

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

MESANENİN YÜZEYEL DEĞİŞİCİ EPİTEL KARSİNOMUNDA  
VİTAMİN D RESEPTÖRLERİNİN  
KLİNİK ÖNEMİ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

DR. MEHMET OĞUZ ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

88744

İZMİR - 2000

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

## ÖNSÖZ

Yoğun çalışmaları arasında tez konumun belirlenmesinden, bitirilmesine kadar yardımlarını esirgemeyen, her zaman her konuda desteklerini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden sonsuz şekilde yararlandığım tez hocam sayın Prof. Dr. Ziya KIRKALI' ya teşekkürlerimi sunarım.

Ekim 1995'te bölümümüzde ilk olarak tanıştığım, güler yüzüyle, her zaman sevgi ile açık olan temiz kalbi ve odasının kapısıyla bir çok konuda desteklerini gördüğüm Anabilim Dalı Başkanı' mız Sayın Prof. Dr. Murat SADE' ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürem boyunca bilgi ve becerilerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. A. Adil ESEN ve Sayın Doç. Dr. İlhan ÇELEBİ' ye teşekkür ederim.

Her zaman bir ağabey gibi yol gösteren, yardımlarını hiç esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleri ile bir çok zorluğu aşmamda desteklerini gördüğüm, özellikle de yoğun işlerine rağmen tezimin şekillenmesinde çok büyük emekleri olan Sayın Yrd. Doç. Dr. M. Uğur MÜNGAN' a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımın temelinde yer alan verileri sağlayan ve yaptığı yardımlarla her zaman yanımda olan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Kutsal YÖRÜKOĞLU' na da teşekkür ederim.

Asistanlık sürem boyunca edindiğim en kıymetli şeyin, kalıcı arkadaşlıklar ve dostluklar olduğuna inanıyorum. Hepsi birbirinden değerli ve iyi niyetli olan, mesai arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Hiç bir karşılık beklemeksizin yaptıkları yardımları ile her zaman yanımda olan, aileme ve eşim Başak ŞAHİN'e de sonsuz teşekkürlerimi ve minnettarlıklarımı sunmamın boynumun borcu olduğuna inanıyorum.

# İÇİNDEKİLER

SAYFA NO:

|                      |    |
|----------------------|----|
| GİRİŞ.....           | 1  |
| GENEL BİLGİLER.....  | 2  |
| GEREÇ VE YÖNTEM..... | 18 |
| BULGULAR.....        | 24 |
| TARTIŞMA.....        | 30 |
| SONUÇLAR.....        | 39 |
| ÖZET.....            | 40 |
| KAYNAKLAR.....       | 41 |

## GİRİŞ

Kanser, bilim dünyasının yıllardır üzerinde durduğu, araştırmalar için çok fazla masrafların yapıldığı, yeniliklere açık bir konudur. Çünkü mortalite ve morbiditenin dünyadaki en büyük nedenidir. Yapılan araştırmalardaki temel amaç; kanser oluşumunun nedenlerini ortaya koymak, davranışını tanımlamak ve yeni tedavi yöntemleri geliştirmektir.

Mesane tümörleri ürogenital sistemin en sık görülen tümörlerindendir. Bu tümörlerin gelişimi uzun zamandır araştırılan ve tartışılan bir konu olmuştur. Mesanede en sık değişici epitelden kaynaklanan tümörler gelişir. Değişici epitel kanserlerinin çoğu yüzeyleydir ve büyük çoğunluğu yüzeyley olarak tekrarlar. Sadece %20-30' u invaziv hale gelir. Morfolojik olarak birbirinin aynısı olan iki tümörden birisinin yüzeyley kalması, diğerinin ilerleme göstermesi ancak kanserin moleküler davranış farkı ve heterojen yapısı ile açıklanabilir. Bu nedenle hastalığın biyolojik davranışı hakkında bilgi sağlamamıza yardımcı olabilecek prognostik belirleyicilerin ortaya konması gerekmektedir. Mesane tümörlerinde tanı ve prognoz saptanmasında kullanılan bir çok belirleyici vardır. Ancak, olumlu gelişmeler olmasına rağmen istenilen ölçüde başarı sağlanamamıştır. Bu konudaki yeni moleküler ve genetik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Son yıllarda Vitamin D'nin kalsiyum metabolizması dışında; hücre çoğalması, farklılaşması ve immün sistemin düzenlenmesi üzerine etkileri olduğu saptanmıştır. Çeşitli kanser hücrelerinde vitamin D'nin çoğalmayı önleyici ve farklılaşmayı artırıcı etkisi gözlenmiştir. Vitamin D'nin kendisi ve tedavide kullanılan analogları, hücre içinde yerleşmiş olan vitamin D reseptörleri (VDR)'ne bağlanarak etkilerini gösterir.

Bu çalışmanın amacı, yüzeyley mesane tümörlü hücrelerde ve normal mesane dokusu hücrelerinde immünohistokimyasal yöntemle VDR düzeyini saptamak, bunun mesane tümörünün biyolojik davranışı üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

## GENEL BİLGİLER

### MESANE TÜMÖRÜ

#### *Epidemiyoloji:*

Mesane değişici epitel karsinomu (DEK),  rogenital sistem tümörleri içerisinde prostat kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (1). 1999 yılında, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 54 200 yeni mesane tümörü olgusu tanı almış ve 12 000 kişi de bu hastalığa bağlı hayatını kaybetmiştir (2). Genel istatistiklere göre erkeklerde prostat, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra 4. sırada yer alır ve tüm erkek kanserlerinin %5,5'ini oluşturur. Kadın kanserlerinin % 2,3' n  oluşturur ve diğer kanserlerden sonra 8. sırada yer alır. DEK erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Hastalığa bağlı ölüm her iki cinsde eşittir. Her yaş grubunda oluşabilirse de daha çok orta ve ileri yaşlarda görülür (1,3). 40 yaş altında az görülmesine rağmen, hastalığın davranışı, ileri yaşlarda rastlanılanlar gibidir (4). Beyaz ırkta siyahlara göre 2 kat fazla görülmesine rağmen ölüm oranı daha fazladır (5).

#### *Etyoloji:*

Mesane tümörü gelişiminde çok çeşitli faktörler rol oynamaktadır: Mesleki karsinojenler olan benzidin,   naftilamin, ortotoluidin ve anilin gibi aromatik aminler, p53 gen mutasyonları oluşturarak mesane tümörüne neden olurlar (6). Bu karsinojenlerin, mesane tümörü olgularının yaklaşık %25'ine neden olduğu tahmin edilmektedir (7).

Sigara içenlerde mesane tümörü oluşma riski, içmeyenlere göre 4 kat daha fazladır. Bu durum içilen sigara sayısı, süresi ve soluma derecesine bağlıdır. Bu olayı yaratan karsinojenler net olarak saptanmasa da nitrozaminler, 2-naftilamin, 4-aminobifenil ve triptofan metabolitlerinin sigara içenlerin idrarında saptanmış olması dikkat çekicidir. Sigara, oluşan tümörün evresini, derecesini ve tekrarlamasını da arttırmaktadır (1,5,8,9).

Türk kahvesi, alkol, yapay tatlandırıcılar ve fenasetin içeren ağrı kesiciler de etyolojide rol oynamaktadır (1,8).

Kronik üreter sistem enfeksiyonu, uzun süren taş hastalığı, üretral kateterizasyon, şistozomiyazis ve human papilloma virüslerinin mesane tümörü gelişiminde rol aldıkları saptanmıştır. Bu olgularda, skuamöz hücreli karsinom (SHK) gelişebilmektedir (10,11,12).

Bir alkileyici ilaç olan siklofosfamidin üreter metaboliti olan akrolein, hemorajik sistit ve mesane kanseri oluşumundan sorumludur. Bu yan etkiyi azaltmak için, mesane koruyucu 2-merkaptotansulfonik asit (mesna) kullanılmaktadır (1,13).

Bir esansiyel amino asit olan L-triptofan'ın metabolitlerinin, mesane tümörü oluşumunu ve tekrarlamalarını arttırdığı gözlenmiş ise de, henüz kanıtlanmış değildir (1,14).

#### *Patoloji:*

Mesane tümörlerinin %98'i epitelial kaynaklıdır. Bunların da %90'ı DEK, %5-10'u SHK, %0.5-2'si adenokarsinom şeklindedir. Epitelial olmayan; küçük hücreli karsinom, nörofibroma, feokromositoma, lenfoma, plazmositoma, malign melanom, koryokarsinom, nöroblastom, anjiyosarkom, leyomiyosarkom ve rabdomiyosarkom %1-2'lik kısmı oluşturur. Rektum, mide, endometriyum, meme, over, böbrek, prostat ve akciğer kanserleri mesaneye yayılım yapabilir. Bunlar da mesane tümörlerinin %1'lik kısmından sorumludur (1).

Ürotelial hücrelerde, kronik enflamasyon, irritasyon ve karsinojen madde etkisi ile proliferatif ve metaplazik değişiklikler olur. *Epitelial hiperplazi*, sadece hücre sayısındaki artıştır. *Metaplazi* ise değişik epitel dışındaki yapılara (epidermoid, glandüler) doğru farklılaşmadır. *Skuamöz metaplazi*, ürotelyumun keratinize olmayan skuamöz epitele dönmesi durumudur. Hücresel atipi ve keratinizasyon olmadıkça iyi huylu bir lezyon olarak kabul edilir (1). *Sistitis sistika*, mesane epitelinde eozinofilik likefaksiyon oluşumudur. Normal mesane otopsislerinin %60'ında görülür (15). *Sistitis glandularis*, sistitis sistikaya benzemekle beraber değişik hücreler glandüler metaplaziye uğramıştır. Sistoskopik olarak papiller bir lezyon gibi görülür. Adenokarsinom öncüsü olabilir (16). *Sistitis follikularis*, iyi huylu bir lezyon olarak kabul edilir, mukoza altında lenfoid folliküller ile karakterizedir. Kronik

bakteriyel enfeksiyona bağlıdır (17). *Atipik hiperplazi*, hücre çekirdeğinde anormallikler ve hücre tabakalarının düzeninde kısmi bozukluklar vardır. *Displazi*, normal epitel ile karsinoma in situ (CIS) arasındaki epiteliyal değişiklikleri ifade eder. İleri derecede displazi ile CIS'ı ayırmak her zaman mümkün olamamaktadır (1). *İçe dönük papillom*, iyi huylu bir lezyondur. Papiller yapılar mesane içi yerine, mesanenin fibrovasküler stromasına yönelirler (18). *Nefrojenik adenom*, histolojik olarak pirimitif renal kollektör tübüller ile karakterizedir. Mesane epitelinde travma, enfeksiyon ve radyoterapiye bağlı metaplazi gelişmesi ile oluşur (19). *Lökoplaki*, kanser öncüsü bir lezyondur. %20 olguda SHK'ya yol açar (20).

Epitelde sınırlı kalan CIS, bulgu vermeyeceği gibi, sık idrara gitme, idrar aciliyeti ve idrarda yanma nedeni de olabilir. Yüksek dereceli DEK'lerde %25 oranında görülebilen CIS, %40-83 oranında invaziv kansere dönüşebilir (1).

Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom genelde kronik enfeksiyon ve uyarılara bağlı gelişirler. Tanı anında genellikle ileri evrededirler ve prognozları kötüdür (21,22).

#### *Tümör Yayılımı:*

Yayılım daha çok direk yolla, lamina propriaya, submukozaya ve kas tabakasına olur. Buradan da lenf bezlerine ve uzak alanlara yayılırlar. En çok obturator ve eksternal iliak lenf bezlerine yayılır. Mesane tümöründe kan yoluyla yayılımlar sıklık sırasına göre; karaciğer, akciğer, kemik ve adrenal bezedir. Tümör prostat, vezikülo seminalis, uterus, vajina, rektum ve barsak gibi çevre dokulara da yayılabilir (1).

#### *Tanı:*

Mesane tümörlü olguların %85'i hematüri yakınması ile başvurur. Bazı olgular idrarda yanma, sık idrara gitme ve idrar aciliyeti yakınmasıyla da başvurabilirler. Mesane tümörlü olgularda, çevre dokulara ve karın ön duvarına yayılım olmadıkça genelde fizik muayene bulgusu olmaz. Üreter obstrüksiyonu olursa yan ağrısı, lenfatik tutulum durumunda alt ekstremitte ödemi, kemik yayılımında ağrı ve ilerlemiş hastalıkta kilo kaybı olabilir. Mesane

tümörlü olguların anestezi altında bimanuel muayenesi ile, hastalığın evresi hakkında bilgi edinilebilir (1,23).

İdrar sitolojisi ile mesane yüzeyinden dökülmüş hücreler mikroskopik olarak incelenir. Yüksek dereceli tümörlerin ve CIS'in tanısında daha etkindir. Duyarlılığı %90'ı aşmaktadır (1). Mesane tümörü tanısında, DNA akım sitometrisi de önemlidir. İdrar veya dokudan alınan hücreler, DNA bağlayıcı boyalarla işaretlenip sistemden geçirilir. Floresan yoğunluğuna göre DNA içeriği belirlenir. Anöploid hücreler ve proliferatif aktivite saptanmış olur. Duyarlılığı idrar sitolojisine göre daha fazladır (1,24).

Bir başka tanı ve izlem yönteminde ise 5-aminolevulonik asit solüsyonu mesane içerisine verildikten sonra, sistoskopi ile beraber kripton iyon lazer ışınlarıyla mesane muayene edilir. Böylece küçük lezyonlar bile görülebilir (25). Metilen mavisi verildikten sonra yapılacak mikroskopik kromosistoskopi ile de küçük lezyonlar tanınabilir (26).

Mesane tümörü tanısında ve takibinde bir çok yeni belirleyici geliştirilmektedir. Mesane tümör antijeni (BTA-stat) ölçümü invaziv olmayan bir yöntem olup, idrara dökülen tümör hücrelerinin, immünokromatografik olarak saptanması esasına dayanır. Duyarlılığı %67-72, özgüllüğü %65-70'dir (27). Başka bir yöntem de mesane kanser antijenlerinin ELISA (enzyme linked immuno sorbent assay) yöntemi ile gösterilmesidir. Duyarlılığı %87, özgüllüğü %86,8'dir (28). Nükleer matriks protein 22 (NMP22)'nin mesane tümörü tanısında kullanımı ile ilgili de klinik çalışmalar yapılmaktadır. Tümör saptamadaki duyarlılığının %85, negatif öngörü değerinin %100'lere vardığı belirtilmektedir (29).

Tümör baskılayıcı gen olan p53'ün mutasyonları sonucu mesane tümörü oluşabilir. Bu durum daha çok yüksek evreli tümörlerde, CIS'da ya da erken evre tümörlerin ilerlemesinin öngörüsünde kullanılabilir (30). Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)'nün dokuda artan miktarının da invaziv mesane kanseri belirleyicisi olabileceği belirtilmektedir (30,31).

Sistoskopi ve tümörün transüretal yolla rezeksiyonu (TUR-mt) mesane tümörü tanısı ve tedavisinde altın standarttır (1,23).

Mesane tümörünün tanısında ve yayılımının belirlenmesinde çeşitli radyolojik görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır: Hematüri veya mesane tümörü şüphesi ile gelen olgularda rutin yapılması gerekli olan intravenöz ürografi (İVÜ)'dir. Aynı zamanda üst üriner sistem hakkında da fikir sahibi olunur (1).

Evreleme ve üst üriner sistemin gösterilmesi için yapılması gereken diğer görüntüleme yöntemi de abdomino-pelvik ultrasonografi (USG)'dir. Transüretal yolla yapılırsa, kas tabakasına olan yayılımı daha iyi gösterir. Transrektal USG ise özellikle mesane tabanını tutan, prostat veya veziküloseminalis yayılımı olan olgularda daha iyi sonuçlar verir (1).

Bilgisayarlı tomografi, perivezikal, lenfatik ve uzak yayılımları saptayan en iyi yöntemlerden biridir. Bütün bunlara rağmen, lenf bezi yayılımı açısından %40 negatif sonuç verebilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme, tümörün mesane tabakalarından ve lenf bezlerinin kan damarlarından daha rahat ayrılabilmesi, pelvik ve abdominal anatominin daha iyi belirlenmesi, kemik yayılımlarının daha iyi ortaya konması ve kontrast madde gerektirmemesi açısından BT'den daha üstündür. Ancak maliyeti daha fazladır. Mesane tümöründe yayılımların ortaya konmasında akciğer grafisi ve şüpheli alanlarla ilgili görüntülemeler (kemik sintigrafisi, beyin BT) de yapılabilir (1).

