



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİMDALI

**MESANE TÜMÖRLERİNDE HUMAN
PAPİLLOMA VİRÜS ETYOLOJİK BİR AJAN
OLARAK SUÇLANABİLİR Mİ?**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET YILDIZHAN

DANIŞMAN

PROF. DR. İZZET KOÇAK

AYDIN-2014

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİMDALI

**MESANE TÜMÖRLERİNDE HUMAN
PAPİLLOMA VİRÜS ETYOLOJİK BİR AJAN
OLARAK SUÇLANABİLİR Mİ?**

UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET YILDIZHAN

DANIŞMAN
PROF. DR. İZZET KOÇAK

AYDIN-2014

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından **TPF-12014** numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Üroloji uzmanlığı eğitimimde büyük emekleri geçen, cerrahi sanatının inceliklerini cömertçe sunup, ilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, yalnız Üroloji konusunda değil hayata dair kendilerinden çok şey öğrendiğim başta tez hocam sayın Prof. Dr. İzzet KOÇAK'a ve diğer hocalarım sayın Prof. Dr. Haluk EROL, Prof. Dr. Hakan GEMALMAZ, Prof. Dr. Mehmet DÜNDAR, Yrd. Doç. Dr. Akın Soner AMASYALI'ya minnet ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin ortaya çıkmasında büyük gayret gösteren Prof. Dr. Nil ÇULHACI, Doç. Dr. Sevin KIRDAR, Prof. Dr. Pınar OKYAY hocalarıma da emekleri ve hoşgörülerini için teşekkür ederim.

Ayrıca bu uzun ve güzel eğitim sürecimde tanıma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum asistan doktor arkadaşlarım (Dr. Ercan KAZAN, Dr. Abdullah AKKURT, Dr. Mehmet Şirin ERTEK, Dr. Alper Nesip MANAV)'a, diğer tüm sağlık personeli ve yardımcı sağlık elemanı arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Yılgınlık gösterdiğim zamanlarda enerjileri ve bana olan sonsuz inançları ile motivasyonumun sürekli yüksek kalmasını sağlayan canım aileme sonsuz teşekkürler.

Dr. Mehmet YILDIZHAN

AYDIN, 2014

İÇİNDEKİLER

• ÖNSÖZ	I
• TABLO LİSTESİ	III
• ŞEKİL LİSTESİ	IV
• KISALTMALAR LİSTESİ	V
• RESİM LİSTESİ	VII
• GİRİŞ VE AMAÇ	1
• GENEL BİLGİLER	3
MESANE EMBRİYOLOJİSİ	3
MESANE ANATOMİSİ	3
MESANE HİSTOLOJİSİ	5
MESANE KANSERİ HAKKINDA BİLGİLER	6
Mesane Kanseri Epidemiyolojisi	6
Mesane Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri	6
Mesane Kanseri Histopatolojisi	10
Mesane Kanserlerinin Yayılma Şekilleri	12
Mesane Kanserinin Derecelendirilmesi	14
Mesane Kanserinde Klinik Evrelendirme	22
Mesane Kanserinin Klinik Ve Tanı	25
Mesane Kanserinin Doğal Seyri	35
Mesane Kanserinde Prognostik Faktörler	36
Mesane Kanserinde Tedavi	38
HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS	45
• GEREÇ VE YÖNTEM	49
• BULGULAR	54
• TARTIŞMA	57
• SONUÇ	64
• ÖZET	65
• SUMMARY	66
• KAYNAKLAR	67

TABLO LİSTESİ

Tablo I:	Mesane kanseri histolojik tipleri ve görülme sıklığı	10
Tablo II:	1973 ve 2004 WHO invaziv olmayan ürotelyal lezyonların sınıflandırılması	15
Tablo III:	2009 TNM sınıflaması	23
Tablo IV:	Mesane kanseri klinik evre gruplaması	25
Tablo V:	BTA testleriyle ilgili yapılmış çalışmalar ve sonuçları	31
Tablo VI:	Mesane tümörlerinde risk gruplarına göre sınıflama	38
Tablo VII:	TaT1 tümörlerde risk kategorilerine göre izlem şeması	42
Tablo VIII:	TaT1 tümörlerde risk sınıflamasına göre üst üriner sistem görüntüleme şeması	42
Tablo IX:	TaT1 tümörlerde risk sınıflamasına göre tedavi önerileri	43
Tablo X:	Çalışmadaki hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı	54
Tablo XI:	Çalışmadaki olguların gruplara göre sigara içme durumları	54
Tablo XII:	Çalışmadaki kanserli olguların patolojik evreye göre dağılımları	55
Tablo XIII:	Çalışmadaki kanserli olguların tümör derecesine göre sınıflaması	55
Tablo XIV:	Çalışmadaki grupların HPV (+) lik durumlarına göre dağılımı	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Mesane Tabakaları	5
Şekil 2: 1973 ve 2004 WHO sınıflamasında tümör derece sınıflamasının kıyaslanması	15
Şekil 3: Mesane Kanseri Patolojik Evrelendirilmesi	24
Şekil 4: Mesane Diyagramı	35
Şekil 5: Human Papillomavirüs Kapsid Modeli	45
Şekil 6: Human Papillomavirüs Erken ve Geç Proteinlerinin Sentez Döngüsü	45
Şekil 7: Human Papillomavirüs'ün Epitelyal Hücrelerdeki Döngüsü	46
Şekil 8: Human Papillomavirüs Tip Belirleme Bandı	51

KISALTMALAR LİSTESİ

HPV: Human Papillomavirüs

YR-HPV: Yüksek Riskli Human Papillomavirüs

THK: Transizyonel Hücreli Kanser

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği

UICC: Uluslararası Kanserle Savaş Birliği

TNM: Tümör Nod Metastaz

PUNLMP: Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazm

LGPUC: Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinoma

HGPUC: Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinoma

CİS: Karsinoma In Situ

TUR: Trans Üretral Rezeksiyon

BCG: Bacillus-Calmette-Guerin

IVP: İntravenöz Pyelografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

SPGR: Sagital Spoilt Gradyent

BTA: Bladder Tumor Antigen

NMP: Nuclear Matrix Protein

FDP: Fibrinojen yıkım ürünleri

ELISA: Enzim Lynked Immuno Sorbent Assasy

FDT: Foto Dinamik Tedavi

ALA: Aminolevulinic Asit

HAL: Hexaaminoluvilate

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Mg: Miligram

ml: Mililitre

μ l : Mikrolitre

Dk: Dakika

Sn: Saniye

G: Gravitiy

$^{\circ}$ C: Santigrad Derece

HS: Hibridizasyon Solüsyonu

HC: Hibridizasyon Kontrol

CDS: Konjugat Dilüsyon Solüsyonu

Min: Minimum

Max: Maximum

RESİM LİSTESİ

Resim 1:	İntravenöz pyelografinin sistogram fazında sol üreter orifisi çevresinde mesane tümörüne ait dolma defekti görüntüsü	26
Resim 2:	Mesane tümöründe lümene uzanan kitlenin ultrasonografik görünümü	27
Resim 3 a:	Mesane ön duvarındaki kansere ait sagittal Bilgisayarlı Tomografi kesiti	28
Resim 3 b:	Mesane bütünü duvarlarında bulunan kanserlerin koronal Bilgisayarlı Tomografi kesiti	28
Resim 4:	Mesane sol yan ve ön duvarda işaretlerle gösterilmiş tümoral lezyonun Manyetik Rezonans görüntüsü	29
Resim 5:	Mesane tümörünün sistoskopik görünümü	33
Resim 6:	Mesanedeki lezyonun beyaz ışık ve floresan ışık altındaki görünümü	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri genitoüriner kanserler içinde Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen ikinci kanserdir (1). Dünyada ise tüm kanserler içinde en sık görülen dokuzuncu kanser olma özeliği taşımaktadır (1). Genellikle gelişmiş ülkelerde sıklığı artış göstermektedir. Transizyonel hücreli kanserler % 90 oranında en sık görülen histolojik tip olmakla birlikte skuamoz hücreli kanserler ve adenokanserler mesane de görülen diğer kanser tipleridir (2). Transizyonel hücreli kanser etyolojisinde birçok potansiyel risk faktörleri mevcuttur. Bunlardan sigara, endüstriyel kimyasallar, mesleki karsinojenler, diyetle bulunan nitratlar ve arsenik en çok suçlananlardır (3).

Mesane kanseri gelişimindeki risk faktörleri; genetik ve moleküler anormallikler, kimyasal ve çevresel faktörler, kronik irritasyonlar ve enfeksiyonlar olmak üzere üç sınıfta değerlendirilmektedir (4). Mesaneye yerleşim gösteren çeşitli bakteriyel ya da viral ajanların uzun dönemde mesane epitelinde displastik değişikliklere ve nihayetinde kansere yol açtığı gösterilmiştir (2). Mesane kanseri ve Human Papilloma Virüs (HPV) ilişkisini inceleyen bir çok çalışmada, HPV'nin etyolojik bir ajan olarak gösterilme olasılığı %0-100 arasında değişkenlik göstermektedir (5-7). Çalışmalarda bu denli farklı sonuçların ortaya konmasında kullanılan metodların farklılığı ve coğrafik faktörler ana etken olarak suçlanmıştır (6). Human papilloma virüs'ler yaptıkları hastalıklarla ilişkilendirildiğinde; yüksek riskli olan HPV tipleri 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 71, olası yüksek riskli olan HPV tipleri 26, 53, 66, 68, 73, 82, düşük riskli HPV tipleri ise 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 70,72,81 ve 89'un alt tipi CP6108 olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (8).

Yüksek Riskli Human Papilloma Virüs (YR-HPV) enfeksiyonunun karsinojenik rolünün olduğu bir çok çalışmada açık bir şekilde ortaya konulmuştur (8). YR-HPV'nin serviks uteri, anogenital trakt ve baş-boyun kanseri gibi epitelyal kanserlerde ki etyolojisi kanıtlanmıştır (9,11). Ancak mesane kanseri gelişimindeki rolü net olarak ortaya konulamamıştır. YR-HPV'nin diğer mukozal alanlardan gelişen kanserlerdeki karsinojenik potansiyelinin tam olarak ortaya konulmuş olması nedeniyle, mesane kanserinin en azından başlangıç aşamasında suçlanabilmesini mümkün kılmaktadır (10). HPV'nin cinsel yolla bulaşan bir patojen olması münasebetiyle erkek üretrasının bir rezervuar fonksiyonunun olabileceği söylenmiştir. Mesane kanserinin HPV ile olan ilişkisinde virüsün epiteli tutma eğilimi ve üretranın mesaneye anatomik yakınlığının neden olabileceği düşünülmüştür (11).

Human papillomavirüs enfeksiyonunun cinsel aktif kişilerde görülme sıklığının yüksek olması çeşitli eğitim programlarıyla bulaş sıklığının azaltılabilmesini mümkün kılabilir (12). Uterin servikal kanserlerde human papillomavirüs etyolojisinin kanıtlanmış olması çeşitli aşılama programlarıyla kanser sıklığının azaltılabilmesini sağlamaktadır (11). Mesane kanseri etyolojisinde HPV varlığının kanıtlanması benzer yöntemlerle önleyici tedbirlerin alınmasını sağlayabilir.

Bu çalışmada, mesane kanserinin etyolojisinde human papilloma virüs'ün karsinojenik bir rolünün olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MESANE EMBRİYOLOJİSİ

Embriyonal dönemin dördüncü ve yedinci haftaları arasında, ürorektal septum kloakayı anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüse böler. Kloakal membranın kendisi de, önde ürogenital membran, arkada anal membran kalacak şekilde ikiye bölünür. Primitif ürogenital sinüs üç kısımdan meydana gelmiştir (3).

1) Üst ve en büyük parça mesanedir. Başlangıçta, mesane allontoisle ilişkidir. Allontoisin oblitere olmasının ardından geride mesanenin tepesini göbeğe bağlayan urakus adı verilen fibröz bir kordon kalır. Erişkinlerde, bu ligament median umblikal ligament olarak bilinir (3).

2) Bir sonraki parça, erkeklerde üretranın prostatik ve membranöz parçalarının geliştiği nispeten daha dar bir kanal halindeki ürogenital sinüsün pelvik parçasıdır (3).

3) Son parça da, ürogenital sinüsün fallik parçası olarak da bilinen kalıcı ürogenital sinüsdür. Bu parça, dıştan ürogenital membranla ayrılan, yassılaştırmış bir yapıdır. Hem mezonefrik kanallar ve hem de üreterler mezodermal kaynaklı olduğundan, bu kanalların birleşmesi ile oluşan mesane mukozası da (mesane trigonu) mezodermal kaynaklıdır. Zamanla, trigondaki mezodermal epitel endodermal epitle yer değiştirir ve sonuçta tüm mesanenin içi endodermal kaynaklı epitle döşeli hale gelir (2).

2.2. MESANE ANATOMİSİ

Mesane idrar depolama ve boşaltma görevi yapan, pelvik yerleşimli, içi boş muskuler bir organdır. Mesane, kapasitesi yaşa göre değişmekle beraber erişkinde ortalama 400 mililitre hacme sahip bir organdır. Boş mesane erişkinlerde simfizis pubisin arkasında yer alırken, yeni doğan ve çocuklarda desensus tamamlanmadığı için daha yukarı konumdadır (3).

Mesane içinde üreterlerin açıldığı iki adet orifis vardır. İki orifis ve mesane boynu arasında üçgen şeklinde trigon adı verilen bölge bulunur.

Mesanenin şekli ve konumu boş ve dolu oluşuna göre değişir. Mesanenin en üst noktasını oluşturan apeks, simfizis pubisin hemen yukarısında karın ön duvarına doğru uzanır ve embriyolojik dönemdeki urakusun artığı olan fibröz bir bantla göbeğe bağlanır. Mesanedeki adenokarsinomlar genellikle bu bölgeden kaynaklanırlar. Kadınlarda mesane tabanı, vajen ön duvarı ve uterus, erkeklerde rektumla komşudur, aralarında fasya rektovezikalis (Denonviller fasyası) bulunur. Erkeklerde mesanenin üst yüzeyi tamamen

peritonla kaplı olup, sigmoid kolon ve ince bağırsaklarla, kadınlarda ise uterus ve ince bağırsaklarla komşudur. Mesanenin peritonla örtülü olmayan alt-yan yüzeyleri simfizis pubis, levator ani ve internal obturator kaslarla komşudur. Simfizis pubisle aralarında Retzius aralığı denilen bir aralık vardır. Bu aralıkta gevşek yağ-bağ dokusu ve Santorini ven plexusu bulunur. Mesanenin hareketsiz bölümünü oluşturan mesane boynu prostatın tabanına oturur ve içinde internal sfinkter yer alır (3).

Mesane mukozası, dört-sekiz katlı değişici epitelden oluşup kas tabakasına trigon dışında gevşek submukoza tabakasıyla bağlanmıştır. Submukoza tabakasında (lamina propria) her yöne uzanan elastik ve kollajen liflerden oluşan gevşek bağ dokusu ve kapiller damarlar yer alır.

Kas yapısı (detrusor) belirli bir düzene bağlı olmaksızın her yöne uzanan düz kas liflerinden oluşmuştur. Düz kastan oluşan ve istemli olarak uyarılabilen tek organdır.

Mesane, büyük oranda süperior ve inferior vezikal arter ile beslenir. Kanlanması iyi bir organ olup damarlar arasında zengin anastomozlar vardır. Süperior vezikal arter mesanenin üst ve orta bölümünün kanlanmasını sağlar. Inferior vezikal arter ise mesanenin tabanına, seminal veziküllere ve prostata dallar verir (3).

Çevresi ve adventisyası altında çok zengin ven plexusları bulunur. Bunlardan bir kısmı arterlere paralel seyrederek, bazıları bağımsızdır. Bu plexuslar, mesane ve prostatın ön, yan ve arka yüzlerini kuşatan geniş vezikal ve prostatik venöz plexuslara, ön taraftan penisin dorsal venini de alıp vena iliaka internaya açılırlar (3).

Lenfatikleri, kas tabakaları arasında ve dışında olmak üzere iki plexusta toplanır. Mesanenin üst kısmından çıkan lenf damarları eksternal iliak, alt kısımdan çıkanlar internal iliak, boynundan çıkanlar sakral veya iliak kommunis lenf bezlerine açılırlar (3).

Sempatik lifler, torakal 11-12. ve lomber birinci-ikinci segmentlerden gelir ve sonlanmaları alfa veya beta adrenerjiktir. Mesane tabanı ve proksimal üretrada alfa adrenerjik reseptörler, mesane kubbesi ve yan duvarlarda beta adrenerjik reseptörler daha yoğun olarak bulunur (2).

Parasempatik lifler sakral ikinci-dördüncü segmentlerden gelir. Afferent ve efferent motor ve duyu liflerini taşırlar. Endoderm kaynaklı detrusor kasının motor siniri primer olarak pelvik parasempatik plexustan kaynaklanırken, mezoderm kaynaklı trigon ve üreterin alt ucunun motor siniri sempatik kaynaklıdır. Mesanenin gerilme ve dolgunluk hissi parasempatik sinirlerle taşınırken ağrı, dokunma ve ısı hissi sempatik sinirlerle taşınır (2).

2.3. MESANE HİSTOLOJİSİ

Mesane histolojik olarak mukoza ve submukoza, müsküler tabaka, seroza olmak üzere üç tabakadan oluşur (şekil 1).

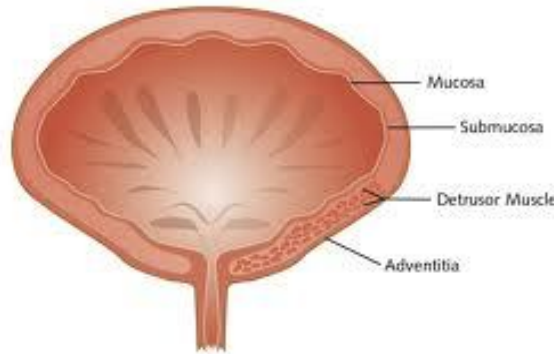
1) *Mukoza ve submukoza*: Mukoza transizyonel (değişici) epitel hücreleri ile döşenmiştir. Transizyonel epitel hücreleri mesane boş iken dört-sekiz, dolu iken iki-üç kat hücreden oluşan tabakalar halinde dizilirler (3). Mesane boş iken oval ve kuboid yapıda olan hücreler, mesane dolunca basınç etkisiyle yassı epitele dönüşür (3).

Yüzeyel tabakada, tek sıralı eozinofilik sitoplazmalı heksagonal umbrella (şemsiye) hücreler bulunur. Bu tabaka sülfatlanmış polisakkaritler (glikozaminoglikan) ile kaplıdır. Orta tabaka; alçak kolumnar, küboidal, oval geniş sitoplazmalı lizozim ve sitoplazmik veziküller içeren hücrelerden oluşur. Bazal tabaka; düzenli bir bazal lamina üzerinde ve ona yapışık olarak bulunan tek sıralı küboidal hücrelerden oluşmaktadır (2).

Lamina propria zengin bir damar ağı içerir. Lenfatik damarlar, elastik liflerden oluşan gevşek bağ dokusu bulunur. Damar ağına yakın seyreden düzenli veya düzensiz şekilde düz kas demetleri bulunur. Bu kas demetleri musklaris mukoza'yı oluştururlar. Mesane tümör evrelemesinde bu bölgede görülen tümörler bazen kas invazyonu yapmış izlenimi vererek yanlış evrelemeye neden olabilir (2).

2) *Müsküler tabaka*: İte ve dışta longitudinal, ortada sirküler seyirli kas demetleri bulunur. Mesane kas yapısı belirli bir düzene bağlı olmaksızın her yöne uzanan kas liflerinden oluşmuştur. Detrusor olarak adlandırılan bu yapı ancak mesane boynunda belirgin  tabaka oluşturur (3).

3) *Seroza*: Fibroelastik bir tabaka olup içinde kan damarları, küçük sinirler ve çok küçük ganglionlar bulunur. Çok sayıda yağ hcreci mevcuttur. Bu gerçek bir seroza yapısında değildir (3).



şekil 1: Mesane tabakaları

2.4. MESANE KANSERİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER

2.4.1. EPİDEMİYOLOJİ

Mesane kanseri; her yıl 330.000'den fazla yeni hastanın olduğu ve bu hastalık nedeniyle yılda 130.000'den fazla ölümün gerçekleştiği, dünya çapında dokuzuncu sıklıkta tanı konulan en yaygın kanserlerden biridir (13). Erkeklerde, yaklaşık olarak kadınlardan 4 kat daha fazla görülmektedir (13). Herhangi bir zaman diliminde dünya çapında 2.7 milyon insanın mesane kanseri hikayesi bulunmaktadır (13). Mesane kanseri insidansı yaşla beraber her iki cinsiyette eşit oranda artmaktadır (14). Nüfus yaşlanmasının doğal sonuçlarından biri de, insidansı ileri yaşlarda artan mesane kanseri sıklığının artmasıdır. Mesane kanseri aslında bir yaşlı hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama tanı konulma yaşı 72'dir (16). Yeni tanı konulan hastaların yüzde doksanı altmış yaşın üzerindedir (15). Yine, 60 yaş ve üzeri popülasyonda en sık görülen ikinci kanser türüdür. Mesane kanseri 40 yaşından önce nadirdir. Ancak mesane kanserinin genel olarak görülme sıklığı giderek artmaktadır (15). Son 50 yılda mesane kanseri insidansı yüzde elli artmıştır (4).

Türkiye'ye ait ilk nüfus tabanlı veriler, mesane kanserlerinin ülkemizde tüm kanserler içinde en yaygın kanserlerden biri olduğunu göstermektedir (17). Eser ve arkadaşları'nın (17) 2006 yılında sekiz il'in kanser kayıt verilerine göre yapmış oldukları çalışmada, mesane kanserinin yaşa standardize insidans hızı erkeklerde 100.000'de 19,6 ve kadınlarda 100.000'de 2,5 olarak belirlenmiştir.

Mesane tümörlerinin ülkemizde daha çok Karadeniz Bölgesi'nde görüldüğü belirtilmişse de; son yıllardaki istatistiklerle bunu İç Anadolu ve Ege Bölgesi paylaşmaktadır (3,17). Bu bölgelerdeki mesane tümörü insidansı Doğu ve Güney Doğu Anadolu Bölgeleri'ne göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (3).

2.4.2. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

1.Sosyal sınıf: Sosyoekonomik düzeyin çok fakirden zengine beş sınıfa ayrılarak incelendiği bir çalışmada erkek/kadın ve ırk/etnik köken etkisi dikkate alındığında dahi sosyal sınıf derecesinin artması ile mesane kanserinin arttığı gösterilmiştir (18).

2.Sigara: Sigara, erkeklerdeki ürotelyal kanserlerin %50-60'ı, kadınlardaki ürotelyal kanserlerin ise %20-30'u ile ilişkili bulunmuştur ve mesane kanseri için belirlenmiş en önemli risk faktörüdür (19). Sigara kullanımının mesane kanseri gelişme riskini üç-dört kat arttırdığı

gösterilmiştir (20). Sigara, nitrozaminler, 2-naftilamin ve 4-aminobifenil gibi mesane kanserine yol açtığı bilinen aromatik aminler içermektedir.

3.Meslek: On dokuzuncu yüzyılın sonlarında Rehn (21) anilin boyalarının ürotelyal karsinojenler olduğunu bildirmiş, daha sonraları aktif karsinojenlerin anilin boyalarının metabolitleri olduğu anlaşılmıştır. İşyerinde beta naftilamin, boyalar, yağlar, benzin, çinko ve kromun da içinde bulunduğu çeşitli kimyasal maddelerle temas, olguların %18 ile %40'ında mesane kanseri ile ilişkili bulunmuştur (22). Toz boya, deri işleme, metal mühendisliği ve organik kimyasallar ile uğrasan kimselerde riskin arttığı bilinmektedir (2).

4.Kronik idrar yolu enfeksiyonları ve şistozomiasis: Kronik mesane enfeksiyonlarının yassı hücreli mesane tümörlerine neden olduğu bilinmektedir (23). Ancak prospektif çalışmalarda herhangi bir bakteriyel veya viral ajanın mesane kanserine yol açtığı gösterilememiştir (66). Schistosoma haematobium enfeksiyonu bulunan hastalarda yassı hücreli mesane tümörü insidansı belirgin olarak artmaktadır (24).

5.Kahve ve Sentetik tatlandırıcılar: Kahve içiminin tümöre neden olduğu bir varsayımdan ibarettir. Ancak içimin çok yaygın olması; beraberinde sigara ve suni tatlandırıcının da kullanılması bu ilişkiye neden olabilir (25). Yüksek dozda alınan suni tatlandırıcının (sakarin ve siklamat içeren) kemirici hayvanlarda mesane kanseri yaptığı gösterilmiştir (26).

6.Saç boyaları: Saç boyalarındaki mesane kanseri riskinden sorumlu etyolojik ajanın arilaminler olduğu düşünülmektedir (27). Bu ilişkide N-asetil transferaz-iki yavaş asetilatörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (27). Oldukça kuvvetli olan saç boyası, mesane kanseri ilişkisi gösterilmiştir (27). Amerikan Kanser Derneği'nin ikinci kanser önleme çalışması, 500.000'den fazla kadının 16 yıllık takibinden sonra kadınlar arasındaki kanser ölüm oranının devamlı saç boyası kullanımı ile ilgisi olmadığını göstermiştir (28).

7.Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar: Analjeziklerden fenasetinin aşırı kullanımı (5-10 yıllık bir zaman içinde 5-15 kilogram) pelvis renaliste ve mesane transizyonel hücreli karsinoması ile ilişkilendirilmiştir (29). Olguların çoğunluğunu kadınlar oluşturur. Fenasetinin kimyasal yapısı anilin boyalarına benzer.

