

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

MESANE KANSERİ OLGULARINDA
AKT1 VE PI3KCA GEN POLİMORFİZMLERİNİN
VARLIĞININ SAPTANMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. FATİH VEYSEL BARAN

DANIŞMAN
DOÇ. DR. SAADETTİN YILMAZ ESKİÇORAPÇI

Bu tez Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Başkanlığı tarafından
2011TPF041 nolu proje numarası ile desteklenmiştir.

DENİZLİ
2012

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

**MESANE KANSERİ OLGULARINDA
AKT1 VE PI3KCA GEN POLİMORFİZMLERİNİN
VARLIĞININ SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. FATİH VEYSEL BARAN

DANIŞMAN

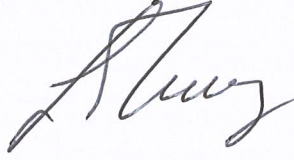
DOÇ. DR. SAADETTİN YILMAZ ESKİÇORAPÇI

DENİZLİ

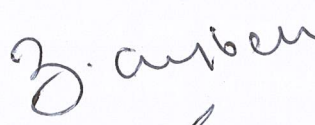
2012

Doç. Dr. Saadettin Yılmaz Eskiçorapçı danışmanlığında Dr. Fatih Veysel Baran tarafından yapılan "Mesane Kanseri Olgularında AKT-1 ve PI3KCA Gen Polimorfizmlerinin Varlığının Saptanması" başlıklı tez çalışması 03/08/2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından ÜROLOJİ Anabilim/Bilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.


BAŞKAN

 Prof. Dr. Ömer Kerem Tunç

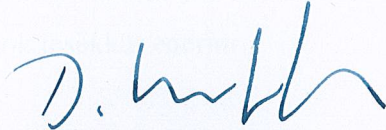
ÜYE

 Prof. Dr. Zafer Aybek

ÜYE

 Doç. Dr. Saadettin Y. Eskiçorapçı

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. 03/08/2012



Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince acı, tatlı her anımda yanımda olan, yardımlarını esirgemeyen, bir ailenin fertleri gibi bana sınımsız davranan değerli hocalarım'a, en zor anımı bile bana bir iki dakikada en kolay hale getiren ikinci babam bile diyebileceğim Sn. Prof. Dr. Ö. Levent Tuncay'a, sabrı ve hekim olmanın bilincini bana aşıl原因 Sn. Prof. Dr. Zafer Aybek'e, neşeli haliyle ve sıcak tavırlarıyla bana moral kaynağı olan Sn. Prof. Dr. Tahir Turan'a, erdemli bir insan olmayı öğreten Sn. Prof. Dr. M. Zafer Sınık'a, kısa zamanda bana ve tüm asistanlara yakınlık gösteren genç ve dinamik hocalarımız Sn. Yrd. Doç. Dr. Cenk Acar ve Sn. Yrd. Doç. Dr. Ali Zümrütbaş'a, asistanlığım boyunca bana hem hocalık hem ağabeylik yapan, her kahrıma katlanan tezimin her aşamasında bana yardımcı olan tez danışmanım Doç. Dr. Saadettin Eskiçorapçı'ya sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca tezimin genetik analizin yapılmasında büyük emeği olan Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalından Sn. Doç. Dr. Hakan Akça'ya ve değerli arkadaşım Onur Tokgün'e, patoloji preparatlarının hazırlanmasında yardımcı olan Doç. Dr. Nilay Şen Türk'e ve tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan Doç. Dr. Beyza Akdağ Kargı'ya ve değerli arkadaşım Hande Şenol'a çok teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince hep yanımda olan kıdemli ağabeylerim ve asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni yetiştiren her türlü maddi ve manevi desteği esirgemeyen annem, babam ve arkadaşlarıma en önemlisi annem kadar sevdiğim ablama, hayat arkadaşım eşim Sevgi'ye ve en önemlisi hayatımın neşe kaynağı biricik kızım Hilal Berra'ya ve aslanım, canım oğlum Mustafa Buğra'ya teşekkür ederim, iyi ki varsınız...

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER ve KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
ÖZET	XII
ABSTRACT	XIII
1.GİRİŞ	14
2. GENEL BİLGİLER	15
2.1. Mesane Tümörü	15
2.1.1. Epidemiyoloji	15
2.1.1.1. İnsidans ve Prevalans	15
2.1.1.2. Mortalite	16
2.1.1.3. Yaş.....	16
2.1.1.4. Bölgesel ve Ulusal Farklılıklar	16
2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	17
2.1.3. Semptom ve Bulgular.....	21
2.1.4. Tanı Yöntemleri	21
2.1.4.1. Konvansiyonel Sitoloji	21
2.1.4.2. Flow Sitometri	22
2.1.4.3. Görüntü Analizleri	22
2.1.4.4. Ekstratuar Ürografi	22
2.1.4.5.Sistoskopi	23
2.1.4.6. Mesane Tümörlerinin Rezeksiyonu	23
2.1.4.7. Seçilmiş Alan Mukoza Biyopsileri	23
2.1.5. Evreleme Tanı Araçları	23
2.1.5.1. Bilgisayarlı Tomografi	23
2.1.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	24
2.1.5.3. Ultrasonografi	24
2.1.5.4. Lenfadenektomi	24

2.1.5.5. Akciğer Grafisi ve Bilgisayarlı Tomografi	24
2.1.5.6. Kemik Sintigrafisi	25
2.1.6. Evreleme	25
2.1.6.1. Mesane Tümörlerinin Histolojik Derecelendirilmesi	27
2.1.7. Patoloji	28
2.1.7.1. Normal Mesane Ürotelyumu	28
2.1.7.2. Epitelyal Hiperplazi ve Metaplazi	28
2.1.7.3. Preneoplastik Proliferatif Anormallikler	29
2.1.7.4. Displazi	29
2.1.7.5. İverted Papilloma	29
2.1.7.6. Nefrojenik Adenom	30
2.1.7.7. Vezikal Lokoplaki	30
2.1.7.8. Psodosarkom	30
2.1.8. Ürotelyal Karsinom	30
2.1.8.1. Karsinoma insitu	31
2.1.8.2. Ürotelyal Karsinom	31
2.1.8.3. Skuamoz Hücreli Karsinom	33
2.1.8.4. Adenokarsinoma	33
2.1.9. Mesanenin Ürotelyal Olmayan Tümörleri	34
2.1.9.1. Küçük Hücreli Karsinom	34
2.1.9.2. Karsinosarkom	34
2.1.9.3. Metastatik Karsinom	34
2.1.9.4. Nonepitelyal Mesane Tümörleri	34
2.1.9.5. Primer Lenfoma	35
2.1.9.6. Plazmasitom, Granüler Hücreli Myoblastom, Malign Melanom, Koryokarsinom ve Yolk Salk Tümörü	35
2.1.9.7. Sarkom	35
2.1.10. Ürotelyal Karsinomun Yayılma şekilleri	36
2.1.10.1. Direk Yayılım	36
2.1.10.2. Metastatik Yayılım	38
2.1.10.3. Lenfatik Yayılım	38
2.1.10.4. Hematojen Yayılım	38

2.1.10.5. İmplantasyon.....	38
2.1.11. Tedavi	38
2.1.11.1. Yüzeyel Mesane Tümörü Tedavisi	40
2.1.11.2. İnvaziv ve Metastatik Mesane Kanseri Tedavisi	49
2.1.11.3. Metastatik Mesane Kanseri Tedavisi	53
2.2.Mesane Kanseri ve Genetik Değişiklikler.....	54
2.2.1 Ras Mutasyonları.....	54
2.2.2 AKT1 VE PI3KCA Mutasyonları.....	55
2.2.3 PTEN Mutasyonları.....	56
2.2.4 P53 Mutasyonları.....	56
2.2.5 Rb Mutasyonları.....	57
2.2.6. Myc Gen Ailesi.....	57
2.2.7.MDM2 Gen Ailesi.....	58
2.2.8. Mesane Kanserinde Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör Ailesinin Rolü.....	58
2.2.9 Mesane Kanserinde Antiapoptotik Proteinlerin Rolü.....	58
3. Gereç ve Yöntem	59
3.1. Yöntem	59
3.2. Değerlendirme	65
4.Bulgular	72
5. Tartışma	77
6.Sonuç.....	80
7.Kaynaklar.....	81

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKT:	V-akt murine thymoma viral oncogene homolog
PI3KCA :	Fosfo inositol 3 kinaz katalitik alt birim
DNA:	Deoksiribonükleik asit
Rb:	Retinoblastom
TSP-1 :	Trombospondin-1
ALA :	Aminolevülinik asid
Nm:	Nanometre
BT :	Bilgisayarlı Tomografi
MRG:	Magnetik Rezonans Görüntüleme
USG:	Ultrasonografi
UİCC:	İnternational Union Against Cancer
WHO:	World Health Organisation
ISUP:	International Society of Urological Pathology
PUNLMP:	Düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal neoplazmlar
CIS:	Karsinoma in situ
TUR:	Transüretal rezeksiyon
FGF:	Fibroblast büyüme faktörleri
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörleri
TIMP:	Metalloproteinazların doku inhibitörleri
F :	French
NdYAG:	Neodymium yttrium-aluminum-garnet
KTP:	Potasyum titanyl fosfat
Mg:	Miligram
Kg:	Kilogram
RR:	Rölatif risk
RDA :	Önerilen günlük miktar
DFMO:	Diflorometilornitin
COX:	Siklooksijenaz
BCG :	Bacille Calmette-Guérin
FDA:	Amerikan Sağlık ve Gıda Merkezi
kD:	Kilodalton
KLH:	Keyhole-Limpet Hemocyanin
EORTC:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer

mTOR: Mamallian target of rapamycin
MDM2 : Murine double minute 2
EGFR: Epitelyal büyüme faktör reseptörü

Şekiller Dizini

Şekil 1: Mesane kanserinin 2009 TNM sınıflandırması	26
Şekil 2: Normal mesane ürotelyumu.....	28
Şekil 3: Sistitis Sistika.....	29
Şekil 4: Sistitis glandularis.....	29
Şekil 5: Karsinoma in situ.....	31
Şekil 6: Transizyonel hücreli karsinom.....	33
Şekil 7: PI3K-AKT-mTOR yolağı.....	56
Şekil 8: AKT1 ekzon 4 agaroz jel elektroforezi görüntüsü.....	65
Şekil 9: PI3KCA ekzon 9 agaroz jel elektroforezi görüntüsü.....	65
Şekil 10: PI3KCA ekzon 20 agaroz jel elektroforezi görüntüsü.....	66
Şekil 11: AKT1 ekzon 4 wild type sekans görüntüsü	66
Şekil 12: AKT1 ekzon 4 polimorfizmi sekans görüntüsü.....	66
Şekil 13: PI3KCA exon 9 E545A wild type sekans görüntüsü.....	67
Şekil 14: PI3KCA exon 9 E545A polimorfizm sekans görüntüsü.....	67
Şekil 15: PI3KCA exon 9 E545D wild type sekans görüntüsü.....	67
Şekil 16: PI3KCA exon 9 E545D polimorfizm sekans görüntüsü.....	68
Şekil 17: PI3KCA exon 9 E545G wild type sekans görüntüsü.....	68
Şekil 18: PI3KCA exon 9 E545G polimorfizm sekans görüntüsü.....	68
Şekil 19: PI3KCA exon 20 H1047R wild type sekans görüntüsü.....	69
Şekil 20: PI3KCA exon 20 H1047R polimorfizm sekans görüntüsü.....	69

Tablolar Dizini

Tablo 1: Mesane kanserinin 2009 TNM sınıflandırması	25
Tablo 2: 1973 ve 2004 WHO derecelendirmesi	27
Tablo 3: Rekürrens ve progresyon skorlarının hesaplanmasında kullanılan değerler.....	48
Tablo 4: Skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı.....	48
Tablo 5: PCR protokolü.....	63
Tablo 6: 47 hasta ,25 sağlam bireyden oluşan örneklere ait polimorfizm tablosu.....	69
Tablo 7: Mesane kanserli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda klinik ve demografik parametreleri dağılımı.....	72
Tablo 8: Polimorfizm türüne göre bireylerin yüzdesi.....	73
Tablo 9: Polimorfizmin klinik parametrelere etkisi.....	74
Tablo 10: Polimorfizmin klinik evreye etkisi.....	74
Tablo 11: Polimorfizm - T evre dağılımı.....	76

ÖZET

Mesane Kanseri Olgularında AKT1 ve PI3KCA Gen Polimorfizimlerinin Varlığının saptanması

Fatih Veysel Baran, Üroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi.

AKT1 ve PI3KCA yolağı, hücre büyümesi, proliferasyonu ve yaşamı gibi birçok önemli işlevi regüle etmektedir. AKT1 ve PI3KCA sinyal iletim yolağının anormal aktivasyonu birçok kanser türünde tanımlanmıştır. Bu çalışmada AKT1 ve PI3KCA gen polimorfizimleri ve mesane kanseri arasındaki ilişki 47 hasta ve 25 kontrol grubu verileri değerlendirilerek araştırıldı. PI3KCA gen polimorfizmine sahip bireylerde mesane kanserine yakalanma riskinin artmış olduğu, buna karşın AKT1 gen polimorfizmi ile mesane kanseri gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı.

Anahtar kelime: AKT1, PI3KCA, Mesane kanseri

ABSTRACT

**To investigate AKT1 and PI3KCA Gene Polymorphisms in Urinary Bladder Cancer Cases.
Fatih Veysel Baran, Department of Urology, Medical Specialization Thesis.**

AKT1 and PI3KCA pathway regulates many important functions such as cell growth, proliferation and life. Abnormal activation of AKT1 and PI3KCA signal transduction has been described in many cancer types. In this study we have investigated the relationship between urinary bladder cancer and AKT1 and PI3KCA gene polymorphisms from the data of 47 urinary bladder cancer and 25 healthy cases. We have described that the people who have got PI3KCA polymorphism have an increased risk of urinary bladder cancer. However, we didn't find such an increased risk in the people who have AKT1 gene polymorphism.

Key words: AKT1, PI3KCA, Bladder cancer.

1. GİRİŞ

Kanser, hücrelerin yaşam döngüsünü düzenleyen mekanizmalarda meydana gelen olası değişiklikler sonucu hücrelerin kontrolsüz ve aşırı çoğalmasdır. Mesane kanseri, dünyada görülen kanserler arasında en sık dokuzuncu kanserdir (1). Mesane kanseri etiyojisinde, genetik ve kanserojen birçok faktörün birbirleriyle etkileşime girmesinin önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. Biyotransformasyon yolunda rol oynayan enzim aktivitelerindeki değişikliklerin neden olduğu genetik polimorfizmin, kanser gelişimi ve progresyonunda önemli rolü olduğu ortaya konulmuştur (2).

AKT1 ve PI3KCA proto-onkogenlerinde meydana gelen mutasyon ya da amplifikasyon sonucunda PI3K yolağının anormal aktivasyonu gerçekleşmektedir.PI3K, regülatör alt birim (p85) ve katalitik alt birimden(p110) oluşan heterodimer yapıdadır (3). PI3KCA geni 3q26.3 kromozomunda lokalizedir. PI3KCA geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda PI3KCA'nın enzimatik aktivitesi artmakta ve AKT yolağının anormal aktivasyonu gerçekleşmektedir(3). PI3KCA geninde 2 mutasyonel sorunlu bölge bulunmaktadır. Bu bölgeler exon 9 ve exon 20 bölgeleri olup bu bölgede meydana gelen mutasyonlar pek çok kanser türünde tanımlanmıştır. Mesane tümörlerinde özellikle p110 α (PI3KCA) ve AKT1 mutasyonları literatürde yapılan çalışmalarla saptanmıştır (3). Mesane tümörlerinde hastalığın kötü prognozu ile ilişkili en sık rastlanan mutasyonlar PI3KCA helikal domaininde gözlenen E545K ve E542K mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar dışında ayrıca mesane tümörlerinde PI3KCA geninde H1047R ve M1043I mutasyonları da gözlenmektedir(4). Ancak E545K veE542K mutasyonları PI3KCA geninin sürekli aktif formunun oluşmasında temel olarak rol oynadıkları için hastalığın kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca mesane tümörlerinde, AKT1 geninde sık gözlenen mutasyonlar E17K ve E49K mutasyonlarıdır(4). Bu mutasyonlar tek başına ya da tandem olarak mesane tümörlerinde gözlenebilmektedirler. Ancak E49K mutasyonlarının tek başına mesane tümörü gelişiminde temel olarak rol oynamadığı literatürde belirtilmektedir(4).

Bu vaka-kontrol çalışmasında, Pamukkale Üniversitesi Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'ne başvurmuş olan herhangi bir sebepten dolayı sistoskopi yapıp patoloji örnekleri alınmış hastaların AKT1 ve PI3KCA genlerindeki genetik polimorfizm ve bunun mesane kanseri ile olan ilişkisi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane Tümörü

Mesane kanseri yüzeysel, kas invaziv ve metastatik olmak üzere kabaca 3 grupta incelenir. Histopatolojik olarak %90 ürotelyal karsinom, %5-7 skuamoz hücreli karsinom, %1-2 adenokarsinom, %1-2 oranında non-diferensiyel karsinom ve mikst tümörler izlenmektedir. Nadir görülen mesane epitelyal tümörleri villöz adenom, karsinoid tümör, karsinosarkom ve melanomdur. Nadir görülen non epitelyal tümörleri feokromositoma, lenfoma, koryokarsinom ve mezenkimal tümörlerdir.(5)

Mesane kanseri kanser olguları içinde tanı anından ölüme kadar, birim hastaya uygulanan tedavi açısından en pahalı kanser türüdür(5). Etiyolojide sigara kullanımı, çeşitli karsinojenler, suni tatlandırıcılar, kronik sistit ve diğer enfeksiyonlar, pelvik radyoterapi siklofosfamid ve heredite gibi faktörler rol oynamaktadır.

2.1.1. Epidemiyoloji

2.1.1.1. İnsidans ve Prevalans

Kanser insidansı bir yılda 100, 000 insanda yeni tanı almış olgu sayısı olarak ifade edilir. Mesane kanseri erkeklerde kadınlardan 2,5 kat daha fazla görülmektedir. Mesane kanseri 2002 yılında tutulan kayıtlara göre Dünya'da 357, 000 olguyla en sık gözlenen 9. kanserdir.(1). Erkeklerde prostat, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra % 6, 2 ile tüm kanserler içinde en sık 4. kanserdir. Kadınlarda %2, 5 ile tüm kanser olgularında 8. sırada görülen kanserdir.1 Ocak 2009 itibariyle ABD'de yaklaşık 411, 234 erkek ve 143, 113 kadın olmak üzere toplam 554, 347 mesane kanseri vakası tespit edilmiştir.(internet kaynakları 1)

Ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre Türkiye'de erkeklerde en sık görülen üçüncü, kadınlarda ise en sık görülen 13. kanser türüdür(6).

2.1.1.2. Mortalite

Bir kanserin mortalite oranı, bir yılda 100000 kişide o kansere bağlı oluşan ölüm sayısıdır. Mesane kanseri 145000 ölümlle Dünya'da en sık gözlenen 13. ölüm nedenidir.(1) Mesane kanseri erkeklerde kanser ölümlerinin %2,9'unu ve kadınlardakinin %1,5'unu oluşturur.

Mesane kanserine özgü mortalite oranı Mısır'da Avrupa ülkelerine göre üç kat, Kuzey Amerika'ya göre 8 kat yüksektir. Bu yüksek mortalite oranı skuamöz hücreli kanserin Mısır'da daha sık gözlenmesi ve skuamöz hücreli kanserin agresif seyretmesidir.(1)

2.1.1.3. Yaş

Mesane kanseri çocukluk dahil her yaşta görülebilir. Bununla birlikte, genellikle orta ve ileri yaşın hastalığıdır. Mesane kanseri insidansı direk olarak yaşla artar. 65–69 yaşlarında erkeklerde 100.000'de 33'ten, 85 yaşın üstündeki erkelerde 100.000'de 75'e çıkar. Skuamöz hücreli kanserlerde de benzer eğilim vardır. Mesane kanseri adolesanlarda ve 30–40 yaş arasındaki genç yetişkinlerde iyi diferansiye histolojilidir ve daha sessiz biçimde davranır. Bu popülasyondaki mesane tümörlerindeki genetik ve moleküler değişiklikler, orta ve ileri yaş insanlarda görülen mesane tümörlerinin klinik davranış ve histoloji gradeleri ile uygunluk göstermez. Genç insanlarda prognoz çok daha iyidir, çünkü daha çok yüzeysel tümörler görülür; bununla birlikte hastalığın progresyon riski gençlerde yaşlılarda ki ile aynıdır (1).

2.1.1.4. Bölgesel ve Ulusal Farklılıklar

Mesane kanserinin risk faktörleri arasında bulunan şistomiyazisin endemik olduğu Ortadoğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde insidans hızı çok yüksektir. Erkeklerde en yüksek yaşa standardize insidans hızının gözlendiği ülkeler arasında İtalya-Napoli 47.2, İspanya-Mursia 37.6, ABD-Michigan-Detroit(beyazlarda 28.8) ve Mısır-Garbia 27.9 bulunmaktadır. Kadınlarda ise İtalya-Sondrio 10.1, Napoli 6.4, ABD-Michigan Detroit beyazlarda 7.1 ve İspanya Tarragona 5.5 en yüksek insidans hızlarının gözlendiği ülkelerdir. Mesane kanseri insidansı Orta Afrika, Güney Asya ve uzak doğu ülkelerinde en düşük olup, yaşa özgü insidans hızı erkeklerde Uganda-Kampala'da 3, Malezya-Sarawak'da 3.1, Hindistan-Karunagappali'de 0.2 ve Cezayir-Setif Wilaya'da 0.5 olarak bildirilmiştir.(internet kaynakları 1)

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Mesane kanseri gelişiminde ve progresyonunda rol oynayan faktörler arasında; mesleki kimyasallara maruziyet; sigara, kahve, analjezik ya da yapay tatlandırıcı kullanımı; parazitik, bakteriyel mantar, viral enfeksiyonlar, mesane taşları ve genotoksik kemoterapötik ajanlar sayılabilir. Karsinojenler hedef hücre DNA'sında lezyonlar oluştururlar ve tümöröenezisi hem başlatır hem de devam ettirirler (3).

a) Onkogenler

Mesane kanseri gelişiminde suçlanan mekanizmalardan biri onkogenlerin induksiyonu olup, bu normal genin değişik malign fenotip kodlayan gene dönüşmesi ve normal büyüme mekanizması kontrolünden kaçmaya imkân veren hücrelere dönüşmesine neden olur (5).

b) Tümör Süpresör Genler

Karsinogenez sürecinde onkogenlerin yanı sıra, hücre büyümesi kontrolü, DNA tamiri ya da apoptozisi sağlayan proteinleri kodlayan genlerinin inaktivasyonu da önemli rol oynar. Tümör süpresör genler olarak adlandırılan bu genlerdeki inaktivasyon ya da delesyon kontrolsüz büyüme ya da hasarlı DNA hücrelerini öldürme programında bir bozukluğa neden olur, bunun sonucunda genetik olarak değişik hücreler kontrolsüz çoğalır. Etkilenmiş hücrelerde hatalı DNA hücreleri oluşur. Tümör süpresör genlerdeki değişikliğin tümörle sonuçlanması için, bu gen tarafından kodlanan proteinin (gen ürünü) fraksiyonel olmaması gerekir. Bundan dolayı, ya genin her iki alelinin delesyona ve/veya mutasyona uğraması ve mutant ve wild-type protein zincirinin dimerizasyonu ile oluşan moleküler ürünün non-fonksiyonel olması (bu nedenle dominant negatif mutasyon denilmiştir) gerekir. Mesane kanserinde birçok kromozomal bölgede delesyona uğradığı bilinen süpresör gen lokalize edilmiştir ve kalan gen kopyalarının yapılan moleküler analizlerinde ürünü ya hiç olmayan ya da nonfonksiyone olan bir ya da birkaç mutasyon belirlenmiştir. Birkaç süpresör gen mesane kanseriyle yakın olarak ilişkilendirilmiştir. Bunlar p53 (kromozom 17p'de); 13q'daki retinoblastom (Rb) geni; p19 ve p16 paternlerinin bulunduğu 9. kromozomun 9p'deki 9p21 bölümü ve 9q'nun 9q32–33 bölümüdür (5).

