

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

**PRİMER pT1 MESANE ÜROTELYAL KANSERDE  
NÜKS VE PROGRESYON İÇİN PROGNOSTİK  
GÖSTERGE OLARAK HYAL-1**

**Dr.ELNUR MAMMADOV**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2011**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ  
ANABİLİM DALI

**PRİMER pT1 MESANE ÜROTELYAL KANSERDE  
NÜKS VE PROGRESYON İÇİN PROGNOSTİK  
GÖSTERGE OLARAK HYAL-1**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.ELNUR MAMMADOV**

**TEZ SORUMLUSU: DOÇ. DR. GÜVEN ASLAN**

**İZMİR-2011**

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof. Dr. Adil Esen, Prof. Dr. İlhan Çelebi, Prof. Dr. Murat Sade, Prof. Dr. Ziya Kırkalı, Prof. Dr. Uğur Mungan, Doç. Dr. Güven Aslan, Doç. Dr. Aykut Kefi ve Öğr. Gör. Uzm. Dr. Ömer Demir'e teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında her aşamada büyük desteklerini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan hocalarım Doç. Dr. Güven Aslan, Prof. Dr. Burçin Tuna, Prof. Dr. Kutsal Yörükoğlu'na ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince yaptığım işten büyük keyif almamı sağlayan ve eğitimim boyunca uyum içinde çalıştığım arkadaşlarım Uzm. Dr. Bora İrer, Uzm. Dr. Hikmet Köseoğlu, Uzm. Dr. Sertaç Çimen, Uzm. Dr. İsmail Özdemir, Uzm. Dr. Ahmet Cihan, Uzm. Dr. Asif Cahangirov, Uzm. Dr. Ozan Bozkurt, Uzm. Dr. Hatice Sıçramaz, Uzm. Dr. Bilgin Öztürk, Ruhi Güngör, Dr. Önder Çınar, Dr. Onur Kizer, Dr. Sedat Eğriboyun, Dr. Şakir Ongün, Dr. Volkan Şen, Dr. Serdar Çelik, Dr. Sedat Karakoç, klinik ve ameliyathane hemşireleri ile personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman maddi ve manevi desteği ile yanımda olan ve zor zamanlarımda desteğini esirgemeyen babama, anneme, kardeşlerime, eşime ve kızıma en büyük teşekkürler...

**Dr. Elnur Mammadov**

## İÇİNDEKİLER

1. Tablo, Resim .....	II
2. Kısaltmalar .....	III
3. Özet .....	1
4. Özet (İngilizce) .....	3
5. Giriş ve Amaç.....	5
6. Genel Bilgiler .....	7
7. Gereç ve Yöntemler .....	32
8. Bulgular.....	35
9. Tartışma, Sonuç ve Öneriler .....	39
10. Kaynaklar .....	43

## **TABLO, RESİM**

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

**Tablo 2.** Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) sınıflaması

**Tablo 3.**Nüks ve progresyon skorlarını hesaplamak için kullanılan faktörlerin sayısal ağırlıklar

**Tablo 4.** Toplam skora göre nüks ve progresyon olasılığı

**Tablo 5.** Kasa İnvaze olmayan mesane tümörlerinde risk grupları (EAU 2002)

**Tablo 6.**EAU risk gruplarındaki risk ve progresyon oranları

**Tablo 7.** Hasta bilgileri

**Tablo 8.**HYAL-1: derece, eşlik eden KİS varlığında, tümör çapında, tümör sayında, cinsiyet ve yaş parametrelerinde boyama özelliği

**Tablo 9.** HYAL-1 ve klinik patolojik parametrelerin nüks tablosu

**Tablo 10.** HYAL-1 ve klinik patolojik parametrelerin progresyon tablosu

**Resim 1.** HYAL-1 ekspresyonu

## **KISALTMALAR**

- KİS: karsinoma insitu  
KİOMK: Kasa invaziv olmayan mesane kanseri  
TUR-Mt: Transüretral mesane tümörü rezeksiyon  
BCG: Bacillus Calmette-Guerin  
EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği  
HYAL-1: Hyaluronoglucosaminidase 1  
HA: Hyaluronik asid  
DNA: Deoksiribonükleik asit  
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü  
BTA: Bladder tumor antigen  
FISH: Floresan in situ hibridizasyon  
Re-TUR: Yinelen transüretral rezeksiyon  
EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü  
FGFR3: Fibroblast büyüme faktörü reseptörü-3  
EAU: Avrupa Üroloji Birliği

# **PRİMER pT1 MESANE ÜROTELYAL KANSERDE NÜKS VE PROGRESYON İÇİN PROGNOSTİK GÖSTERGE OLARAK HYAL-1**

**Dr. Elnur MAMMADOV**

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, İnciraltı, İzmir**

## **AMAÇ**

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde nüks ve progresyonu etkileyen faktörlerden bahsedilmiş, çeşitli çalışmalar yapılarak önemleri hakkında değişik sonuçlar yayınlanmıştır. Çalışmamızda pT1 mesane ürotelyal kanserlerde immünohistokimyasal yöntemle HYAL-1 düzeylerinin nüks ve progresyonun tahminindeki rolünü saptamayı amaçladık.

## **YÖNTEM**

Çalışmamıza kliniğimizde pT1 mesane ürotelyal kanseri tanısı alan, patoloji arşivinden kanserli doku parafin bloklarına ulaşılan ve takip bilgileri olan 89 hasta dahil edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, derece, eşlik eden KİS varlığı, tümör boyutu, tümör sayısı açısından değerlendirildi.

Çalışma kapsamına alınan olgulara ait H&E boyalı preparatlar arşivden çıkarılarak 2004 DSÖ sınıflamasına göre yeniden derecelendirildi. İki patolog tarafından HYAL-1 ekspresyonu immunohistokimya ile değerlendirildi ve boyama yoğunluğu için derecelendirildi.

## **BULGULAR**

Takip süresinde (median takip süresi 36 ay) 89 hastanın 38'inde(%42,7) nüks, 22'sinde (%24,7) progresyon saptandı. Çalışmaya dahil edilen 89 T1 mesane kanserli hastanın dokularının HYAL-1'le boyama özelliklerine bakıldığında; 82'si (%92,1) yüksek ekspresyon (10 olguda +2 ve 72 olguda +3), sadece 7'si (%7,9) düşük ekspresyon (1 olguda 0 ve 6 olguda +1) olarak değerlendirildi. Derece, eşlik eden KİS varlığı, tümör sayısı, tümör boyutu, yaş ve cinsiyet gibi parametrelerin HYAL-1'le boyama özellikleri istatistiksel olarak anlamlı değildi. T1 mesane ürotelyal kanserlerde HYAL-1 ekspresyonunun nüks ve progresyon öngörmedeki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığını saptadık. T1 mesane ürotelyal kanserlerde klinik patolojik parametrelerden sadece eşlik eden KİS varlığının (p=0,021) nüks üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptarken, derecenin (p=0,005) ve eşlik eden KİS varlığının (p=0,003) progresyonla anlamlı ilişki gösterdiğini tespit ettik.

## **SONUÇ**

Çalışmamızda HYAL-1 ekspresyonunun T1 mesane ürotelyal kanserlerde nüks ve progresyonu ön görmede rolünün olmadığını saptadık.

**Anahtar kelimeler:** HYAL-1,mesane kanseri, evre pT1,nüks, progresyon



## **HYAL -1 as a prognostic factor for recurrence and progression in primary T1 bladder urothelial cancer.**

**Dr. Elnur MAMMADOV**

**Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Urology, Inciralti, Izmir**

### **OBJECTIVE**

There have been lots of studies about the prognostic factors recurrence and progression of bladder tumors without muscle invasion and various results on their importance have been published. In this study we aimed to evaluate the prognostic value of HYAL-1 in T1 urothelial bladder tumors.

### **METHODS**

Eighty nine T1 urothelial bladder cancer patients whose paraffin blocks had been obtained from pathology archives and follow up informations had been registered prospectively were included in our study. Age, sex, grade, presence of accompanying CIS, tumor size and number of tumor were evaluated.

Hematoxylin-eosin stained slights of tissue specimens obtained by the included patients were re-examined in terms of 2004 WHO classification. HYAL-1 expression was detected and graded for staining density by 2 pathologists.

### **RESULTS**

By the follow up (median follow up 36 months) 38 (42,7%) of 89 patients had recurrence, 22 (24,7%) had progression. Among 89 patients, 82 (92.1%) had high grade staining scores (+2 n=10, +3 n=72) and only 7 patients had low grade staining (0 n=1, +1 n=6). Tumor Grade, accompanying CIS, multiplicity, age and sex were not found to have significantly related with HYAL-1 staining features. HYAL-1 expression was not statistically effective for predicting recurrence and progression in T1 urothelial bladder cancer. Among various clinic pathological parameters only accompanying CIS (p=0,021) was statistically significant on recurrence; grade (p=0,005) and accompanying CIS (p=0,003) were found significantly related with progression.

## **CONCLUSION**

In our study we found that HYAL-1 expression has no role on predicting recurrence and progression in T1 urothelial bladder cancer.

**Key words:** HYAL-1, bladder cancer, T1, rekürrens, progresyon

## GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri üriner sistemi en sık etkileyen kanserlerden biridir. Mesane kanseri erkeklerde prostat, akciğer, kolorektal kanserlerden sonra sıklığına göre dördüncü (%6,6), kadınlarda dokuzuncu (%2) en sık görülen kanserdir (1).

Mesane kanserinin % 90'ından fazlası urotelyal karsinom olup, ilk tanı anında hastaların %70–80 kas invaziv olmayan kanserlerdir. Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin yaklaşık %70'i Ta, %20'si T1 lezyon ve %10'u (KİS) karsinoma insitudur (2).

Kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) olarak sınıflandırılmış ve sınırlandırılmış hasta grubuna(Ta,T1,KİS) klinik çeşitli davranış gösteren geniş bir tümör spekturumu dâhil edilmiştir. Düşük evre Ta lezyonlar tipik olarak nüks eder ancak kasa invazyon nadirdir. T1 tümörler, bir tarafta cerrahi olmayan stratejilere cevap veren diğer tarafta daha agresif tedavi ve takibin gerektiği hastalardan oluşan heterojen, önceden belli olmayan bir popülasyonu ifade eder. T1 tümörler genelde yüksek dereceli tümörler olmakla beraber, sadece transüretal mesane tümörü rezeksiyon(TUR-Mt) yapılan ve intravezikal tedavi verilmeyen yüksek dereceli T1 lezyonların % 80'inde nüks ve % 50'sinde progresyon saptanmaktadır (3). Adjuvan intravezikal bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisi sadece TUR-Mt'e göre nüksü %30 azaltır ve progresyonu geciktirir (4). Yakın takip ve yoğun intravezikal tedaviye rağmen uzun dönemde bu hastaların % 53'u kas invaziv hale gelmekte ve 1/3'u hastalık nedeniyle ölmektedir (5).

KİOMK'i yönetiminin amacı, rekürrens ve progresyonu kontrol etmek ve invaziv tümörleri olası en erken evrede tanımlamaktır. 2006 yılında hastaların kısa dönem ve uzun dönem nüks ve progresyon risklerinin değerlendirilmesini kolaylaştırmak için Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği (EORTC) ürologların her hasta için bireysel riskleri kolayca hesaplamasını sağlayacak parametrelili belirlemiştir (6). Kullanılan klinik ve patolojik parametreler tümör sayısı, tümör boyutu, daha önceki nüks oranı, T evresi, KİS ve tümör derecesidir (6).

Ancak hastalığın heterojen yapısı klinik ve patolojik prognostik parametrelerin görevini sınırlı kılmaktadır. Bu nedenle mesane kanserinin prognozunu belirlemede, halen klinik uygulamada yerini bulmayan moleküler belirteçlere gereksinim duyulmaktadır (7, 8, 9).

Hyaluronoglucosaminidase 1 (HYAL-1)ve Hyaluronik asid(HA) parçalayan hyaluronidaz(HAase) ailesinin enzimlerinden biridir. Hyaluronik asid tekrarlayan disakkarid birimleri D-glukuronat ile N-asetil-D- glukozaaminden yapılmıştır. Bir glikozaminoglikan olan HA fizyolojik özellikleri yanı sıra spesifik hücre yüzey reseptörlerine (CD44, RHAMM) bağlanarak hücre adezyon, migrasyon ve proliferasyonunda rol alır (10,11,12). Pek çok

tümörde HA konsantrasyonu yükselir ve değişik karsinomlar için tanısal ve progrestik bir belirleyicidir (13–21).

İnsan genomunda altı hiyalüronidaz enzimi bulunur ve %40 oranında birbirilerine benzer. Bu enzimler insan kromozomunda 3p21.3 (HYAL–1,HYAL–2 ve HYAL–3) ve 7q31.3 (HYAL–4, HYALP1, PH2O) üzerinde olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır (22,23).

Tümör hücrelerinin HYAL–1 eksprese ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (24). Mesane kanserli hastalarda artmış hyaluronidaz düzeyleri mesane tümör hücrelerinde transkripsiyonel ve protein düzeylerinde HYAL1 ekspresyonunun artmasına bağlıdır (24–26). HYAL1'in tümör büyümesi, infiltrasyonu ve anjiyogenezisi için moleküler belirleyicilerden biri olduğu gösterilmiştir (27,28). Örneğin mesane ve prostat kanser hücrelerinde antisens cDNA transfeksiyonuyla HYAL1 ekspresyonunu bloke etmek hücre proliferasyonunu azaltmakta, hücre siklusunu durdurmakta (G2-M fazı) ve tümör hücrelerinin invaziv aktivitesini azaltmaktadır (27,28).

HYAL–1 ekspresyonu prostat kanser progresyonu için potansiyel progrestik belirleyici ve mesane kanserinde kas invazyonu gelişiminde ve nüksü tahmin için bir progrestik belirleyici olduğu gösterilmiştir (29–31).

Çalışmamızda HYAL-1'in evre T1 mesane urotelyal kanseri hastalarda nüks ve progresyonun tahmininde progrestik gösterge olarak önemini araştırdık.

## **GENEL BİLGİLER**

### **Epidemioji, Etioloji, Risk faktörleri**

Mesane kanseri, her yıl tahmini 350.000 yeni olgu ve her yıl görülen yaklaşık 150.000 ölümlle, dünyada dokuzuncu en sık tanı konan kanserdir (32). En yüksek insidans gelişmiş ülkelerde görülmekle birlikte, mesane kanseri insidansı coğrafi bölgeler arasında değişiklik göstermektedir (32). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 2009 yılında, 70.000'den fazla yeni olgu ve bildirilen 14.000'den fazla ölümlle, beşinci en sık tanı konan malignitedir (1).

Mesane kanseri erkeklerde prostat, akciğer, kolorektal kanserlerden sonra sıklığına göre dördüncü (%6,6), kadınlarda dokuzuncu (%2) en sık görülen kanserdir (1).

Mesane kanseri herhangi yaşta ortaya çıkabilir, genellikle orta yaşlı ve yaşlı insanların hastalığıdır. Yeni tanı alan hastaların yaklaşık % 90'ı 60 yaş ve üstündedir, 35 yaşın altında nadir görülür. ABD'de ortalama tanı koyulma yaşı 72'dir (33).

### **Sigara**

Sigara içme mesane kanseri için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Sigara günümüzde, tüm mesane kanserlerinin %30-%50'sinden sorumludur ve mesane kanseri riskini ortalama 2-4 kat artırır. Sigara içicilik süresi ve mesane kanseri riski arasında doğrudan bir ilişki vardır. Yirmi yıl sonunda risk yaklaşık 2kat, 40 yıl sonunda ise 5 kat mesane kanseri olma riski artar (34).

Sigarayı bıraktıktan sonra göreceli kanser riski zamanla azalır. Başlangıçta ani ve hızlı bir düşüş olur: 1-4 yıl sonra mesane kanseri riski %30 azalmıştır. Ancak, risk hiçbir zaman hiç sigara içmeyenler düzeyine inmez. Sigarayı bıraktıktan 25 yıl sonra bile risk içmeyenlere göre hala yüksektir (35).

Sigara içinde bulunan mesane tümörü oluşumundan sorumlu karsinojenler tam olarak aydınlatılamamakla birlikte polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler (arilaminler) N-nitroso bileşikleri ve ansature aldehitler, sigarada bulunan potansiyel karsinojenlerdir (36,37). Sigara içenler ile içmeyen mesane kanserli hastalar değerlendirildiğinde p53 gen mutasyonlarının yer ve tipleri arasında fark gözlenmezken, mutasyon oluşumunun sigara içenlerde daha sık olduğu görülmüştür (38).

### **Mesleki ve Çevresel Karsinojenler**

Mesleki maruziyetlerin bütün mesane kanserlerinin %20 kadarında rol oynadığı tahmin edilmektedir (39). Alüminyum, boya, petrol, lastik ve tekstil endüstrilerine kullanılmakta olan

amino kökenli aromatik hidrokarbon, beta-naftilamin, 2- naftilamin, benzidin, ksenilamin, 4-nitro-difenil, 4-aminobifenil, ve 2-asetil aminofluoran insanlar için kanserojen özellik taşımaktadır (39).

### **Şistozomiazis**

Kronik Şistozomiazis mesanede hiperplazi, metaplazi, displazi ve klinik mesane kanser gelişimiyle ilişkilidir (40). Şistozomiazis endemik olduğu bölgelerde mesane kanseri en sık görülen solid kanserdir (40). Şistozomiazis ile ilişkili mesane kanserleri sıklıkla p53 ve siklin-bağımlı kinaz inhibitör -2 tümör baskılayıcı gen mutasyonlarıyla ilişkilidir (41).