#### *Evreleme:*

Mesane tümörlerinin evrelenmesinde iki ana sistem kullanılmaktadır. Bunlar Union International Contré la Cancer (UICC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) sınıflamalarıdır (1). Son yıllarda UICC tarafından tanımlanan TNM sınıflaması yaygın olarak kullanıma girmiştir. Tablo 1'de TNM sınıflaması, tablo 2'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün histopatolojik derecelendirme sınıflaması, tablo 3'te de AJCC ve UICC sınıflamalarının karşılaştırılması gösterilmiştir (32).

| Konum                     | Evre            | Anatomik tümör yayılımı                                                             |
|---------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Primer tümör<br>(T)       | T <sub>x</sub>  | Primer tümörün varlığı kesin olarak saptanmamıştır                                  |
|                           | T <sub>0</sub>  | Primer tümör saptanmamıştır                                                         |
|                           | T <sub>a</sub>  | Papiller tümör (invazyon yok)                                                       |
|                           | T <sub>is</sub> | CIS                                                                                 |
|                           | T <sub>1</sub>  | Tümör subepitelial dokuya invaze                                                    |
|                           | T <sub>2</sub>  | Tümör kas dokusuna invaze                                                           |
|                           |                 | T <sub>2a</sub> : Tümör yüzeysel kas dokusuna invaze                                |
|                           |                 | T <sub>2b</sub> : Tümör derin kas dokusuna invaze                                   |
|                           | T <sub>3</sub>  | Tümör perivezikal dokuya invaze                                                     |
|                           |                 | T <sub>3a</sub> : Mikroskopik olarak                                                |
| Bölgesel lenf nodu<br>(N) | T <sub>3b</sub> | Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)                                            |
|                           | T <sub>4</sub>  | Tümör prostat, uterus, vajen, pelvik, abdominal duvara invaze                       |
|                           |                 | T <sub>4a</sub> : Tümör prostat veya uterus veya vajene invaze                      |
|                           |                 | T <sub>4b</sub> : Tümör pelvik veya abdominal duvara invaze                         |
| Uzak metastaz<br>(M)      | N <sub>x</sub>  | Saptanamayan bölgesel lenf nodu                                                     |
|                           | N <sub>0</sub>  | Lenf nodu metastazı yok                                                             |
|                           | N <sub>1</sub>  | 2 cm'den küçük tek lenf nodu                                                        |
|                           | N <sub>2</sub>  | 2 cm'den büyük, 5 cm'den küçük tek veya 5 cm'den büyük olmayan multipl lenf nodları |
|                           | N <sub>3</sub>  | 5 cm'den büyük lenf nodu                                                            |
|                           | M <sub>x</sub>  | Uzak metastaz değerlendirilmesi yapılamıyor                                         |
|                           | M <sub>0</sub>  | Uzak metastaz yok                                                                   |
|                           | M <sub>1</sub>  | Uzak metastaz var                                                                   |

Tablo 1. 1997 UICC mesane tümörleri TNM sınıflaması

| Derece         | Hücre özelliği                           |
|----------------|------------------------------------------|
| G <sub>x</sub> | Farklılaşma derecesi değerlendirilemiyor |
| GI             | İyi farklılaşma gösteren tümör           |
| GII            | Orta derecede farklılaşma gösteren tümör |
| GIII-IV        | Kötü derecede farklılaşma gösteren tümör |

Tablo 2. WHO mesane tümörleri dereceleme sistemi

| AJCC            | UICC TNM 1997                                    |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| 0 <sub>a</sub>  | T <sub>a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>     |
| 0 <sub>is</sub> | T <sub>is</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    |
| I               | T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>     |
| II              | T <sub>2a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    |
|                 | T <sub>2b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    |
| III             | T <sub>3a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    |
|                 | T <sub>3b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    |
|                 | T <sub>4a</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    |
| IV              | T <sub>4b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>    |
|                 | T <sub>n</sub> N <sub>1,2,3</sub> M <sub>0</sub> |
|                 | T <sub>n</sub> N <sub>n</sub> M <sub>1</sub>     |

Tablo 3. AJCC ve 1997 TNM mesane tümörü sınıflamalarının karşılaştırılması

### *Tedavi:*

En önemli tedavi yöntemi TUR-mt'dir. Yüzeyel mesane tümörleri TUR-mt sonrası ilk 5 yılda % 66 ve 15 yılda % 88 oranında tekrarlar, %15'i de derin kas tabakasına yayılım yapar (33). Mesaneye immünostimülan veya sitotoksik ilaçlar verilerek tekrarlamalar azaltılıp, kalıntı tümörler tedavi edilebilir. Bu amaçla Thiotepa, Epodyl, Mitomisin C, Adriyamisin, Epirubisin, İnterferon ve Bacille Calmette-Guérin (BCG) gibi ajanlar kullanılmaktadır (1). BCG tümör içine, cilt altına, mesane içine ve ağızdan uygulanabilir. En etkili olanı, mesane içine verilen şeklidir. BCG'nin sistit, hematüri, ateş yüksekliği, granülomatöz prostatit, hepatit, artrit ve kontrakte mesane gibi yan etkileri olabilir. Tümör tekrarlama oranları BCG tedavisi ile %70'lerden %30'lara düşmektedir (23,34).

Radikal sistoprostatektomi ve bilateral pelvik lenfadenektomi invaziv tümörlerde en uygun tedavidir. Kontinan üriner diversiyonlar ve sinir koruyucu teknikler ile daha modern duruma gelmiştir. Parsiyel sistektomi ise tümörün mesanenin kubbe, arka duvar ve üreter orifislerinden uzak yan duvarlarda yerleştiği durumlarda yapılabilir (1).

Lokal yayılmış ve cerrahi yapılamayan olgularda radyoterapi (RT) de uygulanabilir. Küratif amaçlı eksternal RT 5000-7000 rad'dır ve 7 haftalık süre içerisinde verilir. Patolojik evresi T<sub>2</sub>/T<sub>3a</sub> olgularda 5 yıllık yaşam %38'iken, T<sub>3b</sub> tümörlerde %14'e düşmektedir. Parsiyel sistektomi ve RT kombinasyonunda 5 yıllık yaşam %70-80'lere çıkabilmektedir (1,35).

İnvaziv mesane tümörlü olguların yaklaşık üçte biri radikal tedavilere rağmen uzak yayılım gösterirler. Bu durumda sistemik kemoterapi gerekir. Metotreksat, Vinblastin, Doksorubisin, Sisplatin (MVAC), Sisplatin, Metotreksat, Vinblastin (CMV), Sisplatin, Doksorubisin, Siklofosfamid (CISCA), ve Metotreksat, Vinblastin, Epirubisin, Sisplatin (MVEC)'den oluşan çeşitli kombine tedaviler kullanılmaktadır (36). Kemoterapi, başka bir tedavi öncesi de (neo-adjuvan) verilebilir. Buradaki amaç mikrometastazları tedavi etmek,

primer tümörün evresini geriletmek, kitleyi rezeke edilebilir hale getirmek ve tümörün radyoterapiye duyarlılığını arttırmaktır (37).

Bu tedavilerin yanı sıra paklitaksel, ifosfamid, galyum nitrat ve immün düzenleyici olan rekombinant interlökin-2 gibi ajanlar tek veya kombine şekilde, çeşitli tedavi protokollerinde denenme aşamasındadır (1).

#### *Prognoz:*

Yüzeyel mesane tümörlerinin, tekrarlama ve ilerlemesi tümörün morfolojik özelliklerine bakılarak anlaşılabilir. Tümörün patolojik evresi, histolojik derecesi, lenfatik yayılımı, boyutu, tümör dışı alanlardan alınan biyopsilerdeki displazi veya CIS varlığı, papiller veya solid oluşu, sayısı ve tekrarlama sıklığı bu özelliklerdendir. Bunlardan en önemlileri de tümörün patolojik evresi, histolojik derecesi ve CIS durumudur (1). Ancak prognozu öngörmede yeterli olmadıklarından, yeni tümör belirleyicilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Tümör dokusu antijenleri olan 19A211, M344 ve T138'in, tümörün tekrarlama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Epiteliyal membran antijenleri (EMA), tümörün prognozu ile ilişkilidir. Yüksek homojenite kötü prognoz, yüksek heterojenite iyi prognoz ifadesidir (1). Karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9), doku polipeptit antijeni (TPA) ve karsinoembriyonik antijen (CEA)'in idrar düzeyleri de mesane tümörünün tanı, izlem ve prognozunun belirlenmesinde yardımcı olmaktadır (39).

İdrar beta-human koryonik gonadotropin ( $\beta$ -HCG) düzeylerinin yükselmesinin, T<sub>a</sub>-T<sub>1</sub> tümörlerde tekrarlama veya ilerleme, T<sub>2</sub>-T<sub>4</sub> tümörlerde ise yayılım veya azalmış sağkalım için anlamlı olduğu belirtilmektedir (40).

Epidermal büyüme faktörü (EGF), mitojen etkiye sahiptir. Mesane tümürlü olguların idrarında EGF düşük konsantrasyondadır. EGF-reseptörleri yüksek dereceli ve invaziv tümörlerde daha fazladır (41).

Transforming büyüme faktörü (TGF), kanser hücrelerinin kendi büyümelerini düzenlemek için ürettikleri büyüme faktörüdür. TGF-beta invazyon ve mitozu uyarır (42).

Fibronektin ve laminin gibi hücre dışı matriks moleküllerinin de mesane tümörlerinde, tümör belirleyicisi olarak rolü olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (1). E-kadherin ve integrin gibi hücre adezyon moleküllerinin, invaziv mesane tümörleri ve tekrarlamaları ile ilişkisi saptanmıştır (42). ABO kan grup antijenlerindeki kayıplar, tümör tekrarlamaları ve invaziv hastalığın gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Kan gruplarının ise ilk tümörün gelişimi ve oluşan tümörün evre ve derecesi ile ilişkisi bulunamamıştır. Bununla beraber, hastaların sağkalımı ile kan gruplarının ilişkili olduğunu belirten çalışmalar da vardır (43).

Lewis X antijeninin idrarda tesbitinin, tümörün tanı ve izleminde kullanılabileceği bildirilmektedir (44). Proliferasyon antijenlerinden Ki-67 ve proliferatif hücre çekirdek antijeni (PCNA)'nin de prognozu öngörmeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir (42).

Tümörün büyümesi ve yayılımı için anjiogenezis mutlaka gerekli olan bir süreçtir. Bu durum salgılanan anjiogenik faktörler tarafından sağlanmaktadır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fizyolojik anjiogenezisi sağlar. Mesane tümöründe, normal mesane dokusuna göre 10 kat daha fazla üretilmektedir (45).

Bazı kromozomal anomaliler, kanserin ilerlemesi ve tekrarlamasıyla birliktelik gösterir. 9. kromozomdaki kayıplar en sık görülenidir. 17p ve 13q delesyonları sonucunda tümörde ilerleme gözlenir. Çünkü 17p'nin kısa kolunda bulunan p53 tümör baskılama geninde delesyon oluşur. Retinoblastom (Rb) geninin mutasyonu veya delesyonu ile yüksek evreli, invaziv ve kötü prognozlu tümörler oluşmaktadır (1,42). Mesane tümörü ile, bazı HLA antijenleri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (46).

Bütün bu bilgilere rağmen, mesane tümörü tanısı alan olguların, daha sonraki klinik gidişlerinin nasıl olacağı tam olarak belirlenememektedir. Bundan dolayı, mesane tümörü tanı ve izleminde kullanılmak üzere yeni belirleyicilerin bulunmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## VİTAMİN D RESEPTÖRÜ (VDR)

Vitaminler, hormonlar ve nörotransmitterler ile ilgili reseptörlerin keşfi, tıbbi, fizyolojiyi ve beslenmenin moleküler yapısını daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Reseptörlerin yapısının anlaşılması ile bazı hastalıkların patofizyolojisi ile ilgili bilgiler edinilmiştir.

Biyolojik olarak aktif olan, vitamin D metaboliti, ilk olarak 1968 yılında Haussler tarafından bulunmuştur (47). Vitamin D<sub>3</sub> bir hormon türevidir ve oluşumu güneş ışığı ile deride başlar. Ultraviole ışınları ile deride previtamin oluşur. Daha sonra previtamin, serumdaki D bağlayıcı proteine bağlanır. Karaciğere taşınır ve 25-hidroksilasyon ile 25 hidroksivitamin D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>] oluşur. Daha sonra 25(OH)D<sub>3</sub>, D bağlayıcı protein ile böbreğe taşınıp 1-hidroksilasyon ile 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] meydana gelir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, hedef hücrelerde etkili ve aktif olan, tek vitamin metabolitidir (47). Esas fonksiyonları; barsaktan kalsiyum ve fosfor emiliminin uyarılması, kemik dokusunun yeniden oluşması ve böbrekte minerallerin korunmasıdır. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> minerallerin taşınmasıyla ve mineralizasyonla direk ilişkili olmayan biyolojik etkilere de sahiptir. Örneğin, ciltteki sterol metabolizmasını etkiler, makrofaj farklılaşmasını uyarır, T-lenfositlerin aktivitelerini düzenler ve birçok peptid hormonun (parathormon, prolaktin, insülin) salınımını etkiler (48). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> aynı zamanda, VDR taşıyan bir çok kanser hücresinin çoğalmasını da engeller. Tümör hücrelerinin gelişmesini durdurur, hatta normal farklılaşmayı başlatarak malign fenotipi baskılar (47,48). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün böbrekte üretimi, organizmanın kalsiyum ve fosfor ihtiyacına göre düzenlenir. Besinlerle alınan kalsiyumun azalması sonucu 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> biyosentezi, parathormon ve düşük kan kalsiyumu tarafından arttırılır. Barsaktan kalsiyum emilimi artar ve iskelet mineralleri korunur. Aynı zamanda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, daha çok böbrekte olmak üzere, farklı derecelerde de olsa bütün hedef hücrelerde, 24-hidroksilaz enzim aktivitesini uyarır. Böylece kendi parçalanmasını başlatmış olur (47).

Vitamin D reseptörü, ilk olarak 1969 yılında Haussler ve Norman tarafından, ince barsak mukoza hücre çekirdeğinde, bir kromozomal protein olarak saptanmıştır (47). VDR molekül ağırlığı 60-70 bin dalton olan tek bir polipeptid zincirinden oluşur. 1979 yılında, Pike ve Haussler VDR'nin DNA'ya bağlanan bir molekül olduğunu göstermişlerdir.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün etki mekanizması tiroid ve steroid hormonlarınkine benzer. Aktif metabolitle reseptörün bağlanması sonrası, gen ekspresyonu ve bunu takiben protein sentezi gerçekleşir (47). VDR, esas hedef organ olan barsak mukozasında ve daha sonra mineral düzenlenmesinde rol oynayan diğer hedef organlar olan paratiroid bezi, kemik ve böbrekte bulundu. VDR'nin barsak mukozası, kemik ve böbrekte daha yüksek konsantrasyonda olması, mineral metabolizması üzerindeki önemini göstermektedir.

Yapılan araştırmalarla VDR'lerin birçok organda varlığı saptanmıştır (Tablo 4) (47, 48). Gastrointestinal sistemde, villus ve kriptlerin hücre çekirdeğinde bulunurken, mukozal ve submukozal bezlerde ise çok az veya yoktur. En çok duodenumda, en az ise kolonda reseptör vardır. Karaciğerde hepatositlerde ve büyük safra kanallarında VDR gösterilmişken, kapillerlerde ve portal alandaki hücrelerde gösterilememiştir. Fötal kemik örneklemelerinde perikondral mezanşimal hücrelerin çekirdeklerinde ve fötal kıkırdak dokusunda reseptöre rastlanmıştır. Akciğerde ise bronş epitelinde bulunurken, alveol hücrelerinde bulunamamıştır. Çizgili kas dokusunda myoblast hücrelerinde tespit edilmişken, intersitisiyel yapısında ve sarkolemma çekirdeğinde VDR'ye rastlanmamıştır (49). VDR'nin böbrekteki lokalizasyonu proksimal ve distal tübüllerdir. Glomerüllerde, endotelial ve mezanşimal hücrelerde ise bulunmamaktadır (50). Yapılan deri biyopsilerinde, epidermal hücrelerin çekirdeklerinde ve ter bezleri, sebace bezler, saç kökü follikülleri çevresindeki hücreler ve dermis damarlarında da VDR saptanmıştır. Psöriatik deri lezyonu olan bölgelerde normal deri bölgelerine göre daha fazla bulunmuştur (51).

| Doku               | Hücre                     |
|--------------------|---------------------------|
| Akciğer            | Bronş epiteli             |
| Karaciğer          | Hepatosit                 |
| Barsak             | Epitel                    |
| Pankreas           | B- hücre                  |
| Parotis            | Asiner                    |
| Böbrek             | Tubulus                   |
| Testis             | Sertoli / seminifer tübül |
| Prostat            | Epiteliyal / stromal      |
| Epididim           | Epitel                    |
| Vezikülo seminalis | Epitel                    |
| Beyin              | Nöronlar / hipokampus     |
| Paratiroid         | Şef                       |
| Adrenal            | Korteks                   |
| Hipofiz            | Somatomammotrof           |
| Timus              | Retiküler / T lenfositler |
| Tiroid             | C-hücre                   |
| Meme               | Epitel                    |
| Plasenta*          | ?                         |
| Uterus*            | ?                         |
| Ovaryum*           | ?                         |
| Deri               | Epidermal                 |
| Kas                | Myoblast                  |
| Kemik              | Osteoblast                |
| Kıkırdak           | Kondroblast               |
| Kemik iliği        | Monosit                   |

\* hücre cinsi bilinmiyor

Tablo 4. VDR'nin saptandığı doku ve hücreler.

Vitamin D<sub>3</sub> ile eşlenmiş VDR'nin hücre içi yerleşim yeri çekirdektir. Bir kısım boş VDR ise sitoplazmada bulunur (48).

Hücrelerin VDR miktarları, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e olan yanıtları açısından önemlidir ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün hücreler üzerindeki biyolojik aktivitesi, hücrelerdeki VDR miktarı ile orantılıdır. VDR miktarı, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> hedef hücrelerinin farklılaşma veya aktivasyonuna bağlıdır. Retinoik asit, glikokortikoidler, östrojen, yaşlanma, gebelik, laktasyon ve diyetteki kalsiyum miktarı VDR miktarını etkilemektedir. VDR miktarını insülin, insülin benzeri büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörü artırırken, diğer steroid reseptörleri üzerinde etki göstermemektedirler. Bu etkilerini VDR mRNA düzeylerini artırarak yapmaktadırlar (52). VDR, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e yanıt olarak “up-regülasyon” ve “down-regülasyona” da uğrayabilmektedir. VDR'nin deri, barsak ve duodenumda sentezlenmesi diyetteki

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve kalsiyumun etkisi altındadır. Uzun süreli 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> eksikliği VDR mRNA'sının miktarını azaltmaktadır. Diyete 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve kalsiyum eklenmesi ile VDR mRNA düzeyi artmaktadır. Hücre dışı ortamdaki kalsiyum, epidermisde VDR gen transkripsiyonunu etkileyen en önemli faktör olarak kabul edilmektedir (53). Parathormon (PTH) ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> zıt etkilere sahiptir. PTH, VDR'lerin down-regülasyona uğramasına neden olur. Bir miktar da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e bağlı VDR'lerin up-regülasyonunu baskılar. Sonuçta PTH verilmesi ile VDR mRNA düzeyi azalır (54).

