

# Mesane Tümörü Progres ve Prognozunda Transforming Growth Faktör Beta 1'in (TGF-β1) Rolü<sup>¶</sup>

## THE ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA 1 (TGF-β1) IN PROGRESS AND PROGNOSIS OF BLADDER CANCER

Kenan YENİHAYAT\*, Bülent OKTAY\*\*, H. VURUŞKAN\*, G. FİLİZ\*\*\*, İsmet YAVAŞCAOĞLU\*\*\*\*, Ümit ŞİMŞEK\*\*, Mustafa ÖZYURT\*\*

\* Uz.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD,  
\*\* Prof.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD.,  
\*\*\* Yrd.Doç.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,  
\*\*\*\* Doç.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, BURSA

### Özet

Çalışmamızın amacı, yüksek progresyon riski taşıyan hastaları saptamak için dokuda Transforming growth faktör-beta1 (TGF-β1) düzeylerini araştırmak ve erken dönemde bu hastalara sistektomi yapılmasını önermektir.

Kliniğimizde 1989-1999 yılları arasında mesane tümörü tanısı almış 30 olgu çalışmaya alındı ve mesane tümörü öyküsü olmayan 15 olgu kontrol grubu olarak değerlendirildi. İmmünohistokimyasal yöntemle boyanan preparatlar dokuda TGF-β1 düzeyleri açısından incelendi.

İnvaziv mesane tümörlerinde (T2-T4), yüzeysel mesane tümörlerine (Ta,T1) göre belirgin azalmış TGF-β1 düzeyleri saptandı (p<0.001). Yüksek grade tümörlerde (grade 3), düşük grade tümörlere (grade 1-2) göre azalmış TGF-β1 düzeyleri bulundu (p<0.01). Mesane tümöründe, anlamlı bir şekilde normal epitelyuma göre artmış TGF-β1 seviyeleri tümörlü dokularda görüldü (p=0.05). Bu bulgular ışığında, TGF-β1 seviyesi düşüklüğü ile hastalığın ilerleyen, agresif ve metastatik davranışı arasında bir ilişki kurulabilir.

İleri çalışmalarla dokuda TGF-β1 seviyelerinin daha kantitatif belirlenmesi ve bunun progresyon ile ilişkilendirilip erken ve doğru zamanda sistektomi kararının verilebileceği bir değerin saptanması hedef alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane Tümörü,  
TGF-Beta 1, Progresyon,  
Sistektomi, Grade

T Klin Tıp Bilimleri 2001, 21:470-474

### Summary

The goal of our study was to identify the patients at high risk of progression by assessing Transforming growth factor-beta1 (TGF-Beta 1) levels in the afflicted tissue and to offer cystectomy procedure at earlier stages.

We studied 30 patients who were diagnosed to have bladder cancer in our urology department between 1989-1999; 15 patients with no previous bladder cancer history were assigned as control group. Tissue sections prepared from paraffin embedded specimens were studied for their TGF-Beta1 content by immunohistochemical staining.

Compared to superficial tumors (Ta,T1), TGF-Beta1 levels were markedly reduced in invasive bladder tumors (p<0.001). High grade tumors (grade 3) had lower TGF-Beta1 levels than low grade tumors (grade 1 and 2)(p<0.01). Consistently, compared to normal epithelium, an increased TGF-Beta 1 level was noted in the afflicted tissue (p=0.05).

In light of these findings, a link between decreased TGF-Beta 1 levels and the progressive, aggressive and metastatic behaviour of the disease can be established. Further studies should aim at quantifying the TGF-Beta 1 levels in the tissue and determining the value that allows the surgeon to select the optimal cystectomy procedure at earlier stages.

