

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

**MESANE ÜROTELYAL KARSİNOMLARINDA
P53 VE Kİ67 EKSPRESYONUNUN
TÜMÖR GRADE VE EVRESİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. FAHRİYE KILINÇ

UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Prof.Dr.ÖZDEN ÇANDIR**

2004-İSPARTA

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca sonsuz hoşgörü ve yardımlarından dolayı tez danışmanım Patoloji Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Özden Çandır'a, Anabilim Dalımız değerli öğretim üyeleri Sayın Doç. Dr. Nilgün Kapucuoğlu'na, Sayın Yrd. Doç. Dr. Sema Bircan'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Nermin Karahan'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Metin Çiriş'e, asistan arkadaşlarım Dr. Şirin Başpınar'a, Dr. Birgül Aydoğan'a, Dr. Korkut Bozkurt'a, Dr. Azem Karabacak'a, Dr. Özlem Polat'a, Dr. Gülsün İnan'a, immünohistokimyasal boyamalarda yardımcı olan Sağ. Tek. Vasfi Baran'a, baş teknisyen Sağ. Mem. Servet Çağlayan'a ve laboratuvarımızda görevli diğer bütün arkadaşlarıma, çalışmalarımda destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli eşime, sevgili oğlum M. Onur'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fahriye Kılınç

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
1. Mesanenin embriyolojisi	2
2. Mesanenin anatomisi	4
3. Mesanenin histolojisi	8
4. Mesane tümörlerinin epidemiyolojisi ve prognozu	11
5. Mesane tümörlerinin etyopatogenezi	12
6. Mesane tümörlerinde genetik değişiklikler	16
7. Mesane tümörlerinin sınıflandırılması	19
8. Ürotelyal karsinom	23
A) Lokalizasyon	23
B) Makroskopik görünüm	24
C) Mikroskopik görünüm	24
D) Ürotelyal karsinomun histolojik varyantları	25
E) Ürotelyal karsinomun gradelendirilmesi	28
F) Ürotelyal karsinomun evrelendirilmesi	38
G) Tanı yöntemleri	43
1) Klinik bulgular	43
2) Görüntüleme yöntemleri	43
3) Alt üriner sistemin sitolojisi	44
4) Sistoskopi ve biyopsi	45
5) İmmünohistokimyasal boyama	46
H) Metastaz	46
İ) Prognostik faktörler	47
9. Diğer histolojik tipler	60
10. P53 ve Ki67 hakkında genel bilgiler	67
11. P53	67
12. Ki67	72

III. MATERYAL VE METOD	74
IV. BULGULAR	77
V. TARTIŞMA	100
SONUÇLAR	106
ÖZET	107
SUMMARY	108
KAYNAKLAR	109



I. GİRİŞ

Mesane tümörleri dünya yüzeyinde görülen yedinci en yaygın kanserdir (1). Ülkemizde ürogenital tümörler içinde en sık görülenidir (2). Erkekleri kadınlara göre 3-4 kat daha fazla etkilemektedir (2,3). Hastaların %75'i ilk tanı konulduklarında süperfisiyal hastalığa sahiptir, buna karşın %20'si invaziv, %5'i ise metastatik dönemdedir (3). Diğer birçok karsinomda olduğu gibi mesane tümör gelişiminde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır (4).

Malign mesane tümörlerinin yaklaşık %90'ı ürotelyal karsinomdur (3,4). Ürotelyal karsinom grade ve evre ile beraber progresif değişiklikler gösteren bir tümördür (5). Bu nedenle prognoz ve tedavi yönteminin belirlenmesinde tümörün grade ve evresi esas alınmaktadır (6). Ürotelyal karsinom başlangıçta hastaların yaklaşık %70'inde yüzeysel bir tümör olarak görülür ve eğer tümör trans üretral rezeksiyon (TUR) ile tedavi edilirse %60'ı aynı grade ve evrede rekürrens gösterebilir. Fakat bu tümörlerin %30'u daha yüksek grade ve evrede rekürrens gösterir. Hangi yüzeysel tümörlerin invaze olacağı veya hangi invaziv tümörlerin metastaz yapacağını gösterme arzusu prognostik markerların gelişmesini hızlandırmıştır. Bu markerlardan en fazla çalışılan, bir tümör supresör gen olan p53'tür (5). Tümör hücrelerinin proliferatif aktivitesi de malign tümörlerin prognozunu belirlemede önemli bir göstergedir. Mesane karsinomlarının proliferatif aktivitesini belirlemek üzere çok sayıda morfometrik, histokimyasal ve immünhistokimyasal belirleyiciler çalışılmıştır (6). İmmünhistokimyasal olarak ki67 ekspresyonunun belirlenmesi hücre proliferasyon oranı ve tümör büyümesi hakkında iyi bir marker olarak belirtilmiştir (7).

Bu çalışmada farklı grade ve evredeki kırksekiz mesane karsinomu olgusunda p53 ve ki67 ekspresyonunun immünhistokimyasal yöntemle belirlenmesi ve tümör prognozunda önemli göstergeler olan grade ve evre ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

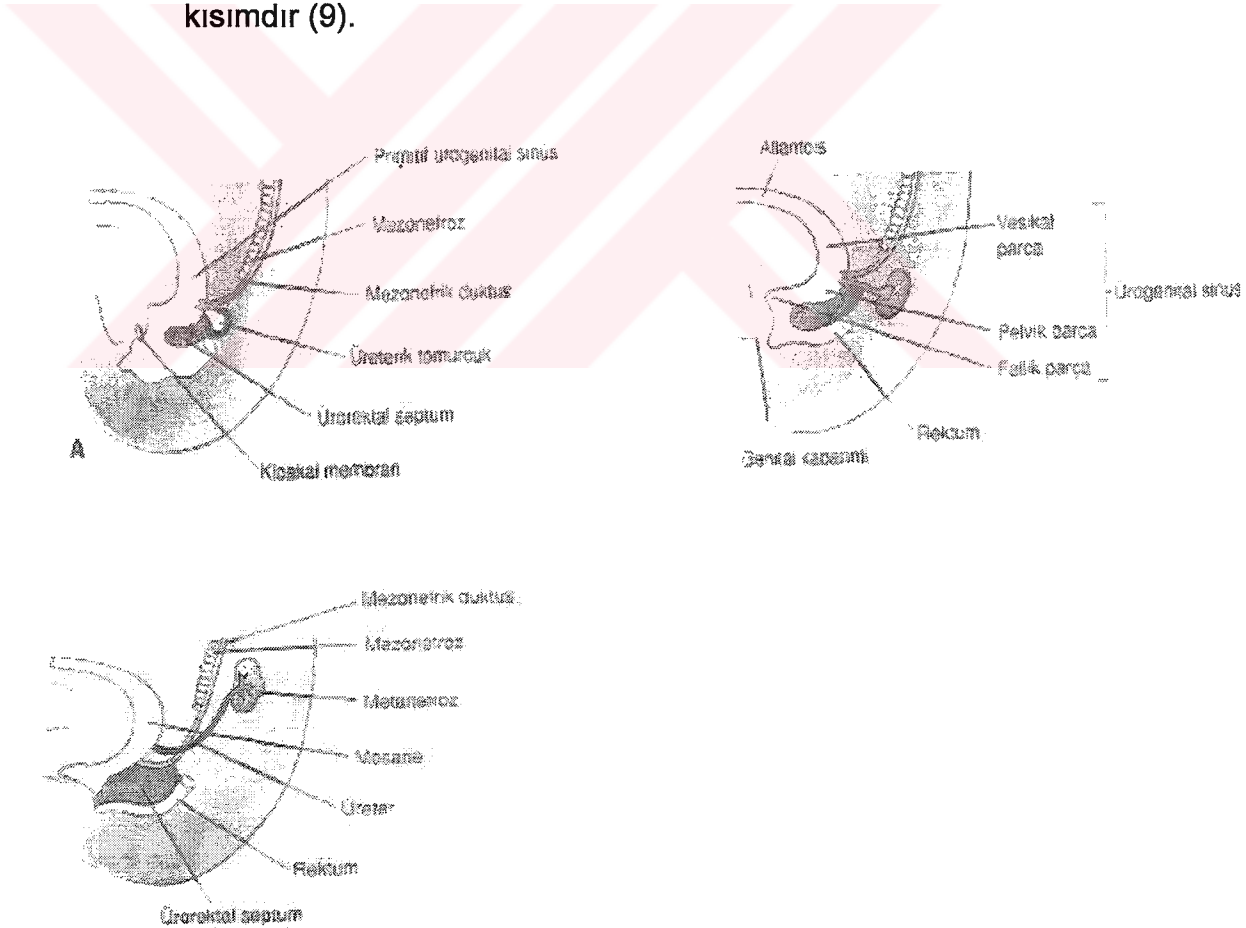
II. GENEL BİLGİLER

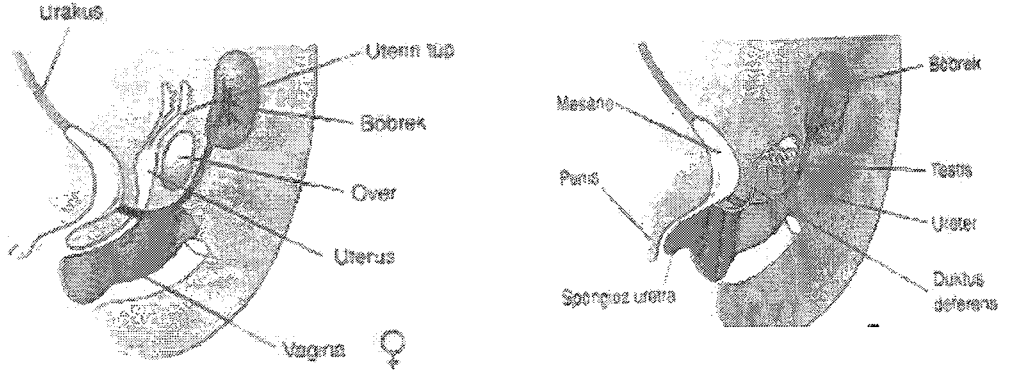
1. Mesanenin embriyolojisi

Embriyonun kaudal ucuna kloaka denir. Kloaka ürorektal septum ile dorsalde rektum ve ventralde ürogenital sinüse bölünür (8,9).

Ürogenital sinüs açıklama yönünden üç parçaya ayrılır:

- 1- Vezikal parça; kranialde yer alır, allantois ile devam eder.
- 2- Pelvik parça; ortada yer alır, erkekte mesane boynundaki üretra, üretranın prostatik parçası ile dişilerdeki üretranın tamamını oluşturan kısımdır.
- 3- Fallik parça; kaudalde yer alan genital tüberküle doğru büyüyen kısımdır (9).





Şekil II-1: Kloakanın ürogenital sinüs ve rektuma bölünmesi izlenmektedir (9).

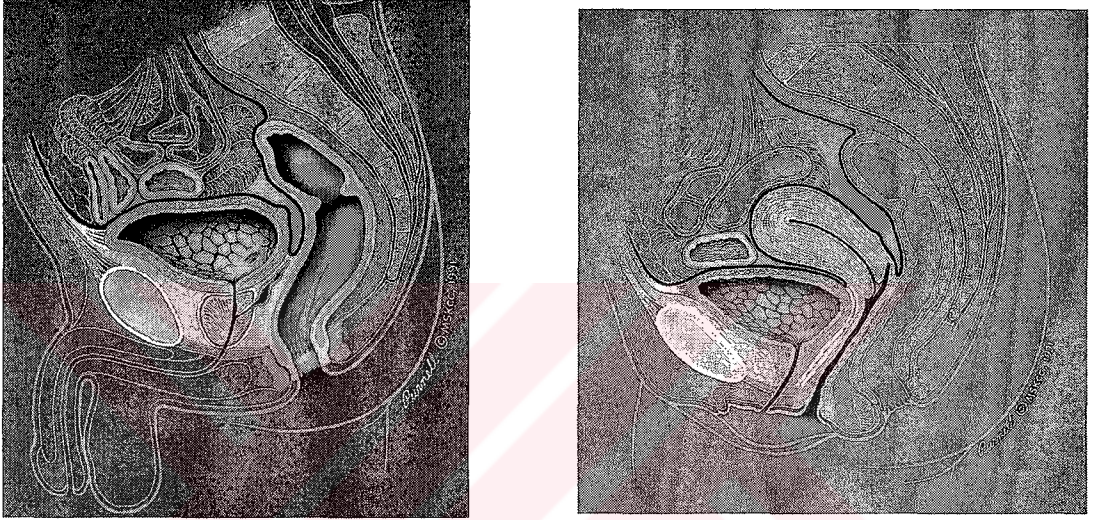
Mesane, esas olarak ürogenital sinüsün vezikal parçasından gelişir, farklı olarak trigon bölgesi mezonefrik duktusların kaudal uçlarından köken alır (8,9).

Mesane epitelü ürogenital sinüsün vezikal (kranial) kısmının endoderminden gelişir. Organ duvarının diğer tabakaları (lamina propria, muskularis propria ve adventisya), splanik mezenşimden gelişirler (8,9). Başlangıçta mesane insanlarda kalıntı bir yapı olan allontois ile devam eder. Embriyolojik gelişim sırasında allantois regrese olur, epitel ile döşeli kalın bir tüp haline gelir, daha sonra kasılır ve urakus adı verilen kalın, fibröz bir kordon haline dönüşür. Urakus mesanenin apeksinden göbeğe kadar uzanır. Yetişkinlerde urakus, median umblikan ligamenti oluşturur, bu ligament anterior karın duvarının posterior yüzünde uzanır, umblikal arterlerin kalıntıları olan, medial umblikal ligamentler arasında yerleşir (8,9).

Mesane genişlediğinde mezonefrik duktusların distal uçları organın duvarına dahil olur, üreterler artık mesaneye ayrı ayrı açılır. Böbreklerin yükselişi sırasında kısmi traksiyona bağlı olarak, üreterlerin açılma yerleri superiora ve laterale doğru çekilir ve üreterler, mesane tabanı boyunca, organa oblik olarak açılır. Mezenterik duktusların açılma noktaları birbirine yaklaşır ve üretranın prostatik parçasına açılır. Mezonefrik duktusların kaudal uçları, ejakulatör duktusları oluşturur. Dişilerde ise mezonefrik duktusların distal uçları dejenere olur (9).

2. Mesanenin anatomisi

Mesane böbreğin süzdüğü idrarı içinde bir süre için biriktiren ve dışarıya atılmasını sağlayan, kas ve zarlardan yapılmış bir kesedir. Yeri, pozisyonu, büyüklüğü ve kapasitesi içinde bulunan idrar miktarı, cinsiyet ve yaşla ilişkilidir (10,11,12). Mesanenin pozisyonu rektum gibi komşu organların doluluk ya da boşluk durumlarına göre de değişir (10,11).



Şekil II-2: Erkeklerde ve kadınlarda mesanenin anatomik pozisyonu (3).

Boş mesane; pelvis ve karın iç organlarının yukarıdan yaptıkları baskı sonucu aşağı ve öne doğru itilerek pelvis minor'da simfisis pubika'nın arkasında bulunur, iç organların yaptıkları baskı sonucu üst yüzünde bir konkavlık meydana gelir (12). Tepesi önde ve biraz yukarıda, tabanı (fundus vezika) da arkada ve aşağıda olan bir üçgen piramit şeklindedir. Bu durumdaki mesanede tepe (apeks vezika), arka-alt (fundus vezika), üst ve iki yan-alt yüz bulunur. Fundus üçgen şeklindedir ve mesanenin genişleme kabiliyeti olan parçasıdır (10,11).

Apeks vezika, simfisis pubikanın hemen yukarısında karın ön duvarına doğru uzanır. Buradan başlayan ligamentum umbilikale medianum, karın ön duvarının arka yüzünde yukarı doğru uzanarak göbeğe gelir. Bu bağ

embriyolojik dönemde mesaneyi allantoise bağlayan ve urakus adı verilen kanalın kapanmasından meydana gelir (10,11,12).

Üst yüz; tepesi önde tabanı arkada bulunan bir üçgen şeklindedir. Erkeklerde mesanenin üst yüzü tamamen peritonla kaplı olup sigmoid kolon ve bir kısım ince barsak kıvrımlarıyla komşudur. Kadınlarda arka tarafta kalan küçük bir bölümü peritonsuzdur. Peritonla kaplı olan kısmının büyük bölümü uterus ile, ön tarafta kalan küçük bölümü de ince barsak kıvrımlarıyla komşuluk yapar (10,11,12).

Yan-alt yüz, biraz da ön tarafa bakar, periton ile örtülü değildir. Simfizis pubika ve pubis kemiklerinin arkasında bulunur (10,12).

Boş mesanenin tümü, oblitere olan arteria umbilikalisin seviyesinin aşağısında olmak üzere pelvis içinde yer alır. Dolu olduğu zaman fundus pek yerini değiştirmez, sadece biraz aşağı doğru iner. Buna karşılık üst yüz, karın boşluğuna girer ve peritonu da beraberinde kaldırır, arka ve yan duvarlarla da küntleşir (10,12).

Dolu mesane; ovoid şekildedir. Normalde mesanede 250-300 ml idrar tutulabilir, fakat bu kapasite 400-500 ml ye kadar ulaşabilir. 350-500 ml sıvı ile normal doluluk durumuna gelir (10,12). Uzun eksenini öne ve yukarı doğru yönelir. Dolu mesanede arka-üst, ön-alt, yan yüzler, taban ve tepe kısımları bulunur (10,11).

Arka-üst yüzü peritonla örtülüdür. Arka kısmı ekskavasyo rektovezikalis aracılığıyla rektumla, ön kısmı da ince barsak kıvrımlarıyla komşudur. Pubisin yukarısında kalan bölümü de peritonu yukarı kaldırması nedeniyle, doğrudan karın ön duvarının arka yüzü ile komşuluk yapar. Bu durumda, simfizis pubikanın hemen yukarısında, peritonu delmeksizin karın ön duvarından mesaneye girilebilir (10,11).

Fundus kısmı, üçgen bir sahada erkeklerde rektuma, fasia rektovezikalis ile tutunur. Bu üçgen sahayı aşağıda prostat, yukarıda plika rektovezikalis, yan taraflarda da duktus deferensler sınırlar. Rektumdan mesaneye atlayan peritona plika rektovezikalis, burada oluşan çıkmaza ise ekskavasyo rektovezikalis denir. Erkeklerde ekskavasyo rektovezikalisin yukarısında kalan bölüm peritonla kaplıdır (10). Kadınlarda mesanenin arka

yüzü, uterus ve vajinaya gevşek bağ dokusu aracılığıyla tutunur ve tamamen peritonsuzdur (10,12). Arka tarafta uterus ve vajinanın üst bölümü ile, arka alt yüzün yukarı kısmı serviks uteri ile komşudur (10,12). Uterus ile aralarında ekskavasyo vezikouterina denilen bir periton çıkmazı bulunur (10).

ÇOCUKLARDA MESANENİN DURUMU:

Çocuklarda ve infantlarda mesane abdomen içinde yerleşir (9,10,11). İnternal üretral orifis, simfisis pubikanın üst kenarı seviyesinde bulunur (10,11). Yaklaşık 6 yaş civarında organ pelvis majore girer. Fakat puberteye kadar pelvis minöre girmez ve pelvik bir organ olmaz (9). Puberteden kısa süre sonra aşağı inerek erişkin pozisyonuna gelir (10).

MESANENİN BAĞLARI

Mesanenin boyun kısmı pubik kemiklerin inferior bölümlerine fibromüsküler doku bantları ile bağlıdır. Bunlar kadınlarda pubovezikal ligament ve puboüretral ligamentin üst bölümü, erkeklerde puboprostatik ligamenttir (11).

Mesanenin tepesini umblikusa bağlayan median umbilical ligament, urakusun kapanmasıyla oluşan bağıdır (10,11,12).

Arterleri; internal iliak arterin dalları olan superior ve inferior vezikal arterlerden beslenir. Obturator ve inferior gluteal arterler de ince dallar verir. Kadınlarda ayrıca uterin ve vajinal arterlerden de ince dallar gelir (10,11).

Venleri; mesanenin venleri mukoza altında, kasların arasında ve dışında bulunan 3 ven ağından gelen kanı toplar (10). Mesanenin ön alt ve arka alt yüzlerinde pleksus venozus vezikalis denilen bir ven ağı meydana getirirler. Bu ven pleksusu önde nervus pudendus ile ilişkilidir (12). Bütün bu ven pleksuslarından başlayan venler vena iliaka internaya dökülürler (10).

Lenf drenajı; mesanenin üst kısmından çıkan lenf damarları eksternal iliak lenf nodlarına, alt kısmından çıkanlar ise internal iliak lenf nodlarına açılırlar. Mesane boynu lenfleri sakral ya da kommon iliak nodlara drene olur (10).

Sinirleri; mesane çevresinde bulunan pleksus vezikalis adı verilen sinir pleksusundan gelir (12). Pleksus vezikalisin sempatik lifleri 11. ve 12. torakal, 1. ve 2. lumbal medulla spinalis segmentlerinden gelir. Sempatik uyarı

muhtemelen mesane kaslarını inhibe, musculus sfinkter vezikayı da eksite eder. Plexus vezikalisin parasempatik lifleri nn. splanknisi pelvisi aracılığıyla sakral parasempatikustan (S 2-4) gelir. Parasempatik uyarı musculus detrusor vezikayı eksite, musculus sfinkter vezikayı da inhibe eder. Mesaneden kaynaklanan gerilme ve ağrı duyuları hem sempatik hem de parasempatik liflerle birlikte seyreder. Ağrı impulsları T11-L2 ve S 2-4 medulla spinalis segmentlerine gelir (10). Mesane duvarlarında intramural sinir ganglionları da vardır (12). Mesanenin dolu oluşunun algılanması ile ilgili duyular sempatik sinirler ile birlikte taşınır (10).

MESANENİN YAPISI:

Mesane duvarı tunika seroza, tunika muskularis, tela submukosa ve tunika mukoza tabakalarından oluşur:

Tunika seroza; mesaneyi örten peritondur. Kadınlarda üst yüz, ekskavasyo vezikouterina'nın arkasında kalan bölümü hariç peritonla kaplıdır. Ayrıca yan yüzlerin üst kısımları da peritonla kaplıdır. Erkeklerde üst yüzün tamamı peritonla kaplı olduğu gibi arka yüzün üst bölümü de peritonla kaplıdır. Tunika seroza, tela subseroza aracılığı ile kas tabakasına tutunur (10).

Tunika muskularis; mesanenin musküler tabakasındaki kaslara detrusor kası denir. Dış, orta ve iç olmak üzere 3 tabakadır. Dış ve iç tabakadaki lifler longitudinal, orta tabakadaki lifler sirküler seyreder (10,11). Orta tabakadaki lifler mesane boynunda yoğunlaşarak musculus sfinkter uretra internusu oluşturur. Musculus sfinkter uretra (M. sfinkter eksterna) musculus transversus perinei profundus'un bir bölümü olup çizgili kaslardan yapılmıştır ve nervus pudendus tarafından innerve edilir (10).

Tela submukoza; mukozaya daha sıkı yapışık, mukozayı kas tabakasına gevşek olarak bağlar. Trigonda bulunmaz (10).

Tunika mukoza; mesanenin iç yüzeyi tunica mukoza ile kaplıdır (10,11). Mukoza üreterlere benzer yapıdadır, ürotelyum ya da transizyonel epitel denilen bir epitele sahiptir, gevşek bağ dokusu yapısında olan lamina propria ile desteklenir (11). Mukoza, tela submukoza ile kas tabakasına gevşek olarak bağlanmıştır. Bu nedenle mesane boşken iç yüzü buruşuk ve

plikalı görünümündedir, dolu iken duvarın genişlemesiyle kaybolurlar (10,11). Ancak tabanda bulunan ve trigonum vezika (Lieutaud üçgeni) denilen bölgede tela submukoza bulunmaz ve buradaki mukoza, kas tabakasına sıkıca yapışıktır (10,11,12). Bu nedenle mesane boşken de dolu iken de bu bölgenin mukozası düz görülür (10,11). Üçgen şeklinde olan trigonum vezikanın üst köşelerine ostium ureterilerle ureterler açılır, üçgenin aşağı köşesinde ise uretranın başlangıcı olan ostium uretra internum bulunur (10,11,12).

3. Mesanenin histolojisi

Mesane, ureter ve renal pelvis benzer yapıya sahiptir; en içte epitelyal tabaka (ürotelyum), dışa doğru lamina propria, düz kas (muskularis propria) ve adventisyadan oluşur. Mesanenin üst yüzü parietal peritonla ilişkilidir ve serozaya sahiptir (8,13,25).

Ürotelyum (transizyonel epitel):

Renal kaliksler, ureterler ,mesane ve uretranın başlangıç segmenti transizyonel epitel ile döşelidir (8,13). Nonkeratinize skuamöz epitel ile psödostratifiye kolumnar epitel arasında histolojik görünüme sahip olduğu için bu isim verilmiştir. Histologların ve patologların çoğu ürotelyum terimini daha çok tercih etmektedir (8).

Ürotelyumun kalınlığı distansiyon derecesine ve anatomik lokalizasyona göre değişir (8). Minör kalikslerde iki sıralı olarak başlar ve artarak ureterlerde 4-5 sıralı olur, boş mesanede 6 ya da daha fazla sıralı hale gelir, mesane dolu olduğu zaman üç sıralı görülebilir (8,13,25).

Epitel üç bölümde incelenebilir; süperfisial hücreler, intermedier hücreler ve bazal hücreler (4,8,13).

Süperfisial hücreler tek sıralı, büyük, eliptik hücrelerdir, abondan eozinofilik sitoplazmalıdır, şemsiye hücreleri olarak da isimlendirilir (4,8). Apikal yüzeylerinin görünümü kubbe şeklindedir (13). Binükleuslu olabilirler. Bu hücrelerin varlığı ürotelyumun normal olduğunun göstergesi olabildiği gibi

biyopsi ya da cerrahi işlem sırasında dökülmüş de olabilirler, karsinom üzerinde şemsiye hücreleri görülebilir. Şemsiye hücrelerinin varlığı ya da yokluğu malignite işareti değildir (8). Şemsiye hücreleri, displastik olarak yanlış değerlendirilmemesi gereken bir nükleer atipiyeye sahip olabilirler. Şemsiye hücrelerinin yüzeyi üroplakinler denen eşsiz bir protein ailesinin oluşturduğu “asimetrik ünit membranı” olarak bilinen trilaminer rijit membrandan oluşur (15).

Intermedier hücre tabakası kontrakte mesanede beşten fazla sıralı olabilir, uzun eksenleri bazal membrana diktir (8). Bu hücreler küboidal ya da kolumnar şekilli, ince kromatinli, orta derecede abondan sitoplazmalı, sitoplazma sınırları belirgin hücrelerdir (4,8).

Bazal tabaka küboidal hücrelerden oluşur, ince fakat devamlı bir bazal membran üzerine oturur (4,8).

Bütün normal ürotelyal hücreler glikojen içerebilir, fakat yalnız superfisial hücreler bazen müsikarminofiliktir (8).

Ürotelyumun pek çok benign morfolojik varyantları vardır. Başlıcaları Brunn adaları, sistitis sistika ve skuamöz ve glandüler metaplazidir (8).

Brunn adaları yüzey epitelinin alttaki lamina propriaya invajinasyonlarıdır. Bazen yüzeyle devamlılığı kaybolabilir, lamina propriada solid adalar şeklinde görülür, hücresel debri ve müsin birikimi sonucu kistik hal alabilir, bu durumda sistitis sistika terimi kullanılır. Bazen epitel glandüler metaplaziye uğrar, sistitis glandülaris denilir. Brunn adaları, sistitis sistika ve glandülaris normal histolojik varyantlar ya da eski inflamatuvar süreçlerin rezidüel etkisi olarak görülebilir, premalign değişiklik değildir. Bu değişikliklerden biri ya da tümü mesane kanserlerinde biyopsi spesmenlerinde, sıklıkla bulunur, fakat birliktelikleri rastlantısal olabilir ya da kanser kendisi lokal inflamatuvar reaksiyon oluşturarak onların gelişmesine sebep olabilir (8).

Skuamöz ve glandüler metaplazi enfeksiyon, taş, divertikül ya da sık kateterizasyon gibi kronik inflamatuvar uyarılara cevap olarak gelişir. Skuamöz metaplazi özellikle trigon bölgesinde görülür, kadınlarda sıktır. Glandüler metaplazi sistitis glandülaris şeklinde mesane ekstrofisinde de gelişebilir.

Burada epitel mukuslu goblet hücreleri içeren uzun kolumnar hücrelerden oluşur (8).

Lamina propria; zengin vasküler ağ, lenf damarları, duyuşal sinir uçları ve bir miktar elastik liflerin bulunduğu bağ dokusundan oluşur (8,14). Yüzeye yakın alanda daha dens, derin kısımda daha gevşek bir bağ dokudur. Kalınlığı distansiyon derecesi ile değışir ve genellikle mesane boynu ve trigon bölgesinde daha incedir (8,25).

Lamina proprianın orta bölümünde orta çaplı arterler ve venler seyreder, genellikle bu damarlarla birlikte ince düz kas demetleri görülür. Bu demetler muskularis propria ile bağlantılı değıl, izole ince bir kas tabakasıdır. Nadiren bu kas lifleri lamina propria içinde devamlı bir kas tabakası şeklinde bulunur ve gerçek bir muskularis mukoza oluşturur. Bu kas demetleri mesane tümörlerinin invazyon derinliğini değılendirmede muskularis propria ile karıştırılmamalıdır (4,8).

Muskularis propria; içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler olmak üzere üç tabakalı düz kaslardan oluşur. Bu tabakalar en iyi mesane boynunda görülebilir (4,8,25). Diğer alanlarda longitudinal ve sirküler tabakalar karışık düzenlenmiştir (4,8,13). Kontrakte mesanede kas lifleri nisbeten kaba bantlar şeklindedir, birbirlerinden bağ dokusu ile ayrılır. Bağ doku içinde kan damarları, lenfatikler ve sinirler bulunur (8). Nöral ya da vasküler yapılarla ilişkili olan paraganglia adaları görülebilir (4,8). Bu hücreler küçük, veziküler nükleuslu ve berrak ya da granüler sitoplazmalıdır, invaziv karsinom ile karıştırılmamalıdır. İmmunohistokimyasal boyamalarda sitokeratin negatif, kromogranin pozitifler (8).

Diğer tabakalar gibi muskularis proprianın kalınlığı da distansiyon derecesi ile, yaş ile ve hastadan hastaya değışebilir. Mesane duvar kalınlığı boş iken ortalama 2.76 mm, dolu iken 1.55 mm dir (8).

Tümörlerde evreleme amacı ile muskularis propria yüzeyel ve derin (T2 ve T3a) olmak üzere iki segmente ayrılmıştır. Bu ayrımı yapmak için kullanılan anatomik belirteç yoktur, bu nedenle kas tabakasının kalınlığı ölçülerek yapılmalıdır (8).

Adventisya; mesane duvarının dış katı mesanenin üst yüzünde peritoneumdan meydana gelmiştir. Mesane duvarının ön alt ve arka yüzlerinin dış katı bağ dokusundan meydana gelmiştir (12).

4. Mesane tümörlerinin epidemiyolojisi ve prognozu

Mesane tümörlerinin insidansı endüstriyel ve gelişmiş ülkelerde artmakta iken mortalite oranı değişmemekte hatta bir miktar gerileme göstermektedir (16). Mesane tümörleri Avrupa ve Amerika'da ürogenital tümörler arasında prostat kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülür (5,18). Bizde ise prostat karsinomu ikinci sıradadır. Bölgesel farklılıklar göstermekte olup değişik çalışmalarda kanserler arasında 7. ila 11. sıklıkta bildirilmiştir (1,5).

Anabilim Dalımız tarafından yapılan istatistiksel çalışmada Isparta yöresinde 1998-2001 yılları arasında malign tümör tanısı alan 649 olgu organ ve cinsiyet dağılımları açısından araştırılmış ve mesane karsinomu erkeklerde en sık görülen malign tümör olarak tespit edilmiştir (19).

Mesanenin ürotelyal karsinomu genitoüriner sistemin en yaygın malignitesidir ve batı ülkelerinde erkeklerde beşinci en yaygın kanserdir (20). Ürotelyal karsinom, mesanenin tüm primer tümörlerinin yaklaşık %90'ını oluşturur (4). Vakaların %70'ten fazlası mukozal tabakada lokalize (pTa) ya da muskularis propriaya invazyon yapmaksızın lamina propriaya invaze (pT1) olan papiller superfisial karsinomlar olarak bulunur (20,80). Batı ülkelerinde mesane tümörlerinin en yaygın tipi noninvaziv papiller tümördür, tüm primer mesane tümörlerinin yaklaşık %45'ini oluşturur (21). Kas invazyonu gösteren mesane kanseri daha az yaygındır fakat bu hastalıktan ölümlerin yaklaşık %80'ini oluşturur (4). Yüzeyel tümörlerde ise transüretal rezeksiyon (TUR) sonrası rekürrens oranı %60-80'dir (2).

Mesane tümörleri erkeklerde kadınlardan daha yaygındır, oran 2-4 erkeğe 1 kadın şeklindedir (2,4). Sağlık Bakanlığı'nın 1993-1994 yılları istatistiklerine göre ülkemizde erkek kadın oranı 7,5:1 olarak saptanmıştır

(22). Hayatın ilk beş dekadında nadirdir, sonra yaşla birlikte insidansında artış gözlenir. Olguların çoğu 50 yaş üzerindedir, fakat daha genç erişkinlerde ve çocuklarda da gelişebilir. Çocuklarda ortaya çıkanlar düşük gradeli, yavaş seyirli olmaya eğilimlidir, fakat bazen bu yaş grubunda oldukça agresif örnekler kaydedilmiştir (4). Mortalite hızı sosyal statü azaldıkça artar. ABD’de insidans beyazlarda zencilerden daha yüksektir (4,23). Fakat tanı konulduğunda beyazlara göre zencilerde daha fazla yaygınlık gösterir ve daha agresif histolojileri nedeniyle daha kötü prognoza sahiptir. Zencilerde daha düşük sosyoekonomik durum, daha az eğitim almaları ve daha fazla sigara içme eğilimi gibi sebepler düşünülmüştür. Ayrıca skuamöz hücreli karsinomlar ve adenokarsinomların çoğu siyahlarda ortaya çıkar, bunların saf ürotelyal tümörlere göre sürvisi daha kötüdür ve hastalık daha ileri evrededir (23).

Mesane tümörleri karsinojenlerin etken olduğu meslek hastalıklarındandır. Ürogenital tümörlerden prognozu en iyi olanlardandır (2).