P53

P53 geni insan kanserlerinde en sık değişikliğe uğrayan genidir. P53 geni hasarlı DNA'lı hücreleri DNA replikasyonundan önce apoptozize yönlendirir (hücre döngüsünün S fazı), hasarlı

DNA'ların onarımına çekirdekte deoksiribonükleotid trifosfat üretimini indükleyerek, ya da diğer mekanizmalarla katkıda bulunur. P53'ün anormal genetik yapıları hücreleri apoptozise yönlendirme fonksiyonundan dolayı, p53 mutasyonları genetik instabiliteye ve dolayısıyla progresif mutasyonların gelişmesine yol açar. Mesane kanseri üzerine yapılan önceki çalışmalarda %6dan %61'e varan oranlarda p53 mutasyonu saptanmıştır. P53 mutasyonları genellikle yüksek evre ve derecedeki mesane kanseri ile ilişkilidir (2). Bir ya da 2 mm'yi geçen tümörler için, yeni kan damarlarının oluşarak bu tümörleri beslemesi zorunludur. Wild-type p53 anjiyogenezin temel inhibitörü olan ekstraselüler matriksin normal bileşiminde yer alan trombospodin-1'i (TSP-1) indükler. Oysaki mutant (ya da olmayan) p53 bunu yapamaz. Mesane kanserinde anormal p53 immünboyanması ile TSP-1 downregülasyonu ve neoanjiyogenez arasında korelasyon rapor edilmiştir. Ek olarak Wild-type p53 sisplatin gibi bazı kemoterapötiklerin sebep olduğu DNA hasarını onarabilirken bozulmuş p53 fonksiyonu, çok daha agresif fenotipe sebep olmasına rağmen, paradoksal olarak bazı kemoterapötiklere duyarlılığı artırabilir.

Retinoblastom Geni, Ürünü ve Regülatörleri p15, p16, p21, p27 ve p19

Rb geninin normal protein ürünü birkaç siklin bağımlı kinaz ile fosforlanır. Fosforlanmış proteinler hücre çekirdeğinde bulunur ve hücre siklusunda çeşitli basamakları kontrol eder. Fosforlanmış pRb normalde kompleks oluşturduğu diğer proteinden transkripsiyon faktör E2F'den ayrılır. Bu, kompleks olmayan E2F'nin ürünleri hücreyi G1'den S fazına indükleyen çok sayıda genin gelişen bölümlerine bağlanmasını sağlar. pRb'nin mutasyon ya da delesyon yoluyla inaktivasyonundan dolayı hücreler G1'den S fazına daha kolay geçerler, bu da hücre proliferasyonunu stümüle eder. Benzer şekilde pRb'yi fosforlayan siklin bağımlı kinaz inhibitörleri, hücre siklusunda regülatör olarak görev alırlar. Bu regülatörler 9p kromozomuna komşu bölgeden kodlanan, siklin bağımlı kinaz 4 ve 6 ile kompleks yapan, pRb'nin fosforlanmasını inhibe eden p15 ve p16'yı içerir. Benzer şekilde ekspresyonu Wild-type p53 ile direk olarak indüklenen p21 ve ekspresyon seviyesi proteozom bağımlı indirgenme ile belirlenen p27 pRb'nin siklin bağımlı kinaz fosforilasyonunu inhibe eden iki proteindir. Bu proteinlerdeki herhangi bir değişiklik pRb'yi fosforlanmış hale getirir, kompleks olmayan E2F'nin G1'den S'e geçmesini ve hücre proliferasyonunu sağlar. Bundan dolayı p15, p16, p21, p27 ya da pRb kodlayan genlerin ürünlerindeki artma sonucu inhibe edilemeyen proliferasyon ve belki de malign transformasyon ve tümör progresyonu ile sonuçlanır.(5).

c) Mesleki Risk Faktörleri

Anilin boyaları ürotelyal karsinojendir. Mesane kanseri için karsinojen olduğu gösterilen diğer kimyasallar; 2-naftilamin, 4-nitrobifenil, 4-4-diaminobifenil (benzidin), 4-aminobifenil ve 2-amino-1-naftol; yanıcı gazlar ve kömür tozu, klorize alifatik hidrokarbonlar ve kimyasal boyalarda, lastik ve tekstil sanayinde kullanılan akrolein gibi aldehitlerdir (7,8)

ABD'deki mesane kanserlerinin %20'sinin mesleki maruz kalmaya bağlı olarak uzun latent periyotları takiben (30 ile 50 yıl) ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bu muhtemelen kümülatif dozlarla ilişkilidir ve daha yoğun maruz kalmayla, latent periyot kısalabilir. Mesane karsinojenlerinin çoğu aromatik aminlerdir. Diğer potansiyel kaynaklar intestinal bakteriyel flora aracılığıyla etki eden diyetel nitrit ve nitratlar ve aristolochic asit içeren bitkisel ilaçlardır. Artmış mesane kanseri riski olduğu bildirilen meslekler; oto sanayi işçileri, boyacılar, kamyon şoförleri, matkap operatörleri, deri işçileri, metal işçileri, tornacılar ve organik kimyasallar içeren mesleklerde çalışan kuru temizleme işçileri, diş teknisyeni, berber ya da güzellik uzmanları, doktorlar, giyim sanayi çalışanları ve tesisatçılardır (7,8).

d) Sigara İçimi

Sigara mesane kanseri için gösterilebilmiş ana risk faktörüdür. Ürotelyal karsinomlu erkeklerde %60, bayanlarda ise %30 sigara öyküsü vardır (9). Sigara içimi tüketilen sigara miktarına göre mesane kanseri riskini 2 ila 6 kat arası artırır (9). Pasif içicilerde mesane kanseri gelişme riski içmeyenlere oranla istatistiksel anlamda farklı saptanmamıştır (10). Tütünde yaklaşık olarak 3800 kimyasal vardır, pek çok önemli karsinojenler içerir; benzopiren, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler (2-naftilamin) ve 4-ABP, ve N-nitroz bileşikler. Ancak, sigara içiminin mesane kanserini artırma mekanizması açık değildir. Sigara içimi akciğerde plasentada ve lenfositlerde CYP1A1 enzimini indükler (11).

Spesifik CYP1A1 genetik polimorfizmi Japonlarda sigaranın indüklediği akciğer kanseri ile yakından koreledir. Diğer CYP1A1 polimorfizmi akciğer kanseri için genetik polimorfizmi ile ilişkili iken p53 mutasyonu sigara içimi ile ilişkilidir (12).

e) Analjezik Suistimali

Fenasetin (anilin boyalarına kimyasal yapı olarak benzerlik gösterir) içeren analjezik preparatlarından çok miktarda tüketmek (5–10 yıllık bir periyot içinde 5–15 kg) renal pelvis

ve mesane ürotelyal karsinomasıyla ilişkilendirilmiştir (5).

f) Kahve ve Çay Tüketimi

Mesane kanseri riski kahve ve çay tüketenlerde hafif yüksek bulunmuş olsa da bu durum çay kahve tüketenlerin sigara tüketimi ve diyet alışkanlıkları ile ilgili olabilir(13).

g) Enflamasyon ve Enfeksiyonlar

Uzun süre kalıcı kateterle takip edilen paraplejik hastalarda %2–10 oranında mesane kanseri gelişmektedir ve bunların %80'i skuamoz karsinomlardır(14). Erkeklerde şistozomiazisin endemik olduğu Mısır'da mesane squamoz hücreli karsinomu en sık görülen malignensidir. (14). Ayrıca şistozomiazisli erkeklerde transizyonel hücreli karsinom riski de artmıştır. Karsinogenez mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat mesanede nitrit ve n-nitrozo bileşiklerinin oluşumuyla ilişkili olabilir ki bu bileşikler normal üriner komponentlerin parazitik ya da mikrobiyal metabolizması sonucu oluşmaktadır (5). Yapılan bir metaanalizde HPV enfeksiyonunun rölatif olarak mesane kanseri gelişme riski 2,3 kat arttırdığı öne sürülmüştür(15)

h) Yapay Tatlandırıcılar

Kemirgenlerde yürütülen deneysel araştırmalarda sakarin ve siklamatlar gibi yapay tatlandırıcıların yüksek dozlarda kullanılması halinde mesane karsinogeni oldukları gösterilmiştir. Bu araştırmanın sonuçları tartışmalıdır; çünkü tatlandırıcılar aşırı yüksek dozlarda verilmiştir, kanser olguları yalnızca in utero ya da neonatal dönemde maruziyetin olduğu hayvanlarda görülmüştür ve verilen sakarin dozlarıyla hem üriner pH hem de elektrolit bileşimi belirgin biçimde değişmiştir ki bu durum karsinogenez için yatkınlığı artırmaktadır. Buna karşın insanlarda yürütülmüş olgu-kontrol çalışmaları yapay tatlandırıcılarla mesane kanseri riskinde artış arasında anlamlı ilişki gösterememiştir (5).

i) Kemoterapotik Ajanlar

Mesane kanseri gelişiminde rolü ispatlanmış tek kemoterapotik ajan sisklofosfamittir. Siklofosfamidin üriner bir metaboliti olan akrolein hem hemorajik sistitten hem de mesane kanserinden sorumlu tutulmaktadır. Bununla beraber hemorajik sistit gelişimi mesane kanseri ile ilişkili değildir (16).

j) Pelvik Radyoterapi

Radyoterapiye bağlı mesane kanseri riski yaşla ilişkili değildir fakat 15-30 yıl latens peryodunu takiben gelişir. Prostat kanseri ve servikal kanserden dolayı radyoterpi görmüş hastalarda mesane kanseri görülme riski artmıştır(5).

k) Kalıtım

Birinci derece yakını mesane kanseri olanların mesane kanseri olma olasılığı 2 kat artmıştır (17).

l) Diğer Risk Faktörleri

Blackfoo hastalığı Güney Tayvan'da endemiktir. Ürotelyal karsinomunun da aralarında olduğu çok sayıda malignensi ile ilişkilidir. Artezyen kuyularından çok miktarda arsenik alımıyla ilişkilidir. Aristilochia fangchi bir Çin şifalı bitkisidir ve genellikle kadınların kullandığı bir kilo verme aracı olarak Belęika tarafından imal edilmiştir. Mesane karsinomu geliştirme riski vardır. Ek risk faktörleri arasında böbrek transplantasyonu alıcısı olanlar ve kronik olarak düşük sıvı alanlar sayılabilir (5).

2.1.3. Semptom ve Bulgular

Mesane kanserinin en sık görülen semptomu ağrısız pıhtılı hematüridir ve hastaların yaklaşık %85'inde görülür. Sık idrara çıkma, ani sıkışma hissi ve dizriden oluşan semptom kompleksi ikinci en sık görülen geliş şeklidir ve yaygın karsinoma in situ ya da invaziv mesane kanserini düşündürür. Diğer bulgu ve belirtileri arasında üreteral obstruksiyona bağlı kuşak tarzında ağrı, alt ekstremitede ödemi ve pelvik kitle sayılabilir. Çok nadir olarak da başvuru anında ilerlemiş hastalık belirtileri olan kilo kaybı, abdominal ağrı, ya da kemik ağrısı ile başvurabilirler (5).

2.1.4. Tanı Yöntemleri

2.1.4.1. Konvansiyonel Sitoloji

Malign rotelyal hücreler, idrar sedimenti ya da mesane yıkamasının mikroskopik incelemesi ile görülebilir. Mikroskopik sitoloji yüksek gradeli tümörü ve karsinoma in situsu olan hastalarda daha duyarlı bir yöntemdir. Bununla birlikte yüksek gradeli tümörü olan hastalarda bile idrar sitolojisi %20 oranında yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Hastaların %1 ile %12'sinde yanlış pozitif sitoloji sonucu alınabilmektedir. Bunun nedeni genellikle ürotelyal atipi,

inflamasyon, radyoterapi ya da kemoterapiye bağlı değişikliklerdir (5).

2.1.4.2. Flow Sitometri

Flow sitometri nükleusları DNA 'ya bağlanan floresan bir boya ile boyanmış olan hücrelerdeki DNA miktarını ölçer. Dolayısıyla, bir tümördeki anöploid hücre popülasyonunu ve proliferatif aktiviteyi (S fazındaki hücrelerin yüzdesi) hesaplayabilir. DNA diploid tümörler daha düşük grade ve stagede olmaya meyillidir ve bu hastaların prognozu daha iyidir. Triploid ya da tetraploid kromozom sayısına sahip olan tümörler kötü patolojik özellikler taşırlar ve hastaların prognozu kötüdür. Tetraploid tümörü olan hastaların prognozu triploidden tetraploide kadar kromozom sayısına sahip olanlara göre daha iyidir, fakat diploid tümörü olanlara göre daha kötüdür. Flow sitometri birçok parametreyi bir arada ölçebilir. Örneğin hücreler DNA ve sitokeratin (epitelyal hücre marker'ı) için boyanabilir. Flow sitometri cihazı da gerekli şekilde programlanarak yalnızca sitokeratinler için pozitif boyanan hücrelerdeki DNA içeriğinin ölçülmesi sağlanabilir (5).

2.1.4.3. Görüntü Analizleri

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

2.1.4.4. Ekskretuar Ürografi

Ekskretuar ürografi mesane kanserini düşündüren semptom ve bulguları olan tüm hastalarda yapılmalıdır. Ürografi mesane kanseri tanısında, özellikle de küçük olanları tanımada, sensitif bir yöntem değildir. Ancak üst üriner sistemde aynı anda bulunabilecek ürotelyal tümörleri değerlendirmek için faydalıdır. Ürogramın sistogram fazında büyük tümörler mesanede dolma defekti şeklinde kendini gösterir. Mesane tümörüne bağlı olarak gelişmiş ureter obstrüksiyonu genellikle kas invaziv kanserin ilk bulgusudur (5).

2.1.4.5. Sistoskopi

Mesane kanseri olduğundan şüphelenilen her hastaya dikkatli bir sistoskopi ve bimanuel muayene yapılmalıdır. Anormal olanlardan biyopsi alınmalıdır. Random ya da seçilmiş alan mukoza biyopsileri de alınabilir. Porfirin prekürsörü olan 5-aminolevülinik asid (ALA) in intravezikal uygulanımı ile beraber 375–440 Nm'lik mavi ışığı kullanmak beyaz ışıkla yapılan sistoskopide görülmeyen lezyonların görülmesini ve tanınmasını sağlar. Eğer intravenöz pyelografide üst üriner sistem yeterince görüntülenemedi ise retrograd pyelografi yapılmalıdır(5).

2.1.4.6. Mesane Tümörlerinin Rezeksiyonu

Mesane tümörünün ideal rezeksiyonunda ilk önce tümör kitlesi, daha sonra derin kısmı, altındaki bir miktar kas dokusuyla birlikte rezeke edilir ve her parça histolojik incelemeye ayrı ayrı gönderilir. Bu yaklaşım tümörün komplet olarak çıkarılmasını sağladığı gibi grade ve tümörün infiltrasyonu hakkında da değerli tanısal bilgi verir(5).

2.1.4.7. Seçilmiş Alan Mukoza Biyopsileri

Seçilmiş alan mukoza biyopsilerinin primer tümörün rezeksiyonu sırasında tümöre komşu alanlardan, karşı duvardan, mesane kubbesinden, trigondan ve prostatik üretradan alınması önerilmektedir. Bu biyopsilerin %20-25'inde displazi veya karsinoma in situ bulunur ve bu biyopsiler tümör nüksü açısından önemli prognostik bilgi verir. Seçilmiş alan mukoza biyopsilerinin örnekleme işlemine bağlı olarak premalign ya da malign alanları atlama riski olabileceği açıktır. Çoğu mesane tümöründe seçilmiş alan ürotelyal biyopsilerin alınmasının akılcılığı tartışılırsa da, eğer parsiyel sistektomi yapılması düşünülüyorsa ya da idrar sitolojisinde yüksek gradeli kanser varlığı olup, sistoskopik olarak tümör görülüyorsa ya da tüm lezyonlar düşük gradeli yüzeysel papiller tümör şeklinde görülüyorsa bu biyopsileri almak gereklidir (5).

2.1.5. Evreleme Tanı Araçları

2.1.5.1. Bilgisayarlı Tomografi

BT primer tümörün yaygınlığını tayin etmenin yanı sıra, pelvik ve paraaortik lenfadenopati ve organ metastazları hakkında da bilgi verir. Penetrasyonun derinliğini doğru tayin etmek için BT'nin TUR'dan önce yapılması gerekirse de, bu pek pratik değildir. Kontrastlı BT evrelemenin doğruluğun artırır. BT'nin doğruluğunun sınırlı olmasının nedeni, ancak gross

ekstravezikal tümör yayılımını, oldukça büyük lenf bezlerini ve çoğu 2 cm'yi aşan karaciğer metastazlarını tanıyabilmesine dayanmaktadır. BT nodal metastazı olanları %40-70'ini tanımakta yetersiz kalmaktadır. BT'nin reyonel ve metastatik hastalığın değerlendirilmesinde fizik muayeneden çok daha duyarlı olduğu açıktır (5).

2.1.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, BT'den daha fazla yardımcı değildir. Bazı istisnalar varsa da, MRG ile pelvik ve abdominal anatominin rezolüsyonun, BT'den daha iyi olmadığı bildirilmiştir. Kemik metastazlarının varlığına karar vermede MRG, BT'den ve radyonüklid kemik sintigrafisinden daha duyarlı olduğu için klinik yaklaşımda bu açıdan kullanılır olmuştur (5).

2.1.5.3. Ultrasonografi

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

2.1.5.4. Lenfadenektomi

Pelvik lenfadenektomi, bölgesel lenf nodu tutulumunu göstermede en kesin yöntemdir. Bazı hastalar komşu organ invazyonu olmaksızın kommon iliak arter bifurkasyonu altında sınırlı nodal metastaza sahiptir ve bunlar pelvik lenfadenektomi ile şifa bulabilirler. Mesanenin primer lenfatik drenaj alanları perivezikal, hipogastrik, obturator, eksternal iliak ve presakral lenf bezleridir. Perivezikal nodlar, diğerlerine göre daha az tutulum gösterirler. Ana iliak, inguinal ve para-aortik/kaval lenf bezleri; jukstareyonel olup, ikinci tutulum alanlarıdır. Lenf nod metastazını dökümanete etmek için, BT ya da MRG kılavuzluğunda büyümüş lenf bezlerine ince-iğne biyopsisi yapılabilir. Mesane kanserinde standart evreleme lenfadenektomi, iliak bifurkasyondan femoral kanala ve genitofemoral sinirden mesane pediküllerine kadar olan lenf bezlerinin çıkarılmasını içerir (5).

2.1.5.5. Akciğer Grafisi ve Bilgisayarlı Tomografisi

Akciğer metastazlarını tanımada en duyarlı metod akciğer BT'si ise de; BT sıklıkla küçük çoğu granülom olan nonkalsifiye pulmoner lezyonları gösterir. Pulmoner lezyonun büyüklüğü ile o

lezyonun metastaz olma olasılığı arasında direk bir ilişki vardır. 1 cm ya da daha büyük çaptaki nonkalsifiye lezyonların çoğu metastazdır (ya da primer akciğer neoplazmı). Standart grafiler küçük granülomları gösterecek yeterli rezolüsyona sahip olmadığından ve sadece 1 cm'den büyük çaplı lezyonları tanıdığından BT'den ziyade rutin akciğer grafileri, mesane kanserli hastalarda akciğer metastazlarını ekarte etmek için kullanılır (5).

2.1.5.6. Kemik Sintigrafileri

Karaciğer fonksiyon testleri, özellikle de alkalen fosfataz düzeyi normal olan hastalarda, kemik sintigrafilerinde nadiren metastatik hastalığa rastlanır. Başlangıçta yapılan kemik sintigrafisi ileriki takipler için bir temel teşkil eder. Bu nedenle invaziv mesane kanserli hastalarda önerilen metastaz araştırması akciğer grafisini, ekskretuar ürografiyi, abdominopelvik BT'yi, kemik sintigrafisini ve karaciğer fonksiyon testlerini içerir (5).

2.1.6. Evreleme

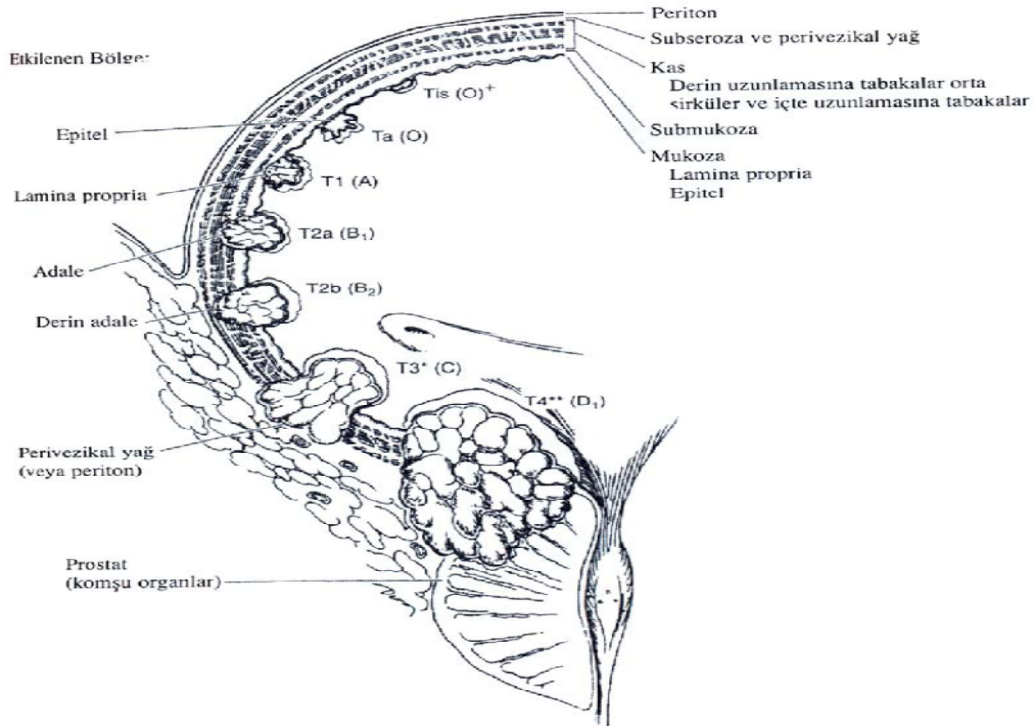
Mesane kanserinde temel evreleme sistemi, İnternational Union Against Cancer (UICC) tarafından onaylanmış TNM 2009 yaygın kabul görmüştür. TNM 2009 tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Mesane kanserinin 2009 TNM sınıflandırması

T-Primer tümör
Ta Non-invaziv papiller karsinom
Tis Karsinoma in situ —düz tümör
T1 Tümör subepitelyal bağ dokusuna invaze
T2 Tümör kasa invaze
T2a Tümör yüzeysel kasa invaze (iç yarı)
T2b Tümör derin kasa invaze (dış yarı)
T3 Tümör perivezikal dokuya invaze
T3a Mikroskopik olarak
T3b Makroskopik olarak (mesane dışı kitle)
T4 Tümör şu dokulardan herhangi birini tutar; prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar

T4a Tümör prostat, uterus veya vajeni tutar
T4b Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutar
N-Lenf nodları
NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 Pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal ilyak veya presakral) tek bir lenf nodu metastazı
N2 Pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal ilyak veya presakral) multiple lenf nodu metastazı
N3 Kommon ilyak lenf nodu metastazı
M-Metastaz
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var

Şekil 1: Mesane kanserinin 2009 TNM sınıflandırması



Yaklaşık olarak mesane tümörlerinin %70'i kas invaziv olmayan şekilde prezente olur. Bunların %70'i evre Ta olarak, %20'si T1 olarak ve %10'u CIS olarak presente olur.

