



**T.C. Slık Bilimleri Üniversitesi GAZİOSMANPAŞA
Slık Uygulama ve Araőtirma Merkezi**

TIBBİ PATOLOğİ

**MESANENİN ÜROTELYAL KARSİNOMUNDA VARYANT
HİSTOLOğİNİN PROGNOSTİK HİSTOMORFOLOğİK VE
KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Pelin AKBAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GAZİOSMANPAŞA
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

TİBBİ PATOLOJİ

**MESANENİN ÜROTELYAL KARSİNOMUNDA VARYANT
HİSTOLOJİNİN PROGNOSTİK HİSTOMORFOLOJİK VE
KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Pelin AKBAŞ

Tez Danıőmanı: Prof. Dr. Sibel BEKTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
RESİM LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. MESANE HİSTOLOJİSİ.....	4
2.2. MESANE KANSERİ.....	5
2.2.1. MESANE KANSERİ EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.2.2. ETİYOLOJİ.....	6
2.2.2.1. KALITSAL KANSER SENDROMLARI.....	6
2.2.2.2. DİYET VE BİTKİSEL İLAÇLARA MARUZİYET.....	6
2.2.2.3. RADYASYON VE İLAÇ.....	6
2.2.2.4. ENFEKSİYON VE KRONİK İRRİTASYON.....	7
2.2.2.5. SİGARA.....	7
2.2.2.6. MESLEKİ VE ÇEVRESEL MARUZİYET.....	7
2.2.3. KLİNİK BULGULAR.....	8
2.2.3.1. BELİRTİ VE BULGULAR.....	8

2.2.3.2. GÖRÜNTÜLEME.....	8
2.2.4. TANI.....	9
2.2.4.1. MESANE TÜMÖRLERİ SINIFLAMASI.....	9
2.2.4.2. MESANE KANSERİ EVRELEMESİ.....	11
2.2.4.3. ÜROTELYAL KARSİNOM.....	12
2.2.4.3.1. İNVAZİV ÜROTELYAL KARSİNOM.....	12
2.2.4.3.2. SKUAMÖZ FARKLILAŞMA GÖSTEREN ÜROTELYAL KARSİNOM.....	14
2.2.4.3.3. GLANDÜLER FARKLILAŞMA GÖSTEREN ÜROTELYAL KARSİNOM.....	14
2.2.4.3.4. TROFOBLASTİK FARKLILAŞMA GÖSTEREN ÜROTELYAL KARSİNOM.....	15
2.2.4.3.5. MÜLLERİEN FARKLILAŞMA GÖSTEREN ÜROTELYAL KARSİNOM.....	15
2.2.4.3.6. MİKROPAPİLLER ÜROTELYAL KARSİNOM.....	15
2.2.4.3.7. NESTED ÜROTELYAL KARSİNOM.....	16
2.2.4.3.8. TÜBÜLER VE MİKROKİSTİK ÜROTELYAL KARSİNOM.....	17
2.2.4.3.9. PLAZMASİTOİD ÜROTELYAL KARSİNOM.....	17
2.2.4.3.10. SARKOMATOİD ÜROTELYAL KARSİNOM.....	18
2.2.4.3.11. LİPİDDEN ZENGİN ÜROTELYAL KARSİNOM.....	18
2.2.4.3.12. LENFOEPİTELYOMA BENZERİ ÜROTELYAL KARSİNOM.....	19
2.2.4.3.13. BERRAK HÜCRELİ (GLİKOJEN ZENGİN) ÜROTELYAL KARSİNOM.....	19
2.2.4.3.14. DEV HÜCRELİ ÜROTELYAL KARSİNOM.....	20

2.2.4.3.15. KÖTÜ DİFERANSİYE ÜROTELYAL KARSİNOM.....	20
2.2.5. MOLEKÜLER GENETİK ÖZELLİKLER.....	20
2.2.5.1. SKUAMÖZ FARKLILAŞMA GÖSTEREN ÜROTELYAL KARSİNOM.....	22
2.2.5.2. GLANDÜLER FARKLILAŞMA GÖSTEREN ÜROTELYAL KARSİNOM.....	22
2.2.5.3. PLAZMASİTOİD ÜROTELYAL KARSİNOM.....	22
2.2.5.4. MİKROPAPİLLER ÜROTELYAL KARSİNOM.....	22
2.2.5.5. SARKOMATOİD ÜROTELYAL KARSİNOM.....	22
2.2.5.6. NESTED ÜROTELYAL KARSİNOM.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	24
3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN TANIMLANMASI.....	24
3.3. DEMOGRAFİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME.....	24
3.4. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	25
3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, sabrı ve ilgisi ile bana çok şey öğreten klinik bilgisine hayranlık duyduğum, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde büyük katkısı olan, varlığı ile kendimi şanslı saydığım klinik şefim ve tez danışmanım Prof. Dr. Sibel Bektaş'a teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk gününden itibaren bireysel eğitim, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde sonsuz katkısı olan, emeğine ve desteğine minnettar olduğum, aynı çatı altında çalışmaktan gurur ve minnet duyduğum Uzm. Dr. Ayşenur İğdem'e; hem eğitimimde hem çalışmalarımnda kıymetli katkıları ve yol göstericiliği ile desteğini esirgemeyen hocam Doç. Dr. Elife Kımiloğlu'na, beraber çalışma fırsatı bulduğum tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Dilaver Demirel ve bölümümüzden ayrılan Uzm. Dr. Filiz Yılmaz ve Uzm. Dr. Nilsen Erdoğan'a çok teşekkür ederim.

İçten dostluğu, samimi desteği ve kendine has enerjisi ile ihtisasımı baştan sona mutluluk ve neşe içerisinde geçirmemi sağlayan, asistanlığımın en güzel anılarını birlikte biriktirdiğim, en iyi ve kötü günlerimde sunduğu eşliği ve desteği için canım dostum Uzm. Dr. İrem Yanık'a; güler yüzü ve şefkatli yüreği ile sıcak desteğini her zaman hissettiğim, bilgisini asla esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim Uzm. Dr. Neslihan Komut'a; her biri ile aynı çatı altında çalışmaktan mutluluk duyduğum, sabah işe huzurlu bir mesai geçireceğimi bilerek şevkle gelmemi sağlayan çalışma arkadaşlarım Dr. Ayşegül Oymak, Dr. Ahenk Karagülle, Dr. Ayşe Kendir ve Dr. Fadile Nur Demir'e; beraber çalışma fırsatı bulduğum, kendilerinden çok şey öğrendiğim, bana patolojiyi sevdiren ve bilgilerini esirgemeyen sevgili kıdemlilerim Uzm. Dr. Merve Cin ve Uzm. Dr. Özgecan Gündoğar'a çok teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Canım annem ve babam, Bilgi ve Yücel Çobanoğlu'na otuz iki yıllık ilgi, şefkat, sabır ve destekleri için çok teşekkür ederim.

Desteğini ve sevgisini her zaman yüreğimde hissettiğim biricik eşim İbrahim'e ve varlığı ile en büyük motivasyon ve mutluluk kaynağım, güzel kızım Nil'e candan teşekkür ederim.

