

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MESANE TÜMÖRLERİNDE KLOR İYON KANALLARININ
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Müslüm ÖZER**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ahmet KARAKEÇİ**

ELAZIĞ –2020

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Üroloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ahmet KARAKEÇİ _____ Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince, hoşgörü ve sabırlarını esirgemeyen, bizlere örnek olan değerli hocalarıma, başta bilgi ve deneyimlerine saygı duyduğum desteklerini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. İrfan ORHAN'a, tez danışmanım Ahmet KARAKEÇİ'ye yardımlarından dolayı teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde beraber emek harcadığımız, hemşire, sağlık personeli ve kliniğimizin tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan aileme her zaman yanımda oldukları için sonsuz sevgilerimi sunarım.



ÖZET

Mesane kanseri genitoüriner kanserler içinde ikinci sıklıkta görülmekte olup, üçüncü sıklıkta ölüme sebep olmaktadır ve yaklaşık %20'si ölüm ile sonuçlanmaktadır. Bu çalışmada patolojik olarak mesane tümörü saptanan hastalardaki klor (Cl⁻) iyon kanallarının varlığının ve etkinliğinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Mayıs 2016 Ocak 2018 tarihleri arasında hematüri şikâyeti ile Üroloji Kliniği'ne başvurup yapılan tetkiklerde (üriner ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi vb.) mesane tümörü ön tanısı ile sistoskopi ve transüretral rezeksiyon tümör (TUR-T) operasyonu yapılan 55 mesane tümörlü hasta ve kontrol grubu olarak 30 hasta olmak üzere 85 hasta çalışmaya dahil edildi. Elde edilen materyaller tıbbi genetik laboratuvarında Real time polimer zincir reaksiyonu (RT-PCR) tekniği kullanılarak değerlendirilmeye tabi tutuldu. Normal ve tümörlü dokulardaki ilgili gen ekspresyonlarının belirlenmesi için Spearman Korelasyon testi, normal ve tümörlü dokulardaki ilgili gen ekspresyon pozitifliklerinin karşılaştırılması için ki kare analizleri kullanılacaktır. $P < 0,05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

RT-PCR tekniği kullanılarak yapılan çalışmamızda klor iyon kanalı 3 (CIC-3) gen ekspresyonunun tüm kanser dokularında kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı gözlenirken, klor iyon kanalı 1 (CIC-1) gen ekspresyonunda ise kontrol grubuna göre anlamlı bir artış saptanmamıştır.

Çalışmamızda özellikle CIC-3 ile ilgili elde ettiğimiz veriler, insanlarda mesane tümörünün tedavisinde kullanılabilmesi yönünden umut vericidir. Bu konu hakkında yapılacak daha geniş katılımlı çalışmalar olası yeni medikal tedavi modellerinin gelişmesini sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: Mesane, Tümör, Klor, İyon Kanalı.

ABSTRACT

EFFECT OF CHLORINE ION CHANNELS ON BLADDER TUMORS

Bladder cancer is encountered as the second common cancer among genitourinary cancers and is considered to be the third common cause for death with its mortality ratio of 20%. In this study we aimed to evaluate the presence and the effectivity of the Clor (Cl⁻) ion channels in patients with bladder cancer histopathologically.

A total of 85 patients consisting 55 with a history of cystoscopy and transurethral resection tumor (TUR-T) operation because of bladder cancer diagnosis after performing diagnostic tools (urinary ultrasonografi (USG), computed tomografi (CT) urography) because of haematuria and 30 controls were included in study. Collected samples were evaluated in the medical genetics laboratory by using Real time polymerase chain reaction (RT-PCR) method. Spearman correlation analysis was performed in order to determine the gene expression and Chi-Square test was used in order to compare the gene expression positivity in the normal and cancer tissue. Values $p < 0,05$ are considered as to be statistically significant.

Clor ion channels 3 (CIC-3) expression is found to be higher in the cancer tissue by comparing to the control but there was no statistically significant difference in the CIC-1 gene expression.

The results we have achieved especially on CIC-3 may be considered as encouraging for the future therapy of bladder cancer. New studies with larger numbers will be helpful for developing new treatment modalities.

Key words: Bladder. Tumor, Chlorine, Ion Channels.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Mesanenin Embriyolojisi	1
1.2. Mesanenin Anatomisi	1
1.3. Mesanenin Histolojisi	4
1.3.1. Epitel (ürotelyum)	4
1.3.2. Lamina Propria	5
1.3.3. Muskularis Propria	5
1.3.4. Seroza	5
1.4. Mesane Kanseri	5
1.4.1. Mesane Kanseri Epidemiyolojisi ve İnsidansı	5
1.4.2. Etyopatogenez	6
1.4.3. Mesane Kanserlerinin Sınıflandırılması	8
1.4.3.1. Ürotelyal Karsinoma İn Situ	12
1.4.3.2. Ürotelyal Papillom	13
1.4.3.3. İverted Papillom	13
1.4.3.4. Düşük Malignite Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi	14
1.4.3.5. Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom	14
1.4.3.6. Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom	14
1.4.3.7. İnvaziv Neoplaziler	15
1.4.3.7.1. Lamina Propria İnvazyonu	15
1.4.3.7.2. Muskularis Propria (Detrusor Kas) İnvazyonu	15
1.4.3.7.3. Skuamöz Hücreli Karsinom	16
1.4.3.7.4. Adenokarsinom	16

1.4.3.7.5. Küçük Hücreli Karsinom	17
1.4.3.7.6. Sarkomatoid Karsinom	17
1.4.3.7.7. Metastatik Karsinom	17
1.5. Tanı	18
1.5.1. Semptomlar	18
1.5.2. Fizik Muayene	18
1.5.3. Mesane Kanselerinde Radyolojik Görüntüleme	18
1.5.3.1. İntravenöz Pyelografi	19
1.5.3.2. Ultrasonografi	19
1.5.3.3. Bilgisayarlı Tomografi	19
1.5.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme	20
1.6. Sitoloji	20
1.7. Tarama Testleri	21
1.8. Sistoskopi	21
1.9. Evreleme	21
1.10. Prognoz	24
1.11. Mesane Kanselerinde Tedavi	26
1.11.1. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri	27
1.11.2. Kasa İnvaze Mesane Kanseri	27
1.11.2.1. Neoadjuvan Kemoterapi	27
1.11.2.2. Radikal Sistektomi	27
1.11.2.3. Mesane Koruyucu Tedavi	28
1.11.2.4. Adjuvan Kemoterapi	28
1.11.2.5. Metastatik Hastalık	29
1.12. Klor İyon Kanalları ve Görevleri	29
1.13. Hücre Homeostazında Klor İyon Kanallarının Ve Dönüştürücülerinin Önemi	31
2. GEREÇ VE YÖNTEM	35
2.1. Vakaların Seçimi	35
2.1.1. İyon Kanallarını Tespit Etmede Kullanılan Aletler	35
2.1.2. İyon Kanallarını Tespit Etmede Kullanılan Kimyasal Maddeler	36
2.1.3. İyon Kanallarını Tespit Etmede Kullanılan Yöntemler	36
2.1.3.1. Parafin Blok Kesitlerden RNA İzolasyonu	36
2.1.4. Spektrofotometrik RNA Ölçümü	37

2.1.5. Komplementer DNA (cDNA) Sentezi	38
2.1.5.1. Kullanılan Çözeltiler ve Gereçler	38
2.1.5.2. Komplementer DNA Sentezi	38
2.1.6. Real Time-Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile cDNA Amplifikasyonu	39
2.2. İstatistiksel Değerlendirme	40
3. BULGULAR	41
4. TARTIŞMA	43
5. KAYNAKLAR	47
6. ÖZGEÇMİŞ	60



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Erkeklerde mesanenin anatomik pozisyonu	3
Şekil 2. Kadınlarda mesanenin anatomik pozisyonu	3
Şekil 3. Hücreiçi organelerde CIC gen ekspresyonu	34
Şekil 4. Gruplara göre mRNA kat artığı grafiği	42



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DSÖ 1973 ve daha sonraki sınıflamaların karşılaştırılması	10
Tablo 2. Mesane tümörlerinin WHO/ISUP sınıflaması	11
Tablo 3. WHO/ISUP'a göre ürotelyal karsinomların sınıflandırması	12
Tablo 4. Evrelere göre tümörlerin gruplanması	23
Tablo 5. Mesane kanserinin TNM evrelemesi	23
Tablo 6. Memeli klorür kanalları	30
Tablo 7. Memeli CIC klorür dönüştürücüler	30
Tablo 9. cDNA sentezi için uygulanan PZR programı	39
Tablo 10. RT-PCR için her bir kuyucuğa konan bileşikler	39
Tablo 11. Uygulanan RT-PCR programı	40
Tablo 12. TUR-T operasyonu yapılan hastalarımıza ait patoloji sonuçları	41
Tablo 13. Grafik verileri	42

KISALTMALAR LİSTESİ

CIC	: Klor iyon kanalı
CIS	: Karsinoma insitu
Cl	: Klor
CLT1	: Klor transporter 1
DDPÜK	: Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
DMPPÜN	: Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HAAK	: Hacim Ayarlı Anyon Kanalı
HCATPaz	: Hidrojen Klor Adenozintrifosfataz
ISUP	: International society of ürolojic Patology Consensus Classification
İVP	: İntravenöz Pyelografî
KC	: Potasyum klor
KCNQ1	: Potasyum voltage-gated channel subfamily Q member 1
MVAC	: Metotreksat, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin
Na-K-ATPaz	: Sodyum –Potasyum Adenozintrifosfataz
NMP22	: Nükleer matriks proteini 22
Ostm1	: Osteopetrozis ilişkili mebran protein 1
PM	: Plazma membranı
RPE	: Retinal pigment epiteli
RT PCR	: Real time polimer zincir reaksiyonu
TUR-Tm	: Transüretral rezeksiyon tümör
UICC	: Union International Contre le Cancer
VGLUT1	: Veziküler glutamat transporter 1
YDPÜK	: Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

1. GİRİŞ

1.1. Mesanenin Embriyolojisi

Embriyolojik gelişim döneminin 4. ve 7. haftaları arasında kloaka olarak isimlendirilen embriyonun kaudal ucu ürorektal septum tarafından arkada anorektal kanal, önde primitif ürogenital sinüs olmak üzere ikiye bölünür (1, 2).

Ürorektal septum primitif anal kanal ile ürogenital sinüs arasında yer alan mezodermal bir dokudur. Bu septumun en uç noktası perineal cismi oluşturur. Primitif ürogenital sinüs üç kısımdan meydana gelir. En üstte ve en büyük parça mesanedir. Başlangıçta mesane allantois ile devam eder. Allantoisin oblitere olmasının ardından geride mesanenin tepesini göbeğe bağlayan urakus adı verilen fibröz bir kordon kalır. Erişkinde bu median umbilikal ligaman olarak adlandırılır (1).

Ortadaki ikinci parça ise erkeklerde üretranın prostatik ve membranöz parçalarının geliştiği ürogenital sinüsün pelvik parçasıdır. Son parça ürogenital sinüsün fallik parçasıdır ve bu kalıcı ürogenital sinüştür. Bu parça dışta ürogenital membranla ayrılan yassılaştırmış bir yapıdır (1).

Mesane epiteli ürogenital sinüsün endoderminden köken almaktadır. Mesane duvarının diğer tabakaları lamina propria, muskularis propria ve adventisya splanknik mezenşimden meydana gelmektedir. Mesane büyüdükçe mezonefrik kanallar organın duvarına dahil olurlar ve üreterler mesaneye ayrı olarak açılırlar. Böbreklerin yukarı doğru yükselmesi ile üreterlerin açılma yeri yukarı ve yanlara kayarak mesaneye oblik hale gelirler. Mezonefrik kanalların ağızları birbirine yaklaşır ve bu kanalların kaudal sonları ejakülatör kanallara dönüşerek üretranın prostatik parçasına girerler. Kadınlarda ise mezonefrik kanalın distal uçları regrese olmaktadır (1, 2).

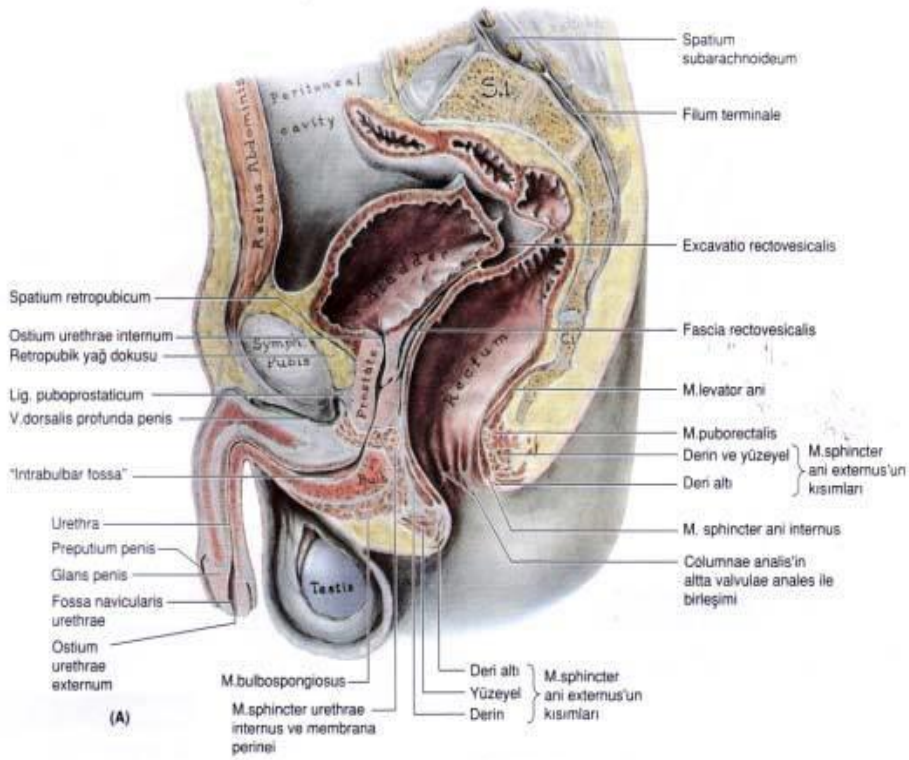
1.2. Mesanenin Anatomisi

Mesane, simfisis pubisin hemen arkasında yer alan, pelvik yerleşimli, idrar depolama ve boşaltma görevi yapan, içi boş kaslı bir organdır. Boş mesane erişkinlerde simfisis pubisin arkasında yer alırken, yenidoğan ve çocuklarda desensus tamamlanmadığı için daha yukarı konumdadır. Dolu iken pubisin üstüne yükselir ve kolaylıkla ele gelebilir. Mesanenin en üst noktasını oluşturan apeks,

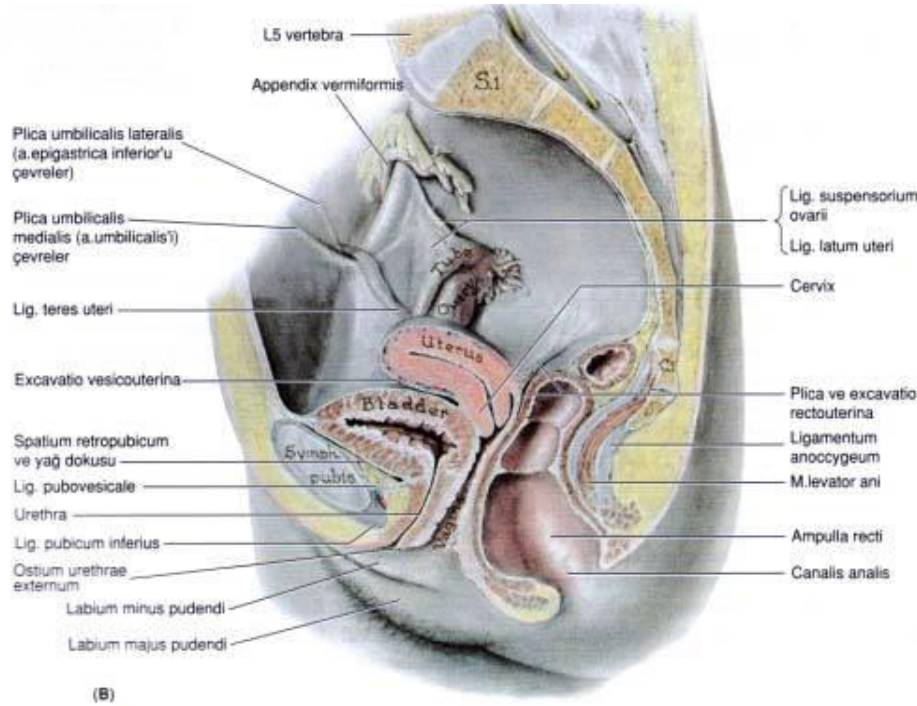
simfizis pubisin hemen yukarisinda karin ön duvarina doğru uzanir ve embriyolojik dönemdeki urakusun bir artığı olan fibröz bantla (urakus) göbeğe bağlanır (3).

Erkeklerde mesane posteriorda seminal veziküller, vas deferensler ve rektumla komşudur. Mesane ile rektum arasında kadınlarda uterus ve vajina yerleşmiştir. Mesane kubbesi ve arka yüzeyi peritonla kaplı olduğundan bu bölgede mesane ince barsak ve sigmoid kolonla yakın komşuluk içindedir. Mesanenin peritonla örtülü olmayan alt-yan yüzeyleri simfiz pubis, levator ani ve internal obturator kaslarla komşudur. Simfiz pubisle aralarında Retziüs aralığı denilen bir aralık vardır. Bu aralıkta gevşek yağ-bağ dokusu ve santorini ven pleksusu bulunur (4)(Şekil-1,2).

