

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MESANENİN ÜROTELYAL KARSİNOMLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR.AYŞE NUR KELEŞ

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. İPEK IŞIK GÖNÜL

ANKARA
MAYIS 2009

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkıları bulunan, her konuda yol göstererek ve anlayışlarını hiçbir zaman eksik etmeyerek engelleri aşmamı kolaylaştıran değerli hocalarım, Prof. Dr. Ömer Uluoğlu, Prof. Dr. Leyla Memiş, Prof. Dr. Ömür Ataoğlu, Prof. Dr. Ayşe Dursun, Prof. Dr. Gülen Akyol, Doç. Dr. Aylar Poyraz, Doç. Dr. Nalan Akyürek, Doç. Dr. Özlem Erdem'e, asistanlığım süresince yakın ilgi ve desteği ile hep yanımda olduğunu hissettiğim tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. İpek Işık Gönül'e, bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Güldal Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Pınar Uyar Göçün, Yrd. Doç. Dr. Özgür Ekinci'ye, birlikte omuz omuza çalıştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm laboratuvar personeline, hayatım boyunca bütün zorlukların üstesinden gelmemde en büyük desteğim anneme en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşe Nur Keleş
Ankara, 2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.EPİDEMİYOLOJİ	2
2.2.ETYOLOJİ	3
2.3.PATOGENEZ	9
2.4.KLİNİK	16
2.5.EVRELEME VE DERECELENDİRME	17
2.6.PROGNOSTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM	41
4.BULGULAR	42
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	51
6.ÖZET	72
7.SUMMARY	73
8.KAYNAKLAR	74

1.GİRİŞ

Mesane kanseri tüm dünyada 7. sıklıkta görülmektedir (36). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise en yüksek prevalansa sahip 5. ve erkeklerde en yüksek insidansa sahip 4. kanserdir (1). Mesane karsinomlarında erkek/kadın oranı dünya genelinde 3.5:1 ve erkeklerde ortalama görülme yaşı 62 olup, bu tümör esas olarak orta-ileri yaşlı beyaz erkeklerin hastalığıdır (36, 54). Mesane karsinom insidansı bölgeler arasında belirgin farklılık göstermekte olup, gelişmiş ülkelerdeki prevalans gelişmekte olan ülkelerdekini 6 katıdır (36). En yüksek insidanslar, Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'dan bildirilmektedir (36). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki insidanslar arasındaki fark, çevresel faktörlerin etyolojideki rolü ile açıklanmaktadır (30, 56). Mesane karsinomu ile ilişkili primer çevresel etyolojik faktörler olan sigara kullanımı ve mesleki maruziyet gelişmiş ülkelerde daha fazladır (30, 56).

Son yıllarda moleküler patolojideki ilerlemeler mesane karsinomu patogenezinin büyük oranda aydınlatılmasını sağlamıştır. Mesane karsinomu ile ilişkili saptanan moleküler değişiklikler prognozun belirlenmesinde katkı sağlamakla birlikte, halen en önemli prognostik faktörler patolojik inceleme ile saptanan patolojik evre ve tümör derecesidir.

Mesane karsinomlarına yönelik kabul edilmiş herhangi bir tarama yöntemi olmamakla birlikte, tümör gelişiminin erken evrelerinden itibaren ortaya çıkan ve mesane karsinomlarının %85'inde görülen ağrısız makroskopik hematüri en önemli klinik semptomdur (36). Mesane karsinomunda görüntüleme yöntemlerinin rolü de oldukça sınırlı olup, kesin tanı sistoskopik olarak çıkarılan lezyonun patolojik incelenmesi ile konulur (36).

Bu çalışmanın amacı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hasta popülasyonunda mesanenin ürotelyal karsinomlarının ortalama görülme yaşını, erkek/kadın oranını, yüksek dereceli, düşük dereceli, kas invazyonu gösteren, lamina propria invazyonu gösteren ve non-invaziv tümörlerin oranını, bu tümörlerin cinsiyet dağılımını ve evre ile tümör derecesi arasındaki oransal ilişkiyi saptayarak epidemiyolojik veri elde etmek ve literatür ile kıyaslayarak varsa dünya ortalamaları ile aradaki farkları saptamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.EPIDEMİYOLOJİ

Mesane kanseri tüm dünyada 7. sıklıkta görülmekte olup her yıl yaklaşık olarak erkeklerde 260.000, kadınlarda 76.000 yeni vaka saptanmaktadır (36). Bu vakaların 145.000'inde hastalığa bağlı ölüm görülmektedir (133). Amerika Birleşik Devletlerinde ise mesane kanseri en sık tanı alan kanserler arasında 5. sıraya yerleşmektedir ve yeni vaka sayısı yılda 67.000 olup ve her yıl bu vakaların 13.700'ü hastalığa bağlı olarak kaybedilmektedir (104).

Mesane kanseri dünyada tüm kanserlerin %3.2'sini (36), Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da ise erkeklerde görülen tüm malign tümörlerin %5-10'unu oluşturmaktadır (56). Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmekte olup, erkek/kadın oranı 3.5:1'dir (36). Her iki cinsiyette de en yüksek insidanslara Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avusturalya'da rastlanmaktadır (36). Gelişmiş ülkelerdeki prevalans geliştirmekte olan ülkelerdekini yaklaşık 6 katıdır (36). Gelişmekte olan ülkelerde pTa tümörlerdeki tanı oranının düşük olması da bu farklılığa katkıda bulunmaktadır (133).

Gelişmiş ülkelerde mesane kanserinin en sık tipi mesane epitelinden köken alan ürotelyal karsinomlardır ve Amerika Birleşik Devletlerinde mesane kanserlerinin %90'dan fazlasını oluşturmaktadır (36). Tüm dünya genelinde ise bu oran rölatif olarak daha düşük olup erkeklerde %84, kadınlarda %79'dur (36).

Yeni tanı alan vakaların yaklaşık %75'i noninvaziv veya erken invaziv evrede (Ta, Tis veya T1) saptanırken, tümörlerin %20'si invaziv, %5'i de metastatik hastalık döneminde saptanmaktadır (81). Amerika Birleşik Devletlerinde ise yeni tanı alan vakalarda erken evre hastalık oranı %67 iken, ileri evre hastalık oranı %33'tür (86).

2.2.ETYOLOJİ

Mesane kanseri, gelişimi ve progresyonunda hem çevresel hem de genetik nedenleri barındıran çok faktörlü bir hastalıktır (76). Sigara içiciliği ve aromatik aminlere mesleki maruziyet en önemli çevresel faktörler olup; fenasetin, klornafazin ve kemoterapötik ajanlardan başta siklofosfamid olmak üzere alkilleyici ajanlar olan melfalan ile tiotepa da mesane kanseri riskini artırmaktadır (76, 87). Arsenik özellikle yüksek oranda kontamine olan bölgelerde önemli bir risk faktörüdür (23). Radyoterapi ve radyasyon maruziyeti de mesane kanseri riskinde artışa neden olmaktadır (48). Bazı çalışmalarda kahve ya da kafein tüketiminin de mesane karsinomu gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmektedir (65).

Mesane karsinomu en sık orta-ileri yaşlı beyaz erkeklerde görülmekte olup, çevresel faktörler yanı sıra ırk, cinsiyet ve yaş özellikleri de mesane karsinom gelişimi için belirleyici risk faktörleridir (56).

Sigara: Sigara içiciliği mesane karsinomu ile ilişkisi ortaya konmuş en önemli risk faktörüdür (36). İçeriğinde yer alan en önemli karsinojen olarak 4-aminobifenil bildirilmekle birlikte, sigarada başta beta-naftilamin, benzen, kadmiyum, krom, radon, vinil klorid ve nikel olmak üzere 60'ın üzerinde karsinojen madde bulunmaktadır (104, 133). Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar sigara içicilerinde riskin yaklaşık 2-3 kat arttığını göstermektedir (13, 56). Artan sigara kullanma süresi ve yoğunluğu ile birlikte, risk artışı 5-6 kata kadar çıkmaktadır (36). Ayrıca kadınlarda, artan sigara kullanım süresi ve yoğunluğunda, karsinom gelişme riskindeki artışın daha belirgin olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir (36). Sigaranın bırakılmasını takip eden karsinom riskindeki azalma her iki cinsten eşit olarak ortaya çıkmaktadır (36).

Sigara dışında, pipo, puro kullanımı ve sigara dumanına çevresel maruziyetin de, ilişkili veriler daha şüpheli olmasına karşın, mesane karsinomu için risk faktörleri olduğu bildirilmektedir (56).

Mesleki maruziyet: Deri ve respiratuar yüzeylerden sonra mesane, mesleki karsinojenlerden en çok etkilenen internal vücut yüzeyidir. Günümüze kadar 40'ın üzerinde meslek dalı ve 200'ün üzerinde kimyasal, mesane karsinomu için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Mesane karsinomu ile en sık ilişkilendirilen kimyasal grubu aromatik aminler ve bu grup içinde de en

göze çarpanları beta-naftilamin, 4-aminobifenil ve benzidindir. Aromatik aminler, başta tekstil boyalarının üretimindeki ara bileşikler (anilin boyaları) ve kauçuk imalatındaki antioksidanlar olmak üzere, endüstrinin birçok alanında kullanılmaktadır. Anilin boyaları arilaminler denilen kimyasal sınıfına dahil olup, 2-naftilamin ve 4-aminobifenil içermektedir. Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansının sınıflamasına göre beta-naftilamin, 2-naftilamin, 4-aminobifenil ve benzidin “grup 1 karsinojenler” içerisinde yer almaktadır (30). Aromatik aminler ile birlikte polisiklik aromatik hidrokarbonlar, mesane karsinom riskini en kesin şekilde artırdığı belirlenmiş olan kimyasallardır (56).

Aromatik aminleri içeren saç boyalarına maruz kalan profesyonel çalışanlarda, özellikle kuaför veya berber olarak 10 yıldan fazla süre çalışmış olanlarda mesane karsinom riskinde artış bildirilmektedir (56).

Artmış mesane karsinom riski ile ilişkili diğer alanlar, kauçuk üretimi, boyacılık, metal endüstrisi, deri endüstrisi, tekstil endüstrisi, asfalt döküm işçiliği, matbaa işçiliği, itfaiyecilik, tır ve otobüs şoförlüğüdür (56). Tır ve otobüs şoförlüğündeki artmış mesane karsinom riski egsoz maruziyeti ile ilişkilendirilmektedir (30).

Polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruziyetin söz konusu olduğu; alüminyum endüstrisi, kömürün gazlaştırılması ve demir-çelik döküm sanayi alanlarında çalışan kişilerde de mesane karsinom riskinde artış gözlenmiştir. Tersane işçilerindeki karbon maruziyeti mesane karsinom riskinde 2 kat artış ile ilişkili bulunmuştur (56).

Petrol rafinerisi ve petrokimya sanayi ürünleri, Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı tarafından “grup 2a karsinojenler” olarak sınıflanmaktadır. Üre, Nitrik asit ve amonyum şeklindeki nitrojen bileşikler, petrokimya endüstrisinin yan ürünleri olarak üretilmekte olup; bu bileşikler suni gübre, ev temizleme maddeleri, dondurucu maddeler ve akrilonitril üretiminde kullanılmaktadır. Gemi mühendisleri çalışma hayatları boyunca çeşitli petrol ürünlerine potansiyel olarak maruz kalmaktadırlar (30).

Maruziyet yoğunluğu ve süresi ile kişilerin kalıtsal ya da kazanılmış diğer özellikleri, mesleki maruziyet ile ilişkili, mesane karsinomu gelişme riskini belirleyen önemli faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Maruziyet süresi ile ilişkili çoğu çalışmada, maruziyet

başlangıcından itibaren en az 20 yıl geçtikten sonra mesane karsinomu riskinde artışın söz konusu olduğu belirtilmektedir (30).

Naftilamin, benzopren gibi birtakım kimyasal maddeler sigara kullanımı sırasında da oluştuğundan, sigara kullanımı ile aromatik aminler, boya maddeleri ve polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruziyet arasında bir çeşit biyolojik sinerji söz konusudur. Sürekli saç boyası ve eş zamanlı sigara kullanımında, arilaminlere maruziyet sonucu, mesane karsinomu gelişiminde toplam bir karsinogenik etkiden öte additif (her iki karsinogenik maddenin toplam etkisinden daha fazla) bir etki ortaya çıkmaktadır (56).

İçme suyu: İçme suyu, mesane karsinom etyolojisinde suçlanan üç grup bileşik içerebilmektedir. Bu bileşikler; klorlama işlemi esnasında ortaya çıkan maddeler, arsenik ve nitrattır (56).

Batı Avrupa ülkeleri hariç; Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve birçok başka ülkede içme suyu klorlama işlemi ile dezenfekte edilmektedir. Klorlama işlemi süresince klor, organik bileşikler ile, başlıca kloroform ve bromoform gibi trihalometanlar olmak üzere halojenli organik bileşiklerin oluşumu ile sonuçlanan reaksiyonlara girer. İn vitro çalışmalarda bu halojenli bileşiklerden bazılarının mutajenik veya karsinogenik olduğu öne sürülmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışmada da klorlanmış içme suyunun artmış mesane karsinom riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (133). Bazı çalışmalarda maruziyet süresinin ve trihalometan konsantrasyonunun artışı ile birlikte riskin de arttığı belirtilmiştir (56). Buna karşın, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2000 yılında yayınlanan bir raporunda, klorlama ile karsinom gelişimi arasında ortaya konan ilişkilerin gözleme dayalı olduğu ve kanser gelişiminde nedensel rol oynayıp oynamadığının tespiti için verilerin yetersiz olduğu bildirilmiştir (133).

Birçok epidemiyolojik çalışma, dünyanın çeşitli bölgelerinde, arsenik maruziyetinin mesane karsinom insidansı ve mortalitesini artırdığını göstermektedir. Ayrıca, artezyen kuyu suyu kullanımına bağlı olarak, uzun süreli arsenik maruziyeti ile mesane karsinom insidansı arasında doz bağımlı bir ilişki de söz konusudur (23).

İçme suyundaki nitrat kontaminasyonu da mesane karsinomu için bir risk faktörü olarak bildirilmektedir (56).

Total sıvı alımı: Yüksek miktarda sıvı alımı, idrarı sulandırıp idrara çıkma sıklığını arttırarak karsinojenlere maruziyeti azaltabilir (133). Bu konu ile ilgili çalışmaların sonuçları birbiri ile çelişmektedir. Pozitif ilişki bildiren çalışmalarda, artmış mesane karsinom riski musluk suyu kullanımı ile ilişkilendirilmiş olup, alınan sıvının tipi dikkate alınmadığında yüksek miktarda sıvı alımının mesane karsinom riskini düşürdüğü bildirilmektedir (16). Ancak bir başka çalışmada, total sıvı alımındaki artış sonucu sık mesane boşaltımının, direkt olarak ürotelyumun yenilenmesindeki sıklık ve yoğunluk artışı ile ilişkili olduğu, dolayısıyla da mesane karsinom gelişim riskini bu yolla arttırabileceği bildirilmektedir (56).

İdrara çıkma sıklığı: Deneysel veriler, idrarda mevcut karsinojenlere maruziyet süresini kısalttığı için, idrara sık çıkmanın mesane karsinom riskini düşürebileceğini öne sürmektedir. İsrail’de mesane karsinomu açısından yüksek riskli bölgelerde, düşük sıklıkta idrara çıkma ve yüksek idrar konsantrasyonları prevalansı, düşük riskli bölgelere göre daha yüksek bulunmuştur. Başka çalışmalarda da, artmış idrara çıkma sıklığının mesane karsinomu ile ilişkili belirgin koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Silverman ve arkadaşlarının çalışmasında, noktürinin mevcut sigara kullanımı ile ilişkili risk üzerindeki koruyucu etkisinin dikkate değer ölçüde olduğu tespit edilmiş olup, gece idrara çıkmayan sigara içicilerinde risk 7 kat artmış iken, gece boyunca en az iki kez idrara çıkan sigara içicilerinde risk 3.3 kat olarak bulunmuştur (111).

Kahve, alkol ve çay tüketimi: Pekçok çalışmada, kahve tüketimi ile ilişkili olarak, doz ve süre belirtmeksizin, mesane karsinom riskinde zayıf-orta derecede artış bildirilmektedir (56).

Epidemiyolojik verilere göre, alkol tüketimi ile mesane karsinom riski arasındaki ilişki net olarak ortaya konmamış olup, çoğu çalışma kayda değer bir ilişki belirtmemektedir (56).

Çay tüketimi muhtemelen mesane karsinomu ile ilişkisizdir . Bir çalışmada, çay tüketimi ile mesane karsinomu arasında ters bir ilişki saptanmakla birlikte; bunun total sıvı alımındaki artışa mı yoksa gerçekten çay içerisindeki spesifik bazı maddelere mi bağlı olduğu net değildir (56).

Beslenme: Mesane karsinomu için en önemli risk faktörleri olarak sigara alışkanlığı ve mesleki maruziyet bildirilmekle birlikte; bu faktörlerin mesane karsinomunun epidemiyolojik

patternini ancak kısmen açıklayabilmekte olması ve son üç dekaddedir sigara alışkanlığındaki düşme eğilimine karşın mesane karsinom insidansındaki artış, etyolojide beslenme gibi diğer faktörlerin de etkili olduğu fikrini desteklemektedir (16).

Diabetes mellitus ve vücut kitle indeksi: Tip 2 diabet birçok kanser için risk faktörü olarak belirtilmekle birlikte, artmış mesane karsinom riski ile ilişkilendiriliği ancak birkaç çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda, tip 2 diabet öyküsü olanlarda mesane karsinom riski 1.3-2.5 kat artmış olarak bulunmuştur. Abdominal obezite, tip 2 diabet riskini artırmasına karşın, obezite ile mesane karsinom riski ilişkisini araştıran çalışmalarda herhangi bir ilişki saptanmamıştır (67).

Kemoterapi: Siklofosfamid, oksafosforin grubundan ve kimyasal olarak nitrojen mustard ile bağlantılı bir kemoterapötiktir. Sitotoksik etkilerinin ortaya çıkabilmesi için, sitokrom P450 enzimleri tarafından gerçekleştirilen biyoaktivasyona ihtiyaç duyar. DNA'ya bağlanan üç ana komponentinden (fosforamid mustard, nornitrojen mustard ve akrolein) fosforamid esas aktif sitotoksik komponenttir. Siklofosfamid tedavisi sonrası sekonder mesane karsinomu gelişimini indükleyen gerçek mekanizma tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, görülen p53 gen mutasyonları ile ilacın sitotoksik metabolitlerinden fosforamid ilişkilendirilmektedir. Travis ve arkadaşlarının non-Hodgkin lenfomalı hastaları takip ettikleri kohort çalışmada; siklofosfamid tedavisini takiben mesane karsinom riskinde istatistiksel olarak anlamlı 4.5 kat artış gözlenmiş olup risk artışının kümülatif doza bağlı olduğu belirtilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı risk artışı 20 gram toplam doz ile başlamakta olup, 50 gram toplam dozda risk 14.5 kata kadar çıkmaktadır. Siklofosfamid ilişkili mesane tümörleri; daha erken yaşta görülmekte ve daha agresif bir klinik seyir göstermekte olup, sıklıkla daha yüksek dereceli ve daha ileri evre tümörlerdir. Siklofosfamid ilişkili mesane karsinomlarında histolojik subtiplerin dağılımı da primer mesane karsinomlarından farklılık göstermektedir. Sporadik vakalarda %2.7 olan skuamöz hücreli karsinom oranı siklofosfamid ilişkili vakalarda %15'e çıkmakta iken, ürotelyal karsinom oranı %95.6'dan %71.1'e düşmektedir. Adenokarsinom oranlarının sporadik vakalara göre bir fark göstermediği belirlenmiştir (87).

Fenasetin: Fenasetinin tek zincir DNA kırılmalarına yol açtığı ve dolayısı ile genotoksik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (98). Birçok epidemiyolojik çalışma, fenasetin içeren analjeziklerin yoğun tüketimi ile ilişkili olarak ürotelyal karsinom gelişme riskinde artış bildirmektedir. Aynı çalışmalarda, fenasetinin özellikle üst üriner sistemin (renal pelvis ve

Üreterler)  rotelyal karsinomu ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır (36). Bir çalışmada, fenasetin içeren analjeziklerin ürotelyal karsinom riskini artırmasına karşın, diğ er nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların riski düşürdüğü belirtilmiştir (20).

Radyoterapi: Çeşitli malign ve benign hastalıkların tedavisinde kullanılan radyoterapi ve Japonya’da atom bombası nedeni ile maruz kalınan radyasyon, mesane karsinom riskinde artış ile ilişkilidir (48). Radyoterapi ile ilişkili mesane karsinomu, özellikle yüksek doz pelvik radyoterapi alan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Pelvik radyoterapi almış olup, hematüri semptomu bulunan hastalarda ürotelyal karsinomun mutlaka akılda tutulması gerektiğ i belirtilmektedir (82).

2.3.PATOGENEZ

Mesane epitelinin malign transformasyon süreci, esas olarak, hücresel homeostazın devamından sorumlu olan intrinsek moleküler yollardaki değişikliklere bağlı olarak gelişmekle birlikte; tümör gelişimi ve progresyonunda ekstrinsek yollar da etkilidir. İntrinsek yollar; hücre siklusu regülasyonu, apoptozis, hücre büyümesi, sinyal transdüksiyonu ve gen regülasyonu aşamalarından oluşmaktadır. Ekstrinsek yollar ise, anjiyogenez ve tümör hücre invazyonu aşamalarını içermektedir (82).

Hücre siklusu regülasyonundaki değişiklikler:

Hücre siklusu primer olarak p53 ve retinoblastom (Rb) yolları ile kontrol edilmektedir (82). p53 proteini, DNA hasarı gibi stres sinyallerine cevap olarak, bir dizi posttranslasyonel modifikasyon ile değişikliğe uğrar ve aktive olur (60). Aktive olan p53, hücre siklus progresyonunu G1-S geçiş fazında inhibe eder. Bu kontrolü, bir siklin bağımlı kinaz inhibitörü (CKI) olan p21 proteininin transkripsiyonel aktivasyonunu sağlayarak gerçekleştirir (82). p21, p15, p16 ve p57 de birer CKI olup, siklin-siklin bağımlı kinaz komplekslerini inhibe ederek hücre siklusunun negatif regülasyonunda rol alırlar (60, 82). Bu komplekslerin inhibisyonu ile, Rb proteininin fosforilasyonu ve dolayısı ile inaktivasyonu engellenmiş olur. Aktif, defosforile Rb proteini, bir transkripsiyon faktörü olan E2F ile bağlı halde kalır. Böylece, DNA sentezi için gerekli genlerin E2F aracılıklı transkripsiyonu ve dolayısı ile DNA sentezi engellenmiş olur (82). Mdm2 proteini, p53'ün negatif otheregülasyonunda rol alır ve artmış p53 seviyeleri ile transkripsiyonu aktive edilir. p14 proteini, Mdm2 proteinini yine transkripsiyonel olarak inaktive eder. Mdm2 proteini, p53'ün proteazomal degradasyonundan sorumlu olan bir ubiquitin ligazdır (60).

TP53 geni ve p53proteini:

p53 proteini, kromozom 17p13.1'de yerleşmiş TP53 tümör supresör geni tarafından kodlanır. Ürotelyal karsinomların çoğu 17p kromozomunda tek allel kaybı ile karakterlidir. Diğer alleldeki mutasyon TP53'ün tümör supresör fonksiyonundaki kayıp ile sonuçlanır (82).

CDKN1A geni ve p21 proteini:

p21 proteini, kromozom 6p21'de yerleşmiş CDKN1A tümör supresör geni tarafından kodlanır (60). Bu protein, temel olarak p53 proteini tarafından transkripsiyonel olarak regüle edilir.

p21 ekspresyon kaybı; sonucunda p53 proteini, p21 aracılı tümör supresör etkilerini gösteremeyeceğinden dolayı, tümör progresyonunda potansiyel mekanizmalardan biridir (82).

MDM2 geni ve Mdm2 proteini:

Mdm2 proteini, kromozom 12q13-15'te yerleşmiş bir proto-onkojen olan MDM2 geni tarafından kodlanır. Artmış p53 düzeyleri söz konusu olduğunda, otoregülatuar bir mekanizma ile, bu proteinin p53 tarafından transaktivasyonu sağlanır ve bu şekilde p53 aktivitesini kontrol eder (82). Farklı bir mekanizma olarak; Mdm2 proteini, hem mutant ve hem de normal (wild-type) p53 proteini ile kompleks oluşturarak p53 proteininin yarı ömrünü uzatabilmekte ve tümör supresör fonksiyonunu deprese edebilmektedir (130). Bu nedenle ürotelyal karsinomlarda gözlenen MDM2 gen amplifikasyonu, p53 fonksiyon kaybı ile ilişkili alternatif bir mekanizma sunmaktadır (82).

Kromozom 9:

Kromozom 9 mesane tümörlerinde en sık değişikliğe uğrayan kromozomlardan biri olup; heterozigosite kaybı (LOH), derece ve evreden bağımsız olarak tümörlerin %50'den fazlasında bulunur. Birçok ürotelyal karsinomda, heterozigosite kaybı tüm kromozomu içerecek şekilde görülür ve bu da kromozomun her iki kolunda yerleşimli tümör supresör genlerin fonksiyon kaybı ile sonuçlanır. Küçük primer tümörlerde küçük delesyonların daha sık olması; heterozigosite kaybının başlangıçta küçük bölgelerde meydana geldiğini ve tümör gelişimi sürecinde bu bölgelerin birleşerek, tüm kromozomun kaybına kadar ilerlediğini düşündürmektedir (60).

Kromozom 9 üzerinde dört bölgede (9p21, 9q22, 9q32-33, 9q34) delesyonlar görülmektedir. Bu bölgelerde; 9p21'de CDKN2A/ARF ve CDKN2B, 9q22'de PTCH, 9q32-33'te DBC1 ve 9q34'te TSC1 olmak üzere; 4 adet tümör supresör gen kodlanmaktadır (60).

CDKN2A/ARF geni, Rb yolağının negatif regülatörü olan p16 ve p53 yolağının negatif regülatörü olan p14 proteinlerini kodlar (60). p53, kendi otoregülasyonunu sağlamak amacı ile, p14'ü inhibe eder. E2F transkripsiyon faktörü tarafından indüklenen p14, bu vasıta ile p53 ve Rb yolları arasında biyokimyasal bir köprü oluşturur (82).

Ürotelyal karsinomlarda PTCH tümör supresör geninin mutasyonları nadir olmakla birlikte, mRNA ekspresyonunda redüksiyon sıklığıdır (60).

DBC1 tümör supresör geninin fonksiyonu henüz net olarak bilinmemekle birlikte; ektopik ekspresyonunun, non-apoptotik bir yol ile hücre ölümünü indükleyebileceği veya hücre döngüsünün G1 fazında bir gecikmeye neden olabileceği bildirilmektedir (60).

TSC1 ve TSC2 tümör supresör genleri sırası ile, hamartin ve tuberin proteinlerini kodlar. Bu proteinler kompleks oluşturarak; protein sentezi ve hücre büyümesinde temel bir molekül olan mTOR'un negatif regülasyonunu sağlamak suretiyle, PI3-kinaz yolağında rol alırlar (60).

RB geni ve Rb proteini:

Kromozom 13q14'te yerleşimli RB geni, hücre siklusunun G1-S geçişinde yer alan birçok protein ile interaksiyona giren Rb proteinini kodlar. Rb proteini fonksiyonunda kayıp; RB genindeki mutasyonlara, heterozigosite kaybına ya da homozigot delesyonlara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (82).

CCND1 geni ve siklin D1:

Kromozom 11q13'te yerleşmiş olan CCND1 proto-onkogeni siklin D1'i kodlar. Siklin D1, hücre siklusunun G1-S geçişinde, Rb yolağı vasıtası ile rol alır. Ürotelyal karsinomun tüm evre ve derecelerinde, %10-20 oranında CCND1 gen amplifikasyonu saptanmaktadır. Ancak, amplifikasyon sıklığı tüm vakalardaki overekspresyonu açıklamada yetersiz kalmaktadır. Birçok vakada gen amplifikasyonu olmaksızın saptanan overekspresyonun, MAPK ya da PI3-kinaz yollarının aktivasyonu gibi diğer değişikliklerin indirekt sonucu olarak ortaya çıkıyor olması muhtemeldir (60).

CDKN1C geni ve p57 proteini:

p57 proteini, kromozom 11p15.5'te yerleşmiş CDKN1C tümör supresör geni tarafından kodlanır. Mesane tümörlerinin yaklaşık %40'ında kromozom 11p'de heterozigosite kaybı görülmektedir. Bunların bir kısmını yüzeysel (pTa) tümörler oluşturmakla birlikte, büyük kısmı daha yüksek dereceli ve daha ileri evre tümörlerden oluşmaktadır. 11p kromozomu üzerindeki hedef noktanın, bir siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p57 proteinini kodlayan CDKN1C geni olduğu düşünülmektedir (60).

Apoptozis yollarındaki değişiklikler:

Apoptozis iki alternatif yolk aracılığı ile başlatılabilir. Ekstresek yolk hücre yüzeyinde yerleşmiş ölüm reseptörleri vasıtası ile aktive olurken, intrinsek yolk mitokondri tarafından regüle edilir. Her iki yolk, hücrel substratları parçalayan kaspazları aktive eder ve sonuçta karakteristik biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler oluşur. Fas; hücre yüzeyinde yerleşmiş, ölüm reseptörleri içeren TNFR (tümör nekrozis faktör reseptör) süperailisinin bir üyesidir. Ürotelyal karsinom hücrelerinin, malign transformasyon süreci içerisinde, Fas ilişkili apoptozisten kaçış mekanizmaları kazandığı gösterilmiştir (82).

Proapoptotik proteinlerden olan bax'ın ekspresyonu, p53 ve JNK (c-Jun N-terminal kinaz) tarafından kontrol edilmektedir (82).

