

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

KAS İNVAZİV OLMAYAN
MESANE KANSERLİ HASTALARDA SERUM VE İDRAR
HER2/neu PROTEİN DÜZEYİNİN ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZGÜR ARIKAN

İSTANBUL-2014

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

KAS İNVAZİV OLMAYAN
MESANE KANSERLİ HASTALARDA SERUM VE İDRAR
HER2/neu PROTEİN DÜZEYİNİN ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZGÜR ARIKAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. TURHAN ÇAŞKURLU

İSTANBUL-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, modern ürolojik yöntemlerin kliniğimizde uygulanması hususundaki yoğun gayretleri ile mesleki gelişimimde her türlü desteğini gördüğüm, bilim adamı kimliği ile meslek hayatım boyunca örnek almaktan gurur duyacağım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Turhan ÇAŞKURLU'ya ve eğitimimde büyük katkıları bulunan Doç. Dr. Asif YILDIRIM'a, Doç. Dr. Cenk GÜRBÜZ'e, Op. Dr. R. Gökhan ATIŞ'a, Doç. Dr. Bülent EROL'a, Doç. Dr. Erem Kaan BAŞOK'a ve ihtisas sürem boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, yetişmemde emeği geçen kliniğimiz uzmanlarından Op. Dr. Ömer Faruk MEMİŞ'e, Op. Dr. Osman Fatih URAL'a, Op. Dr. Ziya ÜNLÜSOY'a, Op. Dr. Erol PELTEKOĞLU'na, asistanlık süresince zevkli ve sıcak çalışma ortamını paylaştığım değerli çalışma arkadaşlarım Op. Dr. H. Samet GÜNGÖR'e, Op. Dr. Bayram Güner'e, Op. Dr. Eren İLHAN'a, Op. Dr. H. Lütfi Canat'a, Op. Dr. E. Sabri PELİT'e, Op. Dr. Mert KILIÇ'a, Dr. Cengiz ÇANAKCI'ya, Dr. İsmail ULUS'a, Dr. Özgür EFİLOĞLU'na, Dr. Meftun ÇULPAN'a, Dr. Y. Onur DANACIOĞLU'na, Dr. Furkan ŞENDOĞAN'a, tezimin yapılış aşamasında yardımlarından ötürü Uz. Dr. Banu İŞBİLEN'e, ihtisasım boyunca yardım ve gülüyüzlerini esirgemeyen servis, ameliyathane ve poliklinik hemşire ve personeline, son olarak bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan aileme ve eşime, teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	
İÇİNDEKİLER.....	
KISALTMALAR.....	
TABLO LİSTESİ.....	
ŞEKİL LİSTESİ.....	
ÖZET.....	
ABSTRACT.....	
1. GİRİŞ	
2. GENEL BİLGİLER.....	
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	
4. BULGULAR.....	
5. TARTIŞMA.....	
6. SONUÇ.....	
KAYNAKLAR.....	

KISALTMALAR

ALA	Aminolevulinik asit
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BT	Bilgisayarlı tomografi
BTA	Bladder tümör antijen
Cis	Karsinoma in situ
CGH	Comparative genomik hibridizasyon
DNA	Deoksinükleik asit
EGFR	Epidermal büyüme faktör reseptörü
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FISH	Florasana in situ hibridizasyon
GST	Glutasyon S-transferaz
HA	Hiyaluronik asit
HAase	Hiyaluronidaz
HAL	Hekzaminolevulinat
HGPUC	Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom
IHC	İmmunohistokimyasal
IVP	İntravenöz pyelografi
KHK	Küçük hücreli karsinom
LGPUC	Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
MPO	Myeloperoksidaz
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NAT	N-asetil transferaz
NMP	Nükleer matriks protein
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PKC	Protein kinaz C
PUNLMP	Düşük malign kapasiteli papiller ürotelyal karsinom
Rb	Retinablastom tümör süpresör gen
ROC	Receiver Operating Characteric
SCC	Skvamöz hücreli kanserler
SWOG	Southwest Oncology Grubu
TCC	Değişici epitel hücreli karsinoma
TNM	Tümör, lenf nodu, metastaz
TUR	Transüretal rezeksiyon
UICC	Uluslararası Kanser Merkezleri Birliği
VKİ	Vücut-kitle endeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR

Tablo 1:	Mesane tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü 2004 sınıflama sistemi.
Tablo 2:	Derecelendirme (WHO 2004)
Tablo 3:	Evrelendirme (WHO 2009)
Tablo 4:	Bazı tümör belirteçleri ve duyarlılık ile özgüllük oranları
Tablo 5:	Tümör risk değerlendirmesi
Tablo 6:	Demografik veriler
Tablo 7:	Hastaların klinik ve histopatolojik verileri
Tablo 8:	HER2/neu düzeylerinin karşılaştırması
Tablo 9:	HER2/neu düzeylerinin mesane kanserli hastalarda alt grup analizi
Tablo 10:	HER2/neu düzeylerinin yaş, VKİ, tümör boyutu ve sayısı ile ilişkisi

ŞEKİLLER

- Şekil 1:** İdrar HER2/neu düzeyleri
- Şekil 2:** Serum HER2/neu düzeyleri
- Şekil 3:** İdrar HER2/neu / idrar kreatinin düzeyleri
- Şekil 4:** İdrar HER2/neu düzeyinin ve bu düzeyin idrar kreatinine oranının ROC eğrisi



ÖZET

Amaç: HER2/neu protoonkogeni, EGFR gen ailesinin bir üyesidir ve hücre proliferasyonunda önemli bir role sahiptir. Mesane kanserli hastaların tümör dokusunda birçok kanserde olduğu gibi HER2/neu aşırı ekspresyonu gösterilmiştir. Bu çalışmada kas invaziv olmayan mesane kanserli hastaların serum ve idrar örneklerinde HER2/neu düzeylerini sağlıklı populasyonla karşılaştırmayı ve bu düzeylerin tümör evresi, derecesi, nüks ve progresyonu ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmaya primer kas invaziv olmayan mesane tümörlü 44 hasta (Grup 2) ve 40 kişilik sağlıklı kontrol grubundan (Grup 1) oluşan toplam 84 kişi dahil edildi. Tüm hastaların kan ve idrar örnekleri alındı ve bu örneklerde ELISA yöntemiyle HER2/neu düzeyleri bakıldı. Kan ve idrar HER2/neu düzeylerine ek olarak idrarda kreatinin değeri ölçüldü ve idrar HER2/neu düzeyinin idrar kreatinin düzeyine oranı kaydedildi. Hastaların demografik verileri, tümör evresi (Ta,T1), derecesi (düşük ve yüksek), sayısı, boyutu, takip sonrası nüks ve progresyon durumu kaydedildi. HER2/neu düzeyleri her iki grup arasında karşılaştırıldı ek olarak mesane kanserli hastalarda alt grup analizleri yapıldı.

Bulgular: Serum HER2/neu düzeyleri değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,395$). İdrar HER2/neu düzeyleri Grup 1’de ort. $0,12 \pm 0,10$ ng/ml (0,0-0,7), Grup 2’de $0,35 \pm 0,61$ ng/ml (0,0-3,4) olarak bulunmuştur ve mesane kanseri olan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir ($p=0,011$). İdrar HER2/neu düzeyinin idrar kreatinin düzeyine oranı Grup 2’de anlamlı olarak yüksek bulunmakla birlikte ($p=0,021$), Grup 1’de ort. $0,16 \pm 0,15$ ng/mg (0,0-0,5), Grup 2’de ort. $0,45 \pm 0,62$ ng/mg (0,0-2,4) olarak tespit edilmiştir. Serum ve idrar HER2/neu düzeyi ile tümör evresi, derecesi, nüks ve

progresyonu ile ilişkili bulunmazken, idrar HER2/neu / idrar kreatinin oranı yüksek dereceli tümörlerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yapılan analizler sonrası idrar HER2/neu düzeyinin duyarlılığı %20,5, özgüllüğü %97,5 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: İdrar HER2/neu düzeyi ve idrar HER2/neu / idrar kreatinin oranı mesane kanserli hastalarda sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda idrar HER2/neu düzeyinin özgüllüğü yüksek bulunsada duyarlılığı oldukça düşük olarak tespit edilmiştir, bu durum idrar HER2/neu düzeyinin tümör belirteci olarak kullanılmasına kısıtlayıcı olabilir. HER2/neu'nun tümör belirteci olarak kullanılması için geniş serili, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Mesane kanseri, HER2/neu, serum ve idrar tümör belirteci

ABSTRACT

Objective: HER2/neu protooncogene is a member of EGFR gene family and have an important role at cell proliferation. HER2/neu overexpression have shown bladder cancer tumor tissue as many cancers. In our study we aimed to compare serum and urinary HER2/neu levels between healthy control group and patients with non-muscle invasive bladder cancer. Additionally, we evaluated relationship of HER2/neu levels with tumor stage, grade, recurrence and progression.

Materials and Method: Forty-four patients with primary non-muscle invasive bladder tumors (Group 2) and 40 healthy control group (Group 1), a total of 84 people were included the study. Blood and urinary samples were collected from all patients and HER2/neu levels were measured by ELISA method. Blood and urinary HER2/neu levels and additionally, ratio of urinary HER2/neu levels to urinary creatinine levels were recorded. Demographic data, tumor stage (Ta, T1), grade (low and high), number, size, recurrence and progression status of follow-up were recorded. HER2/neu levels were compared between the two groups and the subgroup analysis was performed in patients with bladder cancer.

Results: Mean serum HER2/neu levels were similar between two groups and statistically significant difference wasn't observed. In Group 1, mean urinary levels of HER2/neu was 0.12 ± 0.10 ng / ml (0.0 to 0.7) and 0.35 ± 0.61 ng / ml (0.0 to 3.4) in Group 2, ($p=0,011$). Urinary HER2/neu levels were significantly higher in Group 2 than Group 1. Ratio of urinary HER2/neu to urinary creatinine was significantly higher in Group 2 than Group 1, ($p=0,021$). Serum and urinary HER2/neu levels were not associated with tumor stage, grade, recurrence and progression while ratio

of urinary HER2/neu to urinary creatinin levels were significantly higher in high-grade tumors. Urinary HER2/neu test had 20,5% sensitivity and 97,5% specificity.

Conclusions: Urinary HER2/neu and ratio of urinary creatinine urine were significantly higher in patients with bladder cancer compared to healthy subjects. In our study, while the specificity of urinary HER2/neu test was so high, sensitivity of the test was fairly low and this situation could be restrictive to be used as a tumor marker. Large series and controlled studies are needed to use HER2/neu as a tumor marker.

Keywords: Bladder cancer, HER2/neu, serum and urinary tumor marker

1) GİRİŞ

Mesane kanseri ürogenital malignansiler arasında prostat kanserinden sonra en sık görülen ikinci malignansidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D) 2007 yılında yaklaşık 70000 yeni vaka tespit edilmiş olup aktif mesane kanseri hastalığı olan olgu sayısının 500000 kişi olduğu düşünülmektedir (1,2). İnsidansı özellikle sanayileşmeyle birlikte artış eğilimindedir. Mesane kanserinin en sık görülen histopatolojik şekli transizyonel hücreli karsinomdur ve tüm mesane kanserleri içerisinde %95'e varan oranda görülmektedir (3). Mesane kanserinin etiopatogenezinde diğer birçok tümörde olduğu gibi çevresel ve genetik etmenler rol almaktadır. En sık görülen semptom hematüridir ve hastaların yaklaşık %80'i tanı anında kas invaziv olmayan (Ta, T1) mesane kanserine sahiptir (4). Mesane kanserinin kesin tanısı sistoskopi ve eşliğinde yapılan transüretral rezeksiyon (TUR) ile konulur. Tümörün natürüne göre rekürrens ve progresyon riski değişmektedir. Rekürrens ve progresyon riski sebebiyle hastalar TUR sonrası takip protokolüne alınırlar ve sistoskopi ile belirli periyotlarda değerlendirilirler.

Sistoskopinin invaziv ve konforsuz bir yöntem olması sebebiyle hem mesane kanseri tanısını hem de nüks ve progresyonu tespit etmeyi sağlayan yöntemler araştırılmaktadır. İdrar sitolojisi uzun yıllardır kullanılan non-invaziv bir yöntemdir, duyarlılığı düşük olmakla (%20-60) birlikte özgüllüğü tümörün derecesine göre değişmekte, yüksek dereceli tümörlerde özgüllüğü %90'ı aşmaktadır (5,6). Duyarlılığının düşük olması, özgüllüğünün tümör derecesine göre değişmesi ve bu değerlerin patoloğun tecrübesi ile ilintili olması idrar sitolojisinden başka tümör belirteçlerinin gereksinimini ortaya çıkarmıştır. Teknolojinin ve moleküler biyolojinin gelişimiyle bazı yolaklar, tümör baskılayıcı genler ve onkogenlerin mesane kanseri ile ilişkili olduğunun bildirilmesiyle bu yeni moleküllerde mesane kanseri için bir tümör belirteci bulunabileceği düşünülmüştür.

Bir protoonkogen olan HER2/neu (cERB-B2), Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR) ailesinin üyesidir ve tirozin kinaz yolağını aktifleyerek hücre büyümesinden, proliferasyonundan sorumludur. Meme, akciğer, kolorektal, gastrik ve mesane kanseri tümör dokusunda aşırı ekspresyonu gösterilmiştir (7-11). HER2/neu ekspresyonu immunohistokimyasal (IHC), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), floresan in situ hibridizasyon (FISH), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi yöntemlerle tespit edilebilir (12). Birçok çalışmada mesane kanserli hastaların tümör dokusunda HER2/neu ekspresyonu çalışılmıştır, ancak literatürde bizim incelememize göre serum ve idrar örneklerinde HER2/neu protein düzeylerinin değerlendirildiği yalnızca bir çalışma mevcuttur (13).

Bu çalışmada kasa invaze olmayan mesane kanserli hastaların serum ve idrar örneklerinde HER2/neu protein düzeylerini benzer yaş grubundaki sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı ve bu düzeylerin tümör evresi, derecesi, nüks ve progresyonu ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2) GENEL BİLGİLER

2.1-Epidemiyoloji

Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen malignitesidir (14). ABD ve Avrupa'da tüm kanserlerin %5-10'unu oluşturmaktadır (15). Mesane tümörlerin sıklığı bölgelere ve ülkelere göre değişmektedir. A.B.D ve İngiltere'de mesane kanseri riski yüksek iken, Japonya ve Finlandiya'da bu risk düşüktür (16). Bu farklılıklar mesane kanserinin hereditör ve çevresel faktörlerle birebir ilişkili olması sebebiyledir. Mesane kanserine bağlı ölüm sayısı ise yıllık 14 bin civarında seyretmektedir. Mesane kanseri insidansı sanayileşme ile birlikte tüm dünyada giderek artmaktadır. 1950'li yıllardan beri özellikle son 20 yıl içerisinde mesane tümörü insidansı yılda %0,8 artmaktadır (17). Avrupa Birliği'nde insidansı erkekler için 27/100000 iken kadınlar için 6/100000'dir. İnsidanstaki bu artışa rağmen mortalitesi azalma eğilimindedir (18). Avrupada kanser sebepli ölümler arasında 8. sıradadır (18). Avrupada son dekada mesane kanseri mortalite oranları erkeklerde %16, kadınlarda ise %12 azalmıştır, etyolojik faktörlerin tanımlanması ve tedavi protokolleri bu konuda etkili olmuştur (19). Mesane kanseri erkeklerde, kadınlara göre 3 kat daha fazla görülmektedir (20). Erkeklerde en sık görülen yedinci, kadınlarda ise onyedinci kanserdir (21). Beyaz ırkta daha fazla görülür. Hastaların %90'ından fazlası 55 yaş üstüdür (22).