Dr. Pelin AKBAŞ

İstanbul, 2023

KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Kanser Komitesi Birliği)

BT: Bilgisayarlı tomografi

DSÖ: Dğnya sağlık örgütü

EAU: Avrupa Üroloji Birliği

GLOBOCAN: Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence /Global Kanser Gözlem Evi

H&E: Hemotoksilen & Eosin

HV: Histolojik Varyant

HVIÜK: Histolojik Varyant İçeren Ürotelyal Karsinom

ISUP: Uluslar Arası Ürolojik Patoloji Derneği

JUA: Japon Üroloji Birliği

KİS: Karsinoma İn Situ

KÜK: Konvansiyonel Ürotelyal Karsinom

MM: Muskülaris Mukoza

MP: Muskülaris Propria

MRI: Magnetik Rezonans İnceleme

NAK: Neoadjuvan Kemoterapi

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

RS: Radikal Sistektomi

TNM: Tümör Nodal Metastaz

TUR: Trans Üretral Rezeksiyon

ÜK: Ürotelyal Karsinom

TABLO LİSTESİ

TABLO 2.1: DSÖ üriner sistem tümörleri sınıflaması (2022)

TABLO 2.2: Mesane Tümörlerinde Amerikan Kanseri Komitesi Birliği (AJCC) 2016 TNM sınıflaması

TABLO 2.3: İnvaziv Ürotelyal Karsinom Alt Tipleri Sınıflaması ve Tanısal Özellikleri (DSÖ 2022)

TABLO 4.1: Olguların Tanısal Dağılımı

TABLO 4.2: Histolojik Varyant İçeren Ürotelyal Karsinom ile Konvansiyonel Ürotelyal Karsinom Olgularının Demografik ve Klinik Parametreler Açısından Karşılaştırılması

TABLO 4.3: Histolojik Varyant Yüzdesinin Demografik ve Klinik Parametrelerle İlişkisi

TABLO 4.4: Varyant Yüzdesi ile Yaş ve Tümör Boyutu Arasındaki İlişki

TABLO 4.5: Varyant Histolojinin Sağkalım Durumuna Göre Dağılımı

TABLO 4.6: Varyant Histoloji Alt Tiplerinin Sağkalım Durumuna Göre Dağılımı

TABLO 4.7: Varyant Histoloji Varlığının Hastalısız Sağkalım Üzerine Etkisi

TABLO 4.8: Varyant Histolojin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

TABLO 4.9: Hastalısız Sağkalım Süresine Etki Eden Değişkenler

TABLO 4.10: Genel Sağkalım Süresine Etki Eden Değişkenler

TABLO 4.11: Radikal Sistektomi Materyalinde Varyant Histoloji Alt Tiplerinin Sağkalım Durumuna Göre Dağılımı

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 4.1: Histolojik Varyant Alt Tiplerinin Dağılımı

ŞEKİL 4.2: Varyant Histoloji Varlığının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

ŞEKİL 4.3: Varyant Histolojin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi



RESİM LİSTESİ

RESİM A: Skuamöz farklılaşma gösteren ÜK (H&Ex200)

RESİM B: Glandüler farklılaşma gösteren ÜK (H&Ex100)

RESİM C: Nested ÜK (H&Ex100)

RESİM D: Plazmasitoid ÜK (H&Ex200)

RESİM E: Lipidden zengin ÜK (H&Ex200)

RESİM F: Plazmasitoid ÜK (H&Ex200)

RESİM G: Berrak hücreli ÜK (H&Ex100)

RESİM H: Mikropapiller ÜK (H&Ex100)

RESİM I: Sarkomatoid ÜK (H&Ex100)

ÖZET

Amaç: Mesane ürotelyal karsinomunda prognozu öngörmede ve tedavi tercihlerini şekillendirmede varyant histoloji varlığı, yüzdesi ve tipi önem taşımaktadır. Bu çalışmada, 829 mesane ürotelyal karsinom olgusunda varyant histoloji ile klinik ve histopatolojik prognostik parametreler arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ürotelyal karsinom tanısı almış 744 transüretal rezeksiyon ve 85 radikal sistektomi materyalini içeren 829 olgu dahil edildi. Olguların lamları tanı, varyant histoloji varlığı ve yüzdesi, papiller ve papiller olmayan konfigürasyon, histolojik grade, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, karsinoma in situ varlığı ve lenfositik yanıt parametreleri açısından retrospektif olarak yeniden değerlendirildi. Olgulara ait yaş, cinsiyet, hastalıksız sağkalım, genel sağkalım, sağkalım durumu ve tümör boyutu bilgileri patoloji raporları ve hastane elektronik bilgi sisteminden edinildi. Varyant histoloji ile klinik ve histopatolojik prognostik parametreler arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: 829 olgudan 162'si (%19,5) histolojik varyant içeren ürotelial karsinom (HVIÜK), 667'si (%80,5) konvansiyonel ürotelial karsinom (KÜK) tanısı aldı. 162 HVIÜK'da 88 olgu (%54,3) ile skuamöz farklılaşma gösteren ÜK en yüksek oranda belirlendi. 162 olgunun 13'ünde (%8,02) birden fazla histolojik varyant belirlendi. HVIÜK ve KÜK grupları karşılaştırıldığında papiller konfigürasyon, histolojik derece, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, karsinoma in situ ve genel sağkalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$), ortalama yaş, cinsiyet, tümör boyutu, lenfositik yanıt, hastalıksız sağkalım ve sağkalım durumu arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Histolojik varyant içeren grupta papiller konfigürasyon, histolojik derece, invazyon derinliği ve karsinoma in situ varlığına göre varyant yüzdesi anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda histolojik varyant varlığı ve yüzde oranı daha agresif hastalıkla ilişkili olan klinik ve histopatolojik prognostik parametreler ile birliktelik göstermektedir. Histolojik varyant içeren ürotelyal karsinom olgularında tedavi seçeneğinin belirlenmesinde ve prognoz tahmininde histolojik varyant varlığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mesane, Ürotelyal Karsinom, Varyant Histoloji, Histopatoloji, Prognoz.

ABSTRACT

Aim: The presence, amount, and type of variant histology must be taken into account when estimating the bladder urothelial carcinoma prognosis and choosing a course of treatment. This study compares the clinical, histological, and prognostic factors between instances of conventional urothelial carcinoma and patients with variant urothelial carcinoma using a sample of 829 bladder carcinoma cases.

Materials and Methods: 829 urothelial carcinoma specimens totaling 744 transurethral resection cases and 85 cases of radical cystectomy were included in the study. Retrospective analysis of the cases' slides was done to look for the following items: the diagnosis, the presence and intensity of variant histology, papillary and non-papillary configuration, histological grade, depth of invasion, lymphovascular invasion, the presence of carcinoma in situ, and the degree of the lymphocytic response. The age, gender, disease-free survival, overall survival, survival status, and tumor size of the cases were determined using the pathology reports and hospital electronic information system. Clinical and histological prognostic factors were examined in relation to variant histology.

Results: 667 (80.5%) of the 829 cases had conventional urothelial carcinoma (CUC), while 162 (19.5%) had histologically variant urothelial carcinoma (HVUC). Among 162 HVUC cases, Urothelial Carcinoma with Squamous Differentiation was found to be the most frequent, accounting for 88 cases (54.3%). Of the 162 cases, 13 (8.02%) had more than one histological variant identified. Papillary configuration, histological grade, depth of invasion, lymphovascular invasion, carcinoma in situ, and overall survival were all statistically different between the HVUC and CUC groups ($p < 0.05$), while mean age, gender, tumour size, lymphocytic response, and disease-free survival and survival status were not ($p > 0.05$). In the group containing histological variants, the percentage of variants differed significantly according to papillary configuration, histological grade, depth of invasion, and presence of carcinoma in situ ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, clinical and histopathological prognostic factors that are linked to more aggressive illness were associated with the presence and percentage of histological variants. The presence of a histological variant should be considered in determining the treatment option and predicting the prognosis in cases of urothelial carcinoma with a histological variant.