8.Siklofosfamid: Malign neoplazmların, özellikle lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılan alkilleyici bir ajan olan siklofosfamid, açık bir doz cevap ilişkisiyle mesane kanseri ilişkisini arttırır. Ancak bu ilişkinin ilacın immünsüpresif etkisinden mi yoksa karsinogenezi indüklenmesinden mi kaynaklandığı henüz net olarak bilinmemektedir. Her iki etkinin birlikte olması muhtemeldir. Siklofosfamidin mesane

toksisitesinden sorumlu metabolitinin akrolein olduğu bilinmektedir (64). Siklofosfamid alan hastalarda altı-onüç yıllık bir dönemde mesane kanserine yakalanma riski yaklaşık dokuz kat artmaktadır (65). Ancak olgu-kontrollü epidemiyolojik çalışmada formal olarak bu ilişki gösterilememiştir (30). Bu tümörlerin çoğu tanı anında muskuler tabakaya invaze olmuş yüksek gradeli tümörler olup, olgular sporadik transizyonel hücre karsinomalı hastalara göre daha genç bir yaş ortalamasına sahiptir ve her iki cinsiyet için dağılımları eşittir (31).

9.Radyoterapi: Mesane kanseri için bilinen risk faktörüdür. Serviks ya da over karsinomu nedeniyle radyoterapi görmüş kadınlarda yalnız cerrahi tedavi gören kadınlara oranla mesane kanseri gelişme oranı iki-dört kat artmıştır (32).

10.Diyetsel faktörler: Meyve ve sebzeler karsinojenik maddelerin detoksifikasyonunda rol oynayan önemli komponentler içermektedir. Bu nedenle, DNA hasarlanmasını ve oksidatif hasarı önlerler. Özellikle diyetle fazla miktarda C vitamini ve karotenoid tüketiminin, sigara içenlerde üç-dört aminobifenil-hemoglobin komplekslerini azalttığı ve mesane kanseri riskinde azalma yaptığı gösterilmiştir (33).

11.Triptofan metabolitleri: Mesane kanseri olgularında üriner triptofan düzeylerinin arttığı ve düzey arttıkça tümör nüksünün arttığı bildirilmiştir (34). Bazı hastalarda pridoksin kullanımının üriner triptofan metabolit düzeyini normale döndürdüğü gösterilmiştir. Nitekim yüzeysel mesane tümörlerinde pridoksin uygulanması erken tümör rekürrensini belirgin olarak azaltmaktadır (35). Ancak sonraki çalışmalarda endojen triptofan metabolitlerinin mesane kanseri gelişimine anlamlı katkı sağlamadığı gösterilmiştir (36).

12.Kalıtım: Mesane tümürlü olguların çoğunda kalıtım için güçlü epidemiyolojik kanıtlar bulunmamaktadır (37).

13.Diğer risk faktörleri: İçme suyunda arsenik miktarının yüksek olduğu coğrafik bölgelerde endemik mesane kanseri olgularının artmış olduğu gösterilmiştir (38). Böbrek transplantasyonu alıcısı olanlar, kullanılan immünsüpresif ilaçlar nedeniyle uzun dönemde mesane kanseri yanı sıra diğer bir çok kansere eğilimlidir (39).

Şu ana kadarki veriler en azından bazı mesane kanserlerinin karsinojen bağımlı olduğunu göstermektedir. Karsinojenlerin genom değişimi ile malign transformasyonu başlattıkları düşünülmektedir (40). Kanser hücrelerinin en önemli özelliklerinden biride gen ekspresyonunda ortaya çıkan büyük değişikliklerdir. Tanı konulduğunda, çoğu kez, aynı tümör içerisindeki hücrelerde çok değişik tiplerde genetik bozukluklar ve hücresel heterojenite görülebilir. Tümör hücrelerinde görülen bu heterojenite kanser dokusunun çok

farklı biyolojik yeteneklere sahip olmasını, en önemlisi tedavi girişimlerine kolayca karşı koymasını sağlar (2). Multiselüler bir organizmada karsinogenez sonucu oluşan fenotipik özellikler, hücreler üzerinde tek tek kimyasal, fiziksel, biyolojik veya genetik hasarlar ile bunların kombinasyonları nedeniyle ortaya çıkar. Biyolojik, kimyasal ve fiziksel karsinojenler kronik olarak uygulandığında hücrelerde tek veya daha fazla sayıda mutasyona neden olabilirler. Sonuç olarak, diğer kanserler gibi mesane kanseri de pek çok genetik değişikliğin bir arada yada birbirini izleyen biçimde hücre siklusunda ortaya çıkmasıyla kendini gösteren ve kontrolsüz hücre çoğalması, invazyon ve nihayet metastaz ile karakterize bir süreç olarak gelişmektedir.

Önemli olan noktalardan bir diğeri de, bu karsinojenik ajanlar tarafından oluşturulan değişikliklerden etkilenen moleküler hedef yapılardır. Bu hedefler protoonkogen/onkogen ve tümör baskılayıcı (supresör) gen olarak adlandırılan iki ana gen grubundan oluşmaktadır. Bu genler normalde hücreler içinde zaten bulunmaktadır. Ancak karsinojenik süreç içinde bunların aktive (onkogen) yada inaktive edilmeleri (tümör baskılayıcı gen) gerekmektedir. Onkogen, geniş, tanımı ile, bir hücrede eksprese edildiğinde dominant biçimde malign fenotipin ortaya çıkmasına yol açan bir gendir (2).

Hücrel onkogenler ilk defa, normal hücrelerde transformasyon yeteneğine sahip retroviruslerde tanımlanmıştır (41). Virüsler hücrel genleri transdüksiyon yolu ile (hücreleri enfekte ettiklerinde) alırlar. Hücrelerde var olan ve hücre fonksiyonları için gerekli olan bu normal memeli genleri protoonkogen olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca onkogenik virüsler enfekte ettikleri hücrelerde Deoksiribo-Nükleik-Asit (DNA)'de yapısal değişikliklere yol açabilirler (3).

Kanser gelişiminin ilk aşaması oldukça yaygın bir olay olup, sıklıkla spontan olarak da ortaya çıkabilir. Eğer dış etkenler ile oluşan mutasyonlar bir kenara bırakılırsa, hücrenin normal şartlarda DNA replikasyonu sırasında ortaya çıkan ve tamir sistemleri tarafından fark edilmeyen DNA yapım hataları (spontan mutasyon) vardır. Bunun sonucu olarak her bölünme sırasında yaklaşık bir milyonda bir hücrede bir gende mutasyon olması olasılığı vardır (3).

Bilinen onkogenlerin sayısı zaman içinde giderek artmış ve günümüzde 60'dan fazla onkogen tanımlanmıştır. Onkogenler değişik genetik veya moleküler mekanizmalar ile ortaya çıkabilirler. Bunlar arasında DNA amplifikasyonları, düzenleyici genetik bölgelerin kaybı, nokta mutasyonlar, kromozal translokasyon, yeniden düzenlenme veya delesyonlar ile

retroviral transdüksiyon sayılabilir (2). Bu günkü bilgilerimizin ışığı altında kanser hücresinde birden fazla ve birbirini izleyen mutasyonların ortaya çıkışının da tümör oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (2). Onkogenler tümör dokusunda aktive halde bulunurlar yada anormal biçimde ekprese edilirler. Neoplastik transformasyonun ortaya çıkması için genellikle çok sayıda onkogen ekspresyonu gereklidir. Bütün bu genetik değişikliklerin sonucu olarak hücre siklusu normal düzenini kaybeder ve sonuçta ortaya kontrolsüz bir hücre çoğalması çıkar.

Onkogenlerin yapımından sorumlu oldukları (şifrelerini taşıdıkları) polipeptid yapıdaki moleküller, hücre yüzeyinde etkilerini gösteren büyüme faktörleri yada bunların reseptörleri olabilir. Ya da bu onkoproteinler hücre yüzeyinden sinyalleri sitoplazmaya taşıyan veya çekirdek içinde bu sinyaller sonucunda ortaya çıkan genetik cevabı düzenleyen görevlere sahip olabilirler. Bir diğer bölümü ise hücre çekirdeğinde etkili proteinlerin yapımından sorumlu olabilir. Böylelikle onkogen ürünü olan nükleer proteinler diğer genleri aktive eden transkripsiyon faktörü olarak etkilerini gösterebilirler (2).

2.4.3. MESANE KANSERİ HİSTOPATOLOJİSİ

Normal mesane ürotelyumu üç ile sekiz katman kalınlığındadır (3). Bir ya da daha fazla tabakadan oluşan ara hücreler bazal hücre tabakasının üzerinde yer alır. En yüzeysel tabaka ise büyük, düz ve şemsiye hücrelerinden oluşur. Ürotelyum lamina propria bazal membranı üzerinde yerleşir. Lamina propria, içinde düz kas lifleri bulunan tunika muskularis propriayı içerir. Mesane kanserlerinin %98'i epitelyal kanserlerden oluşmaktadır. Bunların %90'ı değişici epitel hücreli kanser, %3-5'i skuamoz hücreli kanser, %1'i adenokanser ve %1'i de diğer histolojik tiplerden oluşmaktadır (42) (Tablo I).

Tablo I : Mesane kanseri histolojik tipleri ve görülme sıklığı

Histolojik tip	Görülme sıklığı (%)
Değişici epitel hücreli karsinom	90
Skuamoz hücreli karsinom	3-5
Adenokarsinom	2
Diğer histolojik tipler	1

2.4.3.1. Değişici Epitel Hücreli Karsinom (Ürotelyal Karsinom)

Mesane kanserlerinin %90'dan fazlası değişici epitel hücreli karsinomdur (43). Bu kanserler, epitel hücre tabakaları sayısında artış, mukozanın papiller katlanmaları, hücre polaritesinin kaybı, bazaldan yüzeye anormal hücre olgunlaşması, dev hücreler, nükleer sıkışıklık, artmış çekirdek/sitoplazma oranı, kromatinde fazlalaşma şeklinde histopatolojik yapı gösterirler (2). Bu tablo enflamatuvar, reaktif veya rejeneratif bazı durumlarda da aynı şekilde gözlenebilir (44).

Değişici epitel hücreli karsinomlar; papiller, infiltratif, nodüler, mikst ya da intraepitelyal (karsinoma in situ) şekilde görülebilir (2). Tunika muscularis mukozanın düz kas hücrelerine kanser invazyonu, mesane detrusor kası invazyonu ile karışabilir (45). Bu endoskopik biyopsi veya transüretal rezeksiyonla alınan örneklerin bir kısmında sorun yaratmaktadır. En sık olarak trigon ve mesane tabanı bölgesinde yerleşmesine rağmen, mesane içinde herhangi bir yerde de gelişebilir (42). Değişici epitel hücreli karsinomların %70'i papiller, %10'u nodüler, %20'si mikst halde bulunur (2).

2.4.3.2. Skuamoz Hücreli Karsinom

Farklı coğrafik bölgelerde mesanenin skuamoz hücreli karsinomunun prevalansı değişkenlik göstermektedir. İngiltere'de mesane kanserlerinin %1'ini oluşturuyorken Amerika'da %3-7 arasında değişmektedir (44, 46). Skuamoz hücreli karsinomlar mesane karsinomlarının %1-7'sini oluşturmakla beraber şistozoma haematobium enfeksiyonuna bağlı olarak Mısır'da %75 sıklıkla görülür (47). Bu tür kanserler mesane transisyonel hücreli kansere yakalanmış kişilere oranla ortalama 10 ile 20 yaş daha genç kimselerde görülmektedir (2).

Skuamoz hücreli karsinomlar genellikle üriner taşlar, uzun süreli kateter kullanımı, mesane divertikülü gibi olayların neden olduğu kronik mesane irritasyonu sonucu meydana gelir (48). Bunların çoğu paraplejik olgulardır ve paraplejik olguların %80'inde mesanede skuamoz değişiklikler vardır, bunların da yaklaşık %5'inde skuamoz hücreli karsinom gelişir (48). Tanı konulduğunda hastalık çoğu kez ileri evrede olduğundan genellikle prognoz kötüdür. Ayrıca skuamoz hücreli karsinomun Schistosoma Haematobium enfeksiyonuna bağlı olarak meydana gelen bir tipi daha vardır (47). Bu tipte olan kanserler ekzofitik, nodüler ve dallanan lezyonlar olup genellikle iyi diferansiyedir ve lenf nodu, uzak metastaz oranları daha düşüktür (47,48). Uzak metastaz oranının daha düşük olma nedeninin

kronik schistosoma enfeksiyonuna bağı kapiller ve lenfatik fibroze mi yoksa bu tümörlerin göreceli daha düşük histolojik grade sahip olmasından mı kaynaklandığı tam olarak anlaşılamamıştır (47,49). Bu olgularda ortalama yaş daha düşüktür ve hastalık nispeten daha selim seyreder (2).

2.4.3.3. Adenokarsinom

Adenokarsinom primer mesane kanserlerinin %2'sinden daha azını oluşturur (50). Üç kategoride incelenir.

- Primer vezikal
- Urakal
- Metastatik

Ayrıca adenokarsinomlar intestinal üriner konduitlerde, augmentasyonlarda, poşlarda ve üreterosigmoidostomili olgularda ortaya çıkar (51). Primer vezikal olanların mesane de en çok görüldüğü alanlar mesane tabanı ve kubbesidir. Ekstrofik mesanelerde en sık görülen tiptir (52). Adenokarsinomaların çoğu kötü diferansiye ve invazivdirler (2). Karsinoma in situ'dan daha çok sistitis glandularis ile ilişkilidir (2). Urakal karsinoma son derece nadir görülür. Mesanenin dışından gelişen genellikle adenokarsinoma olmakla birlikte, primer olarak tansizyonel hücreli, skuamoz hücreli ya da sarkom şeklinde olabilir. Mesane adenokarsinomlarının en sık görülen türlerinden bir tanesi de metastatik ya da invaziv olanlardır (53). Primer odak rektum, mide, endometrium, meme, prostat veya overler olabilir (54).

2.4.4. MESANE KANSERLERİNİN YAYILMA ŞEKİLLERİ

2.4.4.1. Lokal Yayılım

Mesane kanserlerinin lokal invazyonu üç şekilde gerçekleşir. En sık görülen şekli tümörlerin %60 oranında bir blok halinde mukoza altına invaze olduğu durumdur Tümörlerin %25'inde temas şeklinde invazyon ve sadece %10'unda normal görünümlü mukoza altında büyüyen lateral yayılım görülür (2) . Tümör hücrelerinin meydana getirdiği enzimler bazal membranda dejenerasyona neden olur ve tümör öncelikle bazal membranı aşp musküler dokuya ve serozaya yayılır. Submukoza ve musküler dokudaki kan damarları ve lenfatiklere tümör hücreleri girerek, uzak veya bölgesel lenf bezi metastazları meydana gelir. Kas invazyonu ile uzak metastazlar arasında anlamlı bir ilişki vardır (55). Lokal yayılım ile tümör

mesane içinde orifislere ve trigona, mesane dışında ise üreter, uterus, vajina, üretra, prostat ve rektuma yayılabilir (56).

2.4.4.2. İmplantasyon

Mesane kanseri, karın duvarına, ürotelyal tabakaları zedelenmiş mukozaya, rezeke edilmiş prostatik fossaya veya travmatize edilmiş üretraya implante olabilir, implantasyon yüksek grade'li tümörlerde daha sık görülür (57). Benzer şekilde, endoskopik rezeksiyon sırasında mesanenin yanlışlıkla perfore edilmesi tümör ekimi ya da metastaza yol açabilirse de bu çok sık görülen bir durum değildir (58).

2.4.4.3. Metastatik Yayılım

İyi diferansiye ya da orta derecede diferansiye yüzeyel papiller tümörü olan hastaların %5'inde, yüksek dereceli yüzeyel kanseri olan hastaların da %20'sinde en sonunda vasküler veya lenfatik invazyon görülür (2). Yüzeyel kanseri olan bazı hastalarda uzak metastaz bulunur ve bu hastaların büyük çoğunluğu lezyonları patolojik evreleme sırasında daha düşük gösterilen aslında kasa inaziv tümörleri olan hastalardır (59). Mesane kanserinden ölen olgularda yapılmış otopsi çalışmaları, olguların yaklaşık %25'inde pelvik lenf nodu metastazı olmadığını göstermiştir (60). Mesane kanserinin en sık metastaz yaptığı yer pelvik lenf nodları olup, olguların yaklaşık %78'inde görülür (61). Bunların içinde, %16 paravezikal lenf bezleri, %74 obturator lenf bezleri, %65 eksternal iliak lenf bezleri tutulumu vardır (61). Mesane kanserinin en sık hematojen metastaz yaptığı organlar; %38 karaciğer, %36 akciğer, %27 kemik (vertebra), %21 adrenal bezi ve %13 barsaklardır (62).

2.4.5. MESANE KANSERİNİN DERECELENDİRİLMESİ

Mesane kanserli hastaların yaklaşık %75-85'inde hastalık mukoza (evre Ta-karsinoma in situ) veya submukozaya (evre T1) sınırlıdır. 1998'de non-invaziv ürotelyal tümörlerin yeni bir sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği'nce (International Society of Urologic Patology-ISUP) teklif edildi. Bu yeni sınıflama sistemi WHO tarafından 2004'te yayınlandı. Yeni WHO/ISUP sınıflaması „Düşük Malignite Potansiyeli olan Papiller Ürotelyal Neoplazmlar (Papiller Ürotelyal Neoplasms with Low Malignancy Potential-PUNLMP) ile Düşük Derece Ürotelyal

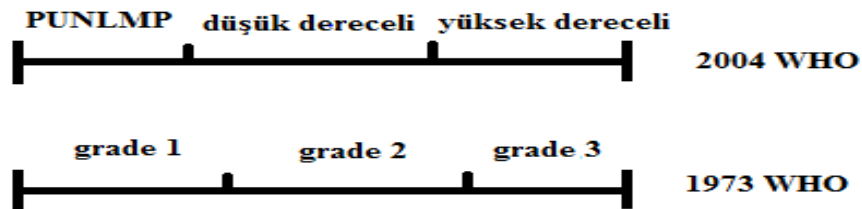
Neoplazmlar (Low Grade Papiller Urotelial Neoplasm-LGPUN) ve Yüksek Derece Ürotelyal Neoplazmları (High Grade Papiller Urotelial Neoplasm-HGPUN) ayırt etmektedir (67).

1973 WHO sınıflamasında tanımlanan ve çelişki konusu olan orta grup 2004 sınıflamasında elimine edilmiştir. Risk potansiyeline göre tümörü daha iyi sınıfladığından ve tümörlerde uniform bir teşhis elde edilmesi nedeniyle, 2004 WHO sınıflamasının kullanımı desteklenmektedir (67,68). 1973 ve 2004 WHO sınıflaması Tablo II’de gösterilmiştir. Mesane kanseri için üzerinde uzlaşılmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır (67,68). Bununla beraber, 2004 WHO sınıflaması daha fazla klinik çalışmalarla doğrulanıncaya kadar, tümörler 1973 ve 2004 WHO sınıflandırmalarının her ikisi de kullanılarak derecelendirilmelidir (67,68).

1973 WHO derelendirmesinde kullanılan sistem tümör hücrelerinin anaplazi derecesini esas alır. Buna göre karsinomlar iyi, orta ve kötü diferansiye tümörler olarak gruplandırılır. Tümörün derecesi ve evresi arasında sıkı bir ilişki vardır. Buna göre iyi ve orta derece diferansiye tümörler yüzeysel olmaya meyilli iken, az diferansiye tipte olanlar daha çok kas invaziv olmaya meyillidir (4).

Tümör hücresinde anaplazi kriterleri: Epitelyal hücre tabakası sayısının artması, anormal hücre olgunlaşması, dev hücreler, çekirdek/sitoplazma oranında artma, çekirdekçiğin belirginleşmesi, kromatin kümeleşmesi, hücre polaritesinin kaybı, mitotik bölünme sayısının artmasıdır (2).

Dünya Sağlık Örgütü’nün 1973 sınıflamasında grade 1 olan lezyonlar düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi ve düşük dereceli neoplaziler ve grade 2 lezyonların bir kısmı düşük dereceli ve bir kısmı da yüksek dereceli neoplaziler, grade 3 lezyonlar ise yüksek dereceli lezyonlar olacak şekilde 2004 WHO sınıflamasında tekrar sınıflandırılmıştır (Şekil 2) (67).



Şekil 2 : 1973 ve 2004 WHO sınıflamasında tümör derece sınıflamasının kıyaslanması (67)

Tablo II: 1973 ve 2004 WHO invaziv olmayan ürotelyal lezyonların sınıflandırılması (67)

İNVAZİV OLMAYAN ÜROTELYAL LEZYONLAR İÇİN 1973 WHO SINIFLAMASI	
Ürotelyal papilloma	
Grade 1: iyi diferansiye	
Grade 2: orta derece diferansiye	
Grade 3: kötü diferansiye	
İNVAZİV OLMAYAN ÜROTELYAL LEZYONLAR İÇİN 2004 WHO SINIFLAMASI	
Flat (Düz) lezyonlar	
Ürotelyal hiperplazi	
Ürotelyal atipi	
- Reaktif atipi	
- Anlamı anlaşılamayan atipi	
Ürotelyal displazi	
Ürotelyal karsinoma in situ	
Papiller lezyonlar	
Ürotelyal papilloma	
Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (PUNLMP)	
Düşük dereceli papiller ürotelyal neoplazm (LGPUN)	
Yüksek dereceli papiller ürotelyal neoplazm (HGPUN)	

İNVAZİV OLMAYAN ÜROTELYAL LEZYONLAR İÇİN 1973 WHO SINIFLAMASI

Papilloma (Grade 0): Normal mesane mukozasının ince fibrovasküler bir çekirdeği örtmesi ile oluşmuş papiller bir lezyondur. Papillomların yediden fazla epitelyal hücre tabakası yoktur ve histolojik olarak bir anormallik göstermezler (3). Bu lezyonlar ürotelyal kanserlerden farklı olarak son derece nadir görülürler ve endoskopik rezeksiyon sonrası hemen hemen hiç nüksetmezler. Bundan dolayı eğer tek başına görülürse kural olarak, benign bir neoplazm olarak kabul edilir (5).

İyi diferansiye tümörler (Grade I): İnce fibrovasküler bir sap ve yedi tabakadan fazla hücreden oluşan kalınlaşmış epitel ihtiva eder. Hücreler sadece belirgin anaplazi ve pleomorfizm gösterirler. Çekirdek/sitoplazma oranı artmıştır. Nükleer membran belirgindir. Nadir mitotik şekillere rastlanır. Mukoza tarafından çevrelendikleri takdirde bunlar, WHO (World Health Organization) ve ISUP (International Society of Urologic Pathology) tarafından düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal tümörler olarak adlandırılmaktadır (2). Bununla birlikte tek başlarına saptandıklarında bile genellikle nüksederler ve nüks tümörler daha yüksek histolojik derece ve evrede olabilir (67). PUNLMP, malign sitolojik özellikleri olmayan ama normal ürotelyal hücrelerin papiller bir konfigürasyonda gözlendiği lezyonlardır. Progresyon riskleri önemsiz olmakla beraber, tamamıyla benign değildir ve tekrarlama eğilimleri vardır.

Orta derecede diferansiye tümörler (Grade II): Geniş fibrovasküler bir çekirdek içerirler. Tabandan yüzeye doğru hücresel olgunlaşma dağılımı daha fazla olan ve hücre polarite kaybı daha yüksek olan tümörlerdir. Çekirdek/sitoplazma oranı daha fazla olmakla birlikte, daha fazla nükleer pleomorfizm görülür ve çekirdekçik daha belirgindir. Mitotik şekillere de daha sık rastlanır. Bu tümörler WHO ve ISUP sınıflandırmasında düşük dereceli (low grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır (67).

Kötü diferansiye tümörler (Grade III): WHO ve ISUP'un yeni sınıflandırmasında yüksek dereceli (high grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır. Tabandan yüzeye doğru gidildikçe hücrelerde farklılaşma görülmez. Yüksek çekirdek/sitoplazma oranıyla birlikte belirgin nükleer pleomorfizm göze çarpar. Mitotik şekillere sık rastlanır (2).

2.4.5.1. YÜZEYEL MESANE KANSERLERİ

Mukozaya sınırlı bir papiller tümör TNM sistemine göre evre Ta olarak sınıflandırılır. Lamina propria'ya invaze tümörler evre T1 olarak sınıflandırılırlar. Ta ve T1 tümörler Trans-Üretral Rezeksiyon (Trans-Urethral Resection-TUR) ile çıkarılabileceğinden, yüzeysel mesane kanseri başlığı altında gruplandırılırlar. Ayrıca, karsinoma in situ (Cis) olarak sınıflandırılan düz, mukozaya sınırlı yüksek-derece tümörler de bu başlık altına dahildir. Bununla beraber, moleküler biyoloji teknikleri ve klinik tecrübeler, Cis ve T1 lezyonlarının

yüksek derecede malignite ve invazyon potansiyellerini göstermiştir. Dolayısıyla, yüzeyel mesane kanseri terimi suboptimal bir tanımlamadır (67).

2.4.5.1.1. FLAT (DÜZ) LEZYONLAR

2.4.5.1.1.1. Ürotelyal Hiperplazi

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

Flat Ürotelyal Hiperplazi: Geçmişte flat ürotelyal hiperplazi yedi hücreden daha fazla kalınlıkta ürotelyum için tanımlanırdı. Bugün ortak fikir sitolojik atipi olmaksızın mukozanın belirgin kalınlaşmasıdır.