### **Radyoterapi**

Radyoterapi mesane kanserinin gelişimi açısından bir risk faktörüdür. Over kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda cerrahiye göre mesane kanseri riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (42). Prostat kanseri sonrası radyoterapi alan hastalarda uzun dönemde mesane kanseri gelişme riski cerrahiye kıyaslandığında %50 daha fazla olduğu bildirilmiştir (43).

### **Siklofosfamid**

Alkilleyici bir ajan olan siklofosfamid malin ve malin olmayan hastalıklarda kullanılmış ve hayvanlarda mesane tümörü oluşumuna neden olmuştur. İnsan mesane tümörleri ile de ilişkisi tespit edilmiştir (44). Siklofosfamidin üriner metaboliti olan akrolein bir karsinojendir. Bu maddelerin sebep olduğu tümörler daha ilk tanı koyulduğunda mesane kasını infiltre etmişlerdir. Latent süre 6–13 yıldır. Deneysel hayvan çalışmaları 2- mercaptoethanesulfonic (Mesna) kullanımının mesane tümörü gelişime riskini azaltabildiğini göstermiştir (45).

### **Arsenik**

Arsenik ve mesane kanseri ilişkisini destekleyen birçok epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur (46,47). Arseniğin mesane kanseri oluşturma mekanizması tam olarak aydınlatmamış olmakla birlikte, kromozomal değişiklikler ve Deoksiribonükleik asit (DNA) tamir mekanizmalarındaki aksamadan şüphelenmiştir. Maruz kalınan arsenik dozu ile kromozom değişikliği sayısı, kanser derecesi ve evresi arasında doğrudan ilişki saptanmıştır (48).

## **Mesane kanserinde patoloji**

Mesane kanserlerin yaklaşık %90'ı ürotelyal epitel kaynaklıdır. Geriye kalan kısmı non-ürotelyal (%5–10) kanserlerdir(49). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul edilmiş mesane kanseri sınıflanması Tablo1'de gösterilmiştir (49). Günümüzde mesanenin ürotelyal neoplazileri için Uluslararası Üropatoloji Uzmanları Birliği'nin (İSUP) tarafından önerilen (50) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından revize edilmiş (51) ve kabul edilmiş (49) sınıflanma sistemi yaygınlık kazanmaktadır. Tablo 2

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

<b>Ürotelyal Tümörler</b>	<b>Glandüler Neoplaziler</b>
İnfiltratif ürotelyal karsinom	Adenokarsinom
Skvamöz differansiyasyonlu	Enterik
Glandüler differansiyasyonlu	Müsinöz
Trofoblastik differansiyasyonlu	Taşlı yüzük hücreli
“Nested”	Berrak hücreli
Mikrokistik	Villöz adenom
Mikropapiller	<b>Nöroendokrin Tümörler</b>
Lenfoepitelyoma benzeri	Küçük hücreli karsinom
Lenfoma benzeri	Karsinoid
Plazmositoid	Paraganglioma
Sarkomatoid	<b>Melanositik Tümörler</b>
Dev hücreli	Malign Melanom
Andifferansiye	Nevüs
Non-invaziv ürotelyal karsinom	<b>Mezenkimal Tümörler</b>
Ürotelyal karsinoma in-situ	Rabdomyosarkom
Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek gderece	Leiyomyosarkom
Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük derece	<b>Anjiosarkom</b>
Non-invaziv papiller ürotelyal neoplazi, düşük malignite potansiyelli	Osteosarkom
Ürotelyal papillom	Malign fibröz histiositom
İnverted ürotelyal papillom	Leiyomyom
<b>Skvamöz Neoplaziler</b>	Hemanjiom
Skvamöz hücreli karsinom	Diğerleri
Verrüköz karsinom	<b>Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler</b>
Skvamöz hücreli papillom	Lenfoma
	Plazmositom
	<b>Değişik tümörler</b>
	Skene, Cowper ve Littre bezleri karsinomu
	Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayılımları



**Tablo 2.** Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) sınıflaması

<b>Normal</b>
<b>Hiperplazi</b>
Düz (“flat”)
Papiller
<b>Atipili düz lezyonlar</b>
Reaktif (enflamatuar atipi)
Anlamı bilinmeyen atipi
Displazi (Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi)
Karsinoma in situ (Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi)
<b>Papiller neoplaziler</b>
Papillom
İnverted papillom
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom
<b>İnvaziv neoplaziler</b>
Lamina propria invazyonu
Muskularis propria invazyonu

**Papillom** tamamen normal kalınlık ve sitolojik özelliklere sahip ekzofitik bir lezyondur. Sıklığı % 1’dir. Olguların daha genç olması, ürotelyumun tamamen normal görünümde oluşu

ve progresyon riskinin olmaması nedeniyle benign kabul edilmektedir (52). Mayo kliniğinden yapılan bir çalışmada 70 yıllık bir dönemde sadece 52 olgu saptanmıştır. Bu olgulardan 4'ünde nüks, 1'inde Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi geliştiği bildirilmiştir (53).

**İnverted urotelyal papillom**'lar tamamen eksize edildikleri takdirde nüks riski çok düşük olan benign tümörlerdir (52). Unutulmaması gereken ekzofitik urotelyal papillom veya urotelyal karsinomlar ile birlikte olabileceği veya sonradan urotelyal karsinomun ortaya çıkabileceğidir (54).

**Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi** de papillom gibi seyrek görülür. Nüks ve progresyon riski karsinoma göre, daha az olduğu bildirilmektedir, pratikte düşük dereceli karsinom gibi kontrolde bulundurmaları uygun görülmektedir (49,55,56.)

**Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlarda** nüks sık olmakla birlikte hastalık progresyonu ve mortalite oranı yüksek dereceli tümörlerden belirgin derecede azdır (49).

**Yüksek dereceli urotelyal karsinomlarda** progresyon riski %15–40 lara yükselmektedir. Bu olguların tanı esnasında invaziv olma şansı da yüksektir (49). Hastalığa bağlı ölüm oranı ise %25'lere kadar çıkmaktadır.

### **Skvamöz Hücreli Karsinom**

Mesanein skuamöz karsinomu Avrupa ve ABD'de seyrek görülürken (%1–7), Schistosomiazis enfeksiyonunun yaygın olduğu Mısır'daki mesane kanserlerinin %75'i olarak rapor edilmiştir (57). Skvamöz hücreli karsinom patogeneğinde yer alan başlıca risk faktörleri; Schistosomiazis enfeksiyonunun, üriner taşla bağlı kronik irritasyon, uzun süreli kalıcı kateterizasyon, kronik üriner enfeksiyonlar, mesane divertikülü olarak sıralanabilir. Kronik enfeksiyonlar ve/veya kalıcı kateterizasyon sıklıkla mesanede skuamöz değişikliklere neden olmaktadır ve %5 oranında SHK'ye ilerlemektedir (58).

Schistosomiazis nedenli mesane kanserlerinde standart tedavi radikal sistektomi ve üriner diversiyondur. Neoadjuvan ve adjuvan radyoterapi ve kemoterapinin etkinliği düşüktür (59).

Non- Schistosomiazis skuamöz hücreli karsinomda genellikle tanı sırasında hastalar ileri evrede tespit edilmekte olup prognoz kötüdür. Ölüm nedeni çoğu zaman metastaz değil, lokal hastalığa bağlıdır. Literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışmaların ışığında tedavide radikal sistektomi önerilmektedir (60).

## **Adenokarsinom**

Adenokarsinom primer mesane kanserlerinin %2'den azını oluşturur (61). Makroskopik hematüri ve işeme bozuklukları mesane adenokarsinomunda da görülen başlıca şikâyetlerdir. Sistoskopide papiller lezyona veya infiltratif bir görünüme de rastlanabilir. Çoğunlukla tümör kasa invaze olmuş ve ileri evredeyken tanı konulur (62).

Mesane adenokarsinomu kaynağına göre üç kategoride incelenebilir; primer (%0.5-2), urakal (%0.07-0.34) ve metastatik veya invazif (barsak, prostat, over kaynaklı) olabilir. Urakus karsinomu olan hastalar, primer adenokarsinomu olanlara göre daha kötü prognoza sahiptirler (63). Cerrahi tedavi kür için tek öneridir, radyoterapi ve kemoterapi etkin değildir (64).

## **Mesane kanseri belirleyicileri**

### **Sitoloji**

İdrar sitolojisi invaziv olmayan standart mesane kanseri belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. İdrar sitolojisinin tanısal değeri neoplazinin histolojik derecesiyle, materyalin tedavi öncesi veya tedavi sonrası alınmasıyla, spesimenin kalitesiyle, materyalin elde edilme yöntemiyle ilişkili olarak değişiklikler sergilemektedir (65). Sitolojik inceleme amacıyla mesaneden alınan örnekler eksfoliyatif yöntemler (fırça, sürüntü gibi), mesane yıkama sıvısı (barbotaj) veya işenilen idrardan elde edilir. Eksfoliyatif yöntemlerin sistoskopik inceleme ile birlikte yapılıyor olması nedeniyle mesane kanserinin ilk tanısında pratik bir değeri olmadığı belirtilmektedir. Eksfoliyatif sitolojinin ancak biyopsiyle örnekleme zor veya negatif sonuç verebileceği mesane divertikülünde gizlenen karsinomların teşhisinde veya yaygın kronik inflamasyon varlığında kullanışlı olduğu bildirilmektedir (65).

İdrar sitolojisinin mesane kanseri tanısında özgülüğü %90–95, fakat duyarlılığı %11–76 (sıklıkla %35–40) civarındadır (66,67). Sitolojinin duyarlılığının düşük olduğu durumlar düşük histolojik dereceli tümörlerin değerlendirilmesinde yaşanmaktadır (%11–20). Genellikle düşük histolojik dereceli iyi diferansiye neoplazilerin normal mesane mukozasına histolojik benzerlikler göstermesi nedeniyle sitolojik tanıları zordur. Eğer idrar örneğinde hücre sayısı da az ise sitolojinin duyarlılığı daha da azalır. Yüksek dereceli tümörlerin belirlenmesinde ise idrar sitolojisi daha yüksek duyarlılığa sahiptir (%60–90). İdrar sitolojisinin en faydalı kullanım alanları, yüksek histolojik dereceli, henüz sistoskopide görünür hale gelmemiş tümörlerin invazyon yapmadan önce saptanması, karsinoma in-situnun

belirlenmesi ve cerrahi ya da radyoterapi ile tedavi edilen hastaların takibi olarak bildirilmektedir (65,68).

**Bladder tumor antigen (BTA) -Stat ve BTA-Trak Testleri:** FDA onayı almış olan bu testler complement factor H proteini ve complement factor H-related proteini belirler. BTA-Stat testi 2 farklı monoklonal antikor kullanan bir kalitatif immünoassaydır. Özgüllüğü sağlıklı kişilerde yüksektir (%97), fakat benign genitoüriner hastalıklarda (hematüri, benign prostat hiperplazisi, üriner taş, nefrit, sistit) %46'ya kadar düşer (69). BTA-Trak testi ise kantitatif bir sandviç ELISA testi olup complement factor H ve complement factor H-related proteine karşı 2 monoklonal antikor kullanır. BTA-Stat testi gibi duyarlılığı %57-83, özgüllüğü %50-70 arasında değişir (70). Bu sonuçlara göre, BTA testleri tanıdan çok rekürrensiz izleminde faydalı olacaktır.

**NMP22 Testi:** NMP22 testi mitozda görev alan bir nükleer matriks proteini üzerindeki farklı epitoplara tanıyan 2 farklı monoklonal antikor kullanan kantitatif bir sandviç ELISA testidir. Araştırmacılar arasında kestirim değeri konusunda oluşmuş ortak bir görüş yoktur. Değişik çalışmalarda NMP22'nin duyarlılığı %47-100 arasında değişmektedir. Bu geniş varyasyon tümör büyüklüğünden, histolojik derecesinden, evresinden ve farklı kestirim değerlerinin kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Testin özgüllüğü ise düşüktür (% 60-80). Özellikle böbrek taşı, BPH, sistit, idrar yolu enfeksiyonu gibi durumlarda %40'a kadar geriler (71,72).

**Fluoresan in situ hibridizasyon (FISH):** Mesane tümörü hücrelerinde bulunan kromozomal düzensizliklerin belirlenmesi prensibine dayanır. Bu testte eksfoliy hücreler fikse edilir, sonra kromozom 3, 7, 17 ve 9p21 lokusları sırasıyla kırmızı, yeşil, mavi ve sarı renklerinde DNA problemleri ile boyanır. Boyanmış bu hücreler floresan mikroskopu ile incelenir. FISH nükleer izlenilmesine yönelik olarak FDA onayı almıştır. FISH duyarlılığı % 81-84 arasında değişmektedir. Fakat düşük dereceli tümörler için %36'ya kadar inmektedir. FISH'in özgüllüğü ise % 92-96 arasında değişmektedir. Fakat henüz hangi hücrelerin anormal kabul edileceği ve mesane tümörü tanısı konulması için ne kadar hücrenin kromozom anomalisi göstermesi gerektiği konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır (73).

**UBC-Rapid Test:** Klinisyenlerin kullanabileceği pratikte olan urinary bladder cancer (UBC) testi idrarda sitokeratin 8 ve 18'i ölçer. BTA-Stat testi gibi immunokromatografi temeline dayanan bir uygulama ile yapılır. Bu testin duyarlılığı %57-83 arasında, özgüllüğü ise %70-90 civarında değişmektedir (74).

**Immunocyt:** Sitoloji ile bir immünofloresan testin birleşimi olan bir immünositokimya testidir. Bu testte idrar fikse edildikten sonra eksfoliy hücreler izole edilerek floresanla işaretlenmiş 3 monoklonal antikorla (karsinoembriyonik antijene ve müsinlere karşı

oluşturulan monoklonal antikorlar) boyanır. Duyarlılığı %50–86 arasında, özgüllüğü ise %69–79 arasında değişir. Bu iki testin kombinasyonu ile G1 tümörlerin tanısında duyarlılık artarken, sitolojinin sağladığı yüksek özgüllük azalmaktadır. Yanlış pozitif sonuca neden olan durumlar ise BPH, sistit ve mikrohematüridir. Bazı çalışmalar aynen sitolojide olduğu gibi örneklerin yetersizliği ve interobserver varyasyon bildirmişlerdir (75).

**Hyaluronik asit (HA)-Hyaluronidaz (HAase) Testi:** Bir glikozaminoglikan olan HA fizyolojik özellikleri yanı sıra spesifik hücre yüzey reseptörlerine (CD44, hyaluronectin vs) bağlanarak hücre adezyon, migrasyon ve proliferasyonunda rol alır. HA hidrate edilince genişler ve tümör hücresinin migrasyonu için boşluklar oluşmasını sağlar. HA ile zenginleşmiş tümör matrisi içinde tümör hücresi hücre yüzey reseptörlerini (CD44, vs) kullanarak göç eder. Ayrıca tümör hücrelerini çevreleyerek immün sistemden izole eder ve kemorezistan hale gelmelerini sağlar (76). HA seviyesinin mesane tümürlü hastaların idrarında tümör derecesine bağlı olmaksızın 3–6 kat arttığı gösterilmiştir (77). Tümör dokusunda artan HA seviyesinin tümör metastazına eğilimi arttırdığı bilinmektedir (78). HA'nın bir endoglikosidaz olan HAase tarafından parçalanması sonucu anjiogenik özelliğe sahip küçük fragmanları ortaya çıkmaktadır. Mesane tümürlü hastaların idrarlarında hem HA hem de HA fragmanlarının varlığı HA ve HAase'nin birlikte değerlendirilmesinin mesane tümörü tanısında daha etkili olacağı yönünde ipuçları vermiştir. HAase tümör dokusu tarafından salgılanır ve HAase seviyesi tümörün invaziv potansiyeli ile korelasyon gösterir (24). G2 ve G3 mesane tümürlü hastaların idrarlarında HAase seviyelerinin 3–7 kat arttığı gösterilmiştir (79). HA-HAase testi iki ayrı ELISA benzeri testlerin kombinasyonu olup, mesane tümörü tanısında tümörün derecesine bakmaksızın, birlikte %91,9 duyarlılık ve %84,4 özgüllük oranlarına sahiptir (76). Ayrıca HA-HAase testi KIS'yu %90,9 duyarlılıkla belirleyebilmektedir. HA testinin tümör histolojik diferansiasyon derecesine bağlı olmadan mesane tümörünü belirlemesi ve HAase testinin ise yüksek dereceli tümörleri daha iyi belirlemesi bu iki testin birlikte değerlendirilmesinin mesane tümörü ve histolojik derecesinin belirlenmesinde basit ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir testin ortaya çıkmasını sağlamıştır. HA-HAase testinde tümörün histolojik diferansiasyon derecesi hakkında bilgiyi HAase testi verir. Kombine HA-HAase testinde, HA veya HAase testinde veya her ikisinde pozitif sonuç veren idrar örneği pozitif kabul edilir (76,80). Her iki testin pozitif olması G2/G3 bir tümörün varlığını gösterirken HA testinin pozitif, HAase testinin negatif olması G1 tümörün varlığını gösterir.

