değişik oranlarda eksprese edilir (126).

İMMÜNOHİSTOKİMYA

Patolojinin kullandığı teknikler arasında yer alan immünohistokimya (İHK), immünolojik prensipler ile doku ve hücre patolojisi bilgilerinin birleşmesi ile çalışan bir yöntemdir. İlk kullanımları 1940'larda immüñfüloresan tekniğın keşfi ile başlar (128). İHK; taze veya tespit edilmiş, dekalsifikasyon veya daha önce boyanmış olma gibi işlemlere uğramış örneklere uygulanabilir. Tamamıyla nekrotik alanlar içeren kesitlerle ve sitolojik preparatlarla çalışılabilir. Değişik protokoller sayesinde intraoperatif konsültasyon esnasında kullanılabilir (129).

İHK, doku ve hücrelere spesifik antijenleri (Ag) belirlemeye yarayan bir yöntemdir. Hücreye özgü antijeni belirlemede; antikorun (Ab), antijeni tanıma ve ona bağlanma özelliğinden faydalanılır. Yapılan çeşitli işlemlerle, Ab-Ag bağlanması ışık mikroskobunda görünür hale gelir.

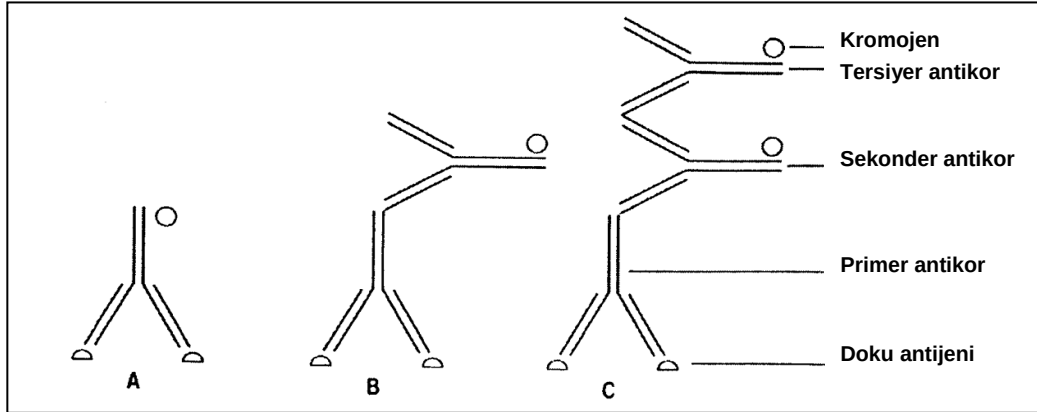
Patolojide, hücrenin tipini tanıma gerekliliğı İHK'nın önemini ortaya koyar. Hücrenin tipini tanıma, ilk başlarda morfolojik görünümü değerlendirilmesi ile sağlanmışır. Kimyasal yöntemlerin kullanıldığı histokimya hücrenin tipini belirlemeye yardımcı olmaktadır. İHK ise hücrenin tipini; kendisine spesifik moleküllerin antijenik özelliklerinin ortaya çıkarılması ile belirlemeye çalışır (130).

İHK işlemi, temelde 2 aşamadan oluşur:

1- Hedef hücreye spesifik moleküllerin antijenik özelliklerini ortaya çıkarma: Doku fiksasyonunda kullanılan formaldehit, proteinler arası çapraz bağlar oluşturarak proteinlerin üç boyutlu yapısını değiştirir. Antijenik özelliğı de kayba uğrattır (formaldehit kaynaklı "maskelenme") (131). Ancak bu değişim proteinin ikincil yapısını bozmaz ve geri döndürülebilmesi mümkündür. Proteinin normal üç boyutlu yapısına dönüştürülerek antijenik özelliğinin tekrar ortaya çıkarılması ise çeşitli proteazlar ve ısı kullanarak yapılır (132).

2- Antijenleri çeşitli moleküllerle işaretleyerek görünür hale getirme:

Bu aşamada temel mekanizma, antijene spesifik antikorların ortama konularak bağlanmanın gerçekleştirilmesi ve antikora eklenen kromojenler yardımıyla bu bağlanmanın görünür hale getirilmesine dayanır (Şekil 2-6).



Şekil 2-6: Temel immünohistokimya mekanizması, **A:** Ag ile primer Ab'un birleşmesi, **B-C** Primer antikora afinitesi olan ve kromojen ile işaretlenmiş sekonder ve/veya tersiyer antikorların ortama eklenmesi (132).

Sonuç olarak, görünür hale gelmiş olan Ag-Ab birleşmesi, ışık mikroskopunda değerlendirilir. Böylece, hücrenin tipinin ne olduğu konusunda fikir edinilerek, lezyona tanı koyma kolaylaşmış olur (132). Günümüzde en çok kullanılan, immünohistokimya yöntemi avidin-biotin yöntemidir. Avidin'in, biotin vitaminine olan afinitesinden ve geri dönüşümsüz bağ oluşturma özelliklerinden faydalanılır (130).

3-MATERYAL METOD

Bu tez çalışması, GATA Araştırma Bilimsel Kurulunun 19.09.2008 gün ve 7 sayılı onayıyla Eylül 2008-Ocak 2010 arasında GATA Üroloji AD. ile birlikte GATA Patoloji AD.'nda yürütülmüştür.

Çalışmada, 1995-2010 yılları arasında mesane tümörlü hastalardan elde edilen primer TUR-MT örneklerine ait parafin bloklar değerlendirildi. Dolayısıyla çalışma, tipi itibarıyla hem retrospektif hem de prospektif hasta verilerini içermektedir. 1995-2008 yılları arasında GATA Üroloji AD.'da primer TUR-MT ameliyatıyla mesane tümörü tanısı alan hastalara ait patolojik örnekler değerlendirildi ve tıbbi kayıtları retrospektif olarak tarandı. 2008-2010 yılları arasında mesane tümörü alan hastalara ait primer TUR-MT örneklerinin ve diğer verilerin kaydedilmesiyle prospektif olarak yürütüldü.

1995-2010 yılları arasında GATA Üroloji Kliniğinde ilk TUR-MT ameliyatında mesane tümörü tanısı alan ve bu tanıya ait patolojik örneklerin GATA Patoloji AD.'de bulunduğu ardışık tüm hastalar çalışmaya dâhil edilme açısından aday olarak değerlendirildi. Bu hastaların verileri taranarak mesane tümörü tanısı almadan önce diğer bir organa ait tümör tanısı alanlar mesane tümörü tanısı öncesinde pelvik RT ve/veya sistemik KT hikâyesi olanlar, standart takip ve/veya tedavi uygulandığına dair verileri eksik olanlar (verilerine ulaşılamayan hastalar, standart takip ve/veya tedavi şemalarına göre takip-tedavi uygulanmamış hastalar, takipten kaybolan hastalar) ve primer TUR-MT patolojik örneklerinde kas dokusu görülmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dâhil etme kriterlerini karşılayan ve hariç tutma kriterlerinin olmadığı tüm hastalar nihai analiz açısından çalışmaya dâhil edildi. Nihai analizde patolojik inceleme yapıldı ve bu hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı zamanı, tümör lokalizasyonu, tümör sayısı, tümör çapı, tümör derecesi, tümör evresi, nüks özellikleri, progresyon özellikleri, tedavi özellikleri ve takip süreleri kaydedildi.

Patolojik incelemede; öncelikle çalışmaya dâhil edilen hastalara ait preparatlar ilk değerlendirmeye ait tanı, tümör derecesi ve evresi açısından 2. defa incelendi. Hastaların; tümör derecelemesinde 2004 WHO/ISUP

sınıflaması ve tümör evrelemesinde 2009 TNM sınıflaması esas alınarak bu 2. incelemede kararlaştırılan tanısal özellikler nihai analize esas olarak kabul edildi. Ardından bu preparatlarda en yoğun tümör alanı içeren bir blok seçilerek Biyolog Büşra ÇELİK tarafından fascin-1 ve claudin-4 açısından immünohistokimyasal boyama (İHB) yapıldı ve sonuçları değerlendirildi. Tüm bu patolojik inceleme süreci, GATA Patoloji A.D'dan Dr.Önder ÖNGÜRÜ ve Dr. Ali Fuat ÇİÇEK tarafından yürütüldü.

İHB Yöntemi: İHB için aşağıdaki işlemler uygulandı.

1. Örneklerin seçilen bloklarından, adeziv lamlar üzerine 4 mikron kalınlığında 2 adet kesit elde edilmesi.
2. Kesitlerin, etüvde 65-70°C sıcaklıkta 30 dakika bekletilerek deparafinizasyon işlemine başlanması.
3. Etüvden çıkarılan lamların, sırasıyla 3'er defa 5 dakika süre ile ksilol ve %96'lık alkol içinde tutulması ve distile su içinde yıkanarak deparafinizasyon işleminin tamamlanması.
4. Sitrat tampon içinde 20 dakika bekletilerek "antijen retrieval" in sağlanması ve bundan sonra PBS (pH:7,4) ile örneklerin yıkanması.
5. Otomatik boyama işlemine (LABVISION AUTOSTAINER) geçilerek aşağıdaki aşamaların takip edilmesi.
6. % 3'lük H₂O₂ solüsyonu dökülüp, 10 dakika bekletilerek endojen enzim blokajının sağlanması ve tekrar PBS ile yıkanması.
7. Her olgu için 2 farklı lama fascin için primer Ab (Fascin (Fascin Ab-1) Mouse Monoclonal Ab, Neomarkers, ABD, 1:100) claudin için primer Ab (Claudin 4 (Rabbit P Ab) 1\50) damlatılarak bir saat inkübe edilmesi.
8. İnkübasyon süresi sonunda PBS ile yıkanan lamların üzerine biotinlenmiş sekonder antikor (SS Multi Link, Biogenex, ABD) damlatılarak 20 dakika bekletilmesi.
9. Tekrar PBS ile yıkanan lamların üzerine bu kez peroksidaz konjuge streptavidin (SS Label Link, Biogenex, ABD) damlatılarak 20 dakika bekletilmesi.

10. Süre sonunda tekrar PBS ile yıkanan lamaların üzerine kromojen (Liquid AEC chromogen, Biogenex, ABD) damlatılarak 5 dakika bekletilmesi.
11. Distile su ile yıkanan lamaların üzerine Mayer's Hematoksilen damlatılıp, 1 dakika bekletilerek zemin boyaması yapılması.
12. Yıkanan lamaların uygun kapama maddesi ile kapatılması.

İHB Bulgularının Değerlendirilmesi: Ekspresyon, en yoğun tümör alanı içermesi nedeniyle seçilen bloktaki tüm tümör alanındaki hücreler dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme, mikroskopik direkt bakı yöntemi ile 2 patolog (ÖÖ ve AFÇ) arasında fikir birliği oluşuncaya dek yapılmıştır. Fascin-1 için pozitif kontrol olarak dalak kesiti, endojen pozitif kontrol olarak kapiller endotel kullanılırken claudin-4 için pozitif kontrol olarak tonsil kesiti kullanılmıştır. Fascin-1 için sitoplazmik, claudin-4 için membranöz boyanma pozitif kabul edilmiştir. Fascin-1 eksprese ettiği bilinen endotel hücrelerine göre tümör hücrelerinin boyanma yoğunluğu karşılaştırılarak 0-3 arası (0= Boyanma yok, 1= Zayıf sitoplazmik boyanma, 2= Orta yoğunlukta sitoplazmik boyanma ve 3= Güçlü sitoplazmik boyanma) skorlanmıştır (138,139). Claudin-4'ün tümör hücrelerindeki boyama yoğunluğu 0-3 arası skorlanmış farklı olarak membranöz boyanma değerlendirilmiştir. Boyanan hücrelerin yaygınlığının yüzdesine göre 0'dan 3'e kadar (0=%0-25, 1=%26-50 arası, 2=%51-75, 3=%76-100) skorlanmıştır (138,139). Son olarak, boyanan hücre yüzdesi ve boyanma yoğunluğunun birlikte değerlendirilebilmesi amacıyla; bu iki değer çarpımı ile ekspresyonun immünohistokimya skoru (İHS) olarak adlandırılan değer (0-9 arası) bulunmuştur (138,139). Örneğin, fascin-1 ekspresyonunun yaygınlık yüzdesinin değeri 2 (%51-75 arası) ve ekspresyonun boyanmasının yoğunluk değeri 2 olan bir olgunun İHS; $2 \times 2 = 4$ olarak belirlenmiştir (138,139). İstatistiksel incelemede; ekspresyonunun prognoza etkisini daha iyi değerlendirmek amacıyla; İHS'ye göre 0=0, 1-3=1, 4-6=2, 9=3 olarak kategorize edilmiştir. Ayrıca 2. İmmünohistokimya skoru kategorilemeside (İHSK) <4 ve ≥ 4 olarak yapılmıştır.