Mesane tümörlerinin ülkemizde daha çok Karadeniz Bölgesi'nde görüldüğü belirtilmişse de, son yıllardaki istatistiklerde İç Anadolu ve Ege Bölgesi'nde de sık olduğu belirtilmiştir. Bu bölgelerdeki mesane tümörü insidansı Doğu ve Güney Doğu Anadolu Bölgeleri'ne göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (15).

2.2-Etyoloji ve Risk Faktörleri

Mesane kanseri etyolojisinde genetik anormallikler ve çevresel etmenler rol oynamaktadır. Hastaların birinci derece akrabalarında mesane kanseri gelişim riski 2 kat artmaktadır (24). Karsinojenin türü ne olursa olsun mesane kanseri gelişiminde maruziyet süresi önem arz eder. İdrar stazı mesane kanseri gelişme insidansını arttırır, mesanenin idrar ile temasının en çok olduğu orifis ve trigon çevresinde hastalık daha fazla görülür.

2.2.1-Mesleki ve çevresel karsinojenler

Boya, gaz, deri, lastik ve petrokimya tesislerinde çalışanlar, rafineri işçileri, lağım işçileri ve laboratuvar teknisyenleri gibi ekzojen karsinojenlerle temasta bulunanlar mesane kanseri açısından risk altındadırlar. Anilin boyaları, beta-naftilamin, 2-naftilamin, benzidin, ksenilamin, 4-nitro-difenil, 4-aminobifenil, 2-asetil aminofluoran gibi endüstride kullanılan maddelerin kimyasal karsinojen olduğu gösterilmiştir (23,24). İçilen sudaki artmış klor, arsenik ve trihalometan düzeylerinin de karsinojenik etkisi gösterilmiştir (24).

2.2.2-Triptofan metabolitleri

Alfa-Aminofenol, kynurenin ve türevlerinden oluşur. Mesane kanserli hastaların idrar triptofan metabolit seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur (25).

2.2.3-Sigara kullanımı

Sigara günümüzde tüm mesane kanserlerinin yaklaşık olarak %50'sinden sorumludur (26). Sigara içenlerde içmeyenlere göre kanser gelişme riski 2-6 kat daha fazladır (24). Kanser riski içilen sigaranın sayısı, içilen süre ve dumanın inhalasyon miktarıyla ilişkilidir. Sigaranın bırakılması kanser riskini 1-4 yıl içinde %30 oranında azaltır (23,24). Sigaranın mesane kanseri yapıcı etkisi cinsiyetten bağımsızdır (26).

Sigara içinde bulunan nitrozaminler, beta-naftilamin ve 4-aminobifenil bilinen karsinojen maddelerdir (26). Sigara içenlerin %50'sinde üriner karsinojenik triptofan metabolitlerinin idrarla atılımı artmaktadır (25). Sigara içenler ile içmeyen mesane kanserli hastalar değerlendirildiğinde p53 gen mutasyonlarının yer ve tipleri arasında fark gözlenmezken, mutasyon oluşumunun sigara içenlerde daha sık olduğu görülmüştür (24).

2.2.4-Pelvik radyasyon

Pelvis üzerine uygulanan radyasyon, doz ve süreye bağlı olarak mesane kanser riskini 2-4 kat artırır (24,27).

2.2.5-Kronik irritasyon ve enfeksiyonlar

Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları ve uzun süre kateterizasyon, epitelde skuamöz metaplazi, glandular metaplazi ve malakoplakiye neden olarak karsinom gelişimine neden olabilirler. Uzun süreli üriner kateterizasyon uygulanan paraplejik hastalarda %2-10 oranında mesane kanseri geliştiği ve bunlarında %80'inin skuamöz hücreli karsinom olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ekstrofi vezikale, mesane taşı ve divertikül olgularında da mesane kanseri gelişebilir (24,25).

Schistosomia haematobium'un neden olduğu schistosomiazis epitelde metaplazik değişikliğe neden olarak skuamöz hücreli karsinom oluşumuna neden olabilmektedir. Genitoüriner tüberkülozda mesane kanser riskinin arttığı bildirilmiştir (25,28). Human Papilloma Virüs (HPV)'ün mesane kanserindeki rolü pek çok çalışma grubunca incelenmiş ve çok çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (24).

2.2.6-İlaçlar

Anilin boyalarıyla kimyasal açıdan benzerlik gösteren fenasetinin uzun süreli yüksek dozlarda kullanımının (10 yıllık sürede 5-15 kg) renal pelvis ve mesane transizyonel hücreli karsinom riskini arttırdığı gösterilmiştir ancak Kaye ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma bu bilgiyi doğrulamamıştır (24). Siklofosamid kullanan hastalarda mesane kanser riskinin yaklaşık 9 kat arttığı bildirilmiştir (24,25).

2.2.7-Gıda maddeleri

Yapay tatlandırıcıların karsinojenik etkileri tartışmalıdır. Uzun süreli yüksek doz kullanımda tümör oluşabileceği bazı hayvan çalışmalarında gösterilse de epidemiyolojik çalışmalar ile kanıtlanamamıştır (24). Yağ ve kolesterolden zengin diyetle beslenme mesane kanseri riskini arttırırken, akdeniz diyetinin tümör riskini azalttığı görülmüştür. Çay ve kahve tüketiminin birebir kanserle ilişkisinin olmadığı beraberinde kullanılan sigara veya tatlandırıcıların riski arttırdığı düşünülmektedir (23,24,26).

2.3-Histopatoloji

2.3.1-Mesanein benign tümörleri

Mesanein en sık görülen benign tümörleri epitelyal metaplazi, lökoplaki, inverted papillom, nefrojenik adenom, leiomyom, sistitis sistika ve sistitis glandularistir.

2.3.1.1-Epitelyal metaplazi

Epitelyal metaplazi, ürotelyumun fokal alanlarda skuamöz veya glandular değişikliğidir. Genellikle trigon bölgesinde görülür. Normal nükleer ve hücresel yapı gözlenir. Enfeksiyon travma veya cerrahi gibi kronik irritasyona bağlı olarak kadınlarda %40, erkeklerde %5 oranında görülür. (29). Tedaviye gereksinim yoktur, günümüzde önleyeci bir ajan bilinmemektedir (24).

2.3.1.2-Lökoplaki

Skuamöz metaplaziye benzer, farklılık olarak mesane yüzeyini kaplayan beyaz renkte keratin birikimi vardır. Benign kabul edilmektedir, tedaviye gereksinim yoktur (29).

2.3.1.3-İnverted papillom

Sitolojik olarak normal- hafif atipi içeren hücrelerden oluşan ürotelyal tümörlerdir. Sıklıkla vakalar mesane trigonundan gelişir, üreter, renal pelvis veya üretrada da bulunabilirler (53). İçe büyüme paterni gösteren normal yapıdaki ürotelyal hücreler izlenir. Sitolojik olarak atipi izlenmez. Rekürrensler %1 oranında rapor edilmiştir (31).

2.3.1.4-Ürotelyal papillom

Santral fibrovasküler kor içeren papiller büyüme gösteren normal kalınlık ve sitolojide ürotelyum olarak tanımlanır. Düşük insidanda görülürler, genelde mesane materyallerinin %1-4'ünde rapor edilirler. Erkek / Kadın oranı 1,9/1'dir. Lezyonlar farklı papiller uzanımlar gösterir, bazı vakalarda ara sıra dallanmalar ile karakterizedir ancak füzyon görülmez. Stromada ödem ve serpinti halinde inflamatuvar hücreler, atipisiz epitelium ve şemsiye hücrelerinde sıklıkla belirginleşme görülebilir. Mitoz nadirdir veya yoktur, bazale lokalize ve anormal değildir. Nüks edebilirler ancak progrese veya invaze olmazlar (24,32).

2.3.1.5-Nefrojenik adenom

Ürotelyumun kronik irritasyonu sonrası oluşur, mesane mukoza ve submukozasını kapsayan renal tubül benzeri yapı ile karakterizedir. Sitolojik olarak normal yapıdadır. Bazı otörler mezonefrik kanal artığının aktivasyonu ile oluştuğunu ileri sürmüştür. Hematüriye sebep olabilir (33).

2.3.1.6-Sistitis sistika ve glandularis

İnflamasyon ve kronik obstrüksiyon ile ilişkili bulunmuştur. Sistitis sistika, kolumnar veya küboidal hücelere çevrili kistik adalar ile tanımlanır, genellikle Von Brunn adalarının proliferasyonu da eşlik eder. Sistitis glandularis pelvik lipomatozis ile ilişkilidir, mesanenin çoğunu kaplayabilir. Goblet hücreleri ile karakterize intestinal metaplazi görülür (24).

2.3.1.7-Leiomyom

Mesanenin en sık görülen non-epitelial benign tümörüdür. Mesane düz kas dokusundan gelişir. Normal ürotelyumla kaplı çıkıntı şeklinde görülürler. Geniş veya ağrılı ise tedavi gerekir, MR görüntüleme ile tanı netleştirilebilir (34).

2.3.2-Mesane kanserine öncül lezyonlar

2.3.2.1-Hiperplazi

Mukoza kalınlaşmasıdır. Ürotelyumda yediden fazla hücre katmanı görülür, mimari yapı bozulabilir. Çoğunlukla düşük dereceli tümörlere bitişiktir bu sebeple prekürsör olduğu düşünülmektedir (24,35).

2.3.2.2-Reaktif atipi

İnflamasyon veya reaksiyon sebebiyle gelişen nükleer değişiklikler görülen, büyük hücreler ve belirgin nükleol ile karakterize lezyonlardır. Lamina propriada ödematöz yapı görülür, ürolojik girişim, taş veya enfeksiyon öyküsü mevcuttur (36).

2.3.2.3-Ürotelyal displazi

Anormal sitolojik ve nükleer değişiklikler mevcuttur. Nükleol belirgindir ve anormal mitotik figürler görülür. Şemsiye hücreleri displazide görülürken Cis'da görülmezler. Ürotelyal kanserlere eşlik edebilir, displazi ürotelyal instabilite, rekürrens ve progresyon belirticidir. İzole displazi, vakaların %19'unda Cis'a dönüşür, eğer hastanın ürotelyal kanser öyküsü mevcutsa bu oran %60'a çıkmaktadır (24,35).

2.3.3-Mesanein malign tümörleri

Mesane malign tümörlerinin % 95'i epitelyal tümörler olup, bunların yaklaşık % 80-85'i değişici epitel hücreli karsinomadır (TCC). Skuamöz hücreli kanserler (SCC) genellikle kronik enfeksiyon, mesane taşı ya da daimi kateter kullanımı ile birliktedir ve % 5-8 oranında görülür. Schistosoma haematobium enfeksiyonunun yaygın olduğu Mısır, Afrika'nın bir bölümü ve Orta Doğu'da SCC sık görülür. Adenokarsinom mesane kanserlerinin % 2'den azını oluşturur. Primer adenokarsinomlar sıklıkla mesane tabanından köken alırken, diğer adenokarsinomlar mesane kubbesinde urakustan kaynaklanırlar. Her iki tümör tipi de tanı anında genellikle mesaneye lokalize olmalarına rağmen sıklıkla kas invazyonu yapmışlardır. Mesaneye metastaz yapan tümörler melanom, lenfoma, mide, meme, böbrek ve akciğer tümörüdür. Metastatik kanserler dışında prostat, serviks ve rektum kanserleri direk yayılımla mesaneyi invaze edebilirler. Nadir neoplazmlar arasında; karsinosarkoma, karsinoid tümör, plazmasitoid karsinom, dev hücreli karsinom, melanom, nonepitelyal tümörler (mezenkimal tümörler, feokromositoma, lenfoma, plazmasitoma, germ hücreli tümör) bulunmaktadır (Tablo 1) (36).

Tablo 1. Mesane tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü 2004 sınıflama sistemi.

Ürotelyal tümörler

İnfiltratif ürotelyal karsinom
Skumöz diferansiasyonlu
Glandüler diferansiasyonlu
Trofoblastik diferansiasyonlu
“Nested”
Mikrokistik
Mikropapiller
Lenfoepitelyoma benzeri
Lenfoma benzeri
Plazmositoid
Sarkomatoid
Dev hücreli
Andiferansiye
Non-invaziv ürotelyal neoplaziler
Ürotelyal karsinoma in situ
Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli
Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli
Düşük malignite kapasiteli non-invaziv papiller ürotelyal neoplazi
Ürotelyal papillom
İnverted ürotelyal papillom

Glandüler neoplaziler

Adenokarsinom
Enterik
Müsinöz
Taşlı yüzük hücreli
Berrak hücreli
Villöz adenom

Skumöz neoplaziler

Skumöz hücreli karsinom
Verrüköz karsinom
Skumöz hücreli papillom

Mezenkimal tümörler

Rabdomyosarkom
Leiomyosarkom
Anjiosarkom
Osteosarkom
Malign fibröz histiositom
Leiomyom
Hemanjiom

Nöroendokrin tümörler

Küçük hücreli karsinom
Karsinoid
Paragangliom
Melanositik tümörler
Malign melanom
Nevüs

Hematopoietik ve lenfoid tümörler

Lenfoma
Plazmasitoma

Değişik tümörler

Skene, Cowper ve Litre bezi karsinomları
Metastatik tümör yayımları

2.3.3.1-Ürotelyal kanserler

2.3.3.1.1-Derecelendirme

Mesane kanserlerinin derecelendirmesi WHO’nun 2004 yılındaki sınıflandırmasına göre yapılmaktadır (35) (Tablo 2).

A)Düşük malign kapasiteli papiller ürotelyal karsinom (PUNLMP)

Papiller ürotelyal tümörlerin ekzofitik ürotelyal papillomasına benzerdir, ancak normal ürotelyum kalınlığını aşan artmış hücresel proliferasyon görülür.

Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmda papilla zayıf ve füzyonsuzdur. Atipi gözlenmez veya minimal olabilir, etrafı çok katlı ürotelyum ile çevrilidir. Normale göre hücre yoğunluğu artmıştır. Polarite korunur, nükleer ve yapısal özelliklerde minimal değişiklikler görülür. Nükleus normale göre büyümüştür. Bazal tabakada palizadlanma ve şemsiye hücrelerinin korunduğu sıklıkla görülür. Mitoz nadirdir. Erkek/Kadın oranı 5/1'dir. Ortalama tanı yaşı 65'tir. Tümör sıklıkla soliter ve trigon yerleşimlidir. %35 oranında nüks izlenir, progresyon nadir olmakla birlikte %4 civarında görülür (24,32).

B)Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom (LGPUC)

Tümör sıklıkla minimal füzyon ve dallanma gösteren zayıf papiller uzanımlar ile karakterizedir. PUNLMP'e göre nükleusta polarite, büyüklük, şekil ve kromatin değişiklikleri ile kolayca tanınır. Nükleol belli belirsiz olabilir. Mitoz sık değildir, herhangi bir seviyede olabilir ancak en sık bazaldedir (24,32).