## **Kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinde klinik ve patolojik prognostik faktörler**

**Evre:** Tümörün mesane duvarındaki invazyon derinliğinin, hastalığın prognozu ve metastaz olasılığı ile ilişkisi 1940'lardan beri bilinmektedir. Ta ve T1 tümörleri KİOMK'leri olarak isimlendirilmekle birlikte, T1 tümörlerin bazal membrana ulaşmaları onların invazif karakterleri için bir ipucu sayılabilir. Gerçekten de T1 tümörlerdeki progresyon oranlarının yüksekliği pek çok yazar tarafından gösterilmiştir (81,82). EORTC'nin iki çalışmasındaki 576 hastanın ortanca 4 yıl izlendiği bir araştırmada, genel olarak evre ile nüks arasında bir ilişki saptanmazken, T1 evresinde kas invazyonu oranı 2 kat daha fazladır (82).

T1 hastaların prognozu birbirinden çok farklı olabilmektedir. Lamina propria invazyonu yapan bu grupta farklı prognoza sahip tümörleri öngerebilmek amacıyla doğru, kullanışlı ve tekrarlanabilir sınıflandırma sistemlerin arayışları sürmektedir. Birinci Uluslararası Mesane Tümörleri Konsensüs Paneli, T1 hastalık için düşük ve yüksek riskli hastaları tanımlamıştır (83). Buna göre tek odaklı, KİS'in eşlik etmediği, mesanede kolay ulaşılabilir yerleşimli ve re-TUR-Mt'de T1'den daha düşük evre hastalık bulunan T1 tümörleri düşük riskli; buna karşı çoğul, KİS ile birlikte olan, kubbe ya da ön duvar yerleşimli ve re-TUR-Mt'de T1 hastalık saptananlar yüksek riskli T1 olarak tanımlanmıştır.

Kasa invazif olmayan mesane kanserlerinin %70'ini Ta tümörler oluşturur. Ta tümörler genellikle düşük dereceli kanserlerdir ve daha öncede tanımlandığı gibi bazal membranla sınırlı olduğu için lenfatik ve damarlara ulaşmama ve lokalize olma eğilimindedirler (84). Ta tümörler progresyondan ziyade daha çok nüks etme eğilimindedirler. Bostwick, Ta tümörlerin yaklaşık %60 oranında nüks ettiğini, nadiren progresyon gösterdiklerini vurgulamaktadır. Kasa invazif olmayan mesane kanserlerinin değerlendirildiği bu makalede Ta tümörlerin %0-%67 arasında nüks etme oranına sahip oldukları, vakaların tamamı değerlendirildiğinde progresyon oranı %9, sadece düşük dereceli Ta tümörler değerlendirildiğinde ise bu oranın %4'de düştüğü sonucuna varılmıştır (85). EORTC'nin 2596 hastalıklı 7 çalışma sonucunda T evresinin progresyonda önemli prognostik faktör olduğu gösterildi (6).

**Derece:** Mesane tümörlerinde progresyonu belirleyen prognostik faktörlerden en önemlisi tümörün derecesidir. Tümör derecesinin tümör nüksü, progresyonu ve mortalitesi üzerine olan etkileri konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda da tümör derecesinin nüksten çok progresyon ve mortaliteyi belirleyen bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (6,81,86-89). Milan-Rodriguez ve ark. tarafından yapılan 1529 KİOMK vakasının değerlendirildiği çalışmada tümör derecesinin nüksle korele olmadığı, G3 hastalık varlığının progresyon ve mortaliteyi etkileyen ana belirleyici olduğu saptandı (87). Heney ve

ark. çalışmalarında tümör derecesine göre progresyon oranlarını G1 %2, G2 %11, G3 %45 olarak saptadılar (81). Samaratunga ve ark. 134 pTa vakasını 90 aylık izlem sürecinde progresyon açısından değerlendirmişler, papillomların %0, G1 tümörlerin %11, G2 tümörlerin %24 ve G3 tümörlerin ise %60 progreyona uğradıklarını belirlemişlerdir. Bu sonuç DSÖ 2004'e uyarlandığında ise papillom, düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi, düşük dereceli papiller ürotelyal kanser ve yüksek dereceli papiller ürotelyal kanserlerin progresyon oranları sırasıyla %0, %8, %13, %51 olarak tespit edilmiştir (90).

**Tümör sayısı:** Aynı evre ve derecedeki hastalarda tümör sayısı, rekkürens oranlarını değiştirebilmektedir. Tümü TaG1 olan bir grupta 1,2-3 ve 4 veya daha fazla tümörü olan hastalarda rekkürens oranları sırasıyla; %64,%76,7 ve %87,5 olarak bulunmuştur (91). Tekil ve çoğul olarak irdelendiğinde de 2 yıllık rekkürens oranları arasındaki fark benzer şekilde %31 ve %58'dir (92). Bu çalışmada tanı sırasındaki tümör sayısı, ilk kontrol sistoskopideki nüks ile birlikte uzun dönemde rekkürensi belirleyen iki güçlü prognostik göstergedenden biri olmuştur. Tümör sayısının progresyon ile ilişkisi farklı çalışmalarda sorgulanmıştır. Altıdan az ve 7 veya daha çok tümörü olan hastalarda invazyon gelişme ve hastalıktan ölüm oranları arasında fark bulunmuştur (81,82).

**Tümör boyutu:** Tümör boyutunun tümör nüksü ve progresyon ile olan ilişkisi pek çok araştırmaya konu olmuştur. Farklı tümör boyutları ile hastalığın seyri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinin 0-2,5 cm,2,5-4,9 cm ve 5 cm'den büyük olarak gruplandırıldığı bir çalışmada,2 yıllık oranları sırasıyla %29,%49 ve % 62 olarak bulunmuştur (92). Boyut ve progresyon ilişkisinin incelendiği 2 ayrı çalışmadan ilkinde tümör tümörler 0-1,5 cm,1,5-2,9 cm arası, 3cm ve üstü; diğerlerinde 0-4,9 cm ve 5 cm'den büyük olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır (82). İlk çalışmadaki progresyon oranları %9,%19 ve %22:ikinci çalışmada ise % 9 ve % 35 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak tümör boyutu ile nüks ve progresyon arasında doğrudan bir ilişki olduğu anlaşılmıştır.

**İlk kontrol sistoskopi:** TUR-Mt sonrası ilk kontrol sistoskopide nüks saptanan hastalarda rekürrens oranlarının, ilkinde nüks olmayanlara kıyasla yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir. KİOMK'de erken nüksün, ya da başka deyişle 3.aylık kontrol sistoskopide tümör varlığının prognostik önemi, yalnızca TUR-Mt sonrası değil, intravezikal ilaç uygulamaları sonrası da araştırılmıştır. Erken tümör nüksünün yalnızca nüks açısından değil, aynı zamanda intravezikal ilaç instillasyonları sonrası progresyon için de mükemmel bir gösterge olduğu öne sürülmüştür (93).

İlk kontrol sistoskopinin prognostik önemi, ilk kez Fitzpartick tarafından tanımlanmıştır(94). Ta hastalardan oluşan bu çalışma grupunda, ilk kontrolde tümör

saptanmayanlarda nüks oranı %20,saptananlarda ise %90 olduğu belirtilmiştir. Daha sonraları benzer şekilde çoğu hastanın intravezikal tedaviyi kabul etmediği düşük malignite potansiyelli bir grupta, Holmang ve arkadaşları tarafından da aynı sonuca ulaşılmıştır (91).Parmar da multifokalite ve ilk kontrolde nüksünü rekkürens açısından en güçlü gösterge olarak bulmuş ve bu iki parametreyi kullanarak bir risk gruplandırması oluşturulmuştur (92).

Yüksek riskli kas invaziv olmayan mesane tümörlü hastalarda, immünoterapi sonrası 3.ay tümör nüksünün, progresif hastalık için mükemmel bir prognostik parametre olduğu ve bunun radikal tedavilere karar verirken destekleyici bir bulgu olabileceyi bildirilmiştir (93).

Daha karma gruplar ve çok farklı tedaviler uygulanan kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinde de erken nüksün önemi araştırılmıştır (95). Histaki ve arkadaşları çalışmasında, Ta-T1 ve G1-G3 farklı risk gruplarından 30 hastanın 23'ü, TUR-Mt sonrası BCG dahil farklı intravezikal ajanlardan aluşan adjuvan tedaviler almışlar. TUR-Mt'den sonra ilk nükse kadar geçen süre 6 aydan kısa olanlarda nüks oranı, daha uzun olanlara kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucuna göre erken nüks oluşması, daha sonraki nükslerin bir göstergesidir ve yazarların önerisine göre adjuvan tedavi verilecek hastaların seçiminde erken nüks bir ölçü olarak alınabilir.

**Karsinoma İn Situ (KİS):**Ta veya T1 hastalığa KİS eşlik etmesi durumunda progresyon oranlarında artma görülebilmektedir. İdame olmaksızın 6 hafta BCG instilasyonu sonrası tek başına KİS, Ta+KİS ve T1+ KİS olan hastalarda progresyon oranları sırasıyla %20,%18,%49,hastalığa özgü sağkalım oranları ise sırasıyla:%83,%86 ve %59 olarak bulunmuştur (96).

### **Risk grupları**

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde benzer biyolojik davranış gösterecek hastaları aynı grupta toplayarak, tedavi ve izlemin olabileceğince kişileştirme ve standardize edilmesi çabaları halen sürmektedir. Doğal olarak bu amaçlarla yapılacak bir sınıflandırmanın rekürrens, progresyon ve mortaliteyi ön görececek parametrelerin birlikte kullanılmasıyla oluşturulması gerekmektedir. Bununla ilgili birçok çalışmalar bildirilmiştir (82, 87, 92). Ancak daha geliştirilmiş ve daha kullanışlı gibi görünen bir skorlama sistemi EORTC'nin farklı çalışmasından elde edilen 2596 kasa invaze olmayan mesane kanserli hastaların verileri kullanılarak ve kapsamlı bir analiz yapılması ile geliştirilmiştir (6). Bu skorlama sisteminde kullanılan klinik ve patolojik parametreler tümör sayısı, tümör boyutu, daha önceki nüks oranı, T evresi, KİS varlığı ve tümör derecesidir. Tablo 3'de bu faktörlerin sayısal ağırlıkları verilmektedir.



**Tablo 3.** Nüks ve progresyon skorlarını hesaplamak için kullanılan faktörlerin sayısal ağırlıklar

<b>Faktör</b>	<b>Nüks</b>	<b>Progresyon</b>
<b>Tümörün sayısı</b>		
Tek	0	0
2-7 arası	3	3
>8	6	3
<b>Tümör boyutu</b>		
<3cm	0	0
≥3cm	3	3
<b>Önceki rekürrens oranı</b>		
Primer	0	0
≤1 nüks/yıl	2	2
>1 nüks/yıl	4	2
<b>T evresi</b>		
Ta	0	0
T1	1	4
<b>KİS</b>		
Yok	0	0
Var	1	6
<b>Derece (G)</b>		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
<b>Toplam puan</b>	<b>0-17</b>	<b>0-23</b>

Bu çalışmadaki 1. yıldaki nüks ve progresyon olasılığı sırasıyla %15–61 arasında değişmekte olup, progresyon %1–17 arasındadır. Beşinci yıldaki nüks ve progresyon olasılığı sırasıyla %31–78 ve %1–45 arasında değişmektedir. Hastalara analiz sonucunda nüks açısından 0’dan( en iyiy pronoz) 17’ye ( en kötü prognoz) kadar puan verilmiştir. progresyon içinde 0 (en iyi prognoz) ile 23 (en kötü prognoz) arasında puanlama yapılmıştır. Tablo 4’de farklı puan aralıklarında olan hastaların 1 ve 5 yıllık olası nüks ve progresyon oranlar verilmektedir.

**Tablo 4.** Toplam skora göre nüks ve progresyon olasılığı

<b>Rekürens puanı</b>	<b>Olası nüks oranı(%) 1.yılda (%95 GA)</b>	<b>Olası nüks oranı(%) 5.yılda (%95 GA)</b>
0	15(10–19)	31(24–37)
1–4	24( 21–26)	46(42–49)
5–9	38(35–41)	62(58–65)
10–17	61(55–67)	78(73–84)
<b>Progresyon puanı</b>	<b>Olası progresyon oranı(%) 1.yılda (%95 GA)</b>	<b>Olası progresyon oranı(%) 5.yılda (%95 GA)</b>
0	1,0 (0,4–1,6)	6(5–8)
2-6	0,2 (0–0,7)	0,8 (0–1,7)
7–13	5 (4–7)	17(14–20)
14–23	17(10–24)	45(35–55)

## **Mesane kanserinde moleküler prognostik faktörler**

### **Onkogenler**

Normal selüler genler olan onkogenler mutasyonlar, translokasyon ve alellerin yapı değişikliği gibi çeşitli genetik olaylar ile değişikliğe uğrayabilir. Bu genetik değişiklikler ya normal bir gen ürünlerinin aşırı ekspresyonuna ya da değişik fonksiyona sahip olan protein ekspresyonuna yol açarak malign fenotipi yaratabilir (97).

## **Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü**

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) tip 1 Tirozin Kinaz reseptör ailesinden olup, değişik kanserlerde prognostik öneme sahiptir (98). EGFR ekspresyonu ile yüksek dereceli ve evreli mesane kanserleri arasında bağlantı bulunmakta olup, agresif tedavi gerektiren kötü prognozlu mesane kanseri olan hastaların seçiminde yardımcı olabilir (99–103). Yeni tanı konulan mesane kanserli hastalarda EGFR ekspresyonunun yaşam ve evre progresyonu öngörüsünde bağımsız bir belirleyici olduğu bilinmektedir (104). Ancak Ta-T1 tümörlü hastalarda çoklu değişken analizde elde edilen sonuçlar bu bulgunun aksini göstermektedir (105).

### **HER2/neu**

Mesane kanserli olgularında HER2/neu ekspresyon düzeyinin yüksekliği ve tümör progresyonu arasında ilişki olduğu bilinmektedir (106). Ancak bazı çalışmalarda HER2/neu'nun prognostik etkisinin mesane kanserinde derece ve evresi için kullanılan histopatolojik belirleyicilere üstünlüğü olmadığı rapor edilmiştir (107). Literatürde, HER2/neu ekspresyon düzeyinin mesane kanserinin doğal seyrini öngörmedeki gücüne yönelik çelişkili veriler bulunması, bu belirtecin günlük uygulamaya girmesine engel olmaktadır.

### **H-RAS**

H-RAS onkogeni 12 ve 61. kodondaki değişiklikler mesane kanserinde %10'nin üzerinde bildirilmiştir ve mesane kanserinin gelişimi ve progresyonuyla ilişkilidir (108).

### **Bcl-2**

Bcl-2 hücre içi membranlarda bulunan bir antiapoptotik protein olup sitokrom-c lokasyonunu, kaspaz durumunu ve apoptoz ile ilişkili iyon kanallarını kontrol eder (109). Bcl-2 aşırı ekspresyonu radikal sistektomi spesimenlerinin %32'sinde tespit edilmiş ve daha yüksek patolojik evre, hastalık nüks ve kansere özgü mortalite oranları ile korelasyon olduğu bildirilmiştir (110).

### **Fibroblast büyüme faktörü reseptörü–3**

Fibroblast büyüme faktörü reseptörü–3 (FGFR3) büyüme, farklılaşma, anjiogenez gibi farklı hücrel süreçleri düzenleyen bir tirozin kinaz reseptör ailesine aittir. Aktive edici FGFR3

mutasyonları mesane kanserlerinin yaklaşık %60'ında mevcuttur ve papiller, kasa invaze olmayan mesane kanserinin bir özelliğidirler (111). Genelde FGFR3 mutasyonu nadiren ilerleyen ve bu nedenle iyi prognozu olan, düşük evreli/dereceli tümörlerin bir alt grubunu temsil eder (112,113).

## **Tümör baskılayıcı genler ve Hücre siklusu**

### **P53 geni**

Tümör süpresör p53 geni, 17. kromozomun kısa kolunda yer alan (17p 13,1) ve insan kanserlerinde en sık genetik değişikliğe maruz kalan genidir, yaşam veya ölümü kontrol eden pek çok sinyali idare etme yeteneğine bağlı olarak genom bekçisi olarak bilinir (114). Malats ve ark. yayınlanmış p53 çalışmalarını gözden geçirdiler ve mutasyona uğramış p53ekspresyonundaki değişim 34 bildirinin 9'unda tümör nüksü için ve 24 bildirinin 9'unda progresyon için, 35 bildirinin 10'unda ise yaşam süresi için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir (115). Bazı çalışmalarda, p53 immünohistokimyasının T1 tümörlü hastaları klinik sonuçlara göre farklı risk gruplarına yerleştirmeye yardım ettiğini göstermişken (116) diğerleri aynı kanıda değildir (117). EPICURO'dan bir ön rapor kasa invaze olmayan mesane kanserli 995 hastada p53 aşırı-sentezlenmesinin daha yüksek hastalık evresi ve derecesi ile korelasyon gösterdiğini kanıtlamıştır (118). Literatürde mesane kanserinin doğal seyrini ve prognozunu öngörmede p53'ün değerini araştıran çok sayıda çalışma olmasına karşın, henüz ulaşabilmiş kesin bir sonuç bulunmamaktadır. Çalışmalar arasındaki uyumsuzlukların altında yatan gerçek, antikor seçimiyle, yorumlama ve kümelenme kriterlerindeki değişkenlikle ve örnek işlenmesindeki, teknik işlemlerdeki uyumsuzlukla ilişkilidir.

### **RB geni**

Kromozom 13q14 yerleşimde bulunan RB geni, hücre döngüsünün ilerlemesinin G1/S noktasında engelleyen bir fosfoprotein kodlanmasından sorumludur. RB geninde değişiklik olan tümörler ile yüksek dereceli ve evreli mesane kanseri arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (119–121).