IAP (inhibitor of apoptosis) proteinleri, kaspazlara bağlanarak onları inhibe eder ve ayrıca kaspazların ubiquitin aracılı degradasyonunu hızlandırır. IAP proteinlerinden biri olan cIAP-2'nin, in vitro ortamda ürotelyal karsinom hücrelerinin önemli bir apoptotik regülatörü olduğu gösterilmiştir (82).

Hücre büyüme sinyalinde değişiklikler:

Birçok büyüme faktörü ve bunların hücre yüzeyinde yerleşmiş ilişkili tirozin kinaz reseptörleri büyüme sinyallerinin modülasyonundan sorumludur. Bu büyüme faktörü reseptörlerindeki veya bu reseptörlere ulaşan sinyallerdeki aberasyonlar; kontrolsüz hücrel proliferasyon ve büyüme sinyali iletiminde tümör oluşumuna neden olacak şekilde anormal artış ile sonuçlanabilir (82).

FGFR3 geni kromozom 4p16'da yerleşmiş olup, düşük dereceli pTa tümörler %80'e varan oranlarda FGFR3 genine ait aktive edici mutasyonlar içermektedir. FGFR3 mutasyonunun beklenen etkileri, Ras-MAPK (*Ras-mitogen-activated protein kinase*) ve PI3-kinaz (*phosphatidylinositol 3- kinase*) yollarının aktivasyonudur (82).

EGFR (*epidermal growth factor receptor*) aktivasyonu sonucunda oluşan sinyaller de Ras-MAPK veya PI3K-Akt sinyal transdüksiyon yolları vasıtası ile iletilir (82). HER2 geni, kromozom 17q23'te yerleşimli olup, EGFR ailesinden bir tirozin kinaz reseptörü olan

ERBB2'yi kodlamaktadır. ERBB2, invaziv ürotelyal karsinomların %10-20'sinde amplifiye ve %10- 50'sinde overeksprese olmaktadır. HER1 geni, kromozom 7p12'de yerleşmiş olup, EGFR ailesinden ERBB1'i (EGFR) kodlamaktadır. İnvaziv ürotelyal karsinomların %30-50'sinde EGFR overekspresyonu görülmekte iken; EGFR amplifikasyonu çok düşük bir oranda saptanmaktadır (60).

Sinyal transdüksiyonunda değişiklikler:

Hücreye ulaşan sinyaller, hücre yüzey reseptörlerinden hücre çekirdeğindeki transkripsiyon faktörlerine çeşitli sinyal iletim yolları vasıtası ile iletilirler. Bu yollardaki deregülasyon, sinyal iletimini değiştirerek anormal gen ekspresyonuna neden olabilir. Ürotelyal karsinomdaki en önemli sinyal yolları; Ras-MAPK yolağı, PLC (*phospholipase C*)-PKC (*protein kinase C*) sinyal kaskadı, JAK (*Janus kinase*)-STAT (*signal transducer and activator of transcription*) yolağı, PI3K-Akt yolağı ve NF-KB (*nuclear factor-kappa B*) yolağından oluşmaktadır (82).

Aktive edici Ras mutasyonları Ta ürotelyal karsinomlarda yaklaşık %13 oranında saptanmaktadır (82).

Mitojenik sinyallerin, Ras-MAPK ya da PI3K-Akt yolları ile iletimi sonucunda, bir transkripsiyon faktörü olan c-Myc proteinini kodlayan MYC geni indüklenir. c-Myc, siklin ekspresyonunu regüle ederken, siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinin aktivitesini inhibe eder; böylece hücre siklusunun kontrolünü sağlar (82). Birçok mesane tümöründe MYC upregülasyonu mevcuttur (60).

Kromozom 10q23 üzerinde yerleşmiş olan PTEN tümör supresör geni, PI3K-Akt sinyal yolağını antagonize eden PTEN'i kodlar (82). PTEN; proliferasyon, apoptozis, migrasyon gibi etkileri de içeren çeşitli yollar vasıtası ile hücre fenotipini etkiler (60).

Gen regülasyonunda değişiklikler:

Büyüme sinyali ve sinyal transdüksiyonu regülasyonunda bozulma, nükleusta aktivasyon gösteren anahtar transkripsiyon faktörlerinin fonksiyonunu etkiler (82).

c-Myc, siklin-CDK komplekslerini aktive etmek suretiyle, Rb fosforilasyonunu ve dolayısı ile başka bir transkripsiyon faktörü olan E2F'nin serbest kalmasını sağlar. E2F, hücrenin S fazına geçmesi için gerekli DNA replikasyon proteinlerini ve nükleotid sentezindeki enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonunu indükler. E2F ve MYC genleri overeksprese olduğunda, bir iç kontrol mekanizması olarak; E2F ve c-Myc transkripsiyon faktörleri p14'ü aktive ederek, p53 yolağı vasıtası ile hücre siklus arrestine neden olurlar (60).

JAK-STAT yolağı sonucunda aktive olan STAT molekülleri, proapoptotik proteinler olan Bcl-2 ve Bcl-XL'i kodlayan genler de dahil olmak üzere, birçok önemli genin transkripsiyonunu kontrol eder (82).

NF-KB; inflamasyon, otoimmün cevap, hücre proliferasyonu ve apoptozis süreçleri ile ilişkili genlerin ekspresyonunu regüle etmek suretiyle, bu süreçlerde önemli rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür (82).

c-Fos ve c-Jun bir çift transkripsiyon faktörü olup, diğer ilişkili proteinler ile kombinasyon halinde, AP-1 (activating protein 1) transkripsiyon faktör kompleksini oluşturur. c-Fos ve c-Jun; proliferasyon, diferansiasyon, apoptozis ve transformasyonda rol alan birçok genin bazal ve indüklenebilir transkripsiyonlarını kontrol eden güçlü transaktivatörlerdir (82).

Tümör anjiyogenezi:

Tümör hücreleri, vasküler kaynak sağlamak amacı ile, endotelial hücreleri tümör sahasına yönlendirecek olan çeşitli faktörler salgılar. Vasküler kaynak, kanser hücrelerinin hızlı klonal ekspansiyonu için gerekli maddeleri temin eder (82).

HIF-1 (*hypoxia inducible factor-1*) ve HIF-2 (*hypoxia inducible factor-2*); oksijen konsantrasyonları ile regüle edilen ve anjiyogenezi indükleyen transkripsiyon faktörleridir. HIF, VEGF transkripsiyonunu indüklemektedir. VEGF ise, nitrik oksit oluşumunu ve tümör vaskülarizasyonunu sağlayan nitrik oksit sentaz enzimini stimüle eder (82).

Matriks metalloproteinazları, fibroblast büyüme faktörleri, SF (*scatter factor*), ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü (uPA) ve plazmin diğer anjiyogenik faktörler olup, karşılıklı etkileşim

içerisinde ekstrasellüler matriks degradasyonunu, endotelyal hücre migrasyonunu ve invazyonunu fasilite ederler (82).

İnvaziv potansiyelde artış:

Cadherinler, intersellüler adezyonun primer molekülleridir. İntegrinler, laminin ve kollajen gibi ekstrasellüler matriks proteinleri için reseptör olarak işlev görürler; normal doku yapısının korunmasını sağlarlar (82).

Ürotelyal karsinom hücrelerinde; E-Cadherin, integrin ve yüzey fibronektini ekspresyonları azalmış, laminin ve fibronektin reseptör düzeyleri artmış olarak saptanmaktadır (82).

2.4.KLİNİK

Ürotelyal karsinomda klinik semptom ve bulguların tipi ve ciddiyeti, tümörün lokalizasyonuna ve yayılım derecesine bağlı olarak farklılık göstermesine karşın; hematüri, mesane karsinomlarında erken dönemde ortaya çıkan ve noninvaziv tümörlerde dahi sıklıkla rastlanan bir bulgudur. Mesane karsinomu hastalarının büyük bir kısmında, asemptomatik olsalar bile, en azından mikroskopik hematüri mevcuttur. Bu durum, risk grubundaki asemptomatik bireyler için elverişli bir tarama yöntemi oluşturulmasını sağlar. Ancak, mesane karsinomu ilişkili hematüri intermittan karakterde olup, saptanmasına yönelik test tekrarlayıcı nitelikte olmalıdır (36).

Mesane karsinomunda en sık rastlanılan ve hastaların %85'inde görülen semptom, ağrısız makroskopik hematüridir. Bunu pıhtılaşma ve pıhtılaşmaya bağlı ağrılı idrara çıkma izleyebilir. Büyük tümörlerde, mesane kapasitesindeki azalmaya bağlı olarak sık idrara çıkma görülebilir. Mesane boynunda yerleşen veya geniş bir alan kaplayan tümörlerde ya da yaygın karsinoma in situ varlığında, disüri, sık idrara çıkma, aciliyet gibi irritatif semptomlar ortaya çıkabilir. Üreteral orifislerin tutulumu hidronefroza sonuçlanabilir. Nadiren, tümörün yaygın tutulumunun olduğu hastalarda, palpabl pelvik kitle ya da alt ekstremitelerde ödem saptanabilir. İlerlemiş hastalık durumunda, kilo kaybı ya da metastazlara bağlı, karın ve kemik ağrısı ortaya çıkabilir (36).

2.5.EVRELEME (STAGE) VE DERECELENDİRME (GRADE)

Mesane karsinomunda evrelemenin amacı, klinik olarak farklı prognostik grupların ayrımını sağlamak ve hastalığın yayılımı doğrultusunda doğru tedavi yöntemini belirlemektir. Noninvaziv tümörler, lamina propriaya sınırlı tümörler ve kas invazyonu gösteren tümörler arasındaki istatistiksel anlamlı prognostik farklılık, birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur. İnvaziv hastalıkta tümör evresi, en önemli prognostik faktör olarak saptanmıştır (81, 100).

1946'da ilk kez Jewett ve Strong, mesane karsinomunda, invazyon derinliğinin, prognostik bir değişken olarak önemini ortaya koymuş ve daha sonra Marshall tarafından modifiye edilen bir sınıflama şeması önermişlerdir. Benzer bir sınıflama, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından daha sonra kabul edilmiş olup; günümüzde kullanılan TNM evreleme sistemi, AJCC ve International Union Against Cancer (UICC) ortak verilerine dayanarak hazırlanmıştır (81, 100).

TNM Klasifikasyonu (36)

T - Primer tümör

TX: Primer tümör saptanamıyor

T0: Primer tümör bulgusu yok

Ta: Non-invaziv papiller karsinom

Tis: Karsinoma in situ: “flat tümör”

T1: Subepitelyal bağ dokuyu invaze eden tümör

T2: Kası invaze eden tümör

T2a: Yüzeyel (iç ½) kas invazyonu gösteren tümör

T2b: Derin (dış ½) kas invazyonu gösteren tümör

T3: Perivezikal dokuyu invaze eden tümör

T3a: Mikroskopik olarak

T3b: Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)

T4: Prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvardan birini invaze eden tümör

T4a: Prostat, uterus veya vajinayı invaze eden tümör

T4b: Pelvik duvar veya abdominal duvarı invaze eden tümör

N – Bölgesel lenf nodları

NX: Bölgesel lenf nodu saptanamıyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: En büyük çapı 2cm veya altındaki tek lenf nodunda metastaz

N2: En büyük çapı 2cm'in üzerinde, 5cm'in altında olan tek lenf nodunda metastaz veya hiçbirinin çapı 5cm'i geçmeyen multipl lenf nodları

N3: En büyük çapı 5cm'in üzerindeki bir lenf nodunda metastaz

M – Uzak metastaz

MX: Uzak metastaz saptanamıyor

M1: Uzak metastaz yok

M2: Uzak metastaz

Evre Gruplaması

Evre 0a	Ta	N0	M0
Evre 0is	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2a,b	N0	M0
Evre III	T3a,b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Evre IV	T4b	N0	M0
	Herhangi T	N1,2,3	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

Evrelemede sistoskopinin rolü sınırlıdır. İnvazyon derinliğinin doğru değerlendirilebilmesi için, makroskopik olarak görülebilen her bir tümör, tabanını da içerecek şekilde, transüretal rezeksiyon (TUR) ile çıkarılmalıdır. TUR yöntemi ile, pT1 ve pT2 tümörlerde invazyon

derinliği belirlenebilmekle birlikte; kesin kategorizasyon için sistektomi spesmeninin incelenmesi gereklidir (36).

Derecelendirme: Ürotelyal karsinomların dercelendirilmesinde, zaman içerisinde çeşitli sistemler önerilmiş olup; üroepitelyumun yapısal ve sitolojik özelliklerine benzerliğin derece arttıkça azaldığı mantığı, genel olarak bütün derceleme sistemlerinin temelini oluşturmıştır. 1940'ta Ash, papiller transizyonel hücreli tümörleri 4 dereceye ayırdığı bir derceleme sistemi tanımlamıştır. 1960'ta Mostofi, Ash klasifikasyonunu, papillomları tanımlayarak ayrı bir sınıfta toplamak ve diğer transizyonel hücreli tümörleri de 3 dereceye ayırmak suretiyle, modifiye etmiştir. Bu sınıflama daha sonra, American Bladder Tumor Registry tarafından kabul edilmiştir. Bergkvist ve arkadaşları, 8 yıl boyunca takip etmiş oldukları, 64'ü düşük dereceli ve 236'sı yüksek dereceli mesane tümörü içeren 300 hastanın verilerine dayanarak, 1965'te bir sınıflama yayınlamışlardır. Bu sınıflamada transizyonel hücreli tümörler, nükleer deviasyon dikkate alınarak, grade 0-grade 4 arasında 5 dereceye ayrılmıştır. Lerman ve arkadaşlarının 1970 yılında, Gilbert ve arkadaşlarının 1978 yılında sonuçlarını yayınladıkları çalışmaları da, Bergkvist ve arkadaşlarının çalışmasını destekler nitelikte olup; bu çalışmalarda düşük dereceli papiller tümörlerin benign klinik seyri ve yüksek dereceli tümörlerin kötü klinik seyri ortaya konmuştur. 1973 WHO sınıflamasında transizyonel hücreli tümörler, grade 1-grade 3 arasında 3 derecede toplanmıştır. Jordan ve arkadaşları, 10-20 yıl takip etmiş oldukları ve 1973 WHO kriterlerine göre dercelendirdikleri 400 transizyonel hücreli karsinom vakasına ait sonuçları 1987'de bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları da, öncekiler ile konkordans gösterir niteliktedir. Yine 1987 Malmström ve arkadaşları; hücrel düzensizlik, nükleer atipi ve mitoz sıklığına dayanan bir sınıflama önermişlerdir. Bu sınıflamada tümörler grade 1, grade 2a, grade 2b ve grade 3 olmak üzere 4 dereceye ayrılmıştır. Malmström bu sınıflamada, diğer derceleme sistemlerinden farklı olarak; her bir derece için ayrıntılı histolojik kriterler tanımlamıştır. 1998 WHO/ISUP (World Health Organization / International Society of Urological Pathology) konsensus buluşmasında, bu histolojik kriterler kabul edilmiş ve yüzeysel papiller tümörlerin sınıflanmasının temelini oluşturmıştır. 1998 WHO/ISUP sınıflama sistemine göre, papiller ürotelyal tümörler; LMP-PUN (Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi), LG-PUCa (Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom) ve HG-PUCa (Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom) olmak üzere üç alt grupta toplanmıştır. Bu sınıflamaya yönelik, yeterince kuvvetli veriler ile desteklenmediğine yönelik eleştiriler üzerine 1999'da WHO/ISUP konsensus buluşması tekrar gerçekteşmiş ve papiller ürotelyal tümörler için; LM-PUN, grade 1, grade 2 ve grade 3

alt sınıflarından oluşan sınıflama sistemi kabul edilmiştir. Daha sonra, Malmström grubunun çalışmalarını da içerecek şekilde, birçok çalışma ile, 1998 WHO/ISUP sınıflama sisteminin klinik etkinliği ortaya konmuştur. 1998 WHO/ISUP sınıflama sistemi, çok küçük birkaç değişiklik ile, 2003 ve 2004'te tekrar kabul edilmiştir (81, 100).

Non-invaziv Ürotelyal Tümörlerin 2004 WHO Sınıflaması

Ürotelyal Hiperplazi: Sitolojik atipi içermeksizin mukozada belirgin derecede kalınlaşma ile karakterlidir. Premalign bir lezyon değildir. Düşük dereceli papiller ürotelyal lezyonlara komşu mukozada bulunabilmesi nedeniyle önemlidir (36, 100).

Ürotelyal Displazi: Flat bir mukozada LGPUCa'dakine eşdeğer sitolojik atipi ile karakterlidir. Hücreler polarizasyon büyük oranda korunmuştur. Hafif hücreler kalabalıklaşma, minimal polarite kaybı, hücre boyutlarında hafif artış ve nükleuslarda yuvarlaklaşma ile karakterli hafif şekil değişikliği izlenir (36, 100).

Ürotelyal Papillom: Normal ürotelyum ile kaplı, ince fibrovasküler korlar ile karakterli papiller ekzofitik bir lezyondur. Epitel atipi ve mitoz içermez. Hücrelerin oryantasyonu korunmuştur. Umbrella hücreleri belirgindir. Papillalar füzyon göstermez (36, 100).

Inverted Papillom: Normal veya minimal sitolojik atipi gösteren ürotelyal hücrelerin endofitik büyüme patterni ile karakterli inverted bir lezyondur. Normal ürotelyal hücrelerin endofitik kordonlar şeklinde, yaygın olarak yüzey epitelinden komşu lamina propria invajinasyonu ile karakterlidir. Lezyonun tabanı iyi sınırlıdır ve muskularis propriaya uzanım göstermez. Endofitik kordonlar yüzey ile bağlantılarını kaybederek nest benzeri yapılar oluşturabilir ancak dikkatli incelendiğinde nestlerin ince fibrovasküler stroma ile çevrili olduğu ve anastomozlaştığı seçilebilir. Epitelyal kordonlar çevresinde bazal membran intakt olarak izlenir. Hücreler organizasyon korunmuştur ve sitolojik atipi izlenmez. Bazaloid görünüm belirgin olabilir. Trabeküler pattern izlenebilir. Epitelyal kordonlar içerisinde kistik dilatasyonlar oluşarak sistitis sistikayı taklit edebilir (36, 100).

Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi: Yapısal olarak ürotelyal papilloma benzetmekle birlikte; farklı olarak ürotelyal tabaka kalınlığında ve hücreler proliferasyonda artış ile karakterlidir. Papillalar füzyon göstermez. Hücreler dizilim ve umbrella hücreleri

korunmuştur. Hücresel atipi yoktur veya minimaldir. Mitoz izlense bile bazal tabakaya sınırlıdır (36, 100).

Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom: Hücresel organizasyon baskın olarak korunmakla birlikte, minimal hücresel kalabalıklaşma ve minimal polarite kaybı göze çarpar. Umbrella hücreleri genellikle korunmuştur. Nükleuslarda yuvarlaklaşma ile karakterli hafif şekil değişikliği mevcuttur. Papillaların dallanması sık bir bulgudur. Papillalarda yer yer füzyon izlenebilir. Bazen, fokal olarak, sitolojik atipi; daha hiperkromatik nükleuslar, nükleus sitoplazma oranında artış, nükleer kontur düzensizliği ve değişen oranlarda pleomorfizm ile daha belirgin olabilir. Mitotik figürler orta tabakalara kadar çıkabilir ve atipik mitotik figürler izlenebilir (36, 100).

Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom: Füzyon gösteren ve dallanan papiller yapılar ile karakterlidir. Belirgin polarite kaybı ve hücresel kalabalıklaşma ile karakterli disorganizasyon mevcuttur. Nükleus/sitoplazma oranında artış, orta-belirgin derecede pleomorfizm, belirgin hiperkromazi ve nükleer kontur düzensizliği ile karakterli belirgin sitolojik atipi izlenir. Belirgin hiperkromazi gösteren nükleuslar yanısıra kaba kromatin patterni ve kromatinde kümelenmeler ile karakterli veziküler nükleuslar sıklıkla mevcuttur. Çok sayıda ve belirgin nükleoller izlenebilir. Çok yüksek gradeli tümörlerde, tümör hücreleri ürotelyal hücrelere benzerliklerini tama yakın kaybedebilirler (36, 100).

Ürotelyal Karsinoma İn Situ: Flat bir mukozada HGPUCA'dakine eşdeğer sitolojik atipi ile karakterlidir. Belirgin sellüler kohezyon kaybı mevcuttur. Hiperkromazi, nükleer kontur düzensizliği ve nükleus sitoplazma oranında artış ile karakterli belirgin sitolojik atipi izlenir (36, 100) (Resim 2.1).

İnvaziv Ürotelyal Tümörlerin 2004 WHO Sınıflaması (Varyantlar)

Skumöz diferansiasyon gösteren infiltratif ürotelyal karsinom:

Skumöz diferansiasyon mesanenin ürotelyal karsinomlarında %21 oranında görülür. Görülme sıklığı tümör evre ve derecesi ile birlikte artmaktadır. Skumöz hücreli karsinom tanısı ancak, karsinoma in situ ya da çok küçük yüzeysel bir tümör de dahil eşlik eden hiçbir ürotelyal komponentin bulunmadığı, pür lezyonlar için kullanılabilir (36) (Resim 2.2).

Glandüler diferansiasyon gösteren infiltratif ürotelyal karsinom: Glandüler diferansiasyon mesanenin ürotelyal karsinomlarının %6'sında saptanır. Glandüler diferansiasyon tümörde geçek glandüler boşlukların bulunması olarak tanımlanmakta olup, bu boşluklar müsin sekrete eden tübüler veya enterik glandlar şeklinde olabilir. Nekroz veya artefaktın neden olduğu psödoglandüler boşluklar glandüler diferansiasyon ile karıştırılmamalıdır. Sitoplazmik müsin içeren hücreler klasik ürotelyal karsinomda görülebilmekte olup, bunlar da glandüler diferansiasyon olarak değerlendirilmemelidir. Adenokarsinom tanısı ancak ürotelyal komponentin eşlik etmediği, pür tümörler için kullanılabilir (36) (Resim 2.3).

Nested varyant: Nadir ve agresif bir varyanttır. Benign bir görünümü vardır ve Brunn nestlerine oldukça benzer. Bazı nestler küçük tübüler lümenler içerebilir. Nükleuslar genellikle minimal atipi içerir veya hiç içermez. Fakat arada mutlaka anaplastik hücrelerden oluşan tümör odakları mevcuttur. Anaplastik hücreler geniş nükleoller ve kaba nükleer kromatin patterni ile karakterlidir. Bu özellik tümörün daha derin invaze olduğu alanlarda daha belirgindir. Benign görünümlü olmasına ve benign lezyonlar ile ayırıcı tanı güçlüğü oluşturmaya karşın; lezyonun derin kısımlarına doğru anaplazinin giderek artması ve kas invazyonunun görülmesi tümöre malign dedirten özelliklerdir. Ayırıcı tanıda yer alan Brunn nestleri, sistitis sistika ve glandülaris, inverted papillom, nefrojenik metaplazi gibi lezyonlarda kas invazyonu gözlenmez (36).

Mikrokistik varyant: Ürotelyal karsinomlar nadiren belirgin bir kistik pattern ile karakterli olabilir. Kistler yuvarlak-oval, bazen elonge olabilir ve nekrotik materyal veya açık pembe sekresyon içerebilir. Kisti ürotelyal hücreler veya basık epitelyum hücreleri döşeyebileceği gibi, döşeyici hücrelerde müsinöz diferansiasyon da görülebilir. Ayırıcı tanıda sistitis sistika, sistitis glandülaris, nefrojenik adenom ve tübüler diferansiasyon gösteren nested varyant ürotelyal karsinom yer alır (36).

Mikropapiller varyant: Overin seröz papiller karsinomuna benzer. Genellikle konvansiyonel ürotelyal karsinom, nadiren de adenokarsinom ile ilişkilidir. Tümörde iki farklı morfolojik komponent dikkati çeker. Tümörün yüzeyinde santral vasküler kor içeren filiform silindirik papiller yapılar mevcuttur ve glomeruloid bir görünüm oluşturur. Daha derin kısımlarda ise lenfatik boşlukları taklit eden retraksiyon boşlukları içerisinde küçük tümör adaları izlenir. Çoğu vakada lenfovasküler invazyon da mevcuttur. Tümörü oluşturan hücreler, belirgin

nükleollü, irregüler kromatin dağılımı ile karakterli, bol eozinofilik veya şeffaf sitoplazmalı hücrelerdir. Mitoz sayısı çok değişken olabilir. Mikropapiller varyant yüksek dereceli ve ileri evre bir ürotelyal karsinom varyantı olup, bütün vakalarda kas invazyonu mevcuttur ve hastaların çoğu tanı anında metastaz ile karakterlidir (36) (Resim 2.4).

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom: Nazofarinksin lenfoepitelyomasına benzer ancak EBV negatiftir. Makroskopik olarak soliter, sesil bir lezyondur ve genellikle dom, trigon ve arka duvarı tutar. Pür ya da dominant komponent olarak bulunabileceği gibi, tipik ürotelyal karsinom, skuamöz hücreli karsinom ya da adenokarsinoma fokal olarak eşlik edebilir. Tümör, adalar, tabakalar ve kordonlar oluşturan, büyük plemorfik nükleuslu, belirgin nükleollü anaplastik hücreler ile karakterlidir. Sitoplazmik sınırlar net seçilemez ve bu tümöre sinsityal bir görünüm kazandırır. Zeminde B ve T lenfositler, plazma hücreleri, histiyositler ve nadir nötrofil veya eozinofiller içeren belirgin bir lenfoid stroma mevcuttur. Ayrıca tanıda şiddetli kronik sistit, lenfoid stroma içeren az diferansiye ürotelyal karsinom, az diferansiye skuamöz hücreli karsinom ve lenfoma yer alır. Pür olduğunda klasik ürotelyal karsinoma göre daha iyi prognozlu iken, mikst olarak bulunduğu aynı evre ve derecedeki ürotelyal karsinom ile benzer prognoza sahiptir (36).

Lenfoma benzeri ve plazmositoid varyantlar: Tümörler lenfoma veya plazmositomaya benzer malign hücreler ile karakterlidir. Gevşek, miksoid bir stroma içerisinde, şeffaf veya eozinofilik sitoplazmalı, ekzantrik yerleşimli, büyük, hiperkromatik nükleuslu ve belirgin nükleollü tek tek malign hücreler izlenir. Bildirilen vakaların hemen tümünde eşlik eden yüksek dereceli ürotelyal karsinom komponenti mevcuttur. İmmünohistokimyasal olarak lenfoma markerları negatif iken, sitokeratin 7 ve bazı vakalarda sitokeratin 20 pozitifdir (36).

Sarkomatoid varyant: Ürotelyal karsinomlarda “sarkomatoid varyant” terimi, epitelyal ve mezenkimal diferansiasyon varlığının gösterildiği bütün bifazik malign tümörleri kapsamaktadır. Vakaların çoğunda radyoterapi ya da siklofosfamid terapisi öyküsü mevcuttur. Makroskopik görünüm, donuk gri kesit yüzü ve infiltratif sınırları ile tipik bir sarkom gibidir. Genellikle büyük, polipoid intraluminal kitle izlenir. Mikroskopik olarak değişen derecelerde diferansiasyon gösteren ürotelyal, glandüler veya küçük hücreli komponent ile mikst halde bulunur. Tümörlerin az bir kısmında belirgin miksoid stroma saptanabilir. Mezenkimal komponent çoğunlukla andiferansiye yüksek dereceli içsü hücreli neoplazi şeklindedir. En sık saptanan heterolog eleman osteosarkom olup, bunu kondrosarkom, rabdomyosarkom,

leiomyosarkom, liposarkom ve anjiyosarkom takip eder. İmmünohistokimya veya elektron mikroskopi, sarkomatoid komponenti oluşturan hücrelerin epitelyal kökenlerini koruduğunu ortaya koymaktadır. Ayırıcı tanıda postoperatif iğsi hücreli nodül ve inflamatuvar psödötümör yer almakla birlikte, belirgin sitolojik atipi nonneoplastik lezyonları ekarte ettirmektedir (36) (Resim 2.5 ve 2.6).

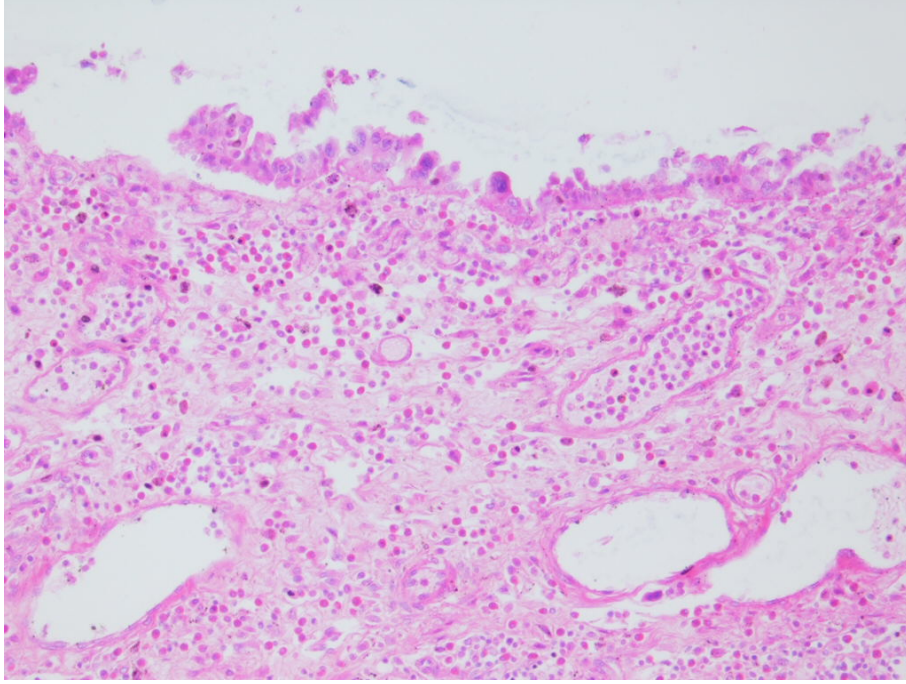
Dev hücreler içeren ürotelyal karsinom: Çok nadir bir varyanttır. Yüksek dereceli ürotelyal karsinomlar epitelyal tümör dev hücreleri içerebilir ve tümöre akciğerin andiferansiye dev hücreli karsinomuna benzer bir görünüm kazandırır. Bu dev hücreler trofoblastik diferansiasyondan ayırt edilmelidir (36).