Papiller Ürotelyal Hiperplazi: Genelde asemptomatikler ve papiller ürotelyal neoplazmlar için rutin sistoskopi taramalarında saptanırlar. Genelde ince, belli belirsiz dallanma veya papiller büyüme gösteren değişik kalınlıkta atipisiz ürotelyum ile karakterizedir. Çoğunlukla bir veya daha az küçük dilate papiller gelişim gösteren vasküler kor içermeyen lezyonlardır. Papiller neoplazmlarda görülen papiller dallanmalar görülmez. Papiller hiperplazi ile papiller ürotelyal neoplazi arasındaki ilişki tartışmalı olmakla beraber papiller ürotelyal neoplazmların geçmişinde hem öncü hemde eş zamanlı eşlik ettiği düşünülmektedir (69).

2.4.5.1.1.2. Ürotelyal Atipili Flat (Düz) Lezyonlar

Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (WHO/ISUP) ürotelyumun invaziv olmayan lezyonları olan flat lezyonlarının tanımlanmalarında yeni bir fikir birliğine vardılar. Karsinoma in situ, displazi, anlamı bilinmeyen atipi, reaktif atipi gibi lezyonların biyolojik potansiyeli önceden öngörülemez (70).

Reaktif (İnflamatuvar) Atipi: Akut veya kronik inflamasyonlu ürotelyumun nükleer anomalilerinden meydana gelir. Reaktif atipide santral belirgin nükleollü nükleus; uniform, genişçe ve vezikülerdir. Mitotik figürler sıklıkla olabilir.

Anlamı Anlaşılamayan Atipi: Bazı vakalarda reaktif ve neoplastik atipi arasında farkı görmek zordur. Belirgin inflamasyon, sitolojik atipi, genişlemiş nükleus, büyük nükleol olarak tanımlanır. Histolojinin nükleer atipi yapıp yapmayacağı belirsizdir, displastik hücrelerin üstüne süperempoze olabileceği gibi pür reaktifde olabilir.

2.4.5.1.1.3. Ürotelyal Displazi (Low Grade İntraürotelyal Neoplazi)

Displazi terimi normal ürotelyum ve karsinoma insitu (şiddetli displazi) arasındaki epitelyal değişikliktir. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli normal epitelyal polaritede saptanmayan bazal yerleşimli çekirdeklere sahiptir. Displastik epitelyum artmış hücre katmanları ve mitotik resimler içermez (2). Cheng ve arkadaşları orta derecede displaziye sahip 26 hastadan dördü'nde (%15) yüksek grade'li ürotelyal kanser tespit etmişlerdir (71).

Displazi en çok epitelde görülür ve hücrelerde tek biçimliliğin kaybı yanında yapısal düzenlemenin kaybolması olarak da tanımlanır. Displazi her zaman kanseri göstermediği gibi, mutlaka kansere de ilerlemez (72). Displazide genişlemiş nükleus ile değişik büyüklük ve şekillerde hücre ve bazen disorganizasyon görülür. Displastik lezyonlar tipik olarak mesanenin ürotelyal neoplazilerinde görülür, bu tür lezyonları olmayan hastalarda sık değildirler (69). Geleneksel olarak orta ve yüksek grade displazi WHO tarafından low grade, high grade/Karsinoma in situ olarak bölündü. Low grade displazi nükleer büyüme, kaba kromatin ve farklı nükleer şekilli sitolojik anomaliler içerir. Atipik hücreler bazal ve intermediate hücre tabakasıdır. Mitotik figürler genelde yoktur veya ürotelyumun en alt tabakasıdır, süperfisiyel tabaka sağlamdır. High grade displazi/karsinoma in situ olarak tanımlanan lezyonları tam kat atipi, artmış nükleus/sitoplazma oranı, nükleer hiperkromazi ve irregülerite ile karakterizedir. Mitotik aktivite bazen olabilir, sıklıkla ürotelyumun üst katmanlarındadır, atipik mitoz nadiren görülür (73).

2.4.5.1.1.4. Karsinoma İn Situ

Yüzeyel, intraepitelyal ve anaplastik bir değişici epitel hücreli karsinomdur. Sistoskopik olarak eritematöz, kadife gibi yamalı bohça şeklinde görülür. Histolojik olarak az

diferansiye transizyonel hücreler epiteli kuşatmıştır. Karsinoma in situ asemptomatik olabilir veya disüri, pollaküri, acil işeme hissi gibi şiddetli semptomlara sebep olabilir (69). Tümör hücrelerinin zayıf tutunmaları nedeniyle idrarın sitopatolojik çalışmalarında %80-90 olguda pozitif sonuç alınır (2). Erkeklerde daha sık görülür. Semptomlar alt üriner sistem semptomları, üriner sistem enfeksiyonu, nörojenik mesane veya interstisyel sistit şeklinde yanlış yorumlanabilir (74).

Karsinoma in situ nadiren iyi diferansiye yüzeyel mesane kanserli olgularda görülse de %25-75 oranda yüksek dereceli yüzeyel mesane kanserlerinde bulunur (2). Bunların %40-83'ü ilerleyerek kasa invaziv hale dönüşür (75). Karsinoma in situ'lu olgular yüksek tümör rekürrens hızı gösterirler. Herhangi bir tedavi verilmezse %54 oranında ilerleyerek kas invaziv kanser haline gelir (78). Bunun yanında multipl tümörlü olgular da daha sıktır. Daha önceleri radikal sistektomi önerilirken daha sonraki çalışmalar uzun klinik seyri olduğunu ve intravezikal tedaviye cevap verdiğini göstermiştir (76). En etkili intravezikal ajanın Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) olduğu, tümör tekrarlamasını ve ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir (76,77). Hastaların %60-70'inde tam yanıt almak mümkündür (67).

Ürotelyumun flat lezyonları içerisinde bazı vakalarda invaziv kanserin prekürsörü olarak tanımlanıyor (74). Diğer adı yüksek dereceli intraürotelyal neoplazidir. Primer karsinoma in situ ürotelyal neoplazilerin % 1-3'ünden azında, papiller neoplazmların ise % 7-15'inde görülür (74). Ürotelyal karsinoma in situ yüksek derece papiller ve/veya ürotelyal karsinom vakalarının % 90'ında görülür (74). Ürotelyal karsinoma in situ nükleomegali, hiperkromazi, pleomorfizm, orta ve üst ürotelyumda mitotik aktivite tanı kriterleridir. Karsinoma in situ tanısı için bu sitolojik özelliklerin ürotelyumu tam kat tutması gerekmez.

Karsinoma in situ'nun, pleomorfik büyük hücreli, pleomorfizm içermeyen büyük hücreli, küçük hücreli, clinging, ürotelyum kanserizasyon, pagetoid, komşu ürotelyumun üst veya altından ilerleyen (undermining tip veya overriding tip) gibi tipleri mevcuttur.

Karsinoma in situdaki sitolojik değişiklikler: Nükleomegali, nükleer pleomorfizm, düzensiz nükleer membranlar, hiperkromazi, makronükleol, yuvarlak nükleer şekil, orta üst ürotelyumda mitozlar.

Karsinoma in situdaki yapısal değişiklikler: Bazal membrana dik yerleşim gösteren ürotelyal hücrelerde polarite kaybolmuştur. Nükleusların kalabalıklaşması ve üst üste binmesi, ürotelyum kalınlığında düzensizlik (hiperplastik, incelmış, dökülmüş) görülür (79).

2.4.5.1.2. PAPILLER LEZYONLAR

2.4.5.1.2.1. Ürotelyal Papilloma

Santral fibrovasküler kor içeren papiller büyüme gösteren normal kalınlık ve sitoloji de ürotelyum olarak tanımlanır. Düşük insidanda görülürler. Tüm ürotelyal papiller lezyonların %1'den azını oluştururlar (1). Mesane posterior veya lateral duvarında üreteral orifise yakın izlenirler. Tekrarlama oranı % 0-8 arasındadır (1). Erkek / Kadın oranı : 1,9/1 dir. Lezyonlar farklı papiller uzanımlar gösterir, bazı vakalarda ara sıra dallanmalar ile karakterizedir ancak füzyon görülmez. Stromada ödem ve serpinti halinde inflamatuvar hücreler, atipisiz epitelyum ve superfisiyel (umbrella) hücrelerinde sıklıkla belirginleşme görülebilir. Mitoz nadirdir veya yoktur, bazale lokalize ve anormal değildir (74).

2.4.5.1.2.2. İnverted Papillom

Sitolojik olarak normal- hafif atipi içeren hücrelerden oluşan endofitik gelişim paterni gösteren ürotelyal tümörlerdir. Sıklıkla vakalar mesane trigonundan gelişen üç santimetreden küçük soliter polipoid lezyonlar olup, üreter, renal pelvis veya üretrada da bulunurlar (81). Tekrarlama oranı %1'den azdır (80).

İnverted papillomun genel özellikleri: (82)

Yüzeyi; düzgün kubbe biçiminde, fokal ekzofitik, sitolojik normal, intakttır.

Büyüme paterni; endofitik , ekspansil, kordlar, trabeküller, mürskülaris propriaya veya lamina propriaya invazyon yoktur.

Sitolojik özellikleri: Düzenli polarize, iğsi ve palizadlanma gösteren hücreler, diffüz ve kuvvetli sitolojik atipi yoktur.

Biyolojik potansiyeli: Benign özelliktedir.

İnverted papillomun diğeri isimleri inverted adenoma ve brunnian adenomadır.

Tüm yaş gruplarında az oranda da çocuklarda görülürler. Ortalama görülme yaşı 64 dür (4). Erkek/Kadın oranı 4/1 dir. Hastalar sıklıkla hematüri ve irritatif semptomlarla gelirler. İnverted papillomların büyüme paternleri içerisinde bazaloid, hiperplastik, iğsi hücreli, nöroendokrin hücreler, çoğunlukla miks formlar bulunur. Nonkeratinize skuamöz metaplazi sıktır. İnverted papillomlar genelde diploiddir, ilişkili ürotelyal karsinomlar ise anöploiddir (2).

2.4.5.1.2.3. Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazm

Papiller ürotelyal tümörlerin ekzofitik ürotelyal papillomasına benzerdir, ancak normal ürotelyum kalınlığını aşan artmış hücreli proliferasyon görülür. Erkek/Kadın oranı 5/1 dir. Ortalama tanı yaşı 65'dir. Tümör üreteral orifise yakın, lateral ve posterior duvarlarda görülür. En sık klinik bulgu mikroskobik hematüridir (83). Tümör tekrarlama oranı %17-62, evre ilerlemesi %4 ve tümöre bağlı mortalite %2'den azdır (83). İlk takip sistoskapisinde tümör görülmeyen hastaların %68'inde beş yıllık takip sonunda tümör görülmemiştir (83). Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmda papilla ayırıcıdır, zayıf ve füzyonsuz atipi yoktur veya minimaldir. Normale göre hücre yoğunluğu artmıştır. Polarite korunur, nükleer ve yapısal özelliklerde minimal değişiklikler görülür. Nükleus normale göre büyümüştür. Bazal tabakada palizadlanma ve şemsiye hücrelerinin korunması sık görülür (3).

2.4.5.1.2.4. İnvaziv Olmayan Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

Ortalama tanı yaşı 70'dir. Erkek/Kadın oranı 3/1 dir. En sık semptom makroskobik veya mikroskobik hematüridir. Yüksek evreli tümöre ilerleme oranı %3-10, tekrarlama oranı %34-78 arasındadır (81). Tümör sıklıkla minimal füzyon ve dallanma gösteren zayıf papiller uzanımlar ile karakterizedir. Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazm'a göre nükleusta polarite, büyüklük, şekil ve kromatin değişiklikleri ile kolayca tanınır. Nükleus üniform büyüklük ile hafif şekil, kontür ve kromatin dağılım farklılıkları içerir. Nükleol belli belirsiz olabilir. Mitoz sık değildir ve herhangi bir seviyede olabilir ancak en sık bazaldedir (1).

2.4.5.1.2.5. İnvaziv Olmayan Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

Makroskobik veya mikroskobik hematüri hakim semptomdur. İnvaziv kansere ilerleme oranı yüksek (%8-35), tekrarlama oranı %34-74 olan ekzofitik papiller büyüyen lezyonlardır (84). Endoskopik lezyonları papillerden nodüler/solid sesil lezyonlara kadar değişiktir. Hastalar tek veya multipl tümörlü olabilirler. Tümör papiller yapı ile karakterizedir, papillalar dallanmış ve kaynaşmış olabileceği gibi bazen incede olabilirler. İnvaziv olmayan düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom'dan nükleer polarite, büyüklük, şekil ve kromatin içeriğinde belirgin değişiklikler ile kolaylıkla ayırt edilir. Nükleusta orta belirgin pleomorfizm ile farklı büyüklük ve düzensiz kromatin dağılımı sıklıkla görülür. Nükleol belirgindir. Mitoz sıklığı, atipik olabilir, yüzeyel tabakada herhangi bir seviyede olabilir (74).

2.4.5.1.3. İNVAZİV MESANE KANSERİ

Kas invaziv olmayan mesane kanserinin, tekrarlama ve ilerleme oranı, tümör derecesi ve lamina propria invazyonu ile ilişkilidir (45). Yüzeyel mesane kanserlerinin kas invaziv hale gelme oranları: pTa olanlarda %6-25, pT1 olanlarda %27-48 arasında değişmektedir (68).

İnvaziv mesane karsinomları genelde tümörün yüzeyel kas tabakasına invaze olduğu T2a ile pelvik duvar veya abdominal duvara invaze olduğu T4b arasındaki durumu ifade eder (67, 85, 86). Beş yıllık sağkalım oranı genellikle %40-60 arasında bildirilmiştir (85). Son yıllarda önemli oranda artmamıştır. Cerrahi öncesi tedavi olmaksızın 5 yıllık sağkalımın pT1 için %75, pT2 için %63, pT3 için %31 ve pT4 evresi için %21 olduğu bildirilmiştir (68). Genel olarak, çoğu ülkede radikal sistektomi kas invaziv mesane kanserlerinde altın standart tedavidir (4).

Sistektominin primer endikasyonu, kas invaziv mesane kanserleridir (T2-T4a, N0-NX, M0). Diğer endikasyonlar multiple ve/veya üç santimetreden büyük T1 ve yüksek dereceli tümörü olan, karsinoma in situ'nun eşlik ettiği pT1 yüksek dereceli tümörü olan, tekrarlayan pT1 yüksek dereceli tümörleri olan, prostatik üretrada karsinoma in situ ve pT1 yüksek dereceli tümörü olan ve ürotelyal karsinomanın mikropapiller varyantının olduğu hastalardır (68,86).

2.4.6. MESANE KANSERİNDE KLİNİK EVRELENDİRME

Mesane kanserinin tedavisini ve prognozunu tayin edebilmek için klinik olarak tümörün lokalizasyonunun, mesane duvarına infiltrasyon olup olmadığının, infiltrasyon varsa derinliğinin, lokal veya uzak metastazlarının olup olmadığının bilinmesi, yani tam olarak evrelendirilmesi gereklidir. 1992 yılında UICC tarafından kabul edilen TNM sınıflaması, geniş kabul görmüştür.

2002 yılında güncellenen TNM sınıflandırması mesane duvarındaki bütün infiltrasyonları kapsamaması (T2a mesane kas tabakasının iç yarısının tutulumu, T2b dış yarısının tutulumu) nedeniyle, 1992 yılında yapılan ilk TNM sınıflandırmasından farklıdır. 2009 yılında yedinci kez güncellenen TNM sınıflaması, 2002 yılındaki son güncellemeden farklılık göstermemektedir (67).

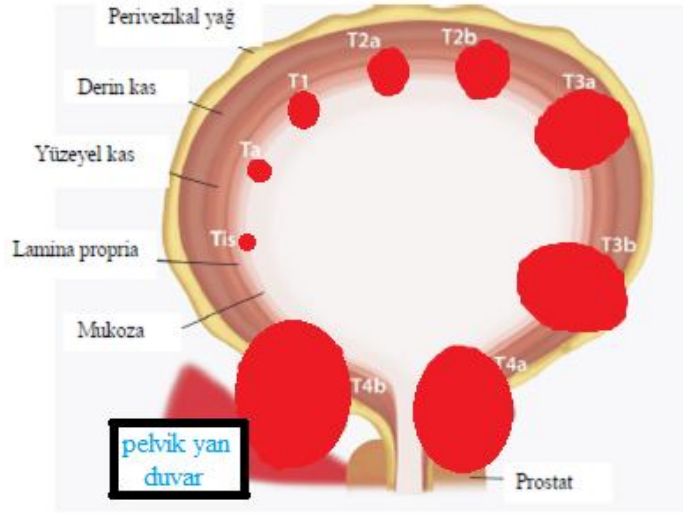
Günümüzde mesane kanseri evrelemesi TNM sınıflamasına göre yapılmaktadır. T: tümörün mesanedeki durumu ve sirayet ettiği derinliği ifade eder

N: mesane kanserinin lenf bezlerine sirayet edip etmediğini ifade eder.
M: mesane kanserinin uzak organlara yayılımının olup olmadığını ifade eder. 2009 yılı TNM sınıflaması Tablo III’ de gösterilmiştir.

Tablo III : 2009 TNM sınıflaması

T – Primer Tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Ta	Non-invaziv papiller karsinom
Tis	Karsinoma in situ: “flat” tümör
T1	Tümör epitel altı konnektif dokuyu tutmuş
T2	Tümör kas dokusunu tutmuş
T2a	Tümör yüzeysel kas dokusunu tutmuş (iç yarı)
T2b	Tümör derin kas dokusunu tutmuş (dış yarı)
T3	Tümör perivezikal dokuyu tutmuş
T3a	Mikroskopik olarak
T3b	Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)
T4	Tümör; prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar gibi yapıları tutmuş
T4a	Tümör prostat, uterus veya vajinayı tutmuş
T4b	Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutmuş
N – Lenf Nodları	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek bir lenf nodunda 2cm veya daha küçük metastazlar
N2	Tek bir lenf nodunda 2cm den büyük, 5cm den küçük metastazlar, ya da multipl lenf nodlarında 5cm den büyük olmayan metastazlar
N3	Bir lenf nodunda 5cm den büyük metastazlar
M – Uzak Metastazlar	
MX	Uzak metastazlar değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastazlar

Mesane duvarını içten dışa doğru mukoza, submukoza, kas tabakası (yüzeysel ve derin) ve mesane çevresindeki yağ tabakası oluşturur. Mesanedeki tümör mukoza tabakasından çıkıp derin tabakalara sirayet ettikçe “T” derecesi artmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3: Mesane Kanseri Patolojik Evrelendirilmesi

Hastada mevcut olan tümörün T evresi, lenf nodu tutulumu ve metastaz durumu birlikte değerlendirilerek klinik evresi ortaya konur. Klinik evresine göre takip ve tedavi protokolü şekillendirilir (4). Klinik evreleme Tablo IV’de gösterilmiştir.

Tablo IV: Mesane kanseri klinik evreleme

KLİNİK EVRELEME			
Stage 0a	Ta	N0	M0
Stage 0is	Tis	N0	M0
Stage 1	T1	N0	M0
Stage 2	T2a,b	N0	M0
Stage 3	T3a,b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage 4	T4b	N0	M0
	Herhangi bir T	N1, N2, N3	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.4.7. MESANE KANSERİNDE KLİNİK VE TANI

2.4.7.1. Erken Tanı Ve Semptomlar

Mesane tümörlerinde erken semptom daha iyi bir prognozun işaretidir (2). Mesane kanserinde en sık ve ilk gözlenen semptom hematüridir (87). Ağrısız gross hematüri yeni tanı alan hastaların %85'inde ana semptomdur (88). Gross hematüri hastaların %12'si mesane kanseri ile ilişkilidir (89). Mikroskopik hematürisi olan hastaların %4.1'i mesane kanseri riski taşır (90). Hematürinin derecesi tümörün yayılımı ile uyumlu değildir. Hematüri; hasta tarafından makroskopik olarak yada rutin bir idrar tahlilinde tespit edilebilir. Herhangi bir derecedeki hematüride; hematürinin diğer potansiyel sebeplerinden biri (böbrek taşı, bakteriyel sistit, v.b.) tespit edilmişse bile; mesane kanseri açısından da değerlendirilmesi gereklidir.

Mesane kanserli hasta irritabl idrar yapma şikayeti ile de müracaat edebilir. Hastada sıkışma hissi, dizüri ve artmış idrar sıklığı gibi şikayetler olabilir. Bu semptomlar sıklıkla bakteriyel sistitin göstergesi olmasına rağmen; hematüri olsun yada olmasın, inatçı semptomlarda bakteriyel kültürün negatifliği, Cis gibi mesane kanserinin varlığı ihtimalini araştırmaya teşvik etmelidir (67). Elli yaşın üzerindeki hastaların dışında asemptomatik mikroskopik hematürisi olan hastalarda nasıl bir yol izleneceği henüz netleşmemiştir (2).

2.4.7.2. Fizik Muayene

Parmakla rektal muayene ve bimanuel pelvik palpasyonu içeren fizik muayene; hematüri vakalarında önerilmektedir (26). Ancak mesane kanserli hastaların %85'i ilk müracaat esnasında yüzeysel bir tümöre sahiptir. Bu yüzden; eşlik eden bir patolojinin dışlanması haricinde, fizik muayenenin katkısı sınırlıdır. Lokal ileri hastalıkta pelvik kitle palpe edilebilir. Bu nedenle anestezi altında, transüretral rezeksiyondan önce veya sonra bimanuel muayene yapılmalıdır (1,67).

2.4.7.3. Görüntüleme

2.4.7.3.1. İntravenöz Pyelografi : Büyük tümörler mesanede dolma defekti olarak görülebilirler veya invaziv tümörlerde mesane duvarının simetrik olarak genişleyemediği görülebilir. İntra Venöz Pyelografi (İVP); kalikslerde, renal pelvisde ve üreterlerde dolum defekti yapan bir tümörü, ve üreter orifisindeki invaziv bir mesane tümörüne ya da üreteral tümöre bağlı oluşan hidronefrozu saptamada da kullanılabilir (2). İlk tanıda IVP'nin rutin

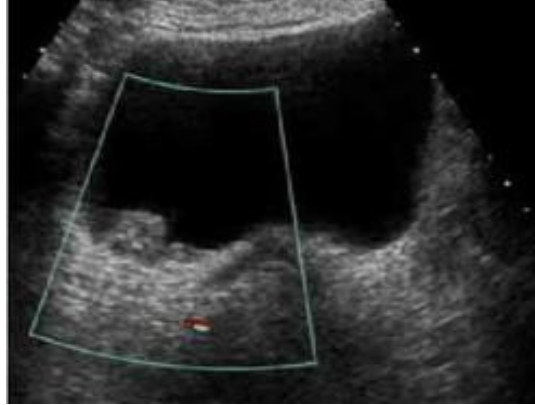
yapılması ihtiyacı, bu metodun uygulanması ile saptanan önemli bulguların insidansının az olması sebebi ile son dönemde sorgulanır haldedir (2). Hillman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (91), mesane tümörü olduğu bilinen hastaların sadece %60'ında tümörler İVP ile gösterilebilmiştir. Mesane kanserli hastaların %0,5-1,7'sinde aynı zamanda üst üriner sistemde tümör olma olasılığı mevcuttur (92). Üst üriner sistemde bulunan bu lezyonları tanımlamada İVP oldukça faydalı olabilmektedir.



