

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PATOLOJİ BÖLÜMÜ
ŞEF: DOÇ. DR. EROL RÜŞTÜ BOZKURT

MESANE TRANSÜRETRAL REZEKSİYON
MATERYALLERİNDE ÜROTELYAL KARSİNOMLARIN
p53 ve p63 İMMÜNREAKTİVİTELERİNİN PATOLOJİK
TÜMÖR STAGE İLE KARŞILAŞTIRILMASI

DR. ALİ KOYUNCUER
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
UZ.DR.EBRU ZEMHERİ

İSTANBUL
2008

TEŞEKKUR

Patoloji uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım klinik şefi Sayın Doç. Dr. Erol Rüştü Bozkurt'a,
Emektar kişiliği ile uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen klinik şef yardımcısı Sayın Uz.Dr. Güler Utku'ya,
Tez çalışmalarım sırasında bana yol gösteren, tez danışmanım ve aynı zamanda bende her zaman öğrenme heyecanı yaratan Sayın Uz.Dr. Ebru Zemheri'ye,
Eğitimim boyunca bana katkısı olan tüm Uzman Doktorlar'a,
laboratuvar ve sekreterlik çalışanlarına ,
Bugüne kadar sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim Aileme;

Teşekkür ederim.

Dr.Ali KOYUNCUER

Dört yıl önce aniden kaybettiğim Sevgili Annem'e

İÇİNDEKİLER

1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2-GENEL BİLGİLER.....	7
2.1-Embriyoloji:.....	7
2.2-Anatomi.....	7
2.3-Histoloji.....	8
2.4-Mesane Kanseri.....	9
2.4.1-Tanım.....	9
2.4.2-Epidemiyoloji.....	9
2.4.3-Etyoloji Ve Risk Faktörleri.....	11
2.4.4-Onkogenler Ve Tümör Baskılayıcı Genler.....	14
2.4.5-Onkogenler.....	14
2.4.5.1-c-H-ras.....	16
2.4.5.2-c-myc.....	17
2.4.5.3-c-erbB-2.....	17
2.4.5.4.p63.....	19
2.4.5.5-mdm-2.....	20
2.4.5.6-bcl-2.....	20
2.4.5.7-Büyüme Faktörü Reseptörleri.....	20
2.4.6 -Tümör Baskılayıcı Genler.....	21
2.4.6.1-Retinoblastom (RB) Tümör Baskılayıcı Geni.....	22
2.4.6.2-TP53-Tümör Baskılayıcı Geni.....	23
2.4.7.1-TP53 ‘ü aktive eden Stres Faktörleri.....	24
2.4.7.2-TP53’ün Cevabı.....	25
2.4.7.3-TP53’ü etkileyen viral ürünler.....	26
2.4.7.4-Apopitozis ve TP53.....	26
2.4.7.5-TP53 ve MDM2.....	27
2.4.8-TP53 Gen Ailesi.....	30
2.4.9-p63 ve p73.....	30
2.4.9.1-p63 ve p73’ün düzenleme fonksiyonu.....	31
2.4.10-Anjiogenez.....	35
2.4.10.1-Mesane Kanselerinde Tespit Edilen Proanj.Fak.....	35
2.4.10.2-Anjiogenez İnhibitörleri.....	36
2.5.-Mesane Kanselerinin Histolojik Tipleri.....	36
2.6-Yüzeyel Mesane Kanseleri.....	36
2.6.1-Flat (Düz) Lezyonlar.....	38
2.6.2-Atipili Flat (Düz) Lezyonlar.....	39
2.6.3-Displazi (Low Grade İntraürotelyal Neoplazi).....	39
2.6.4-Karsinoma İn Situ.....	40
2.6.4.1-Karsinoma İn Situ Tipleri.....	40
2.6.5-Papiller Ürotelyal Neoplazmlar Ve Morfoloji.....	43
2.6.5.1-Ürotelyal Papilloma.....	43
2.6.5.2-İnverted Papillom.....	44

2.6.5.3-Düşük Malign Potensiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazm(Papillary Urothelial Neoplasm Of Low Malignant Potential, PUNLMP).....	46
2.6.5.4-İnvaziv Olmayan Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom (Non-Invasive Papillary Urothelial Carcinoma, Low Grade, LGPUC).....	46
2.6.5.5-İnvaziv Olmayan Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom (Non-Invasive Papillary Urothelial Carcinoma, High Grade, HGPUC).....	46
2.7-Lamina Propria İnvazyonu.....	49
2.8-pT1 Alt Derecelendirilmesi.....	49
2.9-Müskularis Propria (Detrüör Kas) İnvazyonu.....	51
2.10-İnvaziv Mesane Kanseri.....	55
2.11-Prognostik Faktörler.....	57
2.11.1-Klinik Faktörler.....	57
2.11.2-Morfolojik Prognostik Faktörler.....	57
2.11.3-Rekürrens İçin Prognostik Faktörler.....	58
2.11.4-Avrupa Üroloji Birliği Yüzeyel Mesane Kanselerinde Rekürrens ve Progresyon Grupları.....	58
2.11.5- Biyolojik Prognostik Faktörler Ve Gelişim Süreçleri.....	58
2.11.6-Mesane Tümörü Uluslararası Prognostik Markerlar Paneli.....	59
2.12-Tedavi.....	61
2.12.1- Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanselerinde Tedavi.....	61
2.12.2-Kasa İnvaze Mesane Kanselerinde Tedavi.....	61
3-MATERYAL VE METOD.....	62
4-BULGULAR.....	64
RESİMLER.....	76
5-TARTIŞMA.....	88
6-SONUÇLAR.....	99
7-KAYNAKLAR.....	101

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Neoplazi sözcük olarak yeni büyüme anlamına gelir. Willis neoplazmı ‘normal dokuyu aşan ve onunla koordine olmayan, değişime yol açan uyarı durduktan sonra bile aynı şekilde aşırı büyümeye devam eden anormal doku kütlesi’ olarak tanımlar. Esas olarak bütün neoplazmların kökeni, normal büyüme kontrollerine cevabın kaybıdır (1).

Mesane kanserleri erkeklerde en sık görülen 4. kanser türüdür. Bu sıralama prostat kanseri (%29), akciğer ve bronş kanseri (%15), kolon-rektum (%10), ve mesane (%7) şeklindedir. Mesane kanserleri erkeklerde kanserden ölüm oranları içerisinde % 3 ile 8. sırada yer almaktadır (2). Mesane kanserleri her yaşta görülürler. Ancak genel olarak hastalık orta yaş ve daha ileri yaşlarda ortaya çıkar, ürotelyal karsinom tanısı alma yaşı erkeklerde ortalama 69, kadınlarda 71’dir (3). Türkiye’ye ait ilk nüfus tabanlı veriler (İzmir İlinde Kanser İzleme ve Denetim Merkezi), mesane kanserinin Türkiye’de erkeklerde en sık görülen ürolojik kanser olmakla kalmayıp tüm kanserler içinde en yaygın kanserlerden biri olduğunu da göstermektedir (4).

Mesane tümörleri, % 90’ dan fazla oranda değişici epitel hücreli karsinomdurlar ve olguların yaklaşık % 60 ‘ında düşük dereceli ve kasa invaze olmayan tümörlerdir. Transüretal olarak rezeke edilen tümörlerin önemli bir bölümü zaman içerisinde tekrarlama eğilimindedir (5). Mesane tümörlerinde prognozu belirleyen en önemli faktör histolojik grade ve evredir. Ancak aynı histolojik grade ve evrede bile farklı klinik sonuçların olması histolojik bulgular üzerine kurulu pek çok klasifikasyon yapılmasına yol açmıştır. Yüzeysel mesane tümörlerinde Ta/T1 ayırımı olmaksızın %80 oranında izlenen özellik nüks gelişimi iken, iki tümör grubunu birbirinden ayıran en önemli özellik olan progresyon, başlıca evre, grade, ve tümör büyüklüğü gibi kriterlerce belirlenir. Histolojik olarak belirlenen tümör grade ve evresi, tedavi stratejilerini belirleyen primer prognostik değişkenlerdir. Aynı klinik alt grupta bile tümör heterojenliği hastalığın seyri konusunda kesin karar verilmesini engeller (6).

p53 ile ilgili genler, p63 ve p73 1997 de tariflenmiştir (7). p63 ve P73 normal hücre gelişiminde, TP53 ise daha çok tümör oluşumunu önlemede rol oynar. TP53 özellikle tümör gelişiminde rol oynayan çeşitli stres sinyallerine karşı yanıtın oluşmasını sağlar. Genellikle sinyaller, p53 proteininin hücre düzeyinin artmasına neden olur. TP53 aktivasyonu sonucunda çeşitli hücresel yanıtlar ortaya çıkar. Hangi mekanizmanın harekete geçeceği hücre tipine, hücrenin içinde bulunduğu çevresel faktörlere, hücre üzerinde etkili diğer onkogenik değişikliklere bağlıdır. Genellikle TP53 hücre döngüsünü durdurur veya apoptozu başlatarak

büyümei engeller (8). TP53 tümör baskılayıcı gen, insan kanserlerinde en sık mutasyon gösteren genlerden biridir. Karsinogenez kontrolünde TP53'ün önemi , insan kanserlerinin %70'den fazlasında bu genin bulunması ile doğrulanmıştır ve kalanlarda TP53'ün aşağı veya yukarı akımında gen defektleri vardır (1).

p63 esas olarak epidermal morfogenezis ve uzuvların gelişimi için gereklidir. p63 den yoksun hayvanlar doğumdan sonra birkaç gün yaşarlar, kraniyofasiyal malformasyonlar, kol bacak, deri ve diğer epitelyal dokularda gelişim bozuklukları görülür (7). p63 epidermis, meme, prostat da stratifiye epitelyal dokunun gelişiminde önemli role sahiptir. p53'e yapısal benzerliğine rağmen bu proteinin tümörögenezisdeki işlevi tartışmalıdır (9).

Bu çalışmada 2005-2006 yılları arasında ürotelyal neoplazi tanısı ile TUR (Transüretal Rezeksiyon) uygulanmış ve laboratuvarımızda tanı konmuş 62 adet Ürotelyal Karsinom olgusu 2004 WHO sınıflamasına göre yeniden sınıflandırılarak p53 ve p63 ekspresyonunu immünohistokimyasal olarak değerlendirdik. p53 ve p63 immünreaktivitelerinin patolojik tümör evresi ve tümör grade arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1-EMBRİYOLOJİ:

İnsanda endoderm başlangıçta ilkel barsak kanalının, allontois ve vitellin kanalın intraembriyonik parçalarının epitelini oluşturur. Gelişimin daha ileri dönemlerinde solunum sistemi epiteli, tiroid, paratiroid, karaciğer ve pankreas parankimasi, tonsil ve timusun parankimasi, mesane ve üretranın epiteli, timpan boşluğu ve östaki borusunun epitelide endodermden köken alan diğer oluşumlardır.

Embriyonal dönemin 4. ve 7.haftaları arasında, ürorektal septum kloakayı anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüse böler. Kloakal membranın kendisi de, önde ürogenital membran, arkada anal membran kalacak şekilde ikiye bölünür. Primitif ürogenital sinüs üç kısımdan meydana gelmiştir: 1) Üst ve en büyük parça mesanedir. Başlangıçta, mesane allontoisle ilişkidir. Allontoisin oblitere olmasının ardından geride mesanenin tepesini göbeğe bağlayan urakus adı verilen fibröz bir kordon kalır. Erişkinlerde, bu ligament median umbilikal ligament olarak bilinir. 2) Bir sonraki parça, erkeklerde üretranın prostatik ve membranöz parçalarının geliştiği nispeten daha dar bir kanal halindeki ürogenital sinüsün pelvik parçasıdır. 3) Son parça da, ürogenital sinüsün fallik parçası olarak da bilinen kalıcı ürogenital sinüsdür. Bu parça, dıştan ürogenital membranla ayrılan, yassılaştırmış bir yapıdır. Hem mezonefrik kanallar ve hemde ureterler mezodermal kaynaklı olduğundan, bu kanalların birleşmesi ile oluşan mesane mukozası da (mesane trigonu) mezodermal kaynaklıdır. Zamanla, trigondaki mezodermal epitel endodermal epitle yer değiştirir ve sonuçta tüm mesanenin içi endodermal kaynaklı epitle döşeli hale gelir (10).

2.2-ANATOMİ

Mesane (vesica urinaria) idrar depolayan bir müsküler kesedir. Fundus arka ve aşağıya bakar. Kadında vajina ön duvarı ile komşudur. Erkeklerde rektum ile komşudur. Üst ekskavatio rektovesikalıs ile rektumdan ayrılır. Collum en fazla tespit edilmiş alt kısmıdır. Erkeklerde prostat tabanı üzerinde oturur. Kadında fascia pelvina üzerine oturur. Bu kısım orificium urethrae internum tarafından delinmiştir. Apeks her iki cinstede öne-yukarıya bakar. Tepesinden uzanan ligamentum umbilicalıs mediana (urachus) karın ön duvarına göbeğe kadar uzanır. Üst yüzü peritonla kaplıdır. Sigmoid kolon ve incebarsaklarla temasdadır.

Mesanenin içi, orificium internum'un hemen arkasında üçgen şeklinde bir saha bulunur (trigonum vesicae). Burada mukoza daima düzdür. Üçgenin taban köşelerini ostium ureterici'ler yapar. İki ostium arasında mukoza enine bir plika yapmıştır. Buna plica interureterica denir. Orificium urethra internum'un arka duvarında erkeklerde orta yaştan sonra uvula vesicae denilen bir median kabarıntı oluşur. Mesane duvarını yapan düz kaslara musculus detrusor adı verilir. Lifler değişik yönler giden 3 tabaka yaparlar. Dış ve en iç tabaka lifleri daha çok longitudinal olarak seyrederken, orta tabaka lifleri sirkülerdirler. Collumda sirküler lifler biraz daha kalınlaşarak m. sphincter uretra internum'u oluştururlar (11). Adventisya fibroelastik doku olup idrar kesesinin yalnızca superior yüzeyinde periton ile birlikte bulunur (12). Beslenmesini Arteria İliaca İnterna'nın dalları olan A.Vesica İnterior ve Superiordan alır. Venleri ise plexus halinde vena iliaca internaya dökülürler. Lenfatikleri ise iliak ve paraaortik lenf nodlarına drene olur. Sinirlerinden parasempatikler S2-S4 den, sempatikler ise L.1.2.3 den gelirler (11).

2.3-HİSTOLOJİ

Normal mesane ve trigonal ürotelyumunun tanımlanması Clayson ve Cooper (1970), Firth ve Hicks (1973) ve Koss'a (1975, 1985) dayanmaktadır (13).

Mesane duvarı 4 tabakadan oluşur: a) epitel (urothelium, ürotelyum), (b) lamina propria, (c) mükülaris propria, ve (d) adventisya veya seroza (14).

Mesane, üreter ve renal pelvis bölgelerindeki epitel transizyonel epiteldir. Transizyonel epitelin histolojik görünümü nonkeratinize skuamöz epitel ile pseudostratifye kolumnar epitel arasındadır. Bazı histolog ve patologlar ürotelyum (urothelium) teriminide kullanmaktadırlar (15). Transizyonel epitel daha kalındır boş idrar kesesinde epitel hücrelerden oluşmuş 6-8 tabakadan oluşmuştur. Fakat kese dolu iken bu tabakaların sayısı 2 veya 3'e iner (12). Jacobs ve ark. (1978) yaşlı hastalarda ürotelyumun 1-2 hücre tabakasından ibaret olduğunu belirtmişlerdir (13).

Minör kaliks bölgesinde ürotelyum 2-3 hücre, üreterde ise 5 hücre kalınlığındadır (15). Elektron mikroskopide, yüzeyel hücrelerin apikal, düzleşmiş vesiküllere sahip oldukları görülür. Bu vesiküller yedek yüzeysel plazmalemmaya benzeyen asimetric trilaminar membran ile örtülüdür. Bu vesiküller yedek yüzeysel membran materyalini yansıtabilirler; kesenin genişlemesi sırasında süratli hareket ederek kese yüzeyini arttırabilirler. Epitelin altında, küçük, düzensiz kas lifi gruplarından oluşan kesintili mükülaris mukoza bulunur. Özellikle üreterik ve üretral orfisilerin yakınında olmak üzere lamina propria içerisinde birkaç küçük bez bulunur. Bezler basit veya dallanma gösteren duktuslara sahiptir ve hücreleri

berrak mukus salgırlarlar. Lamina propria kalındır ve gevşek bir dış tabakaya sahiptir; bu tabaka bazen submukoza olarak tanımlanır (12). Mukoza 3 tabaka içerir. Superfisiyel, intermediat ve bazal. Süperfisiyel hücreler tek bir sıra halinde, geniş eozinofilik sitoplazmalı iri eliptik hücrelerden oluşur ve şemsiye hücreleri olarak adlandırılırlar. İntermediat hücreler küboidal veya alçak kolumnar şekildedirler. İnce noktalanma tarzında kromatin içeren oval nüveleri ve belirgin sınırlı geniş sitoplazmaları vardır. Bazal tabaka devamlı bir bazal lamina üzerinde bir sıra küboidal hücrelerden oluşmaktadır (16). Mikroskobik ve ultrastruktürel olarak normal ürotelyum için benign morfolojik varyantlar tariflenmiştir. Koss çalışmasında 100 gross olarak normal mesaneyi postmortem incelemesi sonucunda %93 de Brunn's nests (adalar), sistitis sistika veya skuamöz metaplazi tespit etmiştir. Lamina propria mukozal bazal membran ile mükülaris propria arasında yer alır (15). Lamina propria gevşek konnektif doku içerisinde vasküler ađ ve lenfatik damarlardan zengin olup, az oranda elastik lifden oluşmaktadır (16). Normal ürotelyumda lenfositler, lenfoid folliküller, mast hücreleri, brunn nestler (adalar) veya kistlerin gözlenmediği, 50000 ürotelyal hücre sayılmasına rağmen mitoz görülmediği bildirilmiştir. Normal mesane ürotelyumunda proliferatif aktivite düşük seviyededir (13).

2.4-MESANE KANSERLERİ

2.4.1-TANIM

Neoplazi sözcük olarak yeni büyüme anlamına gelir. Willis neoplazmı 'normal dokuyu aşan ve onunla koordine olmayan, değişime yol açan uyarı durduktan sonra bile aynı şekilde aşırı büyümeye devam eden anormal doku kütleli' olarak tanımlar. Esas olarak bütün neoplazmların kökeni, normal büyüme kontrollerine cevabın kaybıdır. Genel tıp kullanımında neoplazm sıklıkla tümör olarak anılır. Malign tümörlerse topluca kanser olarak adlandırılır. Malign olarak değerlendirilen neoplazm, komşu yapılara yayılan, onları harap eden ve uzak bölgelere yayılarak (metastaz) ölüme yol açan lezyondur (1).

2.4.2-EPİDEMİYOLOJİ

Amerikan Kanser Derneği Amerika'da (ABD) 2007 yılında 1,444,920 kanser vakası beklemektedir. Bunlardan 559,650 de ölüm (erkek: 289,550, kadın: 270,100) olacağını öngörmektedir. Mesane kanserleri erkeklerde en sık görülen 4. kanser türüdür. Prostat kanseri %29, akciğer ve bronş kanseri %15, kolon-rektum %10, mesane %7 dir. Aynı dernek mesane kanserleri için 2007 yılı içerisinde 67,160 yeni vaka (erkek: 50,040, kadın: 17,120)

ve 13,750 yeni ölüm (erkek: 9,630, kadın: 4,120) beklemektedir. Mesane kanserleri erkeklerde kanserden ölüm oranları içerisinde % 3 ile 8. sırada yer almaktadır (2).

Kadınlarda ise tüm kanserler içerisinde %2,4 ile 9. sırada yer almaktadır. Kanserden ölüm oranı ise %1,5'dur. Mesane kanserleri her yaşta görülürler. Ancak genel olarak hastalık orta yaş ve daha ileri yaşlarda ortaya çıkar, ürotelyal karsinom tanısı alma yaşı erkeklerde ortalama 69, kadınlarda 71'dir. İnsidans mesane kanserlerinde yaş ile direkt olarak artış gösterir. 65-69 yaşları arasında her 100,000 erkek için 142, kadınlarda her 100,000 de 33 iken, 85 yaş ve üstünde her 100,000 erkekten 296 da, her 100,000 kadınında 74 'nde karsinom gelişmektedir. Mortalite yaşlı insanlarda yüksektir. 65-69 yaşları arasında erkeklerde %14, kadınlarda %18 , 80-84 yaşları arasında ise bu oran % 30 ve % 37 dir (3).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2000 yılı verilerine göre (World Health Organization, WHO) dünya genelinde 132,432 kişi ölmüştür. Mesane kanserleri etnik olarak farklılıklar göstermektedir. Amerika'da yaşayan, beyazlarda her 100,000 de %17,7 iken siyah ırkda bu oran % 9,2, Asyalılar da %7,5 , Hintlilerde %2,6 dır. Ölüm oranları ise beyazlarda her 100,000 insanda (7 yıllık takip sonucunda) %3,3, siyah ırkda %3,1 olduğu bildirilmiştir (17).

Mesane kanserlerinin %90'ından fazlası transizyonel hücreli karsinomlardır. Daha az sıklıkla adenokarsinom (%6), küçük hücreli karsinom (%1 den az) görülür. WHO 2000 yılı verilerine göre dünyada 336 bin yeni mesane kanseri olgusu tanımlandı (18). Relatif 5 yıllık yaşam oranı tüm stajeler için %80,8 iken sırasıyla lokal, bölgesel ve uzak yayılım gösterenlerde %93,7 , %46,0 ve %6,2 dir (2). Dünyada mesane kanseri insidansı tablo 1 de verilmiştir (19).

**Dünyada, Bazı Ülke ve Bölgelerde
Her 100000 Kişide
Mesane Kanseri İnsidansı**

Ülke/Bölge	Erkek %	Kadın %
Güney Avrupa	27,1	4,1
Kuzey Amerika	24,1	6,4
Batı Avrupa	23,6	5,4
Kuzey Afrika	20,3	3,6
Kuzey Avrupa	16,9	4,9
Avustralya/Yeni Zellanda	15,5	4,6
Doğu Avrupa	14,7	2,2
Güney Asya	12,8	2,6
Güney Afrika	10,5	3,4
Güney Amerika	9,5	2,7
Japonya	7,9	1,8
Çin	3,8	1,4

Tablo-1: Dünyada ve bazı ülkelerde mesane kanseri insidansı (19).

Türkiye'ye ait ilk nüfus tabanlı veriler (İzmir İlinde Kanser İzleme ve Denetim Merkezi), mesane kanserinin Türkiye'de erkeklerde en sık görülen ürolojik kanser olmakla kalmayıp tüm kanserler içinde en yaygın kanserlerden biri olduğunu da göstermektedir. Türkiye'de mesane kanseri insidansı erkeklerde yüz binde 13 ile batı ülkelerine yakındır, kadınlarda ise erkeklerin yaklaşık onda biri kadardır (yüz bin nüfusda 1.2) (4).

2.4.3-ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Rehn 1895 de endüstriyel iş sahaları ile birlikte mesane kanserlerinde artışı bildirmiştir. Aromatik Aminler gibi naftilaminler, benzidin, bifeniller mesane karsinogeni

olarak tespit edilmişlerdir. Organik aminlere maruziyet relatif olarak mesane kanser insidansının artışı ile ilişkilidir. Bu kimyasallar içerisinde boya maddeleri, kauçuk (lastik), makyaj malzemeleri, tekstil ürünleri, laboratuvar işlerinde çalışanlar, deri işleri ile uğraşanlar ve matbaa işleri yer alır. Genel olarak sigara içimi ile relatif olarak mesane kanseri gelişimi artmıştır. Genel popülasyona göre 4 kat artmış risk vardır. Sigara içerisindeki 2-naftilamin, nitrosaminler , ve triptofan (tryptophan) metabolitlerinden kuşulanılmaktadır (14).

Sigara içimi mesane kanserlerindeki en önemli risk faktörü olup bu erkekler için %50, kadınlar içinse %35 olarak hesaplanmaktadır. Sigara içiminden 1-4 yıl sonra kanser riski %30 iken, 25 yıl sonra bu risk %60 dır. Sigara dumanını inhale edenler ile etmeyenler arasında orta derecede risk vardır. Yapılan bazı çalışmalarda pipo içicilerinde de riskin arttığını göstermiştir (20). Uluslararası bir çalışmada Morrison ve arkadaşları puro ve pipo kullanımının mesane kanseri riskini çok az değiştirdiğini rapor etmişlerdir. Ancak bu çalışmada puro ve pipo içenlerin sayısının az olması ve tam aksini gösteren çalışmaların da olduğu unutulmamalıdır. Sigaranın mesane kanseri yapıcı etkisi cinsiyetten bağımsızdır. Kadınlar, sigara kaynaklı kanser riskine en az erkekler kadar duyarlıdır (4). Muhtemelen heredite, önemli enzim indüksiyonu, aminofenil detoksifikasyonu diğer varsayılan mesane karsinogenleridir. Bu enzimler içerisinde N-asetiltransferaz 2 (NAT2), sitokrom P450 1A2 (CYT 1A2), ve glutatyon S-transfereaz M yer almaktadır (21).

Aromatik aminler ve bazı triptofan metabolitleri (Anthranilic acid, 3 hydroxy Anthranilic acid) karsinojenik ajan olarak bildirilmişlerdir (22).

Yirminci yüzyılın ilk yarısında boya endüstrisinde yaygın olarak kullanılan aromatik aminlerden biri olan 2-naftilamin ile deneysel kanser oluşturulması, etyolojik ilişkiyi desteklemiştir. Benzidin ve 4-aminobifenile maruz kalan işçilerde mesane kanseri 30 kat daha fazla saptanmıştır. Alüminyum, boya, petrol, lastik ve tekstil endüstrilerinde kullanılmakta olan 4-aminobifenil, 2 naftilamin, benzidin, 2-kloro-anilin ve ortotolidin insanlar için kanserojen özellik taşımaktadır. Mesane kanserlerinin yaklaşık % 20'inin endüstriyel kimyasal karsinojenlere maruz kalma sonucu geliştiği tahmin edilmektedir (4). Öte yandan fenasetin, klorfenazin ve siklofosfamid ile artmış mesane kanseri sözkonusudur. Schistosoma haematobiuma bağlı kronik enfeksiyon sonucunda skuamöz hücreli karsinom gelişir. NAT2 yavaş asetilatör ve GSTM1 önemsiz genotipi ile yine artmış risk vardır (20). Diyetle artmış taze meyve ve vejetable yiyecekler ile risk azalırken, mikronutrisyenlerden vitamin A, ve özellikle karotenoidlerin eksikliği ile risk artmakta, vitamin C ve E ile ilgili yapılan çalışmalar ise sonuçsuz kalmıştır (23).

Bir diğ er faktör Arsenikdir (24). Mesane kanseri ile ilgili kimyasal karsinojenler ve meslek hastalıkları tablo-2 de verilmiştir (25). Arsenik içeriğ i yüksek olan iç me suyu, deride ve bir çok iç organda , bu arada mesanede kanser oluşturabilir.

Radyoterapi mesane kanseri gelişimi açısından bir risk faktörüdür. Over kanserli olgularda gerçekleştirilen bir olgu-kontrol çalışması, radyoterapi alan hastalarda cerrahiye göre mesane kanseri riskinin daha fazla ortaya koymuştur (4).

**Mesane Kanseriyle İlişkili Kimyasal
Maddeler ve Mesleki Hastalıklar**

Kimyasallar	Mesleki Hastalıklar
Alfa ve Beta Naftilamin	Tekstil işçileri
4-Aminobifenil	Boya işçileri
Benzidin	Lastik ve Kauçuk işçileri
Cholornaphazin	Deri işçileri
4-Chloro-o-toluidin	Matbaacılar
o-Toluidin	Kamyon şöforleri
4,4'-Methylene bis (2-chloroanilin)	Matkap baskı operatörleri
Methylene dianilin	Kimya işçileri
Benzidin-deriveleri azo boyları	Petrol işçileri
Fenasetin-içeren bileşikler	Kadın kuaförleri

Tablo-2: Mesane kanseri ile ilgili kimyasal karsinojenler ve meslek hastalıkları (25).

Alkol tüketiminin mesane kanseriyle ilişkisi çeşitli çalışmalarda tartışmalı bulunmuştur. Efektif olmamasına rağmen alkol içimi erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla %1,3 ve %1.0 kahve içimi ise %1,26 ve %1,08 dir. Çay içimi ile doğrudan bir ilişki bulunamamış. Yağ içeriğ i yüksek dietle beslenenlerde risk atmıştır. Ancak bazı çalışmalarda diğ er antioksidanların eksikliklerinde Vitamin E ve Selenyumla ilişki kurulmuşken, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, demir, Vit. B1, B2, B6, B12, niasin, folik asitle ilişki gösterilememiştir (20).

Yapay tatlandırılar (sakkarin) önceleri suçlanmış ancak yapılan çalışmalarda kanıt gösterilememiştir. Diğ er üriner trakt enfeksiyonları ile üriner sistemdeki taşlar mesane epitelinde kronik irritasyon yaratarak mesane kanseri riskini arttırır. Birinci derece akrabası

mesane kanseri olan kişilerde aile hikayesi olmayanlara göre yaklaşık 2 kat artmış risk vardır (26).

Özellikle kronik sistit ve taş ile bağlantılı olarak mesanenin skuamoz hücreli karsinomunda artış sözkonusudur. Human Papilloma Virus (HPV) ile Transizyonel Hücreli Karsinom (TCC) arasında % 2-35 arasında değişen çalışmalar yapılmıştır. Siklofosfamid tedavisi görenlerde 9 kat artmış risk vardır. Siklofosfamidin üriner metaboliti olan Acroleinin hemorajik sistit ve mesane kanserinden sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Siyahayak hastalığı özellikle Taiwan'da kalp ve vasküler hastalığı olanlarda mesanenin TCC arasında ilişkiden bahsedilmektedir. Belçika'luların tükettiği otlar (*Aristolochia fangchi*, Chinese, *Stephania tetrandra* ve *Magnolia Officinalis*), renal transplantasyon hastaları da önemli risk faktörleridir.

Onkogenler; yapılan onkolojik çalışmalar genetik değişikliklerin malign tranformasyonla sonuçlandığını göstermiştir. Birkaç farklı potansiyel mekanizma ile genetik değişikliğe yol açabilir (3).

2.4.4-ONKOGENLER VE TÜMÖR BASKILAYICI GENLER

Karsinogenezisin temelinde öldürücü olmayan genetik hasar yatar. Genetik hasarın esas hedefi olan 3 tür normal regülatör gen vardır: Büyümeyi uyaran protoonkogenler, büyümeyi inhibe eden kanser baskılayıcı genler (antionkogenler) ve programlı hücre ölümü veya apoptozu düzenleyen genler. Bunlara ek olarak hasara uğrayan DNA onarımını düzenleyen dördüncü gen türü karsinogeneziste önemli rol oynar.

2.4.5-ONKOGENLER

Kanser hücresinde otonom hücre büyümesini uyaran genler onkojen adını alır. Protoonkojenlerin mutasyonundan kaynaklanır ve normal büyümeyi uyaran sinyallerin yokluğunda hücre büyümesini uyarma yeteneği ile karakterizedir. Ürünleri onkoprotein adını alır. Önemli regülatör proteinlerden yoksun oluşu ve büyüme faktörleri veya dış uyarılara bağlı olmadan değişmiş hücrelerde yapılması dışında normal protoonkojen ürünlerine benzer (1).

P. Rous 1910 yılında bir tümörden elde ettiği Retrovirüsü tavuğa aktardığında kanser meydana geldiğini tanımlamıştır. RNA tümör virusu (Retrovirüs) ile ilk kez karsinogeneziste genetik faktörlerin rol aldığı gösterildi. Protoonkogenlerin etkilediği yerler içerisinde growth faktörler, tirozin kinaz reseptörleri, sinyal üretenler, transkripsiyon faktörleri, hücre yüzey proteinleri, hücre döngüsü faktörleri, apoptozis ve DNA onarımı yer alır.

Onkogenlerin aktivasyon mekanizması 4 şekilde gerçekleşir:

- 1)Kromozomal translokasyon
- 2) Gen Amplifikasyonu
- 3) Nokta Mutasyonu
- 4) Viral İnsersiyon (27).

İnsan kanserleri ile ilişkili DNA virüsleri; Epstein Barr Virüs, Hepatit B Virüs, Human Papilloma Virüs, RNA virüsleri; Human İmmunodeficiency Virüs (HIV-1), Human T- Cell Leukomia Virüs Type 1 (HTLV-1), HTLV-2, HTLV-5 dir. İnsanda tümör oluşturan retroviral onkogenler ise; v-ABL, v-ERBA, v-ERBB, v-FMS, v-HRAS, v-KRAS, v-JUN, v-MYB, v-MYC, v-SIS, v-SRC dir . İnsan tümörlerinde onkogenler ve tanı metodları tablo-3 de verilmiştir (28).

İnsan Tümörlerinde Onkogenlerin Tanı Metodları

Tanı Metodu	Onkogen
Amplifikasyon	ERBB2,MYCL,MYCN
Kromozomal Translokasyon	ABL, BCL1,BCL2, MYC
Retrovirüslerle Homolog	HRAS,KRAS,SRC
İnsersiyonal Mutagenesis	EVI1,INT1
Transfeksiyon analiz	MAS,MET,MYC,RAS,TRK

Tablo-3: İnsan tümörlerinde onkogenler ve tanı metodları (28).

Büyümeği uyararak onkogenler; PDGF (Platelet Deriviye Growth Faktör), EGF (Epidermal Growth Faktör), FGF1-7 (Fibroblast Growth Faktör 1-7), IGF1-2 (Insilün Growth Faktör 1-2), TGF Alfa,Beta (Transforming Growth Faktör Alfa,Beta).

Büyümeği uyararak hücre nükleusu transkripsiyon faktörleri; MYC, FOS, JUN, MYB, SKI, EV1, REL . İnsan tümörlerinde onkogenler tablo-4 de verilmiştir (28).

İnsan Tümörlerinin Onkogenleri

Tümör	Onkogen
Mesane	HRAS,KRAS
Beyin	ERBB1,SIS
Meme	ERBB2,HRAS,MYC
Servikal	MYC
Kolorektal	HRAS,KRAS,MYB,MYC
Mide	ERBB1,HST,MYB,MYC,NRAS,YES
Akciğer	ERBB1,HRAS,KRAS,MYC,MYCL,MYCN
Melanoma	HRAS
Nöroblastoma	NMYC
Over	ERBB2,KRAS
Pankreas	KRAS,MYC
Prostat	MYC
Testis	MYC
Lösemi	ABL,MYC, BCR, BCL1, BCL2

Tablo-4: İnsan tümörlerinde onkogenler (28).

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR), epidermal büyüme faktörü (EGF) ile aktive edilen bir transmembran glikoproteindir. EGFR'nün aktivasyonundan sonra hücre içi tirozin kinazın fosforile olmasıyla hücrede proliferasyon, transformasyon ve bölünme gerçekleşir. Normalde ürotelyumun bazalinde yerleşmesine karşın değişici epitel karsinomunda tüm tabakalarda EGFR ekspresyonunda artış bulunur (4).

İnsan malignitelerinde bilinen önemli onkogenler c-H-ras, c-myc, mdm2, ve HER2/neu (c-erbB2) dir (29).

2.4.5.1- c-H-ras

Ras gen ailesi, hücre zarından sinyal iletiminin düzenlenmesinde görev alır. İnsan tümörlerinin % 30'unda Ras iletim yolunun aşırı aktivasyonu söz konusudur. Ras proteinlerinin aktif hale geçebilmesi için hücre zarına yerleşmesi gerekir. İstirahat halindeki hücrelerde Ras proteinleri inaktif Ras-GDP konformasyonunda bulunur. Hücrenin uyarılması ile fosforilasyon sonucu aktif Ras-GTP konformasyonuna dönüşür. GDP yerine GTP

bağlanarak aktif Ras GTP konformasyonuna dönüşür. Ras aktivasyonu dönüşümlüdür. Mutant Ras proteinleri, aktif Ras GTP formunda kalır ve hücre bölünmesi için sürekli sinyal üreterek kontrolsüz hücre bölünmesine neden olur (30).

c-H-ras geni, aktif genin tutulumu insan mesane kanserinin gelişimi ve progresyonu ile ilişkilidir. Ras geni ailesi mutasyonel çalışmalarda tanımlanan değişiklikler, mesane kanserlerinin %20 den fazlasında H-ras geninin kodon 12 ve 61 de meydana gelmiştir. Bir çalışmada PCR (polymerase chain reaction) amplifikasyonu takiben oligonukleotid spesifik hibridizasyon ile mesane tümörlülerin %36 da H-ras geni kodon 12 de mutasyon rapor edilmiştir. Genel olarak kodon 12 de tek nokta mutasyonu (G>A), H-ras aktivasyonuna neden olmakla beraber diğer mutasyonlarda tanımlanmıştır (29).

2.4.5.2- c-myc

MYC protoonkogeni gerçekte bütün hücrelerde salınır, sessiz bir hücre sinyal aldığı zaman MYC proteini hızla hücreyi bölünmeye götürür. MYC proteini DNA'ya bağlanır, büyüme ile ilgili sikline bağımlı kinaz (CDKs) gibi değişik genlerde kopyalama aktivitesine sebep olur ve ürünü olan gen hücreyi siklusa sokar. Normal hücrede MYC düzeyi hücre siklusu başlamadan hemen önce nerdeyse bazal düzeye iner. MYC geni onkogeni türü devamlı salım veya aşırı salım ile birlikte ve böylece devamlı proliferasyon sağlanır (1).