**Key Words :** Bladder cancer,  
TGF-Beta 1, Progression,  
Cystectomy, Grade

T Klin J Med Sci 2001, 21:470-474

Mesane kanserleri, yetmişbeş yaş üstü erkeklerde tüm kanserler içinde dördüncü sırada, kadınlarda ise sekizinci sırada yer alarak, üroloji günlük pratiğinde en sık rast-

**Geliş Tarihi:** 22.01.2001

**Yazışma Adresi :** Dr. Kenan YENİHAYAT  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji AD, 16285 BURSA

<sup>¶</sup>Bu çalışma 16.Ulusal Üroloji Kongresi (8-12 Ekim 2000 İzmir) 'nde tebliğ olarak sunulmuştur.

lanılan tümör tiplerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. İlk tanı konduğunda mesane kanserlerinin %60-80'i yüzeeldir (stage Tis,Ta,T1). Bu yüzeysel kanserlerin de büyük kısmı transüretal rezeksiyon ile tedavi edilebilmektedir. Fakat yüzeysel mesane kanserleri, stage, grade, çok odaklılık ve büyüklüklerine bağlı olarak, %20-90 arasında nüks ederler. Bu nükslerin de %2-35'i ilerlemiş nüks şeklinde olmaktadır. Bu nedenle TUR dan sonra nüks ve progresyonu önlemek amacıyla çeşitli ajanlar mesane içerisine verilerek hastalığın doğal seyri değiştirilmeye çalışılsa bile hastaların %10-15'inde invaziv mesane tümörü gelişmekte-

dir (1,2). Klinisyenin amacı en uygun tedavinin sağlanması için tekrarlayan ve ilerleyici hastalık gelişme riskindeki mesane tümürlü hastaları erken bir dönemde tanımak ve ileride invaziv özellik kazanacak bu tümörlere erken dönemde sistektomi önermek olmalıdır. Bunu başarmak için de prognozu daha iyi belirleyecek, klinikçe değerli birtakım biyolojik belirteçlere gereksinim vardır. Bu konuda üzerinde çalışma yapılan maddelerin başında peptid growth faktörler gelmektedir. Peptid growth faktörler normal doku epitel ve stromal etkileşimlerinde önemli role sahiptir. Dengesiz peptid growth faktör ve peptid growth faktör reseptör ekspresyonu tümör başlangıç ve gelişiminde etkilidir. Neoplastik transforme hücreler büyüme için peptid growth faktörlere nonneoplastik hücrelerden daha az ihtiyaç gösterirler. Neoplastik transforme hücrelerin peptid growth faktörlere olan azalmış ihtiyacı veya bu ihtiyacın kaybı birçok kanser hücresinde ortak bir bulgudur. Bir growth faktör olan TGFβ1 ekspresyonunun mesane tümörlerinde değişiklikler göstermesi, azalmış TGFβ1 ekspresyonu ile bu tümörlerin klinik davranışları arasında bir bağlantının bulunmasıyla TGFβ1'in mesane tümörü klinik davranış ve prognozunda önemli bir belirteç olabileceği fikrini ortaya atmıştır (3-6).

Bu çalışmada doku TGFβ1 düzeyinin mesane tümörü gidişi ve prognozunda önemi olup olmadığını saptamak amacıyla, kliniğimizde izlenen mesane tümürlü olguların doku spesimenlerinde immunohistokimyasal teknikle semikuantitatif olarak TGFβ1 seviyelerini araştırdık.

### Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 1989-1999 yılları arasında mesane değişici epitel hücreli karsinomu tanısı almış 30 olgu çalışmaya alındı ve mesane tümörü öyküsü olmayan 15 olgu kontrol grubu olarak seçildi. İlk tanı konulduğunda olguların hepsi yüzeysel mesane tümörüydü. Tüm olguların hem tümürlü dokularından hem de normal mesane mukozasından biyopsi materyalleri alındı.

Kontrol grubunu mesane tümörü öyküsü olmayan değişik nedenlerle sistoskopi veya değişik nedenlerden operasyon geçiren olgular oluşturdu. Çalışma grubunun patolojik incelemesinde tüm olgular stage T1 olarak değerlendirildi. 30 olgunun 19 tanesi grade 1, 5 tanesi grade 2, 6 tanesi grade 3 olarak değerlendirilmişti (Tablo 1).

