

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

**MESANE KANSERİNDE GLUTATYON
S-TRANSFERAZ GEN POLİMORFİZMLERİ VE
DNA HASARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Adem ALTUNKOL

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Murat SAVAŞ**

Bu tez Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Başkanlığı tarafından 1044 nolu proje numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA
2011**

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Üroloji Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Ercan YENİ, Prof. Dr. Ayhan VERİT, Yrd. Doç. Dr. Murat SAVAŞ, Yrd. Doç. Dr. Halil ÇİFTÇİ ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜLÜM'e; Anabilim dalında birlikte çalıştđđım meslektaşlarım Dr. Halil Ferat ÖNCEL, Dr. Mazhar UTANĞAÇ, Dr. Bülent ÇELEPKOLU, Dr. İsmail YAĞMUR, Dr. Kemal GÜMÜŞ ve Dr. Mehmet DEMİR'e; tezimin seçilme aşamasında ve hazırlanma aşamalarında her türlü yardımda bulunan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Murat SAVAŞ'a, tezim boyunca olguların analizlerinde yardım eden Doç. Dr. Fuat DİLMEÇ'e, tezimin yazım ve basım aşamasında özveriyle yardım eden sayın Dr. Halil Ferat ÖNCEL'e yardımları ve destekleri için ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımın her anında maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen ve her zaman yanımda olan anneme, babama, kardeşlerime, eşime ve biricik kızım Kübra Ekin'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Adem ALTUNKOL

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	1
1.GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mesane Tümörü	3
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.1.1. İnsidans ve Prevalans	4
2.1.1.2. Mortalite	4
2.1.1.3. Yaş	5
2.1.1.4. Bölgesel ve Ulusal Farklılıklar	6
2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	6
2.1.3. Semptom ve Bulgular	13
2.1.4. Tanı Yöntemleri	14
2.1.4.1. Konvansiyonel Sitoloji	14
2.1.4.2. Flow Sitometri	14
2.1.4.3. Görüntü Analizleri	15
2.1.4.4. Ekstratuar Ürografi	15
2.1.4.5.Sistoskopi	15
2.1.4.6. Mesane Tümörlerinin Rezeksiyonu	16
2.1.4.7. Seçilmiş Alan Mukoza Biyopsileri	16
2.1.5. Evreleme Tanı Araçları	17
2.1.5.1. Bilgisayarlı Tomografi	17
2.1.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	17
2.1.5.3. Ultrasonografi	18
2.1.5.4. Lenfadenektomi	18
2.1.5.5.Akciğer Grafisi ve Bilgisayarlı Tomografi	19
2.1.5.6.Kemik Sintigrafisi	19
2.1.6.Evreleme	19
2.1.6.1.Mesane Tümörlerinin Histolojik Derecelendirilmesi	21
2.1.7. Patoloji	22
2.1.7.1. Normal Mesane Ürotelyumu	22
2.1.7.2. Epitelyal Hiperplazi ve Metaplazi	22
2.1.7.3. Preneoplastik Proliferatif Anormallikler	22
2.1.7.4. Displazi	23
2.1.7.5. İverted Papilloma	23
2.1.7.6. Nefrojenik Adenom	23
2.1.7.7. Vezikal Lokoplaki	24
2.1.7.8. Psodosarkom	24

2.1.8. Ürotelyal Karsinom	24
2.1.8.1. Karsinoma İnsitu	24
2.1.8.2. Transizyonel Hücreli Karsinom	25
2.1.8.3. Skuamoz Hücreli Karsinom	27
2.1.8.4. Adenokarsinoma	27
2.1.9. Mesanenin Ürotelyal Olmayan Tümörleri	28
2.1.9.1. Küçük Hücreli Karsinom	28
2.1.9.2. Karsinosarkom	28
2.1.9.3. Metastaik Karsinom	28
2.1.9.4. Nonepitelyal Mesane Tümörleri	29
2.1.9.5. Primer Lenfoma	30
2.1.9.6. Plazmasitom, Granüler Hücreli Myoblastom, Malign Melanom, Koryokarsinom ve Yolk Salk Tümörü	30
2.1.9.7. Sarkom	30
2.1.10. Transizyonel Hücreli Karsinomun Yayılma Şekilleri	32
2.1.10.1. Direk Yayılım	32
2.1.10.2. Metastatik Yayılım	33
2.1.11. Tedavi	35
2.1.11.1. Yüzeysel Mesane Tümörü Tedavisi	35
2.1.11.2. İnvaziv ve Metastatik Mesane Kanseri Tedavisi	49
2.1.11.3. Metastatik Mesane Kanseri Tedavisi	55
2.2. Sitokrom P450	57
2.2.1. CYP1 Gen Ailesi	58
2.2.1.1. CYP1A	59
2.2.1.2. CYP1B	60
2.2.1.3. CYP2	60
2.3. Glutasyon S- Transferaz	62
3. Gereç ve Yöntem	64
3.1. Yöntem	64
3.2. Değerlendirme	66
4. Bulgular	68
5. Tartışma	70
6. Sonuç	73
7. Kaynaklar	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-ALA: 5 aminolevulinik acid

4-ABP: 4-Aminobiphenyl

BCG: Bacille Calmette-Guerin

BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)

BT: Bilgisayarlı tomografi

C: Sitozin

COX-1: Siklooksijenaz-1

COX-2: Siklooksijenaz-2

CYP-450: Cytochrome P450

CYP1A1: Cytochrome P1A1

DFMO: Diflorometilornitin

DNA: Deoksiribonükleik asit

EDTA: Etilen Diamin Tetraasetik Asit

FDA: Food and Drug Administration

FGF: Fibroblast growth factor

G: Guanin

GdDTPA: Gadolinium – diethylenetriamine-penta-acetic acid kompleksi

GSH: Glutasyon

GST: Glutasyon S-transferaz

GSTM1: Glutasyon S-transferaz M1

GSTP1: Glutasyon S-Transferaz P1

GSTT1: Glutasyon S-transferaz T1

HPV: Human Papilloma Virus

Ile: İzolösün

ISUP: İnternational Society of Urological Pathology

Kd: kiloDalton

KTP: Potasyum Titanyl Fosfat

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSP: Metilasyon-Spesifik PCR

2-NA: 2-Naftilamin

Nd:YAG: Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet

NAT2: N-asetil transferaz 2

PAH: Polisiklik aromatik hidrokarbon

PCR: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)

PUNLMP: Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (Düşük Malign Potansiyeli Olan Papiller Ürotelyal Neoplazm)

Rb: Retinoblastoma

RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

UICC: International union against cancer

USG: Ultrasonografi

T: Timin

TCC: Transitional Cell Carcinoma (Transizyonel Hücreli Karsinom)

Th1: T hepler 1

TIMP: Tissue inhibitor of metalloproteinase

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TNM: Tümör, nod, metastaz

TP53 (p53): p53 tumor suppressor, tümör protein p53

TSP-1: Trombospondin-1

TUR: Transüretal rezeksiyon

Val: Valin

VEGF: Vaskular endothelial growth factor

WHO: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

Şekiller Dizini

Sayfa No

Şekil 1. *CYP1A1* geni c.*1188T>C polimorfik noktasını *MspI* (*HapII*) restriksiyon profili. M: DNA Marker (1500-50 bç), 1: Kesilmemiş PCR ürünü, 2: homozigot (TT, normal), 3: homozigot (CC, polimorfik), 4: heterozigot (TC). 66

Şekil 2. *GSTP1* geni c.313A>G polimorfik noktasının *BsmAI* (*Alw26I*) restriksiyon profili M: DNA Marker (1500-50 bç), 1: Kesilmemiş PCR ürünü, 2: homozigot (GG, polimorfik), 3: homozigot (AA, normal), 4: heterozigot (AG). 67

Tablolar Dizini

	Sayfa No
Tablo 1. Mesane kanserinin 2009 TNM sınıflandırması	20
Tablo 2. 1973 ve 2004 WHO derecelendirmesi	21
Tablo 3. Rekürrens ve progresyon skorlarının hesaplanmasında kullanılan değerler	47
Tablo 4. Skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı	48
Tablo 5. CYP1A1 ve GSTP1 genleri üzerinde seçilen primer dizileri	65
Tablo 6. Mesane kanserli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda klinik ve demografik parametrelerin dağılımı.	67
Tablo 7. Mesane kanserli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda <i>CYP1A1</i> ve <i>GSTP1</i> geni polimorfizmlerinin dağılımı.	69

ÖZET

Mesane Kanserinde Glutasyon S-Transferaz Gen Polimorfizimleri ve DNA Hasarı.

Adem Altunkol, Üroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi.

Sitokrom P450 (faz I) ve glutasyon-S-transferazı da (faz II) içeren çok sayıda enzim kanserojenlerin aktivasyonu veya detoksifikasyonunda rol almaktadırlar. Epidemiyolojik çalışmalar, mesane kanserinin özellikle sigara ile kuvvetli ilişkisi olduğunu ve bu kanserin gelişme riskinin kişisel farklılıklara bağlı olarak kanserojen-metabolizan genlerle bağlantılı olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada CYP1A ve GSTP1 gen polimorfizimleri ile mesane kanseri arasındaki ilişki 60 hasta ve 60 kontrol verileri değerlendirilerek araştırıldı. CYP1A1 ve GSTP1 genotipleri multiplex PCR, allel spesifik-PCR ve sınırlandırılmış parça uzunluk polimorfizm-PCR yöntemleri kullanılarak belirlendi. Mevcut vaka kontrol çalışmasında GSTP1 geni için mesane kanseriyle pozitif ya da negatif bir ilişki [odds ratios (OR) = 0.86; %95 confidence interval (CI) = 0.40–1.84] gösterilemedi. Buna mukabil, CYP1A1 TC (heterozigot) geniyle mesane kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü (OR = 3.74, % 95 CI = 1.66-8.41). Bu veriler GSTP1 genotip prevalansının mesane kanseri ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığını, CYP1A1 geni “TC” varyantı varlığının ise mesane kanseri gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelime: GST, CYP-450, Mesane kanseri, PCR

ABSTRACT

**Glutathione S-Transferase Gene Polymorphisms in Bladder Cancer and DNA damage.
Adem Altunkol, Department of Urology, Medical Specialization Thesis,**

Numerous enzymes, including Cytochrome P450s (phase I) and Glutathione-S-transferases (phase II), are involved in the metabolic activation and detoxification of carcinogens. Epidemiological studies have consistently demonstrated that bladder cancer is strongly associated with cigarette smoking, and the risk for the development of this neoplasia may be modified by individual differences in carcinogen-metabolizing genes. We investigated the relationship between polymorphisms in the CYP1A1 and GSTP1 genes in a case-control study with 60 bladder cancer patients and 60 controls matched for age, gender, race, and smoking status. The CYP1A1, and GSTP1 genotypes were determined using a multiplex PCR, an allele specific PCR, and a restriction fragment length polymorphism-PCR method. The present case-controlled association study did not detect any positive or negative association for the GSTP1 gen [odds ratios (OR) = 0.86; 95% confidence interval (CI) = 0.40-1.84]. Notably, the gen CYP1A1 exhibited a statistically significant association with bladder cancer (OR = 3.74; 95% CI = 1.66-8.41). This data shows that no significant relationship between bladder cancer and prevalence of GSTP1 genotype, however, the null genotype for the TC variants of the CYP1A1 gene may contribute to the development of bladder cancer.

Key words: GST, CYP-450, Bladder cancer, PCR

1. GİRİŞ

Mesane kanseri, batı ülkelerinde erkekler arasında görülen en yaygın dördüncü, kadınlar arasında ise sekizinci kanserdir (1). Türkiye’de erkekler arasında onuncu, kadınlar arasında 19. en sık ölüm nedenidir (2). Mesane kanseri etyolojisinde, genetik ve kanserojen birçok faktörün birbirleriyle etkileşime girmesinin önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. Biyotransformasyon yolunda rol oynayan enzim aktivitelerindeki değişikliklerin neden olduğu genetik polimorfizmin, kanser gelişimi ve progresyonunda önemli rolü olduğu ortaya konulmuştur (3). Endojen ve eksojen ksenobiyotikler, faz I ve faz II enzimler tarafından oluşturulan 2 metabolik basamakta aktive ya da de-aktive edilirler. İnsan P450 enzimleri, birçok prekarsinojenin metabolik aktivasyonda ve antikanser ajanların aktive ve de-aktive edilmesinde rolü olan oksidatif enzimlerdir.

Mesane kanseri etiyolojisinde suçlanan en önemli faktör sigaradır. Mesane kanseri ve sigara ilişkisi birçok epidemiyolojik araştırma ile ortaya konulmuştur (4, 5). Sigara hem erkek hem de kadınlarda mesane kanseri için ana risk faktörüdür ve erkek mesane kanserlerinin 1/3’ünden, kadınlarda ise 1/4’ünden sorumlu tutulmaktadır. Sigaranın içinde, benzoapiren gibi polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve 2-naftilamin ile 4-aminobifenil gibi aromatik aminlerden oluşan 60’ın üzerinde kanserojen madde tespit edilmiştir (6, 7). Bu metabolik bileşiklerin zararlı etkilerinin ortaya çıkması metabolik aktivasyonlarının ortaya çıkmasına bağlıdır (8). Özellikle PAH’ların karsinojenik etkileri, bu ajanların epoksidasyonu ve hidrolizi sonucu metabolik aktivitesinin stimülasyonu ile ortaya çıkar (7). PAH’ların ve aromatik aminlerin metabolik aktivasyonu ve takiben bunların reaktif metabolitlerinin DNA yapısına bağlanması ana tümörojenik etkilerini ortaya çıkarır (6, 9). Genellikle sitokrom P450 ailesinden oluşan enzimler (CYP-450), PAH’ların metabolik etkilerini başlatırlar. Bu ilk basamakta ksenobiyotikler, hidrofilik ve atılabilir derivasyonlara dönüştürülür. Özellikle, CYP-450 enzimleri, endojen ve egzogen birçok bileşiğin oksidasyonunda katalizatör olarak çalışır. Bu oluşan metabolitlerin büyük çoğunluğu detoksifiye formlara dönüşmesine rağmen, bazıları elektrofilik özellik kazanır ve DNA ile etkileşime girerler (6).

İnsan CYP1A1 geni, PAH ve aromatik hidrokarbonları içeren tütün, pro-karsinojenlerin aktivasyonuna katılır ve bazı kanserler için potansiyel genetik biyomarker olarak bulunmuştur (10). CYP1A1 geni için 11 allelden (gen çiftinde) fazla amino asid değişiklikleri

gösterilmiştir (11). Bu gen oldukça polimorfik bir yapıdadır ve bu polimorfizmlerden bir tanesi ekzon 7 üzerindeki tek nükleotiddeki değişikliktir (2455A?G). Kodon 462 üzerinde, bir isoleüsin yerine bir valin gelmesi fonksiyonel protein değişikliklerine neden olur. Farklı CYP1A1 varyantları ile akciğer, baş-boyun ve üriner sistem kanserleri arasındaki ilişkiyi araştıran birçok araştırma yapılmıştır (12–15). Faz II enzimleri (epokside hidrolaz, glutadyon S-transferaz, sulfotreansferaz, glukronosil transferaz), glutasyon ve glukronidler ile konjugasyona girer ve atılabilir hidrofilik ürünler meydana getirirler. Böylece primer metabolitlerin detoksifikasyonu sağlanmış olur. Total olarak bu aktivasyon ve deaktivasyon sistemleri arasındaki denge biyolojik aktif toksik dozu belirleyerek hastalık riskini ortaya çıkarır (16).

GSTM1 ve GSTT1 genlerinden birinde meydana gelen delesyonlar, enzim aktivitesinin tamamen kaybına neden olmaktadır. GSTP1 geni üzerindeki bir amino asid değişikliği bu enzimin aktivitesinde değişikliğe neden olur (17). GSTM1, GSTT1 ve GSTP1 gen ekspresyonlarında meydana gelen defektlerin biyolojik sonucu olarak cilt, akciğer, kolon ve mesane kanserleri oluşmaktadır (18–21).

Bazı bireylerde, diğerlerine göre, oluşan DNA hasarına bağlı olarak kanser oluşma riski daha fazladır. Genetik polimorfizmi anlamamız, çevresel kanserojenlere bağlı olarak gelişen kanserler açısından bireyler arasındaki farklılıkları çözümlenmemizi kolaylaştırabilir. Ksenobiyotiklerin metabolizmasındaki gen çifti varyantları, DNA hasarı ve mutasyonuna neden olan olaylar hakkında bilgi sağlayarak mesane kanseri teşhis ve tedavisinde bize yardımcı olabilir. Biometabolizma ve mesane kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan birçok çalışma vardır (17, 21, 24). Bu vaka-kontrol çalışmasında, Şanlıurfa bölgesinde, CYP1A1 ve GSTP1 genlerindeki genetik polimorfizm ve bunun mesane kanseri ile olan ilişkisi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane Tumorü

Mesane kanseri etiyolojisinde kimyasal karsinojenlerin epidemiyolojik ve deneysel delillere dayalı güçlü rolü olduğu bilinse de, birçok olgu ciddi karsinojen olarak bilinen maddelere maruz kalmadan ortaya çıkmaktadır. Orta ve ileri yaşta ortaya çıkan mesane kanseri gibi birçok insan malignitesi, DNA'daki edinilmiş değışikliklerin ortaya çıkardığı hem onkogenlerin indüksiyonu, hem de tümör süpresör genlerin inhibisyonu sonucunda hücrelerin malign hücelere dönüşmesiyle oluşur. Virüsler kimyasal karsinojenler ya da diğer fiziksel/kimyasal uyaranlar (UV ışık ya da radyasyon) gibi indükleyici ajanların etkileri, sıklıkla hücrelerin bu ajanlara direk maruz kalmasıyla oluşur. Ek olarak mutant ya da yanlış kopyalanmış DNA'ları tamir eden ya da değışik DNA içeren hücreleri öldürecek tamir mekanizmaları her hücrede vardır. Bu hayat kurtarıcı mekanizmalardan kaçış hepsinde olmasa da malignitelerin çoğunda olur. Mesane kanseri renal pelvisten üretraya tüm ürotelyumun değışik alanlarını tutabilecek malign transformasyona yatkın alan değışikliği şeklinde ortaya çıkabilir. Lokal rezeksiyonla tedavi edilmiş tümörlerin birçok yerden kaynaklanması ve nüks etmesi bu eğilimi doğrulamıştır. Bununla beraber transisyonel hücreleri kanser ayrıca implante olabilir ve ürotelyumun diğer bölümlerine göç edebilir. Bu da nükseden tümörün yetersiz tedavi edilmiş ilk tümöre mi ait olduğunu, tümör imlantasyonu/migrasyonu mu ya da multifokal karsinogenezis etkileri mi olduğunu ayırmayı zorlaştırır (25).

2.1.1. Epidemiyoloji

2.1.1.1. İnsidans ve Prevalans

Kanser insidansı bir yılda 100000 insanda yeni tanı almış olgu sayısı olarak ifade edilir. Mesane kanseri erkeklerde kadınlardan 2,5 kat daha fazla görülmektedir. Erkeklerde prostat, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra %6,2 ile tüm kanserler içinde en sık 4. kanserdir. Kadınlarda %2,5 ile tüm kanser olgularında 8. sırada görülen kanserdir. 1985–2000 yılları arasında Birleşik Devletlerde her yıl teşhis edilen mesane kanser sayısı her iki cinste de eşit oranda, %33 artmıştır. Mesane kanseri nadir olarak otopside insidental olarak bulunur. Mesane kanseri insidansı yaşla beraber her iki cinste de artmaktadır. Kadın ve erkeklerdeki insidanda ki eşit artış, kadınların beklenen yaşam sürelerinin daha uzun olduğu (kabaca 5 yıl) düşünülürse, beklenene zıt görülmektedir. Yeni olgulardaki benzer yükseklik sürpriz olarak kalmıştır, çünkü 1960'dan beri dışarıda çalışan kadınlar, yaşam ortamlarını değiştirmiş daha önceleri etkilenmedikleri endüstriyel ve çevresel karsinojenlere (sigara dumanı gibi) maruz kalmaya başlamışlardır. Mesane kanseri Amerikalı beyaz erkeklerde Amerikalı siyah erkeklerden kabaca iki kez daha sık ve Amerikalı beyaz kadınlarda Amerikalı siyah kadınlardan kabaca 1,5 kat daha sık görülür. 1997'de doğmuş beyaz bir erkeğin tahminen hayatı boyunca mesane kanseri tanısı alma şansı %3,7'dir. Prevalans, 1 yılda 100000 kişide görülen toplam kanser olgu sayısıdır. Mesane kanserli birçok hasta nüks deneyimi yaşarlarsa da hastalığa yenilmezler. Mesane kanseri Amerikalı erkeklerdeki kanser insidansında sadece dördüncü sıradayken, orta yaş ve ileri yaştaki erkeklerde, prostat kanserinden sonra, prevalansı en sık ikinci malignitedir (25).