Vitamin D<sub>3</sub>'ün hücre çoğalmasını azaltıcı ve hücre farklılaşmasını artırıcı etkileri bilinmektedir. Bundan yola çıkılarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve VDR ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Yaşlılarda, güneş ışığına daha az maruz kalmaktan ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezleme kabiliyetlerinin azalmasından dolayı 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> eksikliği oluşur. Bu da bir çok kanser için risk oluşturur. Siyah ırkta da yüksek melanin pigmenti içeriği nedeni ile previtamin D'nin oluşumu azalır. Sonuçta, vitamin D'nin aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyi de azalmış olur. Bu nedenlerle, siyahlarda prostat kanseri riski 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyi ile ters orantılı olarak artmış olarak bulunur (55). Amerika'nın kuzeyinde yaşayanlarda, güneş ışınlarına düşük derecede maruz kalmaktan dolayı, prostat kanseri riskinde artış saptanmıştır (55). Japon erkeklerinde, prostat kanseri riskini azaltan faktörlerden biri olarak da, balık yağından alınan oral 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> gösterilmektedir (56). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> bu etkilerini, prostatın epiteliyal ve stromal hücrelerinde bulunan VDR'ler üzerinden gerçekleştirmektedir. Çeşitli prostat kanseri hücre kültürleri ile yapılan çalışmalarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün hücre çoğalmasını baskıladığı, hücre farklılaşmasını ise arttırdığı bulunmuştur (57). Prostat kanseri dokusunda VDR miktarı ne kadar fazla ise 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e vereceği cevap da o kadar çok olur. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> prostat spesifik antijen (PSA) salınımını da arttırmaktadır (58). VDR geni 12q14 kromozomunda yerleşmiştir. Bu gende oluşabilecek mutasyonlar sonucu, ailesel 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dirençli raşitizm ile karşılaşılabilineceği gibi, prostat kanseri gelişme riskinin artması ile de

karşılaşılabilir (59). Yapılan çalışmalarda VDR geninin 3' ucunda oluşan değişiklikler sonucu da prostat kanseri riskinin arttığı saptanmıştır. Bu durumun organa sınırlı prostat kanserinden çok, ileri evre prostat kanseri ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (60). Ayrıca, prostat kanseri yayılımları ile ilgili bir gen olduğu düşünülen, VDR-düzenleyici fibronektin geninin işleyişindeki düzensizliklerin, tümörün ileri evrelere geçmesine yol açabileceği de belirtilmektedir (61). Sonuçta 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve analoglarının, prostat kanser hücreleri üzerine direk etkileri ile, hücre çoğalmasını durdurabilecekleri ve prostat kanseri tedavisinde denenebilecekleri belirtilmiştir (62). Başka bir çalışmada da 7 ayrı prostat kanseri hücre serisinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ile büyümenin durdurulmasının, VDR sayısı ile orantılı olduğu belirtilmiştir. Bunun göstergesi olarak da 24-hidroksilazın artışı gösterilmiştir (63).

Renal hücreli karsinomlu farelerde yapılan çalışmalarda, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> analoglarının tümörün büyümesini azalttığı, angiogenezi %30-46 oranında durdurduğu, yaşam süresini uzattığı ve akciğer, karaciğer yayılımlarını azalttığı saptanmıştır (64). VDR, renal hücreli karsinom hücrelerinde de tespit edilmiştir. VDR'ye sahip olmayan tümörlerin daha kötü gidişli olduğu görülmüştür (65). Başka bir çalışmada ise, normal böbrek dokusunda, renal hücreli karsinomlu dokuya oranla daha fazla miktarda VDR bulunduğu saptanmıştır (66).

Normal testis dokusunda sertoli hücreleri ve seminifer tübüllerde, VDR olduğu gösterilmiştir. Ayrıca spermatogonyum ve spermatositlerde de bulunmuştur (67).

Vitamin D reseptörü miktarı fazla olan insan kolorektal kanserlerinde, hastalığın doğal gidişinin daha iyi olduğu görülmüştür. İyi farklılaşmış hücrelerde daha fazla VDR saptanırken, kötü gidişli tümör hücrelerinde daha az VDR tespit edilmiştir (68). Kolorektal kanser riskinin diyetteki 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve kalsiyum ile ters orantılı olduğu bazı çalışmalarda ortaya konmuştur. Barsak lümeni içerisindeki kalsiyum iyonları bu etkilerini, karsinojenik olan yağ asitleri ve serbest safra asitlerini çözünmez kalsiyum sabunları haline çevirerek yapıyor olabilirler (69).

Meme kanserinde artmış VDR saptanmış olmasına rağmen, bunun gerçek önemi tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda, VDR miktarı ile hastalıksız sağkalım oranlarının doğru orantılı olduğu bulunmuştur (70). Meme kanserlerinin yüksek oranda apoptotik hücre içerdiği gösterilmiştir. Aynı zamanda  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün bir çok tümör hücresinde apoptozu indüklediği de bilinmektedir. Dolayısıyla meme kanserinde VDR miktarının artması, VDR'nin apoptozun uyarılması mekanizmasında yer aldığını düşündürmektedir (71).

Vitamin D reseptörü, dolaşımdaki mononükleer hücrelerde de saptanmıştır.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  insan myeloid lösemi hücrelerinin makrofaj ve granülositlere farklılaşmasını sağlamaktadır (72). Bunun dışında  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , interlekin-1 ve interlekin-2 üretimini, yardımcı T hücrelerinin çoğalmasını ve B lenfositlerden immünglobulin üretimini durdurur. Mekanizması tam bilinmese de, B hücreli lenfomaların  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  tedavisine duyarlı olduğu gösterilmiştir (73). İnsan malign melanoma hücre serilerinde yapılan çalışmalarda da VDR sayısı fazla olan gruplarda,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  verilmesi ile büyümenin durdurulduğu, VDR sayısı az olan hücre serilerinde ise büyümenin durdurulmadığı görülmüştür (74).

Bazı akciğer ve kemik kanseri hücre serilerinde yapılan çalışmalarda,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  verilmesi ile büyümenin yavaşladığı ve durduğu gözlenmiştir. Bu etkinin de VDR mRNA üretimi ile ilgili olduğu belirtilmiştir (75).

Skvamöz hücreli karsinom hücre serilerinde yapılan çalışmalarda, VDR bulunmuştur. Ancak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e yanıt alınamamıştır. Bunun nedeni olarak VDR'nin  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e bağlanma bozukluğu gösterilmiştir (76).

Hepatomalı sıçanlarda yapılan çalışmada  $1\alpha-(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün akciğer yayılım sayısını ve lenf bezi ağırlığını azalttığı bulunmuştur. Buradan yola çıkılarak,  $1\alpha-(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün insan tümörlerinde yayılımların önlenmesinde denenebileceği belirtilmiştir (77).

Pankreas kanseri hücre dizilerinde yapılan çalışmalarda da VDR saptanmıştır. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> derivelerinin, pankreas kanser hücrelerinin büyümesini baskıladığı gösterilmiştir (78).

Serviks kanserli dokularda, normal serviks dokusuna göre daha fazla düzeyde VDR varlığı gösterilmiştir (79). Endometriyum kanseri hücre dizilerinde yapılan bir çalışmada da VDR varlığı saptanmıştır (80). Serviks ve endometriyum kanseri tedavisinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> türevlerinin kullanılabileceği belirtilmiştir (79,80). Over kanseri ile ilgili yapılan bir araştırmada, kuzey ülkelerinde yaşayan bayanlarda over kanserinden ölümlerin, güneyde yaşayanlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiş ve bunun da düşük 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyleri ile bağlantılı olduğu savunulmuştur (81).

Vitamin D<sub>3</sub>'ün hücrelerde laminin üretimini baskıladığı ve azalmış laminin üretiminin, tip 4 kollejenolitik aktiviteyi ve hücrelerin göç etme hareketlerini azalttığı anlaşılmıştır. Bunun da hücre dışı yayılımı baskıladığı belirtilmektedir (82).

Mesane DEK ve VDR ile ilgili günümüze kadar yayınlanmış sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, bütün normal hücrelerde ve DEK hücrelerinde VDR'ye rastlandığı belirtilmiştir. Ancak tümör dokusunda, normal dokudan daha fazla olduğu saptanmıştır. Tümörün evre ve derecesi arttıkça VDR miktarının da arttığı görülmüştür (83).

Bu çalışmada, yüzeysel mesane tümörlü hücrelerde ve normal mesane dokusu hücrelerinde immünohistokimyasal yöntem ile VDR düzeyinin saptanması, bunun mesane tümörünün biyolojik davranışı üzerine etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda Ocak 1990 ile Aralık 1998 tarihleri arasında mesane tümörü tanısıyla, TUR-mt yapılan, ilk patolojisi pT<sub>a</sub> ya da pT<sub>1</sub> DEK olan ve CIS bulunmayan 105 olgunun patoloji spesimenleri ve kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi (bilgileri Ek 1'dedir). Olgulara tam kan sayımı, serum biyokimya tetkiki, tam idrar tetkiki ve idrar sitolojisi incelemeleri yapıldı. Olgular, radyolojik olarak akciğer grafisi, İVÜ ve tüm batın USG'si ile görüntülendiler. Tümörlerin histolojik derecelerinin değerlendirilmesinde, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün histolojik tiplendirme sistemi, patolojik evrelemede ise TNM sınıflaması (UICC, 1997) kullanıldı (32). Tümör tekrarlamalarındaki pT<sub>2</sub> ve üzerindeki patoloji sonuçları ilerleme, uzak organlarda mesane tümörüne bağlı geliştiği kabul edilen lezyonlar yayılım olarak değerlendirildi.

Olguların ortalama yaşları 61 olup (min 19-mak 87), 87'si erkek (%82.9), 18'i kadın (%17.1), erkek-kadın oranı 4.8/1 idi. Ortalama izlem süreleri 40 (min 3-maks 115) aydı. Olguların özellikleri tablo 5'te gösterilmiştir.

| Klinik özellikler      | N   | Minimum | Maksimum | Ortanca | Ortalama | Standart hata |
|------------------------|-----|---------|----------|---------|----------|---------------|
| Olgu yaşı              | 105 | 19      | 87       | 61      | 59.76    | 11.83         |
| Tümör çapı (mm)        | 105 | 2       | 100      | 20      | 24.42    | 17.19         |
| Tümör sayısı           | 105 | 1       | 25       | 2       | 2.90     | 3.75          |
| İzlem süresi (ay)      | 105 | 3       | 115      | 40      | 43.38    | 26.13         |
| Hastalıksız yaşam (ay) | 105 | 3       | 108      | 15      | 23.50    | 25.77         |

Tablo 5. Olguların yaş, izlem ve hastalıksız yaşam süreleri, tümör çapı ve sayısına göre dağılımı.

Olguların patolojik evrelerine ve histolojik derecelerine göre dağılımları, izlem süreleri ve overall sağkalım oranları tablo 6'da gösterilmiştir.

| Evre/Derece    | n (%)     | Ölüm (%)  | İzlem (ay) |          |          | Sağkalım (%) |
|----------------|-----------|-----------|------------|----------|----------|--------------|
|                |           |           | Minimum    | Maksimum | Ortalama |              |
| T <sub>a</sub> | 74 (70.4) | 6 (8.10)  | 3          | 115      | 44.7     | 92.90        |
| T <sub>1</sub> | 31 (29.6) | 4 (12.90) | 5          | 91       | 49.4     | 87.10        |
| I              | 59 (56.2) | 5 (8.5)   | 3          | 115      | 47.4     | 91.50        |
| II             | 38 (36.2) | 4 (10.5)  | 9          | 108      | 44.9     | 89.50        |
| III            | 8 (7.6)   | 1 (12.5)  | 5          | 81       | 37.4     | 87.50        |

Tablo 6. Olguların patolojik evrelerine ve derecelerine göre dağılımı, izlem ve sağkalım oranları.

Benign prostat hiperplazisi, mesane taşı, üretral darlık ve üriner inkontinans nedeniyle, tanısal sistoskopi yapılan ve mesane tümörü olmayan, diğer tetkiklerinde de (İVÜ, tüm batin USG, idrar sitolojisi) malignite bulgusu saptanmayan 30 birey kontrol grubunu oluşturdu (bilgileri Ek 2'dedir). Kontrol grubu bireylerinin ortalanca yaşları 62.5 olup (min 19-mak 75), 23'ü erkek (%76.7), 7'si kadın (%23.3), erkek-kadın oranı ise 3.3/1 idi. Kontrol grubu ile DEK'li olgular arasında yaş, cinsiyet ve VDR değişkenleri karşılaştırıldı.

#### *İmmünohistokimyasal inceleme:*

Patoloji Anabilim Dalı arşivinde saklanmakta olan formol ile tespit edilmiş, parafin ile kaplı patoloji blokları tekrar değerlendirildi ve hematoksilin-eozin (H-E) ile boyanmış kesitler yeniden incelendi. Hazırlanan kesitlerde D vitamini reseptörü, streptavidin-biotin immünperoksidaz yöntemi ile çalışıldı. Kullanılan antikor Vitamin D reseptörü; NeoMarker (ABD), VDR Ab-1, Klon 9A7γ.E10.E4 ve dilüsyon oranı 1:50 idi. İmmünohistokimyasal boyama işlemine geçilmeden önce poli-L-lizin lamlara alınan ve oda sıcaklığında en az 24 saat bekletilen kesitler, ksilolde 20 dakika bekletilerek deparafinize edildi. Daha sonra % 96'lık alkolden % 70'lik alkole kadar serilerden geçirilerek rehidratasyon sağlandı. Epitopu açığa çıkarmak için kesitler 2N HCl'de 37<sup>0</sup>C'de 20 dakika bekletildi. Daha sonra kesitler TRİS (Hidroksimetil-amino-metan ) solüsyonunda yıkandı. Kesitlerin çevresi damlatılacak antikorların ve solüsyonların dokuların üzerinde kalmasını sağlamak amacıyla, sınırlayıcı kalemle çerçeve içine alındı. Daha sonra, kesitler üzerine % 3'lük hidrojen peroksit damlatılarak 5 dakika beklendi ve endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. Tekrar TRİS solüsyonuna alındı. Böylece, kesitler primer antikorları uygulamaya hazır hale gelmiş oldu. Kesitler üzerine primer antikor damlatıldı ve oda ısısında 30 dakika bekletildi. Daha sonra TRİS solüsyonunda yıkanan kesitlere, bağlayıcı biotinize sekonder antikor damlatıldı ve 10 dakika daha bekletildi. Tekrar TRİS'te yıkanan kesitlere bu kez 10 dakika streptavidin peroksidaz solüsyonu uygulanarak TRİS' e alındı. Kromojenik reaksiyon için daha önceden

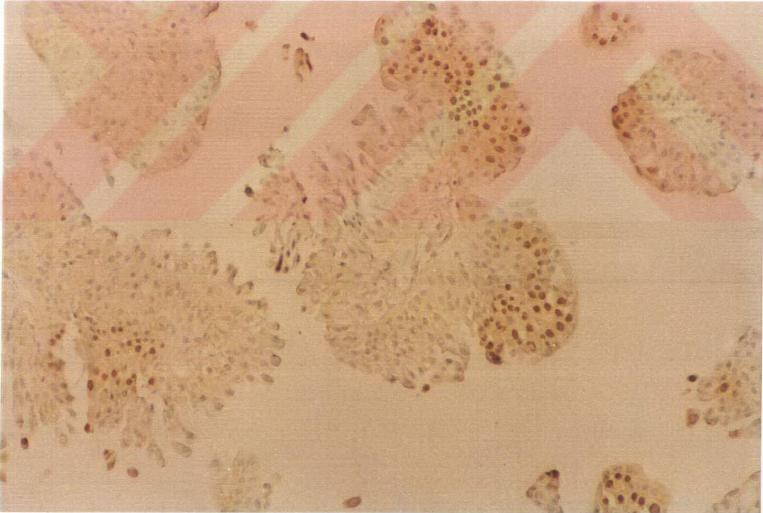
hazırlanan, 3,3-diaminobenzidintetrahidroklörür (DAB) solüsyonundan kesitler üzerine damlatıldı, kahverengi renklenme oluncaya kadar beklenildi. Daha sonra kesitler çeşme suyunda yıkandı. Tüm kesitlere zıt boyanma sağlamak için, Mayer hematoksilen uygulanıp, 1-2 dakika beklenildi. Kesitler çeşme suyunda yıkandıktan sonra, %70' lik etil alkolden %96' lık alkol ve izopropil alkole kadar dizilerden geçirilerek dehidrate edildi ve ksilolde 20 dakika bekletildi ve şeffaflanma sağlanarak Entellan (Merck) ile kapatıldı.