İstatistiksel analiz: Veriler SPSS 15.0 paket programıyla değerlendirildi. Verilerin tanımlamasında sayı, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında çoklu değerlendirmeler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İleri ikili karşılaştırmalarında Bonferoni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenler arası doğrusal ilişkiler Spearman korelasyon testiyle değerlendirildi. Tüm değerlendirmelerde $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi. Spearman korelasyon katsayısı (r) negatif veya pozitif yönde 1'e yakınlık derecesine ($\leq 0,2$ =düşük/ $0,2-0,7$ =orta/ $\geq 0,7$ =güçlü) göre anlamlı kabul edildi.

4- BULGULAR

1995-2008 yılları arasında GATA Üroloji AD.'nda primer TUR-MT ameliyatıyla mesane tümörü tanısı alan 262 hasta ve 2008-2010 yılları arasında mesane tümörü tanısı alan 50 hasta olmak üzere toplam 312 ardışık primer TUR-MT ameliyatlısı hasta belirlendi ve tüm hastalar çalışmaya dâhil edilme açısından aday olarak kabul edildi.

Hariç tutma kriterleri açısından değerlendirilen bu hastalardan sadece 110 hasta nihai analiz yapılmak üzere çalışmaya dâhil edildi. Patolojik ön değerlendirmede; tümöral yoğunluk açısından İHB için seçilen, ancak İHB için yeterli tümöral doku içermediği düşünülen 8 preparat analiz dışı tutuldu. Sonuç olarak, 102 primer TUR-MT örneklerinde İHB yapılmış oldu.

Toplam 102 hastanın, 11'i kadın (%10,8) 91'i erkek (%89,2) idi. Yaş ortalamaları $61,23 \pm 13,02$ (23-94) olan hastaların ortalama takip süreleri 37 (12-160) aydı. Tablo 3-1'de hastaların evre ve dereceye göre yaşları dağılımı verilmiştir. Hastaların ortalama yaşları tümörün evre ve derecesi arttıkça artmaktadır.

Tablo 3-1. Hastaların evre ve dereceye göre yaşlarının dağılımı

Evre	n	Ortalama yaş $\pm$ SD (yaş aralığı)
Ta	51	58,31 $\pm$ 13,68 (23-80)
T1	30	62,43 $\pm$ 12,13 (38-90)
T2	21	66,57 $\pm$ 10,99 (45-94)
Derece		
Papillom	13	53,15 $\pm$ 12,21 (35-76)
DMPPÜN	12	55,50 $\pm$ 17,56 (23-78)
DDPÜK	36	58,67 $\pm$ 11,05 (38-60)
YDPÜK	41	67,71 $\pm$ 10,56 (45-94)

Tablo 3-2'de hastaların evre ve dereceye göre takip sürelerinin dağılımı verilmiştir. Takip süresinin; T2'de Ta ve T1'e göre, YDPÜK ve papillomlar da diğerlerine göre düşük olduğu görülmektedir.

Tablo 3-2. Hastaların evre ve dereceye göre takip sürelerinin dağılımı

Evre	n	Ortanca takip süresi (EK-EB)
Ta	51	35 (12-160)
T1	30	45 (22-120)
T2	21	24 (12-84)
Derece		
Papillom	13	31 (12-68)
DMPPÜN	12	52,50 (16-140)
DDPÜK	36	45,50 (24-160)
YDPÜK	41	28 (12-120)

Takip süreleri ay olarak verilmiştir.

Tablo 3-3'de hastaların evre ve derecelerinin dağılımı verilmiştir. Papillom ve DMPPÜN olan hastaların tamamı Ta tümörler olup T1 ve T2 tümörlerin tamamı DDPÜK ve YDPÜK'den oluşmaktadır. T2 tümörlerin %90'ı (19/21) YDPÜK, %10'u (2/21) DDPÜK olup T1 tümörlerin %46'sı (14/30) YDPÜK %54'ü (16/30) DDPÜK'dür.

Tablo 3-3. Hastaların evre ve derecelerinin dağılımı

	Papillom (n=13)		DMPPÜN (n=12)		DDPÜK (n=36)		YDPÜK (n=41)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ta (n=51)	13	100	12	100	18	50	8	20
T1 (n=30)	0	0	0	0	16	44	14	34
T2 (n=21)	0	0	0	0	2	6	19	46

Tablo 3-4'de hastaların demografik ve onkolojik özellikleri tümör derecesine göre değerlendirilmiştir. Nüks açısından T2- DDPÜK olan 2, T2- YDPÜK olan 19 vaka değerlendirilmeye dahil edilmemiştir. Yaş (p=0,001), tümör çapı (p=0,006), multifokalite (p=0,02), nüks (p=0,04) ve progresyon (p=0,008) özellikleri ile tümör derecesi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu bulgular ışığında; papillomların %85'i ≤60 yaşında %15'i >60 yaşındayken YDPÜK'lerin %27'si ≤60 yaşında ve %73'ü >60 yaşındadır.

DMPPÜN ve DDPÜK'lerin yaş dağılımı birbirine benzerdir. DDPÜK ve YDPÜK tümörler; papillom ve DMPPÜN tümörlere göre; daha yüksek oranda >3 cm tümör çapına sahip olurken daha fazla multifokalite, nüks ve progresyon gösteren tümörlerdir.

Tablo 3-4. Hastaların demografik ve onkolojik özelliklerinin tümör derecesine göre değerlendirilmesi

		Papillom (n=13)		DMPPÜN (n=12)		DDPÜK (n=36)		YDPÜK (n=41)		Toplam (n=102)		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Yaş	≤60	11	85	7	58	22	61	11	27	51	50	0,001*
	>60	2	15	5	42	14	39	30	73	51	50	
Cinsiyet	E	12	92	10	83	34	94	35	85	91	90	0,52
	K	1	8	2	17	2	6	6	15	11	10	
Tümör çapı	<3cm	12	92	11	91	31	86	24	30	78	77	0,006*
	≥3cm	1	8	1	9	5	14	17	70	24	23	
Multifokalite	yok	12	92	11	91	26	72	23	56	72	71	0,02*
	var	1	8	1	9	10	28	18	44	30	29	
Nüks	yok	11	85	9	75	15	44	12	54	47	58	0,04*
	var	2	15	3	25	19	56	10	46	34	42	
Nüks zamanı	<1 yıl	2	100	0	0	7	36	5	50	14	41	0,09
	≥1 yıl	0	0	3	100	12	64	5	50	20	59	
Progresyon	yok	12	92	12	100	31	86	26	64	81	80	0,008*
	var	1	8	0	0	5	14	15	36	21	20	

Tablo 3-5'de hastaların demografik ve onkolojik özellikleri tümör evresine göre değerlendirilmiştir. Yaş (p=0,02), tümör çapı (p=0,001), multifokalite (p=0,02), ve progresyon (p=0,001) özellikleri ile evre arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Ta ve T1 tümörlerin yaş dağılımı benzerken T2 tümörlerin %76'sı >60 yaşında ve %24'ü ≤60 yaşındadır. T2 tümörler, Ta ve T1 tümörlere göre; daha yüksek oranda >3 cm tümör çapına sahip, daha

fazla multifokaliteye sahip ve daha progresiftir. Nüks açısından T2 tümörler değerlendirilmemiş olup Ta tümörler %33, T1 tümörler %57 nüks göstermişlerdir ve evreyle nüks gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p=0,04).

Tablo 3-5. Hastaların demografik ve onkolojik özelliklerinin tümör evresine göre değerlendirilmesi

		Ta (n=51)		T1 (n=30)		T2 (n=21)		Toplam (n=102)		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Yaş	≤60	30	59	16	53	5	24	51	50	0,02*
	>60	21	41	14	47	16	76	51	50	
Cinsiyet	E	47	93	26	87	18	86	91	90	0,62
	K	4	7	4	13	3	14	11	10	
Tümör çapı	<3cm	45	88	26	87	7	33	78	77	0,001*
	≥3cm	6	12	4	13	14	67	24	23	
Multifokalite	yok	41	80	21	70	10	48	72	71	0,02*
	var	10	20	9	30	11	52	30	29	
Nüks	yok	34	67	13	43	-	-	47	58	0,04*
	var	17	33	17	57	-	-	34	42	
Nüks zamanı	<1 yıl	7	41	7	41	-	-	14	41	0,12
	≥1 yıl	10	59	10	59	-	-	20	59	
Progresyon	yok	45	88	26	87	10	48	81	80	0,001*
	var	6	12	4	13	11	52	21	20	

Tablo 3-6'da hastaların fascin-1 ekspresyonunun parametreleriyle tümör derecesi arasındaki ilişki irdelenmiştir. Tümör derecesiyle fascin-1 boyama yoğunluğu (p=0,001) ve İHS (p=0,004) arasında anlamlı ilişki saptanırken, fascin-1 boyama yaygınlığı (0,251) ile derece arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Fascin-1 İHS kesme değeri 4 alınarak oluşturulan İHSK analize dahil edilen olguların %39,2'sinde <4, %60,8'unda ≥4 olarak tespit edilmiştir ve tümör derecesiyle İHSK arasında istatistiksel anlamlı bir

ilişki vardır ($p=0,003$). En yüksek fascin-1 İHS olan 9 (3x3), papillom ve DMPPÜN'de saptanmazken DDPÜK'de %33 ve YDPÜK'de %34 saptanmıştır. Ayrıca normal üretelyumda fascin-1 ekspresyonu gözlenmezken, inflamasyonun olduğu reaktif üretelyumda koter artefaktlı tümöral dokuda fascin-1 ekspresyonu zayıf ve dağınıktı.

Tablo 3-6. Fascin-1 ekspresyonunun parametreleriyle tümör derecesi arasındaki ilişki

Fascin-1 ekspresyon parametreleri		Papillom (n=13)		DMPPÜN (n=12)		DDPÜK (n=36)		YDPÜK (n=41)		Toplam (n=102)		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Yoğunluk	0	2	15	0	%0	0	0	2	5	4	4,2	0,001*
	1	6	46	8	67	6	17	5	12	25	24,5	
	2	4	30	4	33	14	39	15	37	37	36,1	
	3	1	9	0	0	16	44	19	46	36	35,2	
Yaygınlık	0	2	15	0	0	0	0	2	5	4	4,2	0,251
	1	2	15	2	17	4	11	9	22	17	16,5	
	2	6	46	4	33	14	39	10	24	34	33,3	
	3	3	23	6	50	18	50	20	49	47	46	
İHS	0	2	15	0	0	0	0	2	5	4	4,2	0,004*
	1-3	7	54	9	75	9	25	11	27	36	35,2	
	4-6	4	31	3	25	15	42	14	34	36	35,2	
	9	0	0	0	0	12	33	14	34	26	25,4	
İHSK	<4	9	69	9	75	9	25	13	32	40	39,2	0,003*
	≥4	4	31	3	25	27	75	28	68	62	60,8	

Tablo 3-7'de fascin-1 ekspresyon parametrelerinin ortalama değerleri tümör derecesine göre değerlendirilmiştir. Tümör derecesiyle fascin-1 boyama yoğunluğu ortalama değerleri ve İHS arasında anlamlı ilişki (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,004$) saptanmıştır.

