

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

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Mustafa KAPLAN

**MESANE TÜMÖRLERİNDE İNSULİN BENZERİ
BÜYÜME FAKTÖRÜ - I EKSPRESYONUNUN
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Fikret ÖZBAKIR

EDİRNE-2006

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişmemi sağlayan, bilgi ve tecrübeleriyle beni yönlendiren, bundan sonraki meslek hayatımda da değerli fikirlerinden destek bulacağım hocam sayın Prof. Dr. Osman İNCİ'ye ve ayrıca ihtisas eğitimim boyunca emekleri geğen hocalarım Prof. Dr. Bülent ALAGÖL'e, Doç. Dr. İrfan H. ATAKAN'a, Yrd. Doç. Dr. Esat KAYA'ya, Yrd. Doç. Dr. Mustafa KAPLAN'a, tez çalışmamda yardım ve desteğini esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA'ya ve beraber çalıştığım doktor arkadaşlarıma teőekkürü borę bilirim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
EPİDEMİYOLOJİ.....	3
ETYOLOJİ.....	3
MOLEKÜLER EPİDEMİYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	5
PATOLOJİ.....	5
MESANE TÜMÖRLERİNİN YAYILIMI.....	8
EVRELEME.....	8
"GRADE"LEME.....	10
KLİNİK VE TANI.....	11
AYIRICI TANI.....	13
PROGNOZ.....	13
TEDAVİ.....	14
İZLEM.....	16
MOLEKÜLER PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	17
İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ-I.....	18
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
BULGULAR.....	25

TARTIŞMA.....	35
SONUÇLAR.....	39
ÖZET.....	40
SUMMARY.....	42
KAYNAKLAR.....	44
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

BCG	: Bacillus Calmette-Guerin
BPH	: Benign prostat hiperplazisi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BTA	: Bladder tumor antigen
CIS	: Carsinoma in situ
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGF	: Epidermal growth factor (Epidermal büyüme faktörü)
FGF-2	: Fibroblast growth factor (Fibroblast büyüme faktörü)-2
GH	: Growth hormon
HPV	: Human papilloma virus
IGFBP-3	: Insulin-like growth factor binding protein (İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein)-3
IGF-I	: Insulin-like growth factor (İnsulin benzeri büyüme faktörü)-I
IGF-IR	: Insulin-like growth factor-I receptor (İnsulin benzeri büyüme faktörü I reseptörü)
INF-α	: İnterferon-alfa
IRS-I	: Insulin receptor substrat (İnsulin reseptörü substrat)-I
İVP	: İntravenöz piyelografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NMP22	: Nuclear matrix protein 22

TGF-β 1	: Transforming growth factor (Transforme edici büyüme faktörü)-beta 1
THK	: Transizyonel hücreli karsinom
TUR	: Transüretal rezeksiyon
UICC	: International Union Against Cancer
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vascular endothelial growth factor (Vasküler endotelyal büyüme faktörü)

GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde 4., kadınlarda 8. sıklıkta görülür. Ürogenital kanserler içinde ise prostat kanserinden sonra 2. sırada olup mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenini oluşturmaktadır (1). Bu hastalık nedeniyle ilk defa başvuran hastalardaki, mevcut kanserlerinin %70-80'i epitelyal veya subepitelyal konnektif dokuya sınırlı iken, diğer hastalarda kas invazyonu da saptanmaktadır. İnvaziv hastalığı olanların yaklaşık yarısında metastatik hastalık bulunmakta veya daha sonra ortaya çıkmaktadır. Mesane kanserlerinin çoğu (%90) transizyonel hücreli kanserdir (THK). Transüretal rezeksiyonu (TUR) takiben hastaların %70'inde rekürrens gözlenmekle beraber, düşük dereceli papiller tümörler nadiren kas dokusu invazyonu yapacak şekilde progresyon gösterirler. Buna karşın karsinoma in situ veya yüksek dereceli papiller hastalıkların %30-50'sinde intravezikal tedaviye rağmen progresyon saptanmaktadır (2). Yüzeysel tümörlerin transüretal olarak başarılı rezeksiyonuna rağmen yüksek oranda rekürrens ve %10-30 oranında da invaziv kansere progresyon izlenebilmektedir (3). Mesane tümörlerinde progresyonu belirleyen en önemli parametreler tümör grade ve evresidir (4,5). Bununla birlikte mesane tümörlerinde prognostik önemi olan yeni parametre arayışı da sürmektedir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) hücre proliferasyonu ve apoptozisin önlenmesi gibi fonksiyonların regülasyonunda rol alan peptid yapıda bir hormondur. IGF-I reseptörünün aşırı ekspresyonu diğer malign tümörlerde olduğu gibi mesane tümörlerinde de malignite potansiyelini gösterebileceği düşünülmektedir (6,7). Bugüne kadar yapılan çalışmalar daha çok serum ve idrar serbest IGF-I düzeyi ile ilgilidir. Konu ile ilgili kaynak taramamızda tümürlü dokuda IGF-I'in düzeyini belirleyen, gösteren tek bir araştırmaya rastlanıldı.

Biz bu çalışmada mesane tümör dokusunda immünohistokimyasal olarak IGF-I boyanmasını inceleyerek IGF-I boyanma pozitifliği ile prognozu araştırmayı hedefledik. Ayrıca diğer önemli prognostik göstergeler olan grade, evre ve rekürrens ile tmrl doku IGF-I değerleri ilişkisini inceleyip, IGF-I'in mesane tümörlerinde prognostik diğer parametreler ile durumunu göstermeyi hedefledik.

GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ

Mesane kanseri ürogenital kanserler içinde ise prostat kanserinden sonra 2. sıradadır. Erkek/kadın oranı 2.7/1'dir (1). Bu oran özellikle genetik yatkınlık farklılıkları nedeniyle yerleşim bölgelerine göre değişiklik gösterir (8). Ülkemizde 1993–94 yılları esas alınarak yapılan değerlendirmede erkek/kadın oranı 7.5/1 bulunmuştur (1).

Hastalık genellikle 60 yaş üzerinde görülür. Kırk yaş altında oldukça nadirdir. Ancak sanayileşmenin artmasıyla yaş sınırı giderek aşağı inmektedir.

Mesane tümörlerinin sıklığı çevresel ve herediter faktörlere bağlı olarak bölgelere göre değişkenlik gösterir (8). Ülkemizde 1993–1994 verilerine göre İç Anadolu ve Ege bölgesi'nde daha sıktır. Amerika'da beyaz ırkta, siyah ırka göre daha sık rastlanır (1).

ETYOLOJİ

Etyoloji kesin belli değildir. Genetik yatkınlık, kimyasal karsinojenler, sigara, kronik enfeksiyonlar, mesane taşı, yabancı cisimler, pelvik radyasyon, analjezikler, sitotoksik kemoterapi, bazı gıdalar (kahve, yapay tatlandırıcılar) gibi risk faktörleri vardır (9-11).

Genetik Yatkınlık

Çok büyük önemi yoktur. Bazı ailelerde sık gözlenmesi genetik yatkınlıktan ziyade aile bireylerinin aynı risk faktörlerine maruz kalmasındandır (1,11).

Kimyasal Karsinojenler

En sık boya, lastik, deri sanayinde olmak üzere petrokimya, kâğıt, kozmetik, gaz, alüminyum sanayinde çalışanlar ve laboratuvar teknisyenleri, kuru temizlemeciler, kanalizasyon işçileri gibi eksojen karsinojenlere maruz kalanlar risk altındadır. Kimyasal karsinojen olduğu gösterilen metabolitler; amino kökenli aromatik hidrokarbonlar, β -naftilamin, 2- naftilamin, benzidin, ksenilamin, 4- nitrodifenil, 4- aminobifenil, 2- asetil aminofluoran gibi endüstride kullanılan maddelerdir (9).

Kronik İrritasyon ve Enfeksiyonlar

Rekürren idrar yolu enfeksiyonları, taşlar ve uzun süreli kateterizasyonda kronik irritasyonlar sonucu ürotelyumda önce skuamöz metaplazi daha sonra da skuamöz hücreli karsinom gelişebilir. Uzun süreli üriner kateter uygulanan paraplejik hastalarda %2-10 oranında mesane kanseri geliştiği bildirilmektedir. (8,9,11).

Kronik enfeksiyon olan schistosomiasis de mesane kanseri gelişimine neden olabilir (9). Genitoüriner tuberkülozda da mesane kanseri riski artmıştır (12).

Sigara Kullanımı

Mesane kanseri oluşumunda en önemli risk faktörlerinden biridir. Sigara içenlerde mesane epitelinin proliferatif yanıtı, karsinojenlere ve genetik yatkınlığa duyarlılık artmıştır. Mesane kanseri riski; içilen sigara miktarı, süresi ve inhalasyonun derecesi ile doğru orantılıdır. Hiç sigara içmeyenlere göre mesane kanseri riski dört kat fazladır. Filtresiz sigara içenlerde bu risk %50 oranında artmaktadır. Sigara içimi kesildikten ancak 20 yıl sonra risk normal populasyon düzeyine inmektedir. Sigarada mesane kanseri gelişiminde sorumlu spesifik karsinojenler tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte nitrozaminler, β -naftilamin, 2- naftilamin ve özellikle de 4-aminobifenil bugün için bilinenlerdir. Sigara içenlerin %50'sinde, üriner karsinojenik triptofan metabolitlerinin (α -aminoferol, kynurenin ve türevleri) ve nitrozaminlerin idrarla atılımı artar. Bugün için tümör tedavisinin ilk basamağı, sigaranın kesilmesidir (9).

Pelvik Radyasyon

Pelvik bölgeye yapılan radyoterapi mesane kanseri insidansını 4 kat artırmaktadır. İnsidans radyasyonun dozu ve süresi ile ilişkilidir. Bu tümörler karakteristik olarak yüksek "grade"lidir (8).

İlaçlar

Siklofosamid ve busulfan kullananlarda mesane kanseri insidansı 9 kat artmaktadır. Latent süre 8-10 yıldır (11). Yüksek dozda, uzun süre (10 yıllık 5-15 kg) fenasetin içeren analjezik kombinasyonlarının kullanılması renal pelvis ve mesanede transisyonel hücreli karsinom gelişme riskini artırmaktadır. İzoniazid tedavisi alanlar ve opium bağımlılarının da risk altında olduğu bildirilmektedir (13).

MOLEKÜLER EPİDEMİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Neoplazm, gen mutasyonları sonucu hücrelerin anormal ölçüde ve kontrolsüz büyümesidir. Ürotelyumdaki neoplastik gelişim çok aşamalı bir süreç olup; birçok faktörün birlikte olmasına ve karsinojenin uzun süreli etkisine bağlıdır. Bir karsinojen tek bir normal hücrenin DNA'sında değişikliğe ve sonrasında malign hücre transformasyonuna neden olabilir. Promotör ajanlar hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak transforme olmuş hücrelerin proliferasyonuna neden olurlar. Genelde malign bir fenotip gelişmesi için multipl mutasyonlar gerekir. Bu genetik hasar birikimi sonucu tümör hücreleri progresif bir özellik kazanır (1).

Ürotelyal tümörlerin gelişimi çok aşamalı bir olaydır. İlk aşamada epitelyal hiperplazi vardır. Bu, hücre tabakalarının nükleer veya yapısal anormallik olmaksızın çoğalmasındır. Daha sonraki aşamada metaplazik değişiklikler vardır. Burada değişici epitelin matür glandüler, tubüler veya sküamöz epitele dönüşmesi söz konusudur. Bunu displazi ve kanser gelişimi takip eder. Genelde mesane tümörlerinin gelişimi böyle bir sıra izlemekle beraber bazen normal veya hiperplazik epitelten direkt olarak da tümör gelişebilir (1).

Neoplazik gelişim oluştuktan sonra kanser yüzeyel kalabileceği gibi invaziv veya metastatik hastalığa doğru progresyon gösterebilir. Ürotelyal kanserlerinin %80'i yüzeyel tümörlerdir. Bunların büyük çoğunluğu rekürrensler göstermekle birlikte yüzeyel kalır, ancak %20- 30'u invaziv hale gelir (1).

PATOLOJİ

Normal mesane ürotelyumu 3-7 kat değişici epitel hücrelerinden oluşur. Ürotelyum lamina propria bazal membranı üzerinde yerleşir. Lamina propria, içinde düz kas lifleri bulunan tunika muskularis mukozayı içerir (8).

Epitelyal Hiperplazi

Hücre tabakalarının nükleer veya yapısal anormallik olmadan çoğalmasındır (9).

Ürotelyal Metaplazi

Fokal alanlarda görülen skuamöz metaplazi veya adenomatöz metaplazi gösteren, nontransizyonel epitel dönüşümüdür. Skuamöz metaplazi ürotelyumun matür, keratinize olmayan skuamöz epitele dönmesi halidir. Hücresel atipi ve belirgin keratinizasyon olmadığı sürece benign bir durumdur (8).

Mesane Preneoplastik Lezyonları

Displazi: Normal epitel ile karsinoma insitu arasındaki değişiklikleri ifade eder. Displazik hücrelerin büyük, yuvarlak ve bazale yerleşmiş nükleusları vardır ve normal epitel polariteyi göstermezler. Hücre tabaka sayısı ve mitotik figürler artmamıştır (8).

İçe dönük papillom (inverted papillom): Kronik inflamasyon veya mesane çıkış obstruksiyonuna bağlı gelişen benign proliferatif bir lezyondur. Bununla birlikte inverted papillomaların transizyonel hücreli karsinom ile birlikteliği sıktır.

Nefrojenik adenom: Primitif böbrek toplayıcı tubüllerinden köken alır. Ürotelyumun travma, enfeksiyon veya radyoterapiye metaplastik bir cevabıdır. Mezonefrik adenokarsinoma dönüşebilir.

Sistitis glandularis: Sistitis sistikaya benzer ancak transizyonel hücreler glandüler metaplaziye uğramıştır. Adenokarsinom prekürsörüdür.

Vezikal lökoplaki: Belirgin keratinizasyon gösteren, akantozis, hücresel atipi ve displazi ile karakterize skuamöz metaplazidir. %20 olguda skuamöz hücreli karsinoma dönüştüğü gösterilmiştir (8).

Transizyonel Hücreli Karsinomlar

Mesane kanserlerinin %70'i papiller, %10'u solid, %20'si mikst (solid-papiller) yapıdadır. Histopatolojik olarak epitel hücre tabakalarında artma, mukozada papiller kıvrıntılar, dev hücreler, nükleer yoğunlaşma, nükleus/sitoplazma oranında artma, belirgin nükleolus ve artmış mitoz ile karakterizedir (8).

Transizyonel hücreli karsinom (THK) papiller, sapsız, infiltratif, nodüler, mikst veya intraepitelial gelişim paterni gösterebilir. Farklılaşmanın derecesini belirleyen faktörler pleomorfizm, hücre büyüklüğü, nükleer polarizasyon, hiperkromatizm ve mitozların sayısıdır. Mesane tümörlerinde tümörün "grade" ve evresi arasında güçlü bir bağlantı bulunmaktadır. Buna göre, iyi farklılaşmış tümörler yüzeysel olmaya meyilli iken, kötü farklılaşmış tümörler daha çok invaziv tiptedir (8).