*Boyanma özelliklerinin değerlendirilmesi:*

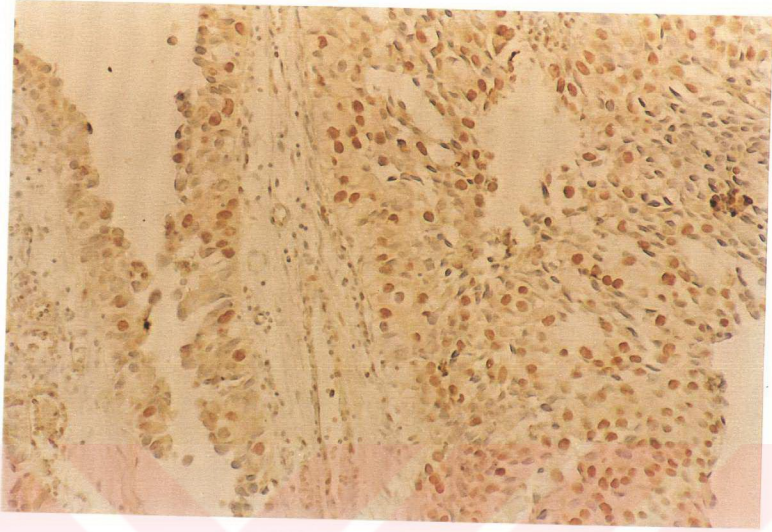
İmmunohistokimyasal yöntemle boyanan tüm preparatlar, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Kutsal Yörükoğlu tarafından, hastaların klinik özellikleri ve izlem sonuçları bilinmeksizin, Nikon E600 (Japonya) ışık mikroskobu kullanılarak, farklı zamanlarda iki kez semikantitatif olarak değerlendirildi. Preparatlarda, hücre çekirdeklerindeki VDR boyanma yoğunluklarının yüzdeleri belirlenerek (-) ile (+++) arasında skorlandı. Buna göre; hiç boyanma olmaması (-), %33'den az boyanma olması (+), %34-66 arasında boyanma olması (++) ve %66'dan fazla boyanma olması (+++) şeklinde kabul edilerek gruplandırıldı. Kesitlerdeki sitoplazmik boyanmalar, deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemleri sırasında, bazı çekirdek zarlarında oluşan bozulmalar sonucu, VDR'lerin sitoplazmaya yer değiştirmesine bağlandı. Resim 1, 2, 3'de VDR antikoruna reaksiyona giren, tümör hücrelerinden örnekler görülmektedir.



**Resim 1.** Derece I DEK'de VDR ( x400 )



**Resim 2.** Derece II DEK'de VDR ( x100 )



**Resim 3.** Derece III DEK'de VDR ( x400 )

#### *İstatistiksel analiz:*

İstatistiksel değerlendirme Scientific Package for Social Sciences (SPSS 8.0) paket programı ile yapıldı. Ölçülebilir değişkenlerin dağılımları hakkında bilgi edinmek için ortalama, ortanca ve standart hata değerleri hesaplandı.

Tümör ve kontrol grubu olgularının VDR immünreaktivitesi ile, histopatolojik ve klinik özellikleri arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile araştırıldı. İki ortalama arasındaki farkı bulmak için “t” testi kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Kümülatif sağkalım oranları Kaplan-Meier yaşam tabloları yöntemleriyle belirlendi. Gruplar arasındaki sağkalım farklılıklarını hesaplamada, log rank testi kullanıldı. Sağkalım üzerine etki eden; tekrarlama, ilerleme, yayılım, tümör sayısı, tümör çapı, patolojik evre, histolojik derece ve VDR immünreaktivitesi gibi prognostik faktörlerin etki etme gücü lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

### *Olgu izlem protokolü:*

Tüm olgulara, tekrarlama olmadığı durumlarda, ilk yıl 3 ayda bir, 2. yıl 4 ayda bir, 3., 4., ve 5. yıl 6 ayda bir kontrol sistoskopileri yapıldı. 5. yıldan sonra da yıllık kontroller uygulandı. Sistoskopi öncesi fizik inceleme, tam kan sayımı, kan biyokimyası, akciğer grafisi, idrar sitolojisi ve yıllık İVÜ tetkikleri yapıldı. Çalışmaya alınan, Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Merkezi (EORTC) protokolünde olan olgulardan, kontrol sistoskopilerinde tümör tekrarlama olmasa da seçilmiş alan biyopsileri alındı. Bu protokole yer almayan olgularda ise tümör tekrarlama olmadığı durumlarda, sistoskopi sırasında sadece mesane yıkama sıvısı alındı. İzlem dışı kalan olguların, son durumları hakkında telefon ile ulaşarak bilgi edinildi.



## BULGULAR

İzlem süresi içinde 95 olgu (%90.5) sağ, 10 olgu ise (%9.5) ölmüş idi. Ölenlerin 3'ü (%30) tümör dışı nedenlerden, 7'si (%70) ortalama 25 (min 5-mak 86) aylık izlem sonucunda, tümöre bağlı olarak gelişen ilerleme ve yayılımlar sonucu kaybedildi. 5 olguda (%4.8) tümörün patolojik evresindeki ilerleme sonrası, ortalama 20 (min 9-maks 26) ayda uzak organ yayılımı gelişti. 58 olguda (%55.2) ortalama 43.5 (min 3-maks 115) ayda tekrarlama, 11 olguda (%10.4) ortalama 32 (min 9-maks 68) ayda tümörün evresinde ilerleme saptandı. İzlemde olan olguların 94'ü (%99) hastaliksız olarak, 1'i (%1) mesane tümörü ile beraber üst üriner sistem tümörü ile ortalama 40 (min 3-maks 115) aydır izlenmektedir.

Tekrarlaması, ilerlemesi ve yayılımı olan olguların sağkalım sürelerinin, olmayanlara göre daha kısa olduğu saptandı (sırası ile  $p=0.02$ ,  $p=0.0001$  ve  $p=0.0001$ ).

Olguların patolojik evresi ile tümör tekrarlama ve yayılımı arasında ilişki bulunmadı (sırası ile  $p=0.216$  ve  $p=0.610$ ). Ancak patolojik evrenin artması ile idrar sitolojisi pozitifliğinin ve ilerlemenin arttığı saptandı (sırası ile  $p=0.004$  ve  $p=0.009$ ). Ayrıca tümör sayısının ve çapının artması ile patolojik evresinin de arttığı bulundu (sırası ile  $p=0.013$ ,  $p=0.015$ ).  $pT_a$  ile  $pT_1$  evresi arasında sağkalım süresi açısından fark gözlenmedi ( $p=0.16$ ).

Tümörün histolojik derecesi ile tümörün tekrarlama, ilerlemesi ve yayılımı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırası ile,  $p=0.907$ ,  $p=0.229$  ve  $p=0.516$ ). Ancak, histolojik derecenin artması ile idrar sitolojilerindeki malignite bulgularının ve tümörün patolojik evresinin arttığı saptandı ( $p=0.001$  ve  $p=0.001$ ). Ayrıca tümör çapının artması ile histolojik derecesinin de arttığı bulunurken ( $p=0.003$ ), tümör derecesi ile tümör sayısı arasında ise ilişki saptanmadı ( $p=0.384$ ). Tümörün histolojik derecesi ile sağkalım arasında da ilişki bulunmadı ( $p=0.33$ ).

Mesane tümörünün tekrarlama ve idrar sitolojisi bulguları arasında ilişki bulunmadı ( $p=0.535$ ). Ancak, tekrarlama fazla olan olgularda ilerleme ve yayılımın daha fazla olduğu görüldü (sırası ile  $p=0.002$  ve  $p=0.039$ ).

İlerleme gösterenlerde idrar sitolojilerinin pozitifliğinin ve yayılımların daha fazla olduğu saptandı ( sırası ile  $p=0.044$  ve  $p=0.001$ ).

Çalışmaya alınan DEK'li olgular ile kontrol grubundaki bireyler arasında yaş ve cinsiyet farkı saptanmadı ( sırası ile  $p=0.138$ ,  $p=0.441$ ). Ancak, her iki grup VDR pozitifliği açısından karşılaştırıldığında, mesane tümörlü olgularda VDR pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü (Tablo 7).

| VDR           | DEK'li olgular<br>n (%) | Kontrol grubu<br>n (%) |
|---------------|-------------------------|------------------------|
| (+, ++, +++)  | 90 (%85.7)              | 20 (%66.6)             |
| (-)           | 15 (%14.3)              | 10 (%33.3)             |
| <b>Toplam</b> | 105                     | 30                     |

$X^2: 5.6$   $p=0.018$

Tablo 7. Mesane tümörlü ve kontrol grubu olgularının VDR dağılımı.

Kontrol grubu ile, mesane tümörlü olgular VDR yüzdesi açısından karşılaştırıldığında ise gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo 8).

| Gruplar        | VDR |        |       |        |        |        |       |       |
|----------------|-----|--------|-------|--------|--------|--------|-------|-------|
|                | (-) |        | (+) ) |        | (++) ) |        | (+++) |       |
|                | n   | (%)    | n     | (%)    | n      | (%)    | n     | (%)   |
| <b>DEK'li</b>  | 15  | (14.3) | 54    | (51.4) | 28     | (26.7) | 8     | (7.6) |
| <b>Kontrol</b> | 10  | (33.3) | 14    | (46.7) | 5      | (16.7) | 1     | (3.3) |

$X^2: 6.274$   $p=0.099$

Tablo 8. Mesane tümörlü ve kontrol grubu olgularının VDR yüzdesi açısından karşılaştırılması.

Cinsiyet ile VDR yüzdesi arasında ilişki saptanmadı (Tablo 9).

| Cins         | n (%)     | VDR (-)<br>n (%) | VDR (+)<br>n (%) | VDR (++)<br>n (%) | VDR (+++)<br>n (%) |
|--------------|-----------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| <b>Erkek</b> | 87 (82.9) | 13 (15.0)        | 42 (48.3)        | 24 (27.6)         | 8 (9.2)            |
| <b>Kadın</b> | 18 (17.1) | 2 (11.1)         | 12 (66.7)        | 4 (22.2)          | 0 (0.0)            |

$X^2: 1.245$   $p=0.399$

Tablo 9. VDR yüzdesinin cinsiyetle ilişkisi.

Reseptör pozitif olanlarla, negatif olanlar arasında da cinsiyet farkı yoktu (Tablo 10).

| Cins         | VDR (-)<br>n (%) | VDR (+, ++, +++)<br>n (%) |
|--------------|------------------|---------------------------|
| <b>Erkek</b> | 13 (%14.9)       | 74 (%85.1)                |
| <b>Kadın</b> | 2 (%11.1)        | 6 (%88.9)                 |

$X^2: 0.129$   $p=0.672$

Tablo 10. VDR varlığının cinsiyetle ilişkisi.

Olguların patolojik evre ve dereceleri ile, bulundurdıkları VDR yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 11).

| Patoloji            |                 | n  | (%)     | VDR (-) | n      | (%) | VDR (+) | n  | (%)    | VDR (++) | n      | (%) | VDR (+++) | n | (%) |
|---------------------|-----------------|----|---------|---------|--------|-----|---------|----|--------|----------|--------|-----|-----------|---|-----|
| Evre <sup>a</sup>   | pT <sub>a</sub> | 74 | (%70.5) | 11      | (14.9) | 43  | (58.1)  | 17 | (23.0) | 3        | (4.0)  |     |           |   |     |
|                     | pT <sub>1</sub> | 31 | (29.5)  | 4       | (12.9) | 11  | (35.5)  | 11 | (35.5) | 5        | (16.1) |     |           |   |     |
| Derece <sup>b</sup> | I               | 59 | (56.2)  | 11      | (18.7) | 32  | (54.2)  | 13 | (22.0) | 3        | (5.0)  |     |           |   |     |
|                     | II              | 38 | (36.2)  | 2       | (5.3)  | 21  | (55.3)  | 12 | (31.6) | 3        | (7.9)  |     |           |   |     |
|                     | III             | 8  | (7.6)   | 2       | (25.0) | 1   | (12.5)  | 3  | (37.5) | 2        | (25.0) |     |           |   |     |

a:  $X^2$ : 7.7 p=0.053 b:  $X^2$ : 10.9 p=0.089

Tablo 11. VDR'nin patolojik evre ve derece ile ilişkisi.

VDR pozitif olanlarla, negatif olanlar arasında da tümörün patolojik evre ve derecesi açısından fark yoktu (Tablo 12).

| Evre <sup>a</sup> /derece <sup>b</sup> | VDR (-) |         | VDR (+, ++, +++) |         |
|----------------------------------------|---------|---------|------------------|---------|
|                                        | n       | (%)     | n                | (%)     |
| T <sub>a</sub>                         | 11      | (%14.9) | 63               | (%85.1) |
| T <sub>1</sub>                         | 4       | (%12.9) | 27               | (%87.1) |
| I                                      | 11      | (%18.6) | 48               | (%81.4) |
| II                                     | 2       | (%5.3)  | 36               | (%94.7) |
| III                                    | 2       | (%25.0) | 6                | (%75.0) |

a:  $X^2$ : 0.069 p=0.793 b:  $X^2$ : 4.192 p=0.123

Tablo 12. VDR ile patolojik evre ve derece arasındaki ilişki.

Tekrarlama, ilerleme ve yayılım ile VDR yüzdesi karşılaştırıldığında; VDR (+++) hastalarda ilerlemenin daha fazla olduğu saptandı (Tablo 13).

| Klinik Özellikler           | VDR (-) |        | VDR (+) |        | VDR (++) |        | VDR (+++) |        |
|-----------------------------|---------|--------|---------|--------|----------|--------|-----------|--------|
|                             | n       | (%)    | n       | (%)    | n        | (%)    | n         | (%)    |
| Tekrarlama <sup>a</sup> var | 58      | (55.2) | 9       | (15.5) | 24       | (41.5) | 18        | (31.0) |
| yok                         | 47      | (44.8) | 6       | (12.8) | 30       | (63.8) | 10        | (21.3) |
| İlerleme <sup>b</sup> var   | 11      | (10.5) | 1       | (9.0)  | 2        | (18.2) | 4         | (36.4) |
| yok                         | 94      | (89.5) | 14      | (14.9) | 52       | (55.3) | 24        | (25.5) |
| Yayılım <sup>c</sup> var    | 5       | (4.8)  | 0       | (0.0)  | 2        | (40.0) | 1         | (20.0) |
| yok                         | 100     | (95.2) | 15      | (15.0) | 52       | (52.0) | 26        | (26.0) |

a:  $X^2$ : 6.977 p=0.073 b:  $X^2$ : 16.631 p=0.001 c:  $X^2$ : 2.290 p=0.515

Tablo 13. VDR'nin tekrarlama, ilerleme ve yayılım ile ilişkisi.

VDR; negatif olanlarla, pozitif olanlar şeklinde incelendiğinde ise tümör tekrarlama, ilerlemesi ve yayılımı açısından fark bulunmadı. Ancak VDR (-) hastalarda yayılım olmaması, yayılımı olan 5 hastada da VDR'nin pozitif olması dikkat çekici idi. (Tablo 14).

| Klinik özellikler           | VDR (-) |         | VDR (+, ++, +++) |          |
|-----------------------------|---------|---------|------------------|----------|
|                             | n       | (%)     | n                | (%)      |
| Tekrarlama <sup>a</sup> var | 9       | (%15.5) | 49               | (%84.5)  |
| yok                         | 6       | (%12.8) | 41               | (%87.2)  |
| İlerleme <sup>b</sup> var   | 1       | (%9.1)  | 10               | (%90.9)  |
| yok                         | 14      | (%14.9) | 80               | (%85.1)  |
| Yayılım <sup>c</sup> var    | 0       | (%0.0)  | 5                | (%100.0) |
| yok                         | 15      | (%15.0) | 85               | (%85.0)  |

a:  $X^2$ : 0.160 p=0.689 b:  $X^2$ : 0.271 p=0.603 c:  $X^2$ : 0.875 p=0.350

Tablo 14. VDR ile tümör tekrarlama, ilerlemesi ve yayılımı arasındaki ilişki.

Mesane tümörünün çapı ve sayısı ile, VDR miktarı karşılaştırıldığında, VDR miktarının tümör sayısı ile ilişkisi bulunmadı. Ancak (+++) VDR bulunan tümörlerin çapının, (-), (+) ve (++) VDR bulunan tümörlere göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha büyük olduğu bulundu (sırası ile p=0.007, p=0.025, p=0.021) (Tablo 15).

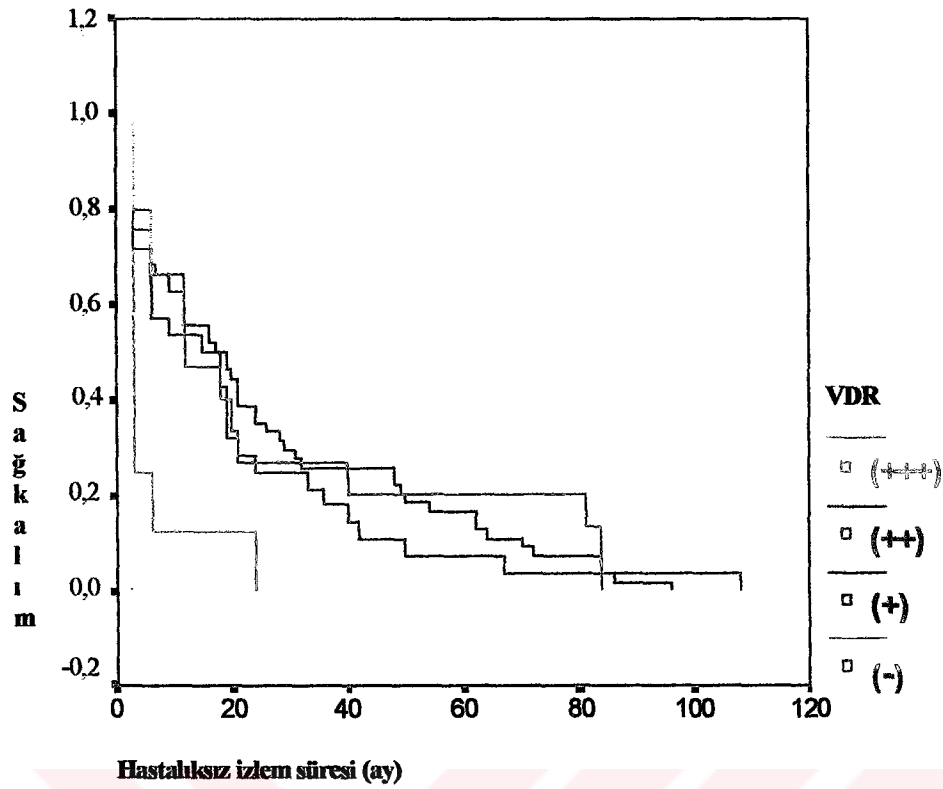
| VDR   | n  | (%)    | Ortalama tümör çapı (mm) | Ortalama tümör sayısı |
|-------|----|--------|--------------------------|-----------------------|
| (-)   | 15 | (14.3) | 20.33±4.16               | 1.53±0.34             |
| (+)   | 54 | (51.4) | 21.74±2.26               | 3.17± 0.58            |
| (++)  | 28 | (26.7) | 27.14±2.99               | 2.89± 0.59            |
| (+++) | 8  | (7.6)  | 42.50± 6.48              | 3.63 ±1.73            |

Tablo 15. VDR yüzdesinin ortalama tümör çap ve sayısı ile ilişkisi.