Tablo 3-7. Fascin-1 ekspresyon parametrelerinin ortalama değerlerinin tümör derecesine göre değerlendirilmesi

Fascin-1 ekspresyon parametreleri	Papillom (n=13)	DMPPÜN (n=12)	DDPÜK (n=36)	YDPÜK (n=41)	p
Yoğunluk Ortalaması (±SD)	1,31±0,85	1,33±0,49	2,28±0,74	2,24±0,86	0,001
Yaygınlık Ortalaması (±SD)	1,77±1,01	2,33±0,77	2,39±0,68	2,17±0,94	0,255
İHS Ortalama (±SD)	2,77±2,12	3,17±1,80	5,56±2,86	5,41±3,14	0,004

Tablo 3-8’de hastaların fascin-1 ekspresyon parametreleri tümör evresine göre değerlendirilmiştir. Tümör evresiyle fascin-1 boyama yoğunluğu (p=0,001) İHS (p=0,001) ve İHSK (p=0,001) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. T2 ve T1 tümörlerde Ta’ya göre 3+ fascin-1 boyanma oranı daha yüksek olup T2 tümörlerde 1+ boyanma hiç görölmemiş T1’de %10 görölmüştür. İnvaziv tümörler noninvazivlere göre fascin-1 boyanma yoğunluğu açısından daha çok 3+ boyanmaktadır. Fascin-1 İHS 9(3x3); T2’de %57, T1’de %40 ve Ta’da %4’dür. Fascin-1 İHS kesme değeri 4 olarak alındığında oluşan fascin-1 İHSK, Ta’da %57, T1’de %27 ve T2’de %14 olguda <4 olarak değerlendirilmiştir. Anlaşılacağı üzere fascin-1 İHS ve İHSK T1 ve T2 tümörlerde, Ta tümörlere göre, istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik göstermiştir, ancak T1 ile T2 arasında fark yoktur.

Tablo 3-8. Fascin-1 ekspresyonunun parametreleriyle tümör evresi arasındaki ilişki

Fascin-1 ekspresyon parametreleri		Ta (n=51)		T1 (n=30)		T2 (n=21)		Toplam (n=102)		P
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Yoğunluk	0	2	4	2	6	0	0	4	4,2	0,001*
	1	22	43	3	10	0	0	25	24,5	
	2	20	39	11	37	6	29	37	36,1	
	3	7	14	14	47	15	71	36	35,2	
Yaygınlık	0	2	4	2	6	0	0	4	4,2	0,084
	1	9	18	5	17	3	14	17	16,5	
	2	23	45	8	27	3	14	34	33,3	
	3	17	33	15	50	15	72	47	46	
İHS	0	2	4	2	7	0	0	4	4,2	0,001*
	1-3	27	53	6	20	3	14	36	35,2	
	4-6	20	39	10	33	6	29	36	35,2	
	9	2	4	12	40	12	57	26	25,4	
İHSK	<4	29	57	8	27	3	14	40	39,2	0,001*
	≥4	22	43	22	73	18	86	62	60,8	

Tablo 3-9’da fascin-1 ekspresyon parametrelerinin ortalama değerlerinin tümör evresiyle ilişkisi irdelenmiştir. Fascin-1 boyama yoğunluğu ($p=0,001$) boyama yaygınlığı ($p=0,045$) ve İHS ($p=0,001$) ile tümör evresi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Fascin-1 yoğunluğu; yaygınlığı ve İHS ortalama değerleri evreyle birlikte lineer bir artış göstermektedir. Ayrıca, fascin-1 ekspresyon parametrelerinin ortalama değerlerinin tümör evresiyle ilişkisi tümör derecesiyle olan ilişkiden daha kuvvetlidir. Çünkü fascin-1 yoğunluğu, yaygınlığı ve İHS ortalama değerleri tümör derecesiyle birlikte lineer bir artış göstermemiştir (tablo 3-7).

Tablo 3-9. Fascin-1 ekspresyon parametrelerinin ortalama değerlerinin tümör evresine göre değerlendirilmesi

Fascin-1 ekspresyon parametreleri	Ta (n=51)	T1 (n=30)	T2 (n=21)	p
Yoğunluk Ortalaması (±SD)	1,63±0,77	2,23±0,89	2,71±0,46	0,001
Yaygınlık Ortalaması (±SD)	2,08±0,82	2,20±0,96	2,57±0,74	0,045
İHS Ortalaması (±SD)	3,57±2,18	5,47±3,32	7,14±2,53	0,001

Daha önce fascin-1 ekspresyon parametrelerinin tümör derecesi (tablo 3-6 ve 3-7) ve evresiyle (tablo 3-8 ve 3-9) ilişkileri değerlendirilmiş ve fascin-1 yoğunluk ve fascin-1 İHS'nin hem tümör derecesi hem de evresiyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu, fascin-1 yaygınlığının ise sadece evreyle istatistiksel olarak nispeten zayıf anlamlı bir ilişkisi ($p=0,045$) olduğu ifade edilmişti. Tablo 3-10'da istatistiksel olarak anlam ifade eden bu farklılıkların nedenlerini ortaya koymak amacıyla, hem tümör derecesi hem de tümör evresi kendi içinde istatistiksel olarak ikili karşılaştırmalarla analiz edildi.

Tümör derecesinin kendi içindeki ikili karşılaştırmalarında; fascin-1 İHS açısından papillom-DDPÜK ($p=0,018$) karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilirken, fascin-1 yoğunluğu açısından papillom-DDPÜK ($p=0,006$), papillom-YDPÜK ($p=0,012$), DMPPÜN-DDPÜK ($p=0,001$), DMPPÜN-YDPÜK ($p=0,006$) karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (tablo 3-10).

Tümör evresinin kendi içindeki ikili karşılaştırmalarında; fascin-1 İHS açısından Ta-T1 ($p=0,042$), Ta-T2 ($p=0,001$) karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlı fark tespit edilirken, fascin-1 yoğunluğu açısından Ta-T1 ($p=0,003$) ve Ta-T2 ($p=0,001$) karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir. T1-T2 arasındaki ve DDPÜK-YDPÜK arasındaki ikili karşılaştırmalarında fascin-1 yoğunluk ve İHS açısından anlamlı fark yoktur.

Tablo 3-10. Fascin-1 yoğunluk ve İHS açısından tümör derecesi ve tümör evresinin grup içi istatistiksel karşılaştırmalı analizi

Tümör Derecesi		p	Tümör Derecesi		p
Fascin-1 yoğunluk	Papillom-DMPPÜN	1	Fascin-1 İHS	Papillom-DMPPÜN	1
	Papillom-DDPÜK	0,006		Papillom-DDPÜK	0,018
	Papillom-YDPÜK	0,012		Papillom-YDPÜK	0,06
	DMPPÜN-DDPÜK	0,001		DMPPÜN-DDPÜK	0,078
	DMPPÜN- YDPÜK	0,006		DMPPÜN- YDPÜK	0,21
	DDPÜK- YDPÜK	1		DDPÜK- YDPÜK	1
Tümör Evresi		p	Tümör Evresi		p
Fascin-1 yoğunluk	Ta-T1	0,003	Fascin-1 İHS	Ta-T1	0,042
	Ta-T2	0,001		Ta-T2	0,001
	T1-T2	0,13		T1-T2	0,21

Tablo 3-11’de tümörün evre-derece çiftlerinin fascin-1 İHS ve İHSK değerlendirilmiştir. Her iki istatistiksel analizde de anlamlı bir farklılık elde edilmiştir (tümörün evre-derece çiftlerine göre fascin-1 İHS p=0,001, fascin-1 İHSK p=0,002). İstatiksel olarak anlam ifade eden bu farklılıkların nedeni analiz edildiğinde bu farkın Ta-papillom ile T2-YDPÜK (p=0,001) arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edilmiştir.

Ta-papillom ve Ta-DMPPÜN’de fascin-1 İHS’U 9 yoktur, ≥4 İHSK Ta papillomda %31 Ta-DMPPÜN’de %25 olup diğer tümörlere göre daha düşük görülmüştür. ≥4 fascin-1 İHSK Ta-DDPÜK’de %56, T1-DDPÜK’de %88 ve T2-DDPÜK’de %100 olup DDPÜK’lerde evre artıkça ≥4 fascin-1 İHSK yüzdesi artmaktadır. ≥4 fascin-1 İHSK Ta-YDPÜK’de %63, T1-YDPÜK’de %50, T2-YDPÜK’de %84 olup Ta-YDPÜK ile T1-YDPÜK benzer fascin-1 İHSK’ya sahipken T2-YDPÜK’de daha yüksektir. T1 ve T2 tümörler kendi içlerinde değerlendirildiğinde DDPÜK olanlar YDPÜK’lere göre daha yüksek ≥4 fascin-1 İHSK yüzdesine sahiptir (T1’de 88’e karşı 50, T2’de 100’e karşı 84) (tablo 3-11).

Tablo 3-11. Tümörün evre-derece çiftlerinin fascin-1 İHS ve İHSK değerlendirilmesi

	n= (%)	Fascin-1 İHS (%)				Fascin-1 İHSK (%)	
		0	1-3	4-6	9	<4	≥4
Ta-papillom	13	15	54	31	0	69	31
Ta-DMPPÜN	12	0	75	25	0	75	25
Ta-DDPÜK	18	0	44	45	11	44	56
Ta-YDPÜK	8	0	37	63	0	37	63
T1-DDPÜK	16	0	12	38	50	12	88
T1-YDPÜK	14	14	36	29	21	50	50
T2-DDPÜK	2	0	0	50	50	0	100
T2-YDPÜK	19	0	16	26	58	16	84
p		0,001*				0,002*	

Tablo 3-12’de hastaların claudin-4 ekspresyonunun parametreleriyle tümör derecesi arasındaki ilişki irdelenmiştir. Tümör derecesiyle Claudin-4 boyama yoğunluğu (p=0,05) arasında istatistiksel olarak nispeten sınırlı bir anlamlı ilişki saptanırken, claudin-4 boyanma yaygınlığı (p=0,53) ve İHS (p=0,086) ve İHSK (p=0,059) ile derece arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

Claudin-4 boyanma yoğunluğu ve boyanma yaygınlığı açısından bütün vakaların boyandığı görülmüştür. Ayrıca claudin-4’ün normal ürotelyumda 1+ boyadığı görülmüştür. Claudin-4 boyanma yoğunluğu tümörlerin; %46,2’de 3+, %33,3’de 2+ ve %20,5’de 1+ tespit edilmiştir (tablo 3-12).

Fascin-1’e göre claudin-4 boyanma yoğunluğu karşılaştırıldığında; claudin-4’de özellikle düşük dereceli tümörlerden papillomda (sırasıyla %9’a karşı %77) ve DMPPÜN’de (sırasıyla %0’a karşı %58) yüksek oranda 3+ boyanma görülmüştür. Claudin-4 boyama yaygınlığında fascin-1’de olduğu gibi tümör derecesine göre anlamlı fark bulunmamıştır. Claudin-4 İHS 9 (3x3) papillomda %46, DMPPÜN’de %33, DDPÜK’de %14, ve YDPÜK’de %17’dür. Claudin-4 İHSK analize dahil edilen olguların 33’ünde (%32,3) <4; 69’unda

(% 67,7) ≥ 4 olarak bulunmuş, ancak tümör derecesiyle İHSK arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0,059$) (tablo 3-12).

Tablo 3-12. Claudin-4 ekspresyonunun parametreleriyle tümör derecesi arasındaki ilişki

Claudin-4 ekspresyon parametreleri		Papillom (n=13)		DMPPÜN (n=12)		DDPÜK (n=36)		YDPÜK (n=41)		Toplam (n=102)		P
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Yoğunluk	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,050
	1	0	0	0	0	10	28	11	27	21	20,5	
	2	3	23	5	42	10	28	16	39	34	33,3	
	3	10	77	7	58	16	44	14	34	47	46,2	
Yaygınlık	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,534
	1	1	8	2	17	8	22	3	7	14	13,7	
	2	4	31	4	33	12	33	12	29	32	31,4	
	3	8	41	6	50	16	45	26	63	56	54,9	
İHS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,086
	1-3	1	8	2	17	16	44	14	34	33	32,3	
	4-6	6	46	6	50	15	42	20	49	47	46,2	
	9	6	46	4	33	5	14	7	17	22	21,5	
İHSK	<4	1	8	2	17	16	44	14	34	33	32,3	0,059
	≥ 4	12	92	10	83	20	56	27	66	69	67,7	

Tablo 3-13’de claudin-4 ekspresyon parametrelerinin ortalama değerlerinin tümör derecesi ilişkisi irdelenmiştir. Tümör derecesiyle claudin-4 boyama yoğunluğu ortalama değerleri arasında negatif nitelikte anlamlı ilişki ($p=0,017$) saptanmıştır.