2.1.1.2. Mortalite

Bir kanserin mortalite oranı, bir yılda 100000 kişide o kansere bağlı oluşan ölüm sayısıdır. Mesane kanseri erkeklerde kanser ölümlerinin %2,9'unu ve kadınlardakinin %1,5'unu

oluşturur. Beş yıllık sağ kalım oranları erkeklerde kadınlardan daha yüksektir ve bu fark özellikle Afrikalı-Amerikalı kadınlarda daha anlamlıdır. (Beyaz erkekler, %84; Afrikalı-Amerikalı erkekler, %71; Beyaz kadınlar, %76; Afrikalı-Amerikalı kadınlar, %51). Tanı anındaki evreye göre hayatta kalma süresi de beyazlar için çok daha iyidir. Bu sadece tanı anında evrelere göre daha ileri ve agresif hastalıklar olduğunu yansıtmaz, ayrıca Afrikalı-Amerikan toplumun daha az geçerli ya da daha az kabul görmüş tedavi aldığını yansıtır. Sonuç olarak mesane kanserinin çok büyük çoğunluğunu her iki cinste transizyonel hücreli kanser oluştursa da, transizyonel hücreli kanser dışındaki (primer skuamoz hücreli kanser ve adenokanser) kanserlerin çoğu Afrikalı-Amerikalılarda ve kadınlarda ortaya çıkar ve bu kanserlerin kötü sonuçları mesane kanserinin mortalitesindeki ırk ve cinsiyet farkını açıklayabilir. 1950 den beri mesane kanserinin insidansı yaklaşık olarak %50 artmıştır (25).

2.1.1.3. Yaş

Mesane kanseri çocukluk dahil her yaşta görülebilir. Bununla birlikte, genellikle orta ve ileri yaşın hastalığıdır. Transizyonel hücreli kanserin ortalama teşhis yaşı erkeklerde 69, kadınlarda ise 71'dir. Ayrıca mesane kanseri insidansı direk olarak yaşla artar. 65-69 yaşlarında erkeklerde 100.000'de 33'ten, 85 yaşın üstündeki erkelerde 100.000'de 75'e çıkar. Skuamoz hücreli kanserlerde de benzer eğilim vardır. Mesane kanseri adolesanlarda ve 30-40 yaş arasındaki genç yetişkinlerde iyi diferansiye histolojilidir ve daha sessiz biçimde davranır. Bu popülasyondaki mesane tümörlerindeki genetik ve moleküler değişiklikler, orta ve ileri yaş insanlarda görülen mesane tümörlerinin klinik davranış ve histoloji gradeleri ile uygunluk göstermez. Genç insanlarda prognoz çok daha iyidir, çünkü daha çok yüzeysel dereceli tümörler olarak görülür; bununla birlikte grade-grade karşılaştırıldığında hastalığın progresyon riski gençlerde yaşlılardaki ile aynıdır (25).

2.1.1.4. Bölgesel ve Ulusal Farklılıklar

Mesane kanserinin insidansı Birleşik Devletlerin kuzeyinde güneye göre daha yüksek oranda rapor edilse de, yaşlı insanların güneye göçünden dolayı, bu insidans oranları çok daha karmaşık hale gelmektedir. insidans oranları çeşitli ülkelerdeki farklıdır. İngiltere ve Birleşik Devletlerde, Japonya ve Finlandiya'dan daha yüksektir. Bu farklılıklar muhtemelen çevresel ve herediter faktörlerin kombinasyonlarının yansımasıdır (25).

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Mesane kanseri gelişimine ve progresyonuna sahip olduğu rapor edilen faktörler mesleki kimyasallara maruziyet; sigara, kahve, analjezik ya da yapay tatlandırıcı kullanımı; parazitik, bakteriyel mantar, viral enfeksiyonlar, mesane taşları ve genotoksik kemoterapötik ajanlar alınması olarak söylenebilir. Veriler en azından bazı mesane kanserlerinin karsinojenle indüklenmiş olduğunu gösterir. Karsinojenler hedef hücre DNA'sında lezyonlar oluştururlar ve tümörögenезisi hem başlatır hem de devam ettirirler (25).

a) Onkogenler

Bu kadar karışıklığa karşı onkolojik araştırmalar malign dönüşüm olması için mutlaka genetik değişikliğin ortaya çıkması gerekliliğini belirlemiştir. Bu genetik değişikliklerin oluşumunda çok farklı potansiyel mekanizmalar rol alır. Bunlardan biri onkogenlerin indüksiyonu olup, bu normal genin değişip malign fenotip kodlayan gene dönüşmesi ve normal büyüme mekanizması kontrolünden kaçmaya imkân veren hücrelere dönüşmesini içerir (25).

b) Tumor Süpresör Genler

Her ne kadar pozitif dominant etkilerinden dolayı onkogenler daha kolay fark edilse de, karsinogenez sürecinde, hücre büyümesi kontrolü, DNA tamiri ya da apoptozisi sağlayan proteinleri kodlayan genlerinin inaktivasyonu da buna eşit etkide bir mekanizmadır. Tumor süpresör genler olarak adlandırılan bu genlerdeki inaktivasyon ya da delesyon kontrolsüz büyüme ya da hasarlı DNA hücrelerini öldürme programında bir bozukluğa neden olabilir ve sonunda genetik olarak değişik hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile sonuçlanır. Bu, genetik instabiliteye yol açar ve tüm etkilenmiş hücrelerde hatalı DNA hücreleri oluşur. Tumor süpresör genlerdeki değişikliğin tümörle sonuçlanması için, bu gen tarafından kodlanan proteinin (gen ürünü) fraksiyonel olmaması gerekir. Bundan dolayı, ya genin her iki alelinin delesyona ve/veya mutasyona uğraması ve mutant ve wild-type protein zincirinin dimerizasyonu ile oluşan moleküler ürünün non-fonksiyonel olması (bu nedenle dominant negatif mutasyon denilmiştir) gerekir. Mesane kanserinde delesyona uğradığı bilinen birçok kromozomal bölgede süpresör gen lokalize edilmiştir ve kalan gen kopyalarının yapılan moleküler analizlerinde ürünü ya hiç olmayan ya da nonfonksiyone olan bir ya da birkaç mutasyon belirlenmiştir. Tumor moleküllerinin saf örneklerinin elde edilmesi, histolojik olarak normal görünümlü doku ve hücreleri belileme ve bunları ayırma, lazer mikrodiseksiyonla büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Birkaç süpresör gen mesane kanseriyle yakın olarak ilişkilendirilmiştir. Bunlar p53 (kromozom 17p'de); 13q'daki retinoblastom (Rb) geni; p19 ve p16 paternlerinin bulunduğu 9. kromozomun 9p'deki 9p21 bölümü ve 9q'nun 9q32–33 bölümüdür (25).

P53

P53 geni insan kanserlerinde en sık değişikliğe uğrayan genidir. Normal protein wild-type p53'ün çeşitli görevleri olup, bunlar arasında hücre profilarasyonunu süprese eden bir transkripsiyon faktör gibi davranmak, hasarlı DNA'lı hücreleri DNA replikasyonundan önce apoptozise yönlendirmek (hücre döngüsünün S fazı), hasarlı DNA'ların onarımına çekirdekte

deoksiribonükleotid trifosfat üretimini indükleyerek, ya da diğer mekanizmalarla katkıda bulunmak yer alır. P53'ün anormal genetik yapıları hücreleri apoptozise yönlendirme fonksiyonundan dolayı, p53 mutasyonları genetik instabiliteye ve dolayısıyla progressif mutasyonların gelişmesine yol açar. Bu yüzden p53 anormallikli mesane kanserlerinin daha agresif davranışlı görünmesi sürpriz değildir (25). Mesane kanseri üzerine yapılan önceki çalışmalar %6dan %61 oranındaki sıklıkla p53 mutasyonu olduğunu rapor etmişler, yüksek bir yüzde ile genellikle yüksek evre ve derecedeki tümörle ilişkilidir (26). Bir ya da 2 mm'yi geçen tümörler için, yeni kan damarlarının oluşarak bu tümörleri beslemesi zorunludur. Wild-type p53 anjiyogenezin temel inhibitörü olan ekstraselüler matriksin normal bileşiminde yer alan trombospondin-1'i (TSP-1) indükler. Oysaki mutant (ya da olmayan) p53 bunu yapamaz. Mesane kanserinde anormal p53 immünboyanması ile TSP-1 downregülasyonu ve neoanjiogenez arasında korelasyon rapor edilmiştir. Ek olarak Wild-type p53 cisplatin gibi bazı kemoterapötiklerin sebep olduğu DNA hasarını onarabilirken bozulmuş p53 fonksiyonu, çok daha agresif fenotipe sebep olmasına rağmen, paradoksal olarak bazı kemoterapötiklere duyarlılığı arttırabilir. Ekspresyonu p53 tarafından indüklenen Mdm2, p53'ün amino terminaline bağlanır, onu hazırlayarak proteosmik degradasyon için hedef haline getirir. Bu sürecin başarısızlığı p53'ü stabilize eder. Gerçekten, Wild-type p53 hücre nükleusunda çok kısa devam eder, oysaki mutant formlar daha kısa süre toplanır ve böylece immünohistokimyasal olarak daha kolay belirlenebilir (25).

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

Rb geninin normal protein ürünü birkaç siklik bağımlı kinaz ile fosforlanır, fosforlanmış proteinler hücre çekirdeğinde bulunur ve hücre siklusunda çeşitli basamakları kontrol eder. Fosforlanmış pRb normalde kompleks oluşturduğu diğer proteinden transkripsiyon faktör E2F'den ayrılır. Bu, kompleks olmayan E2F'nin ürünleri hücreyi G1'den S fazına indükleyen çok sayıda genin gelişen bölümlerine bağlanmasını sağlar. pRb'nin mutasyon ya da delesyon yoluyla inaktivasyonundan dolayı hücreler G1 'den S fazına daha kolay geçerler, bu da hücre proliferasyonunu stümüle eder. Benzer şekilde pRb'yi fosforlayan siklin bağımlı kinaz inhibitörleri, hücre siklusunda regülatör olarak görev alırlar. Bu regülatörler 9p kromozomuna

komşu bölgeden kodlanan, siklin bağımlı kinaz 4 ve 6 ile kompleks yapan, pRb'nin fosforlanmasını inhibe eden p15 ve p16'yı içerir. Benzer şekilde ekspresyonu Wild-type p53 ile direk olarak indüklenen p21 ve ekspresyon seviyesi proteozom bağımlı indirgenme ile belirlenen p27 pRb'nin siklin bağımlı kinaz fosforilasyonunu inhibe eden iki proteindir. Bu proteinlerdeki herhangi bir değişiklik pRb'yi fosforlanmış hale getirir, ankompleks E2F'nin G1'den S'e geçmesini ve hücre proliferasyonun sağlar. Bundan dolayı p15, p16, p21, p27 ya da pRb kodlayan genlerin ürünlerindeki artma ya da anormal ekspresyon/fonksiyon sonucu inhibe edilemeyen proliferasyon ve belki de malign transformasyon ve tümör progresyonu beklenmelidir (25).

c) Mesleki Risk Faktörleri

1800 yılların sonlarında kullanılmaya başlanan anilin boyaları ürotelyal karsinojendir. Mesane kanseri için karsinojen olduğu gösterilen diğer kimyasallar; 2-naphtylamine, 4-aminobiphenyl, 4-nitrobiphenyl, 4-4-diaminobiphenyl (benzidine) ve 2-amino-1-naphthol; yanıcı gazlar ve kömür tozu, muhtemelen klorize alifatik hidrokarbonlar ve kimyasal boyalarda, lastik ve tekstil sanayinde kullanılan akroleyn gibi aldehitlerdir. ABD'deki mesane kanserlerinin %20'sinin mesleki maruz kalmaya bağlı olarak uzun latent periyotları takiben (30 ile 50 yıl) ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bu muhtemelen kümülatif dozlarla ilişkilidir ve daha yoğun maruz kalmayla, latent periyot kısalabilir. Mesane karsinojenlerinin çoğu aromatik aminlerdir. Diğer potansiyel kaynaklar intestinal bakteriyel flora aracılığıyla etki eden diyetsel nitrit ve nitratlar ve aristolochic asit içeren bitkisel ilaçlardır. Artmış mesane kanseri riski olduğu bildirilen meslekler; oto sanayi işçileri, boyacılar, kamyon şöförleri, matkap operatörleri, deri işçileri, metal işçileri, tornacılar ve organik kimyasallar içeren mesleklerde çalışan kuru temizleme işçileri, diş teknisyeni, berber ya da güzellik uzmanları, doktor, giyim sanayi çalışanları ve tesisatçılardır (25).

d) Sigara İçimi

Epidemiyolojik çalışmalar tütün kullanımı ile mesane kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Birleşik devletlerde ve diğer pek çok batı ülkelerinde erkeklerin hemen hemen yarısında tütün kullanımı olduğu düşünülüyor (27). Sigara içenlerde içmeyenlere göre mesane kanseri gelişme insidansı dört kat fazladır (25). Ağır sigara içicileri arasında, kadınlarda mesane kanseri riski erkeklerdekine oranla yaklaşık olarak iki kattır. Tütünde yaklaşık olarak 3800 kimyasal vardır, pek çok önemli karsinojenler içerir; benzo(a)piren, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAHs), aromatik aminler (2-naftilamin) [2-NA] ve 4-ABP), ve N-nitroz bileşikler. Ancak, sigara içiminin mesane kanserini artırma mekanizması açık değildir. Sigara içimi akciğerde plasentada ve lenfositlerde CYP1A1 enzimini indükler. Spesifik CYP1A1 genetik polimorfizmi Japonlarda sigaranın indüklediği akciğer kanseri ile yakından koreledir. Diğer CYP1A1 polimorfizmi akciğer kanseri için genetik polimorfizmi ile ilişkili iken p53 mutasyonu sigara içimi ile ilişkilidir (28).

e) Kahve ve Çay Tüketimi

Mesane kanseri ile ilgili bazı etiyolojik araştırmalarda kahve ve çay tüketimi sorumlu tutulmuşsa da sigara tiryakiliği ile birlikte ele alındığında bu tüketim paterniyle risk artışı ilişkilendirilememiştir (25).

f) Analjezik Suistimali

Fenasetin (anilin boyalarına kimyasal yapı olarak benzerlik gösterir) içeren analjezik preparatlarından çok miktarda tüketmek (5–10 yıllık bir periyot içinde 5–15 kg) renal pelvis ve mesane transizyonel hücre karsinomasıyla ilişkilendirilmiştir (25).

g) Yapay Tatlandırıcılar

Kemirgenlerde yürütülen deneysel araştırmalarda sakarin ve siklamatlar gibi yapay tatlandırıcıların yüksek dozlarda kullanılması halinde mesane karsinojeni oldukları gösterilmiştir. Bu araştırmanın sonuçları tartışmalıdır; çünkü tatlandırıcılar aşırı yüksek dozlarda verilmiştir, kanser olguları yalnızca inutero ya da neonatal dönemde maruziyetin olduğu hayvanlarda görülmüştür ve verilen sakarin dozlarıyla hem üriner pH hem de elektrolit bileşimi belirgin biçimde değişmiştir ki bu durum karsinogenez için yatkınlığı artırmaktadır. Buna karşın insanlarda yürütülmüş olgu-kontrol çalışmaları yapay tatlandırıcılarla mesane kanseri riskinde artış arasında anlamlı ilişki gösterememiştir (25).

h) Kronik Sistit ve Diğer Enfeksiyonlar

Uzun süre kalıcı kateterle takip edilen paraplejik hastalarda %2–10 oranında mesane kanseri gelişmektedir ve bunların %80'i squamoz karsinomalardır. Erkeklerde şistozomiazisin endemik olduğu Mısır'da mesane squamoz hücreli karsinomu en sık görülen malignensidir. Ayrıca şistozomiazisli erkeklerde transizyonel hücreli karsinom riski de artmıştır. Sistitle indüklenmiş mesane kanserleri ana etken ne olursa olsun çoğunlukla uzun süreli ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir. Karsinogenez mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat mesanede nitrit ve n-nitrozo bileşiklerinin oluşumuyla ilişkili olabilir ki bu bileşikler normal üriner komponentlerin parazitik ya da mikrobiyal metabolizması sonucu oluşmaktadır.

Araştırmalar HPV DNA'sı ile kontamine mesane kanseri olgularının %2 ile %35 arasında değiştiğini göstermektedir (25).

i) Pelvik Işınlama

Serviks ya da over karsinomu nedeniyle radyoterapi görmüş kadınlarda yalnız cerrahi tedavi gören kadınlara oranla mesane kanseri geliştirme oranı 2-4 kat artmıştır. Protokole kemoterapi eklendiğinde (siklofosfamidli ya da siklofosfamidsiz) ya da tek başına kemoterapi kullanıldığında, insidans daha da artmaktadır. Tüm gruplarda on yılsonunda risk artmaya devam etmektedir. Bu tümörler karakteristik olarak yüksek gradelidir ve tanı anında lokal olarak ilerlemiştir (25).

j) Siklofosfamid

Siklofosfamid tedavisi almış hastalarda mesane kanseri riski yaklaşık 9 kat artmasına karşın olgu-kontrollü epidemiyolojik çalışmalarda formal olarak bir ilişki gösterilememiştir. Bu tümörlerin çoğu tanı anında müsküler tabakaya infiltre olmuş yüksek gradeli tümörler olup, olgular sporadik transizyonel hücre karsinomalı hastalara göre daha genç bir yaş ortalamasına sahiptir ve her iki cinsiyet içinde dağılımları eşittir. Siklofosfamidin riner bir metaboliti olan akrolein hem hemorajik sistitten hem de mesane kanserinden sorumlu tutulmaktadır. Bununla beraber hemorajik sistit gelişimi mesane kanseri ile ilişkili değildir (25).

k) Kalıtım

Mesane kanseri olgularının çoğunda kalıtım için güçlü epidemiyolojik bulgular bulunmaktadır. İzlanda da 1983 ve 1992 yılları arasında TCC tanısı almış 190 hastanın 12000

den fazla akrabasının kayıtları tutulmuştur ve TCC gelişme riskinin akrabalarda hafif arttığı bildirilmiş, bu artışın ikinci ve üçüncü derece akrabalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu direk bir genetik mekanizmanın sorumlu olduğunu tartışılır hale getirmektedir (25).

1) Diğer Risk Faktörleri

Blackfoo hastalığı Güney Tayvan'da endemiktir. TCC'nin aralarında olduğu çok sayıda malignensi ile ilişkilidir. Artezyen kuyularından çok miktarda arsenik alımıyla ilişkilidir. Aristilochia fangchi bir Çin şifalı bitkisidir ve genellikle kadınların kullandığı bir kilo verme aracı olarak Belçika tarafından imal edilmiştir. Mesane karsinomu geliştirme riski vardır. Ek risk faktörleri arasında böbrek transplantasyonu alıcısı olanlar ve kronik olarak düşük sıvı alanlar sayılabilir (25).

2.1.3. Semptom ve Bulgular

Mesane kanserinin en sık görülen semptomu ağrısız hematüridir ve hastaların yaklaşık %85'inde görülür. Gerçekte sistoskopik olarak belirlenebilecek mesane kanseri olan hastaların tamamına yakınında, idrar örnekleri incelendiğinde en azından mikrohematüri görülür. Mesane kanseri riski açısından uygun yaş aralığında olan bir hastada bir kez alınan idrar örneğinde açıklanamayan hematüri (mikroskopik ya da makroskopik) varsa doğrulamak için alınan ikinci bir idrar örneğinde hematüri yoksa sistoskopik muayene yapmak daha garantili olacaktır. Mesane irritabilitesi, sık idrara çıkma, ani sıkışma hissi ve dizüriden oluşan semptom kompleksi ikinci en sık görülen geliş şeklidir ve yaygın karsinoma in situ ya da invaziv mesane kanserini düşündürür. Diğer bulgu ve belirtileri arasında üreteral obstruksiyona bağlı kuşak tarzında ağrı, alt ekstremitte ödemi ve pelvik kitle sayılabilir. Çok

nadir olarak da başvuru anında ilerlemiş hastalık belirtileri olan kilo kaybı, abdominal ağrı, ya da kemik ağrısı ile başvurabilirler (25).