5. Mesane tümörlerinin etyopatogenezi

ETYOLOJİ

Endüstriyel meslek ve mesane kanseri arasındaki ilişki ilk kez 1895’te Almanya’da anilin boya işçilerinde tanınmıştır. Boya-ilaç endüstrisinde önceleri boyanın kendisinin tümöre neden olduğu düşünülmüş, fakat daha sonra bazı ara ürünlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir. α ve β naftilamin benzidin, 4 aminodifenil ve ortotoluidinin metabolik ürünlerinin vücutta inhalasyon, sindirim ya da deri yoluyla absorbe edilerek karsinojenik olduğu bilinmektedir (2). Mesane kanserli hastaların % 20 den fazlası işyerinde aromatik aminler, polisiklik hidrokarbonlar ya da nitrozaminler gibi karsinojenlere maruz kalmıştır (16).

Mesleki tümörler, spontan olanlara göre daha erken yaşlarda ortaya çıkar ve karakteristik özelliklerinden biri kimyasallara maruz kalma ile

tümörün klinik bulguları arasında bazen 20 yıl ya da daha fazla süren bir indüksiyon periyodunun olmasıdır. Gros olarak ve mikroskopik olarak endüstriyel tümörler spontan olarak gelişen tümörlerden farklı değildir (2).

Mesane tümörleri ekzojen ve endojen karsinojenlerle indüklenir (16). Boya, gaz, deri, lastik ve petrokimya tesislerinde çalışanlar, rafineri işçileri, lağım işçileri ve laboratuvar teknisyenleri gibi ekzojen karsinojenlerle temasta bulunanlar riskli gruplardır (2).

Karsinojenler:

- 1- Kimyasal Karsinojenler: Amino kökenli aromatik hidrokarbon, beta naftilamin, 2 naftilamin, benzidin, ksenilamin, 4-nitro-difenil, 4-aminobifenil, 2-asetil aminofluran gibi endüstride kullanılan maddelerdir (2).
- 2- Triptofan Metabolitleri (alfa-aminofenol, 3 hidroksi kynurenin ve türevleri): Ekzojen kimyasal karsinojenlerle benzerliği vardır. Triptofan ve endüstriyel aminler karaciğerde ortoaminofenole metabolize olur ve böbrekten atılır. İdrarda Beta-glukronidaz ile parçalanıp ortofenol serbest kalır (2). Mesane tümürlü hastaların idrarında normal bireylere göre bu karsinojen fazla miktarda bulunmuştur (2,24). Endojen karsinojenlerin tümör oluşumunda kısmen ya da tamamen sorumlu olduğu düşünülmüştür (24).
- 3- Fenasetin İçeren Analjezikler: Bunların artmış tüketiminin ciddi renal hasar ve renal papiller nekroza yol açtığı iyi bilinmektedir. Ürotelyal tümör gelişiminden de sorumludur. Tümörlerin çoğu üst üriner sistemde ortaya çıkar (2,24). Fenasetin tek başına diğer analjezik karışımlarına göre daha aktif karsinojendir, bir anilin ürünüdür ve ortoanilo fenolik metabolitleri üretir (24).
- 4- Sigara Kullanımı: Sigara içimi major ekzojen nedendir (16). Sigara kullananlarda tümör nüksü, oluşumu ve ilerlemesi artmaktadır. Sigara içenlerin %50'sinde üriner karsinojenik triptofan metabolitlerinin ve nitrozaminlerin idrarla atılımı artmaktadır. Arylamin içeren sigara kullanımı ile direkt ilgisi olduğu sanılmaktadır (2).

- 5- Kahve: Kahve içen erkekler 1.24, kadınlar 2.58 kat daha risklidir. Sigara ve yapay tatlandırıcılarla birlikte alındığında ise risk artar (2).
- 6- Yapay Tatlandırıcılar: Sakkarin ve sodyum siklamid tümör oluşumuna primer sebep olmaktan ziyade katkıda bulunmada rol oynayabilirler (24). Etkileri tartışmalıdır (2).
- 7- Kronik İrritasyon: Taşların direkt karsinojen etkisinden ziyade mukozal iritan olarak sekonder rol aldığı düşünülmektedir (24). Taş ve enfeksiyonun mukozal irritasyonu sonucu epitelde skuamöz metaplazi, glandüler metaplazi, malakoplaki gelişebilir ve bunlardan skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom gelişebilir (2). Mesane ekstrofisinde de özellikle deformiteyi düzeltici cerrahiden sonra tümör gelişebilir (24). Mesane divertiküllerinde ve uzun süre kateterli kalan hastalarda tümör gelişebilir. Divertikülde ürostaz ve enfeksiyon irritasyonuna bağlı olarak epitelyal metaplazi sıklıkla görülür. Divertikül zemininde skuamöz hücreli karsinom gelişme olasılığı mesanenin kendisinden daha sıktır. Ayrıca patent urakuslularda adenokarsinom gelişebilir (2).
- 8- Enfeksiyon: Şistozomiyazis, Mezopotamya ve Nil havzasında, kuzey Afrika ülkelerinde ve Arap yarımadasında sık görülen bir paraziter hastalıktır, epitelde metaplastik değişiklikle skuamöz hücreli karsinom oluşturmaktadır. Bakteriyel olarak Proteus ve E. Coli, viral olarak da RNA virüs sorumlu tutulmaktadır (2). Bazı çalışmalarda mesane karsinomlarında Human Papilloma Virüs tip 16 ve 18 tespit edilmiştir (90).
- 9- Siklofosfamid ve Busulfan: Uzun süre yüksek dozlarda kullanıldığında epitel DNA'sını etkileyerek hiperplazi ve hiperkromaziye neden olmaktadır (2).
- 10- Radyasyon: Pelvik organlara radyoterapinin komplikasyonu olarak epitelyal ya da konnektif doku tümörleri bildirilmiştir (24).

- 11- Balkanlarda endemik nefropati ve arsenik zehirlenmesi çevresel sebeplerdendir (16).
- 12- Nöropatik mesane disfoksiyonu da sebep olarak bildirilmiştir (16).

HISTOGENEZ

Üroepitelde malign değişim, birçok etkenin birlikte olmasına ve karsinojenin uzun süreli etkisine bağlıdır (2). Mesane tümörleri ekzojen yada endojen karsinojenlerle indüklenir (16). Endüstriyel maddelerle tümör geliştiği görüşü 1956'da Perkins tarafından öne sürülmüştür. Birçok deneysel çalışma ile desteklenmiştir. Ekzojen karsinojenler idrar ile atılırken son ürün ortofenol ile epiteli etkiler. Endojen olarak da Triptofan ve Nitrozamin son ürünleri benzer etki gösterir. Kimyasal karsinojenlerin hücre DNA'sında başlattığı biyokimyasal değişiklikler promotorlar ile malign hücreye değişir ve bu hücrelerin çoğalmasıyla tümöral kitle oluşur (2). Karsinojenin alınması ve tümörün klinik bulgularının ortaya çıkışı arasında uzun bir indüksiyon periyodu vardır (2,24). En az 10-30 yıl geçmesi gerekir. Kimyasal karsinojenlerin uzun süreçte etkileri mesane karsinomunun multisentrik oluşunu da açıklar (2).

KARSİNOGENEZ MEKANİZMASI:

1938'de β naftilamin ile beslenen köpeklerde mesane tümörlerinin oluşturulabilmesinden sonra tümör oluşumundan sorumlu ajanların identifiye edilmesi amacıyla birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Deney hayvanlarında karsinogenezin evreleri araştırılmıştır (24). Bunlar:

1) Hücrelerin latent tümör hücrelerine irreversibl olarak dönüştüğü inisiasyon evresi: Kimyasal karsinojenler normal hücrede biyokimyasal değişiklikleri başlatırlar, yalnızca inisiyatör görevi yaparlar (2,24). İnisiyasyon tek bir karsinojenin yüksek doz, muhtemelen çok kısa süre içinde alınması ile ya da tek karsinojenin ya da multipl ajanların düşük dozlarda alınması ile başlar (24).

2) Hücrelerin stimüle edildiği ve tümör hücrelerine bölündüğü promosyon evresi: Uyuyan malign hücrelerden mesane kanseri gelişmesini kolaylaştırırlar. Bunlar triptofan metabolitleri, yapay tatlandırıcılar vs. (2,24).

N-metil-N-nitrozüre ve N-butil-4 (4-hidroksibutil) nitrozamin gibi bazı maddeler ratlara tek doz verilmiş ya da uzun süre içinde düşük dozlarda verilmiş ve her ikisi de inisiyatorlar ve promotörler olarak rol oynamıştır. Deneylerde tümörün insidensinin inisiyatorun dozu ile ilişkili olduğu fakat promotörün miktarı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Taşlar irritan olarak epitelyal hiperplaziye tümör gelişimine ilave bir uyarıya sebep olabilir fakat kendileri tümör promotörleri olarak görev almazlar. Sigara içimi ve triptofan metabolitlerinin salınımı gibi faktörlerle düşük dozlarda da promosyon olabilir. (24).

3) Propagasyon evresi: Hücrelerin hızla çoğalmasına, üremesine ve yayılmasına neden olurlar. Travma, mesane taşı, mesanede yabancı cisim, üriner sistem enfeksiyonu vs. (2).

Dünyanın bazı bölgelerinde endemik olan şistozomiyazisin karsinogenezdeki rolü: Şistozoma hematobium enfeksiyonu ve mesane kanseri gelişimi arasındaki ilişki için çeşitli mekanizmalar düşünülmüştür (90). Şistozoma enfeksiyonu sırasında mesanede nitrozaminler üretilir, ayrıca yumurtaları mesane duvarında irritan etki yapar ve daha sonra epitelyal proliferasyonu uyarır (24). Bazı yazarlara göre organizma ürotelyumda yaptığı kronik irritasyon yoluyla bazı çevresel karsinojenlerin mutajenik etkilerini ortaya çıkarır (90).

6. Mesane tümörlerinde genetik değişiklikler

Mesane tümörü ailesel bir hastalık olarak düşünülmemektedir. Bununla birlikte multipl vakalar olan aileler tanımlayan çok sayıda rapor vardır. Herediter nonpolipozis kolon kanserli ailelerde üreter ve renal pelvis ürotelyal karsinomu için artmış risk vardır, ancak mesane kanseri için risk artmamıştır. Ayrıca bazı epidemiyolojik çalışmalar hastaların birinci derece akrabalarında 1.5-2 kat artmış risk ile, ürotelyal karsinomların famiyal

komponenti olduğunu göstermişlerdir. Ürotelyal karsinomlu bir ailede gösterilen tek genetik değişiklik t(5;20) (p15;q11) translokasyonudur. En azından iki bireyi etkilenmiş olan 30 ailede hiçbir kromozomal değişiklik bulunamamıştır. İlginç olarak sporadik ürotelyal karsinomlu hastalar kontrol grubundan daha yüksek mutajen sensitivitesi gösterirken hereditör mesane kanserli hastalarda mutajen sensitivitesinde artış olmadığı gösterilmiştir. NAT2 ve GSTM1 gibi çeşitli detoksifiye edici enzimlerin polimorfik varyantları için az miktarda artmış mesane kanseri riski gösterilmiştir (1).

Kromozomal anormallikler: İnvaziv olarak gelişen ürotelyal mesane kanserlerinde çok sayıda farklı kromozomal bölgeleri etkileyen genetik ve moleküler değişiklikler bulunmuştur, fakat normalden malign ürotelyuma geçiş net anlaşılamamıştır (1,37). Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH) nisbeten yeni bir moleküler sitogenetik yöntemdir, genetik kayıpları ya da artışları tespit eder (1,38). CGH kullanılan çalışmalarda invaziv mesane kanserinde 7-10 değişiklik tanımlanmıştır. Bu tümörlerdeki sitogenetik değişiklikler 2q, 5q, 8p, 9p, 9q, 10q, 11p, 18q ve Y kromozomunda kayıplar ve 1q, 5q, 8q ve 17q artışlarıdır (1). Süperfisiyal ya da invaziv, ürotelyal karsinomların çoğunda genomik kararsızlığı destekleyen birçok genetik mutasyon vardır. bu kararsızlık sıklıkla kromozomal seviyede ortaya çıkar (37). Kromozom 9q heterozigosite kaybı hem yüzeysel hem de invaziv tümörlerde görülürken, 3p, 5q ve 17p nin heterozigosite kaybı genellikle invaziv tümörlerde bulunur (4). Yüksek evreli tümörlerde çok sayıda genomik değişiklik sonucu daha yüksek derecede genetik kararsızlık bulunur (38).

p16 (CDKN2A) ve p15 (CDKN2B) kodlayan genler 9p21 kromozomunda lokalizedir, mesane kanserinin bütün tiplerinde heterozigot ve homozigot delesyonlarda sıklıkla etkilenen bir bölgedir. 9p21 ve p15/p16 değişiklikleri noninvaziv low grade neoplazmlar, invaziv ya da high grade tümörler ile eşit sıklıkta hatta daha sık görülür (1).

H-ras, mesane kanserinde önemi bilinen ras gen ailesinin tek üyesidir. H-ras mutasyonları 12, 13 ve 16 kodonları içinde spesifik değişikliklerle sınırlıdır. H-ras mutasyonları tümör grade ve evresi ile açık bir ilişki olmaksızın %45'ten fazla mesane kanserinde bildirilmiştir (1).

Kayıplar		Artışlar	
Bölge	Sıklık (%)	Bölge	Sıklık (%)
1p22	15	1p21	16
2p10	15	5p11	12
3p13-14	13-48	7	19
4p10	14	8q10	17
5q11	19		
6q10	19		
8p21	23		
9	40-50		
10	14		
11p11	27		
13q14	30		
15	12		
16	12		
17p	10-70		
18	14		
22p10	12		

Tablo II-1: Ürotelyal karsinomda görülen kromozomal değişiklik bölgeleri (37).

7. Mesane tümörlerinin sınıflandırılması

1994 yılında Murphy ve arkadaşları tarafından yapılan mesane tümörlerinin genel histolojik sınıflaması (32):

1- Epitelyal Tümörler:

a. Değişici Epitel Hücreli Karsinom (DEHK)

i. Papillom

1. inverted

2. ekzofitik

ii. Karsinom

1. low grade

2. high grade

iii. karsinoma in situ

b. DEHK varyantları

i. Gland benzeri lümen içeren DEHK

ii. Yuvalanma tipinde DEHK

iii. Sarkomatoid tip

iv. Mikropapiller tip

v. HCG ile birlikte DEHK

vi. İgci hücreli stromalı/ osteoklastik dev hücreler içeren/ berrak/ hepatoid/ rabdoid hücreler içeren DEHK

c. Skuamöz Hücreli Karsinom

i. Verrüköz karsinom

d. Mikst karsinom

e. Adenokarsinom

f. Taşlı yüzük hücreli karsinom

i. Berrak hücreli karsinom

ii. Villöz tümör

g. Küçük hücreli karsinom

h. Karsinosarkom

i. Nadir tümörler

i. Karsinoid tümör

- ii. Malign melanom
 - iii. Lenfoepitelyal karsinom
 - iv. Plazmasitoid karsinom
 - v. Dev ve içsi hücreli karsinom
 - vi. Rabdoid tümör
- 2- Nonepitelyal tümörler
- 3- Mezenkimal tümör
- a. Benign
 - b. Malign
- 4- Feokromasitoma (paraganglioma)
- 5- Lenfoma
- 6- Plazmositoma
- 7- Germ hücreli tümör

Amin ve ark. tarafından 2003 yılında modifiye edilen mesane neoplazmlarının klasifikasyonu (26):

1- Ürotelyal (Transisyonel) hücreli neoplazi

- a. Benign
 - i. Transizyonel papillom (WHO/ISUP, 1998; WHO, 1973, grade 0)
 - ii. Inverted papillom
- b. Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (WHO/ISUP,1998; WHO 1973, grade 1)
- c. Malign
 - i. Papiller
 - 1. Tipik, noninvaziv
 - 2. Tipik, invaziv
 - a. Varyant
 - i. Skuamöz veya glandüler diferansiasyon
 - 3. Mikropapiller

ii. Nonpapiller

1. Karsinoma in situ

2. Invaziv karsinom

a. Varyantlar

i. Yanıltıcı benign özellikler

1. Yuvalanma paterni (von Brunn adalarına benzer)
2. Küçük tübüler patern
3. Mikrokistik patern
4. Inverted patern

ii. Skuamöz diferansiasyon

iii. Glandüler diferansiasyon

iv. Mikropapiller histoloji

v. Sarkomatoid histoloji (sarkomatoid karsinom)

vi. Ender sitoplazmik özellikler gösteren ürotelyal karsinom

1. Berrak hücreli
2. Plazmositoid

vii. Sinsityotrofoblastlar içeren ürotelyal karsinom

viii. Ender stromal reaksiyonlar

1. Psödosarkomatöz stroma
2. Stromal osseöz ya da kartilaginöz metaplazi
3. Osteoklast tipi dev hücreler
4. Belirgin lenfoid infiltrat

2- Skuamöz hücreli karsinom

a. Tipik

b. Varyant

i. Verrüköz karsinom

- ii. Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
- iii. Sarkomatoid karsinom

3- Adenokarsinom

a. Anatomik varyantlar

- i. Mesane mukozası
- ii. Urakal
- iii. Ekstrofi ile
- iv. Endometriozisden

b. Histolojik varyantlar

- i. Tipik intestinal tip
- ii. Müsinöz (kolloid içeren)
- iii. Taşlı yüzük hücreli
- iv. Berrak hücreli
- v. Hepatoid
- vi. Yukarıdaki paternlerin birlikteliği (adenokarsinom, NOS)

4- Mikst hücreli tümörler

5- Andiferansiye karsinom

- a. Küçük hücreli karsinom
- b. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- c. Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
- d. Dev hücreli karsinom
- e. NOS

6- Metastatik karsinom

8. Ürotelyal karsinom

A) Lokalizasyon:

Mesane tümörlerinin % 95'ten fazlası epitelyaldir (2). Mesanenin tüm primer tümörlerinin yaklaşık % 90'ı ürotelyal karsinomdur (2,4). Tümörler tek ya da multipl olabilir (24). % 25-40 multifokaldır. Melicow prekanseröz epitelyal değişikliklerin tümör çevresinde sıkça görüldüğünü ve multifokal görünüm ve rezidülerin buradan geliştiğini bildirmektedir (2). Multifokalite eksfoliye olan tümör hücrelerinin dökülmesine ya da tüm ürotelyumun karsinojenik uyarılara hassasiyetine bağlı olabilir. Multifokalitenin monoklonal orijini öne sürülmektedir. Multifokalite tümör hücrelerinin intraluminal dağılımını ya da intraepitelyal migrasyonunu yansıtabilir. Bu orijinal klonun yayılımını sağlayan ve multifokal tümörleri oluşturan sitokinler ve büyüme faktörlerinin salınımı sonucu olabilir (27). Trigonda ve üreter orifisleri ya da posterolateral duvarda sık olmak üzere herhangi bir bölgede gelişebilir (24). Yaklaşık vaka sayısı 1000 olan bir çalışmada tümör lokalizasyonu şu şekilde gösterilmiştir (4):

- % 37 yan duvarlar,
- % 18 arka duvar,
- % 12 trigon,
- % 11 boyun,
- % 10 üreter orifisleri,
- % 8 tavan,
- % 4 ön duvar.

Divertikül içinde tümör gelişebilir. Üreter orifislerinde lokalize olduğu zaman bir veya her iki üreterde kısmen ya da tamamen tıkanmaya yol açarak hidronefroz ve pyelonefrite neden olabilir (4).

B) Makroskopik Görünüm:

İnfiltratif karsinomlar gros olarak papiller, polipoid, nodüler, solid, ülseratif ya da transmural diffüz görünümde olabilir (1). Papiller tümörler karnabahar gibi olup ince bir sap ile duvara tutunur. Sistoskopide su ile uçuşan kırmızı villöz uzantılar halindedirler. Solid tümörler sesildir ve sert nodüller oluşturur, mesane duvarını değişen derinliklerde infiltre eder, yüzeyleri ülserovejetan olup ortaları genellikle nekrozedir (24). Pedikül olmayıp yüzeyinde kanamalar olabilir (2).

Solid invaziv komponentli papiller bir lezyonda genellikle mesane duvarında tümörün korunun olduğu bölgede infiltrasyon ve kalınlaşma vardır. İn situ tümörler sistoskopide görülen mukozal kızarıklık alanlarında tanınabilir ve doku spesmeni örneklendiğinde sıklıkla altında kapiller dilatasyon görülür. Bazen yalnız mikroskopik olarak bulunabilen in situ hastalıklarda gros olarak mesane mukozası normal görülebilir (24).

C) Mikroskopik görünüm:

Ürotelyal karsinomun mikroskopik görünümü tümörün 4 spesifik özelliği ile ilişkilidir. Bunlar; büyüme paterni, hücre tipi, diferansiasyon derecesi (tümör grade'i) ve invazyon derinliğidir (24).

Tümörün büyüme paterni ekzofitik ya da endofitik olabilir ya da her ikisi kombine olabilir. Ekzofitik olduğunda papiller (santral fibrovasküler korları vardır) ya da solid (nodüler) görünümündedirler. Endofitik büyüme olduğu zaman, özellikle iyi diferansiye ise, lamina propriada nestler oluştururlar ve von Brunn adaları ve sistitis glandularis ya da sistika ile karışabilirler (4).

Mesane tümörlerinin %90'dan fazlasında hücre tipi ürotelyal hücredir, değişen derecelerde skuamöz ya da glandüler değişiklikle birlikte olabilir. Fokal metaplazi alanlarını gerçek skuamöz karsinom ya da adenokarsinomdan ayırt etmek gerekir (24). Komşu ürotelyumda karsinoma in situ içeren intraepitelyal neoplazi yaygındır. Bazen mukoid sitoplazmik inklüzyonlar bulunabilir (1).

Karsinomlar nükleer anaplazi ve yapısal anormalliklerin derecesine göre low grade ve high grade olarak derecelendirilir (1).

Stromal invazyon iki evrede değerlendirilebilir; lamina propria invazyonu ve kas tabakası invazyonu (4). Erken invaziv ürotelyal karsinomlarda invazyon odakları papilla korlarında ve/veya lamina propriada nestler, klüstürler ve tek tek hücreler şeklindedir. İnfiltratif ürotelyal karsinomda ise spesifik özellikler yoktur ve infiltratif koheziv hücre nestleri görülür, buradaki hücreler orta derecede ya da abondan amfofilik sitoplazmalı, büyük hiperkromatik nükleusludur. Nükleus pleomorfik ve düzensiz konturludur. Nükleol değişkendir; tek ya da multipl küçük nükleol olabilir ya da büyük eozinofilik nükleol bulunabilir. Belirgin pleomorfizm odakları, bizar ve multinükleuslu tümör hücreleri görülebilir. Mitoz yaygındır, çoğunluğu atipik formdadır (1).

Olguların çoğunda tümör çevresi stromada değişen derecelerde lenfositik infiltrat ve buna eşlik eden plazma hücreleri görülür. Nadiren nötrofiller ve eozinofiller belirgin olur (1,4).

Tümör adaları çevresinde vasküler invazyonla karıştırılmaması gereken retraksiyon boşlukları görülebilir (1,4).

D) Ürotelyal Karsinomun Histolojik Varyantları:

-Skumöz diferansiasyon gösteren infiltratif ürotelyal karsinom: Skumöz diferansiasyon hücreler arası köprüler ya da keratinizasyon varlığı ile tanınır, mesanenin ürotelyal karsinomlarının %21'inde ortaya çıkar. Grade ve evre ile ilişkili olarak sıklığı artar. Genellikle yüksek gradeli tümörlerle birlikte olduğu için radikal sistektomi uygulanan hastalarda kötü bir prognostik faktördür. Skumöz diferansiasyon radyasyon tedavisine ve muhtemelen sistemik kemoterapiye de kötü cevap habercisidir (1).

-Glandüler diferansiasyon gösteren infiltratif ürotelyal karsinom: Skumöz diferansiasyondan daha az görülür, mesane ürotelyal karsinomlarının yaklaşık %6'sında bulunur. Tümör içinde gerçek glandüler boşlukların varlığı ile tanınır. Bunlar tübüler yapılar ya da müsin sekrete eden enterik glandlar olabilir. Kolloid-müsinöz paternde; ekstrasellüler müsin içinde yüzen hücre adaları görülür, bazen taşlı yüzük hücreleri bulunabilir. Nekroz

ya da artefakt nedeniyle oluşan psödoglandüler boşluklar, glandüler diferansiasyon olarak değerlendirilmemelidir. Tipik ürotelyal karsinomda %14-63 oranında sitoplazmik müsin içeren hücreler bulunur ve glandüler diferansiasyon göstergesi değildir (1).

-Yuvalanma oluşturan varyant: Ürotelyal karsinomun bu varyantı 50 den az sayıda olguda bildirilmiştir, agresif bir neoplazmdır. Erkeklerde daha fazla oranda görülür ve hastaların %70'i tedaviye rağmen tanıdan 4-10 ay sonra ölür. Bu nadir patern ilk kez, lamina propriayı infiltre eden, Brunn adalarına oldukça benzerlik gösteren aldatıcı bir şekilde benign görünümde tümör olarak tariflenmiştir. Bazı adalar küçük tübüler lümenlere sahiptir. Nükleus genelde az miktarda atipi gösterir ya da hiç göstermez. Fakat tümörün derininde daha belirgin olmak üzere kaba nükleer kromatine ve iri nükleole sahip anaplastik hücrelerin bulunduğu odaklar içerir. Sıklıkla kas invazyonu vardır (1). Ürotelyal karsinomun yuvalanma oluşturan bu varyantını belirgin Brunn adalarından, sistitis sistika ve glandularisten, inverted papillomdan, nefrojenik metaplazi, karsinoid tümör, paraganglionid doku ve paragangliomadan ayırt etmelidir. Derin invazyonun varlığı en çok yardımcı olan kriterdir, ayrıca nükleer atipi, sıkı paketlenmiş ve irregüler dağılmış küçük tümör hücreleri karsinom lehinedir (1,3).

-Mikrokistik varyant: Ürotelyal karsinomlar bazen mikroskopik düzeyden 1-2 mm çapına kadar değişen kistlerin görüldüğü kistik patern gösterebilir. Bu kistler yuvarlak ya da oval, bazen elongedir ve nekrotik materyal ya da soluk pembe sekresyonlar içerebilir. Kistleri döşeyen epitel olmayabilir, yassılaştırmış olabilir ya da ürotelyal olabilir ve müsinöz hücrelere diferansiasyon gösterebilir. Gland benzeri lümenler içerdiği zaman sistitis sistika, glandularis ya da nefrojenik adenom gibi benign durumlardan ayırtedilmelidir. Ayrıca yuvalanma oluşturan ürotelyal karsinomun tübüler diferansiasyonundan ayrımlanmalıdır (1,3).

-Mikropapiller varyant: Overin seröz papiller karsinomuna benzer ve literatürde yaklaşık 60 olgu bildirilmiştir. Erkeklerde daha fazla orandadır ve ortalama yaş 66'dır. İki ayırt edici morfolojik özelliği vardır; ince papiller ve filiform yapılar, sıklıkla santral vasküler korları vardır ve tümörün yüzeyinde

bulunurlar, çapraz kesitlerde glomeruloid görüntüdedir. Tümörün invaziv bölümünde retraksiyon artefaktı nedeniyle lenfatik boşlukların içinde gibi görünen ince papillalar ya da adalar karakteristiktir. Bununla birlikte birçok olguda vasküler/lenfatik invazyon mevcuttur. Mikropapiller karsinom ürotelyal kanserin yüksek grade ve evreli varyantıdır, metastaz ve morbidite oranı yüksektir (1).

-Lenfoepitelyoma benzeri karsinom: Histolojik olarak nazofarinksin lenfoepitelyomasına benzer, mesanede son zamanlarda tanımlanmıştır, 40'dan az sayıda olgu bildirilmiştir. Etyopatogenez bilinmemektedir, muhtemelen bazal (stem) hücrelerden derive olan modifiye ürotelyal hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir (1). Histolojik olarak yuvalar, tabakalar ve kordonlar oluşturan büyük pleomorfik nükleuslu, belirgin nükleollü andiferansiye hücrelerden oluşur. Sitoplazma sınırları net değildir, sinsityal görünümündedir (1,3). Zeminde T ve B lenfositler, plazma hücreleri, histiyositler ve bazen nötrofiller ya da eozinofiller içeren belirgin lenfoid stroma vardır (1).

-Lenfoma benzeri ve plazmositoid varyantlar: Malign lenfoma ya da plazmositomaya benzeyen malign hücrelerin bulunduğu ürotelyal karsinom varyantlarıdır. 10 dan az sayıda olgu bildirilmiştir. Gevşek ya da mikzoid stroma içinde tek tek duran malign hücrelerle karakterizedir. Tümör hücreleri berrak ya da eozinofilik sitoplazmalı, ekzantrik yerleşimli iri hiperkromatik nükleuslu, küçük nükleollü hücrelerdir (1).

-Sarkomatoid varyant (heterolog elemanlarla birlikte olan ya da olmayan): Malign epitelyal komponentle birlikte sarkom benzeri alanlar içeren yüksek gradeli tümördür (4). Morfolojik ve/veya immunhistokimyasal olarak epitelyal ve mezenkimal diferansiasyon gösteren bifazik malign neoplamlar için bu terim kullanılır. Ortalama yaş 66 dır (1). Sıklıkla ülser olduğu için epitelyal orjini görmek güç olabilir (3). Değişik diferansiasyon derecelerinde ürotelyal, glandüler ya da küçük hücre komponenti içerir. Küçük hücre komponentinde belirgin mikzoid stroma görülebilir. Mezenkimal komponent sıklıkla andiferansiye high grade spindl hücreli neoplazm olarak görülür. En yaygın heterolog elemanlar başta osteosarkom olmak üzere kondrosarkom,

rabdomyosarkom, leiomyosarkom, liposarkom, anjiosarkom ya da multipl tipte olabilir (1).

-Dev hücreli ürotelyal karsinom: High grade ürotelyal karsinom epitelyal tümör dev hücreleri içerebilir ya da tümör akciğerin dev hücreli karsinomuna benzeyen andiferansiye görünüm alabilir. Bu varyant oldukça nadirdir (1).

-Trofoblastik diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom: High grade ürotelyal karsinomlar ektojik human koryonik gonadotropin (HCG) ve diğer plasental glikoproteinler salgılayabilir, yalnızca immunohistokimyasal düzeyde olabilir ya da çok sayıda sinsityotrofoblastik dev hücreler içerebilir (1,3). Bu hastalarda serum HCG seviyeleri de yükselebilir (3,4). Çok nadir olarak koryokarsinomatöz diferansiasyon rapor edilmiştir (1,3).

-Berrak hücreli varyant: Glikojenden zengin sitoplazmaya sahip berrak hücre paterni ile tanınır. Berrak hücre paterni fokal ya da aşırı olabilir ve bu paterni fark etmek mesanenin berrak hücreli adenokarsinomundan ve böbrek ve prostattan metastatik karsinomdan ayırt etmede önemlidir (1).

-Lipid hücreli varyant: Çok nadiren ürotelyal karsinomlar abondan lipid içerirler, lipid yüklü hücreler taşlı yüzük hücreli adenokarsinomu andırır. Ayırıcı tanıda liposarkom ve taşlı yüzük hücreli karsinom düşünülmelidir (1).

-Andiferansiye karsinom: Bu kategoride klasifiye edilemeyen tümörler yer alır. Oldukça nadirdir. Önceleri literatürde küçük hücreli karsinom, dev hücreli karsinom ve lenfoepitelyoma benzeri karsinom bu kategoride iken şimdi bu tümörler spesifik varyantlar olarak tanımlanmıştır (1).

E) Ürotelyal karsinomun gradelendirilmesi:

Çeşitli gradeleme sistemleri kurulmuştur, bunlar tümörün yapısı ya da invazivliğinden ziyade sitolojik görünümünü esas almaktadır (4).

1920'lerde Broders andiferansiye tümör alanlarına göre, 1950'lerde Franksson invazyona göre derecelendirme yapmıştır (17).

1940 da Ash tarafından geniş bir gradeleme sistemi kullanılmıştır. Ash iyi diferansiye papiller tümörleri lokal olarak nüks eğilimi olduğu için ve klinik

davranışı ile mikroskopik patern arasında her zaman uyum olmadığı için karsinom olarak sınıflandırılması gerektiğini düşünmüştür (4).

Ash'e göre tümörler 4 grade olarak ayrılmıştır:

Grade I- Gros olarak bu tümörler yumuşak pembe renkli, ince eğrelti otu benzeri papiller yapılara sahiptir. Çoğunluğu saplıdır fakat sesil olabilir. Nekroz oldukça nadirdir. Mikroskopik olarak, regüler eğrelti otu yaprağı gibi papillalar vardır, bunlar normal mesane mukozasına benzer birkaç sıralı uniform ürotelyal hücrelerle örtülü santral fibrovasküler korlar içerir. Mitoz nadir ya da yoktur (4).

Grade II- Gros olarak bu tümörler saplı ya da sesil olabilir. Nekroz nadirdir. Grade I den farkı daha solid ve sıkı olmalarıdır. Mikroskopik olarak papiller görünüm devam eder fakat hücreler daha kalabalık ve daha çok sıralıdır, nükleer hiperkromazi ve irileşme ve daha fazla mitoz görülür (4).

Grade III- Gros olarak bu tümörlerin çoğunluğu sesil, karnabahar benzeri görünümündedir. Nekroz ve ülserasyon sıktır. Mikroskopik olarak papiller alanlar halen bulunabilir, fakat düzensizdir. Hücreler küçük gruplar oluşturur ve mitoz kolaylıkla bulunur (4).

Grade IV- Gros olarak bu lezyonların çoğu sesil, karnabahar benzeri, nekrotik ve ülseredir. Mikroskopik olarak papiller alanlar çok az ya da yoktur. Hücresel atipi ve pleomorfizm çok belirgindir ve ürotelyal hücre natürü belirsizleşmiştir. Mitoz sıktır ve çoğunlukla atipiktir. Bu tümörler çoğunlukla geniş olarak invazivdir (4).

1960 yılında Mostofi, WHO ve American Bladder Tumor Registry tarafından alternatif terminoloji sunulmuştur. Buna göre daha iyi diferansiye papiller tümörler papillom olarak tanımlanmıştır (4). Bergkvist ve arkadaşları 1965 yılında transizyonel hücreli tümör tanısını kullanarak ve bunları 0 dan IV e kadar derecelendirerek benign ve malign gruplar arasında kesin ayırım yapmaktan kaçınmıştır (4,17). 1973'de WHO hücresel anaplaziye göre derecelendirmeyi kabul etmiştir. 1986'da Malmstrom ve ark. Bergvist ve ark.nın derecelendirmesini modifiye etmiş ve yapısal paterne göre grade 1, 2A, 2B, 3 olarak gradelendirmiştir (17).

Ash (1940)	Mostofi (1960)	Bergkvist ve ark. (1965)
Transizyonel hücreli karsinom, grade I	Papillom	Transizyonel hücreli tümör, grade 0
Transizyonel hücreli karsinom, grade II	Transizyonel hücreli karsinom, grade I	Transizyonel hücreli tümör, grade I
Transizyonel hücreli karsinom, grade III	Transizyonel hücreli karsinom, grade II	Transizyonel hücreli tümör, grade II
Transizyonel hücreli karsinom, grade IV	Transizyonel hücreli karsinom, grade III	Transizyonel hücreli tümör, grade III
		Transizyonel hücreli tümör, grade IV

Tablo II-2: Üç farklı derecelendirme sisteminin karşılaştırılması (4).