Tablo 3-13. Claudin-4 ekspresyon parametrelerinin ortalama değerlerinin tümör derecesine göre değerlendirilmesi

Claudin-4 ekspresyon parametreleri	Papillom (n=13)	DMPPÜN (n=12)	DDPK (n=36)	YDPK (n=41)	p
Yoğunluk Ortalaması (±SD)	2,77±0,43	2,58±0,51	2,17±0,84	2,07±0,78	0,017
Yaygınlık Ortalaması (±SD)	2,54±0,66	2,33±0,77	2,22±0,79	2,56±0,63	0,233
İHS Ortalaması (±SD)	7,08±2,13	6±2,44	4,67±2,35	5,20±2,27	0,16

Tablo 3-14’de claudin-4 ekspresyonunun parametreleriyle tümör evresi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Tümör evresiyle claudin-4 boyama yoğunluğu (p=0,001) ve İHSK (p=0,022) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. T1 ve T2 tümörlerde Ta tümörlere göre 1+ claudin-4 boyanma yoğunluğu oranı daha yüksek tespit edilmiştir. Claudin-4 İHSK Ta’da %80, T1’de %57, T2’de %52 oranında ≥4 olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 3-14. Claudin-4 ekspresyonunun parametreleriyle tümör evresi arasındaki ilişki

Claudin-4 ekspresyon parametreleri		Ta (n=51)		T1 (n=30)		T2 (n=21)		Toplam (n=102)		P
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Yoğunluk	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,001*
	1	2	4	12	40	7	33	21	20,5	
	2	21	41	8	27	5	24	33	33,3	
	3	28	55	10	33	9	43	46	46,2	
Yaygınlık	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,474
	1	8	16	2	7	4	19	14	13,7	
	2	16	31	8	27	8	38	32	31,4	
	3	27	53	20	66	9	43	56	54,9	
İHS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,076
	1-3	10	20	13	43	10	48	33	32,3	
	4-6	29	57	10	33	8	38	47	46,2	
	9	12	23	7	24	3	14	22	21,5	
İHSK	<4	10	20	13	43	10	48	33	32,3	0,022*
	≥4	41	80	17	57	11	52	69	67,7	

Tablo 3-15’de claudin-4 ekspresyon parametrelerinin ortalama değerlerinin tümör evresiyle ilişkisi irdelenmiştir. Claudin-4 boyama yoğunluğu ortalama değeriyle ($p=0,008$) ile tümör evresi arasında anlamlı ilişki saptanırken, claudin-4 boyama yaygınlığı (0,18) ve İHS’nun ortalamaları ($p=0,055$) ile tümör evresi arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

Tablo 3-15. Claudin-4 ekspresyon parametrelerinin ortalama değerlerinin tümör evresine göre değerlendirilmesi

Claudin-4 ekspresyon parametreleri	Ta (n=51)	T1 (n=30)	T2 (n=21)	p
Yoğunluk Ortalaması (±SD)	2,51±0,57	1,93±0,86	2,10±0,88	0,008
Yaygınlık Ortalama (±SD)	2,37±0,74	2,60±0,62	2,24±0,76	0,185
İHS Ortalama (±SD)	5,84±2,16	5,07±2,66	4,52±2,37	0,055

Daha önce claudin-4 ekspresyon parametrelerinin tümör derecesi (tablo 3-12 ve 3-13) ve evresiyle (tablo 3-14 ve 3-15) ilişkileri değerlendirilmiş ve claudin-4 yoğunluğunun hem tümör derecesi hem de evresiyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu, İHSK ile tümör evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu ifade edilmişti.

Tablo 3-16'da istatistiksel olarak anlam ifade eden bu farklılıkların nedenlerini ortaya koymak amacıyla hem tümör derecesi hem de tümör evresi kendi içinde istatistiksel olarak ikili karşılaştırmalarla analiz edildi. Bu anlamlı farklılıkların; claudin-4 yoğunluğu ile sırasıyla tümör derecesi ve evresi analizinde, sırasıyla papillom-YDPÜK (p=0,024) ve Ta-T1 (p=0,009) anlamlı farklılığından, claudin-4 İHSK tümör evresi analizinde ise Ta-T2 (p=0,024) anlamlı farklılığından kaynaklandığını belirledik.

Tablo 3-16. Claudin-4 yoğunluk ve İHSK açısından tümör derecesi ve tümör evresinin grup içi istatistiksel karşılaştırmalı analizi

Tümör derecesi		p	Tümör derecesi		p
Claudin-4 yoğunluk	Papillom-DMPPÜN	1	Claudin-4 İHSK	Papillom-DMPPÜN	1
	Papillom-DDPÜK	0,13		Papillom-DDPÜK	1
	Papillom-YDPÜK	0,024		Papillom-YDPÜK	1
	DMPPÜN-DDPÜK	0,9		DMPPÜN-DDPÜK	1
	DMPPÜN- YDPÜK	0,28		DMPPÜN- YDPÜK	1
	DDPÜK- YDPÜK	1		DDPÜK- YDPÜK	1
Tümör evresi		p	Tümör evresi		p
Claudin-4 yoğunluk	Ta-T1	0,009	Claudin-4 İHSK	Ta-T1	0,066
	Ta-T2	0,21		Ta-T2	0,048
	T1-T2	1		T1-T2	1

Tablo 3-17’de tümörün evre-derece çiftleri claudin-4 İHS ve İHSK’lere göre değerlendirilmiştir. Her iki istatistiksel analizde de anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir.

Tablo 3-17. Tümör evre-derece çiftlerinin claudin-4 İHS ve İHSK değerlendirilmesi

Evre-derece çiftleri	n	Claudin-4 İHS				Claudin-4 İHSK	
		0	1-3	4-6	9	<4	≥4
Ta-papillom	13	0	8	46	46	8	92
Ta-DMPPÜN	12	0	17	50	33	17	83
Ta-DDPÜK	18	0	33	56	11	33	57
Ta-YDPÜK	8	0	13	87	0	13	87
T1-DDPÜK	16	0	56	25	18	56	43
T1-YDPÜK	14	0	29	43	28	29	71
T2-DDPÜK	2	0	50	50	0	50	50
T2-YDPÜK	19	0	47	37	16	47	53

p	0,075	0,074
---	-------	-------

Hastaların onkolojik özelliklerine göre tümör derece ve evresinin dağılımı değerlendirilmiş ve tümör prognozunda önemli parametrelerden tümör çapı, multifokalite, nüks ve progresyon ile tümör derecesi ve evresi arasında anlamlı ilişki saptanmıştı (tablo 3-4 ve 3-5). Aynı derece veya aynı evreye sahip hastaların; progresyon, nüks, multifokalite ve tümör çapı açısından fascin-1 ve claudin-4 ekspresyonu parametreleriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki yoktu. Tümör derecesi ve evresinden bağımsız olarak; progresyon, nüks, multifokalite ve tümör çapı ile fascin-1 ve claudin-4 ekspresyonu parametreleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Tablo 3-18'de tümör derece ve evre gruplarında fascin-1 ve claudin-4 İHS ve İHSK'leri arasındaki korelasyon incelenmiş ve hem tümör dereceleri (DDPÜK ve YDPÜK) hem de tümör evreleri (T1 ve T2) için fascin-1 İHS ile claudin-4 İHS ve fascin-1 İHSK ile claudin-4 İHSK arasında negatif korelasyon ilişkisi gösterilmiştir.

DDPÜK'de fascin-1 ile claudin-4 İHS'leri ($r = -0,385/p=0,020$) ve İHSK'leri ($r = -0,388/p=0,019$) arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon tespit edilmiştir. YDPÜK tümörlerde fascin-1 ile claudin-4 İHS'leri ($r = -0,755/p=0,001$) ve İHSK'leri ($r = -0,812/p=0,001$) arasında negatif yönde güçlü düzeyde korelasyon tespit edilmiştir.

T1 tümörlerde fascin-1 ile claudin-4 İHS'leri ($r = -0,806/p=0,001$) ve İHSK'leri ($r = -0,865/p=0,001$) arasında negatif yönde güçlü düzeyde korelasyon tespit edilmiştir. T2 tümörlerde fascin-1 ile claudin-4 İHS'leri ($r = -0,846/p=0,001$) ve İHSK'leri ($r = -0,885/p=0,001$) arasında negatif yönde güçlü düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Tablo 18. Tümör derece ve evre gruplarında fascin-1 ve claudin-4 İHS ve İHSK'leri arasındaki korelasyon

		DDPÜK		YDPÜK		T1		T2	
		Fascin-1 İHS	Fascin-1 İHSK	Fascin-1 İHS	Fascin-1 İHSK	Fascin-1 İHS	Fascin-1 İHSK	Fascin-1 İHS	Fascin-1 İHSK
Claudin-4 İHS	p	0,020	1,00	0,001	1,00	0,001	1,00	0,001	1,00
	r	-0,385		-0,755		-0,806		0,846	
Claudin-4 İHSK	p	1,00	0,019	1,00	0,001	1,00	0,001	1,00	0,001
	r		-0,388		-0,812		-0,865		-0,885

r: korelasyon katsayısı (<0,020:düşük, 0,020-0,070:orta, ≥0,070:güçlü)

5-TARTIŞMA

Mesane tümörlü hastaların primer TUR-MT örneklerinde fascin-1 ve claudin-4 ekspresyonunun prognostik önemini araştırmayı amaçladığımız bu çalışmamızda fascin-1 ve claudin-4 ekspresyon parametrelerinin hem tümör derecesi (grade) hem de tümör evresiyle ilişkili olduğunu saptadık. Ancak bu ilişki hem fascin-1 için hem de claudin-4 ekspresyonu için ne onkolojik parametreler (tümör çapı, multifokalite, nüks ve progresyon) ne de tümör derece ve evresi için bağımsız bir değişken rolünde değildi.

Fascin-1 ekspresyonunun tümör derecesiyle ilişkisi incelendiğinde fascin-1 ekspresyonunun papillom ve DMPPÜN'lerde düşükken DDPÜK ve YDPÜK'de belirgin yüksek olduğunu saptadık. Bu açıdan neoplastik lezyonlara göre karsinomalarda daha yüksek yoğunlukta ve yüksek İHS'de bir fascin-1 ekspresyonu gözledik.

Fascin-1 ekspresyonunun tümör evresiyle ilişkisi tümör derecesiyle olan ilişkiden daha belirgindi. T1 ve T2 tümörlerde Ta tümörlere göre belirgin yüksek fascin-1 ekspresyonu görülmesi ile invaziv ve yüksek dereceli tümörlerde noninvaziv ve düşük dereceli neoplastik lezyonlara göre belirgin yüksek fascin-1 ekspresyonu görülmesi; bize mesane tümörlerinde neoplastik durumdan karsinoma dönüşümde (kötü diferansiyasyon ve invazivlik kazanma) yüksek fascin -1 ekspresyonunun rolü olduğunu göstermektedir.

Claudin-4 ekspresyonu tümör derecesi ve evresiyle ilişkiliydi. Fakat bu ilişki fascin-1 ile olan ilişkiden daha zayıftı. Claudin-4 ekspresyonu T1 ve T2 tümörlerde Ta tümörlere göre düşükken T1 ve T2 arasında fark yoktu. Claudin-4 ekspresyonu papillomda diğer tümörlere göre daha yüksekti.