Olguların ortalama izlem süreleri ve hastalıksız yaşam süreleri ile, tümör dokusunda bulunan VDR miktarı, tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında, VDR miktarı ile olguların sağkalımlarının ilişkisi olmadığı görüldü. Ancak, (+++) VDR bulunan olguların, hastalıksız ortalama izlem sürelerinin, (-), (+) ve (++) VDR bulunan olgulara göre, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha kısa olduğu bulundu (sırası ile p=0.05, p=0.0008 ve p= 0.02) (Tablo 16). Olguların sahip oldukları VDR yüzdelere göre Kaplan-Meier hastalıksız sağkalım eğrisi şekil 1'dedir.

| VDR   | n  | (%)    | Ortalama sağkalım (ay) | Ortalama hastalıksız sağkalım (ay) |
|-------|----|--------|------------------------|------------------------------------|
| (-)   | 15 | (14.3) | 46 ±8                  | 27± 8                              |
| (+)   | 54 | (51.4) | 49± 4                  | 35± 5                              |
| (++)  | 28 | (26.7) | 53± 5                  | 25± 5                              |
| (+++) | 8  | (7.6)  | 40± 7                  | 8± 3                               |

Tablo 16. VDR ile sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki.



Şekil 1. Kaplan-Meier hastaliksız sağ kalım eğrisi.

Lojistik regresyon analizinde, VDR yüzdesinin sağkalımı etkilemediği sonucuna varıldı ( $p=0.39$ ) (Tablo 17).

| VDR           | n         | Sağ (%)       | n         | Ölü (%)      | n          | Toplam (%)   |
|---------------|-----------|---------------|-----------|--------------|------------|--------------|
| (-)           | 13        | (86.7)        | 2         | (13.3)       | 15         | (14.3)       |
| (+)           | 51        | (94.4)        | 3         | (5.6)        | 54         | (51.4)       |
| (++)          | 25        | (89.3)        | 3         | (10.7)       | 28         | (26.7)       |
| (++++)        | 6         | (75.0)        | 2         | (25.0)       | 8          | (7.6)        |
| <b>Toplam</b> | <b>95</b> | <b>(90.5)</b> | <b>10</b> | <b>(9.5)</b> | <b>105</b> | <b>(100)</b> |

Tablo 17. VDR yüzdesi ve sağkalım arası ilişki.

VDR negatif olanlarla, pozitif olanlar (+, ++ ve +++) sağkalımlar yönünden karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p=0.587$ ) (Tablo 18).

| VDR           | n         | Sağ (%)       | n         | Ölü (%)      | n          | Toplam (%)   |
|---------------|-----------|---------------|-----------|--------------|------------|--------------|
| (-)           | 13        | (86.7)        | 2         | (13.3)       | 15         | (14.3)       |
| (+, ++, +++)  | 82        | (91.1)        | 8         | (8.9)        | 90         | (85.7)       |
| <b>Toplam</b> | <b>95</b> | <b>(90.5)</b> | <b>10</b> | <b>(9.5)</b> | <b>105</b> | <b>(100)</b> |

Tablo 18. VDR varlığı ve sağkalım arası ilişki.

Yapılan çok değişkenli analizde, olguların yaşının, cinsiyetinin, tümör çap, sayı, evre ve derecesinin VDR pozitifliğini etkilemediği saptandı (sırasıyla  $p=0.114$ ,  $p=0.358$ ,  $p=0.847$ ,  $p=0.119$ ,  $p=0.478$  ve  $p=0.991$ ). Yine çok değişkenli analizde tümör çapındaki artışın, yayılımın ve tümörün patolojik evresindeki ilerlemenin, sağkalımı olumsuz yönde etkilediği saptandı (sırası ile  $p=0.045$ ,  $p=0.014$  ve  $p=0.021$ ). Ancak olguların yaşlarının, cinsiyetlerinin, tümörün histolojik derece, sayı ve tekrarlamalasının, CIS varlığının, VDR miktarının sağkalımı etkilemede bağımsız prognostik değişkenler olmadıkları bulundu.



## TARTIŞMA

Mesane tümörleri, etyolojik nedenlerinden tedavisine kadar oldukça değişken özellikler göstermektedir. Tümörün biyolojik davranışı önceden bilinebilirse, daha uzun sağkalım sağlanıp, kötü gidiş engellenebilir. Bugüne kadar bu konuda yapılan çalışmalarda, hangi tümörün tekrarlayacağı, hangisinin ilerleyeceği ve yapılacak tedavilere nasıl yanıt vereceği tam olarak ortaya konamamıştır.

Mesane DEK'de prognozun belirlenmesindeki en önemli parametreler, patolojik evre ve histolojik derecedir. Diğer faktörler arasında primer tümörün boyutu, sayısı, displazinin varlığı, lenfatik ve damarsal yayılımının olması sayılabilir (84).

Yapılan çalışmalarda, tümör derecesi I olan olguların %2'sinde, II olanların %9'unda, III olanların ise %29'unda ilerleme saptanmıştır (85). Tümörün histolojik derecesinin, kas tabakasına yayılım riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır. Tümör derecesi I, II ve III için sırası ile %52, %54 ve %57 oranında tekrarlama bildirilmiştir ve derece ile tekrarlama arasında ilişki saptanmamıştır (85). Başka bir çalışmada da tümör derecesi I olan hastaların 10 ve 20 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %98 ve %93, derece II hastaların %87 ve %81, derece III olan olguların ise %35 ve %28 olarak bulunmuş ve derece III tümörlerin %62'sinde hastalığın daha ileri bir evreye ilerlediği izlenmiştir (86). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer şekilde, tümörün tekrarlama ile histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak tümörün ilerlemesi ve hastaların sağkalımları ile, tümörün histolojik derecesi arasında istatistiksel olarak bağlantı kuramamış olmamız diğer çalışmalar ile ters düşmüştür. Bunun nedeni olarak derece I olgu sayımızın, derece II ve III olgu sayılarımıza göre çok daha fazla olması ve takip süremizin ortanca 40 ay gibi kısa oluşu gösterilebilir.

Bir başka çalışmada pT<sub>a</sub> ve pT<sub>1</sub> evreleri arasında, tümörün ilerlemesi açısından fark bulunmuş, pT<sub>a</sub> tümörlerin %4'ü, pT<sub>1</sub> tümörlerin ise %30'unda ilerleme saptanmış, ancak bu

iki evre arasında tümörün tekrarlaması açısından fark izlenmemiştir (87). Bizim çalışmamızda da tümörün evresi ile ilerlemesi arasında önemli bir istatistiksel fark vardı.  $pT_a$  tümörlerde %5.4 ilerleme varken,  $pT_1$  tümörlerde bu oranın %22.6'ya yükseldiği görüldü. Aynı çalışmayla paralel olarak  $pT_a$  ve  $pT_1$  tümörler arasında sağkalım açısından bir fark bulmadık (87). Ancak daha uzun izlem sonrasında, bu konudaki sonuçlarımızı tekrar değerlendirmemiz daha doğru olabilir.

Mesane tümörünün  $pT_a$  konumundan  $pT_1$  konumuna geçmesi ile histopatolojik derecenin arttığını, bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirten çalışmalar vardır (84). Bizim çalışmamızda da  $pT_a$  evresinde, hiç derece III olgu bulunmazken,  $pT_1$  evresinde 8 olgu bulunmaktaydı.

Çalışmalarda derece I, II ve III tümörler için sırasıyla %0, %12 ve %27 gibi pozitif idrar sitolojisi sonuçları bildirilmiştir (85). Biz de tümörün evresi ve derecesi arttıkça, idrar sitolojisindeki malignite bulgularının arttığını bulduk. Derece III tümörlerde %62.5,  $pT_1$  tümörlerde %48.3 pozitif idrar sitolojileri vardı.

Tümör sayısının  $pT_1$  tümörlerde  $pT_a$  tümörlerden daha fazla olduğunu bulduk. Başka bir çalışmada ise bizim sonuçlarımızın aksine  $pT_a$  ve  $pT_1$  tümörler arasında, tümör sayısının tek ve çok olması bakımından istatistiksel fark olmadığı belirtilmiştir (84).

Görüldüğü gibi, mesane tümörünün prognozunu belirlemede birbirleriyle çelişen sonuçlara sahip çalışmalar bulunmaktadır. Bu durumun çözümüne katkısı olması açısından bir çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan birisi de, Hermann ve Andersen'in mesane DEK ve normal mesane dokusunda VDR ile ilgili şimdiye kadar yayınlanmış olan tek çalışmalarıdır (83). Çalışmalarındaki 26 olgunun 9'u  $pT_a$ , 6'sı  $pT_1$ , 1'i  $pT_2$  ve 10'u da  $pT_{3-4}$  evresindeymiş. Bütün normal hücreler ve DEK hücrelerinde VDR'ye rastlandığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise DEK'li grupta %14.3, kontrol grubunda %33.3 VDR tespit edilmemiştir. Bu durum, tümör dokularının dondurularak saklanmayıp parafin bloklar halinde muhafaza

edilmiş olmasına, belki de yapılan immünohistokimyasal işlemler sırasında oluşan denatürasyona bağlı olabilir. Çünkü kromozomal bir protein olan VDR, proteinlerin genel yapısından kaynaklanan özelliklerinden dolayı, zamanla ortamın ıslısından, neminden ve diğer şartlarından etkilenmiş olabilir.

Hermann ve Andersen çalışmalarında tümörlü hücrelerde VDR miktarının, tümörsüz hücrelere göre daha fazla olduğunu bulmuşlardır (83). Bizim çalışmamızda da, mesane tümörlü dokulardaki VDR, kontrol grubundaki bireylerin normal mesane mukozasındaki VDR'ye göre daha fazla miktarda saptandı. Bunun nedeni, çeşitli büyüme faktörlerinin değişik etkileri olabilir. Çünkü, bir çok hücrede büyüme faktörleri ile fonksiyonlar düzenlenmektedir. Tümörün kendisinden kaynaklanan büyüme faktörleri de bu olayda rol alıyor olabilir. Epidermal büyüme faktörü, yüksek konsantrasyonlardaki insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-I mitojenik ajanlardır ve hücrelerin çoğalmasını sağlarlar. Ayrıca bu ajanların VDR düzeylerinde de belirgin artışa yol açtıkları saptanmıştır (52). Bu faktörlerin etkilerinden dolayı, tümör hücrelerinin normal hücrelerden daha fazla VDR'ye sahip oldukları düşünülebilir. Tümör gelişimine olan katkıları yanı sıra, VDR üretimini de uyarmış olabilirler. Belki de çalışmamızdaki VDR (+++) olguların hastalıksız sağ kalımlarının daha kısa olmasının bir nedeni de bu faktörlerdir. Bu durumu destekler şekilde, yapılan çalışmalarda büyüme faktörleri fazla saptanan mesane tümörlü olguların, hastalıksız yaşam süreleri daha kısa bulunmuştur (41,42).

Normal dokudan tümör dokusuna geçiş, bir çok genin ekspresyonundaki değişiklikler sonucu çok adımlı işlemlerle gerçekleşmektedir. DEK olan dokulardaki VDR'nin normal ürotelyuma göre daha fazla bulunması, neoplastik aktivitenin de bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bununla beraber,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün kanser hücrelerinin çoğalmasını engelleyici etkisini gösterebilmesi için de, VDR sayısı up-regülasyona uğramış olabilir. Benzer şekilde insan kolon kanseri ile ilgili çalışmalarda da, kanser dokusunda normal kolon dokusuna göre

VDR miktarını anlamlı şekilde fazla saptamışlardır (88). Serviks kanserli dokularda da, normal serviks dokusuna göre daha fazla düzeyde VDR varlığı gösterilmiştir (79). Psöriatik deri lezyonu olan bölgelerde de normal deri bölgelerine göre daha fazla VDR bulunmuştur (51). Bu gözlemler vitamin D sisteminin, kontrolsüz hücre çoğalmasına karşı, bir defans mekanizması oluşturduğu düşüncesini desteklemektedir. Artmış VDR miktarı ile sistemik 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün antimitojenik etkisi için güçlü bir ortam sağlanmış olur. İlginç olan bir bulgu da bazı son evre tümör aşamalarında VDR'nin azalmasıdır (88). Bu durum geç evre tümörlerin çok miktarda nekrotik doku, nükleer proteaz ve epitelial olmayan stromal hücre taşıyor olmalarından kaynaklanabilir.

Mesane tümörü ile ilgili yapılan çalışmada, tümörün evre ve derecesi arttıkça VDR miktarının da arttığı gösterilmiştir (83). Bu artışın tümörün patolojik evresinde istatistiksel olarak anlamsız, histopatolojik derecesinde ise anlamlı olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde kolon kanseri hücrelerinde de kanser öncüsü düzeyden, pT<sub>3</sub> evresine kadar olan kanser gelişimi boyunca, VDR düzeylerinin arttığı saptanmıştır (88). Lenfoma hücrelerinde yapılan bir çalışmada da yüksek dereceli lenfoma hücrelerinde, düşük dereceli hücrelere göre VDR'nin daha fazla olduğu bulunmuştur (73). Bu durumun, normal doku ile tümörlü doku arasındaki VDR içeriğindeki farklılıkların nedenlerini açıklamaya çalıştığımız mekanizmalar ışığında değerlendirilmesinin doğru olacağı kanısındayız. Bizim çalışmamızda tümörün patolojik evresi ve derecesi ile, VDR varlığı ve yüzdesi arasında ilişki bulunmamış olması, tüm hastalarımızın yüzeysel mesane tümörlü (pT<sub>a-1</sub>) olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü pT<sub>a</sub> ve pT<sub>1</sub> evresi mesane tümörleri bir çok durumda benzer davranışlar göstermektedirler (1).

Çalışmamızda, yüzeysel mesane tümörlü ve kontrol grubundaki olgularda, her iki cinsiyet için VDR yüzdesi açısından fark saptanmadı. Ancak VDR (+++) saptanan 8 olgunun da erkek olması dikkat çekici idi. Bu durum VDR ekspresyonunu çeşitli hormonların etkileyebileceğini düşündürmektedir. Nitekim retinoik asit, glikokortikoidler, östrojen,

yaşlanma, gebelik ve laktasyon ile VDR miktarının azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (52). VDR (+++) kadın olgunun olmaması östrojenlerin etkilerine bağlanabilir. Bunun aksine serum testosteron düzeyi de VDR miktarını artırıcı yönde etkiliyor olabilir. Ama dikkat edilmesi gereken nokta, VDR (+++) olguların hepsi erkek olmasına rağmen, hücrelerdeki VDR yüzdesi açısından her iki cins arasında fark bulunmamış olmasıdır. Bu da bize VDR ekspresyonunun düzenlenmesinde, yukarıda sayılan hormonal ve fizyolojik olaylardan başka bir çok faktörün de rol aldığını göstermektedir.

Vitamin D reseptörü (+++) saptanan olgularda, VDR (-), (+) ve (++) saptanan olgulara göre, mesane tümörünün patolojik evresindeki ilerlemenin daha fazla olduğunu bulduk. VDR miktarındaki artış, tümör hücre gelişimine karşı adaptif bir yanıt olarak görülebilir. Tümörlerin ileri evrelere ilerlemesini belirleyen faktörden birisi de belki  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ve VDR miktarlarıdır. Yapılan çalışmalarda kolon (68), böbrek (65), prostat (57) ve meme (71) kanseri dokularındaki VDR miktarı ile ters orantılı olarak, tümörün evresinde ilerlemeler saptanmıştır. Bu durum, sistemik  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün hücre çoğalmasını azaltıcı ve farklılaşmasını artırıcı etkilerini, dokulardaki VDR miktarı ile doğru orantılı olarak yaptığını göstermektedir. Ancak bu etki reseptör öncesinde, reseptör düzeyinde ve reseptör sonrasında bütün mekanizmaların eksiksiz yürütmesi ile gerçekleşebilir (47,48). Yapılan çalışmalarda, VDR-düzenleyici fibronektin geninin işleyişinde oluşan bozukluklarda çeşitli tümörlerin ileri evrelere ilerleyebildiği gösterilmiştir (61). Skuamöz hücreli karsinom hücre serilerinde yapılan çalışmada da, normal VDR düzeyine rağmen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e yanıt alınamamıştır (76). Bu durum VDR'nin  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e selektif defekti ve fonksiyonsuz VDR fikirleri ile açıklanmaya çalışılmıştır. Diğer bir çok tümörde, VDR yokluğu veya düşük konsantrasyonu kötü prognoz ile ilişkili iken, bizim çalışmamızda VDR'nin yüksek konsantrasyonlarında ilerlemenin daha fazla olması bu ve benzeri mekanizmalarla açıklanabilir. Ancak, VDR'yi yüksek düzeylerde içeren mesane tümörlerinde, sistemik  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün hücre çoğalmasını

engelleyici etkisinin olup olmadığının araştırılması gerektiğine inanıyoruz. Belki de VDR'yi yüksek konsantrasyonlarda içeren mesane tümörlü olgularda,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ve türevlerinin tedavide kullanılabilir duruma gelmesi ile mesane tümörü tedavisinde daha iyi sonuçlar alınabilir.