Trofoblastik diferansiasyon ile karakterli ürotelyal karsinom: Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinomlar sinsityotrofoblastik dev hücreler içerebilir. Çok nadiren koryokarsinomatöz diferansiasyon da bildirilmiştir (36).

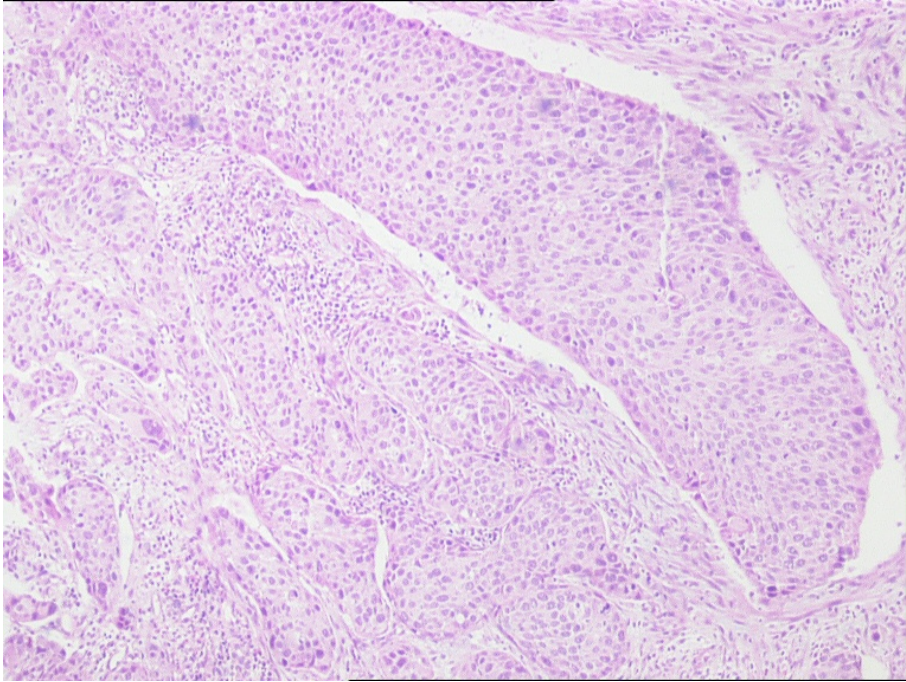
Şeffaf hücreli varyant: Glikojenden zengin sitoplazma nedeni ile şeffaf görünüme sahip ürotelyal karsinom hücreleri ile karakterli bir varyant olup, az diferansiye ürotelyal karsinomlarda daha siktir. Bu varyantın tanınması ayırıcı tanı açısından önemlidir. Ayırıcı tanıya mesanenin şeffaf hücreli karsinomu, böbrek ve prostatın metastatik karsinomları girer (36).

Lipid hücreli varyant: Sitoplazmalarında bol miktarda lipid içeren, genişlemiş ve taşlı yüzük hücrelerini taklit eden ürotelyal karsinom hücreleri ile karakterli çok nadir bir varyanttır. Ayırıcı tanıya liposarkom ve taşlı yüzük hücreli karsinom girer (36).

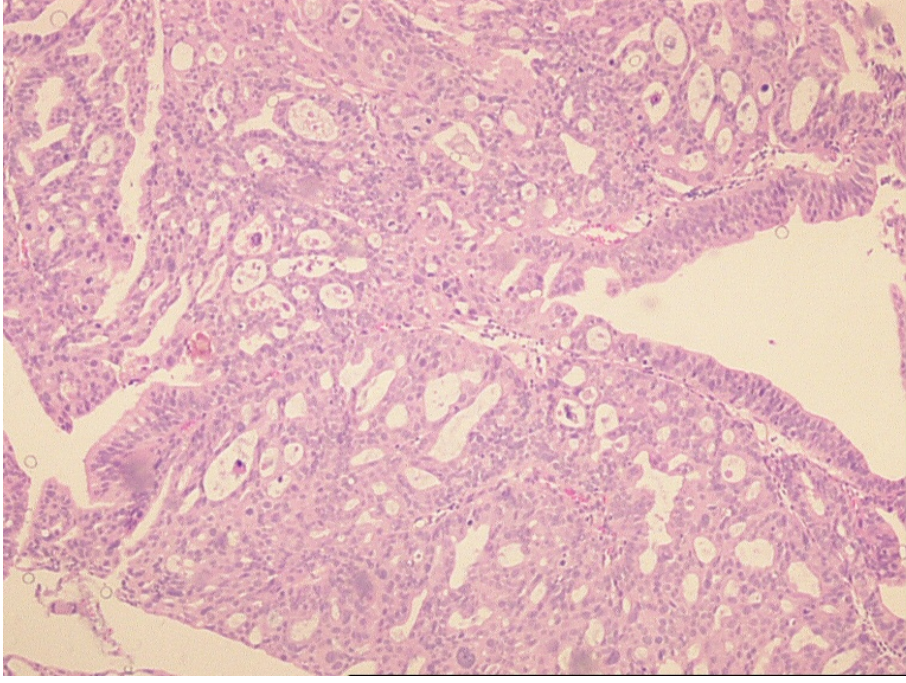
Andiferansiye karsinom: Bu kategori sınıflandırılmayan ürotelyal tümörleri kapsamaktadır (36) (Resim 2.7 ve 2.8).



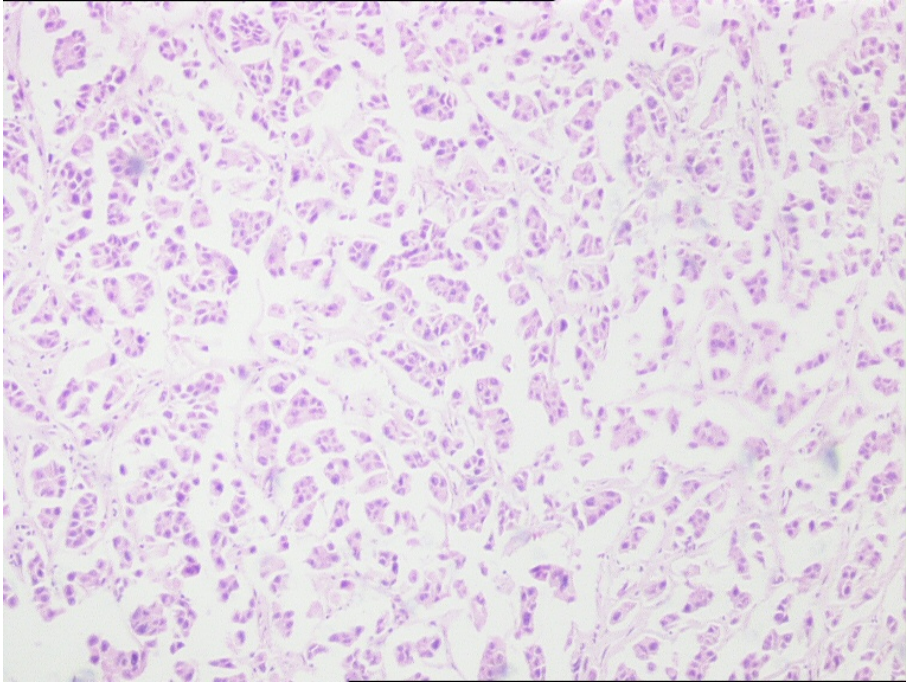
Resim 2.1. Ürotelyal karsinoma in situ (H&E x200)



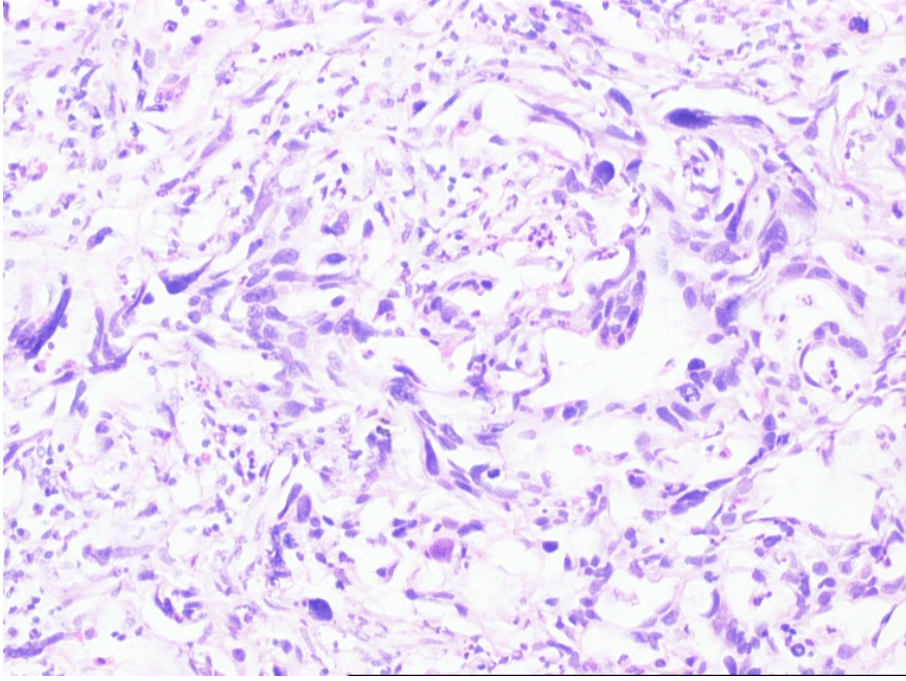
Resim 2.2. Skuamöz diferansiasyon gösteren yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom (H&E x40)



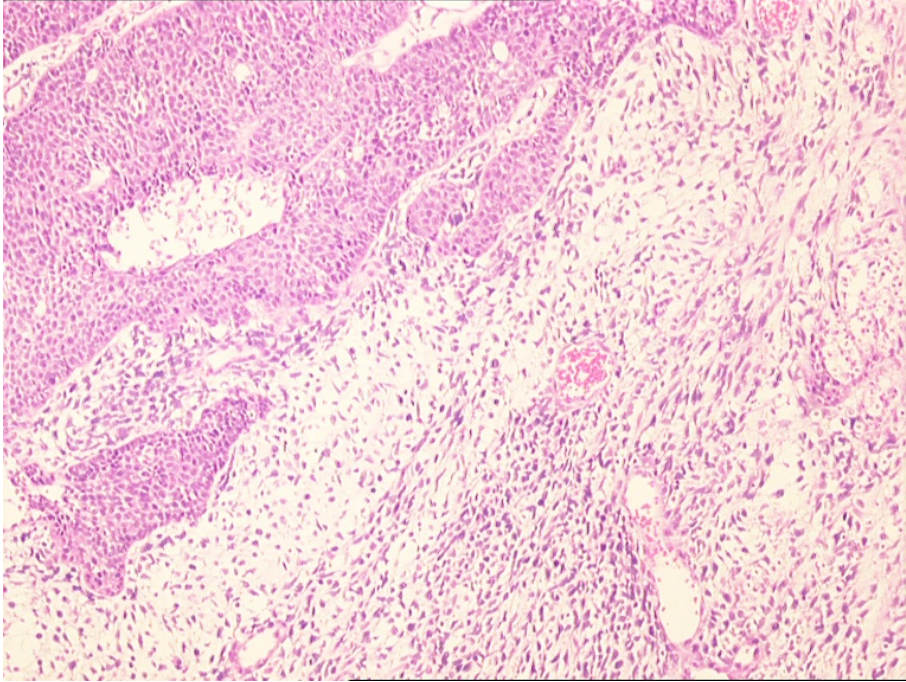
Resim 2.3. Glandüler diferansiasyon gösteren yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom (H&E x40)



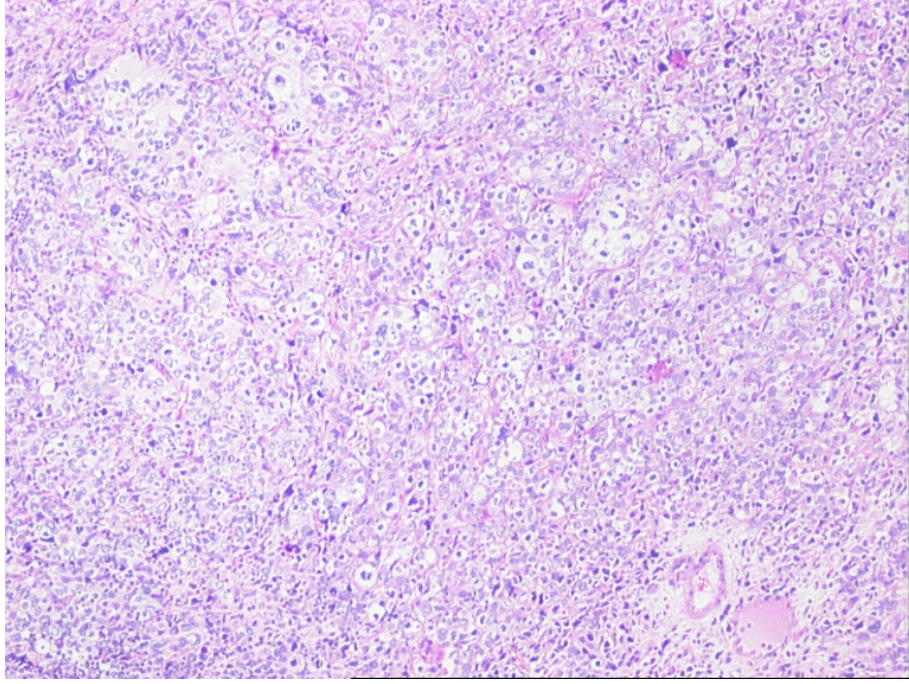
Resim 2.4. Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom-mikropapiller varyant (H&E x40)



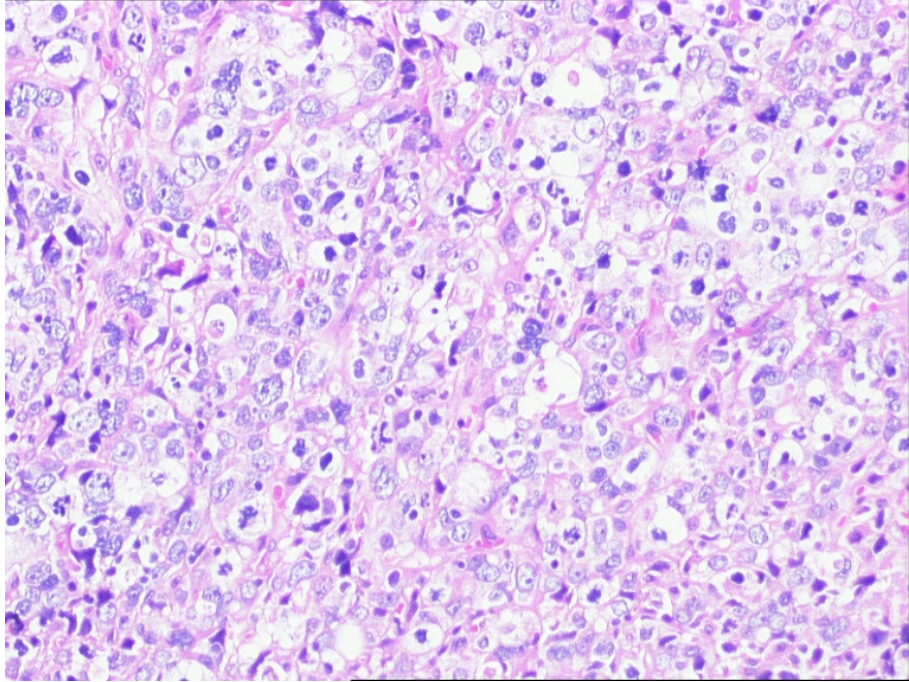
Resim 2.5. Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom-sarkomatoid varyant (H&E x200)



Resim 2.6. Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom-sarkomatoid varyant (H&E x40)



Resim 2.7. Andiferansiye karsinom (H&E x40)



Resim 2.8. Andiferansiye karsinom (H&E x200)

2.6.PROGNOSTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER

Yaş: İlerleyen yaş ile birlikte hem mesane karsinomu gelişme riski artmakta, hem de klinik prezentasyon ve prognoz daha kötü seyretmektedir (123). Çok değişkenli analizlerde hasta yaşı, sağkalım ve tümör progresyonu açısından bağımsız bir değişken olarak saptanmış olup, hastanın yaşı arttıkça progresyon ihtimalinin de arttığı bulunmuştur (99). Ayrıca, radikal sistektomi esnasındaki hasta yaşı, hastalığa özgü sağ kalım açısından önemli bir prognostik faktördür (96).

Cinsiyet: Mesane karsinomu tanısının konduğu yaş, erkeklerde kadınlara oranla daha erken olup; erkekler ortalama 62, kadınlar ise ortalama 67 yaşında tanı almaktadırlar. Kas invazyonu gösteren tümörler erkeklerde %39.8, kadınlarda ise %34.5 oranında görülmektedir. Ayrıca erkeklerde primer tümörler daha agresif olup, tümör nüksleri daha invaziv olma eğilimindedir. Genel olarak, sağkalım oranları açısından, iki cinsiyet arasında farklılık saptanmamakla birlikte; kas invazyonu gösteren tümörleri olan hastalarda kadınlar erkeklere oranla daha kötü sağkalım oranlarına sahiptir (54).

İrk: Mesane karsinom insidansı, siyah ırkta beyaz ırka oranla daha düşük olmakla birlikte, siyah ırkta prognoz daha kötüdür. Tanı esnasında tümörün yaygınlığı, hastalık başlangıcından tanı anına kadar geçen süre siyah ırkta daha fazla olup, tümör derecesi de siyah ırkta daha yüksektir. Siyah kadınlarda invaziv tümör görülme olasılığı, beyaz kadınlara oranla daha fazladır (140).

Tümör lokalizasyonu: Çeşitli çalışmalarda, mesanenin ön duvarında yerleşimli tümörlerin görüntüleme yöntemleri ile daha düşük oranda tespit edilebildiği, ayrıca rekürrens ve progresyon riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (89, 99). Başka bir çalışmada, mesane boynunda yerleşmiş malign neoplazilerin, sağkalım açısından belirgin derecede daha kötü prognoza sahip ve mesane kubbesinde yerleşim gösteren tümörlerin ise daha yüksek dereceli, buna karşın mesane yan duvarlarında ve üreter orifislerinde gelişim gösteren tümörlerin ise daha düşük dereceli olduğu gözlenmiştir (116).

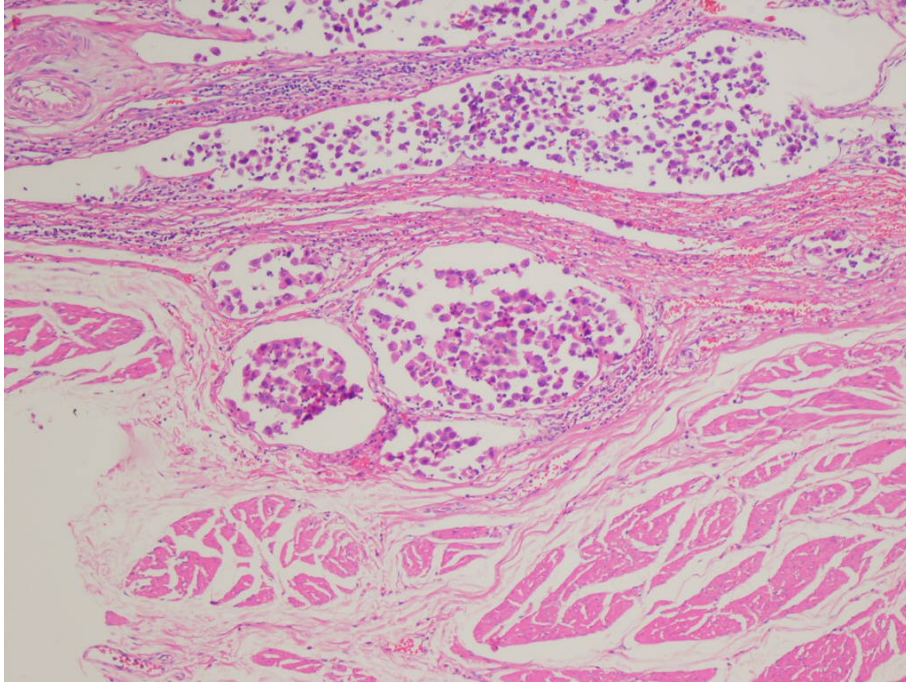
Tümör boyutu: 3 cm üzerindeki tümör boyutu, nüks, lokal nüks ve özellikle Ta tümörlerde progresyon için bağımsız bir prognostik faktör olarak belirtilmektedir (3, 36, 59, 95, 99, 101).

Multifokalite: Multipl tümörlerdeki nüks riski, soliter tümörlerdekinden yaklaşık üç kat daha fazla olup; bu durum, tümör multifokalitesini, nüks riskini belirlemede ana faktör haline getirmektedir (99). Farklı çalışmalarda, tümör multifokalitesinin, tümör nüksü ve progresyonu açısından önemli rol oynadığı ve bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (2, 38, 53, 59, 99).

Karsinoma in situ: Karsinoma in situ varlığı, T1G3 mesane karsinomlu hastalarda, diğer prognostik değişkenler ile birlikte hastaların risk stratifikasyonunun ve buna bağlı olarak da tedavi seçeneğinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (33). T1G3 mesane karsinomlu hastaların uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada; karsinoma in situ varlığının, çok değişkenli analizde, 3 cm üzerindeki tümör boyutu ve multifokalite ile birlikte, nüks, progresyon ve kansere özgü sağkalım süresi ile belirgin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (33). Karsinoma in situ varlığının tek başına rekürrens, progresyon ve sağ kalım açısından bağımsız bir belirleyici faktör olarak saptandığı çalışmalar da mevcuttur (47, 99).

İntravezikal BCG terapisi: İntravezikal BCG terapisi, non-invaziv mesane tümörleri olan hastalarda, nüks riski yüksek öngörülüyor ise, transüretral rezeksiyon (TUR) sonrası tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Yalnızca TUR ile tedavi edilen hastalarda, TUR ve BCG ile tedavi edilen hastalara kıyasla; daha erken nüks, progresyon ve hastalıktan ölüm oranları bildirilmektedir (92).

Lenfovasküler invazyon: Birçok çalışmada lenfovasküler invazyonun, bütün tümör evrelerinde, düşük kansere özgü ve tüm sağkalım süreleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (4, 52, 127). Bu çalışmalardan birinde, pT2 ve daha düşük evre tümörlerde, lenfovasküler invazyonun, lenf nodu metastazı ile korelasyon göstermediği gözlenmiştir (52). Başka bir çalışmada da, lenf nodu negatif hastaların %36.4'ünde, lenf nodu pozitif hastaların ise %72'sinde lenfovasküler invazyon tespit edilmiş olup, evre arttıkça lenfovasküler invazyon prevalansının arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, lenf nodu negatif hastalarda, lenfovasküler invazyon; lokal, uzak ve tüm rekürrens için, ayrıca, tüm sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım için bağımsız bir belirleyici faktör olarak saptanırken; lenf nodu pozitif hastalarda ise, rekürrens ya da sağ kalım için bağımsız bir belirleyici faktör olarak tespit edilmemiştir (74) (Resim 2.9).



Resim 2.9. Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinomda anjiolenfatik invazyon (H&E x100)

Lenf nodu tutulumu: Mesane karsinomunda lenf nodu tutulumu önemli bir prognostik değişkendir. Lenf nodu tutulumu olan hastalar; lokal rekürrens, hastalıksız sağ kalım süresi ve tüm sağ kalım süresi açısından kötü prognoza sahiptirler. Lenf nodu pozitifliğinin derecesi, metastazın boyutu, intakt bir lenf nodu kapsülünün varlığı ya da yokluğu, pozitif lenf nodu sayısının tüm lenf nodu sayısına oranı da prognoz ile ilişkilidir. Ayrıca lenfadenektominin kalitesi de sağkalımı etkileyen bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Geniş lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastalarda, sağ kalım süresinde artış bildirilmektedir (108).

Tümör morfolojisi (Papiller/Solid): Tümör morfolojisi, tümör derecesi ve ilişkili olarak patolojik tümör evresi ile büyük oranda korelasyon göstermektedir. pTa ürotelyal karsinomların çoğunluğunu düşük dereceli ve papiller morfolojideki tümörler oluşturmakta iken, pT2-4 ürotelya karsinomların çoğunluğunu yüksek dereceli ve non-papiller morfolojideki tümörler oluşturmaktadır. pT1 ürotelyal karsinomlar ise düşük ve yüksek dereceli olabilmekle birlikte çoğunlukla papiller morfolojidedir (36).

Tümör morfolojisinin, birebir ilişkili olduğu tümör derecesi ile benzer şekilde erken evre tümörler (pTa, pT1) için prognostik değeri daha yüksektir. Bunun nedeni, invaziv tümörlerin büyük çoğunluğunun yüksek dereceli ve non-papiller morfoloji ile karakterli olmasıdır (4, 57).

T1G3 ürotelyal karsinomlar, kas invazyonu gösteren tümörler ile benzer biyolojik davranışı sergiler (32). Dolayısı ile, bu tümörlerde doğru tedavi yaklaşımının (transüretral rezeksiyon ve intravezikal BCG terapisi ya da erken sistektomi) belirlenmesi, hastalarda yetersiz ya da aşırı tedaviden kaçınılmasını sağlayacaktır. Buna yönelik olarak da risk stratifikasyonunun doğru yapılması büyük önem kazanmaktadır. Hastalarda risk düzeyinin belirlenmesi amacı ile öne sürülen çeşitli klinikopatolojik prognostik faktörler (yaş, tümör boyutu, multifokalite, eşlik eden karsinoma in situ, lenfovasküler invazyon, intravezikal terapi, spesimende kas tabakasının yokluğu, tedaviden sonraki ilk takip sistoskopisinde rekürrens saptanması) arasında tümörün makroskopik ve mikroskopik morfolojisi de yer almaktadır (90).

Evre: Mesane karsinomlarında patolojik tümör evresi en önemli prognostik faktördür ve tümör evrelemesinin temelini invazyon derinliği oluşturmaktadır (36). Tümör evresinin minimum pT2 olduğunu gösteren muskularis propria invazyonu ile birlikte sağkalım süresinde keskin bir azalma dikkati çekmektedir. Bu durum muhtemelen tümörün muskuler tabakada mevcut olan zengin damar ağına ulaşması ile ilişkilidir. Dolayısı ile bir patolog için, TUR materyalinin kas tabakası içerip içermediğinin, içeriyorsa bu tabakanın muskularis propriaya ait olup olmadığının ortaya konması ve bu tabakada tümör invazyonunun saptanması büyük önem teşkil etmektedir. Kas invazyonu yanısıra perivezikal dokulara tümör yayılımı da oldukça kötü prognostik bir belirteçtir (100). Tümör evresinin özellikle sağkalım süresi ile ilişkisi pek çok çalışma sonucu ile vurgulanmıştır (78, 85, 100, 120). Beş yıllık tüm sağkalım oranı küçük, yüzeysel tümörlerde %90'ın üzerinde, T2 ve T3 evre tümörlerde %45-55 olarak bildirilmektedir (100). Ayrıca daha erken evre tümörleri (Ta, T1, T2a) kapsayan çalışmalarda, patolojik tümör evresi nüks ve progresyon açısından da bağımsız bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (2, 3, 59, 99).

Gelişim derecesi farklılık göstermekle birlikte, mesanede muskularis mukoza tabakasının varlığı, günümüzde net olarak tanımlanmıştır. Muskularis mukoza, subepitelyal bağ dokuyu, lamina propria ve submukoza olmak üzere iki tabakaya ayırmaktadır (6). T1 evre tümörlerin

alt sınıflamasına yönelik birçok çalışma mevcut olup, hepsinde ortak olarak muskularis mukozayı aşmış olan ve submukoza invazyonunun görüldüğü tümörlerde sağkalım oranları belirgin derecede daha düşük ve progresyon riski daha yüksek saptanmaktadır (6, 113, 138).

Çeşitli çalışmalarda, T2 ve T3 evre tümörlerdeki alt evrelemenin prognostik açıdan önemsiz olduğu belirtilmektedir (14, 15).

Materyalde kas tabakasının yokluğu: Park ve arkadaşlarının çalışmasında; TUR materyalinde kas tabakasının yokluğu, sistektomi materyalinde evre artışı ve sistektomili hastalarda düşük sağ kalım oranı ile belirgin derecede ilişkili bulunmuş olup; sistektomi materyalinde saptanan evre artışının %73'lere kadar ulaştığı bildirilmektedir. Sistektomi uygulanmamış olup, yalnızca TUR ve intravezikal terapi ile tedavi ve takip edilen hastalarda ise; spesmende kas tabakası yokluğunun prognozu etkilemediği belirtilmiştir (90).