Multipl papillomlu hastalarda kanser gelişme oranı, tek papillomlu olanlara oranla 3 kat fazladır. Multipl tümörü olanlarda yineleme oranı, tek tümörü olanlara oranla daha yüksektir. Tümörün multisentritesi nüks ve progresyonu etkileyen başka bir faktördür (9).

Karsinoma İn Situ

Karsinoma in situ (CIS) yüzeysel, düz, intraepitelyal ve anaplastik bir değişici epitel karsinomudur. THK'in "grade" 2-3 anaplazi gösteren şeklidir. Hücre farklılaşması, mitotik aktivite artışı vardır. Hiperplaziden ve atipik hiperplaziden ayrımı zordur. Sistoskopide eritematöz, kadifemsi bir lezyon olarak görülür. Sıklıkla endoskopik olarak tanınmaz. CIS'lu hastaların %80-90'ında idrar sitopatolojisi pozitiftir. Daha çok erkek hastalarda görülür ve asemptomatik olabileceği gibi prostatizm veya kronik sistit semptomlarına rastlanır. CIS %40-80 oranında invazif kansere dönüşür. Multipl tümörlerle birlikte bulunma insidansı daha yüksektir (1).

Skvamöz Hücreli Karsinomlar

Skvamöz hücreli karsinom Schistosomiasis'in endemik olduğu bölgelerde %75, endemik olmadığı bölgelerde %5 sıklıkta görülür. Skvamöz hücreli karsinomlar schistosomiasis dışında üriner taş, uzun süreli kateterizasyon, kronik üriner enfeksiyonlar, mesane divertikülü veya lökoplaki, sigara içimi gibi hazırlayıcı sebeplerden kaynaklanabilir. (8).

Adenokarsinomlar

Mesane tümörlerinin %0.5-2'sini oluştururlar. Yaş dağılımı ve erkek/kadın oranı THK'e benzer (12). Primer vezikal, urakal ve metastatik olabilir. Primer vezikal tipi sıklıkla mesane tabanı ve kubbede gelişmesine rağmen mesanenin her yerinden kaynak alır. Ekstrofik mesanelerin en sık tümörüdür. Primer vesikal adenokarsinomlar genelde kronik inflamasyon ve iritasyona bağlı gelişir. Metastatik adenokarsinomların primerleri arasında rektum, mide, endometrium, prostat ve overler yer almaktadır (8).

Nadir Epitelyal Tümörler

Villöz adenomlar, karsinoid, karsinosarkom ve melanomlardır (14).

Mezenkimal Tümörler

Benign olanlar; leiomyom, rabdomyom, hemanjiomdur. Malign olanlar; leiomyosarkom, rabdomyosarkom, anjiosarkom, feokromasitoma, lenfoma, koriokarsinomadır (9).

Mesane Metastatik Tümörleri

Mesane sekonder tümörleri sıklıkla komşu organ tümörlerinin direkt invazyonu sonucu görülür. En sık serviks ve prostat olmak üzere kolon, over, uterus ve komşu yumuşak doku tümörleri metastaz yapar. Renal adenokarsinom ve Wilms tümörü implantasyon metastazları da bildirilmiştir (9).

MESANE TÜMÖRLERİNİN YAYILIMI

Mesane tümörlerinin yayılımı en çok direkt invazyonla olur. Lamina propria yoluyla submukoza ve muskularis mukozaya geçerler, lenfatik yolla lenf nodlarına ve hematojen olarak uzak organlara yayılırlar. Kas invazyonu ve uzak metastaz arasında belirgin bir birliktelik vardır (1). Direkt yoldan mesane duvarı, perivezikal dokular, vesikula seminalisler, prostat, ureterler, uterus, vagina, sigmoid kolon ve rektum, karın kasları ve sakral promontoryum altındaki pelvik yapılar invaze olur (9).

Lenfojen olarak bölgesel lenf nodülleri tutulur. En sık olarak %75 oranında obturator lenf nodları tutulur. Daha sonra sırasıyla iliak eksterna %65, iliak interna %29, iliak communis %19, parasakral %17 ve hipogastrik nodül %15 oranında tutulur (9).

Mesane kanserlerinde hematojen yolla metastazlar nadir görülür. Hematojen metastazlar sıklık sırasına göre karaciğer, akciğer, kemik, adrenal bez ve barsaklara olur. Başka organlarda tutulabilir (8). Ayrıca peniste (koronal sulkusta), gluteal bölgede ve deltoid kasında metastazlar bildirilmiştir (15).

EVRELEME

Günümüzde mesane tümörlerinin evrelendirilmesinde 1997 yılında International Union Against Cancer (UICC)'in önerdiği TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM sistemi hastalığın anatomik invazyon durumunu ifade eden bir sistemdir ve 3 farklı komponentin değerlendirilmesine dayanır. Primer tümörün invazyon durumu (T), bölgesel lenf düğümlerinde metastaz mevcudiyeti ve bunun seviyesi (N), uzak organ ve doku metastaz mevcudiyeti (M) olarak değerlendirilir (a. iliaca communis etrafı ve üstü lenf düğümlerine metastaz uzak metastaz olarak değerlendirilir.) (TNM Evreleme Sistemi, Tablo 1), (16)

Tablo 1: TNM evrelemesi (16)

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
Tis	Karsinoma in situ.
Ta	Noninvazif papiller karsinom
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusu invazyonu yapıyor.
T2	
T2a	Tümör yüzeysel kas (iç yarı) invazyonu yapıyor.
T2b	Tümör derin kas (dış yarı) invazyonu yapıyor.
T3	
T3a	Tümör mikroskopik perivezikal doku invazyonu yapıyor.
T3b	Tümör makroskopik perivezikal doku invazyonu yapıyor.
T4	
T4a	Tümör prostat, uterus, vajina invazyonu yapıyor.
T4b	Tümör pelvis duvarı, karın duvarı invazyonu yapıyor.
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor.
No	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok.
N1	Tek bir lenf düğümünde metastaz var; en büyük çapı ≤ 2 cm
N2	Tek bir lenf düğümünde metastaz var; en büyük çap >2 cm, <5 cm veya 5 cm'den büyük olmayan birden çok lenf düğümüne metastaz var.
N3	En büyük çapı 5 cm'den büyük olan lenf düğüm metastazı var.
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor.
Mo	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.

"GRADE"LEME

Mesane kanserinde en sık kullanılan gradeleme sistemi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gradeleme sistemidir (14). 2002 DSÖ gradeleme sistemi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo2. 2002 DSÖ "grade"leme sistemi (14)

<p>Ürotelyal Tümörler</p> <p>*İnvaziv ürotelyal karsinoma</p> <ul style="list-style-type: none">• skuamöz diferansiyasyonlu• glanduler diferansiyasyonlu• trofoblastik diferansiyasyonlu• Nested• Mikrokistik• Mikropapiller• Lenfoepitelioma benzeri• Lenfoma benzeri• Plazmasitoid• Dev hücreli• Andifferansiye <p>*Non-invaziv ürotelyal neoplaziler</p> <ul style="list-style-type: none">• Ürotelyal karsinoma in situ (CIS)• Non-invaziv papiller ürotelyal karsinoma, yüksek grade• Non-invaziv papiller ürotelyal karsinoma, düşük grade• Non-invaziv papiller ürotelyal neoplazi, düşük malign potansiyelli• Ürotelyal papilloma• İnvaziv ürotelyal papilloma	<p>Skvamöz neoplaziler</p> <p>Skvamöz hücreli karsinoma</p> <p>Verrüköz karsinoma</p> <p>Skvamöz hücreli papilloma</p> <p>Glandüler neoplaziler</p> <p>Adenokarsinoma</p> <p>Enterik</p> <p>Musinöz</p> <p>Taşlı yüzük hücreli</p> <p>Berrak hücreli</p> <p>Villöz adenom</p> <p>Nöroendokrin tümörler</p> <p>Melanositik tümörler</p> <p>Mezenkimal tümörler</p> <p>Hematopoetik lenfoid tümörler</p>
--	--

KLİNİK VE TANI

Semptomlar

Mesane tümörlerinin en önemli belirtisi hematüridir. Tüm olguların yaklaşık %85'inde vardır (17). Hastaların çoğu ağrısız ve intermittan makroskopik hematüriden yakınır. Olguların %17'sinde hematüri mesanede pıhtı oluşturacak kadar yoğun olabilir. Sistizm semptomları daha çok CIS veya infiltratif tümörlerde görülür (1).

Ağrı nadiren görülür. Tümörün cidar infiltrasyonu ağrıyı başlatır. Üreter orifisini infiltre etmesine bağlı olarak gelişen hidronefroza lomber ağrı olabilir. Ayrıca anemi, halsizlik, metastaza bağlı öksürük, nefes darlığı, sarılık, asid, vena kava inferior bası bulguları gözlenebilir (9).

Fizik Muayene

Mesane tümörlerinde fizik muayenede genellikle bulgu saptanmaz. Obstruksiyon geliştiği durumda böbreklerin palpasyonu ağrılı olabilir. Bimanuel muayene mesane tümör hastalarında önemli bir fizik muayenedir. Bimanuel muayenede fiks bir kitle çevre organlara invazyonu düşündürür (18). İleri evre tümörün iliak vene basısına bağlı bir veya iki bacakta ödem görülebilir (13).

Laboratuvar Bulguları

Rutin analizler: Hemen daima mikroskopik hematüri bulunur. Uzun süreli ve şiddetli kanamalara bağlı anemi saptanır. Diğer sistemlerin etkilenmesiyle azotemi ve karaciğer enzimlerinde yükselme saptanabilir (1,14).

Sitolojik inceleme: Mesane yıkantı suyu veya idrarın sitolojik incelemesi ile malign hücreler aranır. Ayrıca enflamasyon, displazi ve sistit gibi durumlarda yanlış pozitif sonuç verebilir (9). Mesane tümörlerinin tanı, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve tedavi sonrası rekürrens saptanmasında değerli bir yöntem olarak halen güncelliğini korumaktadır (19).

İdrardaki belirleyiciler: Bladder tumor antigen (BTA), BTA stat, BTA TRAK, nuclear matrix protein 22 (NMP22) testleri kullanılır. BTA testi geliştirildikten sonra daha yüksek güvenilirliğe sahip BTA stat ve BTA TRAK testleri geliştirilmiştir. Bu testler kolay uygulanabilir olup, kısa sürede sonuç alınabilen testlerdir (8,20-23).

Flow-sitometri ile DNA tayini: İdrar veya dokudan alınan hücrelerde DNA içeriği belirlenir. Yüksek grade ve invaziv tümörleri daha iyi belirler. Yüzeysel tümörlerde bile duyarlılığı %80'dir (1).

Kromozomal ve genetik alterasyonlar: İnvaziv mesane kanserlerinde 7. kromozom trizomisi, erken evre tümörlerde 9. kromozom delesyonu, CIS ve yüksek evreli tümörlerde 17. kromozom delesyonu (p53 mutasyonu) saptanabilir. Ayrıca 11. kromozomda da delesyon görülebilir (8).

Antigen yapısındaki belirleyiciler: Bunlar ABO, Lewis X, Thomson-Friedenreiche antigenleri, M344,19A211, DD23,nm23'dür. Mesane tümörlerinde bu antigenlerde kayıplar vardır. İnvaziv ve progresyona eğilimli tümörlerde kayıp daha da belirgindir (1,13).

Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi: Abdominopelvik ultrasonografi (USG) lokal evreleme ve üst üriner sistemin değerlendirilmesi için rutin olarak yapılır. Transüretral USG invaziv bir yöntemdir ancak mesane kasına infiltrasyonu daha hassas gösterir. Transrektal USG özellikle mesane tabanını tutan ve prostat veya vezikülo-seminalis infiltrasyonu olan olgularda değerlidir (1,24).

İntravenöz pyelografi: Papiller tümörler intravenöz pyelografi (İVP)'de iyi sınırlı, sıklıkla lobüle dolmuş defektleri şeklindedirler. Birbuçuk cm'den büyük olan mesane tümörleri İVP'nin sistogram fazında görülebilir. Üreter dilatasyonu tümörün üreter orifisi etrafındaki invazyonunu gösterir; bu durumda %92 oranında kas tabakasına infiltrasyon olmuştur. Mesane THK'li %2-4 hastada üst üriner trakta da THK vardır. Bundan dolayı mesane THK'li her vakaya İVP çekilmelidir (1,25).

Bilgisayarlı tomografi: Mesane kanserinde evrelendirme için bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır. İnfiltratif tümörlerde perivezikal infiltrasyonu, pelvik lenfadenopatiyi, karaciğer veya sürrenal metastazlarını en iyi belirleyen yöntemdir. Doğruluk oranı %40-85'dir (24).

Manyetik rezonans görüntüleme: Mesane tümörlerinin evrelendirilmesinde BT'den daha iyidir. Mesane kas invazyonu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile net olarak gözlenir. Tümöral dokunun mesane tabakalarından, lenf nodlarının kan damarlarından daha rahat ayırdedilebilmesi, pelvik ve abdominal anatominin daha iyi belirlenmesi, postoperatif skar dokusu ile rekürrensün ayrılabilme potansiyeli ve kontrast madde gerektirmemesi ile BT'den üstündür (24).

Girişimsel Yöntemler

Sistoskopi ve biyopsi: Sistoskopi mesane tümörlerinin tanısında altın standarttır. Anestezi altında yapıldığında hasta konforunu sağlar, bimanuel muayeneye, biyopsi ve rezeksiyon gibi invaziv girişimlere olanak sağlar. Rijit ya da fleksibl sistoskoplara yapılır. Papiller veya solid bir tümör görülüyorsa soğuk biyopsi alınmalıdır. Soğuk biyopsilerin şüpheli alanlardan da mutlaka alınması gereklidir (1).

Üreterorenoskopi: Üreterorenoskopi, böbrek pelvisine kadar tanısal değerlendirme ve terapötik girişimler için kullanılan üreteral endoskopidir (25).

AYIRICI TANI

Hematüriye neden olan hastalıklarla yapılır. Ayırıcı tanısı diğer tümörlere göre daha kolaydır. İdrar analizi ve kültür antibiogram, ultrason, ürografi, sistoskopi, biyopsi ve gereğinde BT yapılarak aşağıdaki hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılır (9).

Tablo3. Mesane tümörü ayırıcı tanısı (9)

• Kronik sistit (karsinoma in situ ile çok karışır)	• Hemorajik sistitler
• Renal adenokarsinom	• Renal pelvis ve üreter tümörleri
• Genitoüriner tbc	• Üriner endometriozis
• Mesane taşları	• Mesanede yabancı cisim
• BPH	• Prostat karsinomu

PROGNOZ

Mesane kanserlerinin prognozu tümörün rekürrensi ve progresyonu ile belirlenir, metastazları da içeren progresyon daha büyük bir biyolojik risk anlamına gelir. Progresyon olmasa bile rekürrens belirgin bir hasta morbiditesini gösterir ve periyodik değerlendirmeler, yinelenen endoskopik rezeksiyon ve sıklıkla intravezikal kemoterapi gerektirir. Tümörün grade ve evresi ile tümör rekürrensi, progresyonu ve sağkalımı arasında güçlü bağlantılar vardır (1,25).