Mesane karsinomunun gradelendirilmesinde 1973 WHO sistemi en çok kullanılmıştır (16,17,29,34). Buna göre papillomlar (benign tümörler) ürotelyal karsinomlardan ayrılır ve karsinomlar hücresel anaplaziye göre grade 1, 2 ve 3 olarak derecelendirilir (16,28):

Grade 1, malignite tanısıyla uyumlu en küçük nükleer anaplazi derecesine sahip tümörlere mahsustur (28). Ürotelyum yedi hücre tabakasından daha kalındır, minimal ya da hafif nükleer irileşme vardır, mitoz nadir ya da yoktur, arşitektür normal ya da hafif bozulmuştur (34).

Grade 2, grade 1 ve 3 arasındadır (28). Grade 1 tümörden daha fazla nükleer pleomorfizm, kromatinde kaba kümelenme ve minimal polarite kaybı vardır (34).

Grade 3, en şiddetli anaplazi derecesindeki tümörlere aittir (28). Sellülarite artmıştır, nükleer kalabalıklaşma, sellüler polarite bozukluğu, nükleer pleomorfizm, yüksek mitotik aktivite vardır (34).

Patologlar bu sistemi kullandıklarında tümörlerin çoğunu orta grup içinde klasifiye etme eğiliminde olmuşlardır (29). Böylece geniş ve heterojen bir grup ortaya çıkmıştır (14,17). Grade 1 tümörlerin çoğunluğu da benign tümörlerdir (14). Ürologlar orta gruptaki (grade 2) hastaları nasıl tedavi edecekleri konusunda belirsizlik içinde kalmışlardır. Noninvaziv tümörlerin büyük bölümü grade 2 olarak sınıflandırıldığında ürologlar için asıl problem olmuştur. 1998 WHO/ISUP kararları ile papiller lezyonlar papillom, düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (PUNLMP) ve düşük ya da yüksek gradeli papiller karsinom olarak sınıflandırılmıştır. İnvaziv tümörler için ise; 1999'da yayımlanan WHO sınıflandırmasında low grade karsinom

için grade 1 terimi kullanılmıştır, high grade karsinomun grade 2 ve grade 3 olarak ayrılması kabul edilmiştir (29).

WHO 1973		WHO/ISUP
Papillom	→	Papillom
Grade 1	→	PUNLMP
Grade 2	→	Low Grade
Grade 3	→	High Grade

Tablo II-3: WHO 1973 ve WHO/ISUP sistemlerinin karşılaştırılması (31).

Ekim 1997 de Dr. FK Mostofi, Washington'da, mesane neoplazisi ile ilgilenen bir grup insanı bir araya getirdi. Katılımcılar; ürolojik patologlar, ürologlar, ürolojik onkologlar ve mesane neoplazisi ile ilgilenen temel bilimcilerden oluştu. Bu toplantının amacı, mesane terminolojisini tartışmak ve ürotelyal tümörler hakkında WHO'ya tavsiyelerde bulunmaktı. Bu toplantıyı takiben Washington'daki toplantıya katılan bir grup ürolojik patolog, grubun ifadesini genişletmeye karar verdi ve öncelikle Boston'da yapılan Kanada Patoloji Akademisi toplantısı ve 1998 ABD Uluslararası Ürolojik Patologlar Derneği'nin (ISUP) üyelerinin bulunduğu bir toplantı düzenlediler. Bu toplantıda mesane lezyonlarının terminolojisi hakkındaki özellikle neoplastik ve preneoplastik kabul edilen lezyonlar konuları tartışıldı ve ortak bir kararla sonuçlandı. WHO/ISUP ortak sınıflaması bu konferans komitesinin WHO planlama komitesine yaptığı önerilerden köken alır ve burada sunulan hemen her fikirle uyumludur (15). 1998 yılı Aralık ayında mesanenin ürotelyal hücreli neoplazmlarının WHO/ISUP ortak sınıflaması yayınlandı (15,29). 1999 yılında "WHO mavi kitabı"nın 2. baskısı yapıldı; Mostofi, Davis, Sesterhenn ve 10 ülkeden patologlarla işbirliği içinde mesane tümörlerinin histolojik tiplendirmesi yer aldı. 1999 Ağustosunda WHO/ISUP konsensus sınıflamasının yeniden hazırlanmış bir özeti basıldı (28).

Mesaneyi döşeyen epitelin transizyonel mi yoksa ürotelyal tip olarak mı belirtileceğine dair grupta bir fikir ayrılığı vardı. Bu mukozanın benzersiz doğasından dolayı çoğunluk transizyonelden ziyade ürotelyal teriminin

kullanılacağı fikrine vardı. Transizyonel terimi anorektal bölge, dışı genital sistemi ve sinonazal kavitedeki lezyonları ifade etmek için de kullanıldığından nonspesifiktir. Gruptakilerin diğerleri, transizyonel teriminin mesaneyi döşeyen hücre tipi için daha doğru bir ayrımı ifade ettiğini ve ürotelyal teriminin ürotelyumdan kaynaklanan skuamöz karsinom, adenokarsinom, küçük hücreli karsinom gibi herhangi bir tümörü ifade edebildiği fikrindeydiler. Ürotelyal terimi lehine bariz bir çoğunluk kararı olduğu için, bu terim kabul edildi, ancak transizyonel terimi sinonim olarak kullanılabilir (15).

WHO/ISUP ürotelyal neoplazilerin sınıflaması (1998) (15,30):

- 1- Normal
 - a. Normal (hafif displazi)
- 2- Hiperplazi
 - a. Flat Hiperplazi
 - b. Papiller Hiperplazi
- 3- Flat Lezyon + Atipi
 - a. Reaktif (inflamatuvar) atipi
 - b. Önemi değerlendirilemeyen atipi
 - c. Displazi (low grade İntraürotelyal neoplazi)
 - d. Karsinoma insitu (high grade İntraürotelyal neoplazi)
- 4- Papiller neoplazmlar
 - a. Papillom
 - b. Inverted papillom
 - c. Papiller neoplazm (low malign potansiyel)
 - d. Papiller karsinom (low grade)
 - e. Papiller karsinom (high grade)
- 5- İnvaziv neoplazmlar
 - a. Lamina propria invazyonu
 - b. Muskularis propria (detrusor kası) invazyonu

Modifiye Bergvist 1987	WHO 1973	WHO 1999	WHO/ISUP 1998 Konsensus
Grade 0 papillom	Papillom	Papillom	Papillom
Grade 1 atipili papillom	Grade 1 transisyonel hücreli Ca	PUNLMP	PUNLMP
Grade 2a ürotelyal Ca	Grade 1 transisyonel hücreli Ca	Grade I ürotelyal Ca	Low grade ürotelyal Ca
Grade 2b ürotelyal Ca	Grade 2 transisyonel hücreli Ca	Grade II ürotelyal Ca	High grade ürotelyal Ca
Grade 3 ürotelyal Ca	Grade 3 transisyonel hücreli Ca	Grade III ürotelyal Ca	High grade ürotelyal Ca

Tablo II-4: Mesane karsinomunun gradelendirilmesinde eski ve yeni sistemlerin karşılaştırılması (29).

1997 TNM sistemi papiller lezyonları pTa ve pT1 olarak evrelendirmeyi önerirken 1998 sistemi flat lezyonları in situ karsinom, displazi ve atipi olarak evrelendirmektedir (16).

Normal Ürotelyum:

Hafif displazi raporu alan ürologlar displazi tanısına duyarsız kalabilirler, böylece daha belirgin displazi raporları önemsenmeyebilir. Boyanma ya da fiksasyon artefaktına bağlı olarak benign nükleuslar hiperkromatik görülebilir. Komite minimal yapısal değişiklikler ve benign sitolojili flat lezyonların hafif displazi olarak değil, normal sınıfında değerlendirilmesi konusunda uyum sağladı (15,31).

Hiperplazi:

Flat ürotelyal hiperplazi: sitolojik atipi olmaksızın belirgin mukoza kalınlaşması olmasıdır. Bu lezyon düşük gradeli papiller ürotelyal lezyonlara komşu flat mukozada görülebilir. Tek başına görüldüğünde premalign potansiyele sahip olduğuna dair bulgu yoktur (15,31).

Papiller ürotelyal hiperplazi: genellikle asemptomatik olup papiller ürotelyal neoplazmların rutin takip sistoskopilerinde tanınırlar. Sıklıkla ya daha önceki yada aynı anda var olan bir papiller ürotelyal neoplazi ile bağlantılıdır. Sitolojik atipi olmaksızın çeşitli kalınlıklarda epitelle döşeli papiller gelişme yada hafif çadırlaşma, dalgalanma ile karakterizedir. İyi gelişmiş bir fibrovasküler koru bulunmaz, sıklıkla tabanında bir veya birkaç küçük, dilate kapiller içerir. Papiller ürotelyal tümör hikayesi olan bir hastada, bu lezyon, papiller neoplazinin artmış nüks riskini gösterir (15,31).

Flat Lezyon + Atipi:

Reaktif atipi: akut veya kronik inflamasyonla oluşan nükleer anormalliklerdir. hücrelerin nükleusları uniform olarak irileşmiş ve veziküler kromatinlidir ve santralde belirgin nükleoller vardır. Mitoz sık olabilir. Taş, aletli girişim veya tedavi hikayesi olabilir (15).

Önemi bilinmeyen atipi: inflamasyonun dışında, yüksek dereceli pleomorfizm ve/veya hiperkromazinin olduğu, displazinin ekarte edilemediği vakalar önemi bilinmeyen atipi olarak belirtilmelidir. Böylece hasta daha sık takip edilir ve inflamasyon azaldığında yeniden değerlendirilir (15).

Displazi (düşük gradeli intraürotelyal neoplazi): displastik epitelin sitolojik ve yapısal olarak preneoplastik olduğuna inanılır. Displastik lezyonlar ürotelyal neoplazili mesanelerde görülür ve ürotelyal neoplazisiz hastalarda nadirdir (15). Displastik hücreler sınırları düzensiz, iri nükleuslu, ince ve düzgün dağılmış kromatinlidir. Nükleol belirginliği ve mitoz nadirdir (32). Morfolojik ve genetik olarak displazi, karsinoma insitu ile bazı özellikleri paylaşır. Mesane tümörlü hastalarda çevre mukozada displazi varlığı nüks ve progresyon riskini artırır (15).

Karsinoma in situ (CIS) (yüksek gradeli intraürotelyal neoplazi): Ürotelyumun flat bir lezyonudur, epitelin tümünde ya da bir kısmında iri, pleomorfik, hiperkromatik nükleuslu, orta derecede ya da abondan sitoplazmalı hücrelerin varlığıyla karakterizedir. Mitotik aktivite sıktır, ürotelyumun ortasından üst bölümlerine doğru gözlenir. CIS geçmişteki şiddetli displazi ya da belirgin atipi olarak yorumlanan lezyonları kapsar (15,31). CIS hücreleri sadece bir hücre kalınlığında ya da hiperplazi kalınlığında tabaka oluşturabilir. CIS olgularında sıklıkla lamina propriada ödem, küçük kapiller proliferasyonu ve vasküler genişleme görülür (33).

CIS geniş olarak tanınmayabilir. Çünkü:

- 1- Tam kat sitolojik atipi gerektirmez (15,33). CIS paternleri; dağınık CIS hücreleri, pajetoid yayılan CIS ve spontan olarak ya da biyopsi ile yüzeyde birkaç rezidüel kanser hücrelerinin kaldığı fragil epitel olmak üzere üç şekilde görülebilir (15).

- 2- CIS hücreleri yüksek nükleositoplazmik oranlı olmak zorunda değildir (15).
- 3- Şemsiye hücreleri tam kat atipi alanları hariç CIS'de halen bulunabilir (15,31).
- 4- CIS'de bir sitolojik atipi spektrumu vardır. Tanımlamada bütün CIS'ler yüksek gradeli lezyonlardır. Sitolojik atipi derecesini değerlendirirken şüpheli hücreleri çevredeki normal ürotelyumla karşılaştırmak daima önemlidir (15).

Lamm in situ karsinomların 3 tipini tanımlamıştır:

Tip I çok agresif değildir, unifokaldır ve mesane kanserinin erken evresini temsil eder.

Tip II multifokaldır ve mesane irritasyonu semptomları verir.

Tip III bir veya daha fazla tümörle ilişkilidir ve nüks, progresyon ve kansere bağlı ölüm riski artmıştır.

Tip II multifokal in situ karsinomların progresyon riski sadece endoskopik rezeksiyon tedavisi ile yaklaşık %54'dür. Intravezikal kemoterapi bu riski bir miktar düzeltir (%30-52). Oysa BCG uygulaması ile risk %30'un altına iner (16).

İnsitu karsinom intraepitelyal olarak prostatik üretra ve/veya üst üriner sisteme yayılabilir (16).

Papiller ürotelyal neoplazmlar:

Ürotelyal papillom: Normal kalınlık ve sitolojideki ürotelyumla döşeli, santral bir fibrovasküler kora sahip benign papiller lezyondur. Genç hastalarda, tipik olarak küçük izole bir büyüme gösteren nadir benign durumdur (15,31).

Inverted ürotelyal papillom: Ekzofitik ürotelyal papillom ile benzer özellikleri paylaşır, ancak endofitik gelişir. Nadiren lezyonun çoğu ekzofitik ürotelyal papillomlara, bir kısmı inverted ürotelyal papillomlara benzeyen hibrid vakalar olabilir. Bu lezyonlar hem ekzofitik hem de inverted özellikleriyle birlikte papillom olarak sınıflandırılmalıdır (15). Multipl olma riski düşüktür ve metastaz yapmaz, total olarak çıkarılırlarsa nüks riski çok

düşüktür. Az sayıda olguda sonradan ya da aynı anda gelişen ürotelyal karsinom bildirilmiştir (15,72). Tümör yüzeyi genellikle intakt, düz ve kubbe şeklindedir (72). Yüzey epiteli basıklaşmıştır. Lamina propriada invajine olmuş değişici epitel adaları ya da kordonları görülür. Bu endofitik büyüme nedeniyle lezyonun gros görünümü polipoiddir. Kordonları oluşturan ürotelyal hücreler benignidir, normal maturasyon ve seyrek mitoz gösterir. Inverted papillomlar sınırlı lezyonlardır, infiltratif değildir (8). Ayırıcı tanıda inverted papillom benzeri ürotelyal karsinom düşünülmelidir (72).

Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (PUNLMP): Hücre kalınlığı hesaba katılmaksızın minimal nükleer ve sitolojik atipi ile birlikte papillalarda düzgün hücre sıraları olan papiller lezyondur (15,35). PUNLMP terimi 1999 WHO klasifikasyonunda devam etmiştir. PUNLMP benign bir papillom değildir (35). Papillomdan en büyük farkı; ürotelyumun daha kalın olması ve/veya nükleusların belirgin olarak irileşmesidir. Mitoz nadirdir ve genellikle bazal tabakada sınırlıdır. Nadir vakalar dışında invazyon veya metastaz yapmaz. Nüks veya yeni papiller lezyon geliştirme riski olduğu için klinik olarak önemlidir. Bu yeni lezyonlar yüksek gradeli olabilir ve progresyon gösterebilir (15). Bir çalışmada PUNLMPler uzun süreli takiplerde %50'den fazlası nüks etmiştir, fakat hastaların %70'i 5 yıldan fazla hastalıksız yaşamıştır. Kas invazyonu ya da üst üriner sistem tümörü gelişmemiştir. Sonuç olarak PUNLMP çok düşük malign potansiyel taşır ve bu tümörler için "superfisial mesane karsinomu" yerine PUNLMP terimini kullanmak daha uygundur (35).

Düşük gradeli papiller ürotelyal karsinom: Tamamen düzenli görünümde ancak kolaylıkla farkedilebilen yapısal ve/veya sitolojik görünüm farklılıkları ile karakterlidir. Nükleer çap, şekil ve kromatin yapısında değişiklikler, polarite kaybı minimaldir fakat sitolojik atipi tanınabilir. Mitoz nadirdir ve genellikle alt yarıda görülür, fakat ürotelyumun herhangi bir seviyesinde de görülebilir. Düşük gradeli papiller karsinom ile düşük malignite potansiyelli papiller neoplazmlar arasında ince histolojik farklılıklar vardır. Düşük gradeli papiller karsinomda bazı hücreler tümüyle neoplastik, düşük malignite potansiyelli lezyonlarda ise hücrelerin çoğunda sadece nükleer

irileşme vardır. Düşük gradeli papiller karsinom lamina propriayı invade edebilir ve sık tekrarlasalar da %5'ten az bir progresyon riski vardır (15).

Yüksek gradeli papiller ürotelyal karsinom: Hem yapısal hem de sitolojik anormallikler nedeniyle tamamen ya da baskın olarak düzensiz görünümle karakterlidir. Yapısal olarak epitel organizasyonunu kaybetmiştir ve hücreler düzensiz bir şekilde kümelenmiştir. Sitolojik olarak; orta dereceden ileri dereceye kadar değişen pleomorfizm, nükleol belirginliği, nükleus kromatininde kümeleşme vardır. Epitelin bütün tabakalarında atipik formlar da içeren sık mitoz görülür. Yüksek gradeli papiller ürotelyal karsinomda düşük gradeli lezyonlara göre daha yüksek olan, %15-40 oranında progresyon riski vardır. Bu lezyonların tanı kondukları anda yüksek invazyon riski bulunur (15).

İnvaziv ürotelyal neoplazmlar:

Lamina propria invazyonu: Lamina propria içinde tek hücreler veya kümelenme şeklinde ürotelyal hücrelerin varlığı ile karakterizedir, bazen belirgin retraksiyon artefaktı ile birlikte. İnfiltrasyon gösteren kümelerin ileri sınırında kanser hücreleri eozinofilik sitoplazmalı olabilir. İnvaziv tümörün bir başka özelliği dezmoplastik veya inflamatuvar stromal yanıtın her zaman belirgin olmayışıdır. Düşük gradeli papiller karsinomlarda normal görünümlü stroma ile çevrili, lamina propria içinde periferik palizadik dizilim yapan, geniş yuvarlak ürotelyal kümeler, bir noninvaziv karsinomun invert paterni olarak değerlendirilir. Lamina propria invazyonu olan tümörlerde belirgin retraksiyon artefaktı, vasküler invazyon ile karışabilir. Lamina propria invazyonlu vakalarda vasküler invazyon nadirdir. İmmunohistokimya ile doğrulanan vakalarda bu tanı konulmalıdır (15).

TUR materyallerinin yaklaşık yarısında kalın duvarlı damarlar muskularis mukoza gözlenen lamina proprianın orta kısmı ayırt edilebilir. TUR materyallerinde lamina propria invazyonunun derinliğini tanımlamak çoğu zaman zordur, çünkü muskularis mukoza görülmez ya da materyalde oryantasyon eksikliği vardır. Patoloji raporunda biyopside muskularis mukoza olup olmadığından her zaman bahsedilmesi tavsiye edilmektedir (15).

Muskularis propria (detrusor kası) invazyonu: Kalın düz kas demetleri arasında tümör infiltrasyonu görülürse muskularis propria invazyonu tanısı konur. TUR materyalinde muskularis mukoza ve propria invazyonu ayrımı zor olabilir. Çünkü geniş infiltrasyon gösteren tümörlerde dağınık kas demetleri muskularis mukozaya ya da parçalanmış ve ayrılmış muskularis propriaya ait olabilir. TUR materyalinde muskularis propria invazyon derinliğini evrelemeye çalışmamalıdır. TUR spesmeninde, yağ dokusunda tümör görmek ekstra vezikal yayılım anlamına gelmez çünkü lamina propriada da yağ dokusu bulunabilir. Muskularis propria invazyon derinliği sadece sistektomi spesmeninde değerlendirilir (15).

F) Ürotelyal karsinomun evrelendirilmesi:

1946 da Jewett ve Strong ilk kez mesane kanserinde değişken bir prognostik nicelik olarak infiltrasyon derinliğinin önemini göstermiştir ve bir evreleme şeması hazırlamıştır (2,4). Jewett mukozal tümörü A, müsküler invazyon göstereni B, perivezikal doku infiltrasyonunu C olarak sınıflandırmıştır. Yine 1952 de B grubunu B1 ve B2 ye ayırmıştır. Aynı yıl Marshall bu tasnife D1 ve D2 gruplarını ilave etmiştir (2):

D1: komşu doku invazyonu ve pelvik nodül tutulumu var.

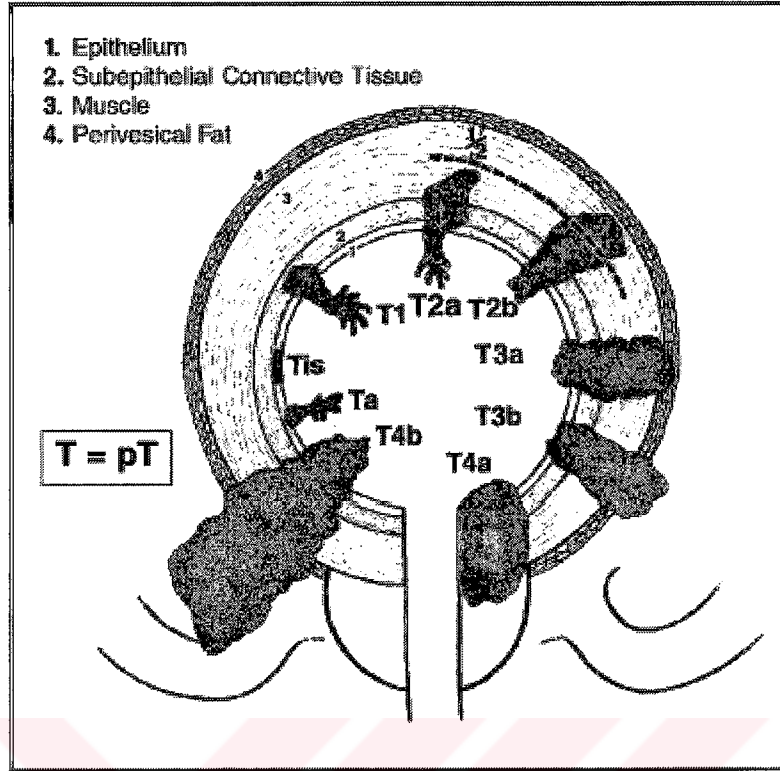
D2: uzak nodüler metastaz ve uzak organ metastazı var.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından benzeri bir sınıflandırma uygulanmıştır (4).

Mesane karsinomunun patolojik evrelendirilmesi (4):

<u>Jewett-Marshall</u>	<u>İnvazyon Derinliği</u>	<u>AJCC</u>
0	noninvaziv	Pa,Pis*
A	lamina propria	P1
B1	yüzeyel; ½ muskularis propria	P2a
B2	derin; ½ muskularis propria	P2b
C	perivezikal yağ	P3a,b
D1	prostat, vajina, uterus	P4a
	pelvik ve/veya abdominal duvar	P4b

*Pa; papiller insitu; Pis; flat insitu



Şekil II-3: Mesane tümörlerinde patolojik evrelendirmenin şematik görünümü. “T” daha önce tedavi edilmemiş primer tümörü, “p” patolojik klasifikasyonu temsil etmektedir (26).

Noninvaziv tümörler, lamina propriada sınırlı tümörler ve kas infiltrasyonu olan tümörler arasında istatistiksel olarak belirgin sürvi farkı gösterilmiştir. Noninvaziv tümörler trans üretral rezeksiyon ve muhtemelen intravezikal kemoterapi ile tedavi edilirken, kas invazyonu olan tümörlerde radikal sistektomi gerekmektedir (15).

Mesane karsinomu ilk tanı konulduğunda hastaların yaklaşık %80’i superfisial hastalığa sahiptir. Noninvaziv (pTa) tümörlerin superfisial (pT1) tümörlere diferansiasyonu önem taşır. Ta hastalığında uzun dönem sürvi oranları T1 hastalığı ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde artar. Bu nedenle International Union Against Cancer (UICC) ve WHO/ISUP kararları sınıflaması noninvaziv tümörleri invaziv superfisial karsinomdan ayırır (36).

Superfisial noninvaziv mesane tümörleri elektron mikroskopi ile çalışılmış ve ilk mikroinvazyonların varlığı tespit edilmiştir. Normal mukozada epitel ve subepitelyal stroma arasında sınır oluşturan bir bazal lamina vardır,

lamina rara ve lamina densadan oluşur. Neoplastik dokuda bazal laminanın uniform yapısının bozulduğu, bazı değişiklikler bulunduğu (kabarık şişkin görünüm, ani periyodik değişiklikler, küçük çatlaklar ve aralıklar) görülmüştür. Subepitelyal kapillerlerde bile süngerimsi bazal lamina odakları, bazal laminada yarıklar ya da vasküler ve epitelyal bazal laminada füzyonlar görülmüştür. %83 olguda bazal laminanın tek tek tümör hücreleri tarafından penetrasyonu tespit edilmiştir. Ayrıca bazal laminadaki yarıklardan stroma içine tek tek epitelyal hücrelerin protrude olması gözlenmiştir. Bazal membranın devamlılığının kaybolduğu immunohistokimyasal olarak bazal membran komponentleri laminin ve kollojen tip IV çalışılarak da gösterilebilir. Mesane tümörlerinde bazal membranın yokluğu ya da kesintili oluşu tümör evre ve progresyonunun artışı ile ilişkilidir. Bununla birlikte pT1 ve kas invaziv tümörlerin bir bölümünde bazal membran intakt devam etmektedir. İnvaziv hastalıkta bile bazal membran üretimi devam edebilmektedir. H/E boyalı kesitlerde tümör evresinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi en önemli bağımsız parametredir (36).

TNM evrelemesi:

T kategorisi: Evrelemede sistoskopinin rolü sınırlıdır. Tümör invazyon derinliğini tam olarak değerlendirmek için görülebilen tüm lezyonlara transüretral rezeksiyon (TUR) uygulanır. TUR da pT kategorisi pT1 ve pT2 hastalığın tanınmasını sağlar ancak tam bir sınıflama için sistektomi spesmeninin örneklenmesi gereklidir. Kas infiltrasyonu gösteren tümörde muskularis propria invazyonu var demek değildir çünkü lamina propriada (muskularis mukoza) sıklıkla küçük kas demetleri bulunur. Yağ doku infiltrasyonu gösteren tümörde her zaman ekstravezikal yayılım var demek değildir çünkü normalde mesane duvarının bütün tabakalarında yağ doku bulunabilir (1).

N kategorisi: Birçok çalışmada CT ve MRI in etkisi araştırılması, ancak bu tekniklerin sensitivitesi ve spesifitesi sınırlıdır. Lenf nodu büyümesi metastaz açısından uyarıcıdır. CT eşliğinde lenf nodundan iğne biyopsisi bildirilmiştir (1).

M kategorisi: Kas invaziv tümörlerde akciğer direkt grafisi ve karaciğer metastazlarının ultrason, CT ve MRI gibi tekniklerle ekarte edilmesi gereklidir. Kemik metastazlarının tespiti için semptomatik hastalarda iskelet sintigrafisi yapılmalıdır (1).

TNM evrelemesi (1,2):

T- Primer tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümör kanıtı yok

Ta: Non invaziv papiller karsinom

Tis: Karsinoma insitu "flat tümör"

T1: Tümörde subepitelyal bağ doku invazyonu var

T2: Tümörde kas invazyonu var

T2a: Yüzeyel kas invazyonu (iç 1/2)

T2b: Derin kas invazyonu (dış 1/2)

T3: Tümörde perivezikal doku invazyonu var

T3a: Mikroskopik olarak

T3b: Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)

T4: Tümör prostat, uterus, vajina, pelvik duvar ya da karın duvarından herhangi birini tutmuştur.

T4a: Prostat, uterus ya da vajina tutulumu var

T4b: Pelvik yada karın duvarı tutulumu var

N- Bölgesel lenf nodları

Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: En büyük çapı 2 cm ya da daha küçük olan tek bir lenf nodunda metastaz var

N2: En büyük çapı 2 cm den büyük fakat 5 cm i aşmayan tek bir lenf nodunda ya da çapları 5 cm i aşmayan multipl lenf nodlarında metastaz var

N3: En büyük çapı 5 cm den büyük lenf nodu metastazı var

M- Uzak metastaz

Mx: uzak metastaz varlığı değerlendirilemedi

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Evre Gruplaması

Evre 0a	Ta	N0	M0
Evre 0is	Tis	N0	M0
Evre I *	T1	N0	M0
Evre II	T2a,b	N0	M0
Evre III	T3a,b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Evre IV	T4b	N0	M0
	Herhangi bir T	N1,2,3	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Marshall-Jewett ve TNM evrelemesi karşılaştırması (2):

<u>M-J</u>	<u>TNM</u>
0	Tis,Ta
A	T1
B1	T2
B2	T3a
C	T3b
D1	T4,N1,N2
D2	M1

G) Tanı yöntemleri:

1) Klinik bulgular:

Klinik bulguların ve semptomların tipi ve şiddeti tümörün lokalizasyonuna ve yayılımına bağlıdır. Hastaların %20'sinde mesane irritabilitesi vardır (16). Hastaların çoğunda en azından mikroskopik hematüri vardır (1). Mesane kanserinde en yaygın semptom ağrısız hematüridir ve hastaların %85'inde görülür (1,16,39). Mesane boynunda lokalize ya da mesanenin büyük alanını kaplayan tümörlerde irritatif semptomlar görülebilir; dizüri, sık idrara çıkma gibi (1).

2) Görüntüleme yöntemleri:

Infiltratif ürotelyal karsinomu sadece tespit için değil aynı zamanda evrelendirme içinde çeşitli görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır. Bunlar; ultrason, intravenöz ürografi (IVU), komputerize tomografi (CT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI)dir (1).

Mesanenin transabdominal ultrasonu hızlı, noninvaziv, pahalı olmayan ve birçok kuruluştta uygulanabilen bir yöntemdir. Ancak infiltratif mesane tümörleri için evrelemede doğruluk payı %70'ten azdır. Sensitivitesi %63, spesifitesi %99'dur. Tümör lokalizasyonu, hastanın obezitesi ya da postoperatif değişiklikler gibi nedenlerle yanlış negatif oranı yüksektir (1). 2 mm den küçük çaplı ya da mesane apeksinde lokalize flat tümörlerde yorumu kısıtlıdır (16). Transüretal ultrasonografi T2 ve T3 tümörler için doğruluk payını %95'in üzerine çıkarabilir (1).

IVU, mesane tümörlerinin sadece %60'ını yakalar. Daha çok üst üriner sistemin görüntülenmesinde yararlıdır (16). Üreter, pelvis ve daha az doğruluk oranı ile mesanedeki intraluminal süreçlerin tanısında güvenilir yöntemdir, ektramural yayımlı tümörlerin tespitinde yetersiz kalır. Ayrıca ekstraluminal patolojileri yakalayamaz, bu nedenle yerini CT ve MRI almıştır (1).

Sistoskopi: Altın standarttır. Fleksibl fibroskop rutin kullanıma alındığından beri daha az agresif bir inceleme haline gelmiştir (16).

Birçok kurumda MRI dan ziyade primer olarak evreleme için daha rahat elde edilebilen ve daha efektif olan CT kullanılmaktadır. Bununla birlikte CT ve MRI görüntüleme, TUR sonrası ödem ve tümör arasında ayırım yapmada yetersiz kalmaktadır. Mesane ürotelyal karsinomunda CT nin evreleme doğruluğu %55 dolayındadır. MRI intramural invazyon derinliğini ve ekstrevezikal tümör büyümesini değerlendirmede daha iyidir fakat %83'ü aşmaz (1).

Diğer tümörlerde doğruluk payı yüksek olan pozitron emisyon tomografisi (PET) invaziv mesane karsinomunda yetersizdir (1).

3) Alt üriner sistemin sitolojisi:

Alt üriner sistemin sitolojik değerlendirilmesi, mesane karsinomu nedeniyle cerrahi ya da radyoterapik tedavi gören hastaların takibinde ve klasifikasyonda oldukça yardımcı olabilir (4,15,77). İntravezikal ajanlarla tedavi edilen hastalar için üriner sitoloji takibi değerlidir. Çoğu vakada mesanenin sistoskopik görünümü normale dönebilir, ancak sitolojik olarak kanser hücrelerinin varlığı rezidü tümör için uyarıcı olmalıdır (15). Bazı vakalarda malign hücreler idrarda tespit edildikten sonra 1 yıla kadar klinik nüks görülmeyebilir (4).

İdrar sitolojisi en yaygın laboratuvar testidir. Spesifitesi %93, fakat sensitivitesi kötüdür ve tümör grade'i ile koreledir. Sensitivite low grade tümörler için %27, high grade tümörler için %77'dir (16). Örnekleme nedeniyle biyopsi negatif olabilen belirgin kronik inflamasyonla birlikte bulunan tümörlerin tespitinde ve mesane divertikülü içinde gizlenen karsinomların tespitinde en yararlı teknik olarak karşımıza çıkar (4). Diagnostik tümör hücreleri bir vakadan alınan her bir üriner sitolojide bulunmayabilir (15). İyi diferansiye (grade 1 ve bazen grade 2) lezyonlar sıklıkla hücreler normal mesane mukozasına çok benzediği için gözden kaçırılabilir (4). İdrar sitolojisi grade 2 ve 3 tümörlerin ve in situ karsinomların tanısında ve görüntülenmesinde yararlıdır (16,40). Karsinoma in situ sistoskopiye atlanabilir, fakat sitolojide daha iyi tespit edilir. Ancak sitoloji ürotelyal karsinoma in situ tanısı için tek başına yeterli değildir (40). Düşük

malignite potansiyelli neoplazm ve ürotelyal karsinom hücrelerini tespit etmede sensitiftir, ancak düşük malignite potansiyelli neoplazm ve düşük gradeli papiller karsinomu ayırt etmede spesifik değildir (78).

Sitopatolojik parametreler; sellülarite, hücrelerin dizelenimi, sitoplazmik özellikler ve nükleer özelliklerdir (78). Ürotelyal karsinom hücrelerinin ayırt edici sitolojik özellikleri; iğsi, piramidal ve raket benzeri şekilli, ekzantrik nükleuslu, skuamöz ve glandüler diferansiasyonu gösteren sitoplazmik değişiklikler içeren hücrelerdir (4). İdrardaki tümör hücrelerinin görünümü ve diferansiasyonu, primer tümörün özelliklerini yansıtır, tümörün grade evre ve DNA anoploidisi ile koreledir (77).

Mesane taşları, radyasyon tedavisi ve kemoterapi (çoğunlukla siklofosfamid) sonrası normal hücrelerde atipiye yol açabilir ve nüks karsinomda görülen değişiklikler ile karışabilir, bu nedenle tam bir klinik bilgi almak önemlidir (3,4).

