

# Mesane kanserlerinde gen mutasyonları

## Genetik alteration in bladder carcinoma

Dr. Hakan Akça, Dr. Onur Tokgün

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Denizli

### ÖZET

Mesane kanseri solid tümörler arasında beşinci, ürogenital malignansiler arasında ise görülme sıklığı bakımından ikinci sırada yer almaktadır. PTEN, P53, Rb gibi tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen ve tümör baskılayıcı genin fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar invaziv mesane tümörlerinde rapor edilmiştir. RAS, PI3K, AKT genlerinde meydana gelen ve Onkogen aktivasyonuna neden olan bazı mutasyonlar ile EGFR, MDM' ve Survivin gibi onkogenik proteinlerin aşırı ifadeleri ve bunların mesane kanseri ile ilişkileri de bu derlemede tartışılmıştır.

Onkogenlerde ya da tümör baskılayıcı genlerde gözlenen bu mutasyonlar invaziv olmayan mesane kanserlerinde ya hiç rastlanmamakta ya da çok nadir rastlanmakta iken, invaziv mesane kanserinde oldukça sık görülmektedir. Mesane kanserinde çok sık gözlenen ve klinik önemi olan gen mutasyonları bu derlemede tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** mesane kanseri, mutasyon, P53, RB, PI3K, Ras, AKT

İletişim (✉): hakca@pau.edu.tr

**K**anser, hücrelerin yaşam sikluslarını düzenleyen mekanizmalarda meydana gelen olası değişimler sonucunda hücrenin kontrolsüz ve aşırı çoğalmasıyla ilerleyen, çağımızın en önemli sağlık sorunlarından birisidir.

Kanser gelişiminde hücre siklusu kontrolü ve hücre metabolizmasının önemli basamaklarında rol alan genlerde meydana gelebilecek olası genetik değişimler aktif rol oynamaktadırlar. Bu genetik değişimler sonucunda ilgili genin amplifikasyonu ya da baskılanması sonucu karsinogenez süreci başlayabilmektedir. Bu hücre içi faktörlerin yanında kanser gelişiminde rol oynayan çevresel etmenlerde mevcuttur. Bunlara örnek olarak akciğer kanseri gelişiminde sigaranın, deri kanseri gelişiminde UV ışığın, beyin tümörü gelişiminde pestisitlerin rol oynadıkları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Mesane kanseri günümüzde en çok görülen kanser türleri arasında erkeklerde dördüncü, kadınlarda yedinci sırada yer almaktadır ve idrar yollarında görülen en önemli kanserdir (1). Çocuklarda dahil olmak üzere her yaşta gözlenebilmektedir. Ancak; orta ve ileri yaşlarda görülme sıklığı daha yüksektir. Erkeklerde tüm kanserlerin %5.5' ini oluştururken, kadınlarda bu oran %2.3 civarındadır. Ülkemizde Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu'nun hazırladığı Kanser Yüğü 2006

### ABSTRACT

Bladder cancer is the fifth most commonly diagnosed non-cutaneous solid malignancy, and the second most commonly diagnosed genitourinary malignancy in the world. It has been reported that invasive bladder tumors are characterized by loss of function mutations, affecting the prototype tumor suppressor genes, including p53, Rb, PTEN. It is also reported that some oncogene activation mutations like in Ras, PI3K, AKT genes or overexpressions like in EGFR, MDM2 and Survivin are also summarized.

These genetic alterations (in oncogenes or in tumor suppressor genes) are absent or very rare in non invasive bladder carcinoma but have been frequently identified in invasive bladder carcinoma. These commonly genetic alterations and role in bladder carcinoma is also discussed in this review.

**Key words:** bladder cancer, mutation, P53, RB, PI3K, Ras, AKT

Raporu'na göre mesane kanseri, görülen kanser türleri arasında yaklaşık %7,8 ile üçüncü sırada yer almaktadır.