İlk saptandıklarında mesane tümörlerinin yaklaşık %50- 70'i yüzeyleydir (Tis, Ta). Bunların, lamina propria veya mesane duvarı tutulumu sırasıyla %28 ve %24'tür. Bölgesel ve uzak metastazları ise %15 civarındadır. İnvaziv ve metastatik hastalıklı bireylerin %80'inde mesane kanseri hikayesi yoktur (25).

TEDAVİ

Mesane kanserinde uygulanan tedavi seçenekleri şunlardır:

1-İntravezikal Tedavi: Yüzeysel mesane kanserlerinin rekürrensini ve progresyonunu engellemek ve bazen de tedavisi için intravezikal bazı ajanlar uygulanır. Başlıca 2 grup ajan kullanılır:

a-İntravezikal kemoterapotikler: Mitomycin C, epirubisin, doksorubisin, thiotepa.

b-İntravezikal immunoterapotikler: Bacillus Calmette Guerin, INF- α .

Bu ajanların uygulama protokolleri şunlardır:

TUR'dan hemen sonra düşük risk grubundaki tüm papiller tümörlerde tek doz intravezikal kemoterapi.

▪Orta veya yüksek risk grubunda TUR'u izleyen dönemde 4-8 haftalık intravezikal kemoterapi/immunoterapi.

▪Karsinoma in situ tedavisinde TUR'u izleyen dönemde 6 haftalık intravezikal immunoterapi.

2-Cerrahi Tedavi: Mesane kanserlerinin cerrahi tedavisi 2 ana grupta incelenir:

a- Endoskopik (TUR): Yüzeysel mesane kanserlerinin tedavisinde ilk adımdır.

b- Açık: Parsiyel ya da radikal sistektomi

▪Parsiyel sistektomi: Mesane kanserlerinin tedavisinde nadiren kullanılan bir yöntemdir. Prensip tüm lokal hastalığı 2 cm'lik güvenlik sınırı ile çıkarmak ve bu arada normal mesane fonksiyonlarını da korumaktır. Endikasyonları negatif cerrahi sınır elde edilebilecek tek tümör, divertikül içinde tümör, ileri yaş veya ciddi komorbiditesi olup radikal sistektomi açısından riskli olgulardır. Ayrıca tümörün lokalizasyonu da önemlidir.

▪Radikal sistektomi: İnvaziv ve metastatik olmayan mesane kanserlerinin tedavisinde altın standart radikal sistektomi, bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonu ve üriner diversiyondur. Radikal sistektomide anterior pelvik organlar çıkartılır. Bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonu eksternal iliak, hipogastrik, obturator, presakral lenf nodlarını içerir. Üriner diversiyon ise şu şekillerde yapılabilir:

▪Kontinan olmayan üriner diversiyonlar

◆Üreterokutanostomi

◆Konduitler (İleal, jejunal, transvers)

▪Kontinan üriner diversiyonlar

◆Heterotopik kontinan üriner diversiyonlar

•Üreterosigmoidostomi

•Rektosigmoid rezervuarlar

- Kutanöz stomalı kontinan rezervuarlar
- ♦Ortotopik kontinan üriner diversiyonlar (25)

3-Radyoterapi: İnvaziv kanserlerde tek başına uygulanabilen definitif bir tedavi yöntemidir. Kombine tedavide de kullanılabilir. Tedavide kullanılan doz genellikle 55-65Gy'dir. İyi tolere edilmekle birlikte gastrointestinal ve üriner sistemle ilgili yakınmalara neden olabilir. Lokal nüks oranları sıktır. Monoterapi olarak cerrahi açıdan riskli, ileri yaştaki ve ciddi komorbiditesi olan hastalarda düşünülebilir.

4-Kemoterapi: İnvaziv ya da metastatik tümörlerde tek başına ya da kombine tedavi olarak kullanılır.

5-Kombinasyon Tedavisi: İnvaziv ya da metastatik kanserlerde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi tedavi seçenekleri ikili ya da üçlü kombine olarak kullanılabilir (25).

Evrelendirme yapıldıktan sonra tedavi seçimi yapılır:

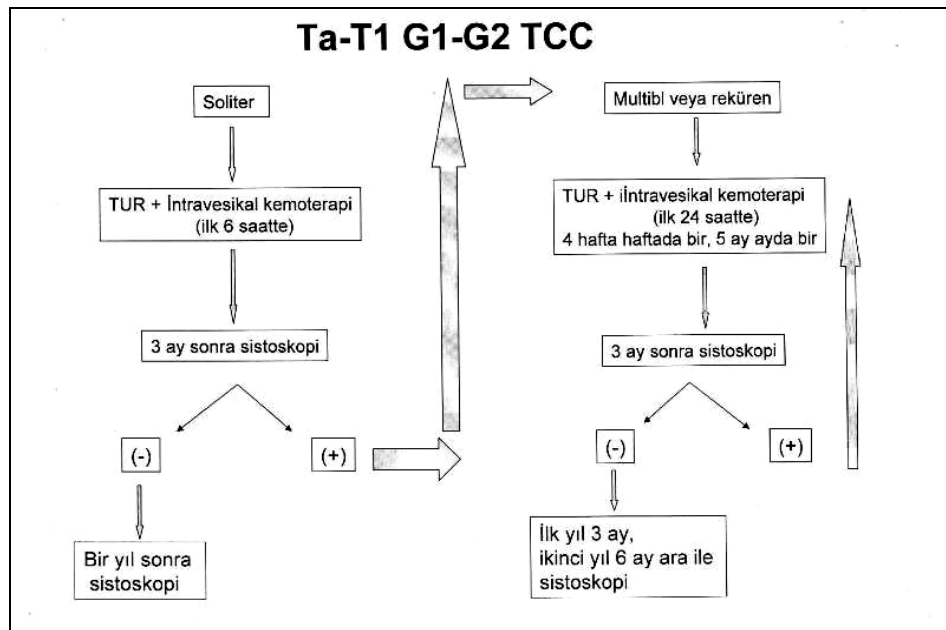
1-Tis: TUR. Ardından intravezikal immunoterapi.

2-Ta (Tek odak, 3 cm'den küçük, derece 1-2, nüks göstermeyen): TUR.

3-Ta (Multifokal, 3 cm'den büyük, derece 3, nüks gösteren): TUR. Ardından intravezikal kemoterapi/immunoterapi.

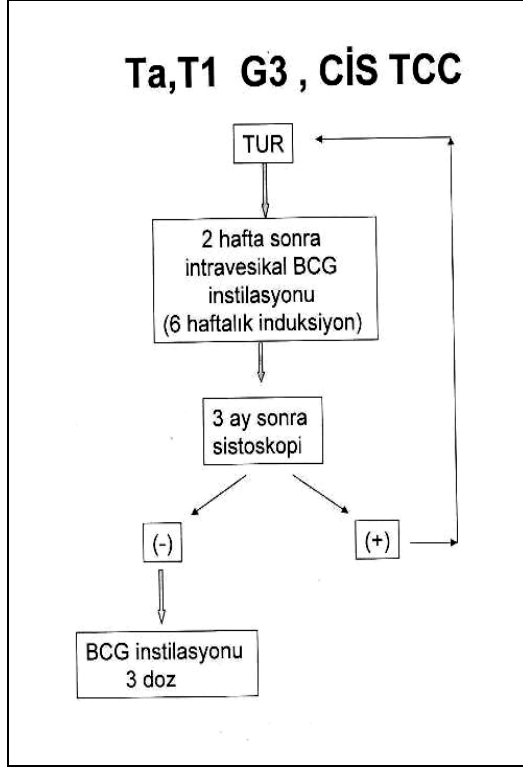
4-T1: TUR. Ardından intravezikal kemoterapi/immunoterapi.

Ta-T1, grade 1-2 (G1-G2) THK'de mitomisin-C için tedavi algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir (26).



Şekil 1: Ta-T1, grade 1–2 THK'de mitomisin-C için tedavi algoritması (26)

Ta-T1 grade 3 (G3) THK'de ve/veya CIS'de intravesikal BCG için tedavi algoritması Şekil 2'de gösterilmiştir (26).



Şekil 2: Ta-T1 grade 3 THK'de ve/veya CIS'de intravesikal BCG için tedavi algoritması (26)

5-T2-4:

a-Radikal sistektomi

b-Radyoterapi

c-Neoadjuvan kemoterapi. Ardından radikal sistektomi.

d-Radikal sistektomi. Ardından adjuvan kemoterapi/radyoterapi.

e-Neoadjuvan kemoterapi. Ardından kemoradyoterapi.

6-Herhangi bir T, N+, M+: Sistemik kemoterapi. Ardından selektif cerrahi/radyoterapi.

İZLEM

Yüzeysel ve invaziv mesane kanserlerinde izlem farklıdır:

1-Yüzeysel Mesane Kanserlerinde İzlem: İzlemde altın standart sistoskopidir. İlk sistoskopi bütün olgularda 3. ayda yapılır. Yüksek risk grubundaki vakalarda 4-6 hafta sonra re-TUR yapılabilir. Düşük riskli vakalarda 3. ayda nüks yoksa diğer kontrol 9. ayda

yapılabilir. Daha sonraki kontroller ise 5 yıla kadar yılda bir yapılır. Diğer risk gruplarında ise 2 yıl boyunca 3 ayda bir, 3. yıl 4 ayda bir, 4. yıl 6 ayda bir ve 5. yıldan sonra ise yılda bir kontrol yapılır.

2-İnvaziv Mesane Kanserlerinde İzlem: Radikal cerrahiyi takiben 1. yılda 3-4 ayda bir böbrek ve rezervuar USG'si, elektrolit, bikarbonat, kreatinin düzeyleri, 2 ve 3. yıl 6 ayda bir böbrek ve rezervuar USG'si, elektrolit, bikarbonat, kreatinin düzeyleri, direkt film, 4. yıl sonrası yılda bir böbrek ve rezervuar USG'si, elektrolit, bikarbonat, kreatinin düzeyleri, direkt film, vitamin B12 düzeyleri, kolonoskopi (5. yıldan sonra üreterosigmoidostomilerde) tetkikleri yapılır (27).

MOLEKÜLER PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Malignite oluşumunda genetik unsurların yeri ağırlık kazandıkça moleküler prognostik faktörlerin önemi de artmaktadır. Mesane tümörlerinde son dönemlerde araştırılan moleküler prognostik faktörler arasında insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) -I, p53, epidermal büyüme faktörü (EGF) ve transforme edici büyüme faktörü (TGF) - β 1 gelmektedir

p53: İmmünohistokimyasal (IHK) pozitif tümörlerde rekürrens riskinin daha yüksek ve yaşam süresinin daha kısa olduğunu gösteren araştırmaların (28-30) yanısıra, p53'ün progresyonu öngörmede etkin olmadığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (31-33). Lee ve ark.'nın (34) yaptıkları bir çalışmada p53, bcl-2, katepsin-D, c-myc, c-erbB-2 ve Ki 67 ekspresyonlarını immünohistokimyasal yöntemle araştırmışlardır. T1G2-G3 tümörü olan hasta grubunda yapılan bu çalışmada çok değişkenli istatistik inceleme sonucu faydalı tek belirleyicinin p53 olduğu ve aşırı ekspresyonun BCG'ye cevap ile ters orantılı olduğu saptanmıştır.

Epidermal Büyüme Faktörü: Aşırı ekspresyonunun mesane kanserlerinde önemli moleküler değişikliklerden bir tanesi olduğu eskiden beri bilinmektedir. Neal ve ark. invaziv tümörlerde yüzeysel tümörlere oranla daha fazla immünohistokimyasal pozitiflik olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca yüksek grade'li tümörlerde epidermal büyüme faktörü (EGF) ekspresyon düzeyinin daha yüksek olduğu da saptanmıştır (35).

Aynı çalışmanın devamı olarak gerçekleştirilen bir diğer araştırmada evre, grade ve EGF aşırı ekspresyonu kansere bağlı ölüm açısından bağımsız öngörü kriterleri olarak saptanmıştır (36).

Transforme Edici Büyüme Faktörü - β 1: Klinik olarak invaziv THK hastalığı olanlarda yüksek saptanmıştır (37). Ayrıca bölgesel ve uzak lenf nodu tutulumu olan hastalardaki transforme edici büyüme faktörü (TGF) - β 1 seviyesi lenf nodu metastazı

olmayanlara oranla belirgin düzeyde yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak radikal sistektomi uygulanan hastaların preoperatif plazma TGF- β 1 düzeyi ile kötü seyirli mesane kanseri göstergesi olarak kabul edilen patolojik grade, lenfovasküler tutulum ve lenf nodu metastazı arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir (38).

İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ -I

İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-I'in Tanımlanması

Canlıda dokuların büyümesi ve gelişmesi büyüme hormonunun (Growth Hormon; GH) etkisi ile olmaktadır. GH bu etkisini direkt olarak değil de, bir faktör aracılığı ile göstermektedir. Bu aracı faktör de doku ve organlarda otokrin veya parakrin mekanizma ile etki gösteren somatomedinlerdir (39). Yapılan bir çalışmada araştırmacılar plazma protein fraksiyonlarından iki peptid izole etmeyi başarmışlardır. İzole edilen peptidlerden bazik yapıda olan 70 aminoasitten, hafif asit yapıda olan peptid ise 67 aminoasitten oluşmaktadır. Bu iki peptidin yapısal olarak %70 oranında birbirine benzer aminoasit dizilimine sahip olduğu belirlenmiştir. İki peptidin, in vitro olarak fonksiyonlarının ve yapısal özelliklerinin yaklaşık %50 oranında insüline benzerlik gösterdiği saptanmıştır. İnsülinin homoloğu olduğu belirlenen bu iki peptidden bazik olana "insulin benzeri büyüme faktörü -I (IGF-I)", hafif asidik olana "IGF-II" isimleri verilmiştir (40,41). Bazik yapıda ve 70 aminoasitten oluşan peptidin aslında bilinen somatomedin-C olduğu belirlendikten sonra terminolojide oluşabilecek karışıklığı önleyebilmek için, tek bir isimlendirme tercih edildi ve "IGF-I" terimi kullanılmaya başlandı (42-44).

İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-I'in Moleküler Yapısı

Tanımlanan iki farklı insan IGF-I öncül proteininden biri, 153 aminoasitli "IGF-IA" diğeri ise 195 aminoasitli "IGF-IB" dir. Her iki öncül proteinin ilk 134 aminoasiti benzerdir. Böylece birbirine benzeyen iki öncül protein "pre-pro-IGF-I peptid'i" olarak adlandırılmakta ve aynı IGF-I geninden köken almaktadır (45). IGF-I peptidinin aminoasit dizilimleri belirlenmiş olmasına rağmen, bu peptidin sentezi ve öncül proteinden olgun peptidin oluşumu ile ilgili aydınlatıcı bilgiler ise son derece azdır (46).

İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü -I Reseptörü

IGF-I peptid proteini de dahil olmak üzere tüm büyüme faktörleri, etkilerini hedef hücre membranında bulunan spesifik reseptör proteinine bağlanarak göstermektedirler.

Büyüme faktörleri, spesifik reseptör proteinlerinin ekstrastoplazmik domainlerine bağlandığı zaman, reseptörlerin intrastoplazmik kısmı aktive olarak, hücre içi sinyallerin başlatılmasına neden olurlar (47).

Monomer yapısındaki reseptör proteinin, sisteinden zengin ekstrastoplazmik kısmı ile tirozin-kinaz aktivitesine sahip intrastoplazmik kısmı bulunmaktadır. IGF-I spesifik reseptör proteini, bir membran proteini olup, moleküler ağırlığı 350.000 Mr'dır. 2 α ve 2 β subünitelerden oluşur. Bu dört subunit disülfid bağları ile birbirine bağlıdır. Tetramer yapıdaki α subunitesi, reseptörün ekstrastoplazmik kısmını oluşturur ve IGF-I molekülü ile bağlanır. β subunitesi ise tirozin-kinaz aktivitesi gösteren intrastoplazmik kısmını oluşturur. IGF-I-reseptör bağlanması ile reseptörün intrastoplazmik tirozin-kinaz kısmındaki tirozin aminoasitleri fosforilize olur (48).

Reseptörün intrastoplazmik kısmının fosforilasyonu ile "insülin reseptörü substrat-1 (IRS-I)" isimli bir başka protein de fosforilize olarak, hücre içi sinyallerle ilgili diğer proteinleri aktive eder (49).

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü -I'in Bulunduğu Anatomik Yapılar

IGF-I lokalizasyonu belirlenen organlar; karaciğer ve safra yolları, pankreas, sindirim sistemine ait yapılar, tükürük bezleri, kas dokusu, kıkırdak dokusu, kemik dokusu, bağ dokusu, kadın ve erkek genital organları, böbrekler, merkez sinir sistemi, pineal cisim, tiroid ve paratiroid bezleri, adrenal bez, dalak, timus, lenf nodları, solunum sistemine ait yapılar, kemik iliği, eritrositler ve deridir (50-54).

Maternal ve fetal orjinli hücrelerin oluşturduğu kompleks bir yapı olan plasentada da IGF-I varlığını gösteren çalışmalar mevcuttur (50,53). İdrar, lenf sıvısı, beyin omurilik sıvısı, anne sütü, tükürük ve ejakulat gibi vücut sıvılarında da IGF-I bulunmaktadır (52,55-61).

IGF-I dolaşımında da bulunmaktadır. IGF-I serum konsantrasyonunun fetal dönemde yüksek, doğumu izleyen ilk 1-3 gün içinde çok düşük, daha sonra ilerleyen yaş ile birlikte artarak pubertede 2-3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Puberteden sonra yavaş yavaş düşerek, 25-60 yaş arası sabit kaldığı, 60 yaştan sonra ise belirgin bir düşüş gösterdiği saptanmıştır (62,63). Erişkin IGF-I değerleri, hazır kit kullanılarak "duplicated direct assay immunoradiometric testlerle" serumda 19.8 ± 2.5 ng/ml, idrarda 27.4 ± 2.3 ng/ml olarak saptanmıştır (64).

İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü -I'in Fonksiyonları

IGF-I, fetal ve çocukluk evresi boyunca normal gelişmede esas rol oynar. Erişkin dönemde ise bu sistem hücrel metabolizmada rol oynadığı gibi, hücre proliferasyonu ve apoptozisin önlenmesi gibi fonksiyonların regülasyonunda da rol alır. Bununla birlikte bozulmuş stimülasyon malign büyümenin gelişimi ve progresyonuna katkıda bulunabilir (65). IGF-I, mitojenik ve antiapoptotik etkiye sahip olan peptid yapıda bir hormondur. IGF-I'in %99'a yakın bir kısmı dolaşımda bağlı olarak bulunur (66). Geri kalan kısım ise serbest haldedir. İşte IGF-I'in biyolojik olarak aktif olan kısmı serbest olan kısmıdır (67). IGF'lerin etkileri dolaşımda bulunan 6 protein tarafından kontrol edilmektedir (68). IGF-I serumda bu proteinlerden İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3)'e bağlı olarak bulunur (69). IGFBP-3, IGF-I'e bağlanarak IGF-I'in kendi reseptörüne bağlanmasını engeller. Böylece dolaşımdaki serbest IGF-I düzeyini düşürür. Ayrıca IGFBP-3 apoptozisi uyararak IGF-I'in mitojenik etkisini inhibe eden antiproliferatif etkiye de sahiptir (58).

Fizyolojik olarak IGF-I büyüme hormonunun etkisinden sorumlu majör mediatördür. Hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerine güçlü bir etkisi vardır ve apoptozisin güçlü bir inhibitörüdür. IGFBP-3 ise apoptozisi uyararak IGF-I'in mitojenik etkisini inhibe eden antiproliferatif etkiye sahip bir proteindir (70).

IGF-I reseptörü (IGF-IR), tirozin kinaz aktivitesine sahip bir hücre membran reseptörüdür. Herhangi bir nedenle IGF-IR aktive edilince, hücre içi tirozin fosforilasyon zinciri indüklenir ve bu da sonuçta hücre proliferasyonu ve transformasyonu için gerekli transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açar. Ayrıca anjiogenezis faktörlerini uyararak, yeni damar oluşumunu düzenleyip tümörün büyümesini başlatırlar (71). IGF-IR uyarılmasını antogonize eden veya IGFBP-3 fonksiyonlarını arttıran girişimlerin, insan kanseri modellerinde tümör hücre gelişimini durdurduğu gösterilmiştir. Bir çok tümör tipinde serum IGF-I düzeylerinin yükseldiği ve IGFBP-3 seviyelerinin de düştüğü tespit edilmiştir (72).

Serum IGFBP-3 düzeyi, seks, pubertal durum ve yaşla değişiklik gösterir. Serum konsantrasyonları doğumdan sonra puberteye kadar artar, pubertede tepe noktasına ulaşır ve sonraki dönemde giderek düşer. IGFBP-3 aynı zamanda nutrisyonel durumdan da etkilenir (72). Serum IGF-I düzeyleri yaşlılarda, genç erişkinlere göre % 20-80 daha düşüktür. Bunun nedeni yaşlı bireylerin daha sedanter yaşayıp, daha az protein ve karbonhidrat tüketiyor olması ve daha da önemlisi yaşla birlikte GH salınımının azalmasıdır (73).

Angiogenesis: Solid tümörlerde hücre sağkalımı ve büyümesi için yeterli oksijen ve besine ihtiyaç vardır. Solid dokuda oksijen difüzyonu fiziksel nedenlerle 200 mikronla sınırlı olduğundan, bir tümörün 2 mm'den fazla büyümesi için ek damarlanmaya gereksinim vardır.

Normal olgun dokularda angiogeneze engel olan faktörler yoğundur fakat gelişen dokularda, iyileşen yaralarda ve kanserlerde angiogenezi tetikleyen unsurlar yoğundur ve yeni damarlar gelişir. Angiogenezi aktive eden faktörler ekstrasellüler matriksten salgılanırlar, heparin sulfata bağlanırlar; tümörden yayılan proteazla bozulan matriks bu faktörleri açığa çıkarır ve endotel hücrelerinin çoğalmasını hızlandırır. Fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) üzerinde en çok çalışılmış olan iki angienez aktivasyon faktörleridir (74).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Eylül 2002-Mart 2005 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda mesane tümörü nedeniyle TUR yapılan 43 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalara ait tüm klinik bilgiler hastaların yatış dosyaları taranarak edinilmiştir. Bu hastalara ait patolojik sonuçlara Patoloji Anabilim Dalı'nda tekrar ulaşılmış ve ışık mikroskopunda yeni bir mikroskopik değerlendirme ile uygun olan bloklar seçilerek bu bloklardan immunohistokimyasal çalışma yapabilmek amacıyla polilizinli lamlar üzerine birer kesit alınmıştır. Kesitlerin deparafinizasyonunun ardından aşağıda belirtilen yöntemle IGF-I antikoru boyanmıştır. Eski hemotoksilen-eozin boyalı kesitler yeniden değerlendirmeye tabi tutularak histopatolojik tanıları WHO 2002'ye göre verilerek standardizasyon sağlanmıştır. Ayrıca varsa invazyon derinliği ve nekroz hakkında bilgiler eklenmiştir. Arşiv bloklarının hazırlanması sırasında TUR-T materyalleri 24 saatlik %10 formaldehit tespitinin ardından 16 saat süren alkol takibine tabi tutulmuş, takipten çıkan dokular parafine gömüldükten sonra her birinden alınan 5 mikron kalınlığındaki kesitler hemotoksilen-eozin boyası ile boyanmıştır.

İmmunohistokimya Yöntemi

1. Deparafinizasyon
2. 3×5 dakika Ksilen
3. 4×5 dakika Alkol
4. Distile su
5. Antijen geri kazanımı; Isı, 20 dakika, mikrodalga 700wpH 6'daki 10mM sitrat tampon içinde
6. Oda ısısında 15 dakika

7. Distile su, 1 dakika
8. Hidrojen peroksit 8 dakika Oda ısısında (saf hidrojen peroksitin distile suda %5'lik karışımı)
9. Distile su 1, dakika
10. Pbs, 1 dakika
11. Ultra v blok
12. Primer antikör, 30 dakika, oda ısısında
13. Pbs
14. Distile su, 1 dakika
15. Sarı link, 15 dakika, oda ısısında
16. Pbs
17. Pembe link, 15 dakika, oda ısısında
18. Pbs
19. DAB kromojen, 20 dakika, oda ısısında
20. Çeşme suyu
21. Zıt boya
22. Çeşme suyu
23. Amonyak
24. Çeşme suyu
25. Kapatma

Normalde IGF-I ile sitoplazmik boyanma olmaktadır. Çalışmamızda kontrol olarak kullanılan benign pankreas dokularında sitoplazmik boyanma olmakla beraber mesane dokularında boyananların tamamında sitoplazmik boyanmaya eşlik eden nükleer boyanma da olmuştur. Birkaç tanesi sadece nükleer boyanmış olup, bu olgular pozitif olarak kabul edilmemiştir. Ancak boyanma olmayanlarda bir tek hücrede dahi nükleer boyanma görülmemiştir.

Boyanma Değerlendirmesi

H-Skor değerlendirilmesi asıl olarak bcl-2 ve benzer şekilde sitoplazmik boyanma yapan antikörlerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (75). Biz de IGF-I'in sitoplazmik reaksiyonunun değerlendirilmesinde değerleri sayısal hale getirebilmek için bu sistemi kullandık.

Boyanma zayıf, orta ve şiddetli boyanma olarak 1'den 3'e kadar skorlandı. IGF-I'in bu şekilde değerlendirilmesinden sonra boyanma şiddeti ve boyanma yaygınlığını tek değer altında birleştirmek amacıyla tüm olgular için ayrı ayrı H-skor değerleri bulundu, buna göre en yüksek H-skor değeri 4 olarak kabul edildi.

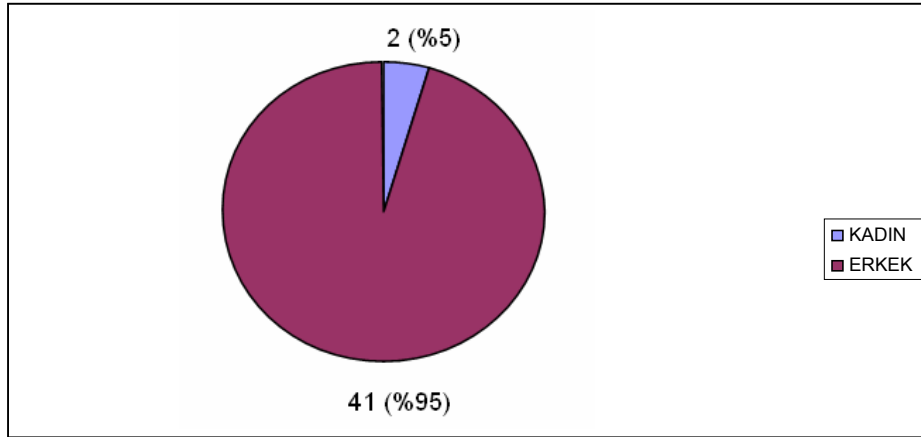
$$\text{H-Skor} = \frac{\text{Boyanan hücre yüzdesi (boyanma şiddeti + 1)}}{100}$$

Biz bu çalışmada mesane tümörlerinde prognostik göstergelerden grade, evre ve rekürrens ile IGF-I ekspresyonu arasındaki ilişkiyi inceledik. Böylece IGF-I'in mesane tümörlerinde prognostik etkisini araştırdık.

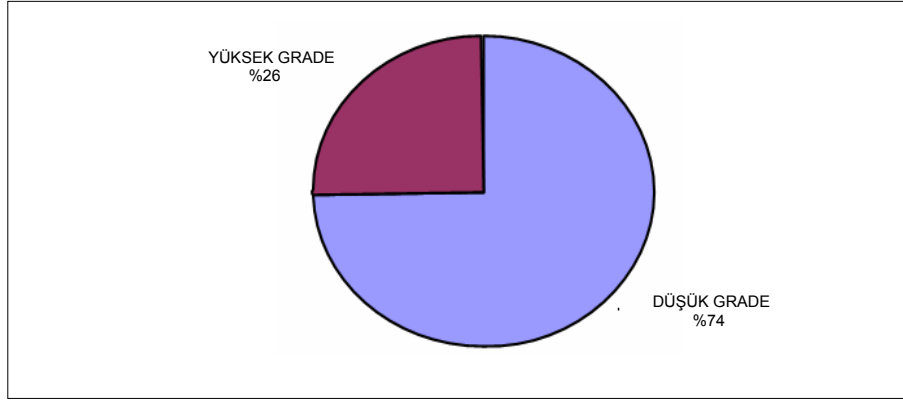
Çalışma sonuçlarının istatistiksel analizi yapılırken, oranların karşılaştırılmalarında Fisher'in kesin ki kare testi, ortalamaların karşılaştırılmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analizler Statistica 7.0 (seri no: AXF507C775406FAN2) programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

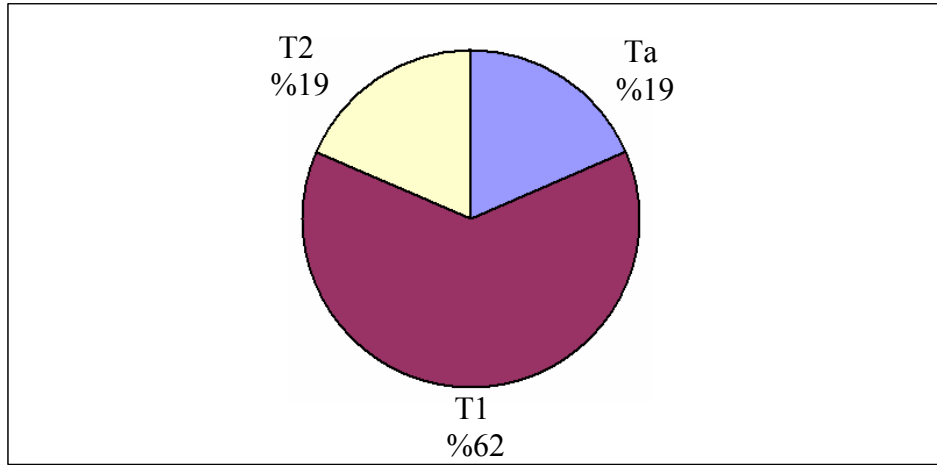
Hastaların 41'i erkek 2'si kadın olup yaş ortalamaları 64.9 ± 12.4 idi (Şekil 3). Toplam 43 hastanın 32'si (%74.4) düşük grade, 11'i (%25.6) yüksek grade tümöre sahipti (Şekil 4). Ayrıca tümörlerin 8'i (%18.6) Ta, 27'si (%62.8) T1ve 8'i de (%18.6) T2 evresindeydi (Şekil 5).