Keywords: Bladder, Urothelial Carcinoma, Variant Histology, Histopathology, Prognosis.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

2020 yılında dünya çapında 19.232.789 yeni kanser olgusu ve 9.958.133 kanser kanser nedeni ölüm bildirilmiştir. 573.278 yeni olgu ile mesane kanseri 2020’de bildirilen toplam yeni kanser olgularının %3’ünü oluşturmaktadır ve görülme sıklığı açısından bütün kanser türleri arasında 12. sıradadır (1). Türkiye’de bir yılda ortalama, erkeklerde 132.816, kadınlarda 101.018 yeni kanser olgusu ortaya çıkmaktadır. Mesane kanseri Türkiye’de, erkeklerde 100.000’de 22.9 sıklık ile en sık görülen dördüncü kanserdir. Kadınlardaki sıklık ise 100.000’de 3.1’dir (2). Mesane kanserinin en yaygın histolojik tipi, sanayileşmiş ülkelerde ve dünyanın diğer bölgelerinde sırasıyla yaklaşık %90’ını ve %80’ini oluşturan ürotelyal karsinomdur.

Mesane transüretal rezeksiyon ve radikal sistektomi materyallerinde ürotelyal karsinom tanısı alan olgularda varyant histolojinin varlığı, tipi ve oranının tanısal, prognostik ve terapötik açıdan önemli sonuçları gün geçtikçe daha çok vurgulanmaktadır. Ürotelyal karsinom olgularının yaklaşık %75’ini pür ürotelyal karsinomu olguları oluştururken geri kalan %25’inde ise histolojik varyantlar eşlik etmektedir. Varyant histoloji insidansındaki bariz artışın, büyük ölçüde artan farkındalıktan kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Bu alanda doğru tanının, daha iyi risk sınıflandırmasına izin vereceği, prognozu daha kesin bir şekilde belirleyeceği ve özellikle varyant histoloji tedavisinin pür ürotelyal karsinomdan farklı olabileceği durumlarda tedavi kararlarını daha net yönlendireceği açıktır (3).

2016’da dünya sağlık örgütünün ürotelyal mesane kanserinde histolojik varyantları tanımlamasından sonra bu alandaki çalışmalar histolojik varyantlara ve onların klinik sonuçlarına odaklanmıştır (4). Son araştırmalar, varyant histoloji içeren karsinomların çoğunun oldukça malign ve agresif bir davranış sergilediğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, herhangi bir tipte varyant histoloji içeren ürotelyal karsinom olguları, kasa invazyon yapmayan tüm ürotelyal karsinomlar da dahil olmak üzere, mevcut Avrupa Üroloji Birliği (EAU) (5) ve Japon Üroloji Derneği (JUA) (6) kılavuzlarında çok yüksek risk olarak kategorize edilmektedir. Bununla birlikte, histolojik varyantların olgu raporlarına yansıtılmasının dünyanın bazı bölgelerinde henüz rutin uygulamaya tam yerleşemediği anlaşılmaktadır (7). Bu durum, yoğun

tedaviye ihtiyaç duyan bazı hastaların daha uygun tedavilere yönlendirilme fırsatını kaybetmesi açısından önemlidir.

Ürotelyal karsinomda tedavi cerrahi, BCG ve kemoterapi seçeneklerini içerir. Buna ek olarak, son dönemde ürotelyal karsinom tedavisi için yeni bir seçenek olarak immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı da medikal onkolojide önemli bir trend haline gelmektedir (8). Bu açıdan bakıldığında mesanenin ürotelyal karsinomlarında histolojik varyantların tanımlayıcı özelliklerinin açık bir biçimde ortaya konulması çok önemli görünmektedir, çünkü bazı histolojik varyantları içeren ürotelyal karsinom olgularının, kemoterapi ve/veya immün kontrol noktası inhibitörlerine daha iyi yanıt verdiği anlaşılmaktadır. Örneğin, skuamöz ve glandüler farklılaşma gösteren varyantlar, neoadjuvan kemoterapiden (NAK) belirgin şekilde fayda görmektedir (9). İlginç bir şekilde, saf skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom olguları, skuamöz veya glandüler farklılaşma gösteren histolojik varyantlarla karşılaştırıldığında daha az kemosenitivite ve daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (10). Bu nedenle, pür tipler ve varyant histoloji gösteren ürotelyal karsinomlar arasındaki betimleyici histopatolojik özellikler üzerinden yapılacak ayırım çok daha önem kazanmıştır.

Histolojik varyantları inceleyen çalışmaların sayısı son yıllarda artmış ve bu varyantları tanımanın avantajlarını ortaya koyan veriler çoğalmıştır. İlginç bir şekilde, bir immün kontrol noktası inhibitörü olan pembrolizumab'ın platine dirençli ürotelyal karsinom için ikinci basamak tedavi olarak kullanıldığı KEYNOTE-045 çalışması, histolojik varyantları olan hastaların, konvansiyonel ürotelyal karsinomlu hastalarla karşılaştırıldığında genel sağkalım kadar kansere özgü sağkalımda da daha iyi sonuçlar sergilediklerini göstermiştir (11). PURE 01 çalışması ise, skuamöz farklılaşma gösteren ve lenfoepitelyoma benzeri varyantların neoadjuvan pembrolizumab tedavisine iyi düzeyde yanıt verdiğini ortaya koymuştur (12). Bu açıdan bakıldığında, varyant histoloji, immün kontrol noktası inhibitörlerinden fayda görme olasılığı yüksek olan hastaların belirlenmesine yardımcı bir belirteç olarak işlev görebilir.

Varyant histolojinin raporlanması çeşitli açılardan sorunlu bir konudur. Bu sorunlardan en önemlisi, histolojik bir varyantı teşhis etmek amacıyla kesin kriterlerin mevcut olmamasıdır. Bir başka konu ise; bir histolojik varyantı

konvansiyonel ürotelyal karsinomlardan ayırt etmek için kullanılabilecek kesin immünohistokimyasal ve/veya genetik belirteçlerin de olmayışıdır. Bütün bu nedenlerle, histolojik varyantların tanısında, kaçınılmaz olarak gözlemciler arası tekrar edilebilirlik düzeyi düşüktür (13).

