

MESANENİN DEĞİŞİCİ EPİTEL HÜCRELİ KANSERLERİNDE MUTANT p53 BİRİKİMİNİN PATOLOJİK EVRE, DERECE, NÜKS VE SAĞ KALIMLA İLİŞKİSİ

THE RELATION OF MUTANT p53 ACCUMULATION IN TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF BLADDER WITH PATHOLOGICAL STAGE, GRADE, RECURRENCE AND SURVIVAL

SÜELÖZGEN T.*, VARDAR E.** , YENİYOL C.Ö.* , SURAL S.** , AYDER A.R.* , POSTACI H.**

* SSK İzmir Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İZMİR

** SSK İzmir Eğitim Hastanesi Patoloji Kliniği, İZMİR

ÖZET

Bu çalışmada mutant p53 geninin mesane değişici epitel tümörlerindeki prognostik önemi ve klinik değeri araştırılmıştır.

Kliniğimizde 1997-2000 yılları arasında primer mesane tümörü tanısıyla, yaşları 30-81 arasında değişen (ortalama 58.9±9.9 yaş), 3'ü kadın (%6) 45'i erkek (%94) toplam 48 olguya transüretral rezeksiyon uygulanmıştır.

Patoloji sonuçları değişici epitel kanseri olan hastalar immunohistokimyasal çalışma ile p53 pozitif ve p53 negatif olarak iki grupta toplanmıştır. 1-36 ay arasında takip edilen bu olgular patolojik evre, tümör derecesi, nüks ve sağ kalım açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Mutant p53 birikiminin yüksek derece ve patolojik evredeki tümörlerle ilişkili olduğu görülmüştür. Ancak p53 pozitifliğinin nüks ve sağ kalım oranlarını etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mesane değişici epitel kanseri, p53, patolojik evre, derece, nüks, sağ kalım

ABSTRACT

In this study prognostic significance and clinical value of mutant p53 gene in bladder transitional cell tumors is investigated.

Transurethral resection was performed in 48 cases, 3 females (6%) and 45 males (94%) with the diagnosis of primary bladder tumor, age ranges between 30-81 (average 58.9± 9.9) between 1997-2000 in our clinic. The patients whose pathology results were transitional cell carcinoma were gathered into two groups as p53 positive and p53 negative by immunohistochemical study. These cases that were followed 1-36 months were compared to each other for pathologic state, tumor grade, recurrence and survival.

It's found out that mutant p53 accumulation is related to high grade and pathologic stage tumors. But it's concluded that p53 positivity doesn't affect recurrence and survival rates.

Key Words: Bladder transitional cell carcinoma, p53, pathologic stage, grade, recurrence, survival

GİRİŞ

Mesane tümörlerinin biyolojik davranışları farklılıklar göstermektedir. Yüzeysel mesane tümörü olan hastalar genellikle iyi prognoza sahipken, invazif mesane tümörlü hastalarda prognoz kötüdür ve agresif tedaviye gerek duyulmaktadır. Bununla birlikte konvansiyonel histopatolojik bulgular temel alınarak önceden tümörlerin biyolojik davranışlarını değerlendirebilmek her zaman mümkün olmamaktadır. Nüks edecek, invazif seyredecek mesane kanserlerini önceden belirleyecek kesin prognostik faktörler yoktur. Bununla birlikte yüksek evre, kötü diferansiyasyon derecesi, karsinoma in situ varlığı, vasküler invazyon varlığı, lenf nodu tutulumu gibi faktörle-

rin nüks riskini arttırdığı bilinmektedir. Son yıllarda daha kesin prognostik faktörlerin bulunmasına çalışılmaktadır. Umutlar biyoloji ve genetik alanındaki çalışmalara bağlanmaktadır^{1,2}.