Şekil 3: Kadın-erkek oranı



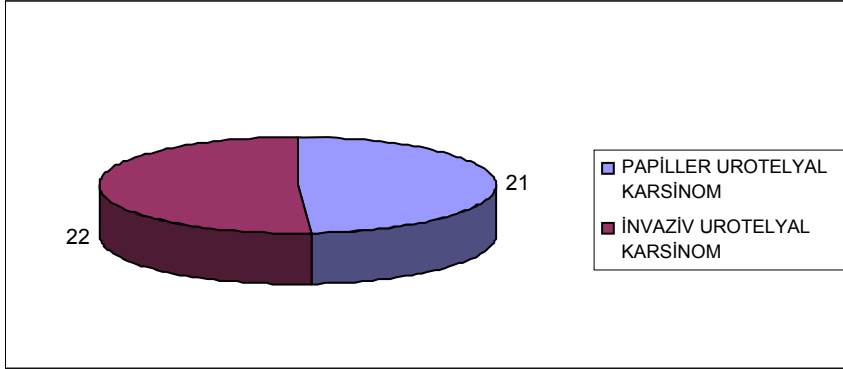
Şekil 4: Tümörlerin grade'lere göre dağılımı



Şekil 5: Hastaların evrelere göre dağılımı

Hastaların 21'i papiller, 22'si de invaziv tümördü (Şekil 6). Kırk üç hastadan 29'unun izlemi vardı. Bu hastaların 17'si (%58,6) papiller, 12'si de (%41,4) invaziv tümördü. Papiller tümörü olan hastaların 4'ünde rekürrens varken (%23,5), invaziv tümörü olanların 8'inde rekürrens vardı (%66,6) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.026$). İzlemi olan 29 hastanın grade-rekürrens ilişkisine baktığımızda düşük grade olan 23 hastanın 6'sında (%26,1) rekürrens varken, yüksek grade olan 6 hastanın tümünde de rekürrens vardı ve aradaki fark anlamlı idi ($p=0.002$) (Tablo 4). İzlemi yapılan 29 hastanın evre-rekürrens ilişkisine baktığımızda Ta olan 7 hastanın 1'inde (%14,3), T1 olan 18 hastanın 8'inde (%44,4) ve T2 olan 4 hastanın 3'ünde (%75) rekürrens vardı (Tablo 5). Sayıların az olması nedeniyle aradaki farkın anlamlı olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirilemedi. İzlemi yapılabilen 29 hastanın odak sayısı-rekürrens ilişkisini incelediğimizde tek odaklı 12 hastanın 5'inde (%42)

rekürrens varken, multibl odaklı 17 hastanın 7'sinde (%41) rekürrens vardı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 6). Diğer 14 hasta izlem protokolüne uymaması, görev yeri değişikliği, diğer hastalıklardan kaybedilmesi gibi nedenlerden dolayı izlenemedi.



Şekil 6: Tümörlerin histopatolojik tanısı

Tablo 4: Tümörlerin grade-rekürrens ilişkisi

	REKÜRRENS VAR	REKÜRRENS YOK	TOPLAM
DÜŞÜK GRADE	6	17	23
YÜKSEK GRADE	6	-	6
TOPLAM	12	17	29

Tablo 5: Tümörlerin evre-rekürrens ilişkisi

	REKÜRRENS VAR	REKÜRRENS YOK	TOPLAM
Ta	1	6	7
T1	8	10	18
T2	3	1	4
TOPLAM	12	17	29

Tablo 6: Tümör sayısı-rekürrens ilişkisi

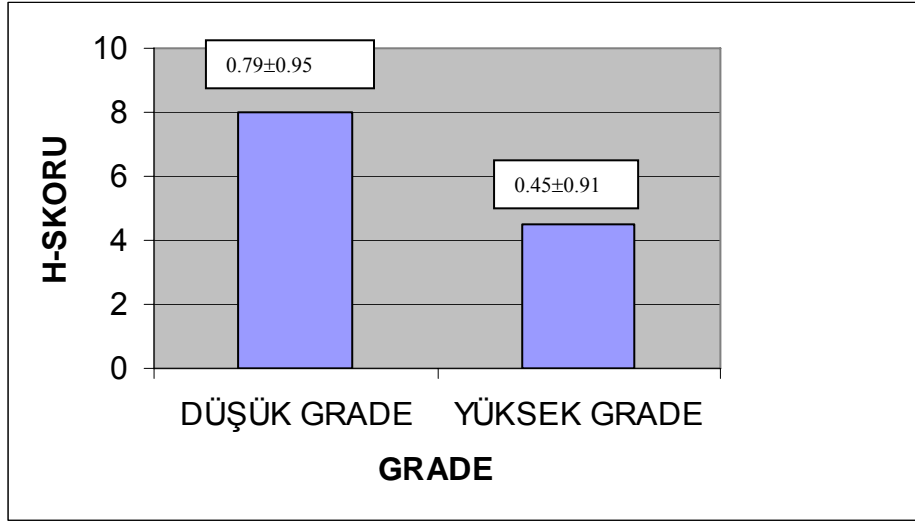
	REKÜRRENS VAR	REKÜRRENS YOK	TOPLAM
Tek	5	7	12
Multibl	7	10	17
TOPLAM	12	17	29

Tümörlerin genel histopatolojik özellikleri ve IGF-I boyanma yüzdeleri ile H-skor değerleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Tümörlerin genel patolojik özellikleri

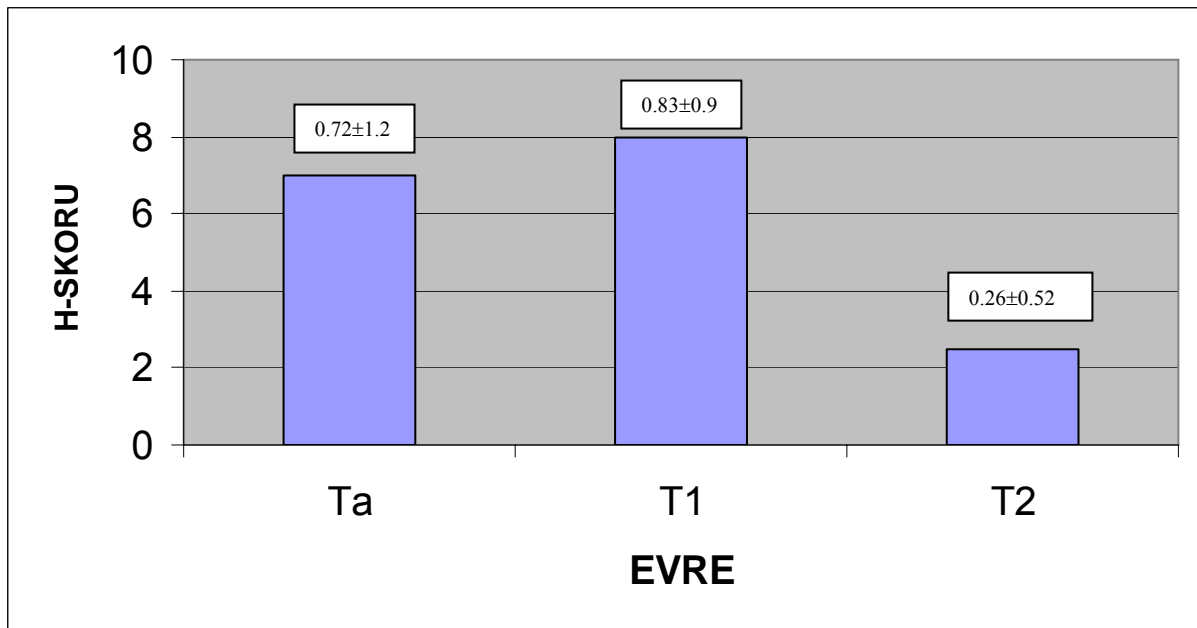
SIRA NO	ADI SOYADI	HİSTOPATOLOJİK TANI	GRADE	EVRE	IGF-I	H SKORU
1	N.Ç.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	%5, zayıf	0,1
2	A.A.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	Ta	%5, zayıf	0,1
3	A.İ.Ş	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	%50, orta	1,5
4	N.E.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	%60, zayıf	1,8
5	D.T.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Yüksek	T1	%70, kuvvetli	4,8
6	R.N.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	%40, zayıf	0,8
7	H.D.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	%30, zayıf	0,6
8	Ş.G.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	Ta	%90, kuvvetli	3,6
9	H.E.	Papiller ürotelyal karsinoma	Yüksek	T1	%50, orta	1,5
10	N.B.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	%25, zayıf	0,5
11	R.E.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	%30, zayıf	0,6
12	H.İ.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	%40, zayıf	0,8
13	H.B.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Yüksek	T2	Nükleer boyanma	Nükleer boyanma
14	Z.D.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	0	0,0
15	E.D.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	%50, zayıf	1,0
16	A.G.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	Ta	0	0,0
17	E.K.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	Ta	0	0,0
18	İ.A.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Düşük	T2	%70, zayıf	1,4
19	M.N.Ç.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	%90,kuvvetli	3,6
20	C.T.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Yüksek	T2	0	0,0
21	S.U.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	0	0,0
22	Ş.P.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	%20, zayıf	0,4
23	K.A.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	%20, orta	0,6
24	H.K.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	%15, orta	0,45
25	İ.D.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Yüksek	T1	Nükleer boyanma	Nükleer boyanma
26	M.S.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	Ta	%20, orta	0,6
27	H.U.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	%80, orta	2,4
28	M.B.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Yüksek	T2	Nükleer boyanma	Nükleer boyanma
29	E.Z.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	%50, zayıf	1,0
30	S.E.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Yüksek	T2	%25, orta	0,75
31	N.S.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	Ta	0	0,0
32	A.A.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	0	0,0
33	İ.B.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Yüksek	T2	0	0,0
34	M.O.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	0	0,0
35	E.K.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Yüksek	T1	0	0,0
36	İ.T.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	Nükleer boyanma	Nükleer boyanma
37	R.K.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Yüksek	T2	0	0,0
38	M.R.K.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	Ta	%60, zayıf	0,1
39	O.T.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	Ta	%15, zayıf	0,3
40	S.B.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	0	0
41	S.K.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	%50, kuvvetli	2
42	H.İ.S.	Papiller ürotelyal karsinoma	Düşük	T1	%25, orta	0,75
43	H.K.	İnvaziv ürotelyal karsinoma	Yüksek	T2	0	0

Düşük "grade" olan 32 hastanın H skor ortalaması 0.79 ± 0.95 iken yüksek "grade" olan 11 hastanın H skor ortalaması 0.45 ± 0.91 idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.082$) (Şekil 7).



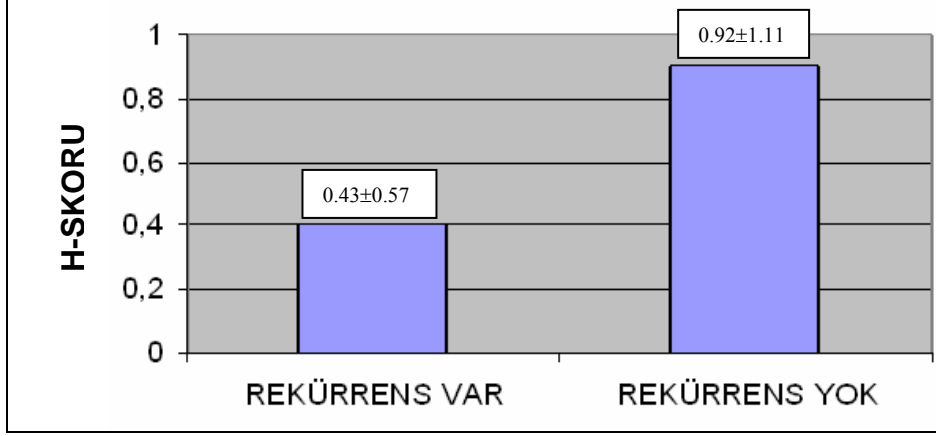
Şekil 7: Tümörlerin "grade"lerine göre H-skor ortalamaları

H skor ortalaması ve evre ilişkisine baktığımızda; H skor ortalaması Ta evresinde 0.72 ± 1.23 , T1 evresinde 0.83 ± 0.94 ve T2 evresinde 0.26 ± 0.52 idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.14$) (Şekil 8).



Şekil 8: Tümörlerin evrelerine göre H-skor ortalamaları

İzlemi yapılan 29 hastadan rekürrens gösteren 12 hastanın H-skor ortalaması 0.43 ± 0.57 iken, rekürrens göstermeyen 17 hastanın H-skor ortalaması 0.92 ± 1.11 idi. Bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık ($p=0.202$) (Şekil 9).