Mesane, internal iliak arterden çıkan superior ve inferior vezikal arterler ile obturator ve gluteal arterlerin küçük dallarıyla beslenir. Kanlanması iyi bir organ olup, damarlar arasında zengin anastomozlar vardır. Çevresi ve adventisyası altında çok zengin ven pleksusları bulunur. Bu pleksuslar, mesane ve prostatın ön, yan ve arka yüzlerini kuşatan geniş vezikal ve prostatik venöz pleksuslara, ön taraftan penisin dorsal venini de alıp v. iliaca internaya açılırlar. Lenfatikleri ise sırasıyla vezikal, eksternal ve internal iliak ve ana iliak lenf nodlarına boşalır. Mesanenin sempatik lifleri, torakal 11-12. ve lomber 1-2. segmentlerden gelir ve sonlanmaları alfa veya beta adrenerjiktir. Mesane tabanı ve proksimal üretrada alfa adrenerjik reseptörler, mesane kubbesi ve yan duvarlarda beta adrenerjik reseptörler daha yoğun olarak bulunur. Parasempatik lifler ise sakral 2-4. segmentlerden gelirler ve afferent ve efferent motor ve duyu liflerini taşırlar (5).



Şekil 1. Erkeklerde mesanenin anatomik pozisyonu (6)



Şekil 2. Kadınlarda mesanenin anatomik pozisyonu (6)

1.3. Mesanenin Histolojisi

Mesane duvarı dört tabakadan oluşur.

- a) Epitel (ürotelyum)
- b) Lamina propria
- c) Muskularis propria
- d) Adventisya / seroza

1.3.1. Epitel (ürotelyum)

Mesane, üreterler ve renal pelvis transizyonel epitel ile döşelidir (7). Epitelin histolojik görünümünün non-keratinize skuamöz ve pseudostratifiye kolumnar epitel arasında olması nedeniyle bu isim seçilmiştir. Değişici epitel terimi kadın genital sistemi, sinonazal kavite ve anorektal bölgedeki bazı lezyonları belirlemek için de kullanılır, nonspesifiktir (8).

Ürotelyum kalınlığı gerilmenin derecesi ve anatomik lokalizasyona bağlı olarak değişiklik gösterir. Minör kalikslerde epitel 2 veya 3 hücre kalınlığında oluşurken, kasılmış mesanede 6-7 hücre ve üreterlerde ise 3-5 hücre kalınlığında olmaktadır. Dolu mesanede ürotelyum 2-3 hücre kalınlığındadır ve bazal membranın uzun eksenine horizontal uzanarak düzenlenmiştir. Epitelde yüzeyel, intermedier ve bazal hücreler olmak üzere 3 hücre tabakası bulunur (7).

Yüzeyel hücreler üriner boşluk ile ilişkili olup, büyük, eliptik ve şemsiye benzeri görünümündedirler. İntermedier hücrelerden daha küçük olan bu hücreler, iki nukleus ile bol eozinofilik sitoplazmaya sahiptirler (7).

Kontrakte mesanede intermedier hücre tabakası 5 hücre kalınlığındadır ve bazal membranın uzun eksenine dik olarak dizilirler. Nukleusları yuvarlak olup ince granüler kromatine sahiptir. Nukleol küçük veya yoktur, sitoplazmaları geniştir ve vakuol içerebilir. Bu hücreler desmozomlar ile birbiriyle bağlantılı olup, sitoplazmik membranları seçilebilmektedir. Gerilmiş bölgelerde ise bu tabaka seçilmeyebilir veya sadece bir hücre kalınlığında ve düzleşmiş olarak görülür. Bazal tabaka sadece kasılmış mesanede bulunan, kuboidal hücrelerden oluşan ince bir tabaka halinde uzanır (7).

1.3.2 Lamina Propria

Lamina propria zengin vasküler ağ, lenfatik kanalları az sayıda elastik lifler içeren gevşek bağ dokusundan meydana gelir. Bazal membran ile muskularis propria arasında uzanır. Lamina proprianın orta kısmında arter ve venler bulunur ve lamina propriayı iç ve dış zona ayırır. Bu damar yapılarıyla ilişkili olarak, sıklıkla izole bantlar halinde bazen devamlılık göstermeyen ince bir tabaka halinde veya nadiren devamlılık gösteren düz kas hücreleri bulunur (muskularis mukoza). Rezeksiyon ve biyopsi materyallerinde muskularis mukozanın kas lifleri ile muskularis propriayı ayırt etmek, tümörün evre ve tedavisini etkilemesi açısından çok önemlidir (7).

1.3.3. Muskularis Propria

Muskularis propria, içte ve dışta longitudinal ortada sirküler üç tabaka halinde düz kas demetlerinden oluşmaktadır. Gerçekte bu tabakalar sadece mesane boynunda devamlılık göstermektedir. Diğer bölgelerde bu longitudinal ve sirküler tabakalar birbirine karışır ve uzanımları belirsizdir. Erkeklerde mesane boynunda muskularis propria demetleri, prostatın fibromusküler dokusuna kadar devam ederken, kadınlarda üretra duvarı içinde kas fibrilleri ile devam etmektedir. Muskularis proprianın kalınlığı diğer tabakalarda olduğu gibi kişiden kişiye, yaşa ve gerilmenin derecesine bağlı olarak farklılık gösterir (7).

Muskularis propria evrelemede, yüzeysel ve derin olmak üzere iki tabakada incelenir. Bu tabakaların ayırımında kullanılan belirli bir anatomik belirteç yoktur (7).

1.3.4. Seroza

Mesanenin en dış tabakası olan adventisya damar ve sinirden zengin bağ dokusundan oluşur ve çevre bağ dokusu ile devam eder. Sadece mesanenin üst kısmı paryetal periton ile temas halindedir ve bundan dolayı bir serozaya sahiptir (7).

1.4. Mesane Kanseri

1.4.1. Mesane Kanseri Epidemiyolojisi ve İnsidansı

Mesane kanseri sıklık olarak Avrupa ülkelerinde prostat, akciğer ve kolon kanserinden sonra erkeklerde dördüncü sırada yer almakta iken kadınlarda ise sekizinci sırada yer almaktadır. Erkek/kadın oranı 3/1 olarak bildirilmiştir (9).

Mesane kanseri insidansında cinsiyete bağılı farklılık sebebi tam olarak ortaya konulamamakla birlikte, kadınlarda sağkalım oranlarının erkeklere oranla daha düşük olduğu bildirilmiştir. Avrupa ve ABD’ de erkeklerde bildirilen mesane kanserleri, tüm kanserlerin %5-10’ unu oluşturmaktadır. Ülkemizde ise bu oranların dünya ortalamasına oranla daha fazla olduğu düşünülmektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine dayanılarak yapılan istatistiklerde erkeklerde prostat kanserinden daha sık olduğu ve ülkemizde üçüncü sırada olduğu bildirilmiştir (10). Batı Avrupalı’larda ve ABD’de beyaz ırkta yılda 40/100000 mesane kanseri görülürken, Uzakdoğu ülkelerinde 3-7/100000 mesane kanseri görülmektedir. Avrupa kökenli ABD vatandaşlarında, Afrika kökenli ABD vatandaşlarına göre iki kat risk mevcuttur. Ancak Afrikalı ABD’lilerde sağkalım daha kötü olmaktadır (11).

Mesane kanseri yaş ortalaması 70’dir. Yeni tanı almış olan hastaların yaş ortalaması 65 olup, 40 yaş altında yeni hastalık görülmesi oldukça nadirdir. Düşük yaş grubunda izlenen mesane kanserleri, patoloji ve prognostik olarak daha iyidirler. Sanayileşme ve dünya nüfusunda yaş ortalamasının artması mesane kanseri insidansının artışıdaki durumu açıklamaktadır (12). Mesane kanseri insidansı son 20 yıl içinde %0,8 oranında artış göstermiştir. Mortalite oranları ise insidanstaki artışa rağmen azalma eğilimindedir (13).

1.4.2. Etyopatogenez

Mesane kanserinin insidansı bölgesel ve ulusal farklılıklar gösterir. Bu yüzden mesane kanseri gelişiminde sosyal, çevresel, mesleki ve beslenme alışkanlıklarının rolü olduğu düşünülmektedir (14, 15).

1895 yılında Rehn tarafından boya endüstrisinde çalışanlar arasında mesane kanser insidansının yükseldiği gösterilmiştir. Bu boyaların içerdiği anilin dışında, 2-naftilamin, 4-aminobifenil, 4-nitrobifenil 4-4 diaminobifenil 2-amino-1-naftol ve bazı yanıcı gazların karsinojen oldukları gösterilmiştir (14,16). Bu karsinojenlere boya endüstrisi dışında deri, ilaç, kauçuk, matbaa, tekstil endüstrisinde çalışanlar maruz kalabilir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre mesane kanseri görülme riski dört kat artmıştır. Risk içilen sigaranın sayısı, içilen süre ve dumanının inhalasyon miktarıyla koreledir. Risk her iki cinsiyet için saptanmıştır. Bazı çalışmalarda aynı süre ve yoğunlukta sigara içen kadınlarda erkeklere oranla riskin daha yüksek olduğu

gösterilmiştir (16, 17). Sigara içme ile kanser gelişme riskinin arttığı bilinmekle birlikte puro ve pipo içenlerde bu konu açık değildir. Sigarada bulunan ve karsinojen olarak şüphelenilen maddeler 2-naftilamin, 4-aminobifenil, nitrozaminler ve triptofan metabolitleridir (14, 16). Uzun süredir çevresel karsinojenlerin mesane karsinomu geliştirme risklerinin değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (mesleki maruziyet ya da sigara içimi). Çalışmalar bu çevresel etkenlerin sadece tespit edilmesine değil, bu ajanların hangi mekanizmalarla karsinojen hale geldiğine, mesaneye nasıl ulaştıklarına ve insanların bunları nasıl aktive ya da detoksifiye ettiğine odaklanmıştır. 4-aminobifenil üzerinde daha çok odaklanılmıştır, çünkü bu madde birçok sanayi kimyasalında ve sigara dumanında bulunmaktadır. Bu maddenin asetilasyonu, detoksifikasyonu başlattığı için, sülfometazin ya da kafein gibi 4-aminobifenile benzer bir yolla metabolize olan substratların asetilasyon oranlarının ölçümü de riskle koreledir (16).

Kahve ve çay tüketimi bazı çalışmalarda mesane kanseri oluşumundan sorumlu tutulmuştur (14, 16, 18). Sakkarin gibi yapay tatlandırıcıların kullanımı ile mesane kanseri riskinde artış arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (14,16).

Mesleki ve çevresel faktörler mesane kanseri gelişiminde önemli olmasına rağmen, mesane tümörlerinin büyük bir kısmı sigara içmeyenler ve mesleki maruziyet dışındakilerde görülür. Bu bulgular belki de diyet gibi diğer faktörlerin mesane kanseri gelişimiyle ilgili olabileceğini akla getirmektedir. Armstrong ve Doll yüksek yağlı diyetin mesane kanseri ile yüksek ilişkili insidansını göstermişler ve Japon popülasyonunda düşük mesane kanser insidansının yağdan fakir diyete bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (16).

Kalıcı katater ya da taş varlığında, kronik sistitin mesane skuamöz hücre karsinomunda artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sistitle indüklenmiş mesane kanserleri ana etken ne olursa olsun çoğunlukla uzun süreli ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir. Karsinojenez mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır, fakat mesanede nitrit ve o-nitroso bileşiklerinin oluşumuyla ilişkili olabilir ki, bu bileşikler normal üriner komponentlerin parazitik ya da mikrobial metabolizması sonucunda oluşmaktadır (14-16).

Human papilloma virüsün (HPV) mesane kanserindeki rolü pek çok çalışma grubunca incelenmiş ve çok çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmalar HPV

DNA'sı ile kontamine mesane kanseri olgularının %2 ile %35 arasında değiştiğini göstermektedir. Mukozanın uzamış lokal irritasyonu mesane kanseri nedenleri içinde düşünülmesi gereken diğer bir faktördür. Hastalarda bulunan mesane divertikülü, taşı, ekstrofi ve şistosoma hematotobium sistiti mesane kanseri gelişiminde rol oynayabilir (14, 16, 17).

Fenasetin (anilin boylarına kimyasal yapı açısından benzerlik gösterir) içerikli analjezik preparatlarından çok miktarda tüketmek (5-15 kg) 5-10 yıllık bir periyod içinde renal pelvis ve mesane ürotelyal karsinomları ile ilişkilendirilmiştir (16). Siklofosamid tedavisi almış hastalarda mesane kanseri riski yaklaşık 9 kat artmasına karşın, olgu-kontrollü epidemiyolojik çalışmalarda formal olarak bir ilişki gösterilememiştir. Bu tümörlerin çoğu tanı anında musküler tabakaya infiltre olmuş yüksek dereceli tümörler olup, olgular sporadik ürotelyal karsinomlu hastalara göre daha genç bir yaş ortalamasına sahiptir ve her iki cinsiyet içinde dağılımları eşitir. Siklofosamidin riner bir metaboliti olan akrolein hem hemorajik sistitten hem de mesane kanserinden sorumlu tutulmaktadır (14, 16, 17).

1.4.3. Mesane Kanserlerinin Sınıflandırılması

Mesane kanseri için histolojik sınıflama önemli bir prognostik faktördür (19). Mesane tümörleri için farklı derecelendirme sistemleri kullanılmıştır. Albert C. Broders 1925'de Broders Sınıflaması ile 1'den 4'e kadar derecelendirme yapmıştır (20). 1940 yılında Ash tarafından yeni bir derecelendirme sistemi kullanılmıştır. 1960'da ise Mostofi iyi diferansiye papiller tümörleri ve papillomu tanımlamıştır (21).

Geniş çaplı ilk kabul edilmiş papiller ürotelyal neoplazm sınıflandırması Dünya Sağlık rgt'nün (DSÖ) 1973'de kabul ettiği sınıflamadır (19). Tümörler bu sınıflama ile dört kategoriye ayrılır; papillom, derece 1, derece 2 ve derece 3 karsinomlardır. Histolojik sınıflandırma hüresel anaplazinin derecesine göre yapılmıştır. Anaplazi, nükleer kalabalıklaşma, artmış hresellik, hüresel polaritede azalma, tabandan yzeyeye diferansiyasyon kusuru, hüresel boyutta düzensizlik, nükleer şekil değişiklikleri, nükleer pleomorfizm, anormal mitotik şekil ve dev hücreler olarak tarif edilmiştir (19).

Papillom; histopatolojik olarak, ince fibrovasküler bir sap etrafında, minimal dallanmalar gösteren, basit ekzofitik papiller yapılardır. Epitelde atipi yoktur, şemsiye hücreler bulunur. Mitoz genellikle yoktur, varsa bazalde lokalize olup atipik değildirler (19). Bazı vakalarda epitelde odaksal kohezyon kaybı ve yüzeyel hücrelerde nükleer irileşme, geniş eozinofilik sitoplazma, sitoplazmik vakuolizasyonlar ve dejeneratif değişiklikler izlenebilir. Yüzeyel hücrelerde izlenebilen bu değişiklikler dışındaki saptanan her türlü atipi bulgusu papillom tanısından uzaklaştırılmalıdır (19).

Derece 1; ürotelyal hücrelerde, papillaları düzgün organize olmuş, minimum nükleer atipili minimum hücre sel anormallikler izlenir. Bunun yanı sıra nükleer grooveler da izlenebilir. Mitotik figürler çok az ya da hiç yoktur. Derece 1 tümörlerin benign yapıda bir ürotelyal lezyon olan ürotelyal papillomdan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Derece 1 tümörler %69 oranında üreter orifisinde yerleşim göstermektedir. Bu tümörlerin rekürrens riski yüksektir (19).

Derece 2; derece 1 tümörlere benzer. Derece 2 tümörler hücre sel polaritede orta derecede azalma, orta derecede nükleer kalabalıklaşma, nükleer hiperkromazi içerir. Derece 2 tümörlerin rekürrens riski %45-67'dir (19).

Derece 3; papiller ürotelyal tümörler içinde en fazla nükleer anormallikler içerendir. Hücre sel anaplazi, nükleer kalabalıklaşma, artmış selülarite, nükleer pleomorfizm, artmış mitotik aktivite ve neoplastik dev hücreler ile karakterizedir. Lamina propria invazyonlu hastalarda cerrahi tedaviyi takiben %46-71 oranında rekürrens görülmektedir. Bu hastalarda agresif tedaviye gereksinim vardır (19).

DSÖ'nün 1973'te kabul ettiği bu sınıflama diğer sınıflamalara göre en başarılı olanıdır. Sınıflamanın basit ve prognoz tahminindeki yüksek başarısı ürologlar tarafından kabul edilmesine neden olmuş ve uygulanacak tedavinin belirlenmesinde kullanılmıştır (19). Papiller ürotelyal neoplazm ile ilgili ilk derecelendirme 1973'de yapılmakla birlikte, 1998 yılında "The Bladder Consensus Conference Committee" tarafından ürologlar, patoloğlar ve onkoloğlar tarafından efektif olarak kullanılabilir, mesane neoplazileri için kabul edilebilir evrensel ortak bir terminoloji geliştirmek amacı ile mesanenin noninvaziv papiller ürotelyal neoplazileri için yeni DSÖ/ISUP (The World Health Organization / International Society of Urologic Pathology Consensus Classification) sınıflaması geliştirilmiştir.