2.1.6.1. Mesane Tümörlerinin Histolojik Derecelendirilmesi

1998'de WHO ve ISUP tarafından yeni non-invaziv ürotelyal tümör sınıflaması teklif edildi ve 2004'te WHO tarafından yayınlandı (18) (Tablo 2).

WHO/ISUP Derecelendirmesi

PUNLMP (düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal neoplazmlar), malign sitolojik özellikleri olmayan ama normal ürotelyal hücrelerin papiller konfigürasyonda gözlemlendiği lezyonlardır. Progresyon riskleri önemsiz olmakla beraber, tamamıyla benign değildir ve tekrarlama eğilimleri vardır (18)

Tablo 2: 1973 ve 2004 WHO derecelendirmesi (18)

1973 WHO derecelendirmesi
Ürotelyal papillom
Grade 1: İyi diferansiye
Grade 2: Orta diferansiye
Grade 3: Kötü diferansiye
2004 WHO derecelendirmesi
Ürotelyal papillom
Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlar
Düşük derece papiller ürotelyal karsinom
Yüksek derece papiller ürotelyal karsinom

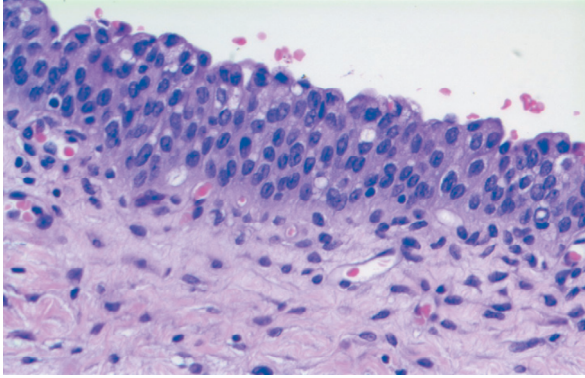
2.1.7. Patoloji

Ürotelyal karsinom genitoüriner sistemin en yaygın tümörüdür ve genitoüriner sistemin en fazla ölüme neden olan 2. tümörüdür.

2.1.7.1. Normal Mesane Ürotelyumu

Normal mesane epiteli 3 ile 7 katman kalınlığındadır. Bir ya da daha fazla tabakadan oluşan ara hücreler bazal hücre tabakasının üzerinde yer alır. En yüzeysel tabaka ise büyük, düz ve şemsiye hücrelerinden oluşur. Ürotelyum lamina propriya bazal membranı üzerinde yerleşir. Lamina propriya, içinde düz kas lifleri bulunan tunika muskularis mukozayı içerir(5).

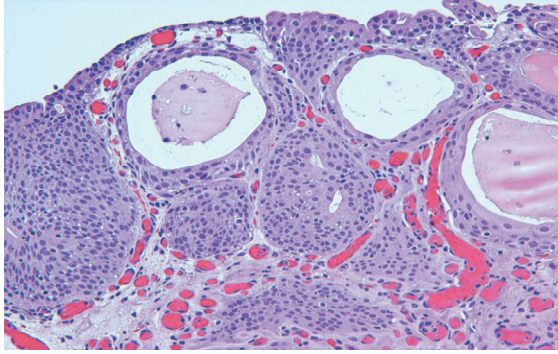
Şekil 2:Normal Mesane Ürotelyumu



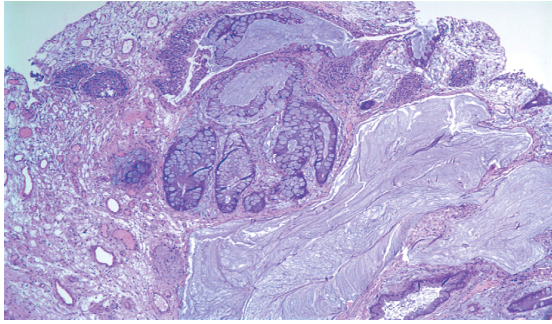
2.1.7.2. Epitelyal Hiperplazi ve Metaplazi

Epitelyal hiperplazi terimi nükleer ya da yapısal anormallikler olmaksızın hücre sayısında artışı ifade eder. Ürotelyal metaplazi genellikle mesane tabanında, sıklıkla fokal alanlarda epidermoid (skuamoz metaplazi) ya da glandular (adenomatöz hiperplazi) gelişim şeklinde, nontransizyonel epitelyal görünümündedir. Hücresel atipiden yoksun skuamoz metaplazi ya da belirgin keratinizasyon benign bir durumdur. Von Brunn nestleri lamina propriada yerleşmiş benign görünümlü adalardır. Sistitis sistika, Von Brunn's nestlerinde, yuvanın merkezindeki ürotelyumun eozinofilik likefaksiyona uğramış şeklidir. Sistitis glandularis de sistitis sistikaya benzer, ancak farklı olarak transizyonel hücreler glandüler metaplaziye uğrarlar. Sistitis glandularis adenokarsinom için bir prekürsör olabilir (5).

Şekil 3:Sistitis Sistika



Şekil 4:Sistitis glandularis



2.1.7.3. Preneoplastik Proliferatif Anormallikler

Atipik hiperplazi epidermal hiperplaziye benzer, farklı olarak nükleer anormallikler ve şemsiye hücrelerinde parsiyel yer değişiklikleri bulunur (5).

2.1.7.4. Displazi

Displazi terimi normal ürotelyum ve karsinoma in-situ (şiddetli displazi) arasındaki epitelyumyal değişikliklerdir. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli normal epitelyal polaritede saptanmayan bazal yerleşimli nükleuslara sahiptir. Chang ve arkadaşları (1999) orta derecede displaziye sahip 26 hastadan 4'ünde (%15) yüksek gradeli ürotelyal kanser tespit etmişlerdir (ortalama takip süresi 3, 5 yıl) ve bunlardan üçünde kas invazyonu olduğunu belirtmişlerdir (5).

2.1.7.5. İnverted Papilloma

İnverted papilloma kronik inflamasyona ya da mesane çıkışıdaki obstruksiyona bağlı gelişen benign proliferatif bir lezyondur. Papiller çıkıntılar mesane lümeninden çok fibromüsküler stromaya doğru ilerler. Lezyon genellikle ince bir normal ürotelyum tabakası ile kaplıdır. İnverted

papillomalar sistitis sistika ya da squamoz metaplazi alanları içerebilir. İverted papillomaların malign transformasyonu nadir olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte inverted papillomaların transizyonel hücreleri karsinoma ile birlikteliği daha sıktır (5).

2.1.7.6. Nefrojenik Adenom

Nefrojenik adenom histolojik olarak primitif renal kolektör tübüllerden kaynaklanan nadir bir lezyondur. Bu ürotelyumun travmaya, enfeksiyona ya da radyoterapiye metaplastik bir cevabı olup, sıklıkla dizüri ve pollaküriyle birlikte. Ödem ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu sıktır, fakat nükleer atipi ya da mitotoik aktivite azdır (5).

2.1.7.7. Vezikal Lökoplaki

Lökoplaki belirgin keratinizasyon, aşağıya doğru büyüyen çıkıntılar (akontozis), selüler atipi ve displazi ile karakterize squamoz metaplazidir. Normal ürotelyumun zararlı uyarana cevabı olarak ortaya çıktığına inanılmaktadır ve genel olarak hastaların %20'sinde skuamoz hücreli karsinoma ilerleyebilen premalign bir lezyon olarak kabul edilmektedir (5).

2.1.7.8 Psödosarkom (Postoperatif İğ Hücreli Nodül)

Postoperatif iğ hücreli nodül mesane sarkomuna benzeyen nadir bir lezyondur. Alt üriner sistem girişimi ya da enfeksiyonundan birkaç ay sonra iğ hücrelerinin reaktif proliferasyonu ile oluşur. Bu lezyonlar yanlış olarak malign olarak yorumlanmıştır ve uygunsuz olarak radikal cerrahi uygulanmıştır. Genellikle leimyosarkom ile karıştırılırlar (5).

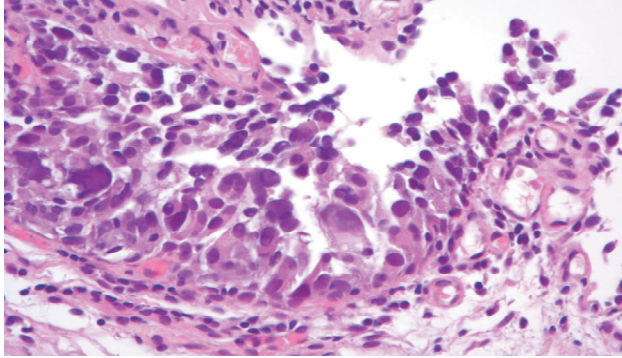
2.1.8. Ürotelyal Karsinom

2.1.8.1. Karsinoma İn Situ

Karsinoma in situ mukozanın eritemli kadifemsi yama şeklindeki lezyonu olarak görünürse de sıklıkla endoskopik olarak tanınmaz. Histolojik olarak az diferansiye transizyonel hücreli karsinomdan oluşur. Karsinoma in situ asemptomatik olabilir ya da pollaküri, urgency ve dizüri gibi şiddetli semptomlar oluşturabilir. Karsinoma in situ olan hastaların %80 ile %90'ında idrar sitolojisi pozitifdir. Yüksek gradeli yüzeysel tümörü olan hastaların %25 ya da daha fazlasında karsinoma in situ mevcuttur ve bunların %40'ı ile %83'ü ilerleyerek kasa invaziv kansere dönüşür. Yaygın karsinoma in situ nedeniyle sistektomi yapılan hastaların %20'sinde mikroskopik kas tutulumu olan kanser görülmektedir. Yüksek oranda karsinoma in situ ve derin invazyonu olan mesane kanserinin her ikisinde de p53 geninin delesyon ve/veya mutasyonu ile birlikte bu gene

bağlı protein ürünlerinde de değişiklikler görülmektedir. Bu karsinoma in situ nun invaziv mesane kanserinin başlangıç lezyonu olduğu konusundaki tartışmayı desteklemekle kalmaz, aynı zamanda p53 anormalliklerinin nadiren görüldüğü düşük gradeli papiller tümörlerinin başlangıcı olma olasılığını da büyük ölçüde ortadan kaldırmış olur (5).

Şekil 5:Karsinoma in Situ

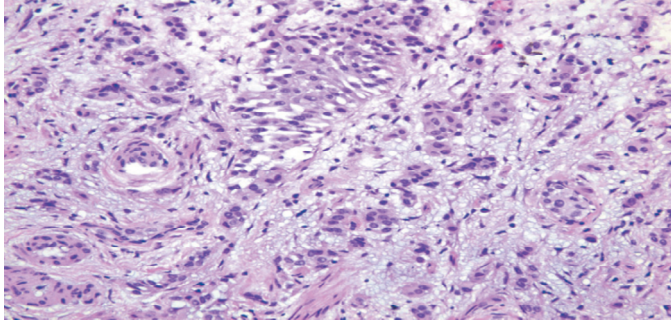


2.1.8.2.Ürotelyal Karsinom

Mesane tümörlerinin %90'dan fazlası ürotelyal karsinomdur. Bu fikir birliği konferansında WHO ve ISUP patoloğları bunları ürotelyal kanserler olarak isimlendirmeye karar vermişlerse de bu terim skuamoz kanserler ve adenokanserler gibi diğer kanser tiplerinde ürotelyumda bulunabilmesinden dolayı patoloğ olmayanlarda bir miktar kavram kargaşası yaratabilir. İsimden bağımsız olarak ürotelyal (transizyonel hücreli) kanserler normal ürotelyumdan, mukozada papiller katlantıları olan artmış sayıda epitelyal hücre tabakaları, hücre polaritesinin kaybı, tabandan yüzey tabakalara doğru anormal hücre maturasyonu, artmış çekirdek/stoplazma oranı, belirgin nükleoli, kromatin kümeleşmesi ve artmış sayıda mitoz ile ayrılır. Ürotelyal karsinomlar tümör büyüme şekillerine göre birtakım farklılıklar gösterir. Bunlar arasında papiller, sesil, çevreye yayılan, nodüler, mikst ve yassı, epitelyum içine doğru büyüyen (karsinoma in situ) sayılabilir. Mesane tümörlerinin yaklaşık %70'i papiller, %10'u nodüler ve %20'si mikst tiptedir. Mesane kanseri için üzerinde uzlaşmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. En çok kullanılan sistemler ise tümör hücrelerindeki anaplazinin derecesi göz önünde tutularak yapılmaktadır. Tümör derecesi (grade) ve evresi (stage) arasında güçlü bir bağlantı bulunmaktadır. Buna göre iyi diferansiye ve orta derecede diferansiye tümörler yüzeysel olmaya meyilliyken az diferansiye olan daha çok kas invaziv tiptedir. Düşük dereceli (tamamı iyi diferansiye ve birçoğu da orta derece diferansiye) tümörlerin ve yüksek dereceli (kötü diferansiye) tümörlerin temelde

birbirinden farklı orjinleri olduğu konusundaki yaygın ve kabul görmüş klinik kanıtı, günümüzde destekler nitelikte moleküler ve sitogenetik veriler bulunmaktadır. Buna göre birinci grupta yer alan tümörler kromozom 9q üzerindeki tümör baskılayıcı genlerden bir ya da birkaçının kaybı sonucu oluşmakta iken ikinci grupta yer alanlar, daha önceki olaylara benzer şekilde p53, pRb ve/veya p16 değışiklikleri sonucu oluşmaktadır. Papilloma (grade 0) ince bir fibrovasküler çekirdek etrafında normal mesane mukozası bulunan papiller bir lezyondur. Yediden fazla epitel tabakası bulunmaz ve histolojik olarak herhangi bir anormallik yoktur. Bu lezyon ürotelyal (transizyonel hücreli) kanserlerden farklı olarak, son derece nadir görülür ve endoskopik rezeksiyon sonrası hemen hemen hiç nüksetmez, bundan dolayı tek başına görülürse, kural olarak benign bir neoplazm olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte histolojik bir papilloma aynı mesanede daha yüksek dereceli bir ürotelyal kanserle beraber bulunabilir ve bu nedenle tam anlamı ile benign olmasının kesin olmayabileceği akılda tutulmalıdır. İyi diferansiye (grade 1) tümörler ince bir fibromusküler sapla birlikte yedi kattan daha fazla tabakaya kalınlaşmış bir ürotelyuma sahip ve hücrelerinde az miktarda anaplazi ve pleomorfizm bulunan tümörlerdir. Tabandan yüzeye doğru görülen hücresel olgunluk karmaşası azdır ve az miktarda mitotik şekillere rastlanır. Mukoza tarafından çevrelendikleri takdirde bunlar, WHO ve ISUP tarafından düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal tümörler olarak adlandırılmaktadır. Bununla birlikte tek başına saptandıklarında bile genellikle nüks ederler ve nüks tümörler daha yüksek histolojik grade ve evrede olabilir. Bu görünümde olan lezyonlar aynı mesanede ve de çoğunlukla aynı tek tümör de daha yüksek dereceli kanser olarak bulunabilmektedir. Orta derece diferansiye (grade 2) tümörler daha geniş bir fibrovasküler çekirdeğe sahip, tabandan yüzeye doğru hücresel olgunlaşma dağılımı daha fazla olan ve hücre polarite kaybı daha yüksek olan tümörlerdir. Çekirdek stoplazma oranı daha fazla olmakla birlikte daha fazla nükleer pleomorfizm görülür ve çekirdekçik daha belirgindir. Mitotik şekillere daha fazla rastlanır. Bu tümörler yeni WHO ve ISUP sınıflandırmasında düşük dereceli (low grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır. Kötü diferansiye (grade 3) tümörler yeni WHO ve ISUP sınıflandırmasında yüksek dereceli (high grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır. Tabandan yüzeye doğru gidildikçe hücrelerde farklılaşma görülmez. Yüksek çekirdek ve stoplazma oranı ile birlikte belirgin nükleer pleomorfizm göze çarpar. Mitotik şekillere sık rastlanır (5)

Şekil 6: Ürotelyal karsinom



2.1.8.3. Skuamoz Hücreli Karsinom

İngiltere'de mesane kanserlerinin %1'ini oluşturmakta iken Amerika Birleşik Devletleri'nde bu oran %3 ile %7 arasında değişmekte, Mısır'da ise oran %75'e kadar çıkmaktadır. Mısır'daki skuamoz kanserlerin çoğu S.hematobium (şistozoma hematobium) enfeksiyonu ile ilişkilidir. Bu tür kanserler transizyonel hücreli kanserlere yakalanmış kişilere oranla ortalama %10 ile 20 yaş daha genç kimselerde görülmektedir. S.hematobium enfeksiyonuna bağlı kanserler ekzofitik, nodüler ve dallanan lezyonlar olup genellikle iyi diferansiyedirler, lenf nodu ve uzak metastaz oranları daha düşüktür. Uzak metastaz oranının düşük olma nedeninin kronik şistozoma enfeksiyonuna bağlı kapiller ve lenfatik fibrozise mi yoksa bu tümörlerin göreceli olarak daha düşük histolojik grade olmasına mı bağlı olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. S. Haematobium enfeksiyonuna bağlı olmayan skuamoz hücreli kanserler genellikle üriner taşların ya da uzun uzun süreli kateterizasyonun kronik irritasyonuna, kronik üriner enfeksiyonlara ya da mesane divertikülüne bağlı ortaya çıkmaktadır. Skuamoz hücreli karsinoma karakteristik olarak skuamoz inciler adı verilen birbirinden ayrık hücre topluluklarında oluşan keratinize adalar şeklindedir. Değişik derecelerde histolojik farklılıklar gösterebilir. Agresif ürotelyal kanserde olduğu gibi, skuamoz hücreli kanserlerde en sık p16 ve p53 anormallikleri görülür. Ancak iki tümör tipi arasında gen dilimlerinin mekanizmaları farklılık göstermektedir (5).

2.1.8.4. Adenokarsinoma

Adenokarsinomalar primer mesane kanserlerinin %2'sinden azını oluşturur. Primer vezikal, urakal ve metastatik diye üç gruba ayrılır. Adenokarsinomalar aynı zamanda barsaklardaki üriner kalıntılarda, ögumentasyonlarda, poşlarda ve üreterosigmoidostomilerde görülebilir (5).

2.1.9. Mesanenin Ürotelyal Olmayan Tümörleri

2.1.9.1. Küçük Hücreli Karsinom

Mesanenin küçük hücreli karsinomunun nöroendokrin hücrelerden ya da dendritik hücrelerden kaynaklandığına inanılmaktadır. Küçük hücreli karsinomlar, değişici epitelyum hücreli kanser elemanlarıyla aynı tümörde karışık olarak da bulunabilirler. Nöroendokrin belirleyiciler gösterirler, örneğin spesifik enolaz pozitif boyanabilirler. Genellikle agresif tümörler olup erken vasküler ve kas invazyonu gösterirler (5).

2.1.9.2. Karsinosarkom

Karsinosarkomlar oldukça malign tümörler olup, malign mezenşimal ve epitelyal elemanlar içerirler. Mezenşimal elemanlar genellikle kondrosarkom ya da osteosarkomdur. epitelyumyal elemanlar transizyonel hücreli kanser, yassı hücreli kanser ya da adenokanser olabilir. Bunlar nadir tümörler olup genellikle orta yaşlı erkeklerde olur. En sık semptomu ağrısız hematüridir. Prognoz sistektomi, radyoterapi ve/veya kemoterapi ile yapılan agresif tedaviye rağmen kötüdür. Bazı ürotelyal kanserler belirgin iğsi hücre komponenti içerirler ve bazen sarkomatoid kanser olarak adlandırılırlar. Bunlar da kötü prognozlu agresif tümörlerdir, ancak bunların gerçek karsinosarkomla karıştırılmaması gerekir (5).

2.1.9.3. Metastatik karsinom

Mesane sekonder olarak başka bir yerin primer kanseri tarafından tutulabilir. En sık primer yerleri prostat, over uterus, akciğer, mesane, böbrek ve mide olup primer melanoma, lenfoma ve lösemi de mesaneyi tutabilir (5).

2.1.9.4. Nonepitelyal Mesane Tümörleri

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

Nörofibrom

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

genellikle S-100 proteini ve tip IV kollajen için immünohistokimyasal olarak pozitif boyanır. Mesane nörofibromatozisi genellikle çocuklarda ya da genç erişkinlerde klinik olarak belirgin hale gelirler ve semptom olarak da idrar yolları obstruksiyonu, inkontinans, mesane irritabilitesi, hematüri ya da pelvik kitle oluşturabilirler (5).

Feokromasitoma

Mesane feokromasitoması tüm mesane kanserlerinin %1'inden azını ve tüm feokromasitomaların %1'inden azını oluşturur. Genellikle trigon bölgesinde paraganglionik hücrelerden köken alır. Cinsiyet yaşı yoktur ve pik insidans yaşı ikinci ile dördüncü dekatlar arasındadır. Feokromasitomaların yaklaşık %10'u maligndir ve rejonel lenf nodlarına ya da uzak bölgelere metastaz yapma kapasitesi bulunur. Malignite tümörün histolojik özelliklerinden çok klinik davranışına göre belirlenir. Mesanedeki feokromasitomaların çoğu hormonal olarak aktiftir ve hastaların üçte ikisinde mesanenin dolması ve/veya boşalması hipertansiyon ya da senkop krizlerine neden olur. Hematüri hastaların sadece yarısında gelişir. Sistoskopik muayenede tümör, intakt ürotelyum ile örtülü bir submukozal nodül olarak görülür. Histolojik olarak tümör eozinofilik stoplazmalı polihedral hücre topluluklarından oluşur. Parsiyel sistektomi ile birlikte tümörün komple eksizyonu, mesane feokromasitomalı hastalarda tercih edilen tedavi seçeneğidir. TUR hipertansif bir krizi presipite edebileceğinden genellikle kontrendikedir (5).