Bu olguların 15' inde sonradan invaziv mesane tümörü gelişti, diğer 15 kişilik grup yüzeysel mesane tümörü olarak kaldı. İnvaziv karakter kazanan hastaların son evre-

lendirmesinde 10 tanesinde stage T4, 5 tanesinin de stage T3b olduğu görüldü. 3 hastaya sistoprostatektomi uygulandı. Bu hastalardan 8 tanesi metastatik hastalık sebebiyle kaybedildi. Diğer olgulara sistemik kemoterapi uygulanmakta ve takipleri devam etmektedir.

Bütün hastaların biyopsi materyalleri rutin fiksasyon işlemleri uygulandıktan sonra parafin blok haline getirildi. Hematoksilen-eosinle boyanan parafin bloklarından hazırlanan kesitler retrospektif olarak değerlendirildi. İmmunohistokimyasal yöntemle boyanan preparatlar dokuda TGF-β1 düzeyleri açısından incelendi. TGF-β1 düzeyleri için DAKO LSBA®2 KİT,HRP kullanıldı. Primer antikor olan transforming growth faktör-β1, ilk önce 100 mikron distile su ile hazırlandı. Hazırlanan saf haldeki TGF-β1 1/1500 oranında sulandırıldı. Her preparatın üzerine 100'er mikron damlatıldı. 37 derecede 30 dakika tutuldu. Sırasıyla, TBS solusyonunda 5 dakika, Link solusyonunda 30 dakika, TBS solusyonunda 5 dakika, streptovidin solusyonunda 30 dakika, kromojende 5 dakika, tekrar TBS solusyonunda 5 dakika tutulup, distile suda 5 dakika yıkandı. Harris hematoksilende 10 saniye tutulup suda yıkandıktan sonra amonyaklı sıvıda 5 saniye tutulup tekrar suda yıkandı. %96'lık ve absolü alkollerden geçirilip, kurutulduktan sonra ksilene konup, kanada balsamı ile kapatıldı ve preparatlar değerlendirildi.

Değerlendirme semi-kantitatif bir yöntemle yapıldı. Dokuda TGF-β1 düzeyi, hiç izlenmediyse negatif (--) olarak, dokunun %25'inden azında izlendi ise 1 pozitif (+) olarak, dokunun %25-50'sinde izlendi ise 2 pozitif (++) olarak, dokunun %50'sinden fazlasında izleniyorsa 3 pozitif (+++) olarak kabul edildi.

Gruplara ait verilerin karşılaştırılmasında Fischerin kesin Ki - Kare testinden yararlanıldı.

### Bulgular

Bulgular değerlendirilirken hastalar 3 gruba ayrıldı. 1. grupta tümörü yüzeysel kalan olgular, 2. grupta invaziv karakter kazanan olgular, 3. grupta ise mesane tümörü olmayan normal mesane dokusu olan olgular yer aldı. 1. ve 2. gruptaki olguların hem ilk patolojileri hem de takip süresi içindeki son patolojileri değerlendirildi. Aynı zamanda bu hastaların mesanelerinde normal dokulardan alınan örnekler de incelendi.

Çalışmaya alınan tümörü yüzeysel kalan mesane tümürlü 15 olgunun ilk tanı ve son biyopsi materyalleri tümürlü dokuda ki TGF-β1 düzeyleri açısından karşılaştırıldığı aralarında istatistiksel bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

Bu olguların normal mesane dokusu ile tümürlü dokuları karşılaştırıldığında TGF-β1 düzeyleri arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır (p=0.05). Fakat tümürlü dokuda TGF-β1 düzeylerinin normal dokuya nazaran biraz yüksek olduğu görülmüştür.