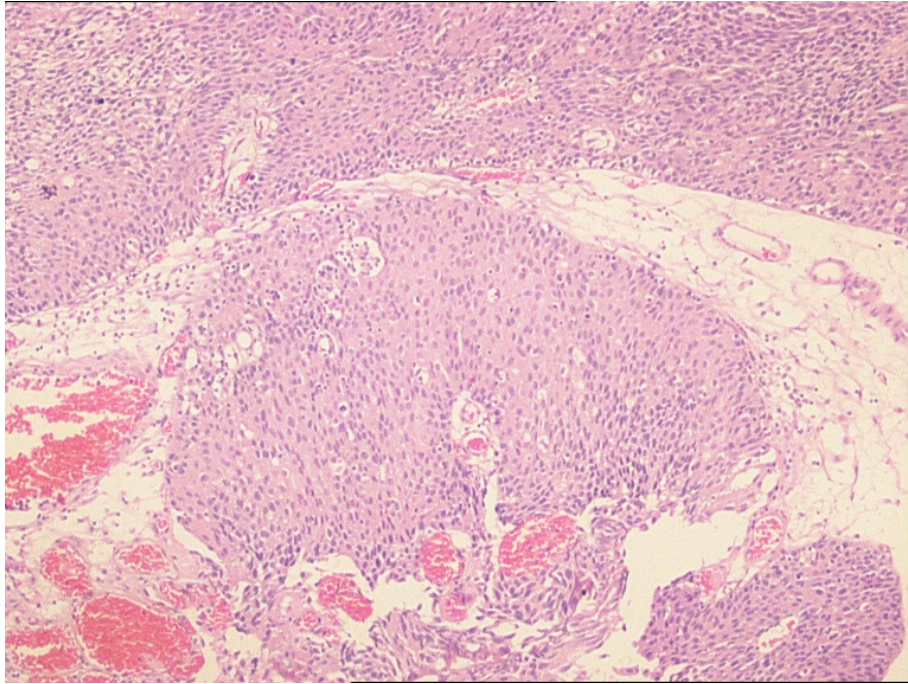
Derece: Tümör derecesi, patolojik tümör evresi ile ilişkilidir. Düşük dereceli tümörlerin çoğunluğu non-invaziv (pTa) iken, yüksek dereceli tümörlerin büyük kısmı derin invazyon (pT2, pT3) ile karakterlidir (100). Lamina propria invazyonu gösteren tümörler (pT1) ise hem düşük hem de yüksek dereceli ürotelyal karsinomları içerebilmekle birlikte, çoğunlukla papiller morfolojideki tümörlerden oluşmaktadır (36). Tümör derecesi ile evresi belirgin korelasyon göstermesine karşın, herhangi bir evredeki tümör derecesi bağımsız prognostik değere sahiptir (100).

Yüzeyel ürotelyal karsinomlar, mesane tümörlerinin büyük bir kısmını oluşturmakta olup; histolojik görünimleri, tümör rekürrens riski, rekürrens patterni, progresyon riski açısından büyük farklılıklar gösteren, düşük ve yüksek dereceli tümörlerden oluşmaktadır. Dolayısı ile tümör derecesi, rekürrens veya progresyon riski yüksek hastaların saptanmasındaki en önemli prognostik faktörlerden biridir (34). Birçok çalışmada, yüzeyel papiller tümörlerde, tümör derecesinin; rekürrens, progresyon ve kas invazyonu varlığı ile güçlü bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (57).

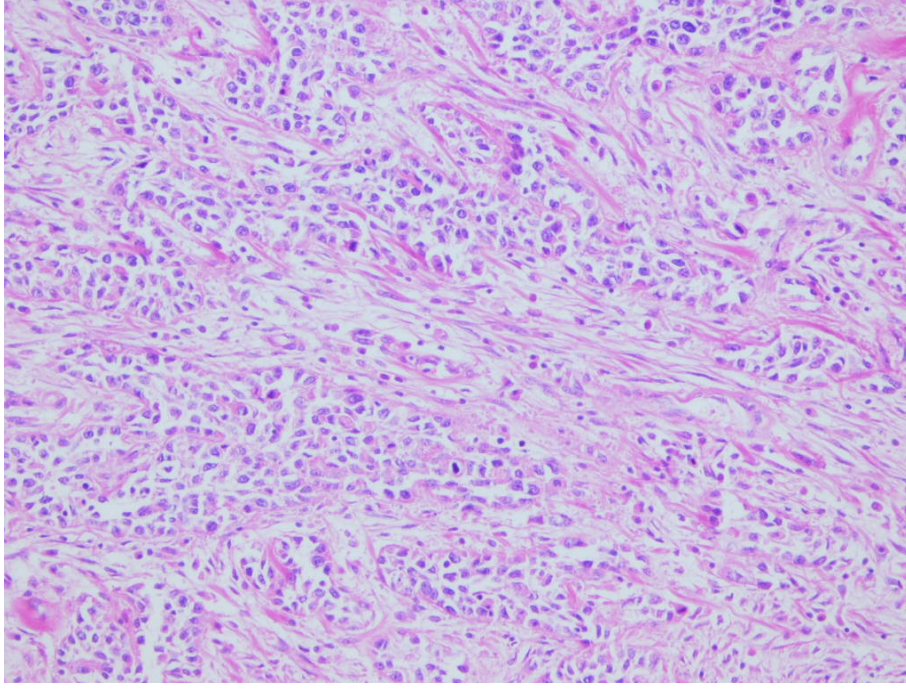
İnvaziv ürotelyal karsinomlar da, yüzeyel tümörler ile benzer şekilde nükleer ve yapısal özelliklerine dayalı olarak derecelendirilmektedir (36). Ancak invaziv tümörlerin büyük çoğunluğu yüksek dereceli grupta yer aldığından, bu tümörlerde tümör derecesi yüzeyel tümörlerdeki kadar prognostik anlam ifade etmemektedir (57).

Heterojen diferansiasyon, ürotelyal karsinomlarda sık rastlanan bir fenomendir. Farklı histolojik gradeler, non-invaziv tümörlerin %30'dan fazlasında ve kas invazyonu gösteren tümörlerin ise %43'ünde bulunmaktadır. Klasik olarak ürotelyal karsinom derecelendirilmesi, heterojen tümörlerde yüksek dereceli komponent dikkate alınarak yapılmakla birlikte; son dönemlere ait çalışmalarda, yüksek dereceli olarak sınıflandırılan tümörlerde eşlik eden düşük dereceli komponentin yüzdesi arttıkça, prognozun aynı evredeki pür yüksek dereceli tümöre oranla daha iyi olduğu belirtilmektedir (64).

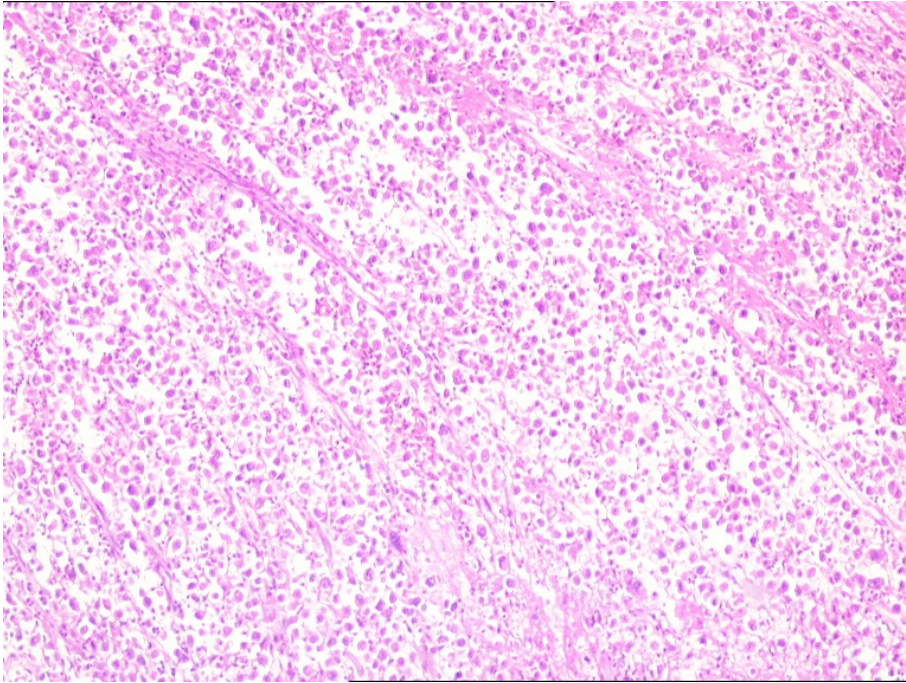
İnvazyon patterni: Çeşitli çalışmalarda ortaya konan üç tip invazyon patterninden, nodüler ve trabeküler patternlerin daha iyi, infiltratif patternin ise daha kötü prognozla karakterli olduğu belirtilmektedir (10, 57) (Resim 2.10, 2.11, 2.12).



Resim 2.10. Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomda nodüler patternde lamina propria invazyonu (H&E x40)



Resim 2.11. Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomda trabeküler patternde lamina propria invazyonu (H&E x100)



Resim 2.12. Yüksek dereceli ürotelyal karsinomda infiltratif patternde lamina propria ve muskularis propria invazyonu (H&E x40)

Histolojik varyantlar: Lenfoepitelyoma benzeri karsinom haricindeki bütün histolojik varyantlar pür infiltratif ürotelyal karsinoma oranla daha kötü prognozla seyretmekle birlikte, özellikle mikropapiller varyant, sarkomatoid varyant, şeffaf hücreli varyant ve andiferansiye karsinom en kötü prognoz ile karakterli olanlardır (36).

Skumöz diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinomlar, kötü prognoz, radyoterapi ve sistemik kemoterapiye kötü yanıt ile karakterlidir (36).

Liedberg ve arkadaşlarının çalışmasında; üç nested varyant ürotelyal karsinom vakasından ikisinde, sistoprostektomi esnasında lenf nodu metastazı mevcut olduğu ve bu varyantın kötü prognoz ile seyrettiği bildirilmiştir (72).

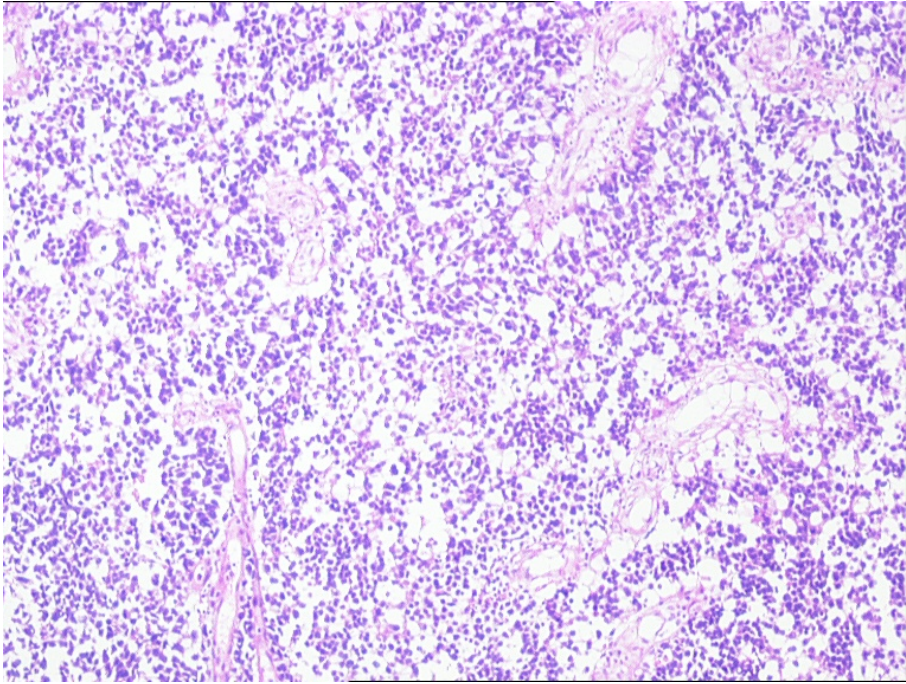
Mikropapiller varyant, yüksek dereceli ve ileri evre bir ürotelyal karsinom varyantı olup; yüksek oranda metastaz ve morbidite insidansı ile karakterlidir (36).

Mesanenin lenfoepitelyoma-benzeri karsinomu, pür veya dominant komponent olduğu zaman rölatif olarak iyi prognozla karakterli olup; fokal olarak mevcut olduğunda ise, aynı evre ve derecedeki konvansiyonel ürotelyal karsinom ile benzer prognoz göstermektedir (36).

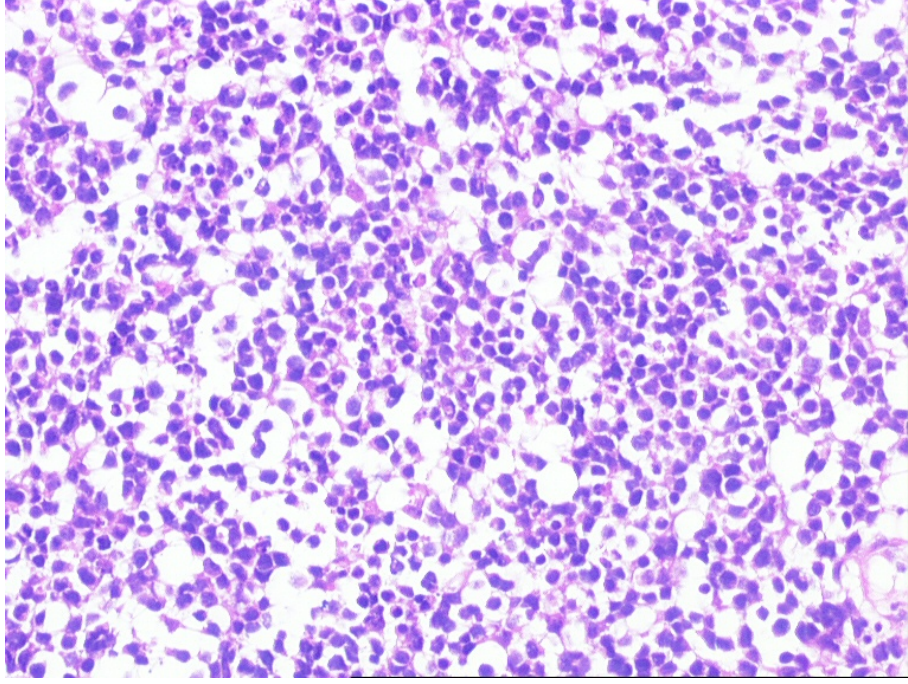
Lenfoma-benzeri ve plazmasitoid varyantlarda, bildirilen vakaların hemen hepsi, yüksek dereceli ürotelyal karsinom komponenti içermektedir. Bu varyantların prognozuna ait çok sınırlı bilgi mevcut olup; Tamboli ve arkadaşlarının rapor ettiği 6 vakadan 1'inin postoperatif, 4'ünün ise hastalığa bağlı olarak öldüğü bildirilmiştir (36). Lopez-Beltran ve arkadaşlarının çalışmasında; 8'inde plazmasitoid komponentin tümörün %50'sinden fazlasını oluşturduğu ve bunlardan 2'sinin pür plazmasitoid karsinomdan oluştuğu toplam 11 vaka incelenmiş olup; 9 mikst vakada, eşlik eden yüksek dereceli ürotelyal karsinom komponenti, diğer 2 vakada ise eşlik eden nested varyant ve mikropapiller varyant saptanmıştır. Bu 11 vakadan 9'u, 2-11 ay içerisinde hastalığa bağlı olarak kaybedilmiştir. Bulgular, plazmasitoid varyantın, ileri evrede saptanan ve kötü prognoz ile ilişkili, agresif bir varyant olduğunu göstermektedir (73).

Sarkomatoid varyant ürotelyal karsinomda, tanı anında nodal ve uzak organ metastazlarının sık olduğu ve hastaların %70'inde, tanıyı takiben 1-48 ay içerisinde hastalığa bağlı ölüm gerçekleştiği bildirilmektedir (36).

Mukesh ve arkadaşlarının, primer küçük hücreli mesane karsinomlu 20 vakayı kapsayan çalışmalarında; vakalardan %45'inin tanı anında ileri evrede olduğu, %70'sinin takip esnasında hastalığa bağlı olarak öldüğü, %5'inde beyin metastazı geliştiği, kemoterapi alan hastalarda ortalama sağ kalım süresinin 33 ay, kemoterapi almayanlarda ise bu sürenin 3 ay olduğu bildirilmiştir. Bu bulgulara dayanarak, primer küçük hücreli mesane karsinomunun, erken metastaz eğilimi gösteren, kötü prognoz ile karakterli, agresif bir tümör olduğu belirtilmiştir (77) (Resim 2.13 ve 2.14).



Resim 2.13. Küçük hücreli karsinom (H&E x40)

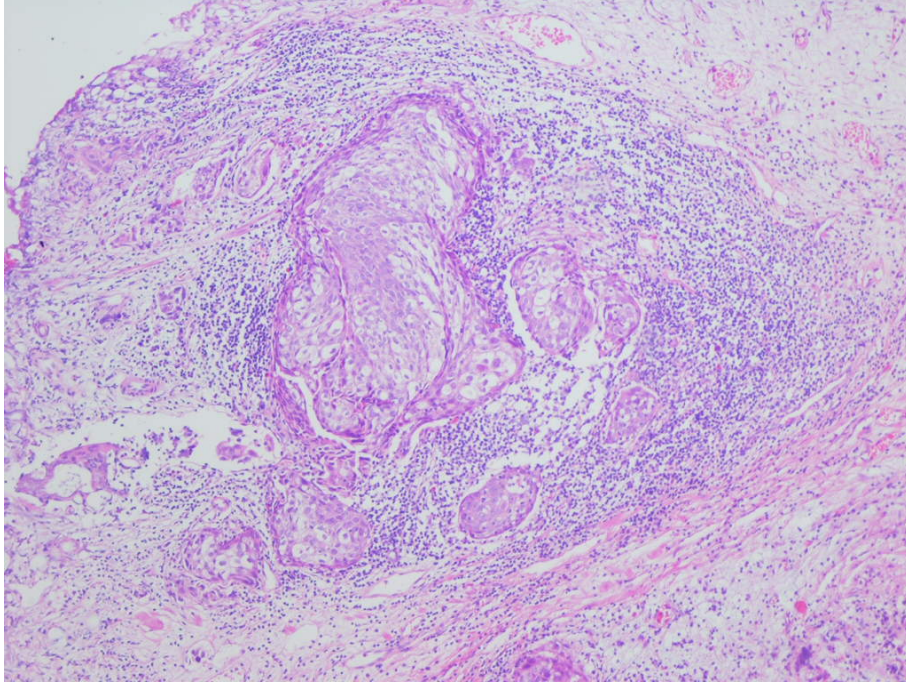


Resim 2.14. Küçük hücreli karsinom (H&E x100)

Sistektomi materyalindeki cerrahi sınırlar: Bir çalışmada sistektomiyi takip eden 5 yıllık süre içerisinde, hastalığa özgü sağ kalım oranı, cerrahi sınırları negatif olan vakalarda %72, pozitif olanlarda ise %32 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, pozitif cerrahi sınırların varlığı, hastalığa bağlı ölüm ile ilişkili değişkenlerden (tümör evresi, vasküler invazyon, pozitif lenf nodlarının varlığı, çıkarılan lenf nodlarının sayısı ve pozitif lenf nodlarının sayısı) biri olarak ortaya konmuştur (35).

Hidronefroz varlığı: Bimanuel muayenede üreteral orifislerin infiltrasyonu kötü prognoz için klinik risk faktörlerinden biridir (36). Bununla ilişkili olarak hidronefroz varlığı da prognostik bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır (17).

Tümörü infiltre eden lenfosit (TIL) varlığı: Ürotelyal karsinomlarda lenfosit cevabı genel olarak iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir (71) ancak tartışmalıdır (100) (Resim 2.15).



Resim 2.15. Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomda lamina propria invazyonu ve eşlik eden lenfositik infiltrasyon (H&E x100)

Mikrodamar dansitesi (MVD): Mikrodamar dansitesi ölçümü ile belirlenen tümör anjiyogenezi, organa sınırlı, mesane duvarını aşmış ya da bölgesel lenf nodlarına yayılmış tüm ürotelyal tümör gruplarında progresyon ile ilişkili olarak bildirilmektedir (82).

Hücre proliferasyonu, p53 overekspresyonu ve diğer moleküler değişiklikler: Birçok çalışmada TP53, Ki67, MDM-2 ve BCL-2 proliferasyon markerları ile ürotelyal karsinom prognozu arasındaki ilişki araştırılmış olup; Ki67 ile artmış proliferatif aktivite, TP53 overekspresyonu, MDM-2 ve BCL-2 pozitifliği ile artmış tümör derecesi ve evresi, artmış nüks riski, düşük hastalığa özgü sağkalım süresi arasında korelasyon saptanmıştır (43, 99, 100, 141, 142).

Rb protein ekspresyonu düşük olan tümörler, diğerlerine oranla daha agresif bir klinik davranış sergilemektedirler (100).

Stein ve arkadaşlarının çalışmasında; p21 proteininin ekspresyonundaki kayıp, ürotelyal karsinom progresyonunda bağımsız bir belirleyici faktör olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada;

TP53 ve p21 ekspresyonları bir arada değerlendirildiğinde; TP53(+)/p21(-) tümörlerin, TP53(+)/p21(+) tümörler ile kıyaslandığında, çok daha kötü prognoz gösterdiği saptanmıştır (114).

Takagi ve arkadaşlarının çalışmasında, siklin D1 nükleer immünoaktivitesi, çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmamakla birlikte; siklin D1 pozitifliğinin, tümörün invaziv potansiyelinin saptanmasında bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (118).

İmmünohistokimyasal olarak saptanabilen fokal CD44 varyant protein kaybının, yüzeysel ürotelyal karsinomlarda, kısa rekürrensiz sağ kalım süresi ile yüksek derecede korelasyon gösterdiği saptanmıştır (100).

ABH ve Lewis antijenlerinde ekspresyon kaybı, rekürrens olasılığında artış ve tümörün invaziv özellikler kazanması ile korelasyon göstermekte olup; agresif klinik seyir ile karakterlidir (100).

Diploid tümörler düşük tümör evresi ve iyi klinik gidiş ile karakterli iken, anöploid tümörler yüksek tümör evresi ve kötü klinik gidiş ile karakterlidir (100).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 1997 - Ocak 2009 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında incelenen mesane transüretal rezeksiyon (TUR), sistektomi ve sistoprostatektomi spesmenlerine ait arşiv materyali retrospektif olarak taranmıştır. Ürotelyal karsinom ve düşük malign potansiyele sahip papiller ürotelyal neoplazi tanısı almış olan 420 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bir hastaya ait birden çok TUR materyaline ait sonuç varlığında, ilk materyale ait tanı dikkate alınmıştır. Sistektomi ya da sistoprostatektomi materyali gelen hastalarda, radikal rezeksiyon tanısı dikkate alınmıştır. Hastane veri tabanından hastaların yaş ve cinsiyetleri kaydedilmiştir. Patoloji raporlarından tümör derecesi, lamina propria invazyonu ve muskularis propria invazyonu varlığı saptanarak, bütün tümörler WHO 2004 derecelendirme sistemine göre yeniden derecelendirilmiş ve kaydedilmiştir.

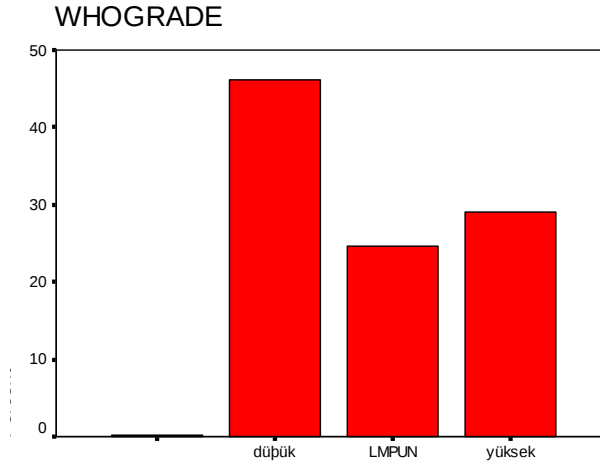
İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 11.5 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde gösterilmiştir. Kategorik değişkenler gözlem sayısı yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Kategorik karşılaştırmalar için ki-kare testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 420 vakada ilk tanı ortalama yaşı 63.23+/-11.04 yıl (minimum 32-maksimum 90 yıl) olarak saptandı. Vakaların 350'sini (%83.4) erkek, 70'ini (%16,6) kadın hastalar oluşturmakta idi. Erkek/kadın oranı 5:1 olarak hesaplandı.

Tümör derecesine göre dağılım göz önüne alındığında; tümörlerin 104'ünü (%24.7) düşük malign potansiyele sahip papiller ürotelyal neoplazilerin (LMPUN) (Resim 4.1), 194'ünü (%46.1) düşük dereceli ürotelyal karsinomların (LGPUCa) (Resim 4.2 ve 4.3), 122'sini (%29.0) yüksek dereceli ürotelyal karsinomların (HGPUCa) (Resim 4.4, 4.5 ve 4.6) oluşturduğu gözlemlendi (Şekil 4.1).



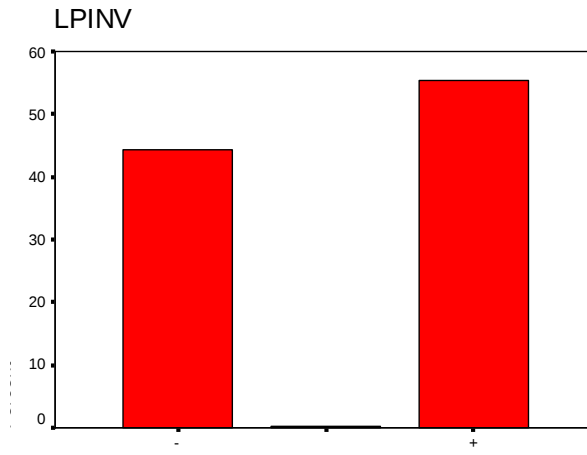
Şekil 4.1: Tümör derecesi dağılımı

Tümör derecelerinin cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde, erkeklerde vakaların %23.1'ini LMPUN'lerin, %45.7'sini LGPUCa'ların, %31.2'sini HGPUCa'ların oluşturduğu; kadınlarda ise vakaların %32.9'unu LMPUN'lerin, %48.6'sını LGPUCa'ların, %18.5'ini HGPUCa'ların oluşturduğu saptandı (Tablo 4.1). HGPUCa erkeklerde kadınlardan daha yüksek oranda saptanmış olup, tümör derecelerinin erkek ve kadınlardaki oransal farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kadınlarda toplam 70 tümörün 9'unda (%12.9), erkeklerde ise toplam 350 tümörün 84'ünde (%24) muskuler tabakaya invazyon saptandı.

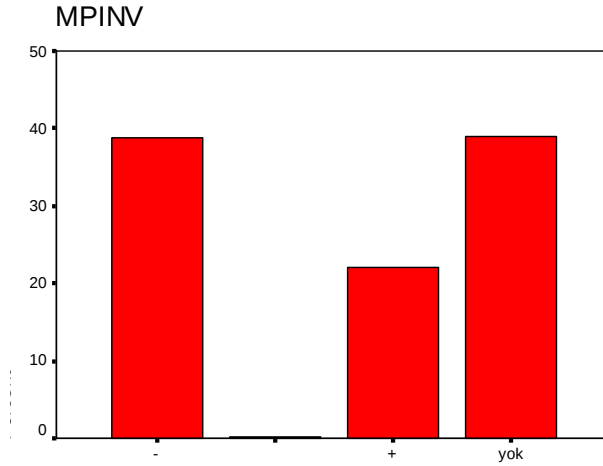
	LMPUN	LGPUCa	HGPUCa	Toplam
ERKEK	81 (%23,1)	160 (%45,7)	109 (%31,2)	350 (%100)
KADIN	23 (%32,9)	34 (%48,6)	13 (%18,5)	70 (%100)
Toplam	104 (%24,8)	194 (%46,2)	122 (%29)	420 (%100)

Tablo 4.1: Tümör derecelerinin cinsiyete göre dağılımı

Vakaların 233'ünde (%55.3) lamina propria (LP) invazyonu (Resim 4.7), 93'ünde (%22.1) muskularis propria (MP) invazyonu (Resim 4.8) mevcut olmakla birlikte, 164 vakada (%39.0) materyal muskularis propria tabakası içermediğinden bu tabakaya invazyon değerlendirilemedi (Şekil 4.2, 4.3). Vakaların 95'inde (%22.6) LP ve MP tabakalarının her ikisinde de invazyona rastlanmazken, 68 vakada (%16.2) yalnızca LP invazyonu, 93 vakada (%22.1) ise MP invazyonu saptandı. MP içermediği için bu tabakaya invazyonun değerlendirilemediği vakalardan 72'sinde (%17.1) LP invazyonu mevcut iken, 92'sinde (%21.9) LP invazyonu izlenmedi.



Şekil 4.2: Lamina propria invazyon dağılımı



Şekil 4.3: Muskularis propria invazyon dağılımı

LP invazyonu ile tümör derecesi karşılaştırıldığında, toplam 194 LGPUCa vakasının 112'sinde (%57.7), toplam 122 HGPUCa vakasının ise 118'sinde (%96.7) LP invazyonu saptandı (Tablo 4.2a). Düşük dereceli ve yüksek dereceli papiller ürotelyal karinomlarda

saptanan LP invazyon oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. LP invazyonu göstermeyen 187 vakanın 101'ini (%54.0) düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplaziler, 82'sini (%43.9) düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlar oluşturmakta iken, ancak %2.1'ini yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomların oluşturduğu gözlemlendi (Tablo 4.2b).