2.1.4. Tanı Yöntemleri

2.1.4.1. Konvansiyonel Sitoloji

Malign ürotelyal hücreler, idrar sedimenti ya da mesane yıkanmasının mikroskopik incelemesi ile görülebilir. Mikroskopik sitoloji yüksek gradeli tümörü ve karsinoma in situ olan hastalarda daha duyarlı bir yöntemdir. Bununla birlikte yüksek gradeli tümörü olan hastalarda bile idrar sitolojisi %20 oranında yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Hastaların %1 ile %12'sinde yanlış pozitif sitoloji sonucu alınabilmektedir. Bunun nedeni genellikle ürotelyal atipi, inflamasyon, radyoterapi ya da kemoterapiye bağlı değişikliklerdir (25).

2.1.4.2. Flow Sitometri

Flow sitometri nükleusları DNA 'ya bağlanan floresan bir boya ile boyanmış olan hücrelerdeki DNA miktarını ölçer. Dolayısıyla, bir tümördeki anöplid hücre popülasyonunu ve proliferatif aktiviteyi (S fazındaki hücrelerin yüzdesi) hesaplayabilir. DNA diploid tümörler daha düşük grade ve stagede olmaya meyillidir ve bu hastaların prognozu daha iyidir. Triploid ya da tetraploid kromozom sayısına sahip olan tümörler kötü patolojik özellikler taşırlar ve hastaların prognozu kötüdür. Tetraploid tümörü olan hastaların prognozu triploidten tetraploide kadar kromozom sayısına sahip olanlara göre daha iyidir, fakat diploid tümörü olanlara göre daha kötüdür. Flow sitometri birçok parametreyi bir arada ölçebilir. Örneğin hücreler DNA ve sitokeratin (epitelyal hücre marker'ı) için boyanabilir. Flow sitometri cihazı da gerekli şekilde programlanarak yalnızca sitokeratinler için pozitif boyanan hücrelerdeki DNA içeriğinin ölçülmesi sağlanabilir (25).

2.1.4.3. Görüntü Analizleri

Kantitatif floresan görüntü analizi, mikroskopik bir lam üzerine yayılmış olan hücrelerin her birindeki DNA miktarını kantitatif olarak ölçen otomatik bir sitolojik tekniktir. Bu teknik bilgisayar tarafından kontrol edilen ve slayt üzerindeki her bir hücrenin çekirdeğini tarayarak görüntüleyen floresan bir mikroskop kullanır. Görüntü analizleri ile her hücre incelenebildiğinden, bu teknik çok sayıda hücreye gereksinim duyan akım sitometrisine göre daha kolayca elde edilen miksiyonel alına idrar örneklerini kullanabilir (25).

2.1.4.4. Ekskretuar Ürografi

Ekskretuar ürografi mesane kanserini düşündüren semptom ve bulguları olan tüm hastalarda yapılmalıdır. Ürografi mesane kanseri tanısında, özellikle de küçük olanları tanımada, sensitif bir yöntem değildir. Ancak üst üriner sistemde aynı anda bulunabilecek ürotelyal tümörleri değerlendirmek için faydalıdır. Ürogramın sistogram fazında büyük tümörler mesanede dolma defekti şeklinde kendini gösterir. Mesane tümörüne bağlı olarak gelişmiş üreter obstruksiyonu genellikle kas invaziv kanserin ilk bulgusudur (25).

2.1.4.5. Sistoskopi

Mesane kanseri olduğundan şüphelenilen her hastaya dikkatli bir sistoskopi ve bimanuel muayene yapılmalıdır. Anormal olanlardan biyopsi alınmalıdır. Random ya da seçilmiş alan mukoza biyopsileri de alınabilir. Porfirin prekürsörü olan 5-aminolevülinik asid (ALA) in intravezikal uygulanımı ile beraber 375–440 Nm'lik mavi ışığı kullanmak beyaz ışıkla yapılan sistoskopide görülmeyen lezyonların görülmesini ve tanınmasını sağlar. Eğer intravenöz pyelografide üst üriner sistem yeterince görüntülenemedi ise retrograd pyelografi yapılmalıdır (25).

2.1.4.6. Mesane Tümörlerinin Rezeksiyonu

Mesane tümörünün ideal rezeksiyonunda ilk önce tümör kitlesi, daha sonra derin kısmı, altındaki bir miktar kas dokusuyla birlikte rezeke edilir ve her parça histolojik incelemeye ayrı ayrı gönderilir. Bu yaklaşım tümörün komplet olarak çıkarılmasını sağladığı gibi grade ve tümörün infiltrasyonu hakkında da değerli tanısal bilgi verir. Üreter orifislerine uzanan tümörler orifis kaygısı yaşamadan rezeke edilmelidir; ancak tümörü rezeke ettikten sonra orifisi koterize etmemek önemlidir. Üreter orifisi rezeke edildiğinde birkaç gün stent koyarak orifisin ödem nedeniyle obstruksiyona uğraması önlenir. Lateral mesane duvarındaki tümörlerin rezeksiyonu sırasında obturator sinir stümlasyonu olup, uyluk adduktor kasında şiddetli kontraksiyona yol açabilir. Bu tür tümörlerin rezeksiyonu genel anestezi altında yapılmalı, aynı zamanda hastayı iyice paralizi etmek için İ.V pancuronium uygulanarak adduktor kas spazmı ile olabilecek istenmeyen mesane perforasyonu riski en aza indirilmelidir. Mesane divertikülü içindeki tümörlerde rezeksiyondan ziyade biyopsi işlemi yapılmalıdır. Bunun nedeni, sadece bu tümörlerin transüretal rezeksiyonunun tartışılır olması değil, ayrıca buradaki tümörlerde mesane perforasyon riskinin yüksekliğidir. Divertikül içindeki tümörü olan hastalar ya parsiyel ya da total sistektomi ile tedavi edilmelidir (25).

2.1.4.7. Seçilmiş Alan Mukoza Biyopsileri

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

tüm lezyonlar düşük gradeli yüzeysel papiller tümör şeklinde görülüyorsa bu biyopsileri almak gereklidir (25).

2.1.5. Evreleme Tanı Araçları

2.1.5.1. Bilgisayarlı Tomografi

BT primer tümörün yaygınlığını tayin etmenin yanı sıra, pelvik ve paraaortik lenfadenopati ve organ metastazları hakkında da bilgi verir. Penetrasyonun derinliğini doğru tayin etmek için BT'nin TUR'dan önce yapılması gerekirse de, bu pek pratik değildir. Kontrastlı BT evrelemenin doğruluğunu artırır. BT'nin doğruluğunun sınırlı olmasının nedeni, ancak gross ekstrevezikal tümör yayılımını, oldukça büyük lenf bezlerini ve çoğu 2 cm'yi aşan karaciğer metastazlarını tanıyabilmesine dayanmaktadır. BT nodal metastazı olanları %40-70'ini tanımakta yetersiz kalmaktadır. BT'nin rejyonel ve metastatik hastalığın değerlendirilmesinde fizik muayeneden çok daha duyarlı olduğu açıktır (25).

2.1.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, BT'den daha fazla yardımcı değildir. Bazı istisnalar varsa da, MRG ile pelvik ve abdominal anatominin rezolüsyonun, BT'den daha iyi olmadığı bildirilmiştir. Çift yüzeyle coil MRG konvansiyonel coil MRG'ye göre mesane kenserini daha doğru evrelendirebilir. MRG ile çok planlı görüntü alma olanağı, teorik olarak anatominin daha iyi görüntülenmesini sağlar. GdDTPA (Gadolinium-diethylenetriamine-penta-acetic acid kompleksi) ve demir içeren materyaller gibi paramagnetik kontrast ajanların kullanılması ile yumuşak doku kontrastı artırılabilir. Bu ajanları kullanarak küçük bir seride, sonunda cerrahi evrelemeye giden invaziv mesane tümürlü hastalarda, nodal metastazları tanımada üç boyutlu MRG'nin %75 duyarlılık ve %96 özgüllük sağladığı bildirilmiştir. Bu görüntüleme yöntemi ile

şüphelenilen lenf nodlarından başarılı bir şekilde perkütan biyopsi de yapılabilir. Kemik metastazlarının varlığına karar vermede MRG, BT'den ve radyonüklid kemik sintigrafisinden daha duyarlı olduğu için klinik yaklaşımda bu açıdan kullanılır olmuştur (25).

2.1.5.3. Ultrasonografi

Üriner sistemin değerlendirmesinde ilk araç olarak artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bu sadece kontrast maddelerin kullanımını önlemez aynı zamanda mesane ve üst üriner sistemin iyi görüntülenmesini sağlar. Transabdominal USG renal kitlelerin karakteristikleri, hidronefrozun belirlenmesi ve mesanedeki dolum defeklerinin görülmesine izin verir (29).

2.1.5.4. Lenfadenektomi

Pelvik lenfadenektomi, bölgesel lenf nodu tutulumunu göstermede en kesin yöntemdir. Bazı hastalar komşu organ invazyonu olmaksızın kommon iliak arter bifurkasyonu altında sınırlı nodal metastaza sahiptir ve bunlar pelvik lenfadenektomi ile şifa bulabilirler. Mesanenin primer lenfatik drenaj alanları perivezikal, hipogastrik, obturator, eksternal iliak ve presakral lenf bezleridir. Perivezikal nodlar, diğerlerine göre daha az tutulum gösterirler. Ana iliak, inguinal ve para-aortik/kaval lenf bezleri; jukstarejyonel olup, ikinci tutulum alanlarıdır. Lenf nod metastazını dökümanete etmek için, BT ya da MRG kılavuzluğunda büyümüş lenf bezlerine ince-iğne biyopsisi yapılabilir. Mesane kanserinde standart evreleme lenfadenektomi, iliak bifurkasyondan femoral kanala ve genitofemoral sinirden mesane pediküllerine kadar olan lenf bezlerinin çıkarılmasını içerir (25).

2.1.5.5. Akciğer Grafisi ve Bilgisayarlı Tomografisi

Akciğer metastazlarını tanımada en duyarlı metot akciğer BT' si ise de; BT sıklıkla küçük çoğu granülom olan nonkalsifiye pulmoner lezyonları gösterir. Pulmoner lezyonun büyüklüğü ile o lezyonun metastaz olma olasılığı arasında direk bir ilişki vardır. 1 cm ya da daha büyük çaptaki nonkalsifiye lezyonların çoğu metastazdır (ya da primer akciğer neoplazmı). Standart grafiler küçük granümları gösterecek yeterli rezolüsyona sahip olmadığından ve sadece 1 cm'den büyük çaplı lezyonları tanıdığından BT'den ziyade rutin akciğer grafileri, mesane kanserli hastalarda akciğer metastazlarını ekarte etmek için kullanılır (25).

2.1.5.6. Kemik Sintigrafileri

Karaciğer fonksiyon testleri, özellikle de alkalen fosfataz düzeyi normal olan hastalarda, kemik sintigrafilerinde nadiren metastatik hastalığa rastlanır. Başlangıçta yapılan kemik sintigrafisi ileriki takipler için bir temel teşkil eder. Bu nedenle invaziv mesane kanserli hastalarda önerilen metastaz araştırması akciğer grafisini, ekskretuar ürografiyi, abdominopelvik BT'yi, kemik sintigrafisini ve karaciğer fonksiyon testlerini içerir (25).

2.1.6. Evreleme

Mesane kanserinde temel evreleme sistemi, İnternational Union Against Cancer (UICC) tarafından onaylanmış TNM 2009 yaygın kabul görmüştür. TNM 2009 tablo 1'de gösterilmiştir (29).

Tablo 1: Mesane kanserinin 2009 TNM sınıflandırması (29)

T-Primer tümör

Ta Non-invaziv papiller karsinom

Tis karsinoma in situ “düz tümör”

T1 Tümör subepitelyal bağ dokusuna invaze

T2 Tümör kasa invaze

T2a Tümör yüzeysel kasa invazer (iç yarı)

T2b Tümör derin kasa invaze (dış yarı)

T3 Tümör perivezikal dokuya invaze

T3a mikroskopik olarak

T3b makroskopik olarak (mesane dışı kitle)

T4 Tümör şu dokulardan herhangi birini tutar; prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar

T4a Tümör prostat, uterus veya vajeni tutar

T4b Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutar

N-Lenf nodları

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal ilyak veya presakral) tek bir lenf nodu metastazı

N2 Pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal ilyak veya presakral) multiple lenf nodu metastazı

N3 Kommon ilyak lenf nodu metastazı

M-Uzak metastazlar

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz

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

2.1.6.1. Mesane Tümörlerinin Histolojik Derecelendirilmesi

1998’de WHO ve ISUP tarafından yeni non-invaziv ürotelyal tümör sınıflaması teklif edildi ve 2004’te WHO tarafından yayınlandı (29) (Tablo 2).

WHO/ISUP Derecelendirmesi

PUNLMP (düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal neoplazmlar), malign sitolojik özellikleri olmayan ama normal ürotelyal hücrelerin papiller konfigürasyonda gözlendiği lezyonlardır. Progresyon riskleri önemsiz olmakla beraber, tamamıyla benign değillerdir ve tekrarlama eğilimleri vardır (29).

Tablo 2: 1973 ve 2004 WHO derecelendirmesi (29)

1973 WHO derecelendirmesi

Ürotelyal papillom

Grade 1: İyi diferansiye

Grade 2: Orta diferansiye

Grade 3: Kötü diferansiye

2004 WHO derecelendirmesi

Ürotelyal papillom

Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlar

Düşük derece papiller ürotelyal karsinom

Yüksek derece papiller ürotelyal karsinom

2.1.7. Patoloji

2.1.7.1. Normal Mesane Ürotelyumu

Normal mesane ürotelyumu 3 ile 7 katman kalınlığındadır. Bir ya da daha fazla tabakadan oluşan ara hücreler bazal hücre tabakasının üzerinde yer alır. En yüzeyel tabaka ise büyük, düz ve şemsiye hücrelerinden oluşur. Ürotelyum lamina propriya bazal membranı üzerinde yerleşir. Lamina propriya, içinde düz kas lifleri bulunan tunika muskularis mukozayı içerir (25).

2.1.7.2. Epitelyal Hiperplazi ve Metaplazi

Epitelyal hiperplazi terimi nükleer ya da yapısal anormallikler olmaksızın hücre sayısında artışı ifade eder. Ürotelyal metaplazi genellikle mesane tabanında, sıklıkla fokal alanlarda epidermoid (squamoz metaplazi) ya da glandular (adenomatöz hiperplazi) gelişim şeklinde, nontransizyonel epitelyal görünümündedir. Hücrel atipiden yoksun squamoz metaplazi ya da belirgin keratinizasyon benign bir durumdur. Von Brunn's nests lamina propriada yerleşmiş benign görünümlü adalardır. Sistitis sistika, Von Brunn's nestslerinde, yuvanın merkezindeki ürotelyumun eozinofilik likefaksiyona uğramış şeklidir. Sistitis glandularis de sistitis sistikaya benzer, ancak farklı olarak transizyonel hücreler glandüler metaplaziye uğrarlar. Sistitis glandularis adenokarsinom için bir prekürsör olabilir (25).

2.1.7.3. Preneoplastik Proliferatif Anormallikler

Atipik hiperplazi epidermal hiperplaziye benzer, farklı olarak nükleer anormallikler ve şemsiye hücrelerinde parsiyel yer değişiklikleri bulunur (25).

2.1.7.4. Displazi

Displazi terimi normal ürotelyum ve karsinoma in-situ (şiddetli displazi) arasındaki epitelyal değişikliklerdir. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli normal epitelyal polaritede saptanmayan bazal yerleşimli nükleuslara sahiptir. Displastik epitelyum artmış ve mitotik resimler içermez. Chang ve arkadaşları (1999) orta derecede displaziye sahip 26 hastadan 4'ünde (%15) yüksek gradeli ürotelyal kanser tespit etmişlerdir (ortalama takip süresi 3,5 yıl) ve bunlardan üçünde kas invazyonu olduğunu belirtmişlerdir (25).

2.1.7.5. İverted Papilloma

İverted papilloma kronik inflamasyona ya da mesane çıkışındaki obstruksiyona bağlı gelişen benign proliferatif bir lezyondur. Papiller çıkıntılar mesane lümeninden çok fibromüsküler stromaya doğru ilerler. Lezyon genellikle ince bir normal ürotelyum tabakası ile kaplıdır. İverted papillomalar sistitis sistika ya da squamoz metaplazi alanları içerebilir. İverted papillomaların malign transformasyonu nadir olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte inverted papillomaların transizyonel hücreleri karsinoma ile birlikteliği daha sıktır (25).

2.1.7.6. Nefrojenik Adenom

Nefrojenik adenom histolojik olarak primitif renal kolektör tübüllerden kaynaklanan nadir bir lezyondur. Bu ürotelyumun travmaya, enfeksiyona ya da radyoterapiye metaplastik bir cevabı olup, sıklıkla dizüri ve pollaküriyle birlikte. Ödem ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu sıktır, fakat nükleer atipi ya da mitotoik aktivite azdır (25).

2.1.7.7. Vezikal Lökoplaki

Lökoplaki belirgin keratinizasyon, aşağıya doğru büyüyen çıkıntılar (akontozis), selüler atipi ve displazi ile karakterize squamoz metaplazidir. Normal ürotelyumun zararlı uyarana cevabı olarak ortaya çıktığına inanılmaktadır ve genel olarak hastaların %20'sinde squamoz hücreli karsinoma ilerleyebilen premalign bir lezyon olarak kabul edilmektedir (25).

2.1.7.8 Psödosarkom (Postoperatif İğ Hücreli Nodül)

Postoperatif iğ hücreli nodül mesane sarkomuna benzeyen nadir bir lezyondur. Alt üriner sistem girişimi ya da enfeksiyonundan birkaç ay sonra iğ hücrelerinin reaktif proliferasyonu ile oluşur. Bu lezyonlar yanlış olarak malign olarak yorumlanmıştır ve uygunsuz olarak radikal cerrahi uygulanmıştır. Genellikle leiomyosarkom ile karıştırılırlar (25).

2.1.8. Ürotelyal Karsinom

2.1.8.1. Karsinoma İn Situ

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

situ ve derin invazyonu olan mesane kanserinin her ikisinde de p53 geninin delesyon ve/veya mutasyonu ile birlikte bu gene bağılı protein ürünlerinde de değişiklikler görülmektedir. Bu karsinoma in situ'nun invaziv mesane kanserinin başlangıç lezyonu olduğu konusundaki tartışmayı desteklemekle kalmaz, aynı zamanda p53 anormalliklerinin nadiren görüldüğü düşük gradeli papiller tümörlerinin başlangıcı olma olasılığını da büyük ölçüde ortadan kaldırmış olur (25).