Mesane kanserleri yüzeysel, kas invazif ve metastatik olmak üzere 3 temel başlık altında incelenebilir. Mesane tümörlerinin histopatolojik olarak; yaklaşık %90'ını transizyonel hücreli karsinoma (TCC), %5-7'sini skuamöz hücreli karsinoma, %1-2'sini adenokarsinoma, %1-2'sini de nondifferansiye karsinoma ve mikst tümörler oluşturmaktadır. Nadir görülen mesane epitelyal tümörleri; villoz adenom, karsinoid tümör, karsinosarkom ve melanomdur. Ayrıca mesanede feokromasitoma, lenfoma, koriokarsinoma ve mezenşimal tümörler gibi nonepitelyal tümörler de oldukça nadir olarak görülmektedir.

*“Mesane tümörlerinde G12S, G12V, Q12S ve Q61H mutasyonları Ras gen ailesi üyelerinde sık gözlenen mutasyonlardır. Kodon 12'de gözlenen nokta mutasyonu mesane tümörleri için önemli bir belirteç olup hastalığın kötü prognozu ile ilişkili olduğu literatürde belirtilmektedir.”*

Mesane kanseri, kanser olguları içinde tanı anından ölüme kadar, birim hastaya uygulanan tedavi masrafları açısından en pahalı kanser türüdür (2). Etiyolojisine bakıldığında sigara kullanımı, çeşitli kanserojenler, suni tatlandırıcılar, kronik sistik ve diğer enfeksiyonlar, pelvik radyoterapi, siklofosamid ve heredite gibi etkenler mesane tümörü oluşumunu arttırmaktadır (3).

Günümüzde, yüzeysel ve yavaş ilerleyen mesane tümörlerinin oluşumunda genetik yatkınlığın varlığı, agresif değişici epitel karsinomlarının ve skuamöz hücre karsinomlarının ise çeşitli karsinojenlerin, kimyasalların etkisiyle sonradan geliştiği düşünülmektedir. Mesane kanserinin oluşumunda birçok faktörün rol aldığı bilinmektedir. Etiyolojik faktörler arasında genetik yatkınlığın dışında, sigara, mesleki karsinojenler, kronik enfeksiyonlar, mesane taşı/yabancı cisimler, analjezikler, pelvik radyasyon, sitotoksik kemoterapi ve bazı gıdalar sayılabilir (3).

Mesane kanserinde papiller ve non-papiller olmak üzere en az iki yolak olduğu düşünülmektedir. Papiller lezyonlar hiperplazik ürotelyumdan meydana gelirken invazif tümörler displazik ürotelyumdan meydana gelir. Papiller tümörler genellikle RAF/MEK/ERK ve PIK3CA yolağındaki genlerin değişimi ile alakalıdır (Ör. FGFR3). Non-papiller invazif tümörler ise p53 ve pRb yolağındaki değişimlerle alakalıdır. Her iki yolağın da başlangıcında 9. kromozomda değişimler olduğu düşünülmektedir (4). Ürotelyal karsinomlarda çeşitli kromozomal değişiklikler tanımlanmıştır. Örneğin 9. kromozomda meydana gelen kayıp hem yüzeysel hem de invazif tümörlerde tanımlanırken, 3p, 5p ve 17p'deki kayıplar yalnızca invazif tümörlerde saptanmıştır. Bu moleküler bulguların özellikle de invazif büyümede prognostik rol oynadığı belirtilmiştir (5).

p53, RB, p21, p27, p16 gibi tümör supresör genlerin inaktivasyonu, onkogenler ve büyüme faktörleri ile reseptörlerini kodlayan genlerin amplifikasyonu mesane tümörü gelişiminde rol oynayan diğer moleküler faktörlerdir. Mesane tümörü gelişiminde önceden de belirtildiği gibi pek çok onkogen, tümör baskılayıcı gen ve büyüme faktörü reseptörlerini kodlayan genlerde gözlenen değişimler önemli bir belirteçtir.