	LPINV(+)	LPINV(-)	Toplam
LMPUN	3 (%2,9)	101 (%97,1)	104 (%100)
LGPUCa	112 (%57,7)	82 (%42,2)	194 (%100)
HGPUCa	118 (%96,6)	4 (%3,3)	122 (%100)
Toplam	233 (55,5)	187 (%44,5)	420 (%100)

Tablo 4.2a: Tümör derecelerinin lamina propria invazyonu ile karşılaştırılması

	LMPUN	LGPUCa	HGPUCa	Toplam
LPINV(+)	3 (%1,3)	112 (%48,1)	118 (%50,6)	233 (%100)
LPINV(-)	101 (%54)	82 (%43,9)	4 (%2,1)	187 (%100)
Toplam	104 (24,8)	194 (%46,2)	122 (%29)	420 (%100)

Tablo 4.2b: Tümör derecelerinin lamina propria invazyonu ile karşılaştırılması

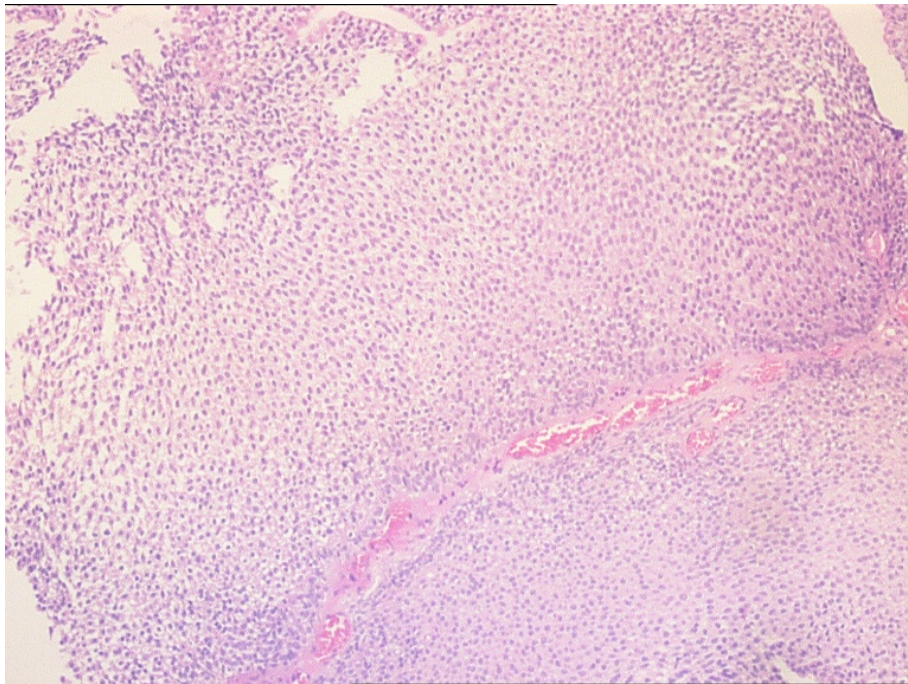
MP invazyonu ile tümör derecesi karşılaştırıldığında, toplam 122 HGPUCa vakasının 74'ünde (%60.7), toplam 194 LGPUCa vakasının 19'unda (%9.8) MP invazyonu saptandı (Tablo 4.3a). Düşük dereceli ve yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomlarda rastlanan MP invazyon oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. MP invazyonu göstermeyen 163 vakanın 63'ünü (%38.6) düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplaziler, 78'ini (%47.9) düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlar, 22'sini (%13.5) yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomlar oluşturmakta idi (Tablo 4.3b).

	MPINV(+)	MPINV(-)	MP YOK	Toplam
LMPUN	0 (%0)	63 (%60,6)	41 (%39,4)	104 (%100)
LGPUCa	19 (%9,8)	78 (%40,2)	97 (%50)	194 (%100)
HGPUCa	74 (%60,7)	22 (%18)	26 (%21,3)	122 (%100)
Toplam	93 (%22,1)	163 (%38,8)	164 (%39,1)	420 (%100)

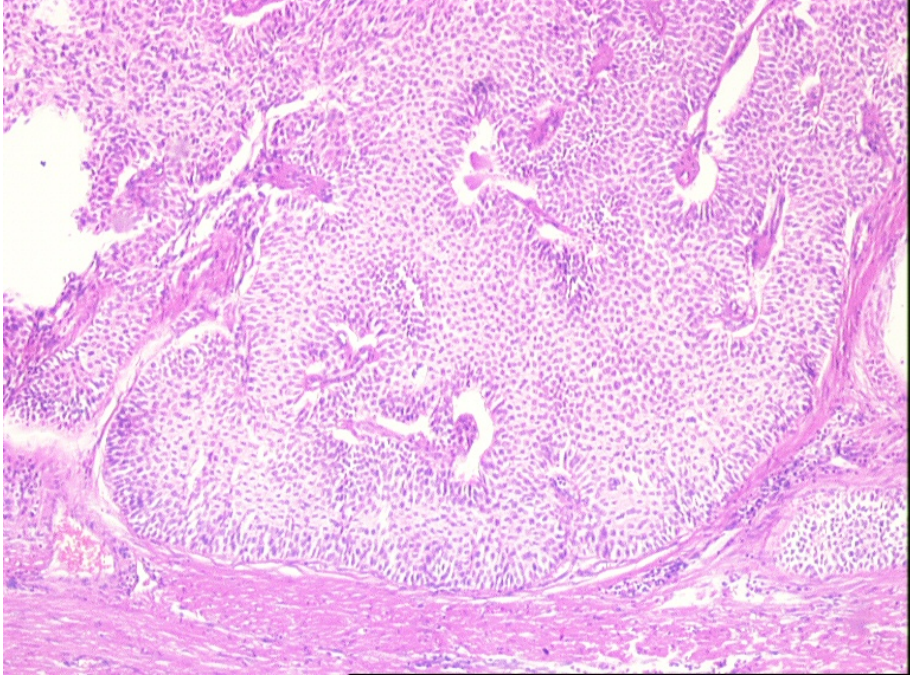
Tablo 4.3a: Tümör derecelerinin muskularis propria invazyonu ile karşılaştırılması

	LMPUN	LGPUCa	HGPUCa	Toplam
MPINV(+)	0 (%0)	19 (20,4)	74 (79,6)	93 (%100)
MPINV(-)	63 (38,6)	78 (%47,9)	22 (13,5)	163 (%100)
MP YOK	41 (%25)	97 (%59,1)	26 (15,9)	164 (%100)
Toplam	104 (%24,8)	194 (%46,2)	122 (%29)	420 (%100)

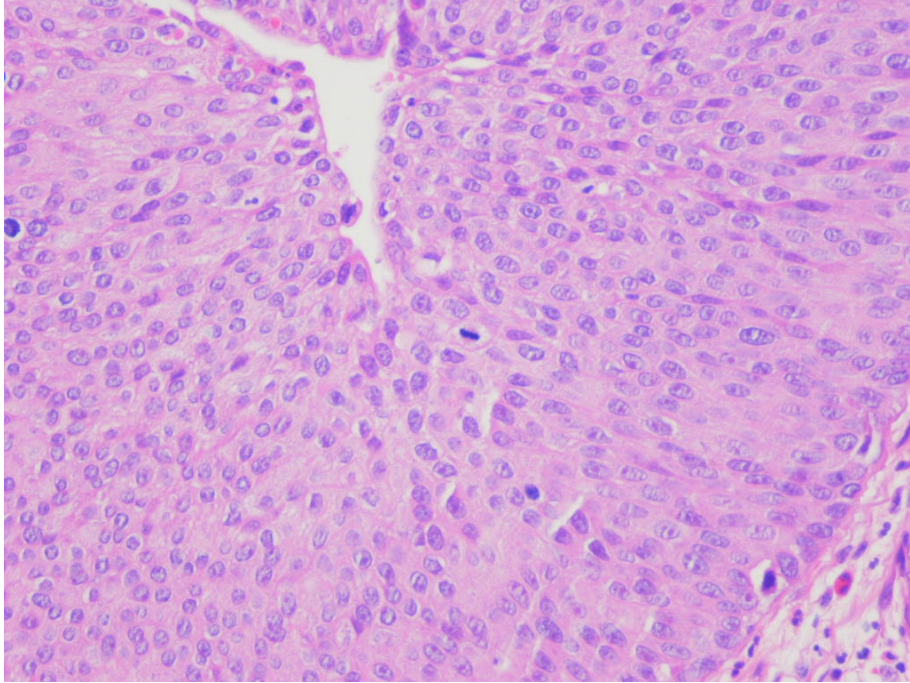
Tablo 4.3b: Tümör derecelerinin muskularis propria invazyonu ile karşılaştırılması



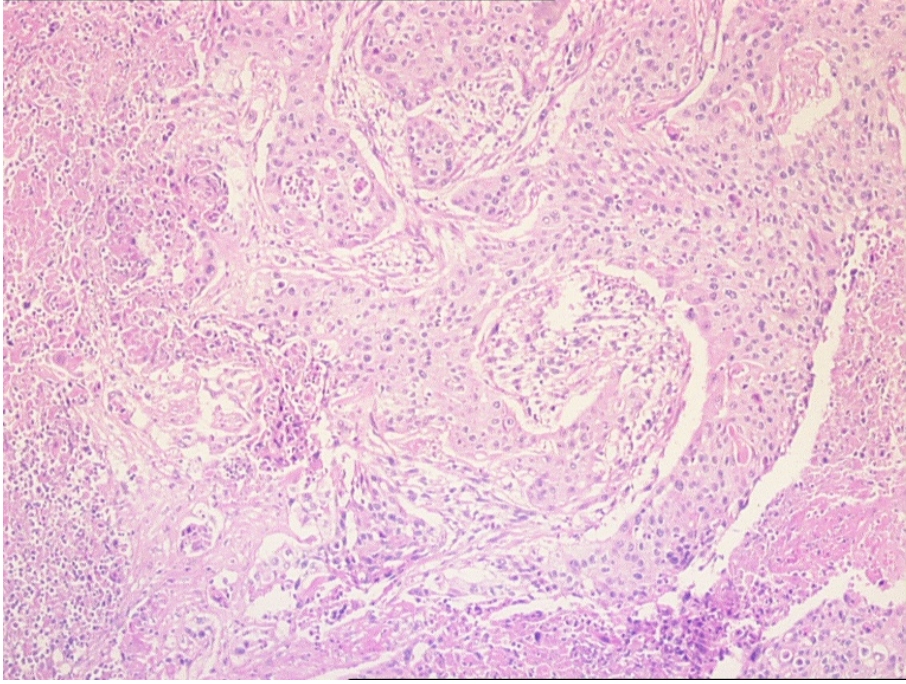
Resim 4.1. Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (H&E x40)



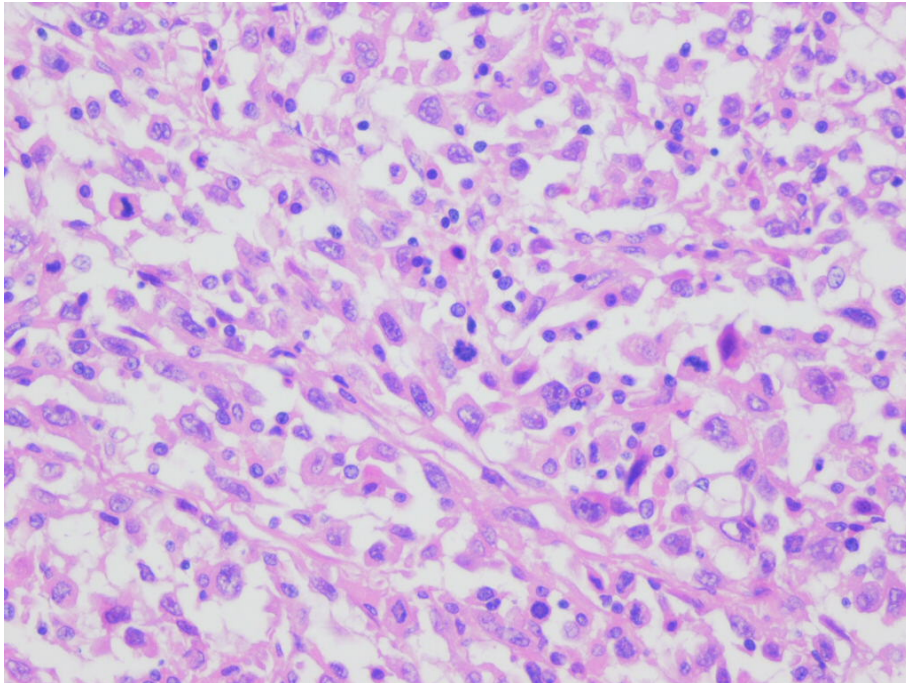
Resim 4.2. Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
(H&E x40)



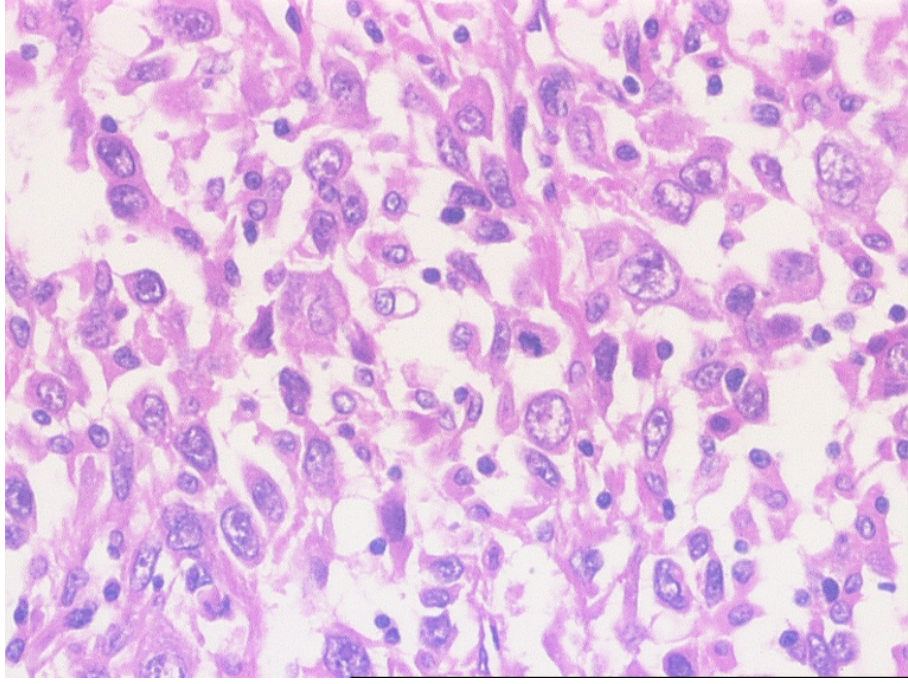
Resim 4.3. Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
(H&E x400)



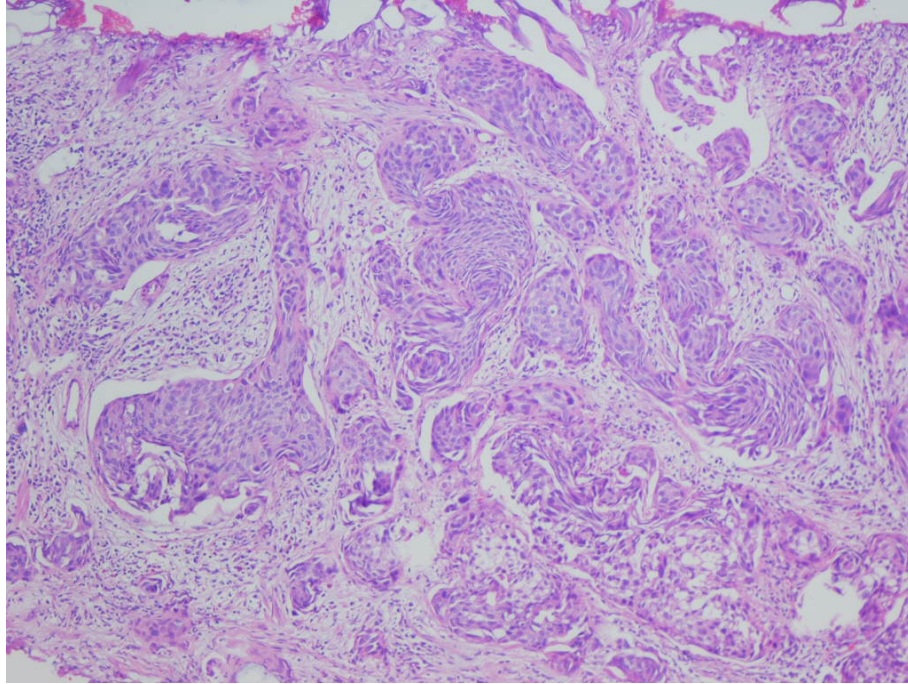
Resim 4.4. Yüksek dereceli invaziv papiller ürotelyal karsinom (H&E x100)



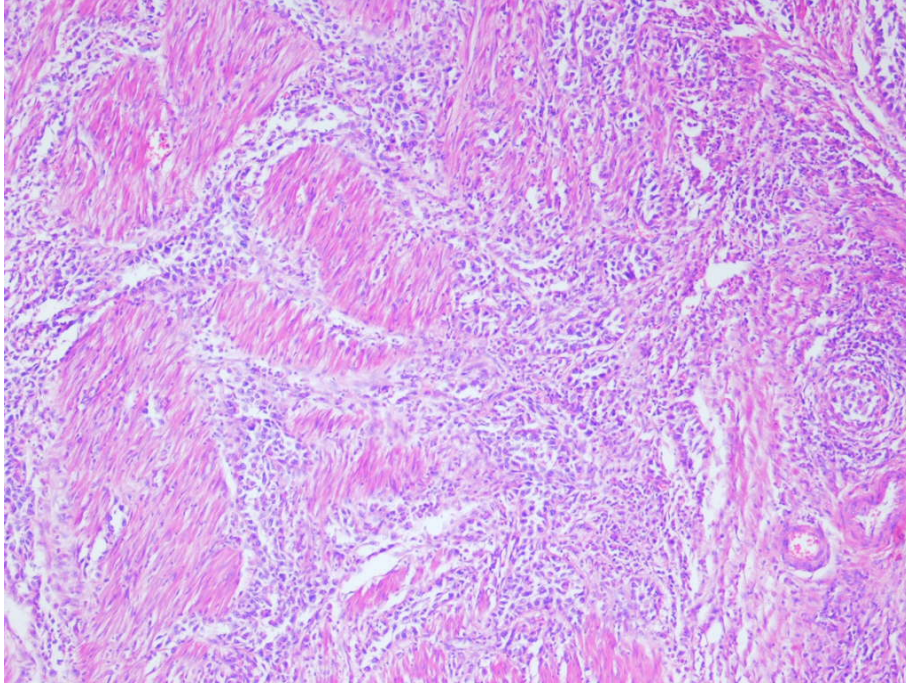
Resim 4.5. Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinomda nükleer anaplazi ve artmış mitotik aktivite (H&E x200)



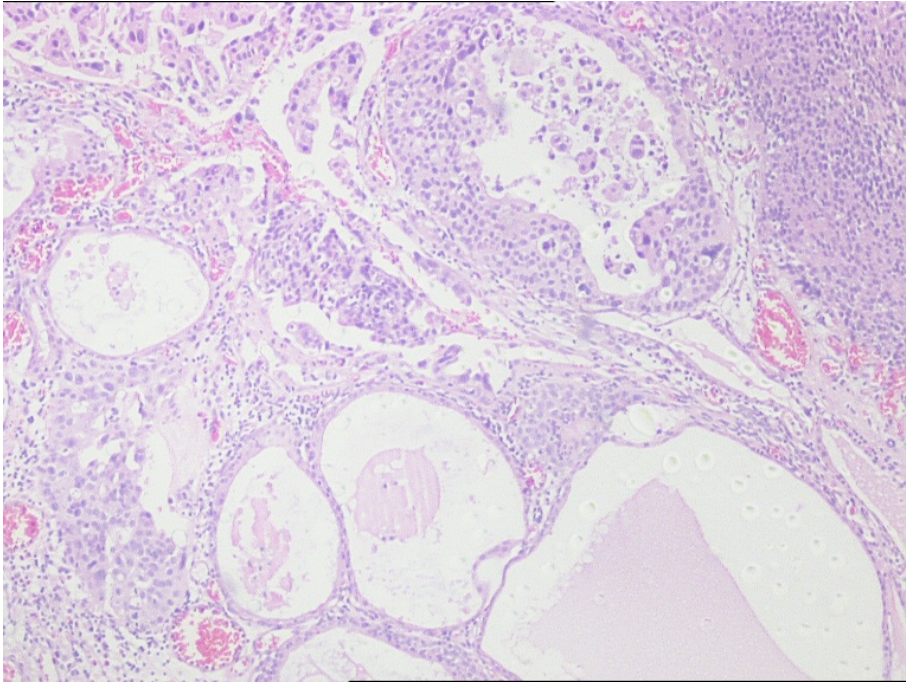
Resim 4.6. Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinomda nükleer anaplazi (H&E x400)



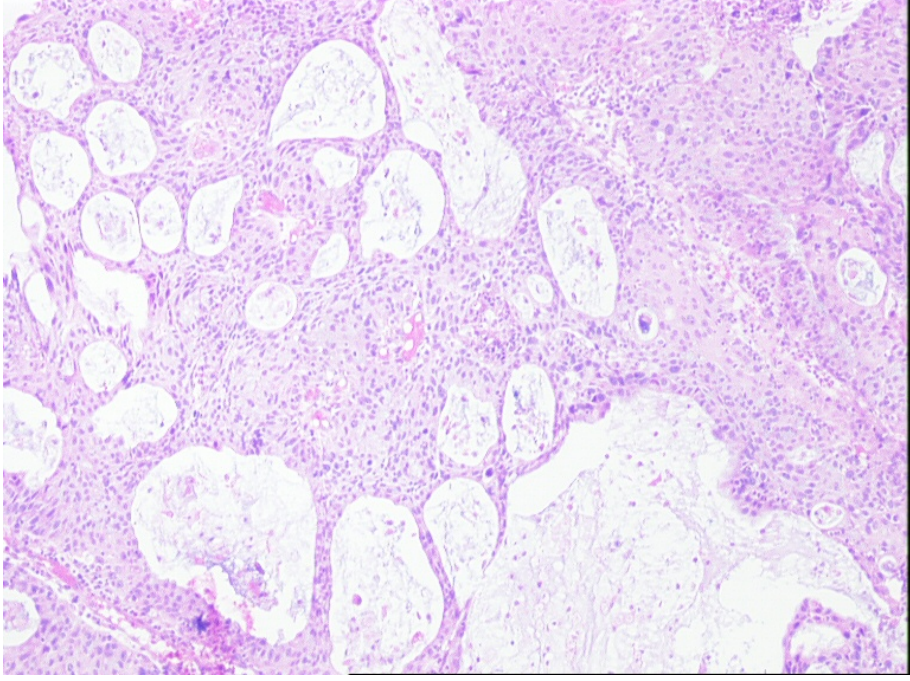
Resim 4.7. Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomda lamina propria invazyonu (H&E x100)



Resim 4.8. Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomda muskularis propria invazyonu (H&E x100)



Resim 4.9. Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinomda sistitis sistika alanının infiltrasyonu (H&E x40)



Resim 4.10. Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomda psödoglandüler boşluklar (H&E x40)

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Mesane kanseri tüm dünyada, prostat kanserinden sonra en sık görülen ürolojik malign tümör olup, orta-ileri yaşlı beyaz erkeklerde prevalansı en yüksek kanserler arasında 2. sırada yer almaktadır (8, 104). Dünya genelinde yüksek bir insidansa sahip olması, tedaviye yönelik harcamaların zaman içerisinde giderek artması ve gelişimine çevresel faktörlerin büyük oranda katkıda bulunuyor olması, mesane karsinomunu önemli halk sağlığı problemlerinden biri haline getirmiştir (76). Mesane karsinom insidansı bölgeler arasında dikkate değer ölçüde farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar büyük oranda çevresel ve genetik etyolojik faktörlere bağlanmaktadır. Mesane karsinom insidansındaki değişim bölgeler arasında farklılık göstermekle birlikte, tüm dünya geneli göz önüne alındığında hafif bir artış eğilimi dikkati çekmektedir. İnsidans oranlarındaki değişim, sigara içme alışkanlığındaki değişim ile büyük ölçüde korelasyon göstermektedir. Bununla ilişkili olarak, Hollanda'dan yapılan bir çalışmada, Batı Avrupa ülkelerinde son yüzyılda mesane karsinomu insidans ve mortalitesinin düştüğü bildirilmektedir (133).

Sigara kullanımı mesane karsinomunun bilinen en önemli risk faktörü olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde mesane karsinomuna bağlı ölümlerin yaklaşık yarısından sorumludur (1). Uluslararası düzeyde, erkeklerdeki mesane karsinomu ve akciğer karsinomu insidans oranları arasında saptanan pozitif korelasyon, sigaranın mesane karsinomu etyopatogeneziindeki rolünü vurgulamaktadır (91).

Mesane kanserleri üzerindeki 16 çalışmayı içeren, katılımcıların %77'sini Avrupalıların ve %73'ünü erkeklerin oluşturduğu bir meta-analizde sigara içiciliği için atfedilen risk oranı %48 olarak bulunmuştur (56). Fransa, İspanya, İtalya, Almanya, Danimarka ve Yunanistan'dan yapılan, toplam 2600 erkek ve 685 kadın hastadan oluşan vaka grubu ile 5524 erkek ve 2416 kadından oluşan kontrol grubunu kapsayan geniş serili çalışmada, mesane kanseri total riskinin sürekli sigara kullananlarda, hayatında hiç sigara kullanmayanlara oranla erkeklerde 3.6 kat, kadınlarda 3.1 kat arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, halihazırda sigara kullananlarda, hiç sigara içmemiş ve çalışmanın yapıldığı zamanda bırakmış olanların toplamına oranla ise karsinom gelişme riski erkeklerde 2.9 kat, kadınlarda 2.5 kat olarak bulunmuştur. Bu verilerden yola çıkılarak, oran ilişkili mesane kanser riski; sürekli sigara kullananlarda erkekler için %66, kadınlar için %30, mevcut sigara içicilerinde ise erkekler

için %32 ve kadınlar için %18 olarak hesaplanmıştır. 60 yaşın altındaki erkeklerde, sigara ilişkili mesane karsinom riski sürekli içicilerde %73 ve mevcut içicilerde ise %46 olarak belirlenmiştir. 60 yaşın altındaki erkeklerde riskin daha yüksek olması, mesane karsinom riskinin zaman içerisinde arttığını düşündürebilmekle birlikte, mesleki karsinojenlere maruziyetin zaman içerisinde azalması da dolaylı olarak sigara ilişkili risk oranının artışına katkıda bulunuyor olabilir. Kadınlarda sürekli içicilerde risk oranı, %2'den %49'a kadar değişmektedir. Bu heterojenite, kontrol grubunu oluşturan kadınlar arasındaki sigara içme sıklığının belirgin farklılıklar göstermesi ile açıklanmaktadır (56).

Sigara ilişkili mesane karsinom riski oranlarındaki çeşitlilik, başlıca tüketilen ortalama sigara sayısı, inhalasyon derinliği, sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi ve eski içiciler için sigarayı bırakma yaşı gibi sigara içme alışkanlığındaki ulusal, sosyal, kültürel farklılıklar ve cinsiyet olmak üzere çok sayıda faktöre bağlanabilir (56).

Sigara içme yoğunluğu ile ilişkili sonuçlar, çoğunlukla kohort çalışmalarından elde edilmiş olup, genellikle sigara içme yoğunluğu ile mesane karsinom riski arasında eşik değer olmaksızın monoton bir ilişki saptanmıştır (13). Bazı çalışmalarda günde 15-20 sigaraya kadar mesane kanseri görülme sıklığının artmaya devam ettiği, ancak 15-20 sigaranın üzerine çıkıldığında artan sigara sayısı ile birlikte riskin artmaya devam etmediği bildirilmektedir (56). Ancak bazı çalışmalarda, yoğun sigara içiciler ile ilişkili verinin rölatif olarak daha az olması nedeni ile riskin artmaya devam mı ettiği yoksa yüksek dozlarda bir plato mu oluştuğunun (örneğin aktive yolakların satürasyonuna bağlı) belirsiz olduğu ifade edilmektedir (13).

Sigara içme süresi ile ilişkili sonuçlar ise çoğunlukla vaka-kontrol çalışmalarından elde edilmiş olup, kısa süreli sigara kullanımında bile risk artışı olduğu bildirilmektedir. Çok uzun süreli sigara kullanımı ile ilişkili sonuçların yer aldığı çoğu çalışmada ise, artmış riskte bir plato görülmemiştir (56).

Sigara içme yoğunluğu ve süresi korelasyon gösterebileceğinden bir değişken ile ilişkili sonuçlar diğer değişken tarafından etkilenebilir (56). Ancak 11 ayrı vaka-kontrol çalışmasının kombine analizinin sunulduğu bir çalışmada hem sigara içme yoğunluğu hem de sigara içme süresinin bağımsız risk faktörleri olarak mesane karsinom riskini artırdığına dair güçlü veriler elde edilmiştir (13).

Sigaraya başlama yaşı da mesane karsinom gelişme riskini belirlemede önemlidir. Kanada, Fransa, İtalya, Almanya ve İngiltere’den yapılan çalışmalarda, sigaraya başlama yaşı düştükçe, bu riskin arttığı bildirilmektedir (13).

Sigarayı bırakmış olan kişilerde, süre ve yoğunluk ile ilişkili olarak artmış olan mesane karsinom riski, bırakmayı takip eden ilk 4 yıl içerisinde %30-40 oranında düşmektedir. Ancak sigara bırakılmasının üzerinden uzun süre (25 yıl) geçmiş olmasına karşın risk hiç sigara kullanmamış olanlarla aynı düzeye inmemektedir (56).

Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı’nın verilerine göre filtresiz, yüksek miktarda katran ve siyah tütün içeren sigara kullananlarda; filtreli, düşük miktarda katran ve kahverengi tütün içerenlere oranla mesane karsinom gelişme riski daha yüksektir (56). Yine inhalasyon etkisini inceleyen birçok çalışmada, sigarayı inhale edenlerde etmeyenlere oranla mesane karsinom riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (13).

