

37801

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

MESANENİN DEĞİŞİCİ EPİTEL KARSİNOMUNDA
SERUM LAMİNİN P₁'İN PROGNOSTİK DEĞERİ

DR.M.UĞUR MUNGAN

UZMANLIK TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İZMİR - 1994

Uzmanlık eğitimim süresince sonsuz desteğini ve hoşgörüsünü gördüğüm başta tez hocam ve bölüm başkanımız Prof.Dr.Ziya KIRKALI olmak üzere, tüm hocalarıma, Biyokimya analizlerinin titizlikle yapılmasını sağlayan Doç.Dr.Güldal KIRKALI'ya, çalışmam süresince yardımlarından dolayı biolog Tayfun ERCİ'ye sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO: -----
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	12
BULGULAR	17
TARTIŞMA	23
SONUÇ	30
ÖZET	31
KAYNAKLAR	32

GİRİŞ

Ürogenital sistemin sık rastlanan tümörlerinden biri de mesane tümörleridir. Tüm üroepiteliyal malignitelerin % 90'nını oluşturur. Yüksek oranda tekrarlama (% 70) ve % 30'lara ulaşan progresif olma özelliği bu hastalığın önemini bir kez daha vurgulamaktadır (18,19) .

Biyolojik davranışın nasıl olacağını anlamak güçtür. Bu nedenle yüzeysel tümörlerde tanının ardından tedavinin planlanması için bir çok prognostik faktör ortaya konmuştur (1,29,70,73,75,95).

Bir glikoprotein olan ve bazal membranın yapı taşlarından birini oluşturan laminin'in, doku ve serum düzeylerindeki değişkenliği ile mesane tümörünün progresyonu arasında ilişki olduğu savunulmuştur (2,3,4,5,6).

Çalışmamızda, mesanenin değişici epitel karsinomunda (DEK) agresif potansiyeli önceden saptamak, tümörün farklılaşma derecesi, invazivliği, çapı, sayısı ve T konumuyla olan ilişkisini göstermek amacıyla serum laminin P₁ düzeyleri değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

Mesane karsinomu, prostat kanserinden sonra sıklıkla görülen, oldukça heterojen özellik taşıyan genito üriner sistem tümörlerindedir (18,19). Tüm karsinomların % 2'sini oluşturur. Özellikle endüstriyel gelişimin artmış olduğu ülkelerde bu oranda belirgin bir artış izlenir (18,19,26).

Beyaz ırkta, siyahlara göre 2 kat daha fazladır. Erkeklerde kadınlara oranla 2.7 kez daha sık rastlanır (18). Mortalite her 2 cinste eşittir.

Mesane tümörleri yaş ile ilişkilidir. 40 yaşın üstünde daha çok izlenirken, gençlerde seyrek ve görüldüğünde bunların davranışının ileri yaşlarda rastlanılanlardan pek farklı olmadığı izlenir (20,50,53).

Tanı konulduğunda % 85'i lokalizedir. % 15'i bölgesel ve/veya uzak metastaz yapmıştır (18,89). Tanı ve tedaviden sonra ilk bir yıl içinde % 70 'lere varan oranda tekrarlar. Bunun % 10-20'sinde de invaziv, metastatik karakter kazanırlar (18,29,95).

Ürotelyum, üriner sistemdeki tüm idrar yollarını kaplayan değişici epitele genel olarak verilen isimdir(19). Ürotelyumda aynı karsinojen etkisi altında birden fazla odakta tümör gelişebilir. Nitekim mesane tümörlü olguların daha sonraki izleminde % 2 oranında üst üriner sistem tümörü gelişebileceği ve özellikle bu insidansın, karsinojenlere daha fazla maruz kalanlarda yüksek olacağı da belirtilmiştir (81).

Ürotelyumda tümör gelişimi bir seri etkileşimler sonucu ortaya çıkar. Bu farklılaşmanın ilk basamağı inisiyasyondur. İnisiyasyonda initatör veya

metabolitleri normal hücre DNA'sında irreversible değişiklikler oluşturur. Bazı ko-faktörlerin etkisi ile bu değişikliklerin izlendiği ürotelyumda, latent hücre gelişir. Bu latent hücreler de uzun bir dönemde promotorların etkisi ile malign hücreye dönüşürler. İşte bu da 2. basamak olan promosyondur. Travma, taş gibi bazı dış etkenlerde malign hücrelerin gelişimini hızlandırır. Buna da propagatör etki denir (18,19).

Mesane karsinomunun etyolojisinde bir çok eksojen karsinojenin rol oynadığı bilinir. Gelişmiş ülkelerde etyolojide % 25-60 arasında tütün kullanımı dikkat çekicidir. Tütün tüketimiyle karsinom 2-4 kat daha fazla izlenir. Burada oluşan polisiklik aromatik hidrokarbonların, aromatik aminler ve doymamış aldehyitlerin tümör oluşumunda etkin olduğu kabul edilmektedir (26,88).

Alkol, kahve (Türk kahvesi) ve yapay tadlandırıcılar da promotor faktör olarak etyolojide rol oynamaktadır (8,19,26).

Benzidin, 2-Naftilamin, 4-Aminobifenil, Ksenilamin, Beta-Naftilamin, 0-Toluden gibi karsinojen aromatik aminlere maruz kalan yavaş asetilleycilerde daha fazla mesane karsinomunun geliştiği ifade edilmiştir (26,81).

Fenasetin içeren analjeziklerle , hemorajik sistite neden olan Siklofosfamid'in yüksek dereceli ve agresif tümör oluşturduğu da gösterilmiştir (18).

Mesane karsinomuna boya, kimyasal çözücü, akrilik, katran, zift, gübre sanayinde çalışanlarda ve insektisitlere maruz kalan meslek gruplarında rastlanır (26,77).

Şistozomiazis enfestasyonunun ve mesane taşı, üretral kateter gibi kronik irritasyonların da skuamöz hücre karsinomuna neden olduğu ileri sürülmektedir (18).

Mesane karsinomluların idrarlarında triptofan metabolitlerinin arttığı gözlenir. Triptofan ile 2 asetilaminflorin veya triptofan ile piridoksenden

yoksun diyet alanlarda mesane tümörü indüksiyonunun arttığı izlenmişse de, bugün için bu halen karanlık bir husustur (19).

İnsan papilloma virüs DNA tip 6-11-16 ve 18'in de etyoloji ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Son yıllarda hücresel düzeydeki temel araştırmalarla 1,5,7,9,11,17,18 ve 21 nolu kromozomlardaki anormalliklerin ve özellikle de 9. kromozomun uzun kolunda izlenen delesyonun mesane tümörüne özgül olduğu saptanmıştır (28,79).Kromozomal anomalilerin (translokasyon, inversiyon gibi) onkogenetik değişikliklerle , hücresel büyüme veya farklılaşmada sapmalara ve tümörün inisiyasyonuna neden olduğu ve invaziv tümörlerde bu anomalilerin çok sayıda olduğu da gösterilmiştir (29,38,47,71,79).

Malign fenotipin oluşumuna yönelik kodlanmış onkogenlerden p21 Ras onkogeninin tümörün farklılaşma derecesi ile, c-myc onkogeninin de tümörün tekrarı ve yayılımıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (17,19,38,79,87).

Kanser baskılayıcı genlerdeki inaktivasyon, büyüme faktörleri veya reseptörlerine yönelik kodlanmış genlerin amplifiye oluşunun, mesane tümörünün oluşumuna zemin hazırladığı ileri sürülmektedir (19,38,79,82,87).

"Epidermal Growth Factor" reseptörünün mesane tümörünün evresiyle, p53 tümör baskılayıcı geniyle cERB-2/neu onkogeninin yüksek dereceli , c-src onkogeninin de düşük dereceli tümörlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (26,41,67,79,82).

Tümör hücrelerinin büyüme fonksiyonunu kontrol eden otokrin "Transforming Growth Factor" alfa ve beta'nın, fibroblastlardan kollojen üretimini sağlayan tümör kollejenaz stimule eden faktörün ve hücre hareketleriyle ilişkili olan otokrin motilite faktörünün mesane tümörüyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (38,51,62).

Histopatolojik incelemede mesane karsinomlarının % 98'i epiteliyal, % 1-2'si non-epiteliyal, % 1'i metastatiktir. Ürotelyumdan köken alan değişici epitel karsinomu tüm epiteliyal tümörlerin % 90'nını oluşturur (18,19). %

2'den az izlenen adenokarsinomla % 5-10 arasında izlenen skuamöz hücreli kanser, değişici epitel karsinomuna göre daha malign potansiyele sahiptir. Feokromositoma, lenfoma, koriokarsinoma ve bazı mezankimal tümörler oldukça ender görülen non-epiteliyal tümör grubu örnekleridir. Melanom, lenfoma, mide, göğüs, böbrek ve akciğer kanserleri de sıklık oranına göre mesaneye metastaz yapan tümörlerdir (18).

Günümüzde mesane tümörlerinin evrelendirilmesinde en çok UICC'nin (Union International Contre La Cancer) TNM sistemi kullanılmaktadır (Tablo 1)(91).

T0	Tümör yok
Tx	Primer tümörü belirleyecek minimum veriler belirlenmemiş
Tis	CIS
Ta	Papiller tümör (invazyon yok)
T1	Papiller tümör (L.Prop.invazyonu)
T2	Yüzeysel kas dokusu invazyonu
T3a	Derin kas dokusu invazyonu
T3b	Perivezikal yağ dokusu invazyonu
T4a	Prostat,vajen ve uterusu invazyon
T4b	Pelvis duvarına fikse tümör
Nx	Rejyonal lenf nodlarını değerlendirecek minimum veriler belirlenmemiştir.
No	Rejyonal lenf nodlarında tümör yok.
N1	Aynı taraf rejyonal lenf nodları tutulmuş.
N2	Karşı taraf,bilateral veya birçok rejyonal lenf nodu tutulumu.
N3	Fikse rejyonal lenf nodu tutulumu.
N4	Juxta-rejyonal lenf nodu tutulumu.
Mx	Uzak metastazları değerlendirecek minimum veriler belirlenmemiş.
Mo	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.