Bu çalışmada, 829 mesane ürotelyal karsinom olgusunda varyant histoloji ile klinik ve histopatolojik prognostik parametreler arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlamıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. MESANE HİSTOLOJİSİ

Mesane katmanları mukoza, muskularis propria (MP) ve adventisya'dır. Adventisya kubbede seroza ile örtülmüştür. Mukoza, sürekli veya süreksiz bir muskularis mukoza (MM) içeren epitel ve lamina propriadan oluşur. Mesane epiteli konvansiyonel olarak transizyonel olarak adlandırılır, ancak tercih edilen ürotelyum terimi daha bilgilendirici ve doğrudur. Büzülmüş ve boş mesanede epitel genellikle altı ila yedi hücre kalınlığındadır, ancak şişmiş ve dolu mesanede sadece iki veya üç hücre kalınlığına düşer. Ürotelyal epitel katman süperfisyel, intermedier ve bazal olarak üç hücre grubundan oluşur. Süperfisyel tabaka, bol eozinofilik sitoplazmaya sahip tek sıra büyük hücrelerden oluşur ve bunlar şemsiye hücreleri olarak adlandırılır. Şemsiye hücreler ayrıca büyük çok loblu nükleuslara ve belirgin sitoplazmik vakuolizasyona da sahip olabilir. İntermedier hücreler, küboidal ile kısa kolumnar şekle, ince kromatinli oval nükleuslu ve sık nükleer yarıklanma (groove), kısmen bol sitoplazmaya ve iyi tanımlanmış sınırlara sahiptir. Bazal tabaka ise ince ve süreklilik gösteren bir bazal lamina üzerinde uzanan bir dizi küboidal hücreden oluşur (14).

Lamina propria, zengin bir damar ağı, lenf damarları ve birkaç elastik lif içeren gevşek bağ dokusundan oluşur. Lamina propria'nın orta kısmında oldukça belirgin bir arter ve ven topluluğu bulunur ve bu lamina propria'yı bir iç ve bir dış zona ayırır. Düz kas hücreleri de lamina propriada genellikle izole demetler olarak bazen süreksiz ince bir tabaka halinde ve nadiren de süreklilik gösteren bir tabaka halinde bulunur. Bu düz kas tabakası olarak adlandırılır. Bunlar mesane tümörünün invazyon derinliğini değerlendirirken (özellikle bir biyopsi örneğinde) muskularis propria'nın kas demetleri ile karıştırılabilir; bu, tümör evrelemesi ve tedavisi büyük ölçüde muskularis propria invazyonu varlığına veya yokluğuna dayandığından ciddi bir problemdir (14,15).

Muskularis propria belirsiz bir şekilde iç longitudinal, santral sirküler ve dış longitudinal katmanlara bölünmüştür; bunlar en iyi mesane boynu bölgesinde gözlemlenir. Matür yağ dokusu adacıkları, özellikle lamina proprianın derin kısmında olmak üzere, mesane duvarı boyunca yaygın olarak bulunur; bu nedenle

yağ dokusunda karsinomun varlığı ekstrapözikal invazyon olarak adlandırmak için yeterli değildir. Bitişik bağ dokusunda, genellikle nöral yapılarla ilişkili olarak küçük paraganglialar bulunabilir (14,15).

2.2. MESANE KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji

Mesane kanseri dünya çapında tahminen 500.000 yeni olgu ve 200.000 ölümden sorumludur ve yalnızca ABD'de her yıl 80.000'den fazla yeni olgu ve 17.000 ölüm meydana gelmektedir (16). ABD, Kanada ve Avrupa Birliği'nde, erkeklerde yeni kanser tanılarının sıralamasına bakıldığında mesane kanseri dördüncü sıradadır. Mesane kanseri erkeklerde kadınlara göre 3-4 kat daha sık görülür (17). Tanı anındaki ortalama hasta yaşı 65-70'tir ve çocukları da içeren geniş bir yaş dağılımı vardır. Erkeklerde kadınlara göre mesane kanseri sıklığındaki fazlalık, sigara ve mesleki maruziyet gibi bilinen risk faktörlerindeki farklılıklarla tam olarak açıklanamamaktadır. Cinsiyetler arasında yılda 100.000 erkek başına 2-10 ölüm ve yılda 100.000 kadın başına 0,5-4 ölüm olmak üzere ölüm oranı açısından da farklılık mevcuttur. Her iki cinsiyette de en yüksek mesane kanseri insidansı batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da görülmektedir. Genel olarak, gelişmiş ülkelerde mesane tümörlerinin prevalansı, gelişmekte olan ülkelerdeki prevalansın yaklaşık altı katıdır. Mesane kanserinin en yaygın türü, sanayileşmiş ülkelerde ve dünyanın diğer bölgelerinde mesane kanserlerinin sırasıyla yaklaşık %90'ını ve %80'ini oluşturan ürotelyal karsinomdur. Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom gibi diğer mesane kanseri türleri çok daha az yaygındır. Mesanenin primer adenokarsinomu, tüm mesane kanserlerinin sadece %0.5-2'sini oluşturur. Skuamöz hücreli karsinom, sanayileşmiş ülkelerde mesane kanserlerinin %1-7'sini oluşturur (18,20). Mesane kanseri Türkiye'de, erkeklerde 100.000'de 19.6 sıklık ile en sık görülen üçüncü kanserdir. Kadınlardaki sıklık ise 100.000'de 2.5'tir (19).

2.2.2. Etiyoloji

2.2.2.1. Kalıtsal Kanser Sendromları

DNA mismatch onarım geninde defektin neden olduğu otozomal dominant bir hastalık olan Lynch sendromunda, üst üriner sistem malignitesi Lynch sendromu ilişkili üçüncü en sık malignitedir. Lynch sendromu özellikle MSH2 germline mutasyon varlığında mesane ürotelyal karsinomunda belirgin risk artışına neden olmaktadır. Costello sendromu germline HRAS mutasyonu sonucu nadir görülen bir genetik hastalık olup, ergenler ve erişkinlerde belirgin mesane ürotelyal karsinom riskinde artış ile ilişkilidir (18, 20).

2.2.2.2. Diyet ve Bitkisel İlaçlara Maruziyet

Aristolöşik asit, kanserojen ve nefrotoksik bir nitrofenantren karboksilik asit olup aristolochia bitkileri tarafından üretilir. Aristolochia bazlı bitkisel ilaçların yutulması yoluyla aristolöşik asit maruziyeti veya kontamine buğday taneleri ve üst üriner trakt ürotelyal karsinoma arasındaki etiyolojik bağlantı Tayvan ve Balkan bölgelerinde yaşayanlar da dahil olmak üzere bir çok popülasyonda belirlenmiştir (20).

2.2.2.3. Radyasyon ve İlaç

Kanser tedavisi için uygulanan radyasyon maruziyeti (eksternal ışın tedavisi, brakiterapi), non ürotelyal tümörler de dahil olmak üzere mesane kanser riskinde artışa neden olmaktadır. Japonyada atom bombası patlaması sonucu sağ kalanlar ve ankilozan spondilit tedavisi gören hastalarda yapılan çalışmaların bulguları ile desteklenmiştir. Geçmişte birçok ülkede Hodgkin lenfoma ve polisitemi vera tedavisi için kemoteropatik ajan olarak kullanılan klornafazin, invaziv mesane karsinomu ve papiller karsinom riskini arttırdığı saptanmıştır. Siklofosfamid lenfomalar, yumuşak doku ve osteojenik sarkomların ve diğer tümörlerin tedavisinde kullanılan antineoplastik bir ajandır. Vaka kontrol çalışmalarında sağ kalan kişilerde siklofosfamid tedavisi ile mesane kanser gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir. Birçok ülkede yasaklanana kadar 19. ve 20. yüzyılda reçetesiz satılan bir analjezik olan fenasetinin renal pelvis ve üreter karsinomu için risk arttırdığı gösterilmiştir.