Sigara kullanımı, mesane karsinom insidansı üzerindeki aşırı etkisi yanısıra prognozu da etkilemektedir. Kanada’dan yapılan bir çalışmada; mevcut sigara içicilerde, sigarayı bırakmış olanlara oranla, daha düşük rekürrensiz sağ kalım süreleri bildirilmiştir (37). Sigara kullanımı tümör evresi ile de belirgin korelasyon göstermektedir. Mitra ve arkadaşlarının çalışmasında, invaziv mesane karsinomu gelişimine dair rölatif riskin, sigara kullananlarda hiç kullanmamış olanlara oranla daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, sigara kullanma süresi ve yoğunluğu arttıkça, invaziv karsinom gelişme riskinin de arttığı saptanmıştır (82).

Mesane karsinomlarının %77’si erkeklerde görülmektedir (91). Etiyolojisinde yer alan primer risk faktörleri olan sigara kullanımı ve mesleki maruziyet, mesane karsinomunda erkek cinsiyetin ön plana çıkmasında etkilidir (133). Hollanda kaynaklı, 21 bölgeyi kapsayan epidemiyolojik bir çalışmada, erkek-kadın sigara kullanım oranlarındaki farklılığın, mesane karsinomunun cinsiyete göre dağılımını, dünya genelinde büyük ölçüde, batılı ülkelerde ise kısmen açıklayabildiği belirtilmektedir (30). Erkeklerde kadınlara oranla invaziv mesane karsinomu gelişme riski de daha yüksektir. Almanya’dan bildirilen bir çalışmada kas invazyonu gösteren tümör yüzdesi erkeklerde %39.8, kadınlarda %34.5 olarak belirtilmiştir (54). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak, kasinvazyonu gösteren ürotelyal karsinom oranı erkeklerde %24, kadınlarda %12.9 olarak saptanmıştır. Bu durum, erkeklerde

sigara kullanma oranının daha yüksek olması ile ilişkilendirilebilir. Dünya genelinde mesane karsinomu için erkek/kadın oranı 3.5:1 olarak bildirilmekle birlikte, bu oran bizim çalışmamızda 5:1 olarak bulunmuştur. Bunun muhtemel nedenleri arasında, vaka sayısının nispeten düşük olmasına bağlı olarak bu çalışmanın popülasyonu tam doğrulukla temsil etmiyor olabileceği yanısıra, Türkiye’de kadınlardaki sigara kullanımının gelişmiş ülkelere kıyasla daha düşük olması, erkeklerin sağlık merkezlerine ulaşım oranının daha yüksek olması sayılabilir.

Alkol tüketim alışkanlığının kadın ve erkeklerdeki oranı da toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Genel olarak tüm dünyada erkeklerde alkol kullanım oranı daha yüksek olmakla birlikte, Türk toplumunda kadın- erkek oranları arasındaki fark daha belirgindir. Bu durum da mesane karsinomunun erkeklerdeki yüksek insidansına katkıda bulunuyor olabilir (93). Ancak mesane karsinomunun alkol kullanımı ile ilişkisi, sigara kullanımı ile ilişkisi kadar net değildir. Bununla birlikte, vücutta etanol metabolizmasının ilk ürünü olan asetaldehit, DNA hasarına yol açmakta ve dolayısı ile kanser riskini arttırmaktadır (93). Alkollü içecekler ve metabolitlerine ait komponentler üriner sistem yolu ile atıldığından, alkolün mesane karsinogenezindeki rolünden söz edilebilir. Fakat; alkol tüketimine eşlik eden artmış sıvı alımı ve alkolün diüretik etkisi, idrara çıkma sıklığını artırmak suretiyle, mesane epitelinin karsinojenlerle temasını azaltıyor olabilir (93). Hollanda kaynaklı bir kohort çalışmada, erkekler için, günlük 30 gram ve üzeri alkol kullanımında, sigara kullanımı değişkeni sabitlenerek 1.63 düzeyinde bir rölatif risk hesaplanmış olmakla birlikte; bu konudaki epidemiyolojik çalışmaların çoğunda mesane karsinomu ile alkol tüketimi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (93). Tüketilen alkol miktarı ile mesane karsinom riski arasındaki doz-risk ilişkisini referans alan ve 2 kohort, 9 vaka-kontrol çalışmasını içeren bir meta-analizde, günlük 25, 50 ve 100 gram alkol tüketiminde, sigara kullanımı değişkeni sabitlenmiş rölatif risk değerleri 1.02, 1.04 ve 1.09 olarak hesaplanmıştır (93). Popülasyon tabanlı geniş bir vaka-kontrol çalışmasında ise, mesane karsinom riski ile alkol tüketimi arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Farklı alkollü içecek tiplerinin mesane karsinomu üzerindeki etkilerini araştıran birçok çalışma olmakla birlikte, herhangi bir alkollü içecek tipi ile ilişkili net bir risk paterni ortaya konamamış olup, farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir (93). Alkol miktarı ve alkollü içecek tipi ile ilgili birçok çalışma mevcut olmasına karşın, alkole başlama yaşı, alkol kullanma süresi, eğer varsa alkol bırakımının etkisi gibi süre ilişkili değerlendirmeleri içeren çalışmalar oldukça az sayıda olup ulaşılabilen veri araştırma açısından yetersizdir (93).

Son dönemlerde, sigara ve alkol kullanımı dışında, kahve, çay tüketimi ve beslenme şekli gibi yaşam tarzı ile ilişkili alışkanlıkların da mesane etyopatogenezinde rolü olabileceği dile getirilmektedir.

Hayvan deneylerinde kahve ya da kafeinin karsinojenik etkisine dair bulgu saptanmamakla birlikte, Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı epidemiyolojik verilere dayanarak 1990 yılında kahveyi “grup 2B-muhtemel karsinojen” olarak bildirmiştir. Mesane karsinomu ile kahve tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup, doz-risk ilişkisine yönelik bulgular da mevcuttur (93). Yoğun kahve tüketiminin özellikle sigara içmeyenlerde mesane karsinom riski ile pozitif ilişki gösterdiği gözlenmiştir. Japonya’da bir prospektif kohort çalışmada, kafein ve sigara kullanımı arasında, kafeinin etkilerinin sigara içme durumu ile ilişkili olarak modifiye edilebileceğini düşündüren, istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim saptanmıştır. Başka birçok çalışmada da bu çalışmayı destekler nitelikte, sigara kullanmayan kahve tüketicilerinde mesane karsinom riskinde artış tespit edilmiştir. Bu bulgular, sigara kullananlarda kullanmayanlara oranla, kafeinin vücuttan temizlenmesinin daha hızlı gerçekleştiğini düşündürmektedir. Yang ve arkadaşları, sigara kullananlardaki kafein düzeyini kullanmayanlardan yaklaşık %70 daha düşük saptamışlardır. Yukarıda bahsedilen Japonya kaynaklı çalışmada, halihazırda sigara kullanmakta olanlar için, kafein düzeyi yüksek olanlarda düşük olanlara oranla mesane karsinom risk oranı daha düşük bulunmuştur. Kafein, karaciğerdeki sitokrom P450 enzimlerinin üretimini stimüle etmekte ve bu enzimler sigara kullanımı ile maruz kalınan polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi karsinojenlerin vücuttan temizlenmesini hızlandırabilmektedir. Bu nedenle kahve ve kafeinin istenmeyen etkileri sigara kullanmayanlarda daha aşikar bir şekilde ortaya çıkıyor ve kafein sigaranın neden olduğu artmış mesane karsinom riskini modifiye ediyor olabilir (65). Sonuç olarak bugüne kadar yapılan çalışmaların birçoğu, kahve tüketimi ile mesane karsinom riski arasında orta derecede bir ilişkiyi desteklemekle birlikte, bulgular, kahve tüketiminin mesane karsinomu üzerindeki etkisinin güçlü olmadığını göstermekte ve epidemiyolojik veriler ile saptanmış olan ilişkinin nedensel olup olmadığı soru işareti olarak kalmaktadır (129).

Çay, *Camellia sinensis* denilen bir bitkinin yapraklarından yapılmakta olup, majör aktif bileşenlerini polifenoller ve kafein oluşturmaktadır. Hayvan modellerinde, çay bileşenlerinden özellikle polifenollerin tümör oluşumunu inhibe edici ve kanserden koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Polifenollerden özellikle *epigallocatechin-3-gallate*’ın kanserden koruyucu

etkisi üzerinde durulmuş, ancak bu etkinin çok yüksek dozlarda ortaya çıktığı gösterilmiştir. Epidemiyolojik olarak, çayın kanserden koruyucu etkisini net olarak ortaya koyan bir çalışma mevcut değildir (135, 136). Çay tüketimi ile mesane karsinom riski arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma mevcut olup; bu çalışmaların çoğu Japonya kaynaklı olduğundan, çoğunlukla yeşil çay ile mesane karsinomu ilişkisi araştırılmıştır (65). Türkiye’den yapılan bir çalışmada ise siyah çay ile mesane karsinom riski arasında ilişki saptanmamıştır (31). Sonuç olarak; hem az sayıda çalışma olması ve hem de farklı sonuçlar elde edilmiş olması nedeniyle, çay tüketimi ile mesane karsinom riski arasındaki ilişki soru işareti olarak kalmaktadır.

Dışarıdan alınan çoğu gıdanın kendisi ya da metaboliti, üriner sistem yolu ile atıldığına ve mesane epiteli ile sık ve genellikle uzamış bir temas söz konusu olduğuna göre, beslenme şeklinin biyolojik olarak mesane karsinomu ile ilişkili olması akla yatkın görünmektedir. Literatür, beslenme ilişkili faktörleri geniş bir yelpazede araştıran pek çok çalışma içermekte olup, meyve ve sebzeler potansiyel koruyucu besinler, kırmızı et ve doymuş yağdan zengin diyet ise mesane karsinomu açısından olası risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır. Genel olarak vaka-kontrol çalışmalarında, prospektif çalışmalara kıyasla, meyve ve sebze tüketiminin mesane karsinomu riskini düşürücü etkisi daha büyük oranda ve daha güçlü olarak ortaya konmuş olup; vaka-kontrol çalışmalarının çoğunda, total olarak yüksek miktarda meyve veya sebze tüketimi düşük mesane karsinom riski ile ilişkilendirilmiştir. Mesane karsinomuna karşı koruyucu etki açısından en güçlü veriler meyve tüketimi ile ilişkili olarak elde edilmiş olup, sebze tüketimi ile ilişkili veriler daha zayıftır. Meyve ve sebzeler, polifenoller ve antioksidanlar gibi detoksifiye edici enzimlerin aktivitesini modüle eden, DNA’nın kovalen bağlanmasını engelleyen ve metabolik reaksiyonlar sırasında ortaya çıkan oksidatif strese karşı hücreleri koruyan biyolojik olarak aktif komponentler içermektedir. Ancak literatürde birtakım farklılıklar olması, yüksek miktarda meyve ve sebze tüketimi yanı sıra; özellikle antioksidan olan A, C, E vitaminlerini, izotiyosiyanatları bol miktarda içeren spesifik meyve ve sebzelerin diğerlerine oranla mesane karsinomu etyolojisi üzerinde daha fazla etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Literatürde en çok adı geçen ve mesane karsinom riskini düşürücü etkilerine dair en güçlü veriler elde edilmiş olan meyve ve sebzeler; turunçgiller, elma, böğürtlen, havuç, domates, turpgiller, karnabahar ve lahanadır. Ayrıca balık, mısır, pirinç, baklagiller, eser elementlerden selenyum bol miktarda içeren fındığın da mesane karsinomuna karşı muhtemel koruyucu etkileri bulunan besinler olarak öne çıktığı görülmektedir (16, 66). Et, birçok biyolojik mekanizma ile mesane karsinogenezinde rol oynuyor olabilir. Muhtemel mekanizmalardan biri, etin yüksek derecede veya açık ateşte

pişirilmesi ile ortaya çıkan ve hayvan deneylerinde mutajenik ve karsinojenik oldukları gösterilen, heterosiklik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlardır. Bazı işlenmiş etler, nitrozaminler ve endojen olarak nitrozaminlere çevrilen nitritler içermektedir. Nitrozaminlerin mesane karsinomunu da içeren çok çeşitli kanserlere neden olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir (69).

Mesane karsinomlarında klinik ve morfolojik faktörler konvansiyonel olarak prognozu belirlemekte iken, yaş ve cinsiyet de prognostik faktörler arasında yer almaktadır.

Cho ve arkadaşlarının, Ta ve T1 evre ürotelyal karsinomlu hastaları içeren çalışmalarında; tümör boyutu, tümör multifokalitesi, evresi ve derecesinin yaş arttıkça arttığı ve yaş grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada; 5 yıllık nüksüz ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım olasılıkları sırası ile, 60 yaş altında %63.6 ve %95.7, 60-70 yaş arasında %52.1 ve %91.1, %43.3 ve %84.2 olarak saptanmıştır. Bu bulgular, genç hastaların yaşlı hastalara oranla daha iyi bir prognoza sahip olduklarını göstermektedir (26). Rammeh-Rommani ve arkadaşlarının çalışmasında, 65 üzeri yaş, nüks açısından istatistiksel anlamlı bir belirleyici faktör olarak saptanmış olup, rölatif risk 1.36 olarak hesaplanmıştır (95). Hong ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde, yaş, hastalık nüksü için bağımsız bir belirleyici faktör olarak ortaya konmuştur (53). Zivkovic ve arkadaşlarının 35 yaş altı hastaları kapsayan çalışmasında, genç yaş grubunda ürotelyal karsinomun düşük dereceli ve non-invaziv olma eğiliminde olduğu saptanmıştır (139).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, mesane karsinomuna bağlı mortalite oranının kadınlarda daha yüksek olduğu bildirilmektedir (104). Tayvan'dan yapılan bir çalışmada, tanı esnasında, mesane tümörüne eşlik eden son dönem böbrek hastalığı ve önceden varolan ya da senkron üst üriner sistem ürotelyal karsinomunun, kadınlarda erkeklere kıyasen daha yüksek oranda görüldüğü belirtilmektedir. Bu çalışmada, her iki cinsiyet arasında, tümör multifokalitesi, derece, evre gibi tümörün fenotipik özellikleri açısından ve benzer şekilde nüks ya da progresyon riski açısından farklılık saptanmamıştır (24).

Klinik prognostik faktörlerden multifokalite, 3 cm üzerinde tümör boyutu ve karsinoma in situ özellikle rekürrens ve progresyon için; bimanuel muayenede mesane dışına yayılım bulgusu, üreteral orifis infiltrasyonu, lenf nodu metastazı ve sistemik yayılım varlığı da kötü prognoz için risk faktörleri olarak bildirilmektedir.

Canter ve arkadaşlarının çalışmasında, radikal sistektomi sırasında hidronefrozu olan hastaların, diğer hastalara oranla, ekstrevezikal hastalığa sahip olma olasılıklarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. En iyi 5 yıllık ortalama tüm ve hastalığa özgü sağ kalım oranları hidronefroz içermeyen hastalarda, en kötü oranlar bilateral hidronefrozu olan hastalarda gözlenmiş olup; sağ kalım oranlarına ilişkin gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Mevcut bulgular, hem unilateral, hem de bilateral hidronefrozun, hastalığa özgü ve tüm sağ kalım süreleri için, bağımsız ve istatistiksel anlamlı risk faktörleri olduğunu ortaya koymaktadır (17).

Tümör invazyon derinliği, tümör derecesi ve spesifik morfolojik özelliklerin (tümör morfolojisi, invazyon patterni, histolojik varyantlar) oluşturduğu morfolojik faktörler içerisinde en önemlisi patolojik tümör evresidir (36).

Narayana ve arkadaşlarının çalışmasında; evre, hem yeni tanı almış ve hem de mesane tümörü hikayesi olan hastalarda, sağ kalım için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (78). Takashi ve arkadaşlarının çalışmasında da, tümör evresi, sağ kalım açısından en önemli belirleyici faktör olarak saptanmış olup; kas invazyonu gösteren tümörlerin yüzeysel tümörlere karşı, sağ kalım açısından rölatif risk oranı 4.6 olarak hesaplanmıştır (120). Moonen ve arkadaşlarının çalışmasında; eksternal radyoterapi almış, T2 ve T3 ürotelyal karsinomlu hastalarda, çok değişkenli analizde, tümör evresi, tüm sağ kalım süresi ile ilişkili iki değişkenden biri olarak bulunmuştur (85). Rodriguez-Alonso ve arkadaşlarının, T1 ve T2a evre mesane karsinomlu hastaları içeren çalışmasında; T2a sınıflaması, çok değişkenli analizde, rekürrens ve progresyon açısından bağımsız bir belirleyici faktör olarak saptanmıştır (99). Allard ve arkadaşlarının, Ta ve T1 evre mesane karsinomlu hastaları kapsayan çalışmasında; T1 tümör evresi, çok değişkenli analizde, erken rekürrens için dört bağımsız belirleyici faktörden biri olarak bildirilmiştir (3). Ta ve T1 evre mesane karsinomlu hastaları içeren iki ayrı çalışmada da, T1 tümör evresinin, çok değişkenli analizde, rekürrens için bağımsız bir belirleyici faktör olduğu desteklenmiştir (2, 59).

pT1 evre tümörlerin lamina propriadaki invazyon seviyesine dayalı çeşitli alt evreleme sistemleri önerilmektedir (36). Angulo ve arkadaşlarının çalışmasında, T1 evre tümörler, invazyonun lamina propriaya sınırlı olduğu (pT1A) ve submukoza infiltrasyonunun görüldüğü (pT1B) tümörler olmak üzere iki popülasyona ayrılmış olup; bu iki alt sınıf arasında, 5 yıllık

sağkalım süresi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (6). Bir başka çalışmada da, T1 evre tümörler, invazyon derinliği muskularis mukozaya kadar olanlar (pT1A), muskularis mukozayı infiltre edenler (pT1B) ve muskularis mukozayı aşmış, fakat muskularis proprianın üzerinde olanlar (pT1C) olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada, 5 yıllık sağ kalım oranı, T1A ve T1B tümörlerde %75, T1C tümörlerde ise %11 olarak saptanmıştır (138). Smits ve arkadaşlarının çalışmasında da, T1 evre tümörler, benzer şekilde üç alt gruba ayrılmıştır. Alt gruplar arasında, 3 yıllık rekürrens riski açısından farklılık saptanmazken; 3 yıllık progresyon riski oranları T1A tümörler için %6, T1B tümörler için %33 ve T1C tümörler için %55 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, pT1c invazyon derinliği ve tümörde karsinoma insitu varlığı parametreleri birlikte değerlendirildiğinde, bu parametrelerin mevcut olmadığı tümörlere oranla, 27 faktörlük bir progresyon riski artışı gözlenmiştir. Bütün bu veriler, T1 evre tümörlerde alt sınıflamanın, sağ kalım süresi ve progresyon açısından önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir (113). Buna karşın, Boudreaux ve arkadaşlarının, lenf nodu negatif T2 evre tümörlerde alt evrelemenin prognostik açıdan önemini araştırdıkları çalışmada; T2A tümörlerde 5 yıllık sağ kalım, 5 yıllık hastalığa özgü sağ kalım ve 5 yıllık rekürrenssiz sağ kalım oranları sırası ile, %52.8, %70.6 ve %74.5 olarak; T2B tümörlerde ise bu oranlar sırası ile, %48.6, %65.0 ve %76.2 olarak saptanmıştır. Bu oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmayıp, T2 evre tümörlerin alt evrelemesi prognostik açıdan öneme sahip bulunmamıştır (15). Aynı araştırmacılar, benzer şekilde lenf nodu negatif T3 evre tümörler için de benzer bir sonuca varmışlardır (14).

Avrupa Üroloji Birliği, kas invazyonu göstermeyen mesane tümörlerini; evre, derece, boyut ve lezyon sayısını dikkate alarak, üç risk grubuna ayırmıştır. Düşük risk grubunu, 3 cm ve altındaki, Ta-G1, tek lezyonlar; orta risk grubunu, 3 cm üzerindeki, Ta/T1-G1/2, multifokal lezyonlar; yüksek risk grubunu, T1-G3, multifokal ya da yüksek oranda rekürren lezyonlar veya karsinoma in situ oluşturmaktadır. Shabsigh ve arkadaşlarının çalışmasında; bu risk gruplarını belirleyen parametrelerden tümör derecesi, hastalık progresyonu ve hastalığa özgü sağ kalım açısından en güçlü belirleyici faktör olarak bildirilmiştir (105).

Tümör derecesi, patolojik tümör evresinden sonra en önemli prognostik faktördür. Sağkalım süresi yanısıra, rekürrens ve progresyon riski açısından da prognostik değere sahiptir.

Narayana ve arkadaşlarının çalışmasında; tümör derecesi, sağkalım süresini etkileyen bağımsız risk faktörleri arasında yer almaktadır (78). Takashi ve arkadaşlarının çalışmasında

da, tümör derecesi sağ kalım açısından önemli prognostik faktörlerden biri olarak saptanmış olup; yüksek dereceli tümörlerin düşük dereceli tümörlere karşı, sağ kalım açısından rölatif risk oranı 2.1 olarak hesaplanmıştır (120). Yang ve arkadaşları, histolojik tümör derecesini, ana prognostik kriterler olarak belirtilen, kanser ilişkili sağ kalım süresi, progresyon ve metastaz için dominant risk faktörleri arasında bildirmektedir. Ayrıca, bu çalışmada; tümör derecesi, rekürrens için de ana risk faktörlerinden biri olarak saptanmıştır (137). Allard ve arkadaşlarının, Ta ve T1 evre mesane karsinomlu hastaları kapsayan çalışmasında; G2-G3 tümör derecesi, çok değişkenli analizde, erken rekürrens için dört bağımsız belirleyici faktörden biri olarak bildirilmiştir (3). Benzer şekilde iki ayrı çalışmada yapılan çok değişkenli analizde, tümör derecesi, rekürrens için bağımsız bir belirleyici faktör olarak belirtilmektedir (53, 59). Ali-El-Dein ve arkadaşlarının çalışmasında; tümör derecesi, yüzeysel tümörlerin kas invazyonu gösteren tümörlere progresyonunda, önemli üç belirleyici faktörden biri olarak bildirilmektedir (2). Tek değişkenli analizin yapıldığı bir başka çalışmada ise, tümör derecesi; sağ kalım süresi, rekürrens, progresyon ve metastaz gelişimi ile ilişkili görünürken; çok değişkenli analizlerde bu parametrelerden hiçbirisi için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmamıştır (99).

Ürotelyal karsinomların yaklaşık üçte biri yüksek ve düşük dereceli tümör komponentinin birarada bulunduğu heterojen diferansiasyon ile karakterlidir.

Cheng ve arkadaşlarının çalışmasında; yüzeysel yüksek dereceli ürotelyal karsinomların, saf yüksek dereceli ve fokal düşük dereceli diferansiasyon içeren tümörler olarak iki gruba ayrılabilceği ve bu iki grubun istatistiksel olarak anlamlı farklı klinik gidiş ile karakterli olduğu gösterilmiştir. Krüger ve arkadaşlarının çalışmasında; kas invazyonu gösteren yüksek dereceli ürotelyal karsinomlar, öncelikle saf yüksek dereceli tümörler ve düşük dereceli alanlar içeren yüksek dereceli tümörler şeklinde iki gruba ayrılmış olup; böylelikle WHO/ISUP sınıflamasına alternatif, düşük dereceli(LG)-mikst tip(MT)-saf yüksek dereceli(HG) şeklinde üçlü bir sınıflama oluşturulmuştur. Ancak, mevcut WHO/ISUP sınıflaması gibi, bu üçlü sınıflama ile de, gruplar arasında kanser ilişkili sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık ortaya konamamıştır. Bunun sonucunda, düşük dereceli(LG) ve mikst tip(MT) tümörler bir grupta toplanmak ve diğer grubu da saf yüksek dereceli tümörler(HG) oluşturmak üzere, hastaların LG/MT ve HG şeklinde iki kategoriye ayrıldığı ikinci bir alternatif sınıflama sunulmuştur. Bu sınıflama ile, gruplar arasında, kanser ilişkili sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık elde edilmekle birlikte; çok değişkenli

analizde, bu ikili sınıflama için p değeri 0.07 olarak hesaplanmıştır. Küçük bir farkla, bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmamakla birlikte, bu ikili sınıflama; kas invazyonu gösteren tümörlerde, tümör progresyonu veya metastaz gelişimi riskinin saptanması açısından yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir (64).

Ürotelyal karsinomda tümör morfolojisi, tümör derecesi ile yakından ilişkili ve özellikle erken evre tümörlerde (Ta, T1) önemli bir prognostik belirteçtir.

Park ve arkadaşlarının çalışmasında, makroskopik tümör morfolojisi gözönüne alınarak TUR ve intravezikal terapi veya sistektomi uygulanmış olan T1G3 mesane karsinomlu hastalar takip edilmiştir. Prognostik kriterler olarak; TUR ile tedavi edilen hastalarda rekürrens ve progresyon, sistektomi ile tedavi edilen hastalarda sistektomi materyalinde evre artışı ve her iki grupta da sağkalım değerlendirilmiştir. Sistektomi uygulanan grupta, istatistiksel olarak anlamlı derecede, daha yüksek oranda makroskopik non-papiller morfoloji gözlenmiş olup; makroskopik ve mikroskopik tümör morfolojisinin büyük oranda konkordans gösterdiği dikkati çekmiştir. Makroskopik ve mikroskopik non-papiller tümör morfolojisi, istatistiksel olarak anlamlı derecede; progresyon, sistektomi materyalinde evre artışı ve düşük kansere özgü sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuş olup; çok değişkenli analizde, kansere özgü sağkalım süresi için bağımsız bir belirleyici faktör olarak saptanmıştır. Ayrıca, tümör morfolojisi ile diğer prognostik faktörler arasındaki ilişkinin analizinde; non-papiller tümör morfolojisi, lenfovasküler invazyon ve karsinoma in situ varlığı ile ilişkili ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Saika ve arkadaşlarının çalışmasında; makroskopik tümör morfolojisinin, G3 mesane karsinomlarında, progresyonsuz sağkalım ve kanser ilişkili sağkalım süreleri ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (90). Angulo ve arkadaşlarının çalışmasında da; çok değişkenli analizde, tümör büyüme patterninin, sağ kalım süresi açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (6). Andius ve arkadaşlarının çalışmasında; T1 tümörlerde, tümör patterninin, amina propriadaki invazyon derinliği ve karsinoma in situ varlığından daha önemli bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (4).

İnvaziv tümörlerde ortaya konan çeşitli invazyon patternleri de prognoz ile ilişkilendirilmekte ve özellikle ileri evre tümörlerde (T2-4) dereceden daha anlamlı bir prognostik faktör olduğu öne sürülmektedir.

Mevcut WHO/ISUP dereceleme sistemi, pTa ve pT1 papiller ürotelyal karsinomlar için prognostik değere sahip olmasına karşın; preinvaziv tümörler için geliştirilmiş bu dereceleme sistemine ait kriterler, kas invazyonu gösteren ürotelyal karsinoma ya da bu tümörlerin invaziv komponentine uygulandığında, tümörlerin çok büyük bir kısmı yüksek dereceli tümörler sınıfına dahil olmaktadır. Bu nedenle, aynı evredeki tümörler için, prognostik olarak farklı alt grupların oluşumu sağlanamamakta ve kas invazyonu gösteren ürotelyal karsinoma dair çalışmaların çoğu, tümör evrelemesinin, derecelmeye oranla çok daha güçlü prognostik bilgi sağladığını göstermektedir. Tüm tümörün, eşlik eden papiller komponente dayanılarak derecelenmesi de, gerçek bir prognostik stratifikasyon için doğru bir yaklaşım değildir. Ürotelyal karsinomlarda, diferansiasyon açısından net morfolojik kriterler tanımlanmadığından; invaziv komponent ile ilişkili, “iyi-orta-kötü diferansiye” şeklinde, diferansiasyona dayalı bir dereceleme de söz konusu değildir. Bütün bu nedenlerle, preinvaziv ürotelyal karsinomlar için geçerli olan ve nükleer özelliklerin dikkate alındığı dereceleme sisteminden bağımsız; invaziv ürotelyal karsinoma yönelik ve tümörün yapısal özelliklerine dayalı bir dereceleme sistemi önerilmektedir (57).

Jimenez ve arkadaşları, invaziv ürotelyal karsinomların invazyon patternlerini değerlendirdikleri çalışmalarına, pT2, pT3 ve pT4 evre tümörleri dahil etmişler ve pT1 evre tümörleri ise çalışmanın dışında bırakmışlardır. pT1 tümörler, gerçek invaziv tümörler olmalarına karşın; büyük oranda yüzeyleki papiller tümör komponentinin derecesine bağlı bir klinik seyir sergilemektedir. Dolayısı ile, mevcut WHO/ISUP dereceleme sistemi pT1 tümörler için prognostik değerini korumaktadır. Çalışmaya dahil edilen vakalar, WHO/ISUP’a göre değerlendirildiğinde, tümü yüksek dereceli grupta yer aldığından, dereceleme Malmström’e göre yapılmıştır. Buna göre de, tümörlerin %16’sı grade 2b ve %84’ü grade 3 kategorisinde yer almış olup; bu iki kategori arasında, sağ kalım süreleri açısından, istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Vakalar invazyon patternleri açısından değerlendirildiğinde; sıklık sırasına göre, infiltratif (%44), trabeküler (%42) ve nodüler (%14) olmak üzere üç tip pattern dikkati çekmiştir. Bu patternlerden yalnızca infiltratif pattern, düşük sağ kalım süresi ile ilişkili bulunmuş olmakla birlikte; sağ kalım süresi açısından, diğer iki invazyon patterni ile aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ancak, herhangi bir derecedeki infiltratif pattern varlığı ile karakterli vakalar, yalnızca nodüler veya trabeküler pattern gösteren vakalarla karşılaştırıldığında, daha yüksek oranda rekürrens sıklığı gözlenmiştir (57).