4) Sistoskopi ve biyopsi:

Mesane tümörleri “soğuk” biyopsi işlemi ile örneklenabilir ya da rezeke edilebilir. İdeal olanı, biyopsi alttaki kas tabakasını içermelidir. Ürolog papiller bir tümörü biyopsi almadan, benign görüldüğü için koterize etmemelidir. İnce papiller yapıları olan tümörler genellikle iyi diferansiyedir, fakat istisnalar olabilir. Ana tümöre ilave olarak, normal görünen komşu mukozadan ve üç farklı alandan da biyopsiler alınmalıdır (her bir üreteral orifis lateralinden ve üst arka duvardan) (4).

Patoloji raporunda tümörün şu özellikleri belirtilmelidir (4);

- 1- Grade
- 2- Konfigürasyon (papiller ya da solid)
- 3- Penetrasyon derinliği
- 4- Kas varlığı
- 5- Lenfatik invazyon
- 6- Kan damarı invazyonu
- 7- Eğer varsa komşu mukozadaki değişiklikler

5) Immunohistokimyasal boyama:

Mesanein sitolojik spesmenlerinde DNA anormalliklerini değerlendirmek için akım sitometrik ve görüntü analiz teknikleri geliştirilmiştir. İdrar örneklerinde p53 gen mutasyonlarının tespiti, neoplazmların tespiti için ve daha sonrasında tedavinin takibi için yararlı bir araç olarak ümit vericidir (4).

Immunohistokimyasal olarak ürotelyal karsinomlar çeşitli keratin tipleri eksprese ederler, bazal hücreler, transizyonel hücreler ve eğer varsa şemsiye hücreleri farklı paternde bildirilmiştir. Sitokeratin 8 ve 18 tümör ve stroma arasında bulunmuştur. Genelde sitokeratin 18 ekspresyonu yüksek grade ve evreli tümörlerde azalmıştır, ancak birçok istisnalar vardır. Yaygın olarak eksprese edilen diğer markerler CEA ve özellikle yüksek grade lezyonlarda katepsin B dir, ayrıca CA 19-9 ve Leu-M1 eksprese edilir. Bazen HCG, human plasental laktojen ve özellikle pleomorfik alanlarda SP-1 immunreaktivitesi görülür (4).

Erken stromal invazyonun tespiti için bazal lamina komponenti laminin boyaması yapılabilir. Bir ekstrasellüler matriks protein olan Tenascin invaziv, yüksek gradeli abondan stroması olan karsinomlarda güçlü pozitif ve inflamatuvar infiltratın şiddetini ve stromal yeniden yapımın büyüklüğünü yansıttığı düşünülmektedir (4).

AGNOR değerleri ürotelyal karsinomda genellikle yükselir (4).

c-erbB-2 onkogeninin artmış salınımı grade II tümörlerin % 10 unda , grade III tümörlerin % 60 ında ve adenokarsinomların % 100 ünde bulunmuştur (4).

H) Metastaz:

İnvaziv mesane karsinomları özellikle yüksek grade tümörler sıklıkla ana tümör kitlesinden uzak alanlarda atipik proliferasyon, karsinoma insitu ve erken invaziv karsinom zonları ile birlikte dir. Moleküler çalışmalarda p53 tümör supresör genini ve X kromozom inaktivasyon paternini incelemiştir ve

birçok örnekte multifokal ürotelyal tümörlerin tek bir progenitör hücreden kaynaklandığı gözlenmiştir. Bazı örneklerde bu atipik proliferasyon mesaneden üreterler içine yayılmıştır. Mesane karsinomu belki de üreterlerden daha yaygın olarak mesane boynu, üretra, prostatik kanallar ve vezikula seminalise de yayılabilir (4). Ayrıca uterus, vajina, sigmoid kolon ve rektum, karın kasları, sakral promontoryum altındaki pelvik yapılar invaze olur (2). Mesane tümürlü sistektomize olguların otopsilerinde %50-80 oranında metastaz bildirilmektedir (2). Uzak organ metastazı %7-16, bölgesel lenf nodu tutulumu %20-30 oranındadır. Hematojen metastazlar akciğer, kemik, karaciğer, santral sinir sistemi ve diğer organlardır (2,4). Terminal evrede her organa metastaz olabilir (2). Erken metastatik progresyon ilk önce lenfatik metastazdır (41). Lenfojen olarak bölgesel lenf nodülleri tutulur. En sık % 75 oranında obturator lenf nodülleri, sonra sırasıyla iliak eksterna, iliak interna, iliak kommunis, parasakral ve hipogastrik nodül metastazı görülür (2). Metastatik lenf nodüllerinde de primer tümör ile benzer moleküler profil bulunur; bir çalışmada primer tümöründe p53 gen mutasyonu bulunan hastaların metastatik lenf nodüllerinde p53 mutasyonu görülmüştür (41).

İmplantasyon metastazı, açık cerrahi girişimden sonra sık görülürdü. Perivezikal alana ve cerrahi sahada 6-12 ay sonra metastaz bulguları görülür. TURda mesanenin diğer bölümlerine, üretraya implante olabilir (2). Metastatik evredeki hastaların tedavisinde sistemik kemoterapi tercih edilir (76).

1) Prognostik faktörler:

Mesane tümörlerinin %80'i ilk 5 yılda yineler ve %25-30'u ilerleyici niteliktedir. Sigara, yapay tatlandırıcılar, aşırı miktarda kahvenin birlikte kullanılması prognozu kötü etkilemektedir (4).

Klinik faktörler:

Genelde infiltratif mesane tümörlerinde yalnız klinik faktörler temel alınırsa prognoz kötüdür. Tümör multifokalitesi, tümör çapının 3 cm den büyük olması ve aynı zamanda karsinoma insitunun varlığı rekürrens ve

progresyon için risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Muayenede tümörün mesane dışına yayılımı, üreteral orifislerin infiltrasyonu, lenf nod metastazı ve sistemik yayılım olması kötü prognoz göstergesidir (1,74).

Hasta Yaşı: Yaşamın ilk iki dekadında ortaya çıkan çok az sayıda tümör bildirilmiştir ve genellikle iyi diferansiye ve non invazivdir, bu nedenle prognozu oldukça iyidir (4).

Tümör nüksü: Mesane ürotelyal karsinomunda kötü seyir göstergesi olarak bildirilmiştir. Superfisial mesane kanserinde erken nüks, özellikle tedavi sonrası geliştiğinde, kötü prognoz işaretidir (42).

Morfolojik faktörler:

Morfolojik prognostik faktörler evre, grade ve diğer spesifik morfolojik özellikleri içerir. Mesane karsinomunda prognozu etkileyen birçok parametre vardır (1,2):

1- Evre: En önemli prognostik belirteçtir. Kas invazyonu olan tümörlerde, bu seviyede tümör zengin bir vasküler ağ kazandığı için, sürvide belirgin bir azalma görülür (4). Perivezikal dokuya yayılım oldukça kötü prognoz işaretidir, ancak bu hastaların bazılarında uzun dönem tedaviler sağlanabilmiştir (4,74).

İnvazyon derinliği, pT kategorizasyonunda temel olarak kullanılır. pT1 tümörlerde lamina propria invazyon seviyesi esas alınarak subevreleme sistemleri teklif edilmiştir. Muskularis mukozayı aşan tümörler daha fazla progresyon oranına sahiptir. Mikroskoba mikrometre eklenmesi ile lamina propria invazyon derinliği ölçülerek sıralama yapılabilir. Lamina propria invazyonu evre T1 high grade tümörlerde sıklıkla bulunur ve bu tümörlerde rekürrens oranı %80, progresyon oranı %60 ve on yıllık sürvi oranı %35'tir (1). Endofitik büyüme paternine sahip bazı tümörler inverted papillom ile karışabilir, stromal invazyonu değerlendirmek özellikle biyopsi materyalinde zor olabilir (3).

5 yıllık sürvi oranı sistektomi sırasında invazyon derinliği lamina propriayı aşmayan hastalarda yaklaşık %75, muskularis propria invazyonu varsa %40, perivezikal yağ doku invazyonunda %20'dir (3). Belirgin

perivezikal yayılımı olan hastalarda lokal kontrol sağlamak için radikal sistektomi tercih edilir (74). İnvaziv mesane karsinomu olan hastalar radikal sistektomi, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi protokollerine rağmen kötü prognozludur (43).

Sistektomi sırasında evreye göre 5 yıllık sürvi (3):

<u>Evre</u>	<u>Smith ve ark. (%)</u>	<u>Pagano ve ark. (%)</u>
Pis*	71	70
P1	67	75
P2	60	63
P3	50	31
P4	16	21

*Pis daha önceki transüretral rezeksiyonda invaziv tümör tanısı alan hastalar.

Mesane karsinomlarının yaklaşık %70'i tespit edildiklerinde noninvaziv (pTa) ya da minimal invaziv (pT1) dir (44). Superfisial (evre Ta ve T1) mesane tümörleri transüretral rezeksiyon sonrası yüksek nüks oranı (%50-70) gösterir, lokal cerrahi ekstirpasyondan sonra başka çeşitli intravezikal kemoterapiler (örneğin doksorubisin, epidoksorubisin, mitomisin C veya tiotepa) ve immunoterapi (örneğin BCG) kullanılır (2,20,45,85). Intermedier ve yüksek riskli superfisiyal mesane kanserinde intravezikal BCG tedavisi klinik gidişi belirgin olarak düzeltmektedir (86). Çoğu vaka superfisial olarak kalır. Yaklaşık % 10 u ise invaziv ve/veya metastatik karsinoma ilerler. Superfisial mesane kanserlerinde araştırmacılar rekürrens ve progresyon için risk faktörleri belirlemişlerdir: Evre, grade, çap, multisentrisite, başlangıç TUR sonrası 3 ay içinde nüks veya mesane boynu tutulumu gibi (35). Progresyon riski düşük grade ve düşük evreli tümörlerde, yüksek grade ve evreli tümörlere göre daha düşüktür. Mesane kas invazyonu riski, pTa tümörlerde %9, pT1 tümörler için %18'dir (16). Mukozada sınırlı tümörlerin yalnızca %2-4'ü (genellikle high grade olanlar) progresyon gösterir, T1 tümörlerde bu oran

%30-50'dir (46). PTa grade 1 tümörler genellikle düşük riskli olarak düşünülmesine rağmen daha önceki çalışmalar göstermiştir ki bu tümörler de yüksek nüks oranına sahip olabilir ve kas invazyonuna ilerlemeye hatta ölüme neden olabilir, bu nedenle bütün superfisial mesane tümörleri mesane kanseri olarak değerlendirilmiştir (35). İleri evre mesane kanseri hastalarında sistemik olarak Gemsitabin denenmektedir (85).

2- Histolojik grade; Evre ile bağlantılıdır (4). pT1 tümörler için prognostik önemi vardır (1,14). Evre ve grade tedavi şeklini belirleyen majör kriterlerdir. Örneğin evre Ta grade 2 bir lezyon başlangıç rezeksiyondan sonra ilave bir tedavi gerektirmezken, evre T1 grade 3 tümörlerde birçok ürolog sistektomi uygulamaktadır (14). pT2 ve daha yüksek evreli tümörler high grade olarak kabul edilir, bağımsız bir prognostik marker olarak değeri kuşkuludur (1). Bazı çalışmalarda histolojik grade kansere bağlı sürvide bağımsız bir değişken olarak görülmektedir. Ancak T1 evre tümörlerle olan çalışmalarda bu değişkenin bağımsız bir sürvi göstergesi olmadığı görülmüştür (7). 1012 olgu bulunan bir seride çoğunluğu düşük grade olan yüzeysel mesane neoplazmlarında invaziv karsinom riski 5, 10 ve 15 yıllık dönemler için sırasıyla % 7, 13 ve 16 bulunmuştur (4).

	Tümör tipi	5 yıl içinde progresyon riski (%)	10 yıl içinde kansere bağlı ölüm riski (%)
Grup 1: düşük riskli	Tek pTa G1 pTa G1-2 (3aydan önce nüks göstermeyen)	7.1	4.3
Grup 2: intermedier riskli	Multifokal pTa G2 Multipl nüksler gösteren pTa pTa G3, tek pT1 G2	17.4	12.8
Grup 3: yüksek riskli	pT1 G3 Diffüz pTis Multifokal pT1 6 aydan önce nüks gösteren pT1	41.6	36.1

Tablo II-5: Süperfisiyal tümörlerde tümör grade ve evresine göre progresyon ve kansere bağlı ölüm riski (16).

Bir çalışmada başlangıçta 6 farklı patoloğ tarafından tanı almış superfisial mesane karsinomu olguları tek patoloğ tarafından tekrar gözden geçirilmiş, gradeleme ve evrelemede gözlemciler arasında belirgin farklılık olduğu gösterilmiştir (14,44).

3-Lenf nodu tutulumu: Kötü bir prognostik faktördür. Bu hastaların uzun dönem sürvi oranı hemen hemen sıfırdır (4). Muskularis propria ya da perivezikal yağ doku invazyonu olan tümörlerde sistektomilerde bölgesel lenf nodu metastazı daha sık görülür (3).

4-Lokalizasyon : Mesane boynu tümörleri daha kötü prognozludur. Mesane tavanı tümörleri daha yüksek grade lezyonlar olmaya eğilimli iken üreter orifisleri ve yan duvar yerleşimli olanlar daha düşük gradedir (4).

5-Kalan mesane mukozasındaki anormallikler : Esas kitlenin uzağında daha küçük, bağımsız tümörler ya da displastik değişiklikler yüksek nüks oranı ile ilişkilidir (4). Karsinoma insitu, tümörün grade ve evresinin artışı ile ilişkili olarak daha sıktır ve mikroinvazyon ile karsinoma in situ agresif davranış olasılığını artırır (1).

6- Vasküler invazyon : Mikroskopik olarak lenf ya da kan damarlarında tespit edilmesi artmış nüks oranı ile ilişkilidir (4). Lenfatik ve/veya vasküler invazyon pT1 tümörlerde sürvinin azalması ile ilişkilidir (5 yıllık sürvi %44) (1). Işık mikroskopik incelemede lenfatik invazyonu değerlendirmek zordur, dokudaki retraksiyon artefaktı vasküler invazyonla karıştırılabilir. Bir çalışmada vasküler invazyon tanısı alan 36 biyopsinin sadece beşinde immunohistokimyasal olarak onaylanmıştır (3). Vasküler invazyonu değerlendirirken endotelyal döşenmesi olan damarlar gerçek lenfatik damarlar olarak değerlendirilir. Kalın vasküler duvarlı ve lümeninde eritrositler bulunan damarlarda karsinom varlığı kan damarı invazyonu olarak değerlendirilir. Lamina propriadaki lenfatik damarları değerlendirirken fibroblastlarla çevrili retraksiyon artefaktlarından endotelyal hücreleri ayırt etmek dikkat gerektirmektedir. Larsen ve arkadaşları özellikle T1 evre tümörlerde peritümöral retraksiyon artefaktlarından gerçek lenfatik invazyonu ayırt etmede endotelyal hücrelerin immunoperoksidaz boyanması gerektiğini bildirmişlerdir (47).

7- Perinöral invazyon: Mesane kanserinde perinöral invazyon belirtisi ya da sıklığı az görülür. Çalışmalarda perinöral invazyon ile lenf nodu ve ektranodal metastatik yayılım arasında yüksek ilişki bulunduğu ancak grade ve evre ile bağımsız olabileceği gösterilmiştir (47).

8- Tümör çevresi ve inflamatuvar cevap: Sınırlarını itici şekilde büyüyen tümörler lenfositik reaksiyon ile ilişkilidir ve daha iyi prognoza sahiptir (4).

9- Tümörün konfigürasyonu: Papiller tümörler daha düşük gradeli, daha erken evrededirler ve nonpapiller tümörlerden daha az agresiftirler. Kakizoe ve arkadaşlarının 186 sistektomi vakasında yaptığı çalışmada nodüler (sesil) konfigürasyonlu tümörlerin papiller tümörlerin aksine daha yüksek evrede olduğu görülmüştür (4).

Mesane tümörünün endoskopik görünümü ve mikroskopik morfolojisi tümörün histolojik grade'i ile ilişkilidir. Bu nedenle prognozda mikroskopik tümör büyüme paterni histolojik grade'in yerini tutabilir. Bununla birlikte çeşitli çalışmalarda tümörün mikroskopik morfolojisi bağımsız bir prognostik değer olarak gösterilmiştir. Bir çalışmada papiller tümörlerde 10 yıllık kanser bağımlı sürvi %83.01, solid tümörlü olgularda %33.33'tür. Benzer şekilde kansere bağlı ölüm oranı solid tümörlerde papiller tümörlere göre 8 kat fazladır. Lipponen ve arkadaşları ile Liukkonen ve arkadaşları papiller patern gösteren tümörlerde sürvide belirgin artış belirlemişlerdir (7).

10- Ürotelyal karsinomların histolojik varyantları ya da spesifik subtipleri (küçük hücreli karsinom, sarkomatoid karsinoma, yuvalanma gösteren varyantı, mikropapiller karsinom ve lenfoepitelyoma benzeri karsinom gibi) hastanın prognozunda klinik olarak ilgili olabilir (1).

11- Sistektomi sonrası cerrahi sınırların durumu da prognozda önemlidir (1).

Genetik faktörler:

PT1 ve pT2-4 kanserlerin prognozunda belirgin farklılıklar olmasına rağmen bu tümörler genetik düzeyde oldukça benzerdir. Bütün evrelerde benzer genetik değişiklikler prognostik olarak ilgili olabilir. Çok sayıda araştırmalara rağmen bu tümörlerin klinik değerini göstermek için belirleyici faktör ya da ölçü olabilecek moleküler parametre yoktur (1).

1- TP53 geni: 17q23 te lokalizedir, neovaskülerizasyon, hücre ölümü, DNA hasarına cevap, hücre siklusu gibi çeşitli olaylarda rol oynayan bir 53 kDa proteini şifreler. Çok sayıda farklı genlerin salınımını regüle eder. TP53 geninin mutasyonları çoğunlukla santralde, genin DNA bağlayan bölümünde lokalizedir, invaziv meme kanserlerinde belirgindir. Spesifik bir mutasyonel nokta yoktur, mutasyonların %90'dan fazlası 4-9 eksonlarda bulunmuştur. (1). P53 aşırı salınımı ürotelyal karsinomların büyük bölümünde görülür ve prognoz ile koreledir. 17 p nin heterozigosite kaybı ile gendeki mutasyonlarla yakından ilişkilidir. P53 nükleer overekspresyonu immünohistokimyasal yöntemle bir mutasyon göstergesi olarak tespit edilir (4). TP53 tümör süpresör gen değişiklikleri potansiyel prognostik marker olarak çok yoğun bir şekilde çalışılmıştır. İlk çalışmalar immunhistokimyasal olarak nükleer TP53 protein akümüasyonunun tespit edilmesinin hem pT1 hem de pT2-4 tümörlerde güçlü bir prognostik önemi olduğunu desteklemiştir. Bununla birlikte daha sonraki çalışmalar bu bilgiyi onaylamamıştır. 3700 den fazla tümör üzerinde yapılan son çalışmalarda TP53 pozitifliği ve kötü prognoz arasında zayıf fakat önemli bir ilişki bulunmuştur (1). TP53 değişiklikleri pT1 kanserde klinik olarak daha önemli olabilir, çünkü bu çalışmaların %50'den fazlasında bağımsız prognostik önemi bulunmuştur (1,4). Grade ve evrenin her ikisi de bu değişikliklerle bağlantılıdır (4). Sistektomi ile tedavi edilen invaziv mesane kanserli hastalarda nükleer p53 üretimi kötü seyir ile ilişkilidir (89). P53 overekspresyonu kemoterapi ile tedavi edilen metastatik evredeki hastalarda prognozu kötü etkilemektedir (76).

P53 gen ailesinin bir üyesi olan p63, hem p53 uyumlu genleri transaktivite eder (TA p63), hem de p53 ve p73 için dominant negatif faktör olarak rol oynar (DN p63). P63 birçok epitelyal kompartmanda eksprese edilir. Normal ürotelyumda da eksprese edildiği gösterilmiştir. Bir çalışmada mesane karsinogenezinde p63 ün regüle edildiği, birçok invaziv kanserde ekspresyon kaybı varken papiller superfisial tümörlerde p63 ekspresyonunun korunduğu bildirilmektedir (48).

Çeşitli çalışmalar p63 proteininin normal üroepitelyal hücrelerde güçlü eksprese edildiğini, stromal hücrelerde tespit edilmediğini bildirmiştir.

Neoplastik değişiklik normal ekspresyon paterninin bozulması ile ilişkilidir. Tümörlerin evresi superfisialden invazive doğru ilerledikçe ekspresyon azalır (48).

2- Retinoblastom (Rb) geni: 110 kDa olan nükleer bir proteindir (pRb). Siklin-siklin bağımlı kinaz kompleksleri ile fosforilasyon için hedeftir. pRb hücre siklusunun G1/S geçişini düzenlemede hücresele proliferasyonun kontrolünde önemli rolü vardır. Rb mutasyonu ya da delesyonu bir çok tümörde vardır. Son zamanlarda p53 ve pRb un ikisininin değişikliklerinin mesane kanserinin progresyonunda ve sürvisinde kooperatif negatif etkisi olduğu gösterilmiştir (41). Mesane kanserlerinin %30-80'inde Rb geni inaktivasyonu ortaya çıkar, en sık olarak allel kalan mutasyon ile kombinasyonda heterozigot 13 q delesyonu sonucu olarak meydana gelir. Çeşitli çalışmalarda Rb inaktivasyonu ile kas invazyonu arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (1,89). Diğer çalışmalarda bu sonuçlar onaylanmamıştır (1). Rb protein salınımı azalmış olan tümörler diğerlerine göre daha agresif seyreder (4).

3- Siklinler: Siklin protein ailesi hücre siklusu regülasyonunda önemli rol oynar (20,49,88). Bunların başlıcaları mitotik siklinler A ve B ve siklin C, D ve E (G1/s geçişi ile ilişkili)dir (49). Bunlar siklin bağımlı kinaz (CDK) olarak isimlendirilen spesifik katalitik subünitlere bağlanarak hücre siklusunda önemli promotorlar olarak fonksiyon görür (1,20,49). CDK inhibitörleri (CDI) hücre siklusunun potent negatif regülatörleridir ve kaybı tümörlerin gelişiminde önemli rol oynayabilen potansiyel tümör supresör genleridir (20,88). D siklinlerden biri olan Siklin D1 geni (CCND1) 11q13 te lokalizedir (1). Siklin D1 proteini normal hücrelerde hücre siklus değişiminin regülasyonunda önemli rol oynar. CDK4 ve CDK yı bağlar, aktif siklin/CDK kompleksleri oluşturur, retinoblastom geninin üretimine yardım eder, böylece G1 den S fazına geçişe izin verir (20). Mesane kanserlerinde en sık yükselen ve aşırı salınımı olan onkogenlerden biridir. Yaklaşık %10-20 mesane kanserinde artışı gösterilmiştir ve aşırı salınımı yaklaşık tümörlerin % 30-50 sinde bildirilmiştir (1). Primer mesane karsinomlarında papiller tümör büyümesi ve düşük grade, düşük evre ile korele olduğu gösterilmiştir ve

mesane kanseri progresyonunda önemli rolü olduğu düşünülmektedir (20,92).

Bir çalışmada primer papiller superfisial mesane kanserlerinde nükleer siklin D1 ekspresyonu %52 tümörde yüksek seviyede ($\geq$ % 25 pozitif nükleus) bulunmuştur. Siklin D1 in ekspresyonunun artışı genellikle 11q13 amplifikasyonu ile ilişkilidir ve mesane kanserinde mRNA ekspresyonu ve siklin D1 proteini arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (20). Başka bir çalışmada siklin D1 ekspresyonunun düşük evreli ve iyi diferansiye mesane tümörlerinde belirgin olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. Bringuier ve ark. siklin D1 düşük eksprese eden tümörlerin oldukça agresif olduğunu görmüşlerdir (49). Şistozoma ile ilişkili mesane kanserinde siklin D1 pozitif fenotip sıklığı %31 bulunmuştur (92).

4- Son araştırmalarda siklin bağımlı kinaz inhibitörü $p21^{waf1/cip1}$ in mesane kanseri progresyonu için iyi bir gösterge olduğu bildirilmiştir. Tümörlerde p53 ekspresyonu değişikliklerinden bağımsızdır. $p21^{waf1/cip1}$ geninin transkripsiyonel aktivasyonu wild tip p53 tümör supresör geninin kontrolü altında olmasına karşın, $p21^{waf1/cip1}$ ekspresyonuna aracılık eden p53 ten bağımsız yollar da vardır. $p21^{waf1/cip1}$ up-regulasyonu p53 seviyesinin artışı ile ilişkilidir, G1 arrest, G2-M arrest ya da hücre tipine bağlı olarak her ikisine birden neden olur. $p21^{waf1/cip1}$ pozitif mesane tümörlü hastalar, p53 ekspresyonundan bağımsız bir şekilde, $p21^{waf1/cip1}$ negatif tümörlü hastalara göre daha düşük tümör nüksü ve daha yüksek sürvi oranına sahiptir (45).

Hücre siklus regülasyonu p21 ve p27 siklin bağılı kinazları inhibe ya da stimüle eder. Sistektomi uygulanan invaziv kanserlerde TP53+/p21- tümörlerin TP53+/p21+ fenotipli olanlara göre daha kötü prognozla ilişkisi gösterilmiştir (1,89). Benzer bir çalışma kas invazyonu olan, radikal radyoterapi uygulanan non metastatik tümörlerde yapılmıştır. P27 protein ekspresyonu, sistektomi ve adjuvan kemoterapi ile tedavi edilen hastaların gruplanmasında belirgin bir prognoz habercisidir. p27 + tümörlü 25 hastada %60 uzun dönem sürvi tespit edilmişken bu oran p27- tümörlü hastalarda %0'dır. Aynı çalışmada adjuvan kemoterapi uygulanmayan hastalarda p27 pozitif ve negatif tümörler arasında sürvi farkı olmadığı gösterilmiştir (1).

5- Hücre proliferasyonu: Hücresel proliferasyon aktivitesi mesane kanserinde prognostik faktörlerden biridir (81). Hücre proliferasyon markerları tümörün grade'i ile ilişkili iken evre ile ilişkili değildir. Bazı serilerde yüksek mitoz sayısı ya da yüksek S faz fraksiyonu varlığının bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Benzer sonuçlar grade II tümörlerde immunohistokimyasal olarak Ki67 pozitif hücrelerin sayısının tayini ile elde edilmiştir (4).

Zlotta ve arkadaşları BCG tedavisi sonrası tümör nüksü ile ki67 ve p21 WAF1/CIP1 ekspresyonu değişiklikleri arasında korelasyon bulmuşlar (46).

Prolifere olan hücre nükleus antijeni, PCNA, DNA polimeraz delta'ya yardımcı olan, hücrenin DNA sentezi için gerekli ve hücre siklusunun S fazında sentezi maksimuma çıkan intranükleer bir proteindir. Immunohistokimyasal olarak PCNA'nın gösterilmesi, tümör dokusunda büyüme fraksiyonunu tahmin etmeyi sağlar (50,88). Tümörün proliferasyon kapasitesini belirlemek için değişik tümör gruplarında ve mesane kansinomlarında da immunohistokimyasal olarak çalışılmış ve prognostik önemi olduğu belirtilmiştir (6,50). Bir çalışmada PCNA'nın ürotelyal kansinom derecelerine paralel olarak arttığı ve nüks eden grup ile nüks etmeyen grup karşılaştırıldığında nüks eden grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (6).

Nükleer organize edici bölgelerin gümüşleme yöntemi ile işaretlenmesi (AgNOR) tümörlerin proliferasyon kapasitesini belirlemek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Mesane kansinomlarında da çalışılmış ve bazı yazarlar tarafından prognozu belirlemede faydalı olabileceği belirtilirken bazı yazarlar AgNOR değerlerinin tümör derecesi ve evresi ile ilişkisinin zayıf olduğunu ve bazıları da prognostik değeri olmadığını bildirmektedir (6).

6- HER 2 overekspresyonu: İnvaziv büyüyen mesane kanserlerinin %10-50'sinde eksprese edilir ve %10-20'sinde artmıştır. Bazı çalışmalarda HER 2 ekspresyonunun sürvi ve metastaz ile ilişkili olduğu öne sürülmüş fakat diğer çalışmalarda bu sonuçlar onaylanmamıştır. HER2/neu (c-erbB-2) kromozom 17q21 de lokalize protoonkojendir. İnsanda çeşitli kanserlerde akciğer skuamöz kansinomu, mide ve meme kansinomunda eksprese edilir. Ürotelyal

karsinomlarda her zaman değil, bazen agresif davranış ile ilişkilidir (51). HER 2 artışı olan vakaların yaklaşık %23'ünde topoizomerez 2 alfa (TOP2A) artışı ya da eksikliği bulunur. TOP2A antrasiklinlerin hedefidir (1).

7- Epidermal growth faktör reseptörü (EGFR): Bir transmembran glikoproteinidir (52). Transmembran tirozin kinazı aktive ederek epidermal growth faktör (EGF) ve transforme edici growth faktör alfa gibi çeşitli ligandlar için bir reseptör gibi çalışır. EGFR aynı zamanda antikolar ve küçük inhibitör moleküller içeren çeşitli ilaçlar için terapötik hedef olarak görev alır. EGFR invaziv mesane kanserlerinin %3-5'inde artmıştır, %30-50'sinde aşırı salınımı vardır (1). Önceleri çalışmalarda EGFR ekspresyonu ile tümör rekürrensi ve progresyonu için artmış risk ve azalmış sürvi bildirilmişti (1,52). Son çalışmalar sürvi ve prognozda ilişkisini onaylamamıştır (1).

8- Anjiogenez: faktör VIII veya CD 34 antikoları kullanılarak mikrodamarlar immün boyanarak anjiogenez derecesi değerlendirilebilir. Bir çalışmada kas invaziv kanserde mikrodamar dansitesi bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Trombospondin (TSP-1) anjiogenez inhibitörüdür ve TP53 proteini etkileşimi ile artırılmıştır (1). Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) spesifik tümör anjiogenetik faktörlerinden biridir. Flt-1, KDR/flk-1 ve flt-4 gibi spesifik tirozin kinaz reseptörlerini bağlar. Anjiogenik ve mitogenik etkileri düzenleyen non-endotelial KDR/flk-1 salınımı yetersiz olan hastaların survisi daha iyidir (75).

9- Kaderinler: Transmembran glikoproteinleridir, dezmozomların ve adheren junction ların komponentleridir (52). Aktin bağlayıcı proteinler olan Gelsolin ve E-kaderin ürotelial karsinomda rekürrens ve progresyon için markerlardır (82). E-kaderin epitelyal dokularda en sık eksprese edilen kaderindir, hücreler arası bağlantıları kurmak ve sürdürmek için çok önemlidir. Mesane karsinomunda E-kaderin ekspresyonu grade ve evre arttıkça azalır (52,82). Buna karşın Gelsolin ekspresyonu ve tümör progresyonu arasında pozitif ilişki vardır (82).

10- Siklooksijenaz (COX), araşidonik asidi prostaglandin H2 ye dönüştüren bir enzimdir. COX-2, inflamasyonu içeren çeşitli stimulusları uyaran bir enzim subtipidir ve birçok tümör tipinde seviyesi yükselir. Yüksek COX-2

ekspresyonu radikal sistektomi tedavisi uygulanan 172 vakalık bir seride iyi prognozla ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte bir başka çalışmada düşük COX-2 ekspresyonu pT1 kanserlerde belirgin şekilde iyi prognozla ilişkili bulunmuştur (1).

11- 486p antijeni fetal mesane mukozasında ve erişkinde normal mesanede sadece transizyonel epitelin tek superfisial hücrelerinde eksprese edilen onkofetal antijendir. Huland ve arkadaşlarının gösterdiği gibi kantitatif immunositolojik çalışmalarda 486p ekspresyonu seviyesi, yüksek oranda lokal nüks ile bağlantılıdır (50).

12- Bcl-2 (B-cell lösemi/lenfoma 2) geni hücrenin normal apoptotik yolunu durdurarak onkogeneze yardım eder (46,54). Bu nedenle ekspresyonu daha agresif mesane kanseri ile ilişkili olabilir (54).

13- Ferrodoksin redüktaz, mitokondrideki ferrodoksin yoluyla NADPH den sitokrom p450 ye elektron transfer eder. Ferrodoksin redüktaz p53 ailesinin (p53, p63 α , p63 γ , p73 α , p73 β) hedef genidir. DNA hasarı yapan ajanlarla tedavi sırasında endojen wild tip p53 gen taşıyan hücrelerde p53 aktivasyonu ile Ferrodoksin redüktaz indüksiyonunun korele olduğu gösterilmiştir (55).

14- nm23 geni, metastazın potansiyel bir supresördür. Yüksek metastatik hücrelerde nm23 seviyesi daha az metastatik hücrelerden daha düşüktür. nm23 nükleotid difosfat kinazlar (NDP) ile yakın ilişkilidir. İnsanda NDP kinazlar A ve B olarak nm23 homologlarının iki izotipi ile özdeşir, bunlar sırasıyla nm23-H1 ve H2 adını alır. Nm23/NDP kinaz genlerinin azalmış ekspresyonu oldukça metastatik karakteri olan tümör hücrelerinde bildirilmiştir (56).

15- MDM2 geni 12q14.3-q15 de lokalizedir, 40 tan fazla farklı varyantı vardır, bunlardan yalnızca iki tanesi TP53 ile etkileşir ve böylece aktif transkripsiyon yeteneği inhibe olur. Aksine, MDM2 nin transkripsiyonu TP53 ün wild tipi ile uyarılır. Normal hücrelerde bu otoregulator feed back halkası TP53 aktivitesini ve MDM2 ekspresyonunu düzenler (1). Yaklaşık %30 vakada p53 aşırı salınımı ile bağlantılı olarak MDM2 seviyelerinin anormal artışı görülür (4). Çalışmalar arasında tümör evre ve grade'i ile ilişkisi hakkında uyumsuzluk vardır (1).

16- PTEN (fosfataz ve tensin homologu) geni MMAC1 ve TEP1 olarak da bilinen 10q23.3 kromozomunda lokalize olan tümör supresör gen adaydır. Kas invaziv mesane kanserinde 10q23 de ROH sıklığının relatif yüksekliği (% 20-30) PTEN i iyi bir tümör süpresör adayı yapmaktadır. Bununla birlikte PTEN mutasyonlarının sıklığı belli değildir (1).

17- Matriks metalloproteinazları (MMPs) ve metalloproteinazların doku inhibitörleri high grade lezyonlar, tümör invazyonu ve metastaz ile ilişkilidir (46).

18- Apoptotik indeksin değerlendirilmesi de mesane karsinomu için prognostik marker olarak kullanılır (45).

