

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MESANE TÜMÖRLERİNDE SURVİVİN PROTEİN EKSPRESYONUNUN
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER, PROLİFERATİF
AKTİVİTE, ANJİOGENEZİS VE COX-2 EKSPRESYONU İLE KORELASYONU

YÖNETİCİSİ

YRD.DOÇ. DR.SEVGİ BAKARIŞ

DR. RANA İSAK ÇİTİL

UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ 2008

İÇİNDEKİLER

sayfa no

• TEŞEKKÜR	IV
• TABLOLAR DİZİNİ.....	V
• ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
• ÖZET.....	VII
• İNGİLİZCE ÖZET.....	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.MESANENİN HİSTOLOJİSİ.....	4
2.2.MESANE TÜMÖRLERİ.....	6
2.2.1.MESANE TÜMÖRLERİNDE EPİDEMİYOLOJİ	6
2.2.2.MESANE TÜMÖRLERİNDE PATOGENEZ.....	6
2.2.3.MESANE TÜMÖRLERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ.....	7
2.2.4.KARSİNOJENLER.....	7
2.2.5.MESANE TÜMÖRLERİNDE YAYILIM.....	9
2.3.MESANE TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI.....	10
2.4.ÜROTELYAL TÜMÖRLER.....	11
2.4.1.ÜROTELYAL TÜMÖRLERDE WHO 2004 SINIFLAMASI.....	11
2.4.1.1.ÜROTELYAL PAPİLLOM.....	12
2.4.1.2.İNVERTED PAPİLLOM.....	12
2.4.1.3.DÜŞÜK MALİGN POTANSİYELLİ PAPİLLER ÜROTELYAL NEOPLAZM.....	13
2.4.1.4.DÜŞÜK DERECELİ PAPİLLER ÜROTELYAL KARSİNOMA.....	13
2.4.1.5.YÜKSEK DERECELİ PAPİLLER ÜROTELYAL KARSİNOMA.....	14
2.4.1.6.İNVAZİV ÜROTELYAL NEOPLAZİLER.....	14
2.5.ÜROTELYAL KARSİNOMUN HİSTOLOJİK VARYANTLARI.....	16
2.6.MESANE TÜMÖRLERİNİN DİĞER HİSTOLOJİK TİPLERİ.....	16

2.7.MESANE TÜMÖRLERİNDE EVRELENDİRME.....	17
2.8.MESANE TÜMÖRLERİNDE PROGNOZ.....	21
2.9.TANI YÖNTEMLERİ.....	24
2.9.1.KLİNİK BULGULAR.....	24
2.9.2.LABORATUAR BULGULARI.....	24
2.9.3.GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	25
2.9.4.SİSTOSKOPI VE BİYOPSİ.....	26
2.10.MESANE TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ.....	27
2.10.1.YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ.....	27
2.10.2.LOKAL İNFİLTRATİF MESANE TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ.....	28
3.MATERYAL VE METOD.....	29
3.1.OLGU GRUBUNUN SEÇİLMESİ.....	29
3.2.İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA.....	30
3.3.İMMÜNREAKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	31
3.4.İSTATİKSEL DEĞERLENDİRMELER.....	32
4.BULGULAR.....	33
5.TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	51
6. KAYNAKLAR.....	58

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübelerini içten ve karşılıksız olarak bana aktaran, eğitimim süresince bana gösterdiği hoşgörü, yakın ilgi ve yardımlarından dolayı saygıdeğer hocalarıma , çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen asistan, teknisyen ve bölüm sekreteri arkadaşlarıma, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim ve bugünlere gelmemde büyük emek ve pay sahibi olan aileme,eşim Dr.İlker ÇİTİL'e ve asıl fedakarlığı yapan minik yavrularım Ahsen , Yusuf Alp ve doğacak bebeğim Mehmet Alper'e ne kadar teşekkür etsem azdır.

Dr.Rana İSAK ÇİTİL

Tablo I:Olguların karekteristik özellikleri.....	34
Tablo II :Karekteristiklerin gradelere göre dağılımı.....	34
Tablo III:Olguların yaş dağılımı ile survivin toplam skor karşılaştırması.....	35
Tablo IV: Olguların yaş dağılımı ile COX-2 toplam skor karşılaştırması.....	35
Tablo V:Survivin toplam skorun cinsiyete göre dağılımı.....	36
Tablo VI: COX-2 toplam skorun cinsiyete göre dağılımı.....	36
Tablo VII: Survivin toplam skorun rekürrense göre dağılımı.....	36
Tablo VIII: COX-2 toplam skorun rekürrense göre dağılımı.....	37
Tablo IX: Survivin toplam skorun lenfovasküler invazyona göre dağılımı.....	37
Tablo X: COX-2 toplam skorun lenfovasküler invazyona göre dağılımı.....	38
Tablo XI: Survivin protein ekspresyonunun toplam skorunun tümör histolojik grade göre dağılımı.....	38
Tablo XII: : COX-2 toplam skorun grade göre dağılımı.....	39
TabloXIII:Survivin protein ekspresyonu toplam skorunun patolojik evreye göre dağılımı.....	39
Tablo XIV:COX-2 ekspresyonu toplam skorunun patolojik evreye göre dağılımı.....	39
Tablo XV:Survivin proteini ve COX-2 ekspresyonu arasında toplam skor karşılaştırması.....	40
Tablo XVI: Survivin proteini ve COX-2 ekspresyonu arasında boyanma yüzdelerine göre karşılaştırması	41
Tablo XVII: Survivin proteini ve COX-2 ekspresyonu arasında boyanma intensitesine göre karşılaştırması	41
Tablo XVIII:Survivin ve COX-2 toplam skorun karekteristiklere göre dağılımı.....	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

sayfa no

Şekil 1: Mesane tümörlerinde patolojik TNM evreleme sistemi.....	19
Şekil 2:Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm olgusunda survivin protein ekspresyonu.....	43
Şekil 3:Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom olgusunda survivin protein ekspresyonu.....	44
Şekil 4:Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom olgusunda survivin protein ekspresyonu.....	45
Şekil 5:Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom olgusunda survivin protein ekspresyonu.....	46
Şekil 6:Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom olgusunda COX-2 ekspresyonu	47
Şekil 7:Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm olgusunda Ki-67 protein ekspresyonu.....	48
Şekil 8:Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom olgusunda Ki-67 protein ekspresyonu.....	49
Şekil 9:Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom olgusunda Ki-67 protein ekspresyonu.....	50

ÖZET

Amaç:Survivin selektif olarak insan kanserlerinde eksprese edilen apoptozis inhibitörüdür.Biz mesane transizyonel hücreli karsinomlu olgularda survivin ile boyanan hücre oranı ile olguların karakteristikleri, patolojik stage,histolojik grade, proliferatif aktivite, anjiogenezis ve COX-2 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Materyal ve metod:50 mesane ürotelyal karsinomlu olguda parafin kesitlerde poliklonal survivin ve COX-2 antikorunu kullanılarak immünohistokimyasal çalışma yapıldı.Olguların 15'i (%30) düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm, 21'i (%42) düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom ve 14'ü (%28) ise yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomdan oluşmaktadır.

Sonuçlar:Survivin protein ekspresyonu tümör hücrelerinde izlenmiş olup nonneoplastik mesane dokusunda izlenmedi.50 olguda yüksek oranda survivin (% 86) ve COX-2 (%82) ekspresyonu saptandı.Mesane transizyonel hücreli karsinomlarında survivin protein ekspresyonu ile COX-2 ekspresyonu arasında korelasyon izlendi.(p= 0.008,p=0.006).Survivin protein ekspresyonu ile histolojik grade,patolojik stage,cins,yaş,rekürrens oranı, lenfovasküler invazyon,Ki-67 proteini ve CD 34 arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Tartışma:Mesane tümörlerinde survivin protein ekspresyonu karsinogenezisde önemli rol oynayabilir.Tümörlerdeki aşırı ekspresyonu çeşitli apoptotik stimuluslara rezistansı sağlamaktadır..Bulgularımız göstermektedir ki survivin düzeyleri COX-2 ekspresyonu tarafından düzenlenmektedir.Apoptozis rezistansının COX-2 bağımlı faktörü survivin antitümör tedavide önemli bir hedef protein olabilir.

Anahtar kelimeler: Survivin,COX-2,mesane tümörü

ABSTRACT

Purpose:Survivin is an inhibitor of apoptosis that is selectively over-expressed in common human cancers .We analyzed the relationship between the percentages of survivin stained cells and the patient's characteristic ,pathologic stage,histological grade,proliferative activity,angiogenesis and COX-2 expression in bladder transitional cell carcinoma.

Materials and methods:Immunohistochemical staining of paraffin sections using a polyclonal antibody for survivin protein and COX-2 were performed in 50 cases urotelial carcinoma of bladder.From these tumor samples , 15 (%30) were low malign potential , 21 (%42) were low grade , 14(%28) were high grade papiller urotelial carcinoma .

Results:Survivin expression was found in tumor cells but not in nonneoplastic bladder tissues.High expressions of survivin (%86) and COX-2 (%82) were observed in 50 cases.Survivin expression correlated with COX-2 expression, in transitional cell carcinoma of the bladder ($p=0.008$. $p=0.006$). No statistically significant association was observed between survivin protein expression and tumor grade, pathological stage, sex, age, recurrence rate, lymphovascular invasion, Ki-67 protein or CD-34.

Conclusions:Survivin protein expression may be played an important role in the carcinogenesis of bladder carcinoma. It's overexpression in tumors may confer resistance to a variety of apoptotic stimuli. Our results show that survivin levels are modulated by COX-2 expression .As a COX-2 dependent factor of apoptosis resistance ,survivin may be an important target for antitumor therapy.

Key Words:Survivin,COX-2, bladder tumor

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Mesane ürotelyal karsinomları tüm kanserler arasında %3.2 oranında izlenmekte olup erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir.(4). Mesane ürotelyal karsinomları önemli morbidite ve mortaliteye sahiptir. (66). Olguların %50- 80'inde lokal rekürrens, %10-20'sinde progresyon görülmektedir. (35). Birleşmiş milletlerde her yıl 63.210 yeni vaka ve 13.180 kansere bağlı ölüm görülen bu tümör 5.sırada yer almaktadır. (25). Tanı anında yaklaşık olarak % 70 olgu noninvazivdir ve bunların sadece %5-10'u infiltratif tümöre ilerlemektedir. Buna rağmen tümörlerin yarısı zaman içinde rekürrens göstermektedir. Ürotelyal karsinomların %50-80 'ninde yapılan transüretral rezeksiyon ve buna eklenen intravezikal kemoterapi ve/veya immünoterapiye rağmen ilk lokalizasyonda ya da mesanenin başka bir yerinde nüks etmektedir.(4). Nüks eden ürotelyal karsinomların %20-30'u daha yüksek histolojik grade ve/veya evreye ilerlemektedir.(37). Bu tümöre bağlı ölüm oranı ise %65 'tir.(4). Ürotelyal karsinomlu olguların hangisinin nüks ve progresyon riski taşıdığını bilmek klinik açıdan önemlidir. Yüksek insidens ve rekürrense eğilimli bu tümörün doğal davranışının büyük değişkenliği nedeniyle bu olguların takibinde prognostik parametrelere gereksinim vardır. (1).

Mesane TCC (transizyonel hücreli karsinoma)'larında pro ve antiapoptotik proteinlerinin değişken ekspresyonlarının etkisi ile programlanmış hücre ölümüne direnç görülmektedir. (47). Malign tümörlerde apoptoz mekanizmasının hasarı yada inhibisyonu tümör progresyonunu, metastazını artırabilir ve tümör hücrelerinin tedaviye rezistansını sağlayabilir. (4).

Apoptotizin iki ana yolu tanımlanmıştır. Ekstresek yolda hücre yüzeyinde Fas-L ile reseptörün etkileşmesi ile Fas-associated death-domain protein (FADD) ve procaspase-8 'i içeren ölüm uyaran sinyal kompleksi (DISC) aktive olur. Bu kompleksin aktivasyonu caspase-3 ve 7'nin aktivasyonu ve hücre ölümü ile sonuçlanır. İntrensek yolda çeşitli streslere cevap olarak BAX (proapoptotik) ve Bcl-2 familyası olarak bilinen proteinler (prosurvival) mitokondriden sitokrom c nin sitoplazmaya salgılanmasına neden olur. Sitoplazmik sitokrom c ,apoptotik proteaz

aktive eden faktör -1 (AFAP-1) ve aktive caspase-9 'u içeren apopitozom aktivasyonu ile caspase 3 ve 7'yi aktive ederek hücreyi ölüme götürür. (21) .

Apoptozis inhibitörleri Bcl-2 ailesi ve apoptozis inhibitör protein(IAP) ailesi olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Bcl -2 ailesi baculovirüsten identifiye edilmiştir. (12). Survivin IAP ailesinden ilk defa 1997 yılında tanımlanmış antiapoptotik proteindir. Survivinin invitro olarak Fas (CD 95) ve BAX stimülasyonu ile kaspaz aktivasyonunu azaltarak apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir. Normal dokularla karşılaştırıldığında kanserli dokularda ve transforme hücrelerde survivini de içeren 8 apoptozis inhibitör proteini identifiye edilmiştir. Fonksiyonel olarak Bcl-2 ve survivin antiapoptotik mekanizmada aynı yolu kullanmamaktadır. (38).

Survivin kromozom 17q25'te lokalize ,3 intron ve 4 akson içeren 142 aminoasitten oluşan bir gendir. Diğer apoptozis inhibitör proteinlerden ayıran karakteristik özelliği, survivinin embriyonik ve fetal dönemde eksprese edilmesi,timus dışında normal adult dokularında tespit edilememesidir.Dünyadaki çoğu kanser tiplerinde multiple onkojenik sinyal yolu ile survivinin reaktif olduğu gösterilmiştir. (43).

60'a yakın kanser çeşidinde survivin ekspresyonu gösterilmiştir. Meme, kolon, beyin, lösemi-lenfoma, akciğer, malign melanoma, over, prostat, böbrek kanserleri, nöroblastoma ,mide, hepatosellüler karsinoma ve özefagus kanserlerinde çalışmalar mevcuttur. (77) ve bazı tümör tiplerinde kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir.(89).

Literatürde mesane kanserlerinde gerek idrarda, gerekse dokuda immünohistokimyasal olarak survivin salgılanma düzeyi ile ilgili çalışmalar bildirilmiştir. (69,75). Az sayıdaki olguyu içeren mesane transizyonel hücreli karsinomlarındaki survivin ekspresyonunu ile ilgili çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır.(18,75) Bu tümörlerde survivin gen ekspresyonu ile diğer biyolojik faktörler arasındaki korelasyon belirsiz kalmıştır. (53 ,87)

COX enziminin COX-1 ve COX-2 olmak üzere 2 izoformu mevcuttur. (16). COX-2 enzimi araşidonik asitten PG-H2 oluşumu reaksiyonunda görev alan anahtar enzimdir. COX-2 salınımı sitokinler, growth faktörler, forbol esterleri ve mitogenlerin

artışına neden olur. (16). Normal beyin ve böbrek dokusunda, aktive makrofajlarda, sinoviyitide ve malign epitelyal hücrelerde salgılanmaktadır. (68). Karsinogenezisde epitelyal hücre proliferasyonu, apoptozis inhibisyonu, anjiogenezis stümülasyonu, invazivite, immun supresyon mediatörlerinin stümülasyonunda ve mutagenezisde anahtar rol oynar. Çeşitli çalışmalarda kolorektal, mide, özefagus, beyin, meme, prostat, mesane, akciğer, pankreas ve baş boyun kanserleri gibi epitelyal tümörlerin patogenezisinde COX-2 önemli rol oynamaktadır. (68). Mesane kanserlerindeki muhtemel rolü ise çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. (59,34). COX-2 nin bazı kanser dokularında eksprese edildiği ve karsinogenezisde önemli rolü olabileceği belirtilmiştir. (54,60,90,92). İnsan kanserlerinde COX-2 nin aşırı ekspresyonu apoptozisin inhibisyonu, artan metastatik potansiyeli ve neoanjiogenezisle ilişkili olarak bulunmuştur. (70,74).

Çalışmamızın amacı; İnsan mesane transizyonel hücreli karsinomalarında immünohistokimyasal olarak survivin protein ekspresyonu ve klinikopatolojik parametreler, proliferasyon indeksi, anjiogenezis ve COX-2 ile korelasyonunu araştırmaktır.

2-GENEL BİLGİLER:

2.1.MESANENİN HİSTOLOJİSİ

Mesane, üretra ve renal pelvis benzer histolojik yapıya sahiptir. En içte epitelial tabaka ve sırasıyla lamina propria, muskularis propria, adventisya bulunur. Mesanenin üst yüzeyi parietal peritonla ilişkilidir ve seroza ile kaplıdır.

-ürotelyum: Mesane transizyonel epitel olarak adlandırılan epitel tabakası ile döşelidir. Histolojik görünümü nonkeratinize skuamöz epitel ve psödostratifiye kolumnar epitele benzediği için bu isim verilmiştir. Ürotelyumun kalınlığı distansiyona ve anatomik lokalizasyonuna göre değişmektedir. Mesanede sıklıkla 6-7 tabakadan oluşmaktadır.

Epitel üç bölümde incelenebilir: süperfisial hücreler, intermediate hücreler, bazal hücreler.

*Süperfisial hücreler idrar ile kontakt halinde bulunan geniş, eliptik, intermedier hücrelerden daha küçük, belirgin eozinofilik hücrelerdir. Şemsiye hücreleri olarak da adlandırılır. Binükle olabirler. Bu hücrelerin bulunması ürotelyumun normal olduğunun göstergesi olduğu gibi manüplasyon sırasında dökülmüş de olabilir. Tersine karsinomada da şemsiye hücreleri görülebilir.Kısaca süperfisial hücrelerin olup olmaması malignite kriteri değildir.

*İntermediate hücreler 5 hücre tabakasından daha kalın olabilir. Bu hücreler bazal membrana dik olarak yerleşim gösterirler. Hücreler ince kromatinli oval nükluslu olup nükleolus içerebilir veya içermeyebilir. Geniş sitoplazmalıdır, vakuolizasyon olabilir. Sitoplazmik membran belirgindir. Gerilmiş durumdaki mesanede bu tabaka sadece tek hücre kalınlığında ve yassılaştırmıştır ya da gözle görülemez.

*Bazal tabaka kübik hücrelerden oluşmaktadır ve sadece boş mesanede seçilir, lamina densa, lamina lusida ve bağlayıcı fibrillerden oluşan bazal membran üzerinde ince bir tabaka halinde uzanırlar. Normal değişici epitel hücrelerinin hepsi glikojen içerir, sadece yüzeyel hücreler musikarminofiliktir.