17. kromozomun kısa kolunda 17 p 13.1 bölgesinde yer alan p53 geni, G1 fazından S fazına kadar hücre siklusunu kontrol ederek transkripsiyonda rol oynamaktadır. p53 tümör süpresör geni hücre siklusunda duraklama, programlanmış hücre ölümü (apoptoz), DNA onarımı ve sentezi, tümör büyümesinin inhibisyonu ve genetik devamlılığın sağlanması gibi işlevlere sahiptir. Mutant tip p53 geni bu işlevleri yerine getireme-

mekte tümör büyümesini inhibe edememektedir. Mesane kanserlerinde p53 gen mutasyonu sık görülen genetik anomalilerden birini oluşturmaktadır^{3,4}.

Bu çalışmada primer mesane tümör nedeni ile TUR yapılan hemen ardından p53 negatif ve pozitif olarak iki ayrı grupta toplanan hastalar patolojik evre, tümör derecesi, nüks ve sağ kalım açısından birbirleriyle karşılaştırılmış mutant p53 geninin prognostik önemi, klinikteki yeri değerlendirilmeye çalışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde 1997-2000 yılları arasında primer mesane değişici epitel kanseri tanısı alan yaşları 30-81 (ortalama 58.9±9.9 yaş) arasında değişen 3'ü kadın (%6), 45'i erkek (%94) toplam 48 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların hepsi ağrısız, pıhtılı hematüri yakınması ile başvurdu. Başvuru süreleri 1-18 hafta (ortalama 6.1±4.1 hafta) arasında değişmekteydi. Tanı amacıyla yapılan intravenöz ürografilerin (IVU) 43'ünde (%89) mesanede dolma defekti bulunurken alt batin ultrasonografilerinin (USG) 28'inde (%58) mesanede kitle saptandı. Olgulara kesin tanı sistoskopi ile konuldu.

Primer mesane tümörü tanısı konulan tüm hastalara spinal anestezi altında transüretral rezeksiyon (TUR) uygulandı. Ameliyat materyalleri %10'luk formalin ile fikse edildikten sonra rutin doku takibi uygulandı. Parafin bloklara 5 mikron kalınlıkta kesitler yapıldı. Rutin hematoksilen-eozin ile boyanan preparatlarda papiller ve solid gelişim paterni yanı sıra sellülarite, stratifikasyon, pleomorfizm, mitotik figürler ve nekroz kriterler açısından değerlendirildi. Olgularda muskularis propriaya ait kas dokusu ve varsa kas invazyonu da not edildi.

Işık mikroskobu ile incelenen preparatlardan seçilen uygun parafin bloğa yine 5 mikron kalınlıkta kesitler uygulandı. Kesitler lizinle kaplı preparatlara alınarak, bu preparatlara streptavidin-biotin peroksidaz yöntemi ile p53 (Dako/Klon: DO-7/ M7001) immunohistokimyasal boyası gerçekleştirildi. Pozitif kontrol olarak daha önceden yaygın pozitiflik gösterdiği bilinen bir meme karsinomu olgusu kullanıldı. Mayer'in hematoksileni zıt boya olarak uygulandı.

Anti p53 boyalı preparatlar normal ışık mikroskobu ile incelendi. Sadece nükleer boyamalar pozitif kabul edildi. Olgular değerlendirilirken %5 cut-off kabul edildi ve bunun üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirildi.

Bu çalışmada iki farklı kitle oranlarının karşılaştırılmasında Z Test istatistiği kullanılmıştır. Hata payı olarak $\alpha=0.05$ alınmıştır (0.95). Verilere ilişkin tanımlayıcı istatistikler minitab paket programı kullanılarak hazırlanmıştır.

BULGULAR

Tümör kitlelerinin 32'si (%67) papiller, 15'i (%31) solid, 1'i (%2) karışık görünümde idi. Tümörlerin en büyük çapları 5-55 mm (ortalama 25.3±12.5 mm) arasında değişmekteydi.