2.1.9.5. Primer Lenfoma

Primer mesane lenfoması submukozal lenf folliküllerinden köken alır ve nonepitelyal mesane tümörlerinin en sık ikinci tipidir. Pik yaşı 40 ile 60'tır ve kadınlar erkeklerden daha çok etkilenir. Malign lenfomaların tüm histolojik tipleri mesanede görülür ve tedavi yaklaşımı diğer bölge lenfomaları ile aynıdır (5).

2.1.9.6. Plazmasitom, Granüler Hücreli Myoblastom, Malign Melanom, Koryokarsinom ve Yolk Salk Tümörü

Bu nadir primer mesane tümörleri vücudun diğer bölgelerindeki benzer tümörler ile aynı özellikleri gösterir ve tedavileri benzerdir (5).

2.1.9.7. Sarkom

Normalde mesanede bulunan hücre tiplerini içeren malign bağ dokusu tümörleri arasında anjiosarkom ve leimyosarkom bulunur (5).

a)Anjiosarkom ve Hemanjiosarkom

Mesane duvarında gelişen anjiosarkomlar oldukça nadir tümörlerdir. Hemen hemen tüm hastalarda çoğu zaman masif, bazen de hayatı tehdit eden hematüri görülür. Histoloji olarak belirgin papiller endotelyal proliferasyon ile birlikte dilate vasküler kanamalar içerirler. %20'i kadarı daha önceden varolan hemanjiomlardan gelişir. Bu tümörler hızlıca hematojen bölgelere ve daha az olarak da reyonel nodlara metastaz yapar. Hemanjiosarkomlar anjiosarkomlardan daha sık olsa a yine de oldukça nadir lezyonlardır. Genellikle makroskopik hematüriye neden olmaları ile tanı alırlar. Hemanjiomlar çoğu zaman oldukça küçüktür ve genellikle komple endoskopik rezeksiyon ile tedavi edilebilirler (5).

b) Leimyosarkom

Leimyosarkom erişkinlerde mesanede oluşan en sık malign mezenkimal tümördür. Erkeklerde kadınlardan iki kat daha sıktır. Gross olarak submukozal nodül ya da ülsere kitle olarak görülür. Histolojik olarak iğ şeklindeki hücreler paralel demetler halinde dizilir. Nükleer anomalilerin varlığı leimyosarkomu benign bir leimyomdan ayırır. Leimyosarkomlar agresif cerrahi eksizyon gerektirirler (5).

c) Rabdomyosarkom

Rabdomyosarkomlar herhangi bir yaşta görülebilirse de çocuklarda daha sıktır. Çocuklardaki embriyonal rabdomyosarkomlar karakteristik olarak mesane tabanında polipoid lezyonlar oluşturur ve sarcoma botryoides olarak adlandırılır. Erişkin rabdomyosarkomları üç hücre tipi içerir: İğ hücre, alveolar hücre ve dev hücre. Bu agresif tümörler radyoterapi ya da kemoterapiye kötü yanıt verirler ve genellikle prognoz kötüdür (5).

d) Diğer Sarkomlar

Oldukça nadir görülen mesane liposarkomu, kondrosarkomu ve osteosarkomu tek başına ya da karsinosarkom gibi malign epitelyal elemanlar ile birlikte olabilir. Genellikle agresif eksizyonel tedavi gerekir (5).

2.1.10. Transizyonel Hücreli Karsinomunun Yayılma Şekilleri

2.1.10.1. Direk Yayılım

Malign transizyonel epitel hücrelerinin bazal laminayı aşarak alttaki lamina proprianın bağ dokusuna erişmeleri ve sonrasında muskularis propria ve perivezikal yağ dokusuna kadar

ulaşmalarını içeren tümör invazyonu süreci, aralarında damar oluşumunun uyarılması(anjiogenez), kollojenazların devreye girmesi sonucu gerçekleşen proteoliz, artmış hücrenel hareketlilik, çoğalma ve bölgesel denetim mekanizmaları özellikle de immün sistemden kaçma gibi birçok biyolojik olayı içermektedir. Bunlara ek olarak hücrenel adezyon molekülleri ve ekstraselüler matriksin diğer bileşenlerinin ürotelyal hücreleri birbirine ve altlarında bulunan bazal laminaya bağlamasından dolayı, bölgesel hareketlilik ve hücrelerin birbirlerinden ayrılabilmeleri için bu bağlantıların aşılması gerekmektedir. Mesane kanserli hastaların idrarlarında anjiogenik faktörler bulunmakta ve bu tür aktiviteden sorumlu maddeler arasında otokrin motilite faktörü, asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörleri (FGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF) yer almaktadır. FGF'lerin ürotelyal hücreler tarafından üretildiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Bununla birlikte normal ürotelyumun bazal laminasında olduğundan daha düşük konsantrasyonlardadır. Sonuçta; bazik FGF'nin kısmen mesanenin bazal membranı ve detrsrn yıkımı sonucu salgılandığı ve buradan tümörün mikroçevresine ulaşarak komşu damarların endoteline bağlandığı söylenebilir. Otokrin motilite faktörü hem yeni damar oluşumu hemde normal ürotelyal hücrelerin hareketliliğinde rol oynamaktadır. Malign transizyonel epitelyum hücre dizileri proteazlar içerir, bunlar arasında öncelikle bazal lamina ve daha altta yer alan lamina proprianın bağ dokusunu yıkabilen tip IV kollojenaz ekspresyonunun invaziv histoloji ile ilişkili olduğubulunmuştur. Tip IV kollojenazların çoğu ve kalsiyum bağlayan proteazlar ailesine mensup MMP'lerdir. Bunlar metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP) tarafından inhibe edilir, diğer proteazlar(oğunlukla diğer MMP'ler) tarafından aktif hale getirilmeye ihtiyaç duyan proenzim formunda salgılanırlar ve bazı substrat ve sekansları paylaşırlar. Bu maddelerin doku, serum ve idrardaki konsantrasyonları ile tümörün klinik davranışı arasında bağlantı vardır. E-cadherin gibi major intraselüler adezyon molekülleri ve transmembran proteinlerinden olan integrinler de invazyona karşı önemli bariyerdir ve invaziv tümörlerde bozulmuş olabilir. İnvaziv tümörlerde E-cadherin ve α , β ve/veya γ cateninlerin ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur ve bu durum mesane kanseri olan hastaların yaşam srelerindeki azalma ile ilişkilidir. Mesane kanserinin lokal invazyonu  yolla gerçekleşir. En sık görülen şekli tümörlerin yaklaşık %60'ında görülen ve primer mukozal lezyonun altında geniş bir yzeyeye yayılmış kanser hücreleri ile karakterize kitlesel yayılımdır. Tümörlerin yaklaşık %25'inde (tentacle-like) dokuna benzeri invazyon ve yalnızca %10'unda da normal görünümlü mukoza altında büyüyen tümör hücrelerinin bulunduğu lateral yayılım görülür. Lamina propriya ve daha sıklıkla muskularis propriaya giren malign ürotelyal hücreler kan damarlarına ve lenfatiklere ulaşarak buralardan bölgesel lenf nodlarına ve uzak

bölgelere metastaz yaparlar (5).

2.1.10.2. Metastatik Yayılım

Kabaca iyi ya da orta derecede diferansiye yüzeyel papiller tümörü olan hastaların %5'inde, yüksek gradeli yüzeyel kanseri (karsinoma in situ da dahil olmak üzere) olan hastaların da yaklaşık %20'sinde en sonunda vasküler ya da lenfatik yayılım görülür. Yüzeyel kanseri olan bazı hastalarda latent uzak metastazlar bulunur ve bu hastaların büyük çoğunluğu, lezyonları patolojik evreleme sırasında daha düşük gösterilen ve aslında kasa invaziv tümörleri olan hastalardır (5).

2.1.10.3. Lenfatik Yayılım

Bazı hastalarda lenfatik yayılım hematojen metastazlardan bağımsız ve daha erken görünür. Buna kanıt olarak da radikal sistektomi ve pelvik lenf adenektomi ile kür sağlanmış olan vesivürlü lenf nodu metastazı olan hastalar gösterilebilir. Mesane kanserlerinin en sık metastaz yaptıkları yerler pelvik lenf nodlarıdır. Bunlar arasında paravezikal nodlara yayılım %16, obturator nodlara %74 eksternal iliak nodlara yayılım %65 ve presakral nodlara yayılım da kabaca %25 civarındadır (5).

2.1.10.4. Hematojen Yayılım

Vasküler metastazlar en sık karaciğere (%38), akciğere(%36), kemiğe (%27), adrenal bezlere(%21) ve bağırsaklara(%13) olur. Bunların dışındaki herhangi bir organa da metastaz olur. S.Haematobium'a bağlı mesane kanserlerinde kemik metastazları daha sık görünür (7).

2.1.10.5. İmplantasyon

Mesane kanserlerinin bir yayılım şekli de abdominal yaralar, soyulmuş ürotelyum, rezeke edilmiş prostatik fossa ya da travmatize olmuş üretra yolu ile gerçekleşen implantasyondur. İmplantasyon en sık yüksek gradeli tümörlerde görülür. Benzer şekilde endoskopik rezeksiyon sırasında mesanenin yanlışlıkla ya da kazara perfore edilmesi tümör ekimi ya da metastazına yol açabilirse de bu çok da sık görülen bir durum değildir (5).

2.1.11. Tedavi

2.1.11.1.Yüzeysel Mesane Tümörü Tedavisi

Yüzeysel mesane kanseri terimi Ta, T1 ve Tis lezyonlarını içerir. Yüzeysel mesane lezyonlarının tanı ve tedavisindeki esas yöntem endoskopik olup, genellikle sistoskopi ve TUR ile yapılmaktadır. İntravezikal tedaviler rezidüel hastalıkta ya da hastalık profilaksisinde tamamlayıcı tedavi olarak faydalı olmaktadır (5).

a) Yüzeysel Mesane Tümörünün Endoskopik Tedavisi

Sistoskopi yüzeysel hastalığın tanısını doğru koymada ve tedavide oldukça önemlidir. Üretra, prostatik fossa ve tüm ürotelyum incelenmelidir. Ayrıca görülen lezyonların yeri, sayısı ve morfolojisi (papiller, nodüler, sesil, kadifemsi) kaydedilmelidir. Üreteral orifisler; lokalizasyonu, orifisten idrar ya da kan gelmesi (üst üriner sistem daha detaylı incelenmesi gereklidir) ve komşu ya da intraluminal düzensizlikler değerlendirilmelidir. Kanser tanısında sistoskopi altın standarttır. Yeni gelişen teknoloji ile sorgulanmaya başlanmıştır. 5- aminolevulinik asit'in (5-ALA) sistoskopide kullanımı ile ürotelyal anormalliklerin tanısında daha sensitif (%96, 9'a karşın %72, 7) sonuçlar elde edilmiştir. Bu işlemde mesane içine sistoskopiden 2-3 saat önce %3'lük 5-ALA solüsyonu verilir ve 375-445 nm aralığındaki ışık kaynağı ile aydınlatılır. Ürotelyumun değerlendirilmesi 30 ve 70 derecelik rijid ya da fleksibl sistoskop kullanılarak yapılır. Şüpheli lezyondan cold-cup biyopsi alınır. Mesane tümörü TUR'u genellikle kesici lup ve elektrokoter aparatları içeren 24–26 F rezekteskop yardımıyla yapılır. Lezyonların büyük çoğunluğunda kesme ve koterizasyon işlemi birlikte uygulanırken, üreteral darlık riskini azaltmak için üreteral orifise yakın lezyonlarda sadece kesici kullanılmalıdır. Salin elektrik iletimine bağlı problemlere yol açtığından irrigasyonda steril su ya da mannitol tercih edilir. Mesane divertikülü durumlarında, divertikülün boynunu rezeke etmeli ve bu yapıda derin TUR'dan kaçınılmalıdır. Cold-cup biyopsi ve koterizasyon bu durumda yeterli olabilir. Ortotopik mesane yapılması düşünüldüğünde ya da karsinoma in situ varlığında, mesane biyopsilerine ilaveten, üretra ve prostat biyopsilerinin alınması faydalı olabilir. Standart bazı durumlara rağmen TUR'un etkinliği beklenenden az olabilir. TUR orijinal işlemde birkaç gün ya da birkaç haftalık süre içinde tekrarlandığında olguların %40- 75'inde rezidüel tümör izlenebilir. Pek çok olguda orijinal rezeksiyon alanında persistan hastalık mevcuttur. Özellikle T1 tümörler değerlendirildiğinde olguların %25'i kadarında tekrarlayan TUR ile kötü prognostik bulgular gösterilebilir (birlikte karsinoma in situ, yaygın T1, grade III hastalık; ya da evre T2'den daha yüksek hastalık gibi). Yüksek grade'li T4 lezyonların

durumu sınırda ise ve özellikle ilk patolojik incelemede kas görülmemiş ise tekrar TUR yapılması uygun olacaktır (5).

1-TUR'un Yan Etkileri

Başlıca yan etkilerinden biri mesane perforasyonudur. Perforasyonun ekstrapéritoneal mi yoksa intrapéritoneal mi olduğunun ayırımı yapılması gerekir. Ekstrapéritoneal perforasyon kateter drenajı ile tedavi edilebilirken, intrapéritoneal perforasyonlar tek başına drenaja yanıt vermezler ve açık cerrahi onarım gerekir. Perforasyon insidansı mesanenin aşırı doldurulmasından kaçınmak, yan duvar lezyonlarının rezeksiyonunda obturator sinir refleksi cevabını azaltmak için anesteziye paralizasyonu uygulamak gibi teknik detaylarla azaltılabilir. Yüzeysel lezyonların metastatik yayılımı mesane perforasyonu sonucu olabilir. Üreteral orifis TUR sonrası kısmen ya da tamamen daralabilir. Şayet orifiste hasar şüphesi varsa, üst traktın ultrasonografik görüntülenmesi ve erken dönemde tekrar sistoskopi yapılmalıdır. Orifisin balon dilatasyonu durumu düzeltmek için sıklıkla başarılı olmaktadır (5).

2- Komşu Ürotelyumdan Doku Biyopsisi

Ana lezyon dışındaki mesane ürotelyumunun durumu tedaviye cevap ve hastalığın sonucu hakkında farklı tanısal bilgiler sağlayabilir. Cold-cup biopsiler genel olarak kas invazyonu hakkında bilgi sağlamaz, fakat yaygın yapılmış koterizasyonunun yanıtıcı etkileri olmadığından çevreleyen mukozanın doğru değerlendirilmesini sağlar (5).

3- Lazer Tedavisi

Yüzeysel mesane kanserinde lazer tedavisinin kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Neodymium: yttrium-aluminum-garnet (Nd: YAG) lazer sıvı ortamlardaki optimal özelliklerinden dolayı diğer cihazlardan çok daha fazla kullanılmıştır. Non-kontakt türünde, 3 saniye içinde 35W optimal güçle koagülasyon yapabilir. Çok az kanama olur ve obturator refleksi ortaya çıkmaz. Maliyetin yanı sıra bu teknolojinin temel eksikliği patolojik analiz için doku alınmamasıdır. Bu tür bir tedavi için rekkürren, düşük grade'li hastalar uygundur. Nd: YAG lazer'e ilaveten, Holmium: YAG ve potasyum titanyl fosfat (KTP) lazerler de yüzeysel mesane kanserini tedavi etmek için kullanılmaktadır. Lazer tedavisinin en önemli komplikasyonu, lazer enerjisinin komşu dokulara dağılması ve enerjinin yoğun olduğu zamanlarda ise perforasyonla sonuçlanmasıdır (5).

4- Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi 1, 5-2 mg/kg dozda fotosensitize edici bir ajanın, genellikle porfimer sodyum (photofrin), sistemik olarak verilmesiyle yapılmaktadır. İki üç gün sonra madde normal dokudan temizlenir, hastaya intravezikal tedavi olarak kırmızı lazer ışığı (630 nm) 12– 20 dakika süreyle uygulanır. İntravesikal olarak intralipid kullanımıyla lazer ışığının çok daha uniform olarak dağılması sağlanır. Hastalarda irritatif mesane semptomları meydana gelir ve 6–8 hafta boyunca direkt güneş ışığından kaçınılmalıdır (5).

b)Yüzeyel Hastalıkta Sistektomi

İntravezikal tedavinin başarısız olduğu persistant ya da rekürren, yüksek riskli yüzeyel hastalığı olan sağlıklı hastalarda tekrar tekrar intravezikal tedaviyi denemek hastalığın progresyonu için önemli bir risk taşıdığından sistektomi yapmak uygun olacaktır. Yüzeyel hastalıkta sistektomi mesaneyi non-fonksiyone hale getiren çok sayıda düşük ve orta gradeli hastalıkta ya da erken intravezikal tedaviye yanıt vermeyen yüksek riskli hastalarda uygundur. Erken sistektomi özellikle multifokal yerleşimli ise yüksek grade'li T1 hastalıkta bir seçenektir, fakat genellikle bir kür intravezikal tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinden sonra tedavi seçeneği olarak düşünülmalıdır (5).

c) Alternatif Tedaviler

Eksternal Radyoterapi

Yüzeyel mesane tümörünün tedavisinde radyoterapinin rolü kısıtlıdır ve genellikle major bir cerrahi girişime uygun olmayan ya da intravezikal tedaviye cevapsızlık durumunda sistektomiyi kabul etmeyen hastalarla sınırlıdır. İnterstisyel ya da eksternal tedaviler seçilmiş bir hasta grubunda orta düzeyde bir başarıyla kullanılmıştır. Radyoterapi ve TUR'a tam yanıt hastaların yaklaşık %75'inde elde edilmektedir. Ancak radyoterapinin tek başına etkisini değerlendirmek zordur. Eksternal radyoterapi ile 4 yıllık cevap oranları %44 ile %60 arasındadır. Rekürrens genellikle progresyon ve hastalık nedeni ölümle ilişkilidir. Radyasyon tedavisinin TUR ya da kurtarma sistektomiyle kombinasyonu 5 yıllık yaşamı %77'den %90'a çıkarmaktadır.

Günümüzde yüzeysel mesane tümörü tedavisinde radyoterapinin rolü minimaldir (5).

Kemopreventasyon

Mesane kanserinde kemopreventasyon stratejileri, genellikle mesane kanseri hastaları popülasyonunda mesane tümörü rekürrens oranını azaltacak bir ajanın kullanımını içerir. Fazla su alımı mesane kanseri gelişim riskini yaklaşık %50 oranında azaltmıştır ve fazla su alan bireylerde (günde 2530 ml'den fazla)(0, 51 relative risk [RR], %95 güvenli aralık [CI][32–80], az su alan bireyler (1290 ml' den az) arasında farklılık izlenmiştir (5).

Vitaminler

Mesane kanserinde en detaylı çalışılan ajan multivitaminlerdir. Rekürrens oranı çok yüksek doz vitamin verilen grupta %40 iken, RDA (önerilen günlük miktar) grubunda %80 olarak bulunmuştur. Yüksek doz vitaminler en çok düşük grade Ta lezyonlarda etkilidir. Bu bilgiye rağmen mesane kanserinden korunmada tek bir vitaminin rolünü destekleyen çok az kanıt vardır (5).

Diflorometilornitin

Diflorometilornitin (DFMO) poliamin sentezi yapan anahtar enzim olan ornitin dekarboksilazın irreversible bir inhibitörüdür. DFMO ile inhibisyon yapılan bir hayvan çalışmasında mesane kanser hücrelerinin enzim inhibisyonunda çok daha hassas olduğu gösterilmiştir (5).

Soya Ürünleri

Soya isoflavonunun ve diğer soya fito-kimyasallarının çeşitli etkileri gösterildiği için kemopreventif ajan olarak soya ürünlerinin muhtemel bir rolü olduğu ileri sürülmektedir (5).

Siklooksijenaz İnhibitörleri

Siklooksijenazlar (COX–1 ve COX–2) indükleyici enzim olup araşidonik asitten prostaglandin oluşmasını katalizler. COX–1 normal ve neoplastik dokuda eksprese edilmesine rağmen, COX–2 sadece mesane tümörlerinde eksprese olur ve normal ürotelyumda görülmez. COX–2 protein ekspresyonu yüksek evreli tümörlerde daha fazladır. Bu ajanların ticari olarak

temin edilmesiyle mesane kanserinde kemopreventif ajan olarak yerleri araştırılmaya başlanmıştır(5).

d) İntravezikal Kemoterapi

İntravezikal kemoterapi ilk kez gümüş nitratın tedavi edici ajan olarak kullanıldığı 1990'larda tanımlanmıştır. Kemoterapötik ajanlarla intravezikal tedavideki amaçlar, rekürrensi azaltmak, progresyonu önlemek ve TUR sonrası rezidüel hastalığı ekarte etmektir. İdeal ajan; pahalı olmamalı, lokal ya da sistemik verildiğinde minimal toksisitesi olmalı ve tek doz verilebilmelidir (5).

Bacille Calmette-Guérin

Attenué Mikobakterium olup tüberküloz aşısı olarak kullanılmaktadır ve pek çok kanserde anti-tümöretkisi olduğu gösterilmiştir. BCG halen yüzeysel mesane kanserinin tedavi ve profilaksisi için en etkili intravezikal tedavi şeklidir. Rezidüel hastalığın tedavisi gibi karsinoma in situ'nun tedavisinde de etkilidir ve rekürren yüzeysel hastalıkta profilaktik ajan olarak da kullanılır (5).

i) Etki Mekanizması

BCG'nin kesin etki mekanizması halen bilinmemektedir. Bununla beraber bir ilişkiyi başlatabilmek için BCG'nin tümör hücreleri ile fibronektin bağlanma proteini yoluyla temasa geçtiği gösterilmiştir. Bu bağlanmayı BCG'nin tümör hücrelerinin içine girmesi izler. BCG ile tedavi edilen hastaların idrarında tespit edilen İnterlökin-12, interferon gama'yı indükler, T-helper hücre (Th1) cevabının güçlü bir polarizatörüdür. Böylece, CD4 helper hücrelerinin CD8 sitolitik hücrelerine olan pozitif yüzde ve hücre içi yapışma moleküllerinin ekspresyonu artar. Bunun dışında antitümör yanıtın gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu ile alakalı olduğuna dair bilgiler de mevcuttur (5).

ii) Hazırlanması ve Verilmesi

BCG liyofilize tozdan elde edilir ve 4 C de instilasyona kadar saklanır. Piyasadaki preparatlar Connaught, Tice, Armand Frappier, Pasteur, Tokyo ve RIVM suşlarını içerir. Tedavi etkinlik her instilasyonda içeri verilen yaklaşık 10 milyon organizma ile ilişkilidir. Tedavi genellikle tümör rezeksiyonundan 2-4 hafta sonra başlar. Gros hematüri ve muhtemel bakteriyel enfeksiyonlarda kullanımı intravasküler inokülasyona bağlı toksisiteye neden olduğundan

kontrendikedir. Benzer şekilde kateterizasyon atravmatik olmalı ve ilaç yerçekimi etkisiyle sağlanan akış hızında verilmelidir. Travmatik kateterizasyon varlığında, tedavi birkaç gün ertelenmelidir. İdeal olanı, hastanın solüsyonu mesanesinde 2 saat tutmasıdır (5).