-Lamina propria: Mukozal bazal membran ve muskularis mukoza arasında bulunur. Zengin vasküler ağ, lenfatik kanallar ve duyu sinir uçları ile az sayıda elastik lifler içeren yoğun bağ dokusundan meydana gelmiştir. Daha derinlerde bağ doku gevşektir. Gerilme derecesi ile kalınlığı değişir ve genellikle mesane boynu ve trigon bölgesinde daha incedir. Üriner boşalım engeli olan olgularda (örneğin benign prostat hiperplazisi) mesane boynunda, lamina proprianın hemen hemen hiç seçilememesi nedeni ile muskularis propria hemen mukoza altında olabilir. Lamina proprianın orta alanında orta çaplı arter ve venler uzanır. Ufak düz kas demetleri lamina propriada, özellikle de damarların çevresinde yaygın olarak bulunur. Bu düz kas demetlerinin muskularis propria ile bağlantısı yoktur ve izole demetler olarak görülürler. Rezeksiyon ve biyopsi materyallerinde muskularis propria ile yüzeysel kas liflerini ayırt etmek tümörün evre ve tedavisinde çok önemlidir.

-Musküler tabaka: üç kas tabakasından oluşur. İç ve dışta longitudinal tabaka, santralde ise sirküler tabaka bulunur. Gerçekte bu tabakalar sadece mesane boynunda devamlı olarak ayrımlanabilir. Diğer bölgelerde longitudinal ve sirküler tabakalar serbestçe birbirine karışırlar ve uzanımları belirlenemez. Mesanede kas tabakası kan damarları, lenfatikler ve sınırları da içeren , relative olarak kalın ve dağınık kas liflerinden oluşur. Sıklıkla nöral ve vasküler yapılarla birlikte paraganglia adaları görülür. Bu adalar nöral veya vasküler yapıların komşuluğunda küçük,yuvarlak veya veziküler nükleuslu , şeffaf veya granüler sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktadır. İmmünohistokimyasal çalışmada bu hücrelerde sitokeratin ile negatif,kromogranin ile pozitif boyanma görülür. Diğer tabakalara benzer olarak muskularis proprianın kalınlığı kişiden kişiye, yaşa bağlı olarak ve gerilme derecesi ile değişmektedir. Evrelemede muskularis propria, yüzeysel ve derin tabaka olmak üzere iki tabakada incelenir. Bu tabakaların ayrımlanmasında kullanılan belirli bir anatomik işaret yoktur, kas tabakasının kalınlığının ölçümü ile gösterilebilir.

-Adventisya; mesane duvarının dış katı mesanenin üst yüzünde peritondan meydana gelmiştir. Mesane duvarının ön alt ve arka yüzlerinin dış katı bağ dokusundan meydana gelmiştir. (73).

2.2.MESANE TÜMÖRLERİ

2.2.1. mesane tümörlerinde epidemiyoloji

Mesane tümörleri organizmanın en sık görülen tümörlerindedir. Genel istatistiklere göre erkeklerde 4. sıklıkta görülür ve tüm kanserlerin %10'unu oluşturur. Kadınlarda ise 8'inci sıradadır ve kadın kanserlerinin %4' mesane tmrdr.

Mesane tümörleri erkeklerde kadınlardan 2.5 kat daha fazla görülür. Mesane kanserleri insidansı yaşla beraber her iki cinste de artmaktadır. Erkeklerdeki kanser ölümlerinin %52.9 'nu ve kadınlardakinin %1.5 'nu oluşturur. Mesane tümörleri çocukluk dahil her yaşta görülebilir. Bununla birlikte, genellikle orta ve ileri yaşın hastalığıdır. Transizyonel hücreli kanserlerin ortalama teşhis yaşı erkeklerde 69, kadınlarda ise 71'dir. Ayrıca mesane tümörü insidansı direkt olarak yaşla artar. Adolesanlarda ve 30-40 yaş arasındaki genç erişkinlerde iyi diferansiyedir ve daha sessiz biçimde davranır. (14).

2.2.2.Mesane Tümörlerinde Patogenez:

Mesane tümörlerinin gelişimi uzun yıllardan beri araştırılan ve tartışılan bir konu olmuştur. Uzun sreden beri tüm ürotelyal tümörlerin multisentrik özellikte olduğu görüşü vardır. Bu, poliklonal bir etiolojinin ifadesidir. Ancak günümüzde bir başka görüş de ; tümörün monoklonal olduğu ,tek hücre klonunun üriner sistemin diğer bölgelerine implantasyon, lenfatik veya hematojen yayıldığı ve rekürrent tümörlerin de bundan kaynaklandığı şeklindeki görüştür. Bu görüşü destekleyen bulgular ,birçok senkronize veya rekürrent tümörün benzer genetik lezyonlar göstermesidir.

Ürotelyal tümörlerin gelişimi çok aşamalı bir olaydır. İlk aşamada epitelyal hiperplazi vardır. Bu, hücre tabakalarının nükleer veya yapısal anormallik olmaksızın çoğalmasıdır. Daha sonraki aşamada metaplastik değişiklikler vardır. Burada değişici epitelin, matür glandüler, tubuler veya skuamöz epitele dönüşmesi söz konusudur. Bunu displazi ve kanser gelişimi takip eder. Genelde mesane tümörleri nin gelişimi

böyle bir sıra izlemekle beraber bazen normal veya hiperplazik epitelden direkt olarak da tümör gelişebilir.(14)

2.2.3.Mesane Tümörlerinde Risk Faktörleri:

Mesane tümörleri ekzojen ve endojen karsinojenlerle indüklenir Boya, gaz, deri, lastik ve petrokimya tesislerinde çalışanlar, rafineri işçileri, lağım işçileri ve laboratuvar teknisyenleri gibi ekzojen karsinojenlerle temasta bulunanlar riskli gruplardır. (14).

2.2.4.Karsinojenler:

1-Onkojenler: Mesane tümörüne eşlik eden onkogenler, en az birkaç çalışmada yüksek histolojik grade ile birlikte bulunan p21 ras onkogenini kapsayan ras gen ailesini içerir. Bu proliferasyon ve diferansiasyonunu etkileyen sinyalleri hücre zarından çekirdeğe taşıyan GTPazdır. Karsinogenezis sürecinde hücre büyümesi kontrolü, DNA tamiri ya da apoptozisi sağlayan proteinleri kodlayan genlerin inaktivasyonu da etki eden diğer bir mekanizmadır. Tümör supresör gen olarak adlandırılan bu genlerdeki aktivasyon da buna eşit etkide bir mekanizmadır. Tümör supressör genler olarak adlandırılan genlerdeki inaktivasyon ya da delesyon kontrolsüz büyüme ya da hasarlı DNA hücrelerini öldürme programında bir bozukluğa neden olabilir ve sonunda genetik olarak değişik hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile sonuçlanır. Bu genetik instabiliteye yol açar ve tüm etkilenmiş hücrelerde hatalı DNA kopyaları oluşur. Birkaç supressor gen mesane tümörü ile yakın olarak ilişkilendirilmiştir. Bunlar; p53 geni, rb (retinoblastom) geni , p19 , p16 , p15 , p21, p27 genleridir. Karsinojenik genetik mekanizmaların üçüncü tipi büyüme faktörlerinin yada bunların reseptörlerini kodlayan normal genlerin amplifikasyonu yada overexpresyonunu içerir.

2-Sigara mesane tümörünün en önemli etyolojik faktörlerinden birisidir. Sigara içenlerde mesane tümörü gelişme riski ortalama 4 kez fazladır. (14). Bu olayı yaratan kanserojenlerin nitrozaminler , 2-naphthylamine ve 4-aminobiphenyl olduğu belirtilmiştir.

3-Mesleki karsinojenlere erkekler daha çok maruz kalır. Kimyasal madde, boya, lastik, deri sanayinde çalışan işçilerde en sık görülmekle birlikte kuru temizleyici, kağıt sanayi, diş teknisyenliği, kozmetik sanayi, petrol sanayi, gaz ve aliminyum sanayilerinde çalışanlarında normale göre daha fazla TCC oluşumu gösterilmiştir Bu karsinojenlerin başlıcaları anilin boyaları, 2-naphthylamine, 4-aminobiphenyl ve benzedine'dir. Mesane karsinojenleri çoğunlukla aromatik aminlerdir.

4-Rekürrent üriner sistem enfeksiyonları, uzun süren taş hastalığı ve kateterizasyon gibi yabancı cisimlerin mesane kanserinde etyolojik rol oynadığı gösterilmiştir. Taş ve enfeksiyonun mukozal irritasyonu sonucu epitelde skuamöz metaplazi, glandüler metaplazi, malakoplaki gelişebilir ve bunlardan skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom gelişebilir.

5-Pelvik ışınlama: Pelvise yapılan yüksek doz radyoterapinin mesane kanseri insidansını 4 kez artırdığı gösterilmiştir. Bu etki radyasyonun süresi ve dozuyla ilgilidir.Protokole kemoterapi eklendiğinde ya da tek başına kemoterapi uygulandığında insidans daha da artmaktadır.Bir kemoterapötik ajan olan cyclophosphamide de mesane tümör açısından risk faktörüdür.

6-Bazı gıdaların da mesane için karsinojen olduğu belirtilmiştir. Suni tatlandırıcılar kantlanmamış bile olsa bunlardan bir tanesidir. Diğer taraftan diyetle fazla miktarda yağ ve kolestrol alanlarda mesane kanseri riski yüksektir. Uzun süreli phenacetin türü analjezik kullanılması mesane tümör riskini belirgin şekilde artırmaktadır. Bu etki ilacın toplam dozu ve kullanılması süresiyle doğrudan ilişkilidir.

7-Triptofan Metabolitleri (alfa-aminofenol, 3 hidroksi kynurenin ve türevleri): Mesane tümörü olgularında üriner triptofan metabolitlerinin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Düzey arttıkça nüks oranında artış tespit edilmiştir.

8- Kahve ve çay tüketimi: Mesane kanseri ile ilişkili bazı bazı etyolojik araştırmalarda kahve ve çay tüketimi sorumlu tutulmuşsa da sigara tiryakiliği ile birlikte ele alındığında bu tüketim paterni ile risk artışı ilişkilendirilememiştir.

9-Enfeksiyon: Şistosoma hematobiyum enfeksiyonunun mesane kanseri ile neden sonuç ilişkisinin olduğu düşünülmektedir. Karsinogenez mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Fakat parazitik veya mikrobial metabolizma sonucunda oluşan nitrit ve n-nitroso bileşiklerinin oluşumu ile ilişkili olabilir. Yanı sıra HPV DNA'sı ile kontamine mesane kanseri olgularının %2 ile %35 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Transisyonel hücre karsinomunda başka viral ajanların etyolojik rolü incelenmiştir, fakat ilişki gösterilememiştir.

10-Siklofosamid ve Busulfan:Siklofosamidin üriner metaboliti olan akrolein hem hemorajik sistitten hem de mesane kanserinden sorumlu tutulmaktadır. Siklofosamidin indüklediği mesane kanseri için latent period göreceli olarak kısadır. (6-13 yıl)

11-Diğer nedenler: Blackfoo hastalığı, Aristilochia fangchi şifalı bitkisi, böbrek transplantasyonu alıcıları, kronik olarak düşük sıvı alanlar, arsenik zehirlenmesi, nörojenik mesane gibi nedenler sayılabilir.

12-Karsijonenin türü ne olursa olsun bunun mesaneyle kontakt süresinin uzunluğu da bu gelişimde çok önemli rol oynar. Bu nedenle idrar stazı mesane tümörü gelişme insidansını artırır. İnfravezikal obstrüksiyonlarda fazla görülmesi, mesanenin idrarla en çok temas ettiği orifis çevreleri ve trigon bölgesinde daha çok gelişmesi bu etkiyi gösteren önemli belirtileridir. (14).

2.2.5.Mesane Tümörlerinde Yayılım:

Mesane tümörlerinin yayılımı en çok direk invazyonla olur. Genelde kanser hücreleri primer mukozal lezyonun hemen altına blok olarak infiltre olurlar. Lamina propria yoluyla submukozaya ve muskularise geçerler. Buradan da lenf nodlarına ve uzak alana yayılırlar. Kanser lokal olarak prostat, veziküloseminalis, uterus, vajina, rektum ve bağırsaklara da invazyon gösterebilir. Prostatın stroması tutulmuşsa %80 oranında uzak metastaz da vardır.En çok yayıldığı yer pelvik lenf nodlarıdır.Burada en sık obdurator, daha sonra da iliak lenf nodlarına yerleşir. Mesane tümörlerinde hematojen metastazlar nadir görülür. Uzak metastazlar sıklık sırasına göre karaciğer, akciğer, kemik ve sürrenele olur. (14).

2.5.MESANE TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI:

1-rotelial tümörler

2-Skuamöz neoplazmlar

- Skuamöz hücreli karsinom
- Verrukz karsinoma
- Skuamöz hücreli papilloma

3-Glandüler neoplazmlar

- Adenokarsinoma
 - *Enterik
 - *Müsinöz
 - *Taşlı yüzük hücreli
 - *Clear cell
- Villöz adenoma

4-Nöroendokrin tümörler

- Small cell carcinoma
- Carsinoid
- Paraganglioma

5-Melanositik tümörler

- Malign melanoma
- Nevüs

6-Mezenşimal tümörler

- Rabdomyosarkoma
- Leiomyosarkoma
- Anjiosarkoma
- Osteosarkoma
- Malign fibröz histiositoma
- Leiomyoma
- Hemanjioma
- Siğerleri

7-Hematopietik ve lenfoid tümörler

- Lenfoma
- Plazmositoma(13,27,50)

2.4.ÜROTELYAL TÜMÖRLER:

1998 YILINDA “The Bladder Consensus Conference Committe” ortak bir terminoloji geliştirmek amacı ile “The World Health Organization /International Society of Urologic Pathology Consensus Classification”(WHO/ISUP 1998) adı altında yeni bir sınıflama önermişlerdir. Bu yeni öneri 1999’da revize edilmiştir.

2.4.1.Ürotelyal Tümörlerde WHO 2004 Sınıflaması

-Noninvaziv ürotelyal neoplaziler

- *Hiperplazi(düz ve papiller)
- *Reaktif atipi
- *Önemi bilinmeyen atipi
- *Ürotelyal displazi(low grade intraepitelyal neoplazi)
- *Ürotelyal karsinoma insitu
- *Ürotelyal papilloma
- *İnvert tip ürotelyal papilloma
- *Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
- *Noninvaziv low grade papiller ürotelyal carcinoma
- *Noninvaziv high grade papiller ürotelyal carcinoma

-İnvaziv ürotelyal neoplazi

- *Lamina propria invazyonu
- *Muskularis propria invazyonu(13,50).

2.4.1.1.Ürotelyal Papilloma:

WHO/ISUP sınıflamasına göre papillomlar normal ürotelyal epitelle döşeli papiller oluşumlardır. Genellikle küçük çaplı, tek lezyonlar şeklinde karşımıza çıkarlar. Bununla birlikte multifokal ve büyük boyutlu papillomlar görülebilir. Papillomların büyük kısmı eksofitik gelişim gösteren, fibrovasküler bir sap etrafında minimal dallanmalar yapabilen basit papiller çatıya sahip oluşumlardır. Stromal ödem belirgin olabilir. Ürotelyumun kalınlığında belirgin bir artış görülmedikçe epiteldeki maksimum hücre artışını sayabilmek için özel bir çaba harcamak gereksizdir. Bununla birlikte ,ürotelyal epitelde bazı değişiklikler dikkati çekebilir. Örneğin nadiren de olsa hücre dizilişinin birkaç sıraya kadar azaldığı görülebilir. Bazı papillomlarda yüzeyel (umbrella cell) hücreler seçilemez. Buna karşı bazı olgularda yüzeyel hücrelerde nükleer irileşme, geniş eozinofilik sitoplazma (Hobnail), sitoplazmik vakuolizasyon ve dejeneratif nükleer atipi tarzında farklı görünümler ortaya çıkabilir. Yüzeyel değişiklikler dışında ürotelyal hücrelerde her türlü atipi bulgusu bizi papillom tanısından uzaklaştırmalıdır. Papillomlar genellikle genç yaş grubunda ortaya çıkan nadir tümörlerdir. Diğer ürotelyal tümörlerle birlikte gelişebilir, ancak rezeke edildikten sonra rekürrens görülmez.

2.4.1.2.Inverted Papillom:

Mesane tümörlerinin %1'nden az bir kısmını oluşturan bu lezyon sıklıkla soliter ,yüzeyden kabarık ,saplı,nadiren polipoid görünümlü ,ortalama 3-8 cm çaplı kitleler şeklinde gözlenir. En sık 6-7.dekadda ortaya çıkmakla beraber yaş dağılımı değişkendir. Hastaların çoğu hematüri yakınmasıyla başvurur.

Inverted papillomlar histolojik olarak trabeküler ve glandüler tip olmak üzere 2 grupta incelenebilir.

Klasik ve en bilinen form olan trabeküler tip yüzeyden lamina propriaya doğru invajinasyon gösteren hücre kordonları ve trabeküllerden oluşur. Trabeküllerin periferi palizatik dizilim gösteren bazal hücrelerden, santral kısımları matür hücrelerden oluşur. Çevreleyen stroma fibrotiktir ve enflamasyon pek görülmez. Sitolojik atipi

görülmez. Mitoz nadir görülür ve bulunursa da bazal tabakada lokalizedir. Trabeküller hemen hemen eşit kalınlıktadır ve polarite kaybı görülmez.

Glandüler tip inverted papillomların morfolojik özellikleri sistitis sistika ve sistika glandülarise son derece benzerlik gösterir. Epstein 'a göre morfolojik tanı kriterleri net olarak belirlenip katı bir şekilde uygulandığında inverted papillomlar nadir rekürrens ve progresyon gösteren benign lezyonlar olarak kabul edilmelidirler. Aynı araştırmacıya göre 3 özellik tanı aşamasında mutlaka aranmalıdır:

- Minimal eksofitik komponenti olan düzgün lezyon yüzeyi
- Lezyon tabanının son derece düzgün ve iyi sınırlı olması
- Sitolojik atipi bulunmaması veya minimal olması.

2.4.1.3.Düşük Malignite Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazm:

Sitolojik düzeyde malignite bulguları göstermemekle birlikte ürotelyumda belirgin kalınlaşma ile karakterli lezyonlardır.Bununla birlikte benign bir lezyon olarak kabul edilmediklerinden hastaların yakın takibi gereklidir.

Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmları papillomdan ayıran en önemli bulgu ürotelyumdaki kalınlaşmadır. Bu kalınlaşmaya eşlik eden yapısal bir bozukluk görülmez. Polarite kaybı söz konusu değildir. Sitolojik olarak oldukça monoton bir görünüm dikkati çeker. Normal ürotelyum ile karşılaştırıldığında nükleuslarda hafif bir irileşme ve sayıca artış gözlenir. Nükleoller seçilemez. Kromatin dağılımı üniformdur. Mitoz son derece nadirdir ve varsa bazal tabakada sınırlıdır.

2.4.1.4.Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom:

Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlar genel olarak düzenli bir görünüm sergilemekle birlikte küçük büyütmelerde de rahatlıkla gözlenebilen minimal yapısal ve sitolojik farklılaşmalar gösterirler.