Olguların 35'inde tümör tek sayıda idi (%73). 3'ünde 2 adet (%6) ve 10'unda (%21) ise üçten fazla idi. Yapılan bimanuel muayenede 30 hastada (%62.5) kitle saptandı. 4 hastada (%8) fiksasyon mevcuttu. Yapılan immunohistokimyasal inceleme ardından olgular p53+ ve p53- olmak üzere iki ayrı grupta incelenmiştir.

p53- olgulardan oluşan grup yaşları 30-79 (ortalama 57.2 ± 11.7 yaş) arasında değişen 2'si kadın (%11), 16'sı erkek (%89) toplam 18 hastadan oluşmaktadır. Olguların patoloji sonuçları Tablo 1'deki şekilde özetlenmiştir.

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
TaG1	8	44.5
TaG2	3	17.0
TaG3	1	5.5
TıG1	1	5.5
TıG2	1	5.5
TıG3	-	-
T2G1	-	-
T2G2	-	-
T2G3	4	22
Toplam	18	100

Tablo 1. p53- olguların patoloji sonuçları

8-32 ay takip edilen TaG1 8 olgunun takip bulguları Tablo 2'de, 12-36 ay takip edilen TaG2 3 olgunun takip bulguları Tablo 3'de verilmiştir.

TaG3, Tı G1 ve TıG2 birer olgudan oluşan grubun takip bulguları Tablo 4'de verilmiştir. T2G3 olan 4 olgudan 3'üne radikal sistektomi yapılmıştır. Bu hastaların takip bulguları Tablo 5'de verilmiştir.

p53+ olgulardan oluşan grup yaşları 45-81 (ortalama 59.9 ± 8.7 yaş) arasında değişen 1'i kadın (%3) 29'u erkek (%97) toplam 30 hastadan oluşmaktadır. Olguların patoloji sonuçları Tablo 6'da özetlenmiştir.

TaG1 3 olgunun takip bulguları Tablo 7'de, TaG2 7 olgunun takip bulguları Tablo 8'de, TaG3 2 olgu, T1G2 2 olgu ve T1G3 1 olgudan oluşan grubun takip bulguları Tablo 9'da verilmiştir.

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
TaG1	3	10
TaG2	7	23
TaG3	2	7
T1G2	2	7
T1G3	1	3
T2G2	3	10
T2G3	12	40
Toplam	30	100

Tablo 6. p53+ olguların patoloji sonuçları

Olgu	Evre	Tümör sayısı	Çap (mm)	Nüks	Nüks zamanı (ay)	Takip (ay)
1	TaG1	1	5	-	-	8
2	TaG1	1	10	-	-	12
3	TaG1	1	10	-	-	16
4	TaG1	2	20	-	-	32
5	TaG1	1	24	-	-	18
6	TaG1	1	30	-	-	20
7	TaG1	1	15	+	6	15
8	TaG1	5	25	+	6,9,15,21,24,28	32

Tablo 2. TaG1 olgular

Olgu	Evre	Tümör sayısı	Çap (mm)	Nüks	Nüks zamanı	İntrakaviter tedavi	Takip (ay)	Durum
1	TaG2	1	15	-	-	-	36	Sağ
2	TaG2	5	40	+	6 ay	BCG	12	Ex
3	TaG2	1	10	+	3 ay	BCG	12	Sağ

Tablo 3. TaG2 olgular

Olgu	Evre	Tümör sayısı	Çap (mm)	Nüks	Nüks zamanı (ay)	İntrakaviter tedavi	Takip (ay)	Durum
1	TaG3	5	30	+	6,12	BCG	16	Sağ
2	T1G1	1	20	-	12,18,24	BCG	36	Sağ
3	T1G2	5	55	+	-	-	3	Ex

Tablo 4. TaG3, T1G1, T1G2 olgular

Olgu	Evre	Tümör sayısı	Çap (mm)	Radikal op.	RT*	Nüks	Nüks zamanı (ay)	Takip (ay)	Durum
1	T2G3	1	30	+	-	-	-	1	Ex
2	T2G3	1	40	+	-	+	4. ay	10	Ex
3	T2G3	1	25	+	-	-	-	23	Sağ
4	T2G3	1	20	-	+	+	12. ay	23	Sağ

Tablo 5. T2G3 olgular (*radyoterapi)