**Tablo1.** İki gruptaki olguların grade dağılımı

	G1	G2	G3
Yüzeysel Kalan Grup	11	3	1
İnvazif Olan Grup	8	2	5

Yüzeyel mesane tümörü olarak kalan bu 15 olgunun ilk tanı ve son biyopsilerindeki tümör grade'leri ile TGF- $\beta$ 1 düzeyleri arasında bir ilinti saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Yüzeyel mesane tümörü olarak kalan gruptaki olguların doku TGF- $\beta$ 1 düzeyleri tablo halinde verilmiştir (Tablo 2).

Yüzeyel mesane tümörü iken sonradan invaziv karakter kazanan 15 kişilik ikinci grupta invaziv ve yüzeyel olduğu dönemdeki doku TGF $\beta$ 1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ( $P<0.001$ ).

Yüzeyel mesane tümörü iken sonradan invaziv karakter kazanan grupta normal mesane dokusundaki TGF $\beta$ 1 düzeyleri ile invaziv dönemdeki doku TGF $\beta$ 1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ( $P<0.01$ ).

Yüzeyel mesane tümörü iken sonradan invaziv karakter kazanan gruptaki olguların doku TGF $\beta$ 1 düzeyleri tablo halinde verilmiştir (Tablo 3).

İnvaziv mesane tümörlerinde grade 3 tümörler (T2-T4) ile grade 1 tümörler arasında TGF $\beta$ 1 düzeyleri karşılaştırıldığında yüksek grade'li tümörlerde TGF $\beta$ 1 düzeylerinin belirgin azaldığı saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.01$ ).

Yüzeyel mesane tümürlü olguların doku TGF $\beta$ 1 düzeyleri ile mesane tümörü öyküsü olmayan olguların normal mesane dokusu TGF $\beta$ 1 düzeyleri karşılaştırıldığında normal mesane dokusuna göre tümürlü dokuda artmış TGF $\beta$ 1 düzeyleri saptandı ( $p=0.05$ ).

İnvaziv mesane tümürlü olguların doku TGF $\beta$ 1 düzeyleri ile mesane tümörü öyküsü olmayan olguların normal mesane dokusundaki TGF $\beta$ 1 düzeyleri karşılaştırıldığında normal mesane dokusuna göre belirgin azalmış TGF $\beta$ 1 düzeyleri saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.01$ ).

### Tartışma

Mesane tümörü tanısı konduğu zaman olguların %75-80'i yüzeyel tümörlerdir ve bunlar sadece mukozada (Ta) veya submukozada (T1) olan papiller tümörler veya karsinoma insitudur (Tis). Yalnız mukozaya sınırlı tümörlerin (Ta) %95'i genellikle düşük grade'li olarak karşımıza çıkarken, submukozada sınırlı tümörlerin (T1) %65-75'i grade 1, %25-40'ı grade 3'dür. Yüzeyel mesane tümörleri %75-80 oranında tekrar, %25'lere varan progresyon oranı gösterir. Bu yüksek tekrar oranı, invaziv hastalığa değişen dönüşüm insidansı dikkate alınır, tümöre ait bazı biyolojik özellikleri önceden belirleyip sadece kaba bir yüzeyel-infiltratif tümör ayırımından çok olguya özgü tümör tanımlaması, daha erken ve dolayısıyla sonuç alıcı tedavi seçeneklerinin gündeme getirilmesini sağlayacaktır. Bu aşamada, sonradan invaziv karakter kazanacak yüksek grade'li yüzeyel tümörlerin erkenden saptanması ve bu tümörlere erken sistektomi önermek klinisyen açısından