Çalışmamızda tümörün evresinde ilerleme olduktan sonra, uzak organ yayılımı gerçekleşen 5 olguda VDR'nin değişik düzeylerde pozitif olduğunu saptadık. VDR (-) olgularda yayılım yoktu. Hücrelerin VDR miktarları,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e olan yanıtları açısından önemlidir ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün hücreler üzerindeki biyolojik aktivitesinin, hücrelerdeki VDR miktarına bağlı olduğu gösterilmiştir (47,48). VDR miktarı,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün hedef hücrelerinin farklılaşma veya aktivasyonu ile de ilişkilidir (47). Belki de ülkemizin coğrafi konumu nedeni ile fazla miktarda güneş ışığına maruz kalmaktan dolayı artan serum  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  düzeyleri, VDR'ler üzerinde bu şekilde bir etki yaptı. Ancak VDR pozitifliğine rağmen uzak organ yayılımı ile karşılaşmış olması, reseptör düzeyindeki yanıtsızlıktan veya  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  metabolizmasındaki bozukluklardan kaynaklanıyor olabilir. Aynı zamanda, bazı hücrelerde teknik nedenlerle de VDR varlığını gösterememiş olabiliriz. Ancak, 5 olgu bu konuda yorum yapabilmemiz için yetersizdir. Çok daha geniş olgu serilerinde, daha uzun süreli izlemler sonrasında, bu ve benzeri çalışmalar ile daha iyi bilgiler edinebileceğimize inanıyoruz. Aynı zamanda, mesane tümörünün davranışını belirleyen diğer faktörlerin de, bu durumda rol almış olabileceği unutulmamalıdır.

Vitamin D reseptörü (+++) olguların, hastalıksız izlem sürelerinin, VDR (-), (+) ve (++) olan olgulara göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğunu saptadık. Bu sonucun aksine meme (70) ve kolon (68) kanserli olgularda ise VDR miktarı ile hastalıksız izlem sürelerinin doğru orantılı olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. Buradaki çelişkiden de anlaşılacağı gibi, her kanserin kendi biyolojik davranış özellikleri çerçevesinde değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Ayrıca çalışmamızda VDR (+++) olan tümörlerin çapının, (-), (+) ve (++) VDR tümörlere göre daha büyük olduğu da bulundu. Bunun nedeni olarak VDR (+++) hastalarda, neoplastik aktivitenin daha fazla oluşu gösterilebilir. Tümör çapının artmasında etkili olan çeşitli büyüme faktörlerinin, VDR sayısını da arttırdığı düşünülebilir. Bunun yanısıra VDR (+++) tümörlerde proliferatif aktivitenin daha fazla olduğu da öne sürülebilir. Bu durumu VDR (+++) olguların, hastalıksız sağkalımlarının daha kısa süreli olması ve tümörün ileri evrelere geçişinin daha fazla olması da desteklemektedir. Aslında bir kanser için, tümör çapının büyük olması, hastalıksız sağkalım süresinin kısa olması ve uzak organ yayılımının meydana gelmesi birbirleri ile yakından ilişkili olan kavramlardır. Genellikle sebep sonuç ilişkisi şeklindedirler. Durum böyle olunca da, bu gibi durumlarda çeşitli prognostik belirleyicilerin benzer düzeylerde pozitif ya da negatif saptanması kadar doğal bir şey olamaz. Aynı şekilde VDR pozitifliğinin de büyük çaplı, hastalıksız izlem süresi kısa ve uzak organ yayılımı olan olgularda birbiriyle çelişmeyecek şekilde yüksek konsantrasyonlarda saptanmış olmasının doğal olduğunu düşünüyoruz.

Vitamin D<sub>3</sub>'ün çeşitli organizmalardaki etkilerinden birisi de, immün sistem üzerine olanlarıdır. Makrofaj farklılaşmasını uyarması, makrofaj ve monositlerin etki güçlerini, fonksiyonlarını arttırması ve T-lenfositlerin aktivitelerini düzenlemesi bu etkilerindendir (48). Ayrıca 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün, insan kanserlerinde tümör nekrozis faktörün (TNF) uyardığı sitotoksiteyi de arttırdığı bulunmuştur (89). Mesane tümörü tedavisinde yeri olan çeşitli immüностimülan ajanlar da, immün sistem üzerinde yaptıkları etkileri ile faydalı olmaktadır (41). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün hücre çoğalmasını azaltıcı, farklılaşmasını arttırıcı etkileri ile çeşitli tümörlerin tedavisinde kullanımının denenebileceği belirtilmektedir (47). Bunun yanı sıra, immün sistemdeki etkilerinden dolayı sistemik ve intravezikal 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> türevleri ile mesane tümörünün tedavisi, üzerinde çalışılabilecek bir konu olarak görülmektedir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün hücre çoğalmasını önleyici etkisi, özellikle intraepitelyal

neoplazilerde büyümei engelleyebilir. Özellikle VDR pozitifliği fazla olan tümörlerde,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e yanıtın daha fazla olacağı düşünölebilir.

Ürolojik kanserlerde, immünolojik yanıt veren hücrelerin monositler olduğu düşünölmektedir.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  analogları, monositlerin farklılaşmalarını arttırmaktadır ve monositlerden sitokin salınımını uyarmaktadır (51). Bu nedenlerden dolayı da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ve analoglarının, mesane değişici epitel karsinomunun tedavisinde denenmesi gündeme gelebilir.

Renal hücreli karsinom olan farelerde yapılan çalışmada,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ' ün tümör büyümesini yavaşlattığı, yaşam süresini uzattığı saptanmıştır (64). VDR'ye sahip olmayan tümörlerin daha kötü gidişli olduğu görölmüştür (65).

Vitamin  $\text{D}_3$ 'ün VDR sayısı ile orantılı olarak, prostat kanser hücreleri üzerine direk etki gösterip, hücre çoğalmasını durdurduğu ve prostat kanseri tedavisinde denenebileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (62,63).

Kolorektal kanserlerde iyi farklılaşmış hücrelerde daha fazla VDR saptanırken, kötü gidişli tümör hücrelerinde daha az VDR tespit edilmiştir (68). Bazı akciğer ve kemik kanseri hücre serilerinde yapılan çalışmalarda,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  verilmesi ile büyümenin yavaşladığı ve durduğu gözlenmiştir (75). Pankreas kanseri üzerinde yapılan çalışmalarda da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  derivelerinin, pankreas kanser hücrelerinin büyümesini baskıladığı görölmüştür (78). Bütün bu çalışmalar  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ve türevlerinin kanser tedavisinde kullanılabileceği konusunda umut vermektedir.

Yaşlılarda ve kuzey bölgelerde yaşayanlarda güneş ışığına daha az maruz kalmaktan, siyah ırkta ise yüksek melanin pigmenti içeriği nedeni ile  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sentezleme yetenekleri azalmıştır. Bu durum da bir çok kanser için risk oluşturmaktadır (55). Daha çok ileri yaşlarda görölen kanserlerin nedenlerinden birisinin de düşük güneş ışınlarına maruz

kalma, dolayısıyla düşük  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  düzeyleri olduğu bilindiğine göre, kanserden korunmada ve tedavisinde  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'den yararlanmayı düşünebiliriz.

Bir hormon gibi vücutta sentezlenebilen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  metabolizmasındaki reseptör öncesi ve sonrası oluşan bozuklukların saptanması ile, bir çok malign ve benign hastalığın oluşum mekanizması hakkında bilgi edinilebilir. Belki de çok büyük paralar ayrılarak tedavi edilmeye çalışılan ve yeni tedavi yöntemleri araştırılan çeşitli kanserler, çok daha ucuz ve kolay vitamin tedavileri ile yok edilebileceklerdir. Daha da önemlisi kanserlerin oluşum mekanizmalarının belirli kısımlarında, bu vitaminlerin eksikliklerinin tesbiti ile koruyucu amaçlı da kullanılabileceklerdir. Kaldı ki  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  vücutta güneş ışığı varlığında sentezlenebildiğine göre, bu tedavilerin maliyetinin daha da azalacağı düşünülebilir.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda VDR'yi fazla bulunduran yüzeysel mesane tümörlü olgularda, hastalıksız sağkalımın daha kısa olduğu, tümörün patolojik evresindeki ilerlemenin daha fazla olduğu ve primer tümör çapının daha büyük olduğu saptandı. VDR, yüzeysel mesane tümörü için bağımsız prognostik bir faktör olarak bulunmasa da, yukarıda sayılan bulgulardan ötürü, tümörün gidişi hakkında önceden bilgi sahibi olmamıza olanak sağlayacak bir belirleyici olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca invaziv mesane tümörleri ile yapılacak çalışmalar sonrası, yüzeysel ve invaziv mesane tümörlerinin VDR ekspresyonu açısından karşılaştırılmasının, VDR'nin mesane tümöründeki yeri hakkında daha doğru kararlar vermemize olanak sağlayacağını düşünmekteyiz. Günümüzün popüler tedavi yöntemlerini oluşturan, doğal ilaçlarla tedavinin bir benzeri olarak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ile mesane tümörü tedavisi konusunda yapılacak çalışmaların sonuçlarının umut verici olacağına inanıyoruz. Diğer tümörlerde alınan olumlu sonuçlar, bu inancımızda haklı olabileceğimizi göstermektedir.

## SONUÇLAR

1. Olgu ve kontrol grubu VDR pozitifliği açısından karşılaştırıldığında; mesane tümörlü dokularda, normal mesane dokusuna göre daha fazla VDR saptandı ( $p=0.018$ ).
2. VDR (+++) olgularda ilerlemenin daha fazla olduğu saptandı ( $p=0.001$ ).
3. VDR (+++) olan tümörlerin çapının, (-), (+) ve (++) VDR olan tümörlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha büyük olduğu bulundu (sırası ile  $p=0.007$ ,  $p=0.025$ ,  $p=0.021$ ).
4. VDR (+++) olan olguların, hastalıksız sağkalımının, (-), (+) ve (++) VDR olan olgulara göre daha kısa olduğu saptandı (sırası ile  $p=0.05$ ,  $p=0.0008$  ve  $p=0.02$ ).
5. Tümör çapındaki artma, yayılımın ortaya çıkması ve tümörün patolojik evresindeki ilerlemenin, sağkalımı olumsuz yönde etkilediği saptandı (sırası ile  $p=0.045$ ,  $p=0.014$ ,  $p=0.021$ ).
6. VDR'nin yüzeysel mesane tümöründe bağımsız prognostik değişken olmadığı sonucuna varıldı.

## ÖZET

Vitamin D<sub>3</sub>'ün kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi dışında, hücre çoğalmasını azaltıcı ve hücre farklılaşmasını artırıcı etkileri bilinmektedir. Bütün bu etkilerini, hücre çekirdeğinde bulunan VDR'ler ile gerçekleştirmektedir. Bundan yola çıkılarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve VDR ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Çok değişik dokularda yapılan çalışmalarda, çok farklı sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen, temel amaç vitamin D'nin çeşitli kanserlerin tedavisinde denenebileceğinin gösterilmesidir.

Bu çalışmada, Ocak 1990 ile Aralık 1998 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda tedavisi yapılan ve izleme alınan, 105 yüzeysel mesane tümörlü olgunun tümör dokusunun ve çeşitli nedenlerden dolayı sistoskopileri yapıp, patolojilerinde malign bir bulgu olmayan 30 bireyin mesane dokusunun VDR içerikleri kalitatif olarak değerlendirildi. Formaldehit ile fikse, parafinle kaplı doku kesitleri streptavidin-biotin immunperoksidaz yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlarla olguların klinik ve patolojik değişkenleri arasında istatistiksel analizler yapıldı.

Mesane tümörlü olguların %85.7'sinde, kontrol grubundaki bireylerin ise %66.6'sında VDR pozitif saptandı (p=0.018). VDR miktarının, tümör sayısı ve cinsiyetle ilişkili olmadığı görüldü. VDR (+++) olanlarda, tümör çapının daha büyük olduğu bulundu. Tümörün evresi ve derecesi ile VDR pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak bir bağlantı kurulamadı. VDR pozitifliği fazla olan mesane tümörlü olgularda, tümörün ileri patolojik evrelere geçmesinin daha fazla olduğu saptandı. VDR (+++) olguların hastalıksız sağkalım süreleri, diğer olgulara göre daha kısa bulundu. İzlem süresi boyunca, VDR pozitif olan olguların %91.1'inin, negatif olanların %86.7'sinin sağ olduğu görüldü. VDR pozitifliğinin hastalığa bağlı sağkalımı etkilemediği ve yapılan çok değişkenli analizlerde bağımsız bir prognostik faktör olmadığı sonucuna varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Messing EM, Catalona W, Urothelial tumors of the urinary tract. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Campbell's Urology, 7<sup>th</sup> edition. WB Saunders Company. Philadelphia. 1997; 3: 2327-2420
2. Landis S, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49: 8-31.
3. Kirkalı Z, Cowan S, Leake RA. Androgen receptors in transitional cell carcinoma. Int Urol and Nephrol 1990; 22(3): 231-234.
4. Kirkalı Z, Eryigit M. Carcinoma of the bladder in patients less than 40 years old. Int Urol and Nephrol 1991; 23(4): 337-339.
5. Harris RE, Chen JY, Wyener EL. Cancer of the urinary bladder in blacks and whites. Cancer 1990; 66: 2673-2680.
6. Yasunaga Y, Nakanishi H, Naka N, Miki T, Tsujimura T, Itani H, Okuyama A, Aozasa K. Alterations of the p53 gene in occupational bladder cancer in workers exposed to aromatic amines. J Urol 1998; 160(2): 618.
7. McCahy PJ, Harris CA, Neal DE. The accuracy of recording of occupational history in patients with bladder cancer. Br J Urol 1997; 79: 91-93.
8. Akdas A, Kirkalı Z, Bilir N. Epidemiological case-control study on the etiology of bladder cancer in Turkey. Eur Urol 1990; 17: 23-26.
9. Carpenter AA. Clinical experience with transitional cell carcinoma of the bladder with special reference to smoking. J Urol 1989; 141: 527-528.
10. Delnay KM, Stonehill WH, Goldman H, Jukkola AF, Dmochowski RR. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. J Urol 1999; 161: 1106-1109.

11. Zaghloul MS. Distant metastasis from bilharzial bladder cancer. *Cancer* 1996; 77: 743-749.
12. McInerney PD, Koffman CG, Mundy AR. Human papillomavirus-related bladder cancer following renal transplantation. *Br J Urol* 1993; 72 (5:1): 663-664.
13. Fernandes ET, Manivel JC, Reddy PK, Ercole JC. Cyclophosphamide associated bladder cancer – a highly aggressive disease: Analysis of 12 cases. *J Urol* 1996; 156: 1931-1933.
14. Newling DWW, Robinson MRG, Smith PH, Byar D, Lockwood R, Stevens I, De Pauw M, Sylvester R, members of the EORTC. Tryptophan metabolites, pyridoxine (Vitamin B<sub>6</sub>) and their influence on the recurrence rate of superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1995; 27: 110-116.
15. Jost SP, Dixon JS, Gosling JA. Ultrastructural observation on cystitis cystica in human bladder urothelium. *Br J Urol* 1993; 71: 28-33.
16. Heyns CF, De Kock LS, Kirsten PH, Van Velden JJ. Pelvic lipomatosis associated with cystitis glandularis and adenocarcinoma of the bladder. *J Urol* 1991; 145: 364-366.
17. Hansson S, Hanson E, Hjälmås K, Hultengren M, Jodal U, Olling S, Svanborg-Eden C. Follicular cystitis in girls with untreated asymptomatic or covert bacteriuria. *J Urol* 1990; 143: 330-332.
18. Witjes JA, Van Balken MR, Van De Kaa CA. The prognostic value of a primary inverted papilloma of the urinary tract. *J Urol* 1997; 158: 1500-1505.
19. Peecker R, Aldenborg F, Fal M. Nephrogenic adenoma – a study with special reference to clinical presentation. *Br J Urol* 1997; 80: 539-542.
20. Mueller SC, Thueroff JW, Rumpelt HJ. Urothelial leukoplakia: New aspects of etiology and therapy. *J Urol* 1987; 137: 979-983.
21. Halachmi S, De Marzo AM, Linn JF, Epstein JI, Schoenberg MP. Extensive squamous cell carcinoma in situ of the bladder masking deeply invasive disease. *J Urol* 1998; 159: 203.

22. El-Mekresh MM, El-Baz MA, Abol-Enein H, Ghoneim MA. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report of 185 cases. *Br J Urol* 1998; 82: 206-212.
23. Carroll PR. Urothelial carcinoma cancers of the bladder ureter and renal pelvis. *Smith's General Urology*. Tanagho EA, McAninch JW. 14<sup>th</sup> Edition. Prentice-Hall International Inc. Connecticut. 1997; 353-371.
24. Grégoire M, Fradet Y, Meyer F, Têtu B, Bois R, Bédard G, Charrois R, Naud A. Diagnostic accuracy of urinary cytology, and deoxyribonucleic acid flow cytometry and cytology on bladder washings during followup for bladder tumors. *J Urol* 1997; 157: 1660-1664.
25. Krigmair M, Stepp H, Baumgartner R. Endoscopic detection of urinary bladder cancer with 5-aminolevulonic acid induced fluorescence. *J Urol* 1997; 157: 158.
26. Iguchi A, Kinoshita N, Masaki Z. In vivo detection by microscopic chromocystoscopy of concurrent urothelial atypia in superficial bladder cancer. *Br J Urol* 1992; 70: 152-155.
27. Leyh H, Marberger M, Pagano F, Bassi P, Sternberg CN, Pansadoro V, Conort P, Boccon-Gibod L. Results of a European multicenter trial comparing the BTA stat test to urine cytology in patients suspected of having bladder cancer. *J Urol* 1997; 157: 337.
28. Sánchez-Carbayo M, Herrero E, Megias J, Mira A, Espasa A, Chinchilla V, Soria F. Initial evaluation of the diagnostic performance of the new urinary bladder cancer antigen test as a tumor marker for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999; 161: 1110-1115.
29. Zippe C, Pandrangi L, Agarwal A. NMP22 is a sensitive, cost-effective test in patients at risk for bladder cancer. *J Urol* 1999; 161: 62-65.
30. Gardiner RA, Walsh MD, Allen V, Rahman S, Samaratunga MLTH, Seymour GJ, Lavin MF. Immunohistological expression of p53 in primary pT<sub>1</sub> transitional cell bladder cancer in relation to tumour progression. *Br J Urol* 1994; 73: 526-532.