Resim 1: İntravenöz pyelografinin sistogram fazında sol üreter orifisi çevresinde mesane tümörüne ait dolma defekti görüntüsü (93)

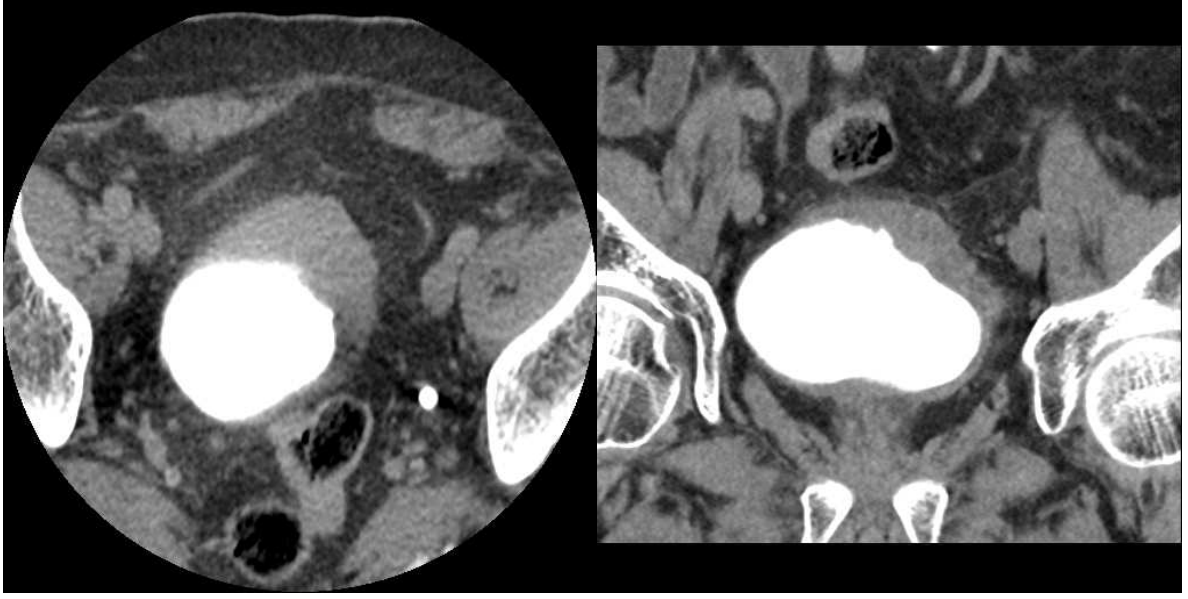
2.4.7.3.2. Ultrasonografi: Ultrasonografi (USG) uygulaması kolay, ucuz ve güvenli bir tetkik aracı olması nedeniyle hematüri ile başvuran hastanın değerlendirilmesinde kullanılması gereken bir görüntüleme yöntemidir ancak alt üriner sistem tümörlerinin görüntülenmesinde yararı azdır (1). USG'de mesane lümenine uzanan kitleler genelde tanınabilmesine karşın, mesane duvarı trabekulasyonları yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. USG ile mesane duvarlarının doğru değerlendirilebilmesi için mesanenin tamamıyla dolu ve gergin durumda olması önemlidir (95). USG'nin tümörü saptamadaki başarısı tümörün boyutu ve yerleşim yerine göre değişmektedir (95). Boyutu 0,5 cm'den küçük olan, mesane boynu, ön duvar ile mesane kubbesinde yerleşim gösteren tümörlerin saptanması zor olmasına karşın, yan ve arka duvarlarda yerleşim gösteren 0,5 cm'den büyük tümörlerde USG'nin tanısallık doğruluğu %95'e yaklaşmaktadır (95). Sistoskopi ile değerlendirilmesi zor olan divertikül içi tümörlerin değerlendirilmesinde de özellikle faydalı bir tetkiktir (95). Kitle içindeki kan akımını saptayarak mesane içindeki tümörü, pıhtı veya

tortudan ayırt etmeye yardımcı olduğu için doppler USG kullanımında mümkündür (96). Ancak mesane duvarının tutulum derecesi ve mesane dışına yayılım transabdominal USG ile kesin bir şekilde değerlendirilemez (96). Resim 2 'de mesane trigonunun sağ tarafında yerleşim gösteren ve lümene uzanan papiller tümoral kitlenin ultrasonografik görüntüsü gösterilmiştir.



Resim 2 : Mesane tümöründe lümene uzanan kitlenin ultrasonografik görünümü (93)

2.4.7.3.3. Bilgisayarlı Tomografi : Bilgisayarlı Tomografi (BT) %79-90 duyarlılık ve %91-94 özgüllük ile mesane kanseri değerlendirmesinde en duyarlı görüntüleme yöntemi olmakla birlikte üst üriner sistem lezyonlarının ortaya konmasında İVP ve USG'den daha üstün bir tetkiktir (97). Mesane kubbesi ve boynundaki lezyonların değerlendirilmesinde BT yetersiz kalabilmektedir. Güncel pratikte mesane tümörlü ve hematurili hastaların değerlendirilmesinde BT ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir (98). BT mesane duvarı invazyon derinliğini net olarak ortaya koyamadığı için ileri evre tümörlerin alt evreleri arasında kesin bir ayrım yapılmasını sağlayamaz. Uygun şekilde yapılan BT ile batin içi organ ve lenf nodu metastazı hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Lenf nodu tutulumu testpitinde BT'nin doğruluk payı %73-92 arasında değişmektedir ve genellikle lenf nodu tutulumunun BT ile düşük evreleme eğiliminde olduğu görülmüştür (98,99). Bilgisayarlı Tomografi ile lokal mesane kanseri evrelemesi için bildirilen doğruluk payı %60 civarındadır (99). Mesane sol yan duvar ve ön duvarda bulunan lümene uzanım gösteren mesane kanserine ait Bilgisayarlı Tomografi görüntülemesinin sagittal ve koronal kesitleri Resim 3'de gösterilmiştir.



a

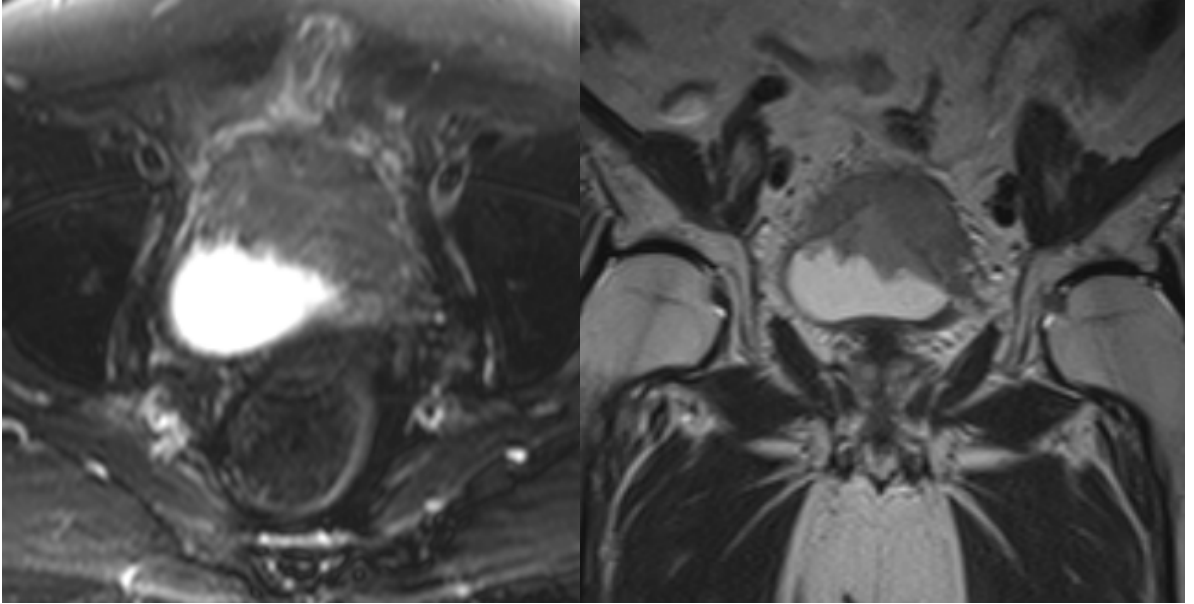
b

Resim 3 a: Mesane ön ve sol duvarındaki kansere ait sagittal Bilgisayarlı Tomografi kesiti

Resim 3 b: Mesanenin ön ve sol duvarlarında bulunan kanserlerin koronal Bilgisayarlı Tomografi kesiti (94)

2.4.7.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme: Mükemmel intrinsik doku kontrastına bağlı olarak Manyetik Rezonans (MR)'da mesane tümörlerinin daha üstün lokalizasyon ve karakter tespiti mümkündür. Standart bir MR protokolü üç planlı sagittal, aksiyal ve oblik koronal T2 hızlı spin-eko sekansından oluşur. Buna ek olarak yağ saturasyonu ve sagittal spoilt gradiyent (SPGR) sekanslarıyla birlikte veya tek başına T1 spin-eko yapılır. T1 ağırlıklı görüntüler tümörün endoluminal komponentinin gösterilmesinde ve perivezikal yağ infiltrasyonunun ölçülmesinde değerlidir. T2 ağırlıklı görüntülerde yağ saturasyonu kullanılmadıysa mesane duvarının sinyal yoğunluğu az ve perivezikal yağ fazla görünür. Mesane kanserleri T2 ağırlıklı görüntülerde orta-yüksek sinyal yoğunluğuna sahiptir ve normal kas tabakasından daha büyük sinyali vardır. T2 ağırlıklı görüntülerde tümöre komşu düşük sinyalli mesane duvarının korunması yüzeysel tümörü gösterir. Tümörün prostat, uterus ve vajina gibi komşu organlara invazyonu da T2 ağırlıklı sekansta daha iyi değerlendirilir. Üç boyutlu yüksek çözünürlüklü MR tekniği kullanılarak; 10 mm'den büyük çaplı oval nodlarda ve 8 mm'den büyük çaplı yuvarlak nodlarda lenf nodu metastazını tespit edilmesinde daha yüksek doğruluk elde edilmiştir (100).

Mesane karsinomunun lokal evrelemesinde MR görüntülemenin BT taramadan daha üstün olduğu düşünülmektedir (100). Yönlendirilmiş çoklu düzlemsel görüntüleme ve daha üstün intrinsik doku kontrastı mesane kubbesi, trigon, prostat ve seminal veziküller gibi komşu organların daha iyi görüntülenmesini sağlar. Mesane kanserinin tüm evrelemesinde MR'ın bildirilen doğruluğu %60 ile 85 arasında iken, lokal evrelemede %73 ile 96 arasında değişir (100). Mesane kanserinde ekstravezikal yayılımın evrelemesi için gadolinyum kontrastlı MR'ın yayınlanmış toplam evreleme doğruluğu %73 ile 100'dür (100). Mesane sol yan ve ön duvarda bulunan mesane dışına yayılım gösteren mesane kanserine ait Manyetik Rezonans Görüntülemenin sagittal ve koronal kesitleri Resim 4'de gösterilmiştir.



Resim 4: Mesane sol yan ve ön duvarda işaretlenmiş tümöral lezyonun sagittal ve koronal Manyetik Rezonans görüntüleri (94)

2.4.7.4. Kemik Taraması

Rutin kemik taramasının klinik önemi; infiltratif tümörü olan hastalarda total sistektomi öncesinde yükselmiş alkalen fosfataz ve kemik ağrısı yakınması olanlarda anlamlı olabilir (2).

2.4.7.5. İdrar Sitolojisi

Yüksek dereceli malignite veya Cis varlığında idrarda veya mesane yıkantı suyunda dökülmüş kanser hücrelerinin değerlendirilmesi kısmen faydalıdır (2). Hasta hidrate edilerek kanser hücrelerinin daha iyi değerlendirilmesi sağlanabilir.

Sitoloji için incelenecek idrar, sabahın ilk idrarı olmamalıdır. Üst üriner traktın veya mesanenin görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi negatif olsa bile; idrar sitolojisinin pozitif olması üriner sistemin herhangi bir yerinde tümör olduğunu gösterir. Ayrıca, idrar sitolojisinin negatif olması da düşük dereceli bir tümörün varlığını ekarte ettirmez (2). Sitolojik yorum problemli olabilir; hücre sayısının az olması, atipi, dejeneratif değişiklikler ve teropötik değişiklikler bu zorluklara katkıda bulunur (2). Bunlar, ürotelyal malignitelerin araştırılması için idrarda daha değerli olabilecek çalışmaların yapılmasını teşvik etmiştir.

Karsinom olguları sitolojik özelliklerine göre düşük veya yüksek derece ile uyumlu şeklinde ayrılır. Reaktif olgularla düşük dereceli karsinomların ayırımı zordur. Yüksek derece papiller karsinom ve in situ karsinomlarda ise sensitivite ve spesifite çok yüksektir. Yüksek derece tümör hücreleri biyopside olduğu gibi belirgin derecede neoplastik sitolojik özellikler gösterirler. Ancak hücre sayısı her zaman neoplazi ve onun derecesi ile ilişki göstermeyebilir. Yüzeyel ürotelyumun kalmadığı bir invaziv yüksek derece karsinomda çok az sayıda neoplastik hücre bulunabilmektedir.

Literatürde düşük derece karsinomlarda sitolojik incelemenin tanısal doğruluk değeri orijinal çalışmalarda spontan idrar örnekleri için %17- %70, mesane yıkama sıvıları için %70- %98 olarak bildirilmiştir. Yüksek derece papiller karsinom ve in situ karsinomlarda bu oran her iki örnek türü için de %95-100 düzeyindedir. İn situ karsinom alanı sistoskopik incelemede fark edilemeyebileceğinden, yüksek sensitivite ve spesifite önem taşır. Çünkü in situ lezyonlar çoğunlukla invaziv yüksek grade, multifokal tümörlere eşlik ederler (101,102).

2.4.7.6. Yeni Testler

Son yıllarda, idrar belirteçlerinin değerlendirilmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. BTA (Bladder Tumor Antigen), NMP 22 (Nuclear Matrix Protein), fibrinojen yıkım ürünleri, Quanticyt and Immunocyt kullanılabilirler. Bunların birçoğunun mesane kanseri için daha yüksek sensitivitesi, daha düşük spesifitesi vardır. Bu nedenle yanlış pozitif testler gereksiz görüntülemeye ve mesane biopsilerine yol açar. Bu gibi testlerin, yüzeyel mesane kanserindeki karar verme sürecinde, tedavi ve prognozda ilave bilgiler sağlanıp sağlanmayacağı konuyla ilgili çok merkezli prospektif verilerin mevcut olmaması nedeniyle, henüz bilinmemektedir.

2.4.7.6.1. *Bladder tumor antigen (BTA)-stat ve BTA-trak testleri:* Mesane kanser hücresinde üretilen insan kompleman faktör H ilişkili proteini idrarda saptama esasına dayanır. BTA-Stat testi iki farklı monoklonal antikor kullanılan kalitatif bir immünoassaydır. Duyarlılığı %36-89 arasında değişir (103). Özgüllüğü sağlıklı kişilerde yüksektir (%97). Fakat benign genitoüriner hastalıklarda (hematüri, benign prostat hiperplazisi, üriner taş, sistit, nefrit) %46'ya kadar düşer. Bu durum zaten serumda sürekli 0,5 mg miktarında bulunan kompleman faktör H'nin idrarda bulunan eritrositlere bağlanmasıyla yanlış pozitif sonuçlara yol açmasına neden olur. BTA-Trak testi ise kantitatif bir elisa testi olup, kompleman faktör H ve kompleman faktör H bağımlı proteine karşı iki monoklonal antikor kullanılır. BTA Trak testinin genel duyarlılığı %66 ve özgüllüğü %69 olarak belirlenmiştir. BTA-trak testinin düşük derece tümörlerdeki doğruluk oranı BTA-Stat testten daha iyidir. Bu testin de kullanılmasını sınırlayan en önemli faktör yüksek yanlış pozitiflik oranlarıdır (104).

Tablo V: BTA testleriyle ilgili yapılmış çalışmalar ve sonuçları (105)

Çalışma	Hasta sayısı	Sensitivite sitoloji (%)	Sensitivite BTA Stat (%)	Spesivite sitoloji (%)	Spesivite BTA Stat (%)
Ellis ark	216	25	68	-	75-97
Thomas ark.	220	33	66	99	69-76
Heicappel ark	411	-	72	-	50.5
İrani ark.	81	-	77.5	-	-

2.4.7.6.2. *Nükleer matriks protein (NMP) 22 Testi:* Nükleer matriks protein hücre çekirdeğinin internal çatısının bir parçasıdır ve Deoksiribo-Nükleik Asit (DNA) replikasyon, transkripsiyon ve Ribo-Nükleik-Asit (RNA)'ya aktarılması ve muhtemelen gen ekspresyonunun regülasyonunda rol oynar. Bu protein mitoz esnasında oluşan iğ cisimcikleri ile ilişkilidir ve yavru hücrelerde kromatidlerin uygun ve düzenli dağılımından sorumlu olabilir. Mitoz esnasında kromatidlerin uygun olmayan dağılımı oluştuğunda örneğin mesane tümörlerinde olduğu gibi, normal mesane epitel hücreleri ile karşılaştırıldığında tümöral hücrelerde nükleer mitotik apparatus proteinlerinde 25 kat fazla artış vardır. Normal doku ve transizyonel hücrelerle karşılaştırıldığında kanser dokusunda nükleer mitotik apparatus

proteinlerinde en az 10 kat artış vardır. Değişik çalışmalarda NMP-22'nin duyarlılığı %47-100 arasında değişmektedir. Bu geniş varyasyon tümör büyüklüğünden, histolojik derecesinden, evresinden ve farklı kestirim değerlerinin kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Testin özgüllüğü düşüktür (%60-80). Özellikle böbrek taşı, benign prostat hiperplazisi, sistit, idrar yolu enfeksiyonu gibi durumlarda %40'a geriler (106).

2.4.7.6.3. Fibrinojen yıkım ürünleri (FDP): Kanser hücreleri vasküler endotelyal büyüme faktörü denen vasküler endoteli indükleyen bir anjiyogenik faktör üretirler (2). Bu faktör tümör dokusunda damar geçirgenliğini artırır. Bu da plazminojen, fibrinojen, pıhtılaşma faktörleri gibi kan ve plazma proteinlerinin ekstravasküler aralığa geçişine neden olur. Fibrinojen fibrine çevrilir ve plazminojene bağlanarak plazmine çevirir. Potent bir proteolitik enzim olan plazmin fibrinojen ve fibrini FDP parçalar. FDP dolaşıma geçer ayrıca mesane kanserli hastalarda idrarda ölçülebilir. Fibrin yıkım ürünleri sağlıklı kişilerin idrarında ya yoktur ya da son derece azdır. Bazı inflamatuvar olaylarda idrar da FDP saptanabilir ancak genel kanı idrarda FDP saptanması transizyonel hücreli kanser lehine yorumlanır. Tümör evre ve derecesi arttıkça idrarda FDP artmaktadır. İdrar FDP test yüzeysel mesane tümörlü hastaların takibinde kullanılmalıdır. Ancak sitoloji ile birleştirildiğinde duyarlılığı artmaktadır (birlikte kullanıldığında bu oran %75-80 'lere yükselmektedir.)

2.4.7.6.4. İmmunocyt: Bu testte mesane tümörlü hastalarda mesaneye dökülen tümör hücreleri içeren idrar örnekleri kullanılır. Üç florasan boyalı monoklonal antikorlar kullanılarak değerlendirme yapılır. Bu florasan monoklonal antikorlar: 19A211, M344 ve LDQ10' dur. Bu testin en önemli avantajı düşük dereceli ve iyi diferansiye tümörleri belirleme oranı yüksektir. Dezavantajı ise yanlış pozitiflik ve negatiflik oranı yüksektir ve deneyimli bir sitopatologa ihtiyaç duyulmasıdır.

Diğer araştırma aşamasında olan testler; hiyaluridik asit-hyaluridaz, telomeraz, sitokeratinler, UBC rapid test, Doku polipeptit spesifik antijen assay (TPS), Doku polipeptit antijen (TPA), Cytokeratin 19-20 assay, cadherin E, mikrosatellit DNA analizi, BLCA-4, quanticyt nükleer karyometridir.

2.4.7.7. Sistoskopi ve Transüretal Rezeksiyon

Mesane kanserinin tanısı sistoskopi ve çıkarılan materyalin patolojik değerlendirilmesi ile konur. Eğer yapılan tetkiklerde mesane kanseri saptanmış ise veya üriner sitoloji pozitif bulunmuş ise; tanısal sistoskopi atlanır ve hasta anestezi altında sistoskopi ve

biopsi veya tümör rezeksiyonu için hazırlanır (67). Mesanedeki papiller tümöral lezyonun beyaz ışık sistoskopideki görünümü Resim 5’de verilmiştir.



Resim 5: Mesane tümörünün sistoskopik görünümü (94)

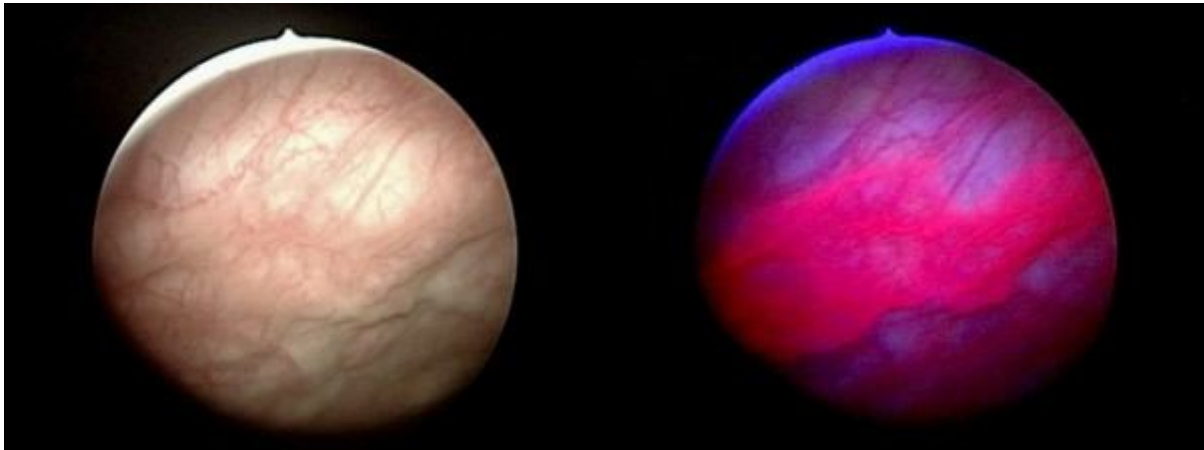
Mesanedeki Ta ve T1 tümörler için uygulanan Trans Uretral Rezeksiyon (TUR)’un amacı, doğru tanıyı koymak ve görülen bütün tümörlerin çıkartılmasıdır. Çünkü bu basamak mesane kanseri tanısı konmasında ve tedavi planlamasındaki en kritik noktadır (67).

Mesane palpable bir kitle olup olmadığını ve eğer tümör varsa, pelvik duvara fiks olup olmadığını değerlendirmek için anestezi altındaki hastaya bimanuel muayene yapılmalıdır (26). Bimanuel muayene hem TUR’dan önce hem de sonra yapılmalıdır. Rezeksiyondan sonra palpabl kitle varlığı ekstravezikal tümör varlığını gösterir. Mesane tümörünün TUR’u, tümörün yapısı ve tümörün mesane duvarı katmanlarındaki yayılımını daha iyi ortaya koyabilmek için mümkün olduğunca derin yapılmalıdır. Tümörün mesane duvarındaki katmanlarda yayılımı evrelemede ve prognozu belirlemede kullanılır. Patolojik değerlendirme için; rezeke edilen tümörün yüzeysel kısmı ve derin kısmı ayrı ayrı gönderilmelidir. Koterin yaygın kullanımı patolojik detayları bozabilir; bu yüzden koter artefaktından kaçınılmalıdır (67).

Tümörden ve şüpheli alanlardan biopsi, hastalığın yayılımını belirlemek için alınmalıdır. Tümör yokluğunda sitoloji pozitifliği var ise veya herhangi bir papiller olmayan tümör varlığında normal mukozadan rastgele biopsilerin alınması gereklidir. Prostatik üretraya yüksek sıklıkta yayılımından dolayı Cis şüphesi, trigon veya mesane boynunda tümör varlığında prostatik üretradan TUR biopsi alınmalıdır (67).

2.4.7.8. Fotodinamik tanı

Floresan sistoskopi olarak da bilinen Foto-Dinamik-Tanı (FDT) yönteminde patolojik dokuları tanımak amacıyla normal ve patolojik dokular arasında farklı oranlarda tutulan floresan moleküllerinin özel ışık ve filtre donanımı altında gözlenmesi temeline dayanır. Endojen ve eksojen floresan moleküller kullanılabilir. Ancak günümüzde eksojen floresan molekülü olarak en çok 5- aminolevulinic asit (5-ALA) veya esteri hexaaminoluvilinate (HAL) kullanılmaktadır. Bu ajanların mesaneye uygulanması için uygun doz ve zaman belirlenmemiş olsa da işlemten iki saat önce verilmesi yeterli olmaktadır. Bu ajanlara bağlı ortaya çıkan ciddi yan etkiler bildirilmemiştir (107-111). Bazı çalışmalarda floresan sistoskopinin beyaz ışık sistoskopiye üstünlüğü gösterilmiştir. FDT yönteminin duyarlılığı %82-97 arasında değişmektedir (108). Standart beyaz ışık sistoskopinin duyarlılığı ise %62-84 arasında değişmektedir. Her iki yöntemin kıyaslandığı sistoskopik görünüm Resim 6'da verilmiştir.

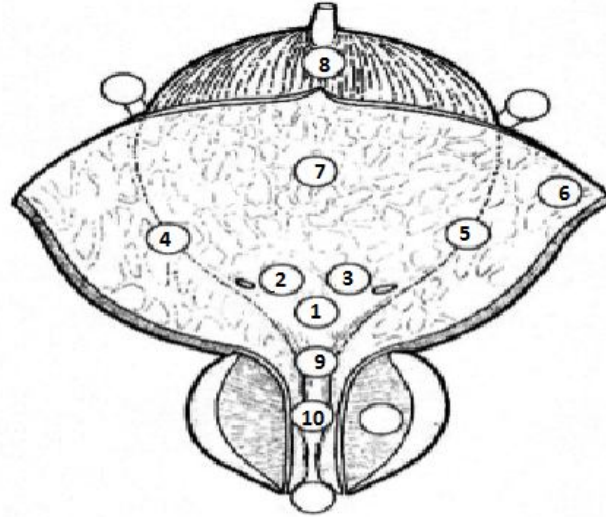


Resim 6: Mesanedeki lezyonun beyaz ışık ve floresan ışık altındaki görünümü,

FDT ile karsinoma in situ daha etkin bir şekilde tanınmakta ve bu lezyonlarda FDT yönteminin duyarlılığı %92-97 arasındadır (108-110). En önemli dezavantajı %40'a varan oranlarda görülen yalancı pozitifliktir. Bu olumsuzluğa rağmen floresan ışık kullanılarak yapılan TUR sonrasında rezidü tümör oranları azaltılmıştır. Beyaz ışıkla yapılan TUR sonrasında rezidü tümör oranları %25-53.1 iken, floresan ışıkla yapılan TUR sonrasında bu oranın %4.5-32,7 arasında değiştiği görülmüştür (112-114). Yakın zamanda geçirilmiş olan transüretral rezeksiyon, mesane içine ilaç uygulama ve üriner enfeksiyon durumunda yalancı pozitiflik oranları artmaktadır.