C)Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom (HGPUC)

Ürotelyum ile örtülü papiller uzanımlar, çoğunlukla düzensiz patern ile belirgin yapısal ve sitolojik atipi gösterir. Tümör papiller yapı ile karakterizedir, papillalar dallanmış ve kaynaşmış olabileceği gibi bazen ince de olabilirler. LGPUC'den nükleer polarite, büyüklük, şekil ve kromatin içeriğinde belirgin değişiklikler ile kolaylıkla ayırt edilir. Nükleusta orta belirgin pleomorfizm ile farklı büyüklükte ve düzensiz kromatin dağılımı sıklıkla görülür. Nükleol belirgindir. Mitoz sıktır, atipik olabilir ve yüzeyel tabakada herhangi bir seviyede olabilir. Tedavi edilmez ise %80'den fazlası bazal tabakaya invaze olur (24,32).

D)Karsinoma in situ (Cis)

Düz, nonpapiller anaplastik epitel olarak tanımlanabilir. Ürotelyum normal hücresel polaritesini kaybeder ve hücreler genişleyerek ilkel çekirdeklere sahip hale gelirler. Cis ekzofitik bir lezyona uzak ya da yakın olarak ortaya çıkabileceği gibi nadiren de olsa makroskopik tümör olmaksızın fokal ya da diffüz bir lezyon olarak da görülebilir. Cis'in yüksek dereceli tümörlerle birlikteliği daha sıktır.

Cis'in çeşitli davranış şekilleri olmasına rağmen çoğu invaziv hastalığa doğru progresyon gösterir ve yüksek dereceli kabul edilir. Ayrıca Cis ile birlikte olan ekzofitik lezyonlar daha fazla nüks etme ve progrese olma eğilimindedirler (37). Dört şekli mevcuttur bunlar; primer,sekonder,concurrent ve rekürrendir. Primer Cis daha önce bilinen Cis veya ürotelyal kanseri olmayan, sekonder Cis daha önce bilinen ürotelyal kanseri olan, eşzamanlı Cis ürotelyal kansere eşlik eden ve rekürren Cis daha önce bilinen Cis öyküsü olan ve intravesikal tedavi sonrası tekrarlayan hastaları tanımlamak için kullanılır. Çoğunlukla başka bir ürotelyal tümöre eşlik eden Cis görülür (32,38).

Tablo 2. Derecelendirme (WHO 2004)

Flat lezyonlar

Hiperplazi (atipi veya papiller görünüm olmayan flat lezyonlar)

Reaktif atipi (atipi ile birlikte flat lezyonlar)

Önemi bilinmeyen atipi

Ürotelyal displazi

Ürotelyal Cis

Papiller lezyonlar

Ürotelyal papilloma (tamamiyle benign lezyonlar)

Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm

Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom

Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

2.3.3.1.2-Evrelendirme

Uluslararası Kanser Merkezleri Birliği (The Union International Cancer Center; UICC) evreleme sistemini primer tümör (T evresi); lenf nodları (N evresi) ve metastaz alanları (M evresi) olarak gruplara ayırdı. UICC tarafından 1987'de yapılan klinik evreleme 2009 yılında değiştirilerek son halini almıştır (Tablo 3). TNM sınıflandırması Ta tümörleri lamina propriayı invaze etmemiş papiller tümörler olarak, Tis tümörleri yüzeysel karsinoma in situ olarak ve T1 tümörleri lamina propriaya invazyon yapmış tümörler olarak tanımlamaktadır. TNM sınıflandırmasında değinilmese de, T1 tümörlerin alt gruplara evrelendirilmesi, submukozal invazyon derinliğinin prognoza faydası olduğunu göstermiştir.

T1 alt evrelemesi T1a ve T1b olarak yapılmaktadır. T1a tümörler muskularis mukozayı etkilemezken, T1b tümörler muskularis mukozayı invaze etmektedir. Ta ve T1 tümörler geçmişte yüzeysel mesane kanseri olarak tanımlanırken, günümüzde kas invaziv olmayan mesane kanseri tanımlaması kullanılmaktadır. T2 tümörler muskularis propriayı invaze etmiş tümörlerdir. T2 tümörler alt gruplara ayrıldığında T2a tümörler muskularis proprianın daha yüzeysel yarısını tutarken, T2b tümörler derin iç yarısını tutmaktadır. Tümörün perivesikal alana yayılması T3, ve çevre dokulara invazyonu T4 olarak sınıflandırılmaktadır. Lenf nodu metastazı “N”, organ metastazı “M” olarak TNM sınıflandırmasında yer almaktadır (37,38).

Tablo 3. Evrelendirme (WHO 2009)

T-Primer Tümör

- TX Primer tümör değerlendirilemiyor
- T0 Primer tümör bulgusu yok
- Ta Noninvaziv papiller tümör
- Tis Karsinoma in situ “flat tümör”
- T1 Lamina propria invazyonu
- T2 Kas invazyonu
 - T2a Yüzeysel kas invazyonu
 - T2b Derin kas invazyonu
- T3 Perivezikal invazyon
 - T3a Mikroskopik
 - T3b Makroskopik (ekstravezikal kitle)
- T4 Komşu organlara yayılım
 - T4a Prostatik stroma, uterus veya vajina invazyonu
 - T4b Pelvik veya karın duvarına invazyon mevcut

N-Bölgesel lenf düğümleri

- NX Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
- N0 Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
- N1 Tek pelvik lenf düğümü metastazı
 - (hipogastrik, obturator, eksternal iliak, presakral)
- N2 Birden fazla pelvik lenf düğümü metastazı
 - (hipogastrik, obturator, eksternal iliak, presakral)
- N3 Common iliak lenf düğümü metastazı

M-Uzak metastaz

- MX Metastaz değerlendirilemiyor
- M0 Uzak metastaz yok
- M1 Uzak metastaz var

2.3.3.2-Non- rotelyal kanserler

A)Sarkomlar

Sarkomlar en sık görülen mezenkimal tümörlerdir. Tüm mesane kanserlerinin %1'inden az görülür. Leiomyosarkom en sık görülen şeklidir, ve bunu rabdomyosarkom, angiosarkom, osteosarkom ve karsinosarkom takip eder. Yüksek derecelidir ve %75'e yakını kasa sınırlıdır. Lokalize hastalık için cerrahi sınırları intakt bir radikal sistektomi tedavi edicidir ancak geride tümör kalırsa rekürens sıklıdır. Beş yıllık hastalıksız sağkalım oranı %50'dir. Kemoterapi yanıtı iyi değildir, en etkili ajanlar doksorubisin, ifosfamid, ve sisplatindir (24,39).

B)Skvamöz hücreli kanserler

Batı toplumunda tüm mesane kanserlerinin %5'ini oluştururken Mısır gibi schistosoma enfeksiyonunun yaygın olduğu bölgelerde sıklığı artmaktadır. Kronik irritasyon ve schistosoma hematibium ile ilişkili, hücre proliferasyonu ve genotoksik artıklar (N-butyl-N-nitrosamine) sonrası kanser gelişimi olur. Ek olarak schistosoma, nitratı nitrite çevirir ve bu aşamada ortaya çıkan nitrosaminler de kanser gelişimine katkıda bulunur. Bilharziasisin endemik olmadığı yerlerde patogeneze yer alan başlıca risk faktörleri; üriner ta a ba lı kronik irritasyon, uzun süreli kalıcı kateterizasyon, kronik üriner enfeksiyonlar, mesane divertikülü olarak sıralanabilir. Kronik enfeksiyonlar ve/veya kalıcı kateterizasyon sıklıkla mesanede skuamöz değişikliklere neden olmaktadır ve %5 oranında SCC'ye ilerlemektedir. Sigara kullanımının SCC için artmış bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir. SCC hastalarında prognoz genel olarak kötüdür. Hastaların çoğu lokal hastalıktan dolayı ortalama 3 yılda kaybedilmektedir. Bunun nedeni hastalığın çoğu zaman ileri evredeyken tespit edilmesidir. Sistektomi sonrası 5 yıllık sağkalım oranları %43 ile %57 arasındadır ve en önemli prognostik faktörün tümör evresi olduğu bildirilmiştir. Kemoterapi ve radyoterapiye iyi yanıt vermezler. Hastaların %24'ünde tanı anında lenf nodu metastazı mevcuttur (24,37).

C)Adenokarsinomlar

Ekstrofi vesikası olan hastalarda en sık bildirilen kanser tipidir. Çoğunlukla tümör kasa invaze olmuş ve ileri evredeyken tanı konulur. Mesane adenokarsinomu kaynağına göre üç kategoride incelenebilir; primer (%0.5-2), urakal (%0.07-0.34) ve metastatik veya invaziv (barsak, prostat, over kaynaklı) olabilir. Tedavide genel olarak radikal cerrahi uygulanmaktadır. Beş yıllık sağkalım oranları genel olarak kötü olup, %11-61 arasında bildirilmiştir (24,37).

D)Küçük hücreli karsinom

Mesane küçük hücreli karsinomu (KHK), mesane tümörlerinin %1'inden azını oluşturur ancak az diferansiye mesane kanserlerinin bir kısmında nöroendokrin komponent de bulunabilir. KHK, oldukça agresif bir tümördür, tanı konulduğunda sıklıkla uzak metastaz vardır ve hastaların %95 yakınında kas invazyonu veya ekstrevezikal yayılım mevcuttur. Tedavi hastalığın yaygınlığına göre belirlenir. Metastatik hastalarda sistemik kemoterapi (metotreksat, vinblastin, adriamisin ve sisplatin kombinasyonu) kullanılır. Lokalize tümörlerde tercih edilen tedavi şekli radikal sistektomi ve sistemik kemoterapidir. Beş yıllık sağkalım oranı %15 civarındadır (24,37).

2.4-Mesane Kanserinin Moleküler Temeli

Mesane kanseri etyolojisinde çevresel etkenlerin yanı sıra genetik bir komponentin varlığı bilinmektedir. Çeşitli hücresel yollardaki değişiklikler büyüme, nüks, progresyon ve yayılım gibi tümörün klinik davranışını ve hastanın sağkalımını etkilemektedir. Bilindiği gibi kanserler protoonkogen aktivasyonu veya tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu sebebiyle gerçekleşen bir dizi değişikliğin sonucudur. Genetik değişiklikler sonrası kontrolsüz hücre çoğalması ve/veya apoptoziste azalma gelişir.

Tümör baskılayıcı genler hücrelerin kansere dönüşmesinde engelleyici rol üstlenir. P53, Retinablastom tümör baskılayıcı geni (Rb), Wilms tümör geni, Von Hippel-Lindau geni, P27, WAF1/p21, PTEN, P16/CDKN2A, FHIT, BC10, FEZ1 /LZTS1 bilinen tümör baskılayıcı genleridir.

P53 kromozom 17p13'te lokalizedir ve hücre siklusunu düzenleyen temel moleküldür (40,41). Hücre siklusunda G1-S geçişini inhibe eder. Mesane kanserinde p53 mutasyonu insidansı %50-60 olarak tespit edilmiştir (24,42). Rb geni kromozom 13q14'te lokalizedir ve mesane kanserinde mutasyonu %30 oranında gösterilmiştir. Mesane kanserinin tüm evrelerinde görüldüğü ileri sürülmüşse de çoğunlukla invaziv tümörlerle ilişkilidir (24,43).

Protoonkogenler hücre büyümesinde görev alır ve çevresel etkenler sebebiyle bu genlerde oluşan değişiklikler kanser oluşumuna neden olabilir. Mesane kanserinde bildirilen önemli onkogenler şunlardır; Bcl-2, HER2/neu, H-ras, EGFR, Mdm2, VEGF, FGFR, C-MYC, CCND1, STK15/BTAK. Bcl-2 onkogeni apoptozisin baskılanmasına sebep olur. Bcl-2 ekspresyonunun gözlenmesi mesane kanserinin daha kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (44) .

Genetik değişiklikler; kromozomal değişiklikler, DNA dizi değişiklikleri, epigenetik değişiklikler ve hücresel değişiklikler başlığı altında incelenebilir.

2.4.1-Kromozomal değişiklikler

Kromozomal değişiklikler sayısal veya yapısal olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. Sayısal kromozom bozuklukları genetik bölgelerin kopya sayılarının değişikliğini ifade eder. Bu tür değişiklikler çok renkli interfaz floresan insitu hibridizasyon (FISH), single nükleotid polimorfizm analiz (SNP), veya comparative genomik hibridizasyon (CGH) yöntemleriyle gösterilebilir. Mesanenin transizyonel hücreli karsinomunda en sık 1, 8, 9, 10, 11 ve 14. kromozomlarda sayısal bozukluklar gösterilmiştir (45). Yapısal kromozomal değişiklikler segmental delesyon, insersiyon, translokasyon veya yeniden düzenlenme durumlarını içerir. Bu değişiklikler FISH, mikrosatellit analiz, SNP, CGH ile tanınabilir. Kromozom 9p21 delesyonu ürotelyal kanserlerde sıklıkla gösterilmiştir. Mesane kanserli hastalarda 3p, 6q, 9q, 11p, 17p, 18q bölgelerinde birçok delesyon saptanmıştır (46). Özellikle 9q kaybının mesane kanserlerinde primer etken olabileceği düşünülmüştür (47). Mesane kanseri progresyonu ile ilişkili olduğu düşünülen 17p heterozigot kaybı invaziv mesane kanserlerinin %60'ında gösterilirken, yüzeyel mesane kanserlerinde gösterilememiştir (48).

2.4.2-DNA dizi değişiklikleri

DNA dizi değişiklikleri bozulmuş protein yapımı ve DNA metilasyon bölgelerinin yıkımı veya yapımı gibi anomalilere yol açabilir. Mesane kanseri ile ilişkili olarak en çok N-asetil transferaz (NAT), glutatyon S-transferaz (GST) ve DNA onarım genlerinin polimorfizmi çalışılmıştır.

NAT1 ve NAT2 enzimlerinin genleri 8p22 üzerinde yer almaktadır. Bu iki enzim aromatik ve heterosiklik aminlerin aktivasyonunu ve deaktivasyonunu sağlar. Yavaş NAT2 kapasitesinin mesane, meme, karaciğer, akciğer kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir (24,42,49).

GST, çevresel maddeler ve karsinogenik bileşikler gibi ekzojen etkenlerin detoksifikasyonunda rol oynayan izoenzim ailesidir. GSTM1, GSTT1, GSTP1 genlerinin polimorfizmlerinin çeşitli kanserlerde saptanmıştır. GSTM1, özellikle sigara içenler arasında mesane kanseri risk faktörü olarak belirlenmiştir. GSTT1 ve GSTP1 polimorfizminin mesane kanseri için güçlü bir predizpozan olduğu gösterilmiştir (48).

Bu enzimlere benzer şekilde myeloperoksidaz (MPO), Sitokrom P-450, tümör nekroz faktör, E-cadherin, Kinin oksidoreduktaz 1 (NQO1), DNA tamir genlerinin enzimlerine ait genlerdeki polimorfizmlerin mesane kanseri gelişimine sebep olabileceği düşünülmektedir (50).

2.4.3-Epigenetik değişiklikler

Özellikle canlıların embriyodan yetişkin bireye doğru ilerleyen gelişim sürecinde gözlemlenen, hücre farklılaşmaları sırasında ortaya çıkan gen ifadesindeki değişikliklerde önemli rol oynamaktadır. Gen ifadesinde görülen bu değişiklikler, DNA'nın seçici olarak, farklı epigenetik durumlarda bulunan farklı kromatin yapılarına paketlenmesiyle ortaya çıkmaktadır. Epigenetik fenomenin üzerinde en çok çalışma yapılmış olan iki tipi, DNA metillenmesi ve histon modifikasyonları olmuştur. Bu iki olayın birbiriyle bağlı ve geri dönüşümlü olduğu düşünülmektedir (51).