BCG Endikasyonları

Karsinoma İn Situ

BCG'nin karsinoma in situ tedavisinde temel tedavi formu olarak tartışılmaz yeri vardır ve bu endikasyon Amerikan Sağlık ve Gıda Merkezi tarafından da onaylanmıştır. Pek çok klinikdeney, bu tedaviyle ilk seferde hastalısız kalma oranının %76 olduğunu göstermiştir. İlk tedavi yöntemi olarak karsinoma in situda BCG tedavisi sistektominin yerine kullanılmasına rağmen, 6 haftalık tedaviye cevapsızlıkta ya da erken rekürrens gösteren yüksek riskli hastalıkta eğer hastada klinik olarak uygunsu daha agresif tedavi endikedir (5).

Rezidüel Tümör

İntravezikal BCG rezidüel piller tümörleri efektif olarak tedavi edebilir ancak cerrahi rezeksiyon yapılabilinecek olgularda kullanımı uygun değildir. Çeşitli araştırmacılar tek başına BCG tedavisiyle rezidüel tümörde cevabın %60 olduğunu göstermiştir (5).

Tümör Profilaksisi

T1 lezyonlar ve yüksek grade'li Ta lezyonlar genellikle komplet bir TUR'dan sonra BCG ile profilaktik olarak tedavi edilirler. Çok sayıdaki serilerde yalnız başına TUR'un etkinliği ile BCG ve TUR beraber kullanıldığında etkinliği karşılaştırılmıştır. İlk tek merkezli çalışmalar tümör rekürrensini azaltmada %30'luk avantaj göstermiştir. Çeşitli büyük serilerde ise, BCG ve TUR yalnız başına TUR ile kıyaslandığında rekürrensteki azalma sırasıyla %65 ve %20 olup ortalama %40'lık bir avantaj söz konusudur (5).

BCG Tedavisinin Kontrendikasyonları

BCG tedavisi immünsüpre ve immünkompromize hastalarda kontrendikedir. Genel performans düşüklüğü ve ileri yaş rölatif kontrendikasyonlardandır ve geçirilmiş tüberküloz hikayesi olan hastalarda yan etkilerin görülme insidansı yüksektir (5).

BCG Tedavisinin Yan etkileri

Hastaların çoğunda dizüri, pollaküri ve ani idrara sıkışma hissi gelişir. Yan etkiler antikolinergikler, asetaminofen ya da fenazopridin ile semptomatik olarak tedavi edilebilirler. Hematüri de hastaların yaklaşık %30'unda görülür. Persistan mikroskopik hematüri BCG verilmesi için rölatif bir kontrendikasyondur. Hafif bir ateş ya da hafif halsizlik hastaların büyük bir kısmında gelişebilir. Eğer ateş 24 saatten uzun bir süre 38, 5 derecenin üzerinde devam ederse ya da ateş 39, 5 derecenin üzerinde ölçülürse izoniazid tedavisi (3 ay boyunca günlük 300 mg) gereklidir. BCG sepsisi nadir (%0 ile %4) ama hayatı tehdit eden bir durumdur ve üçlü ilaç tedavisinin yanı sıra standart yaşam desteği ile tedavi edilmelidir. BCG ile lokal ya da sistemik hastalıkta, neden olan sık üriner patojenleri tanımak ve uygun şekilde tedavi etmek önemlidir (5).

2-Mitomisin C

Mitomisin C çapraz bağlanan bir ajandır, kısmen DNA sentezini inhibe eder. Diğer daha az anlaşılmiş mekanizmalar da etkinliği ne katkıda bulunur. En çok hücre siklusunun geç G1 fazına etkili olmasına rağmen hücre siklusuna spesifik olmadığı düşünülmektedir. 334 Kd'luk bir moleküler ağırlığa sahiptir. Mitomisin C genelde 6–8 hafta boyunca 20 ile 60 mg doz aralığında haftalık olarak uygulanır. Ortalama tam yanıt oranı yaklaşık %36'dır ve %19 ile %42 arasında rekürrenste azalma vardır. Mitomisin C'nin belirgin yan etkileri, mesane kapasitesinde azalma, palmar deskuamasyon ve ciltte raş'ın yanı sıra hastaların %40'ında meydana gelebilen kimyasal sistiti içerir. Ciltte temasından kaçınılmalıdır. Lökopeni ve mesane kontraksiyonu (%0, 05) gibi diğer etkileri nadirdir (5).

3-Doksorubisin

Doksorubisin antrasiklin bir antibiyotiktir. DNA baz çiftlerine bağlanarak, topoizomeras II'yi ve protein sentezini inhibe ederek etki eder. En büyük etkisi hücre siklusunun S fazındadır ama hücre siklusuna spesifik değildir. Moleküler ağırlığı 580 kD'dur ve sistemik yan etkileri sık değildir. Başlıca yan etkisi kimyasal sistittir (5).

4- Epirubisin

Doksorubisin'in bu derivativesi benzer bir etki mekanizmasına sahiptir. 8 haftadan daha uzun

sürelerle 50–80 mg/dl'lik dozlarda uygulanmaktadır. Yalnızca TUR yapılan hastalarda epirubisinin rekürrensi azaltmadaki başarısı %12-%15 kadardır (5).

5- Tiotepa: Trietilentiofosforamid

Tiotepa papiller mesane kanserinin intravezikal tedavisinde FDA tarafından onaylanan tek ajandır. Bu alkilleyici bir ajandır ve hücre siklusuna spesifik değildir. İyi tolere edilmesine karşın 189 kD'luk düşük molekül ağırlığına bağlı olarak sistemik yan etkileri görülebilir. Tedavi verilen hastaların %8 ile %55'inde lökopeni, %3 ile %31'inde trombositopeni gelişir. Birçok hastada irritatif işeme semptomları görülebilir (5).

6- Valrubisin

N-trifloroasetil adriamisin–14-valerat, doksorubisin'in yarı sentetik bir analogudur. Lipofiliktir ve kanser hücrelerine hızlı bir alımı vardır. Valrubisin G2 fazında hücre siklusunun durmasına sebep olur ve topoizomera II'yi inhibe eder (5).

7- Etoqlusid

Trietilenglikol diglisidil eter (262 kD) podofilin derivesidir. Alkilleyici ajan olarak davranır ve %1'lik solüsyonda uygulanır. Uygulama 4 ile 10 hafta ve haftada bir defadır. Acil işeme hissi ve sık idrar hissi hastalarda değişik sıklıkta görülmektedir. Hastaların %4'ünde allerjik deri reaksiyonları gözlenmektedir (5).

e) Diğer İmmünoterapi Yöntemleri

İnterferon

İnterferonlar birkaç hücre tipi tarafından üretilen antijen uyarılmasında görevli glikoproteinlerdir. İnterferonların nükleotid sentezi inhibe etme; antianjiogenez özellikleri; T ve B hücre aktivasyonunu arttıran sitokin salınımı gibi birçok antitümör aktiviteleri vardır. İnterferon %20 ile %43 tam yanıt oranıyla rezidüel hastalığın eradikasyonunda etkili olabilir (5).

Keyhole-Limpet Hemocyanin

Keyhole-Limpet Hemocyanin (KLH); bir yumuşakça olan Megathura crenulata hemolimfinin bakır içeren antijenik proteindir. Nonspesifik immünstimulandır ve transizyonel

hücreli karsinomada potansiyel etkisi ilk olarak 1974'te gösterilmiştir. İntradermal, intralezyonel ve intravezikal olarak uygulanmaktadır (5).

Bropirimine

Bropirimine oral olarak emilen ve idrarda atılan bir arilpridinondur. İnterferon uyarıcısıdır, doğal öldürücü hücreleri ve tümör nekrozis faktör aktivasyonunu uyardığı ve doğrudan antitümör aktivite sergilediği gösterilmiştir (5).

f) İzlem

Düşük rekürrens ve progresyonlu tümörü olan hastalara 3 ayda bir sistoskopi yapılmalıdır. Eğer negatifse 9 ayda bir yapılmalı ve sonraki 5 yıllık süre için yıllık yapılmalıdır. Yüksek progresyonlu tümörü olan hastalarda 3 ayda bir sistoskopi ve idrar sitoloji yapılmalıdır. Eğer negatifse sistoskopi ve idrar sitolojisi iki yıllık periyotta her üç ayda bir, 3. yılda 4 ayda bir, 5 yıla kadar 6 ayda bir ve sonraki yıllarda yıllık tekrarlanmalıdır. Üst üriner sistemin yıllık araştırılması önerilir. Orta risk faktörlerine sahip hastalar(tüm hastaların yaklaşık üçte biri) her iki takip şemasının arasında bir takiple izlenmeli ve takip şeması kişisel ve subjektif faktörlere göre ayarlanmalıdır (18).

Ta ve T1 Tümörlerde Progresyonun Öngörülmesi

Hasta bazında kısa ve uzun dönem rekürrens ve progresyon risklerini ayrı ayrı öngörebilmek için EORTC skorlama sistemi ve risk tabloları geliştirmiştir (Tablo 3 ve 4).

Skorlama sistemi en anlamlı altı klinik ve patolojik faktöre dayanmaktadır:

- 1-Tümör sayısı
- 2-Tümör büyüklüğü
- 3-Önceki rekürrens hızı
- 4-T evresi
- 5-CIS varlığı
- 6-Tümör derecesi

Tablo 3:Rekürrens ve progresyon skorlarının hesaplanmasında kullanılan değerler(18)

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

Tablo 4:Skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı (18)

Rekürrens skoru	1 yılda rekürrens olasılığı (%95 CI)	5 yılda rekürrens olasılığı (%95 CI)	Rekürrens risk grubu
0	%15 (%10, %19)	%31 (%24, %37)	Düşük risk
1-4	%24 (%21, %26)	%46 (%42, %49)	Orta risk
5-9	%38 (%35, %41)	%62 (%58, %65)	Orta risk
10-17	%61 (%55, %67)	%78 (%73, %84)	Yüksek risk
Progresyon skoru	1 yılda progresyon olasılığı (%95 CI)	5 yılda progresyon olasılığı (%95 CI)	Progresyon risk grubu
0	%0,2 (%0, %0,7)	%0,8 (%0, %1,7)	Düşük risk
2-6	%1 (%0,4, %1,6)	%6 (%5, %8,0)	Orta risk
7-13	%5 (%4,0, % 7,0)	%17 (%14, %20)	Yüksek risk
14-23	%17 (%10, %24)	%45 (%35, %55)	Yüksek risk

2.1.11.2. İnvaziv ve Metastatik Mesane Kanserinin Tedavisi

a)Radikal Sistektomi

Endikasyon

Erkek hastada radikal sistoprostektomi, kadın hastada anterior egzenterasyon en-blok pelvik lenfadenektomiyle birleştirildiğinde, metastatik hastalığın olmadığı kas invaziv mesane kanserinde standart cerrahi yaklaşımlar olarak durmaktadır (5).

Cerrahi Teknik

Standart radikal sistektomi bilateral pelvik lenfadenektomi ve erkek hastada prostat ve mesanenin blok olarak çıkarılmasını içerir. Kadın hastada anterior egzenterasyon; uterus, fallop tüleri, overler, mesane, üretra ve vajinanın ön duvarının bir kısmının çıkarılmasını gerektirir. Bazı yazarlar erkek hastada standart radikal sistektomiye sinir koruyucu sinir koruyucu modifikasyonlar önermişlerdir. Penis korpus kavernozumlarının otonom innervasyonunun korunması sonucunda erektil fonksiyonun geri dönmesi, özellikle genç hastalarda onkolojik ilkeleri tehlikeye atma ya da lokal nüks insidansında artma anlamına gelmez. Sinir koruyucu sistoprostektomi yapılırken göz önünde bulundurulması gereken kritik teknik bir nokta da seminal veziküllerin ucuna bitişik yumuşak dokuyu korumak için prostatik pediküllerin bağlanabileceğidir. Bu işlem bu lokalizasyonda pelvik pleksusa doğru uzandıklarından, nörovasküler paketin korunmasına izin verebilir. Anterior egzenterasyon sırasında üretranın korunması kadın mesane kanserli hastalarda ortoopik rekonstrüksiyon için fırsat sunmaktadır. Teknik ve bu modifikasyonların sonuçları, standart tedaviye göre gözden geçirilmiştir. Lokal nüks nadirdir ve ortotopik rekonstrüksiyonlu kadın hastalarda kontinans kusursuzdur ve benzer şekilde tedavi edilmiş erkek hastalarda gözlemlenenlerle kıyaslanabilir durumdadır (5).

Erkek Üretrası

Sistoprostektomi sonrası anterior üretra rekürrensini ve uzak ya da lokal metastazları etkileyebilecek risk faktörlerini belirlemeye yönelik sonraki girişimler, erkek hastada kanser tarafından prostatik üretra tutulumunun en önemli prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Sistoprostektomi örneklerinin dikkatli bir şekilde adım adım kesitlerinin analizi transizyonel hücreli kanser tarafından prostatik üretra invazyonunu %43 insidansı olduğunu ortaya koydu. Karşılaştırmalı gözlemler esas alındığında, kütenöz diversiyon uygulanan erkek hastalar eğer

karsinoma in situ varsa ya da gross tümör prostatik üretrayı tutmuş ise eş zamanlı ya da gecikmiş ürektomi için cesaretlendirilmelidir. Ortotopik rekonstruksiyon için aday olması düşünülen hastalar, frozen-kesit analizi tümörsüz bir distal üretral sınır göstermeden rezidüel üretrayı kullanma konusunda son sözün söylenemeyeceği konusunda uyarılmalıdırlar (5).

Kadın Üretrası

Kadın hastalarda ürektomi, kadınlarda ortotopik rekonstruksiyon çabaları dikkatleri üretral koruma üzerine odaklanıncaya kadar, anterior egzenterasyonun standart komponenti gibi düşünülmekteydi. 20. yüzyılın ilk yarısında yapılan çalışmalarda, komşu yapıların (vajina, serviks, uterus), kanser tarafından tutulumunun göreceli olarak yüksek olduğunu ve negatif cerrahi sınır elde etmek için geniş eksizyonların yapılması ileri sürülmektedir. Üretranın korunması bir öncelik değildi, çünkü ortotopik rekonstruksiyon kadın hastalarda bir seçenek olacak gibi görünmüyordu. Haritalama çalışmaları mesane kanseri kütü için sistektomi uygulanan kadın hastaların %2 ile %12'sinde tümörün üretral tutulumunu ortaya koydu. Mesane boynu ve üretrada belirgin kanseri, difüz karsinoma in situ ya da cerrahide pozitif bir sınırı olan kadın hastalar, ortotopik rekonstruksiyon için uygun olmayan hastalardır ve radikal sistektominin bir parçası olarak acil blok ürektomi ile tedavi edilebilirler (5).

Üreteral Frozen Kesit Analizi

Üriner traktus rekonstrüksiyonundan önce sistektomi sırasında üreteral sınırın analizi standart bir uygulamadır. Bu prosedürün mantığı karsinomun ya da kısmen karsinoma in situ'nun distal üreteral sınırı tutabilmesidir. Ürologlar tarih boyunca saptanan kanserin temizlenebilmesi ve daha iyi uzun dönem lokal hastalık kontrolü sağlayabilmek için pozitif sınırları rezeke ettiler (5).

Sistektominin Verimliliği

Çeşitli seriler, preoperatif ve postoperatif hasta bakımdaki gelişmelerle, cerrahi teknikteki yeniliklerle, üriner traktus rekonstrüksiyonunun uzun dönem metabolik sonuçlarının da daha iyi tatmin edilebilmesiyle organa sınırlı hastalarda uzun dönem hastalığa spesifik sağ kalım beklenebiliniyeceğini göstermiştir. Uluslararası serilerden de cerrahi olarak tedavi edilen hastalar için benzer sonuçlar elde edilmiştir (5).

Lenfadenektominin Rolü

Pelvik lenfadenektomi iki sebepten dolayı invaziv mesane kanserli hastaların tedavisinde önemli bir kısım olarak durmaktadır. Pelvik lenfadenektomi, hastalığın lokal yayılımını anlamayı sağlar. Ek olarak çok sınırlı nodal tutulumu olan hastalar ek girişimlere gerek olmadan umulmadık yüksek oranlarda uzun dönem sağ kalırlar. Pelvik lenfnodu metastazı riski tümörün evresiyle artar; evre pT3 ya da daha ileri evre hastalığı olan hastaların riski %30 ile %60 kadarken, evre pT2 hastaların cerrahi sırasında pozitif lenf nodu riski %10 ile % 30 kadardır (5).

Radikal Sistektominin Komplikasyonları

Radikal sistektominin potansiyel komplikasyonları minör ve major morbiditenin yanı sıra mortaliteyi de içerir. Radikal sistektomide mortalite oranı %1 ile %2 dir. Eş zamanlı serilerde tüm komplikasyonların oranı %25 kadardır. Cerrahi prosedürle ilgili olanlar üç temel kategoriye ayrılır: (1) daha önceden varolan ya da komorbid durumlarla ilgili komplikasyonlar, (2) mesane ve komşu dokuların çıkarılmasından kaynaklanan komplikasyonlar, (3) radikal sistektomi sonrasında üriner traktus rekonstrüksiyonu amacıyla gastrointestinal traktus segmentlerin kullanımı ile oluşan komplikasyonlar.

Postoperatif pulmoner embolizm nadirdir (%2). Sistoprostatektomi yapılan hastaların %1 inden azında rektal yaralanma gelişir. Major vasküler yaralanma nadirdir. Hastaların postoperatif olarak %4 ile %10 unda barsak opstrüksiyonu gelişir. Bununla beraber %10'dan azında bu problemi düzeltmek için cerrahi girişim gerekir. Reflü olan sistemlerde üreteral enteral anastomik darlık nadirdir (%3), fakat reflü olmayan anastomos tekniği yapıldığında bu darlık riski daha sıktır. Alt üriner sistemin çıkarılmasından sonra yapılan rekonstrüksiyonun şekline göre metabolik bozukluklar, vitamin yetmezlikleri, kronik idrar yolu enfeksiyonları ve böbrek taşı hastalıkları çeşitli derecelerde meydana gelir. Depresyon major cerrahi uygulanan hastalar arasında yaygın bir sorundur ve sistektomi popülasyonu da bu gruba dahildir (5).

Radikal Sistektomi Sonrasında İzlem

Egzenperatif cerrahi ve rekonstrüksiyon sonrası hastalar iki spesifik problem sebebiyle uzun dönem gözetime ihtiyaç duyarlar: (1) tümör rekürensi ve (2) barsağın üriner traktustaki interpozizyonuna bağlı komplikasyonlar. Tümör rekürensi en kolay periyodik aksiyel görüntüleme ile aranabilir. Evre pT1 hastalar için yıllık fizik muayene, kan biyokimyası ve akciğer filmi ile yıllık değerlendirme, pT2 hastalar için 6 aylık değerlendirme, evre pT3 hastalar için her üç aylık

değerlendirme önerilir. Son gurup için altı aylık BT taraması da tavsiye edilir (5).

b) Standart Cerrahi Tedaviye Ekler

Preoperatif Radyoterapi

Eldeki mevcut randomize veriler bölgesel ileri evre (T3) hastalar için preoperatif radyoterapi ile lokal kontrolün geliştirilebileceğini ileri sürmüştür, fakat bu müdahalenin sonucunda sağ kalım kazancı elde edildiğini göstermek zordur (5).

Neoadjuvan Kemoterapi

Nihai lokal tedaviden önce verilen kemoterapiye öncelikli ya da neoadjuvan kemoterapi denir. Bu yaklaşımın mantığı tümörün kemosensivitesini göstermeye imkân vermesi ve başka türlü opere edilemeyen lezyonlarda potansiyel evre düşürmesidir. Hasta bir cerrahi prosedürle güçsüzleştirilmeden önce kemoterapi uygulanarak mikrometastazların tedavisi genel medikal perspektiften bakıldığında cazip gözükmemektedir. Bu yaklaşımın potansiyel dezavantajları, patolojik evrelemeye karşın primer kliniğe güvenme sonucu oluşan hata ve kesin tedaviye geçişte gecikmeyi içerir (5).

Perioperatif Kemoterapi

Araştırmacılar sistektomi öncesi üç siklus, sonrasında iki sıklusa ya da sistektomi sonrasında beş siklus metotreksat, vinblastin, dokrosubisin (adriyamisin) ve sisplatin tedavisi alan randomize 100 hastayı değerlendirdiler. 32 aylık takiplerde perioperatif rejim alan grupta büyük lezyonlarda azalma yönünde bir eğilim olmakla birlikte iki çalışma grubu arasında sağkalım bakımından bir fark belirlenmemiştir (5).

Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapideki mantık, metastatik hastalık kanıtları olan patolojik olarak evrelenmiş hastaların sistemik tedaviden fayda görebilmesi, bunun lokal nüks ve uzak metastaz çıkması ihtimalini azaltabilmesidir. Adjuvan uygulamanın dezavantajları, metastatik hastalığı kanıtlanmış hastalarda sistemik tedavi verilmesinde gecikme, radyografik olarak gösterilebilir rezidüel hastalık yokluğunda tedaviye tümör cevabını değerlendirme zorluğu, adjuvan protokolün tamamlanmasını etkileyen postoperatif komplikasyonları ve major cerrahi sonrasında hastanın adjuvan terapiye uyumda azalmış isteğini içerir (5).

c)Standart Tedaviye Alternatifler

Radyoterapi

Radyoterapiyi tek başına radikal sistektomiyle kıyaslayan randomize çalışma yapılmamıştır. Konvansiyonel eksternal ışın terapisi hastaların %30-%50'sinde lokal invaziv tümörleri kontrol eder (5).

TUR ve Parsiyel Sistektomi

İyi tanımlanmış, küçük, yüzeysel invaziv mesane kanseri yıllardır TUR ya da parsiyel sistektomiyle tedavi edilmiştir. Bu deneyimlerin sonuçları küçük, düşük evre (T2) lezyonlu iyi seçilmiş hastalarda konservatif cerrahi monoterapinin mükemmel lokal ve uzak kontrol sağlayabileceğini göstermiştir (5).