Bircan ve arkadaşlarının benzer çalışmasında, tek farklılık olarak çalışmaya pT1 tümörler de dahil edilmiştir. Bu çalışmada, invazyon patternleri ile herhangi bir dereceleme sitemine dayalı tümör derecesi arasında hiçbir ilişki saptanmazken; belirli invazyon patternleri ve bu patternleri gösteren tümörlerin dahil olduğu evre ilişkisi değerlendirildiğinde, arada istatistiksel olarak anlamlı belirgin farklılık saptanmıştır. Nodüler invazyon patterni gösteren tümörlerin %77'si ve trabeküler invazyon patterni gösteren tümörlerin %72'si pT1 evre, infiltratif pattern gösteren tümörlerin ise %89'u pT2 ve pT3 evre olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, patolojik evre ile invazyon patternlerinin homojenite/heterojenitesi arasında da istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Homojen vakaların %81'ini pT1 evre tümörler, heterojen vakaların ise %70'ini ileri evre tümörler oluşturmaktadır. Sonuç olarak, bulgular; yalnızca invazyon derinliğinin değil, invazyon patterninin ve bu patternin homojenite/heterojenitesinin de tümör evresi ve dolayısı ile prognoz üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir (10).

Morfolojik prognostik faktörler içerisinde yer alan histolojik varyantlardan özellikle bazıları görülme sıklığı göz önüne alındığında ve sağkalım açısından gösterdiği belirgin farklılık açısından daha büyük önem arz etmektedir.

Black ve arkadaşlarının çalışmasında, aberan diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom varyantlarından, skuamöz/glandüler diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom, küçük hücreli karsinom, sarkomatoid karsinom ve mikropapiller karsinom dikkate alınmış olup; histolojik varyantların her birinin, saf ürotelyal karsinoma oranla daha kötü prognoz sergilediği belirtilmiştir (11).

Günümüzde mesane karsinomunun patogenezi büyük ölçüde aydınlatılmış olup, ürotelyal karsinom gelişiminde rol alan pekçok faktörün prognozla da doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Mesane karsinomlarının %70'den fazlasını, düşük dereceli non-invaziv (pTa) ya da erken invaziv (pT1) papiller tümörler, yaklaşık %20'sini ise yüksek dereceli ve tanı anında kas invazyonu içeren tümörler oluşturmaktadır (60). Klinik özellikleri, prognozları ve dolayısı ile tedavi modaliteleri açısından büyük farklılıklar gösteren bu iki grubun, karsinogenezin başlangıcından itibaren farklı mutasyonlara bağlı farklı patogenetik yollar ile geliştiği düşünülmekte olup, moleküler çalışmalar ile ortaya konan kromozomal değişiklikler ve gen mutasyonları bu fikri büyük oranda desteklemektedir. Bu nedenle, ürotelyal karsinomların klinik ve patogenetik olarak farklı iki grubunda saptanan farklı

moleküler değişiklikler, mesane kanserlerindeki en önemli prognostik faktörler olan evre ve tümör derecesi ile dolaylı olarak bağlantılıdır. Bu durum da, moleküler değişikliklerin ürotelyal karsinom prognozu üzerindeki rolünü ortaya koymaktadır.

Histopatolojik gözlemler, düşük dereceli, yüzeysel papiller ürotelyal tümörlerin (pTa, pT1), hiperplazi ya da dallanan bir vasküler yapı oluşumu ile normal ürotelyumdan geliştiğini düşündürmektedir. Düşük dereceli yüzeysel papiller tümörler çoğunlukla multifokal olup, sık rekürrens göstermekle birlikte, kas invazyonu gösteren tümörlere progresyon nadirdir. Bu tümörlerin genellikle karsinoma in situ ile ilişkisi bulunmamaktadır. Kas invazyonu gösteren ürotelyal karsinomlar ise, genellikle daha önceden papiller tümör öyküsü olmayan hastalarda görülür. Çoğunlukla tümörün yüzeyindeki epitelde de yüksek dereceli değişiklikler mevcuttur. Bu tümörlere, prekürsör lezyonu temsil ettiği düşünülen, mesanenin herhangi bir bölgesindeki karsinoma in situ sıklıkla eşlik eder. Ürotelyal karsinomlar spektrumunun iki ucunu oluşturan bu iki tümör grubu dışında, çok daha düşük bir yüzdeye sahip yüksek dereceli non-invaziv papiller tümörler de mevcuttur. Mesanenin herhangi bir bölgesinde yerleşimli displazi odağı bu tümörlere çoğunlukla eşlik etmektedir. Bu tümörlerde, hem düşük dereceli yüzeysel tümörler ile benzer şekilde rekürrens riski, hem de kas invazyonu gösteren tümörler ile benzer şekilde progresyon (invazyon gelişme) riski yüksektir (60). Lee ve Droller çalışmalarında, yüksek dereceli papiller tümörlerin, ürotelyal atipi ya da displazi zemininde, eşlik eden hiperplazi ya da papiller yapılanma oluşumu ile gelişmiş olabileceğini belirtmişlerdir (70).

Düşük dereceli yüzeysel papiller tümörler, Ras-MAPK yolağının yapısal aktivasyonu ile karakterli olup, HRAS ve FGFR3 genlerinde aktive edici mutasyonlar içerirler. Bu mutasyonların doğurduğu sonuç, Ras-MAPK ve PI3-kinaz yolaklarının aktivasyonudur. Aynı yolakların aktivasyonu ile karakterli RAS ve FGFR3 gen mutasyonları; iki ayrı olay olmasına karşın, sonuçlar açısından birbirlerinin yerini alabilen, biyolojik olarak eşdeğer olaylardır. TaG1 tümörlerin yaklaşık %82'sinin RAS veya FGFR3 gen mutasyonlarından birini içeriyor olması, hemen tüm yüzeysel ürotelyal karsinomların, patogenetik olarak ortak bir biyolojik mekanizmayı paylaştıklarını ortaya koymaktadır (60). Düşük dereceli Ta tümörler yaklaşık %70 oranında FGFR3 mutasyonu içermekte iken, bu oran invaziv tümörlerde yaklaşık %10-20'dir (7, 128).

Kromozom 9q'da heterozigosite kaybı düşük dereceli Ta tümörlerde daha sık olmakla birlikte, Hartmann ve arkadaşları, displastik ürotelyumda ve karsinoma in situ lezyonlarında kromozom 9 delesyonları bildirmişlerdir (134).

Düşük dereceli pTa tümörler genetik olarak stabil tümörlerdir ve aynı hastaya ait senkron ya da metakron tümörler genellikle aynı genetik değişiklikleri içermektedirler. Takahashi ve arkadaşlarının çalışmasında, transforme progenitör hücrelerin heterotopik yayılımının ve multifokal tümörlerdeki genetik farklılığın, çoğu tümörde kromozom 9 değişikliklerinden sonra ortaya çıktığı belirtilmektedir. Bu durum, mesane karsinomlarında ortaya çıkan genetik farklılaşmanın kromozom 9'da heterozigosite kaybı ile başladığını ve bunun karsinogenezde erken bir olay olduğunu düşündürmektedir (119).

Ürotelyal karsinomlarda, aynı kromozomal bölgede (kromozom 9) yerleşmiş olan CDKN2A (p16) ve ARF (p14) genlerinin homozigot kodelesyonları sıklıkla görülür. CDKN2A/ARF gen bölgesi olan 9p21'de, tümör evre ve derecesinden bağımsız olarak %60 oranında heterozigosite kaybı (LOH) görülür. Ürotelyal karsinomların yaklaşık %45'i, heterozigosite kaybı eşlik etsin veya etmesin, 9p21 kopya sayısında azalma ile karakterlidir. Bu durum; p16 ve p14 proteinlerinin ekspresyonundaki haploid yetersizliğin, mesane tümörü gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir (60).

Düşük dereceli pTa tümörler gelişimleri esnasında her ne kadar karsinoma in situ ve invaziv tümörlerden farklı bir moleküler yolağı takip ediyor olsalar da, bu yollar her zaman birbirinden tamamen ayrı olmayabilir (60, 134). Non-invaziv papiller bir tümör nadiren invaziv fenotip kazandığı zaman, bu durumun genellikle p53 yolağına ait moleküllerdeki değişikliklerin birikimine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (83).

p53 ve Rb başta olmak üzere hücre siklusunda yer alan birçok protein mesane karsinogenezinde prognostik öneme sahiptir. Karsinoma in situ ve invaziv tümörler benzer moleküler değişiklikleri göstermekte olup, TP53 ve RB genlerinde sık değişiklikler içermektedirler (50).

Normalde p53 proteini, aktive olduğunda bir miktar artmakla birlikte, 6-30 dakika gibi kısa bir yarı ömre sahiptir. Ancak TP53 gen mutasyonları sonucu yapısı değişmiş olan protein ubiquitin ilişkili degradasyona dirençli hale gelir. Bu, p53 proteininin nükleer akümüasyonu

ile sonuçlanır ve hücrede immünohistokimyasal olarak tespit edilebilir. p53 nükleer akümüasyonu ile TP53 gen mutasyonları büyük oranda korelasyon göstermekle birlikte; belirgin bir diskordans da ortaya çıkmaktadır. Çalışmalar TP53 gen mutasyonlarının ve p53 immünoreaktivitesinin birbirinden bağımsız prognostik belirleyiciler olduğunu göstermektedir. TP53 gen mutasyonunu ve değişmiş fenotipe sahip p53 proteinini bir arada içeren tümörler en kötü prognoz ile karakterli iken; her ikisini de içermeyen tümörler en iyi prognoza sahiptir (82). Birçok çalışmada immünohistokimyasal olarak saptanan p53 akümüasyonu, evre ve derece ne olursa olsun kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (60). Birtakım çalışmalarda, p53 nükleer immünoreaktivitesinin; özellikle organa sınırlı, lenf nodu negatif, invaziv (T1-T2b, N0) tümörlerde hastalık seyri açısından belirleyici olduğu gösterilmiştir (82).

p21 ekspresyon kaybı ürotelyal karsinom progresyonunda bağımsız bir belirleyici faktör olup; p21 ekspresyonunun devamlılığı, mutant p53 proteininin zararlı etkilerini kısmen ortadan kaldırmaktadır (82). p21, p53 ve pRb proteinlerinin her birinin düzeyi, rekürrens ve sağkalım açısından bağımsız birer belirleyici faktör olmasına karşın, bu proteinler mesane karsinom progresyonunun indüksiyonunda sinerjistik aktivasyon göstermektedir (114). pRb/p16 ve p53/p21 kombine ekspresyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda, mesane karsinom progresyonunda p53/p21 yolağının anahtar bir role sahip olduğu belirtilmiştir (21, 107).

Ürotelyal karsinomlarda TP53 ve MDM2'nin kombine ekspresyon oranı %15 olarak bildirilmiş olup; bu durumun, mutant TP53-MDM2 protein komplekslerinin aktivitesini gösterdiği düşünülmektedir (62, 110). Simon ve arkadaşlarının çalışmasında, artan tümör evresi ve derecesi ile birlikte, MDM2 gen amplifikasyon sıklığının arttığı belirtilmektedir (112). Schmitz ve arkadaşlarının çalışmasında ise, p53 nükleer akümüasyonu ile MDM2 overekspresyonu arasında pozitif bir korelasyon saptanmakla birlikte, MDM2 overekspresyonu tek başına tümör progresyonu için anlamlı bir prognostik marker olarak tespit edilmemiştir (103).

Rb protein ekspresyonunda kayıp ile sonuçlanan, inaktive edici RB gen mutasyonları ürotelyal karsinomların %25'inde saptanmakta olup, bütün evre ve derecelerde görülmektedir (84). Homozigot delesyonlar ve heterozigosite kaybı ise, yüksek dereceli ve ileri evre tümörlerde saptanmaktadır (60).

Rb nükleer immünoaktivitesi, intakt fonksiyonel bir gen varlığını ve protein ekspresyonunda kayıp ise RB geninde bir mutasyon düşündürmekle birlikte; önemli bir grup tümörde Rb nükleer immünoaktivitesi görülmekte, ancak bu tümörler Rb fonksiyon kaybı gösteren tümörler ile benzer klinik tabloyu sergilemektedir. Yüksek Rb ekspresyon seviyeleri gösteren bu grup tümörler, p16 ekspresyon kaybı ve/veya siklin D1 overekspresyonu sonucu, hiperfosforile Rb proteini ile karakterlidir (22).

Bugüne kadar siklin D1 overekspresyonunun klinik önemi üzerinde net bir fikir birliğine varılamamakla birlikte; siklin D1, Wnt/beta-katenin yolağının muhtemel bir hedefidir ve beta-katenin mutasyonu içeren yüksek dereceli ürotelyal karsinomlar bildirilmiştir. Beta-katenin mutasyonu ve buna bağlı olduğu düşünülen siklin D1 overekspresyonu içeren tümörlerde myc overekspresyonu da eşlik etmektedir. Bu tümörler; CCND1 gen amplifikasyonu ile ilişkili siklin D1 overekspresyonunun görüldüğü, düşük dereceli, papiller morfolojideki tümörlerden daha agresif fenotipe sahiptir (109).

Mesane karsinomunun moleküler prognostik belirteçleri arasında en önemli grubu hücre siklus proteinleri ve ilişkili genlere ait değişiklikler oluşturmakla birlikte; apoptozis ve sinyal transdüksiyonu ile ilişkili proteinler, büyüme faktör reseptörleri, gen regülasyonunu sağlayan transkripsiyon faktörleri, anjiyogenetik faktörler ve tümörün invaziv özellik kazanmasını sağlayan faktörler ile ilişkili değişiklikler de prognostik bilgi sağlamaktadır.

Fas ilişkili apoptozisten kaçışta muhtemel bir mekanizma; hücre yüzeyindeki Fas fonksiyonunu antagonize eden, dolaşan, çözünabilir bir Fas varlığına bağlı apoptozis inhibisyonu olabilir. Bununla ilişkili Svatek ve arkadaşlarının çalışmasında, yüzeysel ürotelyal karsinomlu hastaların idrarlarında saptanan çözünabilir Fas'ın ürotelyal karsinom hücreleri tarafından üretildiği ve salındığı bulunmuştur. İdrarda çözünabilir Fas varlığı; kas inazyonu göstermeyen ürotelyal karsinom hikayesi olan hastalarda, rekürrens ve invazyon potansiyeli için bağımsız bir belirleyici faktördür. Ayrıca; ürotelyal karsinomda düşük Fas immünoaktivitesi, daha yüksek evre, daha yüksek tümör derecesi ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir (117).

Büyüme faktörü reseptörleri ile ilişkili değişiklikler ürotelyal karsinom patogeneğinde önemli bir yer tutar. FGFR3 gen mutasyonu düşük tümör derecesi ve evresi ile güçlü bir ilişki

göstermektedir. Ürotelyal papillomlarda da FGFR3 gen mutasyonları saptanmıştır. Ürotelyal karsinomlarda saptanan mutasyonlar ekson 7, 10 ve 15'teki sıcak noktalarda görülmekte olup, bu mutasyonların reseptörün kinaz aktivitesinin yapısal aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (60).

ERBB2 overekspresyonu düşük hastalığa özgü sağ kalım süresi ile ilişkilidir (82). EGFR overekspresyonu kötü prognoz ve mortalite olasılığında artış ile ilişkilidir (60, 82). EGFR ve ERBB2'nin kombine ekspresyon profilinin ise şaşırtıcı şekilde, her bir belirtecin tek başına ekspresyonuna oranla daha iyi prognozla karakterli olduğu öne sürülmüştür (82).

VEGFR2 ekspresyonu, tümör evresinde ve tümörün kas invazyonunda artış ve nodal metastaz ile korelasyon göstermektedir (82).

Büyüme faktör reseptörleri aracılığı ile hücreye iletilen mitojenik sinyallerin nükleusa aktarımında rol alan JAK moleküllerinin mesane karsinomundaki prognostik önemine ait çalışmalar da mevcuttur. JAK ailesi, büyüme faktörü ve sitokin reseptörleri ile aktive olan farklı bir grup tirozin kinaz içermektedir (82). Sitokin reseptörleri için önemli bir ligand olan IL-6 (*interleukin-6*)'nın preoperatif artmış plazma düzeyleri, olasılıkla JAK aracılı sinyal iletimini artırmakta olup; ürotelyal karsinomlu hastalarda, rekürrens ve sağ kalım için bağımsız bir belirleyici faktördür (5).

Hücre proliferasyonunun önemli bir regülatör molekülü olan Akt, ürotelyal karsinomların yarıdan fazlasında aktivedir ve PIK3-Akt yolağının aberan aktivasyonu, mesane karsinomlarının önemli bir kısmında invazyon gelişimine yol açıyor olabilir (132). Bir çalışmada, yeşil çayda bulunan antioksidan bir polifenol olan *epigallocatechin gallate*'ın, mesane kanseri hücre serilerinde PI3K-Akt yolağını inhibe ettiği ve bunun da Bcl-2 protein ailesinin modülasyonu vasıtası ile apoptozisi sağladığı gösterilmiştir (94).

PTEN, ürotelyal karsinom hücre serilerinde büyüme baskılayabilmekte ve kemoterapi duyarlılığını yeniden yapılandırabilmektedir (122). PTEN genini içeren 10q23 bölgesindeki heterozigosite kaybı; yüksek dereceli ve ileri evre ürotelyal karsinomlarda sıklıkla saptanmakta olup, kas invazyonu gösteren tümörlerin %30-35'inde mevcuttur (19). Mutasyon analizi sonucunda, heterozigosite kaybı görülen ürotelyal karsinomlarda ikinci allelde bir kısım mutasyonlar ve bazı mesane tümörlerinde homozigot delesyon saptanmıştır (18). İleri

evre tümörlerin %17'sinde PTEN mutasyonu görülmektedir (131). Ürotelyal karsinomda artan evre ve tümör derecesi ile PTEN ekspresyonu baskılanmaktadır (126). PTEN kaybı, yüksek fosforile Akt düzeylerine ve dolayısı ile PI3K yolağı aktivasyonuna neden olur (132).

Hücreye ulaşan mitojenik sinyallerin çeşitli yollar ile nükleusa katarımı sonucunda, başta E2F ve MYC olmak üzere transkripsiyon faktörleri uyarılır. Çözünebilir özellikte olan ve hem nükleus, hem de sitoplazmada bulunan STAT molekülleri de transkripsiyon faktörü işlevi görür.

E2F transkripsiyon faktörü kromozom 6p22'de yerleşimli E2F3 geni tarafından kodlanmakta olup, kas invazyonu gösteren ürotelyal karsinomların yaklaşık %14'ünde E2F3 gen amplifikasyonu saptanmıştır (60).

Birçok mesane tümöründe MYC upregülasyonu mevcut olmakla birlikte bunun mekanizması açık değildir. Ancak tüm kromozom 8q'nun kopya sayısında artış mesane karsinomlarında sık bir bulgu olup; bu, Myc overekspresyonu ile sonuçlanıyor olabilir (60).

Kas invazyonu gösteren (T2-T4) tümörlerde, ekstrasellüler matriksin yeniden düzenlenmesini sağlayan ve tümör anjiogenezisini indükleyen moleküller olan, cadherinler, matriks metalloproteinazları, VEGF, ve trombospondin-1 ile ilişkili değişiklikler sıklıkla görülür (83).

HIF-1alfa da, anjiyogenezi indükleyen bir transkripsiyon faktörü olup; overekspresyonu, özellikle p53 ekspresyon değişiklikleri ile birlikte, ürotelyal karsinomda kötü prognoz ile belirgin derecede korelasyon göstermektedir. HIF-1alfa'nın, yüzeyel ürotelyal karsinomda, rekürrens ve sağ kalım süresi ile de belirgin derecede korele olduğu gösterilmiştir (124, 125).

VEGF overekspresyonu, yüzeyel ürotelyal karsinomda erken rekürrens ve daha invaziv bir fenotipe progresyon ile ilişkilidir (28). Ayrıca yüksek serum VEGF düzeyleri; ileri evre ve yüksek dereceli ürotelyal karsinom, vasküler invazyon, karsinoma in situ varlığı, metastaz ve düşük hastalıksız sağ kalım süresi ile ilişkilidir (9).

Timidin fosforilaz (TP) enzimi, anjiyogenik faktörler olan IL-8 ve matriks metalloproteinazlarının (MMP) üretimini indükler.riski ile ilişkilidir. Deneysel verilere dayanılarak; IL-8'in mitojenik ve endotelial hücreler için kemotaktik olduğu, dolayısı ile

anjyogenik aktiviteyi ve ürotelyal karsinom hücrelerinin invaziv kapasitesini artırdığı öne sürülmektedir (82).

Anjiyogenik faktörler olan, matriks metalloproteinazları, fibroblast büyüme faktörleri (FGF), uPA ve scatter faktör (SF) karşılıklı etkileşim içerisinde, endotelyal hücre migrasyonunu fasilite ederler (82). Preoperatif plazma uPA düzeyleri, hastalık progresyonu ve hastalıktan ölüm ile belirgin derecede ilişkilidir (106). İdrar bFGF düzeylerinin, ürotelyal karsinom hastalarında, tümör evresi ve lokal rekürrens ile korele olduğu gösterilmiştir (40). İdrar aFGF düzeyleri de, invaziv ürotelyal karsinomlu hastalarda, hastalık evresi ile güçlü bir korelasyon göstermektedir (27). Başka bir kohort çalışmada ise, idrar SF düzeyleri ürotelyal karsinomlu hastalarda, kontrol grubuna kıyasla belirgin derecede artmış saptanmıştır (58).

p53, hücre siklus regülasyonundaki rolü yanı sıra, anjiyogenezde de anahtar bir rol oynar. p53 düzeyi ile anjiyogenez derecesi arasında bir ilişki mevcut olup, p53 değişiklikleri içeren tümörler yüksek mikrodamar dansitesi (MVD) ile karakterlidir. p53, potent bir anjiyogenez inhibitörü olan TSP-1'i upregüle eder. TSP-1'in düşük seviyede ekspresyonu, azalmış hastaliksız ve tüm sağ kalım süreleri ile ilişkilidir (12, 44).

İntersellüler adezyon moleküllerinden E-cadherin ekspresyonunda azalma; ürotelyal karsinomlu hastalarda, tümör rekürrensi ve progresyon riskinde artış ve yaşam süresinde kısalma ile belirgin derecede korelasyon göstermektedir (75). E-cadherin ve beta-catenin immünoreaktivitelerinin birlikte kaybı; ürotelyal karsinomda, progresyonsuz ve tüm sağ kalım açısından güçlü kötü prognoz belirleyicisidir (39).

Tümörün matriksi degrade etme ve bazal membranı invaze etme yeteneği, proteazlardan özellikle uPA ve matriks metalloproteinazları tarafından fasilite edilir. Yüksek MMP-2 ve MMP-9 düzeyleri, ürotelyal karsinomda, tümör derecesi ve evresinde artış ile ilişkilidir. MMP-2 overekspresyonu ise, rekürrenssiz ve hastalığa özgü yaşam süreleri ile ilişkili kötü prognoz belirleyicisidir. Ayrıca, MMP-9:E-cadherin oranı hastalığa özgü yaşam süresi için bir prognostik faktör olup; bu oran ile belirlenen invaziv fenotip, klinik olarak agresif, lokal ilerlemiş, mevcut kombine tedavi modaliteleri ile kür sağlanamayan mesane kanseri ile ilişkilidir. TIMP (*tissue inhibitors of metalloproteinases*) molekülleri, konak veya tümörün kendisi tarafından üretilen proteinler olup, MMP fonksiyonunu antagonize etmek suretiyle tümör invazyonunu inhibe ederler. Yüksek MMP-2:TIMP-2 oranları, bazı çalışmalarda, kötü

prognostik faktör olarak bildirilmektedir. TIMP-2 ekspresyonunda artış da kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Bu paradoksik durum; TIMP düzeylerindeki artışın, MMP düzeylerindeki artışa cevap olarak gerçekleştiği şeklinde açıklanabilir (29, 42).

Sonuç olarak, moleküler düzeydeki değişikliklerin saptanması, mesane karsinomlarının prognozunun belirlenmesinde önemli katkılar sağlamakla birlikte; günümüzde halen en önemli prognostik faktörler, dikkatli ve doğru bir patolojik inceleme sonucu elde edilen patolojik evre ve tümör derecesidir. Literatürde patolojik evre ile tümör derecesinin büyük oranda korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (78). Yüksek dereceli tümörler, düşük dereceli tümörlere göre çok daha yüksek oranlarda kas invazyonu ile karakterlidir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde, yüksek dereceli tümörlerin %60.7'sinde, düşük dereceli tümörlerin ise %9.8'inde kas invazyonu saptanmıştır.

Kas invazyonu gösteren tümörler, düşük dereceli non-invaziv tümörlerden yalnızca klinik ve patogenetik açıdan değil, etyolojik açıdan da farklılıklar göstermektedir. Sigara kullananlarda, kullanmayanlara oranla invaziv karsinom gelişme riski daha yüksektir. Bu durum, invaziv karsinomların erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda saptanmasını da kısmen açıklamaktadır.

Sigara, ürotelyal karsinom ile ilişkisi net olarak ortaya konmuş ve mesane karsinomlarının büyük kısmının gelişiminden sorumlu tutulan bir etyolojik faktör olmasının yanı sıra, prognozla da ilişkili olması nedeni ile ön plana çıkmaktadır. Ancak daha önemlisi, özellikle insidansı ve ilişkili sağlık harcamaları giderek artan mesane karsinomu bir halk sağlığı problemi olarak düşünüldüğünde, sigaranın önlenabilir bir etken olmasıdır. Türkiye'de de bazı Batı Avrupa ülkelerinde olduğu gibi, sigara kullanım oranındaki azalma ile mesane karsinom insidansının da düşeceğine inanılmaktadır.

6.ÖZET

Mesane karsinomu erkeklerde kadınlardan ortalama 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Bunun temelinde primer etyolojik faktörler olan sigara kullanımı ve mesleki maruziyetin genellikle erkek cinsiyet ile ilişkili olması yatmaktadır. Sigara kullananlarda ve bağlantılı olarak erkeklerde kas invazyonu gösteren tümörler de daha yüksek oranda görülmektedir. Ayrıca tümör derecesi ile patolojik evre korelasyon göstermektedir ve yüksek dereceli tümörlerde kas invazyonu görülme olasılığı daha fazladır.

Bu çalışmada Ocak 1997 ile Ocak 2009 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelen 420 hastaya ait mesane transüretal rezeksiyon (TUR), sistektomi ve sistoprostatektomi materyalleri taranmış olup; mesane karsinomları için, ortalama tanı yaşı, erkek/kadın oranı, yüksek dereceli, düşük dereceli, muskularis propria invazyonu gösteren, lamina propria invazyonu gösteren ve noninvaziv tümörlerin oranları hesaplanarak bu tümörlerin epidemiyolojik verileri elde edilmiştir. Ayrıca cinsiyet, tümör derecesi ve evre arasındaki oransal ilişki değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak, mesane karsinomunun erkeklerde belirgin olarak daha yüksek oranda görüldüğü, yüksek dereceli, lamina propria invazyonu gösteren ve muskularis propria invazyonu gösteren tümörlerin oranının da erkek cinsiyette daha yüksek olduğu ve kas invazyonu gösterme oranının yüksek dereceli tümörlerde daha fazla olduğu saptanmıştır.

7.SUMMARY

Bladder cancer is seen 2-3 times more in women than in men. Behind this are cigarette usage and occupational exposure being associated to males, which are primary factors the essentials. The tumors demonstrating muscle invasion is seen in those using cigarette and accordingly in men demonstrating muscle invasion at higher level. Accordingly, tumor level and pathologic tumor stage reveal a correlation between each other and the probability of invasion in high-level tumors is more.

In this study, bladder transurethral resection (TUR), cystectomy and cystoprostatectomy materials of 420 patients who have come Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Pathology between January 1997 and January 2009 are searched; and epidemiologic data of bladder tumors are achieved by determining the average diagnosis age, male/female ratio, the ratio of tumors being high grade, low grade, whether being characterized with muscularis/lamina propria invasion or non-invasion. Besides, correlative relationship between gender, tumor degree and pathologic tumor stage is assessed.

As a result, in this study, it is determined in line with the literature that bladder carcinoma is apparently seen more in men than in women, level of high grade tumors with lamina propria invasion and muscularis propria invasion is more in men, and level of muscle invasion is more in high grade tumors.