2004’de bu sınıflama kabul edilerek DSÖ’nün mavi kitapları serisinde “Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs”da yayınlanmıştır. Bu yeni sistem noninvaziv papiller ürotelyal neoplazmları dört katogoriye ayırmıştır (19).

- 1) Papillom
- 2) Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
- 3) Düşük dereceli karsinom
- 4) Yüksek dereceli karsinom (Tablo 1-3)

Tablo 1. DSÖ 1973 ve daha sonraki sınıflamaların karşılaştırılması (20).

DSÖ 1973	DSÖ/ISUP 1998	DSÖ 1999	DSÖ /ISUP 2004
Papillom	Papillom	Papillom	Papillom
Derece 2 Karsinom	DMPPÜN	Düşük Dereceli karsinom (DSÖ1)	DMPPÜN
Derece 3 Karsinom	DDPÜK	Yüksek Dereceli Karsinom (DSÖ2)	DDPÜK
	YDPÜK	Yüksek Dereceli Karsinom (DSÖ3)	YDPÜK

DMPPÜN : Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi

DDPÜK : Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom

YDPÜK : Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

Tablo 2. Mesane tümörlerinin WHO/ISUP sınıflaması (22)

Ürotelyal tümörler	Noroendokrin tümörler
<ul style="list-style-type: none">• İnfiltratif ürotelyal karsinom• Skuamöz diferansiyasyonlu• Glandüler diferansiyasyonlu• Trofoblastik diferansiyasyonlu• Nested• Mikrokistik• Mikropapiller• Lenfoepitelyoma benzeri• Lenfoma benzeri• Plazmasitoid• Sarkomatoid• Dev hücreli• İndiferansiye	<ul style="list-style-type: none">• Küçük hücreli karsinom• Karsinoid• Paraganglioma
Non-invaziv ürotelyal neoplazmlar	Melanositik tümörler
<ul style="list-style-type: none">• Ürotelyal karsinoma in situ• Non-invaziv papiller ürotelyal karsinoma, high grade• Non-invaziv papiller ürotelyal karsinoma, low grade• Düşük malign potansiyelli noninvaziv papiller ürotelyal neoplazm• Ürotelyal papillom• İverted ürotelyal papillom	<ul style="list-style-type: none">• Malign melanom• Nevus
Skuamöz neoplaziler	Mezenkimal tumorler
<ul style="list-style-type: none">• Skuamöz hücreli karsinom• Verrüköz karsinom• Skuamöz hücreli papillom	<ul style="list-style-type: none">• Rabdomyosarkom• Leiomyosarkom• Anjiosarkom• Osteosarkom• Malign fibröz histiositom• Leiomyom• Hemanjiom• Diğer
	Hematopoetik ve lenfoid tümörler
	<ul style="list-style-type: none">• Lenfoma• Plazmasitom
	Glandüler neoplaziler
	Adenokarsinom
	<ul style="list-style-type: none">• Enterik• Müsinöz• Taşlı yüzük hücreli• Berrak hücreli• Villöz adenom

Tablo 3: WHO/ISUP'a göre ürotelyal karsinomların sınıflandırması (22)

NORMAL ÜROTELYUM
NON-İNVAZİV ÜROTELYAL NEOPLAZİ
A- Flat (Düz) Ürotelyal Lezyonlar
<ul style="list-style-type: none">• Düz (flat) ürotelyal hiperplazi• Reaktif ürotelyal hiperplazi• Önemi kestirilemeyen ürotelyal atipi• Displazi• Carcinoma in situ (CIS)
B- Papiller Ürotelyal Lezyonlar
<ul style="list-style-type: none">• Papiller hiperplazi• Ürotelyal papillom• Ürotelyal papillom (inverted type)• Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm• Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom• Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom
İNVAZİV ÜROTELYAL NEOPLAZİ
<ul style="list-style-type: none">• Lamina propria invazyonu• Muskularis propria invazyonu

1.4.3.1. Ürotelyal Karsinoma İn Situ

Karsinoma in situ (CIS), ürotelyal epitel içerisindeki sitolojik olarak malign hücrelerin oluşturduğu non-papiller lezyonlardır. CIS' in morfolojik tanısı, anaplazi ve sitolojik atipinin olmasını gerektirir. Epiteli tam kat tutması gerekmez ancak genellikle tam kat tutulumu gözlenir. Tümöral hücreler pleomorfik ve iri olup, geniş sitoplazmaya sahiptir. Ancak bazen nukleus/sitoplazma oranı artmış küçük hücreler gözlenir. Kromatin yoğun, kaba ve kümelenmiştir. Nukleolus genellikle büyük, belirgin ve bazen çok sayıdadır. Mitotik figürler genellikle atipiktir ve üst tabakalarda gözlenir (21-24).

Karsinoma in situnun içerisinde geniş bir sitolojik atipi spektrumunu mevcut olup, dereceye göre CIS alt sınıflamaya tabi tutulmamalıdır. Çünkü bütün CIS'lar yüksek dereceli lezyonlardır. Geçmişte tam kat tutulumun olması gerekliliği

düşünülerek orta derecede displazi olarak tanımlanmıştır. Fakat CIS tanısı için tam kat tutulum gerekmemektedir (21-24).

Primer CIS ürotelyal neoplazmların %1-3'ünü oluşturur ve en sık mesanede gözlenir. CIS'lı hastaların %50'sinden fazlasında, hematüri ve iritativ semptomlar gözlenir. Endoskopik incelemede mukoza eritemli ve ödemlidir. Normal olarak da görülebilir (21-23).

Primer CIS, sekonder olanlara göre daha fazla invazyon ve progresyon gösterme eğilimindedir. Prognozu yaygın lezyonu olanlarda kötüdür (22).

1.4.3.2. Ürotelyal Papillom

Papillomlar WHO/ISUP (2004) sınıflamasına göre normal ürotelyal epitelle döşeli ekzofitik papiller lezyonlardır. Genellikle küçük çaplı, tek lezyonlar olarak görülürler. Büyük çaplı ve multifokal de olabilirler. İnsidansı %1-4 arasındadır. Erkek/kadın oranı 1,9/1'dir. Gençlerde görülme eğiliminde olup, çocuklarda da görülebilirler. Ortalama görülme yaşı 46'dır. Transüretral rezeksiyon tedavi edici olup, rekürrens düşüktür (21, 22). Papillomlar tekrarlayabilir fakat progresyon göstermezler (23). Histopatolojik olarak, ince fibrovasküler bir sap etrafında, minimal dallanmalar gösteren, basit ekzofitik papiller yapılardır. Stroma ödemli ve inflamatuvar hücre kümeleri içerebilir. Epitelde atipi yoktur, şemsiye hücreler bulunur. Mitoz genellikle yoktur, varsa bazalde lokalize olup atipik değildirler (23). Bazı vakalarda epitelde odaksal kohezyon kaybı ve yüzeyel hücrelerde nükleer irileşme, geniş eozinofilik sitoplazma, sitoplazmik vakuolizasyonlar ve dejeneratif değişiklikler izlenebilir. Yüzeyel hücrelerde izlenebilen bu değişiklikler dışındaki saptanan her türlü atipi bulgusu papillom tanısından uzaklaştırılmalıdır (23).

1.4.3.3. İnverted Papillom

Mesane tümörlerinin % 1'inden daha azını oluşturan bu lezyonlar, yüzeyden kabarık, soliter, bazen saplı olabilen polipoid görünümlü, 3-8 cm çaplı kitleler şeklindedir. En sık 60-70 yaşlarda gözlenir. Erkek kadın oranı 4-5/1'dir. Sıklıkla mesane trigonunda yerleşmektedirler. Histopatolojik olarak lamina propriaya invajinasyon gösteren, ancak kas tabakasını tutmayan, hücre kordonları ve trabeküllerinden oluşur (22, 23).

Trabeküllerin periferi bazal hücrelerden, santrali ise matür hücrelerden oluşur. Trabeküler ve glandüler iki ayrı tip tanımlanmıştır. Ürotelyal hücreler normal görünümde olmakla birlikte nadiren minimal atipi gözlenebilir. Mitoz oldukça nadir ya da yoktur. Vakaların az bir kısmında, aynı anda ya da inverted papillomu takiben ürotelyal karsinom gözlenebilir. Vakaların %1'inden daha azında rekürrensler bildirilmiştir (22, 23).

1.4.3.4. Düşük Malignite Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi (DMPPÜN)

Normal ürotelyal hücre kalınlığında sıralanma artışı olan ekzofitik ürotelyal papilloma benzeyen noninvaziv papiller bir neoplazmdır. Histolojik olarak hücre yoğunluğunun artmış olduğu ve polaritenin korunduğu, bazal katmanlarda palizatlanma olup buralarda mitoz izlenebildiği görülmektedir. Bu lezyonların neoplazi olduğu, fakat ürotelyal karsinom olmadığı belirtilmiştir. Klinik olarak erkeklerde daha sık (E/K:3/1) görülmektedir. Sistoskopik olarak lezyonlar 1-2 cm çapa ulaşabilmekte ve mesane yan duvarlarında veya üreteral orifislerin yakınında yerleşim gösterirler. Çalışmalar düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmların benign tümörler olmadığını, rekürrens açısından önemli bir risk taşıdıklarını göstermektedir. Bu hastalarda uzun süreli takip önerilmektedir (20, 22, 23, 25).

1.4.3.5. Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom (DDPÜK)

Genel olarak düzenli bir görünüme sahip olup, küçük büyütmelemlerle bile çok rahat tanınabilen minimal yapısal ve sitolojik özellikler görülür (22). Histolojik olarak dallanmalar gösteren papiller yapılar, kromatin dağılımında düzensizlik, nükleer polarite şekil ve boyut farklılıkları görülür. Hücre katmanlarında herhangi bir yerde mitoz görülebilir ancak daha çok bazal tabakadadır (22, 26).

1.4.3.6. Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom (YDPÜK)

Küçük büyütmede bile kolayca görülebilen belirgin sitolojik ve yapısal düzensizlik içeren görüntüyle karakterize tümörlerdir (20). Histolojik olarak kromatinde kabalaşma, nükleuslarda polarite kaybı, nükleol belirginliği ve pleomorfizm görülür (22, 23). Ürotelyumun her seviyesinde tipik ve atipik mitozlar

izlenir. Farklı diferansiyasyon alanları içeren yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomda ise derecelendirme en yüksek dereceli alana göre yapılmaktadır. Bu tümörler endoskopik olarak papiller, nodüler veya solid olabilirler. Tek veya multipl tümörlerdir (22).

1.4.3.7. İnvaziv Neoplaziler

1.4.3.7.1. Lamina Propria İnvazyonu

Lamina propria invazyonu, belirgin retraksiyon artefaktı eşliğinde lamina propriada ürotelyal nestler, kümeler veya tek tek hücrelerin bulunmasıyla karakterizedir. Orta veya belirgin yoğun amfofilik sitoplazmalı, büyük hiperkromatik nükleuslu hücrelerin oluşturduğu infiltratif koheziv adalar izlenir. Büyük yuvalanmaların etrafında palizatlaşan nükleuslar görülebilir. Nükleus genellikle pleomorfik olup, angulasyonlar içeren irregüler kontürlere sahiptir. Nükleoller oldukça değişken görünümde ve sayıda olup, bazı hücreler tek veya çok sayıda küçük nükleol içerirken, diğerleri büyük ve eozinofilik nükleolus içerir. Bizar ve mültinükleer tümör hücreleri içeren belirgin pleomorfizm alanları gözlenebilir. Mitotik figürler yaygındır ve anormal mitozlar görülebilir. İnvaziv yuvalar genelde desmoplastik stromal reaksiyon oluşturabilir ve malign iğsi komponent izlenimi oluşturabilir. Bu özellik psödosarkomatöz stromal reaksiyon olarak bilinir. Karsinom hücrelerinin çevresinde retraksiyon artefaktları sıklıkla bulunur ve vasküler invazyonla karışabilir (27).

1.4.3.7.2. Muskularis Propria (Detrusor Kas) İnvazyonu

Transüretal rezeksiyonda; muskularis propria invazyonunun muskularis mukoza invazyonundan ayrımı bazen zor olmaktadır. Muskularis propria invazyonunun değerlendirmesi çok önemlidir (pTa/pT1- pT2). Eğer biyopsilerde muskularis propria varsa ve de tümör kasa invaze ise bu bazen lamina proprianın belirgin muskularis mukoza fasikülleri (daha sık kadınlarda) ile karıştırılabilir. Muskularis propria invazyonunda tümör kalın düz kas demetlerindedir. Kas invazyonunu belirlemede zorlanılırsa trikrom boyası kullanılabilir. Genellikle kas invazyonu bulunduğu tümör hücreleri kas demetlerini oymuş görünümde olup, sıklıkla desmoplastik cevap bulunur (27).

1.4.3.7.3. Skuamöz Hücreli Karsinom

Mesanein skuamöz hücreli karsinomunun prevalansı değişiklik göstermektedir. Tüm mesane kanserlerinin yaklaşık %3-7'sini oluşturmaktadır. Bu tanı sadece yaygın keratinizasyon gösteren tümörler için kullanılmalıdır. Bunun dışında kalan olgular için "skuamöz diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom" tanımlaması daha doğrudur. Bu tümörlerden bazıları kronik sistite bağlı skuamöz metaplazi zemininden gelişir. Ayrıca ekstrofi, mesane fonksiyon kaybı, kronik inflamasyon, taşlar, kronik katater kullanımı, uzun süreli siklofosamid kullanımı gibi durumlarda görülebildiği rapor edilmiştir. Diğer iyi bilinen ilişkili olduğu durum Mısır, Sudan gibi ülkelerde görülen endemik şistozomiazistir. Bu tür kanserler ürotelyal karsinoma yakalanmış kişilere oranla ortalama 10 ila 20 yaş daha genç kimselerde görülmektedir. S. haematobium enfeksiyonuna bağlı kanserler ekzofitik, nodüler ve dallanan lezyonlar olup genellikle iyi differansiyedirler. Lenf nodu ve uzak metastaz oranları (%8-10) daha düşüktür (28). Skuamöz hücreli karsinomlar ülser olma eğilimindedirler ve tanı anında infiltrasyon vardır. Verrüköz varyant dışında, mesane skuamöz karsinomlarının büyük kısmı tanı konduğunda orta veya az diferansiye karakterde, derin invazyon gösteren tümörlerdir (29, 30).

1.4.3.7.4. Adenokarsinom

Mesane malignitelerinin yaklaşık %2,5'ini oluşturan bu tümörler tümüyle glandüler elemanlardan oluşur. Diğer varyantlar gibi ürotelyal karsinomun diferansiyasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir. Mesane ekstrofisine eşlik eden karsinomların %90'nını oluşturur. Adenokarsinomlar trigon ve arka duvar başta olmak üzere mesane yüzeyinin herhangi bir bölgesinden gelişebilir. Klasik ürotelyal karsinomlardan en önemli farkları yaklaşık 2/3'sinin tek kitle şeklinde olmasıdır. Makroskopik görünümleri papiller, nodüler, düz-ülseratif olabilir. Mikroskopik olarak önemli bir kısmı kolonik tip bez epitelinden meydana gelir ve yaygın ekstraselüler musin varlığı dikkati çeker. Komşu epitelde sistitis sistika veya glandülaris ya da glandüler metaplazi tarzında değişiklikler sık gözlenir. Nadiren villöz adenom eşlik edebilir. Tanı konduğunda büyük kısmı ileri evre tümörler

olduğundan klinik seyir ağırdır, ancak prognozları klasik ürotelyal karsinomlardan farklı değildir (30, 31).

1.4.3.7.5. Küçük Hücreli Karsinom

Mesanenin küçük hücreli karsinomu tüm mesane tümörleri içinde %0,35-0,70 oranında görülür. Histolojik olarak akciğerin küçük hücreli karsinomunu andırır. Küçük hücreli karsinomlar pür veya in situ veya invaziv ürotelyal karsinom, adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ya da sarkomatoid karsinomla birlikte görülebilir. Mikroskopik olarak, solid büyüme paterni gösteren, hiperkromatik küçük nükleus ile dar sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Bazen rozet formasyonu görülebilir. Yüksek dereceli, agresif tümörlerdir. Hastaların yarısından fazlasında tanı anında başta bölgesel lenf nodları olmak üzere kemik, karaciğer, akciğer gibi azalan sıklıktaki bölgelere metastaz vardır. Mesanenin küçük hücreli tümörlerinin prognozu kötüdür (27, 32).

1.4.3.7.6. Sarkomatoid Karsinom

Sarkomatoid karsinom mesanenin nadir tümörlerinden olup, tüm mesane tümörleri içinde görülme oranı %0,3'tür. Malign epitelyal komponent (ürotelyal, glandüler, skuamöz, indiferansiye) ile sarkomatoid paternin bir arada olduğu tümörlerdir. Mezenşimal elementler genellikle kondrosarkom ya da osteosarkomdur. Yüksek dereceli tümörler olup epitelyal orjinlerini ayırmak zor olabilir. Çünkü sıklıkla ülseredirler (33). Epitelyal alandan iğsi hücre paternine geçiş dikkatlice araştırılmalıdır. Bazı ürotelyal karsinomlar belirgin iğsi hücre komponentleri içerir ve bazen sarkomatoid kanser olarak adlandırılırlar. Bunlar da kötü prognozludur ancak gerçek karsinosarkomlarla karıştırılmamalıdır. Elektron mikroskopisi ve sitokeratin, karsinoembriyolojik antijen (CEA), insan koryonik gonodotropin (HCG) gibi immünohistokimyasal boyalar epitelyal orjini saptamada yardımcı olabilir. Sarkomatoid karsinomlar yüksek dereceli tümörler olup, prognoz invazyon derinliği ile korelasyon gösterir (14, 16, 30).