Tablo 1. Mesane tümörlerinin evrelendirilmesinde TNM dizgesi (1992)

Mesane tümürlü hastaların evrelendirilmesi klinik ve patolojik olarak yapılır. Fizik bakı, anestezi altında yapılan bimanüel muayene ve radyolojik

görüntüleme yöntemleriyle klinik evreleme; biopsi ve TUR materyalinin incelenmesiyle de patolojik evreleme yapılır.

Mesanein değişici epitel karsinomu, tümör hücrelerinde izlenen anaplazi temel alınarak iyi (grade 1),orta (grade 2) ve kötü (grade 3) farklılaşmış tümörler olarak gösterilir. Genel olarak iyi farklılaşmış tümörler yüzeysel, kötü farklılaşmış tümörler ise invaziv karakter taşır (19,91).

Karsinoma İn situ (CIS) ürotelyumda sınırlı kalan, kötü farklılaşmış, anaplastik hücrelerden oluşan karsinomdur. Biyolojik davranışı tam olarak bilinmez ancak tümörün sık tekrarlayacağını ve kötü prognozu ifade eder. Bu yönüyle çok farklı olarak ele alınır (19).

Mesane tümörlerinin yayılımı ya lokal invazyon şeklinde komşu organlara, ya lenfatiklerle pelvik lenf nodlarına, ya da hematojen yolla karaciğer (% 38), akciğer (% 36), kemik (%27), adrenal (% 21) ve bağırsaklardır (%13) (18,19).

Mesane tümörlü hastaların % 75-80'inde izlenen ağrısız aralıklı makroskopik veya mikroskopik hematüri en önemli klinik semptomdur. Pollaküri, dizüri, urgency ve noktüri şeklindeki irritatif semptomlar hastaların az bir kısmında mevcuttur (18,19,28).

Anamnez, semptomatoloji, fizik bakı, intravenöz ürografi (İVÜ), ultrasonografi (USG), Üretrosistoskopi, üreterorenoskopi (URS), anestezi altında bimanüel muayene, mesane seçilmiş alan biyopsileri,transüretral rezeksiyon (TUR) ve alınan materyalin histopatolojik değerlendirmesi ile üroteliyal tümörlerin tanısı konulur (28,46). Tanı konulan ve tedavi gören tümörlerin izleminde en güvenli yöntem kuşkusuz endoskopidir (30). Tanı konulduktan sonra yüksek oranda tekrarlama olabileceğinden, hastalar belirli aralıklarla endoskopik kontroller ve bu sırada üroteliyumun değişik alanlarından alınan seçilmiş alan biyopsileriyle izlenirler (20,92).

Günümüzde immünohistolojik değerlendirmeler mesane tümörlerinin tanı ve izleminde önemlidir. % 90'lara varan duyarlılığı ile kötü farklılaşmış DEK'luların tanısında önemli bir tetkiktir (40,65).

İdrarın sitolojik değerlendirmesi; kötü farklılaşmış tümörlerde ve karsinoma in situ da % 90'ı aşan duyarlılık gösterir. İdrar sitolojisi, mikroskopi ve semptomatoloji ile birleştirilirse bu duyarlılık daha da artar. Bu yönüyle yüksek risk grubundaki kişilerde tanı ve izlem amacıyla kullanılır (68).

Mesane tümörünün tedavisinde bir çok seçenek vardır. Tedavi, tümörün yüzeysel veya derin (invaziv) oluşuna göre değişir. İster yüzeysel, ister invaziv mesane tümörü olsun, tümörün evresini, farklılaşma derecesini anlamak için uygulanan ilk tanı ve tedavi yöntemi TUR'dur (46). Bazen TUR; küçük, yüzeysel, düşük dereceli, tek tümörlerde yeterli bir tedavidir. Ancak daha solid ve invaziv tümörlerde ek tedavi protokolleri gerekir.

Lamina propriaya yayılımının olduğu T₁ evresindeki tümörler her ne kadar yüzeysel gibi ele alınırlarsa da yüksek dereceli (grade 3) olmaları halinde agresif davranış göstermeleri nedeniyle daha dikkatli değerlendirilmelidirler (29,50,52). Yüzeysel mesane tümörlerinde TUR'a ek olarak, tekrarı önlemek için intravezikal kemoterapi, immünoterapi, sistemik kemoterapi, foto-radyoterapi, vitamin tedavileri (vitamin A ve C, piridoksin), radyoterapi, lazer ile tedavi, hipertermi ve hidrostatik basınç tedavileri verilebilir (18,19).

Çok sayıda tümörü olan, yüksek dereceli üroteliyal atipinin ve CIS'in eşlik ettiği, tekrarlama olasılığı yüksek olanlarda Thio-Tepa, Epodil, Mitomisin C, Epirubisin, Adriamisin, BCG veya İnterferon intrakaviter verilebilir (19,22). BCG immün sistemi stimule ederek etki eden en önemli ilaçtır. Uygulama sonrasında hastalarda belirgin irritatif semptomlara neden olabilir.

Günümüzde anestezi alamayan riskli hastalarda lazer tedavisi de kullanılır. Histopatolojik değerlendirme için dokunun olmayışı bu yöntemin en önemli dezavantajıdır (78).

İnvaziv (T₂ - T₄) mesane tümörlerinin tedavileri daha farklıdır. Her ne kadar düşük dereceli ve sadece küçük bir alanda yüzeysel kısı tutan (T₂) ve medikal nedenlerden dolayı sistektomi uygulanamayacak hastalarda TUR düşünülürse de bu tedavi tek başına yetersizdir.

Son yıllarda lokal invaziv tümörlerde genel yaklaşım radikal sistektomi ve bilateral pelvik lenfadenektomidir. Sistektominin mortalitesi % 1-3 kadardır ve genellikle neden pulmoner emboli veya miyokard enfarktüsüdür (26,39). Erektile fonksiyonun korunmasına yönelik geliştirilen "Nerve-Sparing" (sinir koruyucu) radikal sistoprostatektomi tekniği bu alanda önemli bir gelişmedir (19). Kontinan üriner diversiyonlar da yaşam kalitesini yükseltici bir yöntemdir.

Gelişmiş ve iyi rezolüsyonlu günümüz radyolojik görüntüleme yöntemlerine rağmen hastaların % 50'ye ulaşan oranda daha düşük klinik evrede yorumlandıkları belirlenmiştir (28). Bu hastaların radikal sistektomi materyalinin patolojik değerlendirmesinde, lenf nodlarına metastazın olduğu görülmüştür. Nitekim sistektomi sonrasında bunlar % 60-70 oranında 5 yıl içinde metastaz nedeniyle kaybedilmiştir (19,94). Klinik ve otopsi çalışmalarında ilk tanı aldıklarında bu hastalarda mikrometastazların olduğu gösterilmiştir (74).Bu nedenle mikrometastazları yok etmek, yaşam sürelerini uzatmak amacıyla hastalara sistektomi öncesinde veya sonrasında kemoterapi verilmektedir (35,74,86). Sistektomi öncesi (Neo-adjuvan) kemoterapilerde sisplatin tek veya diğer antikanserojenlerle birlikte verilir (74,86).Kombine tedavi daha başarılıdır, ancak yan etki potansiyeli daha yüksektir (31,48,94).

Sistektomi sonrasında patolojik evrelemede tümör klinik evrelemeye göre daha yüksek evrede ise (T_{3b} - T₄), lenf

nodlarında metastaz (N +) izlenirse veya damar kesitlerinde tümör embolüsü var ise adjuvan kemoterapi verilmesi önerilir (25,31,83,94).

Mesanein korunması temel alınarak geliştirilen tedavilerin başında radikal radyoterapi gelir. Erken dönemde % 50'lere varan yanıt karşın sağkalım radikal radyoterapi sonrası düşüktür. (5 yıllık yaşam T2 ve T3 tümörlerde %25) (32,84,93).

Kısmi yanıt veren hastaların % 8-15'i de "salvage" (kurtarma) sistektomiye adaydırlar. Radikal radyoterapi, sistektomiyle sağlanan ve 5 yıla uzanan, % 30-40 'ı geçen bir sağkalımı sağlayamamıştır (32).

Sisplatin ve 5-Florourasil gibi potansiyel radyasyon hassaslaştırıcılarla, radyoterapinin etkinliği arttırılmaya çalışılmıştır (19).

Yüzeyel mesane tümörlerinde lamina propriaya invazyon olup olmadığı, tümörün derecesi , tümörün tek veya çok oluşu, tekrarlaması, alınan mesane seçilmiş alan biopsilerinin histolojileri, hücre yüzey ABO (H) grubu antijenleri, anormal kromozomal yapılarının varlığı, tümörün DNA içeriği, idrar CEA düzeyi, idrarda immün sistemin savunma faktörlerinin varlığı prognostik değer taşımaktadır (1,9,15,29,47,69,70,71,73).

Epiteliyal membran antijenleri (EMA) tümörün prognozu ile ilişkilidir.Bu antijene yönelik yapılan immünohistokimyasal boyamanın yüksek homojeniteyle kendini göstermesi yaşam şansının düşük olacağının bir ifadesidir (14). Yine RAP-5p21 ve ORP-p21 ile immüno kimyasal boyama; yüksek derece, ileri evre ve düşük sağkalımla ilişkili bulunmuştur (14).

Mesane tümörünün prognozunun değerlendirilmesindeki metodlardan bir diğeri de histokantitatif yöntemlerdir.DNA flowsitometrisi, morfometri, mitotik indeks, " Argyrophilic Nucleolar Organizer Region" (Ag-NORs) ve " Growth Fraction" (büyüme fraksiyonları) 'nın tesbiti bu gruptan örneklerdir (61).DNA Flowsitometrisiyle non-papiller, solid tümörlerin anöploid , papiller tümörlerin ise diploid olduğu gösterilmiştir (42,61).

DNA anöploidisinin tümörün mesaneye olan penetrasyonu ile ilişki gösterdiği izlenmiştir (T₄'lerin % 70 'i anöploid, Ta-T₁ 'lerin % 70 'i diploid'dir).

Yüksek anöploidi, kısa sürede karsinomun tekrarlayacağını ve metastaz olacağını ifade etmektedir (42,61). Anöploid tümörlerde S faz fraksiyonlarının (SPF) yüksek olduğu izlenmiş ve % 10'dan az SPF içeren tümörlerde prognoz daha iyi olduğu belirtilmiştir. Mitotik indeks'in yüksekliği T konumunda progresyonun olabirliğini ifade etmektedir.