2.4.7.9. Mesane diyagramı

Sistoskopide görülen lezyonların dikkatli bir şekilde tarif edilmesi önemlidir. Bu tanımlama, mesanedeki tümörün yerleşim yerini, büyüklüğü, görünümü (papiller veya solid) ve hatta mukozal anormallikler hakkında bilgi vermelidir. Avrupa üroloji kılavuzları mesane diyagramını kullanılmasını önermektedir (67).



- | | | |
|----|--------------------|----------------------|
| 1. | Trigon | 6. Ön duvar |
| 2. | Sağ orifis çevresi | 7. Arka duvar |
| 3. | Sol orifis çevresi | 8. Kubbe |
| 4. | Sağ yan duvar | 9. Mesane boynu |
| 5. | Sol yan duvar | 10. Prostatik üretra |

Şekil 4: Mesane diyagramı (26)

2.4.8. MESANE KANSERİNİN DOĞAL SEYRİ

Tüm yeni tanı konulan mesane kanserlerinin yaklaşık %55-60'ı iyi derecede differansiye yüzeyel papiller değişici epitel hücreli kanserlerdir (2). Bu olguların %30-85'inde endoskopik rezeksiyondan sonra tümör rekürrensi görülür ve bunların %16-25'i daha yüksek dereceli tümörlerdir (2). Yüzeyel papiller tümörlerin yaklaşık %10'unda da sonradan invaziv veya metastatik kanser gelişir.

Yeni tanı konulmuş mesane kanserli olguların %40-45'inde yüksek dereceli lezyonlar görülür ve bunlarında yarısından çoğunda tanı anında kas invazyonu ya da daha ileri bir durum mevcuttur. Kas invazyonu olan mesane kanserli olguların %50'sinde ise gizli uzak

metastazlar vardır. Bu da invaziv tümörlerde tedavilerin etkinliğini sınırlandırır. Gizli metastazlı olguların çoğunda bir yıl içinde uzak metastaz gelişmektedir. Metastatik kanserli olguların tamamına yakını iki yıl içinde kaybedilir. Ancak bu olguların ortalama %5'i beklenmedik bir şekilde yavaş bir klinik seyir gösterip, beş yıl ve/veya fazla yaşayabilir. Sınırlı bölgesel lenf nodu metastazı olan veya radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomi yapılmış, metastaz bulgusu olmayan olguların beş yıllık yaşam süreleri %15-35 arasındadır. Sınırlı pelvik lenf nodu tutulumu olan olguların bazılarında sistektomi ve pelvik lenfadenektomi ile şifa sağlanabilir. Primer tümörün ciddi lokal semptomları gelişen mesane kanserli olguların pek çoğunda transüretral rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi gibi konservatif yaklaşımlar uygulanır.

Sonuç olarak sınırlı lenf nodu metastazı olması visseral veya osseoz metastaza göre daha iyi klinik prognoz gösterir. Dolayısıyla sınırlı lenf nodu metastazlı olgular lokal/bölgesel eksizyonel terapi ile tedavi edilebilirler. Yaygın lenf nodu metastazlı olgularda ise kür şansı zayıftır (2).

Genel olarak infiltratif mesane tümörleri kötü prognozludur.

- Tümörün multifokal olması
- Tümörün üç cm'den büyük olması
- Aynı anda karsinoma in situ'nun (Cis) tespit edilmesi rekürrens ve progresyon için önemli risk faktörüdürler (86).

2.4.9. MESANE KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.4.9.1. İnvaziv Olmayan Papiller Tümörler

Ürotelyal papilloma rekürrens ve progresyon için düşük risk taşır. Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlar progresyon için çok düşük risk taşırlar. Ancak tamamen benign olmadıkları için tekrarlamaya eğilimlidirler. Düşük ve yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomalarda progresyon ve mortalite için artmış risk vardır (67).

Üç cm'den büyük tümörler rekürrens ve progresyon için yüksek risk taşırlar. Mesanede multifokal tümör bulunması ve ürotelyal traktta (üreter ve üretra) tümör bulunması durumunda rekürrens, progresyon ve ölüm riski artmıştır (2,67).

2.4.9.2. Ürotelyal Karsinoma İn Situ (Cis)

Herhangi bir tedavi uygulanmayan Cis'li hastaların %54'ünde kas invaziv hastalık gelişmektedir (78).

2.4.9.3. İnvaziv Ürotelyal Karsinom

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

Prognostik gruplar: Lamina propriaya invazyon (pT1), müskülaris propriaya invazyon (pT2), ekstrevezikal yayılım gösterenler (pT3, pT4) kötü prognozludur.

Lenf nodu tutulumu kötü prognozludur.

Prostat ve seminal veziküllerin tutulumu kötü prognozludur.

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

Histolojik grade: İlk olarak invazyon ile histolojik gradenin önemi tartışmalıdır büyük değerlerin olduğu gösterilmemiştir.

Vasküler-lenfatik invazyon: Tartışmalıdır. Çünkü artefaktlar nedeniyle de yanlış tanınabilir.

Endotelyal örtü aralığında invazyon gösterilmesi önemlidir.

Cerrahi sınırın durumu lokal rekürrens için başlıca prognostik parametredir.

Multifokalite ve üretra ve üreterde karsinoma in situ: Hastalarda multifokal high grade papiller veya invaziv tümör olması ve/veya multifokal karsinoma in situ varlığı rekürrens için riski artırır (67).

2.4.9.4. Rekürrens İçin Prognostik Faktörler (67)

- Tanı sırasındaki tümör sayısı
- Önceki periyotta rekürrens oranı; 3 ayda bir rekürrens
- Tümör büyüklüğü: Büyük tümörler yüksek rekürrens riski taşırlar.
- Tümörün anaplazi derecesi

2.4.9.5. Yüzeyel ve İnfiltratif Tümörlerin Tanımlanmalarındaki Belirsizlikler

Mukozada sınırlı, papiller bir tümör, TNM sistemine göre evre Ta olarak kabul edilir. Lamina propria'yı istila eden tümörler, evre T1'dir. Ta ve T1 tümörler TUR ile alınabildiğinden, terapötik amaçla yüzeyel mesane kanseri adı altında toplanır. Mukozada sınırlı olan ve çoğu zaman karsinoma in situ (Cis) olarak adlandırılan basık, yüksek dereceli tümörler de bu başlık altında yer alır (115,116).

Tablo VI: Mesane tümörlerinde risk gruplarına göre sınıflama

Düşük Riskli Tümörler	• Primer • Soliter • Ta • Grade 1 (düşük dereceli) • < 3 cm • Karsinoma in situ saptanmayan
Orta Riskli Tümörler	Diğer iki kategoride yer alamayan bütün tümörler
Yüksek Riskli Tümörler	• T1 tümörler • grade 3 (yüksek dereceli) • Karsinoma in situ • Multiple, rekürren ve büyük (>3cm) TaG1G2 tümörler

2.4.10. MESANE KANSERİNİN TEDAVİSİ

2.4.10.1. KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERLERİNDE TEDAVİ

Kasa invaze olmayan mesane tümürlü hastalarda hastalığın seyrini, yapılan tedaviden çok prognostik özellikleri belirlemektedir. Tüm kasa invaze olmayan mesane tümürlü hastalar aynı tedavi ve izlem protokolleri ile takip edilmemelidir (4).

Bu grup hastalar için standart tedavi tümörün transüretral rezeksiyonu ve koterizasyonudur. Özellikle düşük evre ve derece'li hastalarda etkinliği çok yüksektir. Tek başına TUR; Ta, T1 bir tümörü tamamıyla yok edebilirse de, bu tümörler vakaların yüksek bir yüzdesinde nüks edecektir ve bir kısmı da kas invaziv mesane kanserine ilerleyecektir. Üç aylık dönemde nüks oranlarındaki yüksek değişkenlik (TUR'dan üç ay sonraki sistoskopi sonucu), TUR'un eksik olduğunu veya hastaların önemli bir yüzdesinde nüksü provoke ettiğini göstermektedir. Bu nedenle, her hastayı intravezikal kemoterapi ile adjuvan olarak tedavi etmek gereklidir. Düşük evreli tümörlerin rekürrensini önlemede adjuvan kemoterapötiklerle mesane instilasyonu etkilidir.

Prognostik faktörler baz alınarak, yüzeysel mesane tümörleri aşağıdaki gibi sınıflanabilir.

a-Düşük riskli tümörler: Tek, Ta, G1, <3 cm büyüklük

b-Yüksek riskli tümörler: T1, G3, multifokal veya yüksek rekürrenslı, Tis

c-Orta riskli tümörler: Tüm diğer tümörler

2.4.10.1.1. Ta ve T1 Lezyonların Tedavisi

Mesanedeki Ta ve T1 tümörler için uygulanan TUR'un amacı, doğru tanıyı koymak ve görülen bütün tümörlerin çıkartılmasıdır. Çünkü bu basamak mesane kanseri tanısı konmasında ve tedavi planlamasındaki en kritik noktadır (67). Tümör rezeksiyonu yapılırken belirleyici olan nokta tümörün boyutudur. Küçük (<1 cm) tümörler en blok olarak alttaki mesane duvarıyla birlikte çıkartılabilir. Büyük tümörler aşamalı bir şekilde kesilmelidir. Önce mesane içindeki ekzofitik kısmı kesilmeli, sonra mesane duvarıyla birlikte derin örnekler alınmalı ve daha sonra tümörün yan sınırları da örneklenmelidir. Bu yöntemle hem tümörün derinliği hem de genişliği hakkında bilgi sahibi olunur. Her örnek etiketlenerek farklı kaplarda patolojik incelemeye gönderilmelidir. Küçük tümörlerde, tümör görünümünün düşük dereceli bir lezyonu düşündüğü ve daha öncesinde yüzeysel tümör hikayesi olan hastalarda derin örnekler gerekli değildir (67).

Palpable lezyonu olan hastalarda rezeksiyon öncesi ve sonrası bimanuel muayene yapılmalıdır. Doku bozulmasına yol açmamak için kesme sırasında mümkün olduğunca yakma işlemi yapılmamalıdır. Tam ve düzgün bir TUR iyi prognoz sağlanması için hayatidir. Rezeksiyon materyalinde kas dokusunun bulunmaması geride rezidü tümör kalmasını ve rekürensi düşündüren önemli bir bulgudur.

Ta, T1 tümörü olan hastalarda rutin random biyopsiler önerilmemektedir. Düşük riskli tümörlere karsinoma in situ eşlik etme oranı oldukça düşüktür (%2). Mesane boynunda ya da trigonda yerleşim gösteren tümörlerde ve karsinoma in situ durumunda prostatik üretra tutulum riski artmıştır. Mesane de karsinoma in situ'dan şüphelenildiğinde, mesane de tümör bulgusu yokken idrar sitolojisi malign özellik gösteriyorsa veya prostatik üretrada anormal bir görünüm izleniyorsa bu hastalarda rezeksiyon loop'u kullanılarak saat 5 ve 7 arasından, prekollikuler alandan prostatik üretra örnekleme yapılmalıdır (67). Ancak stromal invazyon düşünülmüyorsa bu alandan yapılacak cold cup biyopsiler de yeterli olacaktır.

2.4.10.1.2. İkinci Rezeksiyon

Ta, T1 mesane kanseri olan hastalarda ilk rezeksiyondan sonra anlamlı rezidü tümör riski olduğu gösterilmiştir. T1 tümörü olan hastalarda bu risk %33-53 arasındadır. Bununla birlikte, bazı durumlarda ilk rezeksiyonda tümör normal evresinden daha düşük olarak değerlendirilmektedir. T1 mesane tümörü saptanan bir hastanın sonraki rezeksiyonunda kas invaziv saptanma oranı %4-25 arasındadır. Tüm bu nedenlerden dolayı, ilk rezeksiyonlardan

iki ile altı hafta sonra yapılması önerilen ikinci rezeksiyon fikri ortaya atılmış ve şu durumlarda yapılması önerilmiştir (67).

- 1- İlk TUR'un tam olmadığı durumlarda
- 2- İlk rezeksiyon materyalinde kas dokusu izlenmemişse (Ta ve Cis tümörler hariç)
- 3- Bütün T1 tümörü olan hastalarda
- 4- Primer Cis hariç bütün Grade 3 hastalarda

2.4.10.1.3. İntravezikal Kemoterapi

Yüzeyel mesane tümörlerinde TUR'dan hemen sonra erken tek doz kemoterapötik ajan uygulanması, TUR sonrası dolaşan tümör hücreleri üzerinde destrüksiyona yol açmakta ve rezidü tümör hücreleri üzerine kemoablatif bir etkisi olmaktadır (67). TUR'dan sonraki erken saatler içinde tek doz intravezikal epirubisin, doxorubicin veya mitomisin C uygulanması rekürrens oranını %50 azaltabilir ve bu yüzdendir ki mesane perforasyonu düşünülmeyen tüm yüzeyel mesane tümörlü hastalarda uygulanmalıdır . Mesane irrigasyonu gerektirecek kanama varlığında, perforasyon şüphesinde bu basamak atlanmalıdır (67).

2.4.10.1.4. İdame İntravezikal Kemoterapi

Düşük riskli hastalarda, erken dönemde tek doz yapılan intravezikal ilaç uygulaması yeterli olmaktadır. Rekürrens riskini azalttığı için standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Rekürrens gelişmedikçe bu hastalara ek tedavi verme gerekliliği yoktur. Diğer hasta gruplarında (orta ve yüksek risk) bu tedavinin rekürrens ve progresyon oranlarını azaltmaya etkisi yetersizdir. Ek tedavilere gereksinim vardır. Geniş bir metaanalizin sonuçlarına göre intravezikal kemoterapi uygulamalarının yalnızca TUR ile kıyaslandığında yıllık %44 oranında rekürrensi azalttığı gösterilmiştir. Bu anlamda kullanılan BCG tedavilerinin rekürrens ve progresyonu önlemede epirubicin ve mitomisin'e kıyasla rekürrens ve progresyon anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir. Ancak toksisitesi yaygın kullanımını sınırlamaktadır (67).

2.4.10.1.5. Karsinoma İn Situ'nun Tedavisi

Karsinoma in situ, endoskopik olarak tedavi edilemez. Cis histolojik olarak tanı konulduktan sonra gerek BCG gerekse sistektomi gibi mutlaka ileri uygulamalarla tedavi edilmelidir. Bu konuda henüz bir konsensus sağlanamamıştır. Kanserle özgü yaşam cis

nedeniyle yapılan radikal sistektomi sonrası mükemmeldir ancak hastaların %40-50'si için gereksiz bir tedavi gibi görünmektedir. Yapılan bir çok çalışmada, altı hafta uygulanan BCG indüksiyon tedavisinin nüksü ve progresyonu azalttığı gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda bu etkinin tam ortaya çıkması için indüksiyon tedavilerinden sonra idame tedavilerinin de (maintenance) yapılması gerektiğini önermektedir.

BCG uygulaması şu durumlarda kesin kontrendikedir (67):

- 1- TUR'dan sonraki iki hafta süresince
- 2- Makroskopik hematurisi olan hastalar
- 3- Travmatik kateterizasyon sonrası
- 4- Semptomatik üriner enfeksiyonu olan hastalar.

Lökositüri veya asemptomatik bakteriüri BCG tedavisi için bir kontrendikasyon oluşturmaz ve antibiyotik profilaksisi gereksizdir (67). İmmünsüprese hastalara ise uygularken dikkatli olunmalıdır (67).

Şu durumlarda BCG başarısızlığından söz edilir (67):

- 1- Takip süresince kas invaziv bir hastalık gelişirse
- 2- BCG dirençli tümör varlığında (üçüncü ayda kas invaziv olmayan yüksek dereceli tümör gelişmesi, üçüncü ve altıncı aydaki kontrollerinde Cis devam eden hastalar, BCG tedavisi devam ederken yüksek dereceli tümör gelişirse)
- 3- BCG tedavisinden sonra yüksek dereceli tümör gelişirse (maintenance tedavisinden sonra)
- 4- BCG intoleransı (yan etkiler nedeniyle tedavinin tamamlanmasını engelleyen durumlarda)

2.4.10.1.6.. Radikal Sistektomi

Uygulanan tedavilere rağmen izlemlerinde nüks ve progresyon görülen şu hasta gruplarına radikal sistektomi seçenek olarak sunulmalıdır (67).

- 1- Multiple ve/veya büyük (>3cm), yüksek dereceli tümörler
- 2- Karsinoma in situ'nun eşlik ettiği T1 yüksek dereceli tümörler
- 3- Nüks eden T1 yüksek dereceli tümörler
- 4- T1 yüksek dereceli ve prostatik üretrada karsinoma in situ olan hastalar
- 5- Ürotelyal karsinomanın mikropapiller varyantı olan hastalar

2.4.10.1.7. Yüzeyel Mesane Tümörlerinde İzlem

Yüzeyel mesane tümörleri %30 ile %80 arasında rekürrens gösterdikleri için yakın izlem gerektirmektedirler. Mesane tümörleri en sık olarak yine mesanede nüks etmektedirler ve bu nedenle mesanenin değerlendirilmesi izlemin temelini oluşturmaktadır. Yeni tümör belirleyicileri üzerindeki çalışmalara rağmen etkin bir tümör belirleyicisinin bulunmaması, izlemde idrar sitolojisi ve sistoskopinin altın standart olarak yerini korumasına yol açmıştır. En önemli unsur, TUR sonrası üçüncü ayda yapılan sistoskopi (67). Avrupa Üroloji kılavuzlarının risk kategorilerine göre izlem şeması Tablo VII de gösterilmiştir.

Tablo VII: TaT1 tümörlerde risk kategorilerine göre izlem şeması

Risk kategorisi	Sistoskopi şeması
Düşük riskli tümörler	İlk kontrol 3 ay sonra İlk kontrol normale 9 ay sonra ikinci ve sonra yıllık kontrol 5 yıldan sonra takibin kesilmesi Tümör belirteçleri veya sitolojik takip tartışmalı
Orta riskli tümörler	1-2 yıl boyunca her 3 ayda bir 2 yıldan sonra 6 ayda veya yılda bir kez Sitoloji veya tümör belirteçleri kullanılabilir. Her nükste yeni baştan başlanır
Yüksek riskli tümörler	2 yıl boyunca 3 ayda bir, 2 yıldan sonra 6 ayda bir Hayat boyu yılda bir kez Aynı şekilde sitoloji ile takip Tümör belirteçleri kullanılabilir. Her nükste yeni baştan başlanır

Tablo VIII: TaT1 tümörlerde risk sınıflamasına göre üst üriner sistem görüntüleme şeması

Risk kategorisi	Üst üriner sistem görüntülemesi (BT Ürografi)
Düşük riskli tümörler	Hematüri devam etmediği sürece gerekli değil
Orta riskli tümörler	Özellikle nüks açısından değerlendirme yapılmalıdır.
Yüksek riskli tümörler	2 yıl boyunca yılda bir kez.

Tablo IX: TaT1 tümörlerde risk sınıflamasına göre tedavi önerileri (67)

Risk Kategorisi	Tanımlama	Tedavi Önerisi
Düşük riskli tümörler	Primer, Soliter, Ta, Grade 1 (düşük dereceli), < 3 cm, Karsinoma-in-situ (-)	Tek doz erken kemoterapi uygulaması
Orta riskli tümörler	Düşük ve yüksek kategoride yer alamayan bütün tümörler	Tek doz erken kemoterapi uygulaması sonrası en fazla 1 yıllık ek tedaviler (kemoterapi veya BCG)
Yüksek riskli tümörler	T1 tümörler, grade 3 (yüksek dereceli), Karsinoma in situ, Multiple, rekürren ve büyük (>3cm) TaG1G2 tümörler	1-3 yıllık intravezikal full doz BCG uygulaması veya sistektomi (çok yüksek riskli tümörlerde)
Yüksek riskli tümörlerin alt grupları	T1G3 ve mesanede CİS(+) Multiple ve/veya geniş T1G3 ve/veya rekürren T1G3, T1G3 ve prostatik üretrada Cis(+), ürotelyal karsinomun mikropapiller varyantı	Sistektomi düşünülmelidir
	BCG dirençli tümörler	Sistektomi önerilmelidir

2.4.10.2. KASA İNVAZE MESANE KANSERLERİNDE TEDAVİ

Radikal sistektomi

Kas invaziv tümörlerin tedavisinde altın standart radikal sistektomidir. Bununla birlikte yaşam kalitesini konu alan güncel yayınlarla, mesane koruyucu tedavilere ilgi artmaktadır. Amerika ve Almanya gibi bazı ülkelerde erken sistektomi favori iken, İngiltere gibi diğer ülkelerde radyoterapi ve/veya kemoterapi ilk seçenek olarak uygulanmakta ve kurtarıcı tedavi için sistektomi ertelenmektedir (68). Performans durumu ve yaş da tedavi seçimini etkilemekte ve sistektomi; eşlik eden hastalığı olmayan daha genç hastalarda tercih edilmektedir. Mesane koruyucu cerrahi ile birlikte neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi; radikal sistektomiye uygun bir alternatif olabilir.

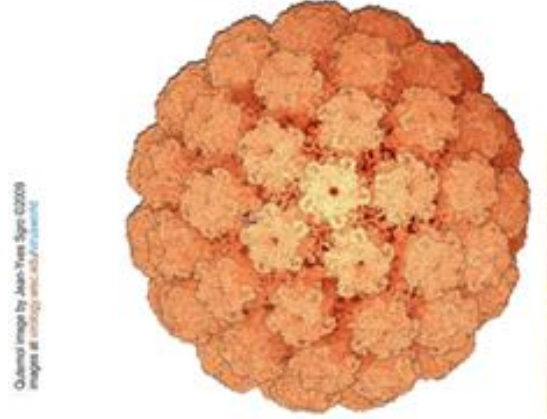
Radikal sistektomi Endikasyonları: Radikal sistektomi için primer endikasyon; kas invaziv mesane kanseri T2-T4a, N0- NX, M0'dır. Diğer endikasyonlar; yüksek riskli yüzeyel tümörler (T1 G3 and BCG dirençli Tis) ve konservatif yöntemlerle kontrol edilemeyen geniş papiller tümörlerdir. Cerrahi dışı tedavi yöntemlerine cevap vermeyenlerde veya mesane koruyucu tedavi sonrasında relaps olanlarda; ilave olarak TCC dışı tümörlerde (kemoterapi ve radyoterapiye TCC'den daha zayıf yanıt verirler) salvage sistektomi endikedir. Eşlik eden ciddi hastalıkları olanlarda ve cerrahi riski kabul etmeyenlerde sistektomi kontrendikedir. Bölgesel lenf nodu metastazı T evresine bağlıdır, T1 lerde %10'dan az, T3-T4 lerde neredeyse %33 oranındadır(2).

2.4.10.3. METASTATİK TÜMÖRLERDE TEDAVİ

Çevre dokulara ve karın duvarına infiltrate tümörde sistektomi olanaksızdır. Bunlara 6000-8000 rad radyoterapi veya sistemik kemoterapi uygulanabilir (2).

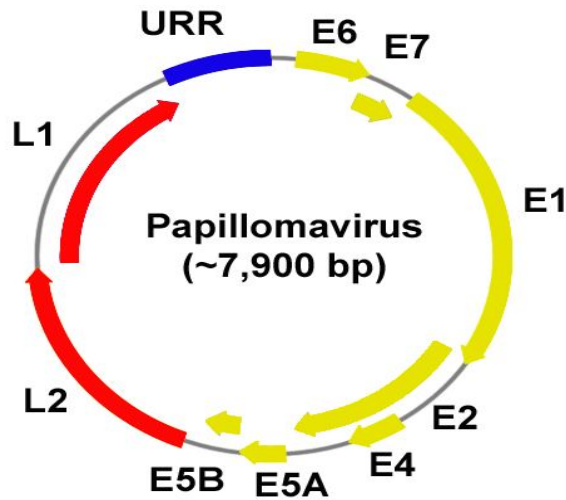
2.5. HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS

Human papillomavirüs (HPV), cinsel yolla bulaşan yaygın bir enfeksiyon etkenidir. Deri ve mukozalarda çeşitli lezyonlara, uterus- serviks kanseri başta olmak üzere vulva, penis, konjunktiva, üst solunum yolu, sindirim sisteminin premalign ve malign lezyonlarına neden olmaktadır. (117,118). *Papovaviridea* ailesinde yer alan bir DNA virüsüdür. Virus zarfsız, 55 nm çapında görece olarak küçük boyutlu bir virustur (Şekil 5).



Şekil 5 : Human Papillomavirüs capsid modeli (8)

Skumöz epitelyal hücrelerin nükleusunda çoğalır. Çift zincirli DNA'ya sahiptir (119). HPV genomu 6.500-8.000 baz çiftinden oluşmakta ve sekiz adet açık okuma çerçevesi (open reading frame) içermektedir. Bunlar E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1, L2'dir. E grubu erken (early), L grubu ise geç (late) fonksiyonları yansıtmaktadır (8,12).