## **P27**

İnsan hücrelerinde P27 aşırı-sentezlenmesinin G1 evresinde hücre siklusu-arestine yol açtığı gösterilmiştir. Radikal sistektomi yapılan, kasa invaze hastalığı olan olgularda p27, mesane kanseri nüksü ve sağkalımın öngörülmesi için p53'ten sonra ikinci en güçlü hücre siklusu düzenleyicisidir (120,121)

## **Siklinler**

Siklinler sınır noktasının ortadan kalkmasıyla birlikte G1/S evrelerinin birbirini takibinin bozulması devamlı, önlenemeyen hücre proliferasyonuna yol açar. Siklin D ve E sırasıyla G1'in başlangıç ve bitiş fazlarından sorumludurlar. Siklin E1 ekspresyonu ilerlemiş patolojik evre, lenfovasküler invazyon, bölgesel lenf nodlarına metastaz ve hem mesanenin transüretal rezeksiyonu hem de radikal sistektomi yapılmış hastalardaki mesane kanserine özgü mortalite gibi klinik ve biyolojik olarak agresif seyreden mesane tümörlü hastalarda anlamlı derecede azalmıştır (120).

## **TEDAVİ**

### **Transüretal mesane tümörü rezeksiyonu**

Mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu (TUR-Mt) hem tanı hem de tedavisinde altın standarttır ve ilk uygulanması gereken yöntemdir. Başlangıçta yapılacak olan tümör rezeksiyonunda üç ana hedef vardır;1. mesane tümörünün histolojik tipi ve derecesini belirleyecek patolojik materyal elde edilmesi,2. tümörün derinliği ve invazyonunun değerlendirilmesi ve 3. görülebilir tüm yüzeysel ve invaziv tümörlerin çıkarılmasıdır. Sonuçta elde edilecek bulgular hem ek tedaviyi hem de sonrasında uygulanacak takip şemasını belirleyecek ve prognozun öngörülmesini sağlayacaktır (122).

Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde ilk ve en önemli kural tümörün tam ve doğru rezeksiyonudur. Bu işlem sadece doğru bir evre sağlamayacak, aynı zamanda tümörün tekrarını ya da ilerlemesini geciktirecek veya önleyecektir. Tam ve doğru bir rezeksiyon yapıldığını söyleyebilmek için, makroskopik olarak saptanan tüm tümörleri, tümör tabanını ve tümör ile komşu sağlam sınır dokuları ayrı parçalar halinde rezeke etmek, kas dokusunun rezeke edildiğinden emin olmak gerekmektedir. Farklı bölgelerden alınan parçalar ayrı kaplarda ve nereden alındıklarını belirtilerek patologa yollanmalıdır. Rezeksiyon sırasında dokunun zedelenmesini önlemek için gereksiz koter kullanımından azami surette kaçınmak gerekir. Patoloji raporunda lezyonun derecesi, mesane duvarında tümör invazyonunun

derinliği ve lamina propria veya kas tabakasının bulunup bulunmadığına dair bilgi bulunmalıdır (123).

### **Yinelen TUR-Mt (Re-TUR)**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yapılan ilk rezeksiyondan sonra önemli ölçüde artık kanser dokusunun kaldığı (T1 tümörlerde %33–78) gösterilmiştir (124,125). Yapılan çalışmalarda ilk TUR-Mt’de değişen oranlarda evreleme hataları olduğu gösterilmiştir. Genel olarak tumor evresinde %9–49 oranında düşük evreleme yapılmaktadır (125,126). Yapılan ilk TUR’un evreleme yetersizliği konusuna ilk dikkati çeken Herr’dir (127). Bu çalışmadaki en önemli bulgulardan biri, evreleme hatasının rezeksiyon materyalinde kas dokusu bulunmadığı zaman en yüksek olduğudur. Bu çalışmada hatalı evrelendirme kas dokusu bulunan olgularda %14, bulunmayan olgularda %49’dur.

Bugün artık ilk TUR-Mt’de kas tabakası bulunmayan, T1 ve yüksek dereceli tümörlerde ilk girişimden 2–6 hafta sonra ikinci bir TUR-Mt yapılarak hem artık tümörlerin rezekte edilmesi, hem de doğru evrelendirme yapılması hedeflenmektedir. İlk TUR-Mt sonucu oluşabilen evreleme hataları, ilk TUR-Mt’de kas tabakası olup olmaması, tümörün evresi, tümör sayısı, cerrahın deneyimi gibi nedenlere bağlıdır. T1 tümörlerde artık tümör kalma olasılığı Ta tümörlere göre oldukça fazladır (126). TUR-Mt tekrarı ile hastaliksız sağkalımı olumlu yönde etkilendiğini gösteren çalışmalar vardır. Grimm ve arkadaşları 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranlarını re-TUR yapılanlarda %63, yapılmayanlarda %40 olarak bildirmişlerdir (124). Yine re-TUR’un BCG’ye cevap oranını arttırıcı ve tümörün erken progresyonunu önleyici etkiye de sahip olduğuy bildirilmiştir (129). Re-TUR’un T1 mesane kanserli hastalar içersinde erken sistektomi gerekebilecek olanları ayırt etmede kullanılabileceği Herr ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (125).

Yinelenen TUR 2–6 hafta sonra, tüm T1 tümörler, multiple Ta yüksek dereceli tümörlere ve KIS varlığı için ve inkomplet TUR öyküsü olanlarda önerilmektedir.

### **İntravezikal kemoterapi ve immünoterapi**

Farklı doğal geçmiş ile TaT1 mesane kanseri, yüksek rekürrens oranları ve progresyonun önceden bilinmezliğinin TUR-Mt’ye adjuvan tedavi olarak farklı intravezikal ajanların yaygın kullanımına yol açtığı heterojen bir hastalığı temsil eder. Tablo 5’de Oosterlinck ve ark. nüks ve progresyon için prognostik etkenleri belirleyerek kasa invaze olmayan mesane kanserlerini düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç gruba ayırmışlardır

ve bu ayırım 2002 yılındaki Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzlarında da yerini almıştır (128).

**Tablo 5.** Kasa İnvaze olmayan mesane tümörlerinde risk grupları (EAU 2002)

Risk Grubu	Tümör özelliği
Düşük	TaG1, tek tümör, <3cm
Orta	Diğerleri
Yüksek	T1G3, Çoğul, Rekürren, KIS

EORTC'nin bu yeni risk tablosuna göre 2002 EAU Kılavuzlarındaki düşük, orta ve yüksek risk grubundaki hastaların nüks ve progresyon gösterme olasılıkları da tablo 6. görülmektedir.

**Tablo 6.**EAU risk gruplarındaki risk ve progresyon oranları

Risk Grubu (2002)	Nüks Olasılığı (%)		Progresyon Olasılığı (%)	
	1 yıllık	5 yıllık	1 yıllık	5 yıllık
Düşük	15–24	31–46	<1	1–6
Orta	24–38	46–62	1–5	1–17
Yüksek	24–61	46–78	1–17	6–45

Kasa invaziv olmayan tüm mesane kanserli hastalarda, rekürrens riskini kısa dönemde %50 ve 5 yılda %15 oranında azalttığı için hemen tek doz kemoterapi instilasyonu önerilir (123,129,130). Sylvester ve ark. (131) tarafından yayımlanan ve 1476 Ta,T1 hastada nüks bilgileri ile yedi randomize çalışmayı içeren bir meta-analizde rekürrens oranlarında operasyon sonrası tek bir instilasyonla tek başına TUR-Mt ile kıyaslanabilir% 39'luk bir azalma bildirilmiştir. Rekürrens oranlarıyla ilgili olarak kullanılan hiçbir kemoterapötik ajan(epirubisin, mitomisin C, tiopental veya pirarubisin) diğerlerine karşı herhangi bir yarar göstermemiştir.

**Düşük riskli kasa invaziv olmayan mesane kanser.(tek TaG1, 3 cm veya daha az boyutta)** Prospektif randomize çalışmalar düşük riskli grupta operasyon sonrası tek doz intravezikal instilasyonun nüks öncesi dönem için yeterli olduğunu göstermiştir (130–133).

Eldeki verilere göre TUR-Mt sonrası uygulanacak erken tek doz tedavinin mutlaka ilk 24 saat içerisinde uygulanması gerektiği, ancak TUR-Mt'den sonraki mümkün olan en kısa sürede uygulanırsa daha faydalı olacağı söylenebilir. Ancak, intraperitoneal ya da ekstraperitoneal mesane perforasyonu olan ya da olduğundan şüphelenilen olgularda İV kemoterapi uygulanmamalıdır. Aksi takdirde ilacın intraperitoneal ya da ekstraperitoneal alana kaçıışı ciddi morbiditeye yol açabilir hatta ölümlü sonuçlanabilir (134).

**Orta riskli kasa invaziv olmayan mesane kanserleri. (Ta-T1 G1-G2, multifokal, 3 cm'den küçük boyutta)** Nüks riskinin progresyon riskinden yüksek olduğu orta riskli grupta bazı intravezikal adjuvan tedavi formları gerekli görünmektedir ancak, bunun BCG ile mi veya kemoterapi ile mi olacağı ile ilgili bir fikir birliği yoktur (132). İleri kemoterapi veya immünoterapi tercihi karar büyük oranda azaltılması gereken riske; nüks veya progresyona bağlıdır (6.123). Tek başına veya intravezikal adjuvan tedaviyle beraber TUR-Mt'e karşılaştıran EORTC ve Tıbbi Araştırma Konseyi verilerinin bir meta-analizi adjuvan kemoterapinin rekürrens sayısını azalttığını göstermiştir ancak adjuvan tedavinin invaziv hastalık progresyonu, uzak metastaz görülme zamanı veya sağkalım süresi ve progresyonsuz sağkalım süresi bakımından açık bir yararı gösterilememiştir (135). Bu nedenle orta risk grubunda sıklıkla kısa dönemde rekürrens riskinde azalma ile sonuçlanan 1 kür intravezikal kemoterapi kullanılmaktadır (130,135). Orta risk mesane kanserli hastalar farklı özelliklerde çok karışık bir kohort oluşturduğu için ne kadar süre ve ne sıklıkta intravezikal kemoterapötik ajan instilasyonu verileceği hala tartışmalıdır.

**Yüksek riskli kasa invaziv olmayan mesane kanserleri(T1 G3, multifokal veya yüksek derecede rekürren, karsinoma in situ)** Yüksek riskli kasa invaziv olmayan mesane kanserli hastalar, özellikle yüksek evre hastalık ve lamina propria'yı infiltre eden T1G3 tümürlü hastalar kasa invaziv progresyon için önemli oranda risk altındadırlar (136). Bu hastalar operasyon sonrası 4–6. haftada başlayan intravezikal adjuvan terapiden fayda görebilirler (136,137). Günümüzde yüksek evre invaziv olmayan mesane kanserli hastalarda sıklıkla kullanılan en etkili intravezikal tedavi BCG'dir (138). Mitomisin-C'ye karşı BCG karşılaştırmalı çalışmalardan toplanan veriler, bütün evrelerdeki kasa invaziv olmayan mesane kanserli hastalar dahil olmak üzere özellikle BCG alan grupta BCG'nin rekürrensleri önlemede mitomisin- C'ye üstün olduğunu göstermiştir (139). Birçok çalışmaya rağmen en uygun BCG rejimi ve dozu henüz belirlenmemiştir ancak, sadece 6 haftalık intravezikal uygulamanın yüksek riskli hastalarda yetersiz tedaviyi tanımladığı gerçeği ile ilgili görüş birliği vardır (138). Sylvester ve ark. (140) tarafından yayımlanan, kasa invaziv olmayan mesane kanserli toplam 4863 hastayı kapsayan 24 randomize çalışmanın diğer bir metaanalizi



ile, progresyon riskinde bir azalmanın sadece idame tedavi ile belirgin olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle progresyon riski yüksek olan hastalarda 1-3 yıllık idame tedavi ile BCG önerilmektedir (132). KIS tedavisinde BCG çalışmaları tam cevap oranlarını bir veya iki indüksiyon döngüsü için yaklaşık%70 olarak hesaplamıştır (141). Sonuç olarak BCG primer veya eş zamanlı mesane KIS'i için bir tedavi seçeneği iken, idame tedavi gerektirir ancak en uygun program hala bilinmemektedir (142,143). Günümüzde rekürren yüksek evreli tümör veya BCG duyarsız KIS durumunda erken sistektomi düşünülmelidir (144).

**Erken sistektomi:** Yüksek evre tümör rekürrensi veya topikal BCG ve immünoterapi sonrası refrakter KIS'li hastalarda hastalığın agresif doğasından dolayı erken radikal sistektomi gerekir. Erken sistektomi daha iyi klinik sonuçlar sağladığı için yüksek evre kasa invaziv olmayan mesane kanserinde radikal sistektomi uygulama zamanı bu hastaların prognozu ve genel sağkalımı için çok önemlidir çünkü zaman kaybına neden olan BCG ve kemoterapi döngüleri, tedavide gecikme ve yetersizlik hastanın hayatını tehdit edecektir (144–146). Sonuç olarak, refrakter KIS veya rekürren T1 tümörü olan hastalar çoktan kas invazyonu veya yayılmış hastalık olan gecikmiş sistektomi yapılanlarla karşılaştırıldığında, erken sistektomiyle anlamlı olarak daha iyi sonuçlar gösterecektir.

## **HYALURONİDAZ**

### **Hyaluronidaz geni ve protein yapısı**

HAazlar baskın olarak HA'yı indirgeyen bir enzim sınıfıdır. HAazlar HA polimerinde  $\beta$ -N-asetil-D-glukozaminidik bağlarını indirgeyen endoglikozidazlardır. İnsan genomunda birbirleriyle bağlantılı iki adet üçlü yapıdan oluşan 6 HAaz geni vardır. HYAL-1, -2 ve -3 genleri kromozom 3p21.3 lokusunda kümelenirken, HYAL-4, HYAL-P1 ve PH20 (testiküler HAazı kodlar) kromozom 7q31.3 lokusunda bulunur (22). Amino asitleri anlamlı benzerlik gösterdiğinden 6 memeli HAaz geninin gen duplikasyon olayları ile oluştuğu düşünülür. Örneğin HYAL-1,-2, -3, -4 ve PH20 yaklaşık 40% amino asit benzerliği taşırlar (147).

Altı HAazı arasında HYAL-1, -2 ve PH20 iyi tanımlanmıştır. HYAL-1 pek çok somatik dokuda eksprese edilen bir serum HAazıdır (147-150). HYAL-1 insan idrarından da saflaştırılabilir ve burada iki moleküler formda eksprese edilir (151). HYAL-1 HA'ın yıkımında yüksek spesifik aktiviteye sahip olsa da insan serumundaki konsantrasyonu düşüktür (60 ng/ml) (147).

HA yıkımı için önemli amino asit rezidüleri ve aktif bölge HAazlar arasında korunur ve bu

bölgeye yönelik PH20'nin direkt mutagenezi, HYAL-1 de doğal olarak oluşan mutasyonların ve alternatif olarak bölünmüş HYAL-1 ve HYAL-3 varyantlarının saptanması ve arı venom HAazının kristal yapısı ile ortaya konulmuştur (152-156). Altı HAazının hepsinde substrat ayrılmasından sorumlu olan kısmın korunmuş bir glutamat ve aspartat olduğuna inanılır. Aktif bölgeye ek olarak 6 HAazının hepsinde ve arı HAazında korunan 30 amino asitlik sekans muhtemelen substratı bağlayan oluğun duvarlarından birini oluşturduğundan HAaz aktivitesi için gereklidir (155). HYAL-1 ve HYAL-3 transkriptlerinde 30 amino asitlik bu sekans alternatif olarak ayrılmış olan ayrı bir ekson tarafından kodlanır (155). Altı HAazı arasında tümör kökenli majör HAaz HYAL-1'dir ve değişik tümör hücreleri tarafından eksprese edilir. HYAL-1'in ilk olarak yüksek dereceli mesane kanseri olan hasta idrarından saflaştırıldığı; mesanenin ve prostat tümörlerinin epitelyal hücrelerinde, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinoma hücrelerinde eksprese edildiği gösterildi (24, 79, 157).

### **Genitoüriner tümörlerde hyaluronidaz ekspresyonu**

Stern and Stern tarafından geliştirilen bir HAaz ELISA-benzeri testle dokular, sıvılar ve hücre içeren ortamlarda HAaz aktivitesinin saptanması ve ölçülmesi mümkün hale gelmiştir (158). Bu testin modifiye bir versiyonu Lokeshwar ve ark. tarafından mesane kanserli hastaların idrarında; prostat ve mesane kanser dokularında ve hücrelerinde HAaz düzeylerini ölçmede kullanıldı (24,79,155,157,159–162). HAaz testini ve substrat (HA)-jel testini kullanarak, Lokeshwar ve ark. HAaz düzeylerinin prostat kanser dokularında normal prostat ve BPH dokularına göre yüksek olduğunu saptadılar (160). Ayrıca bu çalışma ilk olarak HAaz düzeyleri ile tümör progresyonunu ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, HAazın yüksek dereceli (Gleason  $\geq 7$ ) prostat kanser dokularında düşük dereceli (Gleason 5 –7) olanlara göre 3-7 kat daha fazla olduğu gösterildi. Metastatik prostat kanser lezyonlarının yüksek dereceli primer tümörden daha yüksek HAaz düzeylerine sahip olduğu bulundu (79,160). HAaz düzeyi yüksek dereceli mesane tümör dokuları ve yüksek dereceli mesane kanserli hastaların idrarında da yükselir. Düşük dereceli mesane tümör dokularında ve idrardaki HAaz düzeyleri normal mesane dokuları ve idrarda bulunanla benzerdi (77.159.161.162). Bu çalışmalar HAaz ve tümör invaziv/metastatik fenotipi arasında bir bağ olduğunu göstermiştir. Mesane ve prostat karsinomlarına ek olarak, HAaz düzeylerinin Wilm's tümörü olan çocukların idrarında da arttığı gösterilmiştir (158).