DEK'lilerde, tümörün mesane duvarına penetrasyonu en önemli prognostik faktördür. Bunu tümörün büyüme şekli izler.Flowsitometri, SPF, morfometrik metodlar (M/V indeks, Ag NORs) veya immünohistokimyasal metodlar (Ki-67, PINA/cyclin) prognoz tayininde önemli kantitatif değişkenlerdir (61).

Monoklonal antikorlarla mesane tümörlerinin tanısında, tedavisinde ve prognozunun değerlendirilmesinde önemli adımlar atılmıştır. Monoklonal antikorların kullanımıyla saptanan p53, NM23, T138, T43 ve kollejenaz IV, tümörün erken dönemde invazyon ve metastaz yapma özelliğine sahip olduğunu gösterir (26,41,46,67,77).

Tümörün tekrarı ile M344 ve 19 A 211 monoklonal antikorları arasında ilişki saptanmıştır (26).

Monoklonal antikorların kullanımıyla proliferasyon antiijenlerinden Kİ-67 ile tedavinin planlanmasının faydalı olabileceği de belirtilmiştir (37,77).

Mesane tümörlerinin tanı, tedavi ve izleminde yardımcı olabilecek, prognostik veya tümör belirleyicisi olarak Karsinoembriyogenik antigen (CEA), plasental proteinler (Beta-HCG), gangliosidler, fosfoheksozizomerazlar, fukozil transferazlar, karbohidrat antiijenleri, sitokeratinler, transferrin reseptörleri, florin-fibrinojen yıkım ürünleri, doku polipeptidleri, immünglobulinler, epidermal growth faktör tanımlanmıştır. Ancak bunların çoğu özgül değildir (23,34,49,51).

Bazal membran bütünlüğünün bozulduğu, adeleye tümör ilerlemesinin izlendiği hastalarda fibronektin ve laminin gibi ekstrasellüler matriks bileşiklerinin serum düzeylerinde artışın olduğu belirtilmiştir (58,62).

Laminin, ekstrasellüler matriksin ve bazal membranın yapısında bulunan temel glikoproteindir. İlk kez Englebret-Holm-Swarm (EHS) sarkomanın bazal membranından elde edilmiştir (7). Bazal membranın yüzeye yakın olan bölümünde, lamina lusida'da bulunur. Molekül ağırlığı 800.000-1 milyon Dalton'dur. Laminin molekülü çapraz yapıda olan 3 polipeptid zincirinden oluşmuştur. Bu zincirler sırasıyla; 210kDa, 200kDa ve 400kDa'dır. Çapraz yapıda olan 1 uzun ve morfolojik olarak benzer 3 kısa koldan oluşan molekülde, zincirler birbirlerine disülfid bağlarıyla bağlanmışlardır. Molekül ağırlığı yaklaşık 300kDa olan laminin P₁, bu ana laminin molekülünün pepsine dirençli olan parçasıdır. Dev laminin molekülünün tüm antijenik özelliklerini taşıyan kısmı, laminin P₁ fragmanıdır. Araştırmalar laminin eliminasyonunda karaciğerin temel organ olduğunu göstermiştir (85). Hayvan deneyleri intakt laminin molekülünün yarılanma süresini; 2-10 dakika, fragmanlarının yarılanma süresini; yaklaşık 2 saat olarak göstermiştir. Ancak insandaki yarılanma ömrü kesin değildir (85).

Yapılan çalışmalar; DEK' de tümörün bazal membranda harabiyet oluşturmasıyla serumda laminin P₁ düzeylerinin arttığını göstermektedir (2,3,4,6).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta ve Kontrol Grupları:

Çalışmaya, Mart 1993 ile Haziran 1994 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında tanı konularak tedavi edilen, patolojisi değişici epitel karsinomu olan 38 hasta alındı. Hastaların yaşları 45 ile 82 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 61 ± 1.25 'di. Hastaların 4'ü kadın, 34'ü erkekti.

Benign prostat hiperplazisi (BPH) nedeniyle transüretal prostat rezeksiyonu, üriner sistem taş hastalığı veya stress üriner inkontinans nedeniyle sistoskopi yapılan ve mesanesinde tümörü olmayan, diğer rutin tetkikleri de (sitoloji, USG, İVÜ) normal olan cins ve yaşları hasta grubuna uygun , yaşları 51 ile 72 arasında ortalama 62 ± 0.93 olan 4'ü kadın, 31'i erkek toplam 35 hasta da kontrol grubu olarak kabul edildi.

Hastaların tümünün tam fizik bakıları, rutin kan tetkikleri, intravenöz ürografileri yapıldı.Dejeneratif eklem hastalığı, diabetes mellitus, kronik ve dejeneratif karaciğer hastalığı, myeloproliferatif hastalığı veya

başka bir malignitesi saptananlar çalışma dışı bırakıldı. Operasyondan 24 saat önce her hastadan ve kontrol grubundan 5cc açlık kanı alındı, 3000 x g hızda santrifüj edilerek serumları ayrıldı, -27⁰ C' de çalışma gününe kadar saklandı. Genel anestezi altında bimanuel pelvik muayene, sistopanendoskopi ve mevcut tümör veya tümörlere transüretal rezeksiyon yapıldı. Aynı seansta mesanenin tümörsüz, normal izlenen alanlarından da soğuk biopsi forsepsi ile seçilmiş alan biopsileri alındı. Daha sonra bimanuel pelvik muayene tekrarlandı ve her hasta için klinik evreleme yapıldı. Alınan dokular % 10' luk formalin solüsyonunda 24 saat tutularak tesbit edildi. Ardından parafine gömülen doku bloklarından 5 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı, deparafinize edildi, Hematoksilen-Eosin ile boyanarak ışık mikroskopunda aynı patalog tarafından değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme sonrasında patolojik evreleme yapıldı. T₂ ve ileri evrede olan hastalara, lenf nodu ve/veya metastaz durumunu belirlemek amacıyla bilgisayarlı karın tomografisi ,iki yönlü akciğer grafisi ve USG tetkikleri yapıldı.

Operasyonla tümörsüz hale gelen hastaların izlemleri sırasında serum laminin P₁ düzeylerindeki değişimleri değerlendirebilmek için post operatif 24. saatte, 15. ve 90. günlerde hastalardan yine aç karnına 5cc'lik 3 kan örneği daha alınarak serumları -27⁰ C' de saklandı. 90. günde hastalar yeniden genel anestezi altında sistoskopi ile değerlendirildi.

Hastaların evrelendirilmesi UICC tarafından 1992'de geliştirilen ve Dünya Sağlık Örgütünün kabul ettiği TNM dizgesi kullanılarak yapıldı (91) (Tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen 34 yüzeysel (19'u pT_a, 15'i pT₁), 4 invaziv (T₂) tümörlü hastaların dağılımları tablo 2 de gösterildi.

	n	%
Hasta sayısı	38	
erkek hasta	34	90
kadın hasta	4	10
Tümörün durumu		
pTa G I	14	37
pTa G II	5	13
pT1 G I	6	15
pT1 G II	8	21
pT1 G III	1	3
pT2 GII	3	8
pT2 GIII	1	3

Tablo 2. Hastaların genel özellikleri.

Laminin P₁ Düzeyinin Saptanması:

Serum laminin P₁ düzeyleri " Radyoimmün assay " (RIA) yöntemiyle oda sıcaklığına getirilen serum örneklerinde çalışıldı. Plasental dokudan elde edilmiş, antijenik özelliğe sahip, pepsine dayanıklı laminin P₁ fraksiyonunun tavşana verilmesi sonucu oluşturulan gama-globulin yapısındaki çöktürücü antikorlar kullanıldı (Behring,Hoechst,Frankfurt).

Önceden hazırlanmış 5ml'lik inkübasyon tüplerine sırasıyla 200 mikrolitre (µl) standart, kontrol serumu ve hasta serumları konuldu. Daha sonra her tüpe I ¹²⁵ ile işaretlenmiş laminin P₁ solüsyonundan 200 µl eklenerek karıştırıldı. Oda sıcaklığında 24 saat tutulduktan sonra tüplere çöktürücü reaktiften 500 µl eklendi. Karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında

2 saat daha bekletildi ve sonra tüpler 3000 X g hızda, aynı sıcaklıkta Hettich Rotanta marka aletle santrifüj edildi. Bunun ardından tüplerdeki sıvı dekante edildi, her tüpe 1000 µl yıkama tamponundan eklendi ve 3000 X g hızda oda sıcaklığında ikinci bir 20 dakikalık santrifüj yapıldı. Santrifüj sonrasında tüplerdeki çökelekler Packard marka gama sayıcısıyla okundu.

1 den 7 ye kadar hazırlanmış ve içlerinde sırasıyla 0,17, 0.33 , 0.69, 1.43, 2.70, 6.0 ve 12.00 U/ml laminin P₁ bulunan standartlar temel alınarak çizilen grafikten hasta serum örneklerindeki laminin P₁ düzeyleri okundu. Sonuçlar U/ml olarak belirtildi.

İstatistiksel Değerlendirme:

Belirli parametrelerin karşılaştırılması için hastalar tümörlerine göre 2 cm. den büyük ve küçük, tek veya çok, yüzeysel veya derin olarak gruplandırıldı. Hücresel farklılaşma derecesini değerlendirmek için; grade III tümör sayısının az olması nedeniyle , grade II ve III tümörler bir grup, grade I tümörlerde bir diğer grup olarak ele alındı ve karşılaştırıldı.

Hastaların verileri aritmetik ortalama ve 1 standart hata şeklinde verildi. Hasta grubunun serum laminin P₁ düzeyleri ile tümörün büyüklüğü arasındaki ilişki korelasyon katsayısı (r) ile gösterildi. İstatistiksel değerlendirmelerde parametrik dağılımlı olan gruplar arası değerlendirmelerde t testi, non-parametrik dağılımlı olanlar arasında ise Wilcoxon-Rank Sum testi uygulandı. İki den fazla grupların karşılaştırılmasında varyans analizi uygulandı.