2.2.2.4. Enfeksiyon ve Kronik irritasyon

Schistosoma haematobium enfeksiyonu orta doğu ve afrika kıtasında endemik bir enfeksiyon ajanıdır, mesane skuamöz hücreli karsinom ve ürotelyal karsinom için artmış risk faktörüdür. *Schistosoma* yumurtalarına karşı gelişen kronik iflamatuar yanıtın mesane duvarı içinde skuamöz metaplazi, hiperplazi ve nihayetinde karsinoma neden olduğu düşünülmektedir.

Nörojenik mesanesi olan hastalar da mesane karsinomu açısından yüksek risk faktörüne sahiptir. Bu durumun idrar stazı, rekonstrüktif cerrahi ve uzun süreli kalıcı katater kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Aynı şekilde mesane ekstrofisi ürotelyal olmayan tümörler de dahil olmak üzere mesane kanseri için bir risk faktörüdür.

2.2.2.5. Sigara

Sigara içmek ürotelyal karsinom için uzun süredir bilinen bir risk faktörü olup olguların yarısından fazlasında sigaranın payı vardır. Sigara kullanım süresi ile ilişkili olup, sigaranın bırakılması ile risk durumu azalmaktadır. Sigara dumanında yer alan aminler, DNA eklentilerinin oluşmasına neden olur ve böylece DNA mutasyonları meydana gelir. GSTM1'deki polimorfizmler ve CYP1A1 kişinin kanserojenleri detoksifiye etme yeteğini değiştirir ve dolayısı ile risk belirleyicileridir (18,20).

2.2.2.6. Mesleki ve Çevresel Maruziyet

Çeşitli epidemiyolojik araştırmalar, kamyon, taksi ve otobüs sürücülerinde aromatik aminlere maruz kalmanın (örn. dizel egzozuna); ressamalarda çeşitli boya ürünlerine maruz kalmanın ve bazı kimya endüstrilerindeki işçilerin, eşlik eden sigara tüketimi ile mesane kanseri riskinin arttığını göstermiştir. Bangladeş, Hindistan, Çin ve Macaristan'ın bazı bölgelerinde içme suyunda ve toprakta arsenik varlığı mesane kanseri için çevresel bir risk faktörüdür. Alüminyum, auromin, magenta ve kauçuk üretiminin mesleki maruziyetleri mesane kanseri gelişim için risk faktörüdür. Kimyasal maruziyetler sigara tüketilmesi ile sinerjistik bir şekilde epigenetik DNA metilasyonu üzerinden riski arttırmaktadır (18, 20).

2.2.3. Klinik Bulgular

Ürotelyal karsinomların %90'ından fazlası mesanede ortaya çıkar, %5-10'u ise üst üriner sistemde gelişir.

2.2.3.1. Belirti ve Bulgular

İnvaziv ürotelyal karsinomlu hastaların çoğunda mikroskopik hematüri vardır, ancak semptomların şiddeti tümörün yeri ve evresine bağlıdır. En sık görülen klinik semptom ağrısız gros hematüridir, bunu ani sıkışma, noktüri ve dizüri izler. Dizüri ile başvuru, varsayılan bir idrar yolu enfeksiyonu için ilk tedaviden sonra kesin tanıda gecikme olması olan kadınlarda daha yaygındır. Yaygın tümörleri, mesane boynunda tümörleri ve/veya yaygın ürotelyal karsinoma in situ'su (KİS) olan hastalar daha sık olarak irritatif üriner semptomlarla başvururlar. Büyük bir tümör kitlesi ile geç prezentasyon üriner obstrüktif semptomlara, palpabl suprapubik kitleye veya alt ekstremité ödeme neden olabilirken, metastatik hastalık kilo kaybı ve/veya lokalize kemik ağrısı ile kendini gösterebilir. Yaygın metastaz bölgeleri arasında karaciğer, akciğer ve kemik bulunur (14, 21)

2.2.3.2. Görüntüleme

Sistoskopi, anestezi altında bimanuel muayene ve biyopsi/transüretral rezeksiyon mesane kanserinin teşhisi ve evrelemesi için en iyi tekniklerdir. Transabdominal sonografinin duyarlılığı zayıftır, intravezikal sonografi ise sistoskopiye oranla pek bir avantaj sağlamaz. Kesitsel ulusal görüntüleme modaliteleri bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans inceleme (MRI), mesane tümörünü saptamak için %79-89 duyarlılık bildirmiştir, bu da sistoskopi ve biyopsinin yerini almaya yeterli değildir. BT'de duvar kalınlaşmasının varlığı her zaman kas invazyonunu göstermez ve subepitelyal doku invazyonunun saptanmasında da duyarlılık düşüktür. Daha yeni MRI teknikleri, özellikle zor lokasyonlarda tümörleri olan hastalarda veya sınırlanmış tümörler ile ekstrevezikal yağ invazyonu arasında ayırım yapılması gereken hastalarda evreleme açısından önemli bir role sahip olacaktır. Üst üriner sistemdeki diğer tümör odaklarını saptamak için intravenöz pyelografi, retrograd piyelografi ile renal ultrason, BT ürografi, üreteroskopi ve MRI ürografi gibi çeşitli görüntüleme teknikleri mevcuttur.

Lenf nodu metastazının radyografik olarak tanımlanması klinik evreleme ve tedavi için önemlidir. Nod boyutu güvenilir bir metastaz göstergesi olmasa da, transvers boyutları artmış lenf nodlarının, longitudinal olarak artmış lenf nodlarına göre metastatik olma olasılığının daha yüksek olduğu görülmektedir. Klasik BT ve MRI, lenf nodu metastaz tespiti için benzer hassasiyetlere sahiptir; bununla birlikte, bu tekniklerin duyarlılığı ve özgüllüğü sınırlı kalmaktadır. Pozitron emisyon tomografi (PET) görüntülemenin hem BT hem de MRI'dan üstün olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, lenf nodu büyümesi, metastatik hastalık için oldukça belirleyicidir. Lenf düğümlerinin BT kılavuzluğunda iğne biyopsisi, metastazı doğrulamak için yararlıdır. Göğüs radyografisi, abdominal görüntüleme, iskelet sintigrafisi ve beyin BT veya MRI, yüksek riskli veya semptomatik hastalarda uzak metastaz tespiti için en yaygın kullanılan tekniklerdir. PET/BT görüntülemenin klinik evrelemeyi iyileştirebileceğini gösteren veriler vardır (18, 20, 22).

2.2.4. Tanı

2.2.4.1. Mesane Tümörleri Sınıflaması

Ürotelyal karsinom için çeşitli sınıflandırma sistemleri önerilmiştir. Bunlar, artan yapısal düzensizlik derecelerini ve özellikle tek bir tümör tipinin sitolojik atipisini derecelendirme girişimlerini temsil eder. Son güncel sınıflama, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) tarafından ortaklaşa önerilen mevcut 2022 DSÖ sınıflandırmasıdır. DSÖ tarafından en son kabul edilen mesane tümörleri için 2022 sınıflaması, Tablo 1'de görülmektedir (20).