1.4.3.7.7. Metastatik Karsinom

Metastazlar sıklıkla kolon karsinomunun direkt yayılımı başta olmak üzere sırayla prostat, rektum ve serviks uteridendir. Daha az sıklıkla mide, deri, meme ve

akciğerden metastatik yayılım şeklindedir. Primer melanom, lenfoma ve lösemi de mesaneyi tutabilir (14, 17).

1.5. Tanı

1.5.1. Semptomlar

Mesane kanserinin en sık görülen semptomu ağrısız hematüri olup, hastaların %85'inde görülür. Mikroskopik hematüri ise olguların tamamına yakınında vardır. İleri yaştaki ve özellikle erkek hastalarda ağrısız gross hematüri öncelikle akla mesane tümörünü getirmelidir (22). Hematüri derecesi hastalığın şiddeti ile korele değildir. Bazı hastalar irritatif mesane semptomları ile gelirler (%20). Bunlar disüri, pollaküri ve urgency gibi semptomlardır. Bu durum daha çok karsinoma in situ veya mesanenin yaygın tutulduğu tümörlerde gözlenir. Pelvik kitle ve lenfatik obstrüksiyona bağlı alt ekstremitte ödemi, üreter obstrüksiyonuna bağlı şiddetli lomber ağrı, üşüme, titreme ve akut piyelonefrit atakları görülebilir. Küçük bir grup ise, ilerlemiş veya yayılmış mesane kanserine bağlı olarak iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, karın ağrısı ve kemik ağrısı gibi yakınmalar ile başvururlar (26).

1.5.2. Fizik Muayene

Mesane tümürlü hastalarda genellikle tipik bir fizik muayene bulgusu yoktur. Fakat anestezi altında boş mesane ile yapılacak bimanuel muayenede varsa pelvik kitle ve fiksasyon belirlenebilir. Metastatik hastalık düşünülen olgularda hepatomegali, supraklavikular veya inguinal lenfadenopati yönünden hastalar incelenmelidir (22, 26).

1.5.3. Mesane Kanserlerinde Radyolojik Görüntüleme

Mesane tümörleri tanısında altın standart sistoskopik görüntüleme eşliğinde histopatolojik tanı olup, radyolojik görüntüleme gelişen teknoloji sayesinde mesane kanseri tanısı, evrelemesi ve takibinde önemli rol alır hale gelmiştir (34, 35).

1.5.3.1. İntrevenöz Pyelografi (İVP)

Geçmişte ağrısız hematüri nedeni ile başvuruda bulunan olguların değerlendirilmesinde ilk olarak kullanılan yöntemdi. O dönem yapılan çalışmalarda mesane kanserinin tespitinde doğruluk oranının %26-86 olduğu bildirilmiştir (36).

Ancak yapılan çalışmalarda olgulara İVP yapılmaması durumunda mesanenin malign patolojisinin tespitinde problem oluşturmadığı ortaya çıkmıştır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan BT ürografinin klinik kullanıma girmesi ile İVP'nin renal toplayıcı sistem ve üreterlerin görüntülemeadaki üstünlüğü tartışılır hale gelmiştir (37).

1.5.3.2. Ultrasonografi (USG)

Uygulanması kolay, ucuz, non-invaziv ve tekrar edilebilir olması en büyük avantajı olup, mesanenin dolu olması dışında ek bir hazırlık gerekmez (36, 37). USG'nin başarısı için uygulayıcının deneyimi kadar tümöral kitlenin yeri ve büyüklüğü de önemlidir. 0,5 cm'den küçük kubbe ve mesane boynundaki kitleler kolaylıkla gözden kaçabilir. Yer ve büyüklük dikkate alınmaksızın mesane kanserlerinin %82-96'sı USG ile tespit edilebilir (38, 39).

Doppler USG incelemenin evreleme ve derecelendirmede katkısı yoktur. Her ne kadar tümör mesane dışı doku ve organları tuttuğunda evrelemedeki doğruluğu azalsa da, mesane duvarındaki tutulum derecesi hakkında en kesin bilgi üretral yoldan yapılan USG görüntüleri ile elde edilir. Yapılmış bir çalışmada, patolojik evre ile transüretral USG bulguları arasında yüzeysel mesane tümörleri için %100 korelasyon saptanırken, invaziv tümörler için yüksek korelasyon %96-98 olduğu bildirilmiştir (40).

1.5.3.3. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografinin mesane evrelemedeki kullanımı ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Mesane tümöründeki en önemli kullanım alanının T2b (derin kas invazyonu) ve evre T3 (ekstra vezikal yayılım) olan tümörlerin ayırımında olduğu bildirilmekte ise de bazı çalışmalarda özellikle lokal evrelemede BT'nin güvenilir bir teknik olmadığı savunulmaktadır (41-43).

Transüretral rezeksiyon (TUR) sonrası gelişen fokal kalınlaşma ve perivezikal dokuda yağ dokudaki dansite artışı, tümörü ve derin invazyonu taklit ederek üst evrelemeye neden olabilir. Bu nedenle özgünlüğün artırılması için en uygun BT incelemesinin TUR'dan sonra en az 7 günden sonra yapılması önerilir (44).

Lenf nodlarında büyüme ve uzak metastazlar BT ile tespit edilebilir. Ancak BT ile lenf nodlarındaki büyümenin metastatik ya da reaksiyonel olup olmadığını gösteren güvenilir bir kanıt bulunmamaktadır (45).

1.5.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik Rezonans Görüntüleme mesane tümörü tespiti için bir tarama testi değildir ve genellikle tümör varlığı ispatlanmış olgularda uygulanır (46). Literatürde MRG'nin evrelemedeki doğruluğu %50-%90 arasında bildirilmiştir (46, 47).

Manyetik Rezonans Görüntüleme ile erken evre tümörleri (Tis, Ta, T1 ve T2a) güvenilir bir şekilde ayıramamaktadır (48). Endorektal koil ile yapılan bir çalışmada, kontrastlanma sonrası belirgin bir submukozal opaklaşma olduğu ve bu şekilde mesane duvarının 3 tabakaya ayrılabilirdiği saptanmış ve Tis, T1 ve T2 tümörlerin ayrılabilirdiği belirtilmiştir (49).

Uygulanan bir diğer çalışmada dinamik kontrastlı MRG inceleme ile kas invaziv olmayan tümörlerin; invaziv tümörlerden ve organ sınırlı tümörlerin, perivezikal invazyonu olanlardan ayırımında doğruluğu sırası ile %85-%82 olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada tümör evrelemesinin en sık yanılığının üst evrelemede olduğunu bildirilmiştir (49).

Manyetik Rezonans Görüntüleme aynı zamanda radyoterapi öncesinde prognostik bilgi sağlama açısından, kemoterapi ve radyoterapiye cevabın değerlendirilmesinde kullanılabilir (48, 49).

1.6. Sitoloji

İdrar sitolojisi mesane yüzeyinden dökülmüş hücrelerin mikroskopik olarak incelenmesidir. Dökülen hücreler arasında normal veya neoplazik hücreler olabilir. Yüksek gradeli tümörlerde duyarlılığı daha yüksek olup, %80'ler civarındadır. Noninvaziv ve ucuz olması, yüksek gradeli tümörlerde ve özellikle karsinoma in

situda duyarlılığının yüksek olması bu testi tanı ve takiplerde vazgeçilmez yapmaktadır (50, 51)

1.7. Tarama Testleri

Mesane kanseri tanısı sadece semptomatik hastada veya takipte olan hastada değil; aynı zamanda toplum taramaları veya risk gruplarının taraması ile de sağlanabilir. Ayrıca bu belirleyiciler tanı almış hastaların izleminde ve prognoz tayininde de kullanılabilir. Nükleer matriks proteini 22 (NMP-22) bugün en yaygın kullanılan tanısal testlerden bir tanesidir. Nükleer matriks proteinleri hücre çekirdeğinin içinde yer alır. Sağlıklı bireylerde idrarda NMP-22 düzeyleri düşük iken, mesane kanserlilerde 25 kata kadar yükselebilir. Ancak vücudun her hücresi içinde bulunduğundan artmış hücre ölümü olan durumlarda yükselebilir. Çeşitli çalışmalarda duyarlılığı %47-100, özgüllüğü ise %60-90 olarak bulunmuştur. Mesane tümörlerinin takibinde ayrıca hücre bazlı belirleyiciler de kullanılmaktadır. Tolemeraz ve Mikrosatellit analizi bunların en önemlilerindedir (50, 51).

1.8. Sistoskopi

Sistoskopi, papiller mesane kanserlerinin tanısında vazgeçilemez yöntemdir. Kesin tanı için doku rezeksiyonu gerekir. CIS varlığının ispatı için sitoloji ve/veya biyopsiler ile birlikte uygulanır. Konvansiyonel sistoskopide soğuk ışık kaynağı ile beyaz ışık kullanılır. Yüzeyden kabarık olmayan ve küçük lezyonlarda ve özellikle CIS varlığında yeterli olmayabilir. Bu nedenle yeni arayışlar sürmektedir. Makroskopik yardımcı görüntüleme yöntemlerinden Foto Dinamik Tanı (FDT) ve Dar Bant Görüntüleme (DBG) yeni kanser görüntüleme metodları olarak günlük pratikte kullanılmaktadır. Daha deneysel mikroskopik yardımcı görüntüleme yöntemleri ile in vivo etkin tanı hedeflenmektedir. Bu mikroskopik yöntemlere örnek olarak, konfokal lazer endomikroskopi (CLE), optik uyumluluk tomografi (OCT) ve mor ötesi mikroskopik floresan sistoskopi sayılabilir (51).

1.9. Evreleme

Mesane kanserinin patolojik evrelemesi en önemli prognostik faktördür. Evreleme hem homojen hasta popülasyonundan oluşan klinik çalışmaların dizayn

edilmesini hem de farklı merkezlerden elde edilen klinik ve patolojik bulguların karşılaştırılmasını mümkün kılar (52)(Tablo 4).

Mesane kanserleri için “Union International Contre le Cancer” (UICC) tarafından uygun bulunan ve genel olarak kabul gören 2002 TNM evrelemesi, 2009 yılında güncellenmiştir. Bu güncellemede lenf nodu tutulumu, lokalizasyon ve tek/multipl tutulum temelinde yeniden şekillendirilmiştir (52)(Tablo 5).

Tablo 4. Evrelere Göre Tümörlerin Gruplanması (53)

'STAGE GROUPING'			
Evre 0a	Ta	N0	M0
Evre 0is	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2a	N0	M0
	T2b		
Evre III	T3a	N0	M0
	T3b		
	T4a	N0	M0
Evre IV	T4b	N0	M0
Herhangi bir	T	N1	M0
Herhangi bir	T	N1	M0
Herhangi bir	T	N1	M0
Herhangi bir	T	N1	M1

Tablo 5. Mesane kanserinin TNM evrelemesi (53)

Primer tumor
Tx: Primer tümör değerlendirilememektedir.
T0: Primer tümör yok
Ta: Non-invaziv papiller karsinom
Tis: Karsinoma in-situ: “flat tümör”
T1: Subepitel bölgede tümör mevcut
T2: Tümör muskularis propriayı içermekte
T2a: Tümör yüzeysel kas dokusunu tutmuş (iç yarı)
T2b: Tümör derin kas dokusunu tutmuş (dış yarı)
T3: Tümör perivezikal bölgeyi tutmuş
T3a: Mikroskopik olarak
T3b: Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)
T4: Tümör; prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar gibi yapıları tutmuş
T4a: Tümör prostat, uterus veya vajinayı tutmuş
T4b: Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutmuş
Lenf bezleri
NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: Tek bir bölgesel lenf nodunda tutulum (hipogastrik, obturator, dış iliak veya presakral lenf nodu)
N2: Multipl bölgesel lenf nodu tutulumu (hipogastrik, obturator, dış iliak veya presakral lenf nodu)
Metastazlar
Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var

1.10. Prognoz

Mesane karsinomlarında prognoz değişik parametrelerle ilişkilidir.

- 1- **Evre:** En önemli prognostik göstergedir (52, 54, 55).
- 2- **Lenf Nodu Tutulumu:** Evrelendirme şeması lenf nodu tutulumunu içermektedir ve kötü prognoz işaretidir. Bu hastalarda özellikle de birkaç lenf nodu tutulumu varsa, uzun süreli sağkalım oranı 0'a yakındır (30).
- 3- **Mikroskopik Grade:** Evre ile ilişkilidir. Derece I ve Derece II tümörlerin çoğu yüzeysel olup, Derece III ve Derece IV tümörler derin invazyon yaparlar. Derece evreden bağımsız değerli bir parametredir (56). Tümör derecesi kasa invaziv karsinoma ilerlemede en önemli prognostik biyolojik göstergedir (57).
- 4- **Hasta Yaşı:** Hayatın ilk iki on yılında görülen tümörler genellikle iyi differansiye, invazyon yapmayan ve çok iyi prognoza sahip tümörlerdir (8). Bir çalışmada 40 yaşın altındaki hastalarda daha az patolojik agresiflik saptanmıştır (58).
- 5- **Tümör Lokalizasyonu:** Mesane boynundaki tümörler daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Mesane kubbesindeki tümörler yüksek dereceli olma eğiliminde iken; lateral duvar ve üreterik orifis tümörlerinin düşük dereceli olma eğilimleri vardır (30).
- 6- **Mesane Mukozasındaki Anormallikler:** Ana tümör kitlesinden uzaktaki, küçük tümör odakları veya displastik değişiklikler yüksek rekkürens oranı ile ilişkilidir (30).
- 7- **Vasküler İnvazyonu:** Lenf damarı ya da kan damarı invazyonu yüksek rekkürens ile ilişkili bulunmuştur. Şüpheli vakalarda vasküler invazyon faktör 8 ilişkili antijen, CD 31 ve CD34 kullanılarak bakılabilir (30, 56, 59).
- 8- **Tümör Cerrahi Sınır ve İltihabi Yanıt:** Çevre dokuları iten ve etrafında lenfositik reaksiyon içeren tümörlerin prognozu daha iyi bulunmuştur (30).
- 9- **Tümörü İnfiltrate Eden Lenfositler:** Tümörü infiltre eden lenfositlerin yoğunluğu tümör derecesi ve Ta-T1 olan tümörlerde progresyon ile

ilişkili olarak bulunmuştur, ancak bu ilişki çok değişkenli analizler ile gösterilememiştir (30)

10- Tümör Boyutu: Evre II tümörlerde, tümör boyutu metastaz riski ve derin kas invazyonu açısından daha iyi bir göstergedir (30). Tümör boyutu tümör invazivliğini etkiler. Bir çalışmada tümör boyutu 5 cm baz alınarak ayrılmış ve bunlarda muskularis propria invazyonu bakıldığında 5 cm'den büyük olan tümörlerde invazyon oranı 4 kat fazla bulunmuştur (56).

11- Kan Grubu Antijenleri: ABH ve Lewis kan grubu antijenleri (Lea, Leb ve Ley) normal ürotelyum yüzeyinde vardır. Lewis X antijeni normal yetişkin ürotelyumunda yoktur, bazen şemsiye hücrelerinde görülebilir. Ürotelyal hücrelerde malign transformasyon görülmesi, ABH kan grubu antijenlerinin kaybı ve yükselen Lewis X (Lex) antijen ekspresyonu ile ilişkilidir. Bununla beraber ABH antijen delesyonu yüksek rekkürens oranı ve invaziv mesane tümörü gelişimi ile koreledir (60-65).

12- DNA Ploidi: İdrarda flowsitometri değerlendirmesi selüler DNA'nın ölçümü ile olur. Anaploid hücre popülasyonları yüksek derece karsinom veya in situ karsinom varlığındadır. Diploid tümörler genellikle düşük grade ve düşük evrede olma eğilimindedir ve daha iyi prognozludur. Flowsitometri ile özellikle karsinoma in situsu veya yüksek gradeli malignitesi olan hastalarda %80-90 oranında doğru sonuç alınır. DNA ploidi ile mikroskopik derece ve klinik gidiş arasında yüksek korelasyon gözlenmiştir (66-69).

13- Hücre Proliferasyonu: Hücre proliferasyon markerleri tümör derecesi ile korele olup evre ile korele değildir (70, 71).

14- Kromozomal Aberasyonlar: Y kromozomu kaybı ve 1. ile 17. genlerin polizomisi yüksek progresyon ile koreledir (72).

15- P53: P53 geni 17. kromozomun kısa kolunda bulunur. Hücre bölünmesinde düzenleyici olarak rol oynar (73). P53 gen mutasyonu; mesane tümörleri de dahil olmak üzere insandaki tümörlerde en sık görülen defektir (74). Normal p53 protein kaybının ya da 25

mutasyonunun neoplastik hücre büyümesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (75). Mutant p53 ekspresyonunun mesane kanserinde erken invazyon ve metastaz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (76). T1 ve T2a mesane karsinomlarında p53 overekspresyonu progresyon ile istatistiksel olarak yüksek korele bulunmuştur (76).

16- RB Geni: Rb gen proteini azalan tümörlerin diğerlerinden daha agresif davranışta oldukları bulunmuştur (77).

17- E-Kaderin Kaybı: E-kaderin intrasellüler adhezyonu sağlayan glikoprotein yapıda bir transmembran proteindir. Epitelyal tümörlerde değişmiş ya da bozulmuş E-kaderin fonksiyonunun neoplastik hücrelerin normal kohesiv yapıdan ayrılmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. E-kaderin invazyona karşı önemli bir bariyerdir. Bir çalışmada e-kaderin kaybı olan mesane tümörlü hastaların olmayanlara göre daha kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür. E-kaderin evre ile koreledir fakat grade ile korele değildir (78-80).