Çalışmamızda spesifite (özgüllük) ve sensitivite (duyarlılık) için şu yöntem kullanıldı (66);

Sensitivite; patolojisi kanıtlanan hastalarda normalin üstündeki değerde saptanan testlerin yüzdesidir.

Spesifite; patoloji saptanmayanlarda normal sınırlar içinde bulunan testlerin yüzdesidir.

Hepsi formülize edilirse;

$$\text{Sensitivite} = \frac{\text{gerçek pozitif değerlerin sayısı}}{\text{tüm hastalar}} \times 100$$

$$\text{Spesifite} = \frac{\text{gerçek negatif değerlerin sayısı}}{\text{tüm benign olguların sayısı}} \times 100$$

BULGULAR

Tüm tümör olguları en az 14, en çok 60 hafta arasında izlendi. Kontrola gelerek sistoskopi yapılan hastaların ortalama izlem süreleri 44.2 ± 11.5 haftaydı.

Yüzeyel mesane tümörlü hastaların 8'ine intrakaviter 6 kür BCG (3'üne Tice suşundan 5×10^8 CFU /50cc. SF içinde, 5'ine Connaught suşundan 81 mg/50 cc.SF içinde), 5'ine de 8 er kür Epirubisin (50 mg / 50 cc. SF içinde) tedavisi verildi.T₂ ve T₁ GIII konumundaki, yüksek dereceli, metastazı olmayan 5 hastaya operasyon önerildi. 2'sine radikal sistoprostatektomi + üriner diversiyon yapıldı. Diğer 3 hasta herhangi bir girişimi kabul etmedi.Bunların 2'sinde tümörün tekrar ettiği ve metastazın geliştiği izlendi.

Kontrol grubu olarak alınan 4'ü (% 11) kadın, 31'i (% 89) erkek hastanın serum laminin P₁ düzeyi 1.0011 - 1.9238 U/ml arasında ortalama 1.3185 ± 0.031 U/ml'idi.Tümörlü grubun serum laminin P₁ düzeyi de 1.2373 - 2.8629 U/ml arasında ortalama 1.7134 ± 0.053 U/ml'idi.Her 2 grubun serum laminin P₁ düzeyleri arasındaki fark istatistiki olarak ileri derecede anlamlı bulundu ($p= 1.3 \times 10^{-8}$)(Tablo 3).

TÜMÖRÜN ÖZELLİĞİ	HASTA SAYISI	ORTALAMA SERUM LAMİNİN P1 (U/ml)
pTa	19 (% 50)	1.5383 ± 0.051
pT1	15 (% 40)	1.8869 ± 0.081
pT2	4 (% 10)	1.8954 ± 0.162
TEK	19 (% 50)	1.7135 ± 0.053
ÇOK	19 (% 50)	1.8850 ± 0.078
≤ 2cm.	19 (% 50)	1.5920 ± 0.063
> 2cm.	19 (% 50)	1.8378 ± 0.081
GRADE I	20 (% 53)	1.6477 ± 0.056
GRADE II	16 (% 42)	1.7414 ± 0.073
GRADE III	2 (% 5)	2.1480 ± 0.714
KONTROL	35	1.3185 ± 0.031

Tablo 3. Hastaların tümör özelliklerine göre ortalama serum laminin P1 değerleri.

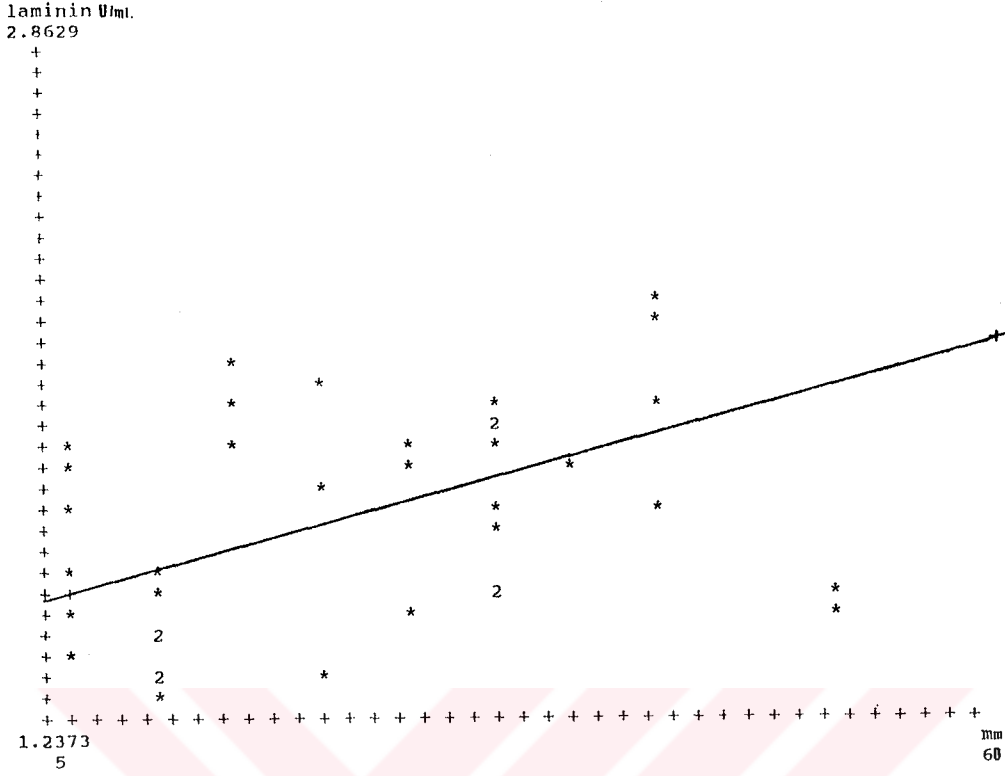
Tümörlerin evreleri göz önüne alınarak Ta evresinde olan hastaların serum laminin P1 düzeyinin T1 ve T2 evresindeki hastalardan istatistiki olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı (sırasıyla $p= 5.3 \times 10^{-4}$ ve $p=7.1 \times 10^{-3}$). T2 evresindeki hastaların sayısının 4 olması nedeniyle gruplar arasında istatistiki değerlendirme yapmak için lamina propria invazyonunun olduğu T1 ve T2 evresindeki DEK'li hastalar bir grup olarak değerlendirildi. Bu grubun serum laminin P1 ortalaması Ta evresindeki hastalara göre

anlamli düzeyde artmiş idi ($p= 2.3 \times 10^{-4}$). T_1 ve T_2 tümörlü hastaların serum laminin düzeylerinde ise fark izlenmedi.

Evrelerine bakılmaksızın tümör farklılaşma dereceleri değerlendirildiğinde ; grade I tümörlü 20 hastanın serum laminin P_1 düzeyi 1.2373 - 2.0802 arasında ortalama 1.6477 ± 0.056 U/ml idi. Hasta sayısının az olması nedeniyle birlikte ele alınan grade II ve III' lü 18 kişilik grubun serum laminin P_1 düzeyleri de 1.2693 - 2.8629 arasında ortalama 1.7866 ± 0.092 U/ml olarak bulundu. Her iki grubun karşılaştırılmasında ise istatistiki olarak bir fark saptanmadı ($p= 0.0988$) (Tablo 3).

Büyükükleri göz önüne alınarak; 1-20 mm sınırları içinde tümörü olan 19 hastanın serum laminin P_1 'i 1.2373 - 2.0802 arasında ortalama 1.5920 ± 0.063 U/ml ; 21 mm ve daha büyük tümörlü 19 hastanın serum laminin P_1 düzeyide 1.4331 - 2.8629 arasında ortalama 1.8378 ± 0.081 U/ml olarak saptandı. Her 2 grup arasında istatistiki olarak fark bulundu ($p= 0.0103$) (Tablo 3).

Tümörlerin büyükükleri ile serum laminin P_1 düzeyleri arasında regresyon analiziyle pozitif yönde orta derecede bir ilişkinin olduğu gösterildi ($r= 0.5016$) (Tablo 4).



Tablo 4. Tümör büyüklüğü ile serum laminin P₁ değişimi.

Tümörlerin tek veya çok olma özellikleri değerlendirildiğinde ; tek tümörlü 19 hastanın serum laminin P₁ düzeyi 1.2373 - 2.8629 arasında ortalama 1.7135 ± 0.053 U/ml olarak; çok tümörlü 19 hastanın serum laminin P₁'i de 1.2373 - 2.8629 arasında ortalama 1.8850 ± 0.078 U/ml olarak saptandı. İstatistiksel olarak; 2 grup arasında fark bulundu ($p= 3.2 \times 10^{-4}$) (Tablo 3). Tümör sayısı arttıkça laminin P₁' in serumda yükseldiği saptandı.

Hastaların post operatif 1. , 15. ve 90. günlerde ki serum laminin P₁ düzeylerinin pre operatif değeriyle karşılaştırılmasında; pre operatif ve post operatif 15. gün arasında farkın olmadığı ($p= 0.1134$), postoperatif 1 ve 90. gün değerlerinin ise pre operatif düzeye göre istatistiki olarak anlamlı azalma gösterdiği saptandı (sırasıyla $p= 1.2 \times 10^{-5}$ ve $p= 0.02$).

Hastalardan 1'i 14. , bir diğeri 38. hafta içinde tümör dışı nedenle exitus oldu. 3. ayda yapılan kontrol sistoskopisinde ; tüm mesane tümörlü hastaların 7'sinde (%18) tümörün tekrar ettiği izlendi, 31'i (%82) normal değerlendirildi. Tümörü tekrar eden hastalardan 1'i pT1 GIII (ilk tümörü pT1 GIII), 6'sı pTa G'di (bunlardan 3'ünün ilk tümörü pT1 GII, 1'inin pT1 GI, 1'inin pTa GII, 1'inin de pTa G'di) . İnvaziv, T2 evresinde olan 4 hastanın 3'ünde (%75) tümör tekrar oluştu. Bunların tümü pT2 GIII idi ve birinde karaciğer, birinde de akciğer metastazı gelişti. Bu hastalar halen yaşamaktadır. Tümörü tekrarlayan hastaların serum laminin düzeyleri Tablo 5'de gösterildi.