Ürotelyumun yapısal özellikleri hakkında doğru bir karara varılabilmesi için histolojik değerlendirmenin papiller yapıların uzun eksenine dik kesitlerde yapılması

uygun olur. Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlarda gözlenen sitolojik atipi bulguları polaritede düzensizlik, nükleer boyut ve şekil farklılaşmaları ,kromatin dağılımında düzensizlik şeklinde izlenir. Bununla birlikte tanımlanan bu atipik değişiklikler minimal düzeydedir. Mitoz nadir olarak izlenir. Mitotik hücreler ürotelyumun herhangi bir seviyesinde görülebileceği gibi sıklıkla alt yarıda lokalizedirler. Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomları düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlardan ayırt eden temel özellikler ürotelyum içerisinde serpiştirilmiş tarzda izlenen iğsi hiperkromatik nükleuslu hücrelerin ve tipik mitotik hücrelerin varlığıdır.

2.4.1.5.Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom:

En iyi şekilde küçük büyütmeye saptanabilen ,belirgin yapısal ve sitolojik anormalliklerle karakterli tümörlerdir.Yapısal olarak hücrelerin oryantasyonu ve organizasyonunda düzensizlik dikkati çeker.Hücre sel pleomorfizm orta derecede veya çok şiddetli olabilir.Kromatin kabalaşması ve nükleol belirginliği izlenir.Tipik ve atipik mitozlar ürotelyumun her seviyesinde sıklıkla izlenir.Farklı derecede diferansiyasyon gösteren tümörlerde değerlendirme en yüksek dereceli alan dikkate alınarak yapılmalıdır.

Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomlar düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlardan daha yüksek bir progresyon riskine sahiptir.(%15-40). Tanı anında yüksek oranda invazivite göstermektedir.

2.4.1.6.İnvaziv Ürotelyal Neoplaziler

Mukoza altındaki konnektif doku lamina propria olarak bilinir. Alttaki kas tabakası ise muskularis mukoza olarak adlandırılır. Muskularis mukoza ince ve kesintili kas demetlerinden oluşur. Mesanenin kas duvarı ise kalın kas demetlerinden oluşur ve muskularis propria, bir başka deyişle detrüssor kastır. İnvaziv ürotelyal karsinomlarda bazı otörler süperfisial kas invazyonu ve derin kas invazyonu terminolojisini kullanmayı tercih ederler.

2.4.1.6.a.Lamina propria invazyonu:

Lamina propria invazyonu lamina propria içerisinde ürotelyal adaların, demetlerin ve tek hücrelerin bulunması ile karakterizedir. Bazen retraksiyon artefaktı belirgin olabilir. İnfiltratif adalarda kanser hücreleri eozinofilik sitoplazmalıdır. İnvaziv tümörün bir başka özelliği dezmoplastik veya inflamatuvar stromal yanıtın her zaman belirgin olmayışıdır. Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlarda normal görünümlü stroma ile çevrili, lamina propria içinde periferik palizadik dizilim yapan, geniş yuvarlak ürotelyal kümeler, bir noninvaziv karsinomun invert paterni olarak değerlendirilir. Lamina propria invazyonu olan tümörlerde belirgin retraksiyon artefaktı, vasküler invazyon ile karışabilir. Lamina propria invazyonlu vakalarda vasküler invazyon nadirdir. İmmunohistokimya ile doğrulanan vakalarda bu tanı konulmalıdır

TUR materyallerinin yaklaşık yarısında kalın duvarlı damarlar muskularis mukoza gözlenen lamina proprianın orta kısmı ayırt edilebilir. TUR materyallerinde lamina propria invazyonunun derinliğini tanımlamak çoğu zaman zordur, çünkü muskularis mukoza görülmez ya da materyalde oryantasyon eksikliği vardır. Patoloji raporunda biyopside muskularis propria olup olmadığından her zaman bahsedilmesi tavsiye edilmektedir

2.4.1.6.b.Muskularis propria (detrusor kası) invazyonu:

Kalın düz kas demetleri arasında tümör infiltrasyonu görülürse muskularis propria invazyonu tanısı konur. TUR materyalinde muskularis mukoza ve propria invazyonu ayrımı zor olabilir. Çünkü geniş infiltrasyon gösteren tümörlerde dağınık kas demetleri muskularis mukozaya ya da parçalanmış ve ayrılmış muskularis propriaya ait olabilir. TUR materyalinde muskularis propria invazyon derinliğini evrelemeye çalışmamalıdır. TUR spesmeninde, yağ dokusunda tümör görmek ekstra vezikal yayılım anlamına gelmez çünkü lamina propriada da yağ dokusu bulunabilir. Muskularis propria invazyon derinliği sadece sistektomi spesmeninde değerlendirilir (13,26,27,50)

2.5.ÜROTELYAL KARSİNOMUN HİSTOLOJİK VARYANTLARI:

- Skvamöz diferansiyasyon gösteren infiltratif ürotelyal karsinom
- Glandüler diferansiyasyon gösteren infiltratif ürotelyal karsinom
- Nested varyant
- Mikrokistik varyant
- Mikropapiller varyant
- Lenfoepitelyoma benzeri karsinoma
- Sarkomatoid varyant(heterolog elemanlarla birlikte veya değil)
- Dev hücreli ürotelyal karsinom
- Trofoblastik diferansiyasyonlu ürotelyal karsinom
- Berrak hücreli varyant
- Lipid hücreli varyant
- Andiferansiye karsinom (13,27)

2.6.MESANE TÜMÖRLERİNİN DİĞER HİSTOLOJİK TİPLERİ:

- Skvamöz hücreli karsinom
- Skvamöz hücreli papilloma
- Adenokarsinoma
- Urakal karsinoma
- Küçük hücreli/nöroendokrin karsinoma
- Paraganglioma
- Karsinoid tümör
- Rhabdomyosarkoma
- Leimyosarkoma
- Anjiosarkoma
- Osteosarkoma
- Malign fibröz histiositoma
- Leiomyoma
- Nörofibrom
- Hemanjioma
- Malign Melanoma (13,27)

2.7.MESANE TÜMÖRLERİNDE EVRELENDİRME:

Bir çok araştırmacı kasa invaziv tümörlerle ,invaziv olmayan ve lamina propria invazyonu olan tümörler arasında yaşam sresinde istatikselsel olarak anlamlı farklar göstermişlerdir. İnvaziv olmayan tümörler transüretral rezeksiyon ve intravezikal kemoterapi ile tedavi edilirken kas invaziv tümörlerde radikal sistektomi gerekir. Bu nedenle biyopsi materyalinde invazyon derinliğini belirlerken çok dikkatli olunmalıdır. İnvaziv olgularda, en güçlü prognostik faktör, evredir. (83).

Patolojik evreleme de özellikle lamina propria invazyonu açısından problemler vardır. Bir çok morfolojik kriter lamina propria invazyonunun tayininde yararlıdır. (83).

Lamina propria invazyonunu belirlemede morfolojik kriterler. (83).

- Karakteristik büyüme paterni
- Bazal membranın morfolojik görünüşü
- Stromal reaksiyonun değerlendirilmesi
- Retraksiyon artefaktının varlığı
- Paradoksal diferansiyasyonun varlığı

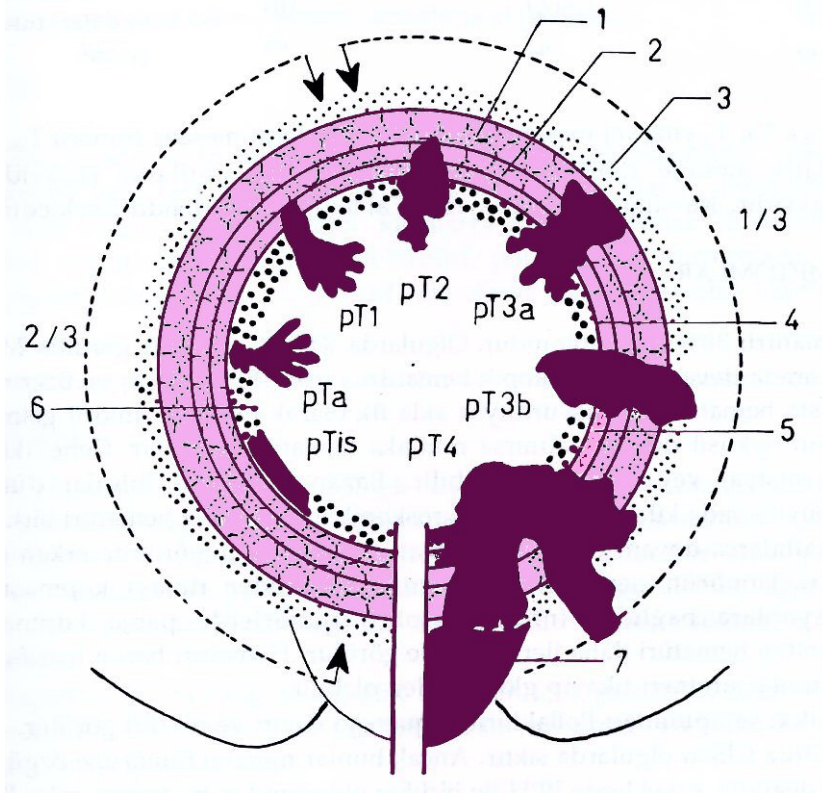
Epitelin büyüme paterni çok önemlidir. Yüzeyel invazyon tayininde sık karşılaşılan zorluklardan biri; Von Brunn adaları, inverted papillom, nefrojenik metaplazi gibi çeşitli benign ve proliferatif lezyonların, epitelin lamina propriada psdoinvaziv odaklar gibi ortaya çıkmalarıdır. Gerçek invazyon olgularında, muhtemelen değişik boyutlarda ve irregüler şekillerde odaklar veya stroma içine uzanan tek tek tümör hücreleri görülür. (83).

Bazal membranın morfolojik görünümü de yararlı bilgi verebilir. Noninvaziv olgularda, bazal membranın regüler konturu vardır; oysa gerçek invazyon olgularında genellikle bu yoktur. Noninvaziv odakların bazal membranını düzgün bir biçimde dolduran ince duvarlı damarların paralel diziliminin olması karakteristiktir. İnvaziv tümör olgularında bu yoktur. (83).

Bir diğerk faydalı parametre, stromal reaksiyonun değerklendirilmesidir. İnvaziv bir tümör komşuluğundaki lamina propria stroması, invazyonsuz mesane duvarı ile karşılaştırıldığında, farklı stromal reaksiyon gösterir. Bu stromal reaksiyon, bazen miksoid değışikliklerle birlikte, genellikle fibroblastik stromal proliferasyon içerir. Stromal reaksiyon, psödosarkomatöz bir görünümü ifade eden şiddetli sellülarite gösterebilir veya fibroblastlarda minimal artış içerebilir. İnvaziv odaklara, peritümöral inflamatuvar bir yanıt eşlik edebilir. Bu inflamatuvar yanıt stromal hipersellülariteyi saklayabilir. Bazen invaziv odaklar, invazyonsuz lamina propria da görülmeyen kollajenöz stroma ile çevrili olabilir. Oysa, kesin lamina propria invazyonlu mesane tümörlerinin çoğunda bir dereceye kadar stromal reaksiyon vardır, ancak mikroinvaziv olgularda genellikle bu reaksiyon yoktur ve bu durum tanınmalarını daha da zorlaştırır. (83).

İnvazyonun bir diğerk önemli yönü, tek tek dağılım gösteren tümör hücreleri veya hücre odakları etrafında retraksiyon artefaktının varlığıdır. Bu görünüm, mikroinvaziv olguların tanımlanmasında yararlı olabilir ve sıklıkla lenfatik invazyonla karıştırılır. (83).

Tümörün, kalın düz kas demetlerini infiltre ettiğı görülürse, muskularis propriya invazyonu tanısı konur. Transüretal rezeksiyonda (TUR); muskularis mukoza invazyonunun muskularis propriya invazyonundan ayrımı bazen zor olabilir. Bu olgularda bazı uzmanlar, tüm düz kas dokusunu tanımlamaya yardım etmek için, Masson Trikrom boyası veya aktine karşı antikorlar kullanmaktadırlar. Büyük bir tümörün tamamına dağılmış çok sayıda kas liflerinin dikkatle incelenmesi, bir muskularis propriya invazyonu tanısına yol gösterebilir. Muskularis propriya invazyonu varlığı hakkında kesinlik olmayan durumlar ürologlara bildirilmelidir ki, gerekirse tekrar evreleme için TUR yapılabilir. (83)



Şekil 1: Mesane tümörlerinde patolojik TNM evreleme sistemi. 1. Derin müsküler tabaka, 2. Yüzeysel müsküler tabaka, 3. Adventisya, 4. Lamina propriya, 5. Submukoza, 6. Mukoza, 7. Prostat.

Primer mesane tümörlerinin patolojik evrelemesi şu şekildedir:

TNM evrelemesi:

T- Primer tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümör kanıtı yok

Ta: Non invaziv papiller karsinom

Tis: Karsinoma insitu "flat tümör"

T1: Tümörde subepitelyal bağ doku invazyonu var

T2: Tümörde kas invazyonu var

T2a: Yüzeysel kas invazyonu (iç 1/2)

T2b: derin kas invazyonu (dış 1/2)

T3: Tümörde perivezikal doku invazyonu var

T3a: Mikroskopik olarak

T3b: Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)

T4: Tümör prostat, uterus, vajina, pelvik duvar ya da karın duvarından herhangi birini tutmuştur.

T4a: Prostat, uterus ya da vajina tutulumu var

T4b: Pelvik yada karın duvarı tutulumu var

Aort bifurkasyonuna kadar pelvik lenf nodu örneklemesi tedavi açısından önemlidir.

Mesane tümörlerinde lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesi:

N- Bölgesel lenf nodları

Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: En büyük çapı 2 cm ya da daha küçük olan tek bir lenf nodunda metastaz var

N2: En büyük çapı 2 cm den büyük fakat 5 cm i aşmayan tek bir lenf nodunda ya da çapları 5 cm i aşmayan multipl lenf nodlarında metastaz var

N3: En büyük çapı 5 cm den büyük lenf nodu metastazı var

M- Uzak metastaz

Mx: uzak metastaz varlığı değerlendirilemedi

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var (13,27)

2.8.MESANE TÜMÖRLERİNDE PROGNOZ:

Mesane kanserlerinde prognoz bazı parametrelerle ilişkilidir:

-evre:En önemli prognostik faktördür. İlk yapılan transüretal rezeksiyon sonrası tümör derinliğinin belirlenmesi evrelendirmenin en önemli basamağını ve temelini oluşturmaktadır. Perivezikal dokuda tümör bulunması kötü bir prognostik faktördür. Uzun dönem kür bu hastaların bazılarında başarılı olmaktadır. 5 yıllık surviv küçük süperfisial mesane tümörleri için %90 civarında iken invazif kanserlerde %45-55 civarındadır. (27).

-Lenf nodu tutulumu:Birkaç lenf nodu tutulumu olan vakalarda uzun dönem survival oranı sifıra yakındır. (27).

-Mikroskopik grade:Grade I lezyonlarda eğer tümör tek ise lokal eksizyon yapıldığında rekürrens oranı %30-45 iken multible olanlarda bu oran %65-90 'a ulaşmaktadır. Vakaların yaklaşık olarak %10-30 kadarı rekürrens gösterdiğinde orijinal lezyonundan daha yüksek bir grade sergilemektedir. (27).

-Yaş:Tümör nüksünde ,önemli bir prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşamın ilk dekadında görülen mesane tümörleri genellikle iyi diferansiye ve invazyon yapmayan tümörler olduğu için prognozları iyidir. (27).

-Tümörün lokalizasyonu:Tümörün yerleşimi farklılıklar gösterir ve mesanenin herhangi bir yerinde gelişebilir. Mesane boynundaki tümörler mesanenin diğer bölgelerindeki tümörlere göre daha kötü prognoz gösterir. Genellikle kubbedeki tümörler yüksek dereceli, lateral duvar ve üreter orifisinde lokalize tümörler ise düşük derecelidir. (27) .

-Kalan mesane mukozasındaki anormallikler :Esas kitlenin uzağında daha küçük, bağımsız tümörler ya da displastik değişiklikler yüksek nüks oranı ile ilişkilidir. (27).

-Vasküler invazyon:Vasküler veya lenfatik invazyon varlığı kötü prognozu gösteren bir faktördür. Yüzeysel mesane tümörlerinde vasküler invazyon insidansı %2.5 -7.5

arasında değişmektedir. Vasküler veya lenfatik invazyon en çok T1 tümörlerde prognozu etkileyen önemli faktörlerdir. Lenfatik yada vasküler invazyonu olmayan T1 tümörlerde 5 yıllık surviv %81 iken invazyon olanlarda bu oran %44'dür.(39). Mikroskopik incelemede vasküler veya lenfatik invazyon varlığı ile artmış nüks oranı arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. (27). Vasküler invazyonu değerlendirirken endotelial döşenmesi olan damarlar gerçek lenfatik damarlar olarak değerlendirilir. Kalın vasküler duvarlı ve lümeninde eritrositler bulunan damarlarda karsinom varlığı kan damarı invazyonu olarak değerlendirilir. Lamina propriadaki lenfatik damarları değerlendirirken fibroblastlarla çevrili retraksiyon artefaktlarından endotelial hücreleri ayırt etmek dikkat gerektirmektedir. Larsen ve arkadaşları özellikle T1 evre tümörlerde peritümöral retraksiyon artefaktlarından gerçek lenfatik invazyonu ayırt etmede endotelial hücrelerin immunoperoksidaz boyanması gerektiğini bildirmişlerdir. (41).

-Tümör çevresi ve inflamatuvar cevap:Sınırlarını itici şekilde büyüten tümörler lenfositik reaksiyon ile ilişkilidir ve daha iyi prognoza sahiptir (20 27).

-Tümörü infiltre eden lenfositler:Ta-T1 tümörlerde tümör grade ve progresyonu ile tümörü infiltre eden lenfosit dansitesi ile koreledir. (27).

-Tümörün boyutu: Tümör çapındaki artışın genellikle nüks riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır. (15,31,48.) Tümör çapı 2 cm'den küçük tek odaklı tümörlerde %46 nüks izlenirken; tek odaklı ancak 2 cm'den büyük tümörlerde bu oran %65'e çıkmaktadır.(57).

-Tümörün sayısı:Multiple tümörlerde hastalısız süre daha kısa olup daha erken nüks gelişmektedir. (52). Özellikle ilk üç yıl içerisinde olmak üzere, nüks gelişmesinde tümör sayısı önemli bir prognostik faktördür. (31).

-Tümörün morfolojisi:Mesane tümörleri papiller, solit, infiltratif, mikst veya intraepitelial gelişim paterni gösterebilir. Solit görümlü tümörlerde nüks olasılığı daha fazladır. Loening ve arkadaşları ilk tümörü papiller tip olanlarda solit olanlara göre daha uzun yaşam süresi saptamışlardır. (45).

-Nüks sayısı:TURdan sonraki ilk 4 yılda nüks gelişen hastalarda büyük olasılıkla ömür boyu nüksler gelişecektir. (23).

-Kan grup antijenleri:ABH ve Lewis antijenleri ürotelyal mukozada %75-80 oranında salgılanırken özellikle yüksek gradeli tümörlerde belirgin olarak azalmakta veya hiç salgılanmamaktadır. Evre ve derece arttıkça tümör dokusundaki hücre yüzeyi ABO(H) izoantijenitesinin negatifliği artmakta ,pozitiflik ne kadar fazla ise tümör evre ve derecesi o oranda düşmektedir. (27,23).