RT-PCR ve cDNA klonlama, protein purifikasyonu, immunoblotting, pH aktivite profili ve immunohistokimya HYAL-1'in prostat ve mesane karsinom hücrelerinde eksprese edilen majör tümör kökenli HAaz olduğunu göstermiştir. HYAL-1 435 amino asitten oluşan 55 – 60 kDa'lık bir proteindir. Gerçekte HYAL-1 tümör hücrelerinden eksprese edildiği saptanan ilk

HAazdır ve ekspresyonu invaziv/metastatik potansiyelleriyle uyumludur (24,79). Tümörle ilişkili stromada HYAL-1 ekspresyonu gözlenmez ancak HYAL1 ekspresyonu tümörle ilişkili stromada HA üretimiyle uyumludur ve muhtemelen bunu indükler (27,28).

### **Genitoüriner tümörlerde hyaluronidaz fonksiyonları**

**Tümör promoteri olarak hyaluronidaz**—HA'nın HAaz tarafından aşırı sindirilmesi tetrasakkarid oluşturularak sınırlı sindirmeyle bazıları anjiyojenik olan HA fragmanları oluşur (4 – 25 disakkarid ünitesi). On-onbeş disakkaridlik HA fragmanlarının endotel hücre proliferasyonunu, adezyonu ve kapiller formasyonunu uyardığı görülmüştür (163,164). Böyle anjiyojenik HA fragmanları yüksek dereceli mesane kanseri olan hastaların idrarında, yüksek dereceli prostat tümörlerinin doku özütlüğünde, baş ve boyun skuamöz hücre karsinomlu hastaların tükürüğünde bulunur. Bu HA-HAaz sisteminin yüksek dereceli invaziv tümörlerde aktif olduğunu gösterir (79,157).

cDNA transfeksiyon çalışmaları HYAL-1'in tümör büyümesinde, tümörün kasa infiltrasyonunda ve tümör anjiyogenezinde yer aldığını gösterdi (27, 28, 165). Lokeshwar ve ark mesane ve prostat kanser hücrelerinde HYAL-1 ekspresyonunun bloke edilmesinin tümör hücre proliferasyonunu, hücre siklusunu G2/M fazında durdurarak ve invaziv aktivitelerini düşürerek 4 kat azalttığını göstermişlerdir. Xenograftlarda HYAL1 ekspresyonunun inhibisyonu tümör büyümesinde 9-17 kat azalmayla sonlandı. HYAL-1 eksprese eden tümörler kas ve kan damarlarını infiltre ederken, HYAL-1 ekspresyonu olmayan tümörler benign neoplazm gibi davranmaktaydı ve mikrodamar dansitesi ve küçük kapillerler 4-9 kat azdı (122,123). Mesane tümöründe HYAL-1 ekspresyonunun kas invazyonundaki işlevi gözlemlendi. Aboughalia idrara ekfoliyeye olmuş tümör hücrelerinde HYAL-1 ekspresyonunun tümörün mesane kası ve ötesine invazyonuyla korele olduğunu gösterdi (25). Tümör stroması tarafından HA üretimi tümör hücrelerindeki HYAL-1 düzeyleriyle koreledir ve tümör ve tümörle ilişkili stroma arasında bir iletişim olduğunu düşündürür (27,28). Tümör büyümesi ve anjiyogenezis açısından HA ve HYAL1 arasındaki bu iletişim, tek veya kombine olarak HAS2 ve HYAL-1 ekspresyonunu takiben tümör büyümesi ve anjiyogenezisini test eden Simpson tarafından noninvaziv bir prostat kanser hücre hattında doğrulandı. HAS2 veya HYAL-1 tek olarak prostat kanseri hücre hattında eksprese edildiğinde tümör büyümesi ve anjiyogenezisin birlikte eksprese edilmeleri bu artışta sinerjistik etki gösterdi (165). İnsan prostat kanseri hücre hattında HYAL-1 ekspresyonu xenograftlarda akciğer metastazları oluşturma yeteneğinde hafif artışa neden olur ve ortotopik implantasyon sonrası lenf noduna spontan metastazı uyarır (166).

**Tümör süpresörü olarak hyaluronidaz** HYAL-1'in tümörü kolaylaştırıcı etkilerine zıt

olarak HAazların tümör baskılayıcı olduğuna dair geçerli görüşler vardır (167–169). Bu görüşlerin temeli bazı epitelyal karsinomlarda 3p21.3 lokusunun delesyona uğramasına dayanmaktaydı ve bu lokustaki tümör supresor geninin HYAL geni olmadığı gösterildiği halde bu görüş devam etti (147, 167, 169, 170). HA'nın tümör metastazını kolaylaştırdığı bilindiği için bu kavram popüler hale gelmiş olabilir ve bu nedenle HA'yı indirgeyen bir enzimin tümör supresoru olduğu açıklaması kolay bir mekanizmadır. Jacobson ve ark. sıçan kolon karsinomunda HAS2 ekspresyonu tümör büyümesini kolaylaştırırken HYAL-1'in tümör dokuları ve tümör hücrelerinde bulunmayan düzeylerde aşırı ekspresyonunun ( $220 - 360$  mu/ $10^6$  hücre) tümör büyümesini inhibe ettiğini ve nekrotik tümörler oluşturduğunu bildirdiler (171). Ayrıca, Shuster ve ark. çok yüksek konsantrasyonlarda sığır testiküler HAazı verilmesinin (300 unite) meme tümör zenograflarında %50 regresyon sağladığını gösterdiler (172). HAazın tümör supresoru mu yoksa promoteri mi olduğu tartışması Lokeshwar ve ark. tarafından çözülmüştür. Değişik HYAL-1 düzeylerinin ekspresyonu için hücre seçiminin tümör doku ve hücrelerinde bulunan düzeydeki miktarı eksprese edenlerin tümör büyümesini, invazyonunu ve anjiyogenezisini arttırdığını gösterdi. Buna karşılık  $100$  miliünite/ $10^6$  hücreyi aşan HAaz düzeyi olan hücreler (tümör hücrelerince doğal olarak salgılanmayan düzeyler) apoptozun indüksiyonuna bağlı olarak azalmış tümör insidansı ve büyümesi gösterdiler (28). Bu nedenle HAazın tümör promoteri veya supresoru olarak iş görmesi konsantrasyona bağımlı bir fenomendir ve genitoüriner tümörlerdeki düzeyler tümör hücresi kökenli HAazın esas olarak bir tümör promoteri olarak iş görmesiyle uyumludur.

### **Diagnostik ve prognostik gösterge olarak hyalüronidaz**

HA ile birlikte olsun olmasın, HAaz'ın diagnostik potansiyeli mesane kanserinde geniş olarak araştırılmıştır. Örneğin, HAaz testi ile ölçülmüş üriner HAaz seviyelerinin orta (G2) ve yüksek (G3) dereceli mesane kanseri olan hastalar; normal bireyler, birçok benin ürolojik durumdan birine sahip hastalar, mesane kanseri hikayesi olan hastalar ve düşük dereceli mesane kanseri olan hastalarla karşılaştırıldığında 3–7 kat arttığı görülmüştür (160). Beş yüz on üç idrar örneğinin incelendiği bir çalışmada G2/G3 hastalarının belirlenmesinde HAaz testi %81,5 sensitiviteye, %83,8 spesifiteye ve %82,9 kesinliğe sahipti. HAaz testi üriner HA seviyelerini ölçen HA testi ile kombine edildiğinde, tümörün derece ve evresinden bağımsız olarak mesane kanseri saptanmasında daha yüksek sensitivite (%91,2), daha yüksek kesinlik (%88,3) ve karşılaştırılabilecek spesifite (%84,4) olduğu görülmüştür (77). 70 mesane kanseri hastanın rekürrensi belirlemek için 4 yıllık bir periyotta takip edildiği bir başka çalışmada,

HA-HAaz testi nüksün belirlenmesinde %91 sensitivite ve %70 spesifiteye sahipti (173). Daha önemlisi, hatalı pozitif HA-HAaz testi olan bir hastanın 5 ay içerisinde mesane kanseri geliştirme riski 10 kat fazla bulundu. Bire bir karşılaştırmada HA-HAaz testi bir takım FDA onaylı mesane tümör belirtecinden daha üstündür (159,162). Hautmann ve ark. tümör dokularında artmış tümör-ilişkili HYAL-1 ve HA ve pozitif HA-HAaz testi arasında bir ilişki göstermiştir (174). Bu, tümör ilişkili HYAL-1 ve HA'nın idrarın mesanedeki bir tümör ile karşılaştığında salgılandığını düşündürür. Üriner HAaz seviyelerine ek olarak, idrarda bulunan eksfoliy hücrelerde HYAL-1 mRNA seviyelerinin ölçümü de mesane kanseri için bir belirteçdir. Eissa ve ark. RT-PCR ile belirlenen HYAL-1 mRNA varlığının mesane kanseri için %90'ın üzerinde kesinliğe sahip olduğunu bulmuştur (26). Ayrıca invaziv ve iyi diferansiye olmayan karsinoma sahip hastalarda eksfoliy hücrelerde ölçülen HYAL-1 mRNA seviyeleri artmıştır (25). Bu çalışmalar göstermiştir ki yüksek dereceli mesane kanserinin saptanmasında HAaz yüksek oranda kesinliğe sahip bir belirteçtir ve HA ile kombine edildiğinde hem düşük dereceli hem yüksek dereceli mesane kanserini %90 kesinlikle saptayabilmektedir.

HYAL-1'in prognostik potansiyeli prostat ve mesane kanserinde araştırılmıştır. Posey ve ark. ve Ekici ve arken az 5 yıl takip edilen radikal prostatektomi örneklerine immünohistokimya uygulayarak, sonraki dönemde biyokimyasal rekürrens gösteren hastalardan elde edilen örneklerde HYAL-1'in yüksek oranda bulunduğunu göstermişlerdir (29,30). Radikal prostatektomi örneklerinde HYAL-1 boyaması biyokimyasal nüks için bağımsız bir göstergedir. Ayrıca, HA boyamayla kombine edilen HYAL-1 boyaması hastalık ilerlemesini tahmin etmede %87 kesinlik gösterir (30). Gomez ve ark. 61 prostat kanseri tanısı konulan ve radikal prostatektomi yapılan hastaların biyopsi ve radikal prostatektomi örneklerine immünohistokimya uygulamışlar ve HYAL-1 ekspresyonun radikal prostatektomi ve biyopsi evresinde biyokimyasal nüksü tahmin etmede potansiyeli bir belirleyici olduğu saptamışlardır (175). Kramer ve ark. mesane kanserinde HYAL'in kas invazyonu ve nüks gelişimini tahmin etmede bağımsız bir prognostik gösterge olduğu saptamışlar(31). Bu çalışmada HYAL-1 ekspresyonu nüksü tahmin etme sensitivitesi %57 spesifitesi %75 olarak hesaplanmış. HYAL-1 ekspresyonu daha sonra kas invazyonu gelişen, kas invazyonsuz BCa hastalarını saptamada %77 kesinlik göstermiştir (31).Bu sonuçlar, HYAL-1'in, tümör büyümesi, infiltrasyonu ve anjiogenezindeki fonksiyonuyla tutarlı olarak, hastalığın ilerlemesinde prognostik bir gösterge olabileceğini gösterir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Hasta özellikleri

2001 – 2009 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'nda mesane kanseri tanısı alan olgulardan pT1 tümörü olan 129 hasta incelemeye alındı. Bu hastaların 112'sinin patoloji arşivinden doku bloklarına ulaşıldı. İlk transuretral mesane tümörü rezeksiyonu dış merkezde yapılan 17 olgu bloklarının patoloji arşivinde bulunmaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Re-TUR sonrası kas invazyonu saptanan 9 hasta, immunohistokimyasal boyama sonrası doku blokları kaybolan 5 hasta ve izlem bilgilerine ulaşılamayan 9 hasta (toplam 23 hasta) çalışma dışı bırakıldı. Toplam 89 hasta çalışmaya dahil edildi.

Evre pT1 olan hastalarda (n=89) mesane kanseri TUR-Mt ile tedavi edildi. Bu hastaların bilgileri Tablo 7.'de verilmiştir. İlk rezeksiyon sonrası 50 (%56,2) hastanın TUR spesmeninde kas örnekleme vardı. Yüksek dereceli TCC saptanan, kas örnekleme olmayan ve inkomplet rezeksiyon yapılan 41 (%46,1) hastaya Re-TUR yapıldı. Re-TUR patolojisinde 11 hastada T1 tümör, 10 hastada Ta, 1 hastada KİS saptanırken 9 hastada (pT0) tümör saptanmadı. Hastaların hepsine TUR-Mt sonrası üst üriner sistem değerlendirilmesi yapıldı. TUR-Mt sonrası 68 (%76,4) hasta intravezikal BCG tedavisi gördü. İntravezikal tedavi verilmeyen hasta grubuna düşük dereceli ve eşlik eden KİS olmayanlar dahildi. Hastaların takiplerinde ilk 2 yıl 3 ay, üçüncü yıl 4 ay, sonraki 2 yılda 6 ay ve daha sonra 12 ay aralıklarla sistoskopi yapıldı. Metastaz taraması için yıllık torakoabdominopelvik bilgisayarlı tomografi yapıldı. Kontrol sistoskopilerinde mesane kanseri saptanması rekürrens kabul edildi. Kas invazyonuna ilerleme, tümör derecesinde artış ya da metastaz varlığı progresyon olarak tanımlandı. Takip sırasında 38 (%42,7) hastada nüks, 22 (%24,7) hastada progresyon saptanırken, 19 (%21,3) hasta hastalığa bağlı nedenlerle öldü. Progresyon saptanan 9 hastaya radikal sistektomi uygulandı, 2 hastaya radyoterapi ve kemoterapi, 11 hastaya sadece kemoterapi verildi.

**Tablo 7. Hasta bilgileri.**

Parametreler		%
<b>Hasta sayı</b>	n=89(%)	100
Erkek	72	80,9
Bayan	17	19,1
<b>Yaş</b>		
<65	39	43,8
>65	50	56,2
<b>Tümör sayısı</b>		
Soliter	34	38,2
Multipl	55	61,8
<b>Tümör derecesi</b>		
Düşük dereceli	30	33,7
Yüksek dereceli	59	66,3
<b>Eşlik eden KİS</b>		
Var	26	29,2
Yok	63	70,8
<b>Retur</b>		
Evet	41	46,1
Hayır	48	53,9
<b>Tümör boyutu</b>		
<3 cm	58	65,2
>3 cm	31	34,8
<b>Nüks</b>		
Var	38	42,7
Yok	51	57,3
<b>Progresyon</b>		
Var	22	24,7
Yok	67	75,3
<b>Sağkalım</b>		
Sağ kalan	70	78,7
Ex	19	21,3

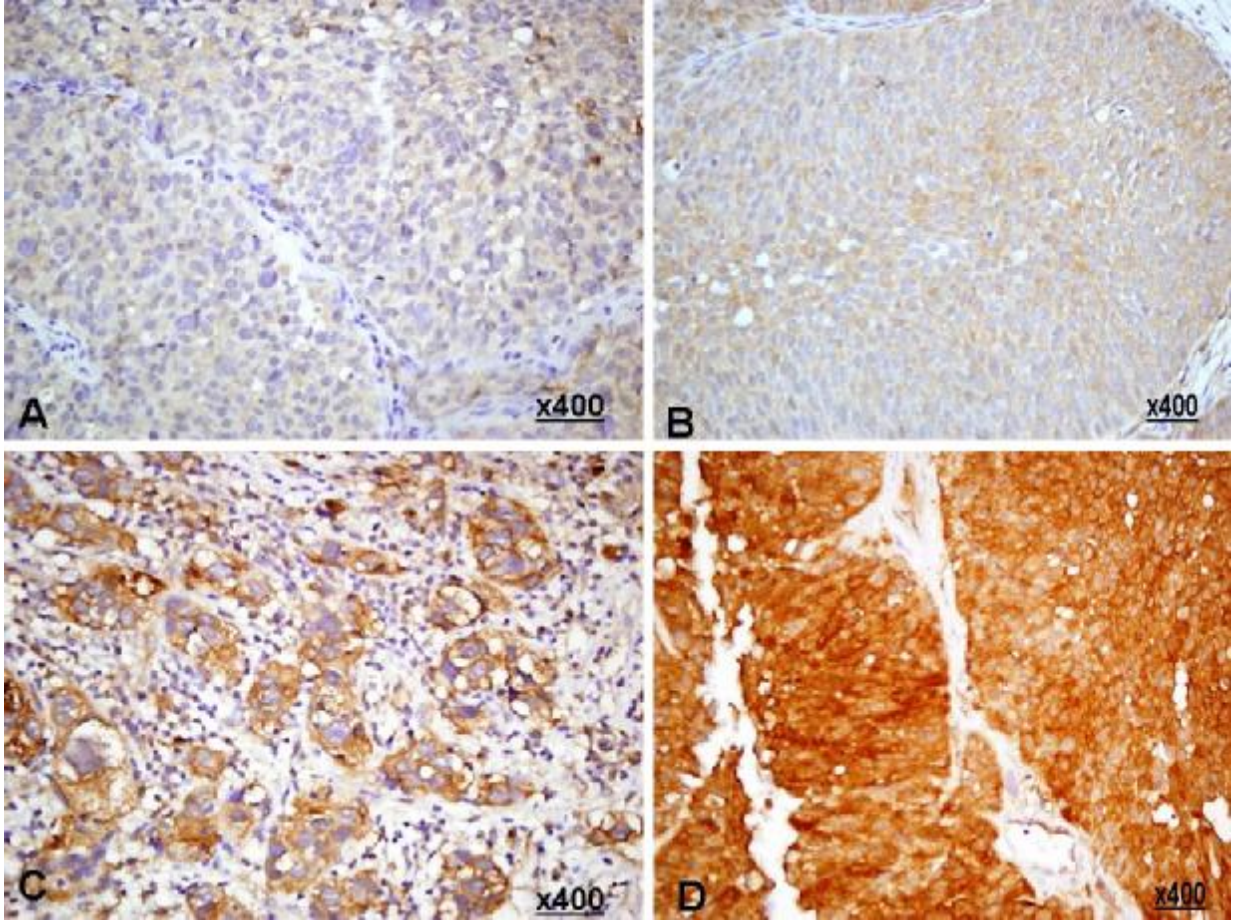
**İmmünohistokimyasal inceleme:**

Çalışma kapsamına alınan olgulara ait hematoksil-eosin (H&E) boyalı preparatlar arşivden çıkarılarak 2004 WHO sınıflamasına göre yeniden derecelendirildi (BT ve KY) (49). Olgulara ait parafin bloklardan immünohistokimyasal boyama için lizinli lama boş kesitler alındı. HYL-1 (Anti-HYL-1 HPA002112 dilüsyon 1:50, Atlas Antinbodies) için immünohistokimyasal boyama standart streptavidin-avidin immünperoksidaz (Dako K8000) yöntemine göre otomatik boyama cihazında (Dako Link Autostainer markası) yapıldı.(29)