2.1.11.3. Metastatik Mesane Kanserinin Tedavisi

a)Sistemik Kemoterapi

Metastatik mesane kanserli hastalar özellikle rezike edilemeyen, yaygın metastatik hastalık durumlarında rutin olarak sistemik kemoterapiyle tedavi edilmektedir. En sık başvuru alan ajanlar metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin'dir. Bu ilaçları içeren rejimlerde hastaların yaklaşık %20'sinde tam yanıt görülmekle birlikte uzun dönem hastaliksız sağ kalım nadirdir. MVAC, tek ajanlı tedaviye üstün olmasına rağmen belirgin toksisiteyle birlikte (%20'sinden fazlasında nötropenik ateş görülür) (5).

b)Yeni Ajanlar

Gemstabin (gemzar) sitozin arabinozid analogu olan yeni bir antimetabolit kemoterapötik ajandır. Taksoitler mikrotübül ayrılması inhibitörleridir ve kanser kemoterapisinde yeni bir ajan sınıfını temsil ederler. Paklitaksel ve yarı sentetik bir taksan olan dosetaksel kombinasyon rejimlerinde % 25 ile % 83 arasında değişen yanıt oranlarıyla ilerlemiş mesane kanserli hastaların klinik çalışmalarında kullanılmaktadır. Galyumnitrat antineoplastik aktivitesi olan doğal olarak oluşan bir metaldir (5).

c) Lokal Kurtarma ve Palyatif Tedavi

Kurtarma Sistektomisi

İnvaziv ya da bölgesel olarak ilerlemiş mesane kanserleri için konservatif ya da primer olarak cerrahi dışı tedavi seçen hastalarda konservatif tedavide kısmi yanıt gelişse ve kalan hastalık klinik olarak mesaneye sınırlı ise tamamlayıcı cerrahi girişim gerektirebilir. Rezeksiyon sistemik tedavide tam yanıt elde edilen hastalarda yardımcı oluyor görünmekte, fakat rezüdüel ekstravezikal hastalık için cerrahi uzun dönem sağ kalım avantajı vaad etmemektedir ve genelde cesaret kırıcı olabilir (5).

2.2.Mesane Kanseri ve Genetik Değişiklikler

Mesane kanseri gelişiminde papiller ve non-papiller olmak üzere en az iki yolak olduğu düşünülmektedir. Papiller lezyonlar hiperplazik ürotelyumdan meydana gelirken invazif tümörler displazik ürotelyumdan meydana gelir. Papiller tumorler genellikle RAF/MEK/ERK ve PIK3CA yolağındaki genlerin değişimi ile alakalıdır (Ör. FGFR3). Non-papiller invazif tumorler ise p53 ve pRb yolağındaki değişimlerle alakalıdır. Her iki yolağın da başlangıcında 9. kromozomda değişimler olduğu düşünülmektedir (9). Ürotelyal karsinomlarda çeşitli kromozomal değişiklikler tanımlanmıştır. Örneğin 9. kromozomda meydana gelen kayıp hem yüzeysel hem de invaziv tümörlerde tanımlanırken, 3p, 5p ve 17p'deki kayıplar yalnızca invaziv tümörlerde saptanmıştır. Bu moleküler bulguların özellikle de invaziv büyümede prognostik rol oynadığı belirtilmiştir(19)

p53, Rb, p21, p27, p16 gibi tümör supresor genlerin inaktivasyonu, onkogenler ve büyüme faktörleri ile reseptörlerini kodlayan genlerin amplifikasyonu mesane tümörü gelişiminde rol oynayan diğer moleküler faktörlerdir. Mesane tümörü gelişiminde önceden de belirtildiği gibi pek çok onkogen, tümör baskılayıcı gen ve büyüme faktörü reseptörlerini kodlayan genlerde gözlenen değişimler önemli bir belirteçtir.

2.2.1 Ras mutasyonları

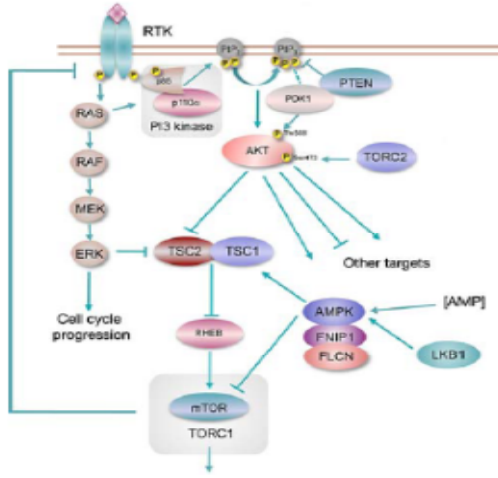
Ras gen ailesi 21 kDA' luk bir proteini kodlar. Bu protein tirozin kinaz reseptörleri ile etkileşim içinde olup sinyal iletiminde rol oynamaktadır. Tüm Ras geni ürünleri GTPaz aktivitesine ve hücre çoğalmasının kontrolü gibi fonksiyonlara sahiptir(20). Ras gen ailesinin üyelerinde gözlenen mutasyonlar pek çok kanser türünde saptanmıştır. Ras geninde sık gözlenen nokta mutasyonları kodon 12, 13 ve 61 de görülmektedir ve bu mutasyonlar onkogenik Ras oluşumuna neden olmaktadır. Mesane tümörlerinde G12S, G12V, Q12S ve Q61H

mutasyonları Ras gen ailesi üyelerinde sık gözlenen mutasyonlardır. Kodon 12 de gözlenen nokta mutasyonu mesane tümörleri için önemli bir belirteç olup hastalığın kötü prognozu ile de ilişkili olduğu literatürde belirtilmektedir(20). Özetlemek gerekirse Ras geninde meydana gelen genetik değişimlerin mesane kanseri hastalarında erken evrede saptanması ile tedavi aşamasında bir biyomarkır olarak kullanılabilceği düşünölmektedir .

2.2.2 AKT1 VE PI3KCA mutasyonları

AKT1 vePIK3CA proto-onkogenlerinde meydana gelen mutasyon ya da amplifikasyon sonucunda PI3K yolağının anormal aktivasyonu gerçekleşmektedir.PI3K regülator alt birim (p85)ve katalitik alt birimden(p110) oluşan heterodimer yapıdadır (21). PIK3CA geni 3q26.3 kromozomunda lokalizedir. PIK3CA geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda PI3KCA'nın enzimatik aktivitesi artmakta ve AKT yolağının anormal aktivasyonu gerçekleşmektedir (22).AKT yolunun aşırı aktivasyonu birçok kanser türünde tanımlanmıştır. Örneğın AKT glioma ve pankreatik kanserde aşırı eksprese edilir(23). Ayrıca prostat kanseri evre ve grade'inde etkili bulunmuştur(23).PIK3CA geninde 2 mutasyonel sorunlu bölge bulunmaktadır. Bu bölgeler exon 9 ve exon 20 bölgeleri olup bu bölgede meydana gelen mutasyonlar pek çok kanser türünde tanımlanmıştır. Mesane tümörlerinde özellikle p110 α (PI3KCA) ve AKT1 mutasyonları literatürde yapılan çalışmalarla saptanmıştır (24). Mesane tümörlerinde hastalığın kötü prognozu ile ilişkili en sık rastlanan mutasyonlar PI3KCA helikal domaininde gözlenen E545K ve E542Kmutasyonlarıdır(19,4).Bu mutasyonlar dışında ayrıca mesane tümörlerinde PI3KCA geninde H1047R ve M1043I mutasyonların da daha düşük oranlarda gözlenmektedir. Ancak E545K ve E542K mutasyonları PI3KCA geninin sürekli aktif formunun oluşmasında temel olarak rol oynadıkları için hastalığın kötü prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca mesane tümörlerinde, AKT1 geninde sık gözlenen mutasyonlar E17K ve E49K mutasyonlarıdır. E17K mutasyonları aynı zamanda meme kanseri, kolorektal kanser ve overyan kanserlerde etkili bulunmuştur(25).Bu mutasyonlar tek başına ya da tandem olarak mesane tümörlerinde gözlenebilmektedirler. Ancak E49K mutasyonlarının tek başına mesane tümörü gelişiminde temel olarak rol oynamadığı literatürde belirtilmektedir (4).

Şekil 7:PI3K-AKT-mTOR YOLAĞI



2.2.3 PTEN mutasyonları

Kas-invaziv TCC' lerin yaklaşık %50'sinde 10. kromozomun q kolunda LOH (heterozigotluk kaybı) gözlenmektedir. PTEN geni 10q23.3 bölgesinde lokalize olan ve tümör baskılayıcı niteliğe sahip bir genidir. Pek çok kanser türünde PTEN geninde mutasyon gözlemlenmiştir (20). Literatürde yapılan 2 çalışma (20) PTEN genindeki homozigot delesyon ya da mutasyonların mesane tümörlerinde düşük yüzdede gözlemlendiğini göstermektedir. PTEN genini de içeren 10q bölgesinde meydana gelen delesyonlar invaziv nitelikteki mesane tümörlerinde yaklaşık %50 oranında gözlenmektedir. Ayrıca 10q23.3 bölgesinde, gözlenen heterozigotluk kaybı sonucunda da PTEN ifadesi gözlenmeyen tümör dokuları, anormal çoğalma yeteneği gösterebileceği için daha invaziv bir nitelik kazanmaktadırlar. Sonuç olarak PTEN genindeki değişimler daha çok invaziv nitelikteki ve kötü bir prognoz gösteren kas-invaziv TCC' lerde gözlenmektedir .

2.2.4 p53 mutasyonları

p53 tumor baskılayıcı geninin inaktivasyonu mesane kanseri gibi pek çok kanser türünde saptanmıştır (20).P53 geninde meydana gelen mutasyonlar kanserleşme yolunda hücrelere anormal çoğalma ve metastaz özellikleri açısından bir avantaj sağlamaktadır. Hücre siklusunda p53 proteini siklusun kontrolü, apoptoz ve genomik stabilitenin korunması gibi fonksiyonlarda görev almaktadır. P53 geninde evrimsel olarak korunmuş olan dizilerinde meydana gelen nokta

mutasyonları sonucunda p53 proteininin amino asit kompozisyonu değişmekte ve proteinin işlevsel olarak inaktif olmaktadır. Mesane kanserlerinde p53 geninde %40 oranında mutasyon gözlenmektedir. Mesane kanserlerinde gözlenen p53 mutasyonlarının yaklaşık %18 'inde CpG adacıklarında G:C'nin A:T'ye dönüşümü ve G:C'nin C:G' ye transversiyonu gerçekleşmektedir. Bu mutasyonların mesane kanserine yol açan farklı etiyolojik ajanlara maruz kalmanın sonucu olduğu öngörülmektedir. p53 mutasyonlarının büyük çoğunluğu sekans-spesifik DNA bağlayan kor bölgede oluşmakta ve yaklaşık %50' si bu bölgedeki 175, 248, 249, 273 veya 282 olmak üzere beş "hotspot" kodonda gözlenmektedir. Mesane kanserlerinde p53 mutasyonlarının büyük çoğunluğunun DNA bağlayan bölgede olması, p53 mutasyon analizi çalışmalarının %80'den fazlasının 5 ila 8. ekzonlar arasında yoğunlaşmasına neden olmuştur. p53 gen mutasyonu kanser araştırma çalışmalarında faydalı bir biyomarkır olarak kullanılabilir. p53 mutasyonlarına ek olarak, aşırı p53 ekspresyonu ya da p53 degradasyonu da immünohistokimya çalışmaları ile saptanarak kanser araştırma çalışmalarında önemli bir belirteç olarak kullanılabilir.

2.2.5 Rb mutasyonları

Rb proteinini tumor baskılayıcı nitelikteki bir proteindir. Rb proteinini kodlayan gende pek çok kanser türünde mutasyon saptanmıştır. Rb, hücre siklusunu bir transkripsiyon faktörü olan E2F ile etkileşime girerek gerçekleştirir. Rb geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu Rb proteininin işlev kaybı mesane kanserlerinde yapılan immüno- histokimya çalışmalarıyla saptanmıştır. Exon 4 kodon 158, exon 7 kodon 208, exon 23 kodon 794 ve exon 26 kodon 896 bölgeleri mutasyonel sorumlu bölgelerdir.

2.2.6. Myc Gen ailesi

Myc gen ailesi DNA bağlanma aktivitesi de olan nukleer fosfo-proteinleri kodlarlar ve hücrel proliferasyon için önemli bir düzenleyicilerdir. C-myc onkogeni mesane kanseri de dahil olmak üzere pek çok tümörde aşırı eksprese olmaktadır C-myc geninin mesane kanserindeki mekanizması tam bilinmemekle birlikte, bu genin aşırı ekspresyonunun yüksek dereceli mesane kanseri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Özetle, kromozom 8q bölgesinde gözlenen myc gen kopya sayısı artımı mesane tümörlerinde sık gözlenen bir genetik değişimdir. Bu genetik değişim hastalığın daha agresif bir nitelik kazanması ile sonuçlanmaktadır.

2.2.7.MDM2 Gen ailesi

Mesane kanserinin %10-40'ında anormal MDM2 (murine double minute 2) ifadesi bildirilmiştir. MDM2 geninin, TP53'un transkripsiyon aktivasyonunu inhibe etme yeteneği mevcuttur. Normal hücrelerde TP53 aktivasyonu ile MDM2 ifadesi denge içerisindedir. Ancak çalışmalarda anormal MDM2 ifadesinin tümör evresi ve derecesiyle ilişkisi konusunda tartışmalar mevcuttur(5). Mesane tümörlerinde, hücre siklus düzenleyicilerinden p21 ve p27'deki değişikliklerin prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır

2.2.8. Mesane Kanserinde Epidermal büyüme faktörü reseptör ailesinin rolü

Epidermal büyüme faktörü reseptörü ailesi, hücre çoğalması, farklılaşması, göçü, invazyon ve metastaz gibi pek çok hücre fonksiyonundan sorumludurlar. Bu sebeple bu reseptörleri kodlayan genlerde meydana gelebilecek olası genetik değişimler bu hücre fonksiyonlarının düzensiz bir şekilde gerçekleşmesine neden olacaktır. Yapılan klinik çalışmalarda artmış EGFR ekspresyonu ile tümör gelişimi arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bazı vakalarda tek başına EGFR düzeylerinin değişimi bile kanser gelişimini indüklemek için yeterli olabilmektedir. Deri, oral kavite, özefagus ve akciğerin skuamoz hücreli karsinomlarını da içeren çeşitli insan tümör hücre hatlarında artmış EGFR düzeyleri gösterilmiştir (20). Mesane tümörlerinde de epidermal büyüme faktörü reseptörlerini kodlayan genlerde mutasyonların varlığı saptanmış ve bu mutasyonların hastalığın prognozu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (20). Mesane kanseri olgularında EGFR geninde en sık gözlenen mutasyonlar Exon 21 de gözlenen L858R mutasyonu, exon 19 delesyonu, exon 20 de gözlenen T790M ve delesyon mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar EGFR reseptörünün ligand bağlanmaksızın sürekli aktivasyonuna neden olarak hastalığın daha invaziv bir nitelik kazanmasında önemli bir rol oynamaktadırlar. Bu nedenle, mesane kanserinin gelişiminde önemli bir rolü olan EGFR' unu tedavi stratejisi üretme sırasında önemli bir hedef olmuştur. Mesane kanserlerinde EGFR' ı inhibe etmeyi amaçlayan pek çok çalışmada EGFR inhibitörü olan gefinitib kullanılarak EGFR' nun sürekli aktivasyonunun önüne geçmek amaçlanmaktadır .

2.2.9 Mesane kanserinde antiapoptotik proteinlerin rolü

Survivin

Survivin proteini IAP ailesine üye bir proteindir. Fonksiyon olarak survivin kaspazların

aktivasyonunu baskılayarak programlı hücre olumunun negatif regülasyonunu sağlamaktadır. Ayrıca survivin embriyonik ve yetişkin hemapoetik kök hücre proliferasyonunda da rol oynamaktadır (20). Germ hücrelerinin üretilmesi aşamasında proliferasyon ve apoptoz arasında bir denge bulunmaktadır. Araştırmacılar buradan yola çıkarak survivin proteininin spermatogenez aşamasında rol oynayabileceğini ortaya çıkarmışlardır (20). Survivin proteini pek çok kanser türünde aşırı ifade (overekspresyon) edilmektedir. Bu özelliğinden dolayı survivin proteini kanser tedavisinde önemli bir hedef olmaktadır. Günümüzde small interfering RNA'lar kullanılarak survivin ekspresyonunun baskılanması hedeflenmektedir (20).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Yöntem

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'nde TUR-M yapılmış ve Tıbbi Patoloji AD'da histopatolojik olarak incelenerek TUR materyalinde, 1998 WHO/ISUP kriterlerine göre ilk kez ürotelyal karsinom tanısı almış, TNM'ye göre pT1 ve pT2 evreye sahip toplam 47 olgu, retrospektif olarak tekrar incelenerek ve tanıları doğrulanarak çalışmaya alındı. Ayrıca non-tümoral 25 adet mesane biyopsisi kontrol amaçlı çalışmaya dahil edildi. Olguların yaşları, cinsiyetleri, sigara kullanımı, metastaz, sağkalım gibi klinik bilgiler, hastalara ait patoloji raporları, sistoskopi raporları hasta dosyalarından elde edildi. Çalışma dışı bırakılma kriteri olarak histopatolojik ve genetik olarak yeterli miktarda ve kalitede DNA elde edilememesi belirlendi. Çalışma protokolü için Pamukkale Üniversitesi Etik Kurul onayı alındı.

Doku örnekleri: Tümör olgularından tümör dokusunu en iyi yansıtan, içinde nekroz, kanama, inflamatuvar hücre ve stromal elemanların en az olduğu alanları içeren kesitler belirlenerek, bu kesitlere ait parafin bloklar çalışmada kullanıldı.

Parafin gömülü dokulardan DNA izolasyonu: Parafine gömülü mesane transizyonel hücre karsinomu doku örneklerinden geniş tümör alanlı bloklar seçilecek 10 mikronluk kesitler alındı ve deparafinizasyon sonrasında DNA izolasyonu Qiagen DNA Kit protokolü kullanılarak gerçekleştirildi. İzolasyon için yapılan işlemler sırasıyla aşağıdaki gibidir:

1) Doku kesitlerinde bulunan fazla parafin, steril bistürü ve pens yardımı ile mekanik olarak uzaklaştırıldı.

- 2) Mekanik olarak fazla parafinlerinden arındırılan doku örnekleri yeni, steril mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı.
- 3) Örneklere deparafinizasyon amacı ile, 1200 µl “Ksilen (Sigma-Aldrich)” ilave edildi ve 2.200 rpm’de, kuvvetlice vortekslendi (10 kez pulse-vorteks).
- 4) Örnekler 56⁰C’ye ayarlı etüvde (Nüve) 16-18 saat (overnight) inkübasyona bırakıldı.
- 5) İnkübasyon sonrasında doku örnekleri oda sıcaklığında (15-25⁰C), 14.000 rpm’de, 5 dk santrifüj edildi.
- 6) Süpernatant mikropipet yardımı ile uzaklaştırıldı (Peletin dağılmamasına dikkat edildi).
- 7) Pelete tekrar 1200 µl ksilen ilave edildi.
- 8) Doku örnekleri oda sıcaklığında (15-25⁰C), 14.000 rpm’de, 5 dk santrifüj edildi.
- 9) Pelet kısmına dokunulmadan, süpernatant mikropipet yardımı ile uzaklaştırıldı.
- 10) Doku örneklerinde artık olarak kalan ksilen’i uzaklaştırmak için, peletlere 1200 µl “etanol (Merck) (%96-100)” eklendi ve örnekler birkaç kez kuvvetlice vortekslendi.
- 11) Örnekler oda sıcaklığında (15-25⁰C), 14.000 rpm’de, 5 dk santrifüj edildi.
- 12) Süpernatant mikropipet yardımı ile uzaklaştırıldı (Peletin dağılmamasına dikkat edildi).
- 13) 10-12. basamaklar tekrar edildi.

- 14) Etanolü uzaklaştırmak için, örneklerin bulunduğu mikrosantrifüj tüplerinin kapakları açılarak 37⁰C'ye ayarlı etüvde, 15 dk inkübasyona bırakıldı.
- 15) Etanol tamamen buharlaştıktan sonra peletlere, kitle birlikte sağlanan 180 µl "ATL Tamponu" ilave edilerek ön parçalama işlemleri gerçekleştirildi ve protokolün Proteinaz K basamağından izolasyon işlemine devam edildi.
- 16) Örneklere, kitle birlikte sağlanan 20 µL "Proteinaz K" ilave edildi ve örnekler vortekslendi. Ardından örneklere kısa bir santrifüj işlemi (short-spin) yapıldı.
- 17) Tüplerin kapak kısımları parafilmle sarılarak, dokunun tamamen parçalanması için 56⁰C'ye ayarlı su banyosunda (Nüve), 16-18 saat gece boyunca inkübasyona bırakıldı.
- 18) Inkübasyonun ardından tüpler, kısa bir santrifüj işlemine (short-spin) tabi tutuldu.
- 19) Örneklere, 200 µl "AL Tamponu" eklendi ve 15 sn pulse-vorteks edilerek karıştırıldıktan sonra 70⁰C'ye ayarlı su banyosunda 10 dk inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon sonrasında tüplere kısa bir santrifüj işlemi (short-spin) yapıldı.
- 20) Örneklere, 200 µl "Etanol" ilave edildi ve 15 sn kuvvetlice vorteks edildi. Ardından tüplere kısa bir santrifüj işlemi (short-spin) yapıldı.
- 21) Kitle birlikte temin edilen 2 ml'lik toplama tüplerine "QIAamp Mini Spin Kolon"lar yerleştirildi ve bir önceki basamakta elde edilen karışım bu kolonlara mikropipet yardımı ile aktarıldı.
- 22) Kolonların kapakları kapatılarak, 8.000 rpm'de, 1 dk santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra kolonlar yeni 2 ml'lik toplama tüplerine yerleştirildi ve bir önceki toplama tüpleri atıldı.

- 23) Kolonların kapakları açılarak, içerilerine kitle birlikte sağlanan 500 µl “AW1 Tamponu” eklendi. Kolonlar 8.000 rpm’de, 1dk santrifüj edildi. Santrifüjden sonra kolonlar temiz 2 ml’lik toplama tüplerine yerleştirildi ve bir önceki toplama tüpleri uzaklaştırıldı.
- 24) Kolonlara kitle birlikte sağlanan 500 µl “AW2 Tamponu” eklendi ve 14.000 rpm’de, 3 dk santrifüj edildi.
- 25) Protokolün önerisi üzerine; temiz toplama tüplerine yerleştirilen kolonlar, 14.000 rpm’de, 1 dk santrifüj edildi.
- 26) Santrifüj işleminden sonra kolonlar, temiz 1.5 ml’lik steril mikrosantrifüj tüplerine yerleştirildi. Kolonlara kitle birlikte sağlanan 100 µl “AE Tamponu” eklendi ve oda sıcaklığında (15-25⁰C), 5 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon işleminden sonra kolonlar 8.000 rpm’de, 1 dk santrifüj edildi. Böylece mesane biyopsisi örneklerinden genomik DNA izolasyonu işlemleri tamamlanmış oldu.
- 27) İzole edilen DNA örneklerinin konsantrasyonları ve saflıkları spektrofotometrik yöntemle belirlendi. Konsantrasyon ve saflık ölçümü sonrasında örnekler bir sonraki çalışma zamanına kadar -20⁰C’de saklandı.