-DNA ploidi:DNA ploidi ile klinik ve mikroskobik grade arasında yüksek derecede korelasyon gösterilmiştir. (27).

-Proliferasyon indeksi:Ürotelyal karsinomlarda hücre proliferasyon markerları ile tümör grade arasında korelasyon saptanırken stage ile korele bulunmamıştır.(27). Başka çalışmada ise Ki-67 proliferasyon indeksinde artma ile tümör derece ve evre artışı paralel seyretmekte olup ,rekürren mesane tümörlerinde Ki67 indeksi daha yüksek bulunmuştur. (71).

-p53 overekspresyonu:p53'ün nükleer overekspresyonu T1 ve T2a mesane tümörlerinde hastalığın progresyonu ile yüksek oranda korele bulunmuştur. Bu değişiklik hem grade hem de evre ile ilişkilidir. (27).

- Rb geni:Rb protein azalması ile tümör daha agresif davranmaktadır. (27).

-E-cadherin kaybı:E-cadherin kaybı olan tümörlerde yüzey antijeni bulunduran tümörlere göre daha kötü bir prognoz beklenmektedir. (27).

-CD44 kaybı:Süperfisial mesane kanserlerinde CD44 protein kaybı ile kısa rekürrens intervallari arasında korelasyon izlenmiştir. (27).

-p27 ve cyclin E kaybı:Bu iki hücre regülatörünün kaybı histolojik agresivite ve survinin azalması ile koreledir. 27).

-Hormonlar: HCG (Human chorionic gonadotropin), HPL (Human placental laktojen), pregnancy spesifik beta 1 glikoprotein ile dehydroepiandrosteron sülfat bu grup içinde yer alır. HCG dışında bu grubun en dikkat çeken üyeleri DHEA ile DHEAS'tır. Her iki maddenin de düşük idrar ve serum düzeylerinin mesane kanseri gelişmesi ve hastalık mortalitesi ile korelasyon gösterdiği iddia edilmektedir. (27).

2.9.MESANE TÜMÖRLERİNDE TANI YÖNTEMLERİ

2.9.1.Klinik bulgular:

Mesane tümörlerinin en önemli belirtisi hematüridir. Tüm olguların yaklaşık %85'inde vardır.Gross veya mikroskobik olabilir.Bazı hastalar sistizm semptomları ile gelirler. Bu durum daha çok karsinoma insitu veya mesanenin çoğu tabakalarını tutmuş infiltratif tümörlerde söz konusudur.

Mesane tümürlü hastalarda genelde tipik bir fizik muayene bulgusu yoktur. Eğer pelvise fikse olacak kadar büyük bir invaziv tümör varsa suprapubik bölgede palpe edilebilir. Şüphelenilen hastalarda rektal tuşe mutlaka yapılmalıdır. Mesane tümörlerinde anestezi altında muayene bazı olgularda lokal evre hakkında çok iyi bir bilgi verir. Hasta relakse ve mesane boş iken yapılan bir manual muayenede varsa kitle ve fixasyon belirlenir. Tüm kanser hastalarında olduğu gibi genel fizik muayenede yapılmalıdır.Özellikle hepatomegali ve supraklaviküler veya ingüinal lenf adenopati açısından hasta incelenmelidir. (14).

2.9.2.Laboratuar bulguları:

-Rutin analizler: Tam idrar tetkiki, tam kan,rutin biyokimya (azotemi,SGOT,SGPT yükselmesi v.s) yapılmalıdır.

-Sitoloji: Mikroskobik sitoloji iyi diferansiye tümör hücrelerini normal hücrelerden her zaman ayırt edemez.Az diferansiye tümörlerde daha etkindir. Bunlarda bile duyarlılığı %80 kadardır. Ayrıca enflamasyon, displazi veya kimyasal sistit gibi durumlarda yanlış pozitif sonuç verebilir. O nedenle sitoloji rutin taramada kullanılabilecek bir teknik değildir.

-Biyolojik belirleyiciler:Mesane tümörlerinin tanı ve prognoz tayininde kullanılan bir çok biyomarker vardır. Bunlar içinde en değerlisi ve rutin kullanılabilecek olanı flowsitometri ile DNA tayinidir. Bu teknik mesane tümörlerinin yaklaşık %80'ini teşhis eder.Bazı kromozomal anomaliler mesane tümörünün belirleyicisi gibi davranmaktadırlar. Örneğin p53 gen mutasyonu ile p53 ekspresyonu artar.Bu,özellikle yüksek evreli tümörler lehine bir bulgudur.

Yine onkogenlerden H-ras C-erb-1 gen mutasyonları da mesane tümörleri tanı ve evrelendirilmesinde kullanılan önemli onkojenik mutasyonlardandır. EGFR'nin dokuda yükselen miktarları invazif mesane kanserleri için bir belirleyicidir.Son zamanlarda kromozal kayıpları belirlemede mikrosatelit instabilitesi tayin edilmeye başlanmıştır. Aynı zamanda mesane tümörlerinde kan grubu ve buna bağlı antijenler (A,B,H,T,Lewis X) antijenlerde kayıplar görülecektir. (14).

2.9.3. Görüntüleme yöntemleri:

Mesane tümörünün kesin tanısı sistoskopi ile konursa da tümörün mesane katlarını tutma derecesini ve özellikle lokal invazyonun belirlenmesinde görüntüleme yöntemlerinin rolü büyüktür.

Hematüri ve mesane tümörü şüphesi ile gelen hastalarda rutin olarak yapılması gereken bir tetkik İVP (intravenöz pyelografi)'dir.Bu tetkikle mesane tümörü sistogram bazında mesanede bir dolma defekti şeklinde görülür. İVP varsa üst üriner sistemdeki karsinomu, hidronefrozu ve nonfoksiyone böbreği göstermesi açısından da değerlidir.

Ultrasonografi (USG) mesane tümörlerinin tanı ve evrelendirilmesinde oldukça değer taşır. İVP yapılamayan hastalarda üriner sistemin tarama testi olarak anlamlıdır. Abdominopelvik USG lokal evreleme üst üriner sistemin gösterilmesi bakımından rutin yapılması gereken testtir. Transüretal probu ile yapılan USG tümörün mesane kasına infiltrasyonunu daha hassas olarak gösterebilir,ancak invaziv yöntemdir ve çevre organ tutulumunu net göstermez.

Bilgisayarlı tomografi (BT) özellikle infiltratif tümörlerde rutin olarak kullanılır. Perivezikal infiltrasyonu ,pelvik lenfadenopatiyi,karaciğer veya surrenal metastazlarını en iyi belirleyen yöntemlerden bir tanesidir. Kontrast madde verilerek yapılırsa görüntülemenin duyarlılığı artar.

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI) günümüzde tanı ve evrelemede kullanılan yeni bir tekniktir.BT'ye bazı avantajları vardır.Bunlar; tümöral dokunun mesane tabakalarından daha rahat ayırtedilebilmesi ,lenf nodlarının kan damarlarından daha rahat ayrılabilmesi,pelvik ve abdominal anatominin daha iyi belirlenmesi ve kontrast madde gerektirmemesidir.

Mesane tümörlerinin metastazlarının değerlendirilmesinde ön-arka akciğer grafisi ve şüpheli alanlarda ilgili görüntülemeler (kemik sintigrafisi,beyin tomografisi v.s.) gerekli olabilir. (14).

2.9.4.Sistoskopi ve biyopsi:

Mesane tümörlerinin en önemli tanı yöntemidir. İlk görüntüleme yöntemi ile belirlendikten hemen sonra yapılır. Papiller veya solit bir tümör görülüyorsa biyopsi alınmalı veya rezeke edilmelidir. Mesane tümörleri “soğuk” biyopsi işlemi ile örneklenebilir ya da rezeke edilebilir. İdeal olan biyopsi alttaki kas tabakasını içermelidir. Ürolog papiller bir tümörü biyopsi almadan, benign görüldüğü için koterize etmemelidir. İnce papiller yapıları olan tümörler genellikle iyi diferansiyedir, fakat istisnalar olabilir. Ana tümöre ilave olarak, normal görünen komşu mukozadan ve üç farklı alandan da biyopsiler alınmalıdır. (her bir üreteral orifis lateralinden ve üst arka duvardan). (14).

Patoloji raporunda tümörün şu özellikleri belirtilmelidir.(27);

- 1- Grade
- 2- Konfigürasyon (papiller ya da solid)
- 3- Penetrasyon derinliği
- 4- Kas varlığı
- 5- Lenfatik invazyon
- 6- Kan damarı invazyonu
- 7- Eğer varsa komşu mukozadaki değişiklikler

2.10.MESANE TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ:

Tümörün klinik ve histopatolojik evresi paralellik gösterdiği için tedavi planı çizilirken hastalığın klinik evresi göze alınır.

2.10.1.Yüzeyel mesane tümörlerinde tedavi:

-Tur ve lazer tedavisi:

Tümör yüzeyel olduğu sürece büyüklüğüne ve lokalizasyonuna bakılmaksızın tercih edilmesi gereken yöntem transüretral rezeksiyondur. Laser vaporizasyon TUR'a alternatif bir yöntemdir. Laser enerjisi tümör gibi vasküler dokular tarafından seçici olarak absorbe edilir.Böylece tümörün vaporizasyonunu sağlar.

-İntra kaviter adjuvan terapi:

Mesane tümörleri TUR veya laser ile kolay tedavi olsalar bile nüks etme riskleri yüksektir. Bu nedenle mesaneye TUR sonrası immünostimulan veya sitotoksik ilaçlar vererek bu rekürrensler azaltılabilir. İntrakaviter tedaviler sadece proflaktik amaçla değil ,varolan tümörleri tedavi etme amacıyla da kullanılır. Bu amaçla kullanılan BCG (Bacillus Calmette Guerin) 'nin %70 oranında tam kür sağladığı gösterilmiştir. Yüzeyel mesane tümörlerinde özellikle proflaktik amaçlı 35 kadar farklı ajanlar kullanılmıştır. Bunlardan intra -kaviter amaçlı kullanılanlarından başlıcaları şunlardır:

- *Thio-Tepa
- *Mitomisin-C
- *Epodyl (Etoposid)
- *Doxorubicin
- *BCG

2.10.2. Lokal infiltratif mesane tümörlerinde tedavi:

-Parsiyel sistektomi:

TUR rezeksiyonla temizlenemeyen kasa infiltratif tümörlerde yapılabilecek en noninvaziv yöntemlerden birisidir.

-Kemoterapi:

Mesane tümörlerinde bugün için en etkili ajan Cisplatindir. Bununla %30'a kadar cevap elde edilmiştir. Ancak günümüzde daha etkili olduğu kesinleşen kombine tedaviler kullanılmaktadır.

Bunlar içinde en etkilileri (MVAC) metotreksat, vinblastin, doxorubicin, cisplatin ve (CISCA) cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide ve (CMV) cisplatin, methotrexate, vinblastindir.

-Radikal sistektomi:

Kas infiltrasyonu olan hastalardaki en ideal tedavi yöntemidir. Perivezikal veya prostata infiltrasyonu olduğu düşünülen hastalarda neo-adjuvan kemoterapi ile evre ve kitle küçültülebilir ve kür şansı artırılabilir. (14).

3. MATERYAL VE METOD:

3.1. Olgu grubunun seçilmesi:

Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2000 -2007 yılları arasında mesane tur (transüretal rezeksiyon) ve radikal sistektomi materyallerinde ürotelyal karsinom tanısı almış olgular içerisinde 50'si seçilerek çalışmamıza dahil edildi.

Materyallerin kesitlerinden tümör derecesini en iyi yansıtan örnek immünohistokimyasal boyama için seçilip, her olgu için bir veya iki parafin blok kesiti değerlendirilmeye alındı.

Çalışma grubuna alınan 50 olgunun yaş ortalaması 62 'dir.(33-85).60 yaş ve altı olgu sayısı 24 (%48),61 yaş ve üzeri olgu sayısı 26 (%52) dir.

Olguların 10'u (%20) kadın ,40'ı (%80) ise erkek hastadan oluşmaktadır.

İlk kez tanı konan olgu sayısı ve nüks görülen olgu sayısı birbirine eşit olup her biri 25'er olgudur.

Çalışma grubuna ait materyaller %10'luk formalin ile fiksasyon sonrası rutin takip ile hazırlanmış parafin bloklardan 3-5 µmlik Hemotoksilen-Eozin boyalı arşiv preparatları yeniden değerlendirilerek WHO-ISUP klasifikasyonuna göre histolojik gradelendirmesi ve WHO TNM klasifikasyonuna göre patolojik evrelendirmesi yapıldı. WHO/ISUP klasifikasyonuna göre derecelendirildiğinde 15 olgu (% 30) düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm, 21 olgu (% 42) düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, 14 olgu (%28) ise yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinoma tanısı almıştır. TNM sistemine göre olguların patolojik evreleme dağılımı ise şu şekildedir: 34 olgu pTa (%68),12 olgu pT1 (24), 3 olgu (% 6) pT2, 1 olgu (% 2) pT3.

3.2.İmmünohistokimyasal Boyama :

- Her olgudan tümörün genel özelliklerini en iyi yansıtan birer adet parafin blok seçildi.
- Parafin bloklardan alınan 3-4 µm kalınlığında kesitler, Poly-l-ysinli lamlara alındı. Kesitler bir gece 56°C lik ısıda etüvde bekletildi.
- Kesitler 3 ayrı ksilen banyosundan 5'er dakika (toplam 15 dakika) geçirilerek deparafinize edildi.
- Gittikçe azalan oranlarda alkolden 3 kez 5'er dakika geçirilerek (toplam 15 dakika) dehidrate edildi ve distile suya alındı.
- Mikrodalga fırında yüksek ısıda pH6, 10 mM sitrat buffer tampon solüsyonu bulunan şale içinde 4 kez 5'er dakika kaynatıldı..
- Kesitler 20 dakika oda ısısında beklatildi..
- Distile suda yıkandı
- Hidrojen peroksidaz damlatılarak 15 dakika bekletilerek distile su ile yıkandı.
- Kesitler PBS solüsyonunda 3 defa ayrı şalelerde yıkandıktan sonra kesitlerin etrafı Pap pen kalemle çizildi.
- Kesitler PBS solüsyonunda yıkandı.
- Nonspesifik boyanmaları engellemek amacıyla kesitler üzerine Ultra V Blok (Lab. Vision, Cat; TA-125-UB) solusyonu damlatıldı ve 5 dakika inkübe edildi.
- Rabbit Polyclonal Survivin antibody (GTX15527 GeneTex), COX-2 (GTX15192 GeneTex),Ki-67 ve CD34 antikorları damlatılarak 1 saat inkübe edildi.
- Kesitler PBS solüsyonunda yıkandı.

- Sekonder antikor UltraTek Anti-polyvalent Biotinylated Antibody (SkyTek ABN125) damlatıldı ve 20 dakika inkübe edildi.
- Kesitler PBS solüsyonunda yıkandı.
- Streptavidin Peroxidase (SkyTek ABL125) damlatılarak 20 dakika inkübe edildi.
- Kesitler PBS solüsyonunda yıkandı.
- Kromojen uygulaması için 5 dakika önce hazırlanan aminoethyl carbazole (AEC) çözeltisi damlatıldı ve 15-20 dakika inkübe edildi.
- Kesitler şaleye alınarak distile suda yıkandı.
- Zıt boyama yapmak üzere Mayer's hemotoksilende boyandı.
- Akar suda yıkanıp kurutuldu.
- Aqueous-Mount (SkyTek) Su bazlı kapama solüsyonu ile kapatıldı..

3.3.İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi :

Mikroskobik incelemeler için x4, x10, x20, x40 ve x100 objektifler ve x10 okülerler içeren Olympus BX50 ışık mikroskobu kullanıldı.Kesitlerde gradenin en yüksek olduğu alanlar x10, x20 ve x40 objektifler kullanılarak belirlendi. Tanjansiyel kesilmiş, sadece bazal tabaka hücrelerini içeren alanlarda sayım yapmaktan kaçınılarak tümoral hücre tabakalarını tam kat içeren alanlar tercih edildi.10 farklı büyük büyütme alanında 1000 tümör hücresi arasında survivin ve COX-2 antikorlu ile pozitif boyanan neoplastik hücreler sayılarak boyanma yüzdesi tespit edildi. Survivin ve COX-2 antikorlu ile her ikisinde pozitif boyanan hücrelerin oranı 0 (<%5) , 1 (%5-25), 2 (%26-50), 3 (%51-75), 4 (%76-100) olmak üzere 5 kategoriye ayrıldı.(16). İntensite ise 0 (%0-10), 1 (%10-50), 2 (%50'nin üzerinde difüz zayıf boyanma), 3 (%50'nin üzerinde difüz kuvvetli boyanma) olmak üzere 4 kategoride incelendi.Boyanma yüzdesi ve intensite toplamı ile total grade belirlendi.Total grade 2 ve altı,0 ; 3,1 ; 4,2 ; 5 ve üstü ,3 olarak total skor belirlendi. ve buna göre 3'ün altındaki skor negatif boyanma, 3 ve üstü pozitif boyanma kabul edildi.(46,58).

Proliferasyon indeksi; 1000 tümör hücresi arasından Ki-67 proteini ile pozitif reaksiyon veren tümör hücreleri sayılarak " boyanan tümör hücresi/1000 tümör hücresi x100" formülü ile hesaplandı. (87).

Anjiogenezis tümör gradesi yüksek alanlara komşu en yakın stromada 10 büyük büyütme alanında CD34 immünohistokimyasal boyası ile pozitif reaksiyon veren mikrovasküler yapılar sayılarak ortalaması alındı. Lümen açıklığı izlenen vasküler yapılar çalışmaya dahil edilmedi.

Değerlendirmede pozitif kontrol olarak Survivin ve COX-2 için kolon karsinomu kullanıldı.

3.4. İstatiksel değerlendirmeler:

İstatiksel değerlendirmeler "SPSS 15 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Survivin ve klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişki Chi-square testi, survivin Ki-67 ve CD-34 arasındaki ilişki ortalamalar karşılaştırması, Survivin COX-2 arasındaki ilişki ise Spearman korelasyon testine göre hesaplandı. 0.05 ve altındaki p değerleri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2000-2007 yılları arasında ürotelyal karsinom tanısı almış 50 olgu çalışma grubumuza alındı. Anabilim dalımızda rapor edilen tüm malign tümörler içinde TCC kadınlarda 8. sırada,erkeklerde ise 4.sırada görülmektedir.

Çalışma grubuna alınan 50 olgunun yaşları 33 ile 85 arasında değişmekte olup ortalama yaş 62 'dir.60 yaş ve altı olgu sayısı 24 (%48), 61 yaş ve üzeri olgu sayısı 26 (%52) dir.50 olgunun 40'ı erkek ,10'u kadın hastalardan oluşturmaktadır.(kadın / erkek= $\frac{1}{4}$).Olguların % 50'sinde nüks izlenirken % 50'si ilk defa tanı almıştır.

WHO/ISUP klasifikasyonuna göre derecelendirildiğinde olguların 15'i (%30) düşük malign potansiyelli papiller neoplazm, 21'i (%42) düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, 14'ü (%28) ise yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinoma tanısı almıştır.