**Tablo 2.** Yüzeyel mesane tümürlü olgularda doku TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin dağılımı

	Doku TGF- $\beta$ 1 Düzeyleri				
	Yüzeyel kalan tümör			Grade	
	Normal doku	İlk doku	Son doku	İlk doku	Son doku
Hasta 1	+++	+++	+++	1	1
Hasta 2	++	+++	+++	2	2
Hasta 3	++	+++	+++	1	1
Hasta 4	+++	+++	++	1	2
Hasta 5	+++	+++	+++	1	1
Hasta 6	++	+++	+++	1	1
Hasta 7	++	++	+++	3	3
Hasta 8	+++	+++	+++	1	1
Hasta 9	+++	+++	+++	1	1
Hasta 10	++	+++	+++	2	2
Hasta 11	+++	+++	+++	1	1
Hasta 12	+++	+++	+++	2	2
Hasta 13	++	++	+++	1	1
Hasta 14	++	+++	+++	1	1
Hasta 15	+++	+++	+++	1	1

**Tablo 3.** Sonradan invaziv tümör gelişen olgularda doku TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin dağılımı

	Doku TGF- $\beta$ 1 Düzeyleri				
	İnvaziv olan tümör			Grade	
	Normal doku	İlk doku	Son doku	İlk doku	Son doku
Hasta 1	++	+++	++	1	3
Hasta 2	+++	+++	+	1	3
Hasta 3	+++	++	++	3	3
Hasta 4	+++	+++	++	1	3
Hasta 5	+++	+++	++	3	3
Hasta 6	++	+++	++	1	2
Hasta 7	+++	+++	+	1	3
Hasta 8	++	+++	++	1	3
Hasta 9	+++	+++	++	3	3
Hasta 10	++	+++	++	2	3
Hasta 11	+++	++	++	3	3
Hasta 12	+++	+++	++	2	3
Hasta 13	++	++	++	3	3
Hasta 14	++	+++	++	1	3
Hasta 15	++	+++	++	1	3

son derece önemlidir. Bunu başarmak içinde mesane tümörü için daha iyi prognostik belirteçlere ihtiyaç vardır. Son yıllarda bu konuda araştırmalar devam etmektedir.

Anjiyogenezis tümör oluşumunda erken bir olaydır ve metastaza yatkınlık kabiliyetini arttırabilir. Bu sebepten dolayı anjiyogenik faktörlerin serum ve idrarda tespitinin diagnostik değeri olabileceği düşünülmüştür (7). Bu faktörlerin arasında potent anjiyogenik aktivitesi olanlardan biri TGF $\beta$ 1'dir. TGF $\beta$ 1 gibi sitokinlerin varlığında miktara bağlı olarak anjiyogenik cevabın arttığı invitro çalışmalar-

da görülmüştür. Bu growth faktörle olan çalışmalar çeşitli inhibitör ve stimulan aktivitelerinin olduğunu göstermiştir.

Eder ve ark. yaptıkları çalışmada iki anjiyogenik faktör olan TGFβ1-b2'nin tümör evresi, grade'i ve metastatik yayılımıyla bir paralellik gösterip göstermediğini araştırmışlardır. Bunun için 57 mesane tümörlü hastanın serum ve idrar örneklerinde TGFβ1-β2 düzeylerini immunoassay yöntemiyle belirlediler (8). Sağlıklı kontrollere nazaran (p<0.05) T2,T3,T4 invaziv evreli hastalarda önemli derecede artmış serum TGF-β1 seviyeleri buldular. Buna karşın, yüzeysel mesane tümörlü (evre Ta, T1 veya karsinoma in situ) hastalarda sağlıklı gönüllülerden farklı sonuç bulmadılar. Serum TGF-β1 seviyeleri arasında evre Ta veya CİS ve T1 evre tümörler arasında bir fark görülemedi. Fakat yüzeysel tümörler ile invaziv tümörler arasında fark bulunmuştur. TGF-β1'in serum seviyeleri ile tümör grade'leri arasındaki ilgi araştırıldığında, kötü farklılaşmış grade 3 tümörlü hastalarda artmış serum seviyeleri saptanmıştır, bu grade 1 ve 2 hastalarda (p<0.001) görülenden oldukça farklıydı. Fakat burada grade 3 tümörlerin çoğunluğunu invaziv (T2-T4) tümörler oluşturuyordu. Bu bulgular ilginç olabilir, çünkü tümör invazyonu, rekürrens ve ilerleyişi sıkıca tümör dönemiyle paralellik gösterir. Bu sonuçlar sebebiyle Eder ve arkadaşları inanıyorlar ki; Wakefield' in de iddia ettiği gibi hücrelerin büyüme inhibisyonuna cevaplılığını kaybettiği sadece ileri evre mesane tümörlerinde TGF-β1 bir growth faktör ve güçlü anjiyogenik etki oluşturur (9). İdrar örneklerinde TGF-β1 ve β2 ile tümör evresi arasında hiçbir paralellik saptanmamıştır. Serum TGF-β2 seviyeleri kontrollerden daha yüksek bulunmamıştır. Kontrol grubuna göre lenf nodu metastazı olan ve olmayanlarda artmış TGF-β1 serum seviyesi saptandı. Fakat lenf nodu metastazı olan (evre N1,N2) ve olmayan (evre N0) hastalar arasında önemli fark saptanmamıştır.