31. Sanberg AA, Berger CS. Review of chromosome studies in urological tumors. II. cytogenetics and molecular genetics of bladder cancer. J Urol 1994; 151: 545-560.
32. TNM classification of malignant tumours, 5<sup>th</sup> edition. Sobin HL, Wittekind C. John Wiley, Sons Inc. New York 1997; Urogenital Tumours, 187-190.
33. Lutzeyer W, Rübber H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. J Urol 1982; 127: 250-252.
34. Lamm DL. BCG in perspective: Advances in the treatment of superficial bladder cancer. Eur Urol 1995; 27 (1): 2-8.
35. Fossa SD, Wæhre H, Aass N, Jacobsen A-B, Olsen DR, Ous S. Bladder cancer definitive radiation therapy of muscle-invasive bladder cancer. Cancer 1993; 72: 3036-3043.
36. Thrasher JB, Crawford ED. Current management of invasive and metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1993; 149: 957-972.
37. Splinter TA, Schroder FH, Denis L, Newling D, Jacqmin D, Hall RR, de Pauw M. A phase-II study of neoadjuvant chemotherapy in T3-4N0-XM0 transitional cell carcinoma of the bladder: a preliminary analysis. Eur Urol 1988; 14 (1): 24-26.
38. Allard P, Fradet Y, Têtu B, Bernard P, the Quebec Urology Research Group. Tumor-associated antigens as prognostic factors for recurrence in 382 patients with primary transitional cell carcinoma of the bladder. Clin Cancer Res 1995; 1: 1195-1202.
39. Casetta G, Piana P, Cavallini A, Vottero M, Tizzani A. Urinary levels of tumour associated antigens (CA 19-9, TPA and CEA) in patients with neoplastic and non-neoplastic urothelial abnormalities. Br J Urol 1993; 72: 60-64.
40. Iles RK, Persad R, Trivedi M, Sharma KB, Dickinson A, Smith P, Chard T. Urinary concentration of human chorionic gonadotrophin and its fragments as a prognostic marker in bladder cancer. Br J Urol 1996; 77: 61-69.

41. Mellon K, Wright C, Kelly P, Wilson CH, Neal DE. Bladder Cancer. Long-term outcome related to epidermal growth factor receptor status in bladder cancer. *J Urol* 1995; 153: 919-925.
42. Stein JP, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Esrig D, Freeman JA, Figueroa AJ, Skinner DG, Cote RJ. Prognostic markers in bladder cancer: A contemporary review of the literature. *J Urol* 1998; 160: 645-659.
43. Kırkalı Z, Eryigit M. Relationship of blood groups and transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol and Nephrol* 1993; 25(3): 255-257.
44. Pode D, Golijanin D, Sherman Y, Lebensart P, Shapiro A. Immunostaining of Lewis X in cells from voided urine, cytopathology and ultrasound for noninvasive detection of bladder tumors. *J Urol* 1998; 159: 389-393.
45. Crew JP. Vascular endothelial growth factor: An important angiogenic mediator in bladder cancer. *Eur Urol* 1999; 35: 2-8.
46. Eryigit M, Kırkalı Z. HLA antigens and transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Int* 1990; 45: 75-77.
47. Haussler MR. Vitamin D receptors: Nature and function. *Ann Rev Nutr* 1986; 6: 527-562.
48. Pike JW. Intracellular receptors mediate the biologic action of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Nut Rev* 1985; 43(6): 161-168.
49. Berger U, Wilson P, McClelland RA, Colston K, Haussler MR, Pike JW, Coombes RC. Immunocytochemical detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in normal human tissues. *J Clin End and Met* 1988; 67(3): 607-613.
50. Liu L, Ng M, Iacopino AM, Dunn ST, Hughes MR, Bourdeau JE. Vitamin D receptor gene expression in mammalian kidney. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5(5): 1251-1258.

51. Milde P, Hauser U, Simon T, Mall G, Ernst V, Haussler MR, Frosch P, Rauterberg EW. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in normal and psoriatic skin. *The J Inv Derm* 1991; 97(2): 230-239.
52. Krishnan AV, Feldman D. Stimulation of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor gene expression in cultured cells by serum and growth factors. *J Bone and Min Res* 1991; 6(10): 1099-1107.
53. Zineb R, Zhor B, Odile W, Marthe RR. Distinct, tissue-specific regulation of vitamin D receptor in the intestine, kidney and skin by dietary calcium and vitamin D. *Endocrinology* 1998; 139(4): 1844-1852.
54. Reinhardt TA, Horst R. Parathyroid hormone down-regulates 1,25-dihydroxyvitamin D receptors (VDR) and VDR messenger ribonucleic acid in vitro and blocks homologous up-regulation of VDR in vivo. *Endocrinology* 1990; 127(2): 942-948.
55. Flanders WD. Prostate cancer epidemiology. *Prostate* 1984; 5: 621-629.
56. Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res* 1990; 10: 1307-1312.
57. Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996; 56: 4108-4110.
58. Hedlund TE, Moffatt KA, Uskokovic MR, Miller GJ. Three synthetic vitamin D analogues induce prostate-specific acid phosphatase and prostate-specific antigen while inhibiting the growth of human prostate cancer cells in a vitamin D receptor-dependent fashion. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1331-1338.
59. Feldman D. Androgen and vitamin D receptor gene polymorphisms: the long and short of prostate cancer risk. *J Nat Cancer Inst* 1997; 89(2): 109-111.

60. Ingles SA, Coetzee GA, Ross RK, Henderson BE, Kolonel LN, Crocitto L, Wang W, Haile RW. Association of prostate cancer with vitamin D receptor haplotypes in African-Americans. *Cancer Res* 1998; 58: 1620-1623.
61. Ingles SA, Ross RK, Yu MC, Irvine RA, La Pera G, Haile RW, Coetzee GA. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Nat Cancer Inst* 1997; 89(2): 166-170.
62. Feldman D, Skowronski RJ, Peehl DM. Vitamin D and prostate cancer. *Diet and Cancer* 1995; 53-63.
63. Miller GJ, Stapleton GE, Hedlund TE, Moffatt KA. Vitamin D receptor expression, 24-hydroxylase activity, and inhibition of growth by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in seven human prostatic carcinoma cell lines. *Clin. Cancer Res* 1995; 1: 997-1003.
64. Fujioka T, Hasegawa M, Ishikura K, Matsushita Y, Sato M, Tanji S. Inhibition of tumor growth and angiogenesis by vitamin D<sub>3</sub> agents in murine renal cell carcinoma. *J Urol* 1998; 160: 247-251.
65. Nagakura K, Hayakawa M, Hata M, Nakamura H. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors and their relationship to histological features in renal cell carcinoma. *J Urol* 1987; 137: 1300-1303.
66. Trydal T, Bake A, Aksnes L, Aarskog D. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor measurement in primary renal cell carcinomas and autologous normal kidney tissue. *Cancer Res* 1988; 48: 2458-2461.
67. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical detection and distribution of the 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in rat reproductive tissues. *Histochem. Cell Biol* 1996; 105(1): 7-15.

68. Evans SRT, Nolla J, Hanfelt J, Shabahang M, Nauta RJ, Shchepotin IB. Vitamin D receptor expression as a predictive marker of biological behavior in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1591-1595.
69. Gerland C, Barrett-Connor E, Ross AH, Shekelle RB, Criqui MH, Paul O. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet* 1985; 9: 307-309.
70. Berger U, McClelland RA, Wilson P, Greene GL, Haussler MR, Pike JW, Colston K, Easton D, Coombes RC. Immunocytochemical determination of estrogen receptor, progesterone receptor, and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in breast cancer and relationship to prognosis. *Cancer Res* 1991; 51: 239-244.
71. Friedrich M, Rafi L, Tilgen W, Schmidt W, Reichrath J. Expression of 1,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> receptor in breast carcinoma. *J Hist & Cytochem* 1998; 46(11): 1335-1337.
72. Mangelsdorf DJ, Koeffler HP, Donaldson CA, Pike JW, Haussler R. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-induced differentiation in a human promyelocytic leukemia cell line (HL-60): Receptor-mediated maturation to macrophage-like cells. *J Cell Biol* 1984; 98: 391-398.
73. Hickish T, Cunningham D, Colston K, Millar BC, Sandle J, Mackay AG, Soukop M, Sloane J. The effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on lymphoma cell lines and expression of vitamin D receptor in lymphoma. *Br J Cancer* 1993; 68: 668-672.
74. Evans SRT, Houghton AM, Schumaker L, Brenner RV, Buras RR, Davoodi F, Nauta RJ, Shabahang M. Vitamin D receptor and growth inhibition by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human malignant melanoma cell lines. *J Surg Res* 1996; 61: 127-133.
75. Miller CW, Morosetti R, Campbell MJ, Mendoza S, Koeffler HP. Integrity of the 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in bone, lung, and other cancers. *Mol Carcinogenesis* 1997; 19: 254-257.

76. Ratnam AV, Bikle DD, Su MJ, Pillai S. Squamous carcinoma cell lines fail to respond to 1,25-dihydroxyvitamin D despite normal levels of the vitamin D receptor. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 522-525.
77. Sato T, Takusagawa K, Asoo N, Konno K. Effect of 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub> on metastasis of rat ascites hepatoma K-231. *Br J Cancer* 1984; 50: 123-125.
78. Colston KW, James SY, Ofori-Kuragu EA, Binderup L, Grant AG. Vitamin D receptors and anti-proliferative effects of vitamin D derivatives in human pancreatic carcinoma cells in vivo and in vitro. *Br J Cancer* 1997; 76(8): 1017-1020.
79. Reichrath J, Rafi L, Muller SM, Mink D, Reitnauer K, Tilgen W, Schmidt W, Friedrich M. Immunohistochemical analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in cervical carcinoma. *Histochem J* 1998; 30(8): 561-567.
80. Yabushita H, Hirata M, Noguchi M, Nakanishi M. Vitamin D receptor in endometrial carcinoma and the differentiation-inducing effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on endometrial carcinoma cell lines. *J Obstet Gynaecol Res* 1996; 22(6): 529-539.
81. Lefkowitz ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol* 1994; 23(6): 1133-1136.
82. Yudoh K, Matsui H, Tsuji H. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on tumor cell invasion to the extracellular matrix in human fibrosarcoma HT1080 cells and its correlation with laminin. *Tumor Biol* 1997; 18: 69-79.
83. Hermann GG, Andersen CB. Transitional cell carcinoma express vitamin D receptors. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 31: 161-166.
84. Sánchez de la Muela P, Rosell D, Aguera L, De Castro F, Isa W, Robles JE, Zudaire JJ, Berián JM. Superficial bladder cancer: Survival and prognostic factors. *Eur Urol* 1991; 20: 184-191.

85. Chen SS, Chen KK, Lin ATL, Chang YH, Wu HHH, Hsu THS, Chang LS. The significance of tumor grade in predicting disease progression in stage Ta transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Urol* 1996; 78: 209-212.
86. Jordan AM, Weingarten J, Murphy WM. Transitional cell neoplasms of the urinary bladder: Can biologic potential be predicted from histologic grading? *Cancer* 1987; 60: 2766-2774.
87. Heney NM, Proppe K, Prout GR, Griffin PP, Shipley WU. Invasive bladder cancer: Tumor configuration, lymphatic invasion and survival. *J Urol* 1983; 130: 895-897.
88. Cross HS, Bajna E, Bises G, Genser D, Kallay E, Pötzi R, Wenzl E, Wrba F, Roka R, Peterlik M. Vitamin D receptor and cytokeratin expression may be progression indicators in human colon cancer. *Anticancer Res* 1996; 16: 2333-2338.
89. Rocker D, Ravid A, Liberman UA, Garach-Jehoshua O, Koren R. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> potentiates the cytotoxic effect of TNF on human breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 106: 157-162.

**Ek 1: Yüzeyel mesane tümörlü olgular**

| Sıra | Olgu     | Yaş | Cins  | Evre (T) | Derece (G) | Kontrolde CIS | Tümör çapı (mm) | Tümör sayısı | İdrar sitolojisi | Yayılım       | Tekrarlama | İlerleme | Takip süresi (ay) | Hastalıklı sağkalım (ay) | Son durum | VDR |
|------|----------|-----|-------|----------|------------|---------------|-----------------|--------------|------------------|---------------|------------|----------|-------------------|--------------------------|-----------|-----|
| 1    | M. A.    | 42  | Kadın | a        | I          | Yok           | 30              | 2            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 115               | 84                       | Sağ       | -   |
| 2    | A. K.    | 42  | Erkek | a        | I          | Yok           | 35              | 1            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 90                | 19                       | Sağ       | ++  |
| 3    | M. A.    | 65  | Erkek | 1        | II         | Yok           | 20              | 4            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 84                | 6                        | Sağ       | ++  |
| 4    | C. D.    | 75  | Erkek | a        | I          | Var           | 25              | 3            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 84                | 17                       | Sağ       | +   |
| 5    | S. B.    | 60  | Erkek | 1        | II         | Yok           | 15              | 2            | Benign           | Akciğer+kemik | Var        | Var      | 20                | 3                        | Ölü       | +   |
| 6    | S. K.    | 60  | Erkek | 1        | I          | Yok           | 15              | 1            | Benign           | Yok           | Yok        | Yok      | 81                | 81                       | Sağ       | -   |
| 7    | S. M.    | 60  | Erkek | a        | I          | Yok           | 15              | 6            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 112               | 96                       | Sağ       | +   |
| 8    | V. K.    | 77  | Erkek | a        | II         | Yok           | 30              | 1            | Benign           | Yok           | Yok        | Yok      | 86                | 86                       | Ölü       | +   |
| 9    | A. Y.    | 62  | Erkek | a        | I          | Yok           | 25              | 1            | Benign           | Yok           | Yok        | Yok      | 84                | 84                       | Sağ       | +   |
| 10   | F. E.    | 39  | Kadın | a        | I          | Yok           | 20              | 1            | Benign           | Yok           | Yok        | Yok      | 84                | 84                       | Sağ       | -   |
| 11   | H. B.    | 65  | Erkek | 1        | III        | Var           | 40              | 3            | Malign           | Yok           | Var        | Yok      | 81                | 3                        | Sağ       | ++  |
| 12   | M. U.    | 50  | Erkek | a        | I          | Yok           | 20              | 1            | Malign           | Yok           | Var        | Yok      | 90                | 9                        | Sağ       | +   |
| 13   | Ö. Ö.    | 69  | Erkek | a        | I          | Yok           | 5               | 1            | Benign           | Yok           | Yok        | Yok      | 62                | 62                       | Sağ       | +   |
| 14   | L. B.    | 60  | Erkek | 1        | III        | Yok           | 60              | 15           | Malign           | Cilt          | Var        | Var      | 9                 | 3                        | Ölü       | +++ |
| 15   | M. A. S. | 68  | Erkek | 1        | III        | Yok           | 40              | 1            | Malign           | Yok           | Yok        | Yok      | 54                | 54                       | Sağ       | +   |
| 16   | M. C.    | 55  | Erkek | a        | II         | Yok           | 40              | 10           | Malign           | Yok           | Var        | Var      | 68                | 3                        | Sağ       | ++  |
| 17   | S. S.    | 70  | Erkek | 1        | II         | Yok           | 20              | 6            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 88                | 6                        | Sağ       | +   |
| 18   | S. T.    | 59  | Kadın | a        | I          | Yok           | 3               | 2            | Benign           | Yok           | Yok        | Yok      | 70                | 70                       | Sağ       | +   |
| 19   | V. B.    | 59  | Erkek | a        | I          | Yok           | 20              | 1            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 60                | 6                        | Sağ       | +   |
| 20   | S. B.    | 59  | Erkek | a        | I          | Yok           | 40              | 1            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 70                | 6                        | Sağ       | ++  |
| 21   | Ş. A.    | 53  | Erkek | 1        | II         | Yok           | 15              | 2            | Malign           | Yok           | Yok        | Yok      | 62                | 62                       | Sağ       | +   |
| 22   | N. K.    | 45  | Erkek | a        | I          | Yok           | 25              | 1            | Benign           | Yok           | Yok        | Yok      | 64                | 64                       | Sağ       | +   |
| 23   | C. K.    | 60  | Erkek | a        | I          | Yok           | 15              | 1            | Benign           | Yok           | Var        | Var      | 62                | 3                        | Sağ       | -   |
| 24   | Ş. O.    | 61  | Erkek | 1        | I          | Var           | 10              | 1            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 62                | 19                       | Sağ       | ++  |
| 25   | M. B.    | 65  | Erkek | 1        | II         | Yok           | 30              | 1            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 60                | 3                        | Sağ       | +++ |
| 26   | N. G.    | 40  | Erkek | a        | I          | Var           | 20              | 3            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 60                | 6                        | Sağ       | +   |
| 27   | A. R. K. | 70  | Erkek | a        | II         | Yok           | 20              | 2            | Benign           | Yok           | Yok        | Yok      | 15                | 15                       | Ölü       | ++  |
| 28   | S. M.    | 66  | Erkek | a        | I          | Yok           | 20              | 5            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 20                | 3                        | Sağ       | +   |
| 29   | N. T.    | 42  | Erkek | a        | I          | Var           | 20              | 1            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 56                | 6                        | Sağ       | +++ |
| 30   | R. G.    | 87  | Erkek | 1        | II         | Yok           | 10              | 1            | Benign           | Yok           | Yok        | Yok      | 40                | 40                       | Sağ       | ++  |