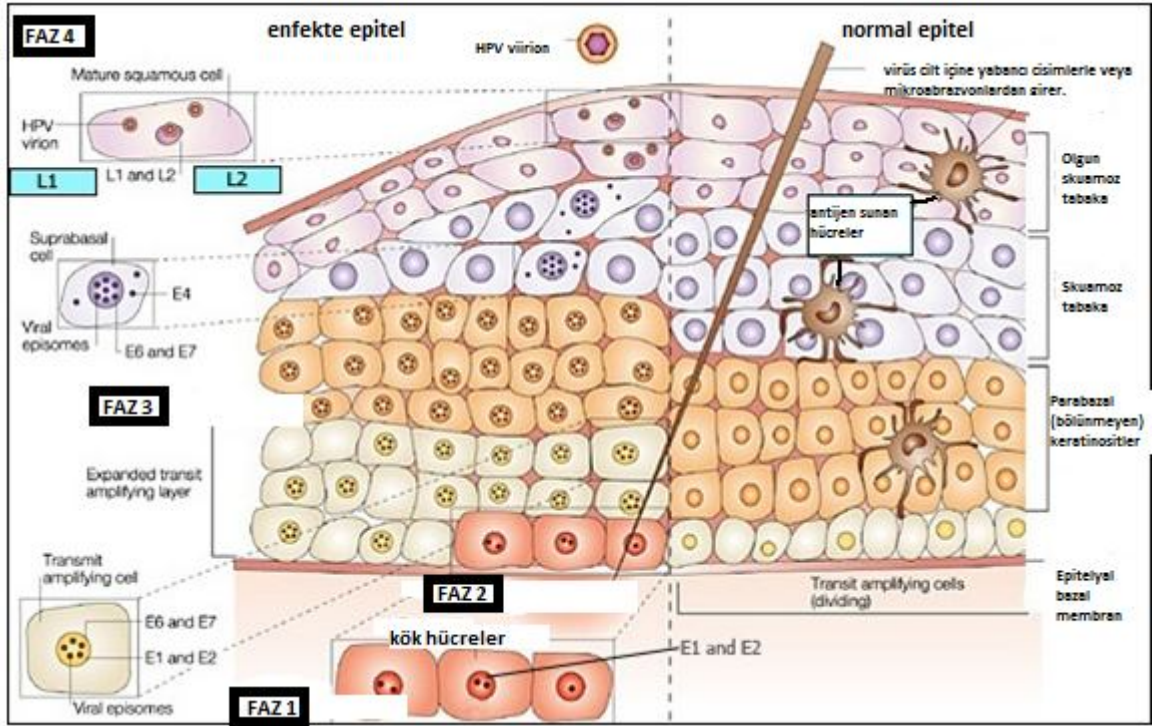


Şekil 6 : HPV erken ve geç proteinlerinin sentez döngüsü (8)

Önceleri polyomavirusler ile birlikte aynı aile içerisinde sınıflandırılmış olan papillomavirusler Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi tarafından ayrı bir aile olarak kabul edilmiştir. Papillomaviruslerin sınıflandırılmasında kapsid proteinlerini kodlayan L1 gen dizileri temel alınır. L1 dizisi %10 ve daha yüksek farklılık gösteren izolatlar farklı tipleri, %2-10 farklılık gösteren izolatlar alt tipleri, en fazla %2 farklılık izlenen izolatlar ise varyant olarak isimlendirilmektedir. Bugün 200'ü aşkın tipi olduğu bilinmektedir (10). Bunların 100 kadarının tüm genom dizisi bilinmektedir.

HPV ler yaptıkları hastalıklarla ilişkilendirildiğinde 3 gruba ayrılabilir(8):

- Yüksek riskli olanlar; 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 71
- Olası yüksek riskli olanlar; 26, 53, 66, 68, 73, 82
- Düşük riskli olanlar; 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 61, 70, 72, 81 ve 89'un alt tipi CP6108.



Şekil 7: Human Papillomavirüs'ün epitelyal hücrelerdeki döngüsü (8)

Faz 1: Bazal hücrelerin enfekte edilmesinden sonra, virüs tarafından E6 ve E7 proteinleri sentezlenir. Bu proteinler DNA epizomlarının replikasyonunu ve devamını sağlarlar.

Faz 2: Epitelyal bazal membranda bulunan bazal kök hücreleri, papilloma virüs'ün uzun yıllar orada yaşamasını sağlar. HPV enfekte kişilerin hücrelerinde latent bir şekilde (süresi belirsiz)

kalabilir. Bu süre sonunda immün sistemin zayıf olduğu bir dönemde semptomlara ve hastalığa yol açabilir.

Faz 3: Viral onkogenler olan E6 ve E7, p53 ve pRb gibi tümör süpresör genleri inaktive ederek hücre büyümesine yol açmaktadır. L1 ve L2 gibi geç viral genlerin eksprese edilmesi yalnızca konak bazal membranında gerçekleşmektedir. Virüs burada bölünmeye başlamakta ve epitelyumun üst tabakalarına doğru giderek farklılaşma sürecini tamamlamaktadır.

Faz 4: Konak epitelyumunun üst tabakalarında L1 ve L2 gibi geç proteinler transkripsiyon ve translasyonunu tamamlamakta ve viral genomun enkapsidizasyonu için gereken yapısal proteinlerin sentezini yapmaktadır.

L1: L1 olarak bilinen, 72 yıldız şeklinde kapsomerler oluşan 60 nanometrelik tek bir viral protein kapsid oluşturulması için yeterli ve gereklidir. HPV virionlarının bazal epitel hücrelerini, epitelde bulunan zedelenmelerden geçerek enfekte ettiği düşünülmektedir. Hücre yüzeyinde L1 ve sülfatlanmış şekerler arasındaki etkileşimler virüsün ilk yapışmasına yol açmaktadır. Papilloma virüs genomu çift sarmallı, 8.000 baz çiftinden oluşan bir sirküler DNA molekülüdür. L1, DNA sarmalının oluşmasını ve yoğunlaşmasını sağlayan histon proteinleri ile birlikte paketlenir.

L2: Papilloma virüs kapsidi, L2 olarak bilinen ve daha az miktarda bulunan bir protein de içermektedir. Ancak bu proteinin virion içinde nasıl oluştuğu bilinmemektedir. Olgunlaşmamış virionlar içindeki viral genomun ambalajlanması yanı sıra yeni konakçı hücreler içine virüsün girişini kolaylaştırmak dahil olmak üzere çeşitli önemli fonksiyonları gerçekleştirdiği bilinmektedir.

Papillomavirus enfeksiyonlarında çoğunlukla benign karakterli lezyonlar oluşmasına karşın, bazı lezyonlar ilerleyerek kanserleşebilmektedir. Sıklıkla HPV tip 16, 18 ve 31 olmak üzere “yüksek riskli” yada “onkojenik” tipler etiyolojik ajan olarak rol oynarlar.

Virüsün belirlenmesinde kullanılan yöntemler arasında elektron mikroskopi, immünohistokimyasal boyama, hibridizasyon yöntemleri (Southern Blot, dot blot ve insitu hibridizasyon) ve ‘Polimeraz Zincir Reaksiyonu’ (PZR) yöntemi bulunmaktadır. Hücre kültürü sistemlerinde üretilmemekte, serolojik testler tanıda kısıtlı olarak kullanılmaktadır.

HPV, cinsel yolla bulaşan virüslerin başında gelmektedir. HPV'nin bulaşması için mutlaka tam bir cinsel ilişki olması gerekmez. Enfekte bölgelerin birbirine teması ile de bulaşma kolayca olabilir. Yavaş üreyen bu virüsün latent dönemi 9-12 aydır. Ancak siğil şeklindeki lezyonların ortaya çıkmadığı bu dönemde de hastalığın cinsel yolla bulaşması mümkündür. Aktif genital lezyonların olduğu durumlarda bulaştırıcılık daha yüksektir. HPV ile enfekte olan kadında virüs birinci yılda %70, ikinci yılda %90 oranında immün sistem tarafından ortadan kaldırılır. Virüsün vücuttan eradikasyonu tipi ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle kendi DNA'larını konakçı DNA'sına entegre eden yüksek riskli tiplerinde virüsün eradikasyonu uzun sürer. Hastaların %10'unda enfeksiyon devam eder ve bu olgularda invaziv kanser gelişmesi 15-20 yıllık bir süreci kapsar (141).

Oldukça bulaşıcı olan HPV enfeksiyonunun malign dönüşümünü hızlandıran pek çok risk faktörü vardır. Bunlar; erken yaşta (18 yaştan önce) ve çok eşli cinsel yaşam, cinsel yolla bulaşan diğer hastalıkların varlığı, sigara kullanma, immün sistemin baskılandığı durumlar, kötü beslenme, çok doğum ve kişisel hijyenin bozuk olmasıdır.

Cinsel yolla bulaşan tüm hastalıklarda olduğu gibi birden fazla cinsel eşi olanların düzenli kondom kullanması enfeksiyon riskini azaltır. Ancak HPV'nin bulaştırıcılığı o kadar yüksektir ki, şüpheli kişilerde kondom kullanımı bile bazen korumayabilir. O nedenle şüpheli kişilerle cinsel ilişkiden kaçınılmalıdır.

HPV'ye karşı son yıllarda geliştirilmiş olan HPV aşısı, kadınları hayat boyu bu enfeksiyondan koruyabilmektedir. Toplumda HPV'nin onkojenik türlerinin yaygınlığına bağlı olarak aşının HPV enfeksiyonlarını %65-76 oranında önlediği kanıtlanmıştır (141). HPV 16 ve 18 suşlarına bağlı oluşan hastalıkları önlemede hem tip 6, tip 11, tip 16 ve tip 18 suşlarını içeren (quadrivalan) hem de tip 16 ve tip 18 suşlarını içeren (bivalan) aşının koruyuculuğu %90'ın üzerindedir. Bununla beraber quadrivalan aşının %100 etkin olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (142). 11-12 yaşındaki kızlara rutin yapılması önerilmektedir. Cinsel yönden aktif kadınlara da yapılabilir ancak cinsel yaşama başlamamış olanlara göre daha az etkilidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif, kesitsel, tanımlayıcı bir araştırmadır. Çalışma grubunu, Şubat 2009 ile Aralık 2013 yılları arasında mesane kanseri ön tanısıyla transüretal rezeksiyon uygulanmış, patoloji sonucu transizyonel mesane kanseri olarak raporlanmış olan 100 hasta ve benign mesane patolojileri olarak raporlanmış olan 50 hasta oluşturmuştur. Çalışmaya mesane kanseri nedeniyle ilk kez opere edilen primer mesane kanserli olgular alınmış; daha önceden kliniğimizde ya da başka merkezlerde opere edilmiş olan, parsiyel ve/veya total sistektomi yapılmış olan ve patoloji sonucu transizyonel kanser olmayan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Kontrol grubunu mesane kanseri hikayesi olmayan, herhangi bir nedenle yapılan sistoskopide mesane de şüpheli mukozal görünüm ve/veya lüminal kitle saptanması nedeniyle transüretal rezeksiyon uygulanan ve patoloji sonucu benign (enflamasyon, inverted papillom, papillom ve sistit) olarak raporlanan hastalar oluşturmuştur.

Patolojik incelemede; %10'luk nötral tamponlu formalinde tespit edilerek, rutin doku takibi sonrası parafin bloklara gömülü bloklardan hazırlanan 4 mikrometre (µm) kalınlığında ve hematoksilin eozin boyalı preparatlar tekrar incelendi. Olgulara ait nekrozun olmadığı veya en az olduğu tümör içeren bloklar seçildi. Hastalara ait parafin bloklarında ters hibridizasyon yöntemi ile Human Papillomavirüs genotipleri belirlendi. Bu amaç için MolecuTech REBA HPV-ID ticari kiti kullanıldı.

Hasta bilgileri, genel hastane dosyaları, hastane veri tabanı ve Üroloji Anabilim Dalı tümör takip kartları taranarak kaydedildi. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara içme durumları, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsünün olup olmadığı ve patolojik tanıları, mesane kanseri evresi ve derecesi kaydedildi. Hastaların anamnezlerinde sigara içme hikayesi oranının yüksek olması nedeniyle bu açıdan da değerlendirildi. Mesane kanseri derecesi ve evresi ile HPV enfektivitesi arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

Sigara içme öyküsü araştırılırken ortak bir tanımlama için WHO'nun sigara içme tanımları kullanıldı. WHO'ya göre sigara içenler, her gün içen veya ara sıra içen, yalnızca her gün içen, ara sıra içen olarak gruplandırılmıştır. Bırakmış olanlar da eski günlük içici ya da eski ara sıra içici olarak ikiye ayrılmıştır. Hayatı boyunca sigara alışkanlığı olmayanları da hiç içmemiş olarak tanımlanmaktadır (140). Biz çalışmamızda kavram karışıklılığı yaratmamak için olgularımızı sigara içenler (her gün içen veya ara sıra içen, yalnızca her gün içen, ara sıra içen, bırakmış olanlar) ve hiç içmeyenler olarak gruplandırdık.

Elde edilen veriler için SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Veriler, dağılımın normal dağılıma uyup uymadığı kontrol edilerek değerlendirildi. Tanımlayıcı veriler, yüzdelikler, ortalama±standard sapma (SS) veya ortanca (min-mak) olarak verildi. Analitik değerlendirmede Ki – Kare ve Mann Whitney U testi ile kullanıldı. Tip 1 hata (alfa) 0,05 kabul edildi.

MolecuTech REBA HPV-ID testi

Test 18 yüksek risk HPV tipini (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69 ve 73), olası yüksek tip 34 ile 13 düşük risk grubu HPV (6,11, 32, 40, 42,43, 44, 54, 70, 72,81, 84, 87) tiplerini belirleyebilmektedir. Testin hedefi enfeksiyonun geç evrelerinde eksprese edilen L1 genidir. Test nested PZR ve ters hibridizasyon basamaklarını içermektedir.

DNA izolasyonu:

Dokudan parafinin uzaklaştırılması ve DNA izolasyonu için ticari NucleoSpin Tissue mini column (Macherey-Nagel,Duren, Germany) izolasyon kiti kullanıldı.

1-25 miligram (mg) formalinle fikse edilmiş parafin bloğa gömülmüş doku örnekleri mikrotomla 10-20 yaprak kesildi.

2-Kesitler üzerine 1mililitre (ml) ksilen konuldu ve vortekslendi. Parafini uzaklaştırmak için oda ısısında 30 dakika (dk) beklendi, süre bitiminde 3 dk 11.000 x g (*gravite*)’de santrifüj yapıldı ve üstteki sıvı dökülerek uzaklaştırıldı.

3-Her tübe 1ml. % 96’lık etanol konuldu ve 10 saniye(sn) vortekslenip 3 dk 11.000 x g’de santrifüj yapıldı, daha sonra üstteki sıvı dökülerek uzaklaştırıldı.

4-% 96’lık Etanol ile yıkama bir kez daha tekrarlandı. Dokuların içlerinde bulunduğu ependorf tüplerinin ağzı açık olarak 37°C’de 15 dk bekletilerek etanolun uzaklaşması sağlandı.

5-Kuruyan dokular üzerine 180 mikrolitre (µl) T1 tamponu ve 25 µl proteinaz K solusyonundan eklendi ve iyice karışması için vortekslendi. Ependorf tüpleri 56 °C’de bir gece bekletildi.

6-Ertesi sabah örnekler vortekslendi ve üzerlerine 200 µl B3 tamponundan eklenip vortekslendi ve karışım 70 °C’de 10 dk bekletildi. Süre sonunda kısa bir süre vortekslendi ve üzerine 210 µl % 96’lık etanol konulup tekrar vortekslendi.

7-Bu karışım içerilerinde filtreli tüp bulunan toplama tüplerine aktarılarak 1 dk süreyle 11.000 x g ' de santrifüjlendi ve tübün alt kısmındaki sıvı dökülerek uzaklaştırıldı.

8- Birinci yıkama aşamasında filtreli tüpler üzerine 500 µl. BW tampondan eklenerek 1 dk süreyle 11.000 x g ' de santrifüjlendi ve tübün alt kısmındaki sıvı dökülerek uzaklaştırıldı.

9-İkinci yıkama aşamasında ise filtreli tüpler üzerine 600 µl. B5 tampondan eklenerek 1 dk süreyle 11.000 x g ' de santrifüjlendi ve tübün alt kısmındaki sıvı dökülerek uzaklaştırıldı.

Filtreli tüpler tekrar 1 dk süreyle 11.000 x g ' de santrifüjlendi ve tübün alt kısmındaki sıvı dökülerek uzaklaştırıldı.

10- Filtreli tüpler 1.5 ml'lik ependorf tüplerine konulup 100 µl önceden 70 °C'de ısıtılmış olan elüsyon tamponu ile oda sıcaklığında 1 dk bekletilerek 1 dk süreyle 11.000 x g ' de santrifüjlendi ve filtreli tüpler uzaklaştırılarak ependorf tüpler içerisinde 100 µl DNA 'lar elde edildi.

HPV DNA'sının PZR ile Çoğaltılması

Polimeraz zincir reaksiyonu ile DNA'nın çoğaltılması için üretici firmanın talimatları doğrultusunda PZR tüplerine tek bir örnek için total volüm 20 µl olacak şekilde 10 µl PZR karışımı, 2µl primer karışımı, 5 µl distile su ve 3 µl izole edilmiş DNA'dan eklendi.

150 örnek için hazırlanan PZR tüpleri Ependorf marka termal cyclers cihazına yerleştirilerek nested PZR basamağı gerçekleştirildi. Çoğaltma işlemi için termal cyclers cihazında 94° C'de 5 dk ilk denatürasyon sonrası, 94 °C'de 30 sn denatürasyon ve 55° C'de 30 sn primer bağlanmasından oluşan 15 siklus, ve 94° C'de 30 sn denatürasyon ve 52° C'de 30 sn primer bağlanmasından oluşan 45 siklus sonrasında 72° C'de 10 dk'dan oluşan bir program kullanıldı.

İnsan örnekleri ile çalışıldığı için internal kontrol olarak beta-globin geni ile PZR işlemi tekrarlandı.

Beta-globin PZR:

Beta-globin PZR karışımı hazırlanıp (her hasta başına 10 µl premiks, 2 µl beta-globin primer karışımı, 3 µl genomik DNA ve 5 µl steril distile su) termal cyclers cihazında 94° C'de 5 dk ilk denatürasyon sonrası, 94° C'de 30 sn denatürasyon ve 55° C'de 30 sn primer bağlanması ve 72° C'de 30 sn.den oluşan 35 siklus sonrasında 72° C'de 10 dk bir sikludan oluşan bir program kullanıldı.

Ters Hibridizasyon İşlemi:

- 1- PCR ürününün denatürasyonu için 30 µl denatürasyon solüsyonu (DS) ile 15 µl HPV ve 15 µl *β-globin* PZR ürünü karıştırıldı. (1:1)
- 2- Hafifçe vortekslendi ve 5 dk oda ısısında inkübe edildi.
- 3- İnkübasyon için kit ile birlikte sağlanan tray üzerine membran stripler yerleştirildi ve hibridizasyon için her kuyuya 500'er µl hibridizasyon solüsyonu dağıtıldı.
- 4- Denatüre edilmiş DNA ve 440 µl hibridizasyon solüsyonu (HS) pipet kullanılarak karıştırıldı.
- 5- Hemen ardından stripler üzerine önceden hazırlanmış olan ön hibridizasyon solüsyonu eklendi.
- 6- 50°C' de 60-80 rpm' de 30 dk hibridizasyon işlemi yapıldı.
- 7- Hibridizasyon karışımı uzaklaştırılarak, önceden 50°C' de ısıtılmış yıkama solüsyonu ile 60-80 rpm' de iki kez 10 dk yıkama yapıldı.
- 8- AP konjugat solüsyonu 1:2500 oranında konjugat dilüsyon solüsyonu (CDS) içerisinde dilüe edilerek hazırlandı.(AP 0,4 µl / CDS 1 µl) ve 1 ml AP konjugat solüsyonu eklenerek 25°C' de (oda ısısında) 60-80 rpm' de 30 dk. inkübe edildi.
- 9- AP konjugat solüsyonu tamamen uzaklaştırılarak, 25°C' de (oda ısısında)1 dk, 1 ml CDS solüsyonu ile membran yıkandı.
- 10- CDS solüsyonu uzaklaştırılarak ve önceden karıştırılmış NBT/BCIP/Staining solution (SS) ile renk oluşana kadar 25°C' de yaklaşık 5 dk inkübe edildi.
- 11- Son olarak membran 25°C' de distile su ile iki kez yıkandı. Membranlar tamamen kuruduktan sonra sonuçlar değerlendirildi.

Değerlendirme

Stripler değerlendirme tablosuna yapıştırılıp kontrol çizgisi ile beklenen bantlar eşleştirilir.

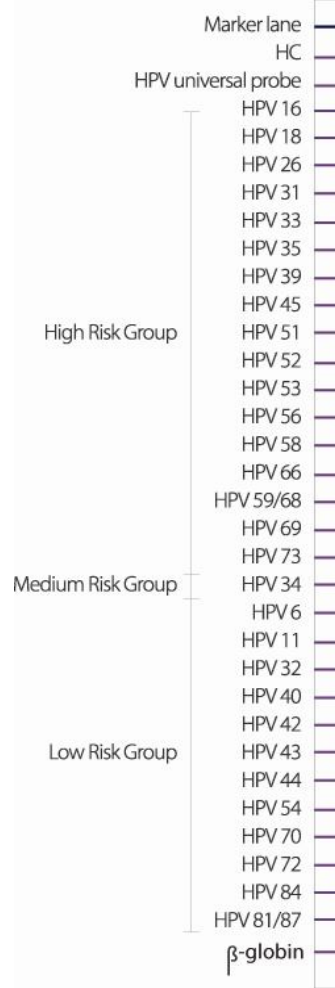
Her bir bandın değerlendirilmesinde:

Marker line: Membranın en üst çizgisini gösterir.

HC (Hybridization Control): Kromogenik reaksiyon doğru hazırlanmışsa eğer bu çizgi oluşacaktır.

HPV Universal Probe: HPV' nin hiçbir genotipi bulunmamışsa, bu bant oluşacaktır.

Her bir HPV tipinin lokalizasyonunda band çizgilerinin varlığının gözlenmesi ile değerlendirildi



Şekil 8: HPV tip belirleme bandı

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen bütün olguların 100'ü hasta grubunu, 50'si kontrol grubunu oluşturmaktadır (Tablo X). Hastaların genel bilgileri incelendiğinde 100 mesane kanseri olgusunun 82'si (%82) erkek, 18'i (%18) kadındı (1/4.5). Kontrol grubunda bulunan 50 olgusunun 41'i (%82) erkek, 9 'u (%18) kadındı (Tablo X).

Tablo X: Çalışmadaki hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımı

	Hasta grubu		Kontrol grubu	
	n (sayı)	% (oran)	n (sayı)	% (oran)
Kadın	18	18.0	9	18.0
Erkek	82	82.0	41	82.0

Yaş hesaplanmasında ortalama ve ortanca değerler alınmıştır. Mesane kanserli hastaların ortalama yaş değeri $67,1 \pm 11,48$, ortanca yaş değeri 68,5 (min:24, max:89), kontrol grubunun ortalama yaş değeri $63,9 \pm 11,94$, ortanca yaş değeri 63,5 (min:28, max:83) idi.

Mesane kanseri ile sigara içme hikayesi ilişkisinin Ki-Kare Testi kullanılarak yapılan değerlendirmesinde sigara içenlerle, içmeyenler arasında mesane kanseri varlığı açısından anlamlı far saptandı. ($p=0,000$; χ^2 : 12,43) (Tablo XI).

Tablo XI: Çalışmadaki olguların gruplara göre sigara içme durumları

	Hasta		Kontrol		Toplam		
	n (sayı)	% (oran)	n (sayı)	% (oran)	n	%	p/ χ^2
Sigara içme hikayesi olmayan	8	34,8	15	65,2	23	100	
Sigara içme hikayesi olan	92	72,4	35	27,6	127	100	0,000/12,43

Mesane kanseri evreleri değerlendirildiğinde, hastaların 8'inde (%8) düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal karsinom, 5'inde (%5) noninvaziv ürotelyal karsinom, 9'unda (%9) pTa ürotelyal karsinom, 64'ünde (%64) pT1 ürotelyal karsinom, 14'ünde (%14) pT2

ürotelyal karsinom mevcuttu. PT1 saptanan hastaların birinde karsinoma in situ birlikteliği ve pT2 olan hastaların ikisinde skuamoz differansiasyon mevcuttu (Tablo XII).

Tablo XII: Çalışmadaki kanserli olguların patolojik evreye göre dağılımları

Patolojik evre	n (sayı)	% (oran)
Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal karsinom (LMPPUN)	8	8,0
Noninvaziv ürotelyal karsinom	5	5,0
pTa	9	9,0
pT1	64	64,0
pT2	14	14,0

Kontrol grubunda bulunan hastaların patolojik tanıları değerlendirildiğinde; 37 hastada (%18.5) enflamasyon (akut ve/veya kronik), yedi hastada (%3,5) polipoid sistit, bir hastada (%0.5) inverted papillom, bir hastada (%0.5) papillom ve dört hastada (%2) sistitis sistika, von brunn adaları tanısı mevcuttu.

Mesane kanserli olgular tümör derecesine göre değerlendirildiğinde hastaların 65'inde düşük dereceli diferansiasyon, 27'sinde ise yüksek dereceli diferansiasyon saptandı (Tablo XIII). HPV enfeksiyonu pozitif saptanan hastalardan üç hastada kanserin yüksek dereceli ve bir hastada düşük dereceli olduğu görüldü. Her dört hastada da pT1 patolojik evresindeydi. Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p=0,817$). HPV'nin kanser evresi ve derecesini arttırarak daha inaziv kanserlere yol açtığı fikri desteklenemedi.

Tablo XIII: Çalışmadaki kanserli olguların tümör derecesine göre sınıflaması

Tümör derecesi	n (sayı)	% (oran)
Derece belirtilmemiş	8	8.0
Düşük dereceli	27	27.0
Yüksek dereceli	65	65.0

Mesane kanserli dokuların HPV yönünden multipleks PZR yöntemi ile değerlendirmesinde hasta grubunda dört olguda (%4) HPV pozitifliği saptandı. Kontrol

grubundaki hiçbir hastada HPV pozitifliği saptanmadı. HPV pozitif saptanan örneklerdeki HPV tipleri bir hastada (%1) HPV tip 6, bir hastada (%1) HPV tip 53, bir hastada (%1) HPV tip 66, bir hastada (%1) HPV tip 84 olarak belirlendi.