2.1.8.2. Transizyonel Hücreli Karsinom

Mesane tümörlerinin %90'dan fazlası transizyonel hücreli karsinomdur. Bu fikir birliği konferansında WHO ve ISUP patoloğları bunları ürotelyal kanserler olarak isimlendirmeye karar vermişlerse de bu terim squamoz kanserler ve adenokanserler gibi diğer kanser tiplerinde ürotelyumda bulunabilmesinden dolayı patoloğ olmayanlarda bir miktar kavram kargaşası yaratabilir. İsimden bağımsız olarak ürotelyal (transizyonel hücreli) kanserler normal ürotelyumdan, mukozada papiller katlantıları olan artmış sayıda epitelyal hücre tabakaları, hücre polaritesinin kaybı, tabandan yüzey tabakalara doğru anormal hücre maturasyonu, artmış çekirdek/stoplazma oranı, belirgin nükleoli, kromatin kümeleşmesi ve artmış sayıda mitoz ile ayrılır. Ürotelyal karsinomlar tümör büyüme şekillerine göre birtakım farklılıklar gösterir. Bunlar arasında papiller, sesil, çevreye yayılan, nodüler, mikst ve yassı, epitelyum içine doğru büyüyen (karsinoma in situ) sayılabilir. Mesane tümörlerinin yaklaşık %70'i papiller, %10'u nodüler ve %20'si mikst tiptedir. Mesane kanseri için üzerinde uzlaşmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. En çok kullanılan sistemler ise tümör hücrelerindeki anaplazinin derecesi göz önünde tutularak yapılmaktadır. Tümör derecesi (grade) ve evresi (stage) arasında güçlü bir bağlantı bulunmaktadır Buna göre iyi diferansiye ve orta derecede diferansiye tümörler yüzeysel olmaya meyilliyken az diferansiye olan daha çok kas invaziv tiptedir. Düşük dereceli (tamamı iyi diferansiye ve birçoğu da orta derece diferansiye) tümörlerin ve yüksek dereceli (kötü diferansiye) tümörlerin temelde birbirinden farklı orjinleri olduğu konusundaki yaygın ve kabul görmüş klinik kanıtı, günümüzde destekler nitelikte moleküler ve sitogenetik veriler bulunmaktadır. Buna göre birinci grupta yer alan tümörler kromozm 9q üzerindeki tümör baskılayıcı genlerden bir ya da

birkaçının kaybı sonucu oluşmakta iken ikinci grupta yer alanlar, daha önceki olaylara benzer şekilde p53, pRb ve/veya p16 değişiklikleri sonucu oluşmaktadır. Papilloma (grade 0) ince bir fibrovasküler çekirdek etrafında normal mesane mukozası bulunan papiller bir lezyondur. Yediden fazla epitel tabakası bulunmaz ve histolojik olarak herhangi bir anormallik yoktur. Bu lezyon ürotelyal (transizyonel hücreli) kanserlerden farklı olarak, son derece nadir görülür ve endoskopik rezeksiyon sonrası hemen hemen hiç nüksetmez, bundan dolayı tek başına görülürse, kural olarak benign bir neoplazm olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte histolojik bir papilloma aynı mesanede daha yüksek dereceli bir ürotelyal kanserle beraber bulunabilir ve bu nedenle tam anlamı ile benign olmasının kesin olmayabileceği akılda tutulmalıdır. İyi diferansiye (grade 1) tümörler ince bir fibromusküler sapla birlikte yedi kattan daha fazla tabakaya kalınlaşmış bir ürotelyuma sahip ve hücrelerinde az miktarda anaplazi ve pleomorfizm bulunan tümörlerdir. Tabandan yüzeye doğru görülen hücresel olgunluk karmaşası azdır ve az miktarda mitotik şekillere rastlanır. Mukoza tarafından çevreledikleri takdirde bunlar, WHO ve ISUP tarafından düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal tümörler olarak adlandırılmaktadır. Bununla birlikte tek başına saptandıklarında bile genellikle nüks ederler ve nüks tümörler daha yüksek histolojik grade ve evrede olabilir. Bu görünümde olan lezyonlar aynı mesanede ve de çoğunlukla aynı tek tümör de daha yüksek dereceli kanser olarak bulunabilmektedir. Orta derece diferansiye (grade 2) tümörler daha geniş bir fibrovasküler çekirdeğe sahip, tabandan yüzeye doğru hücresel olgunlaşma dağılımı daha fazla olan ve hücre polarite kaybı daha yüksek olan tümörlerdir. Çekirdek stoplazma oranı daha fazla olmakla birlikte daha fazla nükleer pleomorfizm görülür ve çekirdekçik daha belirgindir. Mitotik şekillere daha fazla rastlanır. Bu tümörler yeni WHO ve ISUP sınıflandırmasında düşük dereceli (low grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır. Kötü diferansiye (grade 3) tümörler yeni WHO ve ISUP sınıflandırmasında yüksek dereceli (high grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır. Tabandan yüzeye doğru gidildikçe hücrelerde farklılaşma görülmez. Yüksek çekirdek ve stoplazma oranı ile birlikte belirgin nükleer pleomorfizm göze çarpar. Mitotik şekillere sık rastlanır (25).

2.1.8.3. Squamoz Hücreli Karsinom

İngiltere’de mesane kanserlerinin %1’ini oluşturmakta iken Amerika Birleşik Devletleri’nde bu oran %3 ile %7 arasında değişmekte, Mısır’da ise oran %75’e kadar çıkmaktadır. Mısır’daki squamoz kanserlerin çoğu S.hematobium (şistozoma hematobium) enfeksiyonu ile ilişkilidir. Bu tür kanserler transizyonel hücreli kanserlere yakalanmış kişilere oranla ortalama %10 ile 20 yaş daha genç kimselerde görülmektedir. S.hematobium enfeksiyonuna bağlı kanserler ekzofitik, nodüler ve dallanan lezyonlar olup genellikle iyi diferansiyedirler, lenf nodu ve uzak metastaz oranları daha düşüktür. Uzak metastaz oranının düşük olma nedeninin kronik şistozoma enfeksiyonuna bağlı kapiller ve lenfatik fibrozise mi yoksa bu tümörlerin göreceli olarak daha düşük histolojik grade olmasına mı bağlı olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. S. Haematobium enfeksiyonuna bağlı olmayan squamoz hücreli kanserler genellikle üriner taşların ya da uzun uzun süreli kateterizasyonun kronik irritasyonuna, kronik üriner enfeksiyonlara ya da mesane divertikülüne bağlı ortaya çıkmaktadır. Squamoz hücreli karsinoma karakteristik olarak squamoz inciler adı verilen birbirinden ayrık hücre topluluklarında oluşan keratinize adalar şeklindedir. Değişik derecelerde histolojik farklılıklar gösterebilir. Agresif ürotelyal kanserde olduğu gibi, squamoz hücreli kanserlerde en sık p16 ve p53 anormallikleri görülür. Ancak iki tümör tipi arasında gen dilimlerinin mekanizmaları farklılık göstermektedir (25).

2.1.8.4. Adenokarsinoma

Adenokarsinomalar primer mesane kanserlerinin %2’sinden azını oluşturur. Primer vezikal, urakal ve metastatik diye üç gruba ayrılır. Adenokarsinomalar aynı zamanda barsaklardaki üriner kalıntılarda, ogmentasyonlarda, poşlarda ve üreterosigmoidostomilerde görülebilir (25).

2.1.9. Mesanenin Ürotelyal Olmayan Tümörleri

2.1.9.1. Küçük Hücreli Karsinom

Mesanenin küçük hücreli karsinomunun nöroendokrin hücrelerden ya da dendritik hücrelerden kaynaklandığına inanılmaktadır. Küçük hücreli karsinomlar, değişici epitel hücreli kanser elemanlarıyla aynı tümörde karışık olarak da bulunabilirler. Nöroendokrin belirleyiciler gösterirler, örneğin spesifik enolaz pozitif boyanabilirler. Genellikle agresif tümörler olup erken vasküler ve kas invazyonu gösterirler (25).

2.1.9.2. Karsinosarkom

Karsinosarkomlar oldukça malign tümörler olup, malign mezenşimal ve epitelyal elemanlar içerirler. Mezenşimal elemanlar genellikle kondrosarkom ve ya da osteosarkomdur. Epitelyal elemanlar transizyonel hücreli kanser, yassı hücreli kanser ya da adenokanser olabilir. Bunlar nadir tümörler olup genellikle orta yaşlı erkeklerde olur. En sık semptomu ağrısız hematüridir. Prognoz sistektomi, radyoterapi ve/veya kemoterapi ile yapılan agresif tedaviye rağmen kötüdür. Bazı ürotelyal kanserler belirgin iğsi hücre komponenti içerirler ve bazen sarkomatoid kanser olarak adlandırılırlar. Bunlar da kötü prognozlu agresif tümörlerdir, ancak bunların gerçek karsinosarkomla karıştırılmaması gerekir (25).

2.1.9.3. Metastatik karsinom

Mesane sekonder olarak başka bir yerin primer kanseri tarafından tutulabilir. En sık primer yerleri prostat, over uterus, akciğer, mesane, böbrek ve mide olup primer melanoma, lenfoma ve lösemi de mesaneyi tutabilir (25).

2.1.9.4. Nonepitelyal Mesane Tümörleri

Mesane tümörlerinin %1-5'i nonepitelyal kökenlidir. En sık görülen nonepitelyal mesane tümörleri aşağıdaki bölümlerde anlatılmıştır (25).

Nörofibrom

Nörofibrom, sinir kılıfının benign tümörü olup, Schwann hücrelerinin aşırı büyümesi ile olur. Multipl nörofibromlar, değişken penetrans özellikli kalıtsal otozomal-dominant geçişli olabilir (Nörofibromatozis). Mesanede nörofibromlar mesane duvarındaki ganglionlardan gelişir ve genellikle S-100 proteini ve tip IV kollojen için immünohistokimyasal olarak pozitif boyanır. Mesane nörofibromatozisi genellikle çocuklarda ya da genç erişkinlerde klinik olarak belirgin hale gelirler ve semptom olarak da idrar yolları obstruksiyonu, inkontinans, mesane irritabilitesi, hematüri ya da pelvik kitle oluşturabilirler (25).

Feokromasitoma

Mesane feokromasitoması tüm mesane kanserlerinin %1'inden azını ve tüm feokromasitomaların %1'inden azını oluşturur. Genellikle trigon bölgesinde paraganglionik hücrelerden köken alır. Cinsiyet yaşı yoktur ve pik insidans yaşı ikinci ile dördüncü dekatlar arasındadır. Feokromasitomaların yaklaşık %10'u maligndir ve reyonel lenf nodlarına ya da uzak bölgelere metastaz yapma kapasitesi bulunur. Malignite tümörün histolojik özelliklerinden çok klinik davranışına göre belirlenir. Mesanedeki feokromasitomaların çoğu hormonal olarak aktiftir ve hastaların üçte ikisinde mesanenin dolması ve/veya boşalması hipertansiyon ya da senkop krizlerine neden olur. Hematüri hastaların sadece yarısında gelişir. Sistoskopik muayenede tümör, intakt ürotelyum ile örtülü bir submukozal nodül olarak görülür. Histolojik olarak tümör eozinofilik stoplazmalı polihedral hücre topluluklarından

oluşur. Parsiyel sistektomi ile birlikte tümörün komple eksizyonu, mesane feokromasitomali hastalarda tercih edilen tedavi seçeneğidir. TUR hiprtansif bir krizi presipite edebileceğinden genellikle kontrendikedir (25).

2.1.9.5. Primer Lenfoma

Primer mesane lenfoması submukozal lenf folliküllerinden köken alır ve nonepitelyal mesane tümörlerinin en sık ikinci tipidir. Pik yaşı 40 ile 60'tır ve kadınlar erkeklerden daha çok etkilenir. Malign lenfomaların tüm histolojik tipleri mesanede görülür ve tedavi yaklaşımı diğer bölge lenfomaları ile aynıdır (25).

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

Bu nadir primer mesane tümörleri vücudun diğer bölgelerindeki benzer tümörler ile aynı özellikleri gösterir ve tedavileri benzerdir (25).

2.1.9.7. Sarkom

Normalde mesanede bulunan hücre tiplerini içeren malign bağ dokusu tümörleri arasında anjiosarkom ve leiomyosarkom bulunur (25).

a) Anjiosarkom ve Hemanjiosarkom

Mesane duvarında gelişen anjiosarkomlar oldukça nadir tümörlerdir. Hemen hemen tüm hastalarda çoğu zaman masif, bazen de hayatı tehdit eden hematuri görülür. Histoloji olarak belirgin papiller endotelyal proliferasyon ile birlikte dilate vasküler kanamalar içerirler. %20'i kadarı daha önceden varolan hemanjiomlardan gelişir. Bu tümörler hızlıca hematojen bölgelere ve daha az olarak da rejyonel nodlara metastaz yapar. Hemajiosarkomlar anjiosarkomlardan daha sık olsa a yine de oldukça nadir lezyonlardır. Genellikle makroskopik hematuriyeye neden olmaları ile tanı alırlar. Hemanjiomlar çoğu zaman oldukça küçüktür ve genellikle komple endoskopik rezeksiyon ile tedavi edilebilirler (25).

b) Leimyosarkom

Leimyosarkom erişkinlerde mesanede oluşan en sık malign mezenkimal tümördür. Erkeklerde kadınlardan iki kat daha sıktır. Gross olarak submukozal nodül ya da ülser kitle olarak görülür. Histolojik olarak iğ şeklindeki hücreler paralel demetler halinde dizilir. Nükleer anomalilerin varlığı leimyosarkomu benign bir leimyomdan ayırır. Leimyosarkomlar agresif cerrahi eksizyon gerektirirler (25).

c) Rabdomyosarkom

Rabdomyosarkomlar herhangi bir yaşta görülebilirse de çocuklarda daha sıktır. Çocuklardaki embriyonal rabdomyosarkomlar karakteristik olarak mesane tabanında polipoid lezyonlar oluşturur ve sarcoma botryoides olarak adlandırılır. Erişkin rabdomyosarkomları üç hücre tipi içerir: İğ hücre, alveolar hücre ve dev hücre. Bu agresif tümörler radyoterapi ya da kemoterapiye kötü yanıt verirler ve genellikle prognoz kötüdür (25).

d) Diğer Sarkomlar

Oldukça nadir görülen mesane liposarkomu, kondrosarkomu ve osteosarkomu tek başına ya da karsinosarkom gibi malign epitelyal elemanlar ile birlikte olabilir. Genellikle agresif eksizyonel tedavi gerekir (25).

2.1.10. Transizyonel Hücreli Karsinomunun Yayılma Şekilleri

2.1.10.1. Direk Yayılım

Malign transizyonel epitel hücrelerinin bazal laminayı aşarak alttaki lamina propria'nın bağ dokusuna erişmeleri ve sonrasında muskularis propria ve perivezikal yağ dokusuna kadar ulaşmalarını içeren tümör invazyonu süreci, aralarında damar oluşumunun uyarılması (anjiogenez), kollojenazların devreye girmesi sonucu gerçekleşen proteoliz, artmış hücre hareketlilik, çoğalma ve bölgesel denetim mekanizmaları özellikle de immün sistemden kaçma gibi birçok biyolojik olayı içermektedir. Bunlara ek olarak hücre adezyon molekülleri ve ekstraselüler matriksin diğer bileşenlerinin ürotelyal hücreleri birbirine ve altlarında bulunan bazal laminaya bağlamasından dolayı, bölgesel hareketlilik ve hücrelerin birbirlerinden ayrılabilmesi için bu bağlantıların aşılması gerekmektedir. Mesane kanserli hastaların idrarlarında anjiogenik faktörler bulunmakta ve bu tür aktiviteden sorumlu maddeler arasında otokrin motilite faktörü, asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörleri (FGF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörleri (VEGF) yer almaktadır. FGF'lerin ürotelyal hücreler tarafından üretildiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Bununla birlikte normal ürotelyumun bazal laminasında olduğundan daha düşük konsantrasyonlardadır. Sonuçta; bazik FGF'nin kısmen mesanenin bazal membranı ve detrusörün yıkımı sonucu salgılandığı ve buradan tümörün mikroçevresine ulaşarak komşu damarların endoteline bağlandığı söylenebilir. Otokrin motilite faktörü hem yeni damar oluşumu hemde normal ürotelyal hücrelerin hareketliliğinde rol oynamaktadır. Malign transizyonel epitelyum hücre dizileri proteazlar

içerir, bunlar arasında öncelikle bazal lamina ve daha altta yer alan lamina proprianın bağ dokusunu yıkabilen tip IV kollojenaz ekspresyonunun invaziv histoloji ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Tip IV kollojenazların çoğu ve kalsiyum bağlayan proteazlar ailesine mensup MMP'lerdir. Bunlar metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP) tarafından inhibe edilir, diğer proteazlar(çoğunlukla diğer MMP'ler) tarafından aktif hale getirilmeye ihtiyaç duyan proenzim formunda salgılanırlar ve bazı substrat ve sekansları paylaşırlar. Bu maddelerin doku, serum ve idrardaki konsantrasyonları ile tümörün klinik davranışı arasında bağlantı vardır. E-cadherin gibi major intraselüler adezyon molekülleri ve transmembran proteinlerinden olan integrinler de invazyona karşı önemli bariyerdir ve invaziv tümörlerde bozulmuş olabilir. İnvaziv tümörlerde E-cadherin ve α , β ve/veya γ cateninlerin ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur ve bu durum mesane kanseri olan hastaların yaşam sürelerindeki azalma ile ilişkilidir. Mesane kanserinin lokal invazyonu üç yolla gerçekleşir. En sık görülen şekli tümörlerin yaklaşık %60'ında görülen ve primer mukozal lezyonun altında geniş bir yüzeye yayılmış kanser hücreleri ile karakterize kitlesel yayılımdır. Tümörlerin yaklaşık %25'inde (tentacle-like) dokunaç benzeri invazyon ve yalnızca %10'unda da normal görünümlü mukoza altında büyüyen tümör hücrelerinin bulunduğu lateral yayılım görülür. Lamina propriya ve daha sıklıkla muskularis propriaya giren malign ürotelyal hücreler kan damarlarına ve lenfatiklere ulaşarak buralardan bölgesel lenf nodlarına ve uzak bölgelere metastaz yaparlar (25).

2.1.10.2. Metastatik Yayılım

Kabaca iyi ya da orta derecede diferansiye yüzeyel papiller tümörü olan hastaların %5'inde, yüksek gradeli yüzeyel kanseri (karsinoma in situ da dahil olmak üzere) olan hastaların da yaklaşık %20'sinde en sonunda vasküler ya da lenfatik yayılım görülür. Yüzeyel kanseri olan bazı hastalarda latent uzak metastazlar bulunur ve bu hastaların büyük çoğunluğu, lezyonları patolojik evreleme sırasında daha düşük gösterilen ve aslında kasa invaziv tümörleri olan hastalardır (25).

Lenfatik Yayılım

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

Hematojen Yayılım

Vasküler metastazlar en sık karaciğere (%38), akciğere(%36), kemiğe (%27), adrenal bezlere(%21) ve bağırsaklara(%13) olur. Bunların dışındaki herhangi bir organa da metastaz olur. S.Haematobium'a bağlı mesane kanserlerinde kemik metastazları daha sık görünür (25).

İmplantasyon

Mesane kanserlerinin bir yayılım şekli de abdominal yaralar, soyulmuş ürotelyum, rezeke edilmiş prostatik fossa ya da travmatize olmuş üretra yolu ile gerçekleşen implantasyondur. İmplantasyon en sık yüksek gradeli tümörlerde görülür. Benzer şekilde endoskopik rezeksiyon sırasında mesanenin yanlılıkla ya da kazara perfore edilmesi tümör ekini ya da metastazına yol açabilirse de bu çok da sık görülen bir durum değildir (25).

2.1.11. Tedavi

2.1.11.1.Yüzeyel Mesane Tümörü Tedavisi

Yüzeyel mesane kanseri terimi Ta, T1 ve Tis lezyonlarını içerir. Yüzeyel mesane lezyonlarının tanı ve tedavisindeki esas yöntem endoskopik olup, genellikle sistoskopi ve TUR ile yapılmaktadır. İntravezikal tedaviler rezidüel hastalıkta ya da hastalık profilaksisinde tamamlayıcı tedavi olarak faydalı olmaktadır (25).

a) Yüzeyel Mesane Tümörünün Endoskopik Tedavisi

Sistoskopi yüzeyel hastalığın tanısını doğru koymada ve tedavide oldukça önemlidir. Üretra, prostatik fossa ve tüm ürotelyum incelenmelidir. Ayrıca görülen lezyonların yeri, sayısı ve morfolojisi (papiller, nodüler, sesil, kadifemsi) kaydedilmelidir. Üreteral orifisler; lokalizasyonu, orifisten idrar ya da kan gelmesi (üst üriner sistem daha detaylı incelenmesi gereklidir) ve komşu ya da intraluminal düzensizlikler değerlendirilmelidir. Kanser tanısında sistoskopi altın standarttır. Yeni gelişen teknoloji ile sorgulanmaya başlanmıştır. 5-aminolevulinik asit'in (5-ALA) sitoskopide kullanımı ile ürotelyal anormalliklerin tanısında daha sensitif (%96,9'a karşın %72,7) sonuçlar elde edilmiştir. Bu işlemde mesane içine sistoskopiden 2-3 saat önce %3'lük 5-ALA solüsyonu verilir ve 375-445 nm aralığındaki ışık kaynağı ile aydınlatılır. Ürotelyumun değerlendirilmesi 30 ve 70 derecelik rijid ya da fleksibl sistoskop kullanılarak yapılır. Şüpheli lezyondan cold-cup biyopsi alınır. Mesane tümörü TUR'u genellikle kesici lup ve elektrokoter aparatları içeren 24–26 F rezekteskop yardımıyla yapılır. Lezyonların büyük çoğunluğunda kesme ve koterizasyon işlemi birlikte uygulanırken, üreteral darlık riskini azaltmak için üreteral orifise yakın lezyonlarda sadece kesici kullanılmalıdır. Salin elektrik iletimine bağlı problemlere yol açtığından irrigasyonda steril su ya da mannitol tercih edilir. Mesane divertikülü durumlarında, divertikülün boynunu rezeke etmeli ve bu yapıda derin TUR'dan kaçınılmalıdır. Cold-cup biyopsi ve koterizasyon bu

durumda yeterli olabilir. Ortotopik mesane yapılması düşünüldüğünde ya da karsinoma in situ varlığında, mesane biyopsilerine ilaveten, üretra ve prostat biyopsilerinin alınması faydalı olabilir. Standart bazı durumlara rağmen TUR'un etkinliği beklenenden az olabilir. TUR orijinal işlemde birkaç gün ya da birkaç haftalık süre içinde tekrarlandığında olguların %40-75'inde rezidüel tümör izlenebilir. Pek çok olguda orijinal rezeksiyon alanında persistan hastalık mevcuttur. Özellikle T1 tümörler değerlendirildiğinde olguların %25'i kadarında tekrarlayan TUR ile kötü prognostik bulgular gösterilebilir (birlikte karsinoma in situ, yaygın T1, grade III hastalık; ya da evre T2'den daha yüksek hastalık gibi). Yüksek grade'li T41 lezyonların durumu sınırda ise ve özellikle ilk patolojik incelemede kas görülmemiş ise tekrar TUR yapılması uygun olacaktır (25).