TNM sistemine göre olguların patolojik evreleme dağılımı ise şu şekildedir: 34 olgu pTa (%68), 12 olgu pT1 (%24), 3 olgu (%6) pT2, 1 olgu (%2) pT3.

. 50 olgunun 3 tanesinde lenfovasküler invazyon görülmüştür.(tablo I)

Tablo I:Olguların karakteristik özellikleri

karakteristikler		toplam	yüzde
yaş	60 yaş ve altı	24	%48
	61 yaş ve üstü	26	%52
cins	kadın	10	%20
	erkek	40	%80
nüks	yok	25	%50
	var	25	%50
grade	dmp	15	%30
	low grade PÜK	21	%42
	high grade PÜK	14	%28
patolojik evre	pTa	34	%68
	pT1	12	%24
	pT2	3	%6
	pT3	1	%2
lenfovasküler invazyon	yok	3	%6
	var	47	%94

Tablo II :Karakteristiklerin gradelere göre dağılımı

karakteristikler		dmp	Low grade PÜK	High grade PÜK	total(%)	p
yaş	60 Y ve altı	11	7	4	24 (48)	0.02
	61 y ve üstü	4	14	10	26 (52)	
Cins	Kadın	3	7	0	10 (20)	0.05
	Erkek	12	14	14	40 (80)	
Nüks	Yok	8	8	9	25 (50)	0.3
	Var	7	13	5	25 (50)	
Stage	pTa	15	17	2	34 (68)	0.00001
	pT1-3	0	4	12	16 (32)	
Lenfovasküler invazyon	Yok	15	21	11	47 (94)	0.004
	var	0	0	3	3 (6)	

P(pearson chi-square testi)

Survivin antikoruna ile 50 olgunun 43'ünde (%86) pozitif boyanma , 7'sinde (%14) negatif boyanma izlendi..COX-2 antikoruna ile tüm olguların 41'inde (%82) pozitif boyanma izlenmiş olup 9'nda (%18) boyanma görülmedi.

Survivin proteini ile 60 yaş ve altındaki olguların 19'nda (%86.3) , 61 yaş ve üstü olguların 24'nde (%85.7) pozitif boyanma görüldü.(tablo III). COX-2 ile 60 ve yaş altındaki olguların 18'nde (%81.8) , 61 yaş ve üstü olguların 23'nde (%82.1) pozitif boyanma görüldü.(tablo IV)

Tablo III:Olguların yaş dağılımı ile survivin toplam skor karşılaştırması

survivin skor	yaş dağılımı		toplam	p
	60 yaş≤	61 yaş≤		
0	3	4	7	0.673
1	3	2	5	
2	0	1	1	
3	16	21	37	
toplam	22	28	50	

Tablo IV: Olguların yaş dağılımı ile COX-2 toplam skor karşılaştırması

COX-2 skor	yaş dağılımı		toplam	p
	60 yaş≤	61 yaş≤		
0	4	5	9	0.260
1	0	0	0	
2	1	1	2	
3	17	22	39	
toplam	22	28	50	

Cinsiyete göre inceleyecek olursak survivin ekspresyonu erkeklerin 34'nde (%85.0), kadınların 9'nda (%90.0); COX-2 ekspresyonu erkeklerin 33'nde (%82.5), kadınların 8'nde (%80.0) pozitif boyanma gösterdi. (Tablo V,VI)

Tablo V:Survivin toplam skorun cinsiyete göre dağılımı

survivin skor	cins dağılımı		toplam	p
	kadın	erkek		
0	1	6	7	0.366
1	0	5	5	
2	0	1	1	
3	9	28	37	
toplam	10	40	50	

Tablo VI: COX-2 toplam skorun cinsiyete göre dağılımı

COX-2 skor	cins dağılımı		toplam	p
	kadın	erkek		
0	2	7	9	0.534
1	0	0	0	
2	1	1	2	
3	7	32	39	
toplam	10	40	50	

Survivin protein ekspresyonu ilk kez tanı konan olguların 22'sinde (%88.0), nüks görülen olguların 21'nde (% 84.0) pozitif boyanma gösterdi (Tablo VII)

Tablo VII: Survivin toplam skorun rekürrense göre dağılımı

survivin skor	rekürrens		toplam	p
	yok	var		
0	3	4	7	0.779
1	3	2	5	
2	1	0	1	
3	18	19	37	
toplam	25	25	50	

İlk kez tanı konan olguların 22'sinde (%88.0) COX-2 ile pozitif boyanma izlenirken, nüks görülen olgularda bu oran % 76 olarak saptandı.(Tablo VIII)

Tablo VIII: COX-2 toplam skorun rekürrense göre dağılımı

COX-2 skor	rekürrens		toplam	p
	yok	var		
0	3	6	9	0.540
1	0	0	0	
2	1	1	2	
3	21	18	39	
toplam	25	25	50	

Lenfovasküler invazyon izlenen 3 olguda (%100) lenfovasküler invazyon izlenmeyen olguların ise 40'nda (% 85.1)' survivin protein ekspresyonu saptanmıştır.(tablo IX)

Tablo IX: Survivin toplam skorun lenfovasküler invazyona göre dağılımı

survivin skor	lenfovasküler inv .		toplam	p
	yok	var		
0	7	0	7	0.518
1	4	1	5	
2	1	0	1	
3	35	2	37	
toplam	47	3	50	

Yine COX-2 antikoru ile lenfovasküler invazyon izlenen olguların 2'sinde (%66.6), lenfovasküler invazyon izlenmeyen olguların ise % 82.9'nda (39 olgu) pozitif boyanma izlenmiştir. (tablo X)

Tablo X: COX-2 toplam skorun lenfovasküler invazyona göre dağılımı

COX-2 skor	lenfovasküler inv .		toplam	p
	yok	var		
0	8	1	9	0.742
1	0	0	0	
2	2	0	2	
3	37	2	39	
toplam	47	3	50	

Yaş, cins, rekürrens, lenfovasküler invazyon ile survivin ve COX-2 ekspresyonu arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Düşük malign potansiyelli papiller neoplazm olguların 14'nde (%93.3) aynı oranda survivin ekspresyonu ve COX-2 ekspresyonu izlendi.Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlu olguların 19'nda (%90.4) survivin ekspresyonu ,15'nde (%71.4) COX-2 ekspresyonu görüldü. Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomlu olguların 10'nda (%71.4) survivin protein ekspresyonu, 12'sinde (%85.7) COX-2 ekspresyonu saptandı. Survivin ve COX-2 ekspresyonu ile histolojik grade arasında korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (tablo XI, XII)

Tablo XI: Survivin protein ekspresyonunun toplam skorunun tümör histolojik grade göre dağılımı

survivin skor	grade .			toplam	p
	DMP	DPÜK	YPÜK		
0	1	2	4	7	0.485
1	1	2	2	5	
2	1	0	0	1	
3	12	17	8	37	
toplam	15	21	14	50	

Tablo XII: : COX-2 toplam skorun grade göre dağılımı

COX-2 skor	grade .			toplam	p
	DMP	DPÜK	YDPÜK		
0	1	6	2	9	0.372
1	0	0	0	0	
2	0	1	1	2	
3	14	14	11	39	
toplam	15	21	14	50	

Patolojik evrelemeye göre evre pTa'da survivin ile olguların % 91.1'nde (31 olgu), pT1'de % 83.3' nde (10 olgu), pT2'de % 33,3' nde (1 olgu), pT3 'de ise %100' nde (1 olgu) pozitif boyanma izlenirken, COX-2 ile sırayla %82.3 (28 olgu), %75.0 (9 olgu), %100(3 olgu) , %100 (1 olgu) olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak survivin ve COX-2 ekspresyonu ile patolojik evreleme arasında korelasyon saptanmadı.(tablo XIII, XIV)

TabloXIII:Survivin protein ekspresyonu toplam skorunun patolojik evreye göre dağılımı

patolojik evre	survivin		toplam	skor	toplam	p
	0	1				
pTa	3	2	1	28	34	0.415
pT1	2	3	0	7	12	
pT2	2	0	0	1	3	
pT3	0	0	0	1	1	
Toplam	7	5	1	37	50	

Tablo XIV:COX-2 ekspresyonu toplam skorunun patolojik evreye göre dağılımı

patolojik evre	COX-2		toplam	skor	toplam	p
	0	1				
pTa	6	0	1	27	34	0.677
pT1	3	0	1	8	12	
pT2	0	0	0	3	3	
pT3	0	0	0	1	1	
Toplam	9	0	2	39	50	

50 olgunun Ki-67 proteinin proliferasyon indeksi ortalaması 24 olarak tespit edildi. Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlı olgularda Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması 17.2, düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlarda 23.9 ve yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomlarda ise 32.4 olarak bulundu. Survivin proteini ve COX-2 ekspresyonu ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0.841, p=0.862)

Anjiogenezis için CD34 ile yapılan immünohistokimyasal boyamada 50 TCC olgusunda ortalama mikrovasküler damar sayısı 13.9 dır. Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlı olgularda bu değer 8.2, düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlarda 10.9 ,yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomlarda ise 24.4 olarak tespit edildi. Survivin protein ve COX-2 ekspresyonu ile anjiogenezis arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0.136, p=0.956).

Survivin proteinin toplam skoru ile COX-2 toplam skoru arasındaki ilişki Spearman korelasyon testine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0.008). Benzer şekilde survivin boyanma yüzde oranı ile COX-2 boyanma yüzde oranı arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi. (p=0.006) (tablo XV, XVI)

Tablo XV: Survivin proteini ve COX-2 ekspresyonu arasında toplam skor karşılaştırması

survivin skor	COX-2 skor .			toplam	p
	0	2	3		
0	3	1	3	7	0.008
1	2	0	3	5	
2	0	0	1	1	
3	4	1	32	37	
toplam	9	2	39	50	

Tablo XVI: Survivin proteini ve COX-2 ekspresyonu arasında boyanma yüzdelerine göre karşılaştırması

survivin yüzdesi	COX-2 boyanma yüzdesi					toplam	p
	0-5	6-25	26-50	51-75	76-100		
0-5	1	0	1	0	1	3	0.006
6-25	0	2	0	1	1	4	
26-50	0	2	2	0	3	7	
51-75	1	1	0	3	7	12	
76-100	0	2	1	3	18	24	
toplam	2	7	4	7	30	50	

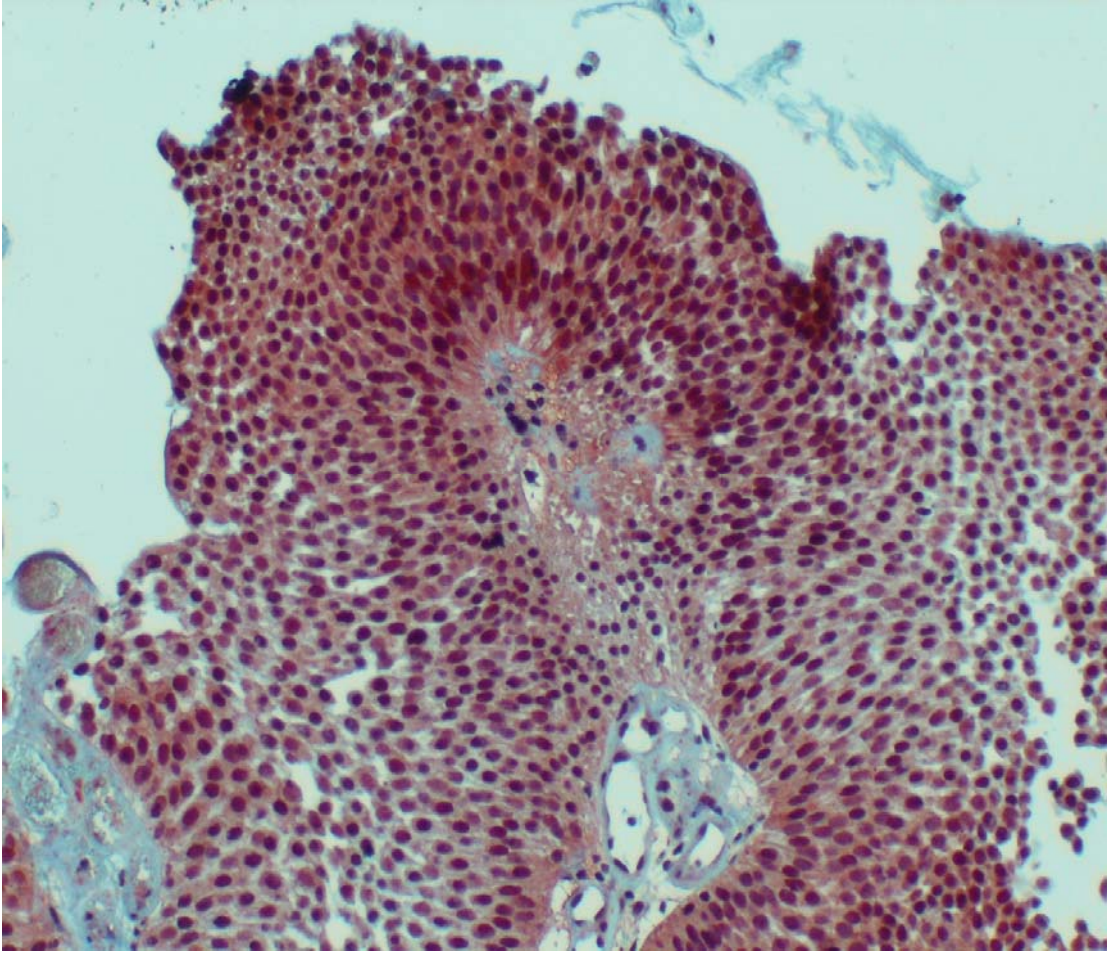
Tablo XVII: Survivin proteini ve COX-2 ekspresyonu arasında boyanma intensitesine göre karşılaştırması

survivin boyanma intensitesi	COX-2 boyanma intensitesi		intensitesi		toplam	p
	0-10	10-50	difüz zayıf	difüz kuvvetli		
0-10	1	0	1	1	3	0.07
10-50	1	3	2	3	9	
difüzzayıf	2	1	5	9	17	
difüz kuv	1	0	8	12	21	
toplam	5	4	16	25	50	

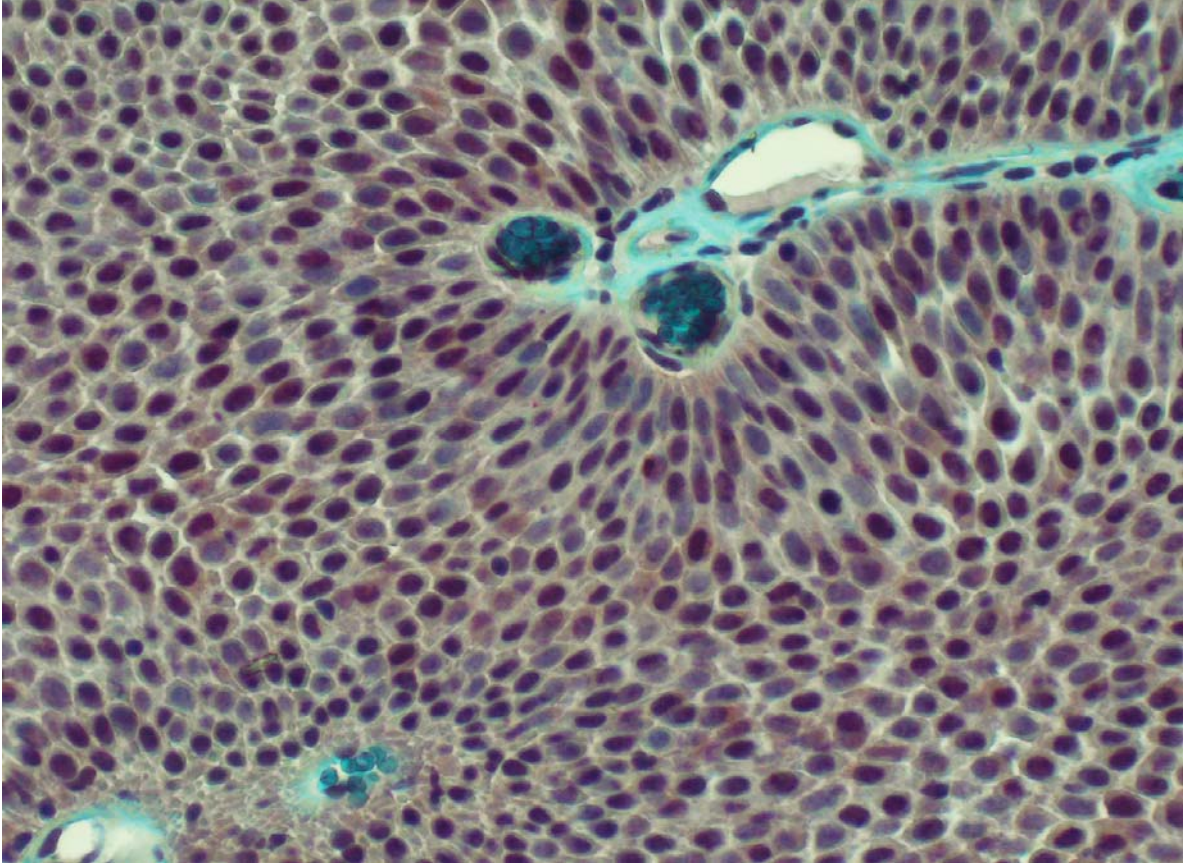
Tablo XVIII:Survivin ve COX-2 toplam skorun karakteristiklere göre dağılımı

tüm olgular		Survivin skor				COX-2 skor				p(surv)	p(cox-2)	
		n	0	1	2	3	0	1	2			3
		50	7	5	1	37	9	0	2	39		
yaş	60 y ≤	24	3	3	0	16	4	0	1	17	0.673	0.260
	61 y ≥	26	4	2	1	21	5	0	1	22		
cins	kadın	10	1	0	0	9	2	0	1	7	0.366	0.534
	erkek	40	6	5	1	28	7	0	1	32		
grade	DMPPÜN	15	1	1	1	12	1	0	0	14	0.485	0.372
	DDPÜK	21	2	2	0	17	6	0	1	14		
	YDPÜK	14	4	2	0	8	2	0	1	11		
stage	pTa	34	3	2	1	28	6	0	1	27	0.415	0.677
	pT1	12	2	3	0	7	3	0	1	8		
	pT2	3	2	0	0	1	0	0	0	3		
	pT3	1	0	0	0	1	0	0	0	1		
nüks	var	25	4	2	0	19	6	0	1	18	0.779	0.540
	yok	25	3	3	1	18	3	0	1	21		
lenfovas.inv	var	3	0	1	0	2	1	0	0	2	0.518	0.742
	yok	47	7	4	1	35	8	0	2	7		