Human Papillomavirüs pozitifliği saptanan dört hastanın hepsi erkekti. Hastaların hepsinin halen devam eden sigara içiciliği mevcuttu. Dört hastanın hiçbirinin öyküsünde cinsel yolla bulaşan hastalık ya da bu nedenle alınmış bir tedavi yoktu. Genital ve perineal bölgede kondillom benzeri lezyonlar izlenmedi. HPV tip 6 pozitifliği saptanan hasta 63 yaşında, HPV tip 53 pozitifliği saptanan hasta 71 yaşında, HPV tip 66 pozitifliği saptanan hasta 88 yaşında, HPV tip 84 pozitifliği saptanan hasta 74 yaşında idi. Kanseri grubunda bulunan kadın hastaların hiçbirinde HPV pozitifliği tespit edilmedi.

Toplamda 150 olgudan sadece kanser grubunda bulunan 4 olguda HPV pozitifliği saptanması nedeniyle, Ki-Kare testi kullanılarak yapılan analizde, HPV pozitif olan ve olmayanlar arasında mesane kanseri varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı (χ^2 :2,05, p=0,30).

Tablo XIV: Çalışmadaki grupların HPV (+) lik durumlarına göre dağılımı

	Kanser Grubu	Kontrol Grubu	P / χ^2
HPV (+)	4	0	0,30/2,05
HPV (-)	96	50	

5. TARTIŞMA

Mesane kanseri ürogenital sistem tümörleri içinde dünyada ikinci sıklıkta iken ülkemizde ilk sırada yer almakta olup, tüm kanserler içinde kadınlarda sekizinci (%2.5), erkeklerde dördüncü (%6.2) sıklıkta görülmektedir (2,4). Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre mesane kanseri erkeklerde kadınlardan 2.5 kattan daha fazla görülmekte iken, ülkemizde erkek/kadın oranı 7/1'dir (1). Bizim çalışmamızdaki erkek ve kadın dağılımı da mesane kanserinin tüm dünyada olduğu gibi erkeklerde daha sık görüldüğünü göstermektedir. Çalışmamızda erkeklerde mesane kanseri kadınlardan 4.5 kat yüksek oranda görüldü.

Son 50 yılda endüstriyel ve çevresel karsinogenlerin artışıyla birlikte görülme yaşında düşme gözlenmesine karşın mesane tümörü bir ileri yaş hastalığıdır ve ortalama görülme yaşı 72'dir (4). Çalışma verileri incelendiğinde çalışmamızdaki Mesane kanserli hastaların ortalama yaş değeri $67,1 \pm 11,48$, ortanca yaş değeri 68,5 (min:24, max:89), kontrol grubunun ortalama yaş değeri $63,9 \pm 11,94$, ortanca yaş değeri 63,5 (min:28, max:83) idi. Olgularımız mesane kanserinin yaşlı popülasyonda daha sık görüldüğünü destekler nitelikteydi.

Mesanede, en sık transizyonel hücreli kanser görülmektedir. Olguların % 90'ı mesanedeki transizyonel epitelden kaynaklanmaktadır (43). Yaklaşık olarak % 60-70 olgu ilk tanı anında düşük dereceli ve kasa invaziv olmayan kansere sahipken, %25 olguda ise daha tanı aşamasında kas invazyonu gelişmiş ve oldukça ileri aşamada (2). İlk tanı anında kas invaziv hastalık saptanma oranı çalışmamızda %14 olarak saptandı.

Yapılan klinik çalışmalarda, TUR'un tek basına evrelemedeki doğruluğu %46, sensitivitesi %67 olarak bildirilmektedir (120,121). Yalnızca TUR ile evrelemesi yapılan mesane kanserli hastaların yaklaşık yarısı olduğundan yüksek (overstaging) veya düşük (understaging) evrelenmektedir. Yanlış evrelemeyi tümörün tam olmayan rezeksiyonu açıklayabilir. TUR'un doğruluğunu arttırabilmek için fotodinamik tanı yöntemleri gibi yöntemler geliştirilmektedir (122). Yapılan bir çalışmada TUR sonrası rezidüel tümör kalma insidansı %43,5 olarak bildirilmiştir (123). Bu çalışmada neredeyse her olguda TUR sonunda derin bir kas biyopsisi alınmış ve patolojik kesitlerde kas dokusu saptayamamışsa TUR tekrarlanmıştır.

Mesane kanseri gelişimindeki risk faktörleri, genetik ve moleküler anormallikler, kimyasal ve çevresel maruziyet ve kronik irritasyonlar olmak üzere üç sınıfta değerlendirilebilir. Yüksek Riskli Human Papilloma Virüs (YR-HPV) enfeksiyonunun

karsinojenik rolünün olduğu bir çok çalışmada açık bir şekilde ortaya konulmuştur. YR-HPV'nin serviks uteri, anogenital trakt ve baş-boyun kanseri gibi epitelyal kanserlerdeki etyolojisi kanıtlanmıştır. Ancak mesane kanseri gelişimindeki rolü net olarak ortaya konulamamıştır. YR-HPV'nin diğer mukozal alanlardan gelişen kanserlerdeki karsinojenik potansiyelinin tam olarak ortaya konulmuş olması nedeniyle, mesane kanserinin en azından başlangıç aşamasında suçlanabilmesini mümkün kılmaktadır. HPV cinsel yolla bulaşan bir patojen olması münasebetiyle erkek üretrasının bir rezervuar fonksiyonunun olabileceği söylenmiştir. Mesane kanserinin HPV ile olan ilişkisinde virüsün epiteli tutma eğilimi ve üretranın mesaneye anatomik yakınlığının neden olabileceği düşünülmüştür (11).

Papillomavirüsler, küçük, çift sarmallı Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) içeren, 200'den fazla tipi tanımlanmış olan virüslerdir. Sadece 40 genotipin genital traktı enfekte edilebileceği gösterilmiştir. HPV, genital siğillerden servikal uterin kanserlere kadar geniş bir klinik tablo ile ilişkilidir. Epitelyal hücreleri geçebilme yeteneklerine göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmıştır. Düşük risk grubunda bulunan virüsler siğil gibi benign lezyonlarla, yüksek riskli olanlar ise malign lezyonlarla ilişkilidir. Yüksek riskli HPV onkojenitesi E6 ve E7 isimli iki proteinden dolayıdır.(129-126). Çalışmamızda mesane kanserli dokuların HPV yönünden multipleks PZR yöntemi ile değerlendirmesinde dört hastada (%4) HPV pozitifliği saptandı. HPV pozitif saptanan örneklerdeki HPV tipleri bir hastada (%1) HPV tip 6, bir hastada (%1) HPV tip 53, bir hastada (%1) HPV tip 66, bir hastada (%1) HPV tip 84 olarak belirlendi. HPV tip 6 düşük risk grubunda, tip 53, tip 66 ve tip 84 ise orta risk grubunda bulunan tiplerdir. HPV pozitifliği saptanan bütün hastalarda kanserin patolojik T1 evresinde olduğu görülmüştür. HPV tip 6, tip 53 ve 66'nın yüksek dereceli ürotelyal kansere yol açtığı, HPV tip 84'ün ise düşük dereceli kansere yol açtığı görülmüştür.

HPV enfeksiyonu, dünyadaki bütün kanserlerin % 10'undan sorumlu tutulmaktadır (127). Diğer taraftan mesane kanserinde HPV etyolojisini araştıran çalışmalarda bu oran % 0 ile % 80 arasında değişmektedir. HPV pozitifliği saptama oranlarının çalışmaları arasında bu kadar farklılık göstermesinin nedeni olarak birçok fikir ileri sürülmüştür. Bunlar; örnek alınması sırasında ortaya çıkan problemler, kontaminasyon, tarama sistemlerinin duyarlılığı ve coğrafik farklılıklardır (128). Bizim çalışmamızda bu oran %4 olarak bulunmuştur.

Furihata ve arkadaşlarının (132) yaptığı in situ hibridizasyon çalışmasında olguların % 31,1'inde HPV DNA pozitifliği saptanmıştır. Altı hastada HPV tip 16, 18, 33 ve 53 pozitifliği aynı anda saptanmıştır. HPV DNA pozitifliği saptanan hastalarda mesane kanser prognozunun oldukça kötü olduğunu bildirmiştir.

Cai ve arkadaşları (133) İtalya'da 78 mesane kanserli ve 59 kontrol hastasından oluşan çalışmalarında in situ hibridizasyon metoduyla HPV DNA hem idrarda hemde mesane dokusunda araştırılmıştır. İdrar örneklerinin incelenmesinde, HPV DNA, 78 hastanın 51 tanesinde (% 65,3), ve 59 kontrol hastasının 21 tanesinde (%35,5) pozitif olarak saptanmış. HPV genotiplendirilmesi yapıldığında YR-HPV saptanma oranı ise hasta grubunda % 70,5 ve kontrol grubunda % 38,0 olarak görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hasta grubunda en fazla görülen YR-HPV tipleri ise tip 16 (%16,8), tip 18 (%22,2), tip 31 (%11,1), tip 45 (%13,9), tip 51 (%5,5), tip 58 (%11,1) ve tip 73 (%8,3) imiş. Doku örnekleri incelendiğinde ise, hasta grubunda 41 (%52,6) ve kontrol grubunda 16 (%27,1) pozitiflik ortaya konulmuştur. 41 hastanın 37'sinde YR-HPV varlığı saptanmıştır. Doku örnekleri incelendiğinde pTa, PT1 mesane kanser dereceleri ile YR-HPV saptanma oranları arasında korelasyon saptanmamıştır (133).

Chapman-Freidriks ve arkadaşlarının (129), Amerika Birleşik Devletleri'nde skuamoz mesane kanseri olan 14 hastanın parafinize dokularından, in situ hibridizasyon tekniği kullanarak yapmış oldukları çalışmalarında, hastaların hiçbirinde YR-HPV saptanamamıştır. Ancak aynı hastalara uygulanan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) çalışmasında üç hastada YR-HPV pozitif olarak bulunmuştur. Bu hastaların birinde HPV tip 16 ve HPV tip 18 birlikteliği mevcutken diğer ikisinde sadece HPV tip 16 saptanmıştır. Konvansiyonel in situ hibridizasyon yöntemi ile YR-HPV taraması düşük duyarlılığa sahiptir. Bu durum yöntemin teknik yetersizliği ile ilişkilendirilmiştir. PCR yöntemi ile 14 hastanın üçünde pozitif (%21.4) sonuca ulaşılan bu çalışma neticesinde skuamoz mesane kanserinde en azından başlangıç aşamasında YR-HPV etyolojik bir ajan olarak suçlanabilir sonucuna ulaşılmıştır. Bizde PZR yönteminin virüs DNA saptama duyarlılığının diğer yöntemlere göre daha yüksek olması nedeniyle PZR olgularımızı PZR analiz yaparak değerlendirdik. HPV pozitifliği saptanan dört olgumuzda HPV tiplerinden yalnızca biri ortaya konuldu. Başka tiplerle koenfeksiyon durumuna rastlanmadı.

Ülkemizde Kaya ve arkadaşlarının (135) mesane kanserlerinde HPV saptanmasını, in situ hibridizasyon yöntemi kullanarak gerçekleştirdikleri bir çalışmada 30 mesane kanseri olgusu ve bir anal kondillima akuminata olgusu pozitif kontrol olarak alınarak gerçekleştirilmiştir. 30 olgunun sadece bir tanesinde (%3,3) HPV DNA saptanmıştır. Mesane karsinomu ile HPV DNA varlığı arasında bir ilişki olmadığını düşünmüşlerdir. Gümüş ve arkadaşlarının (136), 50 mesane kanserli olguda aynı yöntemi kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmada, hastaların hiçbirinde HPV DNA saptanamamıştır.

Yavuzer ve arkadaşlarının (138), 70 ürotelyal mesane kanserli hasta ve 18 invaziv uterin servikal kanserli kontrol grubuyla gerçekleştirdikleri çalışmalarında, mesane kanserli hastaların hiç birinde HPV DNA saptanamamıştır. Ancak kontrol grubunda bulunan hastalardan 15 'inde (%83,3) HPV DNA pozitif olarak bulunmuştur. Mesane kanseri gelişiminde HPV'nin etyolojik bir ajan olarak suçlanamayacağını bildirmişlerdir (138).

Berrada ve arkadaşları (7), toplamda 48 Fas'lı örnekleme (42 ürotelyal kanser, bir skuamoz kanser ve beş kontrol), dondurulmuş doku örneklerini kullanarak, mesane kanserinde HPV etyolojisini araştırmışlardır. Hastaların klinik evreleri ve tümör dereceleri ile HPV ilişkisini PZR yöntemiyle değerlendirmişlerdir. Ürotelyal kanseri olan 42 hastanın 22'sinde (%52.4), kontrol olarak bulunan beş hastanın hepsinde (%100) HPV-DNA olduğunu saptamışlardır. Bir adenokarsinoma olgusunda ise HPV DNA izlenmemiştir. Hem kontrol hem de hasta grubunda HPV tiplerinden en sık görüleni HPV tip 16 olarak saptanmıştır. Sadece iki hastada (biri kontrol, biri ürotelyal kanser grubu) aynı zamanda HPV tip 31 birlikteliği görülmüş. Tümör derecesi ve evresi ile HPV enfeksiyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki izlenmemiştir (7).

Shaker ve arkadaşlarının(130), Mısır'da 60 mesane kanserli ve 25 kronik sistiti olan hasta üzerinde, mesane kanseri ve HPV ilişkisini PZR yöntemiyle araştırdıkları çalışmalarında kronik şistozomal sistiti ve displazisi olan hastalarda HPV tip6/11'i % 40, tip 16/18'i ise % 30 oranında pozitif bulmuşlardır. HPV'nin her iki cinsiyette de mesaneyi etkileyebileceğini ve bunun sonucunda papillom, intraepitelyal neoplazi ve invaziv kanser gibi bir çok klinik tabloya yol açabileceğini açıklamışlardır. Şistozoma ile ilişkili olmayan mesanenin ürotelyal kanserli olgularında % 58.3 oranında HPV tip 6/11 ve HPV tip 16/18 pozitifliği saptanmıştır. Kullanmış oldukları PCR kitinin diğer HPV serotiplerini göstermedeki kısıtlılıkları nedeniyle diğer tiplerin ortaya konulmadığını bildirmişlerdir. Aksi

durumda pozitiflik oranları daha da artış gösterebileceği ifade edilmiştir (130). Bizim kullanmış olduğumuz ticari kit düşük, orta ve yüksek riskli grupta bulunan toplam 65 HPV tipini saptayabilme özeliğine sahiptir. Ancak parafinize dokudan DNA elde yöntemlerindeki teknik başarısızlıklar pozitiflik oranının bu denli düşük kalmasını açıklayabilir.

Shigehera ve arkadaşlarının (131), Japonya’da 117 mesane kanserli olgu üzerinde HPV ilişkisini araştırmışlardır. Parafinize dokulardan PCR metoduyla gerçekleştirdikleri çalışmalarında kontrol grubunda hiç HPV pozitifliği saptanmazken kanserli olgularda 18 pozitiflik ortaya koymuşlardır. Altı hastada HPV tip 16, dört hastada HPV tip 18, üç hastada HPV tip 33, birer hastada HPV tip 31, HPV tip 52, HPV tip 56, HPV tip 58 saptamışlar ve HPV pozitifliği saptanan bir hastada da tip belirlemesi yapılamamıştır. HPV pozitifliği daha çok genç hastalarda ortaya konulmuş ve cinsiyetle ilişkili bulunmamıştır. Diğer histolojik tiplerle olan ilişkisini incelediklerinde 18 hastanın, 17 tanesi ürotelyal karsinom ve bir tanesi adenokarsinom olarak görülmüştür. Skuamoz mesane kanseri ya da diğer tiplerde HPV pozitifliği izlenmemiştir. Tümör derecesi ile HPV pozitifliğini kıyasladıklarında; grade 1 karsinomların % 38’inde, grade 2 karsinomların % 8,5’inde ve grade 3 karsinomların % 0’ında HPV pozitifliği saptamışlardır. Bu tablodan hareketle, HPV DNA pozitifliğinin grade 1 hastalarda, grade 2 ve 3 hastalara kıyasla daha yüksek olduğunu ve HPV’nin daha çok yüzeysel kanserlerle kendini gösterdiğini saptamışlardır (20). Bizim çalışmamızda HPV pozitifliği saptanan hastaların hepsinde tümör patolojik T1 evresindeydi. Dört hastanın üçünde kanser düşük dereceli, birinde ise yüksek dereceli idi. Shigehera ve arkadaşlarının da saptadığı gibi bizim hastalarımızda da HPV pozitifliği yüzeysel kanserlerle ilişkili bulundu. Mesane kanseri genel anlamda bir yaşlı hastalığıdır. Ürotelyal kanser tanısı konulan hastaların ortalama yaşı erkeklerde 69, kadınlarda ise 71 olarak bulunmuştur (131). Bu çalışmada, HPV pozitifliği saptanan mesane kanserli hastaların, HPV negatif olanlara kıyasla daha genç yaşta olduğu ortaya konulmuştur. HPV pozitif olanlarda ortalama yaş 60,2 iken, negatif olanlarda ortalama 70,3 olarak bulunmuş. Bu farklılığın nedeni bilinmemektedir (50,131).

Anwar ve arkadaşlarının (134) Japonya’da tamamladıkları bir çalışmaya 21 normal doku, 46 ürotelyal kanser ve 2 skuamoz kanserli hasta alınmış. PZR metoduyla hem kontrol hem de hasta grubunun olduğu ilk çalışma olduğu bilinmektedir. Düşük riskli HPV tiplerinin, kanserli ve normal dokulardaki dağılımı benzer (%19) olarak görülmüştür. Ancak YR-HPV’nin kanser dokularında saptanma oranı (%62), normal dokulara kıyasla (%14)

oldukça yüksek olarak izlenmiştir. 21 kontrol hastasının bir tanesinde HPV tip 16 pozitifliği, birinde HPV tip 33 ve bir diğerinde ise HPV tip 18 ve 33 birlikteliği izlenmiştir. Normal dokularla kıyaslandığında kanserli dokularda HPV saptanma oranı oldukça yüksek olarak görülmüştür. 48 kanser hastasının 21 tanesinde birden fazla HPV tipinin birlikte görüldüğü ortaya konurken kontrol grubunda sadece bir olguda iki tipin kombinasyonu izlenmiştir. Anwar ayrıca bu çalışmasında PZR incelemelerinin immünohistokimyasal yöntemlere kıyasla oldukça yüksek oranda duyarlı olduğunu bildirmiştir (134).

Ülkemizde ilk yayınlanan çalışmalardan biri olma özelliği taşıyan Tekin ve arkadaşlarının (5) prospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmada doku saklanması sırasında ortaya çıkabilecek DNA kırıklarının önlenmesi amacıyla taze dokulardan PZR yapılmıştır. Ürotelyal kanser tanısı konulmuş 42 hasta ve 10 normal kontrol hastası çalışmaya dahil edilmiştir. 42 hastanın sadece iki tanesinde (%4,8) HPV DNA saptanmıştır. Kontrol grubundaki hiçbir hastada HPV DNA ortaya konulamamıştır. İki pozitiflik saptanan hastalara tekrardan tip spesifik primerlerle çalışma yapılmış ve bir tanesinde HPV tip 16 bulunmuştur. Pozitiflik saptanan hastaların her ikisinde pTa ve düşük dereceli tümör izlenmiştir. Tekin ve arkadaşları bu çalışmaları sonucunda HPV'nin düşük oranda saptanması nedeniyle mesane kanseri etyolojisinde rol oynayan bir etken olarak suçlanamayabileceğini bildirmişlerdir. Ancak 10 yüzeysel mesane kanserli olgunun iki tanesinde HPV pozitifliği saptanması nedeniyle, etyolojik olarak suçlanamasa bile karsinojenik olayları başlatabilecek bir neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bir diğer dikkat çekilen nokta da genital bölgede HPV kolonizasyonu bulunan hastalardan, örnek alınması sırasında oluşabilecek kontaminasyondur. Bu gibi durumların dışlanabilmesi için ilerleyen zamanlarda yapılacak çalışmalarda örnekler hem tümör dokusundan hem de normal mukozadan alınmalı ve PZR teknikleri kullanılmalıdır (5). Bizim çalışmamızda mesane kanseri evreleri değerlendirildiğinde, hastaların 7'sinde (%7) düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal karsinom, 6'sında (%6) noninvaziv ürotelyal karsinom, 9'unda (%9) pTa ürotelyal karsinom, 64'ünde (%64) pT1 ürotelyal karsinom, 14'ünde (%14) pT2 ürotelyal karsinom saptandı. PT1 saptanan hastaların birinde karsinoma in situ birlikteliği ve pT2 olan hastaların ikisinde skuamoz differansiasyon mevcuttu. Virüs saptanma oranı Tekin ve arkadaşlarının HPV DNA saptama oranları ile benzer olarak görüldü.

Barghi ve arkadaşları (137), transüretral rezeksiyon yapılan 59 mesane kanserli ve 20 benign patolojiye sahip hasta dokularını PZR yöntemiyle değerlendirmiştir. Hasta grubunda 21 hastada (%35,6), kontrol grubunda ise bir hastada (%5) HPV DNA pozitif olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda pozitif saptanan hastanın patolojisi tekrar değerlendirildiğinde atipik hiperplazili kronik sistit olduğu görülmüş ve bunun premalign durum olduğu söylenmiştir. Pozitif çıkan hastalara tip spesifik primerlerle analiz yapıldığında 14 hastada (%66,7) HPV tip18, iki hastada (%9,5) HPV tip 16, iki hastada (%9,5) HPV tip 33 ve üç hastada ise birden fazla HPV tipi (iki hastada HPV tip 6+18, bir hastada HPV tip 18+33) bir arada bulunmuştur. Böylelikle HPV tip 18'in, %81 oranında örneklerde saptanması nedeniyle en sık görülen tip olduğu söylenmiştir. Yine aynı şekilde hasta grubunda sigara içme oranı (%54,2) kontrol grubuna (%10) kıyasla oldukça yüksek izlendi. Sonuç olarak Barghi ve arkadaşları HPV enfeksiyonunun mesane kanseri gelişiminde başlatıcı bir neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Youshya ve arkadaşları (139), farklı iki yöntemle 78 parafinize mesane kanserli dokuda çalışma yapmışlardır. İlk olarak bütün papillomavirüslerin kapsid proteinini tanıyabilme özelliği olan poliklonal bir antikor kullanarak immünohistokimyasal (İHK) olarak HPV antijeni araştırmışlardır. Sonrasında aynı dokulara PZR yöntemiyle HPV DNA taraması uygulanmıştır. İHK yöntemiyle 47 hastada (% 60) HPV antijeni saptanmış ancak PZR yöntemiyle hiçbir hastada HPV DNA ortaya konulamamıştır. Sonuçlar arasındaki bu uyumsuzluk kullanılan yöntemlerin yeterliliğine şüpheyle bakılmasına yol açmıştır. Lopez-Beltran ve arkadaşlarının aynı yöntemle tamamladıkları çalışmalarında İHK ile % 32 hastada HPV antijeni pozitif ve PZR ile % 9 hastada HPV DNA pozitif olarak ortaya konulmuştur (139). PZR yönteminde kullanılan tip spesifik primerlerin yetersizliği de bu duruma yol açmış olabilir.

Bizim çalışmamızda, mesane kanserli dört hastada HPV DNA'nın pozitif saptanması, mesane kanseri gelişiminde HPV'nin etyolojik bir ajan olarak suçlanabilmesini mümkün kılmamıştır. Diğer çalışmalarda en sık olarak saptanan HPV tip 16 ve 18 hiçbir hastamızda tespit edilememiştir. Tümör evresi ve derecesi ile HPV varlığı arasında ilişki yeterli sayıda HPV pozitifliği yakalanamadığı için değerlendirilememiştir. Ancak sigara içiciliği ile mesane kanseri arasındaki istatistiksel anlamlı ilişki diğer çalışmalarda da olduğu gibi bizim çalışmamızda da gösterilmiştir.

6. SONUÇ

1. Çalışmaya aldığımız 100 ürotelyal karsinom olgusundan erkek olgu sayısı 82, kadın olgu sayısı 18'dir
2. Mesane kanserli hastaların ortalama yaş değeri $67,1 \pm 11,48$, ortanca yaş değeri 68,5 (min:24, max:89), kontrol grubunun ortalama yaş değeri $63,9 \pm 11,94$, ortanca yaş değeri 63,5 (min:28, max:83) idi..
3. Mesane kanseri ile sigara içme ilişkisinin Ki-Kare Testi kullanılarak yapılan değerlendirmesinde mesane kanseri olanlarda sigara içme sıklığı anlamlı olarak daha fazla olarak saptandı ($p=0,000$).
4. Patolojik tümör evresine göre vakalar; Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal karsinom 7 olguda, Noninvaziv ürotelyal karsinom 6 olguda, pTa 9 olguda saptanmıştır.
5. pT1 ve pT2 toplamda 78 olguda görülmektedir; bunların 61'i pT1; 14'ü pT2 'dir. Olguların çoğunluğunun pT1 evresinde tanı aldığı dikkat çekti.
6. Kontrol grubunda bulunan hastaların patolojik tanıları değerlendirildiğinde; 37 hastada (%18.5) enflamasyon (akut ve/veya kronik), yedi hastada (%3,5) polipoid sistit, bir hastada (%0.5) inverted papillom, bir hastada (%0.5) papillom ve dört hastada (%2) sistitis sistika, von brunn adaları tanısı mevcuttu.
7. Çalışmaya dahil edilen bütün olguların 123'ü (%82) erkek ve 27'si (%18) kadındı. Hastaların genel bilgileri incelendiğinde 100 kanser olgusunun 82'si erkek, 18'i kadındı (1/4.5). mesane kanseri erkeklerde daha sık görülmekteydi.
8. Yüz mesane kanseri olgusunun dördünde HPV pozitifliği saptandı. HPV tipleri 6, 53, 66 ve 84 olarak bulundu.
9. Kontrol grubunda bulunan hiçbir hastada HPV pozitifliği saptanmadı.
10. Dört olguda HPV pozitifliği saptanması nedeniyle, Ki-Kare testi kullanılarak yapılan analizde, HPV pozitif olan ve olmayanlar arasında mesane kanseri varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2:2,05$, $p=0,30$).