Myc gen ailesi hücre proliferasyonu ve encod için DNA bağlayıcı aktivite içeren nuklear fosfoproteinler için önemli bir regülatördür. C- myc onkogeni overeksprese eden birkaç insan tümörlerinden biridir mesane kanseri. Deregülasyonun meydana geliş kromozomal translokasyon ve gen amplifikasyonu ve promoter hücre proliferasyonu çalışmalarında myc overekspresyonu tanımlanmıştır. Mesane kanserlerinde c-myc geni overekspresyonun genetik mekanizması bilinmemektedir, overekspresyon ile yüksek gradeli mesane kanserleri arasında ilişki gösterilmiştir. Kotake c-myc gen ekspresyonu ile mesane kanseri nükleer grade arasında korelasyonu tanımlamıştır. Bir çelişkili çalışmada Lipponen myc proteinin prognozla ilgili olarak mesanenin TCC arasında bağımsız olmayan bir ilişki bulmuştur. Günümüzde halen c-myc gen ekspresyonunun prognostik önemi bilinmemektedir ve prognostik rolünün gelecekte tanımlanmasına ihtiyaç vardır (29).

2.4.5.3. c-erbB-2

Protoonkogen c-erbB-2 (diğer adı HER-2/neu) geniş kapsamlı çalışmalarda meme, prostat ve mesane kanserlerinde bulunmuştur. C-erb-2 onkogeni encod transmembran glikoproteini, epidermal growt faktör reseptörüne benzer, tirozin kinaz aktivitesi ve hücre

büyüme stimülasyonu kabiliyetine sahiptir. Meme kanserinde tümör progresyonu ve survey ilişkisi tanımlanmıştır. Bir kaç araştırmada c-erbB-2 ekspresyonu ile mesane kanserli hastalar arasında high stage tümör, artmış tümör progresyonu, artmış metastaz insidansı ve azalmış yaşam kalitesi arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu çalışmalarda prognostik değer olarak tanımlanırken diğer çalışmalarda tartışmalı sonuçlar rapor edilmiştir (29).

Mesane kanserinde son yıllarda karşılaştırmalı genetik hibridizasyon (comparative genetic hybridization ,CGH), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), heterozigosite kaybı (based loss of heterozygosity, LOH) analizi, floresan insutu hibridizasyon (fluorescent in situ hybridization ,FISH), ve DNA mikroarray ile kombine lazer başlıklı mikrodiseksiyon (laser-capture microdissection, LCM) ve dokuda mikro tarama (tissue microarray ,TMA) gibi tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Yapılan bir çok CGH çalışmasında ürotelyal karsinomlar için ortak görüş birliğine varılmıştır. İlk olarak yüksek oranlarda pT1 tümörler için genetik değişiklikler görüldü, ortalama 6,5-9,8 kromozomda dengesizlik ile iyi diferansiye papiller pTa tümörler de ortalama 2,3-3,7 kromozomda dengesizlik saptandı. Çok sayıda genetik değişikliğin tarandığı CGH çalışmalarıyla ürotelyal kariniomlarda en sık bulunan değişiklikler 1q, 8pq, ve 20q genlerinde iken az oranda 8p, 11p, ve 9pq de saptanmıştır. Ürotelyal mesane kanserlerinde tutulan onkogenler tablo-5 de verilmiştir (31).

**Ürotelyal Mesane Kanserlerinde
Tutulan Onkogenler**

Onkogen	Lokus	Genetik Değişiklik
P63, TP73L	3q27	Promoter metilasyon
EGFR-1	7p12	Amplifikasyon/overekspresyon
ERBB2	17q21	Amplifikasyon/overekspresyon
STK15	20q13	Amplifikasyon/overekspresyon
TRIO	5p15	Amplifikasyon/overekspresyon
E2F-3	6p22	Amplifikasyon/overekspresyon
MET	7q31	Amplifikasyon/overekspresyon
MYC	8q24	Amplifikasyon/overekspresyon
FGFR1	8p13	Amplifikasyon/overekspresyon
CCND1	11q13	Amplifikasyon/overekspresyon
MDM2	12q13	Amplifikasyon/overekspresyon
TOP2A	17q21	Amplifikasyon/overekspresyon
CDC91L1	20q11	Amplifikasyon/overekspresyon

Tablo-5: Ürotelyal mesane kanserlerinde tutulan onkogenler (31).

2.4.5.4. p63

p53 ile ilgili genler, p63 ve p73 1997 de tariflenmiştir (7).CGH analizi ile ürotelyal karsinomda 3. kromozomun uzun kolunda amplifikasyon tanımlandı. 3q27-29 bölgesine yerleşmiş olan encod p63 geni, p53 genin homologudur. P53 benzeri, p63'ün hücre siklusunu ve/veya apopitozisi durdurduğu ve encod 2 majör izoformu olduğu, transkripsiyonel aktif (TA) p63 ve dominant negatif (ΔN) p63 tanımlanmıştır (31). İmmünohistokimyasal olarak insan epitelyal dokusu içerisinde bazal hücreler yüksek oranlarda p63 eksprese olmaktadır. Sıklıkla göze çarpan en az 6 gen ekspresyonu, encod proteinler transaktivasyon, DNA bağlayıcı, oligomerizasyon p53 ilgi alanına benzer özellikler göstermektedir (32).

P53 ailesinin 2 üyesi ; p73 ve p63/p40/p51/p73L/KET , 1p36.3 ve 3q27–29, yaklaşık (3– 8) de tanımlanmıştır. İlk olarak yapılan çalışmalarda mesane tümörlerinde TAp63 ve DeltaNp63 'ün ekspresyonu tanımlanmıştır. Diğer çalışmalarda değişik p63 ekspresyonu komplike mekanizmalar içerisinde epigenetik faktörler, diğer alleller veya mutasyonel gen değişiklikleri tanımlandı. P63 ekspresyonu özellikle DNp63 yüksek proliferatif potansiyelli bazal hücrelerde görülürken, alttaki terminal diferansiye hücrelerde ekspresyon görülmez. Mesane tümörlerinde TAp63 ve DNp63 analizinde, düşük TAp63, yüksek DNp63 ekspresyonu tümör stage ve grade korele bulunmuştur (33).

p63 süperfisiyel tümörlerde, tümör hücrelerinin % 68'i eksprese olurken , invaziv tümörlerde tümör hücrelerinin % 16'ı eksprese olmakta, ürotelyal diferansiyasyon ve tümör büyümesinin supresyonunda rol oynadığı ileri sürülmektedir (31).Değişik p63 ekspresyonu ile tümör grade, tümör stage ve lenf nodu metastazı ile kuvvetli ilişki vardır. Ancak multivaryant analizlerde düşük p63 tutulumu ile hasta yaşam kalitesinin bağımsız olduğu gösterilmiştir (31).

2.4.5.5-mdm-2

Mesane kanserinde mdm-2 gen amplifikasyonu nadiren görülmektedir. Mesane tümörlü hastalarda bu genin %20-30 oranında aşırı eksprese olduğunun bildirilmesine karşın, sistektomi uygulanan hastalarda kanserin doğal seyrine etkisi saptanamamıştır. Bununla beraber çoklu değişken analizinde mdm-2 ve p53 birlikte değerlendirildiklerinde hastalığın progresyonu ve yaşam süresi bakımından bağımsız değişken oldukları görülmektedir.

2.4.5.6-bcl-2

Artmış bcl-2 ekspresyonu, hücre döngüsünü etkileyerek apoptozise gidişi engellemektedir. Sistektomi uygulanan hastalarda bcl-2 ekspresyonu ve genel yaşam süresi arasında bir ilişki bulunamamasına karşın, radyoterapi alan hastalarda hastalığın progresyonuna etkili olduğu görülmektedir (5).

2.4.5.7-Büyüme Faktörü Reseptörleri

Değişik tümörlerde büyüme faktörü reseptörlerinin normal mutasyonu ve patolojik aşırı yapımı gösterilmiştir. Mutant reseptör proteinleri, çevrede büyüme faktörü olmadığı zaman bile, hücreye devamlı mitojenik sinyal salar. Büyüme faktörü reseptörlerinin aşırı yapımı, mutasyondan daha sıktır. Bu aşırı yapım normalde proliferasyonu tetiklemeyen seviyedeki normal büyüme faktörü seviyesine aşırı cevap veren kanser hücrelerini ilgilendirir.

Aşırı yapımın en iyi belirlenen örneği epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGF) reseptör ailesini ilgilendirir (1).

Epitelyal growth faktör reseptörü (EGFR1), tirozin kinaz, ERBB1 genleri 7p12.3-p12.1.7 de lokalizedir. EGFR1 amplifikasyonu ürotelyal karsinomların %4.6 da, protein overekspresyonu ise tümörlerin %23 de rapor edilmiştir. EGFR1 amplifikasyonu/overekspresyonu ile ürotelyal karsinomlarda tümör proliferasyonu, agresif tümör davranışı ve kötü prognoz ile ilişkilidir (31).

Protein tirozin kinazlar hücre regülasyonunda önemli rol oynar, proliferasyon, migrasyon, adezyon ve potansiyel hücrel transformasyon gibi. Tip-1 ErbB reseptör ailesi protein kinazlar içerisinde EGFR, ErbB2 (c-erbB-2, HER-2/neu), ErbB3, ve ErbB4 bulunur. . EGFR tek reseptör çalışmasında tümörlerde %72,2, %44,5 ErbB2, %56,3 ErbB3, %29,8 ErbB4 ekspresyonu gözlenmiştir (34).

20q bölgesi amplifikasyonunda değişik insan malignensileri gelişir. Ürotelyal karsinomlarda 20q amplifikasyonu, agresif fenotip ve tümör anaploidi ile ilişkilidir. 20q13 bölgesi encod geni serin treonin protein kinaz 15 (STK-15) ve Aurora-A kinaz olarak bilinir. STK-15/Aurora-A amplifikasyonu ürotelyal karinomların %35 de kuvvetli anaploidiyle ilişkilidir. Sonuç olarak hücre siklus düzenleyicilerinin tutulumu p53, pRB, p16NK4a, p14ARF, cyclin D1, p27, CDK4, ve cyclin E mesane tümörögenезisinde de tutulduğu görülmektedir (31).

2.4.6 Tümör Baskılayıcı Genler

Kanser süpressör genlerinde delesyon veya inaktivasyon kontrolsüz büyüme veya hata, direk hücrelerde DNA hasarından programlı hücre ölümüne genetiksel değişik klonlarda kontrolsüz proliferasyonla sonuçlanır (3).

Tümör süpressör genlerinin kanser oluşumunu önleme mekanizmaları:

- 1) Hücre proliferasyonunu inhibe etme
- 2) diferansiyasyonu indüksiyonu veya hücre ölümü
- 3) DNA onarımının stimülasyonu (27).

Spesifik genetik bölgelerde delesyon veya inaktivasyon kanser oluşumuna yol açabilir. Retinoblastoma (Rb) geni kromozom 13 (13q) ve p53 geni kromozom 17 (17p) en iyi çalışılan tümör süpressör genleridir. Mesane kanserlerinin progresyonunda ve oluşumunda önemli rol oynarlar. Ek olarak mesane kanserlerinin % 60 da bulunan kromozom 9 delesyonu öteden beri bilinen en az 2 mesane kanseri süpressör geni kadar kuvvetli bir delildir (35). İnsanlarda bilinen bazı tümör süpressör genler ve ilişkili kanserler tablo-6 da verilmiştir (28).

İnsanlarda Bilinen Bazı Tümör Supresör Genler

Gen	Lokus
Nörofibromatozis 1 (NF1)	17q11
Nörofibromatozis 2 (NF2)	22q12
Multipl Endokrin Neoplazi1 (MEN1)	11q13
Retinoblastom (RB)1	13q14
BRCA1	17q21
BRCA2	13q12.3
TP53	17p13
Wilms Tumor1 (WT1)	11p13

Tablo-6: İnsanlarda bilinen bazı tümör süpresör genler ve ilişkili kanserler (28).

2.4.6.1- Retinoblastom (RB) Tümör Baskılayıcı Geni

İlk tanımlanan tümör baskılayıcı genidir. RB gen ürünü incelenen her hücre türünde bulunan DNA bağlayan bir proteindir, aktif fosforile olmamış veya inaktif fosforile olmuş halde bulunur. Aktif durumda RB, hücrenin siklusta G1'den S fazına ilerlemesinde fren görevi yapar. Hücre büyüme faktörleri ile uyarıldığı zaman, RB proteini fosforilasyonla inaktif hale gelir, fren serbest bırakılır ve hücre G1 den S fazı noktasına geçer. Hücre S fazına girince, ilave büyüme faktörü uyarısı olmadan, bölünme başlatılır. M fazı sırasında sellüler fosfatlarla RB'den fosfat grupları alınır ve defosforile RB şeklinde rejenere olur. RB fosforilasyonunu kontrol eden genlerdeki mutasyon kaybı etkisini taklit eder; böyle genler RB genine sahip pek çok kanserde mutasyona uğramıştır (1). Kromozom 13 üzerinde yer alan RB geni ile mesane kanseri progresyonu arasında ilişki bulunduğunu düşündürecek veriler bulunmaktadır (4). RB geni mutasyonu mesane kanserlerinin yaklaşık % 30 da görülmektedir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda RB ile artmış tümör grade, stage ve kas invazyonu arasında yeterli ilişki olmadığı saptanmıştır (35).

2.4.6.2- TP53-TÜMÖR BASKILAYICI GENİ

TP53 geni insan kanserlerinde en sık görülen gen değişikliğidir (3). TP53 geni encod 53kDa transkripsiyon faktörü DNA onarımı ve apopitozisinde kritik role sahiptir (35). TP53 çoğalma karşıtı etki gösterir, fakat apopitozu düzenlemesi bakımındanda önemlidir. Esas olarak TP53 santral stres monitörü olarak görülebilir, hücreyi uygun cevaba doğru yönlendirir, hücre siklusunu durdurur veya apopitoza götürür. Anoksi gibi bir grup stres TP53 cevap yolunu tetikler, uygun olmayan onkogen salımı (MYC gibi) ve DNA bütünlüğünde hasar yapar. TP53'e bağlı hücre siklusu duraklaması DNA hasarına ilk cevap olarak düşünülebilir. TP53 'genomun koruyucusu' olarak adlandırılmaktadır. TP53 kaybında DNA hasarları onarılmamaktadır. Mutasyonlar bölünen hücrelerde sabitlenmekte ve hücreler malign transformasyona doğru ilerlemektedir (1). Sıklıkla delesyon bölgelerinden ürotelyal karsinom genomu kromozom 3p14.2 kısa koluna lokalize birkaç tümör supressör genlerden biri frajil histidin triadı (FHIT) 'dir. FHIT geni aberasyonları, azalmış FHIT protein ekspresyonu ile sonuçlanan çok sayıda tümör tanımlanmıştır: Akciğer, serviks, meme ve mesane (31). FHIT DNA hipermetilasyonu ile tumor supressör gen benzeri destekleyici bölge, sıklıkla tümörögenesis olayında sessizce etkilidirler. Mesane kanserinde bilinen örnek baskın genler ve tümörlerinde pozitiflik oranları : Np63 %63, katedrin-1 (CDH1) %36, RAS (RASSF1A) %35, CDH13 %29, Frizzled (Fz)-related protein 1 (sFRP1) %29, FHIT %16, Retinoik Asit %15 (RAR), p16 %7, DAPK %4 (36).

İnsan p53 geni 17p13.1 kromozomunda, 11 ekson, 19,200 bp'den oluşur (37). İnsan kanserlerinin % 50 den daha fazla oranda mutasyonel değişikliklerde TP53 ve protein ürünlerinin saptanması bu yöndeki çalışmaların merkezi haline getirmiştir. Kapsamlı bilgilendirme kataloglarında 50 den fazla farklı hücre ve doku tipinde mutasyonlar olmakla beraber bazı kanser türleri asla TP53 mutasyonunu seçmezler. Çok nadiren delesyonlar veya zincir sonlarındaki mutasyonlar TP53 geninde etkisiz fenotip, bir homozigot TP53'lü farede gözlemlendiği gibi kanser hücrelerini önceden hazırladığını gösterir. İnsan TP53 proteini 393 amino asit içerir ve yapısal ve fonksiyonel 4 bölüme ayrılır. ilk 42 amino asit N-terminus transkripsiyonel aktivasyon bölgesini teşkil etmekte bazal transkripsiyonel mekanizması ile de gen ekspresyonunu pozitif düzenlemektedir.

TP53 'ün aktive ettiği transkripsiyonel genler:

p21, waf1, Cip1, MDM2, GADD45, Cyclin G, Bax, IGF-BP3 (38).

TP53 hücre ve dokunun normal büyüme ve hemostazında kritik role sahiptir. Normal TP53'ün aksiyonu hasarlı DNA ve hücre proliferasyonunu 'koruyucu genom' olarak önlemektir. Normal ürün, veya wild tip TP53 protein (53 kDa'luk nuklear fosfoprotein), DNA hasarını onarınca kadar hücre siklusu hareketlerini veya apopitozisin (programlı hücre ölümünün) düzenlenmesini sağlar (39).

TP53'e bağlı hücre siklusunun duraklaması DNA hasarına ilk cevap olarak düşünülebilir. Geç G1 fazında olur ve bilhassa TP53'e bağımlı CDKI CDKN1A (p21) kopyalama sonucudur. CDKN1A geni siklik/CDK kompleksini inhibe eder ve hücrenin G1 fazına girmesi için gerekli RB fosforliasyonundan korur. Hücre siklusundaki böyle bir duraklama , hücreye DNA onarımı için nefes lacak zaman vermesinden dolayı iyidir. TP53 , DNA onarımında yardımcı olan GADD45 (Growth arrest-büyüme duraklaması ve DNA hasarı) gibi belirli proteinleri etkileyerek olaya yardım eder. DNA hasarı başarılı bir şekilde onarıldığında TP53 MDM2 kopyalamasını düzenler, sonra TP53 düzeyini azaltır ve hücre siklusundaki bloğu ortadan kaldırır. Durgunluk sırasında DNA onarımı başarılı şekilde olmazsa, normal TP53 hücreyi apopitoza doğru yönlendirir. Olay BAX gibi apopitozu ilgilendiren genlerle olur. TP53' ün DNA hasarına nasıl duyarlı olduğu ve DNA onarımının yeterliliğini nasıl değerlendirdiği tam olarak anlaşılamamıştır (1).

P63 ve P73 normal hücre gelişiminde, TP53 ise daha çok tümör oluşumunu önlemede rol oynar. TP53 özellikle tümör gelişiminde rol oynayan çeşitli stres sinyallerine karşı yanıtın oluşmasını sağlar. Genellikle sinyaller, p53 proteininin hücre düzeyinin artmasına neden olur. TP53 aktivasyonu sonucunda çeşitli hücresel yanıtlar ortaya çıkar. Hangi mekanizmanın harekete geçeceği hücre tipine, hücrenin içinde bulunduğu çevresel faktörlere, hücre üzerinde etkili diğer onkogenik değişikliklere bağlıdır. Genellikle TP53 hücre döngüsünü durdurur veya apopitozu başlatarak büyümeyi engeller.

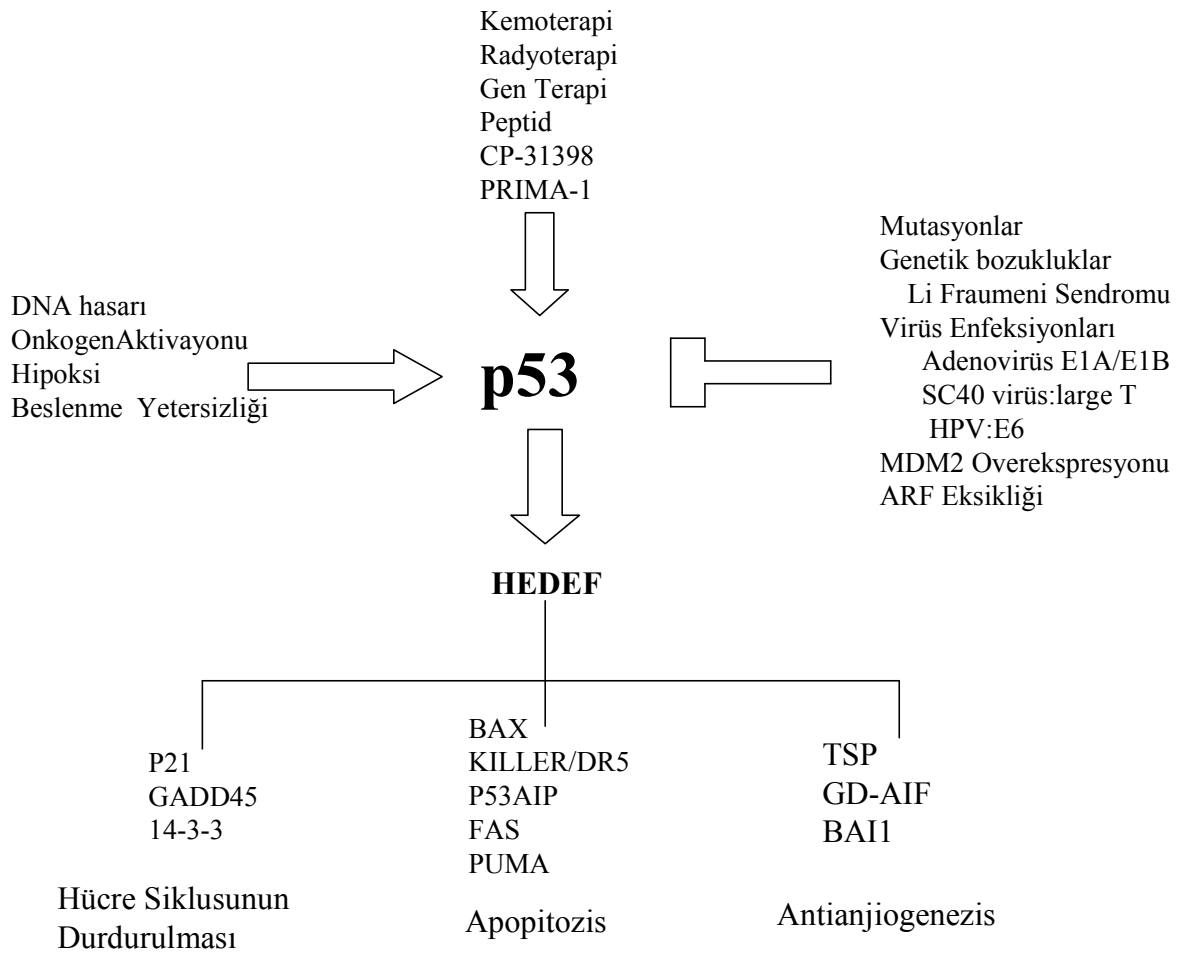
2.4.7.1-TP53 'ü aktive eden Stres Faktörleri:

- 1)Yaşam sinyallerinin azalması
- 2)Ribonükleotidlerin azalması
- 3)DNA hasarı
- 4)Onkogenler
- 5)Mikrotübül inhibitörleri
- 6)Telomeraz erozyonu
- 7)Hipoksi/anoksi

2.4.7.2-TP53'ün Cevabı

- 1)Hücre Siklusunun Durdurulması
- 2)Diferansiyasyon
- 3)DNA onarımı
- 4)Apoptozis (8)

p53 aktivasyonu ve inhibisyonu şekil-1 de verilmiştir (40).



Şekil-1: p53 aktivasyonu ve inhibisyonu (40).

TP53 mutasyonu tüm insan kanserlerinin % 50-55 de bulunmuştur. Kuvvetle bu mutasyonlar TP53 proteinin DNA'ya bağlanması aşamasındaki hatalardan kaynaklanmaktadır. Hücre siklusunu durdurma, transkripsiyonel aktivitesi için TP53'e ihtiyaç duyulurken, apoptotik aktivitelerinin bir çoğu en azından ona bağlı gen ürünleri TP53'e gereksinim duymaz. Açık bir şekilde DNA'da meydana gelen büyüme elementlerinin tümü TP53 tarafından aynı şekilde düzenlenmez. Bazı TP53 mutant proteinleri TP53'e duyarlı p21

geni, bax geni değil , tarafından aktive edilebilir. P53 değişmelerine ek olarak , bazı tümörler hücre sitoplazmasında TP53'ün yerleşimi ile (sarkomlar) yada MDM2 (murin double minute 2) geninin amplifikasyonu ile TP53'ü hareketsizleştirirler (az sayıda meme tümörü, nöroblastoma). Diğer kanserler asla TP53 mutasyonunu seçmezler (teratokarsinoma). İnsanlarda TP53 wild-tip heterozigot olanlar için erken yaşta yüksek oranda (yaklaşık %90-95) kanser gelişmektedir (38).

TP53 deki sık olmayan dominant (aktif) ayrıca pasif (işlev kaybına neden olan) mutasyonlar kanser progresyonuna katkıda bulunabilir.

2.4.7.3-TP53'ü etkileyen viral (hücresele fonksiyonlarını inhibe eden) ürünler:

- 1)Simian virüs 40 (SV40) large T antijen
- 2)Adenovirüs E1b veya E6 protein
- 3)HPV

Diğer etkileşen hücresele proteinler, MDM2 (39).

Yapılan tümör analizlerinde tüm tümörlerin yarısında TP53 mutasyonu olduğu ve bunlarında apopitotik fonksiyon kaybıyla sonuçlandığı gösterildi. Bilgi analizlerinde TP53 mutasyonlarının %5'i düzenleme bölgesinde (amino-terminus, amiono asid 301-393), %95 ise TP53 santral bölgesinde spesifik DNA bağlama aşamasında olduğu gösterildi. Tümörle ilişkili TP53 mutasyonlarının %93,6 'ı nokta mutasyonlar şeklindedir (8).

p53 mutasyonlarının %70 den fazlası önemsiz nokta mutasyonlardır ve bu mutasyonların %4,4'ü önem ve gereksinim yönünden sadece bir kez rapor edilmişlerdir. Kodon 175, 248, 273 deki değişiklikler veritabanında tanımlanan tüm mutasyonların %19'u ateşlediği düşünülmektedir. p53 mutasyon veritabanı içerisinde 15000 mutasyon arasında 1500 farklı varyant tariflenmiştir (41).

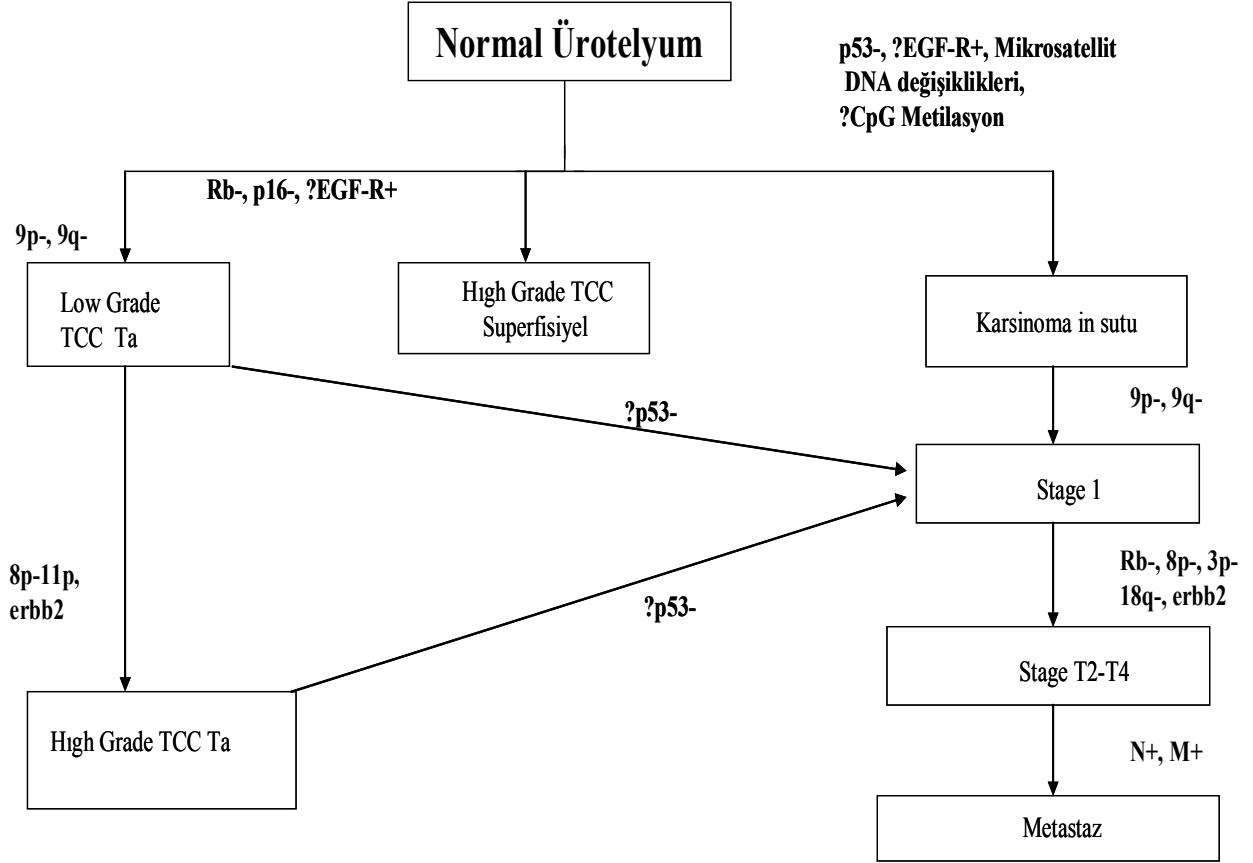
2.4.7.4- Apoptozis ve TP53

Hücre ölümü, apoptozis yada nekroz ile olur. Apoptozis, organizmanın ihtiyaç duymadığı, biyolojik görevini tamamlamış veya hasarlanmış hücrelerinin, çevredeki komşu hücrelere zarar vermeden ortadan kaldırılmasını sağlayan ve genetik olarak kontrol edilen programlı hücre ölüm şeklidir. Apoptotik hücre ölümü, hücrenin kendi genetik yapısında kodlanmış program sonucu olur. Apoptozis mekanizmasında rol oynadığı düşünülen aracı moleküller bulunmaktadır. Bcl-2 gen ailesi, proapoptotik (Bax, Bid., Bim, Bad, Bak vs.) ve antiapoptotik (Bcl-2 ve Bcl-XL) üyelerini içeren geniş bir gen ailesidir. Bunların yanısıra Kazpaz (caspase, cytein-dependent aspartate-specific proteases) aracı molekülleri apoptozda

yer alırlarken ölüm reseptörleri TNFR (tumor necrosis factor reseptor) ailesinde katkıda bulunurlar. Bu reseptörler FAS (CD95) TNFR-1, DR-3, DR-4, DR-5 dir.mitokondri aracılı apoptozisde, Bcl-2 gen ailesi üyelerinden proapoptotik olarak bilinen bax proteini, sitosolde bulunur ve apoptotik uyarı alınmasını takiben mitokondri membranına bağlanır, burada küçük delikçiklerin oluşumunu indükler böylece seçimli iyon geçirgenliği bozulur ve sitokrom c ile AIF (apoptosis inducing factor) mitokondriden dışarı salınır. Artık apoptozis geri dönmez noktadadır. Normalde inaktif olan TP53 geni DNA hasarı oluşunca aktifleşir ve p21 genini harekete geçirir. p21 genide hücrenin geç G1 fazında kalarak S fazına geçişini önleyerek hücre döngüsünde blokaj yapar. DNA hasarı tamir edilmezse p53 geni tekrar harekete geçerek Bcl-2 gen ailesi üyelerinden proapoptotik olarak bilinen bax proteinini aktive eder ve hücreyi apoptoza götürerek DNA hasarlı hücreyi ortadan kaldırır (42).

2.4.7.5-TP53 ve MDM2

Birbirine benzeyen (homolog) 2 protein olan MDM2 ve MDMX (MDM4) normal büyüme ve gelişim için p53'ün aktivitesinin düzenlenmesinde önemli role sahiptirler. DNA hasarlanınca p53 aktive olur MDM2'nin salınımı ile yönünün değiştirilmesine neden olur. MDM2, p53'e bağlanır, p53 inhibe olur sonuçta apoptozis ve hücre siklusunun durması inhibe edilmiş olur. Diğer bir inhibisyon yoluda p53 kinazlar olan Chk ve ATM de p53 'e bağlanır bu p53+Chk, ATM ürünleri MDM2 'ye bağlanarak p53 inhibe edilmiş olur. Zaman zaman bu inhibisyon p21, GAADD45, Bax-1 (proapoptotik) geni gibi genleri aktive ederek hücre siklusunun durdurulması ve apoptozis gerçekleşir (43). Mesane kanserlerinde tümör süpresör genlerin yeri ve tümör grade ve stage ilişkisi şekil-2 de anlatılmıştır (35). İnsan kanserlerinde p53 mutasyonu ve prevalansı tablo-7 de verilmiştir (44).



Şekil-2: Mesane kanserlerinde tümör süpressör genlerin tümör grade ve stage ilişkisi (35).

İnsan Kanserlerinde p53 Mutasyonu ve Prevalansı		
Tümör Tipi	Olgu Sayısı	Yüzde (%)
Tüm Tümörler	2567	37
Akciğer	897	56
Kolon	960	50
Özefagus	279	45
Over	386	44
Pankreas	170	44
Cilt	220	44
Mide	314	41
Baş ve Boyun	524	37
Mesane	308	34
Sarkoma	339	31
Prostat	87	30
Hepatoselüler	716	29
Beyin	456	25
Adrenal	31	23
Meme	1536	22
Endometrium	224	22
Mezotelyoma	23	22
Böbrek	102	19
Tiroid	299	13
Hematolojik	1916	12
Karsinoid	61	11
Melanoma	70	9
Paratiroid	13	8
Serviks	350	7
Nöroblastoma	212	1
Wilms	41	0
Testis	40	0
Hipofiz	27	0
Feokromasitoma	47	0

Tablo-7: İnsan kanserlerinde p53 mutasyonu ve prevalansı (44).

Greenblatt ve ark. p53 mutasyonunun insan kanserlerinde en sık rastlanan genetik anomali olduğunu bildirmişlerdir. İnsan majör kanser tipleri içerisinde %0-60 değişen oranlarda ve subtiplerde ise %80'inin üzerinde saptanmıştır (44). Değişik çalışmalarda p53, süperfisiyel transizyonel hücreli tümörlerde %11-64 oranında gösterilmiştir (45).

2.4.8-TP53 GEN AİLESİ

TP53 ile ilgili genler p63 ve p73 1997 de tanımlandı. TP53 protein ailesinin üyeleri yüksek seviyelerde DNA bağlayıcı bölge benzerliğine rağmen transaktif TP53 duyarlı gen tarafından apoptozis ve hücre siklusunun durdurulmasında p63 ve p73 e izin verir. Ancak TP53, p63 ,p73 proteinleri yapılan fare deneylerinde ayrı bir fenotip oluşturdukları ancak tamamen işlevsel olmadığı, TP53, p63, p73'ün belirli biyolojik fonksiyona sahip oldukları gösterilmiştir (7). P63 ve P73 normal hücre gelişiminde, TP53 ise daha çok tümör oluşumunu önlemede rol oynar (8).

2.4.9- p63 VE p73

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada p53 gen ailesinin (p53/p63/p73) dual yapıda olduğu bildirildi. P53 gen ailesinin üyeleri, içerisinde farklı etki alanı içeren farklı p53 formlarını ifade eder (isoform) (7). İnsan p63 geni 3q27 kromozomunda 15 ekson, 270,000 bp'den oluşur (37). p63 ayrıca KET, p51, p40 ve p73L olarak da bilinir (46).

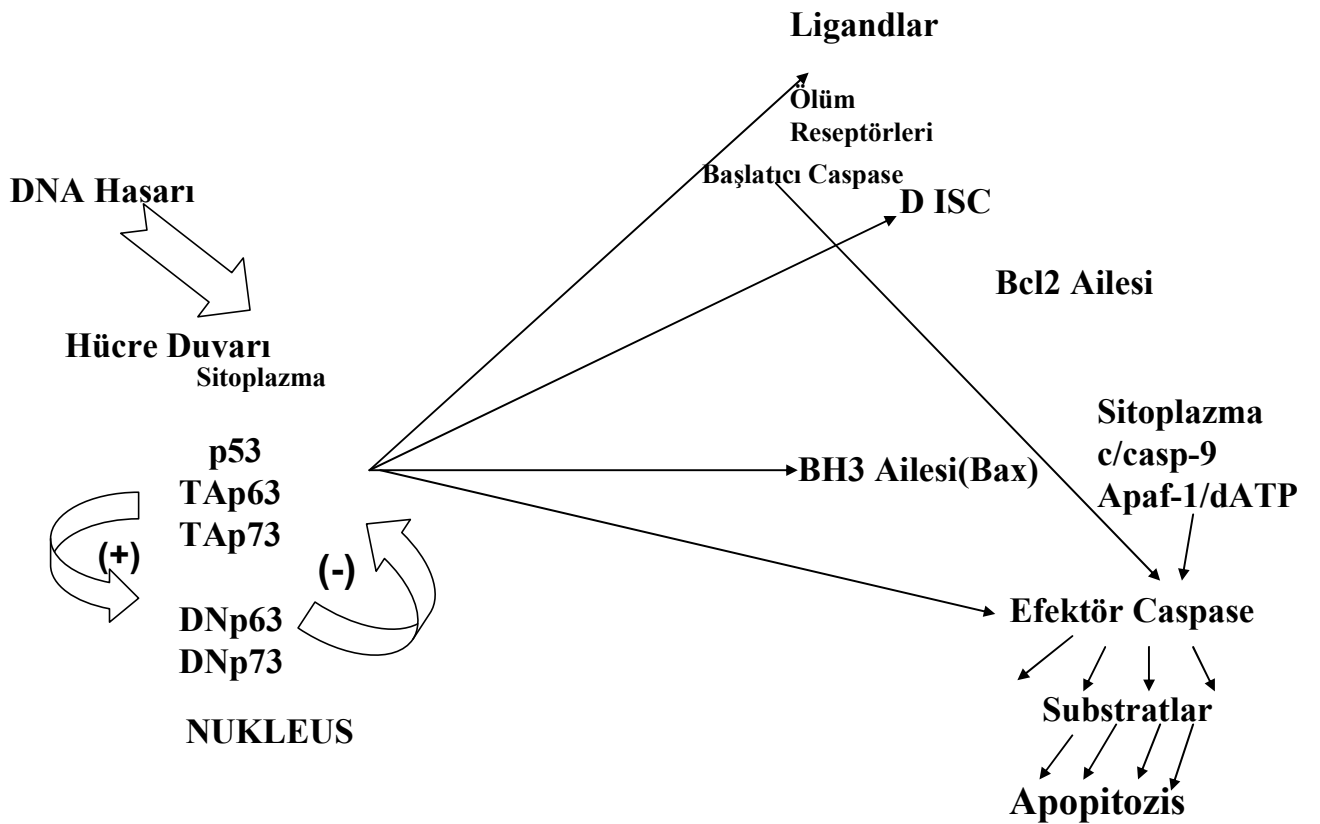
p63 genleri fare ve insanda uçtaki C-terminal isoformları (alfa, beta, gama) alternatif olarak promoter bölgeye lokalize intron 3 den kopyalanabilirler. P63 esas olarak epidermal morfogenezis ve uzuvların gelişimi için gereklidir. P63 den yoksun hayvanlar doğumdan sonra birkaç gün yaşarlar, kraniofasial malformasyonlar, kol bacak, deri ve diğer epitelyal dokularda gelişim bozuklukları görülür. P63 benzeri p73 geni alternatif promoter bölgesi intron 3 den kopyalanabilir (7). İnsan p73 geni 1p36.3 kromozomunda lokalize 15 ekson, 80,000 bp'den oluşur (37).

p73 geni en az 7 tane alternatif C-terminal isoformu ucu içerir. p63 geni en az 6 adet mRNA varyantını kodlayabilen 6 p63 proteni, p73 ise teorik olarak 35 mRNA varyantını tanımlayan 29 farklı p73 protein izoformunu ifade eder. P53 benzeri genlerin aktivasyonu apoptozis veya hücre siklusunu durdurma ile sonuçlanabilir. P73 isoformlarından yoksun farelerde hipokampal disgenezi, hidrosefalus, kronik enfeksiyon ve inflamasyon, cinsel hormon bozuklukları gösterildi, ancak kanser artışı gösterilemedi (7).