Mesane tümörlerinin fascin-1 ve claudin-4 ekspresyonlarını korelasyon yönünden beraber değerlendirdiğimizde; DDPÜK, YDPÜK, T1 ve T2 tümörlerde fascin-1 ve claudin-4 ekspresyonları açısından negatif yönde korelasyon olduğunu gördük. İnvaziv ve yüksek dereceli tümörlerde fascin-1 ekspresyonu arttıkça claudin-4 ekspresyonu azalmaktaydı.

Bu bulgular, fascin-1 ve claudin-4 ekspresyonlarının tümör biyolojisinde önemli olduğunu düşündürmektedir ve bu konudaki diğer çalışmalarla da tutarlıdır. Yakın zamanda yapılmış çalışmalar transforme olmuş epitel hücrelerinde, akciğer, böbrek, mesane, meme, mide, kolon, pankreas, over ve deri gibi birçok kanserde fascin ekspresyonunun arttığını göstermiştir (119,120,135,136,137). Bu tümörlerde fascin aşırı ekspresyonu yüksek evre, yaygın invazyon, uzak metastaz ve kötü prognoz ile yakın ilişkili olarak bulunmuştur.

Biz mesane kanserleriyle fascin ilişkisini araştıran az sayıda çalışma olduğunu gördük. Bu konudaki çalışmaların temelini oluşturan ilk çalışmayı Tong ve arkadaşları 2005 yılında yayınlamışlardır (135). Tong ve arkadaşları; yaşları 40-85 arasında değişen, yaş ortalamaları 62 olan 60 hasta (50 erkek, 10 kadın) üzerinde yürüttükleri çalışmalarında 35 TUR-MT, 20 TUR-Biyopsi, 3 parsiyel sistektomi ve 2 tanede renal pelvis tümörü nedeniyle yapılmış nefrektomi örneklerinin fascin ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. 29 kontrol olgularının histolopatolojisi; 10 sistitis kistika, 5 sistitis glandularis, 3 egzofitik papillom, 6 nefrojenik adenom ve 5 inverted papillom şeklinde olup ve bunları ürotelyal karsinom olgularında komşu ürotelyumda tespit etmişlerdir. Ürotelyal karsinomların; 6'sı düşük 6'sı yüksek tümör dereceli 12 Ta, 3'ü düşük 5'i yüksek tümör dereceli 8 T1 ve 35 T2 olgudan oluşmaktaymış. Normal ürotelyumda, preneoplastik mesane lezyonlarında, kronik inflamasyon alanlarında fascin ekspresyonu tespit edememişler. Buna karşın 12 Ta olgudan 2'si düşük 3'ü yüksek tümör dereceli olan 5 tanesinde, 8 T1 olgudan 1'i düşük 2'si yüksek tümör dereceli 3 tanesinde ve 35 T2 olgunun 34 tanesinde fascin-1 ekspresyonu tespit etmişlerdir. Fascin-1 ekspresyonuyla tümör derecesi arasında ilişki olmadığını bulmuşlardır. Fakat noninvaziv (Ta) kanserlerde %42 (5/12) ve zayıf, invaziv kanserlerde (T1,T2) %95 ve güçlü fascin-1 ekspresyonu tespit etmişlerdir. CIS olgularının >%50'sinde fascin ekspresyonu tespit edilirken RT görmüş invaziv karsinomdaki rezidü tümörlerde çok az ekspresyon tespit etmişlerdir. Ayrıca T1 tümörlerin mikroinvaziv foküslerinde ve inverted papillomların epitelium-stroma bileşkesinde fascin ekspresyonu tespit ederek

artmış fascin ekspresyonunun neoplastik hücrelerin invazyonunda önemli rol oynadığını düşünmüşler ve mesane kanserlerinde invazyon derinliği (evre) arttıkça fascin-1 ekspresyonunun arttığını ve daha güçlü olduğunu ortaya koymuşlardır.

Biz çalışmamızda Tong'un çalışmasından farklı olarak preneoplastik mesane lezyonlarını değerlendirmeyip hastaların prognozunuyla ilişkisini daha iyi ortaya koymak için hastaların ilk mesane tümörü tanısını aldıkları primer TUR-MT örneklerini çalışmada kullandık. Ayrıca tümör derecesi ile ilişkisini daha iyi değerlendirmek için 2004 WHO/ISUP sınıflamasını kullandık. Biz bu çalışmadan farklı olarak; fascin-1 ekspresyonuyla tümör derecesi arasında ilişki olduğunu ortaya koyduk. Fascin-1 ekspresyonunun papillom ve DMPPÜN'lerde düşükken DDPÜK ve YDPÜK'de belirgin yüksek olduğunu saptadık. Bizim fascin ekspresyonuyla tümör derecesi arasında ilişkiyi gösterebilmemizin sebebi Tong'un çalışmasından farklı olarak 2004 WHO/ISUP sınıflamasını kullanmamız ve hasta sayımızın fazla olmasından (102'ye karşı 60) kaynaklanmış olabilir. Tong'un çalışmasına paralel olarak çalışmamızda; invaziv tümörlerde noninvazivlere göre anlamlı yüksek fascin-1 ekspresyonu gösterdik.

Karasavvidou ve arkadaşları 2008 yılında yayınladıkları çalışmalarında; özellikle invaziv mesane tümörlerinde güçlü boyanmanın gözlemlendiğini ve yüksek fascin ekspresyonunun mesane tümörlerinde bir belirleyici olabileceğini bildirmişlerdir (136). Yaşları 39-88 arasında değişen, yaş ortalamaları 67 olan 116 hasta (96 erkek, 20 kadın) üzerinde yürüttükleri çalışmalarında öncesinde herhangi bir tedavi almayan patolojilerinin hepsi TUR ile alınmış olgular kullanmışlardır. 116 hasta 2004 WHO/ISUP sınıflaması ve 2002 TNM sınıflamasıyla evre-derece çiftlerine ayrıldıklarında; 58'i Ta-düşük dereceli, 11'i Ta-yüksek dereceli, 21'i T1-yüksek dereceli ve 26'sı T2-yüksek dereceli kanserlermiş.

Bu çalışmada; bizim ve Tong'un çalışmasıyla örtüşen nonneoplastik epitelin fascin ekspresyonu göstermemesi koter artefaktlı alanlarda ise fascin-1 ekspresyonunun düşük olmasıdır. Tong'un çalışmasından farklı fakat bizim çalışmamızla örtüşen durum İnflamasyonun olduğu reaktif

üroepitelyumda zayıf ve dağınık fascin-1 ekspresyonu görülmesidir. Bu çalışmada T1 ve T2 tümörlerde Ta'ya göre fascin yoğunluk, yaygınlık ve İHS daha yüksekken T1 ve T2 arasında bu 3 parametre açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. Bizim çalışmamızda fascin ekspresyonunun evreyle ilişkisi açısından bu çalışmayla örtüşmektedir. Ayrıca noninvaziv (Ta) düşük dereceli ve yüksek dereceli olguların tümünde yoğun immünboyanma görülmemiştir ve bu durumu Tong'un çalışmasındaki gibi tümör derecesi ile fascin ekspresyonu arasında ilişki olmadığı yönünde yorumlamışlardır. Biz Karasavvidou'nun çalışmasından farklı olarak tümör derecesi ile fascin ekspresyonu arasında anlamlı fark tespit ettik. Biz bu farkın hasta seçiminden kaynaklandığını Karasavvidou'nun çalışmasında Ta olgularda papillom ile DMPPÜN'ün değerlendirilmemesi ve T1 ile T2 olguların tümünün yüksek dereceli tümörlerden oluşmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda tümör derecesiyle fascin-1 ekspresyonu arasındaki anlamlı ilişki; papillom ve DMPPÜN'lerde fascin-1 ekspresyonu düşükken DDPÜK ve YDPÜK'de fascin-1 ekspresyonu belirgin yüksek olmasından kaynaklanmıştır.

Soukup ve arkadaşları 2008 yılında yayınladıkları çalışmalarında; fascin ekspresyonu ile tümör invazivliği, rekürrens ve progresyon arasında bir ilişki olmadığını gösterdiler (137). Yaşları 38-87 arasında değişen, yaş ortalamaları 68 olan 95 (68 erkek, 27 kadın) T1 hasta üzerinde yürüttükleri çalışmalarında; hastaları T1a (invazyon muskularis mukozaya ulaşmamış) ve T1b (invazyon muskularis mukozaya ulaşmış) olarak gruplandırmışlar. Hastaları EAU kılavuzuna göre takip ve tedavi programı uygulamışlardır. 77 T1a, 18 T1b'den oluşan hastaların 25'i grade 1, 43'ü grade 2, 27'si grade 3 olarak belirtilmiş. ve olguların 25'i tek odaklıyken 70'i multifokal olup takip süresi 23,3±13,6 haftaymış. Fascin-1 ekspresyonuyla (yoğunluk, yaygınlık, İHS) tümör derecesi, CIS varlığı, invazyon derinliği, tümör çapı, multifokalite, rekürrens ve progresyon arasında anlamlı ilişki olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamız bulduğu sonuçlar açısından invazyon derinliği ile fascin-1 ekspresyonu arasında bulmuş olduğumuz anlamlı ilişki dışında çalışmayla büyük oranda bu çalışmayla örtüşmektedir. Bizim çalışmamızda invazyon derinliği (evre) fascin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki olmasının sebebi

hasta seçiminden kaynaklanmakta olup bu çalışmada sadece T1 hastalarla çalışılmış; T1a ve T1b hastalar arasındaki fark araştırılmıştır. Ayrıca bu çalışmada Tong, Karasavvidou ve bizim çalışmamızla örtüşmeyen diğer bir nokta üretelyal karsinoma komşu normal ürotelyumda da fascin ekspresyonu tespit etmiş olmalarıdır.

Ryan ve arkadaşları 2010 yılında yayınladıkları çalışmalarında; biyopsi ve idrar sitolojisi korelasyonu ile yapılacak fascin-1 boyamanın mesane kanserlerinde invazyonun potansiyel bir belirteci olabileceğini bulmuşlardır (138). Eş zamanlı yapılmış biyopsi ve idrar sitolojisi ile invaziv üretelyal karsinom olduğu kanıtlanmış 35 olgu (26 T1, 9 T2) ve 5 negatif kontrol idrar sitoloji ve biyopsi olgusu çalışma grubunu oluşturmaktaymış. 35 invaziv olgunun biyopsi ve idrar sitoloji örneklerinin hepsinde fascin ekspresyonu olmuştur. İnvaziv olguların hepsinin fascin ekspresyonu göstermesi, koter artefaktlı bölgede zayıf ekspresyon görülmesi, normal ürotelyumun fascin ekspresyonu açısından negatif olması bizim çalışmamızla örtüşmektedir. Bu çalışma fascin immünohistokimyasal boyamasının doku biyopsisi örnekleri yanında sıvı bazlı idrar sitolojisi örneklerinde de uygulanabileceğini göstermiştir.

Jianbin ve arkadaşları 2010 yılında yayınladıkları çalışmalarında; fascin-1 ekspresyonunun mesane üretelyal karsinomunun invazivliği ve rekürrensi için bir prediktör olduğunu bildirmişlerdir (139). Yaşları 37-85 arasında değişen, yaş ortalamaları 66 olan 111 (93 erkek, 18 kadın) hasta üzerinde yürüttükleri çalışmalarında patolojik örneklerin; 69'u TUR, 24'ü parsiyel sistektomi ve 18' radikal sistektomiden oluşmaktaymış. 2002 TNM ve 2004 WHO/USUP sınıflaması yapılan hastalar EAU kılavuzlarına göre takip ve tedavi edilmişler. 53 Ta, 29 T1, 29 T2'dan oluşan hastaların 2'si DMPPÜN, 56'sı DDPÜK ve 53'ü YDPÜK olup tümör çapları 0,5-8 cm (ortalama=2cm) arasında değişmekte ve 55'i <2cm, 56'sı ≥2cm şeklindeymiş. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi 42 normal ürotelyum fascin-1 ekspresyonu göstermezken 111 karsinomlu olgudan 94'ü (%85) fascin-1 ekspresyonu göstermiştir. Bunlardan 49'u zayıf, 31'i orta ve 14 ü yoğun fascin-1 ekspresyonu göstermekteymiş. Fascin-1 ekspresyonu ile hem

evre ($p=0.001$) hem de tümör boyutu ($p=0.011$) arasında anlamlı ilişki bulmuşlar fakat fascin-1 ekspresyonu ile yaş ($p=0.331$), cinsiyet ($p=0.339$) ve tümör derecesi ($p=0.380$) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış.