Hiroshi Miyamoto ve arkadaşları 51 mesane tümörlü hastadan alınan doku numunelerinde Polymerase Chain Reaction (PCR) dayalı bir metod kullanarak kantitatif olarak TGF-β1 seviyelerini ölçmüşlerdir. Sonuç olarak mesane tümöründe normal mesane epiteline göre TGFβ1 ekspresyonu yüksek bulunmuştur (p<0.01). Düşük gradeli tümörlerde (grade 1- grade 2) yüksek gradeli tümörlere (grade3) göre TGFβ1 ekspresyonu yüksek bulunmuştur (p<0.02). Yüzeysel (pTa ve PT1) tümörlere göre invaziv (pT2 ve üstü ) tümörlerde TGFβ1 ekspresyonu yüksek bulunmuştur (p<0.05). Bu çalışmadan çıkan sonuçlara göre yüksek grade'li veya invaziv mesane kanserlerindeki TGFβ1 ekspresyonu benzer olarak düşük bulunmuştur. Fakat grade 1, grade2 ve yüzeysel (Ta, T1) tümörlerde ekspresyon farkı vardır. Bu sebeple erken stage tümörlerde TGFβ1 ekspresyonu ile diğer klinik faktörler arasındaki ilişki incelenmiş, rekürren tümörlerde TGFβ1 ekspresyon skorları ilk tümörlere göre daha düşük olma eğiliminde bulunmuştur. Ancak bu istatikselsel olarak anlamlı değildir. Tüm bunların ışığında erken stage'deki mesane kanserlerindeki TGFβ1 varlığı büyük olasılıkla hücre siklusunu inhibe ettiği ve buna bağlı olarak da mesane kanserinin progresini

baskıladığı sonucuna varılmıştır (10). Bizim çalışmamızda da yüzeysel mesane tümöründe invaziv tümöre göre artmış TGF-β1 düzeyleri tespit ettik (p<0.001). Yine çalışmamızda yüksek grade (grade 3) tümörlerde düşük grade tümörlere göre TGF-β1 düzeyleri düşük bulundu (p<0.01). Sonuçlar artmış TGF-β1 üretiminin, düşük grade ve evre mesane tümörüne özgü olduğunu gösteriyor. TGF-β1 insan mesane tümörü gelişiminin erken önemlerinde önemli bir rol oynuyor olabilir ve TGF-β1 mesane tümörlü hastalarda tümör ilerleyişini belirlemede yeni bir tümör belirteci sunabilir.