P53 ailesinin fonksiyonel spektrumu içerisinde biyolojik etkilerin gelişimi için p63 ve TAp73, apoptozis ve hücre siklusunun durdurulması p53, TAp63, ve TAp73 ve onkogenezisde deltaNp73 yer alır.

2.4.9.1-P63 ve p73'ün düzenleme fonksiyonu:

- 1)subselüler lokalizasyon
- 2) posttranslasyonel modifikasyon ve
- 3)sıklıkla ve spesifik düzenleme proteinleri, diğer mekanizmalar ile olur (47). p53, p63 ve p73'ün hücre hasarında etkileşimleri şekil-2 de verilmiştir (37).



Şekil-3: p53, p63 ve p73'ün hücre hasarında etkileşimleri (37).

Stratifیه skuamöz epitel keratinize ve nonkeratinize skuamöz mukozada yer alır. Yapılan araştırmalarda stratifiye epitelin bulunduğu deri, tonsil, özefagus, ektoserviks p63 ile bazal tabaka kuvvetli nukleer immünreaktivite gösterirken, terminal diferansiye hücre tabakası daha az boyanma gösterir. Transizyonel epitelin bulunduğu (üriner sistem; böbrek kaliksleri, ureter, mesane, uretra) tüm hücre tabakaları yoğun boyanırken, şemsiye hücreleri bunu dışındadır (veri gösterilememiştir) (48). Kaufman ve ark. normal dokuda p63'ün bazal ve intermediat ürotelyal ve skuamöz hücrelerin boyandığını belirtmişlerdir (49).

İnsanda p63 ve p73 mutasyonları primer tümörlerde ve hücre sınırlarında nadiren görünür. Yapılan çalışmalarda Ikawa ve arkadaşları 101 primer tümör ve tümör hücre hattında sadece 3 mutasyon, Sunahara ve arkadaşları 80 primer non-small akciğer karsinomlarında 4 mutasyon, 85 meme karsinomunda ise mutasyon olmadığını göstermişlerdir. Mutasyonlardaki azalmalara rağmen p63 deki değişiklikler kanser oluşumunda rol oynayabilir. Özellikle değişik p63 isoformlarının farklı ekspresyonu önemli olarak DN (Delta) p63 formu p53'ün fonksiyonlarını engelleyerek onkoprotein gibi davranabilir. Akciğer, baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlarında yüksek oranlarda saptanan DN (Delta) p63 (diğer adı p40AIS) ekspresyonu, DN (Delta) p63'ün tümörögenезisin gelişiminde rol oynadığını göstermektedir. Farelerde en sık prostat, ürotelyum, epidermis ve serviksin proliferasyon bazal hücrelerinde yüksek oranda eksprese olmaktadır. İnsan da en sık plasenta ve iskelet kaslarında eksprese olurken, meme glandları, prostat, trakea, timus, tükürük bezi glandları, uterus kalp ve akciğerde düşük oranda eksprese olur.

p63 farelerde yapılan deneylerde p63^{-/-} fenotipinin mutasyonel analizinde EEC sendromu (ektrodaktili, ektodermal displazi, yarı damak ve/veya damak) ve EEC-like hastalık LMS (kol,meme) tanımlandı (46). Normal erişkin insan dokularında p63 dağılımı tablo-8 de (48), insan tümörlerinde p63 dağılımı tablo 9 da (37,48), p53, p63 ve p73'ün organizmadaki etkileri tablo-10 da verilmiştir (47).

Normal Erişkin İnsan Dokularında p63 Dağılımı

Organ	Pozitif Komponent
Özefagus	Skvamöz Epitel
Lenf Nodu	Germinal merkez hücreleri
Tonsil	Skvamöz Epitel
Meme	Bazal Epitel
Ektoserviks	Skvamöz Epitel
Plasenta	Sitotrofoblast
Prostat	Bazal Epitel
Testis	Seminiferöz Tübül hücreleri
Larinks	Mukoza ve Glandüler Epitel
Akciğer	Bronşiyolar Epitel
Deri	Epidermis,Kıl Follikülü, Ter Bezleri
Mesane	Transizyonel Epitel
Böbrek	Bowman Kapsülü Epitel Hücreleri

Tablo-8: Normal erişkin insan dokularında p63 dağılımı (48).

İnsan Tümörlerinde p63 Dağılımı

Mesanede Transizyonel Hücreli Karsinom

Akciğerde Skuamöz Hücreli Karsinom

Baş Boyunda Skuamöz Hücreli Karsinom

Serviksde Skuamöz Hücreli Karsinom

Deride Bazal Hücreli Karsinom

Tükrük Bezi Karsinomu

Parotisin Benign Miks Tümörü

Testisin Matur ve İmmatur Teratomu

Overin İmmatur Teratomu

Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü

Timoma

Non Hodgking Lenfoma

Yumuşak Dokuda Rabdomyosarkom

Tablo-9: İnsan tümörlerinde p63 dağılımı (37,48).

	p63	p73	p53
DNA Hasarı	+/-	++	+++
Hücre Siklusu	+	++	+++
Apopitozis	+	++	+++
Bedensel fonksiyonların erken bozulması		+	+++
Gelişme	Epidermal	Nöral	
Farelere Etkisi	Letal	Hasarlı	Geç DönemdeKanser

Tablo-10: p53, p63 ve p73'ün organizmadaki etkileri (47).

Rushing ve ark. meningiomaların histolojik grade ile p63 ekspresyonu arasındaki korelasyonu amaçlayan çalışmalarında grade I meningiomaların %95 zayıf nükleer boyanma ve sitoplazmalarının boyanmadığını gösterdiler. Grade II tümörler %92 nükleer ekspresyon ve %31 sitoplazmik boyandığını, grade III tümörlerin %75'in üzerinde nükleer ekspresyon, tamamının sitoplazmik boyandığını belirttiler (50). Unger ve ark tiroidde normalde negatif boyanan p63 için papiller karsinomların % 81.8 de pozitiflik tespit etmişlerdir (51).

Wang ve ark. yaptıkları çalışmada akciğerin tüm skuamöz hücreli karsinomlarının (30 olgu) p63 ile pozitif boyandığını tespit ederlerken, bazı iyi differansiye karsinomların periferinde kümeler halinde pozitiflik varken , skuamöz maturasyon gösteren merkezi bölgelerde negatif boyandığı bildirildi. Az diferansiye karsinomlarda yüksek oranlarda (%80-100) p63 pozitif , tüm küçük hücreli karsinomlarda negatif boyandığı bildirildi (52). Kanitakis ve ark. 96 primer cilt tümöründen 85 'de (%89), 45 kutanöz metastaz olgusununda 5'de (%11) pozitiflik elde ettikleri araştırmalarında p63'ün cilt kanserlerinin tanısında ek bir yardımcı olacağını gösterdiğini ancak kutanöz karsinomanın önceden metastatik orjini konusunda bilgi vermediğini bildirmişlerdir (53).

2.4.10-ANJİOGENEZ

Vücudun doğal damar yapısının çevresinde yeni kan damarı oluşumu süreci anjiogenez olarak isimlendirilir. Anjiogenez normal gelişim ve fizyolojik tamir sürecinde sıkı bir kontrolle gerçekleşir. Ayrıca, malign dönüşümün yaşandığı dokularda tümör dokusunun büyümesi ve metastatik özelliğin oluşturulması için anjiogenez gereklidir. Faktör VIII antijenine yönelik antikolar veya CD34 ile vasküler endotelial hücrelerin immünohistokimyasal yöntemle boyanması yapılarak, vasküler yüzey yoğunluğu, mikrodamar yoğunluğu veya mikrodamar sayısı gibi özellikler kullanılarak tümörün damarsal yapısı belirlenebilir. Mesane tümörü dokusunda mikrodamar yoğunluğunun artması yüksek nüks ve daha kısa genel yaşam süresiyle ilintili olarak bulunmuştur (5).

2.4.10.1-Mesane Kanserlerinde Tespit Edilen Proanjiogenik Faktörler:

Temel Fibroblast Büyüme Faktörü (Basic fibroblast growth factor, bFGF)

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (Vascular endothelial growth factor, VEGF)

Asidik Fibroblastik Büyüme Faktörü (aFGF)

Timidin Fosforilaz

Dağıtıcı Faktör

TGF-beta-1 ve 2

İnterlökin

Matriks Parçalayan Enzimler

2.4.10.2-Anjiogenez İnhibitörleri

Talidomid

İnterlökin-12

Anjiostatin

Trombospondin -1 (TSP-1) (54).

2.5.-MESANE KANSERLERİNİN HİSTOLOJİK TİPLERİ

I. Ürotelyal (Transizyonel Hücreli) Neoplazi

A. Benign

i. Transizyonel papilloma

(WHO/ISUP, 1998; WHO, 1973, grade 0)

ii. Inverted papilloma

B. Papiller ürotelyal neoplazm, low malign potensiyel

(WHO/ISUP, 1998;WHO, 1973, grade I)

C. Malign

i. Papiller

a. Tipik

(low grade veya high grade, WHO/ISUP, 1998)

1. Tipleri

(a) Skuamöz veya glandüler diferansiyasyon ile

b. Mikropapiller

ii. Nonpapiller

a. Karsinoma in situ

b. Mikroinvaziv Karsinoma

c. Belirgin İnvaziv Karsinom

1. Tipleri

(a) Yanıltıcı benign özellikler

* Adalar yapan patern (von Brunn's nests gibi)

* Küçük tübüler patern

* Mikrokistik patern

* İnvaziv patern

(b) Skuamöz diferansiyasyon

(c) Glandüler diferansiyasyon

(d) Mikropapiller histoloji

(e) Sarkomatoid odak ("sarkomatoid karsinoma")

(f) Ürotelyal karsinomada sık olmayan

sitoplazmik özellikler

* Berrak hücreli

* Plasmositoid

- (g) Ürotelyal karsinoma ile sınıtyotrofoblastlar
- (h) Sık olmayan stromal reaksiyonlar
 - * Pseudosarkomatöz stroma
 - * Stromal osseöz veya kartilajinöz metaplazi
 - * Osteoklast tipi dev hücreler
 - * Belirgin lenfoid infiltrat

II. Skuamöz Hücreli Karsinoma

- A. Tipik
- B. Tipler
 - i. Verrüköz karsinoma
 - ii. Bazaloid skuamöz hücreli karsinoma
- iii. Sarkomatoid karsinoma

III. Adenokarsinoma

- A. Anatomik Tipler
 - i. Mesane mukozası
 - ii. Urachal
 - iii. Ekstrofil
 - iv. Endometriozis
- B. Histolojik tipler
 - i. Tipik intestinal tip
 - ii. Müsinöz (kolloid içeren)
 - iii. Taşlı yüzük hücreli
 - iv. Berrak hücreli
 - v. Hepatoid
 - vi. Mixt-adenokarsinoma NOS
- IV. Miks Hücreli Tümör Tipleri
- V. Andiferansiye Karsinoma
 - i. Küçük Hücreli Karsinoma
 - ii. Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinoma
 - iii. Lenfoepitelyoma Like Karsinoma
 - iv. Dev Hücreli Karsinoma
 - v. NOS
- VI. Metastatik Karsinoma (55,56).

2.6-YÜZEYEL MESANE KANSERLERİ

Mesane kanserli hastaların yaklaşık %75-85'inde hastalık mukoza (evre Ta-CIS) veya submukozaya (evre T1) sınırlıdır. The Union International Contre le Cancer (UICC) tarafından onaylanan tümör nod metastaz (TNM) 2002 sınıflandırması, geniş ölçüde kabul gördü ve şimdi mesane duvarı infiltrasyonunun farklı derinliklerde değerlendirildiği T2 evresi (T2a iç yarı, T2b dış yarı) TNM 1997 ve TNM 1992 sınıflandırmalarından farklıdır. 1998'de, non-invaziv ürotelyal tümörlerin yeni bir sınıflandırması Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği'nce (ISUP) teklif edildi (1998 WHO/ISUP sınıflaması). Bu yeni sınıflandırma sistemi WHO tarafından 2004'te yayınlandı. Yeni

WHO/ISUP sınıflandırması ,düşük malignite potansiyeli olan papiller ürotelyal neoplazmalar (PUNLMP) ile düşük-derece ve yüksek-derece ürotelyal karsinomları ayırt etmektedir. PUNLMP, malign sitolojik özellikleri olmayan, ama, normal ürotelyal hücrelerin papiller bir konfigürasyonda gözlendiği lezyonlardır. Progresyon riskleri önemsiz olmakla beraber, tamamıyla benign değillerdir ve tekrarlama eğilimleri vardır.2004 WHO derecelendirmesinde tümörlerin sınıflandırılması, düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmı (PUNLMP) ve ürotelyal karsinomlar içinde sadece iki dereceyi içerir: düşük derece ve yüksek derece. Orta grup elimine edildi; bu grup ve PUNLMP, 1973 WHO sınıflandırmasında çelişki konusuydu. Risk potansiyeline göre tümörü daha iyi sınıfladığından ve tümörlerde uniform bir teşhis elde edilmesi nedeniyle, 2004 WHO sınıflandırması kullanımı desteklenmektedir. Bununla beraber, 2004 WHO sınıflandırması daha fazla klinik çalışmalarla doğrulanıncaya kadar, tümörler 1973 ve 2004 WHO sınıflandırmalarının her ikisi de kullanılarak derecelendirilmelidir.

Mukozaya sınırlı bir papiller tümör TNM sistemine göre evre Ta olarak sınıflandırılır. Lamina propria'ya invaze tümörler evre T1 olarak sınıflandırılırlar.Ta ve T1 tümörler transüretalrezeksiyon (TUR) ile çıkarılabileceğinden, terapötik amaçlar için yüzeysel mesane kanseribaşlığı altında gruplandırılırlar. Ayrıca, karsinoma in situ (CIS) olarak sınıflandırılan düz, mukozaya sınırlı yüksek-derece tümörler de bu başlık altına dahildir. Bununla beraber,moleküler biyoloji teknikleri ve klinik tecrübeler, CIS ve T1 lezyonlarının yüksek derecedemalignite ve invazyon potansiyellerini göstermiştir. Dolayısıyla,yüzeysel mesane kanseri terimi suboptimal bir tanımlamadır (57).

2.6.1-FLAT (DÜZ) LEZYONLAR

1-HİPERPLAZİ

1-a) FLAT ÜROTELYAL HİPERPLAZİ: Geçmişte flat ürotelyal hiperplazi 7 hücreden daha fazla kalınlıkta ürotelyum için tanımlanırdı. Bugün ortak fikir sitolojik atipisiz mukozanın belirgin kalınlaşmasıdır.

1-b) PAPİLLER ÜROTELYAL HİPERPLAZİ: Genelde asemptomatiktirler ve papiller ürotelyal neoplazmlar için rutin sistoskopi taramalarında saptanırlar. Genelde ince, belli belirsiz dallanma veya papiller büyüme gösteren değişik kalınlıkta atipisiz ürotelyum ile karakterizedir. Çoğunlukla bir veya daha az küçük dilate kapiller gelişim gösteren vasküler kor içermeyen lezyonlardır. Papiller neoplazmlarda görülen papiller dallanmalar görülmez. Papiller hiperplazi ile papiller ürotelyal neoplazi arasındaki ilişki tartışmalı olmakla beraber

papiller ürotelyal neoplazmların geçmişinde hem öncü hemde eş zamanlı eşlik ettiği düşünülmektedir (58).

2.6.2-ATİPİLİ FLAT (DÜZ) LEZYONLAR

Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (WHO/ISUP) ürotelyumun invaziv olmayan lezyonları olan flat lezyonlarının tanımlanmalarında yeni bir fikir birliğine vardılar. Karsinoma in situ, displazi, anlamı bilinmeyen atipi, reaktif atipi. Hastalarda bu tür lezyonların biyolojik potansiyeli önceden öngörülemez (59).

1-a) REAKTİF (İNFLAMATUAR) ATİPİ: Akut veya kronik inflamasyonlu ürotelyumun nükleer anomalilerinden meydana gelir. Reaktif atipide santral belirgin nükleollü nükleus; uniform, genişçe ve vezikülerdir. Mitotik figürler sıklıkla olabilir.

1-b) ANLAMI ANLAŞILAMAYAN ATİPİ: Bazı vakalarda reaktif ve neoplastik atipi arasında farkı görmek zordur. Belirgin inflamasyon, sitolojik atipi, genişlemiş nükleus, büyük nükleol olarak tanımlanır. Histolojinin nüklear atipi yapıp yapmayacağı belirsizdir, displastik hücrelerin üstüne süperempoze olabileceği gibi pür reaktifde olabilir.

2.6.3- DİSPLAZİ (LOW GRADE İNTRAÜROTELYAL NEOPLAZİ):

Displazi en çok epitelde görülür ve hücrelerde tek biçimliliğin kaybı yanında yapısal düzenlemenin kaybolması olarak tanımlanır. Displazi her zaman kanseri göstermediği gibi, mutlaka kansere de ilerlemez (1). Displazide genişlemiş nükleus ile değişik büyüklük ve şekillerde hücre ve bazen disorganizasyon görülür. Displastik lezyonlar tipik olarak mesanenin ürotelyal neoplazilerinde görülür, bu tür lezyonları olmayan hastalarda sık değildirler (58). Geleneksel olarak orta ve high grade displazi WHO tarafından low grade, high grade/Karsinoma in situ olarak bölündü. Low grade displazi nükleer büyüme, kaba kromatin ve farklı nükleer şekilli sitolojik anomaliler içerir. Atipik hücreler bazal ve intermediat hücre tabakasıdır. Mitotik figürler genelde yoktur veya ürotelyumun en alt tabakasıdır, süperfisiyel tabaka sağlamdır. High grade displazi/karsinoma in situ olarak tanımlanan lezyonları tam kat atipi, artmış nükleus/sitoplazma oranı, nükleer hiperkromazi ve irregülarite ile karakterizedir. Mitotik aktivite bazen olabilir, sıklıkla ürotelyumun üst katmanlarındadır, atipik mitoz nadiren görülür (60).

Mesanedeki karsinoma in situ ilk kez 1952 yılında Melicow tarafından tanımlanmıştır (61).

2.6.4- KARSİNOMA İN SİTU

Ürotelyumun flat lezyonları içerisinde bazı vakalarda invaziv kanserin prekürsörü olarak tanımlanıyor (58). Diğer adı high grade intraütrotelyal neoplazidir. Primer karsinoma in situ ürotelyal neoplazilerin % 1-3 den az , papiller neoplazmların ise % 7-15 de görülür (62). Ürotelyal karsinoma in situ high-grade papiller ve/veya ürotelyal karsinom vakalarının % 90'ında görülür. Ürotelyal karsinoma in situ nükleomegali, hiperkromazi, pleomorfizm, orta ve üst ürotelyumda mitotik aktivite tanı kriterleridir. Karsinoma in situ tanısı için bu sitolojik özelliklerin ürotelyumu tam kat tutması gerekmez.

2.6.4.1- KARSİNOMA İN SİTU TİPLERİ

Pleomorfik büyük hücreli

Pleomorfizm içermeyen büyük hücreli

Küçük hücreli

Clinging

Ürotelyum kanserizasyon

 Pagetoid

 Komşu ürotelyumun üst veya altından ilerleyen (undermining tip veya overriding tip)

Karsinoma in situdaki sitolojik değişiklikler: Nükleomegali, nükleer pleomorfizm, düzensiz nükleer membranlar, hiperkromazi, makronükleol, yuvarlak nükleer şekil, orta üst ürotelyumda mitozlar. Karsinoma in situdaki yapısal değişiklikler: Bazal membrana dik yerleşim gösteren ürotelyal hücrelerde polarite kaybolmuştur. Nükleusların kalabalıklaşması ve üst üste binmesi, ürotelyum kalınlığında düzensizlik (hiperplastik, incelmış, dökülmüş) görülür (63). Günümüze kadar mesane flat intraepitelyal lezyonlarının sınıflandırılması tablo-11 (64), 2004 WHO invaziv olmayal ürotelyal lezyonların sınıflandırılması tablo-12 de, noninvaziv papiller ürotelyal lezyonların 1973 WHO ve 2004 WHO'a göre terminoloji ve histolojik özelliklerdeki değişikliklerin karşılaştırılması tablo-13 de verilmiştir (65,66).

Mesanenin Flat (düz) İntraepitelyal Lezyonlarının Sınıflaması

Koss, et.al. 1975	Nagy, et.al. 1982	Mostofi et.al. 1984	CIS Work s.1986	Murpy, 1986	Koss et.al. 1992	Reuter et.al. 1989	Grign., 1997	WHO /ISUP 1998	Bugün
Basit Hiperplazi					IUN 1				
								Reaktif Atipi	Reaktif Atipi
	Atipik NOC							Anlamı bilinmeyen Atipi	
Atipik Hiperplazi	Hafif Displazi	CIS Grade 1	Belirsiz Displazi (IUN 1)		IUN 2	CIS Low Grade	Low Grade Displazi		
	Orta Displazi	CIS Grade 2	Orta Displazi (IUN 2)	Displazi		CIS Orta Grade	Orta Displazi	Displazi	Displazi
CIS	Ağır Displazi	CIS Grade 3	Belirgin Displazi (IUN 3)	CIS	IUN 3	CIS High Grade	High Grade Displazi CIS	CIS	CIS

Not: CIS:Karsinoma in situ, NOC:Not Otherwise Classified, IUN:İntraepitelyal Neoplazi

Tablo-11: Günümüze kadar mesane flat intraepitelyal lezyonlarının sınıflandırılması (64).

İnvaziv Olmayan Ürotelyal Lezyonlar İçin 2004 WHO Sınıflaması

Flat (Düz) lezyonlar

Ürotelyal hiperplazi

Ürotelyal Atipi:

- reaktif atipi

- anlamı anlaşılmayan atipi

Ürotelyal displazi

Ürotelyal karsinoma in situ

Papiller lezyonlar

Ürotelyal papilloma

İnverted papilloma

Papiller ürotelyal neoplazm, low malign potansiyel(PUNLMP)

Non-invaziv papiller ürotelyal karsinoma, low grade (LGPUC)

Non-invaziv papiller ürotelyal karsinoma, high grade (HGPUC)

Tablo-12: 2004 WHO invaziv olmayal ürotelyal lezyonların sınıflandırılması (65,66).

Noninvaziv Papiller Ürotelyal Tümörlerin

1973 WHO ve 2004 WHO Sınıflamalarında

Terminoloji ve Histolojik Özelliklerde Değişiklikler

1973 WHO Mesane tümörlerinin histolojik tipleri

- Transizyonel hücreli papilloma
- Transizyonel hücreli papilloma, inverted tip
- Grade 1 Transizyonel hücreli karsinoma
- Grade 2 Transizyonel hücreli karsinoma
- Grade 3 Transizyonel hücreli karsinoma

2004 WHO Sınıflaması

- Ürotelyal papilloma
- Inverted papilloma
- Papiller ürotelyal neoplazm, low malign potansiyel (PUNLMP)
- Non-invaziv papiller ürotelyal karsinoma, low grade (LGPUC)
- Non-invaziv papiller ürotelyal karsinoma, high grade (HGPUC)

Tablo-13:Noninvaziv papiller ürotelyal lezyonların 1973 WHO ve 2004 WHO'a göre terminoloji ve histolojik özelliklerdeki değişikliklerin karşılaştırılması (65,66).

2.6.5-PAPİLLER ÜROTELYAL NEOPLAZMLAR VE MORFOLOJİ

Bu konuda devam eden tartışma papilloma ve low grade papiller papiller karsinoma arasındaki farklılıktır.

2.6.5.1-ÜROTELYAL PAPİLLOMA:

Santral fibrovasküler kor içeren papiller büyüme gösteren normal kalınlık ve sitoloji de ürotelyum olarak tanımlanır (58). Düşük insidansda görülürler, genelde mesane materyallerinin %1-4 de rapor edilirler. Erkek / Kadın oranı : 1,9/1 dir. Lezyonlar farklı papiller uzanımlar gösterir, bazı vakalarda ara sıra dallanmalar ile karakterizedir ancak füzyon görülmez. Stromada ödem ve serpinti halinde inflamatuvar hücreler, atipisiz epitelyum ve superfisiyel (umbrella) hücrelerinde sıklıkla belirginleşme görülebilir. Mitoz nadirdir veya yoktur, bazale lokalize ve anormal değildir (62).

2.6.5.2-İNVERTED PAPİLLOM:

Sitolojik olarak normal- hafif atipi içeren hücrelerden oluşan invert gelişim paterni gösteren ürotelyal tümörler. Sıklıkla vakalar mesane trigonundan gelişen 3 cm den küçük soliter polipoid lezyonlar olup, üreter, renal pelvis veya üretrada da bulunurlar (56). İnverted papillomun genel özellikleri: Yüzey; düzgün kubbe biçiminde, fokal ekzofitik, sitolojik normal, intakt. Büyüme paterni; endofitik , ekspansil, kordlar, trabeküller, müskülaris propriaya veya lamina propriaya invazyon yok. Sitolojik özellikleri: Düzenli polarize, iğsi ve palizadlanma gösteren hücreler, diffüz ve kuvvetli sitolojik atipi yok. Biyolojik potansiyeli: Benign (55). İnverted papillomun diğer isimleri inverted adenoma ve brunnian adenomadır. Tüm yaş gruplarında az orandada çocuklarda görülürler. Ortalama görülme yaşı 64 dür. Erkek/Kadın oranı 4/1 dir. Sıklıkla hematüri ve irritatif semptomlarla gelirler. İnverted papillomların büyüme paternleri içerisinde bazaloid, hiperplastik, iğsi hücreli, nöroendokrin hücreler, çoğunlukla miks formlar bulunur. Nonkeratinize skuamöz metaplazi siktir. İnverted papillomlar genelde diploiddir, ilişkili ürotelyal karsinomlar ise anöploiddir. Rekürrensler %1 den az oranda rapor edilmiştir İnverted papillom ve inverted paternde ürotelyal karsinom arasındaki farklar tablo-14 de verilmiştir (67).

**İnverted Papillom ve İnverted Paternde Ürotelyal Karsinom
Arasındaki Farklar**

Karakteristik	İnverted Papillom	İnverted Paternde Ürotelyal Karsinom
Yüzey	Düzcün kubbe biçiminde, fokal ekzofitik, sitolojik normal, intakt	Değişik, genellikle ekzofitik papiller lezyon
Büyüme Paterni	Endofitik,ekspansil, Anastomozlaşan kordlar, trabeküller	Endofitik, farklı sınırlı lezyonlar
Sitolojik Özellikler	Düzenli polarizasyon, iğsi ve palizadlanma gösteren hücreler, diffüz ve kuvvetli sitolojik atipi yok. Mitoz yok/veya nadir. Tümör nekrozu yok.	Maturasyon,iğsi hücreler veya palizadlanma minimal veya yok
Biyolojik Potansiyel	Benign, rekürrens yok	Rekürrens ve progresyon olabilir
İmmünohistokimya	P53 ve Ki-67 MIB-1 tutulumu düşük	Değişik, yüksek p53 ve Ki-67 MIB-1 tutulumu
Moleküler Analiz	Nadiren kromozom 9 veya 17 delesyonu.Nadiren FGFR delesyonu	Sıklıkla FGFR mutasyonu ve kromozom 9 ve 17 delesyonu

Tablo-14: İnverted papillom ve inverted paternde ürotelyal karsinom arasındaki farklar (67).

2.6.5.3-DÜŞÜK MALİGN POTENSİYELLİ PAPİLLER ÜROTELYAL NEOPLAZM(PAPİLLARY UROTHELİAL NEOPLASM OF LOW MALİGNANT POTENTIAL, PUNLMP):

Papiller ürotelyal tümörlerin ekzofitik ürotelyal papillomasına benzerdir, ancak normal ürotelyum kalınlığını aşan artmış hücreli proliferasyon görülür. İnsidans her yıl 100.000 kişide 3 tür. Erkek/Kadın oranı 5/1 dir. Ortalama tanı yaşı 64,6 dır. Tümör üreterik orifise yakın lateral ve posterior duvarlarda görülür. En sık klinik bulgu mikrobik hematüridir. Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmda papilla ayırıcıdır, zayıf ve füzyonsuz atipi yok veya minimal çok katlı ürotelyum ile çevrilidir. Normale göre hücre yoğunluğu artmıştır. Polarite korunur, nükleer ve yapısal özelliklerde impresyonla yok veya minimal değişiklikler görülür. Nükleus normale göre büyümüştür. Bazal tabakada palizadlanma ve şemsiye hücrelerinin korunduğu sıklıkla görülür. Mitoz nadirdir veya bazale lokalizedir.

2.6.5.4-İNVAZİV OLMAYAN DÜŞÜK DERECELİ PAPİLLER ÜROTELYAL KARSİNOM (NON-İNVAZİVE PAPİLLARY UROTHELİAL CARCİNOMA, LOW GRADE, LGPUC):

Bileşik papillası ürotelyum ile örtülü bir neoplazm, düzenli görünümde olup yapısal ve sitolojik özellikleri ile kolayca tanınabilen değişiklikler içerir. Yılda her 100.000 de 5 kişide görülür. Ortalama tanı yaşı 69,2 dir. Erkek/Kadın oranı 2,9/1 dir. En sık semptom makroskopik veya mikroskopik hematüridir. Tümör sıklıkla minimal füzyon ve dallanma gösteren zayıf papiller uzanımlar ile karakterizedir. PUNLMP'e göre nükleusda polarite, büyüklük, şekil ve kromatin değişiklikleri ile kolayca tanınır. Nükleus üniform büyüklük ile hafif şekil, kontür ve kromatin dağılım farklılıkları içerir. Nükleol belli belirsiz olabilir. Mitoz sık değildir ve herhangi bir seviyede olabilir ancak en sık bazaledir.

2.6.5.5-İNVAZİV OLMAYAN YÜKSEK DERECELİ PAPİLLER ÜROTELYAL KARSİNOM (NON-İNVAZİVE PAPİLLARY UROTHELİAL CARCİNOMA, HIGH GRADE, HGPUC):

Ürotelyum ile örtülü papiller uzanımlar, çoğunlukla düzensiz patern ile orta belirgin yapısal ve sitolojik atipi gösterir. Makroskopik veya mikroskopik hematüri hakim semptomdur. Endoskopik lezyonları papillerden nodüler/solid sesil lezyonlara kadar değişiktir. Hastalar tek veya multipl tümörlü olabilirler. Tümör papiller yapı ile karakteredir, papillalar dallanmış ve kaynaşmış olabileceği gibi bazen incede olabilirler. İnvaziv Olmayan

Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom (LGPUC) dan nükleer polarite, büyüklük, şekil ve kromatin içeriğinde belirgin değişiklikler ile kolaylıkla ayırt edilir. Nukleusda orta belirgin pleomorfizm ile farklı büyüklük ve düzensiz kromatin dağılımı sıklıkla görülür. Nükleol belirgindir. Mitoz siktir, atipik olabilir, yüzeyel tabakada herhangi bir seviyede olabilir (62). WHO 1998/ISUP'a göre ürotelyal papiller lezyonların histolojik özellikleri tablo-15 de (68,16,69) ve rekürrens ve progresyon oranları tablo-16 da (68) verilmiştir.

WHO (1998)/ISUP
Ürotelyal Papiller Lezyonların Histolojik Özellikleri

	Papilloma	PUNLMP	LGPUC	HGPUC
Yapı				
Papilla	İnce	İnce,bazen bitişik	Birleşmiş,dallanmalı, ince	Birleşmiş,dallanmalı, ince
Hücre Organizasyonu	Normalle aynı	Normale yakın herhangi bir kalınlık Koheziv	Çoğunlukla düzenli, Minimal sıralanma artışı, Minimal polarite kaybı, Herhangi bir kalınlıkta Koheziv	Çoğunlukla düzensiz, Sıklıkla polarite kaybı ile birlikte, herhangi bir kalınlıkta,çoğunlukla diskoheziv
Sitoloji				
Nukleus Büyüklüğü	Normalle aynı	Uniform olarak genişlemiş olabilir	Farklı boyutlarda genişlemiş	Farklı boyutlarda genişlemiş
Nukleus Şekli	Normalle aynı	Uzamış,yuvarlak-oval, uniform	Yuvarlak,oval. Hafif şekil kenar değişiklikleri	Orta- belirgin pleomorfizm
Nukleer Kromatin	İnce	İnce	Hücrelerde hafif farklılıklar	Hiperkromazi ve Hücrelerde Orta-belirgin farklılık
Nukleol	Yok	Yok veya belirsiz	Genelde belirsiz	Çok sayıda belirgin nukleol olabilir
Mitoz	Yok	Nadir,bazal	Bazen herhangi bir seviyede	Sıklıkla, herhangi bir seviyede
Şemsiye Hücreleri	Uniformik görünümde	Var	Genelde var	Olmayabilir

Not: Papiller ürotelyal neoplazm, low malign potansiyel (PUNLMP)
Papiller ürotelyal karsinoma, low grade (LGPUC)
Papiller ürotelyal karsinoma, high grade (HGPUC)

Tablo-15:Ürotelyal papiller lezyonların histolojik özellikleri (68,16,69).

Papiller Ürotelyal Neoplazmlarda Rekürrens ve Progresyon

	Papilloma	PUNLMP	LGPUC	HGPUC
Rekürrens	% 0-8	%27-47	% 48-71	% 55-58
Grade progresyon	% 2	% 11	% 7	?
Stage progresyon	% 0	% 0-4	% 2-12	% 27-61
Yaşam	% 100	% 93-100	% 82-96	% 74-90

Tablo-16: ürotelyal papiller neoplazmlarda rekürrens ve progresyon oranları (68).

2.7- LAMİNA PROPRIA İNVAZYONU:

Gerçek lamina propria invazyonu ‘inverted’ büyüme paterni ile karıştırılmamalıdır. Genel olarak geniş tabanlı, düzgün sınırlı epitelyal uzantılar ‘‘inverted’’ büyüme paterni lehine iken düzensiz, irili ufaklı, çevresinde retraksiyon artefaktı veya desmoplastik stroma bulunan eozinofilik sitoplazmalı düzensiz sınırlı hücre kümeleri gerçek invazyon bulgularıdır. Müskularis mukoza referans alınarak veya mikrometrik ölçümler ile lamina propriaya invazif tümörler alt evre gruplarına ayrılmaya çalışılmıştır (70).

2.8- pT1 ALT DERECELENDİRİLMESİ:

T1 mesane ürotelyal hücre karsinomları, %12-54 değişen bir progresyon oranı ve agresivitenin farklı dereceleri ile tümörlerin bir grubunu oluşturur. Müskularis mukoza (MM) dönüm noktası veya sınır kabul edilerek subepitelyal destek dokusunun invazyon derinliği subgrup T1 tümörler için mikro dereceleme yapılır. Geçmiş 10 yılda bildirilen birkaç raporda lamina propria invazyon derinliğinin T1 tümörler için %29-55 oranında progresyon göstermesi ile kötü prognoz tanımlandı. Substage sınıflamada: T1a: Tümör

subepitelyal destek dokuyu tutmuş süpersifiyel müskülaris mukozadadır. T1b: Müskülaris mukoza seviyesinde veya müskülaris mukoza içindedir. T1c: Müskülaris mukozayı aşmıştır. Vasküler pleksusun tanımlanması müskülaris mukoza seviyesi için önemli bir işarettir. Yapılan bir araştırmada T1 alt tiplerde (toplam 155 T1 tümörlü hasta, 97'si kriterlere uyan) vakaların %87'nin: %39,1'i T1a, %10,3'ü T1b, %38,1 'i T1c iken , %12,4 'ünde ise alt sınıflama yapılamamıştır (71).

Sözen ve ark. ise 152 hasta içeren çalışmalarında pTa, pT1a, pT1b oranlarını sırasıyla % 41, %22 ve %11 olarak tespit etmişlerdir (72). pT1 tümörlerde substage ve rekkürrens, progresyon oranları tablo-17 de (71,72,73) verilmiştir.

**Substage pT1 Tümörlerde
Progresyon ve Rekürrens**

Çalışmayı Yapan	Rekürrens %	Progresyon %
Orsola ve ark. pT1a pT1b pT1c	34 30 36.8	8 30 35.1
Smits ve ark. pT1a pT1b pT1c	49 58 59	6 33 55
Sözen ve ark. pT1a pT1b	32.3 62.5	5.8 37.5

Tablo-17: pT1 tümörlerde substage ve rekkürrens, progresyon oranları (71,72,73).