19- Fas protein ekspresyonu: Fas-Fas ligand sistemi apoptozun düzenlenmesinde önemlidir ve tümör gelişimi ile ilgilidir. İleri evre mesane kanserinde ortaya çıkan Fas down regülasyonu, p53 mutasyonundan bağımsızdır (84).

20- Lung Rezistans-Related Protein (LRP): Primer mesane kanserinde LRP ekspresyonu kemoterapide ilaç rezistansını artırır. LRP ekspresyonu düşük grade ve evreli tümörlerde daha yüksektir (87).

21- Kan grup antijenlerinin durumu: Ürotelyal karsinomlarda özellikle yüksek grade olanlarında ABO kan grup antijenlerinin delesyonu yaygın görülür. Normal ürotelyumda bulunmayan Lewis X antijeninin neoekspresyonu tümör grade ve evresine bakmaksızın ürotelyal karsinomların %85'ten fazlasında görülür. İlginç bir şekilde kan grup antijenlerinin hasarı sıklıkla epidermal growth faktör reseptörünün aşırı salınımı ile birlikte (4). ABH ve Lewis antijenleri normalde ürotelyal mukoza tarafından eksprese edilir fakat tümörlerde belirgin derecede azalmıştır ya da yoktur. Eritrosit yapışma testi, immunfloresan ya da immunperoksidaz gibi yöntemlerle bu eksiklik değerlendirilir. Agresif bir klinik seyir, muhtemel nüks oranında artış ve invaziv özellikler kazanması ile koreledir. Radyasyon tedavisi yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. T(Thomsen-Friedenreich) antijeninin ekspresyonu invazyon varlığı ile ve lenf nodu tutulumunda yüksek risk ile koreledir (4).

22- DNA içeriği: Hücre nükleusunun DNA içeriği DNA flow ya da statik sitometri ile değerlendirilebilir. Mesane kanserinin klinik seyri ve DNA ölçüm

sonuçları arasında farklı otörler tarafından da tanımlanan korelasyon vardır (56,4,57). DNA içeriği grade, lamina propria invazyonu ve prognoz ile koreledir (57). Özellikle grade II tümörlerde bağımsız bir prognostik değere sahiptir (4).

Bir çalışmada superfisial ürotelyal karsinomu olan 80 olguda çalışılmış ve DNA içeriği (DNA-öplöid ya da DNA-anöplöid tümörler) ile nüks arasında güçlü bir korelasyon gösterilmiştir. Öplöid tümörlerin hiçbirinde nüks görülmezken, anöplöid 38 tümörün 32 si nüks göstermiştir (58).

23- Kromozomal değişiklikler: Tümör hücreleri sayısal ve yapısal kromozomal değişikliklerle karakterlidir. Malign bir tümörün progresyonunda değişikliklerin sayısı artar (56). Ürotelyal karsinomun genetik defektler ve kromozomal bozukluklar sonucu geliştiği gösterilmiştir. Kromozom 9 un parsiyel delesyonları ve kromozom 7, 9 ve 17 nin sayısal bozuklukları en önemli genetik değişiklikler olarak bulunmuştur. P53 supresör geninin ve proliferasyon markeri ki67 nin overekspresyonu da genetik bozuklukların indirekt bulguları olarak sıklıkla bildirilmiştir (27).

Woldman ve arkadaşları artmış kromozom 7 sayısı ve agresif tümör davranışı arasında direkt korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Kromozom 9 daki değişiklikler superfisial mesane tümörleri için sorumlu tutulmaktadır. Tek monozomi 9 olan tümörlerde sık nüks görülür, progresyon nadirdir (27).

9- Diğer histolojik tipler

Skvamöz hücreli karsinom (SCC):

Erkeklerde mesane tümörlerinin yaklaşık %1.3 , kadınlarda %3.4'ünü oluşturur. Etyolojisinde; sigara major risk faktörüdür, sigara kullananlarda kullanmayanlara göre 2-6 kat risk vardır (1). Uzun süre kateter uygulanan spinal kord injurili hastalarda gelişebilir. Human papilloma virus enfeksiyonu da riski artırabilir. Orta Doğu, Afrika, Güneydoğu Asya ve Güney Amerika'da şistozomiyazis endemik bir hastalıktır (71). Mısır ve Sudan'da mesane kanserlerinin %75'i skvamöz hücreli karsinomdur ve hastaların %68-85'inde

mesane duvarında şistozoma hematobium yumurtaları vardır (3,4,51). Nonendemik alanlarda mesane kanserlerinin yalnızca %5-15'i skuamöz hücreli karsinomdur ve %80'den fazlası yeni gelişmiştir (51,71). Ürotelyumun skuamöz metaplazisinden köken aldığı düşünülür (3,4). Mesanenin SCC si ürotelyal karsinomdan daha farklıdır, hızlı gelişir, agresif infiltratif tümördür ve hastaların çoğu kas invaziv döneme ilerlemiştir, metastaz %10'dan az bildirilmiştir. 5 yıllık sürvi %5-75dir (51,71).

Şistozomlar insanların ve hayvanların kan akımında yaşayan trematod askaritleridir. İnsan enfeksiyonlarını üç tip oluşturur; S. hematobium, S. mansoni ve S. japonicum. S. hematobium ve mesane kanseri arasındaki bağlantı birçok çalışmada gösterilmiştir (1).

Makroskopik olarak; SCClerin çoğu büyük, polipoid, solid, nekrotik kitlelerdir, sıklıkla mesane lümenini doldururlar, bununla birlikte bazıları flat ve düzensiz sınırlı ya da ülser ve infiltratif olabilir (1,3). Yüzeyde nekrotik materyel ve keratin debriler genelde vardır (1).

Mikroskopik olarak; SCC tanısı saf tümörler için geçerlidir. Eğer ürotelyal karsinoma in situ ya da içeren ürotelyal elemanlar görülürse skuamöz diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom olarak tanı verilmelidir. Komşu epitelde keratinize skuamöz metaplazi varlığı özellikle displazi ile birlikte ise, SCC tanısını destekler (1). Çoğunluğu kötü diferansiyedir ve hemen hepsi tanı sırasında kas invazivdir (4). İnvaziv tümörler iyi sınırlı keratinize skuamöz hücre adaları, belirgin intersellüler köprüler ve minimal nükleer polimorfizm varsa iyi diferansiyedir. Belirgin nükleer pleomorfizm ve sadece fokal skuamöz diferansiasyon varsa kötü diferansiyedir. Bazoloid patern rapor edilmiştir (1). Şistozoma ile ilişkili mesane SCC olgularında çalışılmış, mutant p53 ün belirgin olarak overekspresyonu bulunmuş (%73) ve çoğunda proliferasyon oldukça yüksek (%87) görülmüştür (51,90,91). Bcl-2, p53 tarafından down-regüle edilmiş (%20), HER2/neu nadir eksprese edilmiştir (%27) (51). Şistozoma ile ilişkili mesane kanserlerinin %90'dan fazlası invaziv hastalık evresindedir (91).

Verrüköz Skuamöz Hücreli Karsinom:

Çoğunlukla şistozomiyazisli hastalarda ortaya çıkan nadir bir SCC varyantıdır (1,3,4). Bir kısmı kondiloma aküminatum ile ilişkilidir (3). Mesane kanserlerinin %3-4.6'sını oluşturur. Literatürde nonendemik alanlarda izole vakalar bildirilmiştir. Ekzofitik, papiller ya da siğilimsi görüntüdedir. Epitelyal akantoz, papillomatoz, minimal nükleer ve yapısal atipi vardır. Diğer organlarda verrüköz karsinom iyi prognozludur fakat mesanede sonuçlar sınırlıdır (1).

Skuamöz Hücreli Papillom:

Mesanenin oldukça nadir görülen benign, proliferatif bir skuamöz lezyonudur. Olguların çoğunda sistoskopide soliter papiller bir lezyon olarak görülür. Human Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonu ile ilişkili değildir. Histolojik olarak tümör, koilositik atipi içermeyen benign skuamöz epitelle örtülü papiller korlardan oluşur (1).

Adenokarsinom:

Ürotelyal epitelden derive olan histolojik olarak saf glandüler fenotip gösteren malign neoplazmdır (1).

Epidemiyoloji; tüm malign mesane tümörlerinin %2'den azını oluşturur (1,4). Ürotelyumun metaplazi proçesi boyunca ve sıklıkla uzun süreli lokal irritasyonla ilişkili olarak çıkar. %90'dan fazlası mesane ekstrofisi ile ilişkilidir (3). Primer mesane adenokarsinomu ve urakal karsinomu içerir. Erkeklerde kadınlara göre 2.6/1 oranında daha fazla görülür ve 6. dekatta pik yapar (1). Ürotelyal karsinomdan majör klinik farkı; ürotelyal karsinom multifokal olmaya eğilimli iken adenokarsinomların üçte ikisi tek lezyondur (stnbrg). En yaygın semptom hematüri, daha sonra dizüridir, fakat muküsürü oldukça nadir görülür (1).

Makroskopik olarak; tümör ekzofitik, papiller, sesil, ülser ya da infiltratif olabilir, jelatinöz görüntüde olabilir (1,3).

Histolojik olarak; farklı büyüme paternleri gösterebilir. Bunlar; enterik (kolonik) tip adenokarsinoma not otherwise specified (NOS), taşlı yüzük hücreli tip, müsinöz (kolloid), clear hücreli, hepatoid ve mikst tiplerdir. NOS

tipte nonspesifik glandüler büyüme görülür. Enterik tip kolon adenokarsinomuna oldukça benzer. Abondan müsin salgılayan ve müsin içinde yüzen tümör hücreleri olan tümörler müsinöz ya da kolloid tip olarak sınıflandırılır (1). Derin kas invazyonu görülebilir (4). Taşlı yüzük hücreli varyant; diffüz ya da mikst olabilir, monositoid ya da plazmasitoid fenotiplidir (1). Midenin taşlı yüzük hücreli karsinomuna benzer. Klinik gidişi hızlı ilerleyicidir (4). Berrak hücreli (mezonefrik) tip; oldukça nadir varyanttır (1). Tubuler glandlar, papillalar, kistler ve solid alanlar oluşturan küboidal tümör hücreleri ile karakterizedir (3,4). Bu paternlerin birlikte görülmesi nadir değildir. Adenokarsinoma in situ tek başına ya da invaziv adenokarsinom ile kombine olarak bulunabilir (1).

Urakal Karsinom:

Urakal kalıntılardan derive olan primer karsinomdur. Urakal kalıntılar başlıca tepe ya da tavanda ve ön duvarda, daha az sıklıkla arka duvarda bildirilmiştir ve umblikusa uzanır. Urakal karsinomların büyük çoğunluğu adenokarsinomdur, ürotelyal, skuamöz ve diğer karsinomlar da ortaya çıkabilir. Urakal adenokarsinom nonurakal adenokarsinomdan daha az görülür. Vakaların çoğu 5. ve 6. dekattadır, erkeklerde kadınlara göre 1,8/1 oranında daha fazla ortaya çıkar (1).

Klinik olarak en yaygın semptom hematüridir (%71), daha sonra ağrı (%42), irritatif semptomlar (%40) ve umblikal akıntı (%2) görülür. Suprapubik kitle oluşabilir. Muküsürü %25 vakada görülür (1).

Makroskopik olarak genellikle mesane tavanının muskuler duvarı tutulur. Erken evrelerde mukoza hasarı yoktur, fakat ilerde tümör mesane kavitesine uzandıkça ülserasyon gelişir. Müsinöz lezyonlar kalsifiye olmaya eğilimlidir ve bu kalsifikasyonlar direkt batın grafisinde tespit edilebilir (1).

Histolojik olarak urakal adenokarsinomlar müsinöz, enterik, NOS (not otherwise specified), taşlı yüzük hücreli ve mikst tiplere ayrılır, bunlar mesanenin adenokarsinomlarındaki alt tiplere benzer. Urakal adenokarsinom sistitis sistika ve glandularis ile ilişkili olabilir (1).

Villöz adenom: Mesanenin nadir görülen benign glandüler neoplazmidir (1,70). Urakusdan orjin alabilir ya da kronik irritasyon nedeniyle

gelişebilir (70). Gros olarak papiller bir tümördür, papiller ürotelyal karsinomdan ayırt edilemez. Mikroskopik olarak santral fibrovasküler korları olan, psödostratifiye kolumnar epitelle örtülü parmak benzeri yapılardan oluşan papiller görüntüdedir. Prognoz çok iyidir, adenokarsinoma progresyon nadirdir (1,70).

Küçük hücreli karsinom: Histolojik olarak akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzeyen malign nöroendokrin tümördür (1,3). Erken vasküler ve kas invazyonu ile seyreden agresif bir tümördür (1). Tümörün antinöronal antikörler üretmesi ile ilişkili olarak paraneoplastik sendrom gelişebilir. Hiperkalsemi, hipofosfatemi ve ektopik ACTH sekresyonu ile ilişkili olabilir. Mikroskopik olarak küçük hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı, genellikle solid paternde bazen rozet formasyonu oluşturan hücrelerdir (1,4). %87 olguda nöron spesifik enolaz ve üçte bir olguda kromogranin A ekspresyonu vardır (1).

Paraganglioma: Mesane duvarındaki paraganglion hücrelerinden köken alan oldukça nadir tümörlerdir. Mikroskopik olarak belirgin bir vasküler ağ ile ayrımlanan nestler şeklinde dizelenmiş, “Zellballen” paterni gösteren hücreler görülür. Malign paraganglioma tanısı koymak için kriter metastaz ve/veya belirgin lokal yayılım yapmasıdır (1).

Karsinoid: Ürotelyumdan derive olan potansiyel olarak malign nöroendokrin neoplazmdır (1). Çok az sayıda olgu bildirilmiştir (1,3). Histolojik olarak diğer organlarda görülen karsinoid tümörlere benzer; vasküler bir stroma içinde abondan amfofilik sitoplazmalı, insüler, asiner, trabeküler ya da psödoglandüler paternde hücrelerden oluşur (1). Paragangliomadan ayırt etmek güç olabilir (3).

Rabdomyosarkom: İskelet kasında görülen rabdomyosarkomun moleküler ve morfolojik özelliklerini taşır (1). Çocuklarda daha fazla görülür ve hemen hepsi embriyonal subtiptedir (1,3). Alveoler subtip mesanede oldukça nadir görülür. Erişkinde rabdomyosarkom nadirdir ve genellikle pleomorfik tip görülür (1). Rabdomyosarkom en sık trigonda lokalizedir, gros olarak polipoid ya da invaziv görünümde olabilir. Mikroskopik olarak sıklıkla mikzoid stroma içinde küçük yuvarlak tümör hücreleri görülür (1,4). Bazı

hücreler klasik rabdomyoblastik görüntüde olabilir, abondan eozinofilik sitoplazmalı ve striasyonlu hücrelerdir (1). Tümör hücreleri yüzey epiteli altında gruplaşırlar ve kambium tabakası adını alırlar (1,3,4). Genel olarak prognoz kötüdür (3,4).

Leiomyosarkom: Mesanenin en yaygın sarkomu olmasına rağmen tüm mesane malignitelerinin %1'den azını oluşturur (1). Başlıca erişkinlerde görülür (1,3,4). Yaklaşık %50'si mesane tavanında lokalizedir (4). Gros olarak büyük ortalama 7 cm çapında infiltratif kitledir. Histolojisinde iğsi hücrelerden oluşan infiltratif çaprazlaşan demetler görülür (1). Leiomyom, sarkomatoid karsinom ve karsinosarkomdan ayırt etmek önemlidir (3,4).

Anjiosarkom: Kan damarlarının endotelinden kaynaklanan oldukça nadir görülen bir sarkomdur. Çoğunlukla tanı konulduğunda lokal ya da uzak yayılım yapmıştır. Sitolojik olarak atipik endotelyal hücrelerle çevrili, anastomozlaşan, kanla dolu kanallardan oluşur. Oldukça agresif bir tümördür (1).

Osteosarkom: Osteoid üreten malign mezenkimal tümördür. Çoğunlukla trigonda yerleşir. Kondrosarkomatöz diferansiasyon odakları ve/veya iğsi hücreli alanlar içerebilir. Agresif bir tümördür, prognozu kötüdür (1).

Malign Fibröz Histiyositom: Belirgin storiform patern gösteren pleomorfik hücrelerden fibroblastlardan oluşan malign mezenkimal tümördür. Mikzoid, inflamatuvar, storiform-fasiküler ve pleomorfik subtipler görülür. Yüksek lokal nüks oranı ve metastazları nedeniyle prognoz kötüdür (1).

Leiomyom: Mesane duvarından kaynaklanan, düz kas diferansiasyonu gösteren, mesanenin en yaygın benign mezenkimal tümörüdür. Gros olarak çoğunlukla küçük ortalama 2 cm den az çapa sahiptir. Histolojisinde iyi düzenlenmiş düz kas hücre demetleri görülür, sellülarite düşüktür, mitoz yoktur (1).

Diğer non-epitelyal tümörler: Çok nadir olarak mesanede malign periferik sinir kılıfı tümörü, liposarkom, kondrosarkom ve kaposi sarkomu görülebilir. Son zamanlarda mesanenin soliter fibröz tümörü tanımlanmıştır (1).

Granüler hücreli tümör : Abondan granüler eozinofilik sitoplazmalı, veziküler nükleuslu büyük hücre adalarından oluşan düzgün sınırlı tümördür. Mesanede nadir görülür (1).

Nörofibrom: Schwann hücresi, perinöral benzeri hücreler ve fibroblastlardan oluşan, mesane duvarında ortaya çıkan benign mezenkimal tümördür. Nadir görülür. Oval ya da uzamış nükleuslu içsi hücre proliferasyonu ile karakterlidir (1).

Hemanjiom: Kan damarları endotelinden köken alan mesanenin nadir benign tümörüdür. Sistoskopide sesil, mavi, multiloküle kitle şeklinde görülebilir. 3 histolojik tipi vardır; kavernöz hemanjiom en yaygın olanıdır, diğerleri kapiller ve arteriovenöz hemanjiomlardır (1).

Malign melanom: Mesaneden ya da üretradan orjin alabilir, ancak metastatik tümörler daha yaygındır (1,3,4). Gros olarak sistoskopide ve patolojik örneklemede koyu pigmente görünüme sahiptir. Mikroskopik olarak klasik malign melanom özelliklerini gösterir (1).

Malign lenfoma: Primer olarak ya da sistemik hastalığın parçası olarak ortaya çıkar, mesane tümörlerinin %1'den azını oluşturur (1). Gros olarak soliter kitle (%70), multipl kitleler (%20) ya da diffüz duvar kalınlaşması (%10) şeklinde ortaya çıkar. Lezyonlar sıklıkla normal mukoza ile örtülüdür. Mikroskopik olarak hemen tamamı non-Hodgkin tipinde ve çoğunluğu low grade küçük lenfositik tümörlerdir (1,4).

Metastatik tümörler ve mesaneye sekonder yayılım:

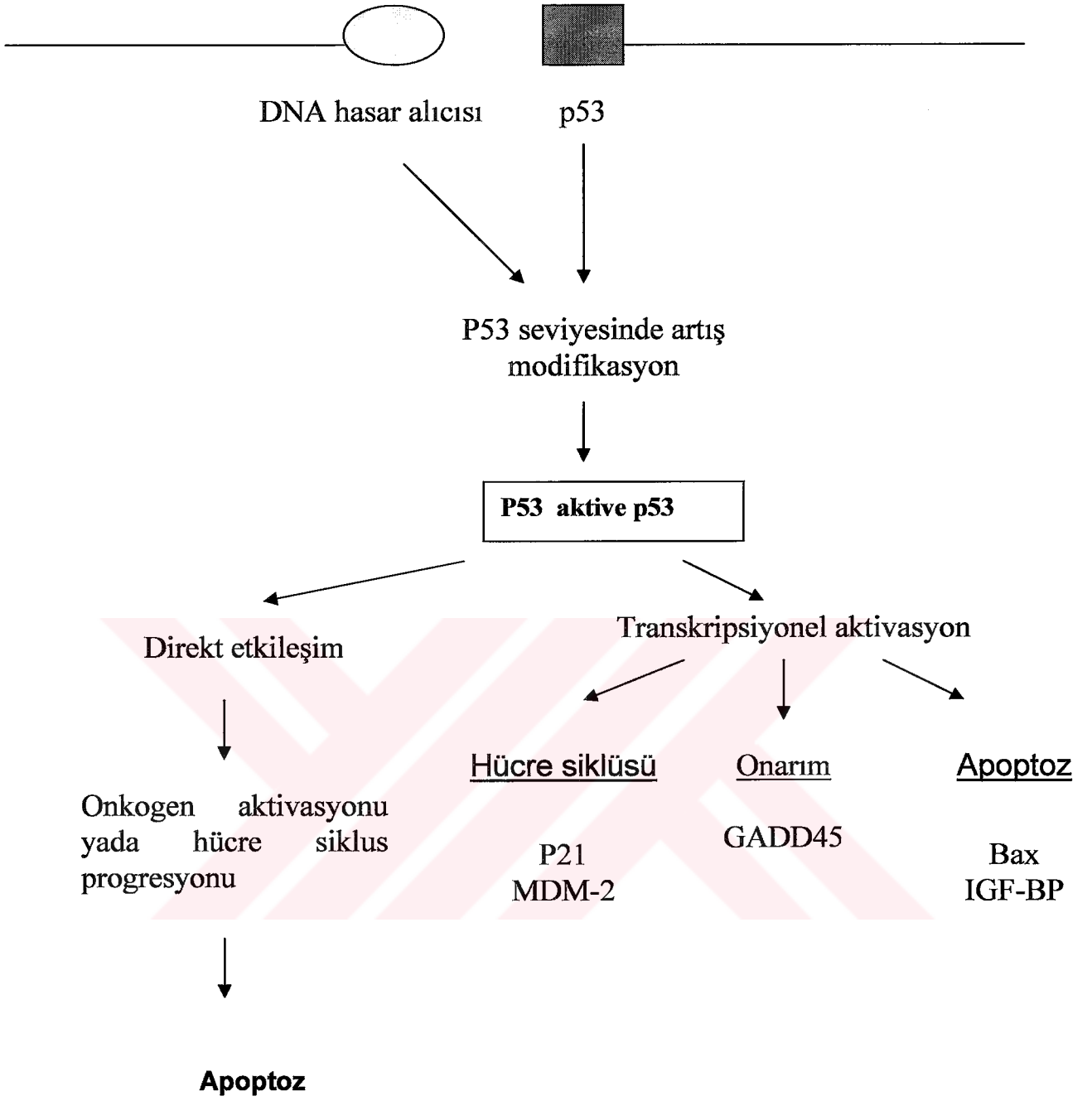
Ekstravezikal, ürotelyal sistem dışı neoplazmlardır. Metastazlar sıklıkla mesane boynunda ve trigonda lokalizedir. Metastaz ya da çoğunluk direkt yayılım en sık (%21) kolon karsinomlarından, daha sonra prostat (%19), rektum (%12) ve uterin serviks (%11) den gelir. Daha az görülen metastatik yayılımlar mide, deri, meme ve akciğer neoplazileridir. Makroskopik olarak primer ürotelyal karsinomu taklit edebilir ya da multipl nodüller şeklinde olabilir. Histopatolojik olarak bazı metastatik sekonder tümörlerde (malign lenfoma, lösemi, malign melanom, prostat adenokarsinomu gibi) rutin mikroskopik tanı konulabilir. Ancak daha az karakteristik histolojik özellik

gösterenler, kötü ya da andiferansiye yüksek gradeli tümörler immunhistokimyasal çalışma gerektirir (1).

9. p53 ve Ki67 hakkında genel bilgiler

10. P53

P53 en çok çalışılan genlerden biridir (59). İlk kez 1979 da Simian virüs (SV40) large T antijenine bağlanan ve kanser hücrelerinin nükleusunda akümüle olan bir sellüler protein olarak tanımlanmıştır (56,60). Sonraki çalışmalar p53 ün adenovirüs E1B 58 kDa proteine ve mammalian heat shock proteini HSP 70 e bağlandığını göstermiştir (56). 1990 ların başında TP53 dünya yüzeyindeki insan kanser vakalarının yaklaşık %50'sinde mutasyona ya da kayba uğrayan bir tümör supresör gen olarak tanımlanmıştır (50,56,59,60,61,83). Kanser hücrelerindeki bu genetik değişiklikler en yaygın olarak bir allelde missense mutasyondur, bu hücrelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan kusurlu bir protein üretir daha sonra homozigosite azalır (61). Kolon, meme, akciğer ve prostat kanseri gibi çeşitli tümörlerde p53 overekspresyonu bir prognostik faktör olarak tayin edilmiştir (56,62). P53 iyi bilinen bir tümör supresör gendir (43,56,63,79). Normal hücrel büyüme ve hücrel yaşam sürecini ayarlama önemli rolü vardır (5,62,63). P53 çeşitli hücrel olaylarda rol oynar, en önemli rolü growth arrest ve apoptozistir (59,79,86). İnsan p53 proteini 393 aminoasid içerir (61). 17.kromozomun kısa kolunda (17p 13.1) lokalizedir (5,16,29,43,80). Bu bölge insan tümörlerinde en yaygın allelik delesyon bölgesidir. Sıklıkla kalan allelde mutasyonlarla birlikte (42). İki tipi tanımlanmıştır. Normal hücrede mevcut olan doğal tip p53tür. Ancak, kimyasal radyoaktif ve benzer karsinojenlere maruz kalan hücrelerde doğal tip p53de mutasyonlar oluşmakta ve mutant p53 meydana gelmektedir. Mutant p53 doğal p53 ün aksine hücrenin normal siklusunun düzenlenmesini sağlayamaz. P53 mutasyonları gösteren tümörler daha yüksek grade ve evrede olup artmış rekürrens özelliği gösterir (5).



Şekil II-4 p53 aktivasyonu

P53 proteini yarı ömrü kısa olduğu için (6-20 dakika) konvansiyonel immunhistokimyasal tekniklerle tespit edilemez ancak p53 geni bir mutasyona uğrarsa oluşacak olan mutant p53 proteini metabolik stabilite derecesi yüksek ve yarı ömrü uzun olan (6 saat) bir proteindir. Mutant p53 proteininin özellikleri immunhistokimyasal olarak kolay tespitine ve değerlendirmeye izin verir (7,42,45,54,63,80).

P53 ün multipl fonksiyonları vardır, bir transkripsiyon faktörü olarak rol oynar (59,60,61). İlk kez hücre siklusu regülasyonu ve apoptozda ve daha sonra gelişim, farklılaşma, gen amplifikasyonu, DNA rekombinasyonu, kromozomal ayrışma ve hücre yaşlanma gibi olaylarda rolü gösterilmiştir. 1990 larda wild tip p53 ün DNA onarımını kolaylaştırdığı keşfedilmiştir (60,86).

P53 amino-terminal transaktivasyon alanı, santral DNA-bağlayıcı alan ve karboksi-terminal oligomerizasyon alanı içerir (59). P53ün hücre siklusunu durdurucu fonksiyonu için transkripsiyonel aktivitesine ihtiyaç vardır, ayrıca apoptoz kontrolünde çok sayıda genin ekspresyonuna neden olur. P53 transkripsiyondan bağımsız olarak da apoptozu indükleyebilir (59,61). P53ün transkripsiyon bağımlı ya da bağımsız apoptotik fonksiyonlarının hücre tipi ile değişebildiği düşünülmektedir (59).

Apoptoz (programlı hücre ölümü) ilk kez embriyonel hayatta görülen, genetik olarak düzenlenen fizyolojik bir olaydır ve multisellüler organizmaların homeostazının sürdürülmesinde önemlidir. Apoptoz DNA hasarı olan hücrelerin eradikasyonunda önemli rol oynar. Wild tip p53 tümör supresör geninin bu olayda fonksiyonu vardır. Diğer taraftan mutant p53 ekspresyonu karsinogenezi kolaylaştırır (53).

Normalde hücrede p53 proteini düşük konsantrasyonda tutulur. Bazı hücrelerde latent formdadır, transkripsiyon için inaktiftir. Fonksiyonunun aktive olması için bir işaret ya da değişiklik haber almalıdır (61). Çeşitli DNA hasarı tipleri p53ü aktive edebilir (61,63,79); bunlar gama radyasyonu ile DNA nın çift kolunun kırılması ve ultraviyole radyasyon ya da kimyasal ajanlarla DNA nın hasarlanarak DNA onarım araçlarının bulunmasıdır. Bunlar hücrede p53 seviyesini hızla artırır ve transkripsiyon faktörü olarak p53

aktivasyonunu uyarır. Ayrıca hipoksi de p53 seviyelerini ve p53 protein aktivasyonunu uyarabilir. Bir diğer p53 aktivite uyararı ribonükleozid trifosfat havuzunun kritik eşik değerinin altına düşmesidir. Normal nükleozid trifosfat havuzu DNA replikasyonu ile desteklenmelidir (61).

P53 hücrede p53 bağımlı fonksiyonları olan genlerin transkripsiyonunu artırır (61).

P21 ^{WAF1,CIP1}	Çeşitli siklin-siklin bağımlı kinazları (CDK) inhibe eder. CDK ları siklinleri ve PCNA yı bağlar. Hücre siklusunu durdurur.
MDM2	Bir onkogen ürünüdür. p53 aracılı transkripsiyonu inaktive eder, böylece p53 aktivitesi için otoregülasyon oluşturur.
GADD45	DNA hasarı üzerinde etkilidir. PCNA ya bağlanır ve hücre siklusunu durdurabilir. DNA nükleotid onarımında direkt etkilidir.
Cyclin G	Fonksiyonu bilinmeyen yeni bir siklindir.
Bax	Bcl-2 ailesinin bir üyesidir, apoptozu sağlar. Tüm hücrelerde p53 ile indüklenmez.
IGF-BP3	(Insulin-like growth faktör bağlayıcı protein-3) mitojenik büyüme faktörünün işaretini bloke eder.

Tablo II-6: p53 tarafından aktive olan transkripsiyon genleri (61).

GADD45, mdm2, bax/bcl-2 ve p21 WAF1/CIP1 genleri p53 ün G1 arresti ve/veya apoptozu indüklemesi ile ilişkilidir (63). Bax geni, p53'ün transkripsiyonel kontrolü altında olan pro-apoptotik bir gendir (83).

P53 seviyeleri ve fonksiyonu posttranskripsiyonel olarak çeşitli alanlarda fosforilasyon ve asetilasyon ile ve diğer proteinlere bağlanma ile regüle edilir. P53 bağlayıcı proteinlerden en iyi bilineni MDM2 (Mouse Double Minute-2) dir. P53 tarafından transkripsiyonu indüklenir (64,81). MDM2, p53 ün aktivasyon alanı ile kompleks oluşturarak ya da p53 ün yarı ömrünü uzatıp onu stabilize ederek p53 inaktivasyonuna neden olur (63,65). P53 fonksiyonu için otoregülatuar bir yol olarak düşünülür. Sarkomlarda MDM2 over ekspresyonu p53 ün inaktivasyonuna eşlik eder (65). Az sayıda meme tümörü ve nöroblastomlarda p53 hücre sitoplazmasına lokalize edilerek inaktive edilir. Teratokarsinom gibi bazı tümörlerde ise p53 mutasyonları seçici değildir (61). Human papilloma virus enfeksiyonu ile p53 mutasyonu

birlikteliği bulunan kadınlarda servikal kanser riski artar (73). Baş boyun kanserlerinde ve oral skuamöz hücreli karsinomda p53 gen değışiklikleri %34-40 oranındadır (79).

P21 WAF1/CIP1 DNA onarımını artırarak ve G1 arresti indükleyerek onarım proçesinde önemli rol oynar (62).

Wild tip p53, endojen vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) ve basic fibroblast growth faktör (bFGF) üretimini down-regüle eder, böylece tümör büyümesini sınırlar ve neovaskülarizasyonu engeller (86).

P53 overekspresyonu immunhistokimyasal analizlerle p53 genetik değışikliklerini yansıtır ve mesane kanserinin grade ve evresi ile oldukça ilişkilidir. P53 negatif tümörler p53 pozitif tümörlere göre daha çok organa sınırlı ve daha düşük gradelidir (43,86).

Hruban ve arkadaşları p53 gen mutasyonunun hastalık invaziv hale gelmeden çok daha önce oluştuğunu bildirmişlerdir (56). Yüksek gradeli bir intraütotelyal lezyona komşu benign ütötelyumda p53 ekspresyonu bildirilmiştir. Benign ütötelyumdaki p53 pozitifliğinin önemi kesin değildir, ancak Xu ve ark. p53 immün işaretlemeyle kullanarak belirgin bir tümör büyümesi yokken mesanedeki tümör klonlarının uzun süreli persistansını ve multifokal ütötelyal karsinomların monoklonalitelerini göstermişlerdir. Benign ütötelyum içinde p53 varlığı, neoplastik progresyon potansiyeli ile birlikte anormal moleküler olayların göstergesi olabilir ve/veya mesanenin başka bir yerinde eş zamanlı displazi veya karsinom için bir marker olabilir (28).

P53 over ekspresyonu superfisial mesane kanseri (Ta,T1) olan hastalarda hastalığın progresyonu ile ilişkili iken invaziv tümörlü hastalarda prognostik değeri tartışmalı bulunmuştur (43,62).

Kas invaziv mesane tümörü tedavisinde ilk seçenek total sistektomidir. Medikal olarak tedaviye uygun olmayan ya da operasyonu kabul etmeyen hastalar için radyoterapi uygun bir seçenektir. Radyoterapi ile ve hatta birlikte kemoterapi uygulanması ile, lokal kontrol %30-50'dir. Radyoterapi sonrası 5 yıllık survi %25-30'dur. Iyonize radyasyon p53 proteininin up-regülasyonuna neden olur, böylece hücre siklusunda arrest ve/veya hücre ölümü gerçekleşir (64). Mesane kanseri tedavisinde adenovirus aracılı p53 gen transferi

denenmektedir, kemoterapi ile kombine edildiğinde daha iyi sonuçlar alınmıştır (83).

Uzun bir süre p53 kendi grubunda tek olarak bilinmiştir, son zamanlarda ise p53 ün diğer kardeşleri p73 ve p63 (p51, p40, p73L ya da Ket olarak da bilinir) identifiye edilmiştir (59).

Wild tip allel p53 için heterozigot olan kişilerde daha yüksek oranda kanser gelişir (%90-95) ve sıklıkla erken yaşlarda görülür (sarkomlar, meme ve adrenal karsinomlar gibi) (61). Wild tip p53 ekspresyonunun kaybı anormal hücre siklus regülasyonu ve sonuçta artmış hücre proliferasyonuna neden olabilir. Tümör proliferasyonu çeşitli yöntemlerle ölçülebilir, bunlardan biri ki67 indeksinin tespiti (42) .