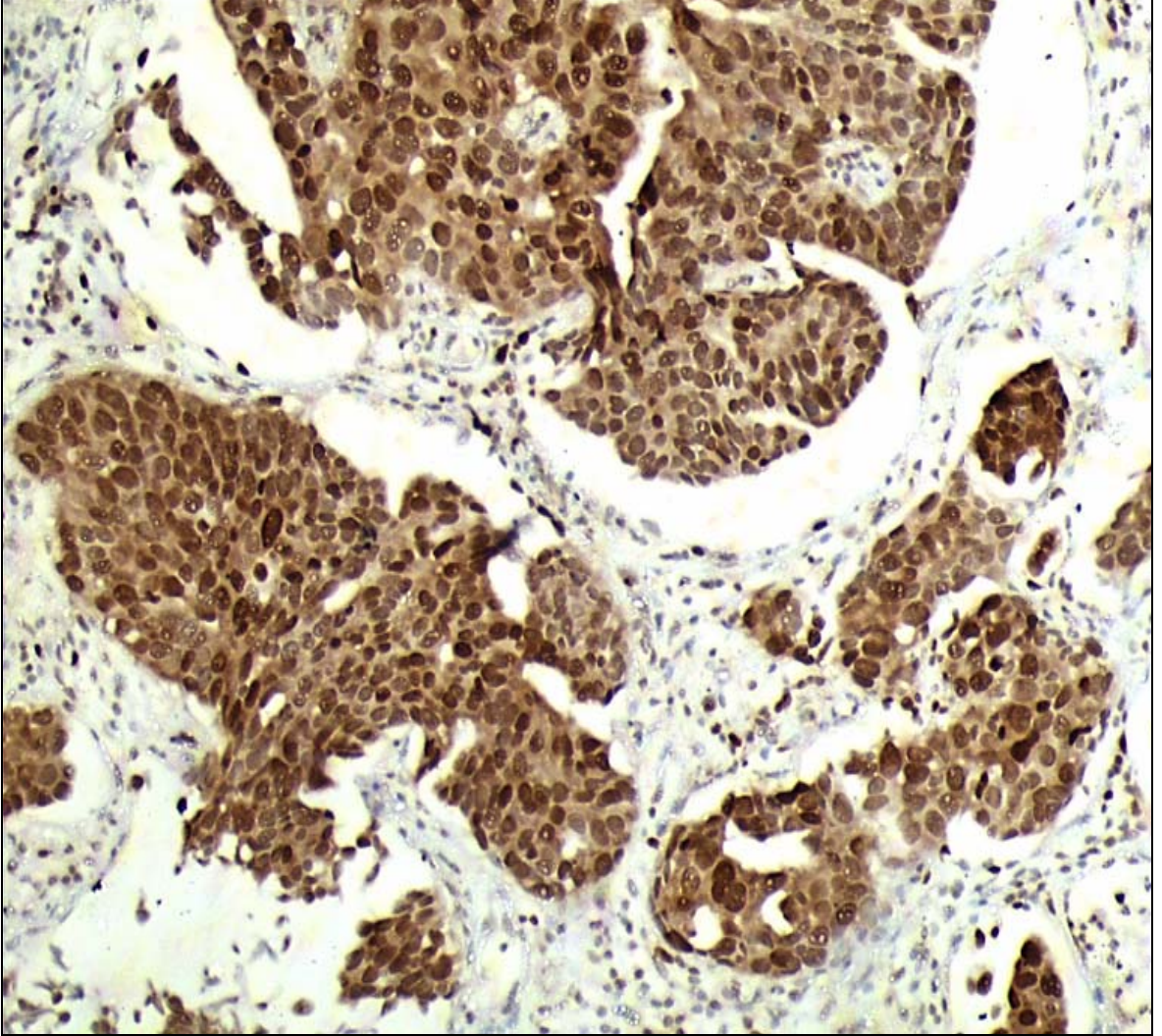
Şekil 9: Tümörlerin rekürrens göstermelerine göre H-skor ortalamaları

İncelenen 43 olgudaki tümör odak sayısı, anatomik lokalizasyonu ve tümör büyüme paterni Tablo 8’de verilmiştir. Tümör odak sayısı 1’den fazla olanlar multipl kabul edilmiştir. 7 invaziv tümörün 4’ü tek odaklıdır.

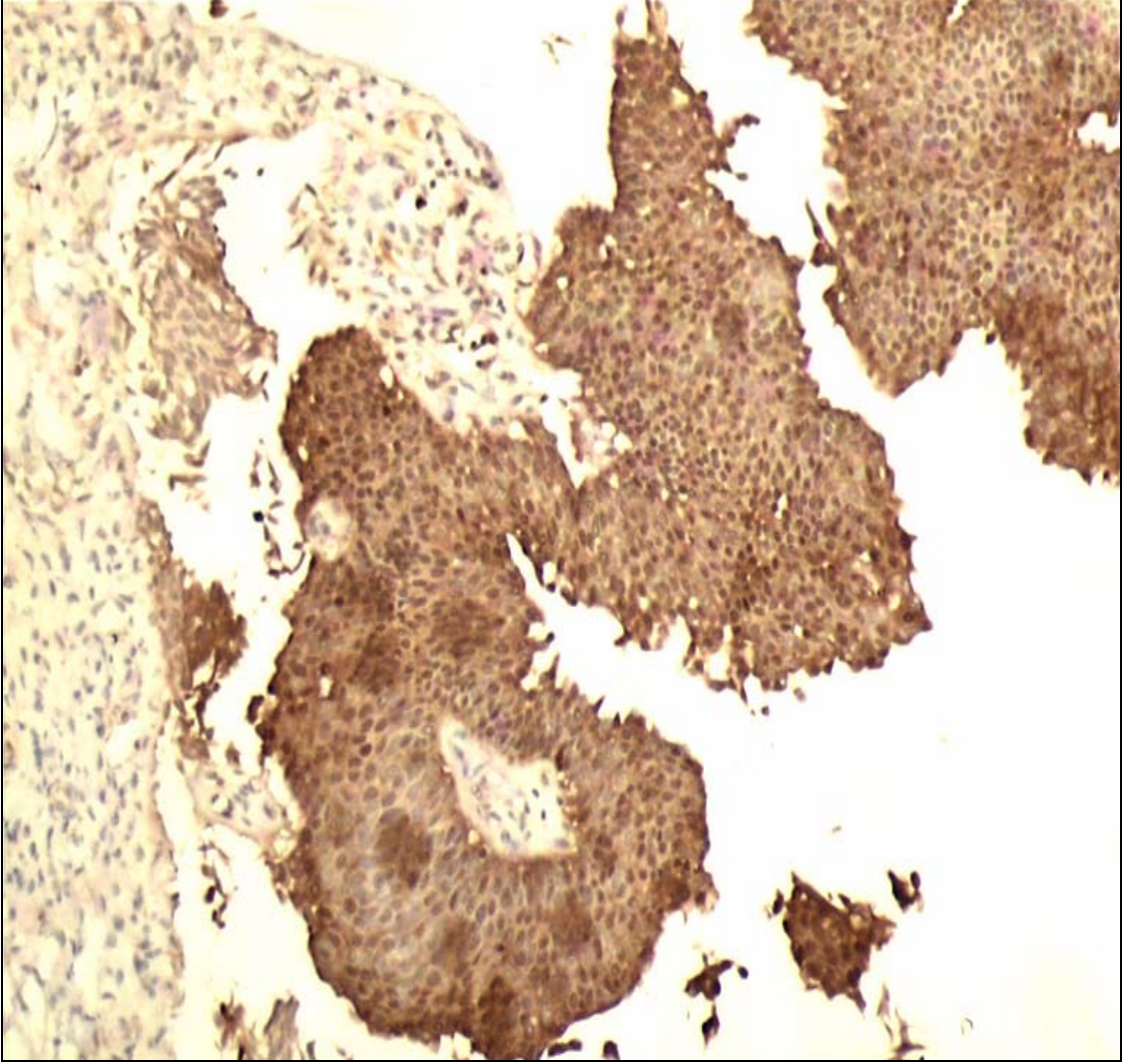
Tablo 8: Tümörlerin odak sayısı, lokalizasyonları ve büyüme paterni

No	Odak sayısı	Tümör lokalizasyonu	Büyüme paterni
1	multipl	Prostatik üretra, collum, tavan, sağ yan duvar	Papiller
2	1	Sol yan duvar	Papiller
3	1	Sağ yan duvar	Papiller
4	multipl	Sağ yan duvar, posterior duvar, collum	Papiller
5	1	Sol orifis antero laterali	Papiller
6	multipl	Sağ yan duvar	Papiller
7	1	Sağ orifis superolaterali	Papiller
8	1	Sol yan duvar	Papiller
9	multipl	Collum, sağ ve sol yan duvar	Papiller
10	multipl	Sol yan duvar	Papiller
11	1	Sağ yan duvar	Papiller
12	multipl	Collum ve sol yan duvar	Papiller
13	multipl	Sağ yan duvar	İnvaziv
14	multipl	Sol yan duvar, posterior, sağ yan duvar	Papiller
15	1	Sol orifis üzerinde	Papiller
16	1	Posterior duvar	Papiller
17	multipl	Posterior duvar, sağ yan duvar, sol yan duvar	Papiller
18	multipl	Posterior duvar, sol yan duvar, sağ yan duvar	Papiller
19	multipl	Sol yan duvar, trigon	Papiller
20	1	Sol yan duvar	İnvaziv
21	multipl	Collum, sol yan duvar, sağ yan duvar, prostatik üretra	İnvaziv
22	1	Sol posterolateral	Papiller
23	1	Sol yan duvar	Papiller
24	1	Sağ orifis laterali	Papiller
25	multipl	Tavan	Papiller
26	1	Sağ orifis laterali	Papiller
27	multipl	Tavan, sol yan duvar	Papiller
28	multipl	Sağ orifis ağzı, posterior duvar	Papiller
29	multipl	Sağ yan duvar, collum ve posterior duvar	Papiller
30	multipl	Sol yan duvar, sağ yan duvar, collum	Papiller
31	multipl	Sağ yan duvar, trigon	Papiller
32	1	Sağ yan duvar	Papiller
33	multipl	Sol yan duvar, trigon	İnvaziv
34	1	Sağ yan duvar	Papiller
35	1	Posterior duvar	İnvaziv
36	multipl	Sağ yan duvar, posterior duvar	Papiller
37	1	Taban	İnvaziv
38	multipl	Sol yan duvar	Papiller
39	multipl	Sol yan duvar, sağ yan duvar, posterior duvar	Papiller
40	multipl	Sağ yan duvar	Papiller
41	1	Sol yan duvar	Papiller
42	Multipl	Posterior duvar, tavan	Papiller
43	1	Sol yan duvar	İnvaziv

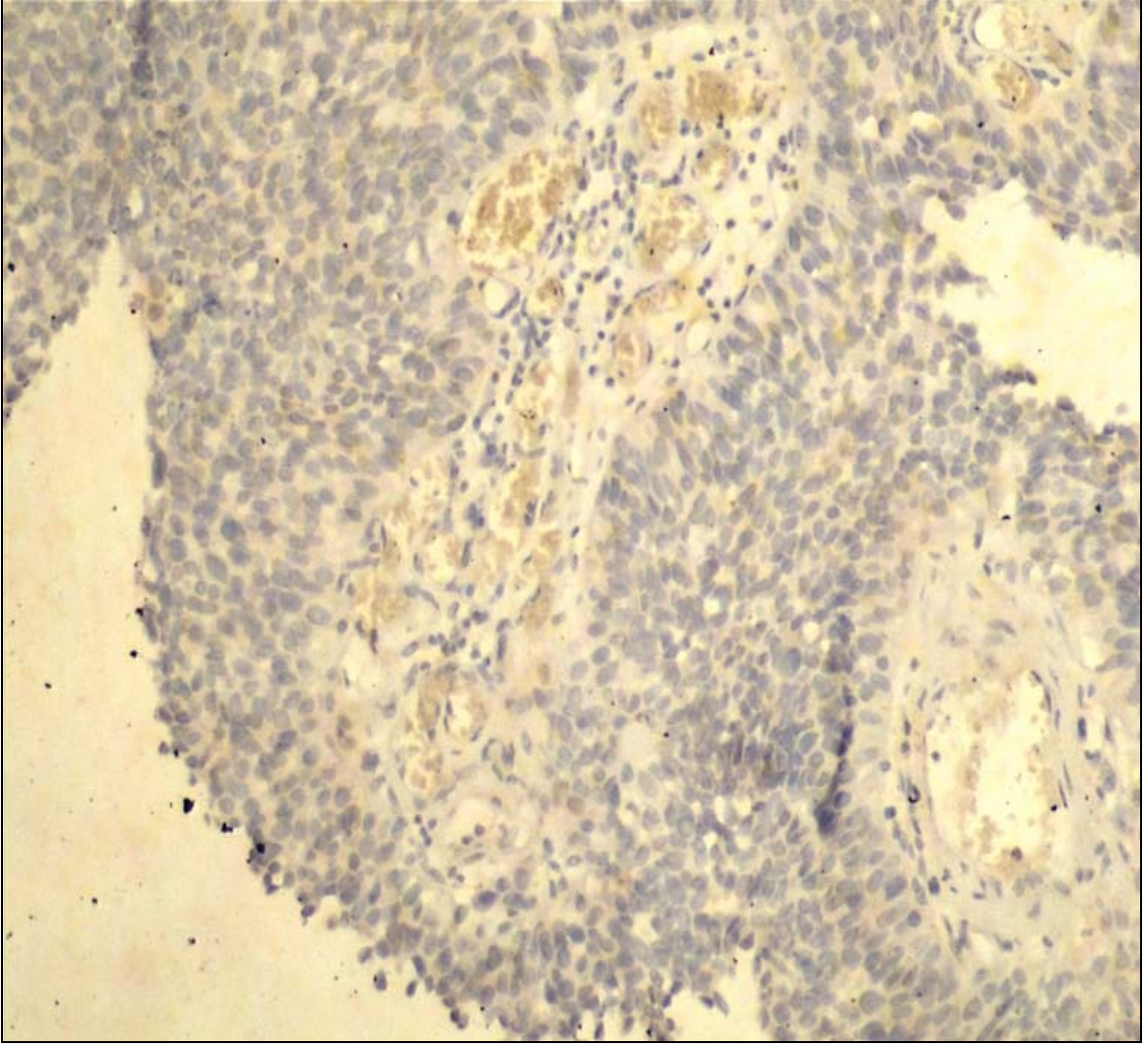
IGF-I ile İHK olarak boyanma gösteren ve göstermeyen olgular aşağıda Resim 1-2-3'de gösterilmiştir.



Resim 1: Yüksek dereceli atipi gösteren invaziv neoplastik epitel adalarında IGF-1 ile şiddetli sitoplazmik ve nükleer reaksiyon (IGF-1x100)



Resim 2: Hafif dereceli atipi gösteren noninvaziv urotelyal epitelde IGF-1 ile şiddetli sitoplazmik ve nükleer reaksiyon (IGF-1x100)



Resim 3: Hafif dereceli atipi gösteren neoplastik urotelyal epitelde IGF-1 ile negatif reaksiyon (IGF-1x100)

TARTIŞMA

Mesane kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde 4., kadınlarda 8. sıklıkta görülür. Ürogenital kanserler içinde ise prostat kanserinden sonra 2. sırada olup mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenini oluşturmaktadır (1). Mesane kanserinde erkek/kadın oranı 2.7/1 ve ortalama görülme yaşı 65'tir (9). Genetik yatkınlık, kimyasal karsinojenler, sigara, kronik enfeksiyonlar, mesane taşı, yabancı cisimler, pelvik radyasyon, analjezikler, sitotoksik kemoterapi, bazı gıdalar (kahve, yapay tatlandırıcılar) gibi risk faktörleri vardır (9–11).