Younes ve ark. mesane transüretal rezeksiyon (TUR) tedavisinden sonra 3 yıllık yaşam oranlarını T1a ve T1b için %100, 5 yıl için %89, T1c içinse 3 ve 5 yıllık yaşam oranlarını sırasıyla %20 ve %20 olarak belirtmişlerdir (74). Smits ve ark. ise 3 yıllık, progresyon için risk oranlarını pT1a, pT1b, pT1c için sırasıyla %6, %33 ve %55 olarak bulmuşlardır (75).

2.9- MÜSKÜLARİS PROPRIA (DETRÜSÖR KAS) İNVAZYONU

Kas invazyonu olduğunu söyleyebilmek için tümörün müskülaris propria ile uyumlu kalın kas demetleri içine girdiğini görmek gerekir. Bu ayırımın yapılmasında zorluk yaratan iki durum fokal olarak kabalaşmış müskülaris mukoza benzeri lifler ve reaktif fibroblastik stromadır. Yağ doku normalde kas ve lamina propria içinde görülebildiğinden, yağ dokuda tümör izlenmesi kesin olarak mesane dışı yayılım bulgusu değildir (70). 1997 ve 2002 TNM sınıflamaları tablo-18 (3) ve tablo-19 (55,56,62) da , stage gruplaması ise tablo-20 de (55,62,76), WHO 1998 Ürotelyal lezyonların sınıflandırılması tablo-21 (55,65,72) de verilmiştir.

1997 AJCC-UICC, TNM Stage

Ta	Papiller, epitelle sınırlı
Tis	Flat karsinoma in situ
T1	Lamina propria invazyonu
T2a	Superfisiyel müskülaris propria invaze
T2b	Derin müskülaris propria invzaze
T3a	Perivezikal yağlı doku içinde mikroskobik invazyon
T3b	Makroskobik perivezikal yağlı dokuda invazyon
T4a	Kanser pelvik organları tutmuş (prostatik stroma, vajinal duvar, rektum, uterus gibi)
T4b	Pelvis duvarı,abdominal duvarı veya pelvis kemiğine yayılım
N0	Histolojik olarak pelvik lenf nodunda metastaz yok
N1	≤2 cm büyüklüğünde tek bir lenf nodu pozitif, common iliakların altında
N2	2-5 cm büyüklüğünde tek bir lenf nodu pozitif veya multipl lenf nodları pozitif
N3	>5 cm den büyük lenf nodu pozitif
Nx	Nodal durum bilinmiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Mx	Uzak metastazın durumu bilinmiyor

Tablo-18: 1997 TNM sınıflaması (3).

2002 TNM SINIFLAMASI

T – Primer tümör

TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Ta	Non-invaziv papiller karsinoma
Tis	Karsinoma in situ: "flat tümör "
T1	Tümör subepitelyal destek dokuya invazedir
T2	Tümör kasa invaze
T2a	Tümör superfisiyel kas tabakasına invaze(iç yarı)
T2b	Tümör derin kas tabakasına invaze (dış yarı)
T3	Tümör Mesane çevresi dokuya invazedir:
T3a	Mikroskopik
T3b	Makroskopik (mesane dışında kitle)
T4	Tümör şu dokulardan herhangi birine invaze: Prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar
T4a	Tümör prostat, uterus veya vajinaya invaze
T4b	Tümör pelvik duvar veya abdominal duvara invaze

N – Bölgesel lenf nodları

NX	Bölgesel lenf nodlarında saptanmaz
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1	En büyük boyutu 2 cm'lik veya daha küçük tek bir lenf noduna metastaz
N2	>2-<5 cm büyüklüğünde tek bir lenf noduna metastaz, 5 cm'den küçük çok sayıda lenf noduna metastaz
N3	5 cm'den büyük çok sayıda lenf noduna metastaz

M – Uzak Metastaz

MX	Uzak metastazlar değerlendirilemez
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

Tablo-19: 2002 TNM sınıflaması (55,56,62).

STAGE GRUPLAMASI

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

Tablo-20: Stage gruplaması (55,62,76).

**Ürotelyal (Transizyonel Hücreli) Lezyonlar için
WHO/ISUP (1998) Sınıflaması**

Normal

Normal

Hiperplazi

Flat (Düz) hiperplazi

Papiller hiperplazi

Atipili Flat (Düz) Lezyonlar

Reaktif (inflamatuvar) atipi

Anlamı bilinmeyen atipi

Displazi (low-grade intraütelyal neoplazi)

Karsinoma in situ (high-grade intraütelyal neoplazi)

Papiller Neoplaziler

Papilloma

Inverted papilloma

Papiller neoplazm, low (düşük) malign potensiyel

Papiller karsinoma, low-grade

Papiller karsinoma, high-grade

Invaziv Neoplaziler

Lamina propria invazyonu

Müskülaris propria (detrusor kas) invazyonu

Tablo-21: WHO 1998 Ürotelyal lezyonların sınıflandırılması (55,65,72).

2.10- İNVAZİV MESANE KANSERİ:

Histolojik derecelendirme için; Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) histolojik derecelendirmesi çoğu yerde kullanılmaktadır (tablo-22).

WHO ve Uluslararası Patoloji Konsensus Komitesi histolojik derecelendirmesi	
PTNM patolojik sınıflama	pT, pN ve pM kategorileri TNM sınıflamasındaki T, N ve kategorilerine karşılık gelir
G	Histolojik derecelendirme
GX	Diferansiyasyon derecesi bilinmemektedir
G1	İyi diferansiye
G2	Orta derecede diferansiye
G3	Kötü diferansiye / undiferansiye

Tablo-22: Histolojik grade (78).

Mesane tümörleri sistoskopi, transuretral rezeksiyon (TUR), görüntüleme çalışmaları ve histopatolojik bulgulara göre, yüzeysel (Tis, Ta, T1) veya infiltratif (T2, T3, T4) olarak sınıflandırılır. Kas-invaziv mesane kanseri patolojisinde düşük malign potansiyelli ve düşük grade'li karsinom olguları bu evrede yoktur. Bütün olgular yüksek grade'li üroteliyal karsinomlardır (WHO 1973'e göre grade II veya grade III). Bu nedenle kas-invaziv mesane kanserlerinin grade'lenmesi ile daha fazla prognostik bilgi sağlanamaz. Bununla birlikte, tedavi kararı ve prognoz için bazı morfolojik alt gruplar daha önemli olabilir, örneğin: Küçük hücreli karsinom, yassı ve/veya glandüler kısmi farklılaşma ile birlikte olan üroteliyal karsinom, spindle (iğsi) hücreli karsinom, trofoblastik farklılaşma ile birlikte olan bazı üroteliyal karsinomlar. Evrelendirme için, 2002 TNM evrelendirmesi önerilmektedir. Müsküler invazyonun tipi bazı prognostik bilgiler sağlayabilir. Vakaların çoğunluğu nodüler veya kordonal büyüme göstermektedir, fakat vakaların yaklaşık % 44 ünde infiltratif patern bulunmaktadır. Bazı yazarlara göre infiltratif paternde median sağkalım zamanı diğer paternlere göre daha kısadır. Kan damarı invazyonu ve lenf nodu infiltrasyonunun bağımsız prognostik önemi vardır (78).

İnvaziv mesane karsinomları genelde T2-T4 arası kabul edilmektedir. Bu ise tümörün superfisiyel kas tabakasına invaze olduğu T2a ile pelvik duvar veya abdominal duvara invaze olduğu T4b arasındadır (68,79).

Beş yıllık sağkalım oranı genellikle % 40-60 arasında bildirilmiştir ve son yıllarda önemli oranda artmamıştır. Cerrahi öncesi radyo-veya kemoterapinin kullanımı prognozu değiştirmemektedir. Cerrahi öncesi tedavi olmaksızın 5 yıllık sağkalımın pT1 için %75, pT2 için %63, pT3 için %31 ve pT4 evresi için %21 olduğu bildirilmiştir. Genel olarak, çoğu ülkede radikal sistektomi kas invaziv mesane kanserlerinde altın standart tedavidir. Sistektominin primer endikasyonu, kas invaziv mesane kanserleridir (T2-T4a, N0-NX, M0). Diğer endikasyonlar yüksek riskli yüzeysel tümörler (T1G3 ve BCG rezistan Tis) ve konservatif yöntemlerle kontrol edilemeyen yaygın papiller hastalıktır (78).Günümüze kadar ürotelyal neoplazmların gradlemesinde kullanılan sınıflamaların karşılaştırılması tablo-23 (80) de verilmiştir.

Papiller Ürotelyal Neoplazmların Gradelemesinde Sınıflamaların Karşılaştırılması

WHO, 1973	AFIP, 1994	WHO, 1999	WHO/ISUP, 1998
Papilloma	Papilloma	Papilloma	Papilloma
		LMP	PUNLMP
Grade 1	Low Grade	Grade 1	
Grade 2		Grade 2	PK-Low Grade
Grade 3	High Grade	Grade 3	PK-High Grade

PUNLMP—Papiller ürotelyal neoplazm low malign potansiyel

LMP—Low malign potansiyel tümör

PK—Papiller karsinoma

Tablo-23:Günümüze kadar ürotelyal neoplazmların gradlemesinde kullanılan sınıflamaların karşılaştırılması (80).

2.11- PROGNOTİK FAKTÖRLER

2.11.1- Klinik Faktörler

- *Genel olarak infiltratif mesane tümörleri kötü prognozludur
- *Tümörün multifokal olması
- *Tümörün 3 santimden (cm) büyük olması
- *Aynı anda karsinoma in situ (CIS) tespit edilmesi rekürrens ve progresyon için önemli risk faktörüdürler (62).

2.11.2- Morfolojik Prognostik Faktörler

*İnvaziv Olmayan Papiller Tümörler

- *Histolojik Grade: Ürotelyal papilloma rekürrens ve progresyon için düşük risk taşır. Low malign potensiyel papiller ürotelyal neoplazmlar ise progresyon için düşük risk taşırlar. Low ve high grade papiller ürotelyal karsinomalar progresyon ve mortalite için artmış risk vardır.
- *Tümör büyüklüğü: 3 santimden (cm) den büyük tümörler rekürrens ve progresyon için yüksek risk taşırlar.
- *Multifokalite: Mesanede multifokal tümör bulunması ve ürotelyal trakt da (üreter ve üretra) tümör bulunması rekürrens, progresyon ve ölüm riski artmıştır.
- *Non papiller mukozada ürotelyal karsinoma in situ bulunması tartışmalı bir faktördür.

*Ürotelyal karsinoma in situ

Hastalardan primer olarak kanıtlanmamış olanlar % 45-62, az oranda progresyon gösteren % 28-59, ölümle sonuçlananlar % 7-45 dir.

*İnvaziv ürotelyal karsinom

*Mesane duvarına invazyon derinliği: İnvaziv ürotelyal karsinom da en önemli prognostik faktör patolojik stagedir.

Prognostik gruplar: Lamina propriaya invazyon (pT1), m. detrusor propriaya invazyon (pT2), kötü prognozlular ise ekstravezikal yayılım gösterenler (pT3, pT4) dir.

*Lenf nodu tutulumu kötü prognozludur.

*Prostat ve seminal veziküllerin tutulumu kötü prognozludur.

*Histolojik Tip: Ürotelyal karsinomada Glandüler veya skuamöz diferansiyasyonun prognostik önemi bilinmemektedir. Pür adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom yüksek stage olmaya meyillidirler ve prognozları ürotelyal karsinomaya benzerdir. Ürotelyal karsinomanın diğer varyantları mikropapiller ürotelyal karsinoma, sarkomatoid karsinoma, küçük hücreli karsinoma kötü prognozludur.

*Histolojik grade: İlk olarak invazyon ile histolojik gradenin önemi tartışmalıdır büyük değerlerin olduğu gösterilmemiştir. Çoğunlukla iç içe geçmiş değişkenler ve sonuç paradoksu ile low grade veya kötü bir sonuca sahip olunur.

*Vasküler-lenfatik invazyon: Tartışmalıdır. Çünkü artefaktlar nedeniyle yanlış tanınabilir. Endotelyal örtü aralığında invazyon gösterilmesi önemlidir.

*Cerrahi sınırın durumu lokal rekürrens için başlıca prognostik parametredir.

*Multifokalite ve üretra ve ureterde karsinoma in situ: Hastalarda multifokal high grade papiller veya invaziv tümör olması ve/veya multifokal karsinoma in situ varlığı rekürrens için riski artırır (68).

2.11.3- Rekürrens için prognostik faktörler

1-Tanı sırasındaki tümör sayısı

2-Önceki periyotta rekürrens oranı; 3 ayda bir rekürrens

3-Tümör büyüklüğü: Büyük tümörler yüksek rekürrens riski taşırlar.

4-Tümörün anaplazi derecesi (81).

Avrupa Üroloji Birliği temel prognostik faktörleri değişik klinik grupları inceleyerek progresyon ve rekürrens için risk grupları belirledi.

2.11.4- Avrupa Üroloji Birliği Yüzeysel Mesane Kanserlerinde Rekürrens ve Progresyon Grupları

***Düşük Riskli Tümörler:**

Tek, Ta, G1, 3 santim(cm) den küçük

***Yüksek Riskli Tümörler:**

T1, G3, multifokal veya yüksek rekürrent, Karsinoma in situ

***Orta Derecede Riskli Tümörler**

Bütün diğer tümörler, Ta-1, G1-2, multifokal, 3 santim (cm) den büyük (81,82)

2.11.5- Biyolojik Prognostik Faktörler ve Gelişim Süreçleri

*Sitogenetik Analiz (1976)

*Kromozomal Analiz (1976)

*Kan Grubu Antijenleri (1979)

*Üriner Poliaminler (1981)

*Flow Sitometri (DNA Analizi) (1982)

*Miks Lenfosit Reaktivitesi (1983)

- *Hücre Yüzey Antijenleri (1984)
- *Retinoik Asit Reseptörü (RAR) (1985)
- *Transferrin (TF) Reseptör Ekspresyonu (1990)
- *Argirofilik Nükleer Organizasyon Bölgesi (AGNOR), Hücre Proliferasyon Markeri (1991)
- *Ki 67, Hücre Proliferasyon Markeri (1992)
- *Statik Sitometrik DNA Analizi (1993)
- *p53, Hücre Siklus Düzenleyicisi (1994)
- *Damar Dansitesi (1995)
- *VEGF (Vasküler Endotelial Growth Faktörü, Peptid Growth Faktörü) (2001)
- *FGFR3 (Fibroblast Growth Faktör Reseptör 3) (2001)
- *Gen Hipermetilasyonu (2002)
- *Survivin: Apoptozis İnhibitörü (2003)
- *EGF Reseptörü (EGFR) (2004)
- *Hücre Siklus Biomarkeri (2004)
- *E-Kadherin/Katenin Ekspresyon (Hücre-Hücre Adezyonu) (2006)
- *N-Kadherin (2006)
- *Timidin Fosforilaz (TF-Platelet Derived Endotelial Cell Growth Faktör) (2006) (83).

2.11.6- Mesane Tümörü Uluslararası Prognostik Markerlar Paneli

1.Grup:Mikrosatellit ile ilişkili markerlar

*Kromozomal değişiklikler, allelik delesyonları (Loss of Heterozygosity) LOH

* DNA ve Foresan in situ Hibridizasyon (FISH) analizi, Komperatif Genomik Hibridizasyon ile az oranda birkaç potansiyel tümör supressör gen tanınır.

*Kromozom 7, 9, ve 17 değişiklikleri FISH yöntemi ile p53 pozitifliğinin gösterilmesi

* LOH çalışması ile kromozom 17p, 3p, 13q, 18q, veya 10q da yüksek oranda high-grade, high-stage mesane kanseri ilişkisinin gösterilmesi.

2.Grup:Protoonkogen/Onkogenler:

* Epidermal Growth Gactor Receptor (EGFR)

* HER-2/neu (c-erb-B2)

* H-ras

* bcl-2

* mdm-2 amplifikasyonu

* FGFR3 nokta mutasyonu

* c-myc

3.Grup:Tümör Süpressör Genler

* p53

* Retinoblastom geni Rb

4.Grup: Hücre Siklus Düzenleyicileri

* p21

* p27

* Ki-67 (MIB-1)

* cyclin D1

* cyclin E

5.Grup:Anjiogenezis ile İlişkili Faktörler

* Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

* Trombospondin-1 (TSP-1)

* Siklooksijenaz-2 (COX-2)

6.Grup:Ekstraselüler Matriks, Adezyon Molekülleri, Hücre Yüzey Markerları, ve İlişkili Proteinler

* Matrix metalloproteinaz-2 (MMP-2), doku inhibitörü matriks metalloproteinaz-2 (TIMP-2), ve membrane-tip MMP-1

* E-cadherin

* CD44

* Ürokinaz-tip plazminojen aktivatör (u-PA)

* Çoklu ilaç rezistanı ile ilişkili proteinler, P-glycoprotein, multidrug rezistans protein-1 (84).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ise; Parker ve ark. 112 ürotelyal tümör vakasını üroplakin III (UROIII), thrombomodulin (THR), yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin (HMWCK), ve sitokeratin 20 (CK20) ile boyamada; UROIII %57.1, THR %68.8, HMWCK %80, CK20 %48.2 pozitiflik saptamışlardır (85). Sun ve arkadaşları E-kadherin (E-cadherin,E-CD) ile yaptıkları boyamada karsinoma in situ olgularında %92.8, noninvaziv superfisiyel transizyonel hücreli karsinomda %97.8, benign ürotelyal grupta %87.9, invaziv transizyonel hücreli karsinomda %45.4 pozitiflik bildirmişlerdir (86).

2.12- TEDAVİ

2.12.1- KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERLERİNDE TEDAVİ

Kasa invaze olmayan mesane tümörlü hastalarda hastalığın seyrini, yapılan tedaviden çok prognostik özellikleri belirlemektedir. Tüm kasa invaze olmayan mesane tümörlü hastalar aynı tedavi ve izlem protokolleri ile takip edilmemelidir (87).

Tek başına TUR, Ta, T1 bir tümörü tamamıyla yok edebilirse de, bu tümörler vakaların yüksek bir yüzdesinde nüks edecektir ve az bir kısımda kas-invaziv mesane kanserine ilerleyecektir. 3-aylık dönemde nüks oranlarındaki yüksek değişkenlik (TUR'dan 3 ay sonraki sistoskopi sonucu), TUR'un eksik olduğunu veya hastaların önemli bir yüzdesinde nüksü provoke ettiğini göstermektedir. Bu nedenle, her hastayı intravezikal kemoterapi ile adjuvan olarak tedavi etmek gereklidir. Kemoterapi veya immunoterapi seçimindeki karar, rekürrens veya progresyon riskinden hangisini azaltmak istediğimizle ilgilidir. Düşük gradeli tümörlerin rekürrensini önlemede adjuvan kemoterapötiklerle mesane instilasyonu etkilidir. Yüksek gradeli tümörlerde ise BCG tedavisi kemoterapötiklere göre daha üstündür. BCG tedavisi tümör progresyonunu engeller veya en azından geciktirir. Orta riskli tümörlerin (multifokal T1G1, TaG2 ve tek T1G2 tümörler) tedavisi daha tartışmalıdır. Tedavi komplet bir TUR'u takiben intravezikal kemoterapi veya intravezikal BCG'den oluşur (57).

2.12.2-KASA İNVAZE MESANE KANSERLERİNDE TEDAVİ

Genel olarak, çoğu ülkede radikal sistektomi kas invaziv mesane kanserlerinde altın standart tedavidir. Bununla birlikte yaşam kalitesine olan ilginin yeniden artmasıyla mesane koruyucu yaklaşımlara da ilgi artmıştır. Sistektominin primer endikasyonu, kas invaziv mesane kanserleridir (T2-T4a, N0-NX, M0). Diğer endikasyonlar yüksek riskli yüzeysel tümörler (T1G3 ve BCG rezistan Tis) ve konservatif yöntemlerle kontrol edilemeyen yaygın papiller hastalıktır. p53'ün erken radikal sistektomiden yarar görebilecek pT1 hastaların seçiminde yardımcı olup olamadığı hala tartışmalıdır. Radyoterapi total sistektomi adayı olmasına rağmen mesanenin korunması amacıyla birincil radyoterapi önerilen ve dirençli hastalık durumunda da kurtarma sistektomisi önerilen hastalar ile, lokal ileri hastalığı olan (T4b, aşikar T3b) veya ileri yaş, ya da eşlik eden önemli sağlık sorunları ve/veya azalmış performans durumu nedeniyle sistektomi yapılamayan hastalara uygulanabilir. Neo-adjuvan kemoterapi, kas invazif hastalığı olan opere edilebilecek T2-T4a evresindeki olgularda uygulanır. Sistektomi veya radyoterapi öncesinde mikrometastazların kemoterapiyle tedavisinin yapılarak hastaların yaşam süresinin uzatılması hedeflenmektedir (78).

3- MATERYAL – METOD

2005-2006 yılları arasında Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde ürotelyal neoplazi tanısı ile TUR (Transüretral Rezeksiyon) uygulanmış ve laboratuvarımızda tanı konmuş 62 adet Ürotelyal Karsinom olgusunu çalışma kapsamına aldık. Tüm olgulara ait hematoksilen eozin boyalı preparatları ve raporlarını arşivlerimizden çıkararak tekrar inceledik. 2004 WHO sınıflamasını kullanarak olguların tanımlarını düzenledik. Lezyonları temsil eden parafin bloklardan 3-5µ kalınlığında, iki ayrı immunhistokimyasal belirleyici çalışılmak üzere ikişer adet kesit adeziv (polilizin) kaplı lamlara alındı. Ardından kesitler bir gece boyunca 37°C lik etüvde bekletildi. Deparafinizasyon için 70°C sıcaklığındaki etüvde 30 dakika bekletildikten sonra iki defa 5 dakika süre ile ksilene alındı. Takiben iki defa 5 dakika % 96'lık alkol ve 3'er dakika sırasıyla % 90, % 80 ve % 70'lik alkolde bekletildikten sonra distile su ile yıkandı. Dokulardaki endojen-peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak amacı ile kesitler % 10'luk hidrojen-peroksit-metanol solüsyonunda 20 dakika bekletildi. Distile su ile yıkandıktan sonra formol fiksasyonunu ortadan kaldırmak için p53 ve p63 çalışılacak kesitler % 10'luk sitrat buffer içerisinde (ph=6) içinde dörder kez 5'er dakika mikrodalga fırın içinde ısıtıldı. Sitratlı tampon solüsyonu eksildikçe üzerine ilave yapıldı. Sitratlı tampon solüsyonu içindeki kesitler 20-30 dakika oda ısısında soğumaya bırakıldı. Daha sonra kesitler distile su ve takiben üç defa 2 dakika süre ile PBS (fosfat buffer solüsyonu, phosphate buffer saline, PH:7.4, 25X, Systec laboratories) ile yıkanarak nemli inkübasyon kutusunda 5 dakika blok solüsyonu (Systec laboratories Super blok) ile muamele edildi. Blok solüsyonunun fazlası döküldükten sonra yıkama yapılmadan primer antikor olarak p53 (Ready to use liquid mouse monoclonal antibody, 7 ml, product code:RTU-p53-DO7, Clone:DO-7, Immunogen: Recombinant human wild type p53 protein, Total protein concentration: 1.0-8.0 g/L., Antibody concentration: 1.26 mg/L Novocastra Laboratoires Ltd., United Kingdom) veya p63 (Antihuman-p63, Clone:4A4, Mouse, 6 ml, ready to use antibody Biogenex, Protein concentration: 10-15 mg/ml, Biogenex Laboratories Inc., USA) damlatıldı. Oda sıcaklığında kesitler 1 saat boyunca camlı ortamda bekletildi. Daha sonra kesitler üç defa 2 dakika süresince PBS ile yıkandı. Ardından 15 dakika boyunca streptavidin ve peroksidazla muamele edildi ve üç defa 2 dakikalık süre boyunca PBS ile yıkandı. AEC Kromojen (Labvision laboratories) damlatılarak en fazla 10 dakika kızarması için bekletildikten sonra distile suya

alındı. Hemotoksilen ile 2 dakika boyandıktan sonra musluk suyunda yıkanarak morartıldı. Daha sonra distile su ile yıkandı ve AEC kromojen uyumlu kapatma maddesi (Mount quick acquoso, Bio Optica) ile kapatıldı. Pozitif kontrol olarak p53 için kolon adenokarsinomu ve p63 için normal bir cilt dokusu seçildi.

3.1-İMMÜNHİSTOKİMYASAL BOYALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

TP53 ve p63 immünreaktivitenin değerlendirilmesi için standart ışık mikroskobunda X40 objektifle pozitifliğin ve negatifliğin olduğu tüm alanlar taranarak değerlendirildi. Tüm nükleer boyanmalar nükleer boyanmadaki farklılıklara bakılmaksızın pozitif kabul edildi. Bazı olgularda zeminde hücre sitoplazmalarına sınırlı artefakt boyanma tespit edildi. Artefakt boyanma bulunan hücrelerde nükleusa sınırlı olan koyu bir boyanma varsa pozitif olarak değerlendirildi. Sitoplazma boyanmasına göre daha soluk nükleer boyanma gösteren hücreler sayıma alınmadı.

3.1.1- TP53 için:

Nükleer boyanma pozitif olarak değerlendirildi ve yaygınlıkları aşağıdaki gibi değerlendirildi.

- 0: Nükleer boyanma % 10 hücreden az (< %10)
- 1: Nükleer boyanma % 10 hücreden fazla (> %10)

3.1.2- P63 için:

Nükleer boyanma pozitif olarak değerlendirildi ve yaygınlıkları aşağıdaki gibi değerlendirildi.

- 0: Nükleer boyanma % 10 hücreden az (< %10)
- 1: Nükleer boyanma % 10-80 hücre (%10-80)
- 2: Nükleer boyanma % 80 hücreden fazla (> %80)

3.1.3- İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, SD, frekans, oran) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4-BULGULAR

2005-2006 yılları arasında Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde ürotelyal neoplazi tanısı ile TUR (Transüretral Rezeksiyon) uygulanmış ve laboratuvarımızda tanı konmuş 62 adet Ürotelyal Karsinom olgusunu çalışma kapsamına aldık. Çalışmamızda incelenen 62 olgunun patolojik ve immünohistokimyasal tüm verileri ve bulguları tablo-24 de verilmiştir.

Olgu Sayı-Yıl	Protok. No	Yaş	Cinsiyet	pTa Low Grade	pTa High Grade	pT1	pT2	p63 < %10	p63 %10-80	p63 > %80	p53 <% 10	p53 >% 10
1/2005	248	55	Erkek			+				+	+	
2	368	49	Erkek			+				+		+
3	434	67	Erkek			+			+		+	
4	862	75	Erkek			+				+	+	
5	2479	67	Kadın			+			+		+	
6	2789	42	Erkek			+			+		+	
7	3131	59	Erkek			+				+	+	
8	3199	72	Kadın			+				+		+
9	3381	80	Erkek			+			+			+
10	3465	62	Erkek			+			+		+	
11	4072	65	Erkek			+				+	+	
12	4074	60	Kadın			+				+		+
13	4602	46	Erkek			+				+		+
14	5042	48	Erkek			+			+			+
15	5115	73	Erkek			+			+			+
16	5116	22	Erkek			+				+		+
17	6323	56	Erkek			+			+		+	
18	7253	61	Erkek			+			+		+	
19	7334	68	Kadın			+			+		+	
20	7627	71	Erkek				+		+			+
21	7631	48	Erkek			+				+	+	
22	7775	67	Kadın			+			+		+	
23	7776	82	Erkek				+		+			+
24	8442	55	Erkek				+		+			+
25	9020	84	Erkek				+		+			+
26	9210	65	Erkek			+				+		+
27	10291	25	Erkek	+					+		+	
28	10965	57	Erkek				+			+		+
29	12134	76	Erkek			+			+		+	
30	12189	66	Erkek			+				+	+	
31	13191	55	Erkek			+				+		+
32	13456	73	Erkek	+						+		+

33	13852	62	Erkek				+		+		+	
34	13915	61	Erkek		+					+		+
35	15057	67	Kadın	+						+		+
36	15474	48	Erkek			+			+		+	
37	15652	65	Erkek			+				+		+
38	16261	51	Erkek	+						+		+
39	16495	65	Erkek			+				+	+	
40	17241	60	Kadın				+		+		+	
41	17242	72	Erkek				+		+			+
42/2006	881	79	Erkek				+		+			+
43	979	69	Erkek				+		+			+
44	1217	67	Erkek	+					+			+
45	1770	68	Erkek	+						+		+
46	1835	60	Erkek	+						+		+
47	2029	64	Erkek	+					+		+	
48	3516	69	Kadın				+			+		+
49	5228	68	Kadın	+					+			+
50	6280	58	Erkek		+				+			+
51	7947	64	Erkek	+					+			+
52	8010	74	Erkek		+				+			+
53	9601	67	Erkek				+		+			+
54	10963	70	Erkek				+			+		+
55	11991	75	Kadın		+				+			+
56	11993	68	Kadın	+					+		+	
57	12756	58	Erkek				+		+			+
58	12757	77	Erkek	+					+			+
59	13848	66	Kadın	+					+			+
60	15561	55	Erkek				+		+			+
61	18930	66	Kadın				+		+		+	
62	19525	58	Erkek	+						+		+

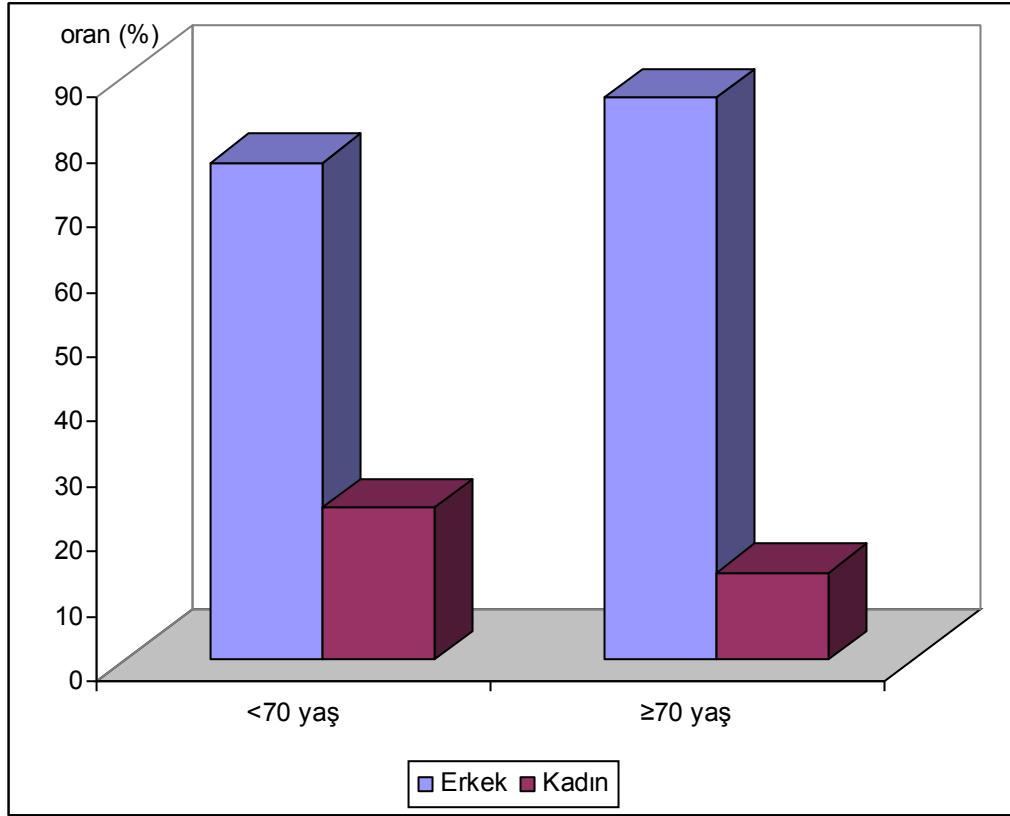
Olguların yaşları 22 ile 84 arasında değişmekte olup ortalama yaş 62,93 ($\pm 11,62$)'dür. Çalışmada erkek olgu sayısı 49 , oranı % 79; kadın olgu sayısı 13, oranı % 21'dir. 70 yaş altında 47 (%75,8) olgu bulunmaktadır, bunların 36'sı erkek 11'i kadındır. 70 yaş ve üzerinde ise 15 (%24,2) olgu görülmekte olup bunların da 13'ü erkek 2'si kadındır. Tablo-25, şekil-4 ve 5.

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	49	79,0
Kadın	13	21,0
<70 yaş		
Erkek	36	76,6
Kadın	11	23,4
≥70 yaş		
Erkek	13	86,7
Kadın	2	13,3

Tablo-25: Demografik özelliklerin dağılımı



Şekil -4:Olguların cinsiyetlere göre dağılımı

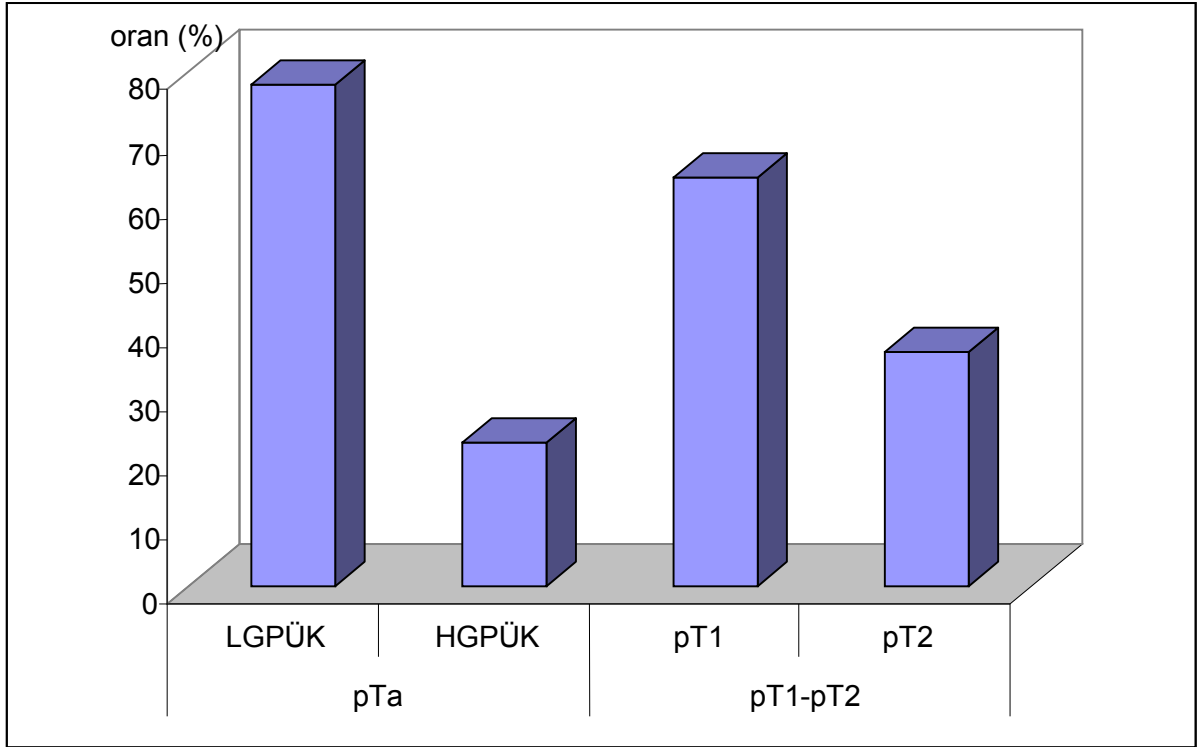


Şekil-5 : Yaş sınıflamasına göre cinsiyetlerin dağılımı

Patolojik tümör stage'ne göre vakalar değerlendirildiğinde pTa 18 (%29) olguda görülmektedir, bunların da 14'ü LGPÜK (invaziv olmayan düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom); 4'ü HGPÜK (invaziv olmayan yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom) olarak bulunmuştur. pT1 ve pT2 toplamda 44 olguda (%71) görülmektedir; bunların 28'i pT1; 16'sı pT2 bulunmuştur. Tablo-26, şekil-6.

	n	%
Patolojik Tümör Stage pTa	18	29,0
LGPÜK	14	77,8
HGPÜK	4	22,2
Patolojik Tümör Stage pT1-pT2	44	71,0
pT1	28	63,6
pT2	16	36,4

Tablo-26:Olguların patolojik tümör stage'ne göre sınıflandırılması

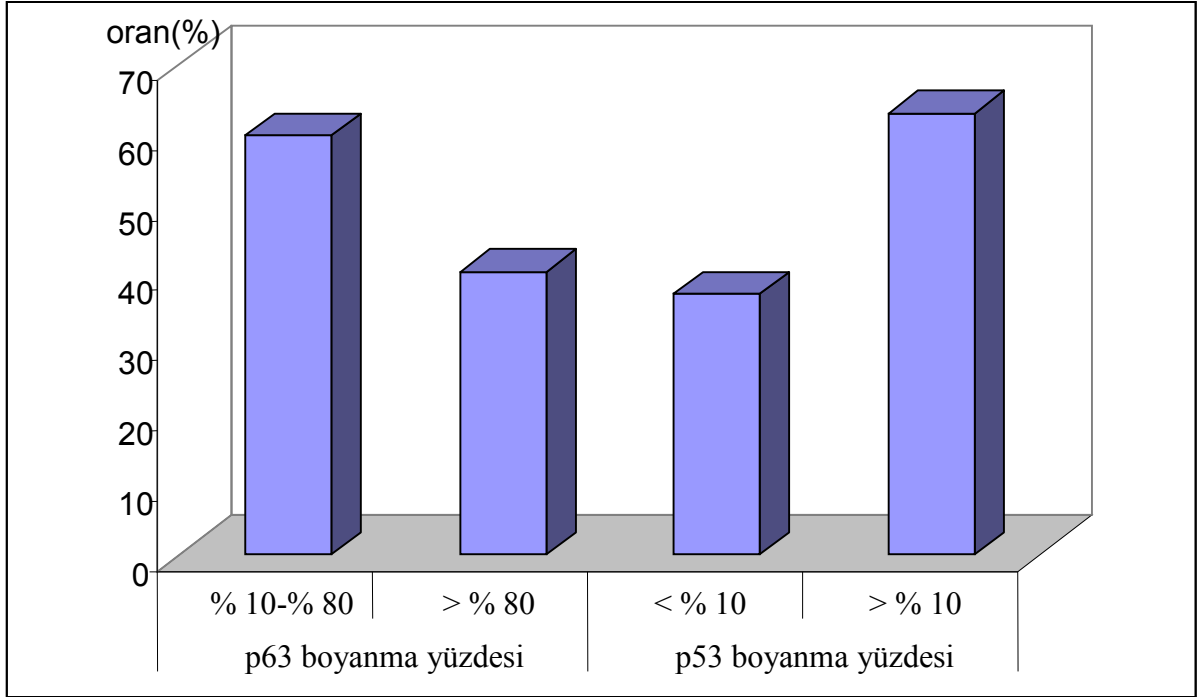


Şekil-6: Patolojik Tümör Stage'ne göre olguların dağılım grafiği

Bütün olgulara yapılan p53 ve p63 immünohistokimyasal çalışmada toplamda p53 boyanması olguların %37,1'nde (23 vaka) % 10'nun altında ve % 62,9'nda (39 vaka) %10 ve üzerinde immünreaktivite gösterdi. p63 ile %10'un altında boyanma görülmedi; olgulardan %59,7 'nde (37 vaka) %10-80 arasında; %40,3'nde (25 vaka) %80 ve üzerinde boyanma vardır. Tablo-27, şekil-7 .

