

# Mesane Kanseri Gelişiminde Genetik Değişim ve Hedefler

Levent Verim

Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Üsküdar, İstanbul

## ÖZET

Mesane kanseri dünyada yaygın görülen kötü huylu tümörlerden biri olduğu gibi kanserli olguları içinde uygulanan tedavi masrafları açısından en pahalı maaliyeti olan kanser türlerinden biridir. Yaygınlığı ve sık tekrar etmesi nedeniyle etyopatogeneze, tanısallık, terapatik ve prognostik tümör belirteçlerine yönelik yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Gelişen kanser moleküler genetiği daha çok genetik bozuklukların ve daha çok tümör belirtecinin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Bu belirteçlerin henüz erken tanı, tedavi, tümörün progresyonu ve prognozu göstermede tam yeterli olmadığı ancak atılan her adımın daha fazla hedefe yaklaştırdığı gerçeğini gözardı etmemek gereklidir. Bu derlemede mesane kanseri moleküler genetik araştırmalarındaki son gelişmeler anlatılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Mesane kanseri, moleküler biyoloji, onkogen, tümör baskılayıcı gen, tümör belirteci.

## GİRİŞ

Mesane kanseri, ciddi morbidite ve mortalite oranları ile dünya üzerinde en sık görülen dördüncü malign tümör olup, kansere bağlı ölümlerde ise sekizinci sıradadır. Erkeklerde tüm kanserlerin %5-10'unu, kadınlarda ise sekizinci sıradaki yerini %4'ünü oluşturmaktadır (1). Türkiyede ise erkek nüfusta üçüncü sıklıkta görülen kanser olup, genitoüriner sistem kanserleri arasında prostat kanserinden sonra ikinci sıradadır (2). Mesane tümörleri klinikopatolojik olarak yüzeysel, kas tabakasına invaziv ve metastatik olmak üzere 3 gruba ayrılır. Mesane tümörlerinin histopatolojik sınıflaması; yaklaşık %90'ını transizyonel hücreli karsinoma (TCC), %5-6'sını skuamöz hücreli karsinoma, %1-2'sini adenokarsinoma, %1-2'sini de nondifferansiye karsinoma ve mikst tümörler oluşturmaktadır. Nadir görülen mesane epitelyal tümörleri; villos adenom, melanom, karsinoid tümör ve karsinosarkomdur. Ayrıca çok nadir de olsa lenfoma, koriokarsinoma, feokromasitoma ve mezenkimal tümörler gibi non-epitelyal tümörler de görülmektedir. Mesane tümörlerinin gelişmesi, endojen moleküler faktörler ve ekzojen çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktoriyel bir süreçtir. Moleküler biyolojideki son gelişmeler mesane kanserine yeni bakış açıları geliştirmiştir. Mesane kanserinin tanısallık ve prognostik yeni

moleküler tümör belirteçlerinin yanısıra nedensel onkojenik ve tedaviye yönelik yeni moleküler tümör belirteçlerinin tanımlanması ve validasyonu çok önem taşımaktadır (3). Mesane kanseri etyolojisinde tüttün kullanımı, çevresel veya mesleki kimyasallarla karşı karşıya kalma; ırk, cinsiyet ve yaş gibi demografik faktörler; şistozomiyazis vb enfeksiyonlar; analjezikler, sitotoksik kemoterapi, pelvik radyasyon sonucu veya genetik yatkınlık vb etkenler rol oynamaktadır. Normal ürotelyumdan kanser hücresi gelişimi, komplike bir süreç olup onkogenler, tümör baskılayıcı genler, hücre döngüsü ile ilgili genler, apoptosiz ile ilgili genler ve DNA hasarı onarım genlerindeki değişiklikler sonucu gelişmektedir. Bu yazıda, mesane kanserinin tanı, tedavi ve takibi ile ilgili genetik mekanizmalar ve moleküler biyolojide olan gelişmeler ile potansiyel belirteç olabilecek gen ve etkenlerin değerlendirilmesi konuları derlenmiştir.