**Kesit derecelendirilmesi**

Her kesit 2 uzman patolog (BT ve KY) tarafından bağımsız ve kör olarak derecelendirildi. Her kesitte HYAL-1 için skorlama tümör dokusunun boyanma yoğunluğuna göre 0 ve 3+ arasında derecelendirildi. Boyanan tümör dokusunun %50'si +1 kalan yarısı +3 olarak değerlendirilirse skor +2 olarak kabul edildi. Boyama dağılımı; boyama tümörün yarısı +2 kalan yarısı +3 ise boyama skoru +3 olarak değerlendirildi. Daha sonra boyama skalası düşük ve yüksek ekspresyonu olarak alt gruplara ayrıldı. HYAL-1 için +2 ve +3 boyama skorları yüksek dereceli, 0 ve +1 boyama skorları düşük ekspresyonu olarak kabul edildi (29). Resim 1.

Resim 1. HYAL-1 ekspresyonu.



A) +0 skorlama, B) +1 skorlama C) +2 skorlama D) +3 skorlama.

A ve B HYAL-1'in düşük ekspresyonu, C ve D yüksek ekspresyonu temsil etmektedir.



## **İstatiksel İncelemeler:**

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 15,0 istatistik programı kullanıldı. Fisher exact ve Ki kare testleri uygulandı. Anlamlılık açısından p değerinin  $p<0.05$  olması esas alındı

### **Bulgular**

Hastaların yaşı 37 ile 91 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $68 \pm 10,97$  idi. Median takip süresi takip süresi 36 (4–117) aydı. Nüks ve progresyona kadar geçen median süre sırasıyla 12 (3–56) ay ve 11 (3–43) ay olarak tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen 89 T1 mesane kanserli hastanın dokularının HYAL-1'le boyama özelliklerine bakıldığında; 82'si (%92,1) yüksek ekspresyon (10 olguda +2 ve 72 olguda +3), sadece 7'si (%7,9) düşük ekspresyon (1 olguda 0 ve 6 olguda +1) olarak değerlendirildi. Evre T1 olgularda HYAL-1 ekspresyonunun farklı skorlarda boyama özellikleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tümör Derece, eşlik eden KİS varlığı, tümör sayısı, tümör boyutu, yaş ve cinsiyet gibi parametrelerin HYAL-1'le boyama özellikleri istatistiksel olarak anlamlı değildi. HYAL-1 ekspresyonunda T1 yüksek dereceli (n=59) ve düşük dereceli papiller urotelyal karsinomlar (n=30) arasında korelasyon saptamadık,  $p=0,09$  (Tablo 8).

HYAL-1 boyanmasının T1 tümörlerde rekürrensle olan ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık ( $p=1,0$ ). Klinik ve patolojik parametrelerin nüks üzerinde olan etkiye baktığımızda tümör sayısı, tümör boyutu, yaş ve cinsiyetin pT1 tümörlerde nüks için istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığını saptadık. Derecenin ( $p=0.084$ ) ve eşlik eden KİS varlığının ( $p=0.021$ ) nüks üzerinde etkili olduğunu, ancak sadece eşlik eden KİS'in nüks olan ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdik (Tablo.9).

HYAL-1 boyanmasının pT1 tümörlerde progresyonu ön görmede istatistiksel olarak etkili olmadığını gördük ( $p=0.186$ ) (Tablo 10). Tümör sayısının, tümör boyutunun, yaşın ve cinsiyetin pT1 hastaların progresyonu ön görmede anlamlı olmadığını; bununla birlikte derecenin ( $p=0.005$ ) ve eşlik eden KİS'in ( $p=0.003$ ) progresyonda prognostik öneme sahip olduğunu saptadık.

**Tablo 8.**HYAL-1'in derece, eşlik eden KİS varlığında, tümör çapında, tümör sayında, cinsiyet ve yaş parametrelerinde boyama özelliği

Parametre	HYAL-1		P değeri
	Düşük ekspresyonu (0 ve +1) n=7	Yüksek ekspresyonu (+2 ve +3) n=82	
<b>Derece</b>			<b>P=0,09*</b>
Düşük derece	0	30 (%100)	
Yüksek derece	7(%11,9)	52 (%88,1)	
<b>Eşlik eden KİS</b>			<b>P=1,0*</b>
Var	2(%7,7)	24(%92,3)	
Yok	5(%7,9)	58(%92,1)	
<b>Tümör boyutu</b>			<b>P=0,232*</b>
<3 cm	3(%5,2)	55(%94,8)	
> 3 cm	4(%12,9)	27 (%87,1)	
<b>Tümör sayısı</b>			<b>P=1,0*</b>
Soliter	3(%8,8)	31(%91,2)	
Multipl	4(%7,3)	51(%61,8)	
<b>Cinsiyet</b>			<b>P=0,615*</b>
Erkek	5(%6,9)	67(%93,1)	
Kadın	2(%11,8)	15(%88,2)	
<b>Yaş</b>			<b>P=0,223*</b>
<65	5(%12,8)	34(%78,2)	
>65	2(%4,0)	48(%96)	

Düşük derece: Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom

Yüksek derece: Yüksek derece papiller ürotelyal karsinom

KİS: Karsinoma in situ

\* Fisher exact testi

**Tablo 9.** HYAL-1 ve klinik patolojik parametrelerin nüks tablosu

	Nüks		Toplam	P değeri
	Yok	Var		
<b>HYAL-1 düşük ekspresyon</b>	4 (%57,1)	3 (%42,9)	7 (%100)	<b>P=1,0*</b>
<b>HYAL-1yüksek ekspresyon</b>	47 (%57,3)	35 (%42,7)	82 (%100)	
<b>Düşük derece</b>	21 (%70)	9 (%30)	30 (%100)	<b>P=0,084**</b>
<b>Yüksek derece</b>	30 (%50,8)	29 (%49,2)	59 (%100)	
<b>KİS var</b>	10 (%38,5)	16 (%61,5)	26 (%100)	<b>P=0,021**</b>
<b>KİS yok</b>	41 (%65,1)	22 (%34,9)	63 (%100)	
<b>Tümör boyutu &lt;3 cm</b>	35 (%60,3)	23 (%39,7)	58 (%100)	<b>P=0,428**</b>
<b>Tümör boyutu &gt;3 cm</b>	16 (%51,6)	15 (%48,4)	31 (%100)	
<b>Soliter</b>	21 (%61,8)	13 (%38,2)	34 (%100)	<b>P=0,503**</b>
<b>Multipl</b>	30 (%54,5)	25 (%45,5)	55 (%100)	
<b>Erkek</b>	42 (%58,3)	30 (%41,7)	72 (%100)	<b>P=0,686**</b>
<b>Kadın</b>	9 (%52,9)	8 (%47,1)	17 (%100)	
<b>Yaş &lt;65</b>	24 (%61,5)	15 (%38,5)	39 (%100)	<b>P=0,476**</b>
<b>Yaş &gt;65</b>	27 (%54)	23 (%46)	50 (%100)	

\*Fisher exact testi

\*\* Ki kare testi

KİS: karsinoma in situ

**Tablo 10.HYAL-1 ve klinik patolojik parametrelerin progresyon tablosu**

	Progresyon		Toplam	P değeri
	Yok	Var		
<b>HYAL-1 düşük ekspresyon</b>	7 (%100)	0	7 (%100)	<b>P=0,186*</b>
<b>HYAL-1yüksek ekspresyon</b>	60 (%73,2)	22 (%26,8)	82 (%100)	
<b>Düşük derece</b>	28 (%93,3)	2 (%6,7)	30 (%100)	<b>P=0.005**</b>
<b>Yüksek derece</b>	39 (%66,1)	20 (%33,9)	59 (%100)	
<b>KİS var</b>	14 (%53,8)	12 (%46,2)	26 (%100)	<b>P=0,003**</b>
<b>KİS yok</b>	53 (%84,1)	10 (%15,9)	63 (%100)	
<b>Tümör boyutu &lt;3 cm</b>	44 (%75,9)	14 (%24,1)	58 (%100)	<b>P=0,862**</b>
<b>Tümör boyutu &gt;3 cm</b>	23 (%74,2)	8 (%25,8)	31 (%100)	
<b>Soliter</b>	27 (%79,4)	7 (%20,6)	34 (%100)	<b>P=0,478**</b>
<b>Multipl</b>	40 (%72,7)	15 (%27,3)	55 (%100)	
<b>Erkek</b>	56 (%77,8)	16 (%22,2)	72 (%100)	<b>P=0,348*</b>
<b>Kadın</b>	11 (%64,7)	6 (%35,3)	17 (%100)	
<b>Yaş &lt;65</b>	30 (%76,9)	9 (%23,1)	39 (%100)	<b>P=0,751**</b>
<b>Yaş &gt;65</b>	37 (%74)	13 (%26)	50 (%100)	

\*Fisher exact testi

\*\* Ki kare testi

**KİS: karsinoma in situ**

## . TARTIŞMA

Mesane tümörleri oldukça geniş ve heterojen bir grup olarak karşımıza çıkmaktadır. Mesane tümörünün biyolojik davranışının nasıl olacağı bugün için bilinmemektedir. Prognozu önceden tahmin edebilmek için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Çalışılan bu prognostik faktörlerde büyük oranda daha önce belirlenen ve prognozu belirlemede kısıtlı yarar sağlayan klasik prognostik faktörlerle karşılaştırılmaktadır. Bu çalışmaların ortak noktası mesane tümörlerinin biyolojik davranışını anlayabilmek, tahmin edebilmek ve buna göre en az morbidite ve mortalite ile uygun tedaviyi uygulamaktır.

Baktığımızda T1 tümörler, bir tarafta cerrahi olmayan stratejilere cevap veren diğer tarafta daha agresif tedavi ve takibin gerektiği hastalardan oluşan heterojen, önceden belli olmayan bir popülasyonu ifade eder. T1 tümörler genelde yüksek dereceli tümörler olmakla beraber, sadece transüretal rezeksiyon yapılan ve intravezikal tedavi verilmeyen yüksek grade T1 lezyonların % 80'inde nüks ve % 50'sinde progresyon saptanmaktadır (3). Adjuvan intravezikal BCG tedavisi sadece transüretal rezeksiyona göre nüksü %30 azaltır ve progresyonu geciktirir (4). Yakın takip ve yoğun intravezikal tedaviye rağmen uzun dönemde bu hastaların % 53'ü kas invaziv hale gelmekte ve 1/3'ü hastalık nedeniyle ölmektedir (5).

Biz de çalışmamızda T1 tümörlü hastalarda nüksü ve progresyonu belirlemede kullanılabilecek biyolojik belirteç olan HYAL-1'in ve klinik patolojik (yaş, cinsiyet, tümör sayısı, tümör boyutu, tümör derecesi, eşlik eden KİS varlığı) faktörlerle ilişkisini inceledik.

Kramer ve arkadaşları tarafından yapılan (heterojen grup) çalışmada HYAL-1 boyama özelliğinde bakıldığında derecede, eşlik eden KİS varlığında, multifokalite ile kolerasyon saptanmış (31). Bu çalışmada HYAL-1'in tümör evresi ile boyama özelliğine baktığımızda Ta tümörle T1 ve T2 tümörler arasında istatistiksel olarak fark varken ( $p < 0,001$ ). T1 tümörle T2 tümör arasında böyle bir ilişki bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ). Çalışmamıza dahil edilen 89 evre T1 mesane kanseri hasta grubunda HYAL-1'le boyama özelliğine baktığımızda; 82'si (%92,1) yüksek ekspresyon (+2 ve +3), sadece 7'si (%7,9) düşük ekspresyon (0 ve +1) olarak değerlendirilmiştir. HYAL-1 ekspresyonu ile klinik ve patolojik parametreler arasında istatistiksel anlamlı kolerasyon saptanmadı (Tablo 8). Görüldüğü gibi çalışmamızda HYAL-1'in yüksek derecede ekspresyonu bu çalışmayla uyumluydu. HYAL-1'in evre T1 mesane tümörlerinde yüksek derecede ekspresyonu, T1 tümörlerin genetik özelliklerinin kas invazyonu gösteren mesane tümörleriyle benzer olmasıyla ilişkilendirilebilir (102).

HYAL-1 enziminin mesane kanserinde nüks gelişimi ve kas invazyonu için potansiyel prognostik gösterge olduğu gösterilmiştir (31). Bizim çalışmamıza dahil edilen 89 T1 evre

olgunun nüks olan (n=38) ve nüks olmayan(n=51) hastalar arasında HYAL-1 boyama özelliğinde fark saptanmadı. T1 evre mesane kanserlerinde HYAL-1 ekspresyonunun nüks ve progresyonda etkili olmadığını saptadık,(nüks p=0,91,progresyon p=0,186). Kramer ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise HYAL-1'in nüks ve kas invazyonu gelişiminde prognostik belirleyici olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadaki olgu grubun takip bilgileri olan 111 kasa invaziv olmayan mesane kanserli hastalar içermektedir. Kasa invaze olmayan mesane kanserleri içerisinde T1 tümörlerin nüks ve progresyon olasılığı daha yüksek olduğunu bilmekteyiz. Bu çalışmada olan hasta grubunda çoğunlukla T1 tümörlerin rekürren ve progresyon gösterdiğini varsayarsak, nüks ve progresyon açısından sonuçların uyumlu olmadığını görmekteyiz. Bu farklı sonuçları her iki çalışmada olan hasta sayısı ve hasta gruplarıyla (heterojen ve homojen) ile ilişkilendirilebilir düşüncesindeyiz.

T1 mesane tümörlerinde HYAL-1'in aşırı ekspresyonu HYAL-1'in tümör supresörü mü yoksa promoteri mi olduğu tartışmasını akla getirmektedir. Değişik HYAL-1 düzeylerinin ekspresyonu için hücre seçiminin tümör doku ve hücrelerinde bulunan düzeydeki miktarı ekspresyon edenlerin tümör büyümesini, invazyonunu ve anjiyogenezisini arttırdığını göstermişlerdir. Buna karşılık  $100 \text{ miliünite}/10^6$  hücreyi aşan HAaz düzeyi olan hücreler (tümör hücrelerince doğal olarak salgılanmayan düzeyler) apoptozun indüksiyonuna bağlı olarak azalmış tümör insidansı ve büyümesiyle ilişkilidir (27). Bu nedenle HAazın tümör promoteri ya da supresörü olarak iş görmesinin konsantrasyona bağımlı bir fenomen olduğu ve genitouriner tümörlerdeki düzeylerin tümör hücresi kökenli HAazın esas olarak bir tümör promoteri olarak iş görmesiyle uyumlu olduğu düşünülmektedir (28).

Bizim çalışmamızda nüks ve progresyonu ön görmek için baktığımız patolojik parametrelerden biri de tümör derecesi idi. Tümör derecesinin tümör nüksü, progresyonu ve mortalitesi üzerine olan etkileri konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda da tümör derecesinin nüksten çok progresyon ve mortaliteyi belirleyen bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (6, 81, 86-90). Milan-Rodriguez ve ark. tarafından yapılan 1529 KİOMK vakasının değerlendirildiği çalışmada tümör derecesinin nüksle korele olmadığı, G3 hastalık varlığının progresyon ve mortaliteyi etkileyen ana belirleyici olduğu saptandı (87). Heney ve ark. çalışmalarında tümör derecesine göre progresyon oranlarını G1 %2, G2 %11, G3 %45 olarak saptadılar (81). Samaratinga ve ark. 134 pTa vakasını 90 aylık izlem sürecinde progresyon açısından değerlendirmişler, papillomların %0, G1 tümörlerin %11, G2 tümörlerin %24 ve G3 tümörlerin ise %60 progresyona uğradıklarını belirlemişlerdir. Bu sonuç WHO 2004'e uyarlandığında ise papillom, düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi, düşük dereceli papiller

ürotelyal kanser ve yüksek dereceli papiller ürotelyal kanserlerin progresyon oranları sırasıyla %0, %8, %13, %51 olarak tespit edilmiştir (13). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tümör derecesinin nükste belirleyici etkisinin olmadığını saptadık. ( $p=0,084$ ). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak derecenin progresyon için prognostik önemini saptadık. ( $p=0,005$ ). T1 hasta grubunda progresyonun genel olarak düşük olmasını (%21,3) hastaların % 33,7'i ( $n=30$ ) düşük dereceli ve ortalama takip süresinin az olduğu (median 36 ay) ile, yüksek dereceli tümörlerde progresyon oranını düşük olmasının ise yüksek dereceli tümörlerin intrakaviter BCG tedavisine yanıtıyla ilişkilendirdik.