18- CD44 Varyant Protein Kaybı: Fokal CD44 varyant protein kaybı, süperfisial mesane karsinomlarında immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş, kısa rekkürensiz aralık ile yüksek korele bulunmuştur (81).

19- P27 ve Siklin-e Kaybı: Bu iki hücre siklus düzenleyicisinin kaybı, yükselen histolojik agresiflik ve azalan yaşam süresi ile koreledir. Aynı zamanda bir siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan WAF1/p21 ekspresyonunun hastalısız geçen zamanı kısalttığı gözlenmiştir (82, 83).

20- Sitokeratin 20: Bir çalışmada, anormal sitokeratin 20 boyanma paterni gösteren tümörler diğerlerine göre daha fazla rekürrens göstermişlerdir (84).

1.11. Mesane Kanserlerinde Tedavi

Mesane kanserlerinde tümörün evresi ve davranışı farklılıklar gösterdiği için yapılan tedaviler de çok çeşitlidir. Tümörün klinik ve histopatolojik evresi genelde paralellik gösterdiğinden, tedavi planlanırken hastalığın klinik evresi göz önüne alınır (85).

1.11.1. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri

Bu durumda tedavinin amacı kansere bağlı mortaliteyi azaltmak için rekürrensi ve progresyonu önlemektir. TUR sonrası rekürrens riskini azaltmak için intravezikal kemoterapi uygulanmaktadır. Tekrarlayan düşük dereceli Ta tümörü ve yüksek dereceli Ta ve T1 lezyonları olan hastalarda, TUR sonrası CIS olan ve adjuvan intravezikal kemoterapi alan hastalarda da rezeksiyon sonrası Bacillus Calmette-Guerin (BCG) ile intravezikal kemoterapi önerilmektedir (85).

1.11.2. Kasa İnvaze Mesane Kanseri

1.11.2.1. Neoadjuvan Kemoterapi

Kas invazyonu olan mesane kanserli hastalarda standart tedavi radikal sistektomidir. Fakat bu tedavi ile hastaların yaklaşık olarak %50'sinde 5 yıllık yaşam sağlanabilmektedir. Bu nedenle neoadjuvan kemoterapi kullanımı gündeme gelmiştir. Bu nedenle kas invazyonu olan mesane kanserli hastalarda mikrometastazları yok etmek, tümörün evresini düşürmek, cerrahi sırasında yayılan hücrelerin ekimini azaltmak ve yaşam süresini uzatmak amacıyla neoadjuvan sistemik kemoterapi araştırılmaktadır. Bazı hastalar için aşırı tedavi olması ve sistektomi zamanını geciktirmesi neoadjuvan kemoterapinin dezavantajıdır. MVAC (metotreksat, vinblastin, doxorubicin, cisplatin) kemoterapisinin ciddi granülositopeni, bulantı, kusma, stomatit, diyare veya konstipasyon yaptığı gösterilmiştir ve toksik etkilerine bağlı %3-4 mortalite oranı bildirilmiştir (86). İçerisinde cisplatin olan neoadjuvan kemoterapi 5 yıllık yaşam süresini %5-7 oranında arttırmaktadır. Fakat performansı kötü ve renal yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir (87).

1.11.2.2. Radikal Sistektomi

Radikal sistektomi sonrası 5 yıllık yaşam tek merkezli geniş serilerde %45-66 olarak rapor edilmiştir. Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda radikal sistektomi sonrası mortalite oranı %3 civarında, cerrahiden sonraki ilk 30 gün içindeki komplikasyon oranı da %25 ile %57 arasında bildirilmiştir. Sadece cerrahi uygulanan T2 evreli hastaların %20-30'unda, T3 evreli hastaların %40-60'ında ve T4 evreli hastaların %70-90'ında uzak metastaz veya lokal rekürrens görülmüştür ve bu

hastalarda kansere bağlı ölüm meydana gelmiştir. 5 yıllık ortalama yaşam oranları T2 hastalıkta %66, T3 hastalıkta %35 ve T4 hastalıkta %27 olarak belirlenmiştir (87).

Radikal sistektomi endikasyonunu;

1) T2-T4a, N0-Nx, M0 evresi olan

2) Yüksek riskli ve tekrarlayan yüzeysel tümörü olan

3) BCG tedavisine dirençli CIS olan

4) Yüksek dereceli T1 tümörü olan ve TUR veya intravezikal tedaviyle

kontrol altına alınamayan yaygın tümörü olan hastalar oluşturur (87).

1.11.2.3. Mesane Koruyucu Tedavi

Tek başına TUR çoğu hastada küratif tedavi seçeneği olmamakla birlikte, tümörün yüzeysel kas tabakasına sınırlı kaldığı ve tekrarlanan biyopsilerde tümörün görülmediği durumlarda ya da hastanın radikal sistektomiye uygun olmadığı veya kabul etmediği durumlarda bir tedavi seçeneği olabilmektedir. Sistektomiye uygun olmayan hastalarda radyoterapi de bir seçenek olabilir ancak küratif tedaviye göre daha az etkilidir. Seçilmiş hastalarda TUR ile birlikte MVAC gibi sisplatin içeren kemoterapi rejimi uygulaması, sistektomi yapmadan uzun yaşam süresi sağlayabilir fakat bu rutin olarak önerilmemektedir. Ayrıca kemoterapi primer tedavi olarak mesaneye lokalize hastalıkta yalnız başına önerilmemektedir. Medikal ya da sosyal nedenlerden dolayı radikal sistektomi uygulanamayan hastalar için bu tedavilerin kombinasyonu bir tedavi seçeneği olabilir (87).

1.11.2.4. Adjuvan Kemoterapi

Patolojik evre kesin belirlendikten sonra uygulanması, mikrometastazlar için düşük riski olan hastalarda aşırı tedaviden kaçınılabilmesi, özellikle kemoterapiye yanıtız hastalarda cerrahi tedavinin geciktirilmiş olmaması adjuvan kemoterapinin avantajlarındanır. Tümörün kemoterapiye in vivo yanıtının değerlendirilememesi ve operasyon sonrası dönemde gelişebilen morbid olaylara bağlı olarak kemoterapinin gecikmesi ya da tolere edilememesi ise dezavantajlarındanır. Hala adjuvan kemoterapi araştırılmaktadır ve rutin kullanımı hakkında yeterli veri yoktur (87).

1.11.2.5. Metastatik Hastalık

Mesane kanserli hastaların yaklaşık %30'unda kas invazyonu vardır ve bunların %50'sinde radikal sistektomi sonrası relaps görülmektedir. Bu relapsların yaklaşık olarak %30'u lokal olmakla birlikte uzak metastazlar daha sık görülmektedir. Tanı anında hastaların %10-15'inde de metastaz vardır. Metastatik hastalıkta prognoz oldukça kötüdür ve ortalama yaşam süresi yaklaşık olarak 12–15 aydır. Sisplatin içerikli kemoterapilerin metastatik hastalarda standart tedavilere göre daha etkin olduğu görülmüştür. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda sisplatin yerine daha az etkili olsa da karboplatin kullanılabilir. Metastatik hastalarda Paklitaksel ve Dosetaksel'in kullanımı da araştırılmaktadır. Sonuç olarak metastatik mesane kanseri mortal seyreden bir hastalık olup, mevcut tedaviler yetersiz kalmaktadır. Yeni çalışmalara ve yeni ajanlara ihtiyaç vardır (86).

1.12. Klor İyon Kanalları Ve Görevleri

Elektronegatif bir iyon olarak klorür, membran potansiyelindeki değişiklikler yoluyla nöronların ve kasların uyarılabilirliğini düzenlemede önemli bir rol oynar. Memelilerde 9 adet klor iyon kanalı (CIC) proteini tanımlanmıştır. Bu CIC'lerin dördü plazma membranında tanımlanmış olup kanal olarak çalışırken, (Tablo 6) diğer beşi hücre içi zarlarda lokalize olup, Cl/H değişiminden sorumludur (Tablo 7). CIC proteinlerinin üçü, uygun taşıma fonksiyonu için gerekli olan bir b-alt birimini (CICKa, CIC-Kb ve CIC-7) içerir ve başka bir üye (CIC-2), değişmeyen bir temel b-alt birimini içerir. Klorid iletkenliği veya Cl/H translokasyonundaki bozukluklar genetik olarak kalıtsal hastalıkların nedenleridir (88).

Tablo 6. Memeli klorür kanalları (88)

	İzoform	Doku	Görev	İnsanlardaki hastalık	Deneyisel bozuklukta
Cl kanalları (hücre yüzeyi)	CIC-1	İskelet kasları	Dinlenme membranı potansiyeli	Konjenital Myotoni	Konjenital Myotoni
	CIC-2 / (GlialCAM)	Beyin; böbrek; karaciğer; kalp; pankreas; iskelet kasları; akciğerler ve GIS	Transepitelyal taşıma	Lökodistrofi azospermi	Retinal ve testisküler dejenerasyon, lökodistrofi
	CICKa/Barttin	İç kulak, böbrek	Transepitelyal taşıma	Barttin kaybı (böbrek tuz kaybı ve sağırlık)	Diyabetes İnsipidus
	CICKb/Barttin			CICKb'nin Kaybı: Bartter III (Renal tuz kaybı)	

Tablo 7. Memeli CIC klorür dönüştürücüler (88)

	İzoform	Doku	Görev	İnsanlardaki hastalık	Deneyisel bozuklukta
Cl / H taşıyıcısı Hücre içi (Endo / lizozomlar)	CIC-3	Yaygın	İntraselüler veziküllerin iyon homeostazı		Retina ve beyin dejenerasyonu
	CIC-4	İskelet kasları; beyin ve kalp	Endozomların iyon homeostazı	Entellektüel yetersizlikler	
	CIC-5	Barsak böbrek	Endozomların erken iyon homeostazı	Dentin hastalığı	Bozulmuş böbrek endositozu
	CIC-6	Nöron	Endozomların geç iyon homeostazı		Lizozomal depo hastalığı
	CIC7/Ostm1	Beyin; böbrek; karaciğer ve kemik	Osteoklastlarda laküner emilimin asitlenmesi; lizozomların iyon homeostazı	Osteopetrozis; retinal dejenerasyon; lizozomal depo hastalığı	Osteopetrozis; retinal dejenerasyon ; lizozomal depo hastalığı

1.13. Hücre Homeostazında Klor İyon Kanallarını ve Dönüştürücülerinin Önemi

CIC proteinleri bir dizi fizyolojik süreç için önemlidir. İskelet kasında, sodyum ve potasyum kanalları, aksiyon potansiyelinin yayılması için gerekli katyonların akışını sağlar ve CIC-1 tarafından üretilen Cl akımı, kas lifinin uygun şekilde yeniden polarizasyonu için kritik öneme sahiptir. CIC-1 fonksiyon bozukluğu bir kasılmadan sonra kas gevşemesinde gecikmeler ile karakterize bir durum olan miyotoniye yol açar. Henle kulpunun çıkan kolundaki CIC-Kb ve enterositlerdeki CIC-2'ler Na-K-ATPaz ile birlikte çalışarak lümeden interstisyuma Na ve Cl taşınması için gereklidir. İç kulakta, KCNQ1 / KCNE1 KC kanallarının aracılık ettiği endolimfte K⁺ birikimi, sadece CIC-K kanalları hücrede biriken Cl'i interstisyel sıvıya geri döndürdüğü için mümkündür. Endosomal / lizozomal yolağın veziküler membranlarda, endositoz, kesecik ayrımı ve lizozomal sindirimde gerekli olan veziküler asitleşme için, CIC'lerin aracılık ettiği Cl/H değişimi gereklidir. Sistemin tek bir bileşenindeki işlev bozukluğu, lokal veya sistemik hastalıklarda ortaya çıkabilecek ciddi iyon dengesizliklerine yol açabilir. CIC-1, CIC-2, CIC-K, CIC-5 ve CIC-7'nin fonksiyon bozukluğu, sırası ile miyotoni konjenita, azospermi / lökodistrofi, Bartter sendromları tip 3 ve 4, Dent hastalığı, ve sırasıyla osteopetroz / retinal dejenerasyon / lizozomal depo hastalığına yol açabilir (88).

CIC-1: İskelet kası, K iletkenliğinden dört kat daha fazla benzersiz yüksek dinlenme Cl iletkenliğine sahiptir. CIC-1, iskelet kasındaki Cl iletkenliğinin baskın aracıdır. Miyotonik liflerde, CIC-1 iletkenliğinin olmaması, kasları aktif tutan, gevşemeyi geciktiren otonom fiber aksiyon potansiyellerine yol açar. Miyotoni konjenitaya sahip ailelerde CIC-1 geninde mutasyonlar tespit edilmiştir (89).

CIC-2: CIC-2, yaklaşık %50 oranında CIC-1 ile özdeştir ve beyin, böbrek, pankreas, iskelet kasları, kalp, akciğerler, gastrointestinal sistem ve karaciğer de dahil olmak üzere çeşitli dokulara ait hücrelerin plazma membranında eksprese edilir. Voltaj bağımlı geçiş, Cl ve H konsantrasyonu ile modüle edilir (88).

CIC-2 fonksiyonunun bozulması, sertoli hücrelerinde transepitelyal transport defekti ve daha sonra erkek germ hücrelerinin dejenerasyonu (azoospermi) ile sonuçlanır (88).

CIC-2 gen bozukluğunda aynı zamanda lökodistrofi (beyaz cevherin büyümesini veya korunmasını etkileyen hastalıklar için genel terim) gelişir, bu da yaşla kötüleşen merkezi sinir sisteminin miyelin kılıfında vakuollerin kademeli olarak gelişmesiyle sonuçlanır (89).

CIC-2 ayrıca mide barsak ve akciğer epitelial hücrelerinde de gösterilmiştir. Retinal pigment epitel (RPE), gözdeki kan-organ bariyerinin oluşturulmasından sorumludur ve fotoreseptör fonksiyonu için optimal mikroçevreyi oluşturur. Retinal fotoreseptörlerin kaybı retinal dejenerasyona neden olur. CIC-2 fonksiyon kaybı RPE transepitelyal taşınmasının bozulmasına neden olan mikro-iyon homeostazını bozarak fotoreseptör dejenerasyonuna neden olur (88, 89).

CIC-3: CIC-3, tartışmalı biyofiziksel ve fizyolojik özelliklere sahip, geniş ölçüde eksprese edilmiş bir hücre içi CIC proteindir. CIC-3, beyin, retina, böbreküstü bezi, pankreas, barsaklar, epididim, böbrek, karaciğer, iskelet kası ve kalp de dahil olmak üzere çoğu dokuda ifade edilir. Esas olarak, CIC-4 ve CIC-5 ile birlikte lokalize olduğu ve ayrıca hem erken hem de geç endozomal belirteçlerle birlikte endozomlarda bulunur. CIC-3 ayrıca sinaptik vezikül ve sinaptik benzeri mikro veziküllerde bulunur. Üç farklı CIC-3, hipokampusta belirgin etkiler ile birlikte, retinanın ve beynin şiddetli dejenerasyonuna benzer özellikler sergilemektedir. Bir modelde, lizozomal depo hastalığı belirtileri gözlenmiştir, ancak bu etkiler, CIC-6 ve CIC-7 bozukluğu olanlarda bulunan etkilerden daha zayıf bulunmuştur. CIC-3'ün nörodejenerasyona neden olduğu mekanizma hala belirsizdir. CIC-3'ün, diğer CIC dönüştürücüleri gibi hücre içi bölümlerin asitlenmesi için elektriksel şant sağladığı düşünülmesine rağmen, endozomlar ve sinaptik veziküllerdeki rolü hala tartışmalıdır. CIC-3 eksikliği olan farelerde, endozomlarda asitleşme ve Cl birikimi azalmış ve sinaptik veziküller in vitro olarak daha az etkili asitleşme göstermiştir. CIC-3 eksikliği olan farelerde azalmış asidifikasyon olan sinaptik veziküllerde, azaltılmış glutamat alımı gösterilmiştir. Bu durum yani, düşük VGLUT1 düzeyleri büyük ihtimalle ağır nörodejenerasyona neden olmaktadır. Son

zamanlarda, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda da düşük seviyelerde CIC-3 bulunmuştur (90)(Şekil 4).