**Mesane kanserinde genetik ve moleküler değişiklikler**  
Kanser, hücrelerin yaşam döngülerini regüle eden işleyişlerde meydana gelen olası değişimler sonucunda hücrenin kontrolsüz ve aşırı çoğalmasıyla ilerleyen, çağımızın en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Genetik değişimler sonucunda ilgili genin amplifikasyonu ya da baskılanması sonucu karsinogenez süreci başlayabilmektedir. DNA hasarlarına neden olan etkenler ürotelyumda tümör gelişimini tetiklerler. Mesanenin içini döşeyen epiteldeki genetik ve moleküler değişiklikler, tümörogenezin ayrı safhalarında oluşmaktadır. Genetik ve moleküler düzeydeki bozukluklar yüzeysel papiller ve non-papiller invaziv mesane tümörlerinde farklı gelişmektedir. Papiller düşük evreli tümörler hiperplazik ürotelyumdan gelişmesi sonucu artmış hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve programlanmış hücre ölümünden hücre mikroçevresi çok az etkilenir. İnvaziv tümörlerde ise gelişen displazik ürotelyumdan hücre farklılaşmasını daha fazla etkileyen hücre siklus değişiklikleri ortaya çıkar (4).

Papiller tümör gelişimi yolağında genellikle RAF/MEK/ERK ve PIK3CA yolağındaki FGFR3 (Fibroblast büyüme faktörü reseptörü) benzeri genlerin değişimi ile ilintilidir. Non-papiller invaziv tümörler ise p53 ve pRb yolağındaki değişimlerle ilintilidir. Her iki cins tümör gelişiminde de 9. Kromozomda ki değişimler olduğu düşünülmektedir (5).

## 1-ONKOGENLER

Onkogenler temelde kinaz reseptörleri ve büyüme faktör reseptörlerinin üretimini sağlayan kanser oluşum potansiyelleri olan baskın genlerdir. Aktive edildiklerinde veya ekspresyon seviyeleri arttığında tek bir mutasyona uğramış allel, bir hücreyi normal fenotipten malign fenotipe dönüştürmeye yetebilir. Oluşturdukları ürünler normal hücrede sinyal iletimleri ve hücre çoğalmasında önemli rol oynarlar. Proto-onkogen mutasyon sonucu değişiklikle onkogene dönüşürse bu genin ekspresyonu proteinlerin sıklıkla aşırı üretimi veya üretimin kesintiye uğraması karsinojenik etki ortaya çıkarır. Mesane kanserinde rol aldığı düşünülen başlıca onkogenler Fibroblast growth factors receptor 3 (FGF 3), Murine double minute 2 (MDM2), Cellular-Myelocytomatosis (Myc), Harvey Rat Sarkoma Onkogeni (H-ras)'dir (6).

### Fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR 3) geni:

FGFler polipeptid yapısında olup hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve migrasyonunda anahtar rol oynarlar. FGF reseptörleri(FGFR)'nin farklı genlerde kodlanan dört formu vardır. FGFR geni 4 p 16.3 üzerindedir. FGFR 3, son derece korunmuş durumdadır ve hücre içi tirozin kinaz aktivitesi etki alanı, transmembran etki alanı ve ekstraselüler ligand bağlayıcı etki alanlarına sahiptir. Kodlayıcı bölge mutasyonu aminoasitlerin kompozisyonlarında değişik yapar ve reseptörün sürekli aktivasyonuna yol açar. FGFR3 mutasyon MAPK ve fosfatidilinositol 3 - kinazı harekete geçirir. FGFR3 ve Ras gen mutasyonlarını özelliği aralarında biyolojik denklik vardır ve yüzeysel papiller mesane tümörlerinin %82 inde sadece bu iki genin mutasyonu görülmektedir. Papillom ve Ta evresinde %68-88,T1 evresinde %20 ve T2-T4 evresinde %16 FGFR3 mutasyonları görülmektedir. Günümüzde mutant FGFR3 ekspresyonunun papilloma oluşumu ve tümör evrelendirilmesi ile yakın ilgisi olduğu kabul edilmektedir. Ancak tümör progresyonu ile ilgisi bulunmamıştır (7). Düşük evreli malign tümörlerin çoğunda idrarda FGFR3 mutasyonu saptanması klinik uygulamada potansiyel tümör evrelemesi belirteci olabileceğini düşündürmektedir (8,9).