İzole edilen genomik DNA’nın kalitesinin belirlenmesi: İzole edilen genomik DNA’nın konsantrasyonu nanodrop cihazı ile ölçüldü. Elde edilen DNA’lardan 2’şer µl örnek alındı ve 18 µl distile su eklenerek seyreltilti. Nanodrop cihazında, 260 ve 280 nm dalga boylarında okundu. 260 nm dalga boylarında okunan değer DNA solüsyonu içindeki DNA miktarını, 280 nm’de okunan değer ise solüsyondaki protein miktarını göstermektedir. 260 ve 280 nm dalga boyunda okunan değerlerin birbirlerine oranının (OD260/OD280) 1.5’in altında olmaması gerekir. Eğer bu değer 1.5’in altında ise DNA ekstraksiyonunun tekrarlanması gerekir. PCR reaksiyonunda kullanılan DNA yeteri kadar temiz olmaması bu reaksiyonu inhibe edebilir. 260 nm dalga boyunda bulunan değer 1.5 ve üzerinde ise elde edilen DNA’nın konsantrasyonu:

<p>DNA KONSANTRASYONU=OD260x sulandırma katsayısı (100) x50 µl/ml (çift zincirli, ds DNA’lar için standart değer</p>

formülünden bulunur.

PCR amplifikasyonu ile ilgili gen bölgelerinin çoğaltılması: PIK3CA geni exon 9 ve 20 ile AKT1 geni exon 4 bölgeleri polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltıldı. PCR reaksiyon şartları aşağıda verilmiştir.

Tablo 5:PCR protokolü

PCR bileşenleri	Tek tüp için miktar	Derişimler
DNA	3 µl	0,03 µg/ 50 µl
Tampon (Buffer Fermantas 10X)	5 µl	10 X
dNTPMix (Fermantas)	5 µl	0,05 mM
Mg ²⁺ (Fermantas)	5 µl	16 mM
Primer I	1 µl	20 pmol
Primer II	1 µl	20 pmol
Taq DNA polimeraz (Fermantas)	1 µl	1 u/ µl
Steril dH ₂ O	29 µl	-
Toplam Hacim	50 µl	50 µl

Sıcaklık döngüleri	Sıcaklık	Süre	Döngü sayısı
Denatürleme	94 °C	45 sn	40
Primer eşleşmesi (<i>annealing</i>)	55 °C	45 sn	
Primer uzaması (<i>extension</i>)	72 °C	45 sn	

Primer çifti	PCR ürünü
PIK-E9F→5' - CCAGAGGGGAAAAATATGACA - 3'	196 bp
PIK-E9R→5' - CATTTTAGCACTTACCTGTGAC - 3'	196 bp
PIK-E20F→5' - CATTTGCTCCAAACTGACCA - 3'	310 bp

PIK-20R→5'- TGAGCTTTCATTTTCTCAGTTATCTTTTC- 3'	310 bp
AKT1-E4F → 5' – CACACCCAGTTCCTGCCTG – 3'	280 bp
AKT1-E4R →5' – CCTGGTGGGCAAAGAGGGCT - 3'	280 bp

Agaroz Jel elektroforezi ile PCR reaksiyonunun doğrulanması: PCR ürünleri etidyum bromid ile hazırlanmış olan %-2 lik agaroz jele yüklenip elektroforez işlemi yapıldıktan sonra UV görüntüleme sisteminde görüntülendi.% 3 agaroz jeller hazırlandı. Tampon solüsyon olarak 1x TBE kullanıldı. % 3'lük jel için 3.3 gr agaroz tartıldı ve 110 ml 1xTBE içinde kaynatıldı. 75 °C'ye kadar soğutulup içerisine 110 ml etidyum bromür eklendi. Tarağı yerleştirilen jel kabına döküldü. En az 1 saat 4 °C'de bekletildikten sonra PCR ürünleri jele yüklendi. Kesim işlemi tamamlanan PCR örneklerine, 6x jel tamponundan 1/5 oranında ilave edilerek, %3'lük agaroz jele yüklendi. Agaroz jelde 120 voltta 30 dakika yürütüldü ve jel fotoğrafları UV görüntülü analiz sisteminde çekildi.

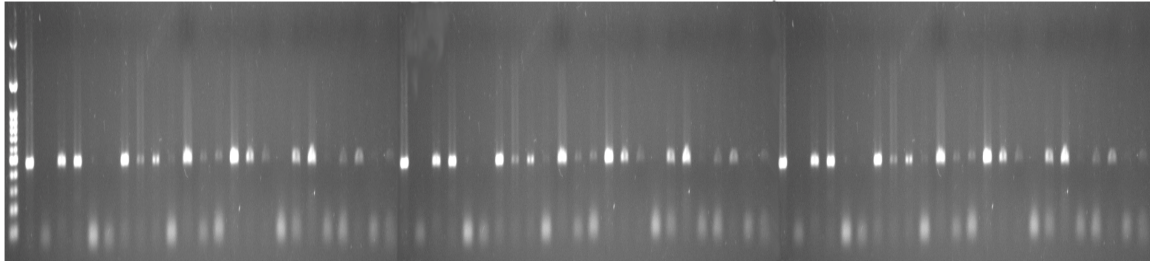
Sekans analizi ile polimorfizm saptanması: DNA dizileme işleminde iki ayrı metod kullanılabilir. Bunlardan biri Maxam Gilbert'in tarif ettiği kimyasal degradasyon metoduyla baz spesifik olan DNA molekülünün fragmanlara ayrılması yöntemi, diğeri ise dünya da yaygın olarak kullanılan ve Sanger tarafından tanımlanan dideoksi zincir sonlandırma metodudur. Sanger metodunda yöntemin esası, ortamda DNA çoğaltılırken deoksi nükleotidlerle (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) birlikte ortama dideoksi nükleotidler de (ddATP, ddCTP, ddGTP, ddTTP) konulmaktadır. Dideoksi nükleotidlerin farkı, şeker alt biriminde C3 pozisyonunda, -OH yerine H atomunun bağlı olmasıdır. Uzamakta olan zincire ddNTP bağlanması, nükleotidlerin birbirileri ile fosfodiester bağı oluşturmalarına engel olarak DNA sentezini durdurur. Belli bir anda uzamakta olan zincire dNTP veya ddNTP bağlanması tesadüfi olduğundan, sonuçta farklı büyüklükte DNA segmentleri meydana gelir. Bu farklı büyüklükteki DNA'lar, elektroforez işlemine tabi tutulduğu zaman, kısa olan DNA parçaları daha hızlı hareket ederler. DNA'nın hareketi esnasında laser okuyucular yardımıyla floresan işaretli dideoksi uçlardaki boyalar okunarak DNA'nın baz dizilimi belirlenir. Çalışmamızda DNA dizileme işlemi floresan işaretleyiciler kullanarak, Sanger metoduna göre çalışan otomatize dizileme sisteminde (ABI 3100-ABI Advanced Biotechnologies, Columbia,USA) yapılmıştır.Burada kullanılan, dideoksinükleotidlere (ddATP, ddCTP, ddGTP, ddTTP) floresans veren bir madde bağlanmıştır. Her bir dideoksinükleotitin ayrı bir renk veren

floresan madde ile işaretlenmiş olması nedeni ile 4 ayrı renk söz konusudur. DNA dizileme işleminde kullanılan cihaz kapiller jel elektroforezi esasına göre çalışmaktadır. DNA sentezi sonrasında ortaya çıkan farklı uzunluklardaki DNA molekülleri kapiller tüpler içindeki jelde elektroforeze tabi tutulmakta ve verdikleri floresans, bir optik okuyucuda bulunan laser ışını tarafından buradan geçtikleri sırada saptanmaktadır. DNA molekülleri, optik okuyucudan geçmeden önce, elektroforez sırasında boylarına göre sıralandıklarından verdikleri floresans da sistem tarafından aynı sıra ile kaydedilmektedir. Kaydedilen sinyaller dizisini (nükleotid dizisini) bilgisayar ekranında izlemek ve normal DNA dizisi ile kıyaslamak mümkündür. Sekans analizi kullanarak ilgili polimorfizmlerin taranması hizmet alımı yapılarak araştırıldı.

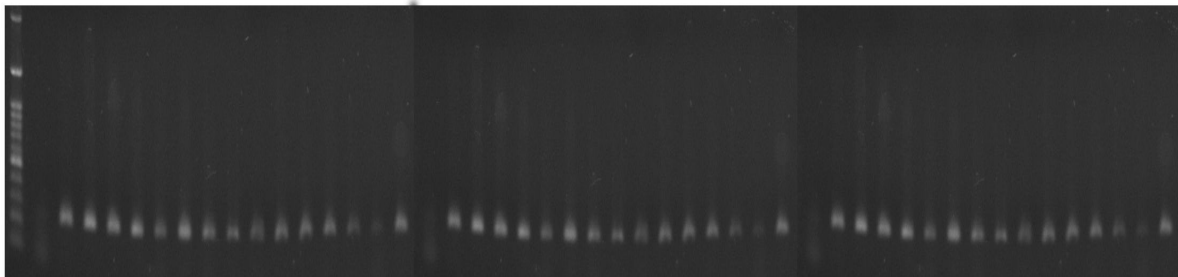
3.2. DEĞERLENDİRME

Elektroforez sonrası amplifikasyon ve kesim ürünlerini içeren jel, jel dökümentasyon ve analiz sistemi ile DNA Ladder'a göre değerlendirme yapıldı ve fotoğrafları çekildi. Daha sonra sekans analizi yapıldı.

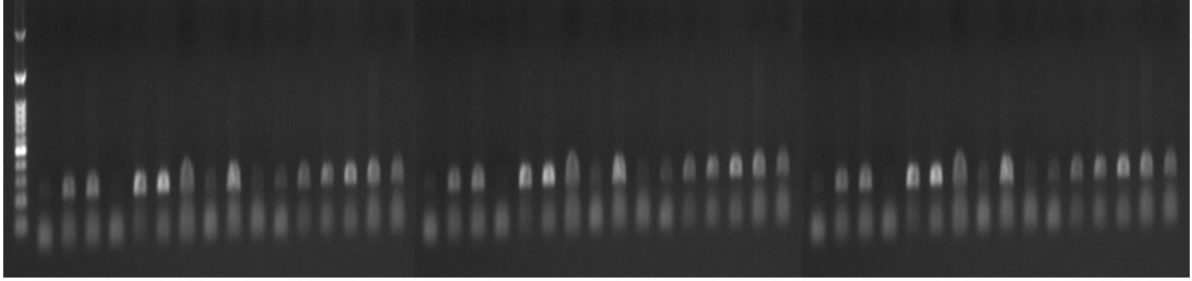
Şekil 8:AKT1 ekzon 4 agaroz jel elektroforezi görüntüsü



Şekil 9:PI3KCA ekzon 9 agaroz jel elektroforezi görüntüsü

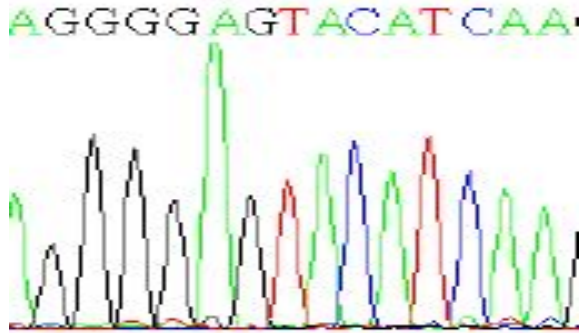


Şekil 10:PI3KCA ekzon 20 agaroz jel elektroforezi görüntüsü

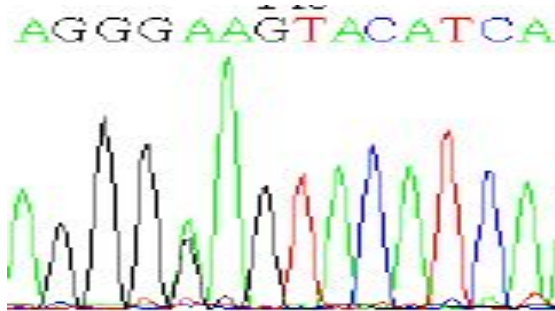


AKT1 için ekzon 4'te izlenen E17K ve E49K polimorfizmleri incelendi. İzlenen polimorfizmlere ait wild type ve polimorfik sekans görüntüleri aşağıda verildi.

Şekil 11:AKT1 ekzon 4 wild type sekans görüntüsü



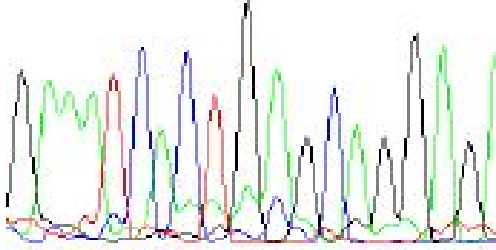
Şekil 12: AKT1 ekzon 4 polimorfizmi sekans görüntüsü



PI3KCA için ekzon 9'da E545D,E545G,E545A,E542K ve E545K gen polimorfizmleri araştırıldı. İzlenen polimorfizmlere ait wild type ve polimorfik sekans görüntüleri aşağıda verildi.

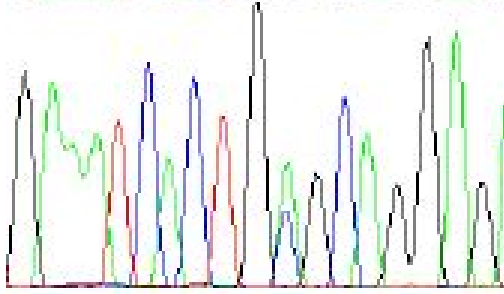
Şekil 13:PI3KCA exon 9 E545A wild type sekans görüntüsü

GAAATCACT¹GAGCAGGAG¹



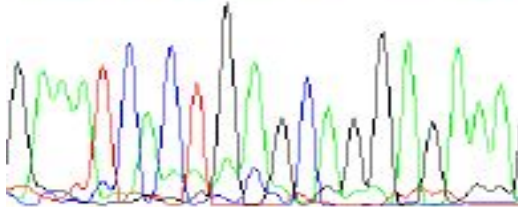
Şekil 14:PI3KCA exon 9 E545A polimorfizm sekans görüntüsü

GAAATCACTGCGCAGGAG

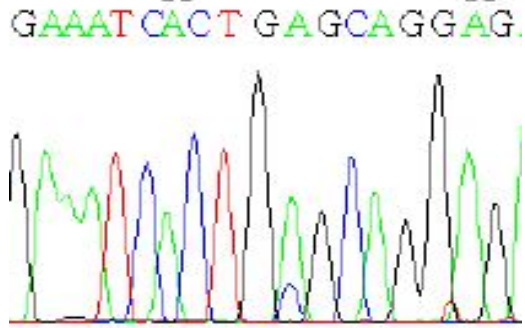


Şekil 15:PI3KCA exon 9 E545D wild type sekans görüntüsü

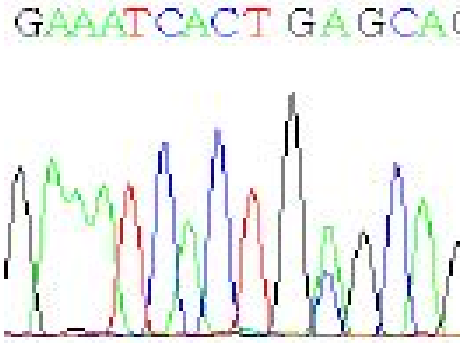
GAAATCACTGAGCAGGAGAAA



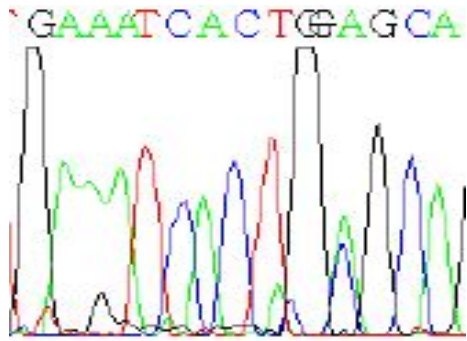
Şekil 16:PI3KCA exon 9 E545D polimorfizm sekans görüntüsü



Şekil 17:PI3KCA exon 9 E545G wild type sekans görüntüsü



Şekil 18:PI3KCA exon 9 E545G polimorfizm sekans görüntüsü



Ayrıca PI3KCA ekzon 20'de T1052A ve H1047R polimorfizmleri araştırıldı.

44	Sağlam	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
45	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
46	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
47	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
48	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
49	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
50	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
51	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
52	Hasta	Normal	Normal	Polimorfik	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
53	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
54	Sağlam	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
55	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
56	Hasta	Normal	Normal	Polimorfik	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
57	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
58	Hasta	Normal	Normal	Polimorfik	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
59	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
60	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
61	Sağlam	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
62	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
63	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
64	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
65	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
66	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
67	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Polimorfik	Normal	Normal	Normal
68	Sağlam	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
69	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
70	Sağlam	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
71	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Polimorfik	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
72	Hasta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

SPSS istatistik programı kullanarak hasta ve kontrol gruplarından elde edilen genotipler iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile analiz edildi.(Mann Whitney U testi ve ki-kare testi)

4-BULGULAR

PI3KCA ve AKT1 gen polimorfizmi ile mesane kanseri gelişme riskini araştırdık; 25 sağlam kontrol ve 47 mesane kanserli hasta arasında karşılaştırma yapıldığında, PI3KCA ve AKT1 gen polimorfizmi izlenen bireylerde mesane kanseri izlenme oranının anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı (p=0,007). 47 mesane kanserli olmak üzere toplam 47 kişiden 11'inde (%23,4) toplam 13 polimorfizm izlendi.25 sağlam kontrol grubunda ise hiç polimorfizm yoktu.

PI3KCA gen polimorfizmi açısından sağlıklı kontroller ve mesane kanseri hastalar arasında karşılaştırma yaptığımızda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,023). 9 hastada PI3KCA gen polimorfizmi izlendi.2 hastada AKT1 gen polimorfizmi izlendi.

Mesane kanseri hastalarında anlamlı oranda PI3KCA gen polimorfizmi yüksek izlenirken aynı yüksek oran AKT1 gen polimorfizminde izlenmedi. 47 mesane tümörü olan birey arasından 9 'unda (% 19,1) PI3KCA polimorfizmi izlendi. Mesane tümörü olan bireyler arasından 2'sinde (% 4,3) AKT1 polimorfizmi saptandı. (p=0,540)

Hasta ve kontrol grubu için yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon parametrelerinin dağılımı incelendi

Tablo 7:Mesane kanserli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda klinik ve demografik parametrelerin dağılımı

	Mesane kanserli hastalar	Sağlıklı Kontroller	P değeri
Bireyler (n)	47	25	
Cinsiyet (E/K)	40/7	14/11	0, 007
Yaş	70,81 ±10,48	63,6 ±13,51	0, 014
Diabet	11(%23,4)	2(%8)	0, 196
Sigara	31(%65,9)	6(%24)	0, 001
Hipertansiyon	21(%44,6)	5(%20)	0, 038

Değerler: Ortalama ± standart sapma, E:erkek, K:kadın.

Tablo 8: Polimorfizm izlenen mesane kanseri hastalarının klinik ve demografik parametrelerin dağılımı

	Polimorfizm izlenen mesane kanseri hastaları	Polimorfizm izlenmeyen mesane kanseri hastaları	P değeri
Bireyler (n)	11	36	
Cinsiyet (E/K)	8/3	32/4	0, 330
Yaş	68,64 ± 11,51	71,47 ± 10,23	0, 438
Diabet	1(%9,9)	10(%27,7)	0, 416
Sigara	5(%45,4)	26(%72,2)	0, 148
Hipertansiyon	5(%45,4)	16(%44,4)	1,00

Çalışmamıza ait demografik veriler incelendiğinde 47 mesane kanseri olan hastadan 40'ı (% 85) erkektir.Sağlıklı kontrollerin % 56'sı erkektir. Mesane kanseri hastalarının yaş ortalaması 70,81 ± 10,48 olarak saptanmıştır. Sağlam grubun yaş ortalaması ise 63,6 ± 13,51 olarak saptanmıştır.

Mesane tümörü olmayan kişilerde hipertansiyonlu bireylerin oranı %20'dir. Hasta grubunda hipertansiyonlu bireylerin oranı %44,7 olarak gözlenmiştir, yani 47 mesane tümörü hastasından 21'inde hipertansiyon izlenmiştir.Sigara kullanma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. (p=0,001) Mesane kanserine sahip olan kişilerin %66'sı (31/47) sigara kullanırken %34'lük bir kesim sigara kullanmamaktadır. 47 mesane tümörü hastasının 11'inde(%23,4) , 25 tümörü olmayan hastanın 2 'sinde (%8) diyabet vardı.(tablo 7)

Çalışmamızdaki ana araştırma konusu olan PI3K ve AKT1 polimorfizmlerini klinik parametrelerle ilişkisini tek tek araştırdık. Bulguları sayı ve yüzde olarak verdik.(tablo 8)

Sigara polimorfizm ilişkisini araştırdığımızda 11 polimorfizmi olan mesane tümürlü bireyden 5'i (%45,5) sigara kullanıyor, 6'sı(%54,5) sigara kullanmıyordu. 36 polimorfizm izlenmeyen mesane tümörü hastasından 10'u(%27,8) sigara kullanmazken, 26'sı (%72,2) sigara kullanmaktadır(p=0,148).Polimorfizm ile sigara arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Polimorfizm izlenmesinin mesane tümörü kliniği üzerine etkisi araştırıldığında bulgular

aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 9. Polimorfizmin Klinik Parametrelere Etkisi

Polimorfizm Durumu	Tümör Çapı (ort±s.sapma)	Tümör Sayısı (ort±s.sapma)	Yüksek Grade	T1/T2-diğer	Solid/Papiller	Sağkalım/Ex	Metastaz	Rekürrens
Polimorfizm Var	3,36 ±1,91	1,73 ±1,1	10(%90,9)	3 (%27,3) / 8 (%72,7)	6 (%54,5) /5 (%45,5)	6 (%54,5) /5 (%45,5)	3(%27,3)	6(%54,5)
Polimorfizm Yok	3,94 ±2,23	2,17 ±1,99	35(%97,2)	17 (%47,2) / 19 (%52,8)	18 (%50) /18 (%50)	25 (%69,4) /11 (%30,6)	8(%22,2)	16(%44,4)
P değeri	p=0,356	p=0,763	p=0,417	p=0,297	p=0,792	p=0,472	p=0,703	p=0,557

Polimorfizm izlenen ve izlenmeyen hastaların T evre dağılımları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 10. Polimorfizmin Klinik Evreye Etkisi

	T1	T2-4
Polimorfizm var	3(%27,2)	8(%72,8)
Polimorfizm yok	17(%47,2)	19(%52,8)

Polimorfizm olan hastalarda 3 tane T1 (%27,3), 8 tane T2 ve üzeri (%72,7) T evresine sahip hasta izlendi. Polimorfizm izlenmeyen mesane tümörü hastalarında ise, 17 tane T1 evresi (%47,2), 19 tane T2 ve üzeri (%52,8) T evresi izlendi. Fakat polimorfizm izlenen mesane tümörü hastalarında gözlenen T evresi yüksekliği(%72,7 vs %52,8) istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi (p=0,297).Klinik olarak anlamlı fakat hasta sayısının azlığından dolayı kaynaklanan bu sonuç örneklem büyütüldüğünde anlamlı çıkabilir.