AD	EVRE	SERUM LAMİNİN P ₁ (U/ML)				NÜKS EVRE
		PREOP	1.gün	15.gün	90.gün	
MC.	pTaGI	1.5127	1.3126	1.3196	1.5690	pTaGI
VB.	pTaGII	1.2693	1.2537	1.6106	1.7226	pTaGI
OO.	pT1GI	1.8945	1.0865	1.1622	1.8412	pTaGI
IB.	pT1GII	1.7901	1.1072	1.0661	1.2348	pTaGI
OB.	pT1GII	1.7241	1.4509	1.6460	2.0934	pTaGI
MA.	pT1GII	1.5058	1.5304	1.5710	1.8290	PTaGI
RO.	pT1GIII	2.8629	1.8788	2.9835	3.3559	pT1GIII
TI.	pT2GII	1.9578	1.8195	1.8195	2.2315	pT2GIII
MP.	pT2GII	2.1888	1.8688	2.5032	#4.0135	pT2GIII
AD.	pT2GIII	1.4331	1.6386	1.5843	#3.2655	pT2GIII

Metastazın geliştiği hastalar.

Tablo 5. Tümörü tekrarlayan hastaların laminin P1 düzeyleri.

İlk kontrolünde tümörü tekrarlayan T₂ evresindeki 3 hastanın serum laminin P₁ düzeyinde progresif bir artış izlendi ve bunun da özellikle akciğer ve karaciğer metastazı olan hastalarda çok belirgin olduğu görüldü (Tablo 5).

Serum laminin P₁ için kontrol grubu ortalamasınının 2 standart sapmasıyla normalin üst sınırı 1.6863 U/ml kabul edildi. Üst serum değeri göz önüne alınarak tüm DEK'lu hastaların tanısında tümör belirleyicisi olarak serum laminin P₁' in duyarlılığı % 55.3, özgüllüğü % 97.1 olarak saptandı (pozitif prediktif değeri % 95.4, negatif prediktif değeri de % 66.6 olarak bulundu.). Ta evresindeki hastalarda bu ölçümünün duyarlılığı % 33.1, pozitif prediktivitesi % 85, negatif prediktivitesi % 72 ; T₁-T₂ evresindeki hastalarda ise duyarlılık % 78.9, pozitif prediktivite % 93.7, negatif prediktivite de % 89.5 olarak saptandı.

Tüm DEK'lu hastaların 34'ünde (% 89.5), Ta tümörlü hastaların 15'inde (% 78.9), T₁ ve T₂ tümörlü hastaların hepsinde (% 100) serum laminin P₁ düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulundu.

Yine Grade I tümörlü hastaların % 85'inde ve Grade II ve III tümörlü hastaların % 94.4'ünde serum laminin P₁ düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu.

TARTIŞMA

Mesane tümörleri oldukça heterojen nitelik gösteren neoplazmlardır. İlk tanı konulduğunda bu tümörlerin % 85'i yüzeysel, % 15'i de kas dokusunu invaze etmiştir. % 50-60'lara varan tekrarlama ve % 15-25'lerdeki progresif özelliği, bu tümörün değişken bir biyolojik davranış içinde olduğunu gösterir (29,45,50,95). Bu değişkenlik, tanı alan mesane tümörünün doğal seyrinin nasıl olabileceğini, bilim adamlarının araştırmasına neden olmuştur. Nitekim yıllardan beri süre gelen araştırmalar, hangi neoplazmın tekrarlayacağını, hangisinin progresyon göstereceğini, dolayısıyla da nasıl bir tedavi seçeneğinin uygulanması gerektiğini tam olarak ortaya koyamamıştır.

Tümörün biyolojik davranışını anlayabilmek için yapılan çalışmalar, prognostik önemi olan bir takım temel kuramları oluşturmuştur (1,14,29,70,95). Moleküler biyoloji alanındaki araştırmalarla ortaya konmuş olan bazı genlerin, monoklonal antikolarla saptanan tümör hücre ürünlerinin ve daha bir çok etkenin mesane tümörlü hastaların izlemlerinde prognostik önemi olduğu saptanmıştır (61,71,77,79,82).

Karsinomun tek veya çok, solid veya papiller oluşu, derecesi, evresi gibi prognostik faktörler de bu gruba eklenebilir (29,47,75,95).

Malign hücreler tarafından bazal membranın yıkılımla stromaya geçişin invaziv özelliği göstermesi ve bunun da önemli bir prognostik kriter olması, tümör biyolojisindeki araştırmaları bazal membran üzerine yoğunlaştırmıştır (11,21,24,27,33,58,59,60,62,64).

Bazal membran, karsinomların progresyonunu önleyen önemli bir doğal engeldir (7,27,58,62). Yapısında çeşitli dokulara özgün olmak üzere değişik oranlarda kollajen tip IV, laminin, entaktin ve proteoglikanlar gibi yapı taşları bulunur (7,43). Bu engel büyük moleküllere geçirgen olmayan, insolüble yapıdadır. Ancak dokuda yeniden yapılanma, yara iyileşmesi, enflamasyon veya neoplazilerde fokal olarak geçirgen olduğu gösterilmiştir (7,11,13,27,58).

Bazal membranın önemli bileşenlerinden olan laminin hücrelerin bağlanmasında, büyümesinde, morfolojisinde ve migrasyonunda önemli rol alır. Bu özelliklerinden faydalanan ve hücrelere bağlanmak için laminini aracı olarak kullanan tümörlerde metastaz yeteneğinin daha fazla olduğu ortaya konmuştur (12,24,27,33,43,58,59,63,64,90). İn vitro çalışmalarda lamininin heparin bağlayan kısmının nörit rejenerasyonunda etkin olduğu saptanmıştır (7).

Normal dokularda bazal yüzeyde bulunan laminin reseptörleri, bazal membrandaki laminin molekülüyle bağ oluşturarak doymuş haldedir. İnvaziv tümörün varlığında ise bazal membranın harabiyeti nedeniyle doymamış halde bulunurlar. Bu da tümör hücresi tarafından doğrudan stromal laminine bağlanmada aracı olarak kullanılır ve invazyon gerçekleşmiş olur (7,10,11,33,58,62).

Tümör invazyonu ile bazal membranda lamininin de bulunduğu yapı elemanlarının kaybolduğu gösterilmiştir (2,13). Bu düşünceyle yapılan araştırmalarda tümörün progresyonuyla serum laminin düzeyinde artışın olduğu gösterilmiştir (2,3,4,6,11,13,76).

Normal şartlarda bazal membran yapı taşları serumda belirli oranlarda bulunur. Patolojik olarak bu membranda hasarın olması halinde ise serum düzeylerinde artış gözlenir (13).

Malign ve benign hastalıklarda serumda laminin P₁ yüksekliğinin olduğu saptanmıştır (13,76). Çalışmamızda normal popülasyona göre mesane DEK'lu hastaların % 90'ında serum laminin P₁ düzeylerinde istatistiki olarak da anlamlı artışın olduğu kanıtlanmıştır. Bu Brocks (16) ve Abou Farha'nın (2) sonuçlarıyla da uyumludur (4,6). Dikkat edilirse; yüksek olan serum laminin P₁ düzeylerinin post operatif 1. günde istatistiki olarak anlamlı bir şekilde önce düştüğü sonra progresif olarak yükselmeye başladığı gözlenir. Genel olarak, çalışmaya katılan DEK'lu hastaların pre-operatif ve post operatif 15. günde alınan serum laminin P₁ değerleri arasında bir fark izlenmemiştir. Post-operatif dönemde serum laminin P₁'in yüksek düzeylerde kalması çeşitli nedenlere bağlanabilir. Erken safhada, TUR'la oluşan mukozal yaranın iyileştiği dönemde, yüksek sellüler aktivite, laminin ve benzeri bazal membran bileşenlerinin salınımına neden olabilir veya dokunun yeniden organizasyonu bu yüksekliği açıklayabilir. Nadir de olsa TUR sonrasında kalabilen rezidü tümör dokusuyla bazal membranda devam eden yıkılım veya tümör hücresinden salınan laminin P₁ ile de bu yüksekliğin izlenebileceği hatırlanmalıdır (58,76). Mesane içine uygulanan intrakaviter kemoterapi ve immünoterapinin serum laminin P₁ düzeyleri üzerine yapabileceği etki bilinmemektedir. Tüm hastalarımızda post operatif 90. gün serum laminin P₁ örneklerinde pre operatif düzeye göre anlamlı bir düşüşün olduğu da dikkat

çekicidir. Bu da bazal membrandaki rejenerasyonun tamamlanmak üzere olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Bazal membranın karsinomla yıkılımı sonucunda ortaya çıkan veya tümör hücrelerinin sentezleyerek salgıladığı laminin P₁'in büyük molekül ağırlığı nedeniyle kana karıştıktan sonra glomerüler filtrasyonla elimine edilemeyeceği düşünülmüştür. Lamininin idrar düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda idrardaki yüksek laminin düzeyinin mutlaka Üriner sistemle ilgili bir patolojiyi göstereceği savunulmuştur. Çalışma sonuçları, idrardaki lamininin, invaziv mesane tümörlerinde yüzeysel olanlara göre yüksek olduğunu göstermiştir (5). Tümörün olması halinde idrarda yüksek düzeylerde laminin P₁ saptanması ,bunun malign hücreler tarafından da salgılandığı görüşünü desteklemektedir. Nitekim idrarla atılan tümör hücreleri bu yüksekliği açıklayabilir.

Özel immünohistolojik doku laminin boyaları uygulandıktan sonra, bazal membranda devamlılığın bozulmuş olduğu DEK'lu hastaların serum laminin P₁ düzeylerinde, intakt olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulunmuş ve yüksek serum düzeylerine sahip olanlarda hastalığın progresif olduğu saptanmıştır (3,4,80). Bu laminin P₁'in histopatolojik evrelemeye olan katkısını gösterebilir.

Serum düzeyleriyle eş zamanlı olarak DEK'lu hastaların idrar laminin P₁ düzeylerinin saptanması ve doku düzeyinde de bazal membranın bütünlüğünü gösterecek şekilde özel laminin boyamalarının yapılması ile çalışma daha sağlıklı olacaktır.