Olgu	Evre	Tümör sayısı	Çap (mm)	Nüks	Nüks zamanı (ay)	Takip (ay)
1	TaG1	1	15	-	-	12
2	TaG1	1	10	+	8	27
3	TaG1	3	10	+	6,27	30

Tablo 7. TaG1 olgular

Olgu	Evre	Tümör sayısı	Çap (mm)	Nüks	Nüks zamanı (ay)	İntrakaviter tedavi	Takip (ay)
1	TaG2	1	15	-	-	-	24
2	TaG2	1	15	-	-	-	24
3	TaG2	1	15	-	-	-	24
4	TaG2	3	20	-	-	-	30
5	TaG2	1	10	+	9 ay	BCG	24
6	TaG2	1	10	+	15 ay	BCG	24
7	TaG2	1	20	+	12 ay	BCG	34

Tablo 8. TaG2 olgular

Olgu	Evre	Tümör sayısı	Çap (mm)	Nüks	Nüks zamanı (ay)	İntrakaviter tedavi	Takip (ay)	Durum
1	TaG3	1	15	+	4,16	MMC*	17	Sağ
2	TaG3	1	30	+	6,9	MMC	15	Sağ
3	TıG2	3	20	+	6	BCG	12	Ex
4	TıG2	1	40	-	-	BCG	24	Sağ
5	TıG3	3	35	-	-	BCG	14	Sağ

Tablo 9. TaG3, TıG2 ve TıG3 olgular (*Mitomisin C)

Olgu	Evre	Tümör sayısı	Çap (mm)	Nüks	Nüks zamanı (ay)	RT *	Takip (ay)	Durum
1	T2G2	1	50	-	-	-	1	Ex
2	T2G2	1	15	+	3	-	24	Sağ
3	T2G2	1	40	+	12	+	15	Ex

Tablo 10. T2G2 olgular (*radyoterapi)

Olgu	Evre	Tümör sayısı	Çap (mm)	Nüks	Nüks zamanı (ay)	Radikal op.	RT*	KT**	Takip	Durum
1	T2G3	2	45	-	-	-	-	-	2	Ex
2	T2G3	3	50	-	-	-	-	-	3	Ex
3	T2G3	1	40	+	3	-	-	-	6	Ex
4	T2G3	1	20	+	3	-	-	-	14	Sağ
5	T2G3	1	15	+	6,24	-	-	-	26	Ex
6	T2G3	1	20	-	-	-	+	-	24	Sağ
7	T2G3	1	35	-	-	-	-	MVAC	3	Ex
8	T2G3	1	40	-	-	+	-	-	18	Sağ
9	T2G3	1	25	-	-	+	-	-	25	Sağ
10	T2G3	1	30	-	-	+	-	-	30	Sağ
11	T2G3	1	30	+	9 ay	+	-	MVAC	12	Ex
12	T2G3	1	25	+	12 ay	+	-	MVAC	18	Ex

Tablo 11. T2G3 olgular (*radyoterapi,**kemoterapi)

T2G2 3 olgunun takip bulguları Tablo 10'da, T2G3 12 olgunun takip bulguları Tablo 11'de verilmiştir.

Bulgular şu şekilde özetlenebilir; 1-36 ay ortalama (19.3±10.5 ay) takip edilen 48 hastanın 23'ünde (%47.9) nüks saptanmıştır. p53 negatif (I. Grup) 18 hastanın 8'inde (%44) nüks olurken p53 pozitif (II. Grup) 30 hastanın 15'inde nüks

olmuştur. Her iki grup nüks etme açısından Z Test istatistiği kullanılarak karşılaştırılmıştır. Z= 0.4, 0.4<1.96 olduğundan dolayı kitle oranlarının birbirinden farklı olmadığı %95 güvenle söylenebilir. Buradan çıkarılan sonuç şudur, tümör nüksü için tümörün p53 pozitif ya da p53 negatif olması önemli bir faktör gibi görünmemektedir.