Bu hastalık nedeniyle ilk defa başvuran hastalardaki, mevcut kanserlerinin %70-80'i epitelial veya subepitelial konnektif dokuya sınırlı iken, diğer hastalarda kas invazyonu da saptanmaktadır. İnvaziv hastalığı olanların yaklaşık yarısında metastatik hastalık bulunmakta veya daha sonra ortaya çıkmaktadır. Mesane kanserlerinin çoğu (%90) transizyonel hücreli kanserdir (THK) (2). Mesane tümörlerinin "grade" değerlendirilmesinde %68'i düşük "grade"li, %32'si yüksek "grade"li tümör olarak saptanmıştır. Tümör odak sayısı açısından %25-40'ı multifokaldir (9). Büyüme paterni açısından ise mesane tümörlerinin %70'i papiller, %10'u solid ve %20'si mikst (solid-papiller) yapıdadır (8).

Transüretal rezeksiyonu (TUR) takiben hastaların %70'inde rekürrens gözlenmekle beraber, düşük dereceli papiller tümörler nadiren kas dokusu invazyonu yapacak şekilde progresyon gösterirler. Buna karşın karsinoma in situ veya yüksek dereceli papiller hastalıkların %30-50'sinde intravezikal tedaviye rağmen progresyon saptanmaktadır (2). Yüzeysel tümörlerin transüretal olarak başarılı rezeksiyonuna rağmen yüksek oranda rekürrens ve %10–30 oranında da invaziv kansere progresyon izlenebilmektedir (3).

Multipl papillomlu hastalarda kanser gelişme oranı, tek papillomlu olanlara oranla 3 kat fazladır. Multipl tümörü olanlarda yineleme oranı, tek tümörü olanlara oranla daha yüksektir. Tümörün multisentritesi nüks ve progresyonu etkileyen başka bir faktördür (9).

Biz bu çalışmada mesane tümörlerinde prognostik göstergelerden grade, evre ve rekürrens ile IGF-I ekspresyonu arasındaki ilişkiyi inceledik. Böylece IGF-I'in mesane tümörlerinde prognostik etkisini araştırdık.

Çalışmamızdaki hastaların 41'i erkek 2'si kadın olup yaş ortalamaları 64.9 ± 12.4 idi. Toplam 43 hastanın 32'si (%74.4) düşük grade, 11'i (%25.6) yüksek grade tümöre sahipti. Ayrıca tümörlerin 8'i (%18.6) Ta, 27'si (%62.8) T1 ve 8'i de (%18.6) T2 evresindeydi.

Hastaların 21'i papiller, 22'si de invaziv tümördü. Kırk üç hastadan 29'unun izlemi vardı. Bu hastaların 17'si (%58.6) papiller, 12'si de (%41.4) invaziv tümördü. Papiller tümörü olan hastaların 4'ünde rekürrens varken (%23.5), invaziv tümörü olanların 8'inde rekürrens vardı (%66.6). İzlemi olan 29 hastanın grade-rekürrens ilişkisine baktığımızda düşük grade olan 23 hastanın 6'sında (%26.1) rekürrens varken, yüksek grade olan 6 hastanın tümünde de rekürrens vardı.

İzlemi yapılan 29 hastanın evre-rekürrens ilişkisine baktığımızda Ta olan 7 hastanın 1'inde (%14.3), T1 olan 18 hastanın 8'inde (%44.4) ve T2 olan 4 hastanın 3'ünde (%75) rekürrens vardı. İzlemi yapılabilen 29 hastanın odak sayısı-rekürrens ilişkisini incelediğimizde tek odaklı 12 hastanın 5'inde (%42) rekürrens varken, multibl odaklı 17 hastanın 7'sinde (%41) rekürrens vardı. Diğer 14 hasta izlem protokolüne uymaması, görev yeri değişikliği, diğer hastalıklardan kaybedilmesi gibi nedenlerden dolayı izlenemedi.

Mesane tümörlerinde progresyonu belirleyen en önemli parametreler tümör grade ve evresidir (4,5). Bununla birlikte mesane tümörlerinde prognostik önemi olan yeni parametre arayışı da sürmektedir.

Biz bu çalışmada mesane tümörlerinde prognostik göstergelerden grade, evre ve rekürrens ile IGF-I ekspresyonu arasındaki ilişkiyi inceledik. Böylece IGF-I'in mesane tümörlerinde prognostik etkisini araştırdık.

Ürolojide IGF-I ile ilgili çalışmalar genellikle prostat kanseri üzerinedir. Yapılan çalışmalarda serum IGF-I düzeyi ile prostat kanseri (PCa) arasında pozitif ilişki bulunmuştur (76). Serum IGF-I seviyesinin düşmesiyle PCa riskinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (77,78). İlerlemiş prostat kanseri hastalarında benign prostat hiperplazili hastalara göre IGF-I serum seviyelerinin anlamlı ölçüde artmış, IGFBP-3 seviyelerinin de anlamlı ölçüde azalmış olduğu rapor edilmiştir (79-81).

Mesane tümörü ve IGF-I ilişkisi ile ilgili pek az çalışma mevcuttur (6,7,64,82,83). IGF-I reseptörünün aşırı ekspresyonu diğer malign tümörlerde olduğu gibi mesane tümörlerinde de malignite potansiyelini göstermektedir (6,7). Iwamura ve ark.'nın (7) yaptığı bir hücre kültürü çalışmasında, IGF-I'in mesane kanser hücrelerinin büyümesi üzerine stimüle edici bir etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada diferansiye ve andiferansiye THK'lu mesane tümör hücreleri çalışılmıştır. Araştırmacılar insan mesane kanser hücrelerinin fonksiyone IGF-I reseptörü içerdiğini rapor etmişlerdir. Bu nedenle IGF-I reseptör aşırı ekspresyonunun malignite potansiyelinin bir göstergesi olabileceğini düşünmüşlerdir.

Ülkemizden Serel ve ark.'nın (64) yaptığı bir çalışmada THK'u olan mesane tümürlü hastalar ile sağlıklı kişilerin serum ve idrar serbest IGF-I düzeyleri incelenmiştir. Araştırmacılar her iki grup arasında hem idrar hem de serum serbest IGF-I düzeyleri arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Ayrıca tümürlü hastalarda idrar ve serum serbest IGF-I düzeyi ile grade arasında da bir ilişki bulamamışlardır.

Yapılan bir başka çalışmada ise araştırmacılar mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi yaptıkları hastalarda plazma IGF-I ve IGFBP-3 düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar. Mesane tümürlü hastaların plazma IGF-I ve IGFBP-3 düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklı bulamamışlardır. Bu çalışmada sadece düşük IGFBP-3 düzeyi ile lenf nodu metastazı, progresyon ve survi arasında pozitif ilişki bulunmuştur (82).

IGF-I ekspresyonunun mesane tümör dokusunda araştırıldığını bildiğimiz tek bir çalışmada ise araştırmacılar IGF-I ve IGF-IR düzeyinin mesane tümör dokusunda normal mesane dokusuna göre daha yüksek saptamışlardır. Yine bu çalışmada IGF-I ekspresyonu ile tümör rekürrensi arasında pozitif ilişki saptamışlardır. Ayrıca IGF-IR ile tümör grade, evre ve rekürrensi arasında da anlamlı ilişki saptamışlardır (83).

Biz bu çalışmamızda IHK boyama ile mesane tümöründe IGF-I boyanmasına ve şiddetine bakarak rekürrens, grade ve evre ile ilişkisini inceledik. Boyanma şiddeti ve boyanma yaygınlığını tek değer altında birleştirmek amacıyla tüm olgular için ayrı ayrı H-skor değerleri bulundu. Yüksek gradeli tümörlerde IGF-I boyanmasını ifade eden H-skor ortalaması, düşük gradeli tümörlere göre daha az bulunmasına karşılık bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Evre ve H-skor ilişkisini incelediğimizde H-skor ortalaması T2 tümörlerde Ta ve T1 tümörlere göre daha düşük olmasına rağmen evreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgularımıza göre IGF-I boyanma pozitifliği ile tümör grade ve evresi arasında bir ilişki yoktur. İzlemi yapılan 29 hastanın H-skor ortalaması ve rekürrens ilişkisini incelediğimizde rekürrens gösteren hastalarda H-skor ortalamasının

rekürrens göstermeyenlere göre daha düşük olduğunu saptadık. Bu sonuç; tümör dokusunda yapılan çalışma ile karşıtlık içermektedir. Ancak rekürrens gösteren olgularda, boyanma şiddetinin zayıf olması tümörlü olgu izleminde prognostik faktör olarak önemi olabileceği görüşümüzün, daha fazla sayıda hasta içeren başka çalışmalar ile de desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

SONUÇLAR

Mesane tümörlerinde prognozu belirleyen en önemli parametreler tümör grade ve evresidir. Son yıllarda prognoz belirlemede moleküler biyolojik faktörlere yönelik araştırmalar yoğunluk kazanmıştır. Bunlardan insulin benzeri büyüme faktörü-I de organ ve sistem malign tümörlerinde prognostik faktör olarak araştırılmaktadır. IGF-I'in mesane tümörlerinde prognostik önemini dokuda araştıran çok az çalışma mevcuttur. İmmunohistokimyasal olarak mesane tümör dokusunda IGF-I boyanması ile evre, grade ve rekürrens arasındaki ilişkinin araştırıldığı bu çalışmanın sonuçlarını şu şekilde sıralayabiliriz;

1. Anaplazi derecesi ve IGF-I boyanması incelendiğinde: Yüksek gradeli tümörlerde IGF-I boyanması, düşük gradeli tümörlere göre daha düşük bulunmasına karşılık bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

2. Evre ve IGF-I boyanma ilişkisi bakıldığında IGF-I boyanması T2 tümörlerde Ta ve T1 tümörlere göre daha düşük olmasına rağmen evreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

3. IGF-I boyanması ve rekürrens ilişkisini incelediğimizde rekürrens gösteren hastalarda IGF-I boyanmasının rekürrens göstermeyenlere göre daha düşük olduğunu, bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık.

Çalışma bulgularımıza göre: mesane tümörü dokusunda IGF-I boyanmasının tümör grade ve evresi ile ilişkisi bulunmadığı, ancak rekürrens gösteren olgularda, boyanma şiddetinin zayıf olmasının tümörlü olgu izleminde prognostik faktör olarak önemi olabileceği sonucu elde edilmiştir.

Bu sonuç ile mesane tümörü dokusunda IGF-I varlığının prognostik faktör olarak değerlendirilmesinde başka çalışmalara da gereksinim olduğu görüşündeyiz.

ÖZET

Mesane tümörlerinde prognozu belirleyen en önemli parametreler tümör grade ve evresidir. Bununla birlikte mesane tümörlerinde prognostik önemi olan yeni parametre arayışı da sürmektedir. Biz bu çalışmada mesane tümör dokusunda immünohistokimyasal olarak insulin benzeri büyüme faktörü -I boyanmasını inceleyerek insulin benzeri büyüme faktörü -I boyanma pozitifliği ile prognoz ilişkisini araştırdık. Ayrıca diğer önemli prognostik göstergeler olan grade, evre ve rekürrens ile tümörlü doku değerleri ilişkisini inceledik.

Çalışmamızdaki 43 hastanın 41'i erkek 2'si kadın olup yaş ortalamaları 64.9 ± 12.4 idi. Hastaların 32'si düşük grade, 11'i yüksek grade tümöre sahipti. Ayrıca tümörlerin 8'i Ta, 27'si T1 ve 8'i de T2 evresindeydi. Hastaların 21'i papiller, 22'si de invaziv tümördü. Hastaların 19'u tek odaklı, 24 tanesi de multibl odaklı idi. Kırk üç hastadan 29'unun izlemi vardı.

İnsulin benzeri büyüme faktörü -I boyanma şiddeti ve boyanma yaygınlığını tek değer altında birleştirmek amacıyla tüm olgular için ayrı ayrı H-skor değerleri bulundu. Yüksek gradeli tümörlerde insulin benzeri büyüme faktörü -I boyanmasını ifade eden H-skor ortalaması, düşük gradeli tümörlere göre daha az bulunmasına karşılık bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Evre ve H-skor ilişkisini incelediğimizde H-skor ortalaması T2 tümörlerde Ta ve T1 tümörlere göre daha düşük olmasına rağmen evreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgularımıza göre insulin benzeri büyüme faktörü -I boyanma pozitifliği ile tümör grade ve evresi arasında bir ilişki yoktur. İzlemi yapılabilen hastalardan rekürrens gösterenlerde H-skor ortalamasının rekürrens göstermeyenlere göre daha düşük olduğunu saptadık. Bu sonuç tümör dokusunda insulin benzeri büyüme faktörü -I boyanmasının incelendiği literatürdeki tek çalışma ile karşıtlık içermektedir.

Çalışma bulgularımıza göre: mesane tümörü dokusunda insulin benzeri büyüme faktörü -I boyanmasının tümör grade ve evresi ile ilişkisi bulunmadığı, ancak rekürrens gösteren olgularda, boyanma şiddetinin zayıf olmasının tümörlü olgu izleminde prognostik faktör olarak önemi olabileceği sonucu elde edilmiştir. Bu sonuç ile mesane tümörü dokusunda insulin benzeri büyüme faktörü -I varlığının prognostik faktör olarak değerlendirilmesinde başka çalışmalara da gereksinim olduğu görüşünderiz.

Anahtar kelimeler: İnsülin benzeri büyüme faktörü-I, mesane tümörü, prognoz

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR – I EXPRESSION IN BLADDER TUMORS

SUMMARY

The most important prognostic factors of bladder tumor are grade and stage of the tumor. By the way, there are so many investigations going on to find new prognostic parameters. In the present study, we tried to find the correlation between insulin like growth factor insulin-like growth factor -I staining positivity and prognosis by investigating immunohistochemical insulin-like growth factor -I staining in bladder cancer. On the other hand, as a prognostic factor grade, stage, recurrence and insulin-like growth factor -I value associations are investigated.

The mean age of patients with tumor was 64.9 ± 12.4 . Thirty two tumors were low and 11 were high grade tumor. Number of the Ta, T1, and T2 tumors were 8, 27, 8, respectively. Twenty one were papillary and 22 were invasive tumor. Nineteen of these tumors were single and 24 were multiple. Twenty nine patients were followed-up.

To combine severity and dispersion of insulin-like growth factor -I staining as a single value, H-score values are found one by one for the whole cases. H-score level which explains the insulin-like growth factor -I staining was lower in high grade tumor when compared to low grade tumors but this difference was statistically not significant. When we investigated the correlation between stage and H-score; despite H-score level of T₂ tumors were lower compare with T_a and T₁ tumors, statistical differences between stages were not significant. According to our results; we found no relationship between insulin-like growth factor -I

staining positivity and grade-stage of the tumor. We showed that H-score in patients with recurrence was lower when compared with patients without recurrence. There is a contrast between our result and published unique issue about insulin-like growth factor -I staining in bladder cancer.

According to our results there is no relationship between tumor grade and stage and insulin-like growth factor -I staining in bladder tumor tissue. But in cases with recurrence low level of staining would be an important prognostic factor for tumor screening. As a conclusion, there is still need to investigate to use insulin-like growth factor -I as a prognostic factor for bladder tumor.