Günümüzde tanıya ve izleme katkıda bulunacak iyi bir tümör belirleyicisi tanımlanmamış olan mesane karsinomlu hastaların

izlemi ile ilgili çeşitli yaklaşımlar vardır. Her ne kadar fleksible fiber optik cihazlarla rahat ve kolay uygulanan sistoskopi en yaygın olan izlem şekliyse de bunun dışında daha az invaziv yöntemlerin arayışı sürüp gitmektedir (30,69). Bir yöntem olarak DEK'lu hastaların izleminde serum laminin P₁ düzeylerinin değerlendirilmesi düşünülürse; % 55 duyarlılığı ve % 45 yalancı negatifliği nedeniyle önemli oranda bir hasta grubunun atlanabileceği görülmektedir. % 95.4 olarak saptanan pozitif prediktif değerine karşılık % 66.6 olarak bulunan negatif prediktif değeri bu ölçümün etkinliğini daha da azaltmaktadır. Başka patolojilerin de serum laminin P₁ düzeylerinde artış oluşturduğu da hatırlanırsa iyi bir tümör belirleyicisi olarak kullanımı daha da kısıtlanmaktadır. Buradan serum laminin P₁ ölçümünün sistoskopi yapılmadan tek başına bir izlem yöntemi olarak kullanılamıyacağı sonucu çıkarılabilir. Ancak literatür çalışmalarına dayanarak idrar düzeylerinin değerlendirilmesi ile birlikte belki anestezi alması çeşitli nedenlerle sakıncalı olan hastalarda sistoskopi yapılmadan takip amaçlı kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bunun için daha geniş kapsamlı araştırmalar gereklidir.

Mesane DEK'lu hastaların izleminde serum laminin P₁ düzeylerinin tümörün tekrarlaması, progresyonu halinde veya verilen sistemik, intrakaviter tedavilerle nasıl bir değişiklik göstereceğinin bilinmesi önemlidir. Belki bundan faydalanarak tümörün tekrar ettiğini, progresyon gösterdiğini önceden tesbit etmek mümkün olabilecektir. Tedaviye alınan yanıtın irdelenmesi konusunda da önemli sonuçlar elde edilebilecektir. Böylece hastaların prognozunun değerlendirmesine olan katkısı anlaşılacaktır. Bu da

uzun dönemde yapılacak araştırmalarla m¼mk¼nd¼r. Çalışmamızda çok kısa zaman dilimindeki serum ¼rnekleri değerlendirildiğinden bu konuda yorum yapabileceğimiz yeterli bulgu elde edilememiştir.

Diyabetik nefropati (72), portal hipertansiyon, karaciğerin sirotik hastalıkları ve fibrozisi (54), kronik inflamatuvar artrit veya myeloproliferatif hastalıklar gibi olaylarda ve yine gastrointestinal sistem malignitelerinde serumda laminin P₁ y¼kseklięinin saptanması, bu ¼l¼m¼n non-spesifik olduğunu g¼stermektedir (10,21,56,76). Yaşın ilerlemesiyle bedende oluşan dejeneratif biyolojik olayların sonucunda da serumda laminin P₁ d¼zeylerinde dalgalanmaların olabileceği d¼ř¼n¼l¼rse laminin'in diagnostik amaçlı bir tarama testi olarak kullanımını daha da kısıtlanmaktadır (5).

Bu çalışmada mesane DEK'lu hastalarda serum laminin P₁ ¼l¼m¼n¼n duyarlılığının % 55, ¼zg¼ll¼ę¼n¼n de % 97 olarak bulunması çok iyi ve ideal olmamakla beraber bize birtakım bilgileri aktarabileceğini d¼ř¼nd¼rmektedir. ¼zellikle bu duyarlılığın Ta ve T₁-T₂ t¼m¼rl¼ hastalarda sırasıyla % 31.6 ve % 78 olarak farklılık g¼stermesi daha da anlamlıdır. Bu sonuç serum laminin P₁ ¼l¼m¼n¼n evrelemeye olan katkısıyla progresyonu saptamada ¼nemli bir metod olabileceğini desteklemektedir. Gerçekten de literat¼rdeki çalışmalarda ¼zellikle bazal membranda yıkılıımın olduğu ve kas dokusuna geçmiş t¼m¼rlerde lamininin serumda arttığı izlenir (2,4,6). Bizim alışmamızda da bununla uyumlu sonuçlar elde edildi. T₁-T₂ evresindeki hastaların t¼m¼nde serum laminin P₁ değerleri kontrol grubuna g¼re ortalamanın ¼st¼nde bulundu. Bazal membranın sağlam olduğu Ta t¼m¼rlerle, T₁ ve T₂ t¼m¼rler arasında istatistiki olarak izlenen anlamlı fark bu sonucu desteklemektedir.

Çalışmamızda serum laminin P₁ düzeyinde 2 cm. den büyük ve çok tümörlü hastalarda anlamlı yükseklik görüldü. Tümör hücrelerinin de laminin salgıladığı bilindiğine göre serum laminin P₁'in tümör kitlesine de bağımlı olabileceği sonucuna varıldı. Yine çok tümörlü hastalarda; her bir tümörün mesanenin farklı bir yerinde oluşturacağı bazal membran defektinin serumdaki anlamlı artışı açıklayabileceği düşünüldü.

Çalışmada literatürle uyumlu olarak mesane tümörlü hastalarda histolojik derecenin artması ile serum laminin düzeyinde yükselme saptanmadı.

Serum laminin P₁ düzeyinin mesanenin değişici epitel karsinomunda % 55 duyarlılıkta artması ve bu duyarlılığın bazal membranı geçerek kas dokusuna invaze tümörlerde % 78'e çıkması, bu tetkikin karsinomun progresif özelliğini yansıttığını düşündürmektedir. Bir çok hastalığın serum laminin P₁ düzeyinde yükseklik oluşturması da, bu yöntemin klinikte iyi bir tümör belirleyicisi olarak kullanımını kısıtlamaktadır.

Bu değerlendirme tek başına değil ancak diğer prognostik indekslere yardımcı bir tetkik olarak ele alınmalıdır. Hiçbir zaman progresyonu gösteren tek kriter olarak düşünülmemelidir.

Serum laminin P₁'in DEK'lu hastaların tanı, izlem ve prognozundaki yerinin araştırılması için çok merkezde standartize edilmiş, daha fazla hastayı içeren multiparametrik, prospektif araştırmalar gerektirmektedir

SONUÇLAR

1. Mesane değişici epitel karsinomlu hastalarda serum laminin P₁, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p= 1.3 \times 10^{-8}$).
2. T₁ ve T₂ tümörlü hastalarda serum laminin P₁ düzeyleri bazal membranın bütünlüğünün korunduğu Ta tümörlere göre anlamlı düzeyde artmıştır ($p= 2.3 \times 10^{-4}$).
3. Serum laminin P₁ düzeyleri ile tümörün histolojik farklılaşma derecesi arasında fark izlenmemiştir.
4. 2 cm den büyük tümörlerde serum laminin P₁ düzeyleri 2 cm ve daha küçük tümörlere oranla belirgin olarak daha yüksektir ($p= 0.0103$).
5. Çok sayıda tümörü olan hastalarda serum Laminin P₁ düzeyleri tek tümörü olanlara oranla anlamlı düzeyde yüksektir ($p= 3.2 \times 10^{-4}$).
6. Lamina propria'ya veya kas tabakasına invazyon gösteren T₁-T₂ evreli mesane DEK'lerinin tanısında çalışmamızdan elde edilen % 78.9 duyarlılık, % 97.1 özgüllük, % 93.7 pozitif ve % 89.5 negatif prediktivitesi nedeniyle serum laminin P₁ ölçümünün tümörün progresyonunu gösterebilecek bir tetkik olarak düşünöldü. Ancak daha güvenilir sonuca ulaşmak için prospektif ve uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

ÖZET

Bu çalışmada Mart 1993 ile Haziran 1994 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim dalında tedavi edilen değişici epitel karsinomlu 38 hasta ve 35 tümörsüz birey değerlendirildi. Olgularda serum laminin P₁ düzeyleri preoperatif, postoperatif 1,15 ve 90. günlerde RİA ile saptandı.

Değişici epitel karsinomlu hastaların serum laminin P₁ düzeyleri kontrol grubuna göre farklı bulundu ($p= 1.3 \times 10^{-8}$). T₁ ve T₂ evresindeki hastaların serum laminin P₁ düzeylerinin Ta evresindekilere göre yüksek olduğu saptandı ($p= 2.3 \times 10^{-4}$). Serum laminin P₁'in 2 cm'den büyük ve çok tümörü olan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulunması nedeniyle de neoplazinin kitlesiyle pozitif ilişki içinde olabileceği düşünüldü.

Ta evresindeki karsinomun bazal membranı ve kas dokusunu invaze etmesi ve T₁-T₂ evresine geçmesiyle serum laminin P₁ düzeylerinde % 31.6'dan % 78.9'lara ulaşan duyarlılık ile anlamlı bir artışın izlenmesi nedeniyle, serum laminin P₁ ölçümünün mesanenin değişici epitel karsinomunda tümörün progresif özelliğini yansıtabilecek bir değerlendirme olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Abel PD. Prognostic indices in transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1988;62:103-109.
2. AbouFarha KMM, Menheere PPCA, Nieman FHM, Arends JW, Janknegt RA. Value of serum Laminin P1 as a diagnostic and monitoring parameter in transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Int* 1992; 49: 130-136.
3. AbouFarha KMM, Janknegt RA, Kester ADM, Arends JW. Value of immunohistochemical laminin staining in transitional cell carcinoma of human bladder. *Urol Int* 1993; 50: 133-140.
4. AbouFarha KMM, Menheere PPCA, Nieman FHM, Janknegt RA, Arends JW. Relation between basement membrane degradation and serum levels of laminin P1 in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Int* 1993; 50: 13-16.
5. AbouFarha KMM, Menheere PPCA, Nieman FHM, Janknegt RA, Arends JW. Urine laminin P1 assessment discriminates between invasive and noninvasive urothelial cell carcinoma of the bladder. *Urol Int* 1993; 51: 204-208.
6. AbouFarha KMM, Menheere PPCA, Bruins J.L, Kester ADM, Janknegt R. The role of serum laminin P1 in the diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 1992; 21: 240-244.
7. Abrahamson DR. Recent studies on the structure and pathology of basement membranes. *J Pathol* 1986; 149:257-278.