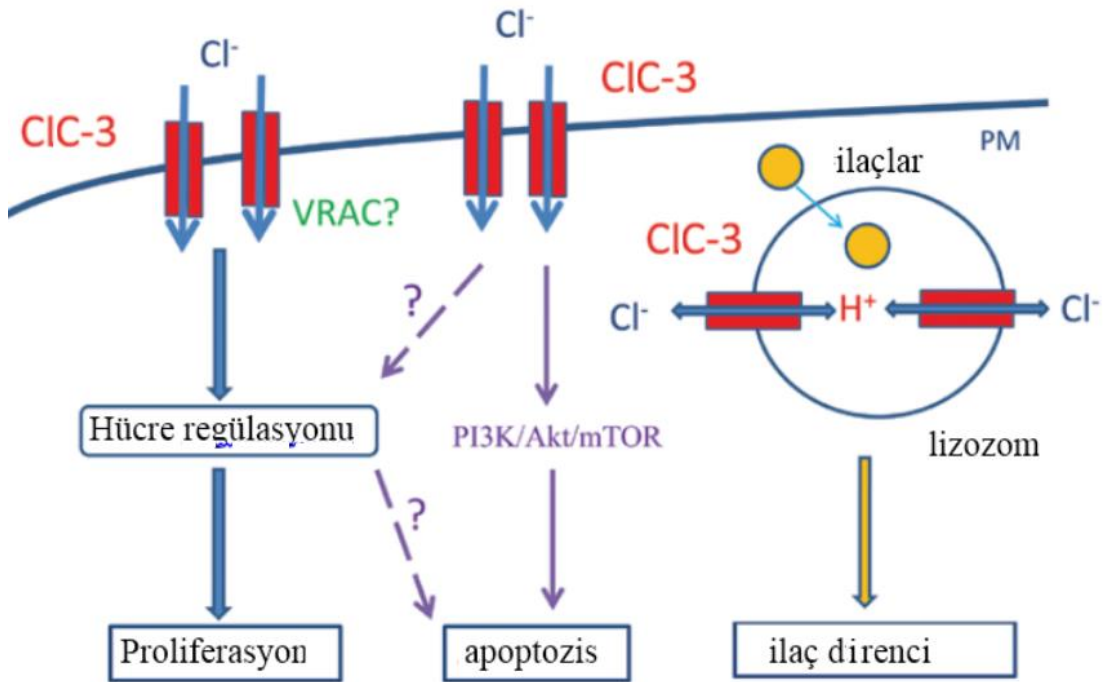
CIC-4: CIC-4, türler arasında farklılık gösteren ve çeşitli dokularda geniş biçimde ifade edilen bir Cl taşıyıcısıdır. İnsanların kaslarında, beyinlerinde ve kalplerinde bulunurken, ratların karaciğer ve beyin, kalp, kas, dalak ve böbrek dokularında farelerin beyin, barsak ve böbreklerinde bulunur. CIC-4'ü kodlayan gen, doğal laboratuvar farelerinde kromozom 7 üzerinde lokalize olmakla birlikte, insanlarda ve sıçanlarda, gen X kromozomunda bulunur. CIC-4 esas olarak endozomların zarlarında lokalize olur; ancak aşırı ekspresyon durumunda, plazma membranında da küçük bir kısım bulunur (91).

CIC-5: CIC-5, CIC ailesinin ikinci dalının (Cl / H dönüştürücüler) en çok çalışılan üyesidir. CIC-3 ve CIC-4'ten farklı olarak, CIC-5 çoğunlukla böbrek ve bağırsak epitelinde lokalize olan daha sınırlı bir doku dağılımına sahiptir. Böbrekte, CIC-5 çoğunlukla distal nefronda ve proksimal tübül hücrelerinde asit taşıyan interkalasyonlu hücrelerde eksprese edilir. Proksimal tübül hücrelerinde, CIC-5, erken ve geri dönüşüm endozomlarında V-tipi HC-ATPaz ile birlikte lokalize olup, fırça hücrelerinin yüzey zarında sadece küçük bir miktar bulunur. İntestinal epitelde, CIC-5 ayrıca apikal endozomlarda proton ATPaz ile birlikte lokalize olur. Dent hastalığı, düşük moleküler ağırlıklı proteinüri, hiperfosfatüri, hiperkalsiüri, böbrek taşları ve nefrokalsinozis ile ilişkili nadir görülen X'e bağlı bir böbrek bozukluğudur. Dent hastalığının nedeni olarak CIC-5 mutasyonlarının tanımlanmasından sonra 100'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. CIC-5 tarafından taşınan Cl iyonları, proton pompası (elektriksel şant) tarafından endozom lümeninde biriken protonların nötralizasyonu için gerekli negatif yükü sağlar, böylece asitleştirme prosesini korurlar (88).

CIC-6: Diğer CIC eşanjörleri gibi, CIC-6 endozomal / lizozomal yolun membranlarında lokalizedir. CIC-6 proteininin çoğunluğu sinir sisteminde bulunur. CIC-6, diğer CIC taşıyıcılarında olduğu gibi hücre dışı asidifikasyon ile indirgenen akımları dışarı doğru yönlendirmek için aracılık eder. Glutamattaki mutasyon, ayrıca, CIC-6'yı pasif bir Cl kanalına çevirir. CIC-6 mutasyonuna uğramış farelerde, lizozomal depolanma birikimine bağlı olarak dorsal kök gangliyonun nöronal

fonksiyonunun bozulması ile ilişkili olarak azalmış ağrı duyarlılığı gösterilmiştir (88).

CIC-7: CIC-7, bir başka geniş biçimde ifade edilen CIC proteindir. Fare embriolarında en belirgin olarak beyinde, gözlerde, omurilikte ve dorsal kök ve trigeminal gangliada CIC-7 eksprese edilirken yetişkin farelerde ise medulla oblongata, purkinje hücreleri, sertoli hücreleri ve pankreatik ve trakeal epitelde bulunmuştur. CIC-7 çoğunlukla lizozomlarda lokalize olmakla beraber, aynı zamanda osteoklastların pürüzlü sınırında bulunur. CIC-7 uygun işlev için, Ostm1 bir beta-alt-birimi gerektiren tek CIC dönüştürücüdür. Ostm1 (osteopetrosis ilişkili membran protein 1), yüksek glikozile tip 1 transmembran proteini olup, CIC-7'nin stabilitesi ve transport aktivitesi için gereklidir. Deneysel çalışmalarda CIC-7 fonksiyon kaybı olan fareler, kısa yaşam süreleri, ciddi osteopetroz, retinal dejenerasyon, lizozomal depolanma hastalığı ve nörodejenerasyon göstermektedir (88).



Şekil 3. Hücre içi organelerde CIC gen ekspresyonu (88)

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Vakaların Seçimi

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 25/04/2016 tarihli, 142198 sayılı etik kurulu onayından sonra çalışmaya başlandı. Çalışmadan önce tüm hastalardan yazılı onam alındı. 01/05/2016 tarihinden sonra hematüri şikâyeti ile Üroloji Kliniği'ne başvurup yapılan tetkiklerde (üriner USG, BT ürografi vb.) mesane tümörü ön tanısı ile sistoskopi ve TUR-T operasyonu yapılan 55 mesane tümörlü hasta ve kontrol grubu olarak 30 hasta olmak üzere toplamda 85 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza mesane tümörü nedeniyle daha önceden herhangi bir tedavi almayan hastalar dahil edilirken, metabolik hastalığı bulunan, kronik ilaç kullanımı olan hastalar veya başka bir organda malign hastalığı bulunup, kemoterapi veya radyoterapi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen 85 hasta 4 gruba ayrılmıştır.

- Normal mesane dokusu (kontrol grubu) (n=30)
- Mesane kanseri (pTa) (n:21)
- Mesane kanseri (pT1) (n:25)
- Mesane kanseri (pT2) (n:9)

Ameliyat Tekniği:

• Genel anestezi altında uygun sterilite ve cerrahi alan temizliği ve uygun örtünmeden sonra 26 Fsp rezektoskopla (Karl Storz: Tuttingen Germany) üretradan vizualize girildi. Mesaneye ulaşıldıktan ve mesanedeki tümöral oluşum gözlemlendikten sonra plazmakinetik cihazı ile (Gyrus-Acme, Gyrus-Pk) bağlantılı rezektoskop yardımı ile tümöral oluşumlar kesilip dışarı alındı. Kanama odakları koterize edildikten sonra işleme son verildi.

2.1.1. İyon Kanallarını Tespit Etmede Kullanılan Aletler

- -20°C derin dondurucu: Arçelik, Türkiye
- -80°C derin dondurucu: Nuaire, Meksika
- Etüv: Gallenkamp, Economy Incubator Size, Ukrayna
- Falkon Tüp: Corning® 430766, 15 mL Centri füge Tube, Meksika

- Mini Plate Spin: Labnet C1000, ABD
- Otomatik Pipetler: Socorex, Acura 825, Switzerland, İsviçre
- PZR ve Qubit tüpleri (0,6ml): Neptune, Katalog: 3737.S.X, Biotix Laboratory Media, İngiltere
- Plate Yapıştırıcı: AB Applied Biosystems, MicroAmp, Optical Adhesive Film, ABD
- Plate: AB Applied Biosystems, MicroAmp, Fast Optical 96-Well Reaction Plate With Barcode (0,1 mL), Singapur
- Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR): Biometra, Almanya
- Qubit® 2,0 Fluormeter: Invitrogen by life technologies, Avustralya
- Real Time-PCR: AB Applied Biosystems, ABI Prism 7500 Fast Real Time PCR Instrument, Foster City, CA
- Santrifüj: Sigma, Almanya
- Spin: Labnet International, Katalog No:C1031B-230V, Kore
- Vorteks: Elektro-Mag, Türkiye

2.1.2. İyon Kanallarını Tespit Etmede Kullanılan Kimyasal Maddeler

- cDNA Kiti: AB Applied Biosystems, High- Capacity cDNA Reverse Trancription Kits, Part No:437522 REVB, Foster City, CA
- 5 x HOT FIREPol® EvaGreen® qPCR Mix Plus (ROX): Solis Biodyne, Riia 185a, 51014 Tartu, Estonia
- Temizleme Solüsyonu: Bioshop, Nuclease Removal Reagent (500 mL), Kanada
- Tri Reagent, Molecular Research Center, Cat No: TR 118, Montgomery Road Cincinnati, OH, USA

2.1.3. İyon Kanallarını Tespit Etmede Kullanılan Yöntemler

2.1.3.1. Parafin Blok Kesitlerden RNA İzolasyonu

- Temin edilen parafin bloklardan 0,2 mm kalınlığında kesitler alınarak epondorflarda istiflenip izolasyon için -80°C'de saklandı. Parafin bloktan RNA izolasyonu Trizol kullanılarak gerçekleştirildi. Yöntem Sharma ve

arkadaşlarından modifiye edilerek uygunluğu test edilmiştir.

- 1. Parafin erimesi için 20 µm 5 adet kesit ependorf tüplere konularak 65°C ısı bloğunda 1 saat bekletildi.
- 2. Parafinin uzaklaştırılması için ependorflara 1000 µl ksilol (65°C etüvde ısıtılacaktır) konup 65°C'de 5 dk. inkübasyonu takiben 14.000 rpm'de 2 dk. santrifüj yapıldı. Santrifüj sonrası süpernatant atılacaktır. Ksilol eklendikten sonraki işlemler 3 kez tekrar edildi.
- 3. Ependorflara 1000 µl %100'lük etanol konup vorteks yapılacaktır. Etüvde 37°C'de 15 dakika bekletildikten sonra 14.000 rpm'de 2 dk. santrifüj yapıp süpernatant uzaklaştırıldı. Ependorflara 1000 µl %70'lik etanol konup vorteks yapıldı. Etüvde 37°C'de 15 dakika bekletildi. 14.000 rpm'de 2 dk. antrifüj yapıp ve süpernatant atıldı. Ependorflara 1000 µl %50'lik etanol konulup vorteks yapıldı. Etüvde 37°C'de 15 dakika bekletilip 14.000 rpm 2 dk. santrifüj yapıldı ve süpernatant kısım atıldı.
- 4. Ependorflara; 750 µl Trizol, 60 µl Proteinaz K ve 2 µl RNase inhibitör ilave edilerek 60°C'de ayarlanmış çalkalamalı su banyosunda 1 gece bekletildi.
- 5. Örneklerin oda ısısına düşmesi beklendi. Ependorflara 300 µl kloroform eklenip ve 15 saniye vorteks yapıldı. 20.000 rpm'de 20 dk. +4 °C'de santrifüj edilip üstte kalan faz yeni tüplere aktarıldı.
- 6. Üzerlerine 800 µl izopropil alkol eklendi ve oda sıcaklığında tüpler alt üst edilip -20°C'de 1 gece beklemeye alındı.
- 7. 13.500 rpm'de 10 dk. +4°C'de santrifüj edilip üst faz atıldı. %75'lik etil alkol ile yıkama yapıldı. Tüpler altüst edilip 7500 rpm'de 5 dk. +4°C'de santrifüj edilip 10 dk. Etanolün uçması için tüpler kapakları açık şekilde bekletildi.
- 8. Dipte kalan beyaz RNA pelletinin büyüklüğüne göre DNase, RNase ve pirojen içermeyen su eklendi.

2.1.4. Spektrofotometrik RNA Ölçümü

RNA ölçümü için Qubit® RNA Assay Kit For Use With The Qubit® 2.0 Fluorometer (Invitrogen/Molecular Probes) kullanıldı. İşleme geçmeden önce

DNAaz-RNAaz içermeyen steril su ile kör ölçüm yapıldı. BioSpec-nano (Shimadzu) cihazının ölçüm alanına 1 µl RNA konularak RNA miktarı ng/µl olarak ölçüldü. Bu işlem her bir örnek için tekrarlandı. cDNA sentezi için RNA miktarlarının eşitlenmesi amacıyla okunan en düşük RNA değeri standart alındı.

2.1.5. Komplementer DNA (cDNA) Sentezi

2.1.5.1. Kullanılan Çözeltiler ve Gereçler

High- Capacity cDNA Reverse Transcription Kiti: Kit içinde 10X RT Buffer, 25XdNTP mix, 10XRT Random Primers, MultiScribe™Reverse Transcriptase hazır halde bulunmaktadır.

PCR Cihazı

500/1500 µl Ependorf Tüp

Nükleaz İçermeyen Steril Su

2.1.5.2. Komplementer DNA Sentezi

cDNA sentezi için RNA örneklerinden 10 µl kullanılarak cDNA sentezi toplam 20µl hacim üzerinden gerçekleştirildi. Sentez için 10µl RNA örneği, 2 µl 10XRT buffer, 2 µl 10XRT random primer, 0.8 µl 25XdNTP mix, 4.2 µl nükleaz içermeyen su ve en son olarak 1µl MultiScribe™Reverse Transcriptase enzimi kullanıldı. Örnekler termal döngü cihazına yerleştirildi. 25°C'de 10 dk, 37°C'de 120 dk, 85°C'de 5 dk ve 4°C'de ∞ olacak şekilde cihazda bekletildi. Oluşan cDNA örnekleri -80 °C'de saklandı.

Tablo 8. cDNA karışım miktarı

Bileşik	Hacim (µl)	Katalog No
10X RT Tamponu	2.0	4319981
25X dNTP karışımı (100mM)	0.8	4367381
MultiScribe™Revers Transkriptaz	1.0	4319983
10XRT Random Primer	2.0	4319979
Nükleaz içermeyen H ₂ O	4.2	
Reaksiyon toplamı	10.0	

Tablo 9. cDNA sentezi için uygulanan PZR programı

PZR	1. Adım	2. Adım	3. Adım	4. Adım
Sıcaklık	25°C	37°C	85°C	4°C
Zaman	10 dk	120 dk	5 dk	∞

2.1.6. Real Time-Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile cDNA Amplifikasyonu

Revers transkripsiyon ile elde edilen cDNA'lar sekans spesifik primerlerin varlığında Real Time-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) ile amplifiye edildi. Genlerin ifadelerinin belirlenmesi için tabloda verilen primerler kullanıldı. Gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz (GAPDH (Qiagen (Kat. No: OT00079247))), Realtimeprimers Gen Panelinde yer alan CIC-1 ve CIC-3 genlerinin ekspresyonları belirlendi. Gen ekspresyonları arasındaki farklılıkların hesaplanmasında $2^{-\Delta\Delta CT}$ metodu kullanıldı.

Real Time PCR 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi. RT-PCR Plate hazırlanırken cDNA örneklerinde her bir kuyucuğa 0,5µl kondu. Her bir örnek için 1 µl qPCR mix, 0,5 µl primer ve 3 µl DNAaz ve RNAaz içermeyen steril su olacak şekilde örnek sayısına göre hesaplanan bileşen miktarları ependorflara kondu ve vortekslendi. Platedeki cDNA örneklerinin üzerine 4,5 µl hazırlanan karışımdan bırakılarak platein üzeri optik yapıştırıcı filmle kapatıldı. Plate örneklerin tamamen dibe çökmesi ve oluşan kabarcıkların yok edilmesi amacıyla mini plate spin cihazında 1 dakika santrifüj edildi.

Tablo 10. RT-PCR için her bir kuyucuğa konan bileşikler

Bileşikler	Hacim (µl)X Örnek Sayısı
cDNA	0, 5
Primer	0, 5
qPCR Mix	1
Nükleaz içermeyen H ₂ O	3
Toplam	5

Gen ekspresyon seviyeleri, Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR sistemi ile ölçüldü. Çalışmada GAPDH kontrol gen (housekeeping) olarak kullanıldı. Isı

koşulları 1 kez 95 °C'de, 15 dk ve 40 kez 95 °C'de 15 sn, 60 °C'de 30 sn, 72 °C'de 30 sn olacak şekilde ayarlandı.