DNA hipometilasyonu onkogenlerin aktivasyonuna, hipermetilasyonu ise istenmeyen gen suskunluğuna sebep olabilir. Çalışmalarda Laminin-5'i kodlayan genlerin, Cadherin ailesinden CDH1 ve CDH13 ve tümör baskılayıcı genlerden RASSF1A ve APC genlerinin metilasyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. DNA metilasyon inhibitörleri ile bu değişikliklerin giderilebilmesi kalıtsal olarak kanser gelişim hızını azaltabilir (48).

2.4.4-Hücreyel değişiklikler

Mesane kanserlerinde Ras-MAPK ile fosfolipaz C (PLC) – protein kinaz C (PKC) önemli sinyal yollarıdır. Mesane kanserlerinde H-ras geninin 12, 13 ve 61. kodonlarında nokta mutasyonlar saptanmıştır (52). Epidermal büyüme faktörlerinin (EGFR) up-regulasyonunda, H-ras geninin aşırı oranda eksprese olduğu bulunmuştur. EGFR reseptörleri olan ErbB ve ErbB2 (HER2/neu) mesane tümörlerinde genellikle ekspresyon artışı gösterirler (53,54).

PKC, proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozis ile ilgili sinyal yollarında görev alan enzimdir. PKC ekspresyonlarındaki azalmanın mesane kanseri derecesinde artışa yol açtığı bildirilmiştir (55).

2.4.5-EGFR Ailesi

EGFR hücre büyüme gelişme ve döngüsünde, yara iyileşmesinde önemli bir role sahiptir. Aşırı ekspresyonu ve mutasyonu birçok kanserde görülmektedir. EGFR, cerbB-1, c-erbB2/HER2, c-erbB3-/HER3 and c-erbB4/HER4, olmak üzere 4 reseptör gen içerir. C-erbB2/HER2 protoonkogeni kromozom 17q21'de yerleşmiştir (56,57). Hücre-hücre ve hücre-stroma iletişiminden sorumludur. Birçok sinyal yolağını etkileyerek hücre proliferasyonunu, canlılığını, motilitesini ve adhezyonunu sağlar. HER-2/neu, EGFR ailesinin diğer üyelerine göre daha stabil ve daha potenttir. Trizon kinazı aktive ederek hücre içi kalsiyum düzeyini, glikolizi, protein sentezini artırır. EGFR ailesi gen ekspresyonu DNA sentez ve proliferasyonuna sebep olur. Mesane kanserlerinde HER2/neu aşırı ekspresyonu %81'e varan oranda gösterilmiştir (56,58,59).

HER2/neu ekspresyonu řu yöntemlerle tespit edilebilir;

- 1) İmmunohistokimyasal (IHC)
- 2) Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)
- 3) Floresan in situ hibridizasyon (FISH)
- 4) Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

2.5-Tanı

Mesane kanserinde hastalar en sık (%85) hematüri ile başvurur (60). Bu durum hastayı hemen hekime başvurmaya zorlayan bir semptom olup, her hekim tarafından ciddiyle araştırılmalıdır. Hematürinin derecesi tümörün yayılımı ile uyumlu değildir. Hematüri, hasta tarafından makroskopik olarak ya da rutin bir idrar analizinde mikroskopik ya da kimyasal olarak tespit edilebilir. Mesane kanserli hastalar %10 oranında sıkışma hissi, dizüri ve artmış idrar sıklığı gibi şikayetler de başvurabilirler. Bu semptomlar sıklıkla bakteriyel sistiti düşündürüyor olmasına rağmen hematüri olsun ya da olmasın, inatçı semptomlarda ve özellikle bakteriyel kültürün negatifliği durumunda, Cis gibi mesane kanserinin varlığı da akılda tutulmalıdır (38). Bunun dışında ileri evre hastalıkta pelvik kitle ve lenfatik obstruksiyona bağılı olarak alt ekstremitte ödemi, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, karın ağrısı ve kemik ağrısı gibi metastatik yakınmalar da görülebilir. Mikroskopik hematurisi olan kişilerde yapılan tarama sonuçları sonrasında bu hastaların % 0,4-6,5'inde mesane kanseri tespit edilmiştir (61).

2.5.1-Fizik muayene

Parmakla rektal muayene ve bimanuel pelvik palpasyonu içeren fizik muayene ileri evre tümörlerde bulgu verir. Ancak mesane kanserli hastaların çoğu ilk müracaat esnasında yüzeysel bir tümöre sahiptir bu yüzden eşlik eden bir patolojinin dışlanması haricinde, fizik muayenenin katkısı sınırlıdır.

2.5.2-Görüntüleme

A)İntravenöz pyelografi (IVP): Büyük tümörlerde mesanede dolma defekti görülebilir. Aynı zamanda intravenöz pyelografi kalikslerde, renal pelviste ve üreterlerde dolum defekti yapan bir tümörü ve üreter orifisindeki invazif bir mesane tümörüne ya da üreteral tümöre bağlı oluşan hidronefrozu saptamada da kullanılabilir. Ancak günümüzde üst sistem değerlendirmesi için BT ürografi önerilmektedir (38).

B)Ultrasonografi: Ultrasonografinin üriner sistemin ilk değerlendirilmesindeki kullanım sıklığı günden güne artmaktadır. Bu yöntemin invaziv olmaması ve kontrast madde gerektirmemesi gibi avantajlarının yanında maliyeti de düşüktür. Transabdominal ultrasonografi böbrekteki kitlenin, hidronefrozun ve mesane içindeki tümörün görüntülenmesine olanak verir.

C)Bilgisayarlı tomografi (BT): İnvaziv mesane tümörlerinin ve pelvik ve abdominal lenf nodu ve organ metastazlarının değerlendirilmesinde, tümörün evrelemesinde, kas ve perivezikal invazyonun tespitinde önemli bir yöntemdir. Trifazik yöntemle çekilerek üst üriner sistem tümörleri de rahatlıkla gözlenebilir (38).

D)Manyetik rezonans görüntüleme (MRG): Yapılan çalışmalar sonucunda perivezikal invazyonun ve lenf nodu metastazının değerlendirilmesinde MRG'nin BT'ye üstün olduğu gösterilmiştir, ek olarak radyasyona maruziyete sebep olmaması bir avantaj sayılabilir (62).

E)Pozitron emisyon tomografisi (PET): Mesane yüzeyinde oluşturduğu görüntüleme artefaktları nedeniyle mesane kanser tespitinde ve evrelemesinde sınırlı yarar sağlamaktadır. Bunun yanında pelvisteki nüks eden tümör tespitinde, lokal nüks tümör ile radyasyon veya cerrahi sonrası fibrozis veya nekrozun ayırımında, uzak metastazların değerlendirilmesinde faydalı olabilir. Kas invaziv mesane kanserinde lenf nodu metastazı tespit etmede duyarlılığı %57-81, özgüllüğü %88-100 olarak bildirilmiştir (62).

F)Kemik taraması: Rutin kemik metastazı taraması önerilmemektedir. İnfiltratif tümörü olan hastalarda total sistektomi öncesinde yükselmiş alkalen fosfataz ve kemik ağrısı yakınması olanlarda anlamlı olabilir.

2.5.3-İdrar sitolojisi

İlk olarak 1945 yılında Papanicolaou tarafından tanımlanmıştır. Ürotelyal neoplazi en sık nüks eden kanserlerden biri olduğu için, idrar sitolojisi hastaların tarama ve takibinde büyük önem taşır. Yüksek dereceli malignite veya Cis varlığında idrarda veya mesane irrigasyon sıvısında dökülmüş kanser hücrelerinin değerlendirilmesi faydalıdır. Üst üriner sistemin veya mesanenin görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi negatif olsa bile; idrar sitolojisinin pozitif olması üriner sistemin herhangi bir yerinde tümör olduğunu gösterir. Duyarlılığı, %40 - 62 ve özgüllüğü, %94 -100 arasındadır. Duyarlılığı ve özgüllüğü patolog, tümör derecesi ve evresi ile değişkenlik gösterebilir. Sitoloji, kanser hücrelerinin daha iyi görünebilmesini sağlamak amacıyla, taze idrar örneğinde bakılmalıdır (24).

2.5.4-Tümör belirleyici testler

Mesane kanserinin tanısı ve takibinde sistoskopi kullanılmaktadır, bu yöntem invaziv, pahalı ve hasta için konforsuz bir yöntemdir. Bu sebeple daha kolay uygulanabilir, non-invaziv ve tanı değeri yüksek belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Tümör takibinde sistoskopinin yerini alabilmesi için bir testin duyarlılığının %90'ın üzerinde olması gerekmektedir (24). Son birkaç yıldır yapılan birçok çalışmada, idrar örneklerinin üzerinde durulmuştur. Bu gibi testlerin, kas invaziv olmayan mesane kanserindeki karar verme sürecinde, tedavi ve prognozda ilave bilgiler sağlayıp sağlayamayacağı, konuyla ilgili çok merkezli prospektif verilerin mevcut olmaması nedeniyle, henüz bilinmemektedir. Bu yeni belirteçlerin birleştirilmesi daha yüksek performans sağlayarak bir testin sakıncalarının, bir diğer testin avantajları tarafından giderilmesiyle sonuçlanabilir. Bugün ticari mevcut testleri hücre bazlı testler ve idrar bazlı testler olarak sınıflamak mümkündür (38). (Tablo 4).

2.5.4.1-Hücre bazlı testler

uCyt+Test: uCyt test mesane tümör hücrelerinin yüzeyindeki sülfatlanmış müsin glikoproteinlerini ve karsinoembriyonik antijeni tespit eden immunositokimyasal bir testtir. Bir örnekte tek bir floresan hücre tespiti testin pozitifliğini temsil eder. uCyt testin duyarlılığı %38-100 arasında değişkenlik gösterir (63-66). Testin özgüllüğü %60-%70 arasında değişir. Sitoloji ile kombine edildiğinde testin duyarlılığı Cis için %100'e ulaşabilir (66).

Quanticyt sistem: Örneğin, DNA içeriğinin ploidi ve mormometrisi hakkında bilgi verir (67).

Urovysion: Urovysion eksfoliyatif hücrelerin dört denature sentromerik kromozom sayım problemleriyle renklendirilmesini içeren çoğul hedefli, çoğul renkli floresan in situ hibridizasyon (FISH) testidir. Kromozom 3'ü (spektrum kırmızı), kromozom 7'yi (spektrum yeşil), kromozom 17'yi (spektrum akua) ve lokusa özel proba 9p21'i (spektrum altın) tespit eder. Hücreler floresan mikroskobu altında incelenir. Mesane kanseri olan hastaların Urovysion tetkikinde 4 tip genetik anormallik (polizomi, tetrazomi, trizomi ve homozigot 9p21 delesyonu) gözlenmiştir. Çeşitli çalışmalarda, Urovysion testin duyarlılığı %69-87 arasında değişmektedir (63-65). Urovysion testi Cis ve yüksek grade/yüksek evre tümörleri tespit etmede mükemmel bir duyarlılığa sahiptir (%83- %100). Bununla birlikte duyarlılığı düşük grade/düşük evre tümörlerin tespitinde düşük seviyededir (63-65).

DD23: DD23 mesane kanser hücrelerinden salınan bir protein dimerini tespit eden monoklonal bir antikordur. İmmunohistokimyasal bir testtir. İki kontrollü çalışmada, DD23 %70-80 arasında yüksek duyarlılık göstermiştir (68,69). Bu belirteç hem düşük derece tümörlerde (yaklaşık olarak %70) hem de yüksek derece tümörlerde (yaklaşık olarak %87) yüksek duyarlılığa sahiptir. İdrar sitolojisiyle beraber kombine edilerek kullanımı duyarlılığı artırır (%78-%85). Bununla birlikte, DD23'ün özgüllüğü yaklaşık %60'tır (68,69).

2.5.4.2-İdrar bazlı testler

BTA (Bladder tümör antigen) Test: Mesane kanser hücresinde üretilen insan kompleman faktör H ilişkili proteini idrarda saptamaktadır (70-75). BTA–stat/trak testte kullanılan 2 monoklonal antikörlerin bağlayıcı kolları yakın zamanda tanımlanmıştır (75). BTA-stat kalitatif bir test iken, BTA TRAK kantitatifdir. Hem BTA–stat hem de BTA TRAK testin duyarlılığı %80-90 arasındadır. Duyarlılığı düşük grade tümörlerde azalmaktadır. Her iki testin özgüllüğü %50-70 arasında değişiklik göstermektedir (63,65).

NMP (Nükleer matriks protein) 22 Test: Kantitatif olarak immunoassay yöntemiyle iki monoklonal antikoru saptar (76-82). Çeşitli çalışmalarda NMP22, ELISA testinin duyarlılığı %47-100 arasında bildirilmiştir (38,63,65).

Bu değişkenlik çeşitli çalışmalarda farklı kestirim değerlerinin kullanılması ve primer tümör tanısına karşı rekürren tümör tanısında kullanılmasından kaynaklanmaktadır. NMP22 ELISA testinin özgülüğü %60 ile %80 arasındadır (63,65). NMP22 inflamatuvar durumu olan hastalarda, renal ve mesane taşı olanlarda, vücudunda yabancı cisim bulunan hastalarda, bağırsak interpozisyonu olanlarda, başka bir genitouriner kansere sahip olan hastalarda ve proteinurisi olan hastalarda yüksek yanlış pozitiflik oranlarına sahiptir (83).

BCLA-4: Bu nükleer matriks proteini elektron transferaz siklusunun transkripsiyon sistemine aittir. Ürotelyal hücrelerden yüksek salınımının, hücre proliferasyonunu, interlokin 1-alfa ve interlokin 8 transkripsiyonunu artırıcı etkisi vardır. Bu çevresel etkisinden dolayı bu belirteç bir gösterge olabilir. Mesane kanserli hastaların ürotelyumundan salınırken, hastalığı olmayan insanların mesanelerinden salınımı yoktur. BLCA-4 testi bir ELISA testidir, iki ayrı çalışmada %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgülüğü olduğu gösterilmiştir (84-87).

NMP52: 52-kD'luk nükleer matriks proteindir. ELISA yöntemi ile poliklonal tavşan antikoru kullanarak ölçüm yapar. Yüz kırk dokuz mesane kanseri olan hastayı içeren bir çalışmada NMP52 testinin skuamoz hücreli karsinomun tanısındaki duyarlılığı %92, transizyonel hücreli karsinomun tanısındaki duyarlılığı %98, mesanenin adenokarsinomunun tanısındaki duyarlılığı %100 olarak tespit edilmiştir. Testin özgülüğü %94 olarak bulunmuştur (88).

Survivin: Bir antiapoptotik proteindir. Survivin mesane tümörlü dokularda %10-30 oranında bulunur. İdrar survivin düzeylerinin duyarlılığı %42,5-100 arasındadır (63,65). Yüksek survivin seviyeleri, mesane kanseri riskini ve daha yüksek grade tümöre sahip olma olasılığını arttırır (89).

UBC Test: Sitokeratin 8 ve 18, monoklonal fare anti-UBC antikoru ile bakılır.

CYFRA 21-1 Test: İdrarda sitokeratin 19'u saptar.

The AuraTek FDP, The Accu-Dx test: Fibrin ve fibrinojen yıkım ürünlerini ölçer. Mesane kanseri tarafından üretilen vasküler endotelyal büyüme faktörü plazmada protein artışına neden olur. Çoklu merkezlerde yapılan çalışmalarda mesane tümörü tanısında duyarlılığı ve özgülüğü sırasıyla %68 ve %86 olarak bildirilmiştir.