8. Akdaş A, Kırkalı Z, Bilir N. Epidemiological case-control study on the etiology of bladder cancer in Turkey. *Eur Urol* 1990; 17: 23-26.
9. Al-abadi H, Nagel R. Deoxyribonucleic acid content and survival rates of patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1994;151:37-42.
10. Albrechtsen R, Nielsen M, Wewer U, Engvall, Ruoslahti E. Basement membrane changes in breast cancer detected by immunohistochemical staining for laminin. *Cancer Res* 1981; 41: 5076-5081.
11. Aznavoorian S, Murpy AN, Stetler-stevenson WG, Liotta LA. Molecular aspects of cell invasion and metastasis. *Cancer* 1993; 71: 1368-1383.
12. Barsky SH, Rao CN, Williams JE, Liotta LA. Laminin molecular domains which alter metastasis in a murine model. *J Clin Invest* 1984; 74: 843-848.
13. Barsky SH, Siegal GP, Jannotta F, Liotta LA. Loss of basement membrane components by invasive tumors but not their benign counterparts. *Lab Invest* 1983; 49: 140-147.
14. Beltran AL, Croghan GA, Croghan I, Gaeta JF. Cell and tumor markers' immunohistochemistry in transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Int* 1993; 50: 61-64.
15. Bergman S, Javadpour N. The cell surface antigen A,B, or O(H) as an indicator of malignant potential in stage a bladder carcinoma: Preliminary report. *J Urol* 1978; 119: 49-52.

16. Brocks DG, Strecker H, Neubauer HP, Timpl R. Radioimmunoassay of laminin and its application to cancer patients. *J Clin Chem* 1986; 32: 787-791.
17. Bryant P, Davies P, Wilson D. Detection of human papillomavirus DNA in cancer of the urinary bladder by in situ hybridisation. *Br J Urol* 1991; 68: 49-52.
18. Carol PR, Urothelial carcinoma; cancers of the bladder, ureter, renal pelvis, Ureter: Smith's General Urology. EA Tanagho, JW McAninch (Ed). 13th Edition. Prentice-Hall International Inc. Connecticut. 1992; Ch. 20, 341-358.
19. Catalona WJ, Urothelial tumors of the urinary tract. İncinde: Campbell's Urology. PC Walsh, AB Retik, TA Stamey, ED Vaughan (Ed). W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1992; Vol.1, Ch. 28, 1094-1136.
20. Chang SY, Ma CP. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder in patients under 40 years of age. *Br J Urol* 1987; 60: 343-344.
21. Charpin C, Lissitzky JC, Jaquemier J, Lavaut MN, Kopp F, Pourreau N, Martin PM, Toga M. Immunohistochemical detection of laminin in 98 human breast carcinomas: A light and electron microscopic study. *Human Pathol* 1986; 17: 355-365.
22. Chodak GW. Intravesical interferon treatment of superficial bladder cancer. *Urol Suppl* 1989; 36: 84-86.
23. Clavel JM, David MJ, Portouk AJ, Leriche A, Archimbaud JP. Evaluation of a new gangliosid as a serum marker of bladder tumor. *Eur Urol* ;19 (suppl 2): 1-4.

33. Dubeau L, Jones PA. Tumor Invasion and ability to metastasize. *Genito-Urinary Cancer* 1988; 3-15.
34. Erduran D, Özgök Y, Dayanş M, Demirci M, Harmankaya Ç, Özdemir T. The value of serum human chorionic gonadotrophin (beta-HCG) and carcinoembryonic antigen (CEA) measurement in bladder cancer. *Eur Urol* 1991; 19(suppl 2): 1-4.
35. Fair WR. Neoadjuvant therapy in invasive bladder cancer: problems and pitfalls. *Urol Clin N Amer* 1991; 3: 539-543.
36. Fair WR. The ileal neobladder. *Urol Clin N Amer* 1991; 3: 555-560.
37. Fontana D, Bellina M, Gubetta L, Rolle L. Use of monoclonal antibody KI-67 in the study of proliferous activity of tumors of the bladder. *Eur Urol* 1990; 18 (supl): 29A.
38. Fradet Y. Molecular and Immunologic approaches in the managemet of bladder cancer. *Urol Clin N Amer* 1991;3: 515-524.
39. Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Complications of radical cystectomy and urinary diversion: A retrospective rewiev of 675 cases in 2 decades. *J Urol* 1992; 148: 1401-1405.
40. Friedell GH. Introduction: Recognition of "early" bladder cancer and premalignant epithelial changes. *Cancer Res* 1977; 37: 2792-2793.
41. Gardiner RA, Walsh MD, Allen V, Rahman S, Samaratunga MLTH, Seymour GJ, Lavin MF. Immunohistological expression of p53 in primary pT1 transitional cell bladder cancer in relation to tumour progression. *Br J Urol* 1994; 73: 526-532.

42. Hamano K, Kinjo M, Kumazawa J. Flow-cytometric deoxyribonucleic acid analysis of the human bladder cancers with reference to histopathological findings. *Eur Urol* 1992; 22: 153-157.
43. Hashimoto H, Sakashita S. Laminin-a basement membrane specific glycoprotein-in bladder carcinomas. *Urol Int* 1986; 41: 248-253.
44. Hasui Y, Osada Y, Kitada S, Nishi S. Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer. *Urology* 1994; 43: 782-786.
45. Heney NM, Nocks BN, Daly JJ, Prout GR, Newall JB, Griffin PP, Perrone TL, Szyfelbein WA. Ta and T1 bladder cancer: location, recurrence and progression. *Br J Urol* 1982; 54: 152-157.
46. Herr HW. Transurethral resection and intravesical therapy of superficial bladder tumors. *Urol Clin N Amer* 1991; 3: 525-528.
47. Huland H, Kloppel G, Otto U, Droese M. The value of histologic grading and staging, random biopsies, tumor and bladder mucosa blood group antigens, in predicting progression of superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1984; 10: 28-31.
48. Igawa M, Kadena H, Ueda M, Usui T. Association between patient characteristics and treatment history, and toxicity associated with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin (M-VAC) for advanced urothelial cancer. *Br J Urol* 1994; 73: 263-267.
49. Iles RK, Jenkins BJ, Oliver RTD, Blandy JP, Chard T. Beta human chorionic gonadotrophin in serum and urine. A marker for metastatic urothelial cancer. *Br J Urol* 1989; 64: 241-144.

50. Jakse G, Loidl W, Seeber G, Hofstadter F. Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: An unfavorable tumor?. *J Urol* 1987; 137: 39-43.
51. Javadpour N. Tumor collagenase stimulating factor (TCSF) and tumor autocrine motility factor (TAMF) as tumor markers in bladder cancer. *Eur Urol* 1991; 19(suppl 2): 1-4.
52. Kaubisch S, Lum BL, Reese J, Freiha F, Torti FM. Stage T1 bladder cancer: Grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. *J Urol* 1991; 146: 28-31.
53. Kırkalı Z, Eryiğit M. Carcinoma of the bladder in patients less than 40 years old. *Int Urol Nephrol* 1991; 23 (4): 337-339.
54. Kropf J, Gressner AM, Negver A. Efficacy of serum laminin measurement for diagnosis of fibrotic liver disease. *Clin Chem* 1988; 34: 2026-2030.
55. Kurz KR, Pitts WR, Vaughan ED. The natural history of patients less than 40 years old with bladder tumors. *J Urol* 1987; 137: 395-397.
56. Larbre H, Loemba L, Deltour G. Dosage du fragment P1 de la laminine par une technique radioimmunologique: applications en cancerologie. *Bull Cancer* 1989; 76: 947-953.
57. Lieskovsky G, Ahlering T, Skinner DG. Diagnosis and staging of bladder cancer. *Genito-Urinary Cancer* 1988: 264-279.
58. Liotta LA. Tumor invasion and metastases: role of the basement membrane. *Am J Pathol* 1984; 117: 339-347.
59. Liotta LA. Tumor invasion and metastases - role of the extracellular matrix: Rhoads Memorial Award Lecture. *Cancer Res* 1986; 46: 1-7.

60. Liotta LA, Rao CN, Barsky SH. Tumor invasion and extracellular matrix. *Lab Invest* 1983; 49: 636-649.
61. Lipponen PK. Review of cytometric methods in the assesment of prognosis in transitional cell bladder cancer. *Eur Urol* 1992; 21: 177-183.
62. Liu BCS, Liotta LA. Biochemistry of bladder cancer invasion and metastasis. *Urol Clin N Amer* 1992; 19: 621-627.
63. Malinoff HL, McCoy JP, Varani J, Wicha MS. Metastatic potential of murine fibrosarcoma cells is influenced by cell surface laminin. *Int J Cancer* 1984; 33: 651-655.
64. Martinez A, Amenta PS. The basement membrane in pathology. *Lab Inves* 1983; 48: 656-677.
65. Matzkin H, Moinuddin SM, Soloway MS. Value of urine cytology versus bladder washing in bladder cancer. *Urol* 1992; 39: 201-203.
66. Mausner JS, Kramer S. Screening in the detection of disease. *İçinde : Epidemiology; an introductory text*. JS Mausner (ed). 2 nd Edition W.B. Saunders Company Philadelphia. 1985 :Ch. 9, 214-238.
67. Mellon K, Wilkinson S, Vickers J, Robinson MC, Shenton BK, Neal DE. Abnormalities in p53 and DNA content in transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1994; 73: 522-525.
68. Meuleman EJH, Delaere PJ. Diagnostic efficacy of the combination of urine cytology,urine analysis and history in the follow-up of the bladder carcinoma. *Br J Urol* 1988; 62: 150-153.