IE Eder ve ark çalışmasında insan mesane tümörlerinde TGFβ1, TGFβ2, TGFβ3 ekspresyonunu, yüksek serum TGFβ1 düzeyleriyle mesane tümör dokusundan TGFβ1 salımı arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, buna ek olarak primer epitelyal ve fibroblast ürotelyal hücrelerini kültüre ekerek TGFβ1 üretimi ve salgılanmasında stromal kısmın önemini araştırmışlardır. Çalışmada 23 mesane tümörlü (TCC) hastanın tümörlü dokusuyla 22 tümörsüz mesane dokusu karşılaştırıldı. Tümör spesimenlerinden 9'u yüzeysel (Ta,Tis,T1) ve 14'ü (T2-T4) tümörlerdi.TGFβ1 değerleri ELISA yöntemiyle ölçülmüş, örneklerden RNA ekstraksiyonu için Polymerase Chain Reactionu kullanmışlardır (11). Sonuçta insan mesane dokusunda TGFβ1 protein düzeyi, normal ürotelyumla karşılaştırıldığında, süperfisyal kanserlerde (TaT1) önemli derecede, invaziv stage'li (T2,T3) kanserlerde ise orta derecede artış gözlenmiştir. Buna zıt olarak TGFβ1 protein düzeyleri T4 tümörlerde önemli derecede düşük gözlenmiştir. Buna benzer şekilde TGFβ1 düzeyleri iyi ve orta diferansiye tümörlerle karşılaştırıldığında, kötü diferansiye tümörlerde düşük saptanmıştır. Tümör dokusundaki TGFβ1 düzeyi ile serum TGFβ1 düzeyi arasında ters orantı olduğu dikkati çekmektedir. İnvaziv mesane kanserli olgularda yüksek serum TGFβ1 düzeyi T2 T3 ve T4 tümörlü hastalardaki küçük düşüşler veya önemli derecede yükselmelerle ilişkilidir. Oysa yüzeysel tümörlü hastalarda serum TGFβ1 düzeyi düşüken, tümörlü dokuda TGFβ1 yüksektir. T2, T3, T4 tümörlerde TGFβ salımı doku etrafına da yayılarak immun-supresyonu hızlandırıp metastazı artırırken yüzeysel tümörlerde TGFβ1 birikimi olmaktadır. Bu etki invaziv tümörlerde vaskülarizasyonun artmış olması sebebiyle daha kolay olmaktadır.

Tümör stromasının TGFβ1 üretiminde rol oynayıp oynamadığı da önemli bir noktadır. Muhtemelen tümör hücresinde TGFβ sentez edilip ekstraselüler matrikse doğru salınırken komşu hücrelerde potansiyel hücreler olarak beklemektedir. Epitelyal ve stromal hücrelerce üretilmiş olan otokrin ve parakrin faktörler tümörün lokal olarak büyümesinin kontrolünde önemli rol oynamaktadır (12). Fibroblast kültürlerinde epitelyal hücrelerdeki gibi TGFβ mRNA düzeyi ölçülmüştür. Burada dikkat edilecek nokta epitel ve stroma arasındaki etkileşimin TGFβ miktarı ile ilişkili olduğunun düşünülmesidir. Fibroblastlardan düşük