Bizim çalışmamızla bu çalışmanın örtüşen kısmı fascin-1 ekspresyonunun evre ile arasında anlamlı ilişki olması (invaziv tümörlerde noninvazivlere göre belirgin yüksek fascin-1 ekspresyonu) ve yaş ve cinsiyet ile arasında anlamlı ilişki olmamasıdır. Tümör boyutu fascin-1 ekspresyonu ilişkisinin bizim çalışmamızla örtüşmemesi; bizim EORTC'nin nüks ve progresyon tahmininde yapılan skorlamadaki prognostik faktörler arasında olan $<3\text{cm}$ ve $\geq 3\text{cm}$ 'e göre sınıflama yapmamız, bu çalışmadaysa $<2\text{cm}$ ve $\geq 2\text{cm}$ ' göre sınıflama yapılmasından kaynaklanmış olabilir. Fascin ekspresyonu tümör derecesi arasındaki anlamlı ilişkiyi biz 2004 WHO/ISUP sınıflamasına göre neoplastik lezyonlarla (papillom, DMPPÜN) ile karsinomalar (DDPÜK, YDPÜK) arasında göstermiştik. Bu çalışmada bizim çalışmadaki gibi düşünülürse anlamlı sonuç olduğu görülecektir. Çünkü sayı düşük olmasına rağmen (DMPPÜN vakası 2, papillom vakası yok) bu çalışmada DMPPÜN'de fascin-1 ekspresyonu %50 görülmemiş ve %50 1+ saptanmış olup, hem DDPÜK, hem YDPÜK hem de ikisi beraber düşünüldüğünde aralarında anlamlı fark vardır. Bu çalışmada da DDPÜK ile YDPÜK arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi fascin-1 ekspresyonu yönünden anlamlı fark görülmemiştir. Bu çalışmada hastalar 15-780 gün (ortalama 390) arasında takip edilmiş ve Kaplan-Meier yaşam eğrisi ve Log-rank tek değişkenli testi yapılarak fascin boyama yoğunluğu arttıkça rekürrens zamanında ve sağkalımda azalma olduğunu göstermişlerdir. Biz çalışmamızda rekürrens ve progresyon zamanı arasında anlamlı ilişki saptayamadık. Bizim çalışmamızla bu çalışmanın bu yönden örtüşmemesi takip süresinden kaynaklanmış olabilir. Bizim çalışmamızda takip süresi bu çalışmaya göre uzun olup 12-160 ay (ortanca 37 ay) arasındayken bu çalışmada 15-780 gün (ortanca 390 gün=13 ay) arasındadır.

Bazı kanserlerde sıkı bağlantıların yapısında bulunan claudinin ekspresyonunun değiştiği bulunmuştur. Claudinlerin down-regülasyonu kanserlerin malign klinikopatolojik karakterleri ile birliktelik gösterir. Fakat

claudin-1 ve claudin-4'ün kolorektal ve pankreas kanserlerinde up-regülasyona uğradığı gösterilmiştir (127). Çalışmaların çoğu farklı kanserlerde claudinin yüksek ekspresyonu üzerinedir (96,124). Claudin ailesinin birçok üyesi insan vücudunda organa spesifik dağılım göstermektedir. Mesane için özellikle claudin 1,4 ve 7 önemli olup bunlardan da özellikle 4 en önemlisidir.

Biz mesane kanserleriyle claudin ilişkisini araştıran az sayıda çalışma olduğunu gördük. Bu konudaki ilk çalışmayı Boireau ve arkadaşları 2007 yılında yayınlanmışlar ve mesane tümörlerinde claudin ekspresyonunun DNA metilasyonuna bağlı değişimlerini incelemişlerdir (140). Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki; claudin-4'ünde yapısında bulunduğu TJ bariyeri ürotelyal tümör oluşumunun erken evresinde bozulmaktadır. Ek olarak claudin-4 ekspresyonunun değişmesiyle alakalı mekanizma hipermetilasyon olarak tanımlanmıştır ve claudin-4 gen kod sekansının hipermetilasyonu claudin-4 gen down regülasyonuna neden olmaktadır. Claudin 1,4,7 protein ekspresyonu normal mesane epiteli ve mesane üroepitelyal tümörü epitelinde çalışılmış ve claudin-4 ekspresyonu 39 tümörlü hastanın 26'sında önemli derecede değişkenlik gösterdiği görülmüş fakat claudin-1 ve claudin-7'de ise bu değişim gözlenmemiştir. Bu çalışmaya göre 1997 WHO sınıflamasına göre düşük ve orta tümör dereceli noninvaziv üroepitelyal tümörlerde görülen claudin-4 overekspresyonu, invaziv ve yüksek dereceli tümörlerde %60 downregülasyon meyilinde olup bu durum mesane karsinomalarında 1 yıllık yaşam süresi ile ilişkiliymiş.

Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya paralel olarak claudin-4 ekspresyonu tümör derecesi ve evresiyle ilişkiliydi. Claudin-4 ekspresyonu T1 ve T2 tümörlerde Ta tümörlere göre düşüken T1 ve T2 arasında fark yoktu. Claudin-4 ekspresyonu papillomda diğer tümörlere göre daha yüksekti. Ek olarak bizim çalışmamızda claudin-4 ekspresyonuyla rekürrens, progresyon, sağkalım, multifokalite, tümör çapı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmaya göre bizim çalışmamızda hasta sayısı daha fazla olup (102' ye karşı 39) aynı zamanda hastalar tüm klinikopatolojik parametrelere göre ayrıntılı incelenmiştir.

Üroepitelyal kanserlerde claudin ekspresyonu ile ilgili 2. yayın Nakanishi ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayınlanmıştır (142). Fakat bu çalışma üst üriner sistem üroepitelyal kanserlerinde ve claudin 1,3,4,7 ve Okludin üzerinde yapılmıştır. Yaşları 34-84 arasında değişen, yaş ortalamaları 67 olan 129 vaka üzerinde yürüttükleri çalışmalarında; vakaların 55'i renal pelvis-kaliks, 50'si üreter ve 24'ü multipl kaynaklı tümörlerden oluşmaktaymış. Uygulanan cerrahiler 2 vakaya üretrektomi, 13 vakaya nefrektomi, 10 vakaya nefroüretrektomi ve sistektomi, 89 vakaya radikal nefroüretrektomi, 8 vakaya nefroüretrektomi şeklindeymiş. Ek tedavi olarak; 33 hastaya adjuvan KT, 22 hastaya KT, 7 hastaya RT ve 4 hastaya da RT+KT uygulanmış. Vakaların 79'u düşük 50'si yüksek dereceliyken 91'i papiller, 38'i nonpapillermiş. Okludin 117 (%90,7), claudin-1 113 (%87,6), claudin-3 95 (%73,6), claudin-4 127 (%98,4) ve claudin-7 123 (%95,3) hastada ekspresyonun pozitif olduğu tespit edilmiş. Claudin-3 ekspresyonunun evre, tümör derecesi ve büyüme paterni ile önemli derecede ilişkili olduğu saptanırken claudin-1 ve claudin-4 ekspresyonun ise evre ile önemli derecede ilişkili olduğu saptanmış. Ayrıca claudin-3 ekspresyonunun artmasının kötü prognoz ile ilişkili olduğu değerlendirilmiştir.

Bu çalışmanın bizim çalışmamızla örtüşen kısmı vakaların 127/129 (%98,4)'de claudin-4 ekspresyonunun gözlenmesidir. Bizim çalışmamızda vakaların hepsinde claudin-4 ekspresyonu gözlenmiştir. Bizim ve Boireau'nun çalışmasından farklı olarak bu çalışmada claudin-4 ekspresyonunun evreyle ilişkili olarak arttığı tespit edilmiş ve durum muhtemelen üst üriner sistem üroepitelyal kanserlerinde çalışılmasından kaynaklanmaktadır. Üst üriner sistem üroepitelyal kanserleri claudin-4 ekspresyonu açısından mesane üroepitelyal kanserlerine göre farklı davranış sergileyebileceğini düşünmekteyiz.

Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız; mesane üroepitelyal kanserlerinde fascin-1 ve claudin-4 ekspresyonun birlikte değerlendiren ilk çalışmadır. Mesane tümörlerinin fascin-1 ve claudin-4 ekspresyonlarını korelasyon yönünden beraber değerlendirdiğimizde; DDPÜK, YDPÜK, T1 ve T2 tümörlerde fascin-1 ve claudin-4 ekspresyonları açısından negatif yönde

korelasyon olduğunu gördük. İnvaziv ve yüksek dereceli tümörlerde fascin-1 ekspresyonu arttıkça claudin-4 ekspresyonu azalmaktaydı. Fascin-1 ve claudin-4'ün invaziv ve yüksek dereceli tümörlerde birlikte kullanılması; tek başına kullanmalarına göre istatistiki olarak daha anlamlı sonuçlar vermektedir. Bu ilişki sayesinde gelecekte yapılacak geniş serili çalışmalarda fascin-1 ve claudin-4'ün prognozla ve sağkalımla ilişkisi ortaya konulabilirse; fascin-1 ve claudin-4 mesane kanserli hastaların takip ve tedavisini belirlemede kullanılabilir belirteçler haline gelebilirler. Ayrıca claudin-4 pozitif tümör hücrelerinin sitotoksik etkiye sahip CPE için reseptör görevi görmeleri; yüksek claudin-4 eksprese eden tümörlerde CPE temelli tedavi edici yaklaşımlar için bir hedef olabilir (127).

102 hastalık çalışma popülasyonu ile nispeten orta derecede bir örneklem boyutuna sahip bu çalışmanın her bir tümör derecesi ve evresi açısından örneklem boyutu fascin-1 ve claudin-4 ekspresyonunun prognostik önemini test etmek için yeterli değildir. Ayrıca, prognozla ilişkisinin daha net olarak ortaya konulması için fascin-1 ve claudin-4 ekspresyonunun sağkalımla ilişkisinin de değerlendirilmesi gerekir. Çalışmamıza ait diğer bir sınırlılık da çalışma verilerinin büyük bir kısmının retrospektif hasta kayıtlarının taranmasıyla elde edilmesi ve retrospektif çalışmanın doğasından kaynaklanan limitasyonlardır.

SONUÇ

Sonuç olarak, mesane tümörlü hastaların primer TUR-MT örneklerinde fascin-1 ve caludin-4 parametrelerinin, bağımsız bir değişken olmasa da, hem tümör derecesi hem de tümör evresiyle ilişkili olduğunu saptadık.

İnvaziv ve yüksek dereceli tümörlerde fascin-1 ekspresyonu belirgin yüksekken noninvaziv ve neoplastik lezyonlarda (papillom ve DMPPÜN) fascin-1 ekspresyonunu belirgin düşük saptadık.

Claudin-4 ekspresyonu T1 ve T2 tümörlerde Ta tümörlere göre düşükken T1 ve T2 arasında fark saptamadık. Claudin-4 ekspresyonunu papillomda diğer tümörlere göre daha yüksek saptadık.

İnvaziv ve yüksek dereceli tümörlerde fascin-1 ekspresyonu arttıkça claudin-4 ekspresyonunun azaldığını saptadık.