### Mesane kanserlerinde gözlenen önemli genetik değişimler

**Ras mutasyonları;** Ras gen ailesi 21 kDA'lık bir proteini kodlar. Bu protein tirozin kinaz reseptörleri ile etkileşim içinde olup sinyal

*“PTEN genindeki homozigot delesyon ya da mutasyonların mesane tümörlerinde düşük yüzdede gözlendiğini göstermektedir. PTEN genini de içeren 10q bölgesinde meydana gelen delesyonlar invaziv nitelikteki mesane tümörlerinde yaklaşık %50 oranında gözlenmektedir.”*

iletiminde rol oynamaktadır. Tüm Ras gen ürünleri GTPaz aktivitesine ve hücre çoğalmasının kontrolü gibi fonksiyonlara sahiptir (6). Ras gen ailesinin üyelerinde gözlenen mutasyonlar pek çok kanser türünde saptanmıştır (7). Ras geninde sık gözlenen nokta mutasyonları kodon 12,13 ve 61 de görülmektedir ve bu mutasyonlar onkogenik Ras oluşumuna neden olmaktadır. Mesane tümörlerinde G12S, G12V, Q12S ve Q61H mutasyonları Ras gen ailesi üyelerinde sık gözlenen mutasyonlardır. Kodon 12 de gözlenen nokta mutasyonu mesane tümörleri için önemli bir belirteç olup hastalığın kötü prognozu ile de ilişkili olduğu literatürde belirtilmektedir (8). Özetlemek gerekirse Ras geninde meydana gelen genetik değişimlerin mesane kanseri hastalarında erken evrede saptanması ile tedavi aşamasında bir biyomarkör olarak kullanılabilceği düşünülmektedir (Tablo 1).

**AKT1 VE PIK3CA mutasyonları;** AKT1 ve PIK3CA proto-onkogenlerinde meydana gelen mutasyon ya da amplifikasyon sonucunda PI3K yolağının anormal aktivasyonu gerçekleşmektedir. PI3K regülatör alt birim (p85) ve katalitik alt birimden (p110) oluşan heterodimer yapıdadır (9). PIK3CA geni 3q26.3 kromozomunda lokalizedir. PIK3CA geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda PI3KCA'nın enzimatik aktivitesi artmakta ve AKT yolağının anormal aktivasyonu gerçekleşmektedir (10). PIK3CA geninde 2 mutasyonlu sorunlu bölge bulunmaktadır. Bu bölgeler exon 9 ve exon 20 bölgeleri olup bu bölgede meydana gelen mutasyonlar pek çok kanser türünde tanımlanmıştır. Mesane tümörlerinde özellikle p110α (PI3KCA) ve AKT1 mutasyonları literatürde yapılan çalışmalarla saptanmıştır (11). Mesane tümörlerinde hastalığın kötü prognozu ile ilişkili en sık rastlanan mutasyonlar PI3KCA heklial domaininde gözlenen E545K ve E542K

mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar dışında ayrıca mesane tümörlerinde PI3KCA geninde H1047R ve M1043I mutasyonlarında yüksek oranlarda gözlenmektedir. Ancak E545K ve E542K mutasyonları PI3KCA geninin sürekli aktif formunun oluşmasında temel olarak rol oynadıkları için hastalığın kötü prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca mesane tümörlerinde, AKT1 geninde sık gözlenen mutasyonlar E17K ve E49K mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar tek başına ya da tandem olarak mesane tümörlerinde gözlenmektedirler (Tablo 1). Ancak E49K mutasyonlarının tek başına mesane tümörü gelişiminde temel olarak rol oynamadığı literatürde belirtilmektedir (10).