| Sıra | Olgu  | Yaş | Cins  | Evre (T) | Derece (G) | Kontrolde CIS | Tümör çapı (mm) | Tümör sayısı | İdrar sitolojisi | Yayılım       | Tekrarlama | İlerleme | Takip süresi (ay) | Hastalıklı sağkalım (ay) | Son durum | VDR |
|------|-------|-----|-------|----------|------------|---------------|-----------------|--------------|------------------|---------------|------------|----------|-------------------|--------------------------|-----------|-----|
| 31   | V. Y. | 58  | Erkek | a        | I          | Yok           | 10              | 1            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 53                | 18                       | Sağ       | -   |
| 32   | V. G. | 53  | Erkek | I        | I          | Var           | 10              | 1            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 51                | 3                        | Sağ       | -   |
| 33   | M. S. | 68  | Erkek | I        | III        | Var           | 10              | 2            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 52                | 6                        | Sağ       | -   |
| 34   | H. D. | 40  | Erkek | a        | I          | Var           | 15              | 6            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 50                | 18                       | Sağ       | ++  |
| 35   | N. G. | 60  | Erkek | a        | II         | Yok           | 30              | 3            | Benign           | Yok           | Yok        | Yok      | 50                | 50                       | Sağ       | ++  |
| 36   | H. Y. | 47  | Erkek | a        | II         | Yok           | 5               | 1            | Malign           | Yok           | Yok        | Yok      | 50                | 50                       | Sağ       | +   |
| 37   | H. A. | 62  | Erkek | a        | I          | Yok           | 20              | 1            | Benign           | Yok           | Yok        | Yok      | 9                 | 9                        | Sağ       | ++  |
| 38   | A. H. | 75  | Erkek | a        | I          | Var           | 8               | 1            | Malign           | Yok           | Var        | Yok      | 50                | 21                       | Ölü       | -   |
| 39   | A. V. | 57  | Erkek | I        | I          | Yok           | 70              | 6            | Malign           | Yok           | Var        | Yok      | 46                | 3                        | Ölü       | +++ |
| 40   | N. G. | 62  | Erkek | a        | I          | Yok           | 15              | 1            | Benign           | Yok           | Var        | Var      | 24                | 3                        | Ölü       | -   |
| 41   | V. B. | 50  | Erkek | I        | II         | Yok           | 50              | 1            | Malign           | Yok           | Var        | Var      | 48                | 3                        | Sağ       | +++ |
| 42   | Z. T. | 67  | Erkek | a        | I          | Yok           | 10              | 2            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 47                | 6                        | Sağ       | ++  |
| 43   | K. Ö. | 75  | Erkek | a        | I          | Yok           | 10              | 1            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 44                | 18                       | Sağ       | ++  |
| 44   | H. Ö. | 68  | Erkek | I        | II         | Yok           | 30              | 1            | Benign           | Akciğer       | Var        | Var      | 24                | 3                        | Ölü       | ++  |
| 45   | H. Y. | 66  | Kadın | a        | I          | Yok           | 100             | 3            | Malign           | Akciğer       | Var        | Var      | 18                | 3                        | Ölü       | +   |
| 46   | A. T. | 50  | Erkek | a        | I          | Yok           | 15              | 1            | Benign           | Yok           | Yok        | Yok      | 42                | 42                       | Sağ       | ++  |
| 47   | A. Ö. | 73  | Erkek | I        | III        | Yok           | 50              | 2            | Malign           | Yok           | Var        | Var      | 40                | 3                        | Sağ       | +++ |
| 48   | N. A. | 75  | Erkek | a        | I          | Yok           | 20              | 2            | Benign           | Yok           | Yok        | Yok      | 12                | 12                       | Sağ       | +   |
| 49   | S. U. | 62  | Erkek | a        | I          | Yok           | 15              | 1            | Benign           | Yok           | Yok        | Yok      | 26                | 26                       | Sağ       | +   |
| 50   | Z. Ç. | 62  | Erkek | a        | II         | Yok           | 30              | 3            | Malign           | Yok           | Var        | Yok      | 15                | 3                        | Sağ       | +   |
| 51   | S. B. | 59  | Erkek | a        | II         | Yok           | 35              | 1            | Malign           | Yok           | Yok        | Yok      | 36                | 36                       | Sağ       | ++  |
| 52   | A. C. | 69  | Erkek | I        | II         | Var           | 50              | 4            | Malign           | Yok           | Var        | Yok      | 36                | 3                        | Sağ       | ++  |
| 53   | R. C. | 52  | Erkek | a        | I          | Var           | 5               | 15           | Benign           | Akciğer+kemik | Var        | Var      | 26                | 3                        | Ölü       | ++  |
| 54   | A. T. | 36  | Erkek | a        | I          | Yok           | 20              | 2            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 24                | 6                        | Sağ       | +   |
| 55   | M. K. | 19  | Kadın | a        | II         | Yok           | 15              | 1            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 32                | 32                       | Sağ       | +   |
| 56   | A. T. | 79  | Erkek | a        | I          | Yok           | 30              | 2            | Benign           | Yok           | Var        | Yok      | 36                | 3                        | Sağ       | +   |
| 57   | S. K. | 42  | Kadın | I        | II         | Yok           | 5               | 2            | Benign           | Yok           | Var        | Var      | 32                | 3                        | Sağ       | ++  |
| 58   | I. K. | 75  | Erkek | I        | III        | Yok           | 20              | 1            | Malign           | Yok           | Yok        | Yok      | 33                | 33                       | Sağ       | ++  |
| 59   | C. Ç. | 62  | Erkek | I        | II         | Yok           | 20              | 1            | Malign           | Yok           | Var        | Yok      | 34                | 3                        | Sağ       | +   |
| 60   | E. E. | 75  | Erkek | a        | I          | Yok           | 15              | 1            | Benign           | Yok           | Yok        | Yok      | 31                | 31                       | Sağ       | +   |

| Sıra | Olgu     | Yaş | Cins  | Evere (T) | Derece (G) | Kontrolde CIS | Tümör çapı (mm) | Tümör sayısı | İdrar sitolojisi | Yayılım | Tekrarlama | İlerleme | Takip süresi (ay) | Hastalıklı sağkalm (ay) | Son durum | VDR |
|------|----------|-----|-------|-----------|------------|---------------|-----------------|--------------|------------------|---------|------------|----------|-------------------|-------------------------|-----------|-----|
| 61   | M. S.    | 42  | Erkek | a         | I          | Yok           | 20              | 1            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 28                | 28                      | Sağ       | +   |
| 62   | D. A.    | 61  | Erkek | 1         | II         | Yok           | 20              | 3            | Malign           | Yok     | Yok        | Yok      | 29                | 29                      | Sağ       | +   |
| 63   | R. Y.    | 75  | Erkek | a         | I          | Yok           | 40              | 1            | Benign           | Yok     | Var        | Yok      | 28                | 24                      | Sağ       | ++  |
| 64   | A. Ö.    | 50  | Erkek | a         | II         | Yok           | 20              | 7            | Malign           | Yok     | Var        | Yok      | 28                | 3                       | Sağ       | +   |
| 65   | R. O.    | 58  | Erkek | a         | I          | Yok           | 40              | 1            | Malign           | Yok     | Var        | Yok      | 28                | 3                       | Sağ       | +   |
| 66   | F. B.    | 53  | Erkek | a         | II         | Yok           | 15              | 1            | Malign           | Yok     | Var        | Yok      | 26                | 12                      | Sağ       | +   |
| 67   | N. G.    | 59  | Erkek | a         | II         | Yok           | 60              | 1            | Malign           | Yok     | Yok        | Yok      | 12                | 12                      | Sağ       | +   |
| 68   | M. G.    | 71  | Erkek | a         | II         | Yok           | 30              | 2            | Benign           | Yok     | Var        | Yok      | 24                | 21                      | Sağ       | ++  |
| 69   | Ş. İ.    | 71  | Erkek | a         | II         | Yok           | 20              | 5            | Benign           | Yok     | Var        | Yok      | 24                | 21                      | Sağ       | +   |
| 70   | N. Y.    | 61  | Erkek | a         | II         | Yok           | 10              | 1            | Benign           | Yok     | Var        | Yok      | 24                | 16                      | Sağ       | +   |
| 71   | İ. A.    | 64  | Erkek | a         | II         | Yok           | 20              | 2            | Benign           | Yok     | Var        | Yok      | 23                | 6                       | Sağ       | -   |
| 72   | M. K.    | 66  | Erkek | a         | I          | Yok           | 20              | 1            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 12                | 12                      | Sağ       | +   |
| 73   | N. K.    | 67  | Erkek | 1         | III        | Yok           | 50              | 1            | Malign           | Yok     | Yok        | Yok      | 20                | 20                      | Sağ       | -   |
| 74   | M. A.    | 72  | Erkek | 1         | II         | Yok           | 10              | 2            | Malign           | Yok     | Yok        | Yok      | 19                | 19                      | Sağ       | +   |
| 75   | A. K. K. | 78  | Erkek | a         | I          | Yok           | 10              | 3            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 16                | 16                      | Sağ       | +   |
| 76   | N. R.    | 32  | Kadın | a         | I          | Yok           | 2               | 1            | Benign           | Yok     | Var        | Yok      | 14                | 12                      | Sağ       | -   |
| 77   | Ü. A.    | 53  | Erkek | a         | I          | Yok           | 10              | 1            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 12                | 12                      | Sağ       | -   |
| 78   | H. K.    | 69  | Erkek | a         | II         | Yok           | 30              | 1            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 12                | 12                      | Sağ       | -   |
| 79   | S. K.    | 65  | Erkek | a         | I          | Yok           | 10              | 2            | Malign           | Yok     | Var        | Yok      | 3                 | 3                       | Sağ       | +   |
| 80   | S. K.    | 60  | Erkek | a         | I          | Yok           | 5               | 1            | Benign           | Yok     | Var        | Yok      | 11                | 3                       | Sağ       | +   |
| 81   | M. D.    | 46  | Erkek | a         | II         | Yok           | 15              | 1            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 9                 | 9                       | Sağ       | +   |
| 82   | İ. Ö.    | 66  | Erkek | a         | I          | Yok           | 10              | 4            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 7                 | 7                       | Sağ       | +   |
| 83   | H. B.    | 68  | Kadın | 1         | III        | Yok           | 60              | 1            | Benign           | Yok     | Var        | Yok      | 43                | 3                       | Sağ       | ++  |
| 84   | M. K.    | 60  | Erkek | a         | II         | Yok           | 10              | 3            | Benign           | Yok     | Var        | Yok      | 31                | 3                       | Sağ       | ++  |
| 85   | Ş. A.    | 57  | Kadın | a         | I          | Yok           | 50              | 3            | Benign           | Yok     | Var        | Yok      | 36                | 3                       | Sağ       | +   |
| 86   | A. S.    | 64  | Kadın | a         | I          | Yok           | 5               | 6            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 48                | 48                      | Sağ       | +   |
| 87   | N. E.    | 66  | Kadın | a         | II         | Yok           | 25              | 1            | Benign           | Yok     | Var        | Yok      | 64                | 20                      | Sağ       | +   |
| 88   | E. B.    | 63  | Kadın | a         | I          | Yok           | 8               | 2            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 21                | 21                      | Sağ       | +   |
| 89   | H. A.    | 79  | Kadın | 1         | II         | Yok           | 25              | 9            | Malign           | Yok     | Var        | Yok      | 67                | 3                       | Sağ       | +   |
| 90   | F. B.    | 50  | Erkek | a         | I          | Yok           | 8               | 2            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 24                | 24                      | Sağ       | +   |

| Sıra | Olgu  | Yaş | Cins  | Evre (T) | Derece (G) | Kontrolde CIS | Tümör çapı (mm) | Tümör sayısı | İdrar sitolojisi | Yayılım | Tekrarlama | İlerleme | Takip süresi (ay) | Hastahsız sağkalım (ay) | Son durum | VDR |
|------|-------|-----|-------|----------|------------|---------------|-----------------|--------------|------------------|---------|------------|----------|-------------------|-------------------------|-----------|-----|
| 91   | N. Ş. | 62  | Kadın | 1        | I          | Yok           | 40              | 6            | Benign           | Yok     | Var        | Yok      | 84                | 6                       | Sağ       | ++  |
| 92   | M. E. | 54  | Erkek | 1        | II         | Yok           | 50              | 4            | Malign           | Yok     | Yok        | Yok      | 84                | 84                      | Sağ       | +   |
| 93   | O. A. | 45  | Erkek | 1        | II         | Yok           | 40              | 20           | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 72                | 72                      | Sağ       | +   |
| 94   | B. Ö. | 50  | Erkek | 1        | I          | Yok           | 30              | 3            | Malign           | Yok     | Yok        | Yok      | 67                | 67                      | Sağ       | ++  |
| 95   | İ. B. | 49  | Erkek | 1        | II         | Yok           | 35              | 25           | Malign           | Yok     | Var        | Yok      | 63                | 3                       | Sağ       | +   |
| 96   | A. A. | 32  | Erkek | a        | I          | Yok           | 60              | 6            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 40                | 40                      | Sağ       | -   |
| 97   | A. T. | 61  | Erkek | a        | I          | Yok           | 5               | 2            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 19                | 19                      | Sağ       | +   |
| 98   | D. T. | 70  | Erkek | a        | I          | Yok           | 10              | 2            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 19                | 19                      | Sağ       | ++  |
| 99   | C. I. | 67  | Erkek | a        | II         | Yok           | 40              | 2            | Malign           | Yok     | Yok        | Yok      | 24                | 24                      | Sağ       | +++ |
| 100  | M. A. | 56  | Erkek | a        | I          | Yok           | 10              | 2            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 21                | 21                      | Sağ       | +   |
| 101  | Y. A. | 65  | Erkek | a        | I          | Yok           | 20              | 1            | Benign           | Yok     | Var        | Yok      | 26                | 3                       | Sağ       | +++ |
| 102  | E. S. | 46  | Kadın | a        | II         | Yok           | 60              | 2            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 108               | 108                     | Sağ       | ++  |
| 103  | P. F. | 50  | Kadın | a        | I          | Yok           | 10              | 1            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 24                | 24                      | Sağ       | +   |
| 104  | Z. Ö. | 66  | Kadın | a        | I          | Yok           | 10              | 2            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 48                | 48                      | Sağ       | +   |
| 105  | K. Y. | 63  | Kadın | a        | I          | Yok           | 40              | 5            | Benign           | Yok     | Yok        | Yok      | 49                | 49                      | Sağ       | +   |

- : VDR bulunmuyor,  
+ : VDR %33'den az,  
++ : VDR %34-66 arasında,  
+++ : VDR %66'dan fazla bulunuyor.

## Ek 2: Kontrol grubu

| SIRA | AD SOYAD | YAŞ | CİNS  | PATOLOJİ                 | VDR |
|------|----------|-----|-------|--------------------------|-----|
| 1    | R. M.    | 71  | Kadın | Hafif displazi           | -   |
| 2    | A. İ.    | 54  | Kadın | Skuamöz metaplazi        | +   |
| 3    | M. F. T. | 65  | Kadın | Kronik sistit            | ++  |
| 4    | G. D.    | 62  | Kadın | Aktif kronik enflamasyon | -   |
| 5    | E. K.    | 43  | Kadın | Hafif displazi ve sistit | +++ |
| 6    | S. Ç.    | 35  | Kadın | Kronik sistit            | +   |
| 7    | R. K.    | 66  | Kadın | Mesane mukozası          | +   |
| 8    | E. Ö.    | 58  | Erkek | Kronik sistit            | +   |
| 9    | U. C.    | 29  | Erkek | Kronik sistit            | +   |
| 10   | M. T.    | 46  | Erkek | Hafif displazi ve sistit | ++  |
| 11   | R. T.    | 68  | Erkek | Aktif kronik enflamasyon | +   |
| 12   | V. B.    | 53  | Erkek | Akut enflamasyon         | +   |
| 13   | B. K.    | 67  | Erkek | Sistit                   | -   |
| 14   | F. M.    | 75  | Erkek | Sistit                   | +   |
| 15   | A. A.    | 54  | Erkek | Hafif displazi           | +   |
| 16   | K. C.    | 33  | Erkek | Mesane mukozası          | +   |
| 17   | N. İ.    | 68  | Erkek | Kronik sistit            | -   |
| 18   | A. U.    | 47  | Erkek | Hafif displazi           | -   |
| 19   | T. Ç.    | 67  | Erkek | Aktif kronik enflamasyon | -   |
| 20   | Ş. D.    | 64  | Erkek | Sistit                   | ++  |
| 21   | B. K.    | 65  | Erkek | Hafif displazi           | +   |
| 22   | A. Ö.    | 70  | Erkek | Mesane mukozası          | -   |
| 23   | A. T.    | 56  | Erkek | Akut enflamasyon         | +   |
| 24   | F. G.    | 54  | Erkek | Mesane mukozası          | -   |
| 25   | M. C.    | 63  | Erkek | Hafif displazi           | -   |
| 26   | T. E.    | 70  | Erkek | Kronik enflamasyon       | ++  |
| 27   | F. Ç.    | 37  | Erkek | Hafif displazi           | +   |
| 28   | C. Ö.    | 71  | Erkek | Mesane mukozası          | ++  |
| 29   | M. A. K. | 19  | Erkek | Mesane mukozası          | +   |
| 30   | K. S.    | 70  | Erkek | Mesane mukozası          | -   |

- : VDR bulunmuyor,  
+ : VDR %33'den az,  
++ : VDR %34-66 arası,  
+++ : VDR %66'dan fazla bulunuyor.