Bu bulguların, her bir tümör derecesi ve evresi açısından daha geniş serilerde teyit edilmesi ve sağkalım süresi gibi daha fazla sayıda prognostik veriyle birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

6- KAYNAKLAR

1. Junqueira L.C, Corneiro. J, Kelley. R.O: Urinary system: Bladder; Basic histology, seventh edition. p: 458-459.
2. Moore. K.L, Clinically oriented anatomy: The pelvis and perineum, International third edition 1992, p:259-277.
3. Kuran O. Sistematik Anatomi. Filiz Kitabevi. İstanbul. 1983, 502-527.
4. Williams PL (ed.). Bannister LH (ed.) In: Urinary System. Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of the Medicine and Surgery. 38th ed. Churchill Livingstone. New York. 1995, 1837-1845.
5. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Güneş Kitabevi. Ankara. Cilt 1 1997, 400-406.
6. Novak Jinekoloji, 13. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi, 2004,s69.
7. Sampselle CM, De Lansey JO, Anatomy of female continence. J Wound Ostomy Continence Nurs 1998; 25(2): 63-70.
8. Wahle GA, Young GPH, Raz S. Antomy and pathophysiology of pelvic support. Female Urology by Shlmo Raz (ed). Philedelphia: WB Saunders, 1996.
9. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N: Temel Üroloji. Güneş Kitabevi. Ankara. 2007,9.
10. Junqueira L.C, Corneiro. J, Kelley. R.O: Urinary system: Bladder; Basic histology, seventh edition. p: 458-459.
11. Eşrefoğlu. M, Genel ve Özel Histoloji: Epitel dokusu, Pelikan yayıncılık Malatya 2004; sayfa 52, 261.
12. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human Clinically Oriented Embryology. Yıldırım M, Okan İ, Dalçık H, İnsan Embriyolojisi (Çeviri). Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. 2002, 315-318.
13. Sadler TW. Langman's Medical Embryology. Başaklar AC (çev. ed.) Langman's Medikal Embriyoloji (Çeviri). Palme Yayıncılık. İstanbul. 1996, 260-272.
14. İnci O: Mesane Tümörleri. Ürogenital Tümörler. Nobel Tıp Kitapevi, 1995; 51-82.
15. Hamzaoğlu O, Özcan U. Türkiye Sağlık İstatistikleri 2006. Ankara: Türk Tabipler Birliği Yayınları; 2006:p. 53-62

16. Özen H, Türkeri L. Üroonkoloji kitabı. Ankara: Ertem Basım Yayın, 2007: 151-257.
17. Üroonkoloji Derneği (Türkiye). Mesane tümörlerinde tanı ve tedavi. İstanbul: Dernek; 2003.
18. Bedük Y. Mesane tümörleri. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (Editörler). Temel Üroloji 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007: p.725-740.
19. Gönül İl, Mesane tümörlerinde P53, Ki67, BCL-2 ve MDM-2 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi (Uzmanlık tezi), Ankara, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2003.
20. Rehn L . Blasengeschwultse bei fuschsin-arbeitern. Arch Clin Chir, 1895; 50:588.
21. Walsh P C, Retik A B, Vaughan E D, Wein A J. Campell Üroloji 2005; 2732-2773.
22. Rosai J. Urinary Tract. In: Rosai J, ed. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. New York: Mosby Edinburg, 2004:1317-1359.
23. Pashos LC, Botteman MF, Laskin LB, Redaelli A. Bladder cancer: epidomology, diagnosis, and management. Cancer Pract. 2002;10:311-22.
24. Cole P, Hoover RF, Friedel GH. Occupation and cancer of the lower urinary tract. Cancer 1972; 29: 1250–1260.
25. Jankovic S, Radosavljevic V. Risk factors for bladder cancer. Tumori, 2007; 93: 4-12.
26. Silverman DT, Levin LL, Hoover RN, et al: Occupational risks of bladder cancer in the United States. J Natl Cancer Inst 1989;81:1472-1480.
27. Teuling FA, Peters HA, Hop WC, et al: A new aspect of the urinary excretion of tryptophan metabolites in patients with cancer of the bladder. Int J Cancer 1978;21:140.
28. 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.
29. Castelao JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Non-steroidal antiinflammatory drugs and bladder cancer prevention. Br J Cancer, 2000; 82: 1364-1369.

30. Cohen SM, Garland EM, Sistemik. John M, et al: Acrolein initiates rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res* 1992; 52:3577.
31. Vlaovic R, Jewett AS: Cyclophosphamide induced bladder cancer. *Can J Urol* 1999;6:745.
32. Johansson SL, Cohen SM, Epidemiology and Etiology of Bladder Cancer. *Semin Surg Oncol.* 1997;13:291-298.
33. Griffiths TRI, Mellon JK: Human papillomavirus and urological tumours: II. Role in bladder, prostate, renal and testicular cancer. *Br J Urol Int* 2000; 85:211.
34. Heney NM. Transitional cell carcinomas of the urinary tract. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, Miles BJ (Eds.). *Comprehensive textbook of genitourinary oncology.* 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Co;2000. p.279-524.
35. 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.
36. Cohen SM, Johansson SL: Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992;3:421.
37. Bates MN, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Moore LE, Kalman D, et al. Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 381–389.
38. Klemeney LA, Moret NC, Witjes JA, et al: Familial transitional cell carcinoma among the population of Iceland. *J Urol* 1997; 157:1649.
39. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Familial and environmental interactions in bladder cancer risk. *Int J Cancer* 1985; 35: 703–706.
40. 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.
41. 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.

42. 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.
43. Penn I: Secondary neoplasms as a consequence of transplantation and cancer therapy. *Cancer Detect Prevent* 1998; 12:39.
44. Tsihlias J, Kapusta L, Slingerland J. The prognostic significance of altered cyclin-dependent kinase inhibitors in human cancer. *Annu Rev Med* 1999; 50: 401–423.
45. Viola MV, Fromowitz F, Oravez S, et al: Ras oncogene p21 expression is increased in premalignant lesions of high grade bladder carcinomas. *J Exp Med* 1985;161:1213.
46. Knowles MA, Williamson M: Mutation of H-ras in infrequent in bladder cancer: Confirmation by single-strand conformation polymorphism analysis, designed restriction fragmentlength polymorphisms, and direct sequencing. *Cancer Res* 1993;53:133
47. Hirai H, Roussel MF, Kato JY, Ashmun RA, Sherr CJ. Novel INK4 proteins, p19 and p18, are specific inhibitors of the cyclin D-dependent kinases CDK4 and CDK6. *Mol Cell Biol.*1995 May; 15 (5): 2672–81.
48. Luis NM, Knowles EL, Real FX. Molecular biology of bladder cancer. *Clin Transl Oncol* 2007;9:5-12.
49. Cote RJ, Dunn MD, Chatterjee SJ, et al: Elevated and absent pRb expression is associated with bladder cancer progression and has cooperative effects with p53. *Cancer Res* 1998; 58: 1090- 4.
50. Logothetis CJ, Xu HJ, Ro JY, Hu SX, Sahin A, Ordonez N, Benedict WF. Altered expression of retinoblastoma protein and known prognostic variables in locally advanced bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1256–1261.
51. Lozano G, Elledge SJ. P53 sends nucleotides to repair DNA. *Nature* 2000; 404: 24–25.
52. Esring D, Spruck CH, Nichols PW, et al. p53 nuclear protein accumulation correlates with mutations in the p53 gene, grade and stage in bladder cancer. *Am J Pathol* 1993; 143: 1389–1397.
53. Jankevicius F, Goebell P, Kushima M, Schulz WA, Ackermann R,

- Schmitz-Drager BJ. p21 and p53 Immunostaining and survival following systemic chemotherapy for urothelial cancer. *Urol Int* 2002; 69: 174–180.
54. Schmitz-Drager BJ, Goebell PJ, Ebert T, Fradet Y. p53 immunohistochemistry as a prognostic marker in bladder cancer. Playground for urology scientists? *Eur Urol* 2000; 38: 691–699.
 55. Messing EM, Clinical implications of the expression of epidermal growth factor receptors in human transitional cell carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:2530.
 56. Neal DE, Sharples L, Smith K, et al: The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer. *Cancer* 1990;65:1619.
 57. Pollack A, Wu CS, Czerniak B, Zagars GK, Benedict WF, McDonnell TJ. Abnormal bcl-2 and pRb expression are independent correlates of radiation response in muscle-invasive bladder cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1823–1829.
 58. Stavropoulos NE, Filiadis I, Ioachim E, Hastazeris K, Tsimaris I, Kalogeras D, et al. Prognostic significance of p53, bcl-2 and Ki-67 in high risk superficial bladder cancer. *Anticancer Res* 2002; 22: 3759–3764.
 59. Eble NJ, Sauter G, Epstein JI, Sesterhann IA. Pathology and genetics; Tumor of the urinary systems and male genital organs .WHO classification of tumors .IARC pres Lyon 2004:89-154.
 60. Koss LG. Mapping of the urinary bladder. Its impact on the concepts of the bladder cancer. *Hum Pathol*,1979; 10:533-548.
 61. Wiener DP, Koss LG, Sably B, Freed SZ, The prevalence and significance of Brunn's nests, cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladder. *J Urol* 1979;22;317.
 62. Wiener DP, Koss LG, Sably B, Freed SZ, The prevalence and significance of Brunn's nests, cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladder. *J Urol* 1979;22;317.
 63. Jonathan I. Epstein, Mahul B. Amin, Victor E. Reuter, Bladder Biopsy Interpretation, Lippincott Williams&Wilkins, 2004;39-40, 171-4.
 64. Huang WL, Ro JY, Grignon DJ, et al: Postoperative spindle cell nodule of

- the prostate and bladder. J Urol 1990;143:824.
65. Cheng L, Darson M, et al. Urothelial papilloma of the bladder: clinical and biologic implications. Cancer 1999; 86: 208.
 66. Lazarevic B, Garret R: Inverted papilloma and papillary transitional cell carcinoma of urinary bladder. Cancer 1978; 42: 1904 -11.
 67. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: Histological typing of urinary bladder tumors (International Histologic Classification of Tumors, No. 10), Geneva, World Health Organization, 1973.
 68. Mazzucchelli R, Montironi R, Beltran A.L, Bono A.V. The 2004 WHO classification of non-invasive papillary neoplasms of the urinary bladder Urologia / Vol. 72 no. 2, 2005 / pp. 224-228
 69. Reuter VE. Urinary bladder, ureter and renal pelvis. Histology for Pathologists. Second ed.Stenberg SS .ed. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997;835-847.
 70. 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.
 71. Althausen AF, Prout GR Jr, Daly JJ: Noninvasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. J Urol 1976;116:575
 72. Prout GR, Barton BA, Griffin PP, Friedell G: Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma.J Urol 1992; 148:1413.
 73. Farrow GM, Utz DC, Rife CC: Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. Cancer Res 1976; 36:2495-2501.
 74. Spruck CH, Ohneseit PF, Gonzales-Zulueta M,et al: Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer Res 1994; 54: 784- 8.
 75. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol. 2000; 163: 1124–1129.