Araştırmacılar BTA test ve sitolojiye benzer olarak tümör derece olarak arttığında duyarlılığında buna paralel olarak arttığını bulmuşlardır. Yüksek dereceli tümörler için duyarlılığı %86 olarak tespit edilmiştir (90).

The TRAP Test (Teloremic repeat amplification protocol): PCR yöntemine dayanarak telomeraz aktivitesini ölçen standart testtir. Duyarlılığı %70 ile %100 arasında bildirilirken, özgüllüğü %60- %70 arasındadır (63-65).

HA(Hyaluronic acid), HAase(hyaluronidase) test: Hyaluronik asit ve hyaluronidaz testi, 2 benzer ELISA testinin kombinasyonudur. Üriner hyaluronik asit ve hyaluronidaz seviyelerini ölçer. Hyaluronik asit testi- hyaluronidaz testinin kombinasyonunun hem primer hem rekürren tümörleri tespitinde %83-94 arasında duyarlılığı gösterilmiştir (63).

Tablo 4. Bazı tümör belirteçleri ve duyarlılık ile özgüllük oranları

	Duyarlılık (%)	Özgüllük(%)
UroVysion	30-86	63-95
Microsatellite analiz	58 -92	73-100
Immunocyt/uCyt +	52-100	63-75
NMP22	47-100	55-98
BTA stat	29-83	56-86
BTA TRAK	53-91	28-83
Sitokeratinler	12-88	73-95

2.5.5-Sistoskopi ve TUR

Mesane tümörünün tanısında halen altın standart olarak kabul edilen yöntem sistoskopidir. Sistoskopi altın standart olsa da invaziv bir yöntem olup, sık olmamakla birlikte enfeksiyon, üretra yaralanması gibi komplikasyonları mevcuttur.

Duyarlılığının %87, özgüllüğünün %85 dolayında olması araştırmacıları daha az invaziv ve daha etkili tanı yöntemlerine yönelik araştırmalara yönlendirmektedir (24). Mesane tümörü yüksek rekürrens gösteren bir kanser olup, bunun sadece tümöre bağlı olmayarak, ilk tanı anında var olan ancak gözden kaçan lezyonların yeniden gelişmesiyle ortaya çıktığı da bir diğer savunulan görüştür. Bu nedenle tüm tümörler tanınmalı ve rezeke edilmelidir. Sistoskopi yapılırken tüm duvarlar dikkatlice ve sistematik olarak incelenmelidir. Mesane tümörlerinin tanı ve tedavisinde önemli sorunlardan bir diğeri de karsinoma in situ'nun tanınmasıdır. Konvansiyonel sistoskopiyle bu lezyonlar görülemeyebileceğinden dolayı, tanınabilmeleri için sitolojiyle sistoskopi kombine edilmektedir. Ayrıca bu tür lezyonların tanınabilmesi için yapılan güncel çalışmalardan en çok üstünde durulan yöntem fotodinamik tanıdır. Bu yöntemle %30 oranında daha fazla tümör saptandığı ve tümör rekürrensini %20 oranında azalttığını saptayan çalışmalar mevcuttur (91). Floresan sistoskopi prensip; kanser hücrelerine yüksek afinitesi olan fotosensitif bir ajanla özel bir ışığın (mavi ışık) etkileşime girerek benign ve malign hücreler arasındaki görsel kontrastı arttırmasına dayanır. Hexaminolevulinat (HAL) ve aminolevulinik asit (ALA) hem biyosentezi döngüsünde enzimatik yolla özellikle malign ürotelyal hücrelerde floresan bir ajan olan protoporfirin IX'a indirgenirler. ALA ile karşılaştırıldığında HAL'in daha az bir konsantrasyonda mesaneye insitilasyonundan 1 saatten daha az bir süre içerisinde malign hücrelerde yaklaşık iki kat floresan birikimi oluşturduğu gösterilmiştir (92).

Sonuçta mesane kanserinin tanısı sistoskopi ve tümörün transüretral rezeksiyonu ile elde edilen materyalin patolojik değerlendirilmesi ile konur. Mesanede palpasyonla hissedilebilen bir kitle olup olmadığını ve eğer tümör varsa, pelvik duvara fiks olup olmadığını değerlendirmek için anestezi altında hastaya bimanuel muayene yapılmalıdır. Rezeksiyondan sonra palpasyonda kitle varlığı ekstravezikal tümör varlığını gösterir. Mesane tümörünün transüretral rezeksiyonu tanısal ve küratif bir işlemdir. Tümörün evreleme, derecelendirme ve prognozu belirlemede kullanılır. Patolojik değerlendirme için rezeke edilen tümörün yüzeysel kısmı ve tümör tabanı ayrı ayrı gönderilmelidir. Koterin yaygın kullanımı patolojik detayları bozabilir, bu yüzden koter artefaktından kaçınılmalıdır.

Tümör yokluğunda sitoloji pozitifliği var ise mukozadan rastgele biyopsilerin alınması gereklidir (38). Yapılan çalışmalarda TUR sonrası özellikle T1 tümörlerde %33-53 oranında rezidüel tümör tespit edilmiştir bu sebeple günümüzde bazı hasta gruplarında ikinci TUR yapılması önerilmektedir. İkinci TUR'un nüksüz sağkalım süresini uzattığı gösterilmiştir ve ilk TUR'dan 2-6 hafta sonra yapılması önerilmektedir (38). İkinci TUR yapılması önerilen durumlar şu şekildedir;

- İnkomplet rezeksiyon sonrası
- İlk TUR patolojisinde kas dokusu izlenmediyse
- Tüm T1 tümörler
- Tüm yüksek dereceli tümörler (38).

2.6-Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Tedavi

Bu grup hastalar için standart tedavi tümörün transuretral rezeksiyonudur. Özellikle düşük evre ve dereceli hastalarda etkinliği çok yüksektir. İnvaziv kansere progresyon riski vakaların çoğunda düşüktür, ancak vakaların %10'unu oluşturan T1 yüksek grade hastalarda oran %50'yi bulur (38). Hastalığın rekürrens ve progresyon riski, klinik ve patolojik veriler ile tahmin edilebilir. Bu tahmin için günümüzde European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) risk tablosu ve hesaplaması kullanılmaktadır (<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>). TUR sonrası hastaların düşük, orta ve yüksek risk sınıflaması yapılmalıdır (38). Bu sınıflama yapılırken tümör sayısı, tümör evresi, derecesi, Cis varlığı, primer oluşu önem arz eder (Tablo 5). Risk sınıflandırmasına göre hastalara intrakaviter tedavi rejimi planlanmalıdır, kılavuzlara göre düşük riskli hastalara tek doz erken dönem kemoterapötik ajan verilmesi yeterliyken, orta riskli hastalarda indüksiyon tedavisi olarak 6-8 haftalık kemoterapötik ajan ve yüksek riskli hastalara ise BCG tedavisi önerilmektedir. İndüksiyon tedavileri sonrası 1-3 yıla kadar uzayan idame dozlar önerilmektedir (38,93).

2.6.1- Erken tek doz kemoterapotik ajan uygulanması

Erken, tek doz kemoterapi uygulaması TUR sonrası mesane içinde dolaşan tümör hücrelerinin ve tümör sahasındaki rezidüel tümörlerin ablasyonunu sağladığı düşünülmektedir (38). Yapılan meta-analizde TUR'dan sonraki ilk 24 saat içinde tek doz intravezikal kemoterapi uygulanmasının nüks oranını %11,7 oranında azalttığı görülmüştür. Bu yüzdendir ki mesane perforasyonu olmayan tüm yüzeysel mesane tümörlü hastalarda uygulanmalıdır (38,93). Mitomisin C, epirubisin ve doksorubisinin faydası gösterilmiştir, bu ilaçlar arasında etkinliği değerlendiren bir çalışma mevcut değildir (38).

Tablo 5. Tümör risk değerlendirmesi

Düşük Risk Tümörler	Primer, soliter, Ta, Düşük grade, <3 cm, Cis olmaması
Orta Risk Tümörler	Düşük ve yüksek risk tanımlamasında olmayan tümörler
Yüksek Risk Tümörler	Şu parametrelerden herhangi birinin varlığı *T1 tümör *Yüksek grade *Cis *Multiple, >3cm, rekürren, Ta low grade tümörler

2.6.2- Adjuvan olarak intravezikal kemoterapotik ajan uygulaması

En sık kullanılan ajanlar Mitomisin C, epirubisin ve doksorubisindir. Hiçbirinin diğerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Kemoterapotik ajanlar 30-50 ml izotonik solüsyonunda instile edilir ve mesanede 1-2 saat tutulur. Dilusyondan kaçınmak için, instilasyon öncesinde hastanın sıvı almaması konusunda bilgilendirilmesi gerekir. Yapılan metanalizde 3703 hasta değerlendirildiğinde adjuvan intravezikal kemoterapötik ajan uygulamasının 1 yıl içindeki nüksü %44 oranında azalttığı gösterilmiştir (38). Yan etki olarak en sık kimyasal sistit görülür ve tedavinin yoğunluğuna bağlıdır. Ciddi kimyasal sistit gelişenlerde mesane kontraksiyonu görülebilir.

Mitomisin C ile ellerde ve genital bölgede allerjik deri reaksiyonları sıklıkla görülebilir. Bundan kaçınmak için eller ve genital bölge miksiyon sonrası yıkanmalıdır. Ciddi mesane irritasyon bulgularının varlığında yakınmaları ağırlaştırmamak için tedavi ertelenmeli veya durdurulmalıdır. (38,93).

2.6.3-İmmun düzenleyici ajanlar

İlk kez 1976 yılında Morales ve arkadaşları tarafından mesane tümör tedavisi amaçlı kullanılan Bacillus Calmette-Guérin (BCG), immün cevabı arttırıcı etkisi olan mikobakter bovis suşudur. BCG'nin pek çok suşu tarif edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, bu suşların etkinlik ve yan etki bakımından birbirlerinden farklı olmadıkları gösterilmiştir. Antitümör etkinin başlatılabilmesindeki en önemli basamak BCG'nin mesane duvarına fibronektin yardımıyla yapışmasıdır. BCG'nin 30-32 kDa majör protein antijeni olan antijen 85 kompleksi, fibronektinin kollajen bağlanma bölgesine spesifik olarak bağlanır. Antijen 85 kompleksi immünodominant bir protein olup, güçlü bir interlökin 2 ve interferon uyaranıdır. BCG tarafından uyarılan immün sistem, lenfokin tarafından aktive edilmiş öldürücü hücrelere, T lenfositlere ve monositlere ihtiyaç duyar. BCG instillasyonlarından sonra lamina propriada en az 3 ay süreyle etkisi devam eden T hücre ve makrofaj infiltrasyonu izlenmektedir bu durum antitümör etki ile sonuçlanır (93). BCG kullanımı Cis, yüksek dereceli hastalıkta ve tekrarlayan hastalıkta önerilmektedir. Optimal bir tedavi protokolunun bulunmamasına karşın 6 haftalık süreyle indüksiyon ve 3 yıla kadar uzayabilen idame tedavilerden söz edilmektedir (38,93). Elli mililitre serum fizyolojik ile sulandırılan BCG mesane içerisine verilir ve 1,5-2 saat bekletilir. İntravenöz geçiş ve sepsis riski nedeniyle postoperatif erken dönemde önerilmez, operasyon sonrası 2. haftada başlanması önerilir (38,93). Yapılan çalışmalarda BCG indüksiyon ve sonrasında idame tedavisi ile nüks riskinin %32, progresyon riskinin %27 azaldığı tespit edilmiştir. Metaanalizlerde BCG tedavisinin tüm diğer intrakaviter tedavilerden üstün olduğu gösterilmiştir (38).

2.6.4-Erken radikal sistektomi

Kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde řu durumlarda radikal sistektomi düşünölmelidir;

- Multiple ve/veya > 3 cm'den büyük, T1, yüksek grade tümörler
- T1, yüksek grade tümörler ve eşlik eden Cis;
- Rekürren T1, yüksek grade tümörler
- T1 yüksek grade ve prostatik üretrada Cis varlığı
- Ürotelyal karsinomun mikropapiller varyantı
- BCG refrakter hastalık

Erken radikal sistektomi yapılan hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %80'i aşmaktadır (38).

2.6.5-Kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde izlem

Tüm hastalara operasyondan sonrası 3. ayda kontrol sistoskopisi yapılmalıdır. Düşük riskli grupta 3. ay sonrası 9. ayda ve 5. yıla kadar senede bir kontrol sistoskopisi önerilmektedir.Yüksek riskli grupta ise ilk 2 yıl 3 ayda bir, 5.yıla kadar 6 ayda bir ve sonrasında senede bir kontrol sistoskopisi önerilir. Yüksek riskli hastalar için düzenli (senede bir) üst sistem görüntölemesi (BT-IVP) önerilir (38).

3-GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde etik kurul onayı (28.08.2012-25/P) alındıktan sonra başlandı. Eylül 2012 ile Ekim 2013 tarihleri arasında kontrol grubu amacıyla polikliniğimize başvuran ve herhangi bir malign hastalığı tespit edilmeyen 40 hasta (Grup 1) ve kas invaziv olmayan mesane kanseri (Ta, T1- WHO 2009) tanısı alan 44 hasta (Grup 2) olmak üzere toplamda 84 hasta çalışmaya dahil edildi. Enfeksiyonu, makroskopik hematurisi, başka bir malignitesi olan hastalar çalışmadan dışlandı. Tüm hastaların demografik verileri, vücut-kitle endeksi (VKİ), sigara kullanım öyküsü kaydedildi. Mesane kanseri olan hastaların tümör evresi (Ta, T1), derecesi (düşük dereceli, yüksek dereceli), Cis varlığı, tümör boyutu, sayısı, ve takibindeki nüks, progresyon durumu kaydedildi. Mesane kanserli hastalara operasyon öncesi NMP 22 Bladder Check test (Matritech Inc., Newton, A.B.D) ve idrar sitolojisi yapıldı. NMP 22 testi sonucu, paket içeriğindeki kılavuzda önerildiği gibi kite 4 damla idrar damlatıldıktan sonra yarım saat beklendi ve kit üzerindeki değişiklik kontrol edilerek kaydedildi. Sitoloji amaçlı hastalardan taze idrar örneği steril kaba alındı ve patolog tarafından kör olarak (hasta-kontrol grubu belirtilmeksizin) incelendi. Sitoloji incelenmesinde atipik ve malign hücrelerin görülmesi malign sitoloji bu hücrelerin görülmemesi ise benign sitoloji olarak kabul edildi. Operasyon sonrası hastalara kılavuzdaki bilgilere uygun şekilde intrakaviter tedavi uygulandı ve hastaların takibi 3 ayda bir olacak şekilde sistoskopi ve sitoloji ile yapıldı. Sistoskopi takipleri sonrası tümör izlenen hastalar nüks olarak tanımlandı ve bu hastalara TUR uygulandı. TUR sonucundaki patolojisi kas invaziv hastalığa ilerleyen hastalar ise progresyon olarak tanımlandı. Tüm hastaların kan örnekleri EDTA içerikli tüplere alındı. Orta akım idrar örnekleri ise steril kaba alındı. Mesane tümörü tanısı olan hastaların kan ve idrar örnekleri ilk TUR operasyonu öncesi alındı.