Tablo 2.1. DSÖ Üriner Sistem Tümörleri 2022 Sınıflaması

Ürotelyal Tümörler	Glandüler Neoplaziler
Non-invaziv ürotelyal neoplaziler	Adenomlar
Ürotelyal papillom	Villöz adenomlar
İnverted ürotelyal papillom	Adenokarsinomlar
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi	Başka türlü adlandırılmayan adenokarsinomlar
Non invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli	Urakal ve divertiküler neoplaziler
Non invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli	Urakal karsinom
İnvaziv ürotelyal neoplaziler	Divertiküler karsinom
İnvaziv ürotelyal karsinom	Ürotelyal neoplaziler
Üriner sistemin skuamöz hücreli neoplazisi	Üretral aksesuar bez karsinomları
Ürotelyal yolağın skuamöz papillomu	Litre bezi adenokarsinomu
Üriner sistemin skuamöz hücreli karsinomları	Skene bezi adenokarsinomu
Mesanein verrüköz karsinomu	Cowper bezi adenokarsinomu
	Mülleryen Tip Tümörler
	Üriner sistemin berrak hücreli adenokarsinomu

2.2.4.2. Mesane Kanseri Evrelemesi

Tablo 2.2. Mesane Tümörlerinde Amerikan Kanser Komitesi Birliği (AJCC) 2016 TNM sınıflaması (23)

Primer Tümör (pT)		Lenf nodu Metastazı (pN)	
pTX	Primer tümör değerlendirilemiyor	pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pT0	Primer tümör bulgusu yok	pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pTa	Noninvaziv papiller karsinom	pN1	Gerçek pelviste tek bir lenf nodu metastazı (perivezikal, obturator, internal ve eksternal iliak veya sakral)
pTis	Ürotelyal karsinoma in situ	pN2	Gerçek pelviste birden fazla lenf nodu metastazı (perivezikal, obturator, internal ve eksternal iliak veya sakral)
pT1	Tümör lamina propriaya invaze	pN3	Common iliak lenf nodlarına metastaz
pT2	Tümör muskularis propriaya invaze	Uzak metastaz (pM)	
pT2a	Tümör yüzeysel muskularis propriaya invaze	pM1	Uzak metastaz
pT2b	Tümör derin muskularis propriaya invaze	pM1a	Common iliak lenf nodunun ilerisindeki lenf nodlarıyla sınırlı metastaz
pT3	Tümör perivezikal yumuşak dokuya invaze	pM1b	Lenf nodu olmadan uzak metastaz
pT3a	Tümör perivezikal yumuşak dokuya mikroskopik olarak invaze		
pT3b	Tümör perivezikal yumuşak dokuya makroskopik olarak invaze		
pT4	Ekstravezikal tümör prostatik stroma, seminal veziküller, uterus, vajina, pelvik duvar, karın duvarı yapılarından herhangi birine invaze		
pT4a	Ekstravezikal tümör prostatik stroma, uterus veya vajinaya invaze		
pT4b	Ekstravezikal tümör pelvik duvara veya karın duvarına invaze		

2.2.4.3. Ürotelyal Karsinom

Ürotelyal karsinom, tarihsel olarak transizyonel hücreli karsinom olarak bilinir ve mesanenin tüm primer tümörlerinin yaklaşık %90'ını oluşturur. Diğer birçok kanser türünde olduğu gibi, ürotelyal karsinom gelişimi de genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonuna bağlı gibi görünmektedir.

2.2.4.3.1. İnvaziv Ürotelyal Karsinom

İnvaziv ürotelyal karsinom, histolojik varyantları da dahil edildiğinde heterojen morfolojiye sahip bir antite olarak değerlendirilmektedir (24). Tipik invaziv ürotelyal karsinom, düzensiz kontürlü veya yuvarlak nükleuslu düzensiz infiltratif ürotelyal hücre yuvaları içerir. İnvaziv ürotelyal karsinom için stromal yanıt geniş ölçüde değişir. Fibrozis, inflamatuvar reaksiyon, desmoplazi, miksoid değişiklik, stromal retraksiyon yarıkları veya stromal yanıt olmaması gibi seçenekleri içerebilir (14, 20). Lamina proprianın erken invazyonu eozinofilik sitoplazmalı ürotelyal hücrelerin küçük sıkı nest ve/veya kümeleri ve sıklıkla çevresel retraksiyon gibi parametrelerce belirlenir. MP seviyesine düzensiz infiltrasyon, malignitenin belirticidir ve kritik bir tedavi eşiğini temsil eder (25). İnvaziv ürotelyal karsinomların spesifik farklılaşma göstermesi nadir değildir ve çoğunlukla skuamöz veya daha az yaygın olarak glandüler farklılaşma ile karakterizedir. Ürotelyal karsinomun birçok varyantı tanımlanmıştır, özellikle mikropapiller ve plazmasitoid varyantlar spesifik klinik öneme sahiptir (26).

Tablo 2.3. İnvaziv Ürotelyal Karsinom Alt Tipleri Sınıflaması ve Tanısal Özellikleri (DSÖ 2022)

Alt Tip	Gerekli Tanısal Özellikler	İstenen Tanısal Özellikler
Konvansiyonel ürotelyal karsinom	Ürotelyal orjinli alan invaziv karsinom	KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom ile birlikteliği; başka bir organda morfolojik olarak benzer tümör olmaması
Skumöz farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom	Hücreler arası köprüler veya keratinizasyon bulgularını da içerecek şekilde skumöz farklılaşma içeren konvansiyonel ürotelyal karsinom	KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom ile birlikteliği; başka bir organda morfolojik olarak benzer tümör olmaması
Glandüler farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom	Glandüler formasyona gösteren konvansiyonel ürotelyal karsinom	KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom ile birlikteliği; başka bir organda morfolojik olarak benzer tümör olmaması
Trofoblastik farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom	Sinsityotrofoblastik hücreler içeren konvansiyonel ürotelyal karsinom	KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom ile birlikteliği; artmış serum BHCG seviyesi ve immünohistokimyasal BHCG pozitifliği
Nested ürotelyal karsinom	Miksoid, fokal olarak desmoplazi gösteren veya non-reaktif stroma içerisinde sakin (bland) hücrelerden (yüzeyel kısım) veya atipik hücrelerden (derin kısım) oluşan nestler	KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom ile birlikteliği; muskularis propria invazyonu
Tübüler ve mikrokistik ürotelyal karsinom	Non-reaktif veya miksoid stroma içerisinde kistler, makrokistler veya geniş tübüler yapılar	KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom ile birlikteliği; prostat kanseri (erkek) veya ilgili jinekolojik tümör (kadın) immünohistokimyasal belirteçlerin negatif olması
Mikropapiller ürotelyal karsinom	Yarık benzeri veya laküner boşluklarda mikropapiller özellikler gösteren hücre kümelerinden oluşan invaziv karsinom	KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom ile birlikteliği; başka bir organda morfolojik olarak benzer tümör olmaması; immünohistokimyasal ERBB2 pozitifliği, mesane dışı orjin için immünohistokimyasal negatiflik
Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom	Polimorf inflamatuvar infiltrat içerisinde sitokeratin pozitif hücrelerin sinsityal invaziv karsinom	KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom ile birlikteliği
Plazmasitoid ürotelyal karsinom	Dağınık veya lineer bir düzen içerisinde bulunan tekli hücrelerden oluşan invaziv karsinom, ekstrasellüler matriks yokluğu	KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom ile birlikteliği; başka bir organda morfolojik olarak benzer tümör olmaması, sitokeratin immünohistokimyasal pozitifliği ve immünohistokimyasal membranöz E-Kadherin negatifliği, mesane dışı orjin için immünohistokimyasal negatiflik
Dev hücreli ürotelyal karsinom	Pleomorfik dev hücrelerden oluşan invaziv karsinom	KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom ile birlikteliği; immünohistokimyasal sitokeratin pozitifliği
Lipidden zengin ürotelyal karsinom	Lipoblast benzeri, sitokeratin pozitif hücrelerden oluşan invaziv karsinom	KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom ile birlikteliği