Eşlik eden KİS varlığının nüks ve progresyonu öngörmeye önemli parametre olduğu gösterilmiştir (6,176). Patrik ve arkadaşları 121 mesane kanseri T1 hasta grubunda eşlik eden KİS varlığının progresyonda artışa neden olduğunu saptamışlardır (177). Bu verilerin aksine T1 hasta grubunda eşlik eden KİS varlığının prognostik önemini sağlamadığını gösteren çalışmalar da vardır (178–180). Herr ve arkadaşları tarafından 352 T1 hasta grubunda yapılan analiz sonucunda eşlik eden KİS varlığının nüksü ve progresyonu ön görmede etkili olmadığı saptanmıştır (179). Kang ve arkadaşları tarafından yapılan 118 T1 hasta grubunda da benzer sonuçlar alınmıştır (178). Çalışmamızda literatürden farklı olarak 89 T1 hasta grubunda eşlik eden KİS varlığının nüks ( $p=0,021$ ) ve progresyonu ( $p=0,003$ ) öngörmeye etkili olduğunu saptadık. Eşlik eden KİS varlığının hem nüks hem de progresyonda etkili olmasını KİS olan hastaların %92,3'ü ( $n=24$ ) T1 yüksek dereceli tümörlere eşlik etmesinin sonucu olarak görünmektedir.

Tümör boyutunun tümör nüksü ve progresyon ile olan ilişkisi pek çok araştırmaya konu olmuştur (8,16). Farklı tümör boyutları ile hastalığın seyri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinin 0-2,5 cm, 2,5-4,9 cm ve 5 cm'den büyük olarak gruplandırıldığı bir çalışmada, 2 yıllık nüks ve progresyon oranları sırasıyla %29, %49 ve %62 olarak bulunmuştur (92). Boyut ve progresyon ilişkisinin incelendiği 2 ayrı çalışmadan birincisinde tümörler 0-1,5 cm, 1,5-2,9 cm arası, 3cm ve üstü; ikincisinde 0-4,9 cm ve 5 cm'den büyük olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır (82). İlk çalışmadaki progresyon oranları %9, %19 ve %22; ikinci çalışmada ise %9 ve %35 olarak saptanmıştır. T1 hasta grubunda yapılan çalışmada tümör boyutu ile nüks ve progresyon arasında doğrudan bir ilişki olduğu anlaşılmıştır (178). Çalışmamızda tümör boyutuyla nüks ve progresyonda ilişki saptamamıza karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

Mesane kanserli hastalarda tümör sayısı, nüks (6,91,92,176,178) ve progresyon (6,81,82,179) oranlarını değiştirebilmektedir. Aynı evre ve aynı derecede olan (TaG1) bir grupta 1,2–3 ve 4 veya daha fazla tümörü olan hastalarda nüks oranları sırasıyla; %64, %76,7

ve %87,5 olarak bulunmuştur (91). Tekil ve çoğul olarak irdelendiğinde de 2 yıllık nüks oranları arasındaki fark benzer şekilde %31 ve %58'dir (92). Bu çalışmada tanı sırasındaki tümör sayısı, ilk kontrol sistoskopideki nüks ile birlikte uzun dönemde nüksü belirleyen iki güçlü prognostik göstergeden biri olmuştur. Tümör sayısının progresyon ile ilişkisi farklı çalışmalarda sorgulanmıştır. Altıdan az ve 7 veya daha çok tümörü olan hastalarda invazyon gelişme ve hastalıktan ölüm oranları arasında farklılık bulunmuştur (81,82). T1 hasta gruplarında farklı sonuçlar saptanmıştır. Herr ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tümör sayısının (tek-çoklu) progresyonda etkili olduğu (179), Kang ve arkadaşları tarafında yapılan çalışmada tümör sayısının (4 üstü ve altı) nüksü ön görmede etkili olduğu, progresyona etki göstermediği saptanmıştır (178). Çalışmamızda T1 hastalarda tümör sayısının(soliter ve multipl) nüks ve progresyonda etkili olduğu gözlemledik. Ancak bu etki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ( sırasıyla p=0,503,p=0,478).

Yaş ve cinsiyet parametrelerine baktığımızda diğer çalışmalardaki sonuçlara benzer olarak rekkürens ve progresyonda etkili olmadığını saptadık( 178,179).

Retrospektif çalışmamızda çeşitli kısıtlılık ve eksikler mevcut olup sonuçlar değerlendirilirken dikkat edilmesinde fayda vardır. 1) Hastaların takip süresi az olması (38,18 ±23,92 ay), 2)Hastaların sadece %46,1'ne (n=41) RE-TUR yapılması, 3) Hastaların 68'i(%76,4) intravezikal BCG tedavisi almasını başlıca kısıtlılık unsurları olarak sıralanabilir.

Sonuç, olarak çalışmamızda evre T1 mesane kanserli hastalarda HYAL-1 ekspresyonun yüksek derecede ekspresyon gösterdiğini, ancak bunun T1 tümörlerde prognostik öneme sahip olmadığını saptadık. Hasta grubumuzda eşlik eden KİS varlığının ve tümör derecesinin nüks ve progresyonda önemli prognostik faktör olduğunu tespit ederek, bu parametrelerin, tümör grubunda erken radikal tedavilere karar verilmesine yardımcı olacaklarını düşünmekteyiz. Başka bir noktaya değinirsek, nüks (3-56 ay) ve progresyon (3-43 ay) sürelerinin uç noktalarına batkımızda konservatif yaklaştığımız T1 grup hastaların uzun ve sıkı takip sürecinde olması gerektiğini görmekteyiz.



## Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:225–249.
2. Hendricksen K, Witjes JA. Treatment of intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *Eur Urol*. 2007 supp 6: 800-808
3. Heney NM. Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 429-433.
4. Huncharek M, Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 522-528.
5. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. *J Urol*. 1997; 158: 62- 66
6. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49:466–475.
7. Habuchi T, Marberger M, Droller MJ, et al. Prognostic markers for bladder cancer: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*.2005;66:64-74
8. Shariat SF, Karam JA, Lerner SP. Molecular markers in bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2008;18:1–8.
9. Bryan RT, Zeegers MP, James ND, et al. Biomarkers in bladder cancer. *BJU Int*. 2010 ;105:608-13.
10. Toole BP, Zoltan-Jones A, Misra S, Ghatak S. Hyaluronan: a critical component of epithelial-mesenchymal and epithelial-carcinoma transitions. *Cells Tissues Organs* 2005;179:66–72.
11. Toole BP. Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. *Nat Rev Cancer* 2004;4:528–39.
12. Tammi MI, Day AJ, Turley EA. Hyaluronan and homeostasis: a balancing act. *Biol Chem* 2002;277:4581–4.
13. Hautmann, S. H., Lokeshwar, V. B., Schroeder, G. L., Civantos, F., Duncan, R. C., Friedrich, M. G., and Soloway, M. S. Elevated tissue expression of hyaluronic

- acid and hyaluronidase validate HA-HAase urine test for bladder cancer. *J. Urol.*, 165:2068–2074, 2000.
14. Setälä, L. P., Tammi, M. I., Tammi, R. H., Eskelin, M. J., Lipponen, P. R., Argen, U. M., Parkkinen, J., Alhava, E. M., and Kosma, V. M. Hyaluronan expression in gastric cancer cells is associated with local and nodal spread and reduced survival rate. *Br. J. Cancer*, 79: 1133–1138, 1999.
  15. Auvinen, P., Tammi, R., Parkkinen, J., Tammi, M., Agren, U., Johansson, R., Hirvikoski, P., Eskelinen, M., and Kosma, V. M. Hyaluronan in peritumoral stroma and malignant cells associates with breast cancer spreading and predicts survival. *Am. J. Pathol.*, 156: 529–536, 2000.
  16. Pirinen, R., Tammi, R., Tammi, M., Hirvikoski, P., Parkkinen, J. J., and Johansson, R. Prognostic value of hyaluronan expression in non-small-lung cancer: increased stromal expression indicates unfavorable outcome in patients with adenocarcinoma. *Int. J. Cancer*, 95: 12–27, 2001.
  17. Knudson, W. Tumor associated hyaluronan: providing an extracellular matrix that facilitates invasion. *Am. J. Pathol.*, 148: 1721–1726, 1996.
  18. Ropponen, K., Tammi, M., Parkkinen, J., Eskelinen, M., Tammi, R., Lipponen, P., Argen, V., Alhava, E., and Kosma, V. M. Tumor-associated hyaluronan as an unfavorable prognostic factor in colorectal cancer. *Cancer Res.*, 58: 342–347, 1998.
  19. Lipponen, P., Aaltomaa, S., Tammi, R., Tammi, M., Agren, U., and Kosma, V. M. High stromal hyaluronan level is associated with poor differentiation and metastasis in prostate cancer. *Eur. J. Cancer*, 37: 849–856, 2001.
  20. Lokeshwar, V. B., Obek, C., Pham, H. T., Wei, D. C., Young, M. J., Duncan, R. C, Soloway, M. S, and Block, N. L. Urinary hyaluronic acid and hyaluronidase: markers for bladder cancer detection and evaluation of grade. *J. Urol.*, 163: 348–356, 2000.
  21. Lokeshwar, V. B., Obek, C., Soloway, M. S., and Block, N. L. Tumor-associated hyaluronic acid: a new sensitive and specific urine marker for bladder cancer. *Cancer Res*, 57: 773–777, 1997.
  22. Csoka AB, Frost GI, Stern R. The six hyaluronidase-like genes in the human and Mouse genomes. *Matrix Biol* 2001; 20: 499-508.

23. Csoka AB, Scherer SW, Stern R. Expression analysis of six paralogous human hyaluronidase genes clustered on chromosomes 3p21 and 7q31. *Genomics* 1999; 60: 356-61.
24. Lokeshwar VB, Young MJ, Goudarzi G, et al. Identification of bladder tumor-derived hyaluronidase: its similarity to HYAL1. *Cancer Res* 1999;59:4464–70.
25. Aboughalia AH. Elevation of hyaluronidase-1 and soluble intercellular adhesion molecule-1 helps select bladder cancer patients at risk of invasion. *Arch Med Res* 2006;37:109–16.
26. Eissa S, Kassim SK, Labib RA, et al. Detection of bladder carcinoma by combined testing of urine for hyaluronidase and cytokeratin 20 RNAs. *Cancer* 2005; 103:1356–62.
27. Lokeshwar VB, Cerwinka WH, Lokeshwar BL. HYAL1 hyaluronidase: a molecular determinant of bladder tumor growth and invasion. *Cancer Res* 2005; 65:2243–50.
28. Lokeshwar VB, Cerwinka WH, Isoyama T, Lokeshwar BL. HYAL1 hyaluronidase in prostate cancer: a tumor promoter and suppressor. *Cancer Res* 2005;65:7782–9.
29. Posey JT, Soloway MS, Ekici S, et al. Evaluation of the prognostic potential of hyaluronic acid and hyaluronidase (HYAL1) for prostate cancer. *Cancer Res* 2003;63:2638–44.
30. Ekici S, Cerwinka WH, Duncan R, et al. Comparison of the prognostic potential of hyaluronic acid, hyaluronidase (HYAL-1), CD44v6, and microvessel density for prostate cancer. *Int J Cancer* 2004;112: 121–9.
31. Kramer MW, Golshani R, Merseburger AS et al: HYAL-1 hyaluronidase: a potential prognostic indicator for progression to muscle invasion and recurrence in bladder cancer. *Eur Urol* 2009; Epub ahead of print.
32. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009; 27:289–293.
33. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK .Cancer Survival and Incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program .*The Oncologist*, 2003; 8: 541–552
34. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, et al. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*. 2000;89:630-9.

35. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*. 2000;86:289-94.
36. Hoffmann D, Masuda Y, Wynder EL. Alpha-naphthylamine and beta-naphthylamine in cigarette smoke. *Nature* 1969;221:255–256
37. Partrianakos C, Hoffmann D. On the Analysis of Aromatic Amines in Cigarette Smoke. *J Anal Toxicol*. 1979;3:150-154
38. Spruck 3rd CH, Rideout 3rd WM, Olumi AF, Ohneseit PF, Yang AS, Tsai YC, et al. Distinct pattern of p53 mutations in bladder cancer: Relationship to tobacco usage. *Cancer Res*. 1993;53,1162–1166.
39. Vineis P, Simonato L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: a systematic approach. *Arch Environ Health*. 1991; 46.6–15.
40. Bedwani R, Renganathan E, El Kwahsky F, et al. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer*. 1998 77(7):1186–1189.
41. Ross AG, Bartley PB, Sleight AC, et al. Schistosomiasis. *N Engl J Med*. 2002;346:1212 -20.
42. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1995;63:1–6.
43. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer*. 2000;88.398–406.
44. Levine LA, Richie JP: Urological complications of cyclophosphamide. *J Urol* 1989; 141:1063.
45. Bahs MR, Schmahl D: Prevention of urinary bladder tumors in cyclophosphamide-treated rats by additional medication with mesna and dimesna. *Cancer* 1983; 51:606.
46. Bates M.N, Rey O.A, Biggs M.L, et al. Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Amer J Epidemiol*; 2004;159:381-9.
47. Chiang HS, Guo HR, Hong CL, et al. The incidence of bladder cancer in the black foot disease endemic area in Taiwan. *British Journal of Urology* 1993;71:274-278.
48. Moore LE, Smith AH, Clarence E, et al. Arsenic related chromosomal alterations in bladder tumors. *JNCI* 94(22):1688-96, 2002

49. Eble JN, Epstein JI, Sesterhenn I (Eds). World Health Organization classification of tumors. Pathology and Genetics of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, IARCC Pres, 2004.
50. Epstein JI; Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK: The Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms of the Urinary Bladder. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1435-1448.
51. World Health Organization. Histological typing of urinary bladder tumours. International classification of tumours, no. 10, 2nd ed. Geneva. 1999
52. Kutsal Yörükoğlu. Mesane tümörü patolojisi. *Üroonkoloji Bülteni* 2006;3: 003-009
53. Cheng L, Darson M, Cheville JC, Neumann RM, Zincke H, Nehra A, Bostwick DG. Urothelial papilloma of the bladder. Clinical and biologic implications. *Cancer* 1999; 86: 2098-2101.
54. Witjes JA, vanBalken MR, van de Kaa CA. The prognostic value of a primary inverted papilloma of the urinary tract. *J Urol* 1997; 158: 1500- 1505.
55. Cheng L, Neumann RM, Bostwick DG. Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. Clinical and biologic implications. *Cancer* 1999; 86: 2102-2108.
56. Campbell PA, Conrad RJ, Campbell CM, et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: reliability of diagnosis and outcome. *BJU Int* 2004;**93**:1228–1231
57. Edward M. Messing, MD: Urothelial Tumors of the Bladder; *Campbell-Walsh Urology*, ed 9, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2007, vol 3, pp: 2407-2446.
58. Bahnson RR. Squamous cell carcinoma of bladder. *J Urol* 1997;157:2115.
59. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamalla A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol*. 1997 ;158:393-399
60. Hassan Abol-Enein, Bruce R. Kava, and Adrienne J.K. Carmack. Nonurothelial cancer of the bladder. *Urology* 2007;69:93-104.
61. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF Jr: Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res.* 1988;48:3853-5.
62. Culp DA. The histology of the extrophied bladder. *J Urol* 1964;91:538-48.

63. Mostofi FK, Thompson RV, Dean AL. Mucous adenocarcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1955;8:741.
64. Vergos M, Messina MH, Lhomme Desages B, Chapuis O. Le cancer de l'ouraque-une forme rare des tumeurs de vessie. *J Urol* 1992;98:56-9.
65. Juan Rosai. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. New York, Mosby, 2004;1330-31.
66. Wiener HG, Mian C, Haitel A, Pycha A, Schatzl G, Marberger M. Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? *J Urol* 1998; 159:1876-80.
67. Konety BR, Metro MJ, Melham MF, Salup RR. Diagnostic value of voided urine and bladder barbotage cytology in detecting transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urol Int* 1999; 62: 26-30.
68. Brown FM. Urine cytology: It is still the gold standard for screening? *Urol. Clin. North Am* 2000; 27: 25-37.
69. Tsihlias J, Grossman HB. The utility of fibrin/ fibrinogen degradation products in superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 39-46
70. Thomas L, Leyh H, Marberger M, Thomas L, Bombardieri E, Bassi P, Pagano F, Pansadoro V, Sternberg CN, Boccon-Gibod L, Ravery V, Le Guludec D, Meulemans A, Conort P, Ihsak L. Multicenter trial of the quantitative BTA-TRAK assay in the detection of bladder cancer. *Clin Chem* 1999; 45: 472-77.
71. Grocela JA, McDougal WS. Utility of nuclear matrix protein (NMP22) in the detection of recurrent bladder cancer. *Urol. Clin. North Am* 2000; 27: 47-51.
72. Atsü N, Ekici S, Öge O, Ergen A, Hasçelik G, Özen H. False-positive results of the NMP22 test due to hematuria. *J Urol* 2002; 167: 555-58.
73. Halling KC, King W, Sokolova IA, Meyer RG, Burkhardt HM, Halling AC, Cheville JC, Sebo TJ, Ramakumar S, Stewart CS, Pankratz S, O'Kane DJ, Seelig SA, Lieber MM, Jenkins RB. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol* 2000; 164 (5): 1768-75.
74. Mian C, Lodde M, Haitel A, Egarter Vigl E, Marberger M, Pycha A. Comparison of two qualitative assays, the UBC-Rapid test and the BTA-Stat test, in the diagnosis of urothelial cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2000; 56 (2): 228-31.