69. Morgan JDT, Bowsher W, Griffiths DFR, Matthews PN. Rationalisation of follow-up in patients with non-invasive bladder tumours. *Br J Urol* 1991; 67:158-161.
70. Parmar MKB, Freedman LS, Hargreave TB, Tolley DA. Prognostic factors for recurrence and follow-up 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: 284-288.
71. Pauwels RP, Smeets WW, Geraedts JP, Debruyne FM. Cytogenetics analysis in urothelial cell carcinoma. *J Urol* 1987; 137: 210-215.
72. Pietschmann P, Schernthaner G, Schnack CH, Gaube S. Serum concentrations of laminin P1 in diabetics with advanced nephropathy. *J Clin Pathol* 1988; 41: 929-932.
73. Pocock RD, Ponder BAJ, O'Sullivan JP, Ibrahim SK, Easton DF. Prognostic factors in non-infiltrating carcinoma of the bladder: A preliminary report. *Br J Urol* 1982; 54: 711-715.
74. Raghavan D. Pre-emptive (Neo-adjuvant) intravenous chemotherapy for invasive bladder cancer. *Br J Urol* 1988; 61: 1-8.
75. Ro JY, Staerckel GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin N Amer* 1992; 3: 435-453.
76. Rochlitz BC, Hasslacher C, Brocks DG, Herrmann R. Serum concentration of laminin, and course of the disease in patients with various malignancies. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1424-1429.

77. Russell PJ, Plomley J, Raghavan D. The use of monoclonal antibodies for the diagnosis and therapy of bladder cancer. *Br J Urol* 1993; 71: 121-129.
78. Ruston MA, Fowler CG. Lasers in the treatment of bladder cancer. *Br J Urol* 1991; 67: 449-455.
79. Sandberg AA, Berger CS. Review of chromosome studies in urological tumors.II. cytogenetics and molecular genetics of bladder cancer. *J Urol* 1994; 151: 545-560.
80. Schapers RFM, Pauwels RPE, Havenith MG, Smeets WGB, Brandt PA, Bosman FT. Prognostic significance of type IV collagen and laminin immunoreactivity in urothelial carcinomas of the bladder. *Cancer* 1990; 66: 2583-2588.
81. Shinka T, Uekado Y, Aoshi H, Hirano A, Ohkawa T. Occurrence of uroepithelial tumors of the upper urinary tract after the initial diagnosis of bladder cancer. *J Urol* 1988; 140: 745-748.
82. Sidransky D, Messing E. Molecular genetics and biochemical mechanisms in bladder cancer. *Urol Clin N Amer* 1992; 19: 629-639.
83. Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, Kern W, Sakamoto J, Krailo M, Groshen S. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer:A prospective comparative trial. *J Urol* 1991; 145: 459-463.
84. Smaaland R, Akslen LA, Tonder B, Mehus A, Lote K, Albrektsen G. Radical radiation treatment of invasive and locally advanced bladder carcinoma in elderly patients. *Br J Urol* 1991; 67: 61-69.

85. Smedsrod B, Paulsson M, Johansson S. Uptake and degradation in vivo and in vitro of laminin and nidogen by rat liver cells. *Biochem J* 1989; 261: 37-42.
86. Srougi M, Simon SD. Primary methotrexate,vinblastine,doxorubicin and cisplatin chemotherapy and bladder preservation in locally invasive bladder cancer:A 5-year follow up. *J Urol* 1994; 151: 593-597.
87. Strohmeyer TG, Slamon DJ. Proto-oncogenes and tumor suppressor genes in human urological malignancies. *J Urol* 1994; 151: 1479-1491.
88. Thompson IM, Peek M, Rodriguez FR. The impact of cigarette smoking on stage,grade and number of recurrences of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1987; 137: 401-403.
89. Thrasher JB, Crawford ED. Current management of invasive and metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149: 957-972.
90. Varani J, Lovett EJ, McCoy JP, Shibata S, Maddox DE, Goldstein IJ, Wicha M. Differential expression of a laminin-like substance high- and low-metastatic tumor cells. *Am J Pathol* 1983; 111: 27-34.
91. Union International Contre le Cancer, The TNM classification of tumors 1992. Geneva UICC, 1992.
92. Wallace DM, Hindmarsh JR, Webb JN, Busuttil A,Hargreave TB, Newsam JE, Chisholm GD. The role of multiple mucosal biopsies in the management of patients with bladder cancer. *Br J Urol* 1979; 51: 535-540.

93. Wijkstrom H, Naslund I, Ekman P, Kohler C, Nilsson B, Norming U. Short-term radiotherapy as palliative treatment in patients with transitional cell bladder cancer. *Br J Urol* 1991; 67: 74-78.
94. Wishnow KI, Tenney DM. Will Rogers and the result of radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urol Clin N Amer* 1991; 3 : 529-538.
95. Witjes JA, Kiemeny LALM, Oosterhof GON, Debruyne FMJ. Prognostic factors in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1992; 21: 89-97.



HASTALARIN DÖKÜMÜ

HASTA AD YAŞ CİNS			TÜMÖR EVRE ÇAP (mm)		PRE-OP	SERUM LAMİNİN P ₁ DÜZEYİ POSTOPERATİF		
						1.gün	15.gün	90.gün
AB.	53	E	pTaGI	10x10	1.2987	1.2637	1.2448	1.2180
HB.	66	E	pTaGI	5x5	1.8706	1.3493	1.6115	1.4375
SO.	67	E	pTaGI	5x5	1.4573	1.0131	1.3520	1.7582
ST.	60	K	pTaGI	5x5	1.7154	1.5307	1.7951	1.4135
YB.	59	E	pTaGI	10x10	1.5193	1.2855	1.3482	1.5392
AO.	67	E	pTaGI	10x10	1.4185	1.1741	1.3797	1.2118
MA.	66	E	pTaGI	10x10	1.2373	1.1823	1.4224	1.2344
KP.	67	E	pTaGI	10x10	1.5279	1.3267	1.5168	1.2061
RK.	65	E	pTaGI	10x10	1.2697	1.0023	1.4844	1.4483
AG.	62	E	pTaGI	10x10	1.3801	1.4509	1.4965	1.4412
AK.	45	E	pTaGI	5x5	1.5419	0.8838	1.4418	1.3111
IC.	78	E	pTaGI	5x5	1.7883	1.6663	1.6899	1.4162
HS.	57	E	pTaGI	15x15	1.8455	1.6371	1.6524	1.3947
NK.	45	E	pTaGI	25x25	1.8129	1.3061	1.7110	1.3430
GG.	60	K	pTaGII	30x30	1.9407	1.6867	1.7580	1.3780
MC.	55	E	pTaGII	30x30	1.5127	1.3126	1.3196	1.5690
AC.	62	E	pTaGII	5x5	1.3212	1.0139	1.4212	1.4173
VB.	61	E	pTaGII	20x20	1.2693	1.2537	1.6106	1.7226
IC.	67	E	pTaGII	30x20	1.5003	1.5113	1.8905	1.4911
HK.	66	E	pT1GI	20x20	1.7464	1.4720	1.4864	1.2965
FU.	64	K	pT1GI	25x25	1.8870	1.5427	1.3890	1.6642
BO.	52	E	pT1GI	30x30	1.6946	1.0267	1.5801	1.5788
BB.	59	E	pT1GI	30x30	1.9676	1.4495	1.4469	1.3211
OO.	59	E	pT1GI	30x30	1.8945	1.0865	1.1622	1.8412

SA.	53	E	pT1GI	15x15	2.0802	1.4287	2.1105	1.7627
AK.	65	E	pT1GII	30x30	1.8712	1.1421	1.6312	1.6179
HY.	66	E	pT1GII	20x30	1.6524	1.9696	1.2846	1.2618
HO.	49	E	pT1GII	25x15	1.4456	1.2021	1.2965	1.4122
IB.	49	E	pT1GII	35x25	1.7901	1.1072	1.0661	1.2348
OA.	45	E	pT1GII	40x40	1.9674	1.4522	1.6617	1.6617
OB.	72	E	pT1GII	40x40	1.7241	1.4509	1.6460	2.0934
NA.	54	E	pT1GII	40x40	2.2134	1.6311	1.5448	1.6724
MA.	66	E	pT1GII	50x50	1.5058	1.5304	1.5710	1.8290
RO.	71	E	pT1GIII	60x60	2.8629	1.8788	2.9835	3.3559
TI.	52	E	PT2GII	15x10	1.9578	1.8195	1.8195	2.2315
OT.	82	E	pT2GII	20x20	2.0017	1.6951	2.4538	2.0214
MP.	80	E	pT2GII	40x30	2.1888	1.8688	2.5032	4.0135
AD.	75	K	pT2GIII	50x50	1.4331	1.6386	1.5843	3.2655

* pT2 Grade I-III konumundaki hastaların tümü N₀M₀'dı.

KONTROL GRUBU

AD	YAŞ	CİNS	PRI. HASTALIK	SERUM LAMİNİN P _I (U/ml.)
MA.	62	E	BPH	1.3010
AE.	66	E	BPH	1.3814
HO.	72	E	BPH	1.0465
AZ.	60	E	BPH	1.4680
AS.	65	E	BPH	1.1363
NG.	72	E	BPH	1.2817
RT.	64	E	BPH	1.2760
IH.	63	E	ÜSTH	1.5044
CC.	67	E	BPH	1.4224
MK.	60	E	BPH	1.3797
MA.	62	K	STR İNK	1.2116
EC.	57	E	BPH	1.5265
IE.	63	E	BPH	1.9238
AF.	63	K	STR İNK	1.3618
HE.	66	E	BPH	1.6130
AC.	71	E	ÜSTH	1.2771
HG	52	E	NÜS	1.5391
GK.	51	E	NÜS	1.3674
HA	67	E	BPH	1.3711
TB.	61	E	BPH	1.4601
IZ.	64	E	BPH	1.2428
OA.	57	E	BPH	1.1157
SD.	61	K	STR İNK	1.2118
SA.	57	E	NÜS	1.0027

AA.	61	E	ÜSTH	1.1157
SE.	66	E	BPH	1.3762
RK.	54	E	NÜS	1.3432
EF.	71	E	BPH	1.2331
GR.	54	E	ÜSTH	1.1122
HO.	65	E	BPH	1.2941
AS.	66	E	BPH	1.3293
ES.	58	K	STR İNK	1.4311
SP.	59	E	NÜS	1.0010
FE.	61	E	BPH	1.2455
KS.	71	E	BPH	1.2434

BPH. = Benign prostat hiperplazisi
ÜSTH. = Üriner sistem taş hastalığı
NÜS. = Normal üriner sistem
STR.İNK. = stress inkontinans

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**