### Murine double minute 2 (MDM2) geni :

MDM2 GENİ kromozom 12 q 13-14 uzun kolu üzerinde lokalize olup MDM2 nükleer proteininin yapımından sorumludur.MDM2 ile p53 bağlanması p53'ün transkripsiyonel aktivitesini olumsuz etkiler.P53 'ün aşırı salınımını engelleyerek p53 indüğe ettiği apoptozisi bloke eder. Ürotelyal tümörlerde MDM2 geninin %4-6 olguda over-ekspresyonu p53 etkisizliğine neden olmaktadır ancak tümör progresyonu ve evrelemesi ile ilgisi henüz tartışmalıdır.MDM2'nin ekspresyonu ürotelyal kanserin evresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. p53 ile

MDM2'nin birlikteliği ileride kanserin progresyonu ve sağkalımı ile ilgili prognostik belirteç olarak klinik kullanımı geliştirilebilir. (10,11,12)

### Myelocytomatosis (Myc) geni :

Myc (c-Myc) geni 8 numaralı kromozom uzun kolunda yer alan ve nükleer fosfoproteinleri kodlayan ve hücre proliferasyonu için önemli bir düzenleyicidirler. C-myc onkogeni bir çok tümörde aşırı eksprese olmaktadır C-myc geninin mesane kanserinde de aşırı salgılanmakta ve yüksek dereceli ve agresif mesane tümörü ile ilişkili olduğu bulunmuştur(13). C-Myc , cyclin D and cyclin-dependent kinase 4 ekspresyonunu destekler.Fosforile Retinoblastom (RB) proteini ve E2F transkripsiyon faktörününü de regüle eder. (14).

### Ras geni :

Ras (Rat sarcoma) geni ,ilk bulunan insan onkogeni olup hücrelerin sinyal iletimi, çoğalması ,farklılaşması ve göçü gibi süreçlerde rol alır. Ras ve ras-ilişkili proteinler arttığında; invazyon ve metastazı artırmak ve apoptozisi azaltmak yoluyla kanser oluşumuna neden olmaktadır. Tüm Ras geni ürünleri

Guanozin Trifosfataz (GTPaz) aktivitesine ve hücre çoğalmasının kontrolü gibi fonksiyonlara sahiptir. Ras gen ailesi H-Ras, K - Ras ve N -Ras komponentlerinden oluşur.Sadece H-Ras geni mutasyonu mesane kanseriyle yakın ilişkilidir. Ras G proteinine benzer işlev görev yapan bir guanin nükleotid bağlayıcı proteindir. H Ras mutasyonu sonrası GTP bağlayıcı etkisi devam eder ama GTP hidroliz aktivitesini kaybeder.Sürekli mitoz sinyali gönderilmesi sonucu aralıksız hücre proliferasyonu ortaya çıkar.Nokta mutasyonu genellikleH Ras geni kodon 12 (glycine-Valin), kodon 13 (glycine-Sistin) ve kodon 61 (glutamin-arginin, lizin veya lösün)' de lokalizedir(15). Kodon 12 de gözlenen nokta mutasyonu mesane tümörleri için önemli bir belirteç olup kötü ayrıca prognostik bir gösterge olduğu savı da vardır(16) Bir görüşe göre ise H Ras aşırı ekspresyonun non invaziv tümör nüksü ile ilgili olduğu savıdır. (17,18 ). Sonuç olarak H Ras geninde meydana gelen mutasyonların mesane kanseri olgularında erken tanı ve tedavi süresince bir biyo-belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