Tablo 11. Uygulanan RT-PCR programı

Döngü Basamağı	Sıcaklık	Zaman	Döngü Sayısı
Başlangıç aktivasyonu	95°C	15 dk	1
Denatürasyon	95°C	15 sn	
Annealing	60°C	30 sn	40
Uzama	72°C	30 dk	

2.2. İstatistiksel Değerlendirme

Bu tez çalışmasında istatistiksel değerlendirme; Fırat Üniversitesi lisanslı (193.255.124.131) IBM SPSS 22.0 paket program kullanılarak yapılmıştır. Hasta ve tümör özellikleriyle, ilgili gen ekspresyon pozitifliği arasındaki korelasyonun belirlenmesi için çift yönlü “Fisher testi” kullanılmıştır. Normal ve tümörlü dokulardaki ilgili gen ekspresyonlarının belirlenmesi için “Spearman korelasyon testi, normal ve tümörlü dokulardaki ilgili gen ekspresyon pozitifliklerinin karşılaştırılması için “ki kare analizleri” kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

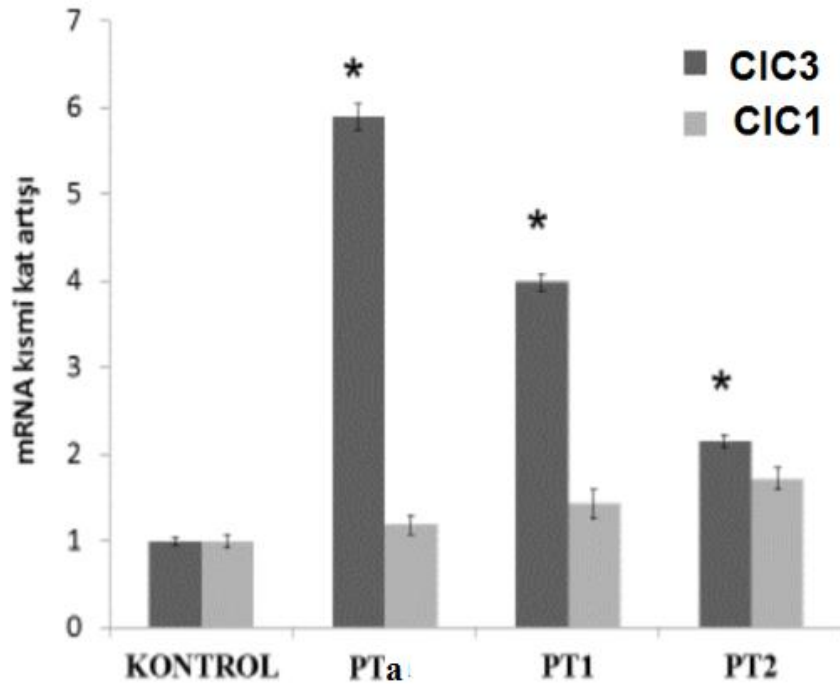
3. BULGULAR

Mesane tümörü nedeniyle kliniğimize başvuran ve TUR-T operasyonu yapılan 55 hastanın 49 tanesi erkek (%89), 6 tanesi bayan olup (%11), bayan hastaların yaş ortalaması 81,25, erkek hastalarımızın yaş ortalaması 69,40 olarak bulundu. Hastalarımız çalışmaya dâhil edildi. Çalışmamıza katılan ve mesane tümörü ön tanısı ile kliniğimizde TUR-T operasyonu yapılan hastalarımıza ait patoloji sonuçları tablo 12’de gösterilmiştir. Çalışmada bulunan hastalarımızın pelvik MRG sonuçlarına göre hiçbir olguda lokal veya ileri evre metastaz bulgusu saptanmadı.

Tablo 12. TUR-T operasyonu yapılan hastalarımıza ait patoloji sonuçları

TNM	ORTALAMA	N
Ta	%38	21
pT1	%46	25
pT2	%16	9

Reel time polimer zincir reaksiyonu tekniği kullanılarak yapılan çalışmamızda CIC-3 gen ekspresyonunun tüm kanser dokularında kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı gözlenirken, CIC-1 gen ekspresyonunda ise kontrol grubuna göre anlamlı bir artış saptanmadı (Şekil 4, Tablo 13). Kontrolle karşılaştırıldığında CIC-3 gen ekspresyonunun pTa grubunda 5,9 kat olmak üzere anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (p=0,000). Yine kontrolle karşılaştırıldığında pT1 grubunda CIC-3 ekspresyonunun 3,99’luk bir artış gösterdiği (p=0,000) ve pT2 grubunda ise 2,15’lik bir artış gösterdiği (p=0,046) saptanmıştır. PTa grubuna göre pT1’de (p= 0,005) ve pT2’de (p=0,000) anlamlı azalma görüldü. CIC-1 gen ekspresyonunu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlendi (F1,739 ve p=0,236). CIC-3 açısından kanserin patolojik evresi arttıkça gen ekspresyonunun anlamlı olarak azaldığı gözlendi.



Şekil 4. Gruplara göre mRNA kat artışı grafiği

Tablo 13. Grafik verileri

	CIC-3	CIC-1	S.S.	S.S.
KONTROL	1	1	0,05	0,08
Pta	5,9	1,19	0,15	0,11
PT1	3,99	1,43	0,1	0,17
PT2	2,15	1,72	0,08	0,13
F ve P değeri	F=88,072 ve P=0,000	F=1,739 ve p=0,236		

4. TARTIŞMA

Mesane kanseri genitoüriner kanserler içinde ikinci sıklıkta görülmekte olup, üçüncü sıklıkta ölüme sebep olmaktadır ve yaklaşık %20'si ölüm ile sonuçlanmaktadır. Hastaların %75-85'i tanı anında düz kas invazyonu olmayan mesane kanserine sahiptir ve TUR-T operasyonu ile tedavi edilirler. Rekürrensi azaltmak için TUR-T ile birlikte adjuvan intravezikal kemoterapi veya immünoterapi tedavileri uygulanabilir. Ancak, bu tedavilere rağmen, nüks ve progresyon oranları sırasıyla %70 ve %30 olmaktadır.

Son yirmi yılda, tümör gelişimi ve büyümesinde iyon kanallarının rolü belirginleşmiştir. Son çalışmalar, iyon kanallarının ve taşıyıcılarının hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozun düzenlenmesi dışında anormal iyon aktivitesinin, tümör hücrelerinin yüksek oranda proliferasyonunu desteklediğini göstermiştir. Özellikle potasyum, sodyum, kalsiyum ve klorür kanallarının kanser gelişimine, metastazına ve ilaç direncine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Kanserde iyon kanallarını kontrol eden mekanizmalar iyi anlaşılmamış olsa da, hücre döngüsü ve hücre hacmindeki değişiklikler yoluyla kanser patolojisine katkıda buldukları bilinmektedir (92-98).

Çalışmaların çoğu potasyum kanallarının rolüne odaklanmış olmasına rağmen son zamanlarda, klorür kanallarının karsinogenezde daha belirgin yer kazandığı tespit edilmiştir (99).

Klorür kanalları, plazma membranında ve hücre içi organellerde lokalize olmak üzere, her yerde eksprese edilir. Elektriksel uyarılabilirlik, transepitelyal sıvı transportu, iyon homeostazisi, pH seviyeleri ve hücre hacmi regülasyonunun düzenlenmesi gibi birçok farklı fonksiyona sahiptirler, aynı zamanda kanser hücrelerinin göçü ve infiltrasyonu için özellikle önemlidirler. Bu kanallar, hücre döngüsünün düzenlenmesinde, muhtemelen G1'den S fazına ilerlemenin kilit faktörleri olarak yer alırlar. İyon kanallarına ait fonksiyon bozuklukları kanser dışında aynı zamanda, aritmiler, iskelet kası bozuklukları, epilepsi ve migrasyon, kistik fibroz ve diyabet gibi endokrin ve nörolojik bozukluklarla da ilişkilendirilmiştir. CIC-3 plazma membranında (PM) ifade edilir ve bir klorür kanalı olarak işlev görür. CIC-3 hücre hacminin regülasyonu yoluyla hücre proliferasyonunda rol oynar. Bir Cl / H taşıyıcısı olarak CIC-3, bazik kemoterapötik

ilaçların sekestrasyonunu teşvik eden ve ilaç direncine yol açan, geç endozom ve lizozomların asiditesine katkıda bulunur. Ek olarak CIC-3'ün aşırı ekspresyonu PI3K / Akt / mTOR sinyal yolunun inhibisyonuna bağlı olarak apoptozise neden olur (100-103).

CIC-3, prostat kanseri, epitelyal nazofaringeal karsinom ve malign glioma dâhil olmak üzere birçok kanser hücrelerinde doğal Hacim Ayarlı Anyon Kanalı'nın (HAAK) anahtar bileşenini kodlar. Bu mekanizma sayesinde özellikle malign hücrelerde anormal proliferasyon sağlanmaktadır. CIC-3'ün inhibisyonu, insan prostat kanseri epitel hücrelerindeki klorür akımı ile aktive edilen büyümeyi azaltır. Yine benzer şekilde CIC-3'ün inhibisyonu nazofaringeal karsinom ve malign gliom hücrelerindeki büyümeyi azaltmıştır (104-109).

CIC-3, CIC-4 ve CIC-5'e benzer olarak, hücre içi zarlarda bir Cl / H taşıyıcısı olarak işlev görür ve endozomların ve lizozomların asitleştirilmesinde önemli bir rolü vardır. CIC-3 mutasyonu, endozomda asitlenme ve klorür birikmesini bozar. Hücre içi bölümlerin artan asitlenmesi, temel antikanser ilaçlarını sınırlayabilir. Böylece antikanser ilaçlarının etkili konsantrasyonlarını azaltabilir ve ilaç direncini arttırabilir. Bazı çalışmalar CIC-3'ün kanser hücrelerinin etoposid ve cisplatin gibi kemoterapötik ilaçlara karşı direncine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bu nedenle, CIC-3'ün inhibisyonu kemoterapiye duyarlılığı arttırmak için potansiyel bir stratejidir (110-115).

CIC-3, kanserlerde bir HAAK olarak işlev görerek hücre proliferasyonu ve migrasyonunu arttırırken, CIC-3'ün sürekli upregülasyonu apoptozise yol açabilir. Bu sonuç paradoks olarak görünmekle birlikte, kanser hücrelerinin CIC-3'ün upregülasyonu ile uyarılan apoptozisten kaçınma mekanizmaları açık değildir. Kanser hücrelerinin, BCL2 gibi anti-apoptotik proteinleri, CIC-3'ün pro-apoptotik etkisini inhibe etmek için yukarı regüle edebilmesi düşünülen mekanizmalardan biridir (116). CIC-3 inhibitörleri kanser hücreleri proliferasyonunu bloke etmek ve kemosenitiviteyi arttırmak için kullanılabilirken, CIC-3 aktivatörleri kanser hücreleri apoptozisini destekleyebilir. Bu nedenle, yeni CIC-3 inhibitörleri ve aktivatörlerinin geliştirilmesi, kanser tedavisi için bir strateji olabilir.

Birçok kanser türünde CIC-3 aktivite düzeyi çalışılmış olmasına rağmen mesane tümörlerinde bu konu ile ilgili doyurucu bilgi yoktur. Sadece Knowles ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada CLT1'in (mesane, prostat, böbrek, meme ve akciğerden kaynaklanan insan tümör hücrelerinde sitotoksik etkili peptit) özellikle $\alpha 5\beta 1$ ve CIC-3 varlığında mesane tümör hücreleri üzerinde daha belirgin olduğunu göstermişlerdir (117). Çalışmamızda mesane tümörü tanısı ile kliniğimize başvuran ve TUR-T operasyonu yapılan hastalarımıza ait dokularda kontrol grubu ile mukayese edildiğinde artmış CIC-3 aktivitesi tespit edilmiştir. Bu sonuç mesane tümörünün doğal yapısında bulunan hücre proliferasyonu ve migrasyon ile uyumludur.

CIC-1, yedi üyeli p64 klorür kanalı protein ailesinin yeni keşfedilen bir üyesidir. İnsan kromozomu 6p21.3 üzerinde bulunur ve 241 amino asit içerir. CIC-1 hücre hacmi ve membran potansiyeli regülasyonu, organel asidifikasyonu, hücre döngüsü regülasyonu, hücre proliferasyonu ve hücre farklılaşması gibi birçok fizyolojik süreçte önemli rol oynar (118, 119). CIC-1, G2 / M fazındaki hücrelerin plazma zarlarında tespit edilir. CIC-1'in yüksek ekspresyonunun antiapoptosis sinyallesini ve hücre bölünmesini modüle edebildiği ve bunun da hücrel transformasyona neden olduğu varsayılmıştır ancak, gerçek fonksiyonu konusunda henüz bir anlayış birliği yoktur (118). CIC-1 bu kritik rollerle tutarlı olarak, prostat kanseri, mide karsinoması, safra kesesi kanseri ve kolon kanserinde onkogen olarak tanımlanmıştır. Klinikopatolojik analizler yüksek CIC-1 ekspresyonunun çeşitli katı kanserlerde zayıf prognoz ile korele olduğunu göstermiştir ve artmış CIC-1 ekspresyonu bağımsız prognostik biyobelirteç olarak belirlenmiştir (120-123). Birçok kanser türünde CIC-1 aktivite düzeyi çalışılmış olmasına rağmen, mesane tümörlerinde bu konu ile ilgili doyurucu bilgi yoktur. Çalışmamızda mesane tümörü tanısı ile kliniğimize başvuran ve TUR-T operasyonu yapılan hastalarımıza ait dokularda kontrol grubu ile mukayese edildiğinde CIC-1 aktivitesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Mesane tümörü Üroloji pratiğinde sık karşılaştığımız, erken tanı ve tedavi edilmediğinde hızlıca metastaz yapabilen bir patolojidir. Mesane tümörünün moleküler patolojisini aydınlatma çalışmaları devam etmektedir. Çalışmamızda özellikle CIC-3 ile ilgili elde ettiğimiz veriler insanlarda mesane tümörünün

tedavisinde kullanılabilmesi yönünden umut vericidir. Bu konu hakkında yapılacak daha geniş katılımlı çalışmalar olası yeni medikal tedavi modellerinin gelişmesini sağlayacaktır.



5. KAYNAKLAR

1. Başaklar A.C. Langman Medikal Embiryoloji, 9. Baskı, Bölüm 14, Palme Yayıncılık, Ankara, 2004: 325-326.
2. Atilla P, Kaymaz F, Müftüoğlu S, Embiryoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri, 7. Baskı, Bölüm13, Ankara: Güneş Tıp kitabevi, 2004: 168-173.
3. Tanagho EA, Smith DR. The anatomy and function of the bladder neck. Br J Urol. 1966; 38: 54-71.
4. Elbadawi A. Functional anatomy of the organs of micturition. Urol Clin North Am. 1996; 23: 177-210.
5. Andersson KE. Neurotransmitters and neuroreceptors in the lower urinary tract. Curr Opin Obstet Gynecol 1996; 8 (5): 361-365.
6. Şahinoğlu K. Kliniğe Yönelik Anatomi, 4. Baskı, Bölüm 3, Nobel Tıp Kitabevi, 2007: 358-363.
7. Reuter VE. Urinary Bladder, Ureter, and Renal Pelvis In: Stacey EM, (ed). Histology for Pathologists. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2007: 909-921.
8. Ebstein JE, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization /International Society of urological pathology consensus clasification urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder conferance commitee. Am J Surg Pathol 1998: 22; 1435-1448.
9. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin, 2004. 54 (1): 8-29.
10. Cole P, Hoover R, Friedell GH. Occupation and cancer of the lower urinary tract. Cancer 1972; 29 (5): 1250-1260.
11. Pisani P, Parkin DM, Bray F. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. Int J Cancer 1999: 83(1): 18-29.

12. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005; 66: 4-34.
13. Parkin D.M, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80(6): 827-841.
14. Patrick C. Walsh, Alan B. Retik, E. Darracott Vaughan, Alan J. Wein Campbell Üroloji 8. Cilt 4. Baskı Saunders Company, 2005.
15. Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 1997;13: 291-298.
16. Sternberg S.S. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology 4th ed. Vol 3. Philadelphia, Lippincott Williams &Wilkins. 2004: 2035-2081.
17. John N Eble, Guido Sauter, Jonathan I, Epstein & Isabell A. Sesterhenn Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs IARC Press. Lyon, 2004: 89-157.
18. Bento MJ, Barros H. Life style and occupational risk factors in bladder carcinoma. *Acta Med Port* 1997; 10 (1): 39-45.
19. Bostwick GD, Cheng L. Urologic Surgical Pathology 2 nd Ed. Chapter 6, Mosby Elsevier, China, 2008: 216-227, 274-275, 287-296.
20. Seitz M, Zaak D, Knüchel-Clarke R, Stief C. Harnblasentumoren Die neu WHOKlassifikation 2004. *Urology*, 2005; 44: 1073-1086.
21. Rosai J. Urinary Tract. Rosai J, (ed). Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. New York: Mosby Edinburg, 2004: 1317-1359.
22. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn AI. Pathology and Genetics Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Chapter: 2, Lyon France, 2004: 90-157.

23. Montironi R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Bostwick DG. Classification and grading of the non-invasive urothelial neoplasms: Recent advances and controversies. *J Clin Pathol* 2003; 56: 91-95.
24. Hartmann A, Moser K, Krigmair M, Hofstetter A, Hofstaedter F, Knuechel R. Frequent genetic alterations in simple urothelial hyperplasias of the bladder in patients with papillary urothelial carcinoma. *Am J Pathol* 1999; 154: 721-727.
25. Cheng L, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Montironi R, Bostwick DG. Neoplasms of the urinary bladder. Bostwick DG, Cheng L, (editors). *Urologic surgical pathology*. 2nd ed. China: Mosby Elsevier, 2008: 259-352.
26. Jonathan IE. The Lower Urinary Tract and Male Genital System in: *Robins & Cotran; Pathologic Basis of Disease: Vinay Kumar, Abul K Abbas, Nelson Faust Jon Aster; Chapter 21, 8 nd Ed, China, 2010: 986-981.*
27. Bex A, Nieuwenhuijzen JA, Kerst M, Pos F, van Boven H, Meinhardt W, Horenblas S. Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. *Urology* 2005; 65 (2): 295-299.
28. Shokeir AA. Squamous cell carcinoma of the bladder: pathology, diagnosis and treatment. *BJU Int* 2004; 93(2): 216-220.
29. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Pathologic Basis of Disease* 6th ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company 1999: 1000-1008.
30. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Bladder and Male Urethra*. St. Louis Mosby ,2004, 9th ed. pp 1317-1359.
31. Paulos Y, William H, Malini P. Primary Adenocarcinoma of Cutaneous Vesicostomy 40 Years Later: A Rare Case. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*: 2010: 128: 58–59.
32. Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer* 2005; 103(6):1172-1178.