Key words: Bladder tumor, insulin-like growth factor-I, prognosis

KAYNAKLAR

1. Bedük Y. Mesane tümörleri. Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N (Editörler). Temel Üroloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1998: p.707-26.
2. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50:7–33.
3. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? J Urol 2001; 166:1296-9.
4. Greenlee RM. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2000; 50:7.
5. Ozen H, Hall MC. Bladder cancer. Curr Opin Oncol 2000; 12:255–9.
6. Li SL, Goko H, Xu SD, Kimura G, Sun Y, Kawachi MH et al. Expression of insulin-like growth factor (IGF)-I in human prostate, breast, bladder and paraganglioma tumors. Cell Tissue Res. 1998; 291:469.
7. Iwamura M, Ishibe M, Sluss PM, Cockett AT. Characterization of insulin-like growth factor binding sites in human bladder cancer cell lines. Urol Res 1993; 21:27-32.
8. Messing EM. Üriner traktın ürotelyal tümörleri. (Çeviri: Baltacı S, Zümrütbaş AE, Akand M, Gülpınar Ö). Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Eds.) . Campbell Üroloji. 8. Baskı. 4. Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. s. 2732-65.
9. İnci O. Ürogenital Tümörler. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri 1995 s. 51-104.

10. Miyanaga N, Akaza H, Ishikawa S, Ohtani M, Moguchi R, Kawai K et al: Clinical evaluation of nucleer matrix protein 22 (NMP22) in urine as a novel marker for urothelial cancer. *Eur Urol* 1997; 31: 163-8.
11. Catalona WJ.: Urothelial tumors of urinary tract. In Saunders WB. (Eds): *Campbell's urology*. Sixth Ed. Vol. 2, Philadelphia: Saunders Co: 1992. p . 1094-158.
12. Heney NM. Transitional cell carcinomas of the urinary tract. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, Miles BJ (Eds.). *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. Second ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Co: 2000. p. 279-524.
13. Özyurt M. Üroloji. Bursa: Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı, 2000: 386-94.
14. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary and Male Genital Organs in: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds). Lyon IARC Pres; 2004;ch 2, p.90.
15. İnci O, Aydın S, Mesane tümörlerinde ender metastazlar. *Türk Üroloji Dergisi* 1990; 16(4): 461-3.
16. Dillioğlugil Ö. Genitoüriner kanserlerde evrelendirme prensipleri. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2001: 70-5.
17. Öge Ö, Atsü N, Gemalmaz H, Özen H. Mesane kanserinin ilk tanısında BTA stat testinin yerinin irdelenmesi. *Türk Üroloji Dergisi* 2002; 28(1): 33-7.
18. Wijkstrom H, Normig U. Evaluation of clinical staging before cystectomy in TCC. *Br J Urol* 1998; 81: 686-91.
19. Brunelle S, Kinders B, Murchison H, Pfafzgraf R, Root R: Rapid detection of bladder tumour antigen in urine with the Bard stat assay. Presented at the international congress of clinical chemistry, Wembley, U.K. 1996.
20. Han M, Schoenberg MP. The use of molecular diagnostics in bladder cancer *Urol Oncol* 2000; 5:87-92.
21. Mungan NA, Atan A, Tekdoğan ÜY, Gürbüz Y, Kiemeney LA, Witjes JA. Mesane kanserinin tespitinde BTA stat testi ile idrar sitolojisinin tanısai değerlerinin karşılaştırılması. *Türk Üroloji Dergisi* 2002; 28(3): 276-80.
22. Atakan İH, Kaplan M, Kaya E, Alagöl B, Candan L, İnci O. Mesane tümörlerinin tanı ve izleminde Bard Blader Tumor Antigen testi ile idrar sitolojisinin karşılaştırılması. *Türk Üroloji Dergisi* 2000; 26(1): 36-41.

23. Kaya E, Atakan İH, Alagöl B, Ersoy E, Kaplan M, İnci O. Mesanenin değişici epitel hücreli kanseri tanısında nükleer matriks protein 22 (NMP22)'nin yeri. Türk Üroloji Dergisi 2001; 27(3): 279-84.
24. Akdilli A, Pekindil G. Üroradyoloji. İnci O. (Editör). Ürolojide tanı yöntemleri'nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1996 s.2-109.
25. Peter R. Carroll M (Çeviri: C. Çakmak). Ürotelyal karsinoma: Mesane, üreter ve böbrek pelvisi kanserleri. Tanagho EA, McAninch JW (Eds.) Smith Genel Üroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999: 353-71.
26. İnci O. Yüzeysel mesane tümörlerinde tedavi prensipleri. Mesane Tümörleri Sempozyumu. Mayıs 2004, Edirne.
27. Macfarlane MT. Ürotelyal kanserler (Çeviri Editörü: İnci O). Üroloji. 3. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2006. s. 148-57.
28. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, Freeman JA, Stein JP, Chen SC, et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. N Engl J Med 1994; 331:1259-64.
29. Sarkis AS, Bajorin DF, Reuter VE, Herr HW, Netto G, Zhang ZF, et al. Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. J Clin Oncol 1995; 13:1384-90.
30. Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, Zhang ZF, Sheinfeld J, Fair WR, et al. Nuclear overexpression of p53 protein in transitional cell bladder carcinoma: a marker for disease progression. J Natl Cancer Inst 1993; 85:53-9.
31. Glick SH, Howell LP, White RW. Relationship of p53 and bcl-2 to prognosis in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1996; 155: 1754-7.
32. Jahnsen S, Karlsson MG. Predictive value of p53 and pRb immunostaining in locally advanced bladder cancer treated with cystectomy. J Urol 1998; 160: 1291-6.
33. Vatne V, Maartmann-Moe H, Hoestmark J. The prognostic value of p53 in superficially infiltrating transitional cell carcinoma. Scand J Urol Nephrol 1995; 29: 491-5.
34. Lee E, Park I, Lee C. Prognostic markers of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for multiple, high-grade, stage T1 bladder cancers. Int J Urol 1997; 4:552-6.
35. Neal DE, Sharples L, Smith K, Fennelly J, Hall RR, Harris AL. The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer. Cancer 1990; 65:1619-25.

36. Mellon JK, Lunec J, Wright C, Horne CH, Kelly P, Neal DE. C-erbB-2 in bladder cancer: molecular biology, correlation with epidermal growth factor receptors and prognostic value. *J Urol* 1996;155:321-6.
37. Shariat SF, Kim JH, Andrews B, Kattan MW, Wheeler TM, Kim IY. Preoperative plasma levels of transforming growth factor α 1 strongly predict clinical outcome in patients with bladder carcinoma. *Cancer* 2001 92: 2985-92.
38. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, Rapaport JM, Albert DM. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323:643-6.
39. Furlanetto RW, Di Carlo JN. Somatomedin-C receptors and growth effects in human breast cells maintained in long-term tissue culture. *Cancer Res* 1984; 44: 2122-8.
40. Rinderknecht E, Humbel RE. Primary structure of insulin-like growth factor II. *FEBS Lett* 1978; 89: 283-6.
41. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 1978; 253: 2769-72.
42. Enberg G, Carlquist M, Jornivall H, Hall K. The characterization of somatomedin A, isolated by micro computer-controlled chromatography, reveals an apparent identity to insulin-like growth factor I. *Eur J Biochem* 1984; 143: 117.
43. Daughaday WH, Hall K, Salmon Jr WD, Van den Brande JL, Van Wyk JJ. On the nomenclature of the somatomedins and insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1075.
44. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II peptide messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endo Rev* 1989; 10: 68-90.
45. Jansen M, Van Schaik FMA, Rickert AT, Bullock B, Woods DE, Gabbay KH, et al. Sequence of cDNA encoding human insulin-like factor I precursors. *Nature* 1983; 306: 609.
46. Bell GI, Stempien MM, Fong NM, Roll LB. Sequences of liver cDNA encoding two different Mouse insulin-like growth factor I precursors. *Nucleic Acids Res* 1986; 14: 7873.
47. Albert B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Molecular Biology of the Cell*. New York & London: Garland Publishing Inc 1994; ch 3, p. 901-2.

48. Aizenman Y, De Vellis J. Brain neurons develop in transferin, insulin, insulin-like growth factor-I and thyroid hormone differentiation. *Brain Res* 1987; 406: 32-42.
49. Albert B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Molecular Biology of the Cell*. New York & London: Garland Publishing Inc; 1994: ch 3, p. 897-8.
50. Baskin DG, Wilcox BJ, Figlewicz DP, Wood SC, Porte Jr D, Dorsa DM. Insulin in the brain. *Annu Rev Physiol* 1987; 49: 335-47.
51. Bortz JD, Rotwein P, De Vol D, Bechtel PJ, Hansen VA, Hammerman MR. Focal expression of insulin-like growth factor-I in rat kidney collecting duct. *J Cell Biol* 1988; 107: 811.
52. Dalman M, Wang CY, Johnson TR, Ilian J. Unique 3'-untranslated sequence of insulin-like growth factor-I isolated from human placenta. *Mol Rep Dev* 1991; 29: 238-44.
53. Burgess SK, Jacobs S, Cautrecases P, Sahyoun N. Characterization of a neuronal subtype of insulin-like growth factors-I receptor. *J Bio Chem* 1987; 262: 1618-22.
54. Hansson HA, Nilsson A, Isgaard J, Billig H, Isaksson O, Skottner A, et al. Immunohistochemical localization of insulin-like growth factor-I in the adult rat. *Histochem* 1988; 89: 403-10.
55. Coulter CL, Han VKM. Expression of insulin-like growth factor-II and IGF binding protein-I mRNAs in rhesus monkey placenta: Comparison with human placenta. *Horm Res* 1996; 45: 167-71.
56. Hizuka N, Takano K, Asakawa K, Miyakawa M, Horikawa R, Shizume K. Demonstration of insulin-like growth factor-I in human urine. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1309.
57. Chen KL, Nissley SP. Comparison of somatomedin activity in rat serum and lymph. *Endocrinol* 1975; 97: 654.
58. Haselbacher G, Humbel R. Evidence for two species of insulin-like growth factor-II (IGF-II and big in IGF-II) human spinal fluid. *Endocrinol* 1982; 110: 1822.
59. Baxter RC, Zaltsman Z, Turtle JR. Immunoreactive somatomedin-C / insulin-like growth factor I and its binding protein in human milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 955-7.
60. Costigan DC, Guyda HJ, Posner BI. Free insulin-like factor-I (IGF-I) and IGF-II in human saliva. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1014.

61. Chatelain PG, Naville D, Saez JM. Somatomedin -C / Insulin-like factor-I-like material secreted by porcine sertoli cells in vitro: characterization and regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 140: 1009.
62. Bala RM, Lapatka J, Leung A, McCoy E, McArthur RG. Serum immunoreactive somatomedine levels in normal adults, pregnant women at term, children at various ages and children with constitutively delayed growth. *J clin Endocrinol Metab* 1981, 52: 508.
63. Hammerman MR. Insulin-like growth factors and aging. *Clin Endocrinol Metab* 1987; 16: 995.
64. Serel TA, Turan T, Soyupek S, Aybek Z, Perk H. Urine and serum free IGF-I levels in patients with bladder cancer: a brief report. *Urol Res* 2003; 31: 297-9.
65. Rome L, Shiry L, Jones BL. Deregulation of the IGF axis in cancer: epidemiological evidence and potential therapeutic interventions. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 561-78.
66. Hirsberg R. Insulin-like growth factor in the kidney. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22:128.
67. Guler HP, Zapf J, Froesch ER. Short term metabolic effects. Of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. *N Engl J Med* 1987; 317:137.
68. Rosenfeld RG, Lamson G, Pham H, et al. Insulin-like growth factor binding proteins. *Recent Prog Horm Res* 1990; 46:99-159.
69. Martin JL, Baxter RC. Insulin-like growth factor binding protein-3: biochemistry and physiology. *Growth Regul* 1992; 2:88-99.
70. Fürstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 298-302.
71. Czech MP. Signal transmission by the IGF's. *Cell* 1989; 59: 235-8.
72. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like Growth Factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16:3-34.
73. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 2003. p. 1016-31.

74. Kibel AS, Nelson JB. Moleküler genetik ve kanser biyolojisi. (Çeviri: İnci O). Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Eds.) . Campbell Üroloji. 8. Baskı. 4. Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. s. 2625-71.
75. Castro A, Johnson MC, Ando M, Cortinez A, Gabler F, Vega m. Role of nitric oxide and bcl-2 family genes in the regulation of human endometrial apoptosis. *Fer Ster* 2002; 78(3):587-95.
76. LeRoith D, Baserga R, Helman L, Charles T. Roberts Jr. Insulin like Growth Factors and Cancer. *Ann Intern Med* 1995; 122: 54-9.
77. Stattin P, Bylund A, Rinaldi S, et al. Plasma insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding proteins, and prostate cancer risk: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1910-7.
78. Wolk A, Anderson SO, Mantzoros CS, Trichopoulos D, Adami HO. Can measurements of IGF-1and IGFBP-3 improve the sensitivity of prostate cancer screening? *Lancet* 2000; 356:1902-3.
79. Harman SM, Metter EJ, Blackman MR, Landis PK, Carter HB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGFbinding protein-3, and prostate-specific antigen as predictors of clinical prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4258-65.
80. Wolk A, Mantzoros CS, Andersson SO, et al. Insulin-like growth factor I and prostate cancer risk: a population-based, case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 911-5.
81. Aksoy Y, Aksoy H, Bakan E, Atmaca AF, Akçay F. Serum insulin-like growth factor-I and insülin-like binding protein-3 in localized, metastasized prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2004; 72: 62-5.
82. Shariat SF, Kim J, Nguyen C, Wheeler TM, Lerner SP, Slawin KM. Correlation of preoperative levels of IGF-I and IGFBP-3 with pathologic parameters and clinical outcome in patients with bladder cancer. *Urology* 2003; 61: 359-64.
83. Xie QX, Lin XC, Zhang MF, Han CX, Guo YH. Expression of IGF-I and IGF-IR in bladder cancer. *Ai Zheng* 2004; 23: 707-79.

EKLER

EK I



T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

SAYI : B.30.2.TRK.70.73.0/1602 -5293
KONU:

EDİRNE

21 NİSAN 2005

Sayın Prof. Dr. Osman İNCİ
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi
EDİRNE

"İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)-1 Düzeyi ile Evre ve Grade Arasındaki İlişkisi" başlıklı ve Arş.Grv. Dr. Fikret ÖZBAKIR'ın yüksek lisans projesinin, 12 (on iki) ay süre ve 300- YTL ile desteklenmesine, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 29.03.2005 tarih ve 40 sayılı toplantısında mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi'nin 12. maddesi uyarınca düzenlenen ve ekte sunulan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Sözleşmesi'nin tarafınızca imzalanarak 1 (bir) hafta içinde Rektörlüğe iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr. Nizamettin ŞENKÖYLÜ
Rektör Yardımcısı ve
Komisyon Başkanı

EK: 1 adet protokol sözleşmesi

Posta Adresi
Trakya Üniversitesi Rektörlüğü
22050 Karaağaç/ EDİRNE

Tel : (0284) 213 13 85 Telefaks : (0284) 225 08 48
Santral : (0284) 214 42 10-11-12-13