		n	%
p63 boyanma	%10-%80	37	59,7
yüzdesi	> %80	25	40,3
p53 boyanma	< %10	23	37,1
yüzdesi	> %10	39	62,9

Tablo-27 : p63 ve p53 boyanma durumuna göre dağılımlar



Şekil-7 : p63 ve p53 boyanma yüzdelерinin dağılım grafiği

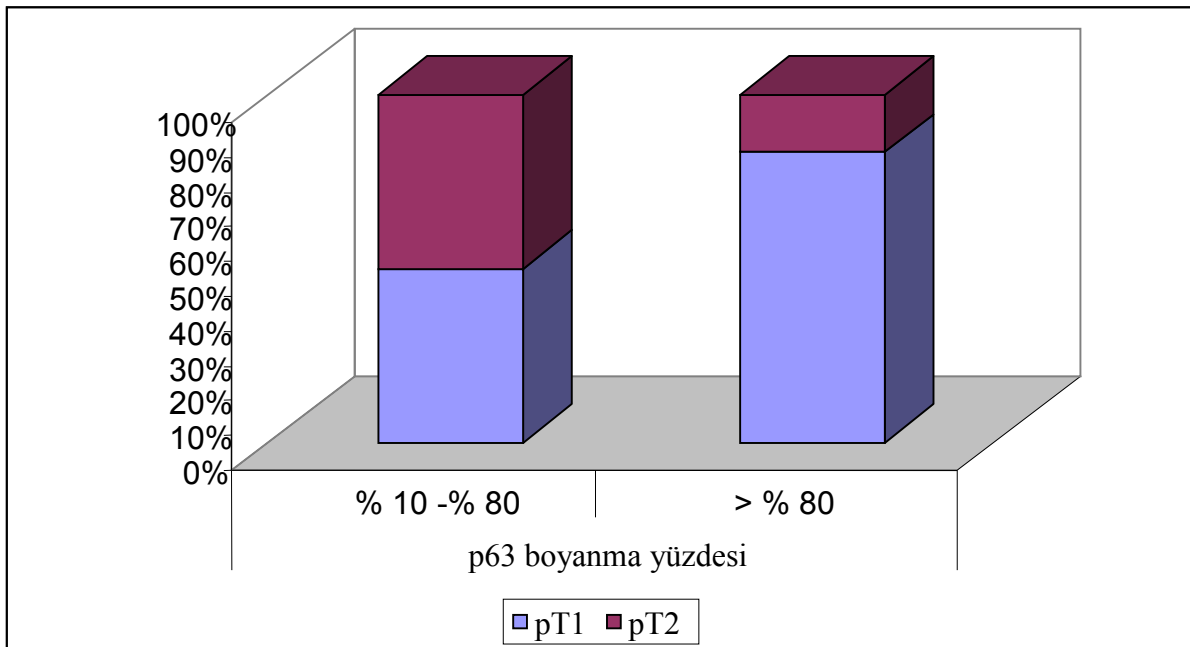
pTa, invaziv olmayan papiller ürotelyal karsinomlar LGPÜK ve HGPÜK arasında p63 immünreaktiviteleri yönünden değerlendirildiğinde boyanma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ($p>0,05$). pT1 ve pT2 ile p63 boyanma yüzdeleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmektedir ($p<0,05$); pT2'nin %10-80 boyanma yüzdesi anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. %10-80 arasında boyanma gösteren olguların 8'i (%72.7) LGPÜK, 3'ü (%27.3) HGPÜK, 13'ü pT1 ve 13'ü pT2 dir. %80 nin üzerinde boyanma gösteren 7 pTa olgusunun 6 (%85.7)'ni LGPÜK oluşturmaktadır. %80'nin üzerinde p63 boyanması gösteren 18 pT1- pT2 olgusundan 15'i (%83.3) pT1 dir. pT2 3 olgu (%16.7) % 80 nin üzerinde boyanma gösterdi. Tablo-28, şekil-8.

	p63 boyanma yüzdesi		p
	%10- %80	> % 80	
	n (%)	n (%)	
pTa PÜK			
LGPÜK	8 (%72,7)	6 (%85,7)	1,000
HGPÜK	3 (%27,3)	1 (%14,3)	
pT1- pT2			
pT1	13 (%50,0)	15 (%83,3)	0,024*
pT2	13 (%50,0)	3 (%16,7)	

Tablo-28 : p63 boyanma yüzdelere göre pTa PÜK ve pT1- pT2 değerlendirmesi

pTa PUC Fsher's exact test ile, patolojik tümör stage ise Ki kare test ile değerlendirildi

**p<0.05*



Şekil-8: p63 boyanma yüzdelere göre pT1-pT2 oranları

pTa, invaziv olmayan papiller ürotelyal karsinomlar LGPÜK ve HGPÜK arasında p53 boyanma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir (p>0,05).

p53'ün % 10 nun altında boyanma gösteren 3 pTa olgusunun tamamı LGPÜK'dur. HGPÜK olgularının tamamı % 10'nun üzerinde immünreaktivite gösterdi.

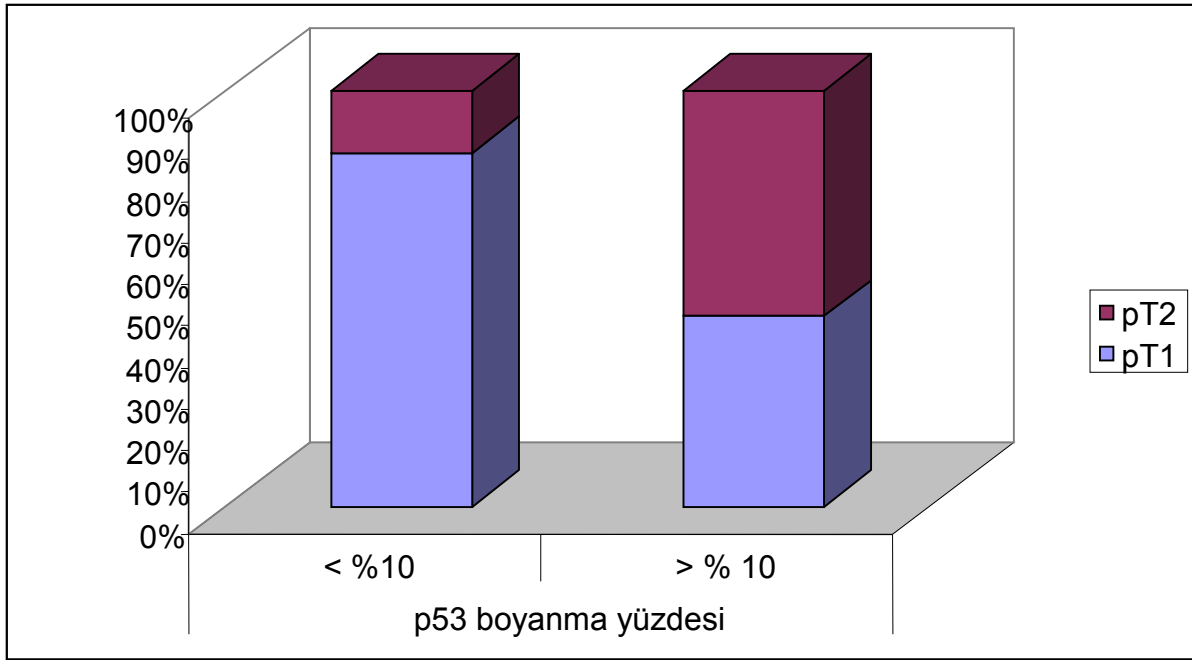
pT1 ve pT2 ile p53 boyanma yüzdeleri arasında ise istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki görülmektedir ($p<0,01$); pT1'in %10 altında boyanma yüzdesi, pT2'nin ise % 10 ve üzerinde boyanma yüzdesi anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. p53'ün % 10'nun altında boyanma gösteren 20 pT1 ve pT2 olgusunun 17'i (tüm pT1'lerin % 60,7) pT1 iken, %10'un üzerinde immünreaktivite gösteren 24 pT1 ve pT2'den 13'ü (tüm pT2'lerin %81,3) pT2'dir. Tablo-29, şekil-9.

	p53 boyanma yüzdesi		p
	< 10 %	> 10 %	
	n (%)	n (%)	
pTa PÜK			
LGPÜK	3 (%21,4)	11 (%78,6)	1,000
HGPÜK	0 (%0,0)	4 (%100)	
pT1- pT2			
pT1	17 (%60,7)	11 (%39,3)	0,007**
pT2	3 (%18,7)	13 (%81,3)	

Tablo-29 : p53 boyanma yüzdelerine göre pTa PÜK ve pT1- pT2 değerlendirmesi

pTa PUC Fisher's exact test ile, patolojik tümör stage ise Ki kare test ile değerlendirildi

****** $p<0.01$



Şekil-9 : p53 boyanma yüzdelere göre pT1-pT2 oranları

p53 ile p63'ün boyanma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ($p>0,05$); p53 boyanma yüzdesi % 10'nun altında olan 23 olgudan 16'ı (%69,6) p63 ile aynı zamanda % 10-80 arasında boyanma gözledik. 7 olguda (%30,4) ise %80 ve üzerinde p63 boyanması saptandı. p53 boyanma yüzdesi % 10'un üzerinde olan 39 olgudan 21'nde (%53,8) p63 ile eş zamanlı %10-80 arasında boyanma gösterilmiştir. p53'ün %10'nun üzerinde pozitiflik saptadığımız 18 (%46,2) vakada ise p63 %80'nin üzerinde boyanma gözledik. Tablo-30.

		p53 boyanma yüzdesi		<i>p</i>
		< 10 %	> 10 %	
		n (%)	n (%)	
p63 boyanma yüzdesi	% 10-% 80	16 (%69,6)	21 (%53,8)	0,223
	> %80	7 (%30,4)	18 (%46,2)	

Tablo-30: p53 ile p63 ilişkisi

p63 boyanma durumuna göre patolojik tümör stage'leri kendi aralarında değerlendirildiğinde pTa ve pT1-pT2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

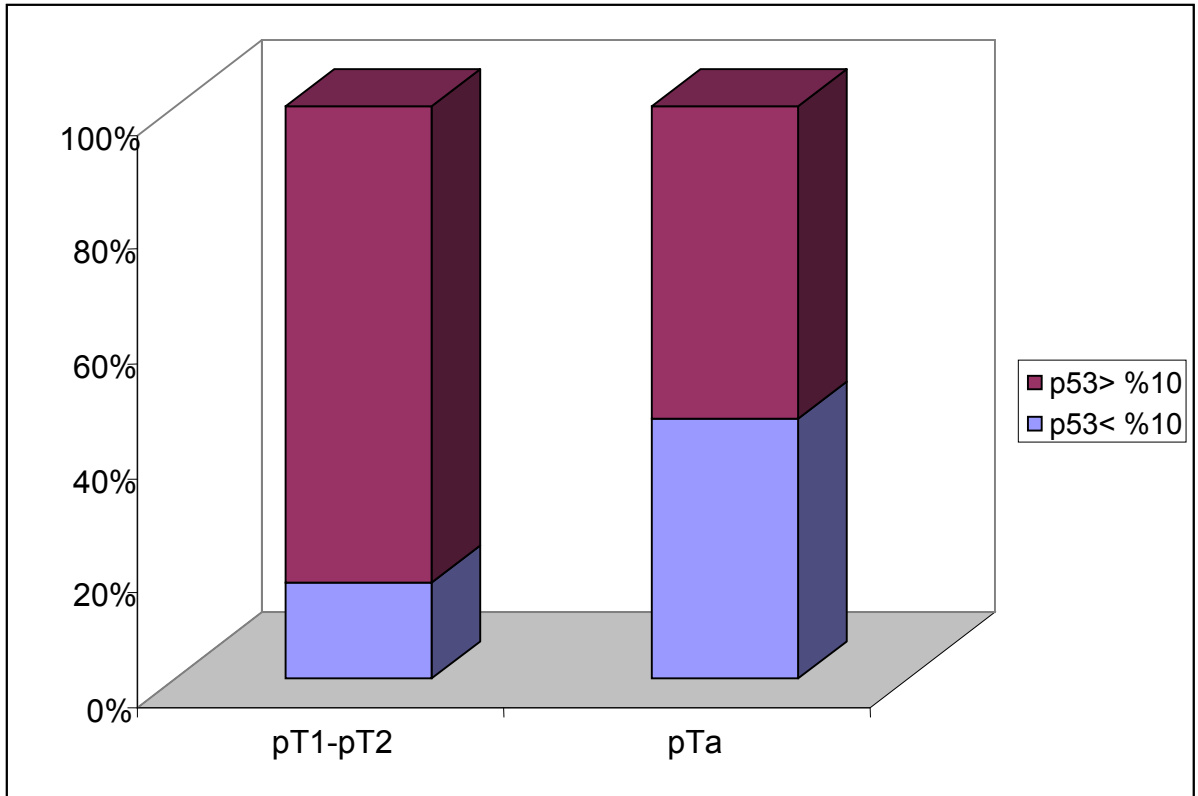
p53 boyanma durumuna göre ise pTa ve pT1-pT2 oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$); pTa olgularda %10'nun üzerinde boyanma; pT1-pT2 olgularda ise %10'nun altında boyanma oranları anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. 18 pTa olgusunun 11'nde (%61.1) %10-80 oranında p63, 3'ünde (%16.7) p53 %10'nun altında boyanma gösterdi. pT1 ve pT2 44 olgudan 26'nda (%59.1) p63 %10-80 arasında 24'ünde (%54.5) p53 %10'nun üzerinde immünreaktiftir. Tablo-31, şekil-10.

		Patolojik Tümör Stage		<i>p</i>
		pTa	pT1-pT2	
		n (%)	n (%)	
p63 boyanma yüzdesi	%10- %80	11 (%61,1)	26 (%59,1)	0,883
	> % 80	7 (%38,9)	18 (%40,9)	
p53 boyanma yüzdesi	< %10	3 (%16,7)	20 (%45,5)	0,033*
	> %10	15 (%83,3)	24 (%54,5)	

Tablo-31 : p63ve p53 boyanma ile pTa ve pT1- pT2 değerlendirmesi

• *Ki kare test*

* $p<0.05$



Şekil-10 : p53 boyanma yüzdelerine göre pTa ve pT1-pT2 oranları

Yaşlara göre p53 boyanma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p < 0,05$); 70 yaş üzeri olgularda %10 ve üzeri boyanma oranı anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. p53 boyanmasının % 10'nun altında pozitiflik gösteren olguların 21'i (% 91.3) 70 yaş altı iken 2 olgu 70 yaş üstündedir. p53 immünreaktivitesi %10'nun üzerinde olan 39 olgunun 26 'ı (%66.7) 70 yaş altında 13'ü (% 33.3) 70 yaş üstündedir. 70 yaş üzeri olguların çok büyük çoğunluğu p53 %10'nun üzerinde pozitifdir.

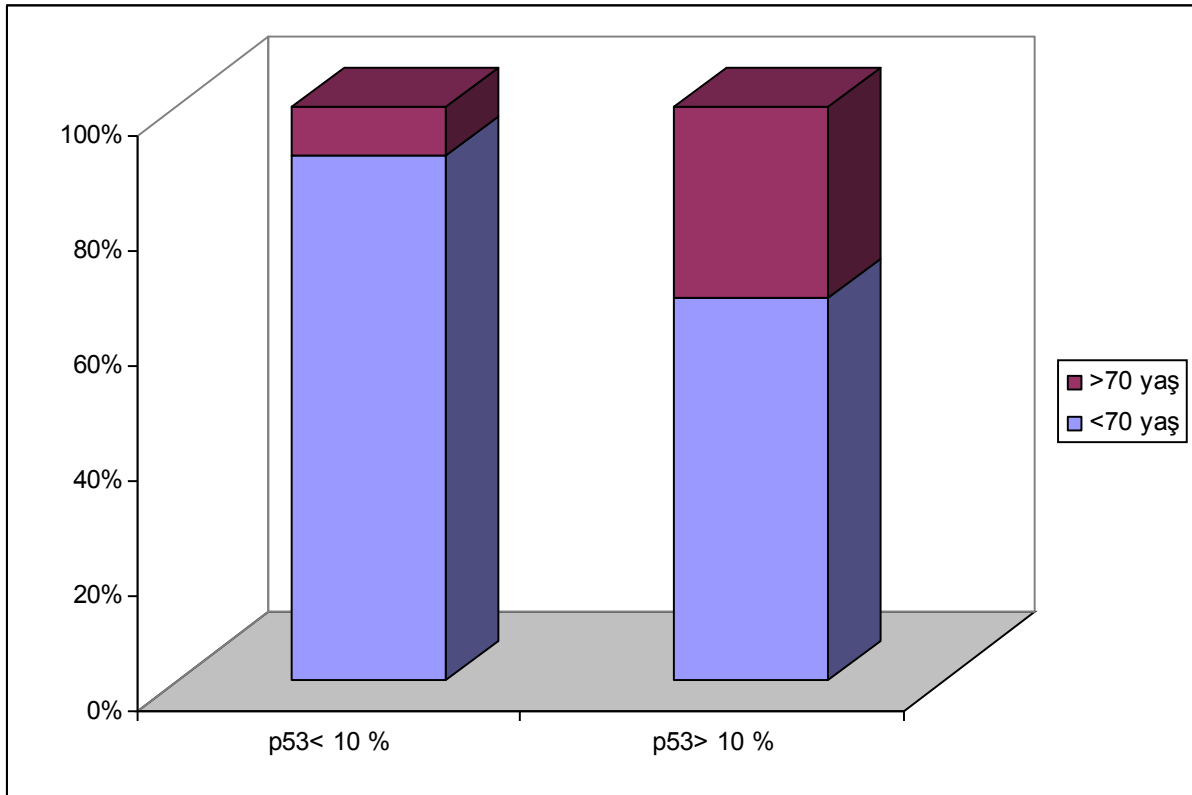
Cinsiyetlere göre p53 boyanma yüzdeleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlılık görülmemektedir ($p > 0,05$). Tablo-32, şekil-11.

	p53 boyanma yüzdesi		<i>p</i>
	< 10 %	> 10 %	
	n (%)	n (%)	
Yaş			
<70 yaş	21 (%91,3)	26 (%66,7)	0,029*
>70 yaş	2 (%8,7)	13 (%33,3)	
Cinsiyet			
Erkek	17 (%73,9)	32 (%82,1)	0,447
Kadın	6 (%26,1)	7 (%17,9)	

Tablo- 31: p53 boyanma yüzdelerinin yaş ve cinsiyetlere göre değerlendirmesi

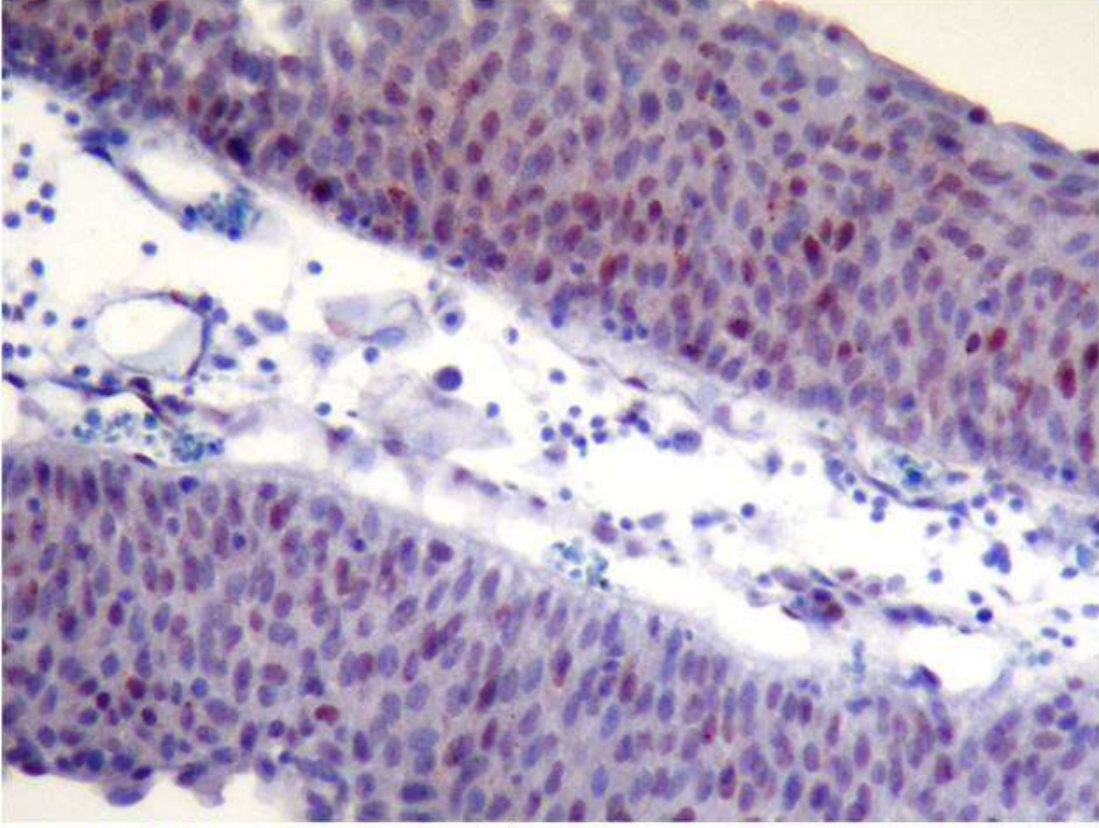
•Ki kare test

* $p < 0.05$

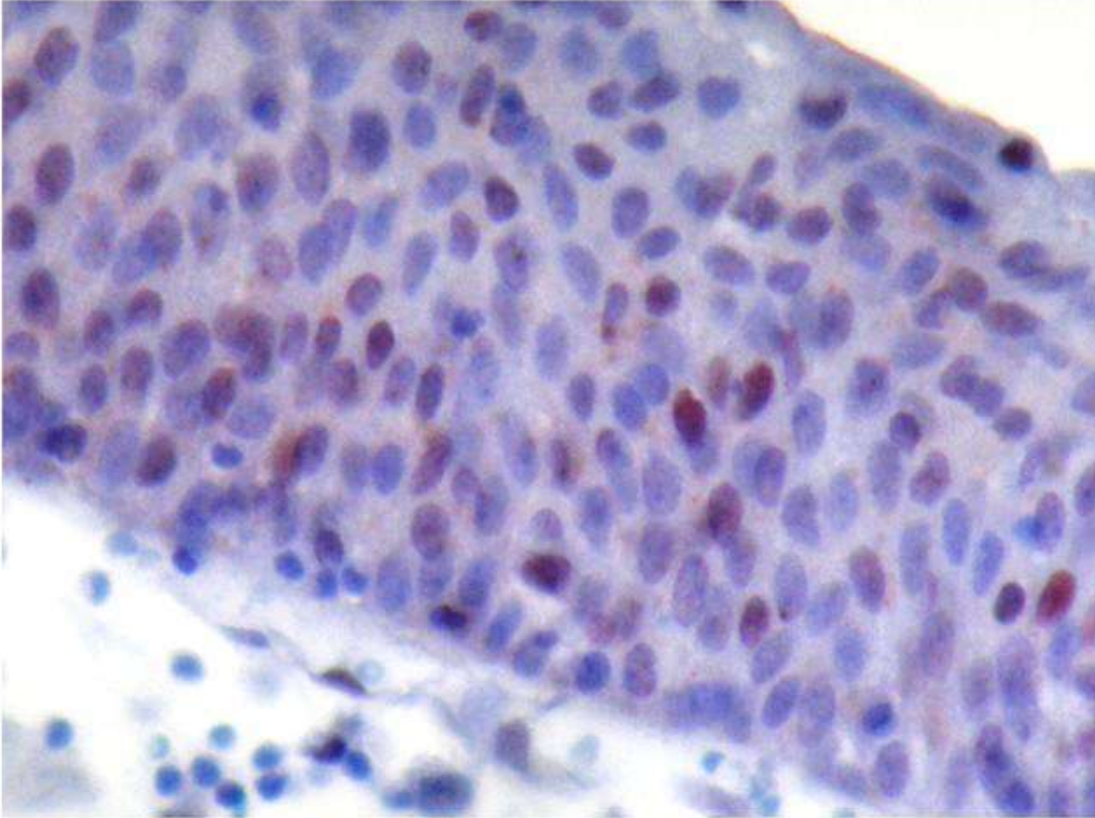


Şekil 11: p53 boyanma yüzdelerinin yaşlara göre dağılımı

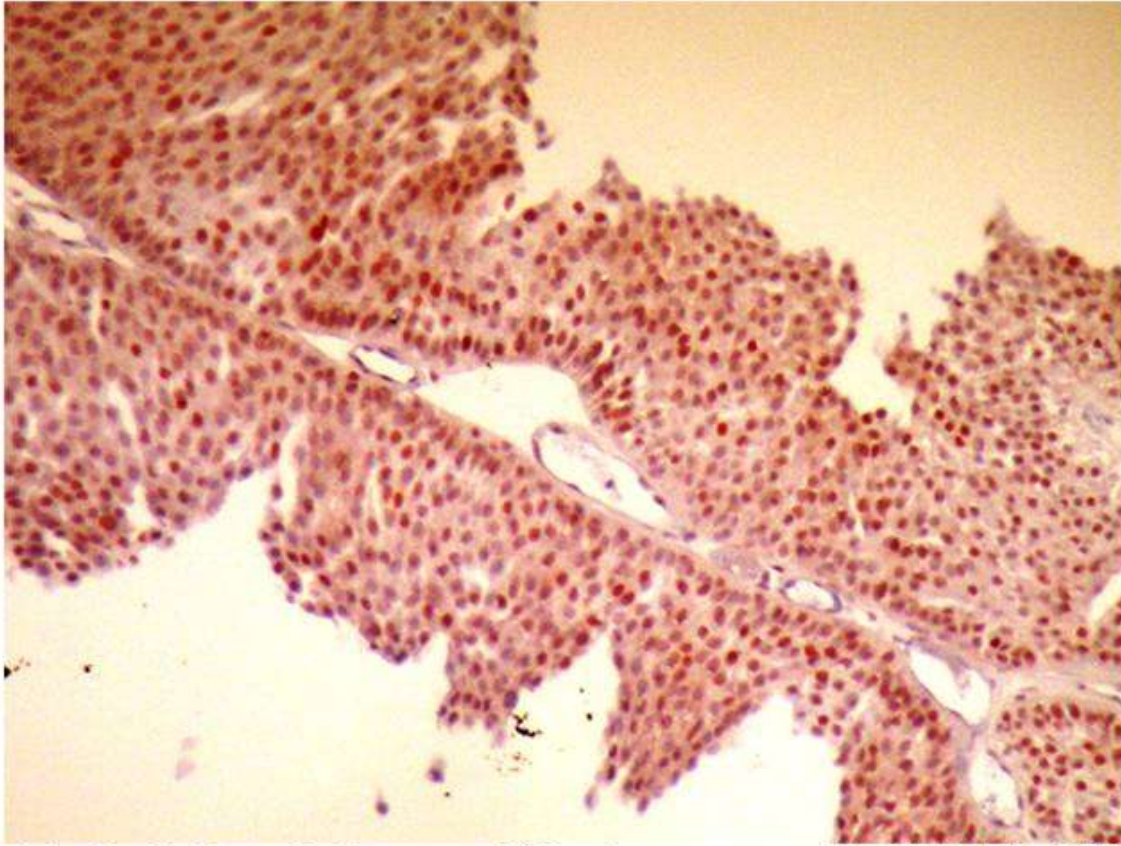
RESİMLER



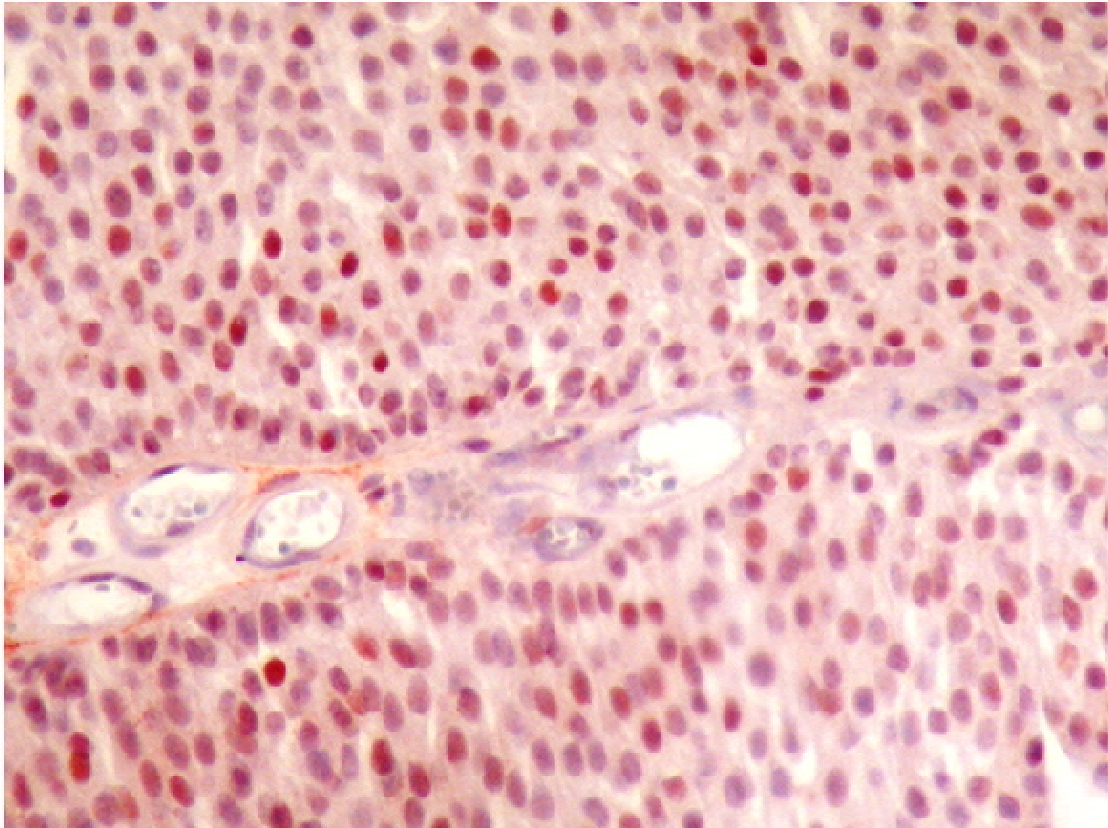
Resim-1: pTa Evre, p53 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı < %10 (p53, X200)



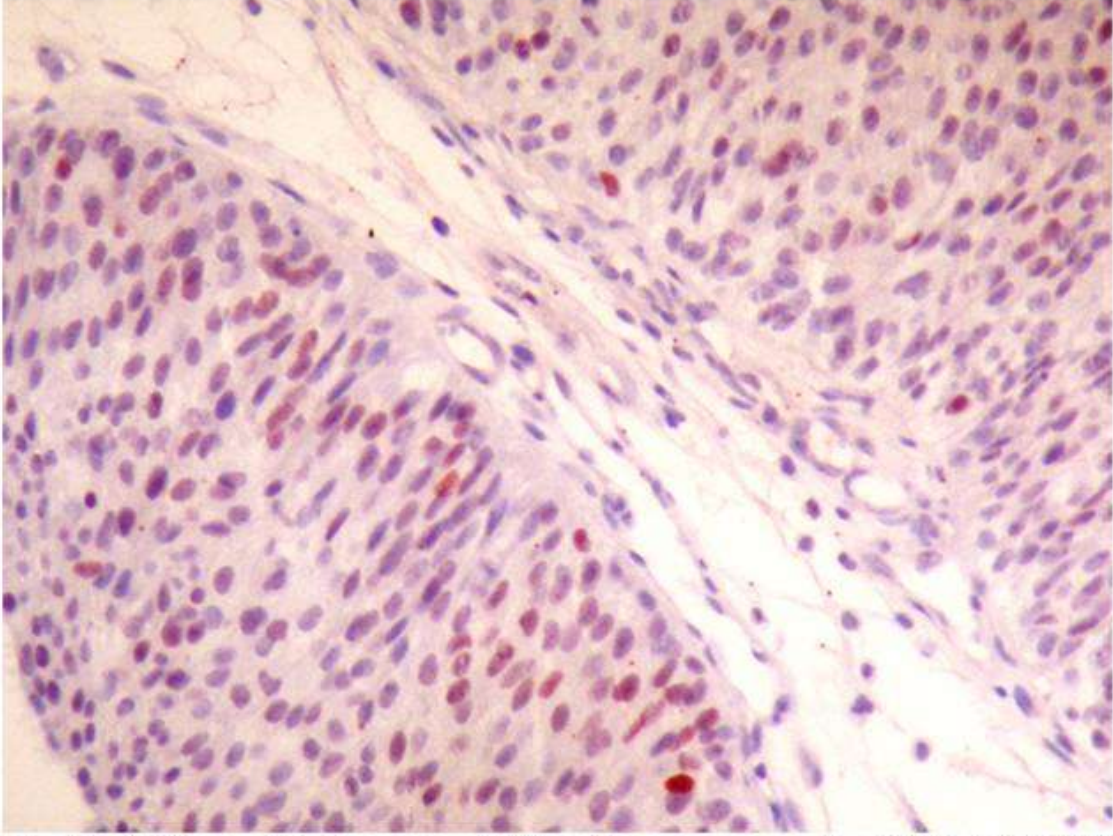
Resim-2: pTa Evre, p53 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı < %10 (p53, X400)



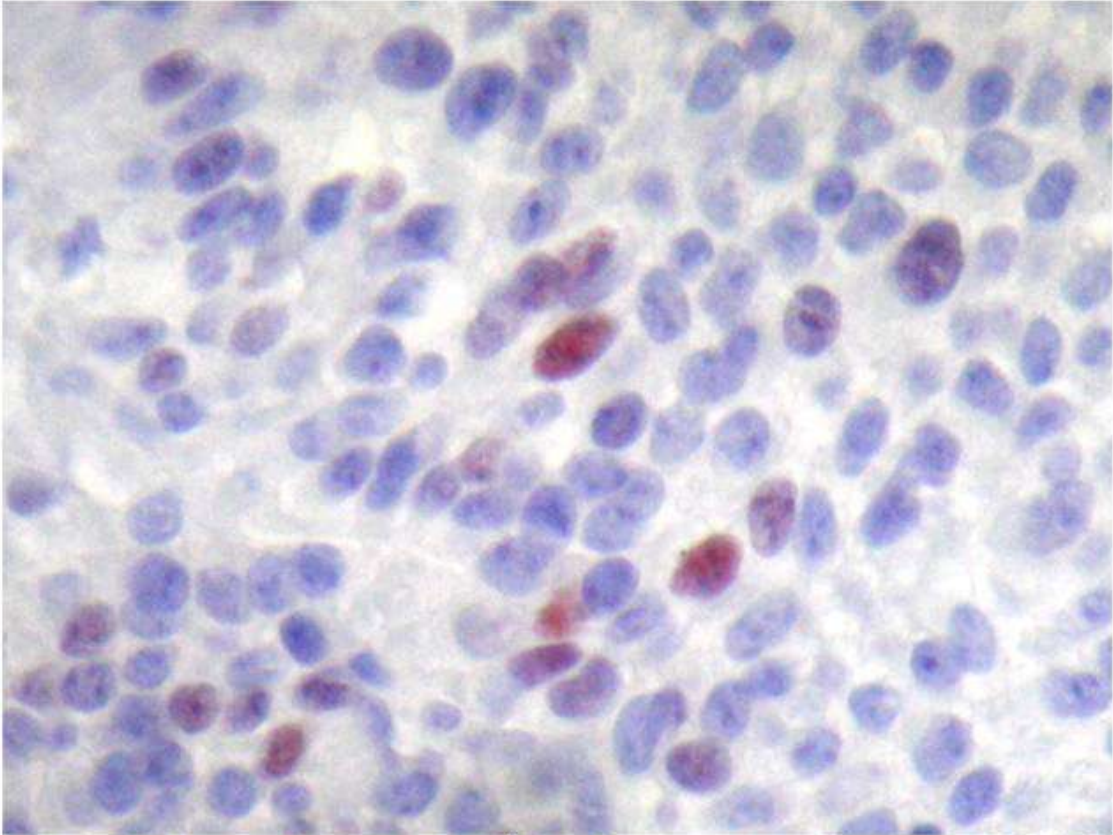
Resim-3: pTa Evre, p53 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı >%10 (p53, X200)