**PTEN mutasyonları;** Kas-invaziv TCC'lerin yaklaşık %50'sinde 10. kromozomun q kolu LOH (heterozigotluk kaybı) gözlenmektedir. PTEN geni 10q23.3 bölgesinde lokalize olan ve tümör baskılayıcı niteliğe sahip bir genidir. Pek çok kanser türünde PTEN geninde mutasyon gözlendiği saptanmıştır (12, 13). Literatürde yapılan 2 çalışma (14, 15) PTEN genindeki homozigot delesyon ya da mutasyonların mesane tümörlerinde düşük yüzdede gözlendiğini göstermektedir. PTEN genini de içeren 10q bölgesinde meydana gelen delesyonlar invaziv nitelikteki mesane tümörlerinde yaklaşık %50 oranında gözlenmektedir. Ayrıca 10q23.3 bölgesinde gözlenen heterozigotluk kaybı sonucunda da PTEN ifadesi gözlenmeyen tümör dokuları, anormal çoğalma yeteneği gösterebileceği için daha invaziv bir nitelik kazanmaktadır. Sonuç olarak PTEN genindeki değişimler daha çok invaziv nitelikteki ve kötü bir prognoz gösteren kas-invaziv TCC'lerde gözlenmektedir (Tablo 1).

**p53 mutasyonları;** p53 tümör baskılayıcı geninin inaktivasyonu mesane kanseri gibi pek çok kanser türünde saptanmıştır (16). P53 geninde meydana gelen mutasyonlar kanserleşme yolunda hücrelere anormal çoğalma ve metastaz özellikleri açısından bir avantaj sağlamaktadır. Hücre siklusunda p53 proteini siklusun kontrolü, apoptoz ve genomik stabilitenin korunması gibi fonksiyonlarda görev almaktadır. P53 geninde evrimsel olarak korunmuş olan dizilerinde meydana gelen nokta mutasyonları sonucunda p53 proteininin amino asit kompozisyonu değişmekte ve proteinin işlevsel olarak inaktif olmaktadır. Mesane kanserlerinde p53 geninde %40 oranında mutasyon gözlenmektedir. Mesane kanserlerinde gözlenen p53 mutasyonlarının yaklaşık %18'inde CpG adacıklarında G:C'nin A:T'ye dönüşümü ve G:C'nin C:G'ye transversiyonu gerçekleşmektedir. Bu mutasyonların

**Tablo 1.** Mesane Kanselerinde gözlenen önemli genetik değişimler.

Mesane tümörlerinde mutasyonu saptanan genler	Mutasyonun gözlendiği bölge	Mutasyonun klinięe etkisi
Ras	* Kodon 12, 13 ve 61 de gözlenen G12S, G12V, Q12S ve Q61H mutasyonlarıdır	Kodon 12 de gözlenen nokta mutasyonu mesane tümörleri için önemli bir belirteç olup mesane kanserinin kötü prognozu ile de ilişkilidir.
AKT1	* Sık gözlenen mutasyonlar exon 4'de gözlenen E17K ve E49K mutasyonlarıdır	E17K mutasyonu mesane kanseri gelişiminde temel olarak rol oynamakta iken E49K mutasyonlarının tek başına mesane tümörü rol oynamadığı bilinmektedir.
PI3KCA	* Exon 9 ve exon 20 bölgelerinde gözlenen E545K, E542K, H1047R ve M1043I mutasyonlarıdır.	E545K ve E542K mutasyonları PI3KCA geninin sürekli aktif formunun oluşmasında temel olarak rol oynadıkları için mesane kanserinin kötü prognozu ile ilişkilili olduğu bilinmektedir.
PTEN	* Exon 1 kodon 15 ve kodon 11 bölgelerinde gözlenen AGA→AAA değişimi * Exon 2 kodon 37 bölgesinde gözlenen TTT→TCT değişimi * Exon 7 kodon 214 bölgesinde gözlenen CAG→CGG değişimi.	PTEN genindeki bu değişimler daha çok invaziv nitelikteki ve kötü bir prognoz gösteren kas-invaziv TCC'larda gözlenmektedir.
EGFR	* Exon 21 de gözlenen L858R mutasyonu. * Exon 19 delesyonu. * Exon 20 de gözlenen T790M ve delesyon mutasyonlarıdır.	Bu mutasyonlar EGFR reseptörünün ligand bağlanmaksızın sürekli aktivasyonuna neden olarak hastalığın daha invaziv bir nitelik kazanmasında önemli bir rol oynamaktadırlar.
p53	* Exon 8 kodon 283 ve 285 bölgelerinde gözlenen G→C dönüşümü. * Exon 8 kodon 291 de gözlenen G→A değişimi. * Exon 8 de gözlenen G:C→T:A transversiyon mutasyonlarıdır.	Exon 8 bölgesinde gerçekleşen genetik değişimler mesane kanserlerinde ileri evre hastalarında sıklıkla rastlanan ve kötü prognoz ile ilişkilili mutasyonlardır.
Rb	* Exon 4 kodon 158 * Exon 7 kodon 208 * Exon 23 kodon 794 * Exon 26 kodon 896 bölgeleri mutasyonlu bölgelerdir.	Belirtilen mutasyonlu bölgelerde meydana gelen genetik değişimler daha çok ileri evre mesane kanseri hastalarında gözlenmekte olup kötü prognozla ilişkilili mutasyonlardır.