### ERBB-2 (human epidermal growth factor receptor 2/neu) geni :

Eritroblastik lösemi viral onkogen homologu (ErbB)-2, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 olarak da adlandırılır.Neu geni 17q21 üzerindedir. Transmembran fosforile nükleer protein kodlar. Bu protein EGF reseptörü(EGFR)'nün homologu olup aynı şekilde hücre büyümesini stimüle eder.Ürotelyal kanserde ErbB-2 geni amplifiye olur,peşinden

aşırı protein ürünleri ortaya çıkar.ErbB2 tümör evresi,metastazı,invazyonu ve hasta hayatta kalma oranı ile ilintilidir (9) . Hücre membrane üzerinde ErbB 2 aşırı ekspresyonu kanser hücrelerini immunoterapinin hedefi haline getirir. Mesane kanserlerinde EGFR' ı inhibe etmeyi amaçlayan çalışmalarda EGFR inhibitörü olan gefinitib kullanılarak EGFR' nün sürekli aktivasyonunu engellemek amaçlanmaktadır (19).

#### **p63 geni :**

p63, 3q27 kromozom üzerinde yerleşmiş ve p53 ile türdeş olan bir genidir. Hücre döngüsünü ve apoptozisi düzenlemektedir. İki izoform kodlamaktadır; Transkripsiyon etkin p63 (TA p63) ve baskın- negatif p63 (DeltaN-p63). DeltaN-p63 , TAp63 izoformun aksine onkoprotein işlevine sahiptir.DeltaN-p63 daha sık eksprese edilen izoformu olup, p53 trans-aktivasyonunu ve TA p63ü inhibe eder. P63 geninde nadiren mutasyon olur ve tümörlerin yarıdan çoğunda sessiz epigenetik değişimleri oluşur. DeltaN-p63 ise normal mesane epitelinde nadir bulunmasına rağmen ürotelyal tümörlerde oldukça fazla eksprese olur. Tümör progresyonu esnasında, p63 hücreler arası adhezyonu kontrol eder ve bu işlevi mesane kanserinde evreleme, derecelendirme ve lenfatik metastaz ile ilişkili bulunmuştur. Yine de p63 mesane kanserinde bağımsız bir prognostik belirteç olma özelliğinden uzaktır. (20,21)

#### **AKT1 VE PI3KCA mutasyonları :**

AKT yolağı veya diğer adıyla PI3K-AKT /mTOR yolağı, hücrenin büyümesi ve yaşaması için gerekli uyarıcı sinyalleri taşınmasını sağlar ve burada proto-onkogenler Fosfatidilinositol 3-kinaz (PIK3CA) ve Serine-Treonine protein kinaz (AKT1) anahtar rol oynar. PIK3CA geni 3q26.3 kromozomunda yerleşiktir. AKT1 ve PIK3CA genlerinin mutasyonu veya amplifikasyonu sonucu PI3K-AKT yolağının anormal aktivasyonu gerçekleşmektedir(22) . Mesane kanserlerinde de PI3KCA ve AKT1 mutasyonları saptanmıştır (23)

#### **Survivin antiapoptotik proteini :**

Survivin proteini IAP (Antiapoptoz inhibitör) ailesinden bir proteindir. İşlevi, kaspazların aktivasyonunu baskılayarak apoptozisin negatif regülasyonunu sağlamaktadır.Survivin bir çok kanser türünde aşırı ifade edildiğinden kanser tedavisinde önemli bir target haline gelmiştir.Günümüzde mesane kanseri dahil bir çok kanserde 'short interfering RNA (siRNA)'lar kullanılarak survivin aşırı ifadesinin baskılanması hedeflenmektedir (24).