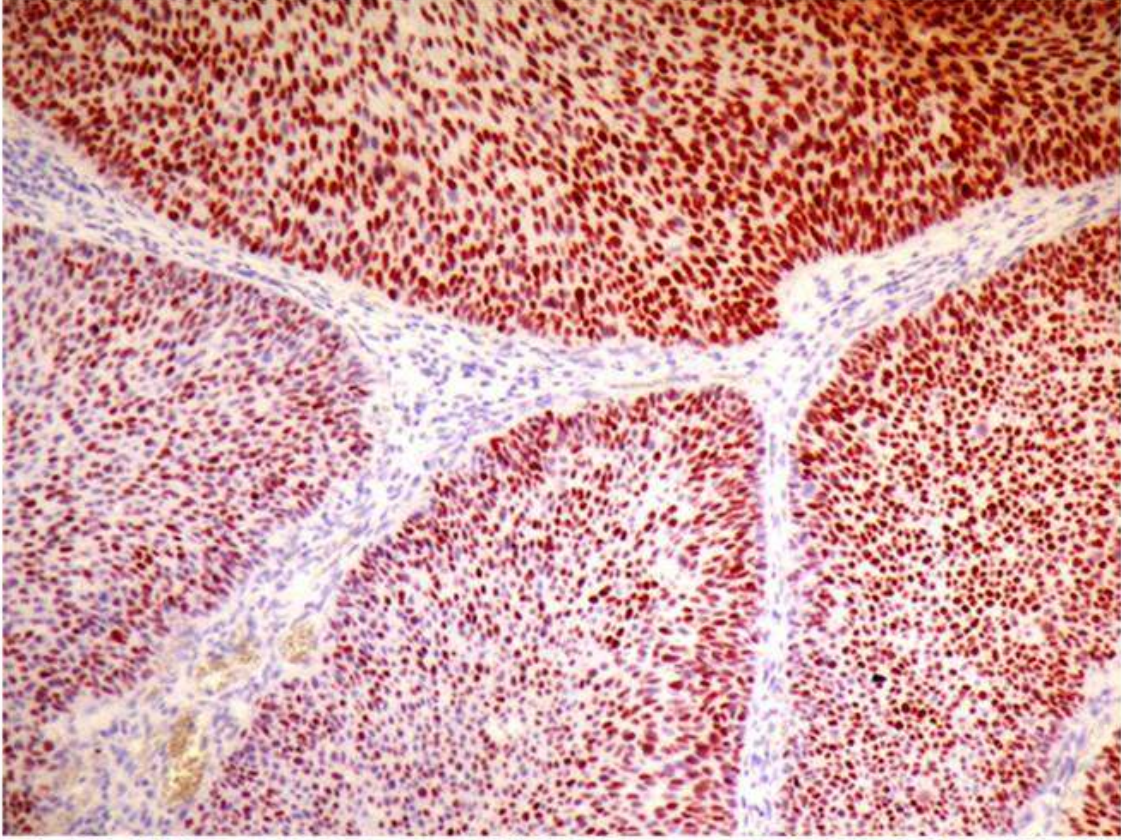
Resim-4: pTa Evre, p53 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı >%10 (p53, X400)



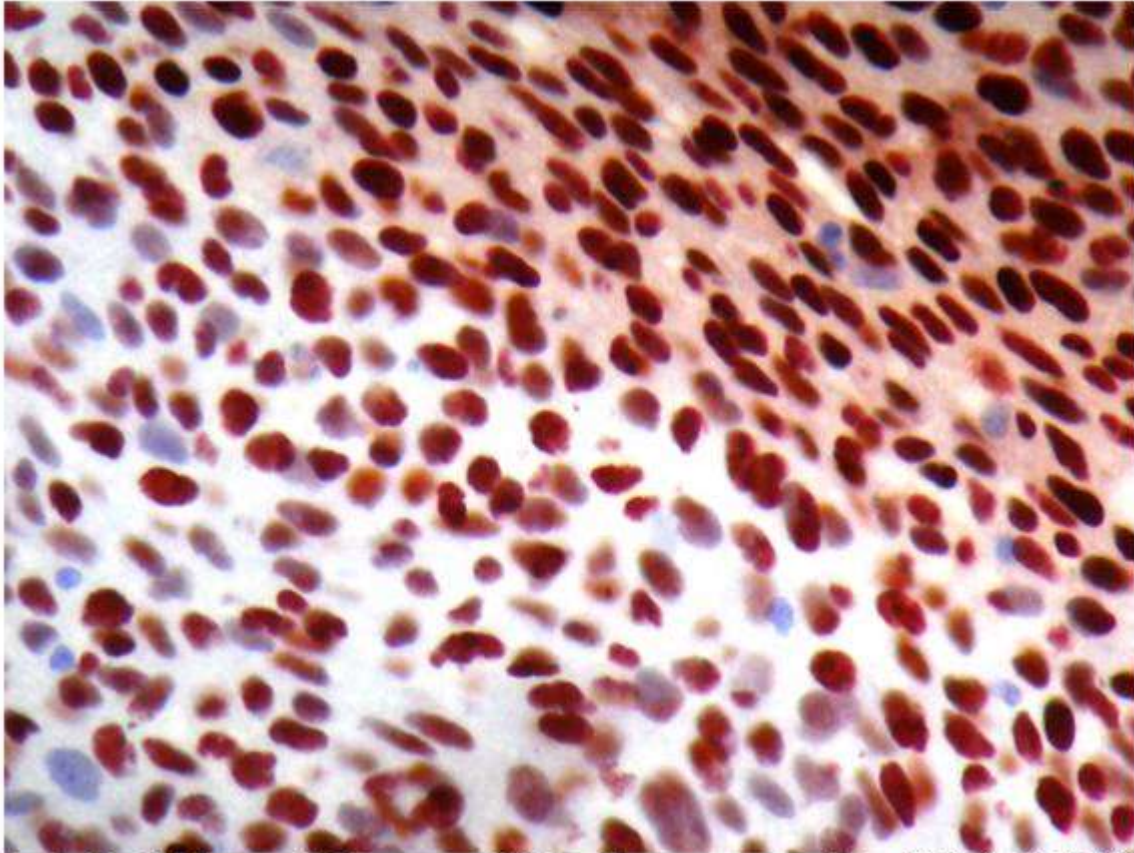
Resim-5: pT1 Evre, p53 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı <%10 (p53, X200)



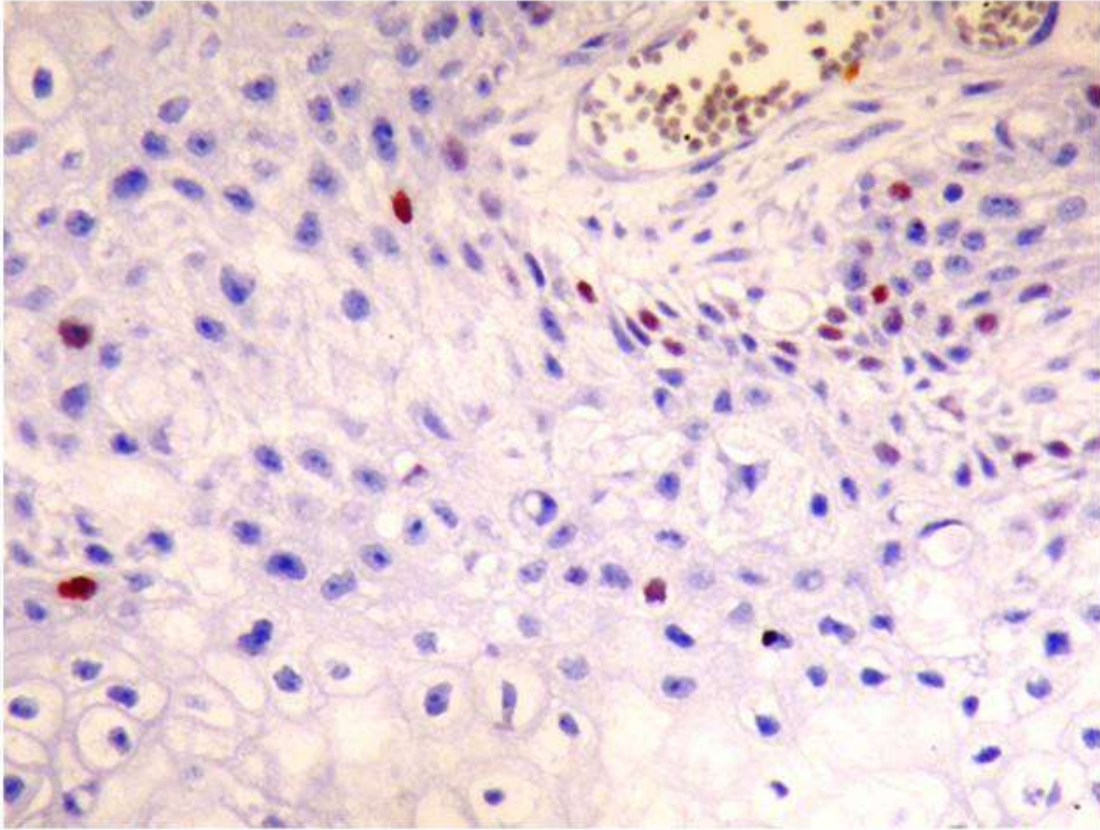
Resim-6: pT1 Evre, p53 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı <%10 (p53, X400)



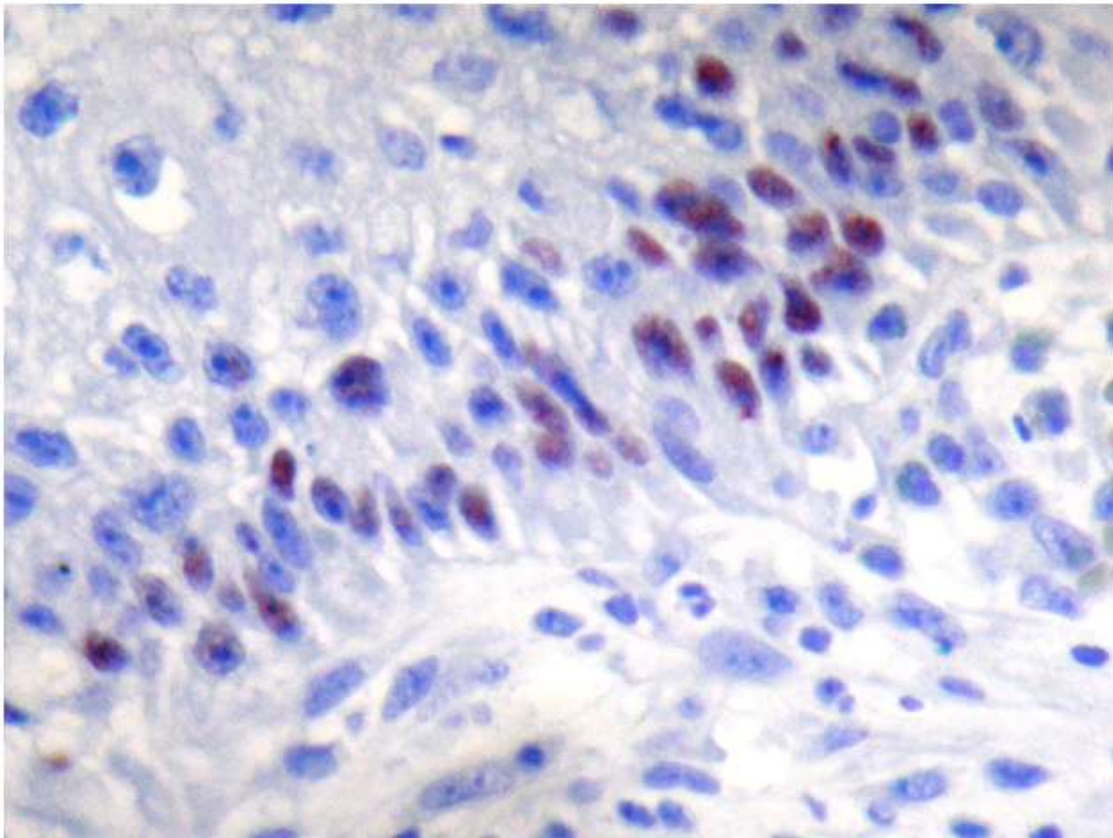
Resim-7: pT1 Evre, p53 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı >%10 (p53, X200)



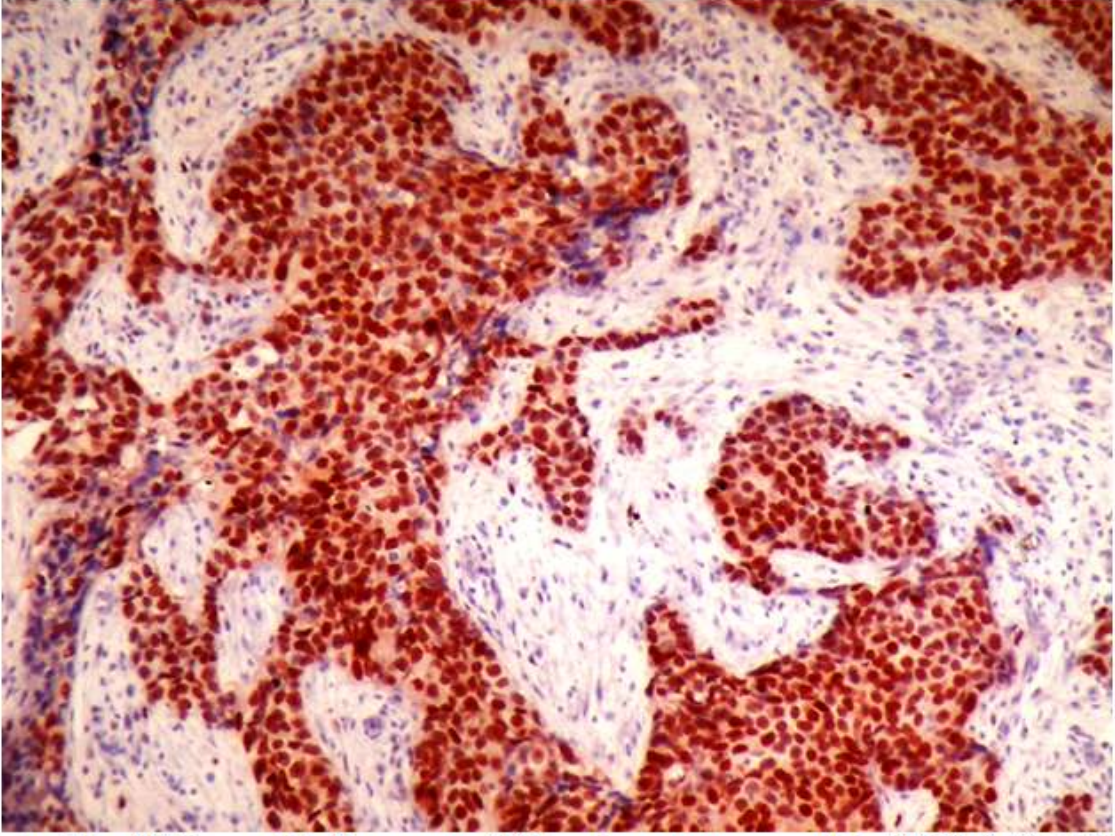
Resim-8: pT1 Evre, p53 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı >%10 (p53, X400)



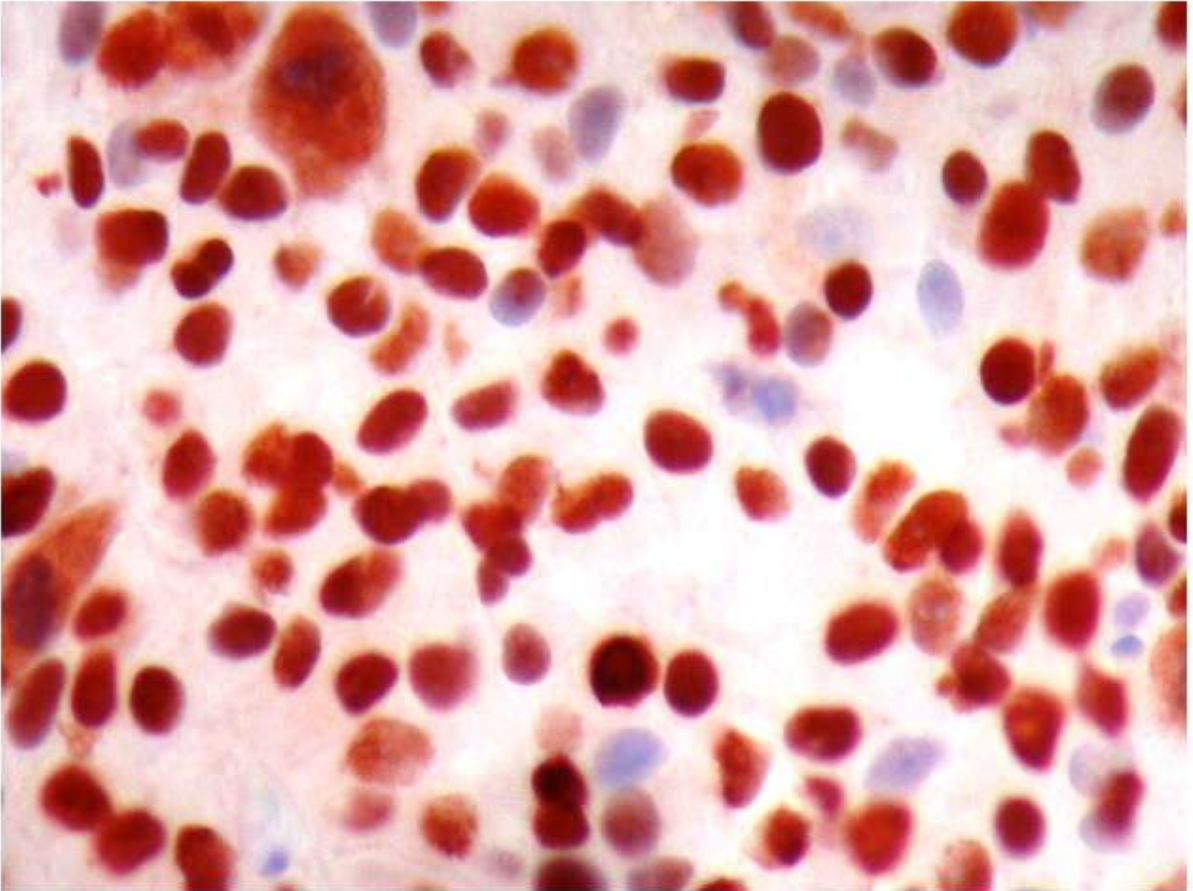
Resim-9: pT2 Evre, p53 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı <%10 (p53, X200)



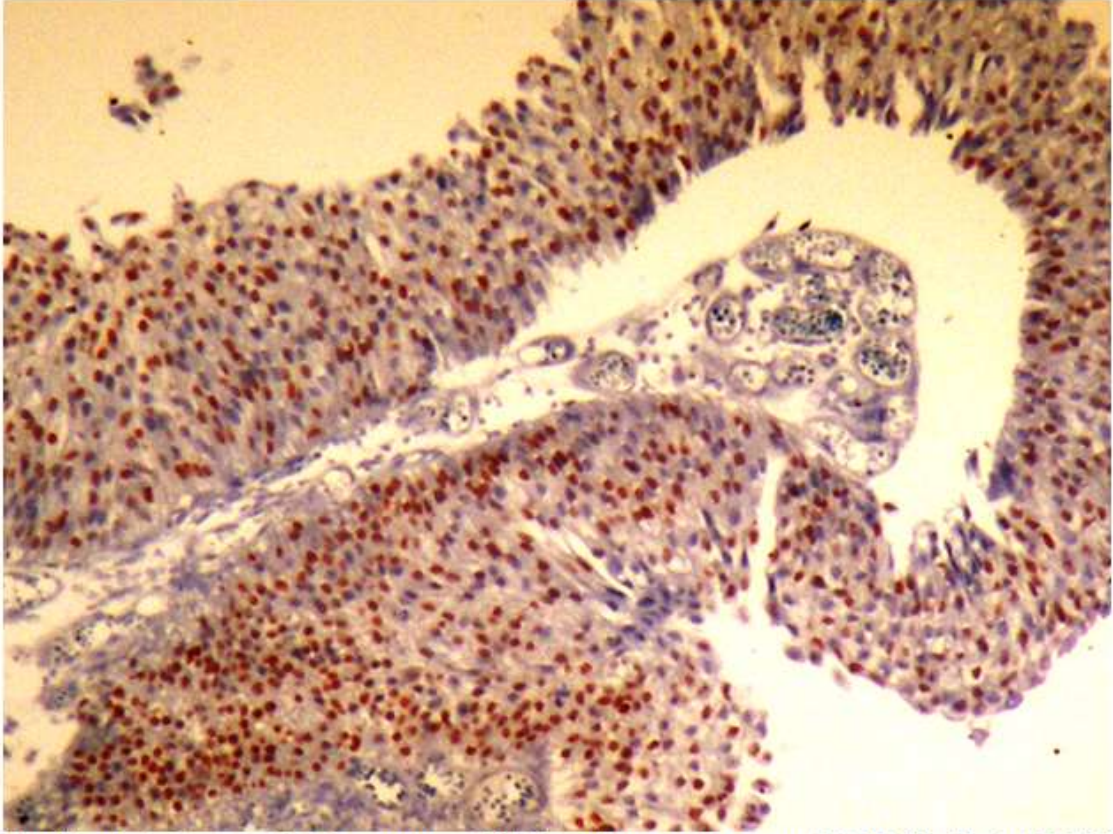
Resim-10: pT2 Evre, p53 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı <%10 (p53, X400)



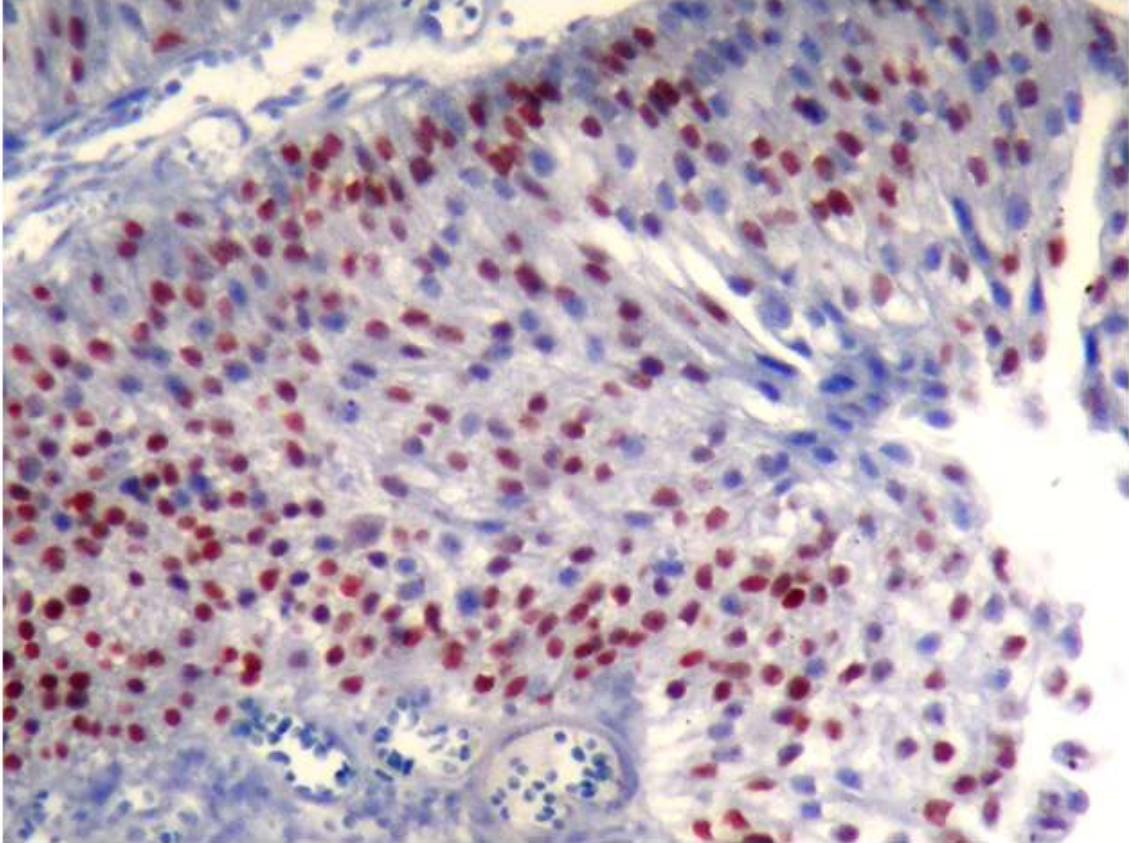
Resim-11: pT2 Evre, p53 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı >%10 (p53, X200)



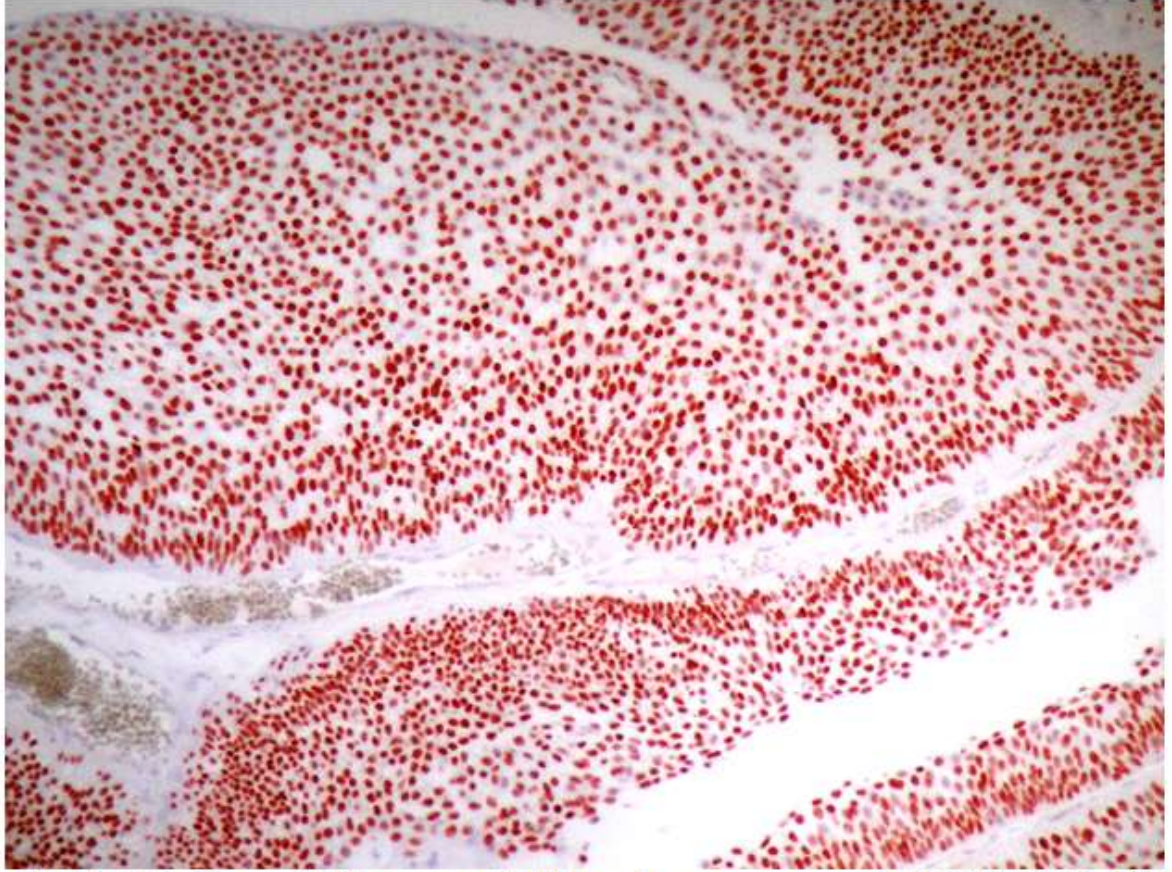
Resim-12: pT2 Evre, p53 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı >%10 (p53, X400)



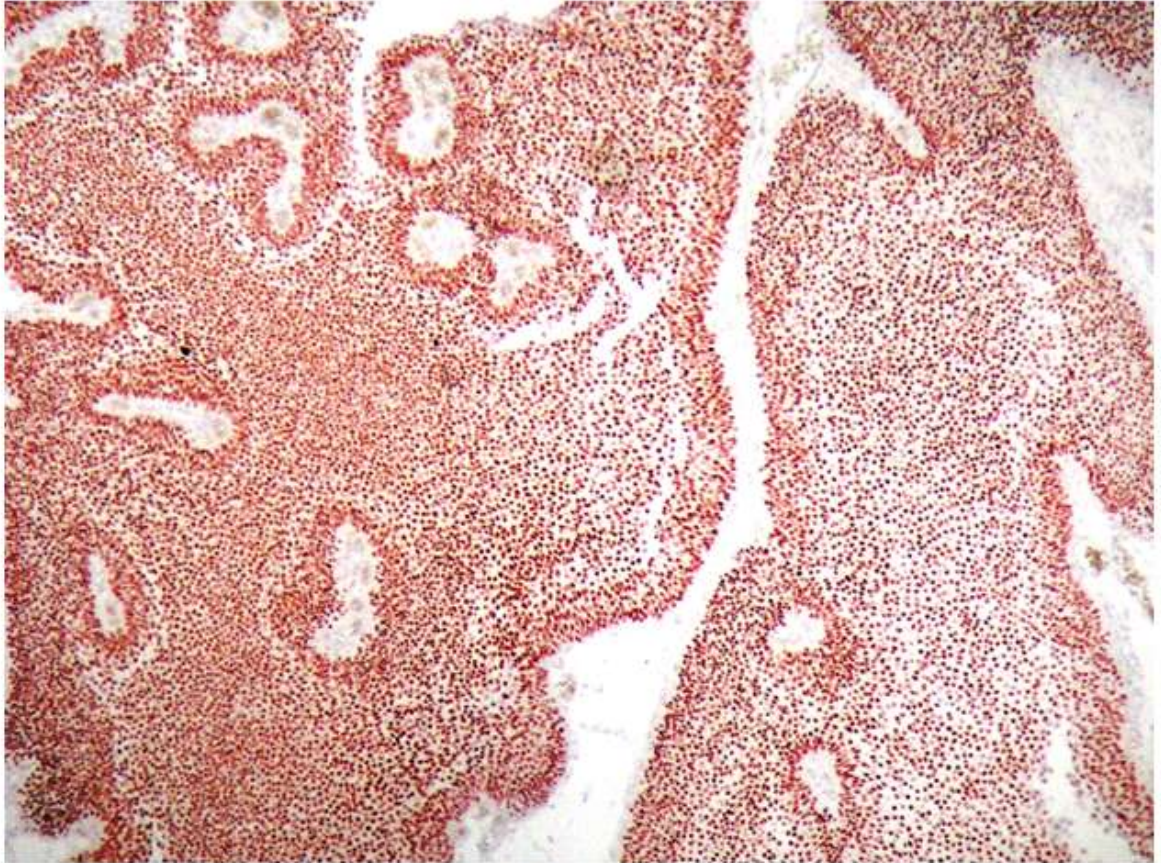
Resim-13: pTa Evre, p63 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı %10-80 (p63, X100)



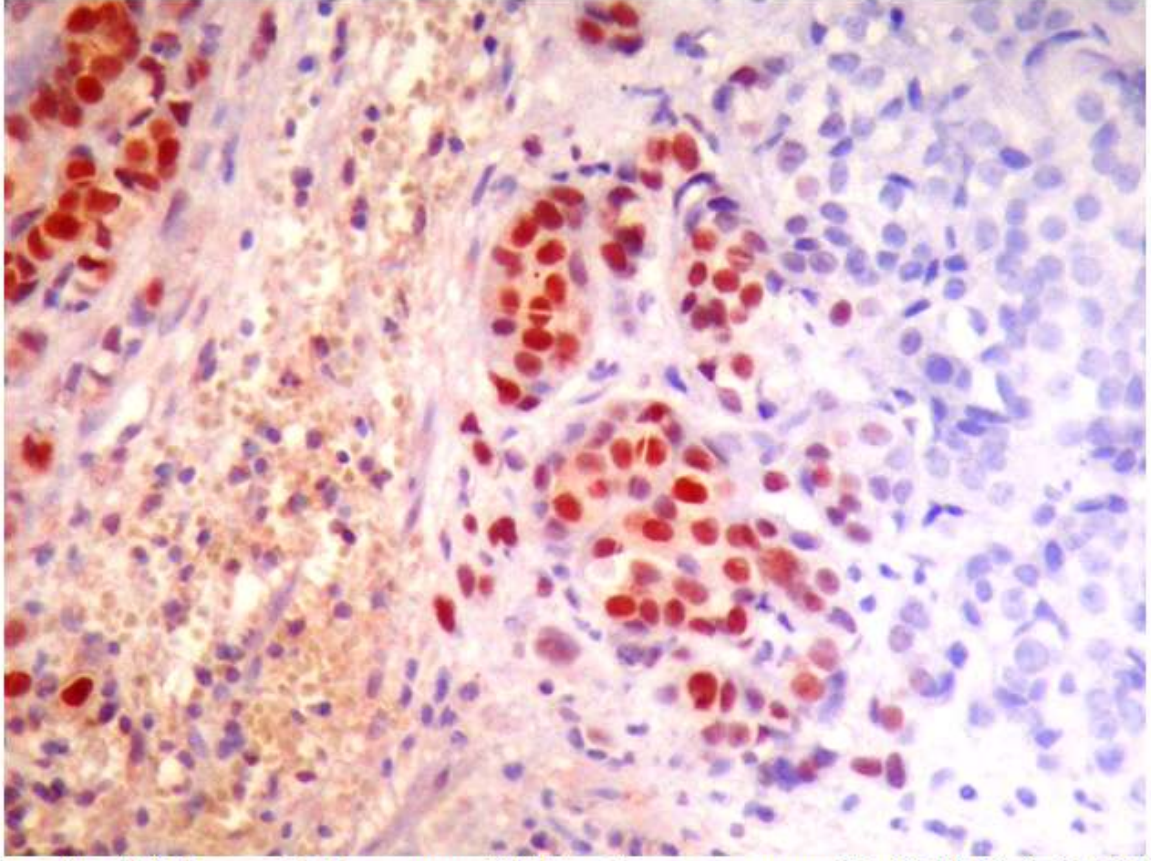
Resim-14: pTa Evre, p63 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı %10-80 (p63, X200)



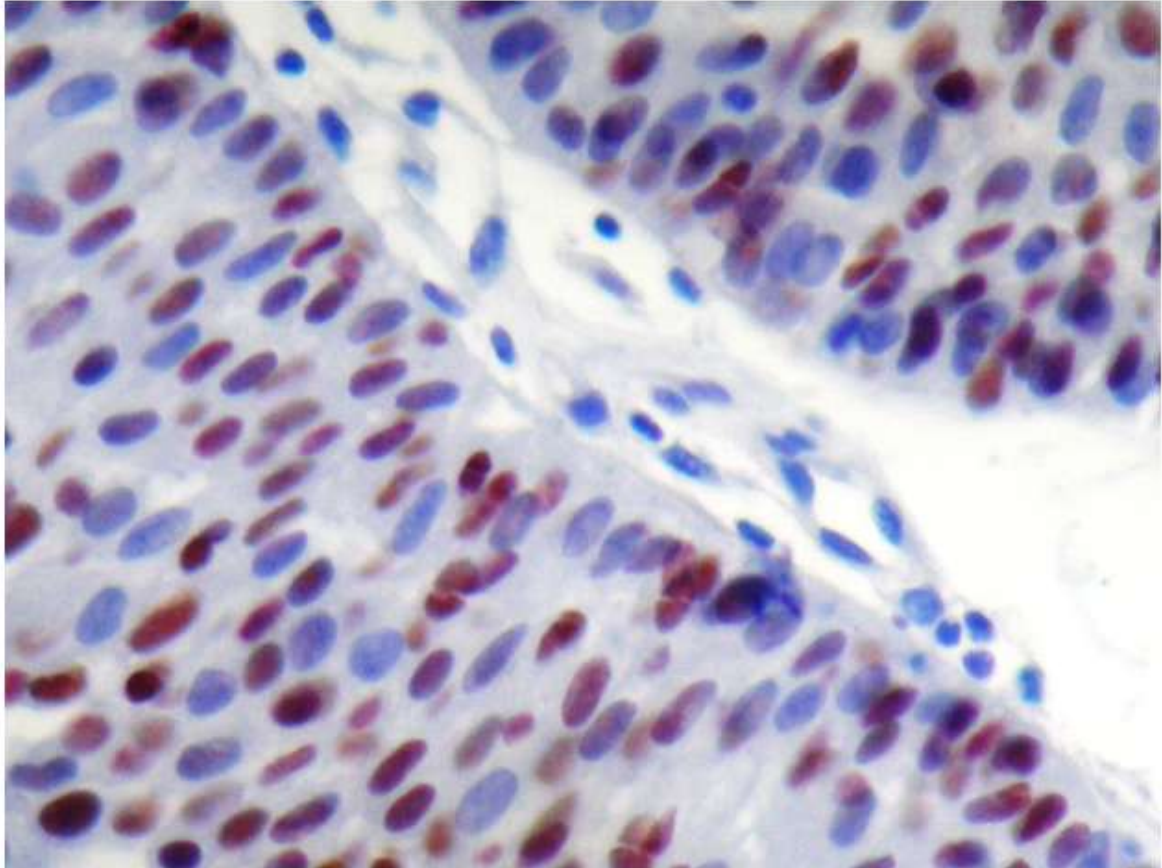
Resim-15: pTa Evre, p63 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı >%80 (p63, X200)