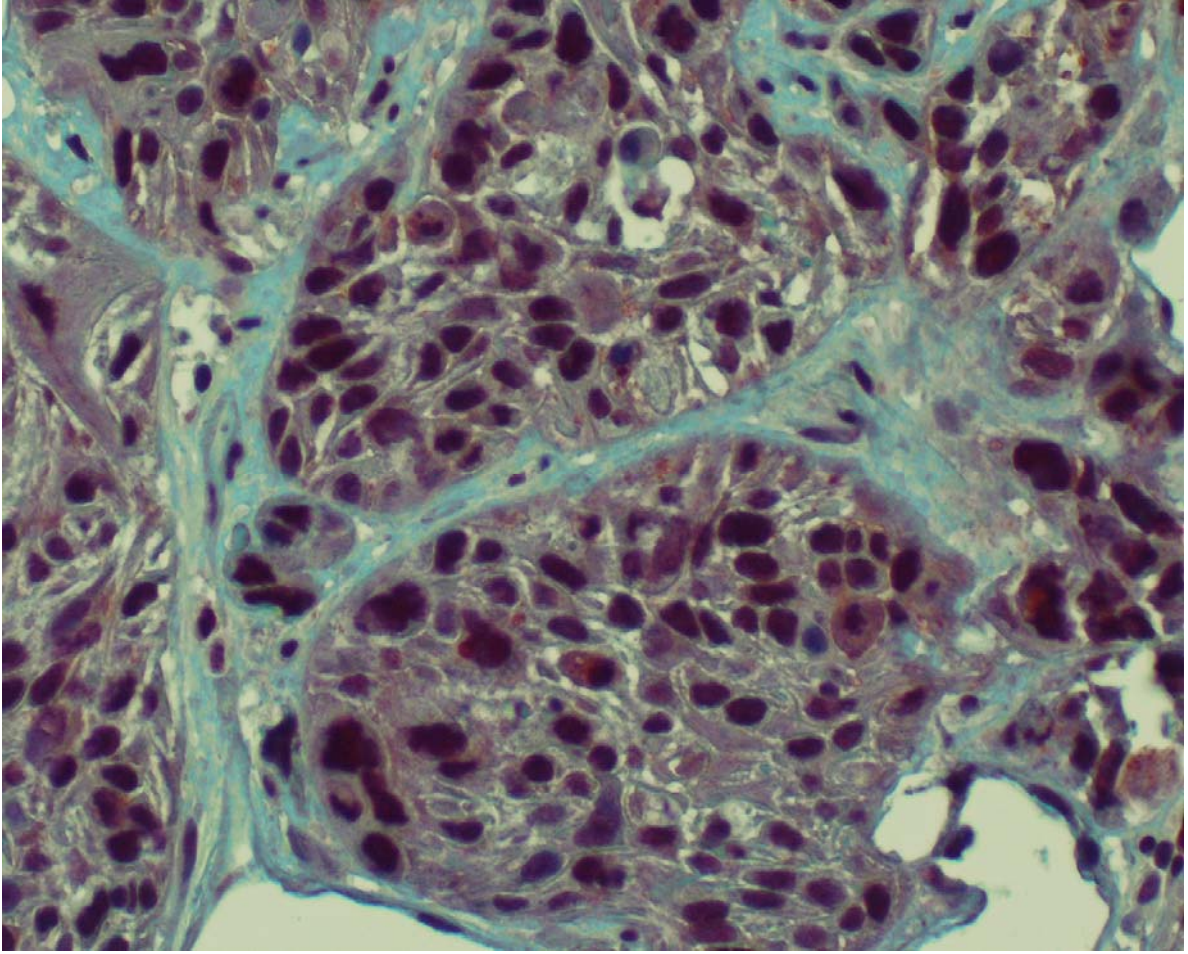
P(chi-square testi)



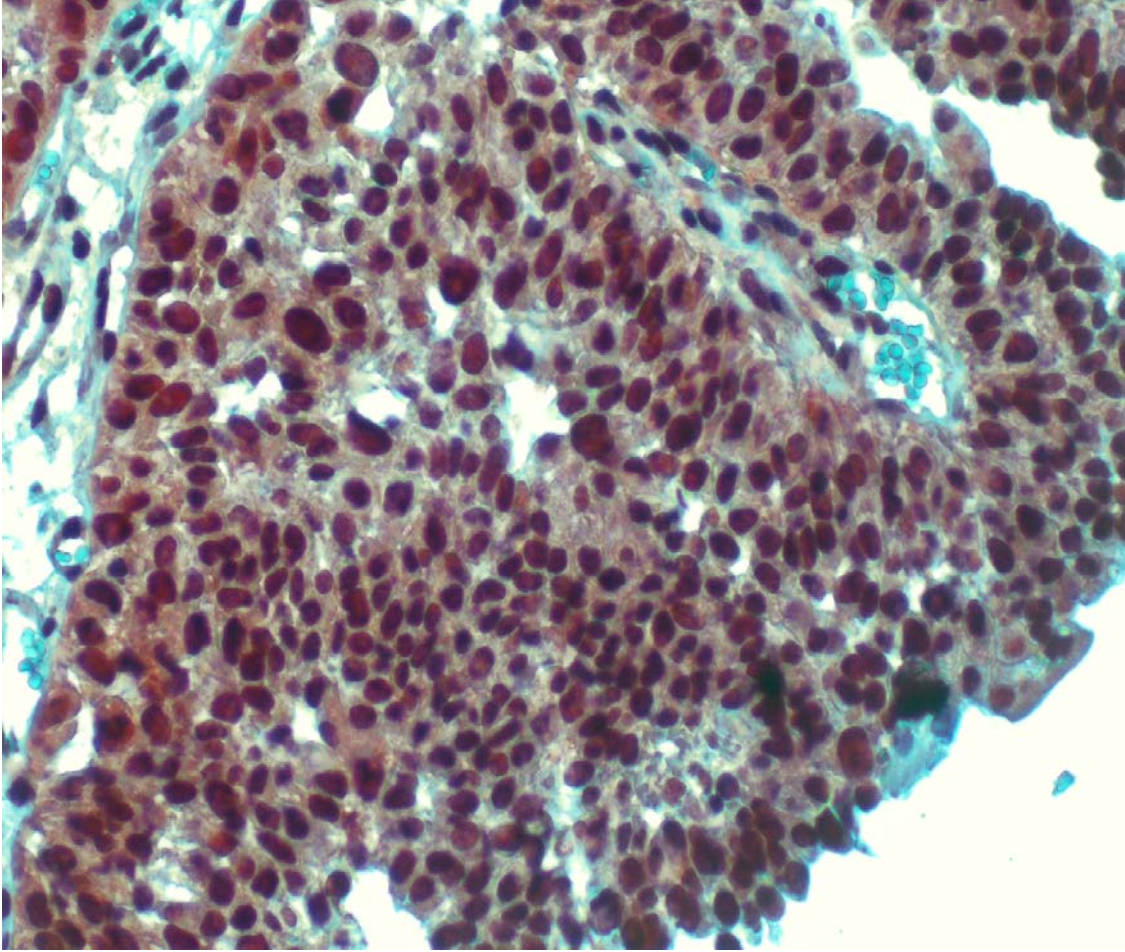
Şekil 2:Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm olgusunda survivin protein ekspresyonu (X100)



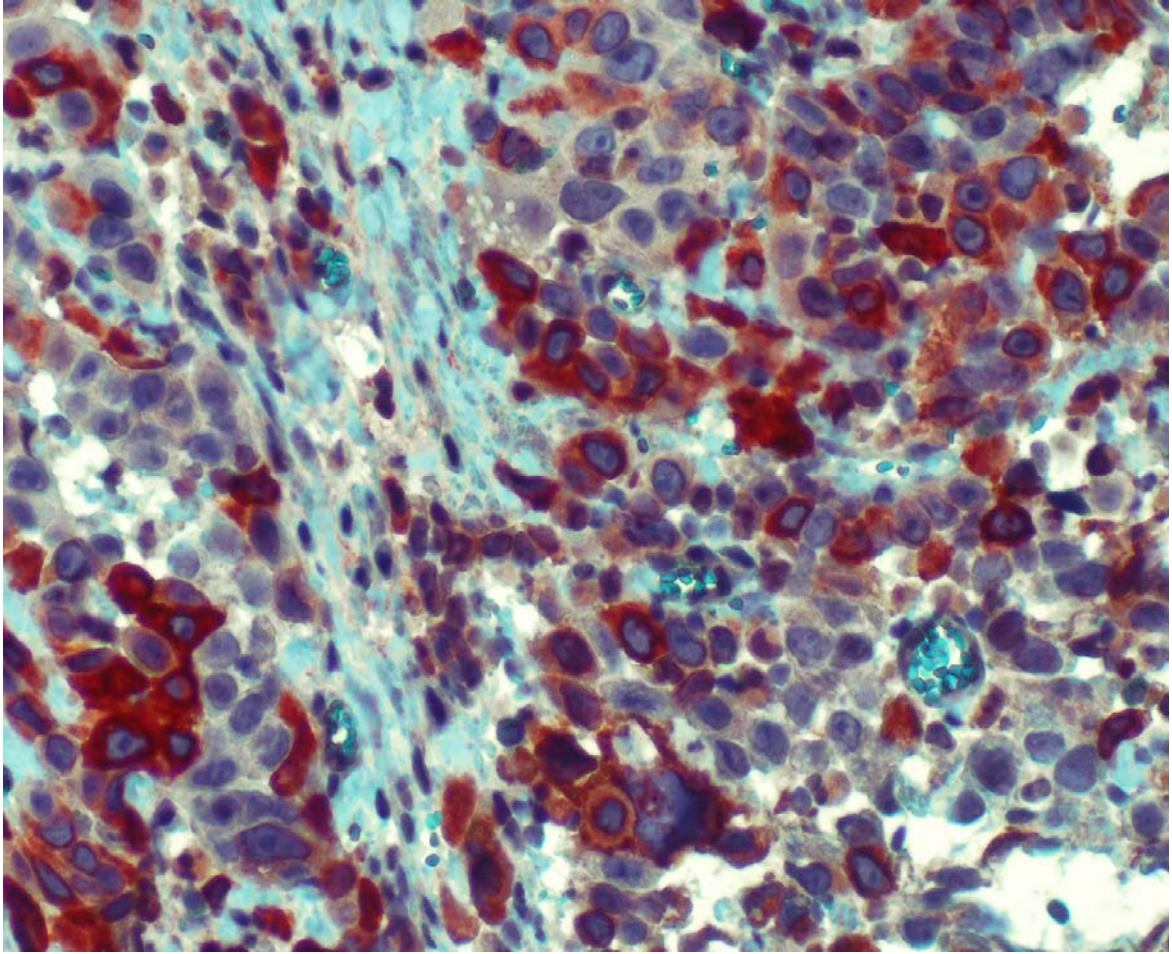
Şekil 3:Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom olgusunda survivin protein ekspresyonu (X200)



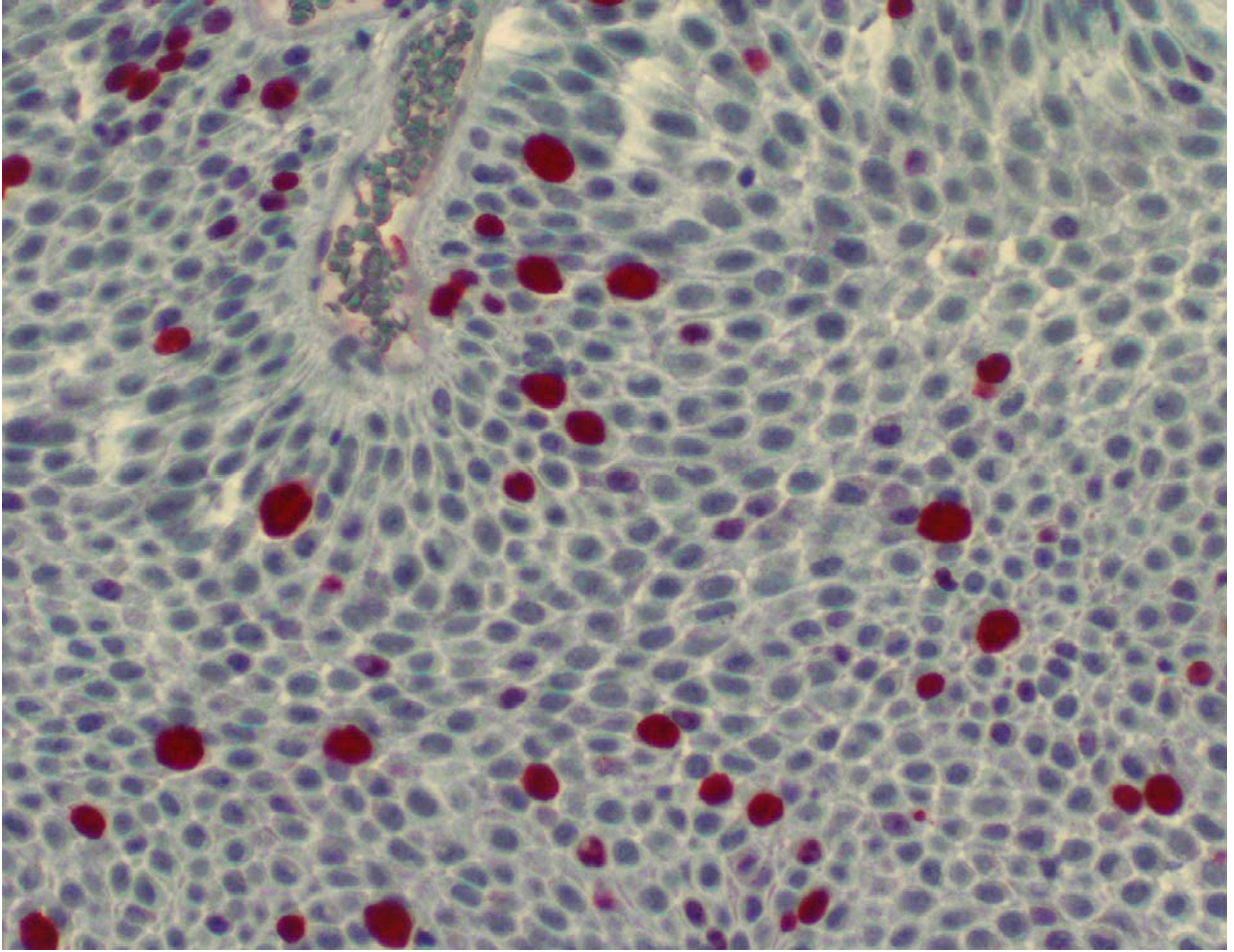
Şekil 4:Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom olgusunda survivin protein ekspresyonu (X400)



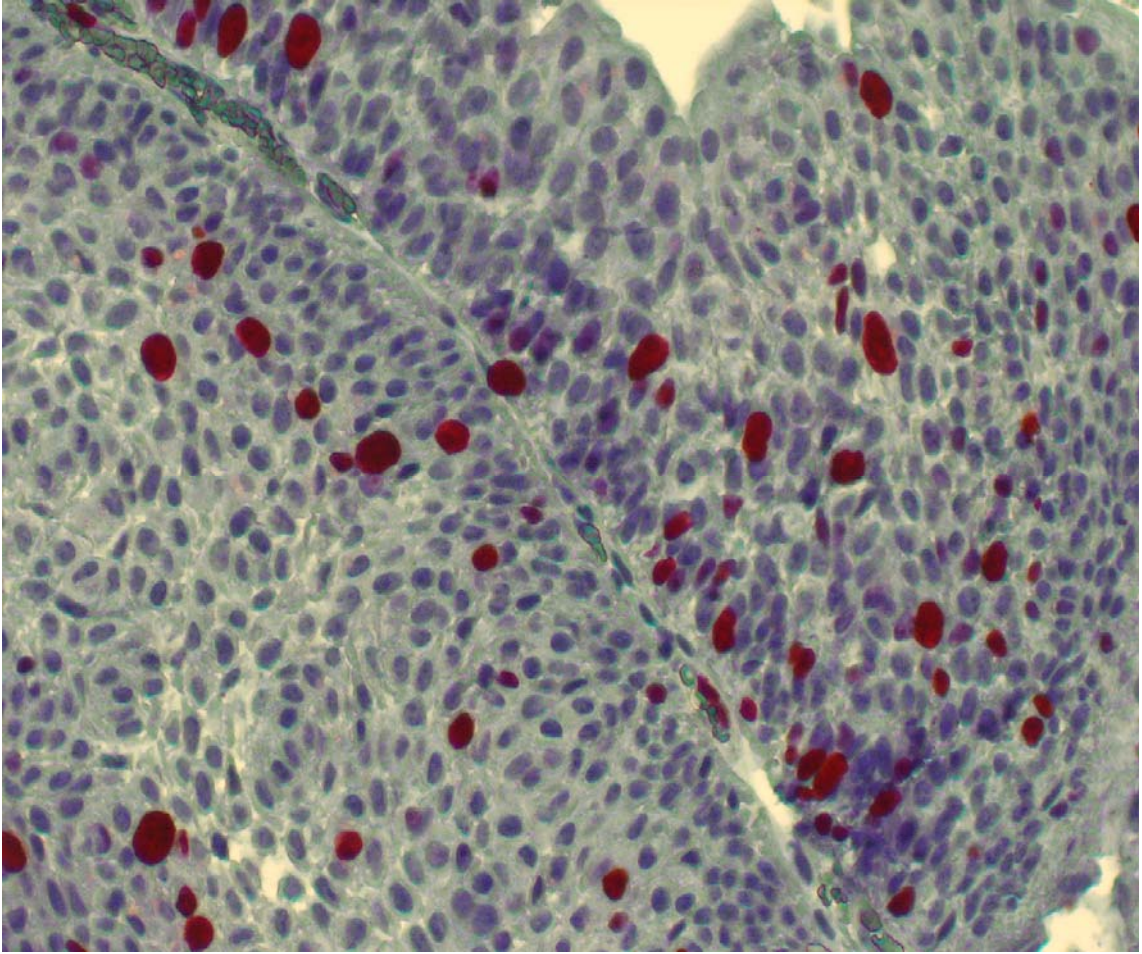
Şekil 5:Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom olgusunda survivin protein ekspresyonu (X200)