Berrak hücreli (glikojenden zengin) ürotelyal karsinom	İyi tanımlanmış hücre membranları ve berrak sitoplazmalı nestler veya tabaka (sheets) oluşturan berrak hücreler içeren invaziv karsinom	KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom ile birlikteliği; başka bir organda morfolojik olarak benzer tümör olmaması (renal hücreli karsinom), immünohistokimyasal ürotelyal markerların pozitifliği
Sarkomatoid ürotelyal karsinom	Sarkom hücrelerinden morfolojik olarak ayırt edilemeyen tümör hücreleri	KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom ile birlikteliği; immünohistokimyasal epitelyal ve ürotelyal markerların pozitifliği
Az diferansiye ürotelyal karsinom	Ürotelyal dokudan köken aldığı immünohistokimya ile kanıtlanmış invaziv karsinom	KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom ile birlikteliği; başka bir organda morfolojik olarak benzer tümör olmaması

2.2.4.3.2. Skuamöz Farklılaşma Gösteren Ürotelyal Karsinom

Skuamöz farklılaşma, konvansiyonel morfolojiden hücreler arası köprüler ve/veya keratinizasyon gibi bulguları da içerecek şekilde skuamöz morfolojiye geçiş ile karakterizedir. Bu, en yaygın farklılaşma biçimidir ve olguların %30-40 kadarını oluşturur (20, 26, 27).

Tanımlanabilir herhangi bir ürotelyal elemente sahip tümörler, skuamöz farklılaşmaya sahip ürotelyal karsinom olarak sınıflandırılır ve raporda skuamöz bileşen yüzdesi belirtilmelidir. Bazı olgularda tek ürotelyal komponent olarak ürotelyal karsinoma in situ bulunabilir. (20, 28). Evre ve grade arttıkça görülme sıklığı artar. Skuamöz farklılaşma içeren düşük dereceli ürotelyal karsinomların rekürrens oranı pür düşük dereceli ürotelyal karsinomdan daha yüksektir. Sitokeratin14, L1 antijen ve caveolin-1 skuamöz farklılaşmanın immünohistokimyasal belirteçleri olarak bildirilmiştir. (20, 29)

2.2.4.3.3. Glandüler Farklılaşma Gösteren Ürotelyal Karsinom

Glandüler farklılaşma, genellikle skuamözden sonra ikinci en yaygın farklılaşma biçimi olarak kabul edilir ve bir çalışmada tümörlerin %18 kadarının bu farklılaşmayı gösterdiği belirtilmiştir (20, 26, 27). Gerçek glandüler farklılaşma ile ürotelyal karsinomda da sıklıkla görülebilen gland benzeri lümen boşlukları iyi ayırt edilmelidir. Glandüler farklılaşma, genellikle kolorektal adenokarsinomaya benzer şekilde intestinal tiptedir. (20, 26). Glandüler farklılaşma, tümör bünyesindeki gerçek glandüler boşlukların varlığı ile belirlidir. Bunlar tübüler veya müsün

salgılayan enterik glandlar olabilir. Zaman zaman taşlı yüzük hücrelerinin eşlik ettiği ekstra sellüler müsin içerisinde yüzen hücre adaları ile karakterize kolloid-müsinöz bir patern bulunabilir. Sitoplazmik müsin içeren hücreler konvansiyonel ürotelyal karsinom olgularının %14-%63 ünde bulunabilir ve bunların glandüler farklılaşmayı temsil etmediği düşünülür (20, 29). İmmünohistokimyasal olarak bu farklılaşma varlığı sitokeratin 20 ve CDX2 ile ekspresyon gösterirler. (20)

Skumöz farklılaşmaya sahip tümörler gibi, glandüler farklılaşmaya sahip tümörler de sıklıkla tanı anında ileri evre hastalıkla ilişkilidir (20, 26).

2.2.4.3.4. Trofoblastik Farklılaşma Gösteren Ürotelyal Karsinom

Trofoblastik farklılaşma gösteren ürotelyal karsinomda, sinsityotrofoblastik ve sitotrofoblastik hücreler mevcuttur. Nadiren de olsa, bu tümörler koryokarsinomdan ayırt edilemeyebilir (30, 31, 32). Bu olgularda serum BHCG’de artış gözlenir. Ancak belirgin trofoblastik histolojisi olmayan metastatik ürotelyal karsinomlarda da serum BHCG artışı görülebilir ve tedavi yanıtını değerlendirmede yardımcıdır. İmmünohistokimyasal belirteç olarak bu hücreler BHCG ekspresyonu gösterirler. (20, 29, 30).

2.2.4.3.5. Müllerien Farklılaşma Gösteren Ürotelyal Karsinom

Nadiren ürotelyal karsinom, müllerian farklılaşma gösterir. Bu en yaygın olarak berrak hücreli adenokarsinom olarak kendini gösterir. (20).

2.2.4.3.6. Mikropapiller Ürotelyal Karsinom

Mesanein mikropapiller karsinomu 1994 yılında histolojik olarak seröz over karsinomunu taklit eden bir varyant olarak tanımlanmıştır (33). Tüm ürotelyal karsinomların %0.6-2.2'sini oluşturan iyi bilinen bir varyanttır. Erkek-kadın oranı 3:1 olan bir erkek baskınlığı vardır ve en yüksek insidans yaşamın altıncı dekadındadır. Mikropapiller karsinom, vasküler yapıları andıran lakünler içinde neoplastik hücre topları ve adacıklarıdır. Aynı lakün içerisinde bir den fazla sayıda adacık varlığı, periferik yerleşimli belirgin atipi içeren nükleuslar, sitoplazmik vakuolizasyon ve halka şeklinde epitel hücreleri bu varyant tanısı için faydalı mikroskopik bulgulardır (13, 20). Mikropapiller karsinom, atipi içeren periferik yerleşimli nükleuslara

sahiptir ve yüksek gradeli olarak kabul edilir. Düzensiz nükleer sınırların eşlik ettiği sitoplazmik vakuoller (halka formları olarak adlandırılan) de mikropapiller varyant için karakteristiktir (20, 33). Lenfovasküler invazyon yaygındır ve olguların %50'sinden fazlasında KİS mevcuttur (34). Mikropapiller karsinom, genellikle agresif davranışını açıklayacak şekilde ileri evrede ortaya çıkar (35). Mikropapiller bileşenin oranının prognozu etkileyip etkilemediği açık değildir. ERBB2'nin (HER2 olarak da adlandırılır) aşırı ekspresyonu veya amplifikasyonu, bu varyantta konvansiyonel ürotelyal karsinomdan daha yaygındır. T1 hastalığı olan hastalar, erken radikal sistektomi ile tedavi edilirse daha iyi bir prognoza sahiptir. Bu varyant, artmış mortalite riski ile ilişkilidir ve patolojik evre, hastalığa özgü sağkalımın önemli bir prediktörüdür (20, 36).