mesane kanserine yol açan farklı etiyojik ajanlara maruz kalmanın sonucu olduğu öngörülmektedir. p53 mutasyonlarının büyük çoğunluğu sekans-spesifik DNA bağlayan kor bölgede oluşmakta ve yaklaşık %50'si bu bölgedeki 175, 248, 249, 273 veya 282 olmak üzere beş "hotspot" kodonda gözlenmektedir. Mesane kanserlerinde p53 mutasyonlarının büyük çoğunluğunun DNA bağlayan bölgede olması, p53 mutasyon analizi çalışmalarının %80'den fazlasının 5 ila 8. ekzonlar arasında yoğunlaşmasına neden olmuştur (17). p53 gen mutasyonu kanser araştırma çalışmalarında faydalı bir biyomarkör olarak kullanılabilir. p53 mutasyonlarına ek olarak, aşırı p53 ekspresyonu ya da p53 degradasyonu da IHC çalışmaları ile saptanarak kanser araştırma çalışmalarında önemli bir belirteç olarak kullanılabilir (Tablo 1).

**Rb mutasyonları;** Rb proteini tümör baskılayıcı nitelikteki bir proteindir. Rb proteinini kodlayan gende pek çok kanser türünde mutasyon saptanmıştır. Rb, hücre siklusunu bir transkripsiyon faktörü olan E2F ile etkileşime girerek gerçekleştirir. Rb geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu Rb

proteinin işlev kaybı mesane kanserlerinde yapılan IHC çalışmalarıyla saptanmıştır. Exon 4 kodon 158, exon 7 kodon 208, exon 23 kodon 794 ve exon 26 kodon 896 bölgeleri mutasyonlu bölgelerdir (Tablo 1).

**Mesane Kanserinde Epidermal büyüme faktörü reseptör ailesinin rolü;** Epidermal büyüme faktörü reseptörü ailesi, hücre çoğalması, farklılaşması, göçü invazyon ve metastaz gibi pek çok hücre fonksiyonlarından sorumludurlar. Bu sebeple bu reseptörleri kodlayan genlerde meydana gelebilecek olası genetik değişimler bu hücre fonksiyonların düzensiz bir şekilde gerçekleşmesine neden olacaktır. Yapılan klinik çalışmalarda artmış EGFR ekspresyonu ile tümör gelişimi arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bazı vakalarda tek başına EGFR düzeylerinin değişimi bile kanser gelişimini indüklemek için yeterli olabilmektedir. Deri, oral kavite, özofagus ve akciğerin skuamöz hücreli karsinomlarını da içeren çeşitli insan tümör hücre hatlarında artmış EGFR düzeyleri gösterilmiştir (18). Mesane tümörlerinde de epidermal büyüme faktörü reseptörleri