Gruplar sağ kalım oranları açısından birbirleriyle karşılaştırılmıştır. I. Grup hastanın 2'si (% 11) hastalıklarına bağlı olarak kaybedilirken II. Grup hastanın 6'sı (%20) kaybedilmiştir. $Z = 0.87$ $0.87 < 1.96$ olduğundan sağ kalım açısından p53 pozitif ya da negatifliğinin önemli bir faktör olmadığı % 95 doğrulukla söylenebilir.

Her iki grup pT değeri ve tümör derecesi açısından karşılaştırılmış şu sonuçlar elde edilmiştir: I. Grupta yer alan 18 hastanın 12'si (% 66.7) pTa, 2'si (%11.1) pT1 ve 4'ü (%22.2) pT2 evresindedir. pTa ve pT1 evresindeki hastalar p53 pozitifliği ve negatifliği açısından birbirinden farklı değildir ($Z = 1.93$ ve $Z = 0.109$ her iki değer < 1.96 %95 doğrulukla gruplar arasında fark yok). Oysa pT2 olgular için Z değeri 3.077 bulunmuştur. Buradan çıkan sonuç şudur: p53 pozitifliği kas invazyonu ile kuvvetli birliktelik göstermektedir. Oysa lamina propria invazyonu ile p53 pozitifliği arasında birliktelik yoktur.

I. gruptaki 18 hastanın 9'unda (%50) derece 1, 4'ünde (%22) derece 2 ve 5'inde (%28) derece 3 tümör mevcuttur. II. Grupta yer alan 30 hastanın 3'ünde (%10) derece 1, 12'sinde (%40) derece 2, 15'inde de (%50) derece 3 tümör mevcuttur. 2 grup, tümör derecesi açısından birbirleri ile kıyaslandığında şu bulgular elde edilmiştir: Derece 1 tümörler için $Z = 3.077$, $3.077 > 1.96$ 'dır. O halde düşük dereceli tümörlerle p53 pozitifliği daha az birliktedir. Derece 2 ve 3 tümörlerde birbirleriyle Z test istatistiği ile karşılaştırılmıştır. Ancak gruplar arasında fark bulunamamıştır. Buradan ulaşılabilecek sonuç şu olmalıdır: p53 pozitifliği yüksek dereceli tümörlerle birliktelik göstermektedir.

Özetlenecek olursa; mutant p53 birikimi yüksek dereceli, kasa invazyon gösteren tümörlerle birliktedir. Ancak tümör nüksü açısından p53 pozitif ve p53 negatifler birbirlerine benzer davranmaktadır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre sağ kalım oranları açısından p53 pozitifliğine bakılarak değerlendirme yapmak doğru görülmektedir.

TARTIŞMA

Mesane kanseri gelişimi ve progresyonu multifaktöriyeldir. Diğer genetik defektlerde bu süreçte yer alır. p53 mutasyonu dışında kromozom 9 delesyonu ve bu kromozomdaki değişik-

likler, retinoblastoma gen mutasyonunun da mesane tümörleriyle alakalı olduğu düşünülmüştür.^{5,6,7,8} Üzerinde en çok çalışılan p53 mutasyonunun yüksek evreli ve dereceli tümörlerde ve tümör progresyonunda önemli rol oynadığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir.^{9,10,11}

Esring ve arkadaşları p53 mutasyonu ve evreler arasında yüksek bir ilgi bulmuşlardır. Noninvaziv papiller tümörlerin (evre Ta/Pa) % 10'unda, süperfisyal mesane tümörlerinin (evre T1/P1) %55'inde, kasa invaziv mesane tümörlerinin (evre P2/P4) %60'unda p53 mutasyonu göstermişlerdir. Aynı zamanda p53 mutasyonları ve tümör progresyonu arasında önemli bir ilişki saptamışlardır. Aynı araştırmacılar tümör derecesi ve p53 mutasyonları arasında oldukça anlamlı bir ilişki bulmuştur. Derece 1 tümörlerde %9, derece 2 tümörlerde %57, derece 3 tümörlerde %72 p53 mutasyonu saptamışlardır.¹² Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Derece 1 tümörlerde %25, derece 2 ve 3 tümörlerde %75 oranında p53 mutasyonu saptanmıştır. Yine p53 mutasyonunun invazif mesane tümörleri ile birliktelik gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. pT2 evresinde %78.9 p53 pozitifliğine rastlanılmıştır.