11. Ki67

Ki67 molekülü aktif replike olan bütün hücrelerde G1, S, G2 ve M fazlarında eksprese edilen, fakat erken G1 ve G0 da bulunmayan bir tümör proliferasyon markerıdır (7,18,42,45,51,62). Yaklaşık 395 kDa olan büyük bir proteindir (66). G1 in ortasında eksprese edilmeye başlar, S ve G2 boyunca seviyesi artar ve M de pik yapar. M nin sonunda çok hızlı bir şekilde katabolize edilir (56). Mitoz boyunca fosforilasyon ve defosforilasyona uğrar, proteazlara hassastır ve ekspresyonu proteolitik yollar tarafından düzenlenir. Nükleus içerisinde hücre siklus boyunca değişen spesifik ve kompleks bir lokalizasyondadır. Yarı ömrü 60-90 dakika kadardır. Bu protein oldukça sıkı bir şekilde kontrol ve regüle edilir (66). Ki67 molekülünün iki klonu vardır: ki67 ve MIB-1 (7). Ki67 fiksatiflerin çoğuna sensitiftir, analiz için frozen doku kesitleri gerklidir. MIB-1 monoklonal antikor ki67nin formoline rezistan bir epitopunu saptar ve formolinle fikse parafine gömülmüş dokuda kullanım için uygundur (28). Pfister ve arkadaşlarının gözlemlerine göre MIB-1 ile boyanma ki67 den daha fazladır (7).

Ki67, fonksiyonu halen net bilinmemekle beraber mesane kanseri de dahil çeşitli neoplazmlarda hücre proliferasyon oranı ve tümör büyümesi için iyi bir immunhistokimyasal marker olarak gösterilmiştir (7,42,45,56,67). Son

Çalışmalarda hücre proliferasyonu boyunca gerekli olan ribozom biyosentezi ile alakalı olabileceği gösterilmiştir (67). Hücre popülasyonunda ki67 pozitif hücrelerin yüzdesi büyüme oranının ölçümünü sağlar (18). Çalışmalarda proliferasyon oranının ki67 monoklonal antikoru ile immunohistokimyasal değerlendirmesi birçok malignitede klinik seyir ile korele bulunmuştur (42,63,66). Proliferasyon oranı ve patolojik grade veya evre arasında ki67 ve mitotik indeks için güçlü bir korelasyon bulunmuştur (42). Örneğin meme kanserinde birçok çalışmada istatistiksel olarak klinik seyir ile belirgin korelasyon gösterdiği saptanmıştır (66). Mesane karsinomunda hücre proliferasyonu ve tümör grade'i, evresi, rekürrensi ve prognozu arasında ilişki gösterilmiştir (28).

Bazı çalışmalarda ki67 proteininin tanısals değeri de bildirilmiştir. Örneğin reaktif foliküler hiperplazi ve foliküler lenfoma arasında ayırım yapmada proliferen olan hücrelerin dağılım paterni yardımcı olabilir. Reaktif hiperplazide gerçek germinal merkezler karakteristik boyanma gösterirken, foliküler lenfomada neoplastik foliküller daha homojen bir ki67 pozitif hücre dağılımını gösterir (66).

Ki67 proteini ayrıca; serviksde CIN ile postmenapozal atrofi ayırımında, ülseratif kolitde displazi değerlendirmesinde, prostatta bazal hücre hiperplazisi ile bazaloid karsinom ayırımında, bazal hücreli karsinom ve trikoepitelyoma ayırımında yararlı olabilir (66).

III. MATERYAL VE METOD

Olgu grubunun oluşturulması :

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1998 ile 2004 yılları arasında incelenmiş, ürotelyal karsinom tanısı almış olgular içerisinde 48'i değerlendirildi. Bunlardan 30'u TUR, 10'u radikal sistektomi, 8'i sistoskopik biyopsi ile elde edilmiş mesane dokularından oluşmakta idi. Farklı histolojik gradeleri yansıtacak şekilde grade 1-3 arasında her bir grupta 16 olgu yer aldı.

Histopatolojik incelemeler %10'luk formalin ile fiksasyon sonrası rutin takip ile hazırlanmış parafin blokların 3-5 µmlik Hemotoksilen-Eozin boyalı arşiv preparatları yeniden değerlendirilerek yapıldı. Bunlar Mostofi'ye göre derecelendirildi ve AJCC'nin önerdiği sisteme göre evrelendirildi.

İmmünohistokimyasal Boyama İşlemleri :

- Her olgudan tümörün genel özelliklerini en iyi yansıtan birer adet parafin blok seçildi.
- Parafin bloklardan alınan 3-5 µm kalınlığında kesitler, Poly-L-lysine ile kaplı lamlara alındı. Kesitler bir gece boyunca 37°C lik ısıda etüvde bekletildi.
- Kesitler 6 ayrı ksilen banyosundan 5'er dakika (toplam 30 dakika) geçirilerek deparafinize edildi.
- Absolü alkolden 4 kez 5'er dakika geçirilerek (toplam 20 dakika) dehidrate edildi ve distile suya alındı.
- Mikrodalga fırında yüksek ısıda pH6, 10 mM sitrat buffer tampon solüsyonu bulunan şale içinde 2 kez 5 dakika bekletildi.
- Kesitler 20 dakika oda ısısında soğutuldu.
- Kesitlerin etrafı Pappen kalem ile çizildi.
- Kesitler 5 dakika Phosphate Buffered Salin (PBS) solüsyonundan geçirildi.
- Kesitler nemli ve kapaklı bir ortama yerleştirildi ve dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak amacıyla kesitler üzerine

%0,3 lük Hidrojen Peroksit (H₂O₂) damlatılarak 15 dakika inkübe edildi.

- Kesitler PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.
- Nonspesifik boyanmaları engellemek amacıyla kesitler üzerine Large Volume Ultra V Blok (Lab. Vision, Cat; TA-125-UB) solusyonu damlatıldı ve 5 dakika inkübe edildi.
- Yıkama yapmadan lamlar silkelendi ve primer antikorlar damlatılarak pilot immünohistokimyasal işlemlerle belirlenen dilüsyon oranları ve inkübasyon süreleri ile inkübe edildi.

	Üretici firma	Klon	Ig İzotip	Dilüsyon	Inkübasyon
p53	NeoMarkers	Mouse Monoklonal Antibody Klon Do-7+ BP53-12	IgG _{2b} + IgG _{2a}	1/100	30 dakika Oda ısısında (18-25°C)
Ki67	Lab Vision	Rabbit Monoklonal Antibody Ki-67 Klon SP6	Rabbit IgG	1/200	25 dakika Oda ısısında (18-25°C)

Tablo III-1: Primer antikorların özellikleri

- Kesitler PBS banyosunda 5 dakika yıkandı.
- Sekonder antikor Biotinli Goat Anti-Polyvalent (Lab.Vision, Cat TP-125-BN) damlatıldı ve 20 dakika inkübe edildi.
- Kesitler PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.
- İşaretleyici olarak Large Volume Streptavidin Peroxidase (Lab. Vision. Cat: TS-125-HR) damlatılarak 20 dakika inkübe edildi.
- Kesitler PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.
- Kromojen uygulaması için aminoethyl carbazole (AEC) çözeltisi damlatıldı ve 15 dakika inkübe edildi.
- Kesitler şaleye alınarak distile suda yıkandı.

- Zıt boyama yapılmak üzere 1 dakika süre ile Mayer hemotoksilen uygulandı.
- Distile su ile yıkanarak Larga Volume Ultra Mount Plus ile kapatıldı.

Pilot immünohistokimyasal çalışmalarda pozitif kontrol olarak p53 immünoreaktivitesi saptanmış olan kolon karsinomuna ait doku ve yüksek Ki67 indeksi belirlenmiş olan tonsil dokusu kullanıldı. Her ikisi için de nükleer boyanma pozitif kabul edildi.

İmmünoreaktivitenin Değerlendirilmesi :

Mikroskopik incelemeler için x4, x10, x20, x40 ve x100 objektifler ve x10 okülerler içeren Nikon marka E-200 model ışık mikroskobu kullanıldı.

İmmünoreaktivitenin en yoğun olduğu alanlar x10, x20 ve x40 objektifler kullanılarak belirlendi. Tanjansiyel kesilmiş, sadece bazal tabaka hücrelerini içeren alanlarda sayım yapmaktan kaçınılarak tümoral hücre tabakalarını tam kat içeren alanlar tercih edildi. Farklı alanlar taranarak bir büyük büyütme alanındaki immünoreaktif neoplastik hücreler ve tüm neoplastik hücreler sayıldı. 1000 tümör hücresindeki immünoreaktif hücreler tespit edildi.

Her iki antikor için de nükleer pozitiflik değerlendirildi. Boyanma yoğunluğu göz önüne alınmadı. Her vakada p53 ve Ki67 reaktivitesi 100 hücrede pozitif boyanan hücre olarak hesaplandı. Buna göre; pozitif boyanan hücrelerin oranı aşağıdaki şekilde derecelendirildi:

Hiç boyanmama: -

Tümör hücrelerinin %1-9'unda boyanma: +

Tümör hücrelerinin %10-50'sinde boyanma: ++

Tümör hücrelerinin %51-100'ünde boyanma: +++

İstatistiksel Değerlendirmeler :

İstatistiksel değerlendirmeler “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 9.0 for Windows” programı kullanılarak yapıldı. Grade ve evre ile ilgili istatistikler ki kare ile yapıldı. Grade, evre, p53 ve Ki67 ile ilgili istatistiklerde farklılık düzeyleri Spearman nonparametrik korelasyon analizi ile yapıldı. Yaş ve p53 arasındaki ilişki Independent Samples Test Levene's Test for Equality of Variances'e göre bakıldı. Cinsiyet farklılıkları ile istatistikler T testi ile yapıldı. Yaş farklılıkları ile istatistikler için ki kare ve Pearson's R korelasyon testleri kullanıldı. Materyal ile ilgili istatistikler ki kare testi ile yapıldı.

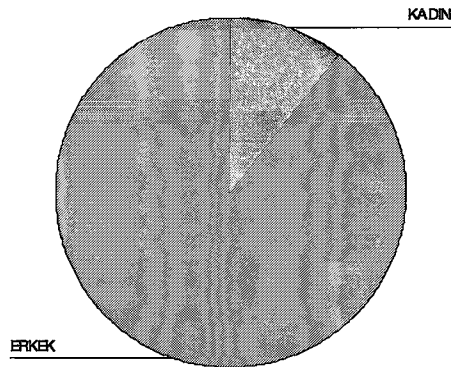
IV. BULGULAR

Anabilim Dalımızda 1998-2004 yılları arasında ürotelyal karsinom tanısı almış 48 olgu çalışma grubumuza alındı.

Olguların 43'ü erkek, 5'i kadındı (Tablo IV.1).

	Sayı	%
KADIN	5	10,4
ERKEK	43	89,6
Toplam	48	100,0

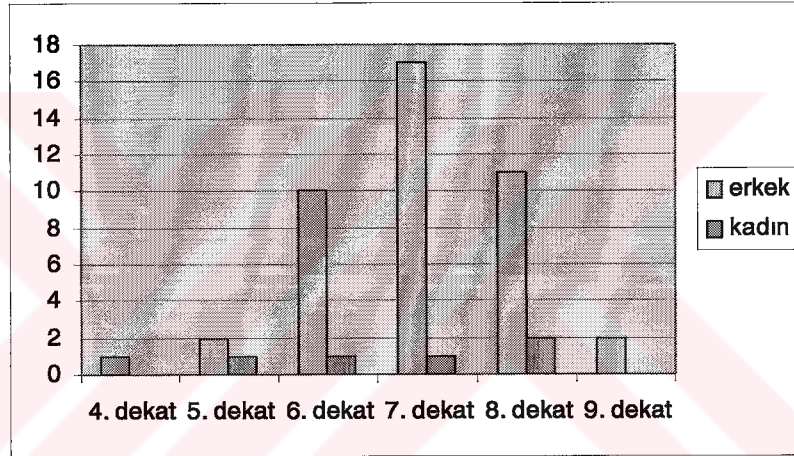
Tablo IV.1: Olguların cinsiyete göre dağılımları



Grafik IV.1: Olguların cinsiyete göre dağılımları

	erkek	kadın
4. dekat	1	0
5. dekat	2	1
6. dekat	10	1
7. dekat	17	1
8. dekat	11	2
9. dekat	2	0

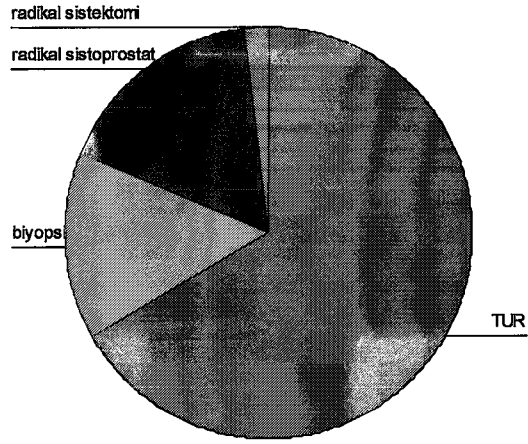
Tablo IV.2: Olguların yaş dağılımı



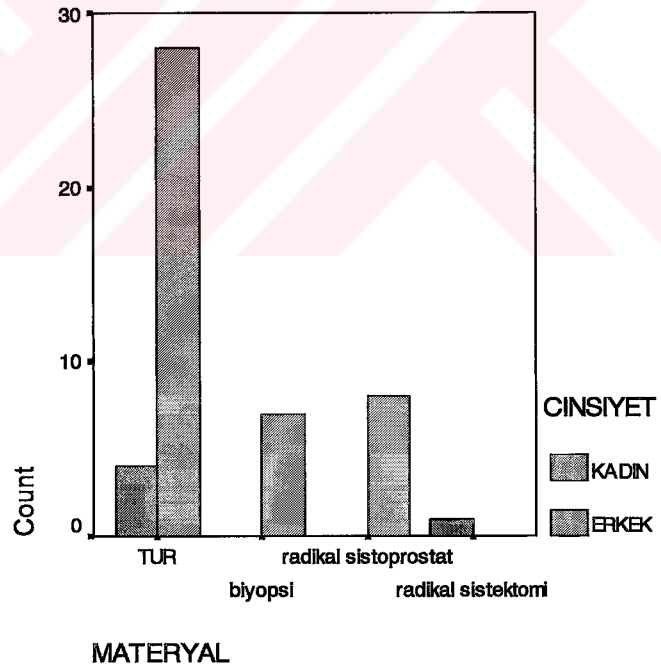
Grafik IV.2: Olguların yaş dağılımı

	Sayı	%
TUR	32	66,7
biyopsi	7	14,6
radikal sistoprostetomi	8	16,7
radikal sistektomi	1	2,1
Toplam	48	100,0

Tablo IV.3: Materyallerin alınma şekillerinin olgu sayılarına oranları



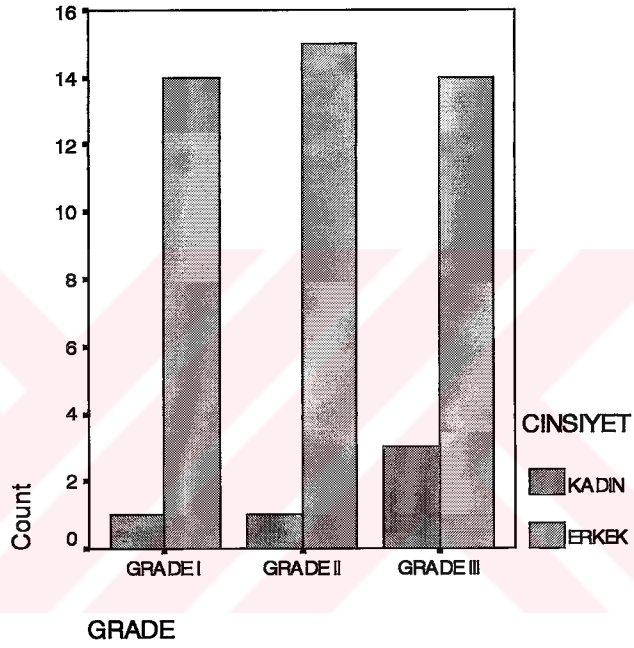
Grafik IV.3: Materyallerin alınma şekillerinin olgu sayılarına oranları



Grafik IV.4: Materyallerin alınma şekillerinin cinsiyete göre dağılımları

	sayı	%
GRADE I	15	31,3
GRADE II	16	33,3
GRADE III	17	35,4
Toplam	48	100,0

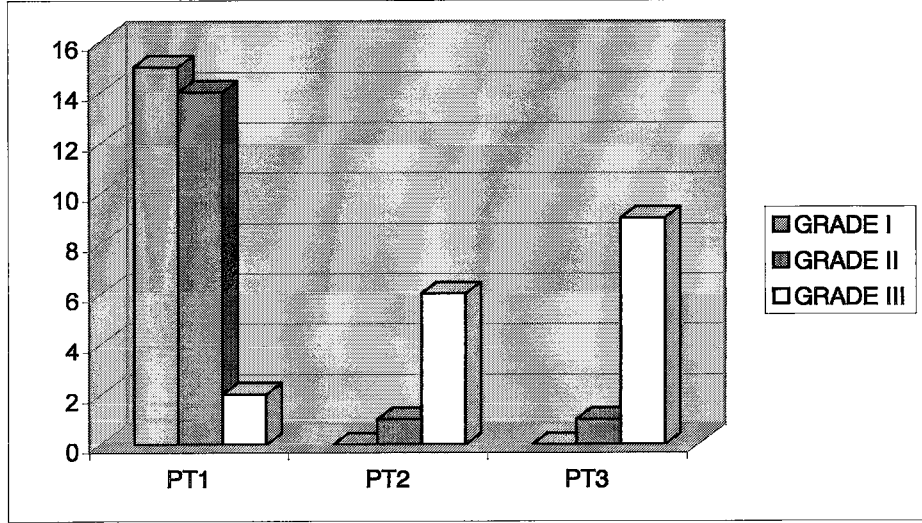
Tablo IV.4: Olguların tümör grade dağılımı



Grafik IV.5: Tümör gradelerinin cinsiyete göre dağılımları

		EVRE			Toplam
		PT1	PT2	PT3	
GRADE	GRADE I	15			15
	GRADE II	14	1	1	16
	GRADE III	2	6	9	17
Toplam		31	7	10	48

Tablo IV.5: Tümör grade ve evresi arasındaki ilişki



Grafik IV.6: Tümör grade ve evresi arasındaki ilişki

		P53 pozitifliği				Toplam
		0	1	2	3	
GRADE	GRADE I	9	4	1	1	15
	GRADE II	3	4	8	1	16
	GRADE III	2	1	5	9	17
Toplam		14	9	14	11	48

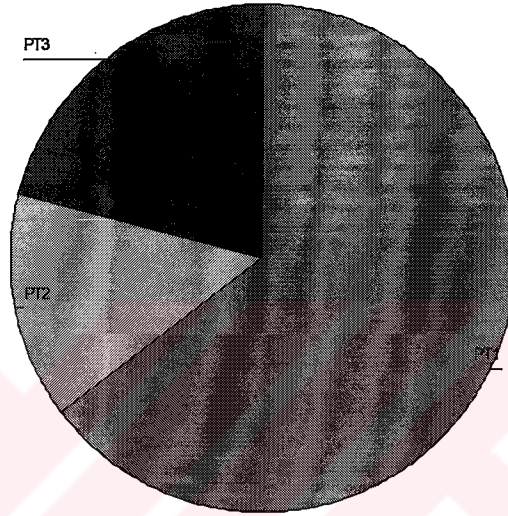
Tablo IV.6: Olguların tümör gradeleri ile p53 pozitifliği arasındaki ilişki

		Ki67 pozitifliği				Toplam
		0	1	2	3	
GRADE	GRADE I	9	4	1	1	15
	GRADE II	3	4	8	1	16
	GRADE III	2	1	5	9	17
Toplam		14	9	14	11	48

Tablo IV.7: Olguların tümör gradeleri ile Ki67 pozitifliği arasındaki ilişki

	Sayı	%
PT1	31	64,6
PT2	7	14,6
PT3	10	20,8
Toplam	48	100,0

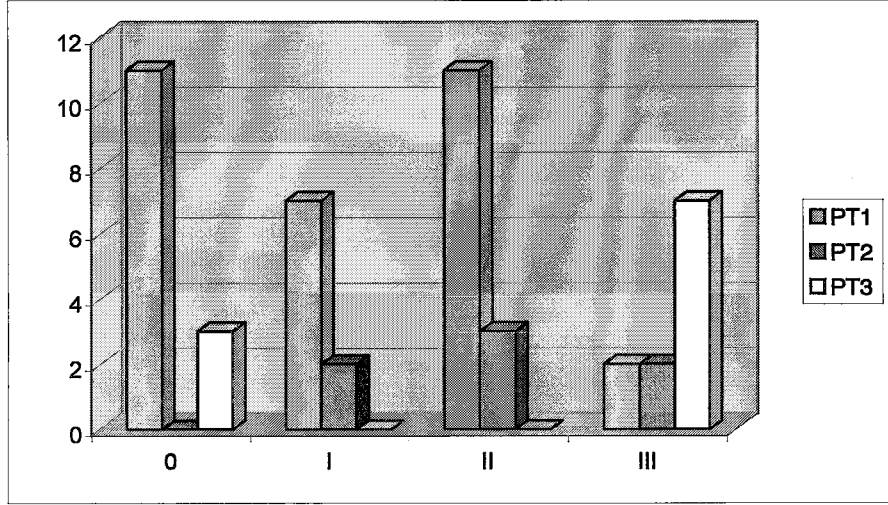
Tablo IV.8: Olguların tümör evrelerinin dağılımları



Grafik IV.7: Olguların tümör evrelerinin dağılımları

		P53 pozitifliği				Toplam
		0	1	2	3	
EVRE	PT1	11	7	11	2	31
	PT2		2	3	2	7
	PT3	3			7	10
Toplam		14	9	14	11	48

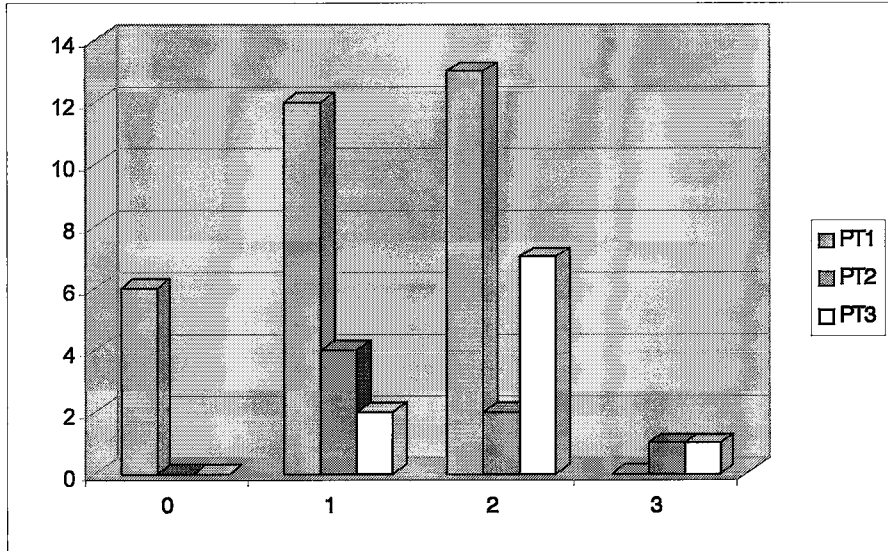
Tablo IV.8: Tümör evresi ile p53 pozitifliği arasındaki ilişki



Grafik IV.8: Tumor evresi ile p53 pozitifliği arasındaki ilişki

		Ki67 pozitifliği				Toplam
		0	1	2	3	
EVRE	PT1	6	12	13	0	31
	PT2	0	4	2	1	7
	PT3	0	2	7	1	10
Toplam		14	9	14	11	48

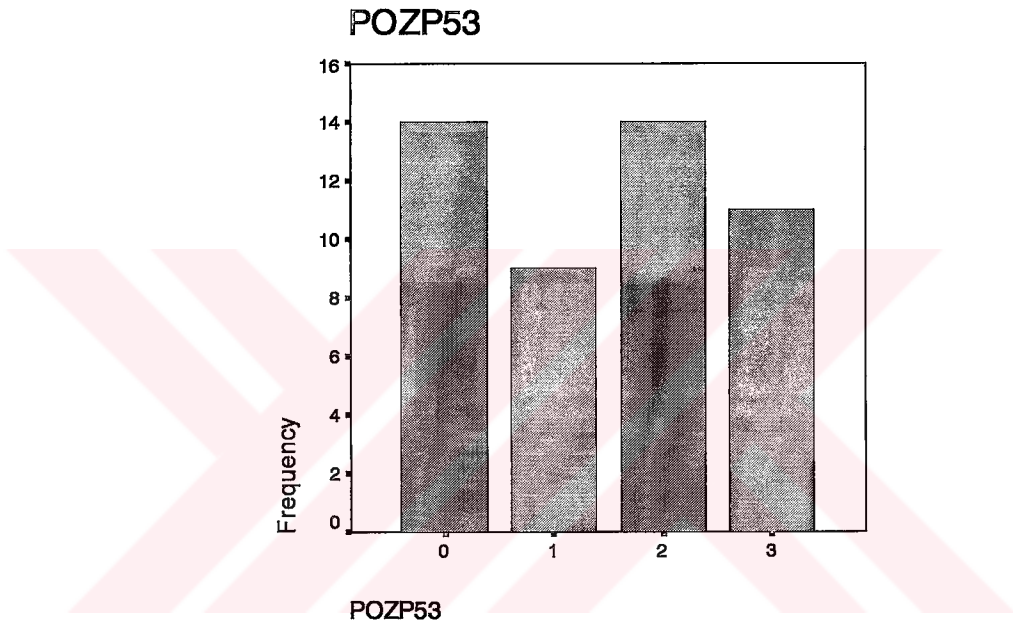
Tablo IV.9: Tumor evresi ile ki67 pozitifliği arasındaki ilişki



Grafik IV.9: Tumor evresi ile ki67 pozitifliği arasındaki ilişki

	Sayı	%
0	14	29,2
1	9	18,8
2	14	29,2
3	11	22,9
Toplam	48	100,0

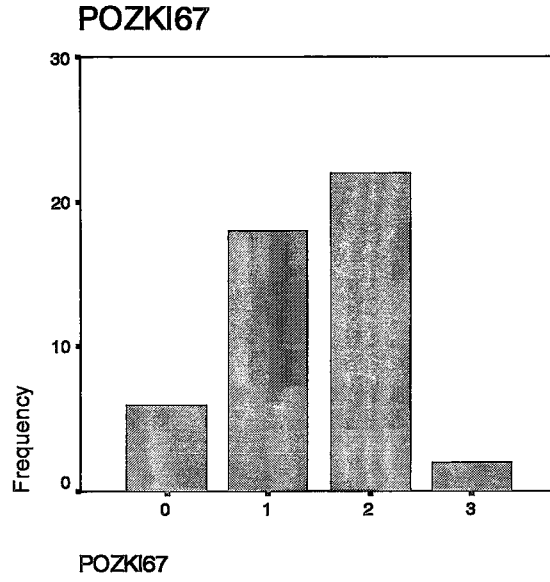
Tablo IV.10: Olguların p53 pozitifliği



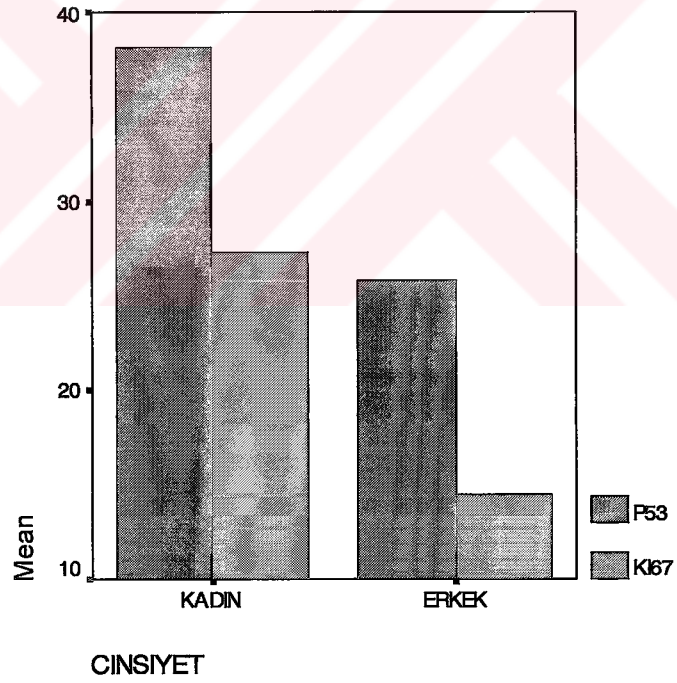
Grafik IV.10: Olguların p53 pozitifliği

	sayı	%
0	6	12,5
1	18	37,5
2	22	45,8
3	2	4,2
Toplam	48	100,0

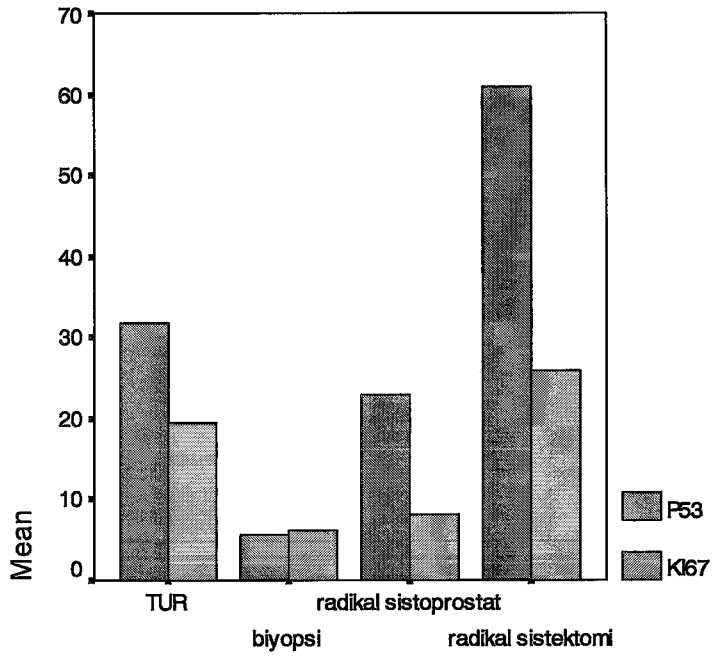
Tablo IV.11: Olguların Ki67 pozitifliği



Grafik IV.11: Olguların Ki67 pozitifliği

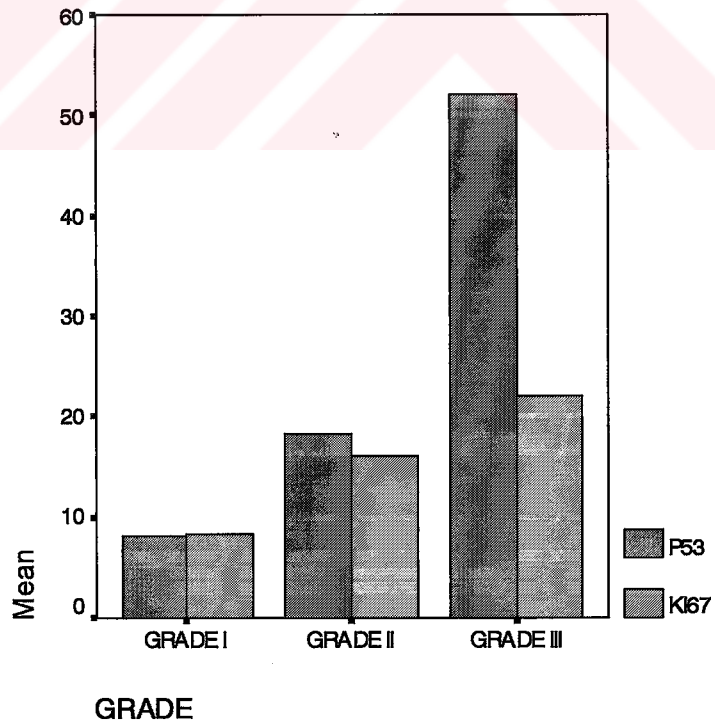


Grafik IV.12: p53 ve Ki67 yüzde ortalamaları ile cinsiyet arasındaki ilişki

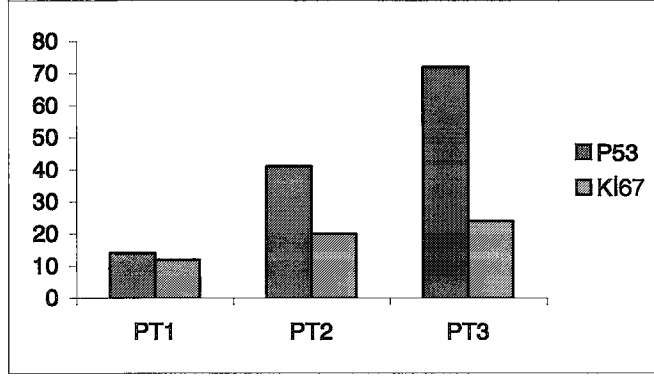


MATERYAL

Grafik IV.13: p53 ve Ki67 yüzde ortalamaları ile materyallerin alınma şekli arasındaki ilişki



Grafik IV.14: p53 ve Ki67 yüzde ortalamaları ile grade arasındaki ilişki



Grafik IV.15: p53 ve Ki67 yüzde ortalamaları ile evre arasındaki ilişki

	Tümör Gradei p değerleri	Tümör Evresi p değerleri	P53 pozitifliği p değerleri	Ki67 pozitifliği p değerleri
Tümör Gradei	-	0,000*	0,000*	0,025*
Tümör Evresi	0,000*	-	0,000*	0,019*
P53 pozitifliği	0,000*	0,000*	-	0,002*
Ki67 pozitifliği	0,025*	0,019*	0,002*	-

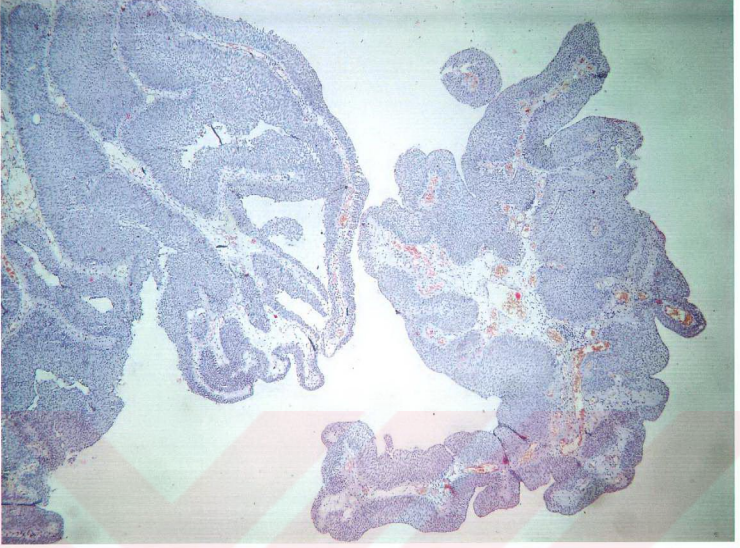
Tablo IV.12: Tümör Gradei, Tümör Evresi, p53 pozitifliği ve Ki67 pozitifliği arasındaki anlamlılık düzeyleri

* p < 0,050 olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.