miktarda TGFβ1 ve β2 salımı olmaktadır. Bu muhtemelen fibroblastlardaki TGFβ mRNA'nın etkisiyle olmaktadır. Özet olarak TGFβ, invaziv kanserlerle karşılaştırıldığında, yüzeysel mesane tümörlerinde daha çok üretilmektedir ve TGFβ serum düzeyide üretimle ters orantılı olarak değişmektedir. Buna ek olarak hücre kültür deneyleri TGFβ üretiminde stroma hücrelerinin rol oynadığını göstermektedir. Biz çalışmamızda mesane tümürlü hastalarda TGFβ1 düzeyini kantitatif olarak ölçmesek de, yarı kantitatif olarak immunohistokimyasal yöntemle bulduğumuz sonuçlar Eder ve ark.'nın bulunduğu sonuçlara yakın gözükmektedir. Yüzeysel tümörlerde invaziv tümörlere göre artmış TGFβ1 düzeyleri mevcuttur. Ayrıca azalmış TGFβ1 düzeyleri yüksek grade'li invaziv tümörlerle ilişkili bulunmuştur. Düşük TGFβ1 sunumu ve kötü prognoz arasındaki ilişki TGFβ1'in normal epitel üzerindeki bilinen büyümeyi inhibe edici aktivitesini doğrular. TGFβ1 sunumunun kaybı, ekstrasellüler matriks oluşumunda bir düşmeyle, artmış perisellüler proteolizle ve proliferasyon üzerindeki negatif etkisinin kalkmasıyla sonlanabilir. Sadece görece küçük sayıda tümörler muayene edilmesine karşın, TGFβ1 sunumu düşüklüğü ile hastalığın ilerleyişi arasında bir ilişki var gibi gözükmektedir. Bizim çalışmamız ve diğer çalışmalardan elde edilen bilgi, TGFβ1'in mesane değişici epitel tümöründe tahmin edilen inhibitör aktivite kaybı, mesane karsinogenezinde geç bir olay olabilir. Fakat bu TGFβ1'in ilerleyici hastalıkta olası bir belirteç veya mesane tümöründe progres ve prognoz belirleyicisi olarak kullanımını engellemez. İleride belki daha kapsamlı çalışmalar, mesane tümöründe TGFβ1 sunumundaki azalmanın başladığı dönemde belirli bir sınır değeri tespit edip, bu değer in altındaki hastaların ileride invaziv ve agresif tümör gelişimini önceden tespit edip bu hastalara uygun tedavi seçenekleri sunacaklardır.

Bu bulgularla mesane tümürlü hastalarda TGFβ1 ekspresyonunu tedavinin yönlendirilmesi ve prognoz tayini

açısından yeni bir tümör belirteci olarak kullanılabilceğini ortaya atmaktadır. Bu konuda daha ileri araştırmalar gereği açıktır.

#### KAYNAKLAR

1. Catalona WJ. Urothelial Tumors of the Urinary Tract. In: Wals PC, ed. Campbell's Urology. Philadelphia: Saunders, 1992 : 1094-158.
2. Carroll PR. Urothelial Carcinoma Cancers of the Bladder Ureter & Renal Pelvis. In: Tanago EA, ed. Smith's General Urology. Connecticut: Appleton & Lange.1995: 353-71.
3. Barnes D, Sato G. Serum- free cell culture: a unifying approach. Cell 1980; 22 : 649-55.
4. Kaplan PL, Anderson M, Ozanne B. Transforming growth factor production enables cells to grow in the absence of serum:an autocrine system. Proc Natl Acad Sci USA 1982; 79: 485-9.
5. Moses HL, Proper JA, Volkenant ME et al. Mechanism of growth arrest of chemically transformed cells in culture. Cancer Res 1978; 38 : 2807-12.
6. Sporn MB, Roberts AB. Transforming growth factor-b : multiple actions and potential clinical applications. JAMA 1989; 262: 938- 41.
7. Mydlo JH, Macchia RJ. Growth factors in urologic tissues : detection, characterization, and clinical applications. Urology 1992; 40 : 491.
8. Eder IE, Arnulf S, Alfred et al. Transforming growth factors-β1 and b2 in serum and urine from patients with bladder carcinoma. J Urol 1996; 156 : 953-7.
9. Wakefield LM, Letterio JJ, Chen T et al. Transforming growth factor-b1 circulates in normal human plasma and is unchanged in advanced metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 1995;1: 129.
10. Hiroshi M, Yoshinobu K, Taro S et al. Expression of transforming growth factor-beta 1 in human bladder cancer. Cancer 1995; 75(10): 2565-70.
11. Eder IE, Stenzl A, Hobisch A et al. Expression of transforming growth factors beta- 1, beta 2, and beta 3 in human bladder carcinomas. Br J Cancer 1997; 75(12):1753- 60.
12. Kooistra A, Klaij IA, Romijn JC et al. Stromal inhibition of prostatic epithelial cell proliferation not mediated by transforming growth factor beta. Br J Cancer 1995; 72 : 427-34.