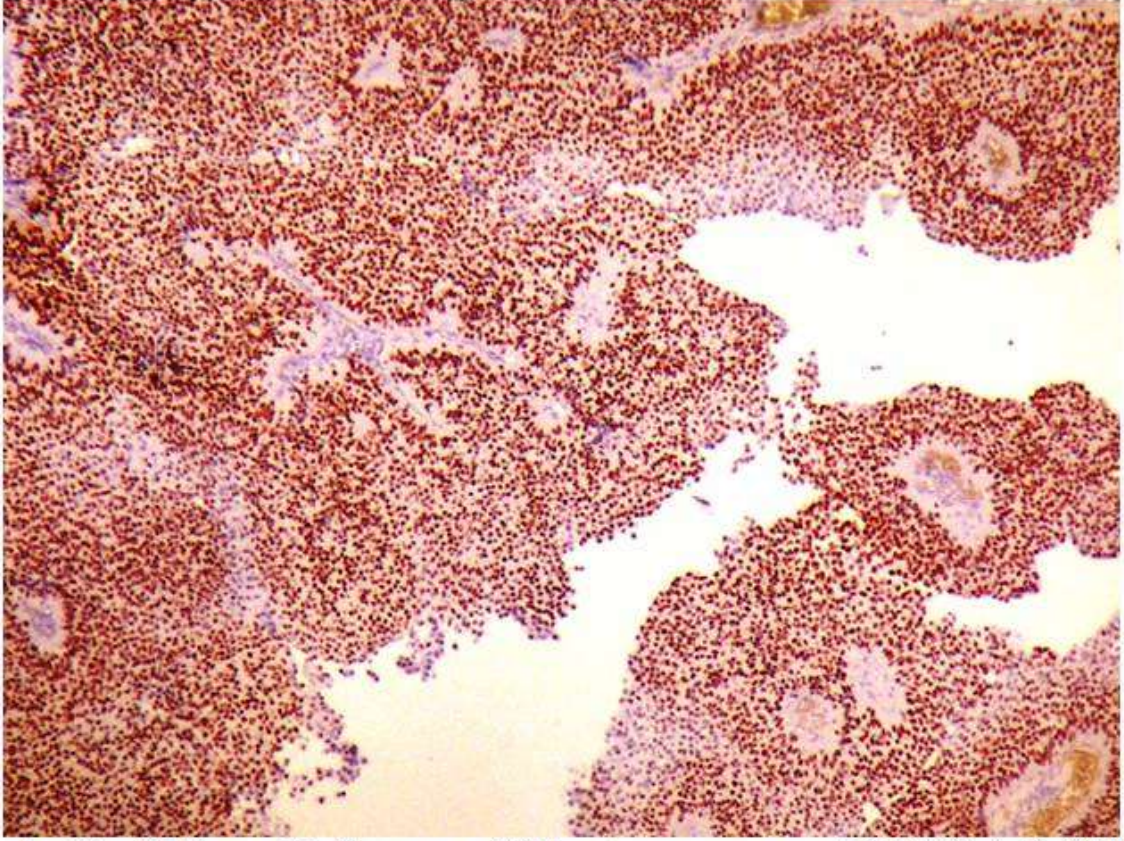
Resim-16: pTa Evre, p63 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı >%80 (p63, X100)



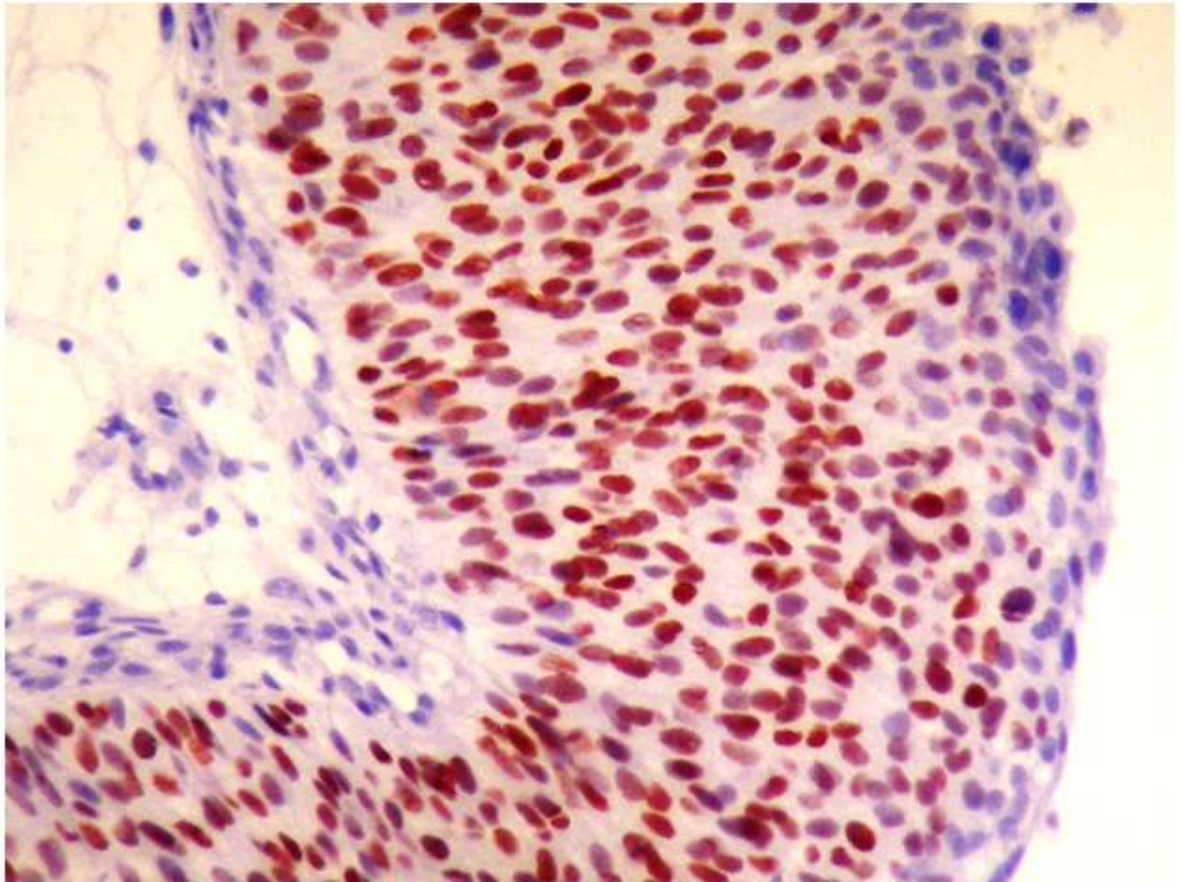
Resim-17: pT1 Evre, p63 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı %10-80 (p63, X200)



Resim-18: pT1 Evre, p63 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı %10-80 (p63, X400)



Resim-19: pT1 Evre, p63 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı >%80 (p63, X100)



Resim-20: pT1 Evre, p63 Boyanma, Nükleer boyanma yaygınlığı >%80 (p63, X200)

5- TARTIŞMA

Mesane tümörleri, %90' dan fazla oranda değişici epitel hücreli karsinomdurlar ve olguların yaklaşık %60 'ında düşük dereceli ve kasa invaze olmayan tümörlerdir. Transüretal olarak rezeke edilen tümörlerin önemli bir bölümü zaman içerisinde tekrarlama eğilimindedir. Bununla beraber, kasa invaze olmayan tümör tanısı alan hastaların %10 kadar küçük bir bölümünde kanser, invazif veya metastatik yapı kazanarak ilerleyecektir. Ancak ilk tanı anında mesane kanserinin yaklaşık %25 olguda kasa invaze ve ilerleyici özellikte olması, hastalığın doğal seyirindeki karmaşıklığın ilk işaretidir (5).

Mesane tümörlerinde prognozu belirleyen en önemli faktör histolojik grade ve evredir. Ancak aynı histolojik grade ve evrede bile farklı klinik sonuçların olması histolojik bulgular üzerine kurulu pek çok klasifikasyon (Bergkvist, Broders, Mostofi, WHO) yapılmasına yol açmıştır. Yüzeysel mesane tümörlerinde Ta/T1 ayırımı olmaksızın %80 oranında izlenen özellik nüks gelişimi iken, iki tümör grubunu birbirinden ayıran en önemli özellik olan progresyon, başlıca evre, grade, ve tümör büyüklüğü gibi kriterlerce belirlenir. Lamina propriya invazyonu bir mesane tümörünün gösterebileceği ilk invazyon kademesini oluşturmakta ve böylece tümör agresivitesini yansıtmaktadır. Histolojik olarak belirlenen tümör grade ve evresi, tedavi stratejilerini belirleyen primer prognostik değişkenlerdir. Aynı klinik alt grupta bile tümör heterojenliği hastalığın seyri konusunda kesin karar verilmesini engeller (6).

Bizim çalışmamızda ilk dikkat çeken bulgu çalışmaya dahil edilen 62 olgunun 49'nun erkek, 13'nün kadın olması mesane kanserinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğunu doğrulamaktadır. Cheng ve ark. çalışmalarına dahil ettikleri 142 primer transizyonel hücreli mesane kanseri olgularından 95'nin erkek 47'nin kadın olması (88), Lin ve ark.da çalışmalarına aldıkları 75 olgunun 54'nün erkek 21'nin kadından oluşması (89), Özgöz ve ark.nın 22 olgusundan 19'nun erkek 3'nün kadın (90), Shariat ve ark. 80 mesane kanserli olgularından 65'nin erkek ve 15'nin kadın (91), Burkhard ve ark. 46 adet primer süperfisiyel transizyonel hücreli mesane tümörlü çalışmalarında 39 erkek ve 7 kadın (45), Gümüş ve ark. 76 olgulu çalışmalarında 10 kadın 66 erkek olması bu yönde desteklemektedir (92). Cinsiyet arasındaki bu farklılık sigara ve çevresel faktörler veya meslek hastalıkları ile kısmende olsa açıklanabilir.

Mesane tümörlerinin görülme yaşı bizim çalışmamızda 22-84 arasında değişmekte olup ortalama yaş 62.93 (±11,62) dür. Bu sonuç; Cheng de 63 (± 11), Lin de 66.85, Shariat de 65, Burkhard da 63.7, Gümüş de 59 olarak bildirmeleri ile uyumlu görünmektedir (45,88,89,91,92) .

Çalışmamıza dahil ettiğimiz olguların çok büyük çoğunluğunun 70 yaş altında tanı aldıklarını tespit ettik. Vakalarımızın yalnızca %24.2'i (15 hasta) 70 yaşın üstündedir. Bu bulgu Schroeder ve ark.nın 245 mesane transizyonel hücreli karsinom olgulu çalışmalarında 70 yaş üstündekilerin oranının % 22 olması ile uyumlu olduğu düşünülmüştür (93). Touloupidis ve ark.dan 58 olgunun 28'nde 70 yaş üstünde (94), Clairotte de ise 101 TCC olgusundan 53'nün > 70 yaş üstü, 48' nin 70 yaş altında olması ile farklı görünmektedir (95).

Bizim çalışmamızda patolojik tümör stage'ne göre olgular sınıflandırıldığında 62 olgudan 28'ini pT1 evrede tespit ettik. Olguların büyük çoğunluğunun bu evrede toplandığı dikkat çekti. Bu sonuç Gümüş ve ark.nın 76 olguluk mesane kanserli çalışmalarında 30 pT1, Hrouda ve ark.nın 54 süperfisiyel transizyonel hücreli karsinomadan 39 pT1, Erill ve ark. çalıştıkları 76 vakadan 23'nün pT1, 16'nın pT2-4 (endoskopik rezeksiyon, sistektomi, TUR uygulanmış) sonuçlarına yakın veya uyumlu görülmektedir (96,97).

G-Campora ve ark.nın TUR uygulanmış 147 primer mesane tümürlü hastalarına yaptıkları çalışmada pTa evresinde 63 (%42.9), pT1 evresinde 84 (%57.1) olgu tespit etmeleri olguların pT1 evresinde daha fazla tanı aldığını göstermektedir (98). Clairotte ve ark ise 23 yılı kapsayan 101 transizyonel hücreli mesane karsinomu vakasında yaptıkları araştırmada pT1 evredeki hastaların çokluğu dikkat çekmiştir. Bu çalışmada 71 pT1, 13 pT2, 17 pT3 tespit edilmiştir (95).

Bizim çalışmaya aldığımız hastalardan 70 yaş üstündekilerinin p53 immünboyama ile %10'nun üzerinde pozitiflik istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p<0,05). p53'ün % 10'nun üzerinde pozitif olduğu 39 olgunun 26'ı (%66.7) 70 yaş altında, 13 'ü 70 yaş üstündedir. Bununla birlikte 70 yaş üstündeki 15 olgunun 2'nde % 10'nun altında p53 ekspresyonu gördük. Bu verilerin daha geniş seriler üzerinde çalışılarak desteklenmesi gerektiği kanısındayız. Literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Gümüş ve ark. 60 yaş üstünde 41 olgudan 21'nde p53 pozitif saptadılar ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (92).

Touloupidis ve ark. (toplam 58 olgu) 70 yaş üstü 28 vakadan 16'nda p53 negatif, 12'nde pozitif saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada p53

pozitivitesi saptanan 25 olgunun % 52'si 70 yaş altı, %48'i 70 yaş üstüdür. Aynı çalışmalarında kadın hastaların erkeklere oranla 2.6 kat, grade 3 tümörlerin grade 2 tümörlere göre 2 kat daha fazla, ve genç hastalarda (70 yaş üstü hastaların 60 yaştakilere oranla % 38 daha az) istatistiksel olarak anlamlı rekkürrens gösterdikleri bildirildi. Aynı zamanda p53 ve diğer prognostik faktörler ile ilişki saptanmadığını ortaya koydular (94). Rosai nadiren ilk iki dekada görülen tümörlerin genellikle iyi diferansiye, non-invaziv ve dolayısıyla mükemmel bir prognoza sahip olduğunu belirtmiştir (16). Özgöz ise PCR metoduyla p53 geni mutasyon analiz çalışmalarında 61-70 ve 71-80 yaş aralığındaki olgular da saptanan p53 mutasyon oranını %40 olarak bulmuştur (90).

Bizim çalışmamızda cinsiyetlere göre p53 immünreaktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görmedik ($p>0,05$). Araştırmamıza dahil ettiğimiz 13 kadın olgudan 6'sı %10'nun altında, 7'si %10'nun üzerinde p53 pozitif boyanmıştır. Özgöz ve ark.nın çalışmasında 3 kadın olgunun tamamında p53 mutasyonun saptanması kadınlarda görülen mesane kanserlerinde p53 mutasyon oranının erkeklerde görülen mesane kanserlerine oranla daha yüksek olduğunu düşündürebileceğini ancak çalışmaya dahil edilebilen olgu sayısının ve bu gruptaki kadın hasta sayısının az olması nedeniyle bunu söylemenin zor olduğunu bildirdiler (90).

Touloupidis çalışmasında tümör hücrelerinin en az %10'nun pozitif boyandığı 25 olgusundan 4'ü kadın iken aynı çalışmadaki diğer 10 kadın hasta p53 negatif değerlendirilmiştir. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (94).

Sarkis ve ark. ise 8 yılı kapsayan 43 TCC olgusu içeren çalışmalarında p53 boyanması ile yaş (60 yaşın altındaki 18 , 60 yaşın üstündeki 25) cinsiyet (36 erkek 7 kadın), karsinoma in situ ve vasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadılar. Ancak aynı çalışmada p53 için; tümör hücre nükleuslarının %20 nin altında boyanma gösteren 18 hastadan 3'ünde progresyon ve %20'nin üzerinde boyanan 25 olgunun 19'unda istatistiksel olarak anlamlı ($p<.001$) progresyon olduğunu saptadılar (99).

Normal ürotelyumda sitokeratin 20 (CK20) şemsiye hücrelerini, CD44 bazal hücreleri boyarken p53 ile boyanma saptanmaz veya bazal-intermedier hücrelerde tek tük boyanma izlenir. Buna karşılık, CK20 karsinoma in situ da tüm epiteli, CD44 sadece bazal hücreleri boyamakta p53 ile diffüz boyanma elde edilmektedir. Reaktif epitelyumda ise CK20 şemsiye hücrelerine sınırlı kalmakta, CD44 ile diffüz boyanma gözlenmektedir (100).

Olgularımızın toplamda 23'ünde (%37.1) p53 %10'nun altında immünreaktivite gösterirken, 39 vakada (%62.9) tümör hücre nükleuslarının %10'un üzerinde pozitif boyanma saptadık. pTa evresindeki LGPÜK ve HGPÜK tümörlerin p53 ile

immünreaktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ($p>0,05$). Ancak çalışmamızdaki pT1 olgularının %60.7'nde %10'un altında, pT2 evresindeki tümörlerin % 81.3'nde % 10'un üzerinde p53 pozitifliği istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki görülmektedir ($p<0,01$). Literatürde p53 ve tümör grade, tümör stage üzerinde yapılmış çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu araştırmalar neticesinde birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Biz bu farklılığı tümörlerin kendi içerisindeki heterojenliğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki pTa evresindeki HGPÜK olgularının az sayıda olmasına rağmen tamamının % 10'nun üzerinde pozitif olması dikkat çekmiştir. pT2 evresindeki tümörlerin % 81.3'nde % 10'un üzerinde pozitif olması kas invaziv tümörlerin, lamina propriaya invaze tümörlere göre daha yüksek oranda p53 için reaktif olduklarını göstermektedir. Aynı şekilde toplamda pTa ve pT1- pT2 evre tümörler karşılaştırıldığında p53 boyanma durumuna göre pTa ve pT1- pT2 oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0,05$); pTa olgularda %10 üzerinde boyanma; pT1-pT2 olgularda ise %10 altında boyanma oranları anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır. pTa evre tümörlerin % 83.3 (15 olgu) , pT1- pT2'lerin %54.5'i (24 olgu) %10'nun üzerinde p53 boyanması görüldü.

Lu ve ark. yaptıkları araştırmada olguların %56.4 de (79 olgu) TP53 gen mutasyonu saptadılar. Çıkan sonuçların klinikopatolojik parametrelerle korele ve aynı zamanda hasta yaşam süresi için önemli bir prognostik faktör olduğu gösterildi (101).

Compérat ve ark. ise çalışmalarında papiller ürotelyal neoplazm düşük malign potansiyel 22 olgudan 7'inde, noninvaziv LGPÜK'dan 10 (toplam 26 olgu), noninvaziv HGPÜK'dan 6 vaka (toplam 8) tümör hücrelerinin %20-80 arasında p53 ile reaktivite gösterdikleri izlendi. pT1'lerin %84'ü, pT2 ve üzeri evredeki olguların %72'i p53 ekspresyonu belirtildi. pTa, pT1, pT2 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Aynı çalışmada noninvaziv HGPÜK ve pT1 boyanmalarının sırasıyla %75 ve %84 tespit edilmesi istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu gösterildi (102).

Schrier ve ark. yüksek risk p53, p53 mutasyonu, ve a-cateninin immünohistokimyasal olarak primer mesane karsinomu için ilave bir prognostik faktör olduğunu gösterdiler. Ancak incelenen parametrelerin klinik değerinin kısıtlı olduğunu bildirdiler (103).

Vrabie ve ark. yaptıkları 70 vakalık çalışmalarında karsinoma in situ'ların %69'unun p53 ve %37.5 de bcl-2 pozitiflik elde etmişlerdir. Yine aynı çalışmada pT1 süperfisiyel tümörlerde p53 % 45, invaziv tümörlerde %51, bir onkoprotein olan bcl-2 pT1 için %35, non-invazivler için % 6 pozitif olduğunu gösterdiler (104).

Dalbagni ve ark. 89 vakalık çalışmalarında pT1 mesane kanserli 53 olguda p53 için pozitif boyanma saptadılar. Yüksek gradeli tümörlerin 52'inde (%98) p53 pozitif iken 29'unda (%83) p53 negatif boyanmıştır. Low gradeli tümör için ise 1'nde p53 pozitif (%2), 6 olguda (%17) negatif boyanmıştır. Karsinoma in situ tespit edilen olguların 24'nde (%45) p53 pozitif, 10'nda (%29) negatif boyanma saptadılar. Karsinoma in situ bulunmayan olguların 29'nda (%55) p53 pozitif, 25'nde (%71) negatif, vasküler invazyon tespit edilen 3 olguda (%6) pozitif 4'nde (%11) negatif, vasküler invazyon bulunmayan olgularda 37 (%70) pozitif, 24 (%69) negatif, sistektomili olguların 11'inde (%21) pozitif, 3'ünde (%9) negatiflik gösterdiler. Bu bilgiler ışığında p53 overekspresyonunun progresyon veya yaşam süresi ilişkisinin önemsiz olduğunu bildirdiler. p53 'ün çağdaş bir prognostik marker olarak T1 tümörler için yardımcı olmadığını belirtmektedirler (105).

Touloupidis ve ark. 28 pT1 olgusundan 12'inde (%39) p53 negatif, 16'ında (%67) p53 pozitif, pTa'lardan 14'ünde (%45) negatif, 2'inde (%8) pozitif, pT2a ve pT2b 5 (%16) negatif, 6 (%25) pozitif buldular (94).

Süelözgen ve ark. çalışmalarında p53 negatif (I. Grup) 18 hastanın 8'inde (%44) nüks olurken p53 pozitif (II. Grup) 30 hastanın 15'inde nüks olmuştur. Her iki grup nüks etme açısından karşılaştırılmıştır. Kitle oranlarının istatistiksel olarak birbirinden farklı olmadığı %95 güvenle söylenebileceğini tespit ettiler. Buna istinaden, tümör nüksü için tümörün p53 pozitif ya da p53 negatif olması önemli bir faktör gibi görünmediği sonucuna vardılar (106).

Sarı ve ark. immunohistokimyasal olarak anti p53 antikoru ile yapılan değerlendirmelerinde immünreaktivite indeksinin %0-68.6 arasında değişkenlik gösterdiğini saptadılar. Saptanan p53 immünreaktivite indeksleri grade yükselmesine paralel olarak artmaktadır. p53 immünreaktivite indeksleri nüks eden vakalarda nüks etmeyen vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Yine aynı çalışmalarında az sayıda olmakla birlikte p53 nükleer birikimi ile histolojik grade ve patolojik evre arasında ilişki olmadığını ortaya koyan çalışmaların varlığına işaret ettiler (6).

Malats ve ark. çalışmalarında 1997-2001 yılları arasında 18 ayrı hastanede tanısı konulan toplam 1356 mesane kanserli hastadan 995 tanesinin kasa invaze olmadığını saptadılar. 2005 yılına kadar yaptıkları takipte hastaların ortalama hastaliksız yaşam süreleri 65 ay (7.5-98) olarak tespit ettiler. Aynı çalışmada p53 overekspresyonunun high stage-grade, büyük tümör çapı ve multiplisite ile ilişkili olduğunu bildirdiler. p53 negatif boyanan tümürlü hastalar ile yüksek yoğunlukta (++++) pozitif boyananlar karşılaştırıldığında rekürrens için 1.03 (0.68-1.56), progresyon için 0.8, ölüm için 0.84 saptandı. Bu sonuçlar ile p53

immünohistokimyasal analizi ile kasa invaze olmayan mesane kanserli hastaların prognozunu tanımlamada bağımsız olarak katkıda bulunduğu hipotezinin desteklenemeyeceğini ortaya koydular (107).

Smith ve ark. genelde p53 mutasyonu ve protein overekspresyonu ile sonuçlanan immünohistokimyasal boyamaların süperfisiyel mesane kanserlerinde kas invaziv hastalığa göre daha az olduğunu belirttiler. Ancak p53 mutasyonu gösteren süperfisiyel hastalığın artmış grade, rekürrens, progresyon ve azalmış yaşam süresi ile korele olduğunu bildirdiler (108).

Van R. ve ark. nın 260 ürotelyal hücreli karsinom olgulu çalışmalarında pTa olgularının %11 de , pT1'lerin %51 de , pT2 tümörlerinin %56 da p53 için pozitiflik saptadılar (109).

Burkhard ve ark. 46 primer süperfisiyel transizyonel hücreli mesane tümörlü hastaya yaptıkları p53 immünohistokimyasal çalışmalarında 36/46 (%78) olguda hücrelerin %20'nin üzerinde pozitiflik, 10/46 (%22) negatiflik saptadılar. pTa (14 olgu) tümörlerin % 50'nde (7 olgu) %20'nin altında, %50 de %20'nin üzerinde pozitiflik bildirilirken %50'nin üzerinde pozitiflik saptanmadı. pT1 tümörlerinden 32 olgunun % 9'nda (3/32) %20 nin altında, %91'nde (29/32) %20'nin üzerinde, %50'nde (16/32) %50'nin üzerinde pozitiflik gözlemlendi. Ortalama 7 yıl sonra 46 olgudan 10'unda (%22) high stage veya metastatik hastalığa progresyon gösterildi. %20 nin üzerinde p53 tümör hücre nükleusları pozitif boyanan 36 hastadan 9'unda (%25), %50'nin üzerinde pozitiflik gösteren 16 hastanın 7'inde (%44) tümörün progresyon gösterdiği bildirildi (45).

Gardiner ve ark ise 28 pT1 olgusuna yaptıkları immünohistokimyasal çalışmalarında p53'ün pT1 transizyonel hücreli mesane karsinomlarında prognostik indikatör olarak kullanımını desteklemediği sonucuna vardılar (110).

Underwood ve ark. da p53'ün overekspresyon sonuçlarının mesane tümörlerinde stage ve grade üzerinde öngörülebilir prognostik değer gibi görünmediğini gözlediler (111).

Kılıçlı ve ark.nın 118 primer süperfisiyel (pTa ve pT1) mesane tümörlü hastada yaptıkları araştırmada ortalama p53 için %58.47 oranında pozitiflik saptandı. 59 pTa olgusundan 24'nde %40.68 (34.64 ± 14.76) oranında, 59 pT1 vakasından 45'nde %76.27 pozitiflik gözlediler. Rekürrens gösteren 58 olgudan 44'ünde (%75.9) p53 pozitifliği progresyon gösteren 20 vakadan 16'nda (%80) pozitiflik saptandı. Bu çalışmanın sonucunda p53 ve Ki-67 nin süperfisiyel ürotelyal karsinomlarda öngörülebilir rekürrens ve progresyon riski için yüksek sensitiviteye sahip olduklarını gösterdiler (112).

Cina ve ark. displaziden iyi benign ürotelyumu p53 boyanmasını %1.1 (boyanma aralığı 0-29) dikkate almazken, Low-Grade İntraürotelyal Neoplazide (LGIUN) %3.2 (% 0–22.5), proliferatif indeksi, Ki-67 %3.3 (%0–30) benign ürotelyumda Ki-67 %0.62 (%0–5.5) tespit etmişlerdir. p53 boyanması High-Grade İntraürotelyal Neoplazide (HGIUN) %5.9, Ki-67 %11.6, papiller hiperplazide p53 negatif, Ki-67 %1.2, papillomda p53 negatif, Ki-67 %4, Low Malign Potansiyel Papiller Ürotelyal Neoplazmda p53 nadir pozitif (%0.4), Ki-67 %1, Papiller Ürotelyal Karsinom, Low Grade p53 %1, Ki-67 %3.7, Papiller Ürotelyal Karsinom, High Grade p53 %8 (boyanma aralığı %0-100), Ki-67 %11 (boyanma aralığı (%1-65) olarak bulmuşlardır. Sonuç olarak Ki-67'nin en sık papiller karsinomda ve HGIUN'lerde yüksek oranda immünohistokimyasal boyandığını gösterdiler. Yine aynı çalışmada p53'ün karakterisitik olarak karsinomlarda boyandığını, aynı zamanda benign görünümdeki ürotelyumdada 'alan etkisi' ile gizli bir moleküler aberasyona işaret ettiğini belirttiler (113).

Çalışmaya aldığımız olgularımızın %59.7'nde %10-80, %40.3'ünde %80'nin üzerinde p63 immünreaktivitesi görüldü. pTa olgularının p63 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görmedik ($p>0,05$). Ancak pT1 ve pT2 evre %80'nin üzerinde boyanma gösteren olguların %83.3'nün pT1 olması, pT2 16 olgudan 13'nün %10-80 arasında p63 ile reaktivite göstermesi, istatistiksel olarak pT2'nin %10-80 boyanma yüzdesi anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$). Bu sonuç literatürde tümör evresinin artışı ile p63 pozitifliği arasında ters korelasyon olduğu görüşünü desteklemektedir. Ancak olgularımızdan hiçbiri grade ve evre farkı olmaksızın %10'nun altında p63 boyanması göstermemesi ilede yapılan bazı araştırmalardan farklıdır. pTa ve pT1-pT2 boyanmaları toplamda karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlam görülmemekle birlikte ($p>0,05$), pTa olgularının %61.1'i, pT1-2 olgularının %59.1'i %10-80 arasında p63 pozitif saptadık. 7 pTa ve 18 pT1-2 olgusu %80'nin üzerinde p63 immünreaktivite gözledik. pTa olgularından %80 nin üzerinde boyanma gösterenlerden 6'nın (%85.7) LGPÜK olması HGPÜK olgularının daha düşük boyanması dikkat çekicidir. Bu verilerin daha geniş seriler ile çalışılması ve desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Urist ve ark. 54 papiller süperfisiyel (pTa) tümör ile 104 invaziv (pT2-pT4) tümör içeren 160 transizyonel hücreli karsinom vakasına yaptıkları p63 çalışmalarında low grade papiller süperfisiyel mesane tümörlerinde tümör hücrelerinin %93 boyanma gösterdiğini, orta veya yüksek grade tümörlerin %68 pozitif, invaziv tümörlerin ise %16 da reaktivite gösterdiklerini bildirdiler. Bu çalışma ile süperfisiyel stage tümörlerin patolojik grade artışına

karşılık tümör hücrelerinin istatistiksel olarak önemli oranda p63 immünreaktivitesinin azaldığını gösterdiler (114).

Koga ve ark. 75 radikal sistektomili T1-T4 N0-2 M0 olgularına yaptıkları çalışmalarında lenf nodu metastazı ile değil, düşük veya azalmış p63 immünreaktivitesinin pT-stage ile önemli ilişkisinin olduğunu gösterdiler. İlk olarak bu rapor p63 ekspresyonunun invaziv mesane kanserinde tümör progresyonu ve klinik gidişle beraber olduğunu göstermektedir. Ayrıca p63 ekspresyonu ile karakterize agresif ürotelyal neoplazmların kuvvetlendirilmesini zayıflattığını belirttiler (115).

Bum-Joon ve ark. kantitatif PCR analiz, nonisotopik RT-PCR-SSCP analizi ile yaptıkları çalışmada TAp63'ün düşük ekspresyonunun tümör stage ve grade ile korele olduğunu bildirdiler. Bu azalma süperfisiyel tümörlerin (Ta-T1) %28'nde, invaziv tümörlerin ise %81.8 de gözlemlenmiştir. Düşük TAp63 ekspresyonu grade I tümörlerin %38.9 da, grade II tümörlerin %43.8 de, grade III tümörlerin %84.6 da tespit ettiler. DeltaNp63'ün ise anormal bir şekilde mesane tümörögenезisinde yükseldiği, mesane karsinomasında %63.8 oranında tespit edildiğini ancak tümör stage ve grade ile ilişkisinin olmadığını bildirdiler (33).

Langner ve ark. ise 53 üst üriner sistem transizyonel hücreli karsinom ve 188 renal hücreli karsinom vakasına p63 immünreaktivitesi için yaptıkları çalışmada renal hücreli karsinomların %97.9 da pozitif bulunurken, TCC'lerinde sadece %3.8 de negatiflik tespit ettiler. TCC olguları kendi içerisinde %13.7' nin tümör hücre nükleuslarının %50'den azında boyanma gözlenirken, %50-75 arasında boyananlar %17.6, %75-90 arasında boyananlar %21.6, %90'nın üzerinde boyananlar ise %47'ni oluşturduğunu bildirdiler. p63 pT3 ve grade III olgularında düşük oranda boyanmaktadır. pT1 tümörlerin (22 olgu), %22.7 nin %75-90 oranında boyanırken, %63.7'nin %90'nın üzerinde boyanma gösterdiğini gözlemlədiler. pT2 tümörlerin %11.1 nin %75-90 oranında boyanırken %66.7 nin %90'nın üzerinde boyanma özelliği gösterdiğini bildirdiler. Grade II tümörlerin %53.6'nın grade III tümörlerin ise %36 da %90'nın üzerinde tümör hücre nükleuslarında boyanma gösterildi (116).

Comperat ve ark. ise 49 mesane tümörlü olguda yaptıkları çalışmada 18 pTa (12 high grade pTa ve 6 mikroinvaziv high grade pT1) olgularının %17'nde %10-80 oranında p63 için immünreaktiflik, %83'nde %80 ve üzerinde boyanma gözlemlədiler. Aynı çalışmada pT1 (5 olgu) tümörlerin %20'nde %10-80 oranında, %60'nda ise %80 ve üzerinde boyanma izlendi. pT2/T3/T4 tümörlerin (31 olgu) %48'inde %10-80 oranında, %22'nde %80 ve üzerinde immünreaktivite gözlemlədiler. Bu çalışmanın en dikkat çeken yönünün ürotelyal karsinomada genlerin kuvvetli deregülasyonu, p63'ün önceden erken stajelerde anormal ekspresyon olması ile sonuçlanmasıdır (117).

Lewis ve ark.nın baş-boyun, akciğer ve mesanenin sarkomatoid karsinomaları üzerinde yaptıkları araştırmada; 19 baş-boyun sarkomatoid karsinoma (iğsi hücreli karsinoma) olgusunda %63 oranında pozitiflik saptandı. p63 bu tümörlerin baş-boyun bölgesindeki iğsi hücreli karsinomalarında iğsi hücreli komponenti 12/19 olguda (%63), klasik skuamöz hücreli komponenti 8/8 olguda (%100), skuamöz displazi/skuamöz karsinoma in situ 6/6 (%100), normal skuamöz epiteli 12/12 (%100) de oranında boyanma gösterildi. Akciğerin sarkomatoid karsinoma olgularında p63 %50 boyandı. Bu olgularda sarkomatoid komponent içermeyen alanlar 5/10 olguda (%50), sarkomatoid komponent içeren alanlarda da %50 reaktivite gözlemlendi. Mesanenin sarkomatoid komponent içeren tümörlerinde p63 %36 oranında boyandı. Mesanedeki 11 olgu; sarkomatoid komponent içerenlerden 4/11 (%36), flat karsinoma in situ 1/1 (%100), normal ürotelyum 7/7 (%100) pozitiflik tespit edildi. Bu çalışmada tümör hücre nükleuslarının %5-25'nin boyanması 2+, %25-75 boyanması 3+, %75 ve üzerinde boyanması 4+ olarak değerlendirildi. Sarkomatoid komponent içeren mesane karsinoması kantitatif değer olarak boyanma miktarı 2.8+ dir. Flat karsinoma in situ ve normal ürotelyum alanlarında değer 4+ dir. Cerrahi patolojide sarkomatoid karsinomaların tanısal sorun yaratmalarından dolayı yeni epitelyal marker olarak p63 ve diğer markerlardan (EMA, pansitokeratin) yararlanılabileceği, klasik karsinoma veya komponentleri displazi/karsinoma in situ da kullanılabileceği, özellikle baş-boyun kanserlerinde potansiyel olarak mesane, akciğerlerinde tanısal amaçlı kullanılabileceği sonucuna vardılar (118).

Comperat ve ark.nın 158 ürotelyal karsinoma olgusu içeren çalışmalarında (56 pTa, 45 pT1 ve 57 \geq pT2) 56 pTa olgusundan hiçbirinde %10'nun altında p63 boyanması görmediler. 4 pTa olgusunda %10-80, 52 vakada %80'nin üzerinde p63 pozitifdir. 6 pT1, 13 pT2 olgusunda p63 %10'nun altında izlendi. pT1'lerin % 53'ü %80 nin üzerinde pT2'lerin %46' % 10-80 arasında reaktifdir. Noninvaziv LGPÜK 3 (toplam 26), noninvaziv HGPÜK 1 (toplam 8) vakada %10-80 arasında boyanma tespit edildi. Tümörlerden papiller ürotelyal neoplazm düşük malign potansiyel/noninvaziv LGPÜK ile, noninvaziv HGPÜK/ pT1 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu. Ancak tümörlerin pTa gradeleri kendi aralarında p63 boyanması ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını belirttiler. Bu çalışmada papiller ürotelyal neoplazm düşük malign potansiyel ve noninvaziv LGPÜK olgularında tüm hücre tabakalarında boyanma olduğunu, noninvaziv HGPÜK ve pT1 mesane kanserlerinde parsiyel bir boyanma olduğunu gösterdiler. p63'ün mesane karsinogenezindeki rolü ve özellikle noninvaziv HGPÜK üzerindeki prognostik etkisi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirttiler (102).

Bizim çalışmamızda p53 ile p63'ün boyanma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmemektedir ($p > 0,05$); p53 boyanma yüzdesi %10'nun altında olan 23 olgudan 16'sı (%69.6) p63 ile aynı zamanda %10-80 arasında boyanma gözledik. 7 olguda (%30.4) ise %80 ve üzerinde p63 boyanması saptandı. p53 boyanma yüzdesi %10'un üzerinde olan 39 olgudan 21'nde (%53.8) p63 ile eş zamanlı %10-80 arasında boyanma gösterilmiştir. p53'ün %10'nun üzerinde pozitiflik saptadığımız 18 (% 46,2) vakada ise p63 %80'nin üzerinde boyanma gözledik. Biz bu sonucu p63 ve p53'ün mesane karsinogenezisinde farklı yollardan etkili olmalarına bağlıyoruz. Korelasyonun bulunmaması başka organ kanserleri üzerinde yapılan araştırmalarda desteklenmiştir.

Comperat ve ark. ise p53 ve p63 arasında korelasyon görmediler. p63'ün %80'nin altında boyandığı 64 vakadan eş zamanlı p53'ünde %10'nun altında boyandığı 16, %10'nun üzerinde boyandığı 48 olgu olduğunu gösterdiler. p63'ün %80'nin üzerinde saptanan 94 vakada ise p53 %10'nun altında 40, %10'nun üzerinde 54 olgu olduğu belirtildi (102).

Zigeuner ve ark. 53 üst üriner sistem TCC olgusu için yaptıkları araştırmada p53 'ün 23 vakada (% 43.4) boyandığını gösterdiler. Bu 53 tümörden 10'unda (%18.6) overekspresyon tespit ettiler. Kuvvetli boyanma az diferansiye tümörlerde tespit edildi. p63 ise olguların 51'inde (%96.2) immünreaktivite gözlemlendi. pT1 tümörlerin %59.1 'nde < %90'nun altında pozitiflik, %40.9'nda ise > %90'nun üzerinde pozitiflik izlendi. Aynı çalışmada pT2 tümörlerin %55.6 da < %90'nun altında, %44.4 de > %90 'nın üzerinde pozitiflik, pT3 tümörlerde ise %86.4 de < %90'nun altında, %4.5'nde > %90'nun üzerinde pozitiflik izlediler. Tümörlerin grade değerlerine göre p63; grade II için % 64.3, grade III de ise %76.0 oranında < %90'nun altında pozitiflik gözlenirken, grade II tümörlerin %35.7 de grade III tümörlerin %16.0 oranında > %90'nun üzerinde pozitiflik izlendi. p63 boyanmasının tümör stage ve yüksek grade ilişkili olarak azaldığı gösterildi. Aynı çalışmada prognozla ilgili olarak, p63 düşük boyanması, p53 overekspresyonu kadar iyi, zayıf bir sonuçla koreledir. Prognozla ilgili olarak multivaryasyonlu analizde hem p53 hem p63'ün bağımsız prognostik parametre olarak kanıtlamanın başarısızlıkla sonuçlandığını bildirdiler (119).