Sidransky ve arkadaşları 18 primer mesane tümürlü hastada p53 geni mutasyonunu %61 olarak bulmuşlardır. Yüzeysel mesane tümörlerinde p53 mutasyonunun invaziv tümörlere göre çok daha az görüldüğünü bildirmişlerdir.¹³ Çalışmamızda 48 primer mesane tümürlü hastanın 30'unda (%62.5) p53 pozitifliği saptanmıştır.

Yoshimura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaya 30 hasta dahil edilmiş ve bu hastalar 24 ay boyunca izlenmiştir. İzlem boyunca 10 hastada nüks gözlenmiştir. 30 hastanın 4'ünde p53 mutasyonu pozitif bulunmuştur. Bu hastaların 3'ünde rekürrens ve 2'sinde de pregresyon tespit edilmiştir. Araştırmacılar p53 mutasyonu görülen yüzeysel mesane tümürlü hastalarda, nüks ve progresyonun mutasyon görülmeyle ilgili olarak çok sık olduğu belirtmişlerdir. Aynı zamanda bu hastaların sıkı takip edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.¹⁴ Biz çalışmamızda p53 mutasyonunun tümör nüksü açısından bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaşamadık. Şöyle ki: p53 negatif 18 hastanın 8'inde (%44) nüks olurken p53 pozitif 30 hastanın 15'inde (%50) nüks olmuştur ve bu iki

grup arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (Z Testi istatistiği). Ancak hem bu çalışmada hem bizim çalışmamızda hasta popülasyonu kesin değerlendirme için yeterli değildir.

Sarkis ve arkadaşları; kasa invaziv mesane kanserlerinde immunohistokimyasal çalışmalarda p53 birikiminin prognostik değerini incelemişlerdir. p53 nükleer birikiminin daha önceden bilinen klinik prognostik faktörler olan klinik evreleme, ele gelen kitle, multifokalite ve hidronefroza bağımsız bir prognostik faktör olduğunu vurgulamışlardır. p53 birikimi görülen hastalarda %41'lik bir sağ kalım oranı saptanırken p53 birikimi göstermeyen hastalarda bu oranın %77 olduğunu bildirmişlerdir¹⁵.

Benzer bir çalışma Girgin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Radikal sistektomi ile tedavi edilen pT2 ve pT3a N0 M0 grade 3 değişici epitel kanserli hastada p53 mutasyonları ve hastalığa özgü sağ kalım oranlarını incelemişlerdir. 42 aylık sağ kalım oranlarını p53 pozitif olan olgularda %48 p53 negatif olgularda ise %72 olarak bulmuşlardır. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır¹⁶.

Bu çalışmada p53 negatif ve pozitif 2 hasta grubu patolojik evre, derece, tümör volumü ve multifokaliteden bağımsız olarak sağ kalım yüzdeleri açısından karşılaştırılmış ve şu sonuçlar elde edilmiştir. p53 negatif 18 hastanın 2'si (%11) hastalıklarına bağlı kaybedilirken p53 pozitif 30 hastanın 6'sı (%20) hastalıklarına bağlı kaybedilmiştir. Z test istatistiği ile yapılan kıyaslamada, sağ kalım yüzdeleri açısından p53 pozitif veya negatif gruplar arasında fark bulunamamıştır. Oysa Sarkis ve arkadaşları p53 nükleer aşırı ekspresyonunun sağ kalım üzerinde bağımsız bir faktör olduğunu belirtmişlerdir¹⁵.