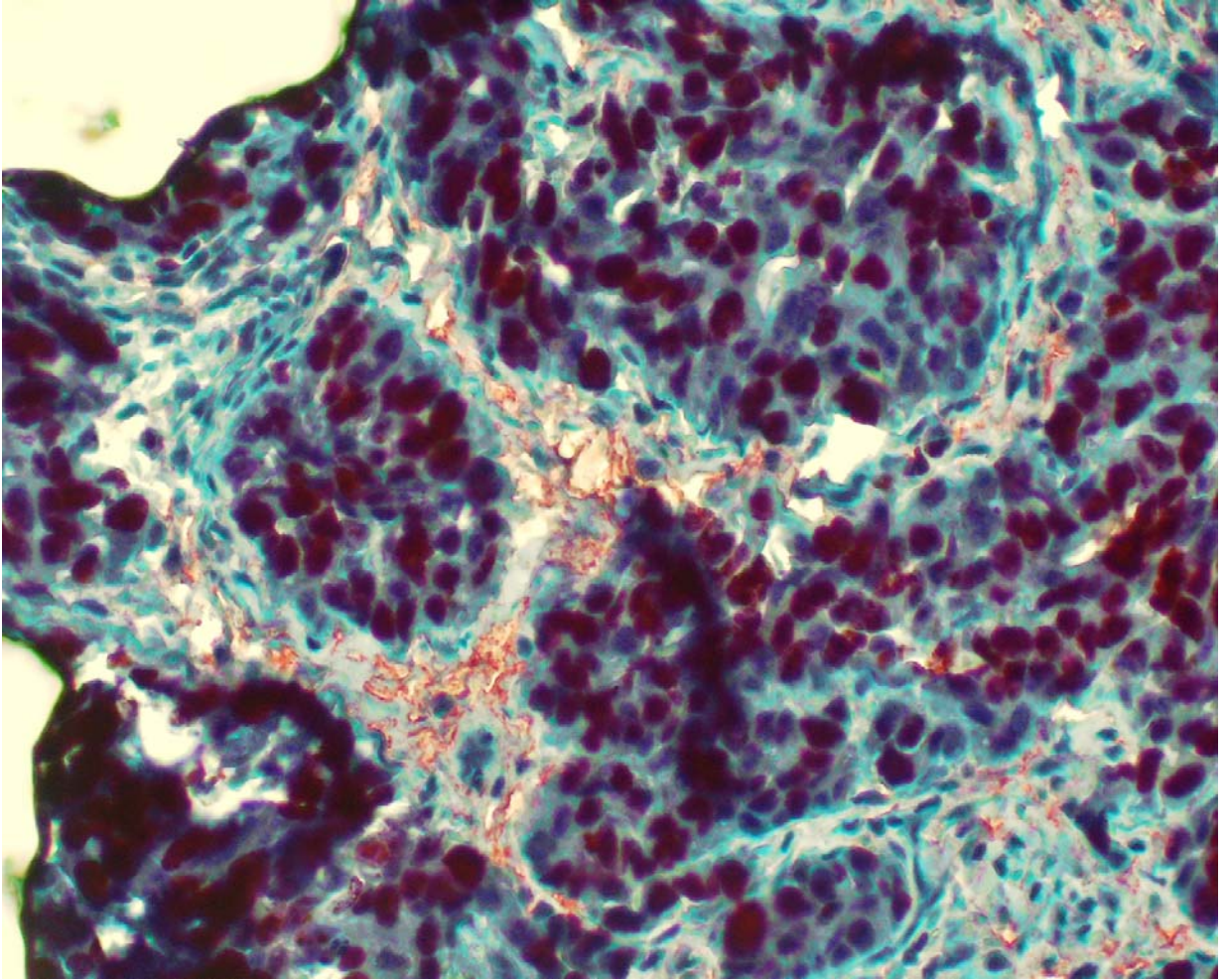
Şekil 6: Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom olgusunda COX-2 ekspresyonu (X400)



Şekil 7:Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm olgusunda Ki-67 protein ekspresyonu (X200)



Şekil 8:Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom olgusunda Ki-67 protein ekspresyonu (X200)



Şekil 9:Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom olgusunda Ki-67 protein ekspresyonu(X400)

5.TARTIŞMA:

Survivin antiapoptoz ailesinin yeni tanımlanmış bir üyesidir. Hücrelerde kaspaz aktivitesinin inhibisyonu ve mitozun mikrotubulleri ile ilişkili olmak üzere farklı apoptotik stimülasyonları inhibe ettiği gösterilmiştir.(42,77,84). İmmünohistokimyasal çalışmalarda ise gastrik karsinomalarda %34.5 (6), meme kanserlerinde %70.7 (78), nöroblastomalarda %47 (2), hepatosellüler karsinomlarında %60.5 (91), endometrial karsinomlarında %76 (16), over karsinomlarında % 73.5 (10) ve kolorektal karsinomalarda ise %53.2 (29) oranında survivin ekspresyonu tespit edilmiştir. RT-PCR ile yapılmış önceki çalışmalarda nonsmall cell akciğer kanserlerinde %83.5 (51), kolorektal kanserlerde % 63.5 (62), özefagial kanserlerde %70.6 (28), ve overyan kanserlerde % 86 (20) oranında survivin ekspresyonu rapor edilmiştir. Sadece solit tümörlerde değil bowen hastalığı (sguamous cell carcinoma insitu) (9), kolon polipleri (6) gibi prekanseröz lezyonlarda da survivin ekspresyonunun görülmesi malign transformasyonun erken dönemlerinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. İmmünohistokimyasal olarak normal meme epitelinde %4.2, kistik hiperplazide %5.4, atipik hiperplazide %42.7, meme kanserinde ise %72.3 oranında survivin izlenmiştir. (82). Normal endometriyum (33), özefagus (28), akciğer (51) ve kolorektal dokuda (61) çeşitli oranlarda survivin tespit edilmiştir. Mesane TCC'li sınırlı sayıda olguyla yapılan az sayıda çalışmada birbirleriyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. (87). Yapılan çalışmalarda %64 ile %100 oranında survivin ekspresyonu tespit edilmiştir.(4, 35, 66, 75, 84, 86, 87, 88). Çalışmamızda mesane ürotelyal karsinomlarında % 86 oranında survivin protein ekspresyonu saptanmıştır. Mesanede ise normal ürotelyumda survivin protein ekspresyonu izlenmemiştir. (35, 56, 75, 84, 87). Çalışmamızda da tümör komşuluğundaki normal ürotelyumda survivin protein ekspresyonu ile pozitif boyanma görülmemiştir.

Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda ilk olarak Swana ve ark.ları mesane TCC'li olgularda yüksek oranda survivin proteini tespit etmişlerdir. 36 tümürlü olgunun 28'nde (%78) survivin ile boyanma izlenmiştir. Grade I tümörlerde %65, grade II tümörlerde %90 ve grade III tümörlerde ise %100 oranında pozitiflik bildirilmiştir. (75). Lehner ve ark.ları benzer bir çalışmada 45 TCC'li olgunun 26'sında ve 14 ürotelyal karsinoma insitu olgusunun 2 tanesinde nükleer boyanma

tespit etmişlerdir. Nükleer survivin protein ekspresyonu ile survival arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p < 0.001$). Bu çalışmaya göre nükleer survivinin TCC için bir marker olabileceği fakat premalign veya normal mesane mukozasında nadiren görüldüğünü savunmuşlardır. (40).

Xiao ve ark.ları 75 mesane TCC'li olgunun 58'nde (%77.3) izlenen survivin ile pozitif boyanmanın tümör grade ile istatistiksel olarak önemli derecede anlamlılığını belirtmiştir. (88) Ku ve ark.ları bir başka çalışmada ise 88 süperfisial mesane kanserli olguda tümör hücrelerinde survivin ekspresyonu bulmuşlardır.%58'sinde yüksek düzeyde , %42'sinde ise düşük düzeyde olmak üzere olguların tamamında sitoplazmik survivin ekspresyonu rapor edilmiştir. Fakat survivin ekspresyonu ile tümör grade ($p=0.052$) ve patolojik stage ($p=0.131$) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Survivin ekspresyonunun metastaz, lokal rekürrens artan insidansı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgulara göre yüksek survivinin ekspresyonunun süperfisial TCC'lerinde yeni bir prognostik faktör olabileceği görüşünü savunmuşlardır. (35). Shariat ve ark.ları 222 radikal sistektomili olgunun 141'nde (%64) ,bu olgularda 50 lenf nodu metastazı tespit edilenlerin 47'sinde (% 94) survivin protein ekspresyonu bulunmuştur. Bu çalışmada bazı tümör hücrelerinde nükleer aktivite görülmesine rağmen ağırlıklı olarak survivin ekspresyonunun sitoplazmaya lokalize olduğu bildirilmiştir. Survivin ekspresyonu ile patolojik stage, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, rekürrens ve mortalitenin istatistiksel olarak önemliliği gösterilmiştir. (66). Nakanishi ve ark.ları 126 üst üriner trakt TCC olgularında yaptıkları çalışmada survivin protein ekspresyonunu olguların sadece % 12.7'sinde saptamış olup , granüler sitoplazmik boyanma olduğunu bildirmişlerdir. Survivin ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler ve prognoz arasında korelasyon izlenmemiştir. (56) Chen ve ark.ları nükleer survivin ekspresyonunun yüksek grade TCC olgularında, düşük grade olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek olarak tespit etmişlerdir. (9). PCR ile yapılan çalışmalarda Schultz ve ark.ları 32 TCC'li olgunun tamamında survivin pozitifliği saptamış olup survivin protein ekspresyonu ile patolojik grade ($p<0.001$) ve stage ($p< 0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. (64). Gazzaniga ve ark.ları ise 30 TCC'li olgunun 9'nda (%30) survivin pozitifliği bildirmişlerdir. Hastalığın rekürrensi, klinik stage ve multisentrisite ile survivin protein ekspresyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (18). Wu ve

ark.ları western blot tekniği ile 128 mesane TCC'li olgunun 98'nde (%76.6) survivin protein ekspresyonu izlenmiş olup patolojik grade ve stage ile korelasyon saptanmıştır. ($p<0.001$) Survivin protein ekspresyonunun malign progresyonda önemli rol oynayabileceğini savunmuşlardır. (87). İdrarda yapılan çalışmalarda Wang ve ark.ları idrar survivin düzeyinin mesane kanserinin ortaya çıkışında yüksek sensitivite ve spesifite gösterdiğini rapor etmişlerdir. (84). Shariat ve ark.ları ise yüksek idrar survivin düzeyi ile mesane kanser riskinin ve grade artışını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. (67). Smith ve ark.ları düşük dereceli mesane kanserlerinde , insitu kanserlere göre önemli derecede daha düşük oranda survivin tespit etmişlerdir. (69).

Bizim çalışmamızda 50 TCC olgusunun 43'nde (%86) immünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde survivin ile pozitif boyanma izlenmiştir. Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlı 15 olgunun % 93.3'nde, düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomalı 21 olgunun %90.4'nde, yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomalı 14 olgunun % 71.4'nde survivin protein ekspresyonu saptanmıştır.

Xiao ,Yudong,Wang ,Weikert, Schultz ve ark.larının (88,87,84,86,64) mesane tümörleri ile ilgili çalışmalarında survivin ekspresyonu ile tümör grade arasında korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda survivin ekspresyonu ile histolojik grade arasında istatistiksel olarak korelasyon bulunmamıştır. ($p=0.485$). Bulgularımız Hyeon Ku ve ark.larının TCC çalışması ile uyumludur. (35). Kolorektal Karsinom (44), meme kanseri (7), barret's adenokarsinom (82) ve pankreatik adenokarsinomunda (62) da benzer şekilde grade ile korelasyon saptanmamıştır.

Survivin nükleer boyanma özelliklerine bakılacak olursa,Shariat ve ark.larının çalışmasında bazı hücrelerde nükleer aktivite görülmesine rağmen ağırlıklı olarak ekspresyonun sitoplazmaya lokalize olduğu izlenmiştir. Ku ve ark.ları da benzer şekilde sitoplazmaya sınırlı kahverengi boyanma tespit etmişlerdir. (35) Nakanishi ve ark.ları survivin ekspresyonunu olguların sadece % 12.7'sinde saptamış olup , granüler sitoplazmik boyanma olduğunu bildirmişlerdir.(56). Lehner ve ark.ları 45 mesane TCC olgusunun 26 'sında ,14 karsinoma insitu olgusunun

2'sinde nükleer boyanma paterni izlemişlerdir. (40). Bizim çalışmamızda tümör hücrelerinde heterojen boyanma paterni izlenmiştir. Olguların 42'sinde (% 84) nükleer boyanma izlenirken, sadece 8 olguda (% 16) nükleer ve sitoplazmik boyanma görülmüştür.8 olgunun 5'i yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomlarda,3'ü ise düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlarda izlenmiştir.

L.Lo Muzio ve ark.ları oral skuamöz hücreli karsinomlu iyi diferansiye olgularda nükleer boyanma ,kötü diferansiye olgularda ise sitoplazmik boyanma bildirmişlerdir. (55). Benzer şekilde Frost ve ark.larının çalışmasında servikste LSIL olgularında nükleer boyanma ,HSIL olgularında sitoplazmik boyanma ve skuamöz hücreli karsinomlarda ise belirsiz sitoplazmik boyanma saptanmıştır. Bu çalışmaya göre survivinin sellüler lokalizasyonu ve boyanma yoğunluğundaki farklı paternleri, survivin varyantlarının farklı lokalizasyonuna bağlı olabileceği belirtilmiştir.(17).

Rodriguez ve ark.larının yaptığı çalışma survivinin farklı tümörlerde farklı boyanma paternlerini aydınlatma konusunda fikir verme açısından önemlidir. Bu çalışmaya göre (81) survivinin üç spesifik varyantı bulunmaktadır; wild tip survivin, survivin-2B ve survivin delta EX-3. Survivin ve survivin-2B varyantları sıklıkla sitoplazmada bulunurken, Ex-3 daha çok nükleusta bulunmaktadır. Bu çalışmada kullanılan antikor bu 3 varyantı saptamada ve herbirinin etkisinin anlaşılmasında ilave gelecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (16). İmmünohistokimyasal kullanımda bu 3 varyanta ait antikorlar henüz mevcut değildir. (7).

Artan survivin ekspresyonunun klinikopatolojik özellikler ve prognostik önemi hala tartışma konusudur.(82). Barret's özefagus, kolorektal tümörler, meme kanseri, hepatosellüler karsinom, skuamöz hücreli karsinomda klinikopatolojik parametrelerle korelasyon izlenmezken Noruyuki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda endometrial karsinomada klinikopatolojik parametrelerle korelasyon tespit edilmiştir. (76). Yapılan çalışmalarda mesane tümörlerinde survivin proteini ile klinikopatolojik parametreler arasında korelasyon bulunmamıştır. (35, 84). Çalışmamızda da survivin ekspresyonu ile yaş ve cinsiyet arasında korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p= 0.673$, $p=0.366$).

Rekürrens mesane tümörlerinde, survivin ekspresyonu belirgin oranda yüksek ve korele bulunmuştur. (75, 35, 66, 84). Çalışmamızda bu iki parametre arasında korelasyon saptanmamıştır. ($p= 0.713$).

Mesane tümörlerinde lenfovasküler invazyon prognostik kriterlerden biridir.(27). Shariat ve ark.ları radikal sistektomi materyallerinde lenfatik veya kan damarı invazyonu ile survivinin aşırı salınımı arasında önemli birliktelik tespit etmişlerdir. (66). Bizim çalışmamızda survivin ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon izlenen 3 olgunun tamamında (% 100) ,lenfovasküler invazyon izlenmeyen 47 olgunun ise % 85.1'nde survivin ile pozitif boyanma izlenmiştir, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($p=0.518$).

Tümör hücrelerinin proliferasyon aktivitesi malign hücrelerin prognozunu belirlemede önemli bir göstergedir. (3). Ki-67 proteini hücre proliferasyonunun iyi bir indikatörü olan nükleer proteindir.(8). Yapılan çalışmalarda survivin proteininin sadece apoptozis inhibisyonunda değil proliferatif aktivite artışında da rol oynadığı gösterilmiştir. (22). Wu Yudong ve ark.ları mesane transizyonel hücreli kanserlerinde survivin ekspresyonu ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. ($p<0.001$). (87). Survivin ekspresyonu ile Ki-67 arasındaki benzer korelasyon hepatosellüler (24) ve kolorektal (30) kanserlerinde de rapor edilmiştir. Çalışmamızda Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması 24 olarak tespit edilmiş olup tümör grade ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte ($p=0.048$), Survivin protein ekspresyonu ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır.($p=0.841$).Bu sonuç Nakanishi ve ark.larının üst üriner sistem TCC çalışması ile benzerlik göstermektedir. (56). Mide kanseri (85), meme kanseri (7), pankreas (63) kanserlerinde de benzer şekilde Ki-67 ile survivin protein ekspresyonu arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu durum hücre siklusu üzerinde başka diğer faktörlerin etkili olabileceğini ve kompleks apoptotik kaskat regülasyonu ile açıklanabilir.

Çalışmamızda CD-34 ile yapılan immünohistokimyasal boyamada grade ve CD-34 arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.($p=0.0001$).Survivin protein ekspresyonu ile angiogenesis arasında

korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0.136$). Kawasaki ve ark.ları (30) kolorektal tümörlerde, Hong Zhu ve ark.ları ise (91) hepatosellüler karsinomalarda survivin protein ekspresyonunun angiogenezis ile pozitif korelasyonunu bildirmişlerdir.

Çalışmalarda COX-2 nin aşırı ekspresyonunun sitokrom c bağımlı apoptotik yolun inhibisyonu ve bcl-2 upregülasyonu ile apoptozisi azalttığı (74) veya COX -2 bağımlı prostoglandinlerin insan hücrelerinin proliferasyonunu direk stimüle edebileceği bildirilmiştir.(32). Artan COX-2 proteini apoptozis (79) hücre adezyonu (79) , anjiogenezis (81) ve invazivite (80)' yi etkileyerek tümörögenезisi indükleyebilir. Munkarah ve ark.ları çalışmalarında COX-2 inhibitörleri ile kanser hücrelerinin tedavisinin hücre proliferasyonunu azaltarak apoptozisi indükleyerek olduğunu bildirmişlerdir. (53).

Mesane ürotelyal tümörlerinde yapılan çalışmaların çoğunda COX-2 ekspresyonu izlenmiştir.ve difüz sitoplazmik boyanma rapor edilmiştir. (34,59,90). Çalışmamızda COX-2 antikoruna ile tüm olguların %82'sinde pozitif sitoplazmik boyanma izlenmiş olup, COX-2 ve survivin premalign ve malign lezyonlarda eksprese edildiği, normal mukozada pozitive göstermediği izlenmiştir. Düşük malign potansiyelli papiller neoplazmlı olguların % 93.3'nde ,düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlu olguların % 71.4'de , yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomlu olguların % 85.7'nde pozitif boyanma tespit edilmiştir. Skuamöz diferansiyasyon gösteren bir olgumuzda diferansiye alanlarda COX-2 ile daha kuvvetli bir boyanma paterni izlenmiştir.(34).

Mesane tümörlerinde literatürde survivin proteini ile COX-2 korelasyonu ile ilgili bilgi mevcut değildir. N.Barnes ve ark.larının meme karsinomalarında yaptıkları çalışmada DCIS erken rekürrens olgularında sitoplazmik survivin ekspresyonu ve COX-2 ekspresyonu ile %70 oranında birliktelik bulunmuştur. %12 olguda ise COX-2 negatif olmasına rağmen survivin pozitifliği saptanması survivinin COX-2 den bağımsız alternatif bir yolak kullandığını düşündürdüğü görüşünü savunmuşlardır.(7). Çalışmamızda da %12 olguda COX-2 negatif olmasına rağmen survivin pozitifliği saptanması survivin COX-2 den bağımsız alternatif bir yolak

kullandığını düşündürmektedir. S.Erkanlı ve ark.larının endometrial karsinomalarda yaptıkları çalışmalarda proliferatif fazdaki endometriyum ile karşılaştırıldığında, hiperplazi ve endometrial adenokarsinomalarında hem survivin, hem de COX-2 nin artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0.01). (16). Akciğer nonsmall cell kanserleri ile ilgili K.Krysan ve ark. nin yaptıkları çalışmalarda COX-2 ve survivinin immünohistokimyasal olarak koekspresyonu rapor edilmiştir.(36-37). Bu bulgular survivin ekspresyonunun COX--2 ekspresyonu ile modüle edildiğine dair önemli olabilir. Çalışmamızda da TCC de spearman korelasyon testine göre survivin toplam skor ile COX-2 toplam skoru arasındaki ilişki (p=0.008) ,survivin boyanma yüzde oranı ile COX-2 boyanma yüzde oranı arasındaki ilişki (p=0.006) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak survivinin COX-2 aracılı apoptozisdeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamızda COX-2 geçişli apoptozis rezistansında survivinin rolünü araştırdık. Bulgularımız mesane TCC olgularında survivin protein ekspresyonu ile COX-2 ekspresyonunun birlikteliğini göstermektedir.Mesane tümörlerinde gerek prognostik marker olarak, gerekse antitümör tedaviye ışık tutması açısından COX-2 ve survivinin önemini ve özellikle survivinin COX-2 bağımlı biyomarker olarak hizmet edebileceğini tanımlamada ilave çalışmalar gerekecektir .