33. Torenbeek R, Blomjous CE, de Bruin PC, Newling DW, Meijer CJ. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder. Clinicopathologic analysis of 18 cases with immunohistochemical and electron microscopic findings. *Am J Surg Pathol* 1994;18 (3): 241-249.
34. Horiuchi K, Tsuboi N, Shimizu H. High-frequency endoluminal ultrasonography for staging transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*, 2000; 56 (3): 404-407.
35. Yip SK, Peh WC, Tam PC. Day case hematuria diagnostic service: use of ultrasonography and flexible cystoscopy. *Urology* 1998; 52: 762-766
36. Amar AD, Das S. Pre-cystoscopic diagnosis of bladder tumour by modified intravenous urography. *Br J Urol* 1984; 56 (4): 381-384.
37. Herranz-Amo F, Diez-Cordero JM, Verdú-Tartajo F. Need for intravenous urography in patients with primary transitional carcinoma of the bladder? *Eur Urol*, 1999; 36(3): 221-224.
38. Malone PR. Transabdominal ultrasound surveillance for bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1989; 16(4): 823-827.
39. Singer D, Itzhak Y, Fischelovitch Y. Ultrasonographic assessment of bladder tumors. I. Tumor detection. *J Urol* 1981;126 (1): 31-33.
40. Malone PR, Weston-Underwood J, Aron PM. The use of transabdominal ultrasound in the detection of early bladder tumours. *Br J Urol* 1986; 58 (5): 520-522.
41. Mishra VC, Rowe E, Rao AR. Role of i.v. urography in patients with haematuria. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38 (3): 236-239.

42. Lang EK, Macchia RJ, Thomas R, Ruiz-Deya G, A Watson R, Richter F. Computerized tomography tailored for the assessment of microscopic hematuria. *J Urol* 2002; 167: 547-554.
43. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000; 163 (6): 1693-1696.
44. Moon WK, Kim SH, Cho JM. Calcified bladder tumors. CT features. *Acta Radiol* 1992; 33 (5): 440-443.
45. Kon Kim j, Park SY, Ahn HJ. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology* 2004; 231 (3): 725-731.
46. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167: 1503-1507.
47. Barentsz JO, Ruijs SH, Strijk SP. The role of MR imaging in carcinoma of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160 (5): 937-947.
48. Tachibana M, Baba S, Deguchi N. Efficacy of gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for differentiation between superficial and muscle-invasive tumor of the bladder: a comparative study with computerized tomography and transurethral ultrasonography. *J Urol* 1991; 145(6): 1169-1173.
49. Neuerburg JM, Bohndorf K, Sohn M. Urinary bladder neoplasms: evaluation with contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 1989, 172: 739-743.

50. Carter HB, Amberson JB, Bander NH, Badalament R, Gorelick J, Vaughan ED, Whitmore WF. Newer diagnostic techniques for bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1987; 14 (4): 763-769.
51. Ekici S, Ekici AID. Mesanetümörü belirleyicileri ve sitolojinin yeri. *Üroonkoloji Bülteni* 2005; 3: 15-18.
52. Kern WH. The grade and pathologic stage of bladder cancer. *Cancer* 1984; 53 (5): 1185-1189.
53. Öztürk MA. Spesifik Maligniteler-Mesane Kanseri. İçinde: Molinas Mandel N(editör). *Onkoloji El Kitabı*, 1. Baskı. Adana, Çukurova Nobel Tıp Kitapevi, 2015:174-179.
54. Murphy WM, *Urological Pathology*. W.B. Saunders Company. Second Edition, 1997.
55. Cheng L, Weaver AL, Leibovich BC, Ramnani DM, Neumann RM, Scherer BG. Predicting the survival of bladder carcinoma patients treated with radical cystectomy. *Cancer* 2000; 88 (10): 2326-2332.
56. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol* 2004; 45(3): 257-266.
57. Kaubisch S, Lum BL, Reese J, Freiha F, Torti FM. Stage T1 bladder cancer: grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. *J Urol* 1991; 146 (1): 28-31.
58. Moyano Calvo JL, Gutierrez Gonzalez M, Perez-Lanzac Llorca A, Molina Carranza A, Alvarez-Ossorio Fernandez JL, Sanchez Sanchez E, Castineiras Fernandez J. Age's influence in superficial bladder cancer's behaviour. *Actas Urol Esp* 2005; 29(1): 82-88.

59. Harada K, Sakai I, Hara I, Eto H, Miyake H. Prognostic significance of vascular invasion in patients with bladder cancer who underwent radical cystectomy *Int J Urol* 2005; 12(3): 250-255.
60. Hakomori S. Aberrant glycosylation in cancer cell membranes as focused on glycolipids: overview and perspectives. *Cancer Res* 1985; 45: 2405-2414.
61. Coon JS, Weinstein RS, Summers JL. Blood group precursor T-antigen expression in human urinary bladder carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 692-699.
62. Huben RP. Tumor markers in bladder cancer. *Urology* 1984; 23: 10-14.
63. Cordon-Cardo C, Reuter VE, Lloyd KO, Sheinfeld J, Fair WR, Old LJ, Melamed MR. Blood group-related antigens in human urothelium: enhanced expression of precursor, LeX, and LeY determinants in urothelial carcinoma. *Cancer Res* 1988; 48: 4113-4120.
64. Malmstrom PU, Busch C, Norlen BJ, Andersson B. Expression of ABH blood group isoantigen as a prognostic factor in transitional cell bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 22: 265-270.
65. Sheinfeld J, Reuter VE, Melamed MR, Fair WR, Morse M, Sogani PC, et al. Enhanced bladder cancer detection with the Lewis X antigen as a marker of neoplastic transformation. *J Urol* 1990; 143 (2): 285-288.
66. Koss LG, Czerniak B, Herz F, Wersto RP. Flow cytometric measurements of DNA and other cell components in human tumors: a critical appraisal. *Hum Pathol* 1989; 20: 528-548.
67. Schapers RF, Ploem-Zaaijer JJ, Pauwels RP, Smeets AW, van den Brandt PA, Tanke HJ, Bosman FT. Image cytometric DNA analysis in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 1993; 72: 182-189.
68. Melamed MR. Flow cytometry of the urinary bladder. *Urol Clin N Am* 1984; 11: 599- 608.

69. Mora LB, Nicosia SV, Pow-Sang JM, Ku NK, Diaz JI, Lockhart J, Einstein A. Ancillary techniques in the followup of transitional cell carcinoma: a comparison of cytology, histology and deoxyribonucleic acid image analysis cytometry in 91 patients. *J Urol* 1996; 156: 49-54.
70. Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, Smeets AW, Pauwels RP. MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder: clinical significance and comparison with other prognostic factors. *Cancer* 2000; 88 (11): 2598-2605.
71. T Otto, A Bex, U Schmidt, A Raz, H Rubben. Improved prognosis assessment for patients with bladder carcinoma. *American Journal of Pathology* 1997; 150: 1919-1923.
72. Neuhaus M, Wagner U, Schmid U, Ackermann D, Zellweger T, Maurer R, et al. Polysomies but not Y chromosome losses have prognostic significance in pTa/pT1 urinary bladder cancer. *Hum Pathol* 1999; 30(1): 81-86.
73. Thomas DJ, Robinson MC, Charlton R, Wilkinson S, Shenton BK, Neal DE. P53 expression, ploidy and progression in pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1994; 73(5): 533-537.
74. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. P53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 253: 49-53.
75. Moch H, Sauter G, Moore D, Mihatsch MJ, Gudat F, Waldman F. p53 and erbB-2 protein overexpression are associated with early invasion and metastasis in bladder cancer. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; 423(5): 329-334.
76. Moch H, Sauter G, Mihatsch MJ, Gudat F, Epper R, Waldman FM. p53 but not erbB-2 expression is associated with rapid tumor proliferation in urinary bladder cancer. *Hum Pathol* 1994; 25(12): 1346-1351.

77. 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 (16): 1256-1261.
78. Sun W, Herrera GA. E-cadherin expression in invasive urothelial carcinoma. *Ann Diagn Pathol* 2004; 8(1): 17-22.
79. Jones JL, Royall JE, Walker RA. E-cadherin relates to EGFR expression and lymph node metastasis in primary breast carcinoma. *Br J Cancer* 1996; 74 (8): 1237-1241.
80. Mialhe A, Louis J, Pasquier D, Rambeaud JJ, Seigneurin D. Expression of three cell adhesion molecules in bladder carcinomas: correlation with pathological features. *Anal Cell Pathol* 1997; 13: 125-136.
81. Valeriu T, Dieter Ha, Ulrico S, Daniel A, Robert M, Göran A, et al. focal loss of cd44 variant protein expression is related to recurrence in superficial bladder carcinoma. *American Journal of Pathology* 1999; 155: 1427-1432.
82. Joseph JP, Andrew B, Stephen CJ. Kyprianou loss of cell cycle regulators p27kip1 and cyclin e in transitional cell carcinoma of the bladder correlates with tumor grade and patient survival. *American Journal of Pathology* 1999; 155: 1129-1136.
83. Korkolopoulou P, Konstantinidou, AE, Thomas-Tsagli E, Christodoulou P, Kapralos P, Davaris P. WAF1/p21 protein expression is an independent prognostic indicator in superficial and invasive bladder cancer. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 2000; 8(4): 285-292.
84. Alsheikh A, Mohamedali Z, Jones E, Masterson J, Gilks CB. Comparison of the WHO/ISUP classification and cytokeratin 20 expression in predicting the behavior of low-grade papillary urothelial tumors. *World Health Organization Internattional Society of Urologic Pathology* 2001; 14 (4): 267-272.

85. Anafarta Kadir, Bedük Yaşar, Arıdan Nihat. Temel Üroloji 3, Bölüm1, Ankara: Güneş Kitabevi, 2010: 680-682.
86. Jacobs BL, Lee CT, Montie JE. Bladder cancer in 2010: How far we come? *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 244-272.
87. Stenzl A, Witjes JA, Cowan NC, Santis MD, Kuczyk M, Le Bret T, et al. European Association of Urology Guidelines. Bladder cancer muscle invasive and metastatic. 2011; 204-219.
88. Poroca DR, Pelis RM, Chappe VM. ClC Channels and Transporters: Structure, Physiological Functions, and Implications in Human Chloride Channelopathies. *Front Pharmacol* 2017 Mar 23; 8: 151.
89. Zhang XD, Tseng PY, Chen TY. ATP inhibition of CLC-1 Is controlled by oxidation and reduction. *J Gen Physiol* 2008; 132: 421–428.
90. Gong W, Xu HF, Shimizu TF, Morishima SF, Tanabe SF, Tachibe TF, et al. ClC-3-independent, PKC-dependent activity of volumesensitive cl channel in mouse ventricular cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem* 2004; 14: 213–224.
91. Suzuki T, Rai T, Hayama A, Sohara E, Suda S, Itoh T, et al. Intracellular localization of ClC chloride channels and their ability to form hetero-oligomers. *J Cell Physiol* 2006; 206: 792–798.
92. Bortner CD, Cidlowski JA. Ion channels and apoptosis incancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014; 369: 2686-2698.
93. Becchetti A, Munaron L, Arcangeli A. The role of ion channels and transporters in cell proliferation and cancer. *Front Physiol* 2013; 4: 312.
94. Urrego D, Tomczak AP, Zahed F, Stuhmer W, Pardo LA. Potassium channels in cell cycle and cell proliferation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 20014; 369: 94.

95. Lehen'kyi V, Shapovalov G, Skryma R, Prevarskaya N. Ion channels and transporters in cancer. 5. Ion channels in control of cancer and cell apoptosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 301: 1281- 1289.
96. Hoffmann EK, Lambert IH. Ion channels and transporters in the development of drug resistance in cancer cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014; 369: 109.
97. Lang F, Stournaras C. Ion channels in cancer: future perspectives and clinical potential. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014; 369: 108.
98. Li M, Xiong ZG. Ion channels as targets for cancer therapy. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2011; 3: 156-166.
99. Pardo LA, Stühmer W. The roles of K (+) channels in cancer. *Nat Rev Cancer* 2014;14 (1): 39-48.
100. Rolim AL, Lindsey SC, Kunii IS. Ion channelopathies in endocrinology: recent genetic findings and pathophysiological insights. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54: 673-681.
101. Zhang H, Li H, Yang L. The CLC-3 chloride channel associated with microtubules is a target of paclitaxel in its induced-apoptosis. *Sci Rep* 2013; 3: 2615
102. Liu J, Zhang D, Li Y. Discovery of bufadienolides as a novel class of CIC-3 chloride channel activators with antitumor activities. *J Med Chem* 2013; 56: 5734-5743
103. Hong S, Bi M, Wang L, Kang Z, Ling L, Zhao C. CLC-3 channels in cancer (review). *Oncol Rep* 2015; 33 (2): 507-514.
104. Abdul M, Hoosein N. Expression and activity of potassium ion channels in human prostate cancer. *Cancer Lett* 2002; 186: 99-105.

105. Nilius B, Eggermont J, Voets T, Droogmans G. Volume- activated Cl- channels. *Gen Pharmacol* 1996; 27: 1131-1140.
106. Shen MR, Yang TP and Tang MJ. A novel function of BCL-2 overexpression in regulatory volume decrease. Enhancing swelling-activated Ca (2+) entry and Cl (-) channel activity. *J Biol Chem* 2002; 277: 15592-15599.
107. Duan DD. The CLC-3 chloride channels in cardiovascular disease. *Acta Pharmacol Sin* 2011; 32: 675-684.
108. Mao J, Chen L, Xu B. Suppression of CLC-3 channel expression reduces migration of nasopharyngeal carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 2008; 75: 1706-1716.
109. Lemonnier L, Shuba Y, Crepin A. Bcl-2-dependent modulation of swelling-activated Cl- current and CLC-3 expression in human prostate cancer epithelial cells. *Cancer Res* 2004; 64: 4841- 4848.
110. Duran C, Thompson CH, Xiao Q and Hartzell HC. Chloride channels: often enigmatic, rarely predictable. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 95-121.
111. Guzman RE, Grieschat M, Fahlke C, Alekov AK. CLC-3 is an intracellular chloride/proton exchanger with large voltage- dependent nonlinear capacitance. *ACS Chem Neurosci* 2013; 4: 994-1003.
112. Scheel O, Zdebik AA, Lourdel S, Jentsch TJ: Voltage- dependent electrogenic chloride/proton exchange by endosomal CLC proteins. *Nature* 2005; 436: 424-427.
113. Picollo A, Pusch M. Chloride/proton antiporter activity of mammalian CLC proteins CLC-4 and CLC-5. *Nature* 2005; 436: 420-423.
114. Hara-Chikuma M, Yang B, Sonawane ND, Sasaki S, Uchida Sand Verkman AS: CLC-3 chloride channels facilitate endosomal acidification and chloride accumulation. *J Biol Chem* 2005; 280: 1241- 1247.

115. Rajagopal A and Simon SM: Subcellular localization and activity of multidrug resistance proteins. *Mol Biol Cell* 2003; 14: 3389-3399.
116. Lin Y, Fukuchi J, Hiipakka RA, Kokontis JM, Xiang J. Up-regulation of Bcl-2 is required for the progression of prostate cancer cells from an androgen-dependent to an androgenindependent growth stage. *Cell Res* 2007; 17: 531-536.
117. Knowles LM, Zewe J, Malik G, Parwani AV, Gingrich JR, Pilch J. CLT1 targets bladder cancer through integrin $\alpha 5\beta 1$ and CLIC3. *Mol Cancer Res* 2013; 11(2): 194-203.
118. Averaimo S, Milton RH, Duchen MR, Mazzanti M. Chloride intracellular channel 1 (CLIC1): sensor and effector during oxidative stress. *FEBS Lett* 2010; 584: 2076–2084.
119. Wang W, Xu X, Wang W, Shao W, Li L, Yin W, et al. The expression and clinical significance of CLIC1 and HSP27 in lung adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2011; 32(10): 1199–1208.
120. Tian Y, Guan Y, Jia Y, Meng Q, Yang J. Chloride intracellular channel 1 regulates prostate cancer cell proliferation and migration through the MAPK/ERK pathway. *Cancer Biother Radiopharm* 2014; 29 (8): 339–344
121. Ding Q, Li M, Wu X, Zhang L, Wu W, Ding Q, et al. CLIC1overexpression is associated with poor prognosis in gallbladder cancer. *Tumour Biol* 2015; 36 (1):193–198
122. Wang P, Zhang C, Yu P, Tang B, Liu T, Cui H, et al. Regulation of colon cancer cell migration and invasion by CLIC1-mediated RVD. *Mol Cell Biochem* 2012; 365: 313–321
123. Ma PF, Chen JQ, Wang Z, Liu JL, Li BP. Function of chloride intracellular channel 1 in gastric cancer cells. *World J Gastroenterol* 2012; 18(24): 3070–3080.

6. ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Elazığ/Alacakaya’da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ’da tamamladım. 2008 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimime başladım. 2014 yılında mezun oldum. 2014-2015 yılında Sağlık Bakanlığı’na bağlı Tunceli Devlet Hastanesi’nde görev yaptım. 2015 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.