#### **2-TÜMÖR BASKILAYICI GENLER**

Hücre büyümesi ve proliferasyonu, onkogenlerin kışkırtıcı etkisi ile tümör baskılayıcı genlerin baskılayıcı etkisi arasındaki

denge ile düzenlenmektedir. Kanser, onkogenleri etkinleşmesi veya tümör baskılayıcı genlerin etkinliğinin yok olması ile oluşmaktadır. Tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu kontrol edilemez hücre çoğalmasına neden olurken diğer taraftan onkogenlerin düzenlenmesi ile kontrolsüz şekilde hücre büyümesi ortaya çıkar. Mesane kanserinde rol aldığı düşünülen başlıca tümör baskılayıcı genler; RetinoBlastoma ( RB) ve p53 genleridir.

#### **Retina Blastom (RB) geni :**

RB geni ilk tanımlanan tümör baskılayıcı gen olup 13q14 kromozom üzerinde yerleşiktir ve nükleer fosfoprotein kodlar. RB proteini normal dokulardan eksprese olur. Hücre döngüsünde geç G1 fazında defosforilize RB proteini aktif transkript faktörü E2F'e bağlanır ve etkin hale getirir. Daha sonra bazı DNA sentezi sağlayan genlerin ekspresyonlarını inhibe eder.Tümör dokularında RB geni delesyonu veya inaktivasyonu sonucu tümör hücrelerinin büyümesi G1 denetim noktası alanından kaçır.Ancak mesane kanserinde RB gen mutasyonu yaygın değildir. Mesane kanserli hastalarda, sağlıklı insanlarla idrar sedimentide aynı RB değişiklikleri gözlemlenmektedir (25).

#### **p53 geni :**

p53 geni 17p 13.1 kromozom üzerinde lokalizedir ve stres nedenli fosfoproteinleri kodlar. Bu genin amacı DNA hasarlarının araştırılmasıdır. Normalde, p53 tetramer olup temel etki alanına DNA bağlanmasıyla G1 fazından S fazına geçişi engeller. Bu işlem sırasında p53 intranükleer p21 transkripsiyonunu başlatır ve p21'i bağlar. CDK2'yi engelleyerek hasar görmüş DNA'nın onarımını sağlar. Hasar onarılamayacak durumdaysa p53 apoptozisi başlatır. İnsan kanserlerinde p53, en sık genetik değişikliğin olduğu genidir. İnvaziv ürotelyal mesane Karsinomunun başlangıcı için muhtemelen p53 ve RB sinyal yollarının inaktivasyonu gerekmektedir. Mutant p53 normal hücre döngüsü düzenlenmesine katılmaz.Normal p53 dokularda kolay saptanamazken uzamış yarıömürü ile mutant p53 kolaylıkla tanımlanır.p53 mutasyonları sigara içenlerde içmeyenlerden farklıdır. p53 gen mutasyonu kanser araştırma çalışmalarında önemli bir belirteç olarak kullanılabilinmektedir.Sonuç olarak, p53 kanserogeneziste önemli bir bağımsız prognostik belirteçtir (26).

#### **Secreted frizzled-related protein 1 (SFRP 1) geni :**

SFRP1 geni kromozom 8'in uzun kolunda lokalize olup Wnt sinyal yolağının düzenlenmesinde ve Fz reseptörün antagonize edilmesinde rol oynar. Kromozom 8p delesyonu genellikle hastalık progresyonu ile paralel olarak mesane kanserinde sık görülmektedir. Mesane kanserlerinin %25 inde 8p 12-11.1 de lokalize SFRP 1 geni metilasyonu sonucu

reseptörler azalır ve etkisizleşir. SFRP 1 üretiminde azalma yüksek dereceli ,yüksek evreli tümörlerde ve kötü prognozlu hastalarda sık gözlemlenir. SFRP 1 mesane kanseri patogeneğinde ve hasta prognozunda ümit vadeden bir hedefdir .Çünkü hipermetile-SFRP 1 hastalarda DNA metilasyon inhibitörleri klinik uygulamada bir tedavi yöntemi olabilir. (27,28,29)