7. ÖZET

Mesane Tümörlerinde Human Papilloma Virüs Etiyolojik Bir Ajan Olarak Suçlanabilir Mi?

Amaç: Dünya çapındaki bütün kanserlerin %10'unun Human papillomavirüs enfeksiyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. HPV ve mesane kanseri arasındaki ilişki, yoğun bir şekilde araştırılmış olmasına rağmen, mesane kanserinde Human papillomavirüs rolüne ilişkin veriler halen tartışmalıdır. Bu çalışmada mesane kanseri gelişiminde human papillomavirüsün olası rolünün ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2009 ve 2013 yılları arasında transizyonel mesane kanseri nedeniyle transüretral rezeksiyon uygulanan 100 hastanın ve 50 non neoplastik tanı almış olan kontrol hastalarının tıbbi bilgileri ve doku örnekleri değerlendirildi. Toplamda 150 mesane doku örneği yeniden değerlendirilerek polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle incelendi. Deoksiribo Nükleik Asit elde edilmesi için formalinle fiks edilmiş ve parafine gömülerek arşivlenmiş olan doku örnekleri kullanıldı. Çalışma dizaynı ve yönetimi, Adnan Menderes Üniversitesi etik komitesinin etik standartlarına uygun olarak gerçekleştirildi.

Bulgular: Mesane kanserli dört hastada Human papillomavirüs pozitifliği saptandı. Saptanan HPV tipleri: tip 6, 53, 66 ve 84 olarak belirlendi. Human papillomavirüs tip 6 düşük risk grubunda ve Human papillomavirüs tip 53, 66 ve 84 orta risk grubunda bulunan virüs tipleri idi. Human papillomavirüs enfeksiyonu ile mesane kanseri arasında ilişki izlenmedi. Sigara içiciliği ile mesane kanseri arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu ($p=.000$). .

Sonuç: Verilerimiz, mesane kanseri gelişiminde human papillomavirüs enfeksiyonunun etyolojik bir neden olarak suçlanabilmesi için yeterli değildir.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, transizyonel kanserler, human papilloma virüs, polimeraze zincir reaksiyonu

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı. AYDIN

8. SUMMARY

Can Human Papillomavirus Play An Etiologic Role In Development Of Bladder Cancer?

Aim: It has been estimated that almost 10% of the worldwide cancer burden is linked to human papillomavirus infection. Although the association between human papillomavirus and bladder carcinoma has been extensively investigated, data on the role of human papillomavirus in bladder carcinogenesis are still controversial. The aim of the study was to assess the possible role of human papillomavirus in the development of urothelial bladder carcinomas.

Material and methods: The medical records and bladder tissue specimens of 100 patients with transitional cell carcinoma of bladder who underwent transurethral resection from 2009 to 2013 were reviewed and compared with those of 50 patients with nonneoplastic disorders who served as controls. So, a total of 150 biopsy tissues of urinary bladder were re-evaluated and analyzed by polymerase chain reaction. Formalin-fixed and paraffin-embedded archival tissue samples were used for Deoksiribo Nucleic Acid extraction. The designing and conducting of this study was in accordance with the ethical standards of Adnan Menderes University ethics committee.

Results : HPV DNA positivity was found at four patients with bladder cancer. Human papillomavirus types were: type 6, type 53, type 66 and type 84. Human papillomavirus type 6 is known at low risk group and the others are intermediate risk group. There was no correlation between human papillomavirus infection and tumor development. There was a statistical significant association between smokers and development of bladder cancer.

Conclusion : Human Papillomavirus may not be an etiological risk factor for development of bladder transitional cell cancers according to our data.

Key words: bladder cancer, transitional cancers, human papilloma virus, polymerase chain reaction

Adnan Menderes University School of Medicine. Department of Urology. AYDIN

9. KAYNAKLAR

1. Dinçel Ç.(edit) Üroonkoloji kitabı. Genişletilmiş ikinci baskı.Mete Basımevi. İzmir 2013;251-523
2. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Editörler). Campbell Urology. 8. Baskı. 4.Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. s.2732-65
3. Bedük Y, Anafarta K, Arıkan K. Temel üroloji kitabı. 4. Baskı. 2007 s:707-726
4. Özen H, Türkeri L, Tekin A. Mesane kanseri, etyoloji ve epidemiyoloji. Üroonkoloji kitabı. 2007 bölüm 12:151-157
5. Tekin Mİ, Tuncer S. Human papillomavirus associated with bladder carcinoma? Analysis by polymerase chain reaction. International journal of urology (1999) 6, 184-186
6. Barghi MZ, Hajimohammedmehdiarbab A. Correlation between human papilloma virus and bladder transitional cell carcinoma. BMC infectious diseases 2005.5 :102
7. Berrada N, Al-Bouzidi A, Ameer A. human papillomavirus detection in Moroccan patients with bladder cancer. J infect Dev Ctries 2013;7(8):586-592
8. Kubar A. Papillomavirusların genel özellikleri. XXXII.Türk Mikrobiyoloji Kongresi Kongre Kitabı S:231-233.
9. Heilmann V, Kreienberg R. Molecular biology of cervical cancer and its precursors. Current Science Inc 2002; 2: 27-33.
10. Münger K, Baldwin A, Edwards EM, Hayakawa H. Mechanisms of human papillomavirusinduced oncogenesis. J Virol 2004;78:11451–60.
11. Ben Selma W, Ziadi S, Ben Gacem R. Investigation of human papillomavirus in bladder cancer : a worldwide prospective. International Biological study on cervical cancer study group. J Natl Cancer Inst 87:796-802
12. Gerald L.Mandell, John E.Bennat, Raphael Dolin. Principles and Practice of Infection Disease . Fifth Edition, Volume 2, S:1160-71.

13. Ploeg M, Aben KK. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J urol* 2009 Jun;27 (3): 289-93
14. Grenlee RR, Murray T, Bolden S. Cancer statistics, 2000. *Cancer J Clin* 2000;50:7
15. IARC IACR. Cancer incidence in five continents, Vol IX. Eds. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H. IARC scientific publications No:160, Lyon, France: International Agency fir Research on Cancer, 2007.
16. Gloeckier CA, Reichman ME. Cancer survival and incidence from the surveillance epidemiology and results (SEER) program. *The Oncologist* 2001;93:538-545
17. Eser S, Yakut C. Cancer incidence rates in turkeyin 2006. A detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 11:1731-39, 2010
18. Ross RK, Yu MC, Yuan JM. The epidemiology of bladder cancer. In vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU. *Textbook of genitourinary oncology*. Lippincott Williams and wilkins, Philedelphia. 3 rd edition. Ch 18. Pp:357-363, 2006
19. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011 Aug 17;306(7):737-45.
20. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000; 89:630
21. Rehn L.Ueber blasentumoren bei fuchsinarbeitern. *Arch Kind Chir* 1895;50:588
22. Holmeng S, Hedelin H. Long term follow up of a bladder carcinoma cohort. Questionable value of radical radiotherapy. *J urol* 157/ 1642-6
23. Hartge P, Hoover RN. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J epidemiol* 1984;119:510
24. Tricker AR, Mostafa MH. Urinary excretion of nitrate, nitrite and –nitroso compounds in schistosomiasis and bilharzial baldder cancer patients.*Carsinogenesis* 1989 ;10:547

25. Cohen SM, Johansson SL. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992;148:797
26. Fukushima S, Uwagawa S. Synergism by sodium L-ascorbic acid for sodium saccharin promotion of rat two-stage bladder carcinogenesis. *Cancer Res* 1990;50:4195
27. Dominquez GM, Bell DA. Permanent hair dyes and bladder cancer: risk modification by cytochrome P4501A2 and N-acetyltransferases 1 and 2. *Carcinogenesis*, 2003;24: 483-89
28. Henley SJ, Thun MJ. Use of permanent hair dyes and bladder cancer risk. *Int J cancer* 2001;94:903-906
29. Piper JM, Tonascia J. Heavy fenasetine use and bladder cancer in women aged 20-49 years. *N Engl J med* 1985;313:292
30. Morrison AS. Advances in the etiology of urothelial cancer. *Urol Clin North Am* 1984;1:557
31. Vlaovic R, Jewett AS. Cyclophosphamide induced bladder cancer. *Can J Urol* 1999;6:745
32. Duncan RE, Bennet D. Radiation induced bladder tumours. *J urol* 1977;118:43
33. Castela JE, Yuan JM, Dominquez GM. Carotenoids and vitamin C and smoking related bladder cancer. *Int Journ Cancer* 2004;110:417-423
34. Brown RR, Price JM, Friedell GH. Tryptophan metabolism in patients with bladder cancer: Geographic differences. *J Natl Cancer Inst* 1969; 43:295
35. Byar D, Blackhard C: Comparisons of placebo, pyridoxine and topical Thiotepa in preventing recurrence of stage I bladder cancer. *Urology* 1977;10:566
36. Renwick AG, Thakrar A, Lawrie CA. Microbial amino acid metabolites and bladder cancer: No evidence of promoting activity in man. *Hum Toxicol* 1988;7:267
37. Klemeney LA, Moret NC, Witjes JA. Familial transitional cell carcinoma among the population of Iceland. *J Urol* 1997;157:1649

38. Moore LE, Smith AH. Disease in bladder cell micronucleus prevalence after intervention to lower the concentration of arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 1997;6:1051
39. Buzeeo BD, Heisey DM. Bladder cancer and renal transplant recipients. *Urology* 1997;50:525
40. Hazra A, Gu J, Wu X. Genetic susceptibility to bladder cancer. *Textbook Of Bladder cancer* 2006 ch 4, pp 27-36
41. Kopnin BP. Targets of onkogenes and tümör suppressors: key for understanding basic mechanisms of carcinogenesis. *Biochemistry (Mosc)* 2000; 1: 2-27
42. Carrol PE. Cancers of the bladder, ureter and renal pelvis. *Smith's general urology*. 12'th edition, norwalk, appleton and lange, 341 -351, 1992
43. Epstein JJ, Amin M. WHO/ISUP consensus classification of urothelial neoplasms of the urinary bladder. *The American Journal of Surgical Pathology* 1998;22(12):1435-1448
44. Koss LG. Tumors of the urinary bladder. In *atlas of tumor pathology, second series*. Washington, DC, Armed Forces Institute of pathology. 1975
45. Youness M, Sussman J, True L. Usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1990;66:543
46. Costello AJ, Tiptaft RC, England HR. Squamoz cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology* 1984;23:234
47. El-Bolkaniy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA. The impact of the schistosomiasis on the pathology of the bladder carcinoma. *Cancer* 1981;48:2643
48. Bahnson RR: editorial. Squamoz cell carcinoma of bladder. *J urol* 1997;157:2115
49. Ghoneim MA, Awad HK. Results of treatment in carcinoma of the bilharzial bladder. *J Urol* 1973;109:573
50. Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. *Cancer* 1995;75:316

51. Spencer JR, Filmer RB. Malignancy associated with urinary tract reconstruction using enteric segments. In Iepor H, Laeson RK (eds): Urologic oncology V. Norwell, Mass, Kluwer academic, 1991
52. Bennet JK, Wheatly JK, Walton KN. 10 years experience with adenokarcinoma of bladder. J Urol 1984;131:262
53. H, Lamp S, Pintar K. Primary signet ring cell carcinoma of the urinary bladder. Cancer 1984;53:1985
54. Klinger ME. Secondary tumors of the genitourinary tract. J urol 1951;65:144
55. Jewett HJ, Strong GH. Infiltrating carcinoma of bladder: Relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. J Urol 1946;55:366.
56. Jewett HJ, Eversole SL. Carcinoma of the bladder: Characteristic mode of local invasion. J urol 1960;83:383
57. Weldon TE, Soloway MS. Suspectibility of urothelium to neoplastic cellular implantation. Urology 1975;5:284
58. Mydlo JH, Weinstein R. Long term consequences from bladder perforation and/or violation in the presence of transitional cell carcinoma: Results of a small series and review of the literature. J Urol 1999;161;1128
59. Freeman JA, Esrig DE, Stein JP. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. Cancer 1995;76:833
60. Babain RJ, Johnson DE, Liams L. Primary carcinoma of urteer. J Urol 1980;123:357
61. Smith JA, Whitmore WF. Regional lymph node metastases from bladder cancer. J Urol 1981;126:591
62. Babaian RJ, Johnson DE. Metastases from transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Urology 1980;16:142
63. Babjuk M, Oosterlink W, Sylvester R, Kaasinen E. Guidelines on non-muscle invasive bladder cancer. 2013

64. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995 Apr;87(7):524-30
65. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010 Jan;62(1):9-21
66. Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008 Sep;(218):79-84
67. Babjuk M, Böhle A, Burger E, Comperat E, Kaasinen E. Guidelines on non-muscle invasive bladder cancer 2014
68. Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, DeSantis M. Guidelines on muscle invasive and metastatic bladder cancer 2014
69. Epstein JJ, Amin M. WHO/ISUP consensus classification of urothelial neoplasms of the urinary bladder. *The American Journal of Surgical Pathology* 1998;22(12):1435-1448
70. Murphy WM, Busch C, Algaba F.: Intraepithelial Lesions of Urinary Bladder: Morphologic Considerations. *Scand J. Urol. Nephrol Suppl.* 2000;205:67-81.
71. Cheng L., Cheville J.C., Neumann R.M., Bostwick D.G.: Flat Intraepithelial Lesions of the Urinary Bladder. *Cancer.* 2000;88(3):625-631
72. Kumar, Cotran, Robbins: Tanımlar. Neoplazi. *Basic Pathology (Temel Patoloji).* Çeviri Editörü: Prof.Dr. Ugur Çevikbaş 7.nd Ed. 2003;6: 166-210
73. Sun W. Zhang P.L., Herrera G.A.: p53 Protein and Ki-67 Overexpression in Urothelial Dysplasia of Bladder. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology.* 2002; 10(4):327-331
74. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A.: Infiltrating Urothelial Carcinoma. *Tumours of the Urinary System. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours.* 2004;2:89-159
75. Althausen AF, Prout GR. Non invazive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol* 1976;116:575

76. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182(5):2195-203.
77. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006 Mar;49(3):466-5
78. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* 1992 Aug;19(3):499-508.
79. McKenney J.K., Gomez J.A., Desai S., Lee M.W., Amin M.B.: A Detailed Evaluation of Its Histologic Patterns With Emphasis on Carcinoma In Situ With Microinvasion. Morphologic Expressions of Urothelial Carcinoma In Situ. *The American Journal of Surgical Pathology* 2001;25(3): 356–362
80. McKenny JK, Vankalakunti M. Urinary bladder: Diagnostic pathology genitourinary first edition. Canada 2010;89-158
81. Lopez-Beltran A.,Bassi P.F., Pavone-Macaluso M.,Montironi R.: Handling and Pathology Reporting of Specimens with Carcinoma of the Urinary Bladder, Ureter, and Renal Pelvis. *European Urology* (2004);45 :257–266
82. Amin M.B., Srigley J.R., Grignon D.J., Reuter V.E., Humphrey P.A., Cohen M.B., Hammond M.E.H.: Protocol Applies to all Carcinomas of the Urinary Bladder,Ureter, and Renal Pelvis. Urinary Bladder, Ureter, and Renal Pelvis. Protocol revision date: January 2005. Based on AJCC/UICC TNM, 6th edition.2005:1-37
83. Beltran AL, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms : According to most recent WHO Classification. *Eur Urol* 2004 ; 46(2) : 170 -76
84. Reuter VE. Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade. *Pathology and Genetics* 2004
85. Amin M.B.: Flat Intraepithelial Lesions and Papillary Neoplasms of the Urinary Bladder – the WHO (2004)/ISUP Classification of Bladder Tumors .Bladder Pathology Interpretation. VM107 Diagnosis and Pitfalls.2006:1-103
86. Jakse G., Algaba F., Fossa S., Stenzl A., Sternberg C.: Muscle-Invasive and Metastatic Guidelines On Bladder Cancer. European Association of Urology. March 2004:1-25

- 79-Bassi P.F., Pagano F.:Staging Past Present and Future.İnvasive Bladder Cancer. 2007;67- 77
87. Varkarakis MJ, Gaeta J, Moore RH. Superficial bladder tumor. Aspect of clinical progression. Urology 1974;4:414-19
88. Alishahi S, Byerne D, Goodman CM. Hematuria investigation based on a standart protocol: emphasis on the diagnosis of urological malignancy. J R Coll Surg Edinb 2002;47:422-7
89. Khadra MH, Pickard RS. A prospective analysisi of 1.930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. J Urol 2000;163:524-7
90. Mishriki SF, Nabi G, Cohen NP. Diagnosis of urologic malignancies in patients with asymptomatic dipstick hematuria: prospective study with 13 years follow up. Urology 2008;71:13-16
91. Hillman BJ, Sivart . Recognition of bladder tumors by excretory urography. Radiology 1981;138:319-323
92. Affre J, Michel JR. Secondary foci of primary tumors of the bladder in the upper urinary tract. Urol Radiol 1981;3:7-12
93. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi. Radyoloji abd arşivi
94. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi. Üroloji AD. Arşivi
95. Dershaw DD, Scher HI. Sonography in evaluation carsinoma of bladder. Urology 1987;29:454-457
96. Y, Singer D. Ultrasonographic assesment of bladder tumors.J Urol 1981;126:31-33
97. Knox MK, Cowan NC. Evaluation of multidedector computed tomography urography and ultrasonography for diagnosing bladder cancer. Clin radiol 2008;63:1317-1325
98. Husband JES, Olliff JFC. Bladder cancer staging with CT and MR imaging. Radiology 1989;173:435-440
99. Hall TB, MacVicar AD. İmaging of bladder cancer.İmaging 2001;13:1-10
100. Tekes A, Kamel I, Imam K, et al. Dynamic MRI of bladder cancer: Evaluation of staging accuracy. AJR 2005;184:121-7.
101. Pruthi RS. The value of urine cytology in the diagnosis and management of urinary tract malignancies. Pathology case reviews. 2000;5(2):102-10.
102. Turbat-Herrera EA, Colom H. The dilemma of urinary cytology revisited. Pathology case reviews. 2000; 5(2):95-101.

103. Cheng ZZ, Corey MJ, Parepalo M, et al. Complement factor H as a marker for detection of bladder cancer. *Clin Chem* 2005;51:856–63
104. Talaska G. Aromatic amines and human urinary bladder cancer: Exposure sources and epidemiology. *J Environ Sci Health Part C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2003;21:29–43
105. Babjuk M, Soukup V. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pTaT1 bladder carcinoma. *Urology* 2008;71:718-22
106. Talaska G. Aromatic amines and human urinary bladder cancer: Exposure sources and epidemiology. *J Environ Sci Health Part C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2003;21:29–43
107. Zaak D, Kriegmair M, Stepp H. Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid: results of 1012 fluorescence endoscopies. *Urology* 2001;57:690-4
108. Hungerhuber E, Stepp H, Kriegmair M. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2007;69:260-4
109. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase 3, multicenter study. *J Urol* 2007;178:68-73
110. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004;171:135-8.
111. Grossman HB, Gomella L, Fradet Y. A phase 3, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol* 2007;178:62-7
112. Denzinger S, Burger M, Walter B. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year Results of prospective randomized study. *Urology* 2007;69:675-9

113. Daniltchenko DI, Riedl CR, Sachs MD. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 2005;174:2129-33
114. Kriegmair M, Zaak D, Rothenberger KH. Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy. *J Urol* 2002;168:475-8
115. Unger P, Ewart M, Wang BY, Gan L, Kohtz DS, Burstein DE. : Expression of P63 in Papillary Thyroid Carcinoma and in Hashimoto's Thyroiditis: A Pathobiologic Link?. *Hum Pathol.* 2003 ;34(8):764-9.
116. Wang BY, Gil J, Kaufman D, Gan L, Kohtz DS, Burstein DE.:P63 in Pulmonary Epithelium,Pulmonary Squamous Neoplasms, and other Pulmonary Tumors. *Hum Pathol.* 2002;33(9):921-6.
117. Snijders PJ, van den Brule AJ, Meijer CJ, et al Papillomaviruses and cancer of the upper digestive and respiratory tracts. (Review.) *Curr Top Microbiol Immunol* 1994; 186: 177-198 48.
118. Walboormers JMM, Humsan AM, van den Brule AVC, et al. Detection of genital human papillomavirus infections: critical review of methods and prevalence studies in relation to cervical cancer. Stern PL, Stanley MA, eds. *Human papillomaviruses and cervical cancer: biology and immunology.* New York. Oxford University Press, 1994: 40-71
119. Munoz N, Bosch FX. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (6):301-16
120. Yaman O, Baltacı S, Arıkan N, Yılmaz E, Goğus O. Staging with computed tomography, transrectal ultrasonography and transurethral resection of bladder tumour: comparison with final pathologic stage in invasive bladder carcinoma. *Brit J Urol* 1996;78:197-200. 124
121. Herr HW, Whitmore WF Jr, Morse MJ. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: the evolving role of surgery. *J Urol* 1990;144:1083-8.
122. Jichlinski P, Jacqmin D. Photodynamic Diagnosis in Non-Muscle-Invasive Bladder cancer. *Eur Urol (Suppl)* 2008;7:529-535.

123. Klan R, Loy V, Huland H. Residual tumour discovered in routine second transurethral resection in patients with T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1991;146:316-9
124. Krishna S, James S, Sreelekha T, Kattoor J, Balaram P (2006) Primary Nasopharyngeal Cancer of Indian Origin and the Viral Link - A Preliminary Study. *AAJC* 5: 241-252.
125. Hoory T, Monie A, Gravitt P, Wu TC (2008) Molecular epidemiology of human papillomavirus. *J Formos Med Assoc* 107: 198-217.
126. McGlennen RC. Human papillomavirus oncogenesis. *Clin Lab Med* 2000: 383-406.
127. Zur Hausen H. Papillomavirus infections—a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996;1288:F55–78.
128. Westenend PJ, Stoop JA, Hendriks JG (2001) Human papillomaviruses 6/11, 16/18 and 31/33/51 are not associated with squamous cell carcinoma of the urinary bladder. *BJU Int* 88: 198-201.
129. Chapman-Fredricks JS, Lavina MC. High risk human papillomavirus DNA detected in primary squamous cell carcinoma of urinary bladder. *Arch pPathol Lab Med* Aug 2013; vol 137: 1088-1093
130. Shaker OG, Hammam OA. Is there a correlation between HPV and urinary bladder carcinoma? *Biomaedicine and Pharmacotherapy* 67 (2013) 183-191
131. Shigehera K, Sasagawa T, Kawaguchi S. Etiologic role of human papillomavirus infection in bladder carcinoma. DOI. 10.1002/cncr.25777
132. Furihata M, Inoue K. High risk human papillomavirus infections and overexpression of p53 protein as prognostic indicators in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer research* 53, 4823-4827, october 15, 1993.
133. Cai T, Mazzoli S, Meacci F. Human papilloma virus and non-muscle invasive urothelial bladder cancer: potential relationship from a pilot study. *Oncology reports* 25: 485-489, 2011
134. Anwar K, Phil M. High frequency of human papillomavirus infection in carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*. October 1, 1992, Volume 70, No:7

135. Kaya H, Kotiloğlu E. In situ hibridizasyon yöntemi ile mesanenin değişici epitel hücreli karsinomlarında HPV taraması. Turkish journal of pathology.16 (1-2) 13-14. 2001
136. Gümüş B, Lekilli M, Ateşçi YZ. Mesane kanseri etyolojisinde HPV'nin yeri. Türk Üroloji Dergisi 1999;25(1):17-20
137. Barghi MZ, Hajimohammedmehdiarbab A. Correlation between human papilloma virus and bladder transitional cell carcinoma. BMC infectious diseases 2005.5 :102
138. Yavuzer D, Karadayı N, Salepçi T. Role of human papillomavirus in the development of urothelial carcinoma. Med. Oncology 2011;28:919-923
139. Youshya S, Purdie K, Breuer C. Does human papillomavirus play a role in the development of bladder transitional cell carcinoma? A comparison of PCR and immunohistochemical analysis. J Clin Pathol 2005;58:207-210
140. Global Adult Tobacco Survey Collaborative Groups. Tobacco Questions for Survey: A Subset of Key Questions from the Global Adult Tobacco Survey (GATS), 2nd Edition, Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
141. Bilir N. Serviks kanseri kontrolü çalışmaları ve HPV aşısı. Halk sağlığı uzmanları derneği teknik raporları 2007;03
142. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. Hindawi publishing corporation Infections disease in obstetrics and gynecology 2006; article id 40470:1-5.