1- TUR'un Yan Etkileri

Başlıca yan etkilerinden biri mesane perforasyonudur. Perforasyonun ekstrapéritoneal mi yoksa intrapéritoneal mi olduğunun ayırımı yapılması gerekir. Ekstrapéritoneal perforasyon kateter drenajı ile tedavi edilebilirken, intrapéritoneal perforasyonlar tek başına drenaja yanıt vermezler ve açık cerrahi onarım gerekir. Perforasyon insidansı mesanenin aşırı doldurulmasından kaçınmak, yan duvar lezyonlarının rezeksiyonunda obturator sinir refleksi cevabını azaltmak için ansetezik paralizi uygulamak gibi teknik detaylarla azaltılabilir. Yüzeysel lezyonların metastatik yayılımı mesane perforasyonu sonucu olabilir. Üreteral orifis TUR sonrası kısmen ya da tamamen daralabilir. Şayet orifiste hasar şüphesi varsa, üst traktın ultrasonografik görüntülenmesi ve erken dönemde tekrar sistoskopi yapılmalıdır. Orifisin balon dilatasyonu durumu düzeltmek için sıklıkla başarılı olmaktadır (25).

2- Komşu Ürotelyumdan Doku Biopsisi

Ana lezyon dışındaki mesane ürotelyumunun durumu tedaviye cevap ve hastalığın sonucu hakkında farklı tanısal bilgiler sağlayabilir. Cold-cup biopsiler genel olarak kas invazyonu

hakkında bilgi sağlamaz, fakat yaygın yapılmış koterizasyonunun yanıtıcı etkileri olmadığından çevreleyen mukozanın doğru değerlendirilmesini sağlar (25).

3- Laser Tedavisi

Yüzeyel mesane kanserinde lazer tedavisinin kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Neodymium: yttrium-aluminum-garnet (Nd: YAG) lazer sıvı ortamlardaki optimal özelliklerinden dolayı diğer cihazlardan çok daha fazla kullanılmıştır. Non-kontakt türünde, 3 saniye içinde 35W optimal güçle koagülasyon yapabilir. Çok az kanama olur ve obturator refleksi ortaya çıkmaz. Maliyetin yanı sıra bu teknolojinin temel eksikliği patolojik analiz için doku alınmamasıdır. Bu tür bir tedavi için rekkürren, düşük grade'li hastalar uygundur. Nd: YAG lazer'e ilaveten, Holmium: YAG ve potasyum titanyl fosfat (KTP) lazerler de yüzeyel mesane kanserini tedavi etmek için kullanılmaktadır. Lazer tedavisinin en önemli komplikasyonu, lazer enerjisinin komşu dokulara dağılması ve enerjinin yoğun olduğu zamanlarda ise perforasyonla sonuçlanmasıdır (25).

4- Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi 1,5-2 mg/kg dozda fotosensitize edici bir ajanın, genellikle porfimer sodyum (photofrin), sistemik olarak verilmesiyle yapılmaktadır. İki üç gün sonra madde normal dokudan temizlenir, hastaya intravezikal tedavi olarak kırmızı lazer ışığı (630 nm) 12–20 dakika süreyle uygulanır. İntravesikal olarak intralipid kullanımıyla lazer ışığının çok daha uniform olarak dağılması sağlanır. Hastalarda irritatif mesane semptomları meydana gelir ve 6–8 hafta boyunca direkt güneş ışığından kaçınılmalıdır (25).

b) Yüzeyel Hastalıkta Sistektomi

İntravezikal tedevinin başarısız olduğu persistant ya da rekürren, yüksek riskli yüzeyel hastalığı olan sağlıklı hastalarda tekrar tekrar intravezikal tedaviyi denemek hastalığın progresyonu için önemli bir risk taşıdığından sistektomi yapmak uygun olacaktır. Yüzeyel hastalıkta sistektomi mesaneyi non-fonksiyone hale getiren çok sayıda düşük ve orta gradeli hastalıkta ya da erken intravezikal tedaviye yanıt vermeyen yüksek riskli hastalarda uygundur. Erken sistektomi özellikle multifokal yerleşimli ise yüksek grade'li T1 hastalıkta bir seçenektir, fakat genellikle bir kür intravezikal tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinden sonra tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (25).

c) Alternatif Tedaviler

1- Eksternal Radyoterapi

Yüzeyel mesane tümörünün tedavisinde radyoterapinin rolü kısıtlıdır ve genellikle major bir cerrahi girişime uygun olmayan ya da intravezikal tedaviye cevapsızlık durumunda sistektomiyi kabul etmeyen hastalarla sınırlıdır. İnterstisyel ya da eksternal tedaviler seçilmiş bir hasta grubunda orta düzeyde bir başarıyla kullanılmıştır. Radyoterapi ve TUR'a tam yanıt hastaların yaklaşık %75'inde elde edilmektedir. Ancak radyoterapinin tek başına etkisini değerlendirmek zordur. Eksternal radyoterapi ile 4 yıllık cevap oranları %44 ile %60 arasındadır. Rekürrens genellikle progresyon ve hastalık nedeni ölümle ilişkilidir. Radyasyon tedavisinin TUR ya da kurtarma sistektomiyle kombinasyonu 5 yıllık yaşamı %77'den %90'a çıkarmaktadır. Günümüzde yüzeyel mesane tümörü tedavisinde radyoterapinin rolü minimaldir (25).

2- Kemopreventasyon

Mesane kanserinde kemopreventasyon stratejileri, genellikle mesane kanseri hastaları popülasyonunda mesane tümörü rekürrens oranını azaltacak bir ajanın kullanımını içerir. Fazla su alımı mesane kanseri gelişim riskini yaklaşık %50 oranında azaltmıştır ve fazla su alan bireylerde (günde 2530 ml'den fazla)(0,51 relative risk [RR], %95 güvenli aralık [CI][32–80], az su alan bireyler (1290 ml' den az) arasında farklılık izlenmiştir (25).

3- Vitaminler

Mesane kanserinde en detaylı çalışılan ajan multivitaminlerdir. Rekürrens oranı çok yüksek doz vitamin verilen grupta %40 iken, RDA (önerilen günlük miktar) grubunda %80 olarak bulunmuştur. Yüksek doz vitaminler en çok düşük grade Ta lezyonlarda etkilidir. Bu bilgiye rağmen mesane kanserinden korunmada tek bir vitaminin rolünü destekleyen çok az kanıt vardır (25).

4- Diflorometilornitin

Diflorometilornitin (DFMO) poliamin sentezi yapan anahtar enzim olan ornitin dekarboksilazın irreversible bir inhibitörüdür. DFMO ile inhibisyon yapılan bir hayvan çalışmasında mesane kanser hücrelerinin enzim inhibisyonunda çok daha hassas olduğu gösterilmişti (25).

5- Soya Ürünleri

Soya isoflavonunun ve diğer soya fito-kimyasallarının çeşitli etkileri gösterildiği için kemopreventif ajan olarak soya ürünlerinin muhtemel bir rolü olduğu ileri sürülmektedir (25).

6- Siklojenaz İnhibitörleri

Siklojenazlar (COX-1 ve COX-2) indükleyici enzim olup araziidonik asitten prostaglandin oluşmasını katalizler. COX-1 normal ve neoplastik dokuda eksprese edilmesine rağmen, COX-2 sadece mesane tümörlerinde eksprese olur ve normal ürotelyumda görülmez. COX-2 protein ekspresyonu yüksek evreli tümörlerde daha fazladır. Bu ajanların ticari olarak temin edilmesiyle mesane kanserinde kemopreventif ajan olarak yerleri araştırılmaya başlanmıştır (25).

d) İntravezikal Kemoterapi

İntravezikal kemoterapi ilk kez gümüş nitratın tedavi edici ajan olarak kullanıldığı 1990'larda tanımlanmıştır. Kemoterapötik ajanlarla intravezikal tedavideki amaçlar, rekürrensi azaltmak, progresyonu önlemek ve TUR sonrası rezidüel hastalığı ekarte etmektir. İdeal ajan; pahalı olmamalı, lokal ya da sistemik verildiğinde minimal toksisitesi olmalı ve tek doz verilebilmelidir (25).

1- Bacille Calmette-Guérin

Attenué Mikobakterium olup tüberküloz aşısı olarak kullanılmaktadır ve pek çok kanserde anti-tümöretkisi olduğu gösterilmiştir. BCG halen yüzeysel mesane kanserinin tedavi ve profilaksisi için en etkili intravezikal tedavi şeklidir. Rezidüel hastalığın tedavisi gibi karsinoma in situ'nun tedavisinde de etkilidir ve rekürren yüzeysel hastalıkta profilaktik ajan olarak da kullanılır (25).

i) Etki Mekanizması

BCG'nin kesin etki mekanizması halen bilinmemektedir. Bununla beraber bir ilişkiyi başlatabilmek için BCG'nin tümör hücreleri ile fibronektin bağlanma proteini yoluyla temasa geçtiği gösterilmiştir. Bu bağlanmayı BCG'nin tümör hücrelerinin içine girmesi izler. BCG ile tedavi edilen hastaların idrarında tespit edilen İnterlökin-12, interferon gama'yı indükler, T-helper hücre (Th1) cevabının güçlü bir polarizatörüdür. Böylece, CD4 helper hücrelerinin CD8 sitolitik hücrelerine olan pozitif yüzde ve hücre içi yapışma moleküllerinin ekspresyonu artar. Bunun dışında antitümör yanıtın gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu ile alakalı olduğuna dair bilgiler de mevcuttur (25).

ii) Hazırlanması ve Verilmesi

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

sağlanan akış hızında verilmelidir. Travmatik kateterizasyon varlığında, tedavi birkaç gün ertelenmelidir. İdeal olanı, hastanın solüsyonu mesanesinde 2 saat tutmasıdır (25).

iii) BCG Endikasyonları

Karsinoma İn Situ

BCG'nin karsinoma in situ tedavisinde temel tedavi formu olarak tartışılmaz yeri vardır ve bu endikasyon Amerikan Sağlık ve Gıda Merkezi tarafından da onaylanmıştır. Pek çok klinik deney, bu tedaviyle ilk seferde hastaliksız kalma oranının %76 olduğunu göstermiştir. İlk tedavi yöntemi olarak karsinoma in situda BCG tedavisi sistektominin yerine kullanılmasına rağmen, 6 haftalık tedaviye cevapsızlıkta ya da erken rekürrens gösteren yüksek riskli hastalıkta eğer hastada klinik olarak uygunsu daha agresif tedavi endikedir (25).

Rezidüel Tümör

İntravezikal BCG rezidüel piller tümörleri efektif olarak tedavi edebilir ancak cerrahi rezeksiyon yapılabilecek olgularda kullanımı uygun değildir. Çeşitli araştırmacılar tek başına BCG tedavisiyle rezidüel tümörde cevabın %60 olduğunu göstermiştir (25).

Tümör Profilaksisi

T1 lezyonlar ve yüksek grade'li Ta lezyonlar genellikle komplet bir TUR'dan sonra BCG ile profilaktik olarak tedavi edilirler. Çok sayıdaki serilerde yalnız başına TUR'un etkinliği ile BCG ve TUR beraber kullanıldığındaki etkinliği karşılaştırılmıştır. İlk tek merkezli çalışmalar

tümör rekürrensini azaltmada %30'luk avantaj göstermiştir. Çeşitli büyük serilerde ise, BCG ve TUR yalnız başına TUR ile kıyaslandığında rekürrensteki azalma sırasıyla %65 ve %20 olup ortalama %40'lık bir avantaj söz konusudur (25).

iv) BCG Tedavisinin Kontrendikasyonları

BCG tedavisi immünsüprese ve immünkompromize hastalarda kontrendikedir. Genel performans düşüklüğü ve ileri yaş rölatif kontrendikasyonlardandır ve geçirilmiş tüberküloz hikayesi olan hastalarda yan etkilerin görülme insidansı yüksektir (25).

v) BCG Tedavisinin Yan etkileri

Hastaların çoğunda dizüri, pollaküri ve ani idrara sıkışma hissi gelişir. Yan etkiler antikolinergikler, asetaminofen ya da fenazopridin ile semptomatik olarak tedavi edilebilirler. Hematüri de hastaların yaklaşık %30'unda görülür. Persistan mikroskopik hematüri BCG verilmesi için rölatif bir kontrendikasyondur. Hafif bir ateş ya da hafif halsizlik hastaların büyük bir kısmında gelişebilir. Eğer ateş 24 saatten uzun bir süre 38,5 derecenin üzerinde devam ederse ya da ateş 39,5 derecenin üzerinde ölçülürse izoniazid tedavisi (3 ay boyunca günlük 300 mg) gereklidir. BCG sepsisi nadir (%0 ile %4) ama hayatı tehdit eden bir durumdur ve üçlü ilaç tedavisinin yanı sıra standart yaşam desteği ile tedavi edilmelidir. BCG ile lokal ya da sistemik hastalıkta, neden olan sık üriner patojenleri tanımak ve uygun şekilde tedavi etmek önemlidir (25).

2- Mitomisin C

Mitomisin C çapraz bağlanan bir ajandır, kısmen DNA sentezini inhibe eder. Diğer daha az anlaşılmiş mekanizmalar da etkinliği ne katkıda bulunur. En çok hücre siklusunun geç G1

fazına etkili olmasına rağmen hücre siklusuna spesifik olmadığı düşünülmektedir. 334 Kd'luk bir moleküler ağırlığa sahiptir. Mitomisin C genelde 6–8 hafta boyunca 20 ile 60 mg doz aralığında haftalık olarak uygulanır. Ortalama tam yanıt oranı yaklaşık %36'dır ve %19 ile %42 arasında rekürrenste azalma vardır. Mitomisin C'nin belirgin yan etkileri, mesane kapasitesinde azalma, palmar deskuamasyon ve ciltte raş'ın yanı sıra hastaların %40'ında meydana gelebilen kimyasal sistiti içerir. Ciltte temasından kaçınılmalıdır. Lökopeni ve mesane kontraksiyonu (%0,05) gibi diğer etkileri nadirdir (25).

3- Doksorubisin

Doksorubisin antrasiklin bir antibiyotiktir. DNA baz çiftlerine bağlanarak, topoizomeraz II'yi ve protein sentezini inhibe ederek etki eder. En büyük etkisi hücre siklusunun S fazındadır ama hücre siklusuna spesifik değildir. Moleküler ağırlığı 580 kD'dur ve sistemik yan etkileri sık değildir. Başlıca yan etkisi kimyasal sistittir (25).

4- Epirubisin

Doksorubisin'in bu derivesi benzer bir etki mekanizmasına sahiptir. 8 haftadan daha uzun sürelerle 50–80 mg/dl'lik dozlarda uygulanmaktadır. Yalnızca TUR yapılan hastalarda epirubisinin rekürrensi azaltmadaki başarısı %12-%15 kadardır (25).

5- Tiotepa: Trietilentiofosforamid

Tiotepa papiller mesane kanserinin intravezikal tedavisinde FDA tarafından onaylanan tek ajandır. Bu alkilleyici bir ajandır ve hücre siklusuna spesifik değildir. İyi tolere edilmesine karşın 189 kD'luk düşük moleküler ağırlığına bağlı olarak sistemik yan etkileri görülebilir.

Tedavi verilen hastaların %8 ile %55'inde lökopeni, %3 ile %31'inde trombositopeni gelişir. Birçok hastada irritatif işeme semptomları görülebilir (25).

6- Valrubisin

N-trifloroasetil adriamisin-14-valerat, doksorubisin'in yarı sentetik bir analogudur. Lipofiliktir ve kanser hücrelerine hızlı bir alımı vardır. Valrubisin G2 fazında hücre siklusunun durmasına sebep olur ve topoizomeraz II'yi inhibe eder (25).

7- Etoqlusid

Trietilenglikol diglisidil eter (262 kD) podofilin derivesidir. Alkilleyici ajan olarak davranır ve %1'lik solüsyonda uygulanır. Uygulama 4 ile 10 hafta ve haftada bir defadır. Acil işeme hissi ve sık idrar hissi hastalarda değişik sıklıkta görülmektedir. Hastaların %4'ünde alerjik deri reaksiyonları gözlenmektedir (25).

e) Diğer İmmünoterapi Yöntemleri

İnterferon

İnterferonlar birkaç hücre tipi tarafından üretilen antijen uyarılmasında görevli glikoproteinlerdir. İnterferonların nükleotid sentezi inhibe etme; antianjiogenez özellikleri; T ve B hücre aktivasyonunu arttıran sitokin salınımı gibi birçok antitümör aktiviteleri vardır. İnterferon %20 ile %43 tam yanıt oranıyla rezidüel hastalığın eradikasyonunda etkili olabilir (25).

Keyhole-Limpet Hemocyanin

Keyhole-Limpet Hemocyanin (KLH); bir yumuşakça olan *Megathura crenulata* hemolimfinin bakır içeren antijenik proteindir. Nonspesifik immünstimulandır ve transizyonel hücreli karsinomada potansiyel etkisi ilk olarak 1974'te gösterilmiştir. İntradermal, intralezyonel ve intravezikal olarak uygulanmaktadır (25).

Bropirimine

Bropirimine oral olarak emilen ve idrarda atılan bir arilpridinondur. İnterferon uyarıcısıdır, doğal öldürücü hücreleri ve tümör nekrozis faktör aktivasyonunu uyardığı ve doğrudan antitümör aktivite sergilediği gösterilmiştir (25).

f) İzlem

Düşük rekürrens ve progresyonlu tümörü olan hastalara 3 ayda bir sistoskopi yapılmalıdır. Eğer negetifse 9 ayda bir yapılmalı ve sonraki 5 yıllık süre için yıllık yapılmalıdır. Yüksek progresyonlu tümörü olan hastalarda 3 ayda bir sistoskopi ve idrar sitoloji yapılmalıdır. Eğer negetifse sistoskopi ve idrar sitolojisi iki yıllık periyotta her üç ayda bir, 3. yılda 4 ayda bir, 5 yıla kadar 6 ayda bir ve sonraki yıllarda yıllık tekrarlanmalıdır. Üst üriner sistemin yıllık araştırılması önerilir. Orta risk faktörlerine sahip hastalar(tüm hastaların yaklaşık üçte biri) her iki takip şemasının arasında bir takiple izlenmeli ve takip şeması kişisel ve subjektif faktörlere göre ayarlanmalıdır (29).

Ta ve T1 Tümörlerde Progresyonun Öngörülmesi

Hasta bazında kısa ve uzun dönem rekürrens ve progresyon risklerini ayrı ayrı öngörebilmek için EORTC skorum sistemi ve risk tabloları geliştirmiştir (Tablo 3 ve 4). Skorum sistemi en anlamlı altı klinik ve patolojik faktöre dayanmaktadır.