#### **Phosphatase and Tensin homolog (PTEN) geni :**

PTEN geni kromozom 10q 23'te yerleşik fosfatidilinositol fosfolipazı kodlayan bir genidir. LOH (loss of heterozygosity) veya mutasyon ile PTEN genin inaktivasyonu daha çok ürotelyal tümörlerde , endometrial kanserde,melanom ve retinal gliomda görülmektedir.Yine kas-invaziv mesane kanserlerinin %50' inde görülmektedir. PI3K( Phosphoinositide 3-kinase) sinyal transdüksiyonu negatif etkilenir. PTEN defekti olan hücre yolağı, antiapoptozis ve proliferasyona bağımlı PI3K sinyali yollayan protein kinaz B(AKT/PKB) aktivitesini azaltır.Son çalışmalar PTEN delesyonlarının agresif tümör ve kötü prognoza neden olduğunu göstermiştir. Azalmış PTEN düzeyi yüksek evre ve dereceli papiller tümör ile ilişkili olabilir. Bu nedenlerle PTEN erken mesane kanserli olgularda potansiyel prognostik belirteç olabilir(30).

#### **CDKN2A( cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A= p16<sup>Ink4A</sup>) geni:**

CDKN2A geni kromozom 9 p 21.3 üzerinde yer alır ve RB ile p53 sinyal yollarını olumsuz yönde düzenleyen p16 and p14ARF proteinlerini kodlar. Her iki protein de hücre döngüsünü regüle ederek tümör baskılayıcı görevi görürler.p16 homozigoz delesyonlar non-invaziv ürotelyal tümörlerde %14 oranında bulunur. Yüzeysel mesane kanserli hastalarda INK4a homozigoz delesyon ile büyük hacimli tümör ve yüksek nüks oranları beraber görülmektedir(31).

#### **Tübero skleroz kompleksi 1 (TSC1) geni :**

Mesane Kanserinde, 9q34 delesyon alanı TSC1 geni mutasyon lokusudur. TSC1 Lokusu LOH, mesane kanserlerinin %34 ünde bulunur ve spesifik nokta mutasyonu gösteren cinsi ise % 30 mesane kanserinde bulunmuştur. Yine 9q22.3 bölgesindeki LOH'un heterozigoz analizi PTCH 1(Protein patched homolog) tümör baskılayıcı geni ile ilgili olabilir(32).

## **SONUÇ**

Moleküler biyolojinin gelişmesi kanser patogeneğini daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Normal ürotelyumun tümör hücrelerine değişimi onkogenler, tümör baskılayıcı genler, hücre döngüsü düzenleyici genler,apoptozis ile ilgili genler ve DNA tamir genlerini içine alan bir süreçtir. Mesane kanserlerinde genetik değişimler gözlenen genlerin önceden saptanması ve bu genlerin ürünleri hedef alınarak üretilebilecek tedavi stratejileri ile kanserin gelişimine ve ilerlemesine erken evrede müdahale edilebilir. Mesane tümör dokusunun ayrıntılı genomik profilinin ve sürücü mutasyonlarının tanımlanması yeni terapötik hedefler ortaya çıkarmıştır. FGFR mutasyonlarında küçük molekülü pan-FGFR inhibitörlerinin,TSC1 mutasyonlarında mTOR inhibitörlerinin ve PI3K/AKT/mTOR yolak blokajı sağlayan yeni ajanların kullanımı ile mesane kanseri tedavisinde tam olmasada etkili ve güvenilir sonuçlar alınması cesaret vericidir(33,34). Mesane kanserinde, yakınması olan veya olmayan popülasyonda erken tanı ve tedavi sağlayacak, ucuz ve kolay ulaşılabilir, etkin bir kanser belirteci de gereksinim vardır.Ancak henüz mesane kanseri moleküler belirteçlerinin klinik uygulaması son derece sınırlıdır. Hücre döngüsü düzenleyicilerinin, hastalığın başlamasında etkin moleküler yolların iyi aydınlatılması, mesane kanseri genetik mekanizmalarının yakın gelecekte önemli gelişmelere gebe olduğu varsayımını ortaya koymaktadır