kodlayan genlerde mutasyonların varlığı saptanmış ve bu mutasyonların hastalığın prognozu ile ilişkilili olduğu saptanmıştır (19). Mesane kanseri olgularında EGFR geninde en sık gözlenen mutasyonlar Exon 21 de gözlenen L858R mutasyonu, exon 19 delesyonu, exon 20 de gözlenen T790M ve delesyon mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar EGFR reseptörünün ligand bağlanmaksızın sürekli aktivasyonuna neden olarak hastalığın daha invaziv bir nitelik kazanmasında önemli bir rol oynamaktadırlar. Bu nedenle, mesane kanserinin gelişiminde önemli bir rolü olan EGFR' ünü tedavi stratejisi üretme sırasında önemli bir hedef olmuştur (Tablo 1). Mesane kanserlerinde EGFR' ı

*"Mesane kanseri olgularında EGFR geninde en sık gözlenen mutasyonlar Exon 21 de gözlenen L858R mutasyonu, exon 19 delesyonu, exon 20 de gözlenen T790M ve delesyon mutasyonlarıdır."*

inhibe etmeyi amaçlayan pek çok çalışmada EGFR inhibitörü olan gefinitib kullanılarak EGFR'nün sürekli aktivasyonunun önüne geçmek amaçlanmaktadır (20).

## Mesane kanserinde antiapoptotik proteinlerin rolü

**Survivin;** Survivin proteini IAP ailesine üye bir proteindir. Fonksiyon olarak survivin kasapazların aktivasyonunu baskılayarak programlı hücre ölümünün negatif regülasyonunu sağlamaktadır. Ayrıca survivin embriyonik ve yetişkin hemapoietik kök hücre proliferasyonunda da rol oynamaktadır (21). Germ hücrelerinin üretilmesi aşamasında proliferasyon ve apoptoz arasında bir denge bulunmaktadır. Araştırmacılar buradan yola çıkarak survivin proteininin spermatogenez aşamasında rol oynayabileceğini ortaya çıkarmışlardır (22). Survivin proteini pek çok kanser türünde aşırı ifade (overekspresyon) edilmektedir. Bu özelliğinden dolayı survivin proteini kanser tedavisinde önemli bir hedef

olmaktadır. Günümüzde small interfering RNA'lar kullanılarak survivin ekspresyonunun baskılanması hedeflenmektedir (23).

**Myc;** Myc gen ailesi DNA bağlanma aktivitesi de olan nükleer fosfo-proteinleri kodlarlar ve hücre proliferasyonu için önemli bir düzenleyicilerdir. C-myc onkogeni mesane kanseri de dahil olmak üzere pek çok tümörde aşırı eksprese olmaktadır C-myc geninin mesane kanserindeki mekanizması tam bilinmemekle birlikte, bu genin aşırı ekspresyonunun yüksek dereceli mesane kanseri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (24). Özetle, Kromozom 8q bölgesinde gözlenen myc gen kopya sayısı artımı mesane tümörlerinde sık gözlenen bir genetik değişimdir. Bu genetik değişim hastalığın daha agresif bir nitelik kazanması ile sonuçlanmaktadır.

**MDM2;** Mesane kanserinin %10-40'ında anormal MDM2 (murine double minute 2) ifadesi bildirilmiştir. MDM2 geninin, TP53'ün transkripsiyon aktivasyonunu inhibe etme yeteneği mevcuttur. Normal hücrelerde

TP53 aktivasyonu ile MDM2 ifadesi denge içerisinde. Ancak çalışmalarda anormal MDM2 ifadesinin tümör evresi ve derecesiyle ilişkisi konusunda tartışmalar mevcuttur (5). Mesane tümörlerinde, hücre siklus düzenleyicilerinden p21 ve p27'deki değişikliklerin prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır.