Örnekler bir gece bekletildikten sonra kan örnekleri 2500x G'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi ve serum örnekleri -80°C derecede analize kadar bekletildi. İdrar örnekleri 3000x G'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi ve süpernatant -80°C derecede analize kadar bekletildi. Serum ve idrar HER2/neu protein düzeylerini kantitatif olarak ölçmek için ELISA yöntemi (eBioscience Inc., CA, USA) kullanıldı. Üriner kreatinin ölçümleri kinetik Jaffe yöntemiyle, COBAS 8000 analyzer (Roche Diagnostics GmbH., Almanya) kullanılarak yapıldı. Serum HER2/neu, idrar HER2/neu düzeyleri ve idrar HER2/neu düzeyinin idrar kreatinin düzeyine oranı kaydedildi. Kontrol grubu ile çalışma grubunun serum HER2/neu, idrar HER2/neu düzeyleri ve idrar HER2/neu düzeyinin idrar kreatinin düzeyine oranı karşılaştırıldı, ek olarak bu düzeylerin yaş, VKİ, sigara kullanımı, tümör evresi, tümör derecesi, tümör boyutu, tümör sayısı, tümör nüks ve progresyon durumu ile ilişkisi irdelendi.

3.1-İstatistiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değer aralığı, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov testi ile kontrol edildi. Niteliksel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, ANOVA (Tukey test), Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Kestirim değeri hesaplaması için ROC eğrisi analiz edildi ve duyarlılık, özgüllük hesaplaması için Kappa uyum analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak tanımlandı. Analizlerde SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır.

4-BULGULAR

Hastaların ortalama (ort.) yaşı Grup 1’de $62 \pm 9,6$ (34-80) iken Grup 2’de $63,9 \pm 11,1$ (43-84) idi ($p=0,488$). Grup 1’de 15 kadın (%37,5), 25 erkek hasta (%62,5) bulunurken, Grup 2’de ise 14 kadın (%31,8), 30 erkek hasta (%68,2) mevcuttu ($p=0,256$). Mesane kanseri tanısı alan grupta sigara kullanım öyküsü anlamlı olarak daha fazla idi (%88,6-%62,5, $p=0,005$). Vücut-Kitle endeksi her iki grupta benzerdi ($p=0,345$) ve Grup 1 ile Grup 2’de sırasıyla $26,5 \pm 2,6$ (21-32), $27,2 \pm 4,3$ (21-42) idi ($p=0,345$) (Tablo 6).

Tablo 6. Demografik veriler

		Grup 1		Grup 2		p
		Ort.±s.s./ n-%	Aralık	Ort.±s.s./ n-%	Aralık	
Yaş (yıl)		$62,3 \pm 9,6$	34-80	$63,9 \pm 11,1$	43-84	0,488
Cinsiyet	Kadın	15	%37,5	14	%31,8	0,256
	Erkek	25	%62,5	30	%68,2	
Sigara Kullanımı	Yok	15	%37,5	5	%11,4	0,005*
	Var	25	%62,5	39	%88,6	
VKİ (kg/m ²)		$26,5 \pm 2,6$	21-32	$27,2 \pm 4,3$	21-42	0,345

Bağımsız örneklem t test / Ki-kare test

Mesane kanseri tanısı olan gruptaki hastaların ortalama takip süresi $11,6 \pm 2,5$ ay (9-17, medyan takip süresi 11 ay), ortalama tümör boyutu $35 \pm 17,7$ mm (7-80), ortalama tümör sayısı $2,4 \pm 2$ adet (1-10) olarak bulunmuştur. Grup 2’deki 13 hasta Ta (%29,5), 31 hasta T1 (%70,5) iken tümör derecesi 25 hastada düşük dereceli (%56,8), 19 hastada yüksek dereceliydi (%43,2).

Altı hastada karsinoma in-situ (%13,6) mevcuttu. Takipleri süresince 16 hastada nüks gelişirken (%36,3), 3 hastada progresyon gelişti (%6,8). NMP 22 testi Grup 2'deki hastaların %50'sinde (n=22) pozitif olarak tespit edildi. İdrar sitolojisi patolog tarafından Grup 2'deki hastaların %54,5'inde benign (n=24), %45,5'inde (n=20) malign olarak raporlanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların klinik ve histopatolojik verileri

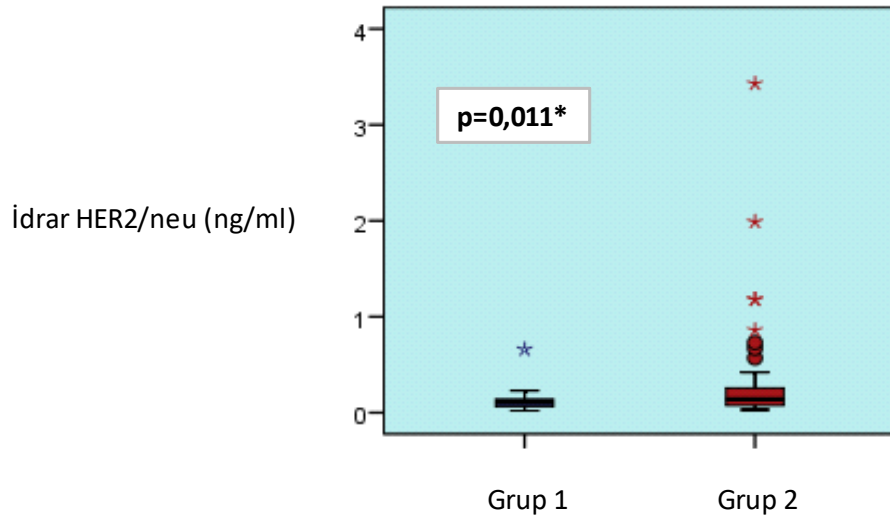
		Medyan	Aralık	Ort.±s.s./n-%
Takip Süresi (Ay)		11	9 - 17	11,6 ± 2,5
Tümör Boyutu (mm)		30	7 - 80	35,0 ± 17,7
Tümör Sayısı		2	1 - 10	2,4 ± 2,0
Tümör Evresi	Ta			13 %29,5
	T1			31 %70,5
Grade	Düşük dereceli			25 %56,8
	Yüksek dereceli			19 %43,2
Cis	Yok			38 %86,4
	Var			6 %13,6
NMP 22	Negatif			22 %50,0
	Pozitif			22 %50,0
Sitoloji	Benign			24 %54,5
	Malign			20 %45,5
Nüks	Yok			28 %63,7
	Var			16 %36,3
Progresyon	Yok			41 %93,2
	Var			3 %6,8

Serum HER2/neu düzeyleri değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,395) ve Grup 1'de ort. 3,87 ±6,08 ng/ml (0,3-34,8), Grup 2'de ort. 5,84±17,97 ng/ml (0,1-106) olarak bulunmuştur (Şekil 2). İdrar HER2/neu düzeyleri Grup 1'de ort. 0,12 ± 0,10 ng/ml (0,0-0,7), Grup 2'de 0,35 ± 0,61 ng/ml (0,0-3,4) olarak bulunmuştur ve mesane kanseri olan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir (p=0,011) (Şekil 1).

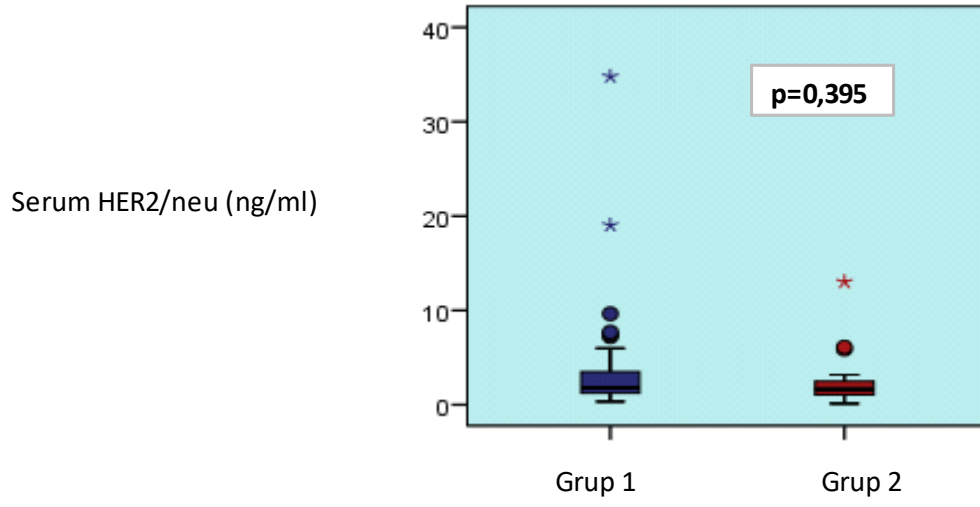
İdrar HER2/neu düzeyinin idrar kreatinin düzeyine oranı Grup 2’de anlamlı olarak yüksek bulunmakla birlikte (p=0,021), Grup 1’de ort. $0,16 \pm 0,15$ ng/mg (0,0-0,5), Grup 2’de ort. $0,45 \pm 0,62$ ng/mg (0,0-2,4) olarak tespit edilmiştir (Şekil 3) (Tablo 8).

Tablo 8. HER2/neu düzeylerinin karşılaştırması

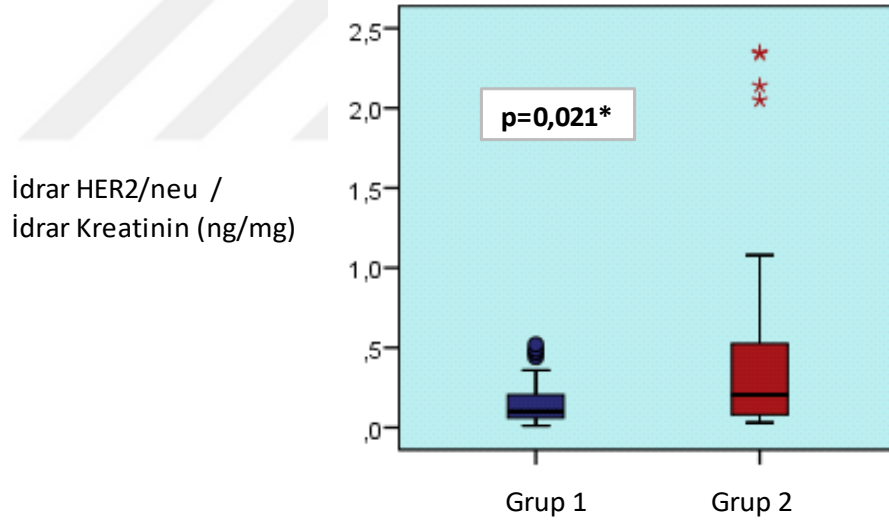
	Grup 1		Grup 2		p
	Ort. $\pm$ s.s.	Aralık	Ort. $\pm$ s.s.	Aralık	
İdrar Her2/neu (ng/ml)	$0,12 \pm 0,10$	0,0 - 0,7	$0,35 \pm 0,61$	0,0 - 3,4	0,011*
İdrar Her2/neu / İdrar Kreatinin (ng/mg)	$0,16 \pm 0,15$	0,0 - 0,5	$0,45 \pm 0,62$	0,0 - 2,4	0,021*
Serum Her2/neu (ng/ml)	$3,87 \pm 6,08$	0,3 - 34,8	$5,84 \pm 17,97$	0,1 - 106	0,395
Mann-Whitney U testi					



Şekil 1. İdrar HER2/neu düzeyleri



Şekil 2. Serum HER2/neu için düzeyleri



Şekil 3. İdrar HER2/neu / idrar kreatinin düzeyleri

Serum HER2/neu, idrar HER2/neu ve idrar HER2/neu / idrar kreatinin düzeylerinin sigara kullanımı ile ilişkisine bakıldığında sigara kullanan ve kullanmayan hastalar arasında benzer bulgular bulunmuştur (sırasıyla, p=0,306, p=0,732, p=0,535). Tümör evresi Ta ve T1 olan hastaların idrar HER2/neu, idrar HER2/neu / kreatinin ve serum HER2/neu değerlerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir (sırasıyla, p=0,877, p=0,857, p=0,857). Yüksek dereceli hastalar ile düşük dereceli hastaların idrar HER2/neu ve serum HER2/neu düzeyleri karşılaştırıldığında fark izlenmezken (sırasıyla, p=0,162, p=0,297), idrar HER2/neu / idrar kreatinin düzeyinin yüksek dereceli hastalarda düşük dereceli hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0,035). Nüks ve progresyon gelişen hastalarla gelişmeyen hastalar arasında idrar HER2/neu, serum HER2/neu, idrar HER2/neu / idrar kreatinin düzeyleri benzer bulunmuştur. Mesane kanserli hastaların sitoloji bulgusu ile HER2/neu düzeyleri arasında korelasyon izlenmezken, NMP 22 testi pozitif olan hastaların idrar HER2/neu / idrar kreatinin düzeyleri anlamlı olarak yüksek ($0,55 \pm 0,63$, $0,35 \pm 0,61$, p=0,038), serum HER2/neu düzeyleri ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($10,05 \pm 24,95$ ng/ml, $1,63 \pm 1,25$ ng/ml, p=0,015) (Tablo 9).

Tablo 9. HER2/neu düzeylerinin mesane kanserli hastalarda alt grup analizi

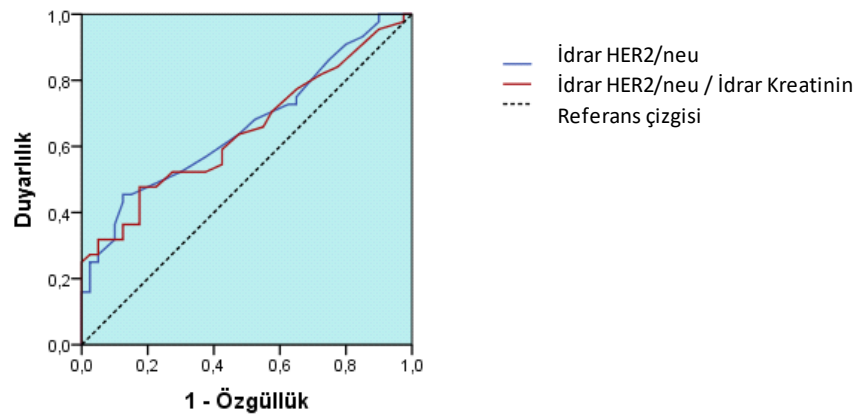
		İdrar HER2/neu (ng/ml)	p	İdrar HER2/neu / Kreatinin (ng/mg)	p	Serum HER2/neu (ng/ml)	p
		Ort.±s.s.		Ort.±s.s.		Ort.±s.s.	
Sigara Kullanımı	Yok	0,19 ± 0,27	0,732	0,34 ± 0,46	0,535	2,95 ± 2,45	0,306
	Var	0,26 ± 0,51		0,31 ± 0,49		5,51 ± 15,53	
Tümör Evresi	Ta	0,33 ± 0,53	0,877	0,44 ± 0,61	0,857	9,52 ± 28,98	0,857
	T1	0,36 ± 0,65		0,46 ± 0,64		4,30 ± 10,88	
Grade	Düşük	0,27 ± 0,43	0,162	0,31 ± 0,49	0,035*	8,25 ± 23,63	0,297
	Yüksek	0,46 ± 0,78		0,64 ± 0,74		2,67 ± 2,81	
NMP 22	Negatif	0,26 ± 0,44	0,160	0,35 ± 0,63	0,038*	10,05 ± 24,95	0,015*
	Pozitif	0,45 ± 0,74		0,55 ± 0,61		1,63 ± 1,25	
Sitoloji	Benign	0,26 ± 0,41	0,579	0,39 ± 0,60	0,333	8,69 ± 0,60	0,651
	Malign	0,47 ± 0,78		0,53 ± 0,65		2,43 ± 0,65	
Nüks	Yok	0,34 ± 0,66	0,634	0,39 ± 0,57	0,420	7,85 ± 22,32	0,575
	Var	0,38 ± 0,53		0,57 ± 0,71		2,33 ± 2,91	
Progresyon	Yok	0,37 ± 0,63	0,596	0,47 ± 0,64	0,895	5,86 ± 18,57	0,969
	Var	0,17 ± 0,03		0,24 ± 0,16		5,55 ± 6,51	
Kruskal-Wallis / Mann-Whitney U test							

Analizlerde yaş, VKİ, tümör boyutu ve sayısı ile HER2/neu düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir (Tablo 10).