75. Mian C, Pycha A, Wiener H, Haitel A, Lodde M, Marberger M. Immunocyt: a new tool for detecting transitional cell cancer of the urinary tract. *J Urol* 1999; 161 (5): 1486-89.
76. Knudson W. Tumor associated hyaluronan: providing an extracellular matrix that facilitates invasion. *Am J Pathol* 1996; 148 (6):1721-26.
77. Lokeshwar VB, Obek C, Pham HT, et al. Urinary hyaluronic acid and hyaluronidase: Markers for bladder cancer detection and evaluation of grade. *J Urol* 2000; 163 (1): 348-56.
78. Delpech B, Girard N, Olivier A, et al. The origin of hyaluronectin in human tumors. *Int J Cancer* 1997; 72 (6): 942-48.
79. Lokeshwar VB, Rubinowicz D, Schroeder GL, et al. Stromal and epithelial expression of tumor markers hyaluronic acid and HYAL1 hyaluronidase in prostate cancer. *J Biol Chem* 2001, 276 (15): 11922-32.
80. Lokeshwar VB, Block NL. HA-HAase urine test: A sensitive and specific method for detecting bladder cancer and evaluating its grade. *Urol Clin North Am* 2000; 27 (1): 53-61.
81. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol*. 1983;130:1083-6.
82. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer*. 1995 ;31:1840-6.
83. Nieder AM, Brausi M, Lamm D, et al. Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. *Urology*. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):108-25.
84. Pasin E, Josephson D.Y, Mitra A.P, Cote R.J, Stein J.P Superficial Bladder Cancer: An Update on Etiology, Molecular Development, Classification, and Natural History *Rev Urol*. 2008;10 (1):31-43
85. Bostwick DG. Natural history of early bladder cancer. *J Cell Biochem* 1992;161:31-8.
86. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol*. 1995;153:1823-1826.
87. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador Bayarri J, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol*. 2000;163:73-78.

88. Flamm J, Havelec L. Factors affecting survival in primary superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 1990;17:113-118.
89. Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, et al. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol.* 1993;150:60-64.
90. Samaratunga H, Makarov DV, and Epstein JI: Comparison of WHO/ISUP and WHO classification of non-invasive papillary urothelial neoplasms for risk of progression. *Urology* 2002;60: 315–319
91. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, et al. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol.* 1999 ;162:702-7.
92. Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB, et al. Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol.* 1989; 142:284–8.
93. Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 1):685-9.
94. Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, et al. Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): the importance of recurrence pattern following initial resection. *J Urol.* 1986;135:920-2.
95. Hisataki T, Miyao N, Masumori N, et al. Risk factors for multiple intravesical recurrences of superficial bladder cancer. *Urology.* 2001;58:935-9.
96. Griffiths TR, Charlton M, Neal DE, Powell PH. Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *Urol.* 2002;167:2408-12.
97. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100:57-70.
98. Rotterud R, Nesland J, Berner A, Fossa S. Expression of the epidermal growth factor receptor family in normal and malignant urothelium. *BJU Int.* 2005; 95:1344–50.
99. Neal DE, Marsh C, Bennett MK, et al: Epidermal growth factor receptors in human bladder cancer: comparison of invasive and superficial tumours. *Lancet.* 1985; 1: 366–368.
100. Messing EM: Clinical implications of the expression of epidermal growth factor receptors in human transitional cell carcinoma. *Cancer Res.* 1990;50: 2530–2537.



101. Nguyen PL, Swanson PE, Jaszcz W, et al: Expression of epidermal growth factor receptor in invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a multivariate survival analysis. *Am J Clin Pathol.* 1994;101: 166–176.
102. Lipponen P, and Eskelinen M. Expression of epidermal growth factor receptor in bladder cancer as related to established prognostic factors, oncoprotein (c-erbB-2, p53) expression and long-term prognosis. *Br J Cancer.* 1994;69: 1120– 1125.
103. Kassouf W, Black PC, Tuziak T et al. Distinctive expression pattern of ErbB family receptors signifies an aggressive variant of bladder cancer. *J. Urol.* 2008; 179: 353–8.
104. Mellon K, Wright C, Kelly P, et al: Long-term outcome related to epidermal growth factor receptor status in bladder cancer. *J Urol.*1995 153: 919–925 .
105. Liukkonen T, Rajala P, Raitanen M, et al, for the Finnbladder Group: Prognostic value of MIB-1 score, p53, EGFr, mitotic index and papillary status in primary superficial (Stage pTa/T1) bladder cancer: a prospective comparative study. *Eur Urol.*1999: 36: 393–400.
106. Underwood M, Bartlett J, Reeves J, et al: C-erbB-2 gene amplification: a molecular marker in recurrent bladder tumors? *Cancer Res.* 1995;55: 2422–2430.
107. Mellon JK, Lunec J, Wright C, et al: C-erbB-2 in bladder cancer molecular biology, correlation with epidermal growth factor receptors and prognostic value. *J Urol* 1996;155: 321–326.
108. Knowles MA, and Williamson M: Mutation of H-ras is infrequent in bladder cancer: confirmation by single-strand conformation polymorphism analysis, designed restriction fragment length polymorphisms, and direct sequencing. *Cancer Res.*1993: 53: 133–139.
109. Kluck RM, Bossy-Wetzell E, Green DR, et al. The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science* 1997; 275:1132-1136.
110. Karam JA, Lotan Y, Karakiewicz PI, et al. Use of combined apoptosis biomarkers for prediction of bladder cancer recurrence and mortality after radical cystectomy. *Lancet Oncol* 2007; 8:128-136.
111. Billerey C, Chopin D, Aubriot-Lorton MH, et al. Frequent FGFR3 mutations in papillary noninvasive bladder (pTa) tumors. *Am J Pathol* 2001; 158:1955-1999.

112. van Rhijn BW, Lurkin I, Radvanyi F, et al. The fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutation is a strong indicator of superficial bladder cancer with low recurrence rate. *Cancer Res* 2001; 61:1265-1268.
113. Hernandez S, Lopez-Knowles E, Lloreta J, et al. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol* 2006; 24:3664-3671.
114. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature* 2000; 408:307-310.
115. Malats N, Bustos A, Nascimento CM, et al. P53 as a prognostic marker for bladder cancer: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2005; 6:678-686.
116. Grossman HB, Liebert M, Antelo M, et al. p53 and RB expression predict progression in T1 bladder cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 829-834.
117. Shariat SF, Weizer AZ, Green A, et al. Prognostic value of P53 nuclear accumulation and histopathologic features in T1 transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology* 2000; 56:735-740.
118. Lopez-Knowles E, Hernandez S, Kogevinas M, et al. The p53 pathway and outcome among patients with T1G3 bladder tumors. *Clin Cancer Res* 2006; 12:6029-6036.
119. Xu HJ, Cairns P, Hu SX, et al. Loss of RB protein expression in primary bladder cancer correlates with loss of heterozygosity at the RB locus and tumor progression *Int J Cancer*. 1993;53:781-784.
120. Shariat SF, Ashfaq R, Sagalowsky AI, et al. Correlation of cyclin D1 and E1 expression with bladder cancer presence, invasion, progression, and metastasis. *Hum Pathol* 2006; 37:1568-1576.
121. Shariat SF, Zlotta AR, Ashfaq R, et al. Cooperative effect of cell-cycle regulators expression on bladder cancer development and biologic aggressiveness. *Mod Pathol* 2007; 20:445-459.
122. Herr HW and Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int*. 2008 Nov;102(9 Pt B):1242-6.
123. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J; European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2008 Aug;54(2):303-14.

124. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: A long-term observational study. *J Urol*. 2005; 174: 2134-37
125. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol*. 2005; 174: 433-37
126. Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to Bacillus-Calmette- Guerin therapy. *J Urol*. 2005; 174: 2134 37
127. Herr HW. The value of second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol*. 1999; 162: 74-76
128. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, et al. Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005; 66: 4-34
129. Hendricksen K, Witjes JA. Current strategies for first and second line intravesical therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2007; 17:352–357.
130. Witjes JA, Hendricksen K. Intravesical pharmacotherapy for nonmuscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and longterm results. *Eur Urol* 2008; 53:45–52.
131. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage TaT1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171:2186–2190.
132. Sylvester RJ. Intravesical chemotherapy in nonmuscle-invasive bladder cancer: what schedule and duration of treatment? *Eur Urol* 2007; 52:951–955.
133. Clark PE. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:241– 247.
134. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol*. 2004 Sep;46(3):336-338
135. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*

- Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on superficial bladder cancer. *J Urol* 1996; 156:1934–1940.
136. Borden LS Jr, Clark PE, Hall MC. Bladder Cancer. *Curr Opin Oncol* 2005; 17:275–280.
  137. Gwynn ES, Clark PE. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2006; 18:277–283.
  138. Fernandez-Gomez J, Solonsa E, Unda M, et al. Prognostic factors in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer treated with Bacillus Calmette-Guerin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 2008; 53:992–1002.
  139. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette- Guerin versus Mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169:90–95.
  140. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168:1964–1979.
  141. Hudson MA, Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1995; 153:564–572.
  142. van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005; 48:363–371.
  143. Jakse G. Intravesical instillation of BCG in carcinoma in situ of the urinary bladder. EORTC protocol 30861. EORTC-GU Group. *Prog Clin Biol Res* 1989; 310:187–192.
  144. Dalbagni G. The management of superficial bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4:254–260.
  145. Bochner BH, Herr HW, Reuter VE. Impact of separate versus en bloc pelvic lymph node dissection on the number of lymph nodes retrieved in cystectomy specimens. *J Urol* 2001; 166:2295–2296.
  146. Stockle M, Alken P, Engelmann U, et al. Radical cystectomy – often too late? *Eur Urol* 2006; 50:1132–1138.
  147. Stern R, Jedrzejak MJ. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. *ChemRev* 2006;106:818–39.

148. Chow G, Knudson W. Characterization of promoter elements of the human HYAL-2 gene. *J Biol Chem* 2005;280:26904–12.
149. Lepperdinger G, Mullegger J, Kreil G. Hyal2--less active, but more versatile? *Matrix Biol* 2001;20:509–14.
150. Miller AD. Identification of Hyal2 as the cell-surface receptor for jaagsiekte sheep retrovirus and ovine nasal adenocarcinoma virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2003;275:179–99.
151. Csoka AB, Frost GI, Wong T, Stern R. Purification and microsequencing of hyaluronidase isozymes from human urine. *FEBS Lett* 1997;417:307–10.
152. Markovic-Housley Z, Miglierini G, et al. Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom. *Structure* 2000;8:1025–35.
153. Arming S, Strobl B, Wechselberger C, Kreil G. In vitro mutagenesis of PH-20 hyaluronidase from human sperm. *Eur J Biochem* 1997;247:810–4.
154. Botzki A, Rigden DJ, Braun S et al. L-Ascorbic acid 6-hexadecanoate, a potent hyaluronidase inhibitor. X-ray structure and molecular modeling of enzyme-inhibitor complexes. *J Biol Chem* 2004;279:45990–7.
155. Lokeshwar VB, Schroeder GL, Carey RI, et al. Regulation of hyaluronidase activity by alternative mRNA splicing. *J Biol Chem* 2002;277:33654–63.
156. Triggs-Raine B, Salo TJ, Zhang H, et al. Mutations in HYAL1, a member of a tandemly distributed multigene family encoding disparate hyaluronidase activities, cause a newly described lysosomal disorder, mucopolysaccharidosis IX. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:6296–300.
157. Franzmann EJ, Schroeder GL, Goodwin WJ, et al. Expression of tumor markers hyaluronic acid and hyaluronidase (HYAL1) in head and neck tumors. *Int J Cancer* 2003;106:438–45.
158. Stern M, Longaker MT, Adzick NS, et al. Hyaluronidase levels in urine from Wilms' tumor patients. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1569–74.
159. Hautmann S, Toma M, Lorenzo Gomez MF, et al. Immunocyt and the HA-HAase urine tests for the detection of bladder cancer: a side-by-side comparison. *Eur Urol* 2004;46:466–71.
160. Lokeshwar VB, Lokeshwar BL, Pham HT, Block NL. Association of elevated levels of hyaluronidase, a matrix-degrading enzyme, with prostate cancer progression. *Cancer Res* 1996;56:651–7.

161. Pham HT, Block NL, Lokeshwar VB. Tumor-derived hyaluronidase: a diagnostic urine marker for high-grade bladder cancer. *Cancer Res* 1997;57:778–83.
162. Schroeder GL, Lorenzo-Gomez MF, Hautmann SH, et al. A side by side comparison of cytology and biomarkers for bladder cancer detection. *J Urol* 2004;172:1123–6.
163. Lokeshwar VB, Selzer MG. Differences in hyaluronic acid-mediated functions and signaling in arterial, microvessel, and vein-derived human endothelial cells [In Process Citation]. *J Biol Chem* 2000;275:27641–9.
164. Takahashi Y, Li L, Kamiryo M, et al. Hyaluronan fragments induce endothelial cell differentiation in a CD44- and CXCL1/GRO1-dependent manner. *J Biol Chem* 2005;280:24195–204.
165. Simpson MA. Concurrent expression of hyaluronan biosynthetic and processing enzymes promotes growth and vascularization of prostate tumors in mice. *Am J Pathol* 2006;169:247–57.
166. Patel S, Turner PR, Stubberfield C, et al. Hyaluronidase gene profiling and role of hyal-1 overexpression in an orthotopic model of prostate cancer. *Int J Cancer* 2002;97:416–24.
167. Csoka AB, Frost GI, Heng HH, et al. The hyaluronidase gene HYAL1 maps to chromosome 3p21.2-p21.3 in human and 9F1-F2 in mouse, a conserved candidate tumor suppressor locus. *Genomics* 1998;48:63–70.
168. Frost GI, Mohapatra G, Wong TM, et al. HYAL1/UCP-1, a candidate tumor suppressor gene on chromosome 3p21.3, is inactivated in head and neck squamous cell carcinomas by aberrant splicing of pre-mRNA. *Oncogene* 2000;19:870–7.
169. Stern R. Hyaluronan metabolism: a major paradox in cancer biology. *Pathol Biol (Paris)* 2005;53:372–82.
170. Junker N, Latini S, Petersen LN, Kristjansen PE. Expression and regulation patterns of hyaluronidases in small cell lung cancer and glioma lines. *Oncol Rep* 2003;10:609–16.
171. Jacobson A, Rahmanian M, Rubin K, Heldin P. Expression of hyaluronan synthase 2 or hyaluronidase 1 differentially affect the growth rate of transplantable colon carcinoma cell tumors. *Int J Cancer* 2002;102:212–9.
172. Shuster S, Frost GI, Csoka AB, et al. Hyaluronidase reduces human breast cancer xenografts in SCID mice. *Int J Cancer* 2002;102:192–7.

173. Lokeshwar VB, Schroeder GL, Selzer MG, et al. Bladder tumor markers for monitoring recurrence and screening comparison of hyaluronic acid-hyaluronidase and BTA-Stat tests. *Cancer* 2002;95:61–72.
174. Hautmann SH, Lokeshwar VB, Schroeder GL, et al. Elevated tissue expression of hyaluronic acid and hyaluronidase validates the HA-HAaseurine test for bladder cancer. *J Urol* 2001;165:2068–74.
175. Gomez CS, Gomez P, Knapp J, et al. Hyaluronic acid and HYAL-1 in prostate biopsy specimens: predictors of biochemical recurrence *J Urol*. 2009 ;182:1350-6.
176. Tanaka N, Kikuchi E, Matsumoto K, et al. Frequency of tumor recurrence: a strong predictor of stage progression in initially diagnosed nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2011;185:450-5.
177. Patrik Andius, Sonny L. Johansson, and Sten Holmäng. Prognostic Factors in Stage T1 Bladder Cancer: Tumor Pattern (Solid or Papillary) and Vascular Invasion More Important than Depth of Invasion *UROLOGY*. 2007: 70: 758–762,
178. Kang Su Cho, Ho Kyung Seo, Jae Young Joung, et al. Lymphovascular Invasion in Transurethral Resection Specimens as Predictor of Progression and Metastasis in Patients With Newly Diagnosed T1 Bladder Urothelial Cancer . *J Urol* 2009;182, 2625-2631,
179. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can Restaging Transurethral Resection of T1 Bladder Cancer Select Patients for Immediate Cystectomy? *J Urol* 2007 177, 75-79
180. Dalbagni G, Parekh DJ, Ben-Porat L, et al. Prospective evaluation of p53 as a prognostic marker in T1 transitional cell carcinoma of the bladder *BJU Int*. 2007 ;99:281