Hara ve ark. özefagusun skuamöz hücreli karsinomları üzerinde yaptıkları araştırmalarında p63'ün % 96.9 (63/65) immünreaktif olduğunu belirttiler. Bu çalışmada p63 boyanması ile tümör invazyon derinliği, tümör diferansiyasyonu, lenf nodu metastazı ve venöz/lenfatik invazyon gibi klinikopatolojik özellikler arasında önemli bir korelasyon olmadığı gösterildi. Bu çalışmada p63'ün insan skuamöz hücreli özefagus kanserlerinin karsinogenezisinde ve karsinomun büyümesinde p53 kadar iyi majör bir role sahip olduğu belirtildi (120).

Pelosi ve ark ise 221 stage I küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu ve 57 stage I-IV nöroendokrin tümör (NET) vakasına prevelans ve prognostik yönden p63 immünreaktivitelelerini değerlendirdikleri çalışmalarında; p53 protein birikimi ve tümör proliferasyon oranı ve hasta yaşam süresi arasında korelasyon olduğu gösterildi. Skuamöz hücreli karsinomlarda (109/118), adenokarsinomlarda (15/95), adenoskuamöz karsinomlarda (2/2), büyük hücreli karsinomlarda (4/6), kötü difereransiye NET (9/20), tipik ve atipik karsinoid tümörlerde (1/37) istatiksels olarak anlamlı p63 immünreaktivitesi belirtildi. Ayrıca preneoplastik ve preinvaziv lezyonlardan invaziv skuamöz hücreli karsinoma doğru ilerledikçe p63-immünreaktif hücrelerin progressif olarak arttığı ifade edilmektedir. p53 immünreaktivitesi veya diğer klinikopatolojik değişkenlerle ilişki bulunmadı (121).

Au NH ve ark.nın 9 yılı kapsayan 408 akciğer karsinomu (skuamöz hücreli karsinom, adenokarcinom, büyük hücreli karsinom, klasik karisnoid, atipik karisnoid, büyük hücreli nöroendokrin karsinom, küçük hücreli karsinom gibi) olgusuna yaptıkları çalışmada p63 ile p53 arasında küçük hücreli olmayan akciğer karsinomları arasında korelasyon olmadığını ifade edilmektedir. Diğer tümör tipleri ile yapılan alışmalardada meme, mesane, larinks karsinomlarında p63 ekspresyonu ve p53 ekspresyonu veya mutasyonu arasında korelasyonun zayıf olduğu belirtildi. Aynı çalışmada p63 immünreaktivitesinin larinks kanserlerinde de prognostik öneminin az olduğunun rapor edildiği bildirildi (122).

Riberio-Silva ve ark.nın 5 yılı kapsayan 85 meme karsinomu vakasına yaptıkları araştırmalarında p63 pozitifliği ile patolojik stage, tümör büyüklüğü, histolojik grade, lenf nodu metastazı ve östrojen reseptör negatifliği gibi birkaç kötü prognoz göstergesi arasında korelasyon olduğunu belirttiler. Grade I ve II invaziv meme karsinomları, intraduktal karsinomlar, tübüler karsinomlar, lobüler karsinomlar, medeüller karsinomlarda neoplastik hücrelerin total negatif ancak grade III invaziv duktal karsinomlarda pozitif olduğu gösterildi. Bu veriler ile tek başına p63'ün ağressif meme karsinomunda gösterge olduğunu ifade ettiler. p63 ekspresyonunun meme tümörogenesisinde, direk rolü tartışmalıdır, meme kanserlerinde az orandadır (%11.76 vaka). p53'ün pozitif olduğu 18 olgudan (%21.17) 1'inde (%5.55) p63 pozitif, p53'ün negatif olduğu 67 vakadan (%78.83), 9'unda (%13.43) p63 pozitif bildirildi (123).

6- SONUÇLAR

- 1-) Çalışmaya aldığımız 62 ürotelyal karsinom olgusundan erkek olgu sayısı 49 kadın olgu sayısı 13'dür
- 2-) Olguların yaşları 22 ile 84 arasında değişmekte olup ortalama yaş 62,93 ($\pm 11,62$)'dür.
- 3-) Araştırma grubu içindeki vakaların % 24,2'i 70 yaş ve üzerindedir.
- 4-) Patolojik tümör stage'ne göre vakalar; pTa 18 olguda görülmektedir, bunların da 14'ü LGPÜK (invaziv olmayan düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom); 4'ü HGPÜK (invaziv olmayan yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom) bulunmuştur.
- 5-) pT1 ve pT2 toplamda 44 olguda görülmektedir; bunların 28'i pT1; 16'sı pT2 'dir. Olguların çoğunluğunun pT1 evresinde tanı aldığı dikkat çekti.
- 6-) Yaşlara göre p53 boyanma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir. 70 yaş üzeri olgularda p53 %10 ve üzeri boyanma oranı anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır.
- 7-) Cinsiyetlere göre p53 boyanma yüzdeleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlılık görülmemektedir.
- 8-) Bütün olgulara yapılan p53 ve p63 immünohistokimyasal çalışmada, p53 boyanması olguların %37.1'nde %10'nun altında ve %62.9'nda %10 ve üzerinde immünreaktivite gösterdi. p63 ile % 10'un altında boyanma görülmedi; olgulardan %59.7 'nde %10-80 arasında; %40.3'nde %80 ve üzerinde boyanma saptanmıştır.
- 9-) pTa evresindeki LGPÜK ve HGPÜK olgularını p63 immünreaktiviteyi yönünden karşılaştırdığımızda boyanma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

10-) pT1 ve pT2 evreli olguların p63 ile boyanma yüzdeleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu dikkati çekmiştir. pT2'nin %10-80 boyanma yüzdesi anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır.

11-) pTa evresindeki LGPÜK ve HGPÜK olgularını p53 immünreaktiviteyi yönünden karşılaştırdığımızda boyanma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

12-) pT1 ve pT2 evreli olguların p53 ile boyanma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. pT1'in %10 altında boyanma yüzdesi, pT2'nin ise %10 ve üzerinde boyanma yüzdesi anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır.

13-) p53 ile p63'ün boyanma yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmemektedir. Başka organ kanserleri üzerinde yapılan araştırmalarca da desteklenen bu durum p63 ve p53'ün mesane karsinogenezisinde farklı yollardan etkili olmalarına bağlanabilir.

14-) pTa ve pT1-pT2 olgularının p63 ile boyanma yüzdeleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. p53 ile boyanma yüzdelerinde ise pTa ve pT1-pT2 olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

15-) Halen tartışılan grade ve evreye göre p53 ve p63 immünreaktiviteyi prognostik belirleyicilerdeki yeri, geniş seriler, uzun takip ve moleküler düzeydeki incelemelerin artışı ile daha iyi anlaşılabilir.

7- KAYNAKLAR

- 1-Kumar, Cotran, Robbins: Tanımlar. Neoplazi. Basic Pathology (Temel Patoloji). Çeviri Editörü: Prof.Dr. Ugur Çevikbaş 7.nd Ed. 2003;6: 166-210
- 2-American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2007. Atlanta, American Cancer Society; 2007;1-56
- 3-Wein A.J.,Kavoussi L.R.,Novick A.C.,Partin A.W.,Peters C.A.: Urothelial Tumors of the Bladder. Bladder; Lower Genitourinary Calculi and Trauma. Campbell-Walsh Urology. Saunders Elsevier , Ninth Edition, Volume 3, 2007;sec.XV:Chapter 75:2409-2479
- 4-Tekin A.: Mesane Kanserlerinde Etyoloji, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Ürotelyal Karsinomlar. Özen H., Türkeri L.; Üroonkoloji Kitabı 1. Baskı Cilt 1, 2007 (II);12:149-157
- 5-Çal Ç.: Mesane Kanserlerinin Doğal Seyrinin Moleküler Mekanizmaları. Ürotelyal Karsinomlar. Özen H., Türkeri L.; Üroonkoloji Kitabı 1. Baskı Cilt 1, 2007 (II);13:159-172
- 6-Sarı R., Kurtuluş F., Evirgen M., Ceylan O., İğdem A.A., Çek M.: Yüzeysel Ürotelyal Hücreli Mesane Kanserlerinin Takibinde P53 Ve Ki-67 Overekspresyonlarının Yeri. Türk Üroloji Dergisi: 2002;28 (1): 25-32.
- 7-Bourdon J-C: p53 and its Isoforms in Cancer. British Journal of Cancer.2007;97(3):277–282
- 8-Vousden K.H., Lu X.: Live or Let Die: the Cell's Response to p53. Nature Reviews Cancer. 2002;2:594-604
- 9-Tomkova K, Tomka M, Zajac V.: Contribution of p53, p63, and p73 to The Developmental Diseases and Cancer. Neoplasma. 2008;55(3):177-81.
- 10-Sadler T.W.;Embriyonik Dönem,Ürogenital Sistem.Çeviri Editörü; Prof.Dr.A.Can Başaklar Langmans Medikal Embriyoloji, 7 edt. 1995 5;80-81, 15;269-271.
- 11-Dere F.:Mesane ve Ürethra Anatomisinin Kavranması, Abdomino-Pelvik Organlar. Anatomi, 1988; 6:668-671 .
- 12-Kaya M.,Polat S.,Mete U.Ö.,Tap Ö.; İdrar Kesesi (Mesane), Üriner Sistem. Özel Histoloji Ders Notları, Ç.Ü.Tıp Fakültesi Yayınları . 1997 : 113-114.
- 13-Jost S.P., J A Gosling J.A.,Dixon J.S.: The Morphology of Normal Human Bladder Urothelium. J.Anat. 1989 ; 167: 103–115
- 14-Reuter V.E.,Melamed M.R.:Urinary Bladder. Urothelial Tract:Renal Pelvis, Ureter,Urinary Bladder, and Urethra. Sternberg Diagnostic Surgical Pathology,,2.nd.Ed.Volume 2,1994;43:1767-1805

- 15-Sternberg S.S.:Urinary Bladder, Ureter, And Renal Pelvis,Histology for Pathologist. 2ed. 1997 ;36:835-847
- 16-Rosai J.,Ackerman L.V.;Bladder, Urinary Tract. 9.nd.Ed. 2004;17: 1317-1359
- 17-Pashos L.C.,Botteman M.F.,Laskin L.B.Redaeli A.: Bladder Cancer. Cancer Practice November/December 2002;10; 6
- 18-Stewart B.W.: Bladder Cancer. Human Cancer by Organ Site. World Cancer Report. World Health Organization. 2003;5: 228-231
- 19-Parkin D.M.,Bray F.,Ferlay J.,Pisani P.: Global Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55:74-108
- 20-Murta-Nascimento C.,Schmitz-Dräger B.J. ,Zeegers M.P.,Steineck G.,Kogevinas M.,Real F.X.,Malats N.: Epidemiology of Urinary Bladder Cancer: From Tumor Development to Patient's Death. World J Urol (2007) 25:285–295.
- 21-National Cancer Institute:Bladder and Other Urothelial Cancers, Screening. A Service of theNationalCancerInstituteLastModified:02/20/2007<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/bladder/HealthProfessional/page2> (<http://www.nih.gov/>)
- 22-Di Silverio F, Bizzarri M, Chiappini L, Ottaviano C, Tenaglia R.: Etiology of bladder cancer. Minerva Med. 1985 Apr 7;76(14-15):691-704.
- 23-La Vecchia C., Negri E.: Nutrition and Bladder Cancer. Cancer Causes Control. 1996 ;7(1):95-100.
- 24-Janković S., Radosavljević V.: Risk Factors for Bladder Cancer. Tumori. 2007 ;93(1):4-12.
- 25-Lamm D.L.,Torti F.M.: Bladder Cancer, 1996. CA Cancer J.Clin 1996 ;46:93-112
- 26-Negri E.,Vecchia C.L.: Epidemiology and Prevention of Bladder Cancer. European Journal of Cancer Prevention. 2001;10:7-14
- 27-Trent R.J.: Oncogenesis. Complex Genetic Traits. Molecular Medicine (Third Edition) An Introductory Text Copyright © 2005 Elsevier. 2005;4: 77-118
- 28-Macdonald F., Ford C.H.J., Casson A.G.: Oncogenes. Molecular Biology of Cancer .Second edition. Garland Science/BIOS Scientific Publishers, 2004 ;2:12-31
- 29-Williams S. G., Stein J.P.: Molecular Pathways in Bladder Cancer. Urological Research. 2004;32(6): 373-426
- 30-Tural Ş.,Güneş S., Büyükalpelli R.,Bağcı H.: Mesane Kanserli Olgularda H-Ras Proto-Onkojen Polimorfizmi. Türk Üroloji Dergisi: 2006;32 (1): 14-18.
- 31-Mhawech-Fauceglia P., Cheney R.T., Schwaller J.: Genetic Alterations in Urothelial Bladder Carcinoma. Cancer. 2006;106(6): 1205-1216

- 32-Yang A.,Kaghad M,Wang Y.,Gillett E.,Fleming M.D.,Dötsch V.,Andrews N.C.,Caput D., McKeon F.: p63, a p53 Homolog at 3q27–29,Encodes Multiple Products with Transactivating, Death-Inducing, and Dominant-Negative Activities. *Molecular Cell*, 1998;2: 305–316
- 33-Bum-Joon Park,Seung-Jae Lee,Jin I Kim, Sun-Ju Lee, Choong-Hyun Lee, Sung-Goo Chang, Jae-Hoon Park,Sung-Gil Chi: Frequent Alteration of p63 Expression in Human Primary Bladder Carcinomas. *Cancer Research* 60, 2000:3370 –3374.
- 34-Chow NH, Chan SH, Tzai TS, Ho CL, Liu HS.: Expression profiles of ErbB Family Receptors and Prognosis in Primary Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *Clin Cancer Res.* 2001; 7: 1957-1962.
- 35-Jung I.,Messing E.: Molecular Mechanisms and Pathways in Bladder Cancer Development and Progression. *Cancer Control*, 2000;7(4):325-334.
- 36-Maruyama R., Toyooka S.,Toyooka K.O., Harada K.,Virmani A.K.,Zochbauer-Muller S., Farinas A.J.,Vakar-Lopez F.,Minna J.D., Sagalowsky A.,Czerniak B., Gazdar A.F.: Aberrant Promoter Methylation Profile of Bladder Cancer and Its Relationship to Clinicopathological Features. *Cancer Research* .2001; 61:8659 – 8663
- 37-Muller M,Schleithoff E.S.,Stremmela W.,Melino G.,Krammer P.H.,Schilling T.: One, Two, Three—p53, p63, p73 and Chemosensitivity. *Drug Resistance Updates* 9. 2006: 288–306
- 38-Levine A.J.: p53, the Cellular Gatekeeper for Growth and Division. *Cell.* 1997;88: 323–331
- 39-Darnton S. J.: p53. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1998;51:248–253
- 40-Wang W.,Rastinejad F.,El-Deiry W.S.: Restoring p53-Dependent Tumor Suppression. Models of Anti-Cancer Therapy.*Cancer Biology & Therapy* 2003;2(4):55-63
- 41-Soussi T.,Beroud C.: Significance of TP53 Mutations in Human Cancer: A Critical Analysis of Mutations at CpG Dinucleotides. p53 Review Article. *Human Mutation.* 2003;21:192-200
- 42-Ekmekçi Ö.B., Donma O., Ekmekçi H.: Programlı Hücre Ölümü: Apoptozis.Sendrom.Aylık Aktüel Tıp Dergisi. 2004;16(2):14-23
- 43-Sherbet G.V.:Bcl-2 in p53 Induced Apoptosis.Chromosomal Translocation and it Phenotypic Effects.*Genetic Recombination in Cancer.* 2003;6:92-95
- Vousden K.H., Lu X.: Live or Let Die: the Cell's Response to p53. *Nature Reviews Cancer.* 2002;2:594-604

- 44-Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC.: Mutations in The P53 Tumor Suppressor Gene: Clues to Cancer Etiology and Molecular Pathogenesis. *Cancer Res.* 1994;54(18):4855-78.
- 45-Burkhard FC, Markwalder R, Thalmann GN, Studer UE.: Immunohistochemical Determination of P53 Overexpression. An Easy And Readily Available Method to Identify Progression in Superficial Bladder Cancer? *Urol Res.* 1997;25 Suppl 1:S31-5.
- 46-Irwin M.S.,Kaelin Jr.G.: Role of the Newer p53 Family Proteins in Malignancy. *Apoptosis* 2001; 6: 17-29
- 47-Melino G.,Lu X., Gasco M., Crook T.,Knight R.A.: Functional Regulation of p73 and p63: Development and Cancer. *Trends in Biochemical Science.* 2003;28(12):663-670
- 48-Di Como C.J,Urist M.J., Babayan I, Drobnjak M., Hedvat C.V., Teruya-Feldstein J., Pohar K., Hoos A.,Cordon-Cardo C.: p63 Expression Profiles in Human Normal and Tumor Tissues. *Molecular Oncology, Markers, Clinical Correlates. Clinical Cancer Research* 2002;8: 494-501
- 49-Kaufmann O., Fietze E., Mengers J., Dietel M.: Value of p63 and Cytokeratin 5/6 as Immunohistochemical Markers for the Differential Diagnosis of Poorly Differentiated and Undifferentiated Carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2001;116:823-830
- 50-Rushing EJ, Olsen C, Man YG.: Correlation of P63 Immunoreactivity with Tumor Grade in Meningiomas. *Int J Surg Pathol.* 2008;16(1):38-42.
- 51-Unger P, Ewart M, Wang BY, Gan L, Kohtz DS, Burstein DE. : Expression of P63 in Papillary Thyroid Carcinoma and in Hashimoto's Thyroiditis: A Pathobiologic Link?. *Hum Pathol.* 2003 ;34(8):764-9.
- 52-Wang BY, Gil J, Kaufman D, Gan L, Kohtz DS, Burstein DE.:P63 in Pulmonary Epithelium,Pulmonary Squamous Neoplasms, and other Pulmonary Tumors. *Hum Pathol.* 2002;33(9):921-6.
- 53-Kanitakis J, Chouvet B.: Expression of P63 in Cutaneous Metastases. *Am J Clin Pathol.* 2007;128(5):753-8.
- 54-Williams S.G., Buscarini M., Stein J.P.: Molecular Markers for Diagnosis, Staging, and Prognosis of Bladder Cancer. *Oncology.* 2001;15(11):1461-1484.
- 55-Amin M.B., Srigley J.R., Grignon D.J., Reuter V.E., Humphrey P.A., Cohen M.B., Hammond M.E.H.: Protocol Applies to all Carcinomas of the Urinary Bladder,Ureter, and Renal Pelvis. *Urinary Bladder, Ureter, and Renal Pelvis. Protocol revision date: January 2005. Based on AJCC/UICC TNM, 6th edition.*2005:1-37

- 56-Lopez-Beltran A., Bassi P.F., Pavone-Macaluso M., Montironi R.: Handling and Pathology Reporting of Specimens with Carcinoma of the Urinary Bladder, Ureter, and Renal Pelvis. *European Urology* (2004);45 :257–266
- 57-Oosterlinck W., Meijden A.V., Sylvester R., Böhle A., Rintala E., Narvón E.S., Lobel B.: Guidelines on Ta T1 (Non-muscle invasive) Bladder Cancer. EAU. European Association of Urology 2006. Update March 2006:1-13
- 58-Epstein J.I.; Amin M. B., Reuter V., Mostofi F. K.: The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms of the Urinary Bladder. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1998;22(12):1435-1448
- 59-Murphy WM, Busch C, Algaba F.: Intraepithelial Lesions of Urinary Bladder: Morphologic Considerations. *Scand J. Urol. Nephrol Suppl*. 2000;205:67-81.
- 60-Sun W. Zhang P.L., Herrera G.A.: p53 Protein and Ki-67 Overexpression in Urothelial Dysplasia of Bladder. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2002; 10(4):327-331
- 61-Lamm D. L.: BCG Immunotherapy for Transitional-Cell Carcinoma in Situ of the Bladder. *Oncology*. October 1995;9:10
- 62-Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A.: Infiltrating Urothelial Carcinoma. *Tumours of the Urinary System. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours*.2004;2:89-159
- 63-McKenney J.K., Gomez J.A., Desai S., Lee M.W., Amin M.B.: A Detailed Evaluation of Its Histologic Patterns With Emphasis on Carcinoma In Situ With Microinvasion. *Morphologic Expressions of Urothelial Carcinoma In Situ. The American Journal of Surgical Pathology* 2001;25(3): 356–362
- 64-Cheng L., Chevillet J.C., Neumann R.M., Bostwick D.G.: Flat Intraepithelial Lesions of the Urinary Bladder. *CANCER*. 2000;88(3):625-631
- 65-Hofmann T, Knüchel-Clarke R., Arndt Hartmann A., Robert Stöhr R., Tilki D., Seitzer M., Karl A., Stief C., Zaak D.: Clinical Implications of the 2004 WHO Histological Classification on Non-Invasive Tumours of the Urinary Bladder. *EAU-EBU Update Series 4* (2006):83 –95
- 66-Lopez-Beltran A., Montironi R.: Non-Invasive Urothelial Neoplasms: According to the Most Recent WHO Classification. *European Urology*. 2004;46:170–176.

- 67-Lopez-Beltran A. : Inverted Papilloma of The Bladder and Their Variants Versus Inverted Growth Patterns of Cancer. International Society Of Urological Pathology Companion Meeting, New Orleans, Louisiana .2006:22-26
- 68-Amin M.B.: Flat Intraepithelial Lesions and Papillary Neoplasms of the Urinary Bladder – the WHO (2004)/ISUP Classification of Bladder Tumors .Bladder Pathology Interpretation. VM107 Diagnosis and Pitfalls.2006:1-103
- 69-Mamoon N., Muhammad Ashraf Iqbal M.A., Jamal S., Luqman M.: Urothelial Neoplasia of the Urinary Bladder –Comparison of Interobserver Variability for WHO Classification 1972 with WHO/ISUO Consensus Classification 1998.JAyub Med Coll Abbottabad 2006;18(2):4-8
- 70-Aydın H.: Mesane Kanserlerinin Patolojisi ve İdrar Sitolojisinin Ürotelyal Karsinom Tanısındaki Yeri.Ürotelyal Karsinomlar. Özen H., Türkeri L.; Üroonkoloji Kitabı 1. Baskı Cilt 1, 2007 (II);14:173-183
- 71-Orsola A., Trias I., Ravento's C.X., I. Espan~ol, Cecchinia L. , Bu'car S., Salinas D., Orsola I.: Initial High-GradeT1 Urothelial Cell Carcinoma: Feasibility and Prognostic Significance of Lamina Prop ria Invasion Microstaging (T1a/b/c) in BCG-Treated and BCG-Non-Treated Patients. Bladder Cancer. European Urology. (2005;48: 231–238
- 72-Sözen S, Akbal C, Sökmensüer C, Ekici S, Özen H: Microstaging of pTt1 Transitional Cell Carcinoma of the Bladder - Does It Really Differentiate Two Populations With Different Prognoses? (pT1 Subcategory). Urologia Internationalis. 2002;69(3): 200-206
- 73-Cottrell L., Nairn E.R., Hair M. : Consistency of Microstaging pT1 Bladder Transitional Cell Carcinoma. J. Clin. Pathol. 2007;60:735-736
- 74-Younes M, Sussman J, True LD: The Usefulness Of The Level Of The Muscularis Mucosae İn the Staging of İnvasive Transitional Cell Carcinoma Of The Urinary Bladder. Cancer 1990; 66: 543-548.
- 75-Smits G, Schaafsma E, Kiemeney L, Caris C, Debruyne F, Witjes JA.: Microstaging Of Pt1 Transitional Cell Carcinoma Of The Bladder: İdentification Of Subgroups With Distinct Risks Of Progression. Urology. 1998 ;52(6):1009-13
- 76-Greene F.,Compton C.C.,Fritz A.G., Shah J.P.,Winchester D.P.:Urinary Bladder. Genitourinary Sites. AJCC Cancer Staging Atlas.6.edt.2006;8:329-337
- 77-Liang Cheng L. ,Bostwick D.G.: World Health Organization and International Society of Urological Pathology Classification and Two-Number Grading System of Bladder Tumors. American Cancer Society. CANCER. 2000;88(7):1513-1516

- 78-Jakse G., Algaba F., Fossa S., Stenzl A., Sternberg C.: Muscle-Invasive and Metastatic Guidelines On Bladder Cancer. European Association of Urology. March 2004:1-25
- 79-Bassi P.F., Pagano F.: Staging Past Present and Future. Invasive Bladder Cancer. 2007:67-77
- 80-Damjanov I., Fan F.: Tumors of the Kidney and the Male Urogenital System . Cancer Grading Manual. 2007;9:55-63
- 81-Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G., Per-Uno Malmström, Stöckle M., Sternberg C.: Guidelines on Bladder Cancer. European Urology 2002 ;41: 105-112
- 82-Palou J.: Patient Risk Profiles: Prognostic Factors of Recurrence and Progression. European Urology Supplements 2006;5: 648–653
- 83-Kurth K.H., Sylvester R.J.: Prognostic Factors in Non–Muscle-Invasive Bladder Tumors I. Clinical Prognostic Factors: A Review of the Experience of the EORTC Genito-Urinary Group II. Biologic Prognostic Markers. European Urology Supplements. 2007;6:789–799
- 84-Habuchi T., Marberger M., Droller M.J., Hemstreet III G.P., Grossman H.B., Schalken J.A., Schmitz-Dräger B.J., Murphy W.M., Bono A.V., Goebell P., Getzenberg R.H., Hautmann S.H., Messing E., Fradet Y., Lokeshwar V.B.: Prognostic Markers for Bladder Cancer: International Consensus Panel on Bladder Tumor Markers. Urology 2005;66(Suppl 6A): 64–74
- 85-Parker DC, Folpe AL, Bell J, Oliva E, Young RH, Cohen C, Amin MB.: Potential Utility of Uroplakin III, Thrombomodulin, High Molecular Weight Cytokeratin, and Cytokeratin 20 in Noninvasive, Invasive, and Metastatic Urothelial (Transitional Cell) Carcinomas. Am J Surg Pathol 2003 ;27(1):1-10
- 86-Sun W, Herrera GA.: E-Cadherin Expression In Urothelial Carcinoma In Situ, Superficial Papillary Transitional Cell Carcinoma, and Invasive Transitional Cell Carcinoma. Hum Pathol 2002 ;33(10):996-1000
- 87-Ataus S., Erözenci A.: Kasa invaze olmayan Mesane Kanserlerinde Klinik Prognostik Faktörler, Risk Grupları ve İntrakaviter Kemoterapi. Ürotelyal Karsinomlar. Özen H., Türkeri L.: Üroonkoloji Kitabı 1. Baskı Cilt 1, 2007 (II);19:225-239
- 88-Cheng HL, Trink B, Tzai TS, Liu HS, Chan SH, Ho CL, Sidransky D, Chow NH.: Overexpression of C-Met as a Prognostic indicator for Transitional Cell Carcinoma of The Urinary Bladder: A Comparison With P53 Nuclear Accumulation. J Clin Oncol. 2002;20(6):1544-50.

- 89-Lin HY, Huang CH, Wu WJ, Chou YH, Fan PL, Lung FW.: Mutation of the p53 tumor Suppressor Gene in Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Tract in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci.* 2005 ;(2):57-64.
- 90-Özgöz A., Şamlı H., Solak M., Aktepe F., Özgür M.A., Yörükoğlu K.: Mesane Kanseri Tanılı Olgularda p53 Geni Mutasyon Analizi. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2005;6(3):41-45
- 91-Shariat SF, Tokunaga H, Zhou J, Kim J, Ayala GE, Benedict WF, Lerner SP.: p53, p21, pRB, and p16 Expression Predict Clinical Outcome in Cystectomy with Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1014-24.
- 92-Gumus E., Erdamar S., Demirel G., Horasanlı K., Kendirci M., Miroglu C.: Association of Positive Serum Anti-p53 Antibodies With Poor Prognosis in Bladder Cancer Patients. *International Journal of Urology.* 2004; 11:1070–1077.
- 93-Schroeder JC, Conway K, Li Y, Mistry K, Bell DA, Taylor JA.: p53 Mutations in Bladder Cancer: Evidence for Exogenous Versus Endogenous Risk Factors. *Cancer Res.* 2003;63(21):7530-8.
- 94-Touloupidis S, Fatles G, Kalaitzis C, Giatromanolaki A, Sivridis E, Simopoulos K, Rombis V.: The Significance of P53 And Bcl-2 Overexpression and Other Prognostic Factors in Transitional Cell Carcinoma of The Bladder. *Int Urol Nephrol.* 2006;38(2):231-6.
- 95-Clairotte A, Lascombe I, Fauconnet S, Mauny F, Félix S, Algros MP, Bittard H, Kantelip B.: Expression of E-Cadherin And Alpha-, Beta-, Gamma-Catenins in Patients With Bladder Cancer: Identification of Gamma-Catenin as a New Prognostic Marker of Neoplastic Progression in T1 Superficial Urothelial Tumors. *Am J Clin Pathol.* 2006;125(1):119-26.
- 96-Hrouda D, Ogden C, Morris SB, Wanendeya N, Fisher C, Woodhouse CR.: Multiple frequent Recurrences İn Superficial Transitional Cell Carcinoma Of The Bladder: Is Survival Compromised By A Conservative Management Strategy?. *Br J Urol.* 1997 ;79(5):726-30.
- 97-Erill N, Colomer A, Verdú M, Román R, Condom E, Hannaoui N, Banús JM, Cordon-Cardo C, Puig X.: Genetic And İmmunophenotype Analyses Of TP53 İn Bladder Cancer: TP53 Alterations Are Associated With Tumor Progression. *Diagn Mol Pathol.* 2004 ;13(4):217-23.
- 98-Gonzalez-Campora R, Davalos-Casanova G, Beato-Moreno A, Luque RJ, Alvarez-Kindelan J, Requena MJ, Montironi R, Lopez-Beltrán A.: Apoptotic and Proliferation Indexes in Primary Superficial Bladder Tumors. *Cancer Lett.* 2006;242(2):266-72.
- 99-Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, Zhang ZF, Sheinfeld J, Fair WR, Herr HW, Reuter VE.: Nuclear Overexpression of p53 Protein in Transitional Cell Bladder Carcinoma: a Marker for Disease Progression. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(1):53-9.

- 100-McKenney JK, Desai S, Cohen C, Amin MB.: Discriminatory Immunohistochemical Staining of Urothelial Carcinoma in Situ and Non-neoplastic Urothelium. An Analysis of Cytokeratin 20, p53, and CD44 Antigens. *American Journal of Surgical Pathology*. 2001;25(8):1074-1078.
- 101-Lu M-L. , Wikman F., Orntoft T.F., Charytonowicz E., Rabbani F., Zhang Z., Dalbagni G., Pohar K.S., Yu G. , Cordon-Cardo C.: Impact of Alterations Affecting the p53 Pathway in Bladder Cancer on Clinical Outcome, Assessed by Conventional and Array-based Methods. *Clinical Cancer Research*. 2002;8:171-179
- 102-Comp erat E, Camparo P, Haus R, Chartier-Kastler E, Bart S, Delcourt A, Houlgatte A, Fran ois R, Capron F, Vieillefond A.: Immunohistochemical Expression of p63, p53 and MIB-1 in Urinary Bladder Carcinoma. A Tissue Microarray Study of 158 Cases. *Virchows Arch*. 2006;448(3):319-24.
- 103-Schrier B. , Vriesema J.L.J.,Witjes J.A., Kiemeney L. A.L.M., Schalken J.A.: The Predictive Value of p53, p27Kip1, and a-Catenin for Progression in Superficial Bladder Carcinoma. *European Urology* .2006;50:76–82
- 104-Vrabie CD, Petrescu A, Waller M.: Molecular Changes in Superficial Bladder Cancer. *Rom J Morphol Embryol*. 2007;48(2):131-8.
- 105-Dalbagni G, Parekh DJ, Ben-Porat L, Potenzoni M, Herr HW, Reuter VE.: Prospective Evaluation of P53 As a Prognostic Marker In T1 Transitional Cell Carcinoma of The Bladder. *BJU Int*. 2007;99(2):281-5.
- 106-S uel zgen T., Vardar E., Yenyol C. ., Sural S., Ayder A.R., Postacı H.: Mesanenin Değişici Epitel H creli Kanserlerinde Mutant P53 Birikiminin Patolojik Evre, Derece, N ks Ve Sağ Kalımla İlişkisi. *T rk  roloji Dergisi*. 2001;27 (2): 145-151.
- 107-Malats N., Kogevinas M., Amoros A., Lloreta J., Ferrer D., Serrano S., Tor`a M., Jaramillo R., Tardon A., Serra C., Carrato A.: p53 In Bladder Cancer Prognosis. Results From A Prospective Multicentric Study In Spain. *Eur Urol Suppl*. 2006;5:805.
- 108-Smith N.D., Rubenstein J.N., Eggener S.E., Kozłowski J.M.: The P53 Tumor Suppressor Gene And Nuclear Protein: Basic Science Review And Relevance in the Management of Bladder Cancer. *The Journal of Urology*. 2003;169:1219 –1228.
- 109-Van Rhijn BW, van der Kwast TH, Vis AN, Kirkels WJ, Boev  ER, J bsis AC, Zwarthoff EC.: FGFR3 and P53 Characterize Alternative Genetic Pathways In The Pathogenesis of Urothelial Cell Carcinoma. *Cancer Research*. 2004 ;64(6):1911-4.

- 110-Gardiner RA, Walsh MD, Allen V, Rahman S, Samaratunga ML, Seymour GJ, Lavin MF.: Immunohistological Expression of P53 In Primary pT1 Transitional Cell Bladder Cancer in Relation to Tumour Progression. *Br J Urol.* 1994;73(5):526-32.
- 111-Underwood MA, Reeves J, Smith G, Gardiner DS, Scott R, Bartlett J, Cooke TG.: Overexpression of p53 Protein and its Significance for Recurrent Progressive Bladder Tumours. *Br J Urol.* 1996 ;77(5):659-66.
- 112-Kilicli-Camur N., Kilicaslan I., Gulluoglu M.G., Esen T., Uysal V.: Impact of p53 and Ki-67 in Predicting Recurrence and Progression of Superficial (pTa And pT1) Urothelial Cell Carcinomas of Urinary Bladder. *Pathology International.* 2002; 52: 463–469.
- 113-Cina SJ, Lancaster-Weis KJ, Lecksell K, Epstein JI. Correlation of Ki-67 and p53 with the New World Health Organization/International Society of urological pathology classification system for urothelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2001; 125: 646–651.
- 114-Urist MJ, Di Como CJ, Lu ML, Charytonowicz E, Verbel D, Crum CP, Ince TA, McKeon FD, Cordon-Cardo C.: Loss Of P63 Expression is Associated with Tumor Progression in Bladder Cancer. *American Journal of Pathology.* 2002;161:1199-1206.
- 115-Koga F., Kawakami S., Fujii Y., Ohtsuka Y., Iwai A., Ando N., Takizawa T., Kageyama Y., Kihara K.: Decrease or Loss of p63 Expression is Associated with Tumour Progression and Poor Prognosis in Invazive Bladder Cancer. *Europen Urology Supplements* 2. No 1-338. 2003:87
- 116-Langner C., Ratschek M., Tsybrovskyy O., Schips L., Zigeuner R.: P63 Immunoreactivity Distinguishes Upper Urinary Tract Transitional-cell Carcinoma and Renal-cell Carcinoma Even in Poorly Differentiated Tumors. *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry.* 2003;51(8): 1097–1099.
- 117-Compérat E., Bièche I., Dargère D., Ferlicot S., Laurendeau I., Benoît G., Vieillefond A., Verret C., Vidaud M., Capron F., Bedossa P., Paradis V.: p63 Gene Expression Study and Early Bladder Carcinogenesis. *Urology.* 2007; 70: 459 – 462.
- 118-Lewis J. S. Jr, Ritter J.H., El-Mofty S.: Alternative Epithelial Markers in Sarcomatoid Carcinomas of The Head and Neck, Lung, and Bladder—p63, MOC-31, and TTF-1. *Modern Pathology.* 2005; 18:1471–1481.
- 119-Zigeuner R., Tsybrovskyy O., Ratschek M., Rehak P., Lipsky K., Langner C.: Prognostic Impact of P63 and P53 Expression in Upper Urinary Tract Transitional Cell Carcinoma. *Urology.* 2004;63: 1079–1083.

120-Hara T, Kijima H, Yamamoto S, Kenmochi T, Kise Y, Tanaka H, Chino O, Shimada H, Takazawa K, Tanaka M, Inokuchi S, Makuuchi H.: Ubiquitous p63 expression in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Med.* 2004;14(2):169-73.

121-Pelosi G, Pasini F, Olsen Stenholm C, Pastorino U, Maisonneuve P, Sonzogni A, Maffini F, Pruneri G, Fraggetta F, Cavallon A, Roz E, Iannucci A, Bresaola E, Viale G.: p63 Immunoreactivity in Lung Cancer: Yet Another Player in the Development of Squamous Cell Carcinomas? *J Pathol.* 2002 ;198(1):100-9.

122-Au NH, Gown AM, Cheang M, Huntsman D, Yorlida E, Elliott WM, Flint J, English J, Gilks CB, Grimes HL.: P63 Expression in Lung Carcinoma: A Tissue Microarray Study of 408 Cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2004;12(3):240-7.

123-Ribeiro-Silva A, Zambelli Ramalho LN, Britto Garcia S, Zucoloto S.: The Relationship Between P63 and P53 Expression in Normal and Neoplastic Breast Tissue. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(3):336-40.