Polimorfizm izlenen 11 mesane tümörü hastasının 1'inde (%9,1) ailede mesane kanseri öyküsü mevcuttu. Aile öyküsü ile polimorfizm sahibi olma arasında istatistiksel anlamda anlamlı ilişki izlenmedi. (p=1,00).

Polimorfizm izlenen 11 mesane tümörü hastasının histolojik grade'leri ; 10 hasta (%90,9) yüksek dereceli iken 1 hasta(%9,1) düşük gradeli idi. 36 polimorfizm izlenmeyen mesane tümörü hastasında ise 35 hasta(%97,2) yüksek gradeli iken 1 hasta (%2,8) düşük gradeli idi. (p=0,417)

Polimorfizm izlenen 11 mesane tümörü hastasının tümör çapı ortalama $3,36 \pm 1,91$ cm; izlenmeyen 36 tümör hastasının tümör çapı $3,94 \pm 2,23$ cm olarak saptandı. (p=0,356)

Polimorfizm izlenen 11 mesane tümörü hastasının ortalama tümör sayısı $1,73 \pm 1,10$ adet; izlenmeyen 36 mesane tümörü hastasının ortalama tümör sayısı $2,17 \pm 1,99$ adet olarak saptandı. (p=0,763)

Tümörlerin solid veya papiller olma durumuna göre polimorfizm izlenen 11 mesane tümörü hastasının 6'sı(%54,5) solid iken 5'i (%45,5) papillerdi. 36 polimorfizm izlenmeyen mesane tümöründe ise 18 (%50) solid tümör izlenirken, 18(%50) papiller tümör izlendi. (p=0,792)

Ortalama 20 ay takip süresince polimorfizm izlenen 11 mesane tümörü hastasının 6'sında (%54,5) rekurrens izlenirken 5'inde (%45,5) rekurrens izlenmedi. 36 polimorfizm izlenmeyen mesane tümörü hastasının 16'sında (%44,4) rekurrens izlenirken, 20 hastada (55,6) rekurrens izlenmedi. Rekurrensteki bu %10'luk yükseliş istatistiksel olarak anlam kazanmamıştı. (p=0,557)

Polimorfizm izlenen 11 mesane tümörü hastasının 8'inde (%72,7) ortalama 20 aylık takip süresinde metastaz izlenmedi. Hastaların 3'ünde (%27,3) metastaz izlendi. 36 mesane kanseri hastasının 28'inde (%77,8) metastaz izlenmezken, 8'inde (%22,2) metastaz izlenmiştir. (p=0,703)

Polimorfizmin sağkalım üzerine etkisi araştırıldığında; polimorfizm izlenen 11 mesane tümörü hastasının ortalama 20 aylık takipte 5 yıllık sağkalımları incelendiğinde, polimorfizm görülen mesane tümörü hastalarında 5'inin (%45,5) öldüğü izlenirken, 6'sının (%54,5) sağ kaldığı izlendi. Buna karşılık polimorfizm izlenmeyen 36 mesane kanseri hastasının 11'i (%30,6) eksitus olurken, 25'inin (%69,4) sağ kaldığı izlenmiştir. Yani polimorfizm izlenen bireylerde mortalite daha yüksek

izlenmiştir(% 54 vs %69). Ancak aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. (p=0,472)

Genetik polimorfizmler ayrı ayrı ele alındığında ise polimorfizm ile sağ kalım arasındaki ilişki incelendiğinde sadece E545D gen polimorfizminin sağ kalımı etkilediği izlenmiştir. 47 mesane kanseri hastasından 3 tanesinde E545D polimorfizmi izlenmiştir ve bu 3 polimorfizm sahibi hasta eksitus olmuştur. Yaşayan hastalar ve eksitus olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. E545D geninin mesane kanserine özgü mortaliteyi arttırdığı söylenebilir (p=0,035).

47 mesane tümörü hastadan 3'ünde E545D (p=0,547) , 4'ünde E545G(p=0,291) , 1'inde E545A(p=1,00) , 1'inde H1047R (p=1,00) , 2'sinde E17K (p=0,540) ve 2'sinde E49K(p=0,540) polimorfizmi izlendi.

Tek tek polimorfizm türlerini görüldüğü evrelere göre ayırdığımızda T evre dağılımları aşağıdaki tabloda verilmiştir.(tablo 11)

Tablo11. Polimorfizm - T evre dağılımı

	Hasta Sayısı	T1	T2 ve diğer
E545K	0	0	0
E542K	0	0	0
E545D	3(%6,4)	1 (%33,3)	2 (%66,7)
E545G	4(%8,5)	1 (%25)	3 (%75)
E545A	1(%2,1)	0	1 (%100)
T1052A	0	0	0
H1047R	1(%2,1)	0	1 (%100)
E17K	2(%4,3)	1 (%50)	1 (%50)
E49K	2(%4,3)	1 (%50)	1 (%50)

5. TARTIŞMA

PI3KCA yolu birçok hücre fonksiyonunda rol oynayan bir sinyal sistemidir. Bu sistemin aşırı aktivasyonu birçok kanser türünde tanımlanmıştır. PI3K, AKT, mTOR yolağındaki komponentler birden fazla kanser türü için terapotik hedef haline gelmiş ve birçok klinik çalışmaya konu olmuştur. Bu yoldaki değişikliklerin anlaşılması tümörogezin inhibisyonuna ve bazı genotipik değişikliklere sahip olan bireylerin kansere olan yatkınlığının saptanmasında kullanılabilir. Mesane kanserinde genetik polimorfizm ile ilgili yapılan çalışmalarda DNA materyali kan örneklerinden sağlanmış, bizim yaptığımız bu çalışmada ise direk tümör dokusundan sağlanmıştır. Çalışmamıza alınan mesane tümörü hastalarından 40'ı erkek iken 7'si kadındır, erkek/ kadın oranı 40/7'dir. Literatürde de mesane kanseri insidansı erkeklerde kadınlara oranlara 2.5-3 kat yüksektir(1). Çalışmamızda mesane kanserli 47 bireyin yaş ortalaması $70,8 \pm 10,4$ idi. Literatürde de mesane kanseri insidansının ileri yaşlarda özellikle 6. ve 7. dekatlardan sonra arttığı bildirilmiştir(1).

Platt F.M vd yapmış olduğu bir çalışmada 69 primer, 23 rekürren mesane tümörü incelenmiş, bunların %26-27'sinde PI3KCA yolunda genetik değişimler saptanmıştır. Exon 2, 9, 12, 20'de sekiz değişik mutasyon saptamışlardır. En sık görülen mutasyon olarak E542K (%9) ve E545K (%12) saptanmıştır(19). Daha az sıklıkta ise H1047R(%4) mutasyonu saptamışlardır. Bizim yaptığımız bu çalışmada ise %17 oranında PI3KCA yolunda genetik polimorfizm saptanmıştır. Bu polimorfizmler ekzon 9 ve 20'de izlenmiştir. Sık izlenen E542K, E545K polimorfizmi bizim çalışmamızda hiç tespit edilmemiştir. Tersine daha az sıklıkla görülen E545D, E545G ve E545A, H1047R polimorfizmleri daha sık izlenmiştir. Bulgulardaki bu değişiklik Türk toplumuna özgü bir varyasyon olarak yorumlanabilir. Platt ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada tümörlerin evre ve gradeleri: 3 TaG1, 34 TaG2, 7 TaG3, 6 T1G2, 24 T1G3, 15'ten fazla T2G3 ve 3 TxG2 olarak izlenmiş, tümörler evre olarak Ta, T1, T2 ve üstü olarak, gradeler ise G1 ve G2 bir grupta G3 ise bir grup olarak gruplandırılmıştır. Tümör grade'i ve evresiyle polimorfizmi ilişkisini araştırdıklarında tümör grade'i ile anlamlı bir ilişki saptamalarına rağmen evreyle anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise polimorfizm olan hastaların 3 tanesinde T1 (%27,3), 8 tanesinde T2 ve üzeri (%72,7) T evresi izlendi. Polimorfizm izlenmeyen mesane tümörü hastalarında ise, 17 tane T1 evresi (%47,2), 19 tane T2 ve üzeri (%52,8) T evresi izlendi. Fakat polimorfizm izlenen mesane tümörü hastalarında gözlenen T evresi yüksekliği(%72,7 vs %52,8) istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi ($p=0,297$). Klinik olarak anlamlı fakat hasta sayısının azlığından dolayı kaynaklanan bu sonuç örneklem büyütüldüğünde

anlamli çıkabilir. Platt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine çalışmamızda polimorfizmle grade arasında anlamli ilişki saptanmadı.

PI3KCA genindeki değişiklikler literatürde yapılmış çalışmalarda bazı kanser türleriyle ilişkili bulunmuş örneğin Chen-Yang Shen Vd 55 servikal tümör ele alınarak yapılan çalışmasında PI3KCA geni aşırı ekspresyonu servikal kanser etyopatogenezinde suçlu bulunmuştur(26).Benzer şekilde Laleh Shayesteh vd yaptığı bir çalışmada ovaryen kanserde PI3KCA geni kopya sayısı arttıkça over kanseri gelişme riskinin arttığı gözlenmiştir(27).Bizim yaptığımız bu çalışmada ise mesane kanserine sahip hastalarda da PI3KCA gen polimorfizminin arttığı saptanmıştır.

Xiao-Feng Sun vd yapmış olduğu bir çalışmada AKT1 hipermetilasyonun mesane kanseri gelişiminde sorumlu olabileceği ve ileride bir biyomarker olarak kullanılabileceğini belirtmiştir(28).

Carpten vd. yapmış olduğu bir çalışmada AKT1 geni üzerinde E17K mutasyonunun meme, kolon ve over kanseri gelişiminde etkili olduğu saptamışlardır(29).Bizim yaptığımız bu çalışmada ise 47 mesane tümörü arasından toplam 2 kişide E17K ve E49K polimorfizmi izlendi.Mesane kanseri gelişim ile AKT1 gen polimorfizmi arasında anlamli bir ilişki saptayamamıza rağmen düşük oranda da olsa sağlıklı bireylere göre AKT1 gen polimorfizmlerinin mesane tümörlerinde arttığını izledik.

Askham vd AKT1 ve mesane kanseri ilişkisi ile yaptığı bir çalışmada 44 mesane tümörü hücre serilerinin 2'sinde (% 4,8), 184 mesane tümörünün %2'sinde (%2,7) E17K mutasyonu saptamışlardır. Fakat hiçbir hücrede E49K mutasyonu saptamamışlardır.E17K mutasyonunun mesane kanserine yol açabileceği, E49K mutasyonu izlenmemesine rağmen E17K ile ele alındığında mesane kanseri gelişimde rol alabileceği öne sürülmüştür(30).Bizim alışmamızda ise mesane tümörü hastalarında hem E17K hem de E49K polimorfizmi izlenmiştir. Bu bulguların daha çok örnek sayısı ile yapılacak çalışmalarla konfirme edilmesi gerekir.

Xifeng Wu vd. yaptığı 319 T2-T4 hastanın ele alındığı bir çalışmada PI3K-AKT-mTOR yolundaki 20 gende 289 tek gen polimorfizmi ve sağkalıma etkisi incelenmiş; AKT2, rs3730050, PIK3R1 rs10515074 ve RAPTOR rs9906827 gen polimorfizmleri sağkalımla ilişkili bulunmuştur

(21).Bizim yaptığımız bu çalışmada ise PI3KCA gen polimorfizminin özellikle de E545D polimorfizminin sağkalımla önemli bir ilişkisi olduğunu, bu gen polimorfizmine sahip bireylerin mortalitesinin daha yüksek olduğunu saptadık. PI3KCA-AKT-mTOR yolu'nun karsinogenez sürecinde birçok basamağa etkisi olduğundan gün geçtikçe bu konu hakkındaki bilimsel çalışmalar artmaktadır. İleriki zamanlarda bu yolaktaki polimorfizm çalışmalarının artmasıyla belirli genotipe sahip bireylerin kötü prognoza sahip olduğunu belki de söyleyebileceğiz.

Hushan Yang vd yaptığı 635'i mesane kanseri, 635'i kontrol grubu olmak üzere 1270 vakanın incelendiği bir vaka kontrol çalışmasında mesane kanseri etyolojisinde rol oynayan 59 single gen polimorfizmi araştırılmış; PTGS2 gen polimorfizmi mesane kanseri riskiyle ilişkili bulunmuştur(31).

Mesane kanseri ile ilişkili bulunmuş en önemli çevresel faktör sigaradır(11,12). Sigara birçok prekanserojenin eliminasyonunda rol oynayan sitokrom P-450 enzim sistemini etkileyerek kansere neden olur. Bu konuda yapılmış çalışmalara bakacak olursak; İncekara vd. yapmış olduğu tez çalışmasında Türk mesane kanseri hastalarında sitokrom p-450 polimorfizmleri araştırılmış, CYP1B1 432 Val allelinin mesane kanseri oluşumu riskini arttırdığı tespit etmişlerdir(32). Benzer şekilde Altunkol A. vd. yapmış olduğu bir tıpta uzmanlık tezi çalışmasında Şanlıurfa bölgesi sınırlarında yaşayan insanlarda CYP1A1 geni için TC alleli olan kişilerde mesane kanseri riskinin fazla olduğu ve bu kişilerde mesane kanserine yatkınlığın önceden tespit edilebileceği öne sürülmüştür(33).Benzer şekilde Türkiye'den Altaylı E. vd yapmış olduğu bir çalışmada 135 mesane tümörlü bireyde Sitokrom p-450 enzim sistemi polimorfizmleri ile ilgili bir çalışma yapılmış, bu çalışmada CYP1A2, CYP2D6, GSTM1, GSTP1 ve GSST1 polimorfizmlerinden sadece GSST1 polimorfizmiyle mesane kanseri arasında anlamlı bir ilişki saptamışlar ve aynı zamanda mesane kanseriyle sigara arasında anlamlı ilişki saptamışlardır(34). Bizim çalışmamızda ele alınan mesane tümörlü 47 hastanın 31'i (%66) sigara kullanıyordu. Sigara ile mesane kanserli hastalardaki polimorfizm ilişkisi ele alındığında 11 polimorfizmi olan mesane tümörlü bireyden 5'i (%45,5) sigara kullanıyor, 6'sı(%54,5) sigara kullanmıyordu. 36 polimorfizm izlenmeyen mesane tümörü hastasından 10'u(%27,8) sigara kullanmazken, 26'sı (%72,2) sigara kullanmaktadır.

Çalışmamızda polimorfizm ile sigaranın anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızın olumsuz yönlerinden biri örneklem sayısının az olmasından dolayı bazı verilerin klinik olarak anlamlı olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasıdır. İleride örneklem sayısının artmasıyla daha anlamlı sonuçlar alınabileceğini düşünmekteyiz.

6.SONUÇ

Çalışmamızda elde etmiş olduğumuz verilere göre PI3KCA gen polimorfizmine sahip bireylerde mesane kanserine yakalanma riskinin artmış olduğu ve bu kişilerde mesane kanserine yatkınlığın önceden tespit edilebileceği söylenebilir. Buna karşın AKT1 gen polimorfizmi ile mesane kanseri gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Özellikle E545D geni olmak üzere PI3KCA gen polimorfizmi taşıyan bireylerin mortalitesinin yüksek olduğunu söyleyebiliriz.

7. KAYNAKLAR

- 1- Parkin D.M. The Global Burden of Urinary Bladder Cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008;218:12-20
- 2- Franekova M, Halasova E, Bukovska E, Luptak J, Dobrota D. Gene Polymorphisms in Bladder Cancer. *Urol Oncol* 2008;26(1):1–8.
- 3-Knowles M.A, Platt F.M, Ross R.L, Hurst C.D. Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Pathway Activation in Bladder Cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2009;28(3-4):305-316.
- 4- Askham J.M, Platt F.M, Charles P.A, Snowden H, Taylor C.F, Knowles M.A, AKT1 Mutations In Bladder Cancer. Identification of a Novel Oncogenic Mutation That Can Co-Operate With E17K. *Oncogene.* 2010;29(1): 150-5.
- 5-Wood David P . Wein J. , Kavoussi R. , Novick C. ,Partin W. , Peters A. Benign and Malign Disorders of Bladder. *Campbell-Walsh Urology 10th Edition 2012: Bölüm XV: 2309-2506*
- 6-Eser S, Yakut C, Özdemir R. Cancer Incidence in Turkey 2006: A Detailed Registry Based Estimation. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2010;11:1731-39
- 7-Delclos G.L, Lerner S.P. Occupational Risk Factors. *Scand J Urol .Nephrol Supp.* 2008;4;58- 63
- 8- Reulen R.C, Kellen E, Buntinx F, Brinkman M, Zeegers M.P. A Meta-Analysis on the Association Between Bladder Cancer and Occupation. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008;218:64- 78.
- 9-Baffa R, Letko J, Mc Clung C, Lenoir J, Vecchione A, Gomella LG. Molecular genetics of Bladder Cancer: Targets for Diagnosis and Therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2006;25:145-60.
- 10-Zeegers M P, Hemelt M, Yamamoto M, Cheng K K. The Effect of Smoking on The Male Excess Of Bladder Cancer: A Meta-Analysis and Geographical Analyses. *Int J Cancer.* 2009;124(2):412-9
- 11- Hecht EM. Tobacco Carcinogens, Their Biomarkers and Tobacco Induced Cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2003; 3:733–744.
- 12-Anderson D, Costas I, Cytochromes P450 Role in The Metabolism and Toxicity of Drugs and Other Xenobiotics. *Royal Society of Chemistry* 2008.S.6–352
- 13-Pelucchi C, Tavani A, La Vecchia S. Coffee and Alcohol Consumption and Bladder Cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008;(218):37 -44
- 14- Abol-Enein H. Infection: Is It A Cause of Bladder Cancer? *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008;(218):79-84.
- 15-Gutierrez, Jimenez A., Juan De Dios Luna, Maria Jose Soto, Antonio Sorlozano. Meta-Analysis Of Studies Analyzing The Relationship Between Bladder Cancer And Infection By Human Papillomavirus. *J Urol.* 2006 Dec;176:2474- 81

16-Nillson S, Ullen A. Chemotherapy-Induced Bladder Cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008;218:89-92

17- Marieke J.H. Coenen, Martine Ploeg, Mascham.V.A.P. Schijvenaars, Erik B. Cornel, Herbert F.M. Karthaus, Hans Scheffer, L.M. Kiemeny. Allelic Imbalance Analysis Using A Single-Nucleotide Polymorphism Microarray for The Detection of Bladder Cancer Recurrence . *Clin Cancer Res* 2008;14:24

18- Makro B, Willien O, Richen S, Eero K, Andros B, Juan PR. EAU Guideline on Non-Muscle Invasive Urothelial Carcinoma of Bladder The 2011 Update .*European Urology* 2011;59(6):997-1008

19-Fiona M. Platt, Carolyn D. Hurst, Claire F. Taylor, Walter M. Gregory, Patricia Harnden, Margaret A. Knowles, Spectrum of Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway Gene Alterations in Bladder Cancer *Clin Cancer Res* 2009;15:6008-6017

20-P.J. Goebell, M.A. Knowles .Bladder Cancer Or Cancers? Genetically Distinct Malignant Conditions of The Urothelium. *Urologic Oncology: Seminars And Original Investigations.* 2010;28:409–428

21-Xifeng Wu, Meng Chen, Jian Gu, George L.Delclos, Ann M.Killary Genetic Variations Of The PI3K–AKT–Mtor Pathway And Clinical Outcome In Muscle Invasive And Metastatic Bladder Cancer Patients *Carcinogenesis.* 2010;31:1387-1391

22- Knowles MA, Platt FM, Ross RL, Hursted. Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Pathway Activation in Bladder Cancer. *Cancer, Metastasis Rev.* 2009;28(3-4):305-16.

23-Hushan Yang, Jian Gu, Xin Lin.Profiling Of Genetic Variations in Inflammation Pathway Genes In Relation to Bladder Cancer Predisposition.*Clin Cancer Res* *Cancer Res* 2008;14:2236-2244

24-Meng Q, Xia C, Fang J, Rojanasakul Y, Jiang BH. Role Of PI3K and AKT Specific Isoforms In Ovarian Cancer Cell Migration, Invasion and Proliferation Through The P70s6k1 Pathway. *Cell Signal.* 2006;18:2262-71.

25-Carpten JD, Faber AL,Horn C . A Transforming Mutation in Plecstrin Homology Domain Of AKT1 In Cancer.*Nature* 448(7152):439-444

26-Yen-Ying Ma, Sung-Jen Wei, Yu-Chen Lin, Jia-Chyi Lung, Ting-Chang Chang, Jacqueline Whang-Peng, Jacqueline M Liu, Deng-Mei Yang, Wen K Yang and Chen-Yang Shen. 3 PIK3CA as An Oncogene in Cervical Cancer- *Oncogene* 2000;19:2739-2744

27- Laleh Shayesteh, Yiling Lu, Wen-Lin Kuo, Russell Baldocchi, Tony Godfrey, Colin Collins, Daniel Pinkel, Bethan Powell, Gordon B. Mills & Joe W. Gray-PIK3CA is Implicated as an Oncogene in Ovarian Cancer- *Nature Genetics* 1999;21:99-102

28-Xi Feng Sun, Zhong-Yi Sun, Bo Pan,Lan Li,Wei Shen.Alteration in Methylation of Oncogene AKT1 Promoter Region in Bladder Cancer.*Mol Biol Rep* 2012;39:5631-5636

29- Carpten JD, Faber AL, Horn C .A Transforming Mutation in Plecstrin Homology Domain of AKT1 in Cancer. *Nature* 2007;448:439-444

30-Askham J.M, Platt F, Chambers P.A, Snowden H, Taylor C.F, Knowles M.A. AKT1 Mutations in Bladder Cancer: İdentification Of a Novel Oncogenic Mutation That Can Co-Operate with E17KAKT1 Mutations in Bladder Cancer. *Oncogene* 2010;29: 150-155

31-Hushan Yang, Jian Gu, Xin Lin. Profiling of Genetic Variations in İnflamation Pathway Genes in Relation to Bladder Cancer Predisposition. *Clin Cancer Res* 2008;14:2236-2244

32- İncekara K. Türk Mesane Kanseri Hastalarında Sitokrom P-450 Polimorfizmlerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Haliç Üniversitesi Moleküler Biyoloji Ve Genetik. 2009

33- Altunkol A. Mesane Kanserinde Glutatyon S-Transferaz Gen Polimorfizmleri ve DNA Hasarı. Harran Üniversitesi Tıp Fak. Üroloji A.D. Şanlıurfa 2011.

34- Altaylı E, Gunes S, Yılmaz A.F, Goktas S, Bek Y. CYP1A2, CYP2D6, GSTM1, GSTP1, GSTT1 Gene Polymorphisms in Patients with Bladder Cancer in a Turkish Population. *International Urology a Nephrology*, 2009;41:259-266

İnternet Kaynakları

1-Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (Eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populationsı), NCI Bethesda, MD, [Http://Seer.Cancer.Gov/Csr/1975_2009_Pops09.2012](http://Seer.Cancer.Gov/Csr/1975_2009_Pops09.2012)