Tümör sayısı

Tümör büyüklüğü

Önceki rekürrens hızı

T evresi

CIS varlığı

Tümör derecesi

Tablo 3: Rekürrens ve progresyon skorlarının hesaplanmasında kullanılan değerler (29)

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

Tablo 4:Skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı (29)

Rekürrens skoru	1 yılda rekürrens olasılığı (%95 CI)	5 yılda rekürrens olasılığı (%95 CI)	Rekürrens risk grubu
0	%15 (%10, %19)	%31 (%24, %37)	Düşük risk
1-4	%24 (%21, %26)	%46 (%42, %49)	Orta risk
5-9	%38 (%35, %41)	%62 (%58, %65)	Orta risk
10-17	%61 (%55, %67)	%78 (%73, %84)	Yüksek risk
Progresyon skoru	<i>1 yılda progresyon olasılığı (%95 CI)</i>	<i>5 yılda progresyon olasılığı (%95 CI)</i>	<i>Progresyon risk grubu</i>
0	%0,2 (%0, %0.7)	%0.8 (%0, %1,7)	Düşük risk
2-6	%1 (%0.4, %1,6)	%6 (%5, %8.0)	Orta risk
7-13	%5 (%4.0, %7.0)	%17 (%14, %20)	Yüksek risk
14-23	%17 (%10, %24)	%45 (%35, %55)	Yüksek risk

2.1.11.2. İnvaziv ve Metastatik Mesane Kanserinin Tedavisi

a) Radikal Sistektomi

Endikasyon

Erkek hastada radikal sistoprostektomi, kadın hastada anterior egzenterasyon en-blok pelvik lenfadenektomiyle birleştirildiğinde, metastatik hastalığın olmadığı kas invaziv mesane kanserinde standart cerrahi yaklaşımlar olarak durmaktadır (25).

Cerrahi Teknik

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

kusursuzdur ve benzer şekilde tedavi edilmiş erkek hastalarda gözlemlenenlerle kıyaslanabilir durumdadır (25).

Erkek Üretrası

Sistoprostatektomi sonrası anterior üretra rekürrensini ve uzak ya da lokal metastazları etkileyebilecek risk faktörlerini belirlemeye yönelik sonraki girişimler, erkek hastada kanser tarafından prostatik üretra tutulumunun en önemli prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Sistoprostatektomi örneklerinin dikkatli bir şekilde adım adım kesitlerinin analizi transizyonel hücreli kanser tarafından prostatik üretra invazyonunu %43 insidansı olduğunu ortaya koydu. Karşılaştırmalı gözlemler esas alındığında, kutenöz diversiyon uygulanan erkek hastalar eğer karsinoma in situ varsa ya da gross tümör prostatik üretrayı tutmuş ise eş zamanlı ya da gecikmiş ürektomi için cesaretlendirilmelidir. Ortotopik rekonstruksiyon için aday olması düşünülen hastalar, frozen-kesit analizi tümörsüz bir distal üretral sınır göstermeden rezidüel üretrayı kullanma konusunda son sözün söylenemeyeceği konusunda uyarılmalıdırlar (25).

Kadın Üretrası

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

sınırı olan kadın hastalar, ortotopik rekonstrüksiyon için uygun olmayan hastalardır ve radikal sistektominin bir parçası olarak acil blok üreterektomi ile tedavi edilebilirler (25).

Üreteral Frozen Kesit Analizi

Üriner traktus rekonstrüksiyonundan önce sistektomi sırasında üreteral sınırın analizi standart bir uygulamadır. Bu prosedürün mantığı karsinomun ya da kısmen karsinoma in situ'nun distal üreteral sınırı tutabilmesidir. Ürologlar tarih boyunca saptanan kanserin temizlenebilmesi ve daha iyi uzun dönem lokal hastalık kontrolü sağlayabilmek için pozitif sınırları rezeke ettiler (25).

Sistektominin Verimliliği

Çeşitli seriler, preoperatif ve postoperatif hasta bakımdaki gelişmelerle, cerrahi teknikteki yeniliklerle, üriner traktus rekonstrüksiyonunun uzun dönem metabolik sonuçlarının da daha iyi tatmin edilebilmesiyle organa sınırlı hastalarda uzun dönem hastalığa spesifik sağ kalım beklenebileceğini göstermiştir. Uluslararası serilerden de cerrahi olarak tedavi edilen hastalar için benzer sonuçlar elde edilmiştir (25).

Lenfadenektominin Rolü

Pelvik lenfadenektomi iki sebepten dolayı invaziv mesane kanserli hastaların tedavisinde önemli bir kısım olarak durmaktadır. Pelvik lenfadenektomi, hastalığın lokal yayılımını anlamayı sağlar. Ek olarak çok sınırlı nodal tutulumu olan hastalar ek girişimlere gerek olmadan umulmadık yüksek oranlarda uzun dönem sağ kalırlar. Pelvik lenfodu metastazı riski tümörün evresiyle artar; evre pT3 ya da daha ileri evre hastalığı olan hastaların riski %30

ile %60 kadar, evre pT2 hastaların cerrahi sırasında pozitif lenf nodu riski %10 ile % 30 kadardır (25).

Radikal Sistektominin Komplikasyonları

Radikal sistektominin potansiyel komplikasyonları minör ve major morbiditenin yanı sıra mortaliteyi de içerir. Radikal sistektomide mortalite oranı %1 ile %2 dir. Eş zamanlı serilerde tüm komplikasyonların oranı %25 kadardır. Cerrahi prosedürle ilgili olanlar üç temel kategoriye ayrılır:

- (1) daha önceden varolan ya da komorbid durumlarla ilgili komplikasyonlar,
- (2) mesane ve komşu dokuların çıkarılmasından kaynaklanan komplikasyonlar,
- (3) radikal sistektomi sonrasında üriner traktus rekonstrüksiyonu amacıyla gastrointestinal traktus segmentlerin kullanımı ile oluşan komplikasyonlar.

Postoperatif pulmoner embolizm nadirdir (%2). Sistoprostatektomi yapılan hastaların %1 inden azında rektal yaralanma gelişir. Major vasküler yaralanma nadirdir. Hastaların postoperatif olarak %4 ile %10 unda barsak opstrüksiyonu gelişir. Bununla beraber %10'dan azında bu problemi düzeltmek için cerrahi girişim gerekir. Reflü olan sistemlerde üreteral enteral anastomik darlık nadirdir (%3), fakat reflü olmayan anastomoz tekniği yapıldığında bu darlık riski daha sıktır. Alt üriner sistemin çıkarılmasından sonra yapılan rekonstrüksiyonun şekline göre metabolik bozukluklar, vitamin yetmezlikleri, kronik idrar yolu enfeksiyonları ve böbrek taşı hastalıkları çeşitli derecelerde meydana gelir. Depresyon major cerrahi uygulanan hastalar arasında yaygın bir sorundur ve sistektomi popülasyonu da bu gruba dahildir (25).

Radikal Sistektomi Sonrasında İzlem

Egzenperatif cerrahi ve rekonstrüksiyon sonrası hastalar iki spesifik problem sebebiyle uzun dönem gözetime ihtiyaç duyarlar: (1) tümör rekürensi ve (2) barsağın üriner traktustaki interpozizyonuna bağlı komplikasyonlar. Tümör rekürensi en kolay periyodik aksiyel görüntüleme ile aranabilir. Evre pT1 hastalar için yıllık fizik muayene, kan biyokimyası ve akciğer filmi ile yıllık değerlendirme, pT2 hastalar için 6 aylık değerlendirme, evre pT3 hastalar için her üç aylık değerlendirme önerilir. Son gurup için altı aylık BT taraması da tesviye edilir (25).

b) Standart Cerrahi Tedaviye Ekler

Preoperatif Radyoterapi

Eldeki mevcut randomize veriler bölgesel ileri evre (T3) hastalar için preoperatif radyoterapi ile lokal kontrolün geliştirilebileceğini ileri sürmektedir, fakat bu müdehalenin sonucunda sağ kalım kazancı elde edildiğini göstermek zordur (25).

Neoadjuvan Kemoterapi

Nihai lokal tedaviden önce verilen kemoterapiye öncelikli ya da neoadjuvan kemoterapi denir. Bu yaklaşımın mantığı tümörün kemosensivitesini göstermeye imkân vermesi ve başka türlü opere edilemeyen lezyonlarda potansiyel evre düşürmesidir. Hasta bir cerrahi prosedürle güçsüzleştirilmeden önce kemoterapi uygulanarak mikrometastazların tedavisi genel medikal perspektiften bakıldığında cazip gözükmektedir. Bu yaklaşımın potansiyel dezavantajları,

patolojik evrelemeye karşın primer kliniğe güvenme sonucu oluşan hata ve kesin tedaviye geçişte gecikmeyi içereir (25).

Perioperatif Kemoterapi

Araştırmacılar sistektomi öncesi üç siklus, sonrasında iki siklusa ya da sistektomi sonrasında beş siklus metotreksat, vinblastin, dokrosubisin (adriyamisin) ve sisplatin tedavisi alan randomize 100 hastayı değerlendirdiler. 32 aylık takiplerde perioperatif rejim alan grupta büyük lezyonlarda azalma yönünde bir eğilim olmakla birlikte iki çalışma grubu arasında sağ kalım bakımından bir fark belirlenememişti (25).

Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapideki mantık, metastatik hastalık kanıtları olan patolojik olarak evrenmiş hastaların sistemik tedaviden fayda görebilmesi, bunun lokal nüks ve uzak metastaz çıkması ihtimalini azaltabilmesidir. Adjuvan uygulamanın dezavantajları, metastatik hastalığı kanıtlanmış hastalarda sistemik tedavi verilmesinde gecikme, radyografik olarak gösterilebilir rezidüel hastalık yokluğunda tedaviye tümör cevabını değerlendirme zorluğu, adjuvan protokolün tamamlanmasını etkileyen postoperatif komplikasyonları ve major cerrahi sonrasında hastanın adjuvan terapiye uyumda azalmış isteğini içerir (25).

c) Standart Tedaviye Alternatifler

Radyoterapi

Radyoterapiyi tek başına radikal sistektomiyle kıyaslayan randomize çalışma yapılmamıştır. Konvansiyonel eksternal ışın terapisi hastaların %30-%50'sinde lokal invaziv tümörleri kontrol eder (25).

TUR ve Parsiyel Sistektomi

İyi tanımlanmış, küçük, yüzeysel invaziv mesane kanseri yıllardır TUR ya da parsiyel sistektomiyle tedavi edilmiştir. Bu deneyimlerin sonuçları küçük, düşük evre (T2) lezyonlu iyi seçilmiş hastalarda konservatif cerrahi monoterapinin mükemmel lokal ve uzak kontrol sağlayabileceğini göstermiştir (25).

2.1.11.3. Metastatik Mesane Kanserinin Tedavisi

a) Sistemik Kemoterapi

Metastatik mesane kanserli hastalar özellikle rezike edilemeyen, yaygın metastatik hastalık durumlarında rutin olarak sistemik kemoterapiyle tedavi edilmektedir. En sık başvuru alan ajanlar metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatin'dir. Bu ilaçları içeren rejimlerde hastaların yaklaşık %20'sinde tam yanıt görülmekle birlikte uzun dönem hastalısız sağ kalım nadirdir. MVAC, tek ajanlı tedaviye üstün olmasına rağmen belirgin toksisiteyle birlikte (%20'sinden fazlasında nötropenik ateş görülür) (25).

b) Yeni Ajanlar

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

c) Lokal Kurtarma ve Palyatif Tedavi

Kurtarma Sistektomisi

İnvaziv ya da bölgesel olarak ilerlemiş mesane kanserleri için konservatif ya da primer olarak cerrahi dışı tedavi seçen hastalarda konservatif tedavide kısmi yanıt gelişirse ve kalan hastalık klinik olarak mesaneye sınırlı ise tamamlayıcı cerrahi girişim gerektirebilir. Rezeksiyon sistemik tedavide tam yanıt elde edilen hastalarda yardımcı oluyor görünmekte, fakat rezüdüel ekstrevezikal hastalık için cerrahi uzun dönem sağ kalım avantajı vaad etmemektedir ve genelde cesaret kırıcı olabilir (25).

2.2. Sitokrom P450

İlaçlar bilindiği gibi büyük ölçüde karaciğerde, böbreklerde, gastrointestinal sistemde, ciltte ve akciğerde çeşitli enzimlerle metabolize olurlar. Bu enzimler, hücrenin endoplazmik retikulumunda bulunur ve mikrozomal enzimler olarak tanımlanırlar. İki tip ilaç metabolize eden enzim vardır.

I-Faz I enzimleri: Öncelikli olarak oksidasyon, redüksiyon, hidroksilasyon ve demetilasyon işlemlerini yaparlar. Bu işlemlerle yabancı maddeler (xenobiotik olarak bilinirler) metabolizma yolunda faz II ye hazırlanmış olur.

II-Faz II enzimleri: Glukronat veya sulfat ile konjugasyon ve asetilasyon işlemlerini yaparlar. Faz I metabolizması büyük ölçüde P450 enzimleri ile gerçekleşir. Bunlar "heme" içeren proteinlerdir ve birincil olarak karaciğerde bulunurlar. "450" rakamı; "heme" içeren karaciğer pigmentlerinin, karbonmonoksit bağlandıktan sonra absorbe ettiği ışığa ait dalga boyunun nanometre olarak en yüksek değerini ifade eder. P450 enzim sistemi; dışarıdan alınan ilaçlar, kimyasal maddeler, insektisidler, petrol ürünleri vb. maddeleri metabolize eden sistemdir. Birçoğunun da bilinmediği sanılmaktadır. Örneğin; tüm canlılarda 1992'de 221 tane P450 geni tanımlanırken bu rakam 1995'te 481 olmuştur. İnsanda 1998'e dek saptanan gen sayısı 50'nin altındadır. Bunların hepsi ilaç metabolizmasına karışmamaktadır. Bu enzimler hepatositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Karaciğer dışında; barsaklar, böbrekler, akciğer ve beyinde, büyük ölçüde de hücrelerin düz endoplazmik retikulumunda yer alırlar.

Enzimler; hidroksilasyon, dealkilasyon, deaminasyon, N-oksidasyon ve sulfoksidasyon gibi oksidatif tepkimeleri katalize ederler. Metabolize edilen lipofilik maddeler, daha polar hidrofilik bileşiklere dönüşürler ve bu şekilde vücuttan atılmaları olanaklı hale gelir. Metabolitler sıklıkla ana molekülden daha az aktiftirler, ancak aktif de olabilirler. Metabolitlerin toksik, karsinojen veya teratojen olmaları da mümkündür. Metaboliti karsinojen olan bir maddeyi metabolize eden enzimin indüksiyonu doğal olarak karsinojen etki yapacaktır Enzimler seçici değildirler ve birçok kimyasal konfigürasyonu tanıyabilirler. Ancak belli yapıdaki kimyasal maddelere bir ölçüde özgüllükleri olduğu söylenebilir. Bir enzimin yokluğunda metabolik yolun değişebilmesi nedeniyle metabolizma tamamen kaybolmaz, yalnızca etkinliği azalır. Diğer bir deyişle enzim aktivitesindeki değişikliklerde metabolizma başka bir enzim tarafından sağlanabilmekte, bu şekilde organizma olası tehlikeli

etkileşmelerden ve zehirlenmelerden korunmaktadır. Her dokuda P450 enzimlerinin dağılımını ve gen ifadelerini oluşturan düzenekler kendine özgü olup genetik olarak belirlenirler. CYP gen ifadelerini, yağ asitleri ve steroidler gibi endojen maddelerin yanı sıra dışardan alınan maddeler de etkileyebilir. Açlık ve diabet gibi patofizyolojik durumlar da yine gen ifadelerini değiştirebilirler. Bu şekilde ilaç metabolizmaları etkilenebilir, etkileşmeler artabilir. P450 enzimlerinin düzey ve aktivitelerini ise; substratlar, bilginin iletimi, mRNA düzeyi vb. gibi birçok etken belirlemektedir. İnsanda şimdiye kadar saptanmış en az 12 P450 gen ailesi vardır. Saptanabilmiş gen sayısı ise 50 kadardır. Enzimler amino asit sıralamasındaki benzerliklere göre gruplandırılırlar. Örneğin CYP2 grubu içinde aminoasit sırasındaki benzerlik en az %40'dır. CYP 2D grubunda ise bu oran %55 kadardır. Bazen iki enzimin aminoasit sırası birbirine o kadar benzer ki bunları ayırmak zor olabilir. Örneğin CYP3A3 ve 3A4 arasındaki benzerlik %98 kadardır. Bu gruplardan yalnızca 3 tanesi ilaçların metabolizmasından sorumludur.

Bunlar:

- 1- P450 1 (CYP 1),
- 2- P450 2 (CYP 2),
- 3- P450 3 (CYP 3).

Alt gruplar büyük harflerle gösterilir: CYP3A gibi. Bu gruplarda her bir enzim ayrı ayrı sayılarla gösterilir: CYP3A4 gibi. Tek bir hepatosit değişik P450 enzimlerini içerebilir. Bir enzim birden fazla ilacı metabolize edebileceği gibi, bir ilaç birden fazla enzimle de metabolize olabilir (30).

2.2.1. CYP1 Gen Ailesi

CYP1A ve CYP1B'den oluşur.

2.2.1.1. CYP1A

2,3,7,8- tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD), polisiklik aromatik hidrokarbonlar [PAHs, ör:3-metilklolantrenMC), benzo[a]-piren (BP)], b-naftoflavon (BNF) ve diğ er bileşikler tarafından indüklenebilen CYP1A1 ve CYP1A2 üyelerinden oluşur. CYP1A1 ve CYP1A2 enzimleri toksisite ve kanserin geniş oranlarına yol açan karsinojenik heterosiklik aromatik aminler/amidler ve polisiklik aromatik aminlerin metabolik aktivasyonunda kritik rol oynarlar. İnsan CYP1A1 ve CYP1A2 enzimlerinin aminoasid dizilimleri yaklaşık %70 benzerdir. CYP1A1 insan karaciğ erinde sadece çok düşük düzeylerde ifade edilir ve esasen bir ekstrahepatik enzimdir. Sigara içimi akciğ erde plasentada ve lenfositlerde bu enzimi indükler. CYP1A1 ağırlıklı PAH metabolizmasında yer alır, fakat bazı ilaçların metabolizmasında da yer alır. İnsanlarda CYP1A bireyler arasında büyük farklılıklar göstermektedir ayrıca bazı insan topluluklarında kanser oluşumunu indüklediğ i düşünülmektedir. İnsan CYP1A2 aksine esas olarak karaciğ erde exprese edilir ve ekstrahepatik dokularda düşük düzeyde bulunduğu rapor edilmesine rağmen bulunmaz (28).

a) İnsan Kanserlerinde CYP1A' nın Genetik Polimorfizmi

Spesifik CYP1A1 genetik polimorfizmi Japonlarda sigaranın indüklediğ i akciğ er kanseri ile yakından koreledir. Diğ er CYP1A1 polimorfizmi akciğ er kanseri için genetik polimorfizmi ile ilişkili iken p53 mutasyonu sigara içimi ile ilişkilidir. Bronkojenik karsinom insidansı ve lenfositlerdeki mitojenik aktivitedeki yüksek ölçülen indüklenebilir aril hidrokarbon hidroksilaz fenotipi gösterilmiştir. Ayrıca son zamanlarda CYP1A1 polimorfizmi ile Afrikalı-amerikalı kadınlardaki göğüs kanseri arasında ilişki olduğ u gösterilmiştir. Diğ er çalışmalar CYP1A1 gen polimorfizminin insanların larinksin skuamoz hücreli karsinomuna daha yatkın hale getirdiğ ini göstermiştir.

CYP1A1: Bazı çevresel kimyasal maruziyetler ile ilişkili insan kanserlerine bireysel eğ ilimin önemli belirleyicisi olduğ u görülmektedir (28).

CYP1A2: İndüklenebilir veya inhibe olabilir. CYP1A2 karsinogen ve mutajenik madde oluşumunda işe karışan temel enzimdir. Bu açıdan bakıldığından indüksiyonunun kanserojen, inhibisyonunun da kanserden koruyucu etki yapacağını söyleyebiliriz. Takrinin hepatotoksik etkisi CYP1A2 ile oluşan metabolitlerine bağlıdır (30).

2.2.1.2. CYP1B

Sitokrom p450 CYP1B1 CYP1B ailesinin bilinen tek üyesidir. İnsanlarda keratinosit hücrelerinden izole edilmiştir ve dioksin tarafından transkripsiyonel olarak regüle edilmiştir. CYP1B1 geni ile diğer iki CYP1 ailesinin üyesi yani; CYP1A1 ve CYP1A2 karşılaştırıldığında her ikisi ile %40 homolog olduğu görülmüştür. Diğer p450 lerin aksine insan karaciğerinde eksprese edilmez. Karaciğer dışı dokularda düşük düzeyde eksprese edilmesine rağmen tümör olmayan dokuların çevresi ile karşılaştırıldığında tümör dokularında yüksek seviyede eksprese edilir (28).

2.2.1.3. CYP2

5 alt grubu vardır (30).