## KAYNAKLAR

---

- 1- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9-29.
- 2-Eser S, Yakut C, Özdemir R, Karakılıç H, Özalan S, Marshall SF, Karaođlanođlu O, Anbarciođlu Z, Üçüncü N, Akın Ü, Özen E, Özgül N, Anton-Culver H and Tuncer M: Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry-based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11: 1731-1739.
- 3-Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, Kassouf W, Kiemenev LA, La Vecchia C, Shariat S and Lotan Y: Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013; 63: 234-241.
- 4-Carballido EM, Rosenberg JE. Optimal treatment for metastatic bladder cancer. *Curr Oncol Rep.* 2014; 16(9):404.
- 5-Baffa R, Letko J, McClung C, LeNoir J, Vecchione A, Gomella LG. Molecular genetics of bladder cancer: targets for diagnosis and therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2006;25(2):145-60.
- 6-Silverman DT, Devessa SS, Moore L, et al. Bladder Cancer. In: Fraumeni JF, Jr. and Schottenfeld D. *Cancer Epidemiology and Prevention Third Edition.* New York, NY: Oxford University Press; 2006, 1101–1127.
- 7-Williams SV, Hurst CD, Knowles MA. Oncogenic FGFR3 gene fusions in bladder cancer. *Hum Mol Genet* 2013; 22:795-803.
- 8-Helsten T, Schwaederle M, Kurzrock R. Fibroblast growth factor receptor signaling in hereditary and neoplastic disease: biologic and clinical implications. *Cancer Metastasis Rev.* 2015 ;34(3):479-96.
- 9-Chow NH, Chan SH, Tzai TS, Ho CL, Liu HS. Expression profiles of ErbB family receptors and prognosis in primary transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res.* 2001;7(7):1957-62.
- 10-Tuna B, Yörükođlu K, Tüzel E, Güray M, Mungan U, Kırkalı Z. Expression of p53 and mdm2 and their significance in recurrence of superficial bladder cancer. *Pathol Res Pract* 2003;199:323-8.
- 11-Shinohara A, Sakano S, Hinoda Y, Nishijima J, Kawai Y, Misumi T, Nagao K, Hara T, Matsuyama H. Association of TP53 and MDM2 polymorphisms with survival in bladder cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Cancer Sci.* 2009 ;100(12):2376-82.
- 12-Nag S, Qin J, Srivenugopal KS, Wang M, Zhang R. The MDM2-p53 pathway revisited. *J Biomed Res* 2013;27:254-71.
- 13-Sardi I, Dal Canto M, Bartoletti R, Guazzelli R, Travaglini F, Montali E. Molecular genetic alterations of c-myc oncogene in superficial and locally advanced bladder cancer. *Eur Urol.* 1998;33(4):424-30.
- 14-Habuchi T, Marberger M, Droller MJ, Hemstreet GP 3rd, Grossman HB, Schalken JA, et al. Prognostic markers for bladder cancer: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66:64-74.
- 15-Pollard C, Smith SC, Theodorescu D. Molecular genesis of non-muscle-invasive urothelial carcinoma (NMIUC). *Expert Rev Mol Med.* 2010 25;12, Review.
- 16-Buyru N, Tigli H, Ozcan F, Dalay N. Ras oncogene mutations in urine sediments of patients with bladder cancer. *J Biochem Mol Biol.* 2003;36(4):399-402.
- 17- Birkhahn M, Mitra AP, Williams AJ, Lam G, Ye W, Datar RH, et al Predicting recurrence and progression of noninvasive papillary bladder cancer at initial presentation based on quantitative gene expression profiles. *Eur Urol* 2010;57:12-20.
- 18-Pinto-Leite R, Carreira I, Melo J, Ferreira SI, Ribeiro I, Ferreira J, Filipe M, Bernardo C, Arantes-Rodrigues R, Oliveira P, Santos L. Genomic characterization of three urinary bladder cancer cell lines: understanding genomic types of urinary bladder cancer. *Tumour Biol.* 2014 ;35(5):4599-617.
- 19-Maddineni SB, Sangar VK, Hendry JH, Margison GP, Clarke NW. Differential radiosensitisation by ZD1839 (Iressa), a highly selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in two related bladder cancer cell lines. *Br J Cancer.* 2005;92(1):125-30.
- 20- Choi W, Shah JB, Tran M, Svatek R, Marquis L, Lee IL, et al. p63 expression defines a lethal subset of muscle-invasive bladder cancers. *PLoS One* 2012;7:e30206.
- 21-He Y, Wu X, Tang W, Tian D, Luo C, Yin Z, Du H. Impaired delta NP63 expression is associated with poor tumor development in transitional cell carcinoma of the bladder. *J Korean Med Sci.* 2008 ;23(5):825-32.
- 22-Calderaro J, Rebouissou S, de Koning L, Masmoudi A, Hérault A, Dubois T, Maille P, Soyeux P, Sibony M, de la Taille A, Vordos D, Lebret T, Radvanyi F, Allory Y. PI3K/AKT pathway activation in bladder carcinogenesis. *Int J Cancer.* 2014;134(8):1776-84.