Tablo 10. HER2/neu düzeylerinin yaş, VKİ, tümör boyutu ve sayısı ile ilişkisi

		Yaş (yıl)	VKİ (kg/m ²)	Tümör Boyutu (mm)	Tümör Sayısı
İdrar HER2/neu	r	-0,014	-0,022	0,277	-0,057
	p	0,897	0,843	0,068	0,711
İdrar HER2/neu / İdrar Kreatinin	r	0,178	0,122	0,108	-0,070
	p	0,105	0,269	0,483	0,649
Serum HER2/neu	r	-0,073	-0,102	-0,056	0,172
	p	0,512	0,363	0,722	0,277
Spearman korelasyon					

İdrar HER2/neu için 0,4 ng/ml düzeyi kestirim değeri olarak alındığında testin duyarlılığı %20,5, özgüllüğü %97,5 olarak bulunmuştur. İdrar HER2/neu / idrar Kreatinin oranı için de kestirim değeri 0,4 ng/mg olarak belirlendiğinde testin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %31,8, %87,5 olarak tespit edilmiştir. İdrar HER2/neu düzeyinin ve bu düzeyin idrar kreatinin düzeyine oranı için pozitif kestirim değeri sırasıyla %90 ve %73,7 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4).



Şekil 4. İdrar HER2/neu düzeyinin ve bu düzeyin idrar kreatinine oranının ROC eğrisi

5-TARTIŞMA

Mesane kanseri tanısı ve takibinde tümör belirteci arayışı uzun yıllardır devam etmektedir. Bir belirteçten beklenen özellikler şu şekilde sıralanabilir; belirteç kolay uygulanabilir, ucuz, tekrarlanabilir ve güvenilir olmalıdır, yanlış pozitif sonuçtan kaçınmak için özgüllüğünün, tümörü atlamaması için de duyarlılığının yüksek olması gerekmektedir (38). Mesane kanserli hastaların tanı ve takibinde henüz sistoskopi ve sitolojinin yerini alabilecek bir belirteç bulunamamıştır.

Başta meme kanseri olmak üzere akciğer, kolon, mide, prostat ve mesane kanserlerinde HER2/neu aşırı ekspresyonu bildirilmiştir. Kolorektal ve meme kanserinde serumda, gastrik kanserlerde ise idrarda HER2/neu proteini yüksekliğinin ELISA yöntemiyle tespiti gösterilmiştir. HER2/neu düzeyinin metastatik meme kanseri tedavisinde klinik önemi mevcuttur (7-11). Kolorektal, gastrik ve pankreas kanserlerinde yapılan çalışmalarda HER2/neu düzeyi ile sağkalım arasında negatif yönde ilişki tespit edilmiştir (7, 10). Mesane kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda yüksek dereceli kanserlerde HER2/neu protein ekspresyonunun düşük derecelilere göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (11). Çalışmamızda kas invaziv olmayan mesane kanseri hastalarında serum HER2/neu düzeyi sağlıklı kişilerden oluşan grupta benzer bulunurken, idrar HER2/neu düzeyi ve bu düzeyin idrar kreatinin düzeyine oranı mesane kanserli grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Serum HER2/neu düzeylerinin benzer bulunması çalışmaya yalnızca kas invaziv olmayan mesane kanserli hastaların dahil edilmesi olabilir ancak literatürde bu konuda oldukça kısıtlı bilgi mevcuttur. Kore'den bildirilen bir çalışmada kas invaziv mesane kanseri olan 12 hastanın da dahil olduğu toplam 38 mesane kanserli hasta değerlendirildiğinde serum HER2/neu düzeyleri sağlıklı grup ile benzer bulunmuştur ancak bu çalışmada sadece kas invaziv hastaların dahil edildiği bir alt grup analiz yapılmamıştır (13).

Bu çalışmada HER2/neu düzeyi ölçümü için ELISA yöntemi tercih edilmiştir. HER2/neu düzeyi ek olarak FISH, İHA ve PCR yöntemleriyle de ölçülebilmektedir. Bu yöntemlerin hangisinin daha üstün olduğuna dair kesin bir bilgi mevcut değildir. FISH ve İHA, HER2/neu düzeyini tümör dokusunda tespit ederken ELISA yöntemi ile vücut sıvılarındaki HER2/neu protein düzeyi ölçülebilmektedir. Mesane kanserinde HER2/neu aşırı ekspresyonu ve gen amplifikasyonu varlığı birçok çalışmada belirtilmiştir ve aşırı ekspresyonunun varlığı %81'leri bulurken, gen amplifikasyonu yaklaşık %60 oranında bulunmaktadır (58). Literatürde serum veya idrar örneklerinde HER2/neu düzeyini değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır. Ecke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ELISA yöntemiyle idrar HER2/neu düzeyi değerlendirilmiş ve mesane kanseri bulunan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (12). Kim ve arkadaşları serum ve idrar örneklerinde ELISA yöntemiyle HER2/neu düzeyini değerlendirdiğinde serum HER2/neu düzeyinde anlamlı fark tespit etmezken idrar HER2/neu düzeyinde anlamlı fark elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da serum ve idrar örnekleri ELISA yöntemiyle değerlendirildiğinde Kim ve arkadaşlarına benzer bulgular tespit edilmiştir (13). Ek olarak bu çalışmada idrar HER2/neu düzeyinin idrar kreatinin düzeyine oranı da değerlendirilmiştir ve mesane kanserli grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda idrar ve serum HER2/neu düzeyi ile tümör evresi ve derecesi arasında ilişki tespit edilmezken idrar HER2/neu / idrar kreatinin oranının yüksek dereceli hastalarda anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Lönn ve arkadaşları HER2/neu düzeyleri ile yüzeyel mesane kanseri derecesi arasında korelasyon olduğunu bildirirken, Kim ve arkadaşları HER2/neu düzeyleri ile tümör derecesi arasında korelasyon tespit etmemiştir (13,94). Çalışmamızda tümör nüksü ve progresyonu ile HER2/neu düzeyleri arasında korelasyon izlenmemiştir. Skagias ve arkadaşları, mesane kanseri bulunan 80 hastanın patolojisinin immunohistokimyasal olarak incelendiği çalışmada, hastaların %52'sinde HER2/neu aşırı ekspresyonu tespit etmiştir. Aynı çalışmada HER2/neu ekspresyonu, tümör evresi, kansere özgü sağkalım ve toplam sağkalım ile ilişkili bulunurken, rekürrens ile ilişkili bulunmamıştır (95). Rink ve arkadaşları radikal sistektomi planlanan hastaların kan örneklerindeki dolaşan tümör hücrelerinin incelediklerinde hastaların %23'ünde HER2/neu düzeylerinin yüksek olduğunu saptamış ve bu durumun nüks ve sağkalım ile ilişkisi olduğu vurgulanmıştır (96).

Fleischmann ve arkadaşları, FISH yöntemiyle incelenen spesmenler sonrası HER2/neu pozitifliğinin lenf nodu metastazı olan hastalarda daha sık izlendiğini bildirmişlerdir (97).

Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sitoloji pozitifliği ile idrar HER2/neu yüksekliği arasında ilişki olduğu bulunmuştur ancak bu güncel çalışmada sitoloji ile korelasyon izlenmezken idrar HER2/neu / idrar kreatinin oranının NMP22 testi pozitif olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde HER2/neu düzeylerinin tümör boyutu, sayısı, hasta yaşı ve VKİ ile ilişkisi bulunmamıştır (13).

Sigara kullanan hastalar mesane kanserli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi, sigaranın mesane kanseri riskini yaklaşık 3 kat arttırdığı bilinmektedir, bu analizde HER2/neu düzeyleri ile sigara kullanımı arasında ilişki tespit edilmemiştir. Li ve arkadaşarı, 230 kişilik sigara içen hasta grubunu genetik olarak değerlendirdiğinde HER2/neu mutasyonu izlenmemiştir (98).

Tümör belirteci olarak idrar HER2/neu düzeylerinin analiz edildiği iki çalışmada bu testin duyarlılığı %71,1 – 88,9, özgüllüğü ise %62,5 – 84 aralığında bulunmuştur (12,13). Bizim çalışmamızda idrar HER2/neu düzeyinin duyarlılığı diğer çalışmalara göre oldukça düşük bulunurken özgüllüğü daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ek olarak idrar HER2/neu idrar kreatinin düzeylerine bakılmış ve bulguların idrar HER2/neu ile benzer olduğu görülmüştür. Bu durumun sebebi farklı kitler ile yapılan testler olabilir. Ayrıca idrar HER2/neu düzeyi için henüz belirlenmiş ve görüş birliğine varılmış bir kestirim değeri ve HER2/neu düzeyi ölçüm tekniği yoktur. Sitoloji, özgüllüğü yüksek bir tümör belirteci olarak mesane kanserli hastalarda uzun yıllardır kullanılan bir yöntemdir. Özellikle yüksek dereceli mesane kanseri olan hastalarda özgüllüğü %90'ı aşarken, duyarlılığı %60'a ulaşmaktadır (38). Sitolojinin özgüllüğünün yüksek olması sebebiyle kılavuzlarda, özellikle yüksek riskli hastaların takibinde sistoskopi ile birlikte kullanımı önerilmektedir. Çalışmamızda idrar HER2/neu düzeyinin özgüllüğü %97,5 olarak bulunmuştur ve bu değer hem yüksek dereceli hem de düşük dereceli mesane kanseri olan hastalarda elde edilmiştir ancak çalışmamızdaki sonuçlarda HER2/neu testlerinin duyarlılığı oldukça düşük bulunmuştur.

İdrar HER2/neu düzeyi özgüllüğünün yüksekliği ve bu değerlerin tümör derecesi ile değişmemesi sebebiyle sitolojiye yeni bir rakip olabilir ancak duyarlılığının düşük olması sebebiyle istenilen tümör belirteci kriterlerine uymamaktadır.

Tümör belirteci bulma çalışmaları dışında HER2/neu aşırı ekspresyonunun bazı çalışmalarda tümör saldırganlığı, metastaz ve sağkalım ile ilişkisinin olduğunun gösterilmesi sonrası bir monoklonal antikör olan trastuzumab ile EGFR ve HER2/neu inhibitörü olan lapatinib kullanımının mesane kanserli hastalarda fayda sağlayabileceği düşünülmüştür (58). Southwest Oncology grubunun (SWOG) yaptığı Faz 2 çalışmada HER2/neu aşırı ekspresyonu izlenen daha önce kemoterapi verilmemiş 44 hastaya trastuzumab, karboplatin, paklitaksel ve gemsitabin tedavisi uygulanmış ve hastaların %57'sinde yanıt alınmıştır. Lapatinib ile yapılan bir çalışmada metastatik mesane kanseri sebebiyle ilk basamak tedavi olarak platin bazlı tedaviye rağmen progresyon izlenmiş olan 59 hastaya lapatinib tedavisi verilmiş ve 1 hastada parsiyel yanıt ve 18 hastada stabil hastalık tespit edilmiş ve progresyona kadar geçen süre 2 ay olarak belirtilmiştir (99). Mesane kanserinde bu ilaçların katkısıyla ilgili literatürde henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır, ancak bu tedavilerin kullanıma girmesi durumunda meme kanserinde olduğu gibi tedavi sonrası takiplerde HER2/neu düzeylerinin ölçümü önem arz edebilir, geniş serili, randomize kontrollü çalışmalar bu konuya ilerleyen dönemde ışık tutacaktır.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar mevcuttur. Öncelikle çalışmamızda HER2/neu düzeyleri ile tümör evresi arasında ilişki izlenmemiştir ancak çalışmada sadece kas invaziv olmayan (Ta,T1) mesane kanserli hastalar değerlendirilmiştir, kas invaziv mesane kanserli hastaların da dahil edildiği bir çalışmada farklı sonuçlar elde edilebilir. HER2/neu düzeylerinin tespiti için ELISA yöntemi ve ticari bir kit kullanılmıştır, bu konuda henüz standardizasyon bulunmamaktadır ve hangi yöntem ile daha doğru sonuçların tespit edildiğinin belirlenmesi gerekmektedir. Çalışmaya ELISA testine ek olarak immunohistokimyasal doku incelemeleri ve genetik yöntemlerin eklenmesi bu konuya açıklık getirebilirdi. Çalışmamızda 44'ü mesane kanserli olmak üzere toplam 84 hasta analiz edilmiştir, bulgularımız geniş serili çalışmaları cesaretlendirmelidir.

6-SONUÇ

Çalışmamızda kas invaziv olmayan mesane kanserli hastalarda, ELISA yöntemiyle bakılan idrar HER2/neu düzeyi ve idrar HER2/neu düzeyinin idrar kreatinin düzeyine oranı sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, serum HER2/neu düzeyi benzer bulunmuştur. İdrar HER2/neu düzeyinin tümör evresi, derecesi, sitoloji ve NMP22 bulguları ile ilişkisi görülmezken, bu düzeyin idrar kreatinin düzeyine oranı tümör derecesi ve NMP22 pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur. İdrar HER2/neu testinin kas invaziv olmayan mesane kanserli hastalarda özgüllüğü yüksek bulunurken, duyarlılığının oldukça düşük olduğu gözlenmiştir. HER2/neu proteinin mesane kanserindeki önemi ek çalışmalar ile daha iyi anlaşılabilecektir.

KAYNAKLAR

- 1) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *Cancer J Clin.* 2012;62:10–29.
- 2) Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol.* 2000;164:680–4.
- 3) Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet.* 2009;374:239–49.
- 4) Steve Goodison, Charles J. Rosser, Virginia Urquidí. Bladder Cancer Detection and Monitoring: Assessment of Urine and Blood Based Marker Tests, *Mol Diagn Ther* 2013;17:71-84.
- 5) Nakamura K, Kasraeian A, Iczkowski KA, et al. Utility of serial urinary cytology in the initial evaluation of the patient with microscopic hematuria. *BMC Urol.* 2009;9:12.
- 6) Kumar A, Kumar R, Gupta NP. Comparison of NMP22 BladderChek test and urine cytology for the detection of recurrent bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36:172–5.
- 7) Andersen TI, Paus E, Nesland JM, et al. Detection of c-erbB-2 related protein in sera from breast cancer patients. Relationship to ERBB2 gene amplification and c-erbB-2 protein overexpression in tumour. *Acta Oncol* 1995;34:499-504.
- 8) Osaki T, Mitsudomi T, Oyama T, et al. Serum level and tissue expression of c-erbB-2 protein in lung adenocarcinoma. *Chest* 1995;108:157-62.
- 9) Tsigris C, Karayiannakis AJ, Zbar A, et al. Clinical significance of serum and urinary c-erbB-2 levels in colorectal cancer. *Cancer Lett* 2002;184:215-22.
- 10) Kono K, Naganuma H, Sekikawa T, et al. Serum level of HER-2/neu in patients with gastric cancer: correlation with HER-2/neu overexpression in gastric carcinoma tissue. *Tumour Biol* 2000;21:139-44.