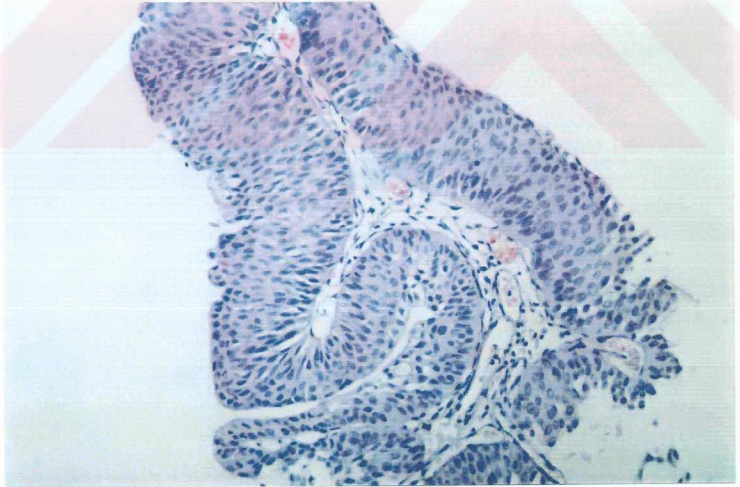
Sıra no	Protokol no	Yaş	Cinsiyet	Materyal	Grade	Evre	P53 %	Ki67 %
1	280,98	78	K	TUR	G III	PT1	14	8,3
2	451,98	56	E	TUR	G III	PT2	93,1	4,6
3	2829,98	65	E	TUR	G III	PT2	34,5	13,5
4	2853,98	73	K	TUR	G III	PT2	98,4	82
5	3065,98	58	K	TUR	G I	PT1	4,3	15,5
6	3349,98	53	E	TUR	G I	PT1	0	14
7	24,99	60	E	Biyopsi	G I	PTa	0	2,3
8	163,99	63	E	TUR	G III	PT3	82,5	24,1
9	460,99	65	E	TUR	G I	PT1	0,7	6,4
10	608,99	65	E	Biyopsi	G I	PT1	0	0
11	1278,99	67	E	TUR	G III	PT2	42,7	21,5
12	1758,99	65	E	TUR	G I	PT1	0	0,2
13	1311,00	52	E	TUR	G I	PT1	0	16,4
14	1899,00	67	E	TUR	G III	PT3	80,5	79
15	2085,00	70	E	TUR	G III	PT3	86	6
16	2832,00	43	E	TUR	G I	PT1	0	2,6
17	3223,00	57	E	TUR	G I	PT1	1,3	7,1
18	3488,00	80	E	TUR	G I	PTa	2	18,3
19	4306,00	54	E	TUR	G III	PT3	94,3	13
20	678,01	57	E	TUR	G II	PT1	38	7,8
21	1483,01	70	E	Radikal Sistoprost	G I	PT1	0	0,2
22	4062,02	59	E	Biyopsi	G II	PT1	3,6	28
23	4370,02	61	E	TUR	G I	PT1	0,7	2,1
24	6313,02	71	E	TUR	G II	PT1	5,4	21,5
25	838,03	67	E	TUR	G II	PT2	4,5	9,4
26	839,03	70	E	TUR	G III	PT2	10,8	5,3
27	1023,03	70	E	TUR	G III	PT3	78	47
28	1312,03	73	E	Biyopsi	G III	PT1	11,9	0
29	2020,03	70	E	Biyopsi	G II	PTa	0	2,3
30	2048,03	67	E	Radikal Sistoprost	G II	PT1	11,3	0
31	3461,03	49	K	TUR	G II	PT1	13	4,7
32	4843,03	60	E	TUR	G II	PT1	42	29,5
33	5268,03	70	E	TUR	G II	PT1	22,9	48,5
34	5719,03	40	E	Biyopsi	G I	PTa	4,5	0,3
35	6180,03	59	E	Biyopsi	G I	PTa	20,3	9,6
36	6382,03	65	E	Radikal Sistoprost	G III	PT3b	0	11,3
37	6505,03	63	E	Radikal Sistoprost	G III	PT3b	0	17,5
38	6957,03	75	E	TUR	G I	PT1	88,8	30,2
39	6983,03	57	E	TUR	G II	PTa	16,5	25,8
40	7028,03	72	E	TUR	G II	PTa	3,2	15,5
41	8090,03	36	E	TUR	G II	PT1	26,5	4,3
42	8168,03	66	E	Radikal Sistoprost	G III	PT2	6,6	4,2
43	8240,03	80	E	TUR	G II	PTa	0,9	6,4
44	405,04	66	E	Radikal Sistoprost	G II	PT1	74	14,6
45	949,04	71	E	TUR	G II	PTa	28,8	34,1
46	2433,04	60	K	Radikal Sistektomi	G III	PT3b	61	25,8
47	2592,04	50	E	Radikal Sistoprost	G II	PT3a	0,9	4,9
48	2698,04	63	E	Radikal Sistoprost	GIII	PT3a	90	12

Tablo IV.13: Çalışmaya alınan mesane ürotelyal karsinom olguları

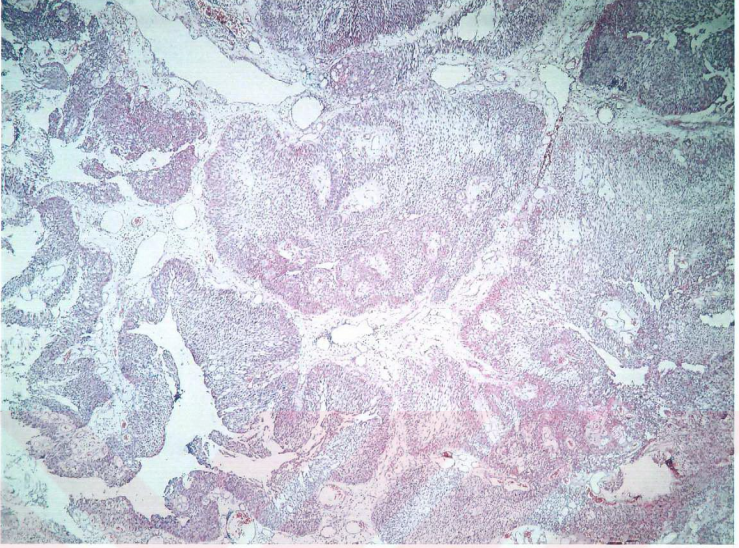
Not: pTa ve pT1 evre tümörler süperfisiyal tümör olarak değerlendirildiği için aynı grupta ele alınmıştır.



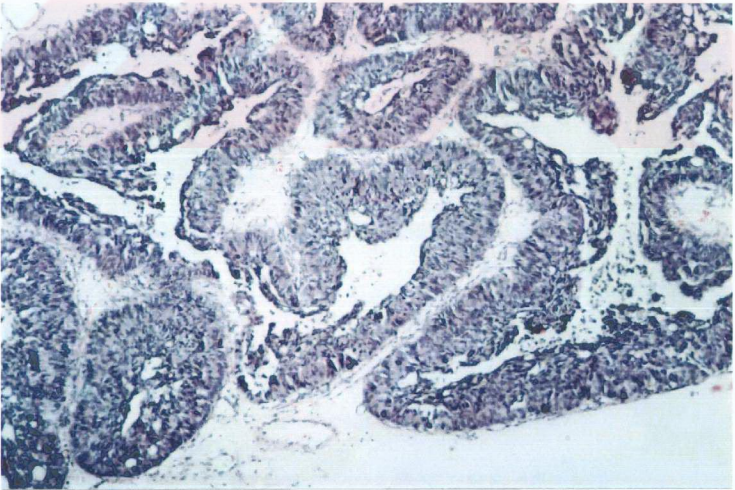
Resim 1: Grade I ürotelyal karsinomda papiller yapılar izlenmekte (H/E, x20).



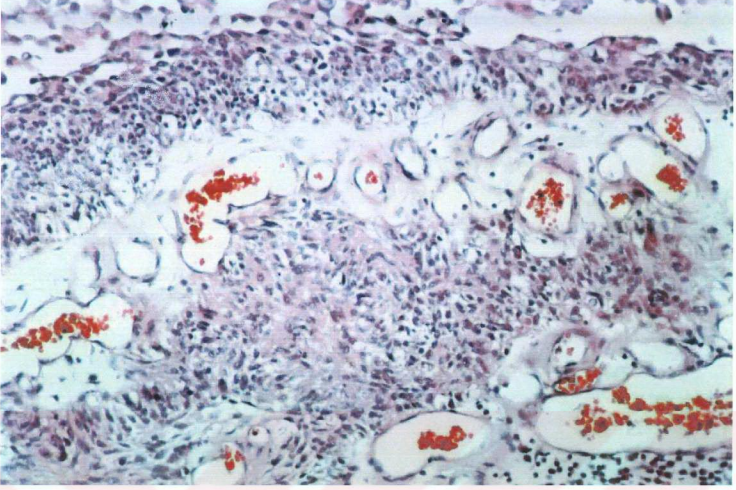
Resim 2: Grade I tümörde papiller yapılarda ürotelyal hücrelerde sıralanma artışı, hafif nükleer atipi izlenmekte (H/E, x40).



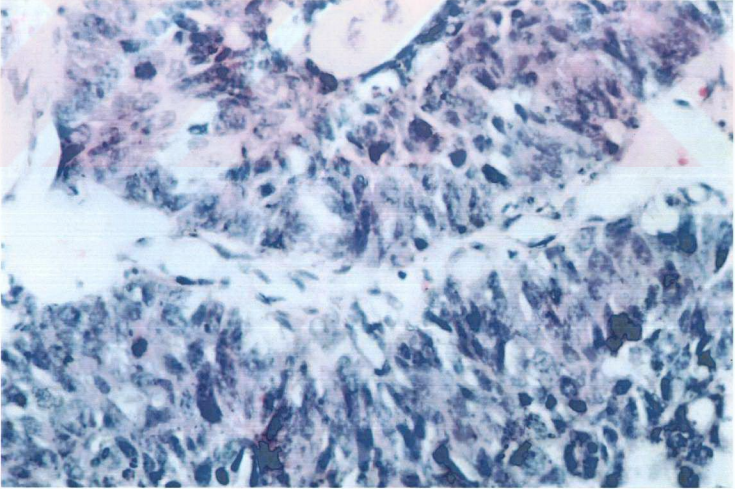
Resim 3: Grade II tümörde papiller yapılar izlenmekte (H/E, x20).



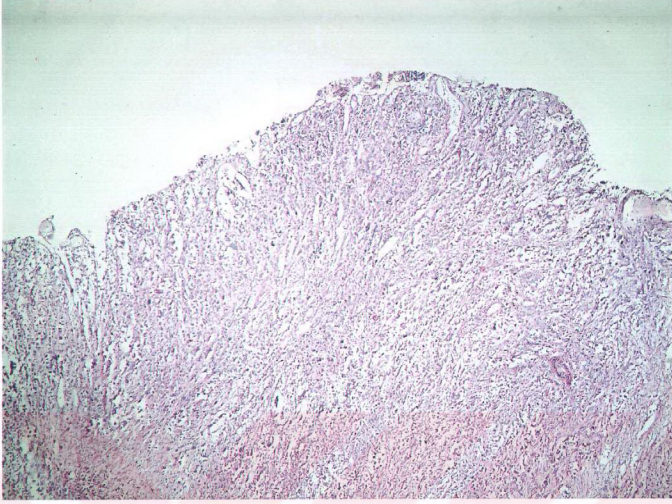
Resim 4: Grade II tümörde papiller yapılar izlenmekte (H/E, x40).



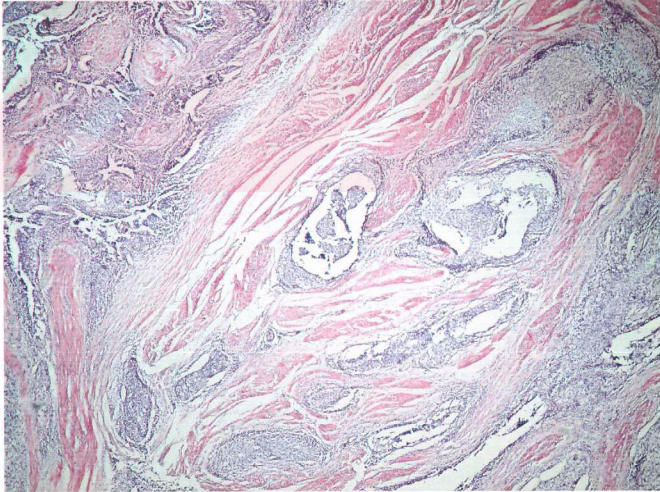
Resim 5: Grade II tümörde papiller yapı ve lamina propriada tümör invazyonu izlenmekte (H/E, x100).



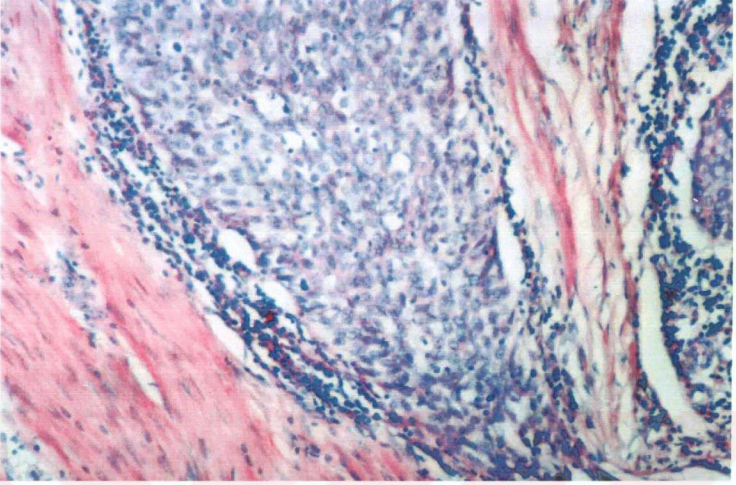
Resim 6: Grade II tümörde nükleer pleomorfizm ve mitotik figürler izlenmekte (H/E, x200).



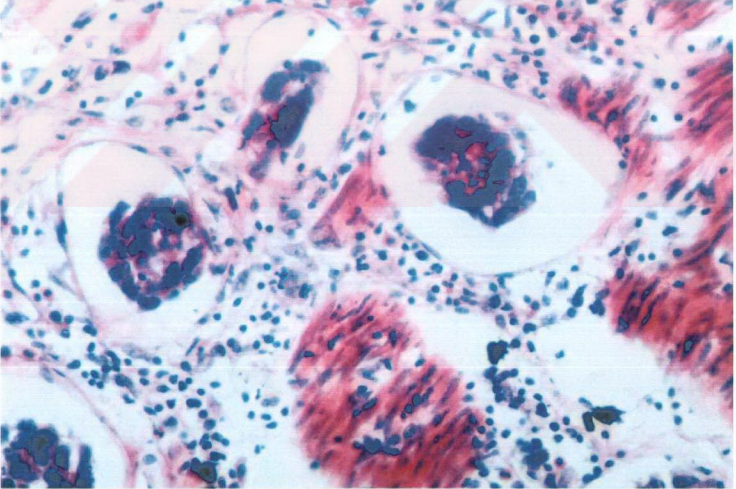
Resim 7: Grade III ürotelyal karsinomda diffüz tümör infiltrasyonu izlenmekte (H/E, x20).



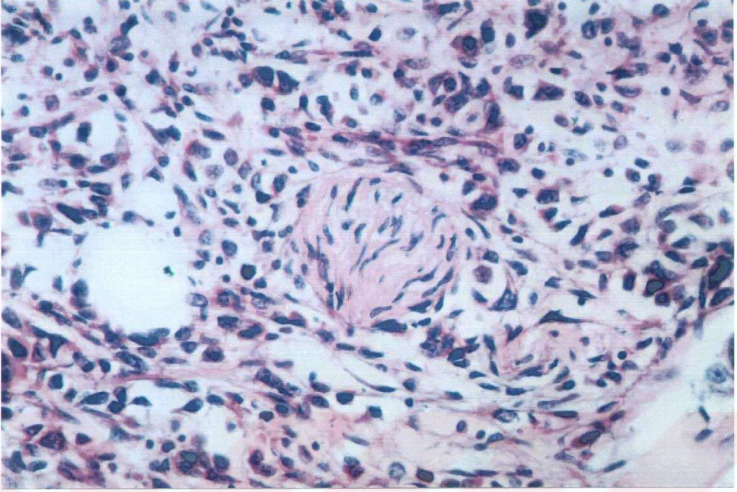
Resim 8: Grade III tümörde muskularis propria invazyonu izlenmekte (H/E, x20).



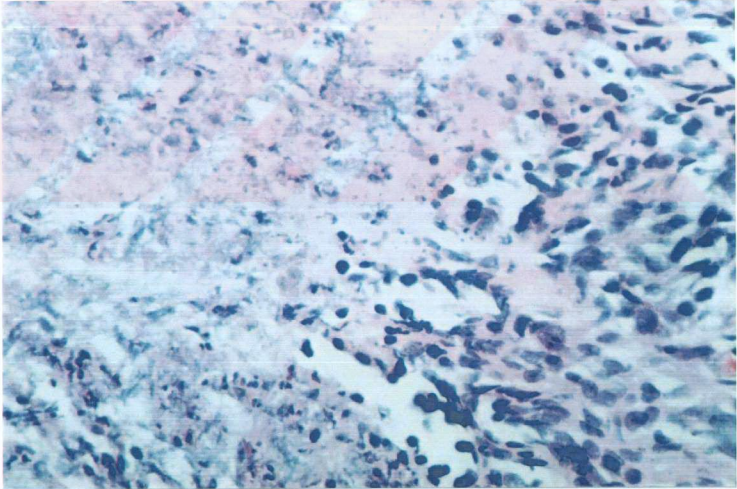
Resim 9: Grade III tümörde muskularis propria invazyonu görülmekte, tümör adası çevresinde inflamatuvar hücreler izlenmekte (H/E, x100).



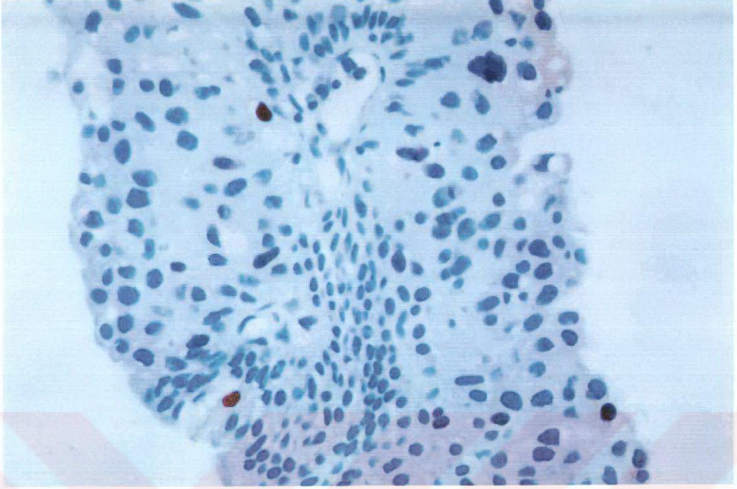
Resim 10: Grade III tümörde muskularis propria invazyonu ve vasküler invazyon izlenmekte (H/E, x200).



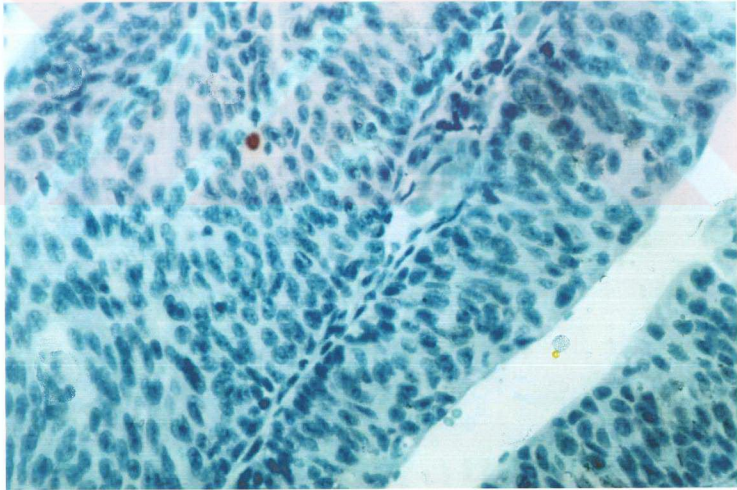
Resim 11: Grade III ürotelyal karsinomda perinöral invazyon izlenmekte (H/E, x200).



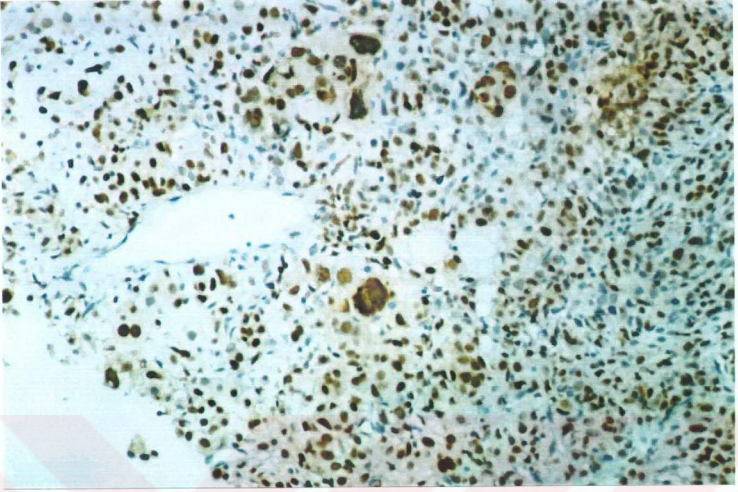
Resim 12: Grade III tümörde nekroz görülmekte (H/E, x200).



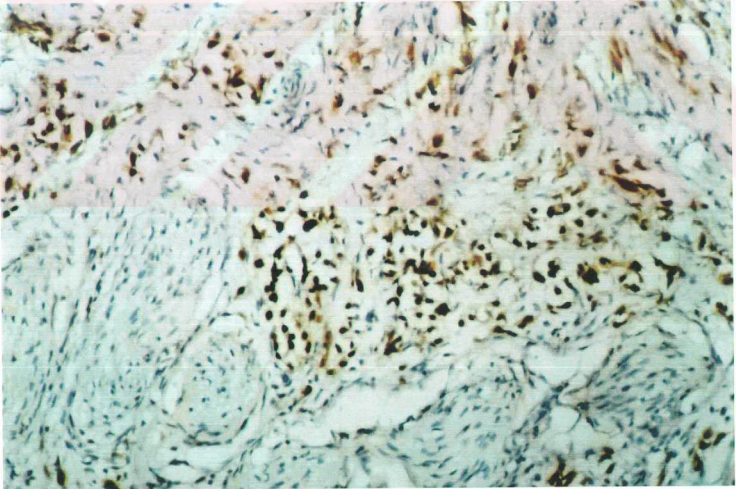
Resim 13: Grade I ürotelyal karsinomda tek tük nükleer p53 pozitifliği izlenmekte (p53, x200).



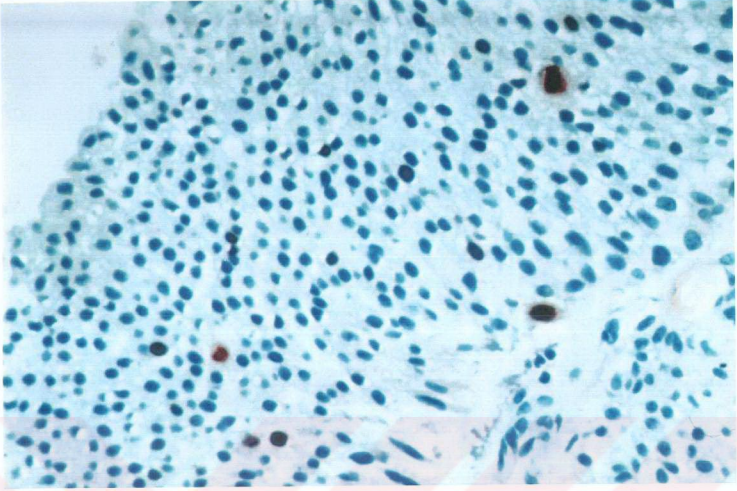
Resim 14: Grade I ürotelyal karsinomda tek tük nükleer p53 pozitifliği izlenmekte (p53, x200).



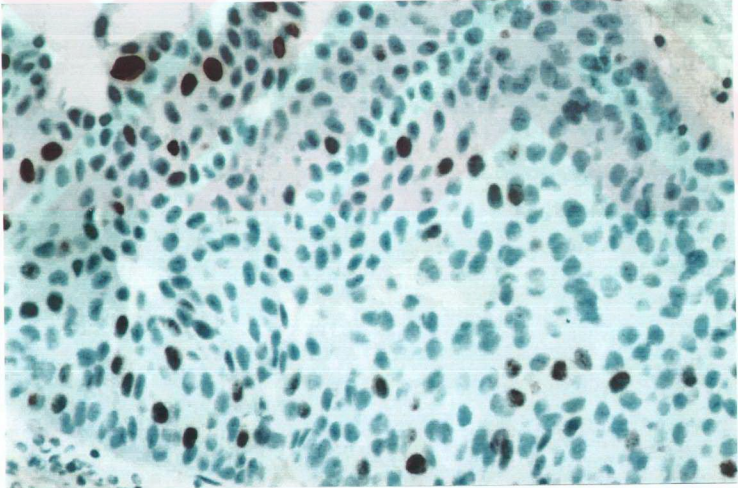
Resim 15: Grade III ürotelyal karsinomda nükleer p53 pozitifliği izlenmekte (p53, x100).



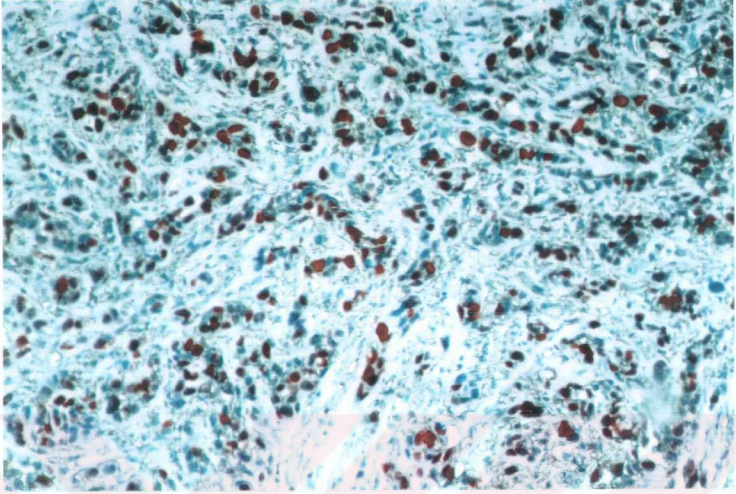
Resim 16: Grade III ürotelyal karsinomda nükleer p53 pozitifliği izlenmekte (p53, x100).



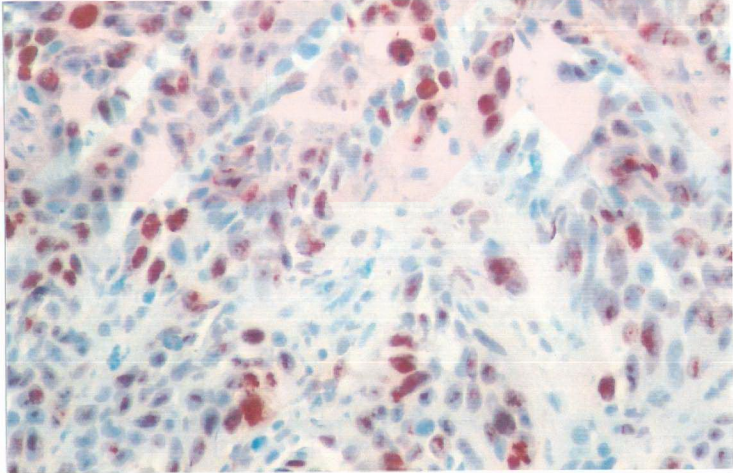
Resim 17: Grade I ürotelyal karsinomda seyrek nükleer ki67 pozitifliği izlenmekte (ki67, x200).



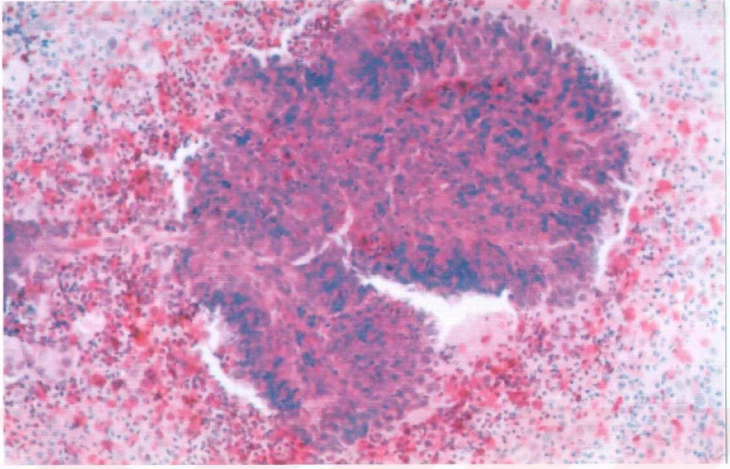
Resim 18: Grade II tümörde nükleer Ki67 pozitifliği izlenmekte (Ki67, x200).



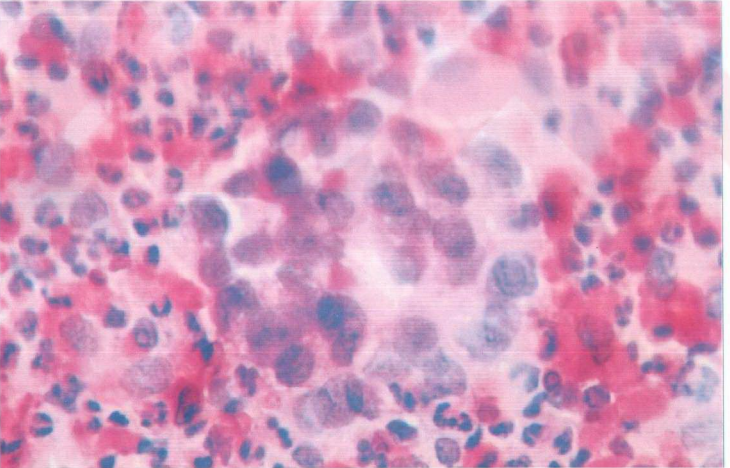
Resim 19: Grade III tümörde nükleer Ki67 pozitifliği izlenmekte (Ki67, x100).



Resim 20: Grade III tümörde nükleer Ki67 pozitifliği izlenmekte (Ki67, x200).



Resim 21: İdrar sitolojisinde iltihaplı ve kanamalı zeminde tümör hücre grupları izlenmekte (H/E, x100).



Resim 22: İdrar sitolojisinde iltihabi hücreler ve eritrositler arasında tümör hücreleri izlenmekte (H/E,x400).

V. TARTIŞMA

Mesane kanseri morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir (85). Dünya yüzeyinde görülen yedinci en yaygın kanserdir, her yıl 260 000 yeni vaka erkeklerde ve 76 000 yeni vaka kadınlarda bildirilmektedir (1). Batı ülkelerinde erkeklerde en yaygın beşinci kanserdir (20). Dünya yüzeyinde görülen tüm kanserlerin yaklaşık %3,2'sini oluşturur. Genel olarak, gelişmiş olan ülkelere görülme oranı gelişmekte olan ülkelere göre altı kat daha fazladır (1). Avrupa ülkelerinde insidansı ve mortalitesi halen artmaktadır (85). Ülkemizde ürogenital tümörler içinde en sık görülenidir (2).

Erkeklerde kadınlardan daha yaygın görülür (Dünya yüzeyi için oran yaklaşık 3,5 : 1 dir) (1,3). Ülkemizde 1993-1994 yılları için yapılan bir değerlendirmede erkek kadın oranı 7,5 : 1 olarak bildirilmektedir (22). Bizim çalışma grubumuzda 48 olgudan 43'ü erkek, 5'i kadındır.

Ortalama görülme yaşı 65 tir. Papillomlar ve grade I ürotelyal karsinomlar 40 yaşın altında da görülmektedir (2). Çalışma grubumuzda yaş ortalaması 63,08 dir; en genç olgu 36, en yaşlı olgu 80 yaşındadır.

Mesane tümörlerinin yaklaşık %90'ı ürotelyal karsinomdur (3,4). Bunların %70-80'i tanı konulduklarında süperfisiyal tümörlerdir (16,20,36,44,45,80,85). Bunlardan epitelyal tabakada sınırlı olan pTa tümörler %40'ı, muskularis propria yayılımı yapmayan lamina propriayı invaze eden pT1 tümörler %30'u, anaplastik hücrelerin oluşturduğu epitelyal tabakanın flat tümörü olan in situ karsinomlar %2-5'i oluşturmaktadır (16,20,42,46,52).

Low grade tümörler high grade tümörlere göre daha küçük nükleuslu, daha az nükleer pleomorfizm ve daha fazla nükleer oryantasyon derecesi gösteren tümörlerdir. Noninvaziv tümör (pTa) nükleusu daha iyi oryante, daha homojen dağılımlı ve daha küçük iken invaziv tümörlerde; lamina propria invazyonu gösterenlerde daha fazla nükleer pleomorfizm, kas invaziv tümörlerde ise diğerlerine göre daha belirgin pleomorfizm, düşük nükleer oryantasyon derecesi vardır (68). Çalışma grubumuzda da düşük grade ve düşük evreli tümörlerde daha yüksek grade ve evreli tümörlere göre

nükleusların daha küçük olduğu, daha az pleomorfizm ve oryantasyon bozukluğu bulunduğu görüldü.

Genel tümör grade'i ürotelyal tümörlerde önemli bir prognostik faktör olarak bilinir. Evre ve grade güçlü bir şekilde ilişkilidir ve birçok çalışmada non invaziv, papiller (Ta) ve invaziv (T1 ve daha yüksek) tümörlerden oluşan mikst gruplarda tümör grade'inin prognostik önemi değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalarda çeşitli analiz yöntemleri kullanılmış ve grade'in önemli bir prognostik parametre olduğu gösterilememiştir. Ayrıca grade'in kas invaziv karsinomlarda prognostik bir faktör olmadığı bildirilmiştir (21).

Başka bir çalışmada ise 51 adet papiller ürotelyal karsinom olgusu üzerinde histomorfolojik değerlendirme yapılmış, tümörler WHO/ISUP klasifikasyonu kullanılarak low (1,2a) ve high (2b,3) grade olarak ayrılmış, evrelendirirken noninvaziv (evre Ta) ve invaziv (T1= lamina propria invazyonu, T2= kas invazyonu) gruplara ayrılmış, tümör grade ve evresi arasında belirgin pozitif bir ilişki bulunmuştur. High grade tümörler lamina propria veya kas invazyonu açısından daha fazla risk göstermişlerdir (68).