CYP2A: Ksenobiyotik metabolizmasına katılan major CYP ailesi arasında nispeten daha az ilgi görmüştür. Bu gerçekte çok sınırlı substrat spesifitesine bağlıydı ve nicelik olarak minör sayıda hepatik formu vardı. CYP2A alt ailesinin üyeleri hakkında bilgilerin önemli derecede mevcut olmasına rağmen hala bu enzimlerin fizyolojik fonksiyonları hakkında hala yeterli bilgiye sahip değiliz. Fonksiyonel enzimler pek çok hayvan türünde eksik olduğu için CYP2A kesinlikle yaşam için gerekli değil. İnsanlarda fonksiyonel CYP2A6 bazı nüfusun %50 ye kadar önemli bir kısmında eksiktir. CYP2A enzimleri birçok ksenobiyotiklerin ve endojen ajanların (başlıca steroidler) metabolizmasına katılırlar. Bu enzimlerin regülasyonunda, doku dağılımında ve substrat spesifitesinde önemli tür farklılıkları vardır. CYP2A substrat risk değerlendirilmesi uygulandığında ve toksikolojik çalışmalar yürütüldüğünde bu farklılıklar

dikkate alınmalıdır. İşaretlenmişlerin aksine diğer major ksenobiyotik formları, özellikle CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4, CYP2A6 enzimi klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimi olmamıştır (28).

CYP2B: CYP2B herhangi bir memeli türünde tümü doku kısıtlı spesifik ekspresyonla karakterize 5 üyeden oluşan alt aileye sahiptir (28). Deney hayvanlarında çok çalışılmıştır. İnsan karaciğerinde ise ilaç metabolizmasındaki rolü sınırlıdır (20).

CYP2C: Bu grupta 4 enzim bulunmaktadır. Bunlar CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 ve CYP2C19'dur. Her biri 10. kromozom üzerinde kümelenmiş tek bir gende lokalizedir. CYP2C9 çok sayıda ilaç metabolizmasında rolü olduğu ve insan karaciğerinde yüksek ekspresyonuna bağlı pek çok farmakolojik önemi olduğuna inanılıyor. CYP2C8 ve daha az oranda CYP2C19 insan karaciğerinde eksprese olduğu biliniyor ve aynı zamanda insan ilaç metabolizmasında role sahiptir. Aksine CYP2C18 insan karaciğerinde m RNA düzeyinde eksprese olurken protein düzeyinde eksprese olmadığı ve ilaç metabolizmasında önemli bir rol oynamadığı görülmüştür (28).

CYP2D: CYP2D genleri 9 ekzon ve 8 inrondan oluşur fakat alt ailelerinin yapıları fonksiyonel gen ve psödogenlerin sayıları, fonksiyon ve onların protein ekspresyon ürünleri hayvan türleri arasında büyük değişkenlik gösterir. İnsan sitokrom P450 (CYP) 2D6, ilgili gen ve protein tespit edilmeden birkaç yıl önce kalsik farmakogenetik polimorfizmi bilinen ilk P450 oldu (28). İki formu vardır. Bu formların enzimatik yetileri farklıdır ve ilaçların birçoğunun metabolizmasında rol oynarlar. CYP2D6 geni 22. kromozomda yer alır. Karaciğer dışında da bulunur. Varlığı veya yokluğu ile Parkinson hastalığı, bazı kanserler, Alzheimer hastalığı vb. gibi hastalıklara duyarlılığı değiştirir. Kişilik özellikleri ve gıda seçimini etkileyebilir (30).

CYP2E: CYP2E1 tavşan hariç pek çok memeli arasında CYP2E alt ailesi içinde tek bir gendir. Gen, alfa sayısı olarak belirlenen 13 allelden oluştuğu biliniyor. Bu allelerin hiçbiri fonksiyonel polimorfik olarak kabul edilmez. Enzim yapısal olarak karaciğer dokusunda eksprese edilir ve akciğerde, böbrekte, beyinde, nazal mukozada, kemik iliğinde ve periferik kan lenfositlerinde bulunmuştur. CYP2E1 ekspresyonu örneğin böbrek gibi ekstrahepatik dokulardaki hücre tiplerinde veya spesifik bölgeler içinde görülür. CYP2E1 eikozanoidler ve enodojen yağ asitlerinin yanı sıra karsinojenler, prokarsinojenler, terapötik ajanların geniş bir yelpazesinin metabolik aktivasyonu ve metabolizmasında yaygın olarak çalışılmıştır. CYP2E1 ekspresyonu beslenme (ör: beslenme yetersizliği, açlık, yüksek yağlı diet, obezite),

metabolik ve endokrin bozukluklar (ör: diyabet, obezite), inflamasyon, viral hepatit (ör: hepatit c) ve karsinomu (ör: hepatoselüler karsinom) içeren fizyolojik ve patofizyolojik durumların yanı sıra çeşitli ksenobiyotiklere yanıtını değiştirir. CYP2E1 geninin regülasyonu ve protein ekspresyonu komplekstir ve intraselüler sinyal, transkripsiyonel, post-transkripsiyonel ve post-translasyonel olayları içerir (28).

2.3. Glutasyon S-Transferaz

Glutasyon s-transferaz dimerik protein yapısında ve 25 kDA ağırlığında olan geniş bir enzim ailesidir. Çok büyük oranda karaciğerde olmak üzere akciğer, adrenal bezler, testis, böbrekler ve intestinal kanalda bulunur. Bu enzimler organizmada suda çözünen total protein miktarının %4 ten fazlasını oluşturur. Onların rolleri polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve major sigara karsinogeni olan benzo[a]piren i içeren karsinogenik ajanlar tarafından indüklenen hasardan hücrel makromoleküllerin korunması ve detoksifikasyon olduğu düşünülür. Bu enzimler sitozolde ve mikrozomlarda bulunur. Sitozolik GST enzimleri endojen bileşiklerin ya da ksenobiyotiklerin biyotransformasyonundan sorumludur. Mikrozomal GST ise araşidonik asit metabolizmasından sorumludur. GSTs izoenzim süper ailesindedir ve en az 10 sınıfa bölünmüştür. En bol bulunanları α , μ (GSTM), π (GSTP), ve θ (GSTT) sınıflarıdır. Onlar tripeptid glutasyonu katalizlemesi ile birçok ksenobiyotiklerin ve karsinogenlerin detoksifikasyonunu içerir. π sınıfı üyesi olan GSTP1-1 artmış ekspresyonu bir dizi solid tümörü doğrular ve bazı zamanlar GSTP1-1 in miktarı malignite ve farklılaşmama derecesi ile korele bulunur. Genel olarak tüm GST aktivitesinin mesanenin transiyonel hücreli karsinomunda regüle edildiği kabul edilir. Bu artışın çoğunluğu için GSTP1-1 ile ilişkili olduğu kabul edilir. Tümörlerdeki yüksek ekspresyon nedeniyle, özellikle GSTP1-1 ile ilgili, GSTs antikanser ilaç direnci ile sıklıkla ilişkilidir. Ancak hücrel redoks'a bağlı düzenleyici rolleri ve katalitik aktivitelerine bağlı mekanizmalar tarafından GSTs in apoptoz için direnç ve stres sinyallerini içerdiğini gösteren güçlü kanıtlar vardır. Oksidatif stres yokluğunda ve yüksek hücre içi tiol seviyesi monomerik formda GSTP1-1 mevcudiyetini artırır. GSTP1 in redoks aktif monomerik bileşiklerini c-Jun NH2-terminal kinaz inhibe eder ki bu hücrelerdeki apoptotik kaskadı tetikleyen bir enzimdir. Bu yolda yüksek antioksidan kapasite GSTP1 in

anti-apoptotik rolüne benzer. Oksidatif stres durumu altında, GST nin monomerleri JNK (c-Jun NH2-terminal kinaz)'yı dimer ve multimer formlarına ayrıştırır, böylece bu apoptotik yolağın aktivasyonuna izin verir. Hücrel redoks dengesi aynı zaman da GSTP1 in aktivasyonunu değiştirebilir. Hücrel redoks homeostasizinde mesanenin TCC sinde önemli değişiklikler görüldüğüne dair kanıtlar vardır. Yani, birkaç çalışma GSH konsantrasyonu, hücrel redoks dengesinin regülasyonunda santral rol oynayan GSTP1–1 kofaktörün TCC'nin regülasyonunu arttırdığını göstermiştir. GSH'ın redoks durumu GSH yenileyici enzimlerin aktiviteleri tarafından normal olarak sürdürülür; γ glutamilsistein sentaz GSH sentezi için anahtar enzimdir ve glutatyon redüktaz glutatyonun okside formunu glutatyonun redükte formuna çevirir. GSTP1 ailesi mesane karsinomu içeren tümör dokuları ve farklı epitelyal dokularda aşırı eksprese olduğu gösterilen tek bir genden oluşmuş ailedir. Sağlıklı popülasyonda GSTP1 gen polimorfizmi oranı sırasıyla; homoigot izolösin/izolösin için %53, heterozigot izolösin/valin için %43 ve değişken homoigot valin/valin %6 dır (28).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Yöntem

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na Mayıs 2010-Mayıs 2011 tarihleri içinde makroskopik hematüri şikayeti ile başvuran, yapılan sistoskopi ve doku rezeksiyonu sonrası alınan örneklerin histopatolojik olarak değerlendirilmesiyle transizyonel hücreli mesane kanseri tanısı alan 60 hasta ve aynı demografik özelliklere sahip daha önce herhangi bir kanser tanısı almamış 60 sağlam birey kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışma gruplarındaki tüm hastalar detaylı anamnez alındıktan sonra çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışma dışında bırakılma kriteri olarak; daha önce kanser nedeniyle herhangi bir radyoterapi veya kemaoterapi almış olmak olarak belirlendi. Çalışma protokolü ve formları için Harran Üniversitesi Etik Kurul onayı alındı.

Kan örnekleri: Mesane kanseri tanısı alan hastalardan ve aynı demografik özelliklere sahip sağlam bireylerden 2'şer ml tam kan alındı. Kanlar, EDTA'lı tüplere konuldu ve DNA izolasyonuna kadar -20°C'de stoklandı.

DNA İzolasyonu: EDTA'lı kandan tuzla çöktürme (salting out) tekniğine göre DNA izole edildikten sonra konsantrasyon ayarlaması yapıldı ve PCR'da kullanılana kadar -20°C'de korundu. PCR'da her hasta için 30 ng DNA kullanıldı.

Primerler: *CYP1A1* geni 3'flanking site c. *1188T>C (rs4646903, *MspI*)ce *GSTP1* geni 5. eksonu üzerinde c.313A>G polimorfik noktaların genotip ve allel durumlarını belirlemek üzere dört adet primer (forward ve reverse) kullanıldı (Tablo 5).

Tablo 5: *CYP1A1* ve *GSTP1* genleri üzerinde seçilen primer dizileri

Primerler	Primer dizileri	PCR ürünün uzunluğu
<i>CYP1A1</i> geni	5'-CAGTGAAGAGGTGTAGCCGC-3'	342 bç
c.*1188T>C	5'-TAGGAGTCTTGTCTCATGCC-3'	
<i>GSTP1</i> geni		176 bç
c.313A>G	5'-ACCCCAGGGCTCTATGGGAA-3'	
	5'-TGAGGGCACAAGAAGCCCCT-3'	

bç: baz çifti

PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu): *CYP1A1* geni polimorfik bölgesinin çoğaltılması amacıyla; 10 µl'lik reaksiyon karışımına: 1XPCR tamponu, 0.2 µM'lık Primer (her bir primerden), 0.2 mM dNTP karışımı, 2 mM MgCl₂, 0.5 U Taq DNA Polimeraz ve 30 ng DNA eklendi. PCR tüpleri Thermal Cycler'e yerleştirildikten sonra başlangıç denatürasyonu 94°C'de 3 dak. ve hemen ardından 30 siklus boyunca 94°C'de 45 sn, 59°C'de 45 sn ve 72°C'de 45 sn. Final sentez 72°C'de 5 dak. sürede tamamlandı. *GSTP1* (11q13) geni polimorfik noktasının çoğaltılması amacıyla; 10 µl'lik reaksiyon karışımına, *CYP1A1* protokolünün aynısı uygulandı. Bu DNA polimorfizmi için amplifikasyon programında *CYP1A1* geni programından farklı olarak annealing sıcaklığı 60°C uygulandı.

RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) Analizi: PCR sonucu çoğaltılan ve 342 baz çifti (bç) uzunluğunda olan *CYP1A1* DNA'sı 30µl reaksiyon hacminde; restriksiyon tamponu (50 mM Tris-HCl (pH 7.5), 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM dithioerythitol), 2 U *MspI* (*HpaII*) restriksiyon endonükleazla 2 saat boyunca 37°C'de kesim işlemi yapıldıktan sonra, reaksiyon durduruldu. *GSTP1* geni polimorfik bölgesinin PCR ürünü, 30 µl'lik reaksiyon hacminde; restriksiyon tamponu, 2 U *Alw26I* (*BsmAI*) restriksiyon endonükleaz enzimi ile 2 saat boyunca 37°C'de inkübe edilerek süre bitiminde reaksiyon bitirildi.

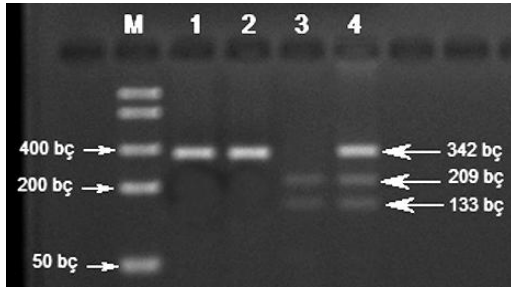
Elektroforez: PCR-RFLP ürünleri, DNA ladder (1500-50 bç) varlığında 10mM Lityum borat tamponunda ve 0.5 µg/ml EtBr ile hazırlanan %2 agaroz jelinde, 250V ve 20 dakika süre ile yürütüldü.

3.2. Değerlendirme

Elektroforez sonrası amplifikasyon ve kesim ürünlerini içeren jel, jel dökümantasyon ve analiz sistemi ile DNA Ladder'e göre değerlendirme yapıldı ve fotoğrafları çekildi. PCR-RFLP ürünleri, allel seviyesinde homozigot ve heterozigot durumlarına göre polimorfizmleri değerlendirildi.

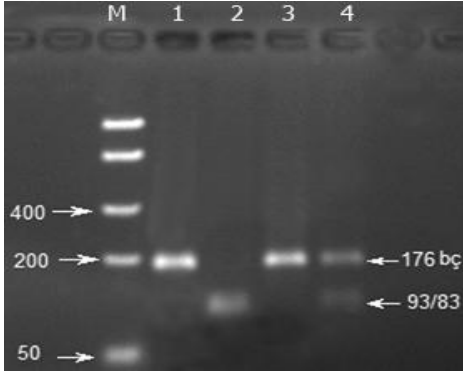
Buna göre:

CYP1A1 gen polimorfizmi için PCR-RFLP ürünü: 342 baz çifti (bç) uzunluğunda (3'flanking bölgesi) amplifikasyon ürünü, *MspI* ile kesildikten sonra jelde, sadece 342 bç olması polimorfizmin olmadığını (TT), 209 ve 133 baz çifti iki DNA bandının olması homozigot polimorfizm (CC), 342, 209 ve 133 bç uzunluğunda iki DNA bandı olması heterozigotik polimorfizm (TC) olarak değerlendirildi (Şekil 1).



Şekil 1. *CYP1A1* geni c.*1188T>C polimorfik noktasını *MspI* (*HapII*) restriksiyon profili. M: DNA Marker (1500-50 bç), 1: Kesilmemiş PCR ürünü, 2: homozigot (TT, normal), 3: homozigot (CC, polimorfik), 4: heterozigot (TC).

GSTP1 (exon 5, kodon 105)'in 176 bç'lik PCR ürünü PCR-RFLP ile analiz edildiğinde: jelde 176 bç uzunluğunda tek DNA bandının görülmesi polimorfizmin olmadığını (AA, Wild-tip, Ile/Ile); 93 ve 83 bç uzunluğunda iki DNA bandının görülmesi homozigot (GG, val/val); 176, 93 ve 83 bç uzunluğunda 3 DNA bandının görülmesi heterozigot (AG, ile/val) polimorfizm olarak değerlendirildi (Şekil 2).



Şekil 2. *GSTP1* geni c.313A>G polimorfik noktasının *BsmAI* (*Alw26I*) restriksiyon profili. M: DNA Marker (1500-50 bç), 1: Kesilmemiş PCR ürünü, 2: homozigot (GG, polimorfik), 3: homozigot (AA, normal), 4: heterozigot (AG).

SPSS istatistik programı kullanılarak hasta ve kontrol gruplarından elde edilen genotip ve allel oranları Fisher's exact testi ve kliniksel bulguların parametrik olanları Student's t-testi ve parametrik olmayanlarda χ^2 -testi ile analiz edildi. Hasta ve kontrol grubu yaş ve BMI değerleri SPSS programı 1-Sample KS (one-sample kolmogorov simirnov) testi ile analiz edilerek homojen dağılım içinde oldukları tespit edildi. Bunun yanında cinsiyet, diabet, sigara ve hipertansiyon parametrelerinin dağılımları χ^2 -testi ile incelendi (Tablo 6).

Tablo 6. Mesane kanserli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda klinik ve demografik parametrelerin dağılımı.

	Mesane kanserli hastalar	Sağlıklı kontroller	p- değeri
Bireyler (n)	60	60	
Cinsiyet (E/K)	52/8	51/9	1.000
Yaş (yıllar)	64.3±12.7	63.6±12.7	0.775
BMI (kg/m ²)	25.8±3.9	26.7±4.6	0.260
Diabet	6	16	0.32
Sigara	53	39	0.035
Hipertansiyon	21	27	0.352

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

4. BULGULAR

Elde edilen veriler incelendiğinde gruplar arası cinsiyet, yaş, BMI ve hipertansiyon parametrelerinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu belirlendi ($P > 0.05$). Sigara ile mesane kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($P < 0.05$) tespit edildi. Diabet ile mesane kanseri arasında pozitif bir ilişki bulunmadı ($P > 0.05$). Allel dağılımları açısından cinsiyete göre her iki gen grubunda da bir farklılık bulunmadı ($P > 0.05$). Bunun yanında, tümör boyutu, tümör derecesi, tümör sayısı ve rekürens açısından da her iki gen allel varyantları açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadı ($P > 0.05$).

Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında elde edilen genotip ve allel oranları Fisher's exact testi ile analiz edildi. *CYP1A1* geni c.*1188 TC (heterozigot) genotip oranlarının hastalarda (% 48,3) sağlıklı kontrol grubuna (%20) göre yüksek olduğu ve bunun istatistikî olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($P = 0.001$) (Tablo 7). İlave olarak *CYP1A1* geni c.*1188 C allel oranları da hastalarda (%25) sağlıklı kontrole (%11,4) göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P = 0.005$). Oysaki *GSTP1* geni c.313A>G polimorfik noktasının genotip ve allel oranları ile mesane kanseri arasında herhangi bir ilişki belirlenemedi.

Tablo 7. Mesane kanserli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda *CYP1A1* ve *GSTP1* geni polimorfizmlerinin dağılımını.

SNP	Mesane kanserli hastalar (n=60)	Sağlıklı kontrol (n=60)	χ^2	OR (95% CI)	p-değeri
<i>CYP1A1</i> geni					
c.*1188T>C					
Genotipler					
TT	30 (%50.0)	47 (%78.3)	10.474	Referans	Referans
TC	29 (%48.3)	12 (%20.0)	10.707	3.742 (1.664-8.414)	0.001
CC	1 (%1.7)	1(%1.7)	0.000	(0.061-16.366)	1.000
Alleller					
T	89 (%74.2)	106 (%88.3)	7.904	Referans	Referans
C	31 (%25.8)	14 (%11.4)	7.904	2.637 (1.321-5.264)	0.005
<i>GSTP1</i> geni					
c.313A>G					
Genotipler					
AA	38 (%63.3)	34 (%56.7)	0.556	Referans	Referans
AG	19 (%31.7)	21 (%35.0)	0.150	0.861 (0.403-1.840)	0.699
GG	3 (%5.0)	5 (%8.3)	0.536	0.579 (0.132-2.540)	0.464
Alleller					
A	95 (%79.2)	89 (%74.2)	0.839	Referans	Referans
G	25 (%20.8)	31 (%25.8)	0.839	0.756 (0.414-1.378)	0.360

Kısaltmalar: χ^2 = Ki kare, OR = olasılık oranı (Odds ratio),

CI = Güven aralığı (Confidence interval), SNP = Tek nükleotid değişimi (Single Nucleotide Polymorphism).