76. Freeman JA, Esrig DE, Stein JP, et al: Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 1995; 76:833.
77. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Roupret M, Palou J. European Association of Urology guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer. Update March 2011. Arnhem, the Netherlands: European Association of Urology; 59 (2011) 997-1008.
78. Sobin LH, Wittekind C, editors International union against cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors. 6th ed. Baltimore, New York: Wiley-Liss; 2002. pp. 199–202.
79. Colombel M, Soloway M, Akaza H, Böhle A, Palou J, Buckley R, Lamm D, Brausi M, Witjes JA, Persad R: Epidemiology, Staging, Grading, and Risk Stratification of Bladder Cancer. *European Urology Supplements* 7 2008; 618–626.
80. Corrigan NT, Crooks J, Shand J. Are dedicated bladder films necessary as part of intravenous urography for hematuria? *BJU Int* 2000; 87: 806–810.
81. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta- analyses. *Urology* 2003; 61: 109–118.
82. Schmidbauer, Joerg Lindenau, Gabriele. Follow-up of nonmuscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: how and how often? Lippincott Williams & Wilkins, Inc 2008;18(5): 504–507.
83. Filbeck T, Roessler W, Kneichel R, et al: Improved bladder cancer detection and resection using 5 aminolevulinic acid and induced fluorescence diagnosis: A prospective trial on 310 patients. *J Urol* 2000; 163:589.
84. Sylvester RJ, van der Meijden aP, Oosterlinck W, Witjes A, Bouffoux C, Denis L, Newling D, Kurth K. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladd.- cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49:466-477.
85. Pagano F, Bassi P, Piazza N, Abatangelo G, Drago Ferrante GL, Milan

- C. Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol* 1995; 27: 19–21.
86. McKiernan JM, Masson P, Murphy AM, et al. Phase I trial of intravesical docetaxel in the management of superficial bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:3075–80.
 87. Sylvester RJ, van der Meijden, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Gue´rin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a combined analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964–70.
 88. Herr HW. Timing of cystectomy for superficial bladder tumors. *Urol Oncol*.2000; 5: 162-165.
 89. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001; 166:12969.
 90. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petriconi RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: results of a surgery only series in the neobladder era. *J Urol*. 2006; 176 (2): 486-492.
 91. Viewer J, Gschwend JE, Herr HW. Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. *J Urol*. 1999; 161: 449-454.
 92. Raghavan D, Quinn D, Skinner DG, Stein JP: Surgery and adjunctive chemotherapy for invasive bladder cancer. *Surgical Oncology*. 2002; 11(1-2): 55-63.
 93. Kurth K-H, Sylvester R.J. Prognostic Factors in Non–Muscle-Invasive Bladder Tumors I. Clinical Prognostic Factors: A Review of the Experience of the EORTC Genito-Urinary Group; II. Biologic Prognostic Markers *European Urology Supplements* 6 (2007) 789–799.
 94. Adams J.C.: Roles of Fascin in Cell Adhesion and Motility. *Curr Opin Cell Biol*, 16:590-596, 2004.
 95. Kureishy N., Sapountzi V., Prag S., Anilkumar N., Adams J.C.: Fascins, and Their Roles in Cell Structure and Function. *Bioessays*, 24:350-361, 2003.

96. J. Morin, Claudin Proteins in Human Cancer: Promising New Targets for Diagnosis and Therapy Partice, *Cancer Res* 2005;65: (21). November 1,2005.
97. Karen Swisshelm, Robert Macek, Manfred Kubbies, Role of Claudins in tumorigenesis, *Advanced Drug Delivery Reviwes* 57, 919-928, 2005
98. Arnulf Stenzl, Nigel C. Cowan , Maria De Santis et al. Treatment of Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Update of the EAU Guidelines, *Eur Uro* 59 (2011) 1009–1018
99. Heney NM: Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and longterm disease course. *Urol Clin North Am* 1992; 19(3): 429-33.
100. Mulders PF, Meyden AP, Doesburg WH, Oosterhof GO, Debruyne FM: Prognostic factors in pTa-pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. The Dutch South-Eastern Urological Collaborative Group. *Br J Urol* 1994; 73(4): 403-8.
101. Lapham RL, Grignon D, Ro JY. Pathologic prognostic parameters in Bladder urothelial biopsy, transurethral resection, and cystectomy specimens. *Semin Diagn Pathol*, 1997; 14(2): 109-22.
102. Srinivas V, Khan SA, Hoisington S, Varma A, Gonder MJ. Relationship of blood groups and bladder cancer. *J Urol* 1986; 135(1): 50-2.
103. Flamm J: Tumor-associated tissue inflammatory reaction and eosinophilia in primary superficial bladder cancer. *Urology* 1992; 40(2): 180-5.
104. Raitanen MP, Nieminen P, Tammela TL: Impact of tumour grade, stage, number and size, and smoking and sex, on survival in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1995; 76(4): 470-4.
105. Taylor JA 3rd, Kuchel GA. Bladder cancer in elderly: clinical outcomes, Basic mechanisms, and future research direction. *Nat Clin Pract Urol*, 2009; 6(3): 135-144
106. Resorlu B, Beduk Y, Baltaci S, Ergun G, Talas H. The prognostic significance of advanced age in patients with bladder cancer. *BJU Int*, 2009; 103(4): 480-483

107. Horstmann M, Witthuhn R, Falk M, Stenzl A. Gender-specific differences in bladder cancer: a retrospective analysis. *Gend Med*, 2008; 5(4): 385-94.
108. Prout GR Jr, Wesley MN, Greenberg RS, Chen VW, Brown CC, Miller AW, Weinstein RS, Robboy SJ, Haynes MA, Blacklow RS, Edwards BK. Bladder cancer: race differences in extent of disease at diagnosis. *Cancer*, 2000; 89(6): 1349-1358.
109. Sharir S, Fleshner NE. Lymph node assessment and lymphadenectomy in bladder cancer. *J Surg Oncol*, 2009; 99: 225-231.
110. Park J, Song C, Hong JH, Park B, Cho YM, Kim C, Ahn H. Prognostic significance of non-papillary tumor morphology as a predictor of cancer progression and survival in patients with primary T1G3 bladder cancer. *World J Urol*, 2009; 27(2): 277-283.
111. Dotan ZA, Kavanagh K, Yossepowitch O, Kaag M, Olgac S, Donat M, Herr HW. Positive surgical margins in soft tissue following radical cystectomy for bladder cancer and cancer specific survival. *J Urol*, 2007; 178(6): 2308–2312.
112. Mitra AP, Cote RJ. Molecular pathogenesis and diagnostics o bladder cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2009; 4: 251-285.
113. Stavropoulos NE, Ioackim-Velogianni E, Hastazeris K, Kitsiou E, Stefanaki S, Agnantis N. Growth fractions in bladder cancer defined by Ki67: association with cancer grade, category and recurrence rate of superficial lesions. *Br J Urol* 1993;72(5Pt 2):736-9.
114. Mialhe A, Levacher G, Champelovier P, Martel V, Serres M, Knudsen K, Seigneurin C. Ekspression of E-, P-, N-cadherins and catenins human bladder carcinoma cell lines. *The Journal of Urology* 2000; 164:826-835.
115. Hindermann W, Berndt A, Haas KM, Wunderlich H, Katenkamp D, Kosmehl H. Immunohistochemical demonstration of the γ 2 chain of lamnin-5 in urinary bladder urothelial carcinoma. *Cancer Det and Prevention* 2003;27:109-115.
116. Durkan GC, Nutt JE, Marsh C, Rajjayabun PH, Robinson MC, Neal DE, Lunec J, Mellon JK. Alteration in Urinary Matrix Metalloproteinase-9 to

- Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Ratio Predicts Recurrence in Nonmuscle-invasive Bladder Cancer. *Clin Cancer Research* 2003;9:2576-2582.
117. Bashyam MD. Understanding cancer metastasis: an urgent need for Using differential gene expression analysis. *Cancer*. 2002 Mar 15;94(6):1821-9.
 118. Ponta H, Hofmann M, Herrlich P. Recent advances in the genetics of metastasis. *Eur J Cancer*. 1994;30A(13):1995-2001.
 119. Pelosi G, Pastorino U, Pasini F, Maissonneuve P, Fraggetta F, Iannucci A, Sonzogni A, De Manzoni G, Terzi A, Durante E, Bresaola E, Pezzella F, Viale G. Independent prognostic value of fascin immunoreactivity in stage I nonsmall cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2003 Feb 24;88(4):537-47.
 120. Jawhari AU, Buda A, Jenkins M, Shehzad K, Sarraf C, Noda M, Farthing MJ, Pignatelli M, Adams JC. Fascin, an actin-bundling protein, modulates colonic epithelial cell invasiveness and differentiation in vitro. *Am J Pathol*. 2003 Jan;162(1):69-80.
 121. Allard P, Fradet Y, Tzui B, et al: Tumor associated antigens as prognostic factors for recurrence in 382 patients with primary transitional cell carcinoma of the bladder. *Clin Cancer Res* 1995; 1:119.
 122. Malmstrom PU, Larssen A, Johansson S: Urinary fibronectin in diagnosis and follow-up of patients with urinary bladder cancer. *Br J Urol* 1993; 72:307.
 123. Patrick Michl, Claudia Barth, Malte Buchholz et al: Claudin-4 Expression Decreases Invasiveness and Metastatic Potential of Pancreatic Cancer, *Cancer Research* 2003; 63:6265–6271.
 124. Rachana Agarwal, Theresa D'Souza, and Patrice J. Morin, Claudin-3 and Claudin-4 Expression in Ovarian Epithelial Cells Enhances Invasion and Is Associated with Increased Matrix Metalloproteinase-2 Activity, *Cancer Res* 2005; 65: (16). August 15, 2005.
 125. Maryla Krajeewska, Allen H. Olson, Dan Mercola, John C. Reed, and Stan Krajewski, Claudin-1 Immunohistochemistry for Distinguishing

Malignant From benign Epitelial Lesions of Prostate, The Prostate 67:907-910, 2007.

126. P. Vare, I. Loikkanen, P. Hirvikoski, M.H. Vaarala, Y. Soini, Low claudin Expression is Associated with High Gleason Grade in Prostate adenocarcinoma, *Oncology Reports* 19: 25-31, 2008.
127. Yukihiro Higashi, Shohachi Suzuki, et al. Loss of Claudin-1 Expression Correlates with Malignancy of Hepatocellular Carcinoma, *Journal of Surgical Research* 139, 68–76, 2007.
128. Coons A.H., Creech H.J., Jones R.N.: Immunological Properties of an Antibody containing a fluorescent group. *Proc Soc Exp Biol Med*, 47:200, 1941.
129. *Special Techniques in Surgical Pathology*. Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*, 9th Edition Vol 1 (Ed) Rosai J. China, Elsevier Inc. 2004, 37-93.
130. Taylor R.C., Shi S., Barr N.J., Wu N.: *Techniques of Immunohistochemistry: Principles, Pitfalls and Standardization*. *Diagnostic Immunohistochemistry* (Ed) Dabbs D.J. China Churchill Livingstone Co. 2002, 3-45.
131. Faenkel-Conrat H., Olcott H.S.: Reaction of Formaldehyde with Proteins. IV: Cross-linking of Amino Groups With Phenol, Imidazole or Indole Groups. *J Biol Chem*, 174:827, 1948.
132. İmmünohistokimya yöntemleri I, Marmara Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksek Okulu Ders Notları, Marmara Üniversitesi Sürekli Eğitim Merkezi, 2002.
133. Nieder A.M, Brausi M, Lamm D, O'Donnell M, Tomita K, Woo H, Jewett M.A.S Management Of Stage T1 Tumors Of The Bladder: International Consensus Panel Urology 66 (Suppl 6A): 108–125, 2005.
134. Yamashiro S, Yamakita Y, Ono S, Matsumura F. Fascin, an actinbundling protein induces membrane protrusions and increases cell motility of epithelial cells. *Mol Biol Cell* 1998;9:993–1006
135. Tong GX, Yee H, Chiriboga L, et al: Fascin-1 expression in papillary and invasive urothelial carcinomas of the urinary bladder. *Human Pathol*

- 2005; 36: 741–746.
136. Karasavvidou F, Barbanis S, Pappa D, et al. Fascin determination in urothelial carcinomas of the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1912–1915.
137. Soukup V, Babjuk M, Dusková J, et al. Does the expression of fascin-1 and tumor subclassification help to assess the risk of recurrence and progression in t1 urothelial urinary bladder carcinoma? *Urol Int* 2008; 80: 413– 8.
138. Ryan McKnight, Cynthia Cohen, and Momin T. Siddiqui. Fascin Stain as a Potential Marker of Invasiveness in Carcinomas of the Urinary Bladder: A Retrospective Study With Biopsy and Cytology Correlation *Diagnostic Cytopathology* 2010; 0:1-6
139. Jianbin Bi, Xuelei Chen, Yuxi Zhang, et al. Fascin is a predictor for invasiveness and recurrence of urothelial carcinoma of bladder. *Urol Onc* 2010;
140. Boireau S, Buchert M, Samuel MS, et al. DNA-methylation-dependent alterations of claudin-4 expression in human bladder carcinoma. *Carcinogenesis*. 2007;28:246-258.
141. Nakanishi M, Ogata S, Hiroi S, et al. Expression of Occludin and Claudins 1, 3, 4, and 7 in Urothelial Carcinoma of the Upper Urinary Tract. *Am J Clin Pathol* 2008;130:43-49.