8. KAYNAKLAR

- 1)Abol-Enein H. Infection: Is it a cause o bladder cancer? Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, 2008; 42 (Suppl 218): 79-84
- 2)Ali-El-Dein B, Sarhan O, Hinev A, Ibrahiem el-HI, Nabeeh A, Ghoneim MA. Superficial bladder tumours: analysis of prognostic factors and construction of a predictive index. BJU Int, 2003; 92(4):393–399
- 3)Allard P, Bernard P, Fradet Y, Têtu B. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. Br J Urol, 1998; 81(5): 692-698
- 4)Andius P, Johansson SL, Holmång S. Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion. Adult Urology, 2007; 70: 758-762
- 5)Andrews B, Shariat SF, Kim JH, Wheeler TM, Slawin KM, Lerner SP. Preoperative plasma levels of interleukin-6 and its soluble receptor predict disease recurrence and survival of patients with bladder cancer. J Urol, 2002; 167: 1475-1481
- 6)Angulo JC, Lopez JJ, Grignon DJ, Sanchez-Chapado M. Muscularis mucosa differentiates two populations with different prognosis in stage T1 bladder cancer. Urology, 1995; 45(1): 47-53
- 7)Bakkar AA, Wallerand H, Radvanyi F, Lahaye J, Pissard S, Lecerf L, Kouyoumdjian JC, Abbou CC, Pairon J, Jaurand M, Thiery J, Chopin DK, Medina SG. FGFR3 and TP53 gene define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder. Cancer Research, 2003; 63: 8108-8112
- 8)Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Sex-spesific familial risks of urinarybladder cancer and associated neopiasms in Sweeden. [Int J Cancer](#), 2009; 124(9): 2166-2171
- 9)Bernardini S, Fauconnet s, Chabannes E, Henry PC, Adessi G, Bittard H. Serum levels of vascular endothelial growth factor as a prognostic factor in bladder cancer. J Urol, 2001; 166:1275-1279
- 10)Bircan S, Candır Ö, Kapucuoğlu N. The effect of tumor invasion patterns on pathologic stage of bladder urothelial carcinomas. Pathology Oncology Research, 2005; 11(2): 87-91
- 11)Black PC, Brown GA, Dinney CP. The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. Urol Oncol, 2009 ; 27(1): 3-7
- 12)Bochner BH, Esrig D, Groshen S, Dickinson m, Weidner N. Relationship of tumor angiogenesisand nuclear p53 accumulation in invasive bladder cancer. Clin Cancer Res, 1997; 3: 1615-1622
- 13)Boffetta P. Tobacco smoking and risk of bladder cancer. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, 2008; 42 (Suppl 218): 45-54

- 14)Boudreaux KJ Jr, Chang SS, Lowrance WT, Rumohr JA, Barocas DA, Cookson MS, Smith JA Jr, Clark PE. Comparison of American Joint Committee on Cancer pathologic stage T3a versus T3b urothelial carcinoma: analysis of patient outcomes. *Cancer*, 2009; 115(4): 770-775
- 15)Boudreaux KJ Jr, Clark PE, Lowrance WT, Rumohr JA, Barocas DA, Cookson MS, Smith JA Jr, Chang SS. Comparison of american joint committee on cancer pathological stage T2a T2b urothelial carcinoma: analysis of patient outcomes in organ confined bladder cancer. *J Urol*, 2009; 181(2): 540-545
- 16)Brinkman M, Zeegers MP. Nutrition, total fluid and bladder cancer. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2008; 42(Suppl 218): 25-36
- 17)Canter D, Guzzo TJ, Resnick MJ, Brucker B, Vira M, Chen Z, Tomaszewski J, VanArsdalen K, Wein AJ, Malkowicz SB. Hydronephrosis is an independent predictor of poor clinical outcome in patients treated for muscle-invasive transitional cell carcinoma with radical cystectomy. *Journal of Urology*, 2008; 72(2): 379-383
- 18)Cairns P, Evron E, Okami K, Halachmi N, Esteller M, Herman JG, Bose S, Wang SI, Parsons R, Sidransky D. Point mutation and homozygous deletion of PTEN/MMAC1 in primary bladder cancers. *Oncogene*, 1998; 16: 3215-3218
- 19)Cappellen D, Gil Diez de Medina S, Chopin D, Thiery JP, Radvanyi F. Frequent loss of heterozygosity on chromosome 10q in muscle-invasive bladder cancer. *Oncogene*; 1997; 14: 3059-3066
- 20)Castelao JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *Br J Cancer*, 2000; 82: 1364-1369
- 21)Chatterjee SJ, Datar R, Youssefzadeh D. Combined effects of p53, p21, and pRb expression in the progression of bladder transitional cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2004; 22: 1007-1013
- 22)Chatterjee SJ, George B, Goebell PJ, Alavi-Tafreshi M, Shi SR. Hyperphosphorylation of pRb: a mechanism for RB tumour suppressor pathway inactivation in bladder cancer. *J Pathol*, 2004; 203: 762-770
- 23)Chen C, Chiou H, Hsueh Y, Chen C, Yu H, Pu Y. Clinicopathological characteristics and survival outcome of arsenic related bladder cancer in Taiwan. *Journal of Urology*, 2009; 181: 547-553
- 24)Chen CH, Shun CT, Huang KH, Huang CY, Yu HJ, Pu YS. Characteristics of female non-muscle-invasive bladder cancer in Taiwan: association with upper tract urethelial carcinoma and end-stage renal disease. *Urology*, 2008; 71(6): 1155-1160
- 25)Chen FH, Crist SA, Zhang GJ, Iwamoto Y, See WA. Interleukin-6 production by human bladder tumor cell lines is up-regulated by bacillus Calmette-Guérin through nuclear factor-KB and ap-1 via an immediate early pathway. *J urol*, 2002; 168: 786-797

- 26)Cho KS, Hwang TK, Kim BW, Yoon DK, Chang SG, Kim SJ, Park JY, Cheon J, Sung , Hong SJ; Korean Urological Oncology Society. Differences in tumor characteristics and prognosis in newly diagnosed Ta, T1 urothelial carcinoma of bladder according to patient age. [Urology](#), 2009; [Epub ahead of print]
- 27)Chopin DK, Caruelle JP, Colombel M, Paley S, Ravary V. Increased immunodetection of acidic fibroblast growth factor in bladder cancer, detectable in urine. *J Urol*, 1993; 150: 1126-1130
- 28)Crew JP, O'Brien T, Bradburn M, Fuggle S, Bicknell R. Vascular endothelial growth factor is a predictor of relapse and stage progression in superficial bladder cancer. *Cancer Res*, 1997; 57: 5281-5285
- 29)Davies B, Waxman J, Wasan H, Abel P, Williams G. Levels of matrix metalloproteases in bladder cancer correlate with tumor grade and invasion. *Cancer Res*, 1993; 53: 5365-5369
- 30)Delclos GL, Lerner SP. Occupational risk factors. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2008; 42(Suppl 218): 58-63
- 31)Demirel F, Cakan M, Yalçinkaya F, Topcuoglu M, Altug U. The association between personal habits and bladder cancer in Turkey. [Int Urol Nephrol](#), 2008; 40(3): 643-647
- 32)Denzinger S, Burger M, Fritsche HM, Ganzer R, Blana A, Wieland WF, Otto W. Bladder preservation or initial cystectomy in T1G3 bladder cancer: which parameters help in therapeutic decision-making? [Aktuelle Urol](#), 2008; 39(1): 58-61
- 33)Denzinger S, Otto W, Fritsche HM, Roessler W, Wieland WF, Hartmann A, Burger M. Bladder sparing approach for initial T1G3 bladder cancer: do multiocality, size o tumor or concomitant carcinoma in situ matter? A long-term analysis of 132 patients. [Int J Urol](#), 2007; 14(11): 995-999
- 34)Donat SM. Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 2003; 30(4): 765-776
- 35)Dotan ZA, Kavanagh K, Yossepowitch O, Kaag M, Olgac S, Donat M, Herr HW. Positive surgical margins in soft tissue following radical cystectomy for bladder cancer and cancer specific survival. *J Urol*, 2007; 178(6): 2308–2312
- 36)Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Tumors of the urinary system. IARC Pres, Lyon, 2004; 89-120
- 37)Fleshner N, Garland J, Moadel A, Herr H, Ostroff J, Trambert R, O'Sullivan M, Russo P. Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*, 1999; 86(11): 2337-2345
- 38)Fosså SD, Reitan JB, Ous S, Odegaard A, Loeb M. Prediction of tumour progression in superficial bladder carcinoma. *Eur Urol*, 1985; 11(1): 1-5

- 39)Garcia del Muro X, Torregrosa A, Munoz J, Castellsague X, Condom E. Prognostic value of the expression of E-cadherin and beta-catenin in bladder cancer. *Eur J Cancer*, 2000; 36: 357-362
- 40)Gazzangia P, Gandini O, Gradilone A, Silvestri I, Giuliani L. Detection of basic fibroblast growth factor mRNA in urinary bladder cancer: correlation with local relapses. *Int J Oncol*, 1999; 14: 1123-1127
- 41)George B, Datar RH, Wu I, Cai J, Patten N. p53 gene and protein status: the role of p53 alterations in predicting outcome in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 5352-5358
- 42)Gohji K, Fujimoto N, Ohkawa J, Fujii A, Nakajima M. Imbalance between serum matrix metalloproteinase-2 and its inhibitor as a predictor of recurrence of urothelial cancer. *Br J Cancer*, 1998; 77: 650-655
- 43)Gönül İI, Akyürek N, Dursun A, Küpeli B. Relationship of Ki67, TP53, MDM-2 and BCL-2 expressions with WHO 1973 and WHO/ISUP grades, tumor category and overall patient survival in urothelial tumors of the bladder. *Journal of Pathology*, 2008; 204: 707-717
- 44)Grossfeld GD, Ginsberg DA, Stein JP, Bochner BH, Esrig D. Trombospondin-1 expression in bladder cancer: association with p53 alterations, tumor angiogenesis, and tumor progression. *J Natl Cancer Inst*, 1997; 89: 219-227
- 45)Grossman HB, Lee C, Bromberg J, Liebert M. Expression of the $\alpha 6 \beta 4$ integrin provides prognostic information in bladder cancer. *Oncol Rep*, 2000; 7: 13-16
- 46)Gupta AK, Cerniglia GJ, Mick R, Ahmed MS, Bakanauskas VJ. Radiation sensitization of human cancer cells in vivo by inhibiting the activity of PI3K using LY294002. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003; 56: 846-853
- 47)Gupta A, Lotan Y, Bastian PJ, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Raj GV, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI, Shariat SF; Bladder Cancer Research Consortium. Outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial cell bladder carcinoma treated with radical cystectomy. *Urology*, 2008; 71(2): 302-307
- 48)Hall P. Radiation-associated urinary bladder cancer. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2008; 42(Suppl 218): 85-88
- 49)Hara T, Takahashi M, Gondo T, Nagao K, Ohmi C, Sakano S, Naito K, Matsuyama H. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. [Int J Urol](#), 2009 Mar; 16(3): 293-298
- 50)Hartmann A, Schlake G, Zaak D, Hungerhuber E, Hofstetter A. Occurrence of chromosome 9 and p53 alterations in multifocal dysplasia and carcinoma in situ of human urinary bladder. *Cancer Research*, 2002; 62(3): 809-818

- 51)Hemelt M, Yamamoto H, Cheng KK, Zeegers MPA. The effect of smoking on the male excess of bladder cancer: a meta-analysis and geographical analyses. *Int J Cancer*, 2009; 124: 412-419
- 52)Herrmann E, Stöter E, Ophoven A, Bierer S, Bolenz C, Hertle L, Wülfing C. The prognostic impact of pelvic lymph node metastasis and lymphovascular invasion on bladder cancer. *International Journal of Urology*, 2008; 15: 607-611
- 53)Hong SJ, Cho KS, Han M, Rhew HY, Kim CS, Ryu SB, Sul CK, Chung MK, Park TC, Kim HJ; Korean Urological Oncology Society. Nomograms for prediction of disease recurrence in patients with primary Ta, T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Korean Med Sci*, 2008; 23(3): 428-433
- 54)Horstmann M, Witthuhn R, Falk M, Stenzl A. Gender-specific differences in bladder cancer: a retrospective analysis. *Gend Med*, 2008; 5(4): 385-94
- 55)Jancke G, Damm O, Rosell J, Jahnson S. Risk factors for local recurrence in patients with pTa/pT1 urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol*, 2008; 42(5): 417-421
- 56)Janković S, Radosavljević V. Risk factors for bladder cancer. *Tumori*, 2007; 93: 4-12
- 57)Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, Tiguert R, Sakr W, Wood DP, Pontes JE, Grignon DJ. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progresion-free survival. *American Journal of Surgical Pathology*, 2000; 24(7): 980-987
- 58)Joseph A, Weiss GH, Jin I, Fuchs A, Chowdhury S. Expression of scatter factor in human bladder carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 1995; 87: 372-377
- 59)Kikuchi E, Fujimoto H, Mizutani Y, Okajima E, Koga H, Hinotsu S, Shinohara N, Oya M, Miki T; Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Clinical outcome of tumor recurrence for Ta, T1 non-muscle invasive bladder cancer from the data on registered bladder cancer patients in Japan: 1999-2001 report from the Japanese Urological Association. *Int J Urol*, 2009;16(3): 279-286
- 60)Knowles MA. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? *Carcinogenesis*, 2006; 27(3): 361-373
- 61)Kong C, Zhu Y, Liu D, Yu M, Li S. Role of protein kinase C-alpha in superficial bladder carcinoma recurrence. *Urology*, 2005; 65: 1228-1232
- 62)Korkolopoulou P, Christodoulou P, Kapralos P, Exarchakos M, Bisbiroula A. The role of p53, MDM2, and c-erb B-2 oncoproteins, epidermal growth factor receptor and proliferation markers in the prognosis of urinary bladder cancer. *Pathol Res Pract*, 1997; 193: 767-775
- 63)Korkolopoulou P, Christodoulou P, Lazaris A, Thomas-Tsagli E, Kapralos P, Papanikolaou A, Kalliteraki I, Davaris P. Prognostic implications of the aberrations in p16/pRb pathway in urothelial bladder carcinomas: a multivariate analysis including p53 expression and proliferation markers. [Eur Urol](#). 2001; 39(2): 167-177

- 64) Kruger S, Thorns C, Bohle A, Feller AC. Prognostic significance of a grading system considering tumor heterogeneity in muscle-invasive urothelial carcinoma of the urinary bladder. *International Urology and Nephrology*, 2003; 35(2):169-173
- 65) Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Coffee, green tea, and caffeine consumption and subsequent risk of bladder cancer in relation to smoking status: a prospective study in Japan. *Cancer Sci*, 2009; 100(2): 284-291
- 66) Larsson SC, Andersson S, Johansson J, Wolk A. Cultured milk, yogurt, and dairy intake in relation to bladder cancer risk in a prospective study of Swedish women and men. *Am J Clin Nutr*, 2008; 88: 1083-1087
- 67) Larsson SC, Andersson S, Johansson J, Wolk A. Diabetes mellitus, body size and bladder cancer risk in a prospective study of Swedish men. *European Journal of Cancer*, 2008; 44: 2655-2660
- 68) Larsson SC, Andersson S, Johansson J, Wolk A. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008; 17(9): 2519-2522
- 69) Larsson SC, Andersson S, Johansson J, Wolk A. Meat intake and bladder cancer risk in a Swedish prospective cohort. *Cancer Causes Control*, 2009; 20: 35-40
- 70) Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. *Urol Clin North Am*, 2000; 27: 1-13
- 71) Liakou CI, Narayanan S, Tang DN, Logothetis CJ, Sharma P. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human bladder cancer. *Cancer Immunity*; 2007; 7: 10
- 72) Liedberg F, Chebil G, Davidsson T, Gadaleanu V, Grabe M, Mansson W. The nested variant of urothelial carcinoma: a rare but important bladder neoplasm with aggressive behavior. Three case reports and a review of the literature. *Urol Oncol*, 2003; 21(1): 7-9
- 73) Lopez-Beltran A, Requena MJ, Montironi R, Blanca A, Cheng L. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol*, 2009; [Epub ahead of print]
- 74) Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, Palapattu GS, Vazina A, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Rogers CG, Amiel G, Perotte P, Schoenberg MP, Lerner SP, Sagalowsky AI. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol*, 2005; 23(27): 6533-6539
- 75) Mahnken A, Kausch I, Feller AC, Kruger S. E-cadherin immunoreactivity correlates with recurrence and progression of minimally invasive transitional cell carcinomas of the urinary bladder. *Oncol Rep*, 2005; 14: 1065-1070
- 76) Malats N. Genetic epidemiology of bladder cancer: scaling up in the identification of low-penetrance genetic markers of bladder cancer risk and progression. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2008; 42(Suppl 218): 131-140

- 77)Mukesh M, Cook N, Hollingdale AE, Ainsworth NL, Russell SG. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network. *BJU Int*, 2009; 103(6): 747-752
- 78)Narayana AS, Loening SA, Slymen DJ, Culp DA. Bladder cancer: factors affecting survival. *J Urol*, 1983; 130(1): 56-60
- 79)Nese N, Gupta R, Bui MH, Amin MB. Carcinoma in situ o the urinary bladder: review of clinicopathologic characteristics with an emphasis on aspects related to molecular diagnostic techniques and diagnosis. [J Natl Compr Canc Netw](#), 2009; 7(1): 48-57
- 80)Nguyen M, Watanabe H, Budson AE, Richie JP, Folkman J. Elevated levels of the angiogenic peptide basic fibroblast growth factor in urine of bladder cancer patients. *J Natl Cancer Inst*, 1993; 85: 241-242
- 81)Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH. Urinary tract and male genital system. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Volume 3*. 4th ed. Baltimore, Buenos Aires, Hong Kong, London, New York, Philadelphia, Sydney, Tokyo. Lippincott Williams&Wilkins 2004; 2035-2082
- 82)Mitra AP, Cote RJ. Molecular pathogenesis and diagnostics o bladder cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2009; 4: 251-285
- 83)Mitra AP, Datar RH, Cote RJ. Molecular pathways in invasive bladder cancer: new insights into mechanisms, progression, and target identification. [J Clin Oncol](#), 2006; 24(35): 5552-5564
- 84)Miyamoto H, Shuin T, Torigoe S, Iwasaki Y, Kubota Y. Retinoblastoma gene mutations in primary human bladder cancer. *Br J cancer*, 1995; 71: 831-835
- 85)Moonen L, vd Voet H, de Nijs R, Hart AA, Horenblas S, Bartelink H. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: pretreatment prognostic factors and the predictive value of cystoscopic re-evaluation during treatment. *Radiother Oncol*, 1998; 49(2): 149-155
- 86)Morris DS, Weizer AZ, Ye Z, Dunn RL, Montie JE, Hollenbeck BK. Understanding bladder cancer death. *Cancer*, 2009; 115: 1011-1020
- 87)Nilsson S, Ullen A. Chemotherapy-induced bladder cancer. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2008; 42(Suppl 218): 89-92
- 88)Orlow I, LaRue H, Osman I, Lacombe L, Moore L, Rabbani F, Meyer F, Fradet Y, Cordon-Cardo C. Deletions of the INK4A gene in superficial bladder tumors. Associations with recurrence. [Am J Pathol](#), 1999; 155(1): 105-113
- 89)Ozden E, Turgut AT, Turkolmez K, Resorlu B, Safak M. Effect of bladder carcinoma location on detection rates by ultrasonography and computed tomography. *Urology*, 2007; 69(5): 889-892

- 90)Park J, Song C, Hong JH, Park B, Cho YM, Kim C, Ahn H. Prognostic significance of non-papillary tumor morphology as a predictor of cancer progression and survival in patients with primary T1G3 bladder cancer. *World J Urol*, 2009; 27(2): 277-283
- 91)Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2008; 42(Suppl 218): 12-20
- 92)Patard JJ, Rodriguez A, Leray E, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin treatment improves patient survival in T1G3 bladder tumors. [Eur Urol](#), 2002; 41(6): 635-641
- 93)Pelucchi C, Tavani A, La Vecchia C. Coffee and alcohol consumption and bladder cancer. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2008; 42 (Suppl 218): 37-44
- 94)Qin J, Xie LP, Zheng XY, Wang YB, Bai. A component of green tea, (-)-epigallocatechin-3-gallate, promotes apoptosis in T2-4 human bladder cancer cells via modulation of the PI3K/Akt pathway and Bcl-2 family proteins. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007; 354: 852-857
- 95)Rammeh-Rommani S, Zermani R, Zouari B, Sfaxi M, Chabchoub A, Farah F, Kourda N, Ayed M, Ben Jilani S. Prognostic value of clinicopathologic factors in superficial bladder tumors: a retrospective analysis. *Tunis Med*, 2005; 83(12): 746-749
- 96)Resorlu B, Beduk Y, Baltaci S, Ergun G, Talas H. The prognostic significance of advanced age in patients with bladder cancer. [BJU Int](#), 2009; 103(4): 480-483
- 97)Riemann K, Becker L, Struwe H, Rubben H, Eisenhardt A, Siffert W. Insertion/deletion polymorphism in the promoter of NFKB1 as a potential molecular marker for the risk of recurrence in superficial bladder cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2007; 45: 423-430
- 98)Robbiano L, Carrozzino R, Bacigalupo M, Corbu C, Brambilla G. Correlation between induction of DNA fragmentation in urinary bladder cells from rats and humans and tissue-specific carcinogenic activity. *Toxicology*, 2002; 179: 115-128
- 99)Rodríguez Alonso A, Pita-Fernández S, González-Carreró J, Nogueira-March JL. Multivariate analysis of recurrence and progression in stage T1 transitional cell-carcinoma of the bladder. Prognostic value of p53 and Ki67. [Actas Urol Esp](#). 2003; 27(2): 132-141
- 100)Rosai J. Urinary tract. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto. Mosby 2004; 1317-1360
- 101)Samaratunga H, Makarov DV, Epstein JI. Comparison of WHO/ISUP and WHO classification of noninvasive papillary urothelial neoplasms for risk of progression. *Urology*, 2002; 60(2): 315-319
- 102)Sanchez-Carbayo M, Socci ND, Kirchoff T, Erill N, Offit K. A polymorphism in MDM2 (SNP309) associates with early onset in superficial tumors, TP53 mutations, and poor outcome in invasive bladder cancer. *Clin Cancer Res*, 2007; 13: 3215-3220

103)Schmitz-Drager BJ, Kushima M, Goebell P, Jax TW, Gerharz CD, Bultel H, Schulz WA, Ebert T, Ackermann R. p53 and MDM2 in the development and progression of bladder cancer. *Eur Urol*, 1997; 32: 487-493

104)Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer*, 2009; 115: 68-74

105)Shabsigh A, Bochner BH. Use of nomograms as predictive tools in bladder cancer. *World J Urol*, 2006; 24: 489-498

106)Shariat SF, Monoski MA, Andrews B, Wheeler TM, Lerner SP, Slawin KM. Association of plasma urokinase-type plasminogen activator and its receptor with clinical outcome in patients undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*, 2003; 61: 1053-1058

107)Shariat SF, Tokunaga H, Zhou J, Kim J, Ayala GE, Benedict WF, Lerner SP. p53, p21, pRB, and p16 expression predict clinical outcome in cystectomy with bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2004; 22: 1014-1024

108)Sharir S, Fleshner NE. Lymph node assessment and lymphadenectomy in bladder cancer. *J Surg Oncol*, 2009; 99: 225-231

109)Shiina H, Igawa M, Shigeno K, Terashima M, Deguchi M, Yamanaka M, Ribeiro-Filho L, Kane CJ, Dahiya R. Beta-catenin mutations correlate with overexpression of c-myc and cyclin D1 genes in bladder cancer. *J Urol*, 2002; 168: 2220-2226

110)Shiina H, Igawa M, Shigeno K, Yamasaki Y, Urakami S, Yoneda T, Wada Y, Honda S, Nagasaki M. Clinical significance of mdm-2 and TP-53 expression in bladder cancer. *Oncology*, 1999; 56: 239-247

111)Silverman DT, Alguacil J, Rothman N, Real FX, Garcia-Closas M, Cantor KP, Malats N, Tardon A, Serra C, Garcia-Closas R, Carrato A, Lloreta J, Samanic C, Dosemeci M, Kogevinas M. Dose increased urination frequency protect against bladder cancer? *Int J Cancer*, 2008; 123: 1644-1648

112)Simon R, Struckmann K, schraml P, Wagner U, Forster T. Amplification pattern of 12q13-q15 genes (MDM', CDK4, GLI) in urinary bladder cancer. *Oncogene*, 2002; 21: 2476-2483

113)Smits G, Schaafsma E, Kiemeney L, Caris C, Debruyne F, Witjes JA. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder: identification of subgroups with distinct risks of progression. *Urology*, 1998; 52(6): 1009-1013

114)Stein JP, Gingsberg DA, Grossfeld GD, Chatterjee SJ, Esrig D. Effect of p21 expression on tumor progression in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1998; 90: 1072-1079

115)Stephanou A, Brar BK, Knight RA, Latchman DS. Opposing actions of STAT-1 and STAT-3 on the Bcl-2 and Bcl-x promoters. *Cell Death Differ*, 2000; 7: 329-330

- 116)Stephenson WT, Holmes FF, Noble MJ, Gerald KB. Analysis of bladder carcinoma by subsite. Cystoscopic location may have prognostic value. *Cancer*, 1990; 66(7): 1630-1635
- 117)Svatek RS, Herman MP, LotanY, Casella R, Hsieh JT. Soluble Fas: a promising novel urinary marker for the detection of recurrent superficial bladder cancer. *Cancer*, 2006; 106: 1701-1707
- 118)Takagi Y, Takashi M, Koshikawa T, Sakata T, Ohshima S. Immunohistochemical demonstration of cyclin D1 in bladder cancers as an inverse indicator of invasiveness but not an independent prognostic factor. *Int J Urol*, 2000; 7: 366-372
- 119)Takahashi T, Habuchi T, Kakehi Y, Mitsumori K, Akao T, Terachi T, Yoshida O. Clonal and chronological genetic analysis of multifocal cancers of the bladder and upper urinary tract. [Cancer Res](#), 1998; 58(24): 5835-5841
- 120)Takashi M, Murase T, Mizuno S, Hamajima N, Ohno Y. Multivariate evaluation of prognostic determinants in bladder cancer patients. *Urol Int*, 1987; 42(5): 368-374
- 121)Takayama H, Nishimura K, Tsujimura A, Nakai Y, Nakayama M, Aozasa K, Okuyama A, Nonomura N. Increased infiltration of tumor associated macrophages is associated with poor prognosis of bladder carcinoma in situ after intravesical *Bacillus Calmette-Guerin* instillation. [J Urol](#), 2009; [Epub ahead of print]
- 122)Tanaka M, Koul D, Davies MA, Liebert M, Steck PA, Grossman HB. MMAC1/PTEN inhibits cell growth and induces chemosensitivity to doxorubicin in human bladder cancer cells. *Oncogene*, 2000; 19: 5406-5412
- 123)Taylor JA 3rd, Kuchel GA. Bladder cancer in elderly: clinical outcomes, basic mechanisms, and future research direction. [Nat Clin Pract Urol](#), 2009; 6(3): 135-144
- 124)Theodoropoulos VE, Lazaris AC, Kastriotis I, Spiliadi C, Theodoropoulos GE. Evaluation of Hypoxia-inducible factor 1 α overexpression as a predictor of tumor recurrence and progression in superficial urothelial bladder carcinoma. *Br J Urol Int*, 2005; 95: 425-431
- 125)Theodoropoulos VE, Lazaris AC, Sofras F, Gerzelis I, Tsoukala V, Ghikonti I, Manikas K, Kastriotis I. Hypoxia-inducible factor 1 α expression correlates with angiogenesis and unfavorable prognosis in bladder cancer. *Eur Urol*, 2004; 46(2): 200-208
- 126)Tsuruta H, Kishimoto H, Sasaki T, Horio Y, Natsui M. Hyperplasia and carcinomas in Pten-deficient mice and reduced PTEN protein in human bladder cancer patients. *Cancer Res*, 2006; 66: 8389-8396
- 127)Türkölmez K, Tokgöz H, Reşorlu B, Köse K, Bedük Y. Muscle-invasive bladder cancer: predictive factors prognostic difference between primary and progressive tumors. *Adult Urology*, 2007; 70: 477-481
- 128)Van Rhijn BW, Van Der Kwast TH, Vis AN, Kirkels WJ, Boeve ER. FGFR3 and P53 characterize alternative genetic pathways in the pathogenesis of urothelial cell carcinoma. *Cancer Res*, 2004; 64: 1911-1914

- 129)Villanueva CM, Silverman DT, Murta-Nascimento C, Malats N, Garcia-Closas M, Castro F, Tardon A, Garcia-Closas R, Serra C, Carrato A, Rothman N, Real FX, Döşemeci M, Kogevinas M. Coffee consumption, genetic susceptibility and bladder cancer risk. *Cancer Causes Control*, 2009; 20: 121-127
- 130)Vogelstein B, Kinzler KW. TP53 function and dysfunction. *Cell* 70, 1992; 523-526
- 131)Wang DS, Rieger-Christ K, Latini JM, Moinzadeh A, Stoffel J, Pezza JA, Saini K, Libertino JA, Summerhayes IC. Molecular analysis of PTEN and MXI1 in primary bladder carcinoma. *Int J Cancer*, 2000; 88: 620-625
- 132)Wu X, Obata T, Khan Q, Highshaw RA, De Vere White R, Sweeney C. The phosphatidylinositol-3 kinase pathway regulates bladder cancer cell invasion. *Br J Urol Int*, 2004; 93: 143-150
- 133)Wu X, Ros MM, Gu J, Kiemeny L. Epidemiology and genetic susceptibility to bladder cancer. *BJU International*, 2008; 102: 1207-1215
- 134)Wu XR. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. *Nat Rev Cancer*, 2005; 5: 713-725
- 135)Yang CS, Ju J, Lu G, Xiao H, Hao X, Sang S, Lambert JD. Cancer prevention by tea and tea polyphenols. [Asia Pac J Clin Nutr](#), 2008; 1:245-8
- 136)Yang CS, Lambert JD, Ju J, Lu G, Sang S. Tea and cancer prevention: molecular mechanisms and human relevance. [Toxicol Appl Pharmacol](#), 2007; 224(3): 265-273
- 137)Yang TB, Zeng FH, Sun ZQ. Prognostic factors for primary superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a retrospective cohort study. *Chin Med J (Engl)*, 2006; 119(21): 1821-1828
- 138)Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*, 1990; 66(3): 543-548
- 139)Zivković S, Velicković L, Tasić-Dimov D, Kostov M, Stojanović N. Bladder tumors in young people. [Vojnosanit Pregl](#), 2003; 60(5): 621-624
- 140)Prout GR Jr, Wesley MN, Greenberg RS, Chen VW, Brown CC, Miller AW, Weinstein RS, Robboy SJ, Haynes MA, Blacklow RS, Edwards BK. Bladder cancer: race differences in extent of disease at diagnosis. *Cancer*, 2000; 89(6): 1349-1358
- 141)Ong F, Moonen LMF, Gallee MPW, Bosch C, Zerp SF, Hart AAM, Bartelink H, Verheij M. Prognostic factors in transitional cell cancer of the bladder: an emerging role for Bcl and p53. *Radiotherapy and Oncology*, 2001; 61(2): 169-175
- 142)Rodríguez-Alonso A, Pita-Fernández S, González-Carrero J, Nogueira-March JL. p53 and ki67 expression as prognostic factors for cancer-related survival in stage T1 transitional cell bladder carcinoma. *European Urology*, 2002; 41(2): 182-189