Yapılan pek çok çalışma mutant p53 pozitif mesane tümörlerinin daha agresif seyreterek mesanenin derin katlarını invaze edebileceğini düşündürmektedir. Araştırmacılar p53 pozitif tümörlü olgularda mesane koruyucu yaklaşımlar yerine erken ve agresif tedavi uygulanması konusunda birleşmektedir. Ancak mesane tümörlerinin gelişmesi, nüks ve progresyonunda çeşitli genetik faktörler etkili de olsa bu durumun multifaktöriyel olduğu bir gerçektir. Sonuçta p53 mutasyonunun kas invazyonu riski arttığı ve kötü bir

prognostik gösterge olduğu gerçeği vurgulanmalıdır.

SONUÇ

Çalışmamızda mutant p53 birikiminin yüksek derece ve patolojik evredeki tümörlerle ilişkili olduğu görülmüştür. Bununla birlikte p53 pozitifliğinin nüks ve sağ kalım oranlarını etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- **Messing EM, Catalona W:** Urothelial tumors of the urinary tract: In Campbell's Urology seventh edition vol.3, (ed) Walsh PC, Retik AB, Vaughen ED, Wein AJ. WB Saunders Company, 2327-2410, 1998
- 2- **Carool PR:** Urothelial carcinoma: Cancers of the bladder, ureter and renal pelvis in Smith's General Urology Lange Medical Book Fourteenth edition (ed) Tanagho EA, Mc Aninch JW, 341- 351, 1996
- 3- **Harris CC, Hollstein M:** Clinical implications of the p53 tumor suppressor gene. N Engl J Med 329: 1318, 1993
- 4- **Greenbalt MS, Bennet WP, Harris CC:** Mutations in the p53 tumor suppressor gene Cancer Res 54: 4855, 1994
- 5- **Presti JC, Reuter TG, Fain WR:** Molecular genetic alterations in superficial and locally advanced human bladder cancer. Cancer Res 51: 5405-5409, 1991
- 6- **Tsai YC, Nichals PW, Hiti AL et al:** Allelic losses of chromosomes 9, 11 and 17 in human bladder cancer. Cancer Res 50: 44-47, 1990
- 7- **Cairns P, Shaw MC, Knowles MA:** Preliminary mapping of the deleted region of chromosome 9 in bladder cancer. Cancer Res 53: 1230-1232, 1993
- 8- **Logothetis CJ, Xu HJ, Ro JY, et al:** Altered retinoblastoma protein expression and known prognostic variables in locally advanced bladder cancer. J Natl Cancer Inst 84: 1256-1261, 1992
- 9- **Tsuji M, Kojima K, Murakami Y et al:** Prognostic value of Ki-67 antigen and p53 protein in urinary bladder cancer: Immunohistochemical analysis of radical cystectomy specimens. Br J Urol 79: 367, 1997
- 10- **Ye DW, Zheng JF, Qian SX:** Expression of p53 in Chinese human bladder carcinoma. Urol Res 21: 223, 1993
- 11- **Fujimoto K, Yamada Y, Okajima E et al:** Frequent association of p53 gene mutation in invasive bladder cancer. Cancer Res 52: 1393, 1992
- 12- **Esring D, Spruck CH, Nichols PW et al:** p53 nuclear protein accumulation correlates with mu-

- tations in the p53 gene, grade and stage in bladder cancer. *Am J Pathol*, 143: 1389, 1993
- 13- **Sidransky D, Von Eschenbach A, Tsai YC et al:** Identification of p53 gene mutations in bladder cancer and urine samples. *Science*, 252: 706, 1991
- 14- **Yashimura I, Jun K, Shiro S et al:** Gene mutation in recurrent superficial bladder cancer. *J Urol* Vol: 153, 1711-1715, 1994
- 15- **Sarkis AS, Bajorin DF, Reuter VE et al:** Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J Clin Oncol* 13:1384, 1995
- 16- **Girgin C, Tarhan H ve ark:** T2 ve T3a Mesane Değişici Epitel Kanserlerinde Mutant p53 Pozitifliğinin Sağ Kalım Üzerine Etkisi. *Üroloji Bülteni*, Vol: 10, 25-29, 1999