5. TARTIŞMA

İnsanlarda detoksifikasyon sistemleri arasındaki genetik farklılıklar, mesane kanserine neden olan çevresel faktörlerin etkinliğinin de farklı olmasına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda ilk önce hasta ve kontrol gruplarında, CYP1A1 ve GSTP1 genlerinin üç genotipinin sıklığına bakıldı.

Sigara içen ve aril aminlere maruz kalınan mesleklerde çalışanlarda mesane kanser etyolojisi arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır (31). Kanser oluşumunda kişiler arası farklılıklar, biyoaktivasyondaki polimorfik değişkenlikler ve karsinogenezlerin detoksifikasyonu ile açıklanmaktadır (32). Sigara içiciliğinin mesane kanserindeki ana risk faktörü olduğu gösterilmiştir (33,34). Sigarada PAH (Polisiklik aromatik hidrokarbonlar) ve arilaminlerden oluşan birçok kanserojen madde bulunmaktadır ve bunlar CYP450 ve GST enzim ailesi tarafından metabolize edilmektedir. PAH ile ilgili olarak, ksenobiyotiklerin oksidasyonunu sağlayan katalitik aktivitedeki değişikliklere, CYP450 enzimlerindeki amino asit değişikliklerinin mi neden olduğu hala açıklanmış değildir (11). Bazı çalışmalar mesane kanserinde, CYP1A1 ve GSTP1 genlerinin varyantları olan A/G ve G/G değişkenlerinin sigara içenlerde kanser riski oluşturduğunu göstermiştir (35–37). Bizim çalışmamızda, *CYP1A1* geni c.*1188 TC (heterozigot) genotip oranlarının hastalarda (% 48,3) sağlıklı kontrol grubuna (%20) göre yüksek olduğu ve bunun istatistiki olarak anlamlı olduğu gözlemlendi ($P = 0.001$) (Tablo 7). İlave olarak CYP1A1 geni c.*1188 C allel oranları da hastalarda (%25) sağlıklı kontrole (%11,4) göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.005$). Oysaki GSTP1 geni c.313A>G polimorfik noktasının genotip ve allel oranları ile mesane kanseri arasında herhangi bir ilişki belirlenemedi.

Toplum temelli yapılan birçok araştırmada mesane kanserine neden olan genetik yapı araştırılmıştır (33,36,37). Epidemiyolojik çalışmalar ile etnik grupların allel dağılımları ve polimorfik allellerin dağılım sıklığındaki farklılıklar olduğu ortaya konmuştur (38). Türkiye’de mesane kanseri ve gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran çok az sayıda araştırma vardır. Altaylı ve arkadaşları tarafından mesane kanseri ve CYP1A2, CYP2D6, GSTM1, GSTP1 ve GSTT1 gen polimorfizmi arasındaki ilişki araştırılmış (24). Bu çalışmada, CYP1A2, CYP2D6, GSTM1, GSTP1 gen polimorfizmi ve mesane kanseri

arasında herhangi bir ilişki bulunamamasına rağmen, GSTT1 geni ile istatistiksel olarak korelasyon bulunmuş (OR = 3.94, % 95CI = 1.70–9.38, P = 0.001). Ayrıca sigara ve mesane kanseri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş. Bizim hasta grubumuzda, CYP1A1 geni ile mesane kanseri arasında ilişki “TC” gen varyantında tespit edilmesine rağmen “CC” polimorf varyantı hasta grubunda tek bir olguda tespit edildiği için anlamlı olarak bulunmadı. GSTP1 geni için hiçbir varyantta istatistiksel olarak bir ilişki olmadığı görüldü (OR = 0.86; %95 CI)= 0.40–1.84). Bizim sonuçlarımız, Brezilyada Grando ve ark. (23), yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla korelasyon göstermesine rağmen Türkiye’den Altaylı ve ark. yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla korelasyon göstermemiştir (23, 24).

Literatürde, karsinogenlerin aktivasyon ve detoksifikasyonunda, gen varyant formlarının etkinliğinin ne derecede olduğu ve toplumlar arasındaki farklılıkların neden kaynaklandığı noktasında hala ortak bir düşünce oluşmamıştır. Agundez ve arkadaşları Sitokrom P450 enzimleriyle ilgili birkaç polimorfizmin değişik kanser tipleriyle ilişkisi olduğunu belirtmesine rağmen mesane kanseri ile olan ilişkiyi net olarak ortaya koyamamışlardır (39). Brockmöller, yaptığı vaka-kontrol çalışmasında, ilaç metabolizması ile ilgili birkaç gen polimorfizmini araştırmış ve CYP1A1 gen polimorfizmi ile mesane kanseri arasında ilişki bulamamıştır (40). Katoh ve ark. Japonlarda da CYP1A1 gen polimorfizmi ile mesane kanseri arasında ilişki bulamamışlardır (41). Houlston ve Johns (42), CYP1A1 polimorfizminin, tek başına kansere yatkınlık oluşturmaktan ziyade yalnızca ikincil bir rol oynadığını savunmuşlardır. Bu çalışmaların aksine, CYP1A1 allel kombinasyonlarının GSTM1 null allelleriyle birlikte olmasının, kanser insidansının artışıyla birlikte olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (43,44). Özellikle GSTM1 polimorfizminin mesane kanseri ile ilişkisini ve bunu mesane kanseri supresor geni olan TP53 üzerinde gen mutasyonlarına neden olarak sağladığını gösteren birçok çalışma vardır (33,37,45,46). Ancak biz kendi çalışmamızda bu gen polimorfizmini araştırmadık.

Yapılan birçok araştırmada tek gen polimorfizmi ile mesane kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamasına rağmen, ilaç metabolizmasının tek başına aktive olmadığını vurgulaması bakımından önemlidir. Bu da mesane kanserinde genetik yatkınlıkla alakalı olarak kanser oluşumu için birden fazla genin etkileşimine ihtiyaç duyulmakta olduğunu göstermektedir. Naccarati ve ark göre (47), genotoksisite ve karsinogenlere bireysel duyarlılık farklılıklarına genetik polimorfizmdeki farklı ilişkiler neden olmaktadır. Mevcut çalışmada, farklı genotipik varyasyonlar (CYP1A1 ve GSTP1) ile mesane kanseri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Son zamanlardaki bazı çalışmalar, sigara içenlerde, CYP1A1 proteininin eksfoliatif ürotelyal hücrelerde artmış olduğunu göstermektedir (47). Bu, mesane dokusunda sigara içenlerde, CYP1A1 aracılı bazı maddelerin biriktiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda mesane kanseri ile CYP1A1 AC alleli arasında pozitif ilişki bulunmuştur ve bu grup içindeki 28 (%47) hasta da sigara içme hikâyesi mevcuttur. Çok iyi bilinmektedir ki mesane kanseri sadece sigara ile ilgili değildir. Ayrıca birçok mesleksel karsinojene maruziyette mesane kanserine neden olabilmektedir. Bizim çalışmamızda allel dağılımları açısından cinsiyete göre her iki gen grubunda da bir farklılık bulunmadı ($P>0.05$).

Türkiye’den Altaylı ve ark. çalışmasında, tümör derecesi ve evresiyle her iki gen allel varyantları açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (24). Bizim çalışmamızda da aynı sonuç bulundu ve buna ilave olarak tümör odak sayısı ve boyutu ve rekürens oranları açısından da gen sıklık dağılımlarıyla bir korelasyon gösterilemedi ($P>0.05$). GSTP1 polimorfizminin mesane kanseri ile ilişkisini gösteren yabancı kaynaklar olmasına rağmen Altaylı ve ark. Türkler arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır (24). Bizim çalışmamızın sonuçları da bunu desteklemektedir. Bulgularımızın aksine Cao ve ark. GSTP1 II ve IV gen varyantlarıyla mesane kanseri arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (48). Bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak, Türkiye’den yapılmış olan bazı çalışmalarda özellikle laringeal squamöz kanserler, mide kanseri ve kolon kanseriyle GSTP1 gen polimorfizmi arasında ilişki bulunmamıştır (49–51). Buradaki verilerin ortak sonucuna dayanarak belki, Türk toplumunda GSTP1 gen polimorfizmi ile kanserler arasında bir bağlantı olmadığı sonucunu çıkarmak mümkün olabilir.

Epidemiyolojik çalışmalar, farklı etnik gruplar arasında polimorfik allel dağılımı farklılıkların olduğunu göstermektedir (38). Şanlıurfa ili sınırları içinde yaygın olarak Kürt, Türk ve Arap kökenli insanlar yaşamaktadır. Etnik kökene dayalı bazı faktörlerin neden olduğu genetik farklılıklar belki çalışma ve kontrol grubunda homojen bir dağılım oluşmamasına ve sonuçların farklı bulunmasına neden olmuş olabilir. Belki daha sonra etnik kökene dayalı yapılacak bir çalışma bu sorunu ortadan kaldırabilir.

Çalışmamızın en büyük eksikliklerinden biri hasta grubumuzdaki vaka sayısının azlığıdır. CYP1A1 geni “TC” (heterozigot) genotip oranları, hastalarda (% 48,3) sağlıklı kontrol grubuna (%20) göre yüksek olarak bulundu. CYP1A1 gen “CC” (homozigot) genotip oranı sadece bir hastada pozitif bulunduğundan çalışmamızda değerlendirmeye alınmadı. Vaka

sayısının artması ile CYP1A1 geni “CC” homozigot genotipi oranı ve mesane kanseri ilişkisi ortaya konulabilir.

6.SONUÇ

Özetle, elde ettiğimiz veriler ışığında, Şanlıurfa bölgesi sınırlarında yaşayan insanlarda CYP1A1 geni için “TC” alleli olan kişilerde mesane kanseri riskinin fazla olduğu ve bu kişilerde mesane kanserine yatkınlığın önceden tespit edilebileceği söylenebilir. Ancak bunun doğrulanması için daha büyük vaka serileri içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Sanyal S, Festa F, Sakano S, Zhang Z, Steineck G, Norming U et al. Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer. *Carcinogenesis* 2004;25(5):729–734.
- 2- The Health Ministry of Republic of Turkey The final report of national disease responsibility and the Project of cost-effectiveness. 2000 Ankara.
- 3- Franekova M, Halasova E, Bukovska E, Luptak J, Dobrota D. Gene polymorphisms in bladder cancer. *Urol Oncol* 2008;26(1):1–8.
- 4- Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 1997;13:291–298
- 5- Zeegers MPA, Tan FES, Dorant E, Van den Brandt P. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk. A meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000; 89(3):630–639.
- 6- Hecht EM. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco induced cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2003; 3:733–744.
- 7- Luch A. Nature and nurture—lessons from chemical carcinogenesis. *Nat. Rev. Cancer* 2005;5:113–125.
- 8- Yu MC, Skipper PL, Tannenbaum SR, Chan KK, Ross RK. Arylamine exposures and bladder cancer risk. *Mutat Res* 2002;506–507:21–28.
- 9- Patrianakos CHD. Chemical studies on tobacco smoke. LXIUUV. On the analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *J Anal Toxicol* 1979;3:150–154.
- 10- Ma Q, Lu AYH CYP1A induction and human risk assessment: an evolving tale of in vitro and in vivo studies. *Drug Metab Dispos* 2007; 35:1009–1016.
- 11- Shimada T. Xenobiotic-metabolizing enzymes involved in activation and detoxification of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons. *Drug Metab Pharmacokinet* 2006; 21:257–276.
- 12- Song N, Tan W, Xing D, Lin D CYP1A1. polymorphism and risk of lung cancer in relation to tobacco smoking: a case control study in China. *Carcinogenesis* 2001; 22:11–16.
- 13- Sato M, Sato T, Izumo T, Amagasa T. Genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes and susceptibility to oral cancer. *Carcinogenesis* 1999; 20(10):1927–1931.

- 14- Sato M, Sato T, Izumo T, Amagasa T Genetically high susceptibility to oral squamous cell carcinoma in terms of combined genotyping of CYP1A1 and GSTM1 genes. *Oral Oncol* 2000; 36:267–271.
- 15- Miller MC, Mohrenweiser HW, Bell DA. Genetic variability in susceptibility and response to toxicants. *Toxicol Lett* 2001;120(1–3):269–280.
- 16- Their R, Bruñing T, Roos PH, Hans-Peter Rihs PH, Golka K, Ko Y, Bolt HM. Markers of genetics susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, Nat and GST genes. *Int J Hyg Environ Health* 2003; 206:149–171
- 17- Harries LW, Stubbins MJ, Forman D, Howard GCW, Wolf CR. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis* 1997;18(4):641–644.
- 18- Fryer AA, Ramsay HM, Lovatt TJ, Jones PW, Hawley CM, Nicol DL, Strange RC, Harden PN. Polymorphisms in glutathione S-transferases and non-melanoma skin cancer risk in Australian renal transplant recipients. *Carcinogenesis* 2005;26(1):185–191.
- 19- Gonlugur U, Pinarbasi H, Gonlugur TE, Silig Y. The association between polymorphisms in glutathione S-transferase (GSTM1 and GSTT1) and lung cancer outcome. *Cancer Invest* 2006;24(5):497–501.
- 20- Little J, Sharp L, Masson LF, Brockton NT, Cotton SC, Haites NE, Cassidy J. Colorectal cancer and genetic polymorphisms of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1: a case-control study in the Grampian region of Scotland. *Int J Cancer* 2006; 119(9):2155–2156.
- 21- Saad AA, O'Connor PJ, Mostafa MH, Metwalli NE, Cooper DP, Povey AC, Margison GP. Glutathione S-transferase M1, T1 and P1 polymorphisms and bladder cancer risk in Egyptians. *Int J Biol Markers* 2005;20(1):69–72.
- 22- Karagas MR, Park S, Warren A, Hamilton J, Nelson HH, Mott LA, Kelsey KT. Gender, smoking, glutathione-S-transferase variants and bladder cancer incidence: a populationbased study. *Cancer Lett* 2005;219(1):63–69.
- 23- Grando JP, Kuasne H, Losi-Guembarovski R, Sant'ana Rodrigues I, Matsuda HM et al. Association between polymorphisms in the biometabolism genes CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and GSTP1 in bladder cancer. *Clin Exp Med* 2009; 9(1):21–8.
- 24- Altayli E, Gunes S, Yilmaz AF, Goktas S, Bek Y. CYP1A2, CYP2D6, GSTM1, GSTP1, and GSTT1 gene polymorphisms in patients with bladder cancer in a Turkish population. *Int Urol Nephrol* 2009;41(2):259–66.

- 25- Edward M. Üriner Traktın Ürotelyal Tümörleri, Campbell Üroloji 8. Baskı; Güneş Tıp Kitabevleri; 2005.s.2732–2843.
- 26- Charlotta Ryk, Petra B. Influence of GSTM1,GSTT1,GSTP1 and NAT2 Genotypes on the P53 Mutational Spectrum in Bladder Tumours. *Int. J. Cancer* 113, 761–768 (2005)
- 27- Wei C, Lin C, Jian–Yu R. Tobacco Smoking, GSTP1 Polymorphism and Bladder Carcinoma. *Cancer*: (104): 11–12. 2005.
- 28- Anderson D, Costas I, Cytochromes P450 Role in the Metabolism and Toxicity of Drugs and other Xenobiotics. Royal Society of Chemistry 2008.s.6–352.
- 29- Makro B, Willien O, Richen S, Eero K, Andros B, Juan PR, Morgan R. EAU Guidelines on Non-Muscle invasive urothelial Carcinoma of Bladder the 2011 update .*European Urology* 2011;59(6):997-1008
- 30- Yüksel N. Sitokrom P450 Enzim Sistemi ve İlaç Etkileşmeleri, *Klinik Psikiatri Ek* 1:5–16: 2001.
- 31- Abdel-Rahman SZ, El-Zein RA, Anwar WA, Au WW A. multiplex PCR procedure for polymorphic analysis of GSTM1 and GSTT1 genes in population studies. *Cancer Lett* 1996;107(2):229–233.
- 32- Srivastava DS, Mishra DK, Mandhani A, Mittal B, Kumar A, Mittal RD. Association of genetic polymorphism of glutathione S-transferase M1, T1, P1 and susceptibility to bladder cancer. *Eur Urol* 2005; 48(2):339–344.
- 33- Jeong JH, Kim JH, Seo IY, Kim HJ, Oh GJ, Chae SC, Lim JS, Chung HT, Kim JJ. Association between glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and increased risk for bladder cancer in Korean smokers. *Cancer Lett* 2003; 202:193–199.
- 34- Pelucchi C, Bosetti C, Negri C, Malvezzi M, La Vecchia C. Mechanisms of disease. The epidemiology of bladder cancer.. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3(6):327–340.
- 35- Moore LE, Wiencke JK, Bates MN, Zheng S, Reym OA, Smith AH. Investigation of genetic polymorphisms and smoking in a bladder cancer case-control study in Argentina. *Cancer Lett* 2004;211(2):199–207.
- 36 -Ryk C, Berggren P, Kuma R, Hemminki K, Larsson P, Steineck G, Lambert B, Hou SM. Influence of GSTM1, GSTT1, GSTP1 and NAT2 genotypes on the p53 mutational spectrum in bladder tumours. *Int J Cancer* 2005;113(5):761–768.

- 37- Salagovic J, Kalina I, Stubna J, Habalova V, Hrivnak M, Valansky L, Kohut A, Biroš E. Genetic polymorphism of glutathione S-transferase M1 and T1 as a risk factor in lung and bladder cancers. *Neoplasma* 1998;45:312–317.
- 38- Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998;35(5):361–390.
- 39- Agundez JA. Cytochrome P450 gene polymorphism and cancer. *Curr Drug Metab* 2004; 5:211–224.
- 40- Brockmoller J, Cascorbi I, Kerb R, Roots I. Combined analysis of inherited polymorphisms in arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1, microsomal epoxide hydrolase, and cytochrome P450 enzymes as modulators of bladder cancer risk. *Cancer Res* 1996;56:3915–3925.
- 41- Katoh T, Inatomi H, Nagaoka A, Sugita A. Cytochrome P4501A1 gene polymorphism and homozygous deletion of the glutathione S-transferase M1 gene in urothelial cancer patients. *Carcinogenesis* 1995;16:655–657.
- 42- Houlston RS, Johns LE. Glutathione S-transferase mu1 (GSTM1) status and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Mutagenesis* 2000;15(5):399–404.
- 43- Nair U, Bartsch H. Metabolic polymorphisms as susceptibility markers for lung and oral cavity cancer. *IARC Sci Publ* 2001;154:271–290
- 44- Quinones L, Lucas D, Godoy J, Caceres D, Berthou F, Varela N, Lee K, Acevedo C, Martinez L, Aguilera AM, Gil L. CYP1A1, CYP2E1 and GSTM1 genetic polymorphisms. The effect of single and combined genotypes on lung cancer susceptibility in Chilean people. *Cancer Lett* 2001; 174:35–44.
- 45- McGrath M, Michaud D, De Vivo L. Polymorphisms in GSTT1, GSTM1, NAT1 and NAT2 genes and bladder cancer risk in men and women. *BMC Cancer* 2006;6:239.
- 46- Kim EJ, Jeong P, Quan C, Kim J, Bae SC, Yoon SJ, Kang JW, Lee SC, Jun Wee J, Kim WJ. Genotypes of TNF-alpha, VEGF, hOGG1, GSTM1, and GSTT1: useful determinants for clinical outcome of bladder cancer. *Urology* 2005;65(1):70–75.
- 47- Naccarati A, Soucek P, Stetina R, Haufroid V, Kumar R, Vodickova L, Trtkova K, Dusinska M, Hemminki K, Vodicka P. Genetic polymorphisms and possible gene-gene interactions in metabolic and DNA repair genes: effects on DNA damage. *Mutat Res* 2006; 593(1–2):22–31.

- 48- Cao W, Cai L, Rao JY, Pantuck A, Lu ML, Dalbagni G et al. Tobacco smoking, GSTP1 polymorphism, and bladder carcinoma. *Cancer* 2005;104(11):2400–2408.
- 49- Ates, NA, Unal M, Tamer L, Derici E, Karakas, S, Ercan B et al. Glutathione S-transferase gene polymorphisms in presbycusis. *Otol Neurotol* 2005; 26(3):392–397.
- 50- Unal M, Tamer L, Ates, NA, Akbas, Y, Pata YS, VayisogluY et al. Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 gene polymorphism in laryngeal squamous cell carcinoma. *Am J Otolaryngol* 2004;25(5):317–322.
- 51-Tamer L, Ates, NA, Ates, C, Ercan B, Elipek T, Yildirim H et al. Glutathione S-transferase M1, T1 and P1 genetic polymorphisms, cigarette smoking and gastric cancer risk. *Cell Biochem Funct* 2005;23(4):267–272.