Özetlemek gerekirse, onkogen, tümör baskılayıcı gen ve büyüme faktör reseptörlerini kodlayan genler gibi pek çok gende meydana gelen heterozigotluk kaybı, nokta mutasyonları, delesyonlar ve amplifikasyonlar gibi genetik değişimler kanser gelişiminde rol oynayan faktörlerin başında gelmektedirler. Mesane kanserlerinde de bu genlerin pek çoğunda genetik değişimler meydana gelmekte ve hastalığın daha agresif bir nitelik kazanmasına katkı sağlamaktadırlar. Mesane kanserlerinin tedavi aşamasında genetik değişimler gözlenen bu genlerin önceden saptanması ve bu genlerin ürünleri hedef alınarak üretilebilecek tedavi stratejileri ile hastalığın gelişimine ve ilerlemesine erken evrede müdahale edilebilir (Tablo 1).

## Kaynaklar

1. Sobti RC, Al-Badran AI, Sharma S, Krishan A, Mohan H. Genetic polymorphisms of CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genes and bladder cancer risk in North India. *Mol Cell Biochem*. 2005; 156:68-73.
2. Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, Laskin B, Hauser R. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(18):1315-30.
3. Colombel M, Picard A. Prevention of Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy complications. *Prog Urol*. 2008;18:105-10.
4. 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.
5. Lopez-Beltran A, Sauter G, Gasser T, et al. Infiltrating urothelial carcinoma. In: Eble NJ, Sauter G, Epstein JI, et al. *World Health Organization Classification of Tumours, Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. France, Lyon, 2004; 90-109.
6. Barbacid M. ras genes. *Annu Rev Biochem*. 1987;56:779-827.
7. Marshall CJ. The ras oncogenes. *J Cell Sci Suppl*. 1988;10:157-69.
8. 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.
9. Knowles MA, Platt FM, Ross RL, Hurst CD. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway activation in bladder cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2009;28(3-4):305-16.
10. Meng Q, Xia C, Fang J, Rojanasakul Y, Jiang BH. Role of PI3K and AKT specific isoforms in ovarian cancer cell migration, invasion and proliferation through the p70S6K1 pathway. *Cell Signal*. 2006;18(12):2262-71.
11. 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.
12. Wang MR, Perissel B, Taillandier J, Kemeny JL, Fonck Y, Lautier A, Benkhalifa M and Malet P. Nonrandom changes of chromosome 10 in bladder cancer. Detection by FISH. *Cancer Genet Cytogenet*. 1994;73: 8-10.
13. Tashiro H, Blazes M.S, Wu R, Cho K.R, Bose S, Wang S.I, Li J, Parsons R. and Ellenson L.H, Mutations in PTEN are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynecological malignancies. *Cancer Res*. 1997;57: 3935-3940
14. Cairns P, Evron E, Okami K, Halachmi N, Esteller M, Herman JG, Bose S, Wang SI, Parsons R, Sidransky D. Point mutation and homozygous deletion of PTEN/MMAC1 in primary bladder cancers. *Oncogene*. 1998;16(24):3215-8.
15. Aveyard JS, Skilleter A, Habuchi T, Knowles MA. Somatic mutation of PTEN in bladder carcinoma. *Br J Cancer*. 1999;80(5-6):904-8.
16. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res*. 1994;54(18):4855-78.
17. Soussi T, Lozano G. p53 mutation heterogeneity in cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 331:834-842.
18. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1995;19(3):183-232.
19. 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
20. 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.
21. Fukuda S, Foster R. G, Porter S. B. & Pelus L. M. The antiapoptosis protein survivin is associated with cell cycle entry of normal cord blood CD34(+) cells and modulates cell cycle and proliferation of mouse hematopoietic progenitor cells. *Blood*. 2002;100:2463-2471.
22. Wang Y, Suominen J. S, Hakovirta H, Parvonen M., Martinand-Mari C, Toppari J. & Robbins I. Survivin expression in rat testis is upregulated by stem-cell factor. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2004; 218:165-174.
23. Huynh T, Mollard, R. & Trounson A. Selected genetic factors associated with male infertility. *Human Reproduction Update*. 2002;8:183-198.
24. 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.