## KAYNAKLAR

---

- 23-Askham JM, Platt F, Chambers PA, Snowden H, Taylor CF, Knowles MA. AKT1 mutations in bladder cancer: identification of a novel oncogenic mutation that can co-operate with E17K. *Oncogene*. 2010;29(1):150-5.
- 24-Zeng J, Liao Y, Zhou J, Yang G, Ding K, Zhang X. Role of WISP3 siRNA in proliferation, apoptosis and invasion of bladder cancer cells. *Int J Clin Exp Med*. 2015 ;8(8):12792-800.
- 25-Ahmad I. The role of WNT signalling in urothelial cell carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015 Oct;97(7):481-6.
- 26- Abat D, Demirhan O, Inandiklioglu N, Tunc E, Erdogan S, Tastemir D, et al. Genetic alterations of chromosomes, p53 and p16 genes in low- and high-grade bladder cancer. *Oncol Lett* 2014;8:25-32.
- 27- Stoehr R, Wissmann C, Suzuki H, Knuechel R, Krieg RC, Klopocki E, et al. Deletions of chromosome 8p and loss of sFRP1 expression are progression markers of papillary bladder cancer. *Lab Invest* 2004;84:465-78.
- 28-Marsit CJ, Karagas MR, Andrew A, Liu M, Danaee H, Schned AR, Nelson HH, Kelsey KT. Epigenetic inactivation of SFRP genes and TP53 alteration act jointly as markers of invasive bladder cancer. *Cancer Res*. 2005 ;65(16):7081-5.
- 29- Rogler A, Hoja S, Socher E, Nolte E, Wach S, Wieland W, et al. Role of two single nucleotide polymorphisms in secreted frizzled related protein 1 and bladder cancer risk. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:1984-98.
- 30-Cordes I, Kluth M, Zygis D, Rink M, Chun F, Eichelberg C, et al. PTEN deletions are related to disease progression and unfavourable prognosis in early bladder cancer. *Histopathology* 2013;63:670-7.
- 31- Berggren P, Kumar R, Sakano S, Hemminki L, Wada T, Steineck G, et al. Detecting homozygous deletions in the CDKN2A (p16(INK4a)/ARF(p14(ARF) gene in urinary bladder cancer using real-time quantitative PCR. *Clin Cancer Res* 2003;9:235-42.
- 32-Guo Y1, Chekaluk Y, Zhang J, Du J, Gray NS, Wu CL, Kwiatkowski DJ. TSC1 involvement in bladder cancer: diverse effects and therapeutic implications. *J Pathol*. 2013 ;230(1):17-27.
- 33-Carneiro BA, Meeks JJ, Kuzel TM, Scaranti M, Abdulkadir SA, Giles FJ. Emerging therapeutic targets in bladder cancer. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(2):170-8.
- 34- Møller MB. Molecular control of the cell cycle in cancer: biological and clinical aspects. *Dan Med Bull*. 2003; 50(2):118-38.