- 11) Mohammad Reza Jalali Nadoushan, Touraj Taheri, et al. Overexpression of HER-2/neu Oncogene and Transitional Cell Carcinoma of Bladder. *Urol J.* 2007;4:151-4.
- 12) Thorsten H. Ecker, H. Schlechte, Guntram Schulze, et al. Four tumour markers for urinary bladder cancer - Tissue Polypeptide Antigen (TPA), HER-2/neu (ERBB2), Urokinase-type Plasminogen Activator Receptor (uPAR) and TP53 mutation. *Anticancer Research* 2005;25: 635-642.
- 13) Taek Sang Kim, Hyun Yul Rhew, Hyun Yong Hwang et al. Pilot Study of the Clinical Significance of Serum and Urinary HER-2/neu Protein in Bladder Cancer Patients. *Korean J Urol.* 2011;52:815-8.
- 14) Volanis D, Kadiyska T, Galanis A, et al. Environmental factors and genetic susceptibility promote urinary bladder cancer. *Toxicology Letters* 2010;193:131-37.
- 15) Bedük Y. Mesane tümörleri. Ed. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. *Temel Üroloji*. 4. Basım, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2011, s.774-92.
- 16) Parkin D.M, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108
- 17) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71–96.
- 18) Ferlay J, S.H, Bray F, Forman D, et al. Globocan 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
- 19) Ferlay J, Randi G, Bosetti C, et al. Declining mortality from bladder cancer in Europe. *BJU Int.* 2008;101:11.
- 20) Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008;218:12-20.
- 21) Murta-Nascimento C, Schmitz-Draeger BJ, Zeegers MP, et al. Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumour development to patient's death. *World J Urol* 2007;25:285–95.
- 22) American Cancer Society. Cancer facts and figures 2006. Atlanta, Georgia: American Cancer Society; 2006.
- 23) Atış G, Çaşkurlu T. Mesane kanserlerinde epidemiyoloji ve etyoloji. Ed. Dinçel Ç. *Üroonkoloji*. 2. Basım, Avrasya Üroonkoloji Derneği, İzmir, 2013, s. 251-56.

- 24) Wood DP. Urothelial Tumors of The Bladder. Philadelphia:W. B. Saunders: 2012. p.2309-34.
- 25) İnci O. Ürogenital tümörler. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1995.
- 26) Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-41.
- 27) Abern MR, Dude AM, Tsivian M, et al. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol*, 2013;31:1628-34.
- 28) Heney NM. Transitional cell carcinomas of the urinary tract. Ed. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, Miles BJ. Comprehensive textbook of genitourinary oncology. 2nd edition, Wolters Kluwer Co, Philadelphia, 2000, p.279-524.
- 29) Ozbey I, Aksoy Y, Biçgi O, et al. Transitional cell carcinoma of the bladder in patients under 40 years of age. *Int Urol Nephrol*. 1999;31:655-9.
- 30) Staack A, Schlechte H, Sachs M, et al. Clinical value of vesical leukoplakia and evaluation of the neoplastic risk by mutation analyses of the tumor suppressor gene TP53. *Int J Urol*. 2006;13:1092-7
- 31) Sung MT, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, et al. Natural history of urothelial inverted papilloma. *Cancer*. 2006;107:2622-7.
- 32) Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, et al. Morphological diagnosis of urothelial neoplasms. *J Clin Pathol*. 2008;61:3-10.
- 33) Porcaro AB, D'Amico A, Ficarra V, et al. Nephrogenic adenoma of the urinary bladder: our experience and review of the literature. *Urol Int*. 2001;66:152-5.
- 34) Fasih N, Prasad Shanbhogue AK, Macdonald DB, et al. Leiomyomas beyond the uterus: unusual locations, rare manifestations. *Radiographics*. 2008;28:1931-48.
- 35) Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary. *Int J Surg Pathol*. 2005;13:143-53.
- 36) Lopez-Beltran A. Bladder cancer: clinical and pathological profile. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008;218:95-109.
- 37) Amin MB, McKenney JK, Paner GP, et al. International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. *Eur Urol*. 2013;63:16-35
- 38) Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*. 2013;64:639-53.

- 39) Spiess PE, Kassouf W, Steinberg JR, et al. Review of the M.D. Anderson experience in the treatment of bladder sarcoma. *Urol Oncol* 2007;25:38-45.
- 40) Macdonald F, Ford CHJ, Casson AG. *Molecular biology of cancer*. 2nd edition, London, BIOS Scientific, 2004, p.12-31.
- 41) Williams S. G, Stein J.P. *Molecular Pathways in Bladder Cancer*. *Urological Research*. 2004;32:373-426.
- 42) Mitra AP, Datar RH, Cote RJ. Molecular staging of bladder cancer. *BJU Int*. 2005;96:7-12.
- 43) Jung I ,Messing E. *Molecular Mechanisms and Pathways in Bladder Cancer Development and Progression*. *Cancer Control*, 2000;7:325-34.
- 44) Karam JA, Lotan Y, Karakiewicz PI, et al. Use of combined apoptosis biomarkers for prediction of bladder cancer recurrence and mortality after radical cystectomy. *Lancet Oncol*. 2007;8:128-36.
- 45) Houskova L, Zemanova Z, Babjuk M, et al. Molecular cytogenetic characterization and diagnostics of bladder cancer. *Neoplasma*. 2007;54:511-6.
- 46) Sandberg AA, Berger CS. Review of chromosome studies in urological tumors. II. Cytogenetics and molecular genetics of bladder cancer. *J Urol*. 1994;151:545-60
- 47) Tsai YC, Nichols PW, Hiti AL, et al. Allelic losses of chromosomes 9, 11, and 17 in human bladder cancer. *Cancer Res*. 1990;50:44-7.
- 48) Çam FS., Coşkunoglu A. *Molecular Basis of Bladder Cancers*. *Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics* 2012;5:48-54
- 49) Hirvonen A. Polymorphic NATs and cancer predisposition. *IARC Sci Publ*. 1999;148:251-70.
- 50) Wu X, Gu J, Grossman HB, Amos CI, et al. Bladder cancer predisposition: a multigenic approach to DNA-repair and cell-cycle-control genes. *Am J Hum Genet*. 2006;78:464-79.
- 51) David Rodenhiser, Mellissa Mann. *Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications*. *CMAJ*. 2006;174:341-48.
- 52) Haliassos A, Liloglou T, Likourinas M, et al. H-ras oncogene mutations in the urine of patients with bladder-tumors - description of a noninvasive method for the detection of neoplasia. *Int J Oncol*. 1992;1:731-4.
- 53) Krüger S, Weitsch G, Büttner H, et al. HER2 overexpression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: prognostic implications. *Int J Cancer*. 2002;102:514-8.

- 54) Krüger S, Weitsch G, Büttner H, et al. Overexpression of c-erbB-2 oncoprotein in muscle-invasive bladder carcinoma: relationship with gene amplification, clinicopathological parameters and prognostic outcome. *Int J Oncol.* 2002;21:981-7.
- 55) Langzam L, Koren R, Gal R, et al. Patterns of protein kinase C isoenzyme expression in transitional cell carcinoma of bladder. Relation to degree of malignancy. *Am J Clin Pathol.* 2001;116:377-85.
- 56) Ichabod J and Edward M . Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression. *Cancer J .* 2000;7:325-34.
- 57) Chow NH, Chan SH, Tzai TS, et al: Expression profiles of ErbB family receptors and prognosis in primary transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res.* 2001;7:1957-62.
- 58) Hussain MH, MacVicar GR, Petrylak DP, et al. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase 2 National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:2218-24.
- 59) Coombs LM , Pigott DA , Sweeney E , et al: Amplification and overexpression of c-erbB-2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Cancer.* 1991, 63:601–8.
- 60) Grossfeld GD, Wolf JS Jr, Litwin MS, et al. Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. *Am Fam Physician* 2001;63:1145–54.
- 61) Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS Jr, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urology.* 2001;57:604–10.
- 62) Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR, et al. International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. *Eur Urol.* 2013;63:4-15.
- 63) Lokeshwar VB, Civantos F. Tumor markers: Current Status. Ed. Droller MJ. American Cancer Society atlas of clinical oncology: Bladder cancer. Hamilton, Ontario, 2004, p.160 –205.
- 64) Lokeshwar VB, Getzenberg RH. Voided urine markers. Ed. Lerner SP, Schoenberg M, Sternberg C. Text book of bladder cancer. T&F-Informa, London, 2006, p. 65–137.

- 65) Messing EM, Teot L, Korman H, et al. Performance of urine test in patients monitored for recurrence of bladder cancer: A multicenter study in the United States. *J Urol*. 2005;174:1238–41.
- 66) Mian C, Lodde M, Comploj E, et al. The value of the ImmunoCyt/uCyt test in the detection and follow-up of carcinoma in situ of the urinary bladder. *Anticancer Res*. 2005;25:3641–4.
- 67) Van der Poel HG, Witjes JA, van Stratum P, et al. Quanticyt: karyometric analysis of bladder washing for patients with superficial bladder cancer. *Urology*. 1996;48:357-64.
- 68) Sawczuk IS, Pickens CL, Vasa UR, et al. DD23 Biomarker. A prospective clinical assessment in routine urinary cytology specimens from patients being monitored for TCC. *Urol Oncol*. 2002;7:185–90.
- 69) Gilbert SM, Veltri RW, Sawczuk A, et al. Evaluation of DD23 as a marker for detection of recurrent transitional cell carcinoma of the bladder in patients with a history of bladder cancer. *Urology*. 2003;61:539–43.
- 70) Wiener HG, Mian C, Haitel A, et al. Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? *J Urol*. 1998;159:1876-80.
- 71) Leyh H, Marberger M, Conort P, et al. Comparison of the bta stat test with voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer. *Eur Urol*. 1999;35:52-6.
- 72) Landman J, Chang Y, Kavalier E, Droller MJ, Liu BC. Sensitivity and specificity of nmp-22, telomerase, and bta in the detection of human bladder cancer. *Urology*. 1998;52:398-402.
- 73) Sharma S, Zippe CD, Pandrangi L, et al. Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of nmp22 and bta stat. *J Urol*. 1999;162:53-7.
- 74) Gutierrez Banos JL, Martin Garcia B, Hernandez Rodriguez R, et al. Usefulness of bta stat test (bard) in the diagnosis of bladder cancer. Preliminary results and comparison with cytology and cystoscopy. *Arch Esp Urol*. 1998;51:778-82.
- 75) Nasuti JF, Gomella LG, Ismail M, et al. Utility of the bta stat test kit for bladder cancer screening. *Diagn Cytopathol* 1999;21:27-9.
- 76) Lokeshwar V, Soloway M. Current bladder tumor tests: does their projected utility fulfill clinical necessity? *J Urol*. 2001;165:1067-77.

- 77) Gordon JN, Shu WP, Schluskel RN, et al. Altered extracellular matrices influence cellular processes and nuclear matrix organisations of overlying human bladder urothelial cells. *Cancer Res.* 1993;53:4971-7.
- 78) Pardoll DM, Vogelstein B, Coffey DS. A fixed site of DNA replication in eukaryotic cells. *Cell.* 1980;19:527-36.
- 79) Compton DA, Cleveland DW. Numa is required for the proper completion of mitosis. *J Cell Biol.* 1993;120:947-57.
- 80) Shelfo SW, Soloway MS. The role of nuclear matrix protein 22 in the detection of persistent or recurrent transitional-cell cancer of the bladder. *World J Urol.* 1997;15:107-11.
- 81) Soloway MS, Briggman JV, Carpinito GA, et al. Use of a new tumor marker, urinary nmp22 in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment. *J Urol.* 1996;156:363-7.
- 82) Keesee SK, Briggman JV, Thill G, et al. Utilisation of nuclear matrix proteins for cancer diagnosis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 1996;6:189-214.
- 83) Ponsky LE, Sharma S, Pandrangi L, et al. Screening and monitoring for bladder cancer: Refining the use of NMP22. *J Urol.* 2001;166:75–8.
- 84) Myers-Irvin JM, Van Le TS, Getzenberg RH. Mechanistic analysis of the role of BLCA-4 in bladder cancer pathobiology. *Cancer Res.* 2005;65:7145–50.
- 85) Van Le TS, Myers J, Konety BR, et al. Functional characterization of the bladder cancer marker, BLCA-4. *Clin Cancer Res.* 2004;10:1384–91.
- 86) Konety BR, Nguyen TS, Brenes G, et al. Clinical usefulness of the novel marker BLCA-4 for the detection of bladder cancer. *J Urol.* 2000;164:634 –9.
- 87) Konety BR, Nguyen TS, Dhir R, et al. Detection of bladder cancer using a novel nuclear matrix protein, BLCA-4. *Clin Cancer Res.* 2000;6:2618 –25.
- 88) Attallah AM, Sakr HA, Ismail H, et al. An office-based immunodiagnostic assay for detecting urinary nuclear matrix protein 52 in patients with bladder cancer. *BJU Int.* 2005;96:334–9.
- 89) Shariat SF, Casella R, Khoddami SM, et al. Urine detection of survivin is a sensitive marker for the noninvasive diagnosis of bladder cancer. *J Urol.* 2004;171:626 –30.

- 90) Schmetter BS, Habicht KK, Lamm DL, et al. A multicenter trial evaluation of the fibrin/fibrinogen degradation products test for detection and monitoring of bladder cancer. *J Urol*. 1997;158:801-5.
- 91) D'Hallewin MA, Bezdetnaya L, Guillemin F. Fluorescence detection of bladder cancer: a review. *Eur Urol*. 2002;42:417-25.
- 92) Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for the photodiagnosis of superficial bladder cancer—a multicenter study. *J Urol*. 2003;170:226–9.
- 93) J. Stephen Jones, William A. Larchian, Non-muscle invasive bladder cancer. Ed. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell-Walsh Urology*, Tenth Edition, Saunders, Philadelphia, 2012, p.2335-54.
- 94) Lönn U, Lönn S, Friberg S, et al. Prognostic value of amplification of c-erb-B2 in bladder carcinoma. *Clin Cancer Res*. 1995;1:1189-94.
- 95) Skagias L, Politi E, Karameris A, Sambaziotis D, et al. Prognostic impact of HER2/neu protein in urothelial bladder cancer. Survival analysis of 80 cases and an overview of almost 20 years' research. *J BUON*. 2009;14:457-62.
- 96) Rink M, Chun FK, Dahlem R, et al. Prognostic role and HER2 expression of circulating tumor cells in peripheral blood of patients prior to radical cystectomy: a prospective study. *Eur Urol*. 2012;61:810-7.
- 97) Fleischmann A, Rotzer D, Seiler R, et al. Her2 amplification is significantly more frequent in lymph node metastases from urothelial bladder cancer than in the primary tumours. *Eur Urol*. 2011;60:350-7.
- 98) Li H, Pan Y, Li Y, et al. Frequency of well identified oncogenic driver mutations in lung adenocarcinoma of smokers varies with histological subtypes and graduated smoking dose. *Lung Cancer*. 2013;79:8-13.
- 99) Wülfing C, Machiels J, Richel D, Grimm M, et al. A single-arm, multicenter, open-label, phase II study of lapatinib as second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *Cancer*. 2009;115:2881-90.