6.KAYNAKLAR

1- Abel DA: Prognostic indices in transitional cell carcinoma of the bladder. **Br J Urol** **1988**, 62: 103-109.

2- Adida C,Berredi D,Peuchmaur M,et al: Anti-apoptosis gene ,survivin,and prognosis of neuroblastoma.**Lancet** **1998**,351, 882-883.

3- Akalın T, Kandiloğlu G, Yılmaz F, et al: Mesane değişici epitel karsinomlarında proliferatif indeks prognoz ilişkisi (histolojik derecelendirme, mitotik indeks, AGNOR ve PCNA). **Ege tıp dergisi** **1999**, 38(2), 95-99.

4- Akhtar M,Gallgher L,Rohan S:Survivin rol in diagnosis,prognosis,and treatment of bladder cancer.**Adv.Anat Pathol Volume** **13**,number 3,may 2006

5- Shariat S,Ashfag R,Karakiewicz P,Saeedi O: Survivin expression is associated with bladder cancer presence, stage,progression,and mortality.**American cancer Society** **2007**,1106-1113.

6- Altieri D.C,Marchiso C: Survivin apoptosis an interloper between cell death and cell proliferation in cancer.**Lab.Invest** **1999**,79, 1327-1333.

7- Barnes N,Haywood P,Flint P,et al: Survivin expression in in situ and invazive breast cancer relates to COX-2 expression and DCIS recurrence.**British J of Cancer**.**2006**,94,253-258.

8- Bonfil RD, Gonzalez AD, Siguelboim D,et al; Immunohistochemical analysis of Ki-67, p21waf1/cip1 and apoptosis in marker lesions from patients with superficial bladder tumours treated with vinorelbine intravesical therapy in a preliminary phase I trial. **BJU Int** **2001**, Sep,88(4):425-31.

- 9- Chen YB, Tu JJ, Kao J, Zhou XK, et al;. Survivin as a useful adjunct marker for the grading of papillary urothelial carcinoma. **Arch Pathol Lab Med.** **2008**, Feb, 132(2):224-31
- 10- Cohen C, Lohmann C.H, Cotsonis G, et al: Survivin expression in ovarian carcinoma: Correlation with apoptotic markers and prognosis. **Mod Pathol** **2003**, 16(6):574-583.
- 11- Chopin DK, Gattegno B: Superficial bladder tumors. **Eur Urol.** **2002**, Dec, 42(6):533-41
- 12- Crook NE, Clem RJ, Miller LK: An apoptosis-inhibiting baculovirus gene with a zinc finger-like motif. **J Virol.** **1993**, 67:2168-2174.
- 13- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA: World Health Organization Classification of tumours. Pathology & Genetics. Tumors of the urinary system and male genital organs. **IARC Press**, Lyon 2004.
- 14- Edward m. Messing : **Campel Üroloji**, cilt 4, s:2732-2772
- 15-. El-Gabry E, Strup SE, Gomella LG: Superficial Bladder Cancer Epidemiology, Diagnosis and Natural History Part I. **AUA UPDATE Series** **2000**, 146-151.
- 16- Erkanlı S, Bolat F, Kayaselçuk F, Demirhan B, Kuşçu E: COX-2 and survivin are overexpressed and positively correlated in endometrial carcinoma. **Gynecologic Oncology** **104.2007**.320-325.
- 17- Frost M, Jarboe E.A, Orlicky D, et al: Immunohistochemical localization of survivin in benign cervical mucosa, cervical dysplasia, and invasive squamous cell carcinoma. **Am J Clin Pathol** **2002**, 117:738-744.
- 18- Gazzaniga P, Gradilone A, Giuliani L, et al: Expression and prognostic significance of livin, survivin and other apoptosis-related genes in the progression of superficial bladder cancer. **Ann Oncol** **2003**, 14:85-90.

- 19- Grossmann D, McNiff, J.M, Li F, et al: Expression of the apoptosis inhibitor, survivin, in nonmelanoma skin cancer and targeting in a keratinocyte cell line. **Lab. Invest.** **79** **1999**, 1121-1126.
- 20-- Hattori M, Sakamoto H, Satoh K, et al: DNA demethylase is expressed in ovarian cancers and the expression correlates with demethylation of CpG sites in the promoter region of c-erb-2 and survivin genes. **Cancer Lett** **2001**, 169, 155-164
- 21- Hipfner DR, Cohen SM: Connecting proliferation and apoptosis in development and disease. **Nat Rev Mol Cell Biol.** **2004**, 5:805-815.
- 22- Hong Zhu, Xiao –Ping Chen, et al: Expression and significance of new inhibitor of apoptosis protein survivin in hepatocellular carcinoma. **W.J. Gastroenterol** **2005**, 11(25), 3855-3859.
- 23- Huben RP: Tumor markers in bladder cancer. **Urology** **1984**, 23: 10.
- 24- Ito T, Shiraki K, Sugimoto T, et al: Survivin promotes cell proliferation in hepatocellular carcinoma. **Hepatology** **2000**, 31:1080-1085.
- 25-- Jemal A, Ward E, Hao Y, et al: Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. **JAMA.** **2005**, 294:1255-1259.
- 26- Jonathan I, Epstein M.D., Mahul B, et al: The World Health Organization/International Society of Urological Pathology and the Bladder Consensus: The World Health Organization/ International Society of Urological Pathology Consensus Classification of urothelial (Transitional Cell) neoplasms of the urinary bladder. **The American Journal of Surgical pathology** **1998**, 22 (12): 1435- 1448.
- 27- Juan Rosai: **Rosai and Ackerman's Surgical Pathology**. New York, Ninth Edition. Volume 1, , 2004. 1335-1336

- 28- Kato J, Kuwabara Y, et al: Expression of survivin in esophageal cancer: correlation with the prognosis and response to chemotherapy. **Int.J.Cancer(Pred.Oncol.) 2001**,95,92-95.
- 29- Kawasaki H, Altieri D.C, Lu C.D, et al: Inhibition of apoptosis by survivin predicts shorter survival rates in colorectal cancer. **Cancer Res 1998**,58, 5071-5074.
- 30- Kawasaki H, Toyoda M, Shinohara H, et al: Expression of survivin correlates with apoptosis, proliferation, and angiogenesis during human colorectal tumorigenesis. **British J of Cancer 2002**,86,886-892
- 31- Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, et al: Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. **J Urol 1993**,150(1): 60-4.
- 32- Koki AT, Masferrer JL: Celecoxib, a specific COX-2 inhibitor with anticancer properties. **Cancer Control 2002**,9 (2),28-35.
- 33- Konno R, Yamakawa H, et al: Expression of survivin and Bcl-2 in the normal human endometrium. **Mol.Hum.Reprod.6,2000**,529-534.
- 34- Kömhoff M, Guan Y, Shappel H.W: Enhanced Expression of cyclooxygenase-2 in high grade human transitional cell bladder carcinomas. **Am.J.of Pathology.2000**,157:29-35
- 35- Ku JH, Kwak C, Lee HS, et al: Expression of survivin a novel inhibitor of apoptosis, in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. **J Urol.2004**,171:631-635.
- 36- Kyrsan K, Merchant F, Zhu L, et al: COX-2 –dependent stabilization of survivin in non-small cell lung cancer. **The FASEB J.2004**, January, volume 18.
- 37- Kyrsan K, Dalwadi H, Sharma S, et al: Cyclooxygenase 2-dependent expression of survivin is critical for apoptosis resistance in non-small cell lung cancer. **Cancer Research .2004**,64,6359-6362.

- 38- LaCasse EC, Baird S, Komeluk RG, et al: The inhibitors of apoptosis and their emerging role in cancer. **Oncogene**. 1998, 17:3247-3259.
- 39- Lapham RL, Grignon D, Ro JY: Pathologic prognostic parameters in bladder urothelial biopsy, transurethral resection, and cystectomy specimens. **Semin Diagn Pathol** 1997, 14(2):109-22.
- 40- Lehner R, Lucia MS, Jarboe EA, et al: Immunohistochemical localization of the IAP protein survivin in bladder mucoza and transitional cell carcinoma. **Appl Immunohistochem Mol Morphol** 2002, 10:134-138.
- 41- Leissner J, Koeppen C, Wolf HK: Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. **J Urol** 2003 Mar, 169(3):955-60.
- 42- Li F, Ambrosini G, Chu E.Y, et al: Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. **Nature** 1998, 396, 580-584.
- 43- Li F: Survivin study: what is the next wave? **J Cell Phys.** 2003, 197:8-29.
- 44- Lin J, Zheng CQ, Jin Y, et al: Expression of survivin protein in human colorectal carcinogenesis. **World J Gastroenterol.** 2003, May, 9(5), 974-977.
- 45- Loening S, Narayana A, Yoder L, et al: Analysis of bladder tumor recurrence in 178 patients. **Urology** 1980, 16(2): 137-41.
- 46- Lu C.D, Altieri D.C., Tanigawa N, et al: Expression of a novel antiapoptosis gene, survivin, correlated with tumor cell apoptosis and p 53 accumulation in gastric carcinomas. **Cancer Res.** 1998, 58, 1808-1812.
- 47- McKnight JJ, Gray SB, O'Kane HF, et al: Apoptosis and chemotherapy for bladder cancer. **J Urol** 2005, 173:683-690.

- 48-. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J,et al: Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. **J Urol** **2000**, 163(1): 73-8.
- 49- Mills E.M,Carter D,Greenson J.K,Oberman H.A,Reuter V,Stoler M.H:**Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology**.Volüme 3.Fourth edition.**2004**,s1044-1066..
- 50- Montironi R,Lopez A –Beltran: The 2004 Classification of Bladder Tumors:A Summary and Commentary.**Int. j.of Surgical pathology** **2005**,13(2):143-153.
- 51- Monzo M,Rosell R,et al:.A novel anti-apoptosis gene:re-expression of survivin Messenger RNA as a prognosis marker in non-small cell lung cancers.**J.Clin.Oncol** **1999**,17,2100-2104.
- 52- Mulders PF, Meyden AP, Doesburg WH,et al: Prognostic factors in pTa-pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. The Dutch South-Eastern Urological Collaborative Group. **Br J Urol** **1994**, 73(4): 403-8.
- 53- Munkarah AR,Morris R,Baumann P,et al: Effects of prostoglandin E2 on proliferation and apoptosis of epithelial ovarian cancer cells.**J Soc Gynecol Investig.****2002**,9,168-73.
- 54- Murata H,Kawano S, Tsuji M,et al: Cyclooxygenase-2 overexpression enhances lymphatic invasion and metastazis in human gastric carcinoma.**Am J Gastroenterol.** **1999**,94,451.
- 55- Muzio L.Lo,Pannone G,Staibano S,et al:.Survivin expression in oral squamous cell carcinoma.**British Journal of Cancer** .**2003**, 89,2244-2248.
- 56- Nakanishi K,Tominaga S,Hiroi S,et al: Expression of survivin does not predict survivial in patiens with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract.**Virchows Arch** **2002**,441:559-563.

- 57- Prout GR Jr, Barton BA, Griffin PP, Friedell GH: Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. The National Bladder Cancer Group. **J Urol** **1992**,148(5): 1413-9.31
- 58- Rauba A.F,Robert T.M,Sudeshna B,et al: Expression of cyclooxygenase-2 in advanced stage ovarian serous carcinoma:Correlation with tumor cell proliferation,apoptosis,angiogenesis,and survival.**Am.J.of Obs.and Gynecology** **2005**,192,819-25.
- 59- Ristimaki A,Nieminen O,Saukkonen K,et al: Expression of cyclooxygenase-2 human transitional cell carcinoma of urinary bladder.**Am.J.of Pathology.****2001**,158:849-853
- 60- Sano H,Kawahito Y,Wilder R,et al: Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. **Cancer Res.****1995**,55,3785.
- 61- Sarela A.I,Macadam R.C,et all: Expression of the antiapoptosis gene,survivin,predicts death from recurrent colorectal carcinoma.**Gut** **46** **2000**,645-650.
- 62- Sarela A.I,Verbeke CS,Ramsdale J,et al: Expression of survivin ,a novel inhibitor of apoptosis and cell cycle regulatory protein,in pancreatic adenocarcinoma.**British Journal of Cancer** **2002**,86,886-892.
- 63- Sağol Ö,Yavuzşen T,Öztop İ,et al: The effect of apoptotic activitty,survivin,Ki-67,and p-glycoprotein expression on prognosis in pancreatic carcinoma.**Pancreas**,**2005**,May,volume 30,number 4,
- 64- Schultz IJ,Kiemeney LA,Karthus HF,et al: Survivin mRNA copy number in bladder washings predicts tumor recurrence in patiens with superficial urothelial cell carcinomas.**Clin Chem.****2004**,50:1425-1428.

- 65- Sgambato A, Migaldi M, Faraglia B, et al: Cyclin D1 expression in papillary superficial bladder cancer: its association with other cell cycle-associated proteins, cell proliferation and clinical outcome. **Int J Cancer**. 2002, Feb 10,97(5):671-8.
- 66- Shariat S, Ashfaq R, Karakiewicz P, Saeedi O: Survivin expression is associated with bladder cancer presence, stage, progression, and mortality. **American Cancer Society**, 2007, 1106-1113.
- 67- Shariat SF, Casella R, Khoddami SM, et al: Urine detection of survivin is a sensitive marker for the noninvasive diagnosis of bladder cancer. **J Urol**. 2004, 171:626-630.
- 68- Singh B, Lucci A: Role of cyclooxygenase -2 in breast cancer. **Journal of Surgical Research** 108:2002, 173-179.
- 69- Smith SD, Wheeler MA, Plescia C, et al: Urine detection of survivin and diagnosis of bladder cancer. **JAMA**. 2001, 285:324-328.
- 70-- Souza RF, Shewmake K, Beer DG, et al: Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses growth and induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells. **Cancers Res** 2000, 60, 5767-72.
- 71- Stavropoulos NE, Ioachim-Velogianni E, Hastazeris K, et al: Growth fractions in bladder cancer defined by Ki 67: association with cancer grade, category and recurrence rate of superficial lesions. **Br J Urol** 1993, 72(5 Pt 2): 736-9.
- 72-Stein JP, Grossfeld GD, Ginsberg DA, et al: Prognostic markers in bladder cancer: A contemporary review of the literature. **J Urol** 1998, 160:645-59.
- 73- Sternberg S: **Histology for pathologist**, 1997, 838-847
- 74- Sun Y, Tang XM, Half E, et al: Cyclooxygenase-2 overexpression reduces apoptotic susceptibility by inhibiting the cytochrome c-dependent apoptotic pathway in human colon cancer cells. **Cancer Res**. 2002, 62, 6323-8.

- 75- Swana HS,Grossman D,Antony JN,et al: Tumor content of the antiapoptosis molecule survivin and recurrence of bladder cancer.**N Engl J Med.**1999,341:452-453.
- 76- Takai N,Miyazaki T,Nishida M,Nasu K,Miyakawa I: Survivin ekspresion correlates with clinical stage ,histological grade,invasive behavior and survivial rate in endometrial carcinoma.**Cancer Letters** 2002,184,105-116.
- 77-Tamm I,Wang Y,Sausville E,at al: IAP –family protein surviving inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD 95) ,bax,caspases and anticancer drugs.**Cancer Res.** 1998,58, 5315-5320.
- 78- Tanaka K,Iwamoto S,Gon G,at al: Expression of survivin and it is relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas.**Clin Cancer Res** 2000,6, 127-134.
- 79- Tsuji M,Dubois RN: Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpsressing prostoglandin endoperoxide synthase -2.**Cell** 1995,83,493-501.
- 80- Tsuji M,Kawano Dubois R.N. Cyclooxygenase-2 ex-pression in human colon cancer cells increases metastatic potential.**Proc.Natl.Acad.Sci.**1997,94,3336-3340.
- 81- Tsuji M,Kawano S,Tsuji S,et al:Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells.**Cell**,1998,93,705-716.
- 82- Vallböhmer D,Peters H,Oh D,et al: Survivin a potantial biomarker in the development of Barret’s adenocarcinoma .**Surgery** 2005,138:701-7.
- 83- Victor E, Reuter, Myran R. Melamed: The urothelial tract. Stephen S, Sternberg edit. **Diagnostic surgical pathology**. Third ed. Philadelphia: Lippincott WW, 1999: 1853- 1891

- 84- Wang H,Xí X,Kong X,et al: The expression and significance of survivin mRNA in urinary bladder carcinomas.**J.Cancer Res.Clin. Oncol** **2004**,130,87-490.
- 85- Wakana Yoichi,Kasuya K,Katayanagi S,et al: Effect of survivin on cell proliferation and apoptosis in gastric cancer .**Oncology reports** .**2002**,9,1213-1218.
- 86- Weikert S,Christoph F,Schrader M,et al: Quantitative analysis of survivin mRNA expression in urine and tumor tissue of bladder cancer patients and its potential relevance for disease detection and prognosis.**Int J Cancer** .**2005**,Aug 10;116(1):100-
- 87- Wu Yudong,Wang G,Wei J,Wen X: Survivin protein expression positively correlated with proliferative activity of cancer cells in bladder cancer.**Indian J.of Medical Sciences**.Volume 59,Issue 6,**2005**,S:235-242.
- 88- Xiao Zj,Zheng S,Chen W,Zhang HF,et al: Expression of survivin in transitional cell carcinoma of urinary bladder and its clinical significance.**D.e.and carcinogenesis** **2004**,Dec 2;84(23):1977-9.
- 89- yoshida H,Ishiko O,Sumi T,et al: Survivin,bcl-2 and metalloproteinase-2 enhance progression of clear cell and serous type ovarian carcinomas.**Int J Oncol** **2001**,19:537-42.
- 90- 86Yoshimura R,Sano H,Masuda C,et al: Expression of cyclooxygenase-2 in prostate carcinoma..**Cancer** **2000**,89,589.
- 91- Zhu H,Chen X.P,Zhang W.G,et al: Expression and significance of new inhibitor of apoptosis protein survivin in hepatocellular carcinoma.**World J.Gastroenterol** **2005**,11 (25):3855-3859.
- 92- Zimmermann K C,Sarbia M,Weber A,et al: Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma.**Cancer Res**.**1999**,59,198.