Bizim çalışma grubumuzda evre ve grade arasında oldukça anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,0001$).

Mesane karsinomlarının prognozunun ve tedavi yönteminin belirlenmesi temelde tümörün grade ve evresi değerlendirilerek yapılmaktadır (6). Progresyon düşük grade ve evreli tümörlerde, yüksek grade ve evreli tümörlere göre daha düşüktür. Mesane kas invazyonu riski pTa tümörlerde %9, pT1 tümörler için %18 dir (16). Lopez ve ark. trans üretral rezeksiyon yapılan evre T1 karsinomların %10'unda lenfatik veya kan damarı invazyonu tespit etmişlerdir. Cheng ve ark. evre T2 karsinomu olan 64 hastanın 16 (%25) sında vasküler invazyon görmüşlerdir (47). Çalışma grubumuzda grade I tümörlerde lenfovasküler ve perinöral invazyon görülmedi, grade III olgulardan 2 (%11) sinde lenfovasküler, 4 (%23) ünde perinöral invazyon görüldü. Benzer şekilde grade I tümörlerde nekroz görülmezken, grade III tümörlerin 6 (%35) sında nekroz izlendi.

Mesane kanserinde farklı otörler tarafından son birkaç yılda farklı antijenlerin prognostik önemi incelenmiştir (45). Sitogenetik ve moleküler

alışmalar, rotelyal karsinom ve spesifik kromozomları kapsayan değişiklikler arasında gl bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Kromozomal kaybin ve tümör supresör genlerin inaktivasyonunun, bu tümörlerin gelişimi ve progresyonunda belirgin bir rol oynadığına karar verilmiştir (28).

Birçok çalışmada ürotelyal karsinomda immünohistokimyasal p53 reaktivitesi ve proliferasyon markerları incelenmiştir. P53 reaktivitesi, ki67 ve HER2 nin normal ürotelyumda ve düşük gradeli superfisiyal ürotelyal karsinomda düşük olduğu, patolojik grade ve tümör evresi arttıkça yükseldiği bulunmuştur (72). Son çalışmalarda mesane karsinom hücrelerinde p53 nükleer akmlasyonunun mitotik indeks ve vasküler invazyon ile korele olduğu bulunmuştur (86).

T1 evre mesane tmrl olgularda yapılan çalışmada elde edilen sonuçlara göre; tümörün multifokal oluşu, mikroskobik büyüme paterni, hücre nükleus çapı ve p53 ve Ki67 ekspresyonu survi oranını belirgin derecede etkilemektedir. Büyük hücre nükleusu olan, multipl ve solid tümörlerde ve p53 ve Ki67 ekspresyonu yüksek olan tümörlerde kansere bağlı ölüm oranında belirgin artış tespit edilmiştir (7).

Bir çalışmada grade I, II ve III karsinomlar karşılaştırılmış, grade III karsinomların çoğunda anoploidi, yüksek mitoz sıklığı, yüksek p53 ve Ki67 oranı, retinoblastom gen ekspresyon kaybı bulunmuştur. Grade II ve III arasındaki farklılıklar, grade I ve II arasındaki farklılıklardan daha belirgin bulunmuştur (29).

P53 overekspresyonu ve Ki67 pozitifliği ürotelyumun malign hücrelerinde malign olmayan hücrelerine göre 3,5 kat daha fazla bulunmuştur. Malign ve malign olmayan hücrelerin ikisinde de genetik değişiklikler bulunduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte kromozomal değişiklik sıklığı, total DNA içeriği ve p53 ve Ki67 pozitifliği tümör ve normal epitel arasında farklılık göstermiştir (27).

P53 kromozom 17p13.1 de lokalize bir tümör supresör gendir. Bu lokusdaki mutasyonlar insan kanserlerinde sık bulunan anormalliklerdir. Bu gen hücre siklusu regülasyonu ile ilişkilidir (43,81). Wild tip p53 proteinini hücre siklusunu G1 fazında durdurur, hücresel DNA onarımına ya da apoptoza

gidiş izini vererek tümör gelişimine karşı korur (43,62,63). P53 mutasyonları, normal p53 fonksiyonunun kaybına neden olur ve akümüle olan DNA hasarı, tümörlerin gelişimi ile sonuçlanabilir (56,63). P53 gen mutasyonları ve p53 proteininin immünohistokimyasal pozitifliği, ürotelyal karsinomların %40-60'ında gösterilmiştir (28).

Tümör supresör genlerin ve onkogenlerin genetik farklılıklarının ölçülmesinde immünohistokimya basit ve güvenilir bir metod olarak görülmektedir. Mutant p53 değişikliklerinin araştırılmasında birçok yöntem arasında en güvenilir ve kullanılabilir yöntemin immünohistokimyasal boyama olduğu kabul edilir (5). Wild tip p53 proteini ile karşılaştırıldığında mutant p53 proteini, daha uzun yarılanma ömrüne sahip ve daha stabildir, bu nedenle immünohistokimyasal analizle tespiti daha kolaydır (28,81).

Birçok çalışmada immünohistokimyasal ve diğer yöntemlerle saptanan nükleer p53 yoğunluğu ile tümörün progresyonunu gösteren grade ve evre arasında yüksek paralellik bulunmuştur (5,28). Fujimoto ve ark. p53 mutasyonlarının insidansının invaziv ve yüksek gradeli mesane kanserlerinde, süperfisiyal ve düşük gradeli tümörlerden çok daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (28). Olgularımızda da p53 pozitifliğinin grade ve evre ile korele olduğu görüldü: grade I tümörlerde %9, grade II tümörlerde %18, grade III tümörlerde ise %50 bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.050$). Olgularımızda tümörün evresine göre p53 pozitifliğine bakacak olursak yüzeysel invaziv tümörlerde (evre pT1) %15, kasa invaziv tümörlerde (pT2 ve pT3) % 43 ve 70 olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.050$).

Bir çalışmada p53 ve süperfisiyal mesane kanseri (Ta, T1) arasında, erken faz marker olarak, belirgin bir korelasyon bulunmuştur. Diğer yandan Harano ve ark. ve Pfister ve ark. p53 mutasyonlarının daha yüksek grade ve daha geç evreli mesane tümörlerinde, tümör genezisinin geç sonucu olarak, daha yaygın olduğunu görmüşlerdir (56). Başka bir çalışmada kas invaziv ve ilerlemiş mesane karsinomu olan hastalarda p53 pozitif immünohistokimyasal boyanma oranı %57 bulunmuştur, sistektomi ile tedavi edilen hastalarda p53 mutasyonlarının süperfisiyal mesane kanseri için hastalığın progresyonu ile

ilişkili iken, invaziv tümörlü hastalarda prognostik değeri tartışmalı bulunmuştur; ancak hastalığın grade ve evresi ilişkili olduğu bildirilmiştir (43).

Yüzeyel tümörlerde ve lamina propria invazyonu gösteren tümörlerde p53 overekspresyonunun kas invazyonu gösteren tümörlerden daha düşük olması tümörün progresyonu ve tedavi açısından önemlidir (5). Esrig ve ark. mesanede sınırlı invaziv ürotelyal karsinomu olan hastalarda p53 akümüasyonu ile tümör progresyonu ve ölüm arasında korelasyon bulmuşlardır (80).

T1 evre mesane tümörü olan 175 olguda yapılan çalışma sonuçlarına göre; p53 ekspresyonu %14 den fazla olan hastalarda kansere bağlı ölüm riski yüksek olarak değerlendirilmeli ve diğer yüksek risk faktörlerinin varlığına bakılmaksızın tedavi edilmelidir (7).

İmmünohistokimyasal olarak p53 mutasyonları incelendiğinde heterojen bir nükleer aktivite izlenebilir (5). Olgularımızda da nükleer boyanma paterninde heterojenite gözlemlendi. Nükleer reaktivitenin heterojenitesi dokunun fizyolojisiyle uzun süre tutulmasına ya da p53 proteininin yıkılma hızına bağlı olabilir. Mutasyona uğrayan p53 ün yıkılma hızı çok yavaş olduğu için yüksek seviyelerde birikebilir ve yüksek yoğunlukta oldukça homojen boyanma paterni gösterebilir (5).

Tümör hücrelerinin proliferatif aktivitesi malign tümörlerin prognozunu belirlemede önemli bir göstergedir (6). Ki67, hücre proliferasyonunun iyi bir indikatörü olan nükleer bir proteindir (45). Bir çalışmada proliferasyon markeri Ki67 ve histopatolojik grade arasında belirgin korelasyon bulunmuş; superfisial (Ta-T1) tümörlerde antijen seviyesi en düşük iken invaziv (T2-T3) tümörlerde en yüksek bulunmuştur (56). Tsuji ve ark.; ürotelyal mesane karsinomu tanısı ile radikal sistektomi uygulanan hastaların spesmenlerinde yüksek ki67 indeksinin p53 ekspresyonu ve belirgin derecede kötü prognozla korele olduğunu göstermişlerdir (28,80).

Wright ve ark. kötü ve iyi diferansiye mesane tümörleri arasında belirgin farklılıklar bildirmişlerdir. Kroger ve ark. Ki67 antijeninin invaziv ve non invaziv mesane karsinomu arasında oldukça hassas bir marker olduğunu ve uzun dönem survi için prognostik değeri olduğunu bildirmişlerdir (56).

Olgularımızda da Ki67 pozitifliği grade I tümörlerde %9, grade II tümörlerde %17, grade III tümörlerde %23 bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.050$). Benzer şekilde evre pT1 tümörlerde %10, pT2 tümörlerde %20, pT3 tümörlerde ise %25 bulundu, istatistiksel olarak anlamlıydı.

Papiller süperfisiyal mesane kanserli olgularda yapılan bir çalışmada siklinD1 ve Ki67 ekspresyonu değerlendirilmiş, p27^{kip1}, p21^{waf1} ve c-erbB-2 ekspresyonu ile, p53 gen durumu ve protein ekspresyonu, DNA içeriği kanser progresyonu ile karşılaştırılmıştır. SiklinD1 ekspresyonu düşük, Ki67 ekspresyonu yüksek olan tümörlü hastaların daha kısa survili oldukları gösterilmiş, c-erbB-2 ekspresyonu ve DNA içeriğinin prognostik etkisi olmadığı gözlenmiştir (20). T1 evre mesane tümörlü olgularda yapılan başka bir çalışmada Ki67 ekspresyonunun hastaların survi oranında rol oynamadığı görülmüştür (7).

Bir çalışmada sadece radyoterapi ile tedavi edilen ürotelyal karsinomlu bir grup hastada hücre siklusu düzenleyici genlerin ekspresyonu, apoptotik seviye ve proliferatif durum arasında ilişki incelenmiştir. P53 pozitifliği ve kötü lokal kontrol arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Yüksek Ki67 indeksi ve düşük apoptotik indeks ile daha kısa sürede uzak metastaz arasında korelasyon bulunmuştur (18).

Başka bir çalışmada T1 evre ürotelyal karsinomu olan 195 olguda Ki67, mitotik aktivite indeksi, p53 ve 10 büyük nükleus alanı değerlendirilmiştir. P53 ve Ki67nin birlikte prognostik önemli bir kombinasyon olduğu, ancak diğer prognostik kriterler ile birlikte daha değerli olduğu bulunmuştur (69).

SONUÇLAR

- 1- Çalışma grubumuza 1998-2004 yılları arasında mesane ürotelyal karsinom tanısı almış olgulardan 48'i alındı. Bunların 43'ü erkek 5'i kadındı.
- 2- Olgulardan en genç olanı 36, en yaşlı olanı 80 yaşında idi, yaş ortalaması 63,08 bulundu.
- 3- Materyaller sistoskopik biyopsi, TUR ve radikal sistoprostatektomi/sistektomi şeklinde elde edilen dokulara aitti. Bunlardan 32'si TUR, 7'si sistoskopik biyopsi, 9'u radikal sistoprostatektomi/sistektomi spesmeni idi.
- 4- Olgular Mostofi'ye göre histolojik derecelendirme yapılmış olup 15'i grade I, 16'sı grade II, 17'si grade III dereceye sahipti. Bunlardan grade I ve Grade II tümörlerde lenfovasküler ve perinöral invazyon ve nekroz görülmezken, grade III tümörlerin 2'sinde lenfovasküler invazyon, 4'ünde perinöral invazyon ve 6'sında nekroz izlendi.
- 5- Olgulardan 9'u pTa, 22'si pT1, 7'si pT2, 10'u pT3 evre tümöre sahipti. Tümörlerin grade ve evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.
- 6- Olgularda immünohistokimyasal yöntemle p53 ve Ki67 boyamaları yapıldı. Tümör grade ve evresi ile p53 ve Ki67 pozitifliği arasında anlamlı korelasyon saptandı.

ÖZET

Mesane tümörlerinin %90'dan fazlası ürotelyal karsinomlardır. Ürotelyal karsinomlar yüksek nüks ve progresyon riskine sahiptir.

Mesane karsinomlarının prognozunun ve tedavi yönteminin belirlenmesinde tümörün grade ve evresi esas alınmaktadır.

Çalışmamızda S.D.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1998-2004 yılları arasında ürotelyal karsinom tanısı almış mesane tümürlü 48 olgu ele alınmıştır. Bunların 15'i grade I, 16'sı grade II, 17'si grade III dereceye sahip tümörlerdir. Olguların 9'u pTa, 22'si pT1, 7'si pT2, 10'u pT3 evrededir. Bu olgularda immünhistokimyasal yöntemle saptanan p53 ve Ki67 immünreaktivitesi ile tümörün progresyonunu gösteren grade ve evre arasında anlamlı düzeyde ilişki görülmüştür.

SUMMARY

Up to 90% of urinary bladder tumours are urothelial carcinomas. Urothelial carcinomas have high risk of recurrence and progression.

The grade and stage of tumour are the main factors determining prognosis and treatment method of bladder cancers.

48 cases at bladder tumour diagnosed as urothelial carcinoma, in the Department of Pathology, Faculty of Medicine, Suleyman Demirel University between years of 1998 and 2004 were the subject at this study. 15 of them were grade I, 16 of them were grade II, and 17 of them were grade III tumours. 9 of the cases were stage pTa, 22 of them were pT1, 7 of them were pT2, 10 of them were pT3 tumours. In these cases there are statistically significant correlation between p53 and Ki67 reactivity that have been detected immunohistochemically and grade and stage which reflects tumour progression.

KAYNAKLAR

- 1- Eble JN. Patology & Genetics. Tumors of the urinary system and male genital organs..IARC Press, Lyon 2004:89-149.
- 2- İnci O. Mesane Tümörleri. Ürogenital Tümörler. Nobel Tıp Kitabevi, 1995: 51-82.
- 3- Sternberg Stephen S, M.D: Diagnostic Surgical Pathology. Philadelphia, 1999: 1853-1891.
- 4- Juan Rosai,M.D. Ackerman's Surgical Pathology. Eighth edition. Mosby, New York, 1996: 1185-1211.
- 5- Büyükbayram H, Arslan A, Yılmaz F, Kılınç N, Uzunlar AK, Özaydın M. Mesane transisyonel hücreli karsinomunda mutant p53 ile stage ve grade ilişkisi.Turkish journal of neoplasia. 1999; 7(2):57-63.
- 6- Akalın T, Kandiloğlu G, Yılmaz F, Dünder M, Cüreklibatür İ, Nazlı O, Erhan Ö. Değişici epitel karsinomlarında proliferatif indeks prognoz ilişkisi (histolojik derecelendirme, mitotik indeks, AGNOR ve PCNA). Ege tıp dergisi. 1999; 38(2): 95-99.
- 7- Rodriguez-Alonso A, Pita-Fernandez S, Gonzalez-Carrero J, Nogueira-March JL. p53 and ki67 expression as prognostic factors for cancer-related survival in stage T1 transitional cell bladder carcinoma. Eur Urol. 2002 Feb;41(2):182-8; discussion 188-9.
- 8- Sternberg Stephen S, M.D: Urinary bladder, ureter and renal pelvis. Histology for pathologists. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1997: 835-847.
- 9- Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H. Klinik yönleri ile insan embriyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002:303-322.
- 10- Arıncı K, Elhan A. Anatomi. İstanbul: güneş Kitabevi, Cilt 1, 1997; 400-6.
- 11- Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. Gray's anatomy. Churchill Livingstone.1995; 1837-1845.

- 12- Kuran O. Sistematik Anatomi. Filiz Kitabevi. 1983: 502-507.
- 13- Michael HR, Gordon IK, Wojciech P. Histology a text and atlas. Fourth edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 626-641.
- 14- Bol MG, Baak JP, Buhr-Wildhagen S, Kruse AJ, Kjellevoid KH, Janssen EA, Mestad O, OGREID P. Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. J Urol. 2003 Apr;169(4):1291-4.
- 15- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol. 1998 Dec;22(12):1435-48.
- 16- Chopin DK, Gattegno B. Superficial bladder tumors. Eur Urol. 2002 Dec;42(6):533-41.
- 17- Busch C, Algaba F. The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems. Virchows Arch. 2002 Aug;441(2):105-8. Epub 2002 May 02.
- 18- Moonen L, Ong F, Gallee M, Verheij M, Horenblas S, Hart AA, Bartelink H. Apoptosis, proliferation and p53, cyclin D1, and retinoblastoma gene expression in relation to radiation response in transitional cell carcinoma of the bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Apr 1;49(5):1305-10.
- 19- Karahan N, Çandır Ö: Süleyman Demirel Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında Kanser tanısı Alan Olguların Epidemiyolojik Değerlendirilmesi. Anadolu Tıp Dergisi, Ocak 2002; 4: 41-45.
- 20- Sgambato A, Migaldi M, Faraglia B, De Aloysio G, Ferrari P, Ardito R, De Gaetani C, Capelli G, Cittadini A, Trentini GP. Cyclin D1 expression in papillary superficial bladder cancer: its association with other cell cycle-associated proteins, cell

- proliferation and clinical outcome. *Int J Cancer*. 2002 Feb 10;97(5):671-8.
- 21- Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, Pauwels RP, Newling DW, ten Kate F. Histological grading of papillary urothelial carcinoma of the bladder: prognostic value of the 1998 WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems. *J Clin Pathol*. 2002 Dec;55(12):900-5.
 - 22- Kanser Bildirimlerinin Değerlendirilmesi 1993-1994, Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara 1997.
 - 23- Prout GR Jr, Wesley MN, McCarron PG, Chen VW, Greenberg RS, Mayberry RM, Edwards BK. Survival experience of black patients and white patients with bladder carcinoma. *Cancer*. 2004 Feb 1;100(3):621-30.
 - 24- Porter KA, Pugh RCB. The kidneys the urinary tract. Churchill Livingstone, 1992: 695-740.
 - 25- Eroschenko VP. Di Fiore's atlas of histology with functional correlations. Seventh edition. Philadelphia, 1993: 236-237.
 - 26- Amin MB, Srigley JR, Grignon DJ, Reuter VE, Humphrey PA, Cohen MB, Hammond ME; Cancer Committee, College of American Pathologists. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Oct;127(10):1263-79.
 - 27- Pycha A, Mian C, Hofbauer J, Brossner C, Haitel A, Wiener H, Marberger M. Multifocality of transitional cell carcinoma results from genetic instability of entire transitional epithelium. *Urology*. 1999 Jan;53(1):92-7.
 - 28- Cina SJ, Lancaster-Weiss KJ, Lecksell K, Epstein JI. Correlation of Ki-67 and p53 with the new World Health Organization/International Society of Urological Pathology

- Classification System for Urothelial Neoplasia. Arch Pathol Lab Med. 2001 May;125(5):646-51.
- 29- Holmang S, Andius P, Hedelin H, Wester K, Busch C, Johansson SL. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. J Urol. 2001 Apr;165(4):1124-8; discussion 1128-30.
- 30- Reuter VE, Epstein JI, Amin MB, Mostofi FK. The "WHO/ISUP Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms": continued discussion. Hum Pathol. 1999 Jul;30(7):879-80.
- 31- Epstein JI. The new World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) classification for TA, T1 bladder tumors: is it an improvement? Crit Rev Oncol Hematol. 2003 Aug;47(2):83-9.
- 32- Murphy WM, ed. Urological Pathology 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997; 64-115.
- 33- Montironi R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Bostwick DG. Classification and grading of the non-invasive urothelial neoplasms: recent advances and controversies. J Clin Pathol. 2003 Feb;56(2):91-5.
- 34- Yorukoglu K, Tuna B, Dikicioglu E, Duzcan E, Isisag A, Sen S, Mungan U, Kirkali Z. Reproducibility of the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder. Virchows Arch. 2003 Dec;443(6):734-40. Epub 2003 Oct 08.
- 35- Fujii Y, Kawakami S, Koga F, Nemoto T, Kihara K. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. BJU Int. 2003 Oct;92(6):559-62.

- 36- Effert PJ, Seifert P. Invasive potential of "noninvasive" human bladder carcinoma. An electron microscopy study. *Am J Clin Pathol.* 2003 Aug;120(2):188-93.
- 37- Catto JW, Meuth M, Hamdy FC. Genetic instability and transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int.* 2004 Jan;93(1):19-24.
- 38- Yu DS, Hsieh DS, Chang SY. Detection of chromosomal alterations in bladder cancer by comparative genomic hybridization. *BJU Int.* 2001 Jun;87(9):889-93.
- 39- Cotron RS, Kumar V, Collins T : The lower urinary tract. Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1999; 997-1010.
- 40- Demir MA, Ryd W, Aldenborg F, Holmang S. Cytopathological expression of different types of urothelial carcinoma in situ in urinary bladder washings. *BJU Int.* 2003 Dec;92(9):906-10.
- 41- Malmstrom PU, Ren ZP, Sherif A, de la Torre M, Wester K, Thorn M. Early metastatic progression of bladder carcinoma: molecular profile of primary tumor and sentinel lymph node. *J Urol.* 2002 Nov;168(5):2240-4.
- 42- Gontero P, Casetta G, Zitella A, Ballario R, Pacchioni D, Magnani C, Muir GH, Tizzani A. Evaluation of P53 protein overexpression, Ki67 proliferative activity and mitotic index as markers of tumour recurrence in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2000 Sep;38(3):287-96.
- 43- Hemal AK, Khaitan A, Dinda AK, Gupta NP, Seth A, Dogra PN, Nabi G. Prognostic significance of p53 nuclear overexpression in patients of muscle invasive urinary bladder carcinoma treated with cystectomy. *Urol Int.* 2003;70(1):42-6.
- 44- Tosoni I, Wagner U, Sauter G, Egloff M, Knonagel H, Alund G, Bannwart F, Mihatsch MJ, Gasser TC, Maurer R. Clinical significance of interobserver differences in the staging and

- grading of superficial bladder cancer. *BJU Int.* 2000 Jan;85(1):48-53.
- 45- Bonfil RD, Gonzalez AD, Siguelboim D, Cuello Carrion FD, Ciocca DR, Villaronga A, Metz L, Mosso F, Fayad E, Reale M, Schmilovich AJ. Immunohistochemical analysis of Ki-67, p21waf1/cip1 and apoptosis in marker lesions from patients with superficial bladder tumours treated with vinorelbine intravesical therapy in a preliminary phase I trial. *BJU Int.* 2001 Sep;88(4):425-31.
- 46- Helpap B, Schmitz-Drager BJ, Hamilton PW, Muzzonigro G, Galosi AB, Kurth KH, Lubaroff D, Waters DJ, Droller MJ. Molecular pathology of non-invasive urothelial carcinomas (part I). *Virchows Arch.* 2003 Apr;442(4):309-16. Epub 2003 Feb 11.
- 47- Leissner J, Koeppen C, Wolf HK. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol.* 2003 Mar;169(3):955-60.
- 48- Urist MJ, Di Como CJ, Lu ML, Charytonowicz E, Verbel D, Crum CP, Ince TA, McKeon FD, Cordon-Cardo C. Loss of p63 expression is associated with tumor progression in bladder cancer. *Am J Pathol.* 2002 Oct;161(4):1199-206.
- 49- Tut VM, Braithwaite KL, Angus B, Neal DE, Lunec J, Mellon JK. Cyclin D1 expression in transitional cell carcinoma of the bladder: correlation with p53, waf1, pRb and Ki67. *Br J Cancer.* 2001 Jan;84(2):270-5.
- 50- Vorreuther R, Hake R, Borchmann P, Lukowsky S, Thiele J, Engelmann U. Expression of immunohistochemical markers (PCNA, Ki-67, 486p and p53) on paraffin sections and their relation to the recurrence rate of superficial bladder tumors. *Urol Int.* 1997;59(2):88-94.
- 51- Badr KM, Nolen JD, Derosé PB, Cohen C. Muscle invasive schistosomal squamous cell carcinoma of the urinary bladder:

- frequency and prognostic significance of p53, BCL-2, HER2/neu, and proliferation (MIB-1). *Hum Pathol.* 2004 Feb;35(2):184-9.
- 52- Bryan RT, Wallace DM. 'Superficial' bladder cancer - time to uncouple pT1 tumours from pTa tumours. *BJU Int.* 2002 Dec;90(9):846-52.
- 53- Kovesi G, Szende B. Changes in apoptosis and mitotic index, p53 and Ki67 expression in various types of oral leukoplakia. *Oncology.* 2003;65(4):331-6.
- 54- Stavropoulos NE, Filiadis I, Ioachim E, Hastazeris K, Tsimaris I, Kalogeras D, Stefanaki S, Agnantis NJ. Prognostic significance of p53, bcl-2 and Ki-67 in high risk superficial bladder cancer. *Anticancer Res.* 2002 Nov-Dec;22(6B):3759-64.
- 55- Liu G, Chen X. The ferredoxin reductase gene is regulated by the p53 family and sensitizes cells to oxidative stress-induced apoptosis. *Oncogene.* 2002 Oct 17;21(47):7195-204.
- 56- Krause FS, Feil G, Bichler KH. Immunohistochemical examinations (Ki67, p53, nm23) and DNA cytophotometry in bladder cancer. *Anticancer Res.* 2000 Nov-Dec;20(6D):5023-8.
- 57- Bol MG, Baak JP, van Diermen B, Buhr-Wildhagen S, Janssen EA, Kjellevold KH, Kruse AJ, Mestad O, OGREID P. Proliferation markers and DNA content analysis in urinary bladder TaT1 urothelial cell carcinomas: identification of subgroups with low and high stage progression risks. *J Clin Pathol.* 2003 Jun;56(6):447-52.
- 58- Ioakim-Liossi A, Pantazopoulos D, Karakitsos P, Athanassiadou P, Aroni K, Chourdakis N, Giachnaki A, Athanassiades P. DNA ploidy and p53 protein expression in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cytopathology.* 2000 Apr;11(2):96-103.
- 59- Sheikh MS, Fornace AJ Jr. Role of p53 family members in apoptosis. *J Cell Physiol.* 2000 Feb;182(2):171-81.
- 60- Hofseth LJ, Hussain SP, Harris CC. p53: 25 years after its discovery. *Trends Pharmacol Sci.* 2004 Apr;25(4):177-81.

- 61- Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*. 1997 Feb 7;88(3):323-31.
- 62- Osen I, Fossa SD, Majak B, Rotterud R, Berner A. Prognostic factors in muscle-invasive bladder cancer treated with radiotherapy: an immunohistochemical study. *Br J Urol*. 1998 Jun;81(6):862-9.
- 63- Hashimoto H, Sue Y, Saga Y, Tokumitsu M, Yachiku S. Roles of p53 and MDM2 in tumor proliferation and determination of the prognosis of transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Int J Urol*. 2000 Dec;7(12):457-63.
- 64- Rotterud R, Berner A, Holm R, Skovlund E, Fossa SD. p53, p21 and mdm2 expression vs the response to radiotherapy in transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int*. 2001 Aug;88(3):202-8.
- 65- Hall PA, Lane DP. p53 in tumour pathology: can we trust immunohistochemistry?--Revisited! *J Pathol*. 1994 Jan;172(1):1-4.
- 66- Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathology*. 2002 Jan;40(1):2-11.
- 67- Kruger S, Thorns C, Stocker W, Muller-Kunert E, Bohle A, Feller AC. Prognostic value of MCM2 immunoreactivity in stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2003 Feb;43(2):138-45.
- 68- Sabo E, Gibrat M, Sova Y, Stein A, Resnick MB. Validation of the novel indices of nuclear pleomorphism, polarity and spatial distribution in the grading of urothelial carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol*. 2003 Feb;25(1):53-62.
- 69- Bol MG, Baak JP, Rep S, Marx WL, Kruse AJ, Bos SD, Kisman O, Voorhorst FJ. Prognostic value of proliferative activity and nuclear morphometry for progression in TaT1 urothelial cell carcinomas of the urinary bladder. *Urology*. 2002 Dec;60(6):1124-30.

- 70- Chaudhuri A, Sandhu DP, Xuereb J. Villous adenoma of the urinary bladder. *BJU Int.* 1999 Jul;84(1):177-8.
- 71- Shokeir AA. Squamous cell carcinoma of the bladder: pathology, diagnosis and treatment. *BJU Int.* 2004 Jan;93(2):216-20.
- 72- Sudo T, Irie A, Ishii D, Satoh E, Mitomi H, Baba S. Histopathologic and biologic characteristics of a transitional cell carcinoma with inverted papilloma-like endophytic growth pattern. *Urology.* 2003 Apr;61(4):837.
- 73- Nagpal JK, Sahni S, Das BR. P53 codon 72 polymorphism and susceptibility to development of human papilloma virus-associated cervical cancer in Indian women. *Eur J Clin Invest.* 2002 Dec;32(12):943-8.
- 74- Quek ML, Stein JP, Clark PE, Daneshmand S, Miranda G, Cai J, Groshen S, Lieskovsky G, Quinn DI, Raghavan D, Skinner DG. Natural history of surgically treated bladder carcinoma with extravesical tumor extension. *Cancer.* 2003 Sep 1;98(5):955-61.
- 75- Gakiopoulou-Givalou H, Nakopoulou L, Panayotopoulou EG, Zervas A, Mavrommatis J, Giannopoulos A. Non-endothelial KDR/flk-1 expression is associated with increased survival of patients with urothelial bladder carcinomas. *Histopathology.* 2003 Sep;43(3):272-9.
- 76- Sternberg CN, Calabro F. Chemotherapy and management of bladder tumours. *BJU Int.* 2000 Mar;85(5):599-610.
- 77- Chow NH, Tzai TS, Cheng HL, Chan SH, Lin JS. Urinary cytodiagnosis: can it have a different prognostic implication than a diagnostic test? *Urol Int.* 1994;53(1):18-23.
- 78- Whisnant RE, Bastacky SI, Ohori NP. Cytologic diagnosis of low-grade papillary urothelial neoplasms (low malignant potential and low-grade carcinoma) in the context of the 1998 WHO/ISUP classification. *Diagn Cytopathol.* 2003 Apr;28(4):186-90.
- 79- Iamaroon A, Khemaleelakul U, Pongsiriwet S, Pintong J. Co-expression of p53 and Ki67 and lack of EBV expression in oral

- squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2004 Jan;33(1):30-6.
- 80- Santos L, Amaro T, Costa C, Pereira S, Bento MJ, Lopes P, Oliveira J, Criado B, Lopes C. Ki-67 index enhances the prognostic accuracy of the urothelial superficial bladder carcinoma risk group classification. *Int J Cancer.* 2003 Jun 10;105(2):267-72.
- 81- Shiina H, Igawa M, Shigeno K, Yamasaki Y, Urakami S, Yoneda T, Wada Y, Honda S, Nagasaki M. Clinical significance of mdm2 and p53 expression in bladder cancer. A comparison with cell proliferation and apoptosis. *Oncology.* 1999 Apr;56(3):239-47.
- 82- Rao J, Seligson D, Visapaa H, Horvath S, Eeva M, Michel K, Pantuck A, Beldegrun A, Palotie A. Tissue microarray analysis of cytoskeletal actin-associated biomarkers gelsolin and E-cadherin in urothelial carcinoma. *Cancer.* 2002 Sep 15;95(6):1247-57.
- 83- Pagliaro LC, Keyhani A, Liu B, Perrotte P, Wilson D, Dinney CP. Adenoviral p53 gene transfer in human bladder cancer cell lines: cytotoxicity and synergy with cisplatin. *Urol Oncol.* 2003 Nov-Dec;21(6):456-62.
- 84- Maas S, Warskulat U, Steinhoff C, Mueller W, Grimm MO, Schulz WA, Seifert HH. Decreased Fas expression in advanced-stage bladder cancer is not related to p53 status. *Urology.* 2004 Feb;63(2):392-7.
- 85- Zoli W, Ricotti L, Tesei A, Ulivi P, Campani AG, Fabbri F, Gunelli R, Frassinetti GL, Amadori D. Schedule-dependent cytotoxic interaction between epidoxorubicin and gemcitabine in human bladder cancer cells in vitro. *Clin Cancer Res.* 2004 Feb 15;10(4):1500-7.
- 86- Saint F, Le Frere Belda MA, Quintela R, Hoznek A, Patard JJ, Bellot J, Popov Z, Zafrani ES, Abbou CC, Chopin DK, de Medina SG. Pretreatment p53 nuclear overexpression as a prognostic

- marker in superficial bladder cancer treated with *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG). *Eur Urol*. 2004 Apr;45(4):475-82.
- 87- Zhu Y, Kong C, Zeng Y, Sun Z, Gao H. Expression of lung resistance-related protein in transitional cell carcinoma of bladder. *Urology*. 2004 Apr;63(4):694-8.
- 88- Doganay L, Altaner S, Bilgi S, Kaya E, Ekuklu G, Kutlu K. Expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in transitional cell bladder cancers: is it a good predictor for tumor behavior? *Int Urol Nephrol*. 2003;35(2):181-8.
- 89- Garcia del Muro X, Condom E, Vignes F, Castellsague X, Figueras A, Munoz J, Sola J, Soler T, Capella G, Germa JR. p53 and p21 Expression levels predict organ preservation and survival in invasive bladder carcinoma treated with a combined-modality approach. *Cancer*. 2004 May 1;100(9):1859-67.
- 90- Khaled HM, Bahnassi AA, Zekri AR, Kassem HA, Mokhtar N. Correlation between p53 mutations and HPV in bilharzial bladder cancer. *Urol Oncol*. 2003 Sep-Oct;21(5):334-41.
- 91- Osman I, Scher HI, Zhang ZF, Pellicer I, Hamza R, Eissa S, Khaled H, Cordon-Cardo C. Alterations affecting the p53 control pathway in bilharzial-related bladder cancer. *Clin Cancer Res*. 1997 Apr;3(4):531-6.
- 92- Osman I, Scher H, Zhang ZF, Soos TJ, Hamza R, Eissa S, Khaled H, Koff A, Cordon-Cardo C. Expression of cyclin D1, but not cyclins E and A, is related to progression in bilharzial bladder cancer. *Clin Cancer Res*. 1997 Dec;3(12 Pt 1):2247-51.