2.2.4.3.7. Nested Ürotelyal Karsinom

Nested (large nested dahil) ürotelyal karsinom renal pelvis ve üreterde nadirdir, yaygın olarak mesanede gözlenir. Tipik bulgusu, üroteliyal epitel altında kalabalık küçük hücre yuvalarının düzensiz bir şekilde çoğalmasındır. Varyasyonlar, tübüllerin varlığını, mikrokistik özellikleri ve büyük nestleri içerir. Lezyonun tabanında düzensiz bir infiltratif tümör-stroma arayüzü vardır. Nükleuslar genellikle çok az atipi gösterir veya hiç atipi göstermez, sitolojik atipi özellikle lezyon tabanında görülebilir. Mitotik figürler görülebilir. Stroma tipik olarak miksoiddir, fokal olarak desmoplastik veya herhangi bir yanıtta yoksundur (20, 37). Nested karsinom, konvansiyonel ürotelyal karsinom ile karışık gözlenebilmekle birlikte genellikle saftır. En yaygın iki ayırıcı tanı nefrojenik adenom ve von Brunn nestleridir. Nefrojenik adenom, nestlerin aksine, tek bir küboidal, kolumnar veya hobnail hücre tabakası ile kaplı tübüllere sahiptir. Çok sayıda küçük hücre yuvasının ve lezyonun infiltratif tabanının süreklilik göstermesi von Brunn nestlerinin florid proliferasyonunu dışlamaya yardımcı olur. Muskularis propria içinde hücre yuvalarının bulunması nested karsinom teşhisi koydurur ve bu özellik von Brunn adalarında görülmez (20, 38). Özellikle zor olgularda, TERT promotor mutasyonunun tespiti tanıya yardımcı olabilir. Ki-67 ve p53 gibi belirteçler bu varyanta teşhis koymak için güvenilir bir şekilde kullanılamaz. Nested ürotelyal karsinomlar, konvansiyonel tip ürotelyal karsinomlardan daha kötü bir prognoza

sahiptir, çünkü daha yüksek evreli hastalık ile ortaya çıkma eğilimi göstermektedirler. Large nested karsinom, muskularis propria invazyonu, düzensiz infiltrasyon gösteren büyük nestler veya stromal reaksiyon ile non-invaziv ürotelyal karsinomdan ayırt edilir (20, 39, 40).

2.2.4.3.8. Tübüler ve Mikrokistik Ürotelyal Karsinom

Bu iki alt tipin, küçük tübüler mikrokistik genişlemiş yapıları döşeyen sitolojik olarak düşük dereceli (bland) hücrelerden oluşması nedeni ile nested alt tiple yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nested alt tip gibi irregüler invazyonun muskularis propriaya uzanımı malignite için bir ipucudur. Bu durum sistitis sistikadan ayırımında yardımcı olur. Tipik olarak GATA3 ve p63 eksprese eder (20).

2.2.4.3.9. Plazmasitoid Ürotelyal Karsinom

Plazmasitoid karsinom, lobüler meme kanseri ve az koheziv mide kanserine morfolojik olarak benzer. Plazma hücrelerine ve/veya monositlere benzeyen hücrelerden oluşur. Hematüri ana başvuru belirtisidir. Sistoskopide, mesane mukozası sıklıkla ödemlidir ve her zaman bir yüzey lezyonu mevcut değildir. Bu tümörler, gevşek ve miksoid bir stromada kohezyon göstermeyen tekli malign hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Tümör hücreleri, berrak veya eozinofilik sitoplazmalı, santral veya eksantrik yerleşimli, iri hiperkromatik nükleusa sahiptir. Sitolojik atipi minimal olabilir. Bazı durumlarda, invaziv olmayan bir bileşen (KİS veya non-invaziv papiller ürotelyal karsinom) görülebilir ve lamina propriada tümör hücrelerinin subepitelyal kümeleşme odakları da bulunabilir. Bu kohezyon göstermeyen hücrelerde ayrıca intrasitoplazmik vakuoller de yaygın bir bulgudur. Bu son özellik nedeniyle, plazmasitoid varyant ürotelyal karsinomun taşlı yüzük hücre tipi adenokarsinomdan ayrımı, ekstrasellüler münin varlığına dayanır. Olguların yaklaşık %50'sinde yüksek gradeli ürotelyal karsinom bulunur (20, 41, 42). İmmünofenotipik olarak, plazmasitoid karsinom tipik olarak CD138, p63 ve GATA3'ü eksprese eder. ER ekspresyonu tipik olarak yoktur; bu, metastatik lobüler meme kanserinden ayırt etmede yardımcı bir özelliktir. Ayrıca, lobüler meme karsinomu ve taşlı yüzük mide kanserine benzer şekilde E-kadherin ekspresyonu kaybına yol açan CDH1'in somatik mutasyonları ile ilişkilendirilmektedir (43).

Plazmasitoid ürotelyal karsinomların çoğunluğuna ileri bir evrede rastlanır ve rastlandığında mesane ve perivezikal dokuda yaygın ve derin tutulum gözlenebilir. Peritoneal yayılım ve sistektomi materyalinde pozitif sınır görülmesi riski yüksektir. Prognoz genellikle kötüdür, konvansiyonel ürotelyal karsinomdan daha yüksek nüks ve ölüm oranları ile gider (44).

2.2.4.3.10. Sarkomatoid Ürotelyal Karsinom

Ürotelyal karsinomun sarkomatoid varyantı, sarkomdan morfolojik olarak ayırt edilemeyen histolojik özelliklerin varlığı ile tanımlanır. Sarkomatoid karsinom, tüm mesane tümörlerinin %0,6'sını oluşturur. Ortalama hasta yaşı 66'dır ve erkek-kadın oranı 3: 1'dir. Gros hematüri olağandır. Radyasyon ve siklofosfamid tedavisi iki tipik risk faktörüdür. Makroskopik olarak sarkomatoid karsinom büyük ve polipoiddir, infiltratif kenarlara sahiptir, hemoraji ve nekroz içeren görünüme sahiptir. Mikroskopik olarak, konvansiyonel ürotelyal, skuamöz, glandüler veya küçük hücre bileşenleri, genellikle baskın olan sarkomatöz alanlar ile karıştırılabilir. Sarkomatoid bileşen, yüksek-grade iğsi veya pleomorfik hücrelerden oluşur (20, 45). Heterolog bileşenler arasında osteosarkom, kondrosarkom, rabdomyosarkom, leiomyosarkom, liposarkom ve anjiyosarkom bulunur. Tümördeki heterolog unsurlardan tanıda mutlaka söz edilmelidir. Sınırlı veriler, heterolog unsurlara sahip tümörlerin, bu unsurlara sahip olmayan tümörlerden daha kötü bir prognoza sahip olabileceğini düşündürmektedir (46). Sarkomatoid bileşen sitokeratinlerin, çoğunlukla yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinlerin en azından fokal ekspresyonunu koruyabilir ve ayrıca p63 ve GATA3'ü eksprese edebilir. Ayırıcı tanı, ameliyat sonrası iğsi hücreli nodül, psödosarkomatöz stromalı ürotelyal karsinom, inflamatuvar miyofibroblastik tümör ve primer sarkomu içerir. Nodal ve viseral metastazlar sıklıkla tanı anında mevcuttur. Sistektomi sonrası 5 yıllık kansere özgü sağkalım %20'dir ve medyan genel sağkalım 14 aydır (20, 47, 48).

2.2.4.3.11. Lipidden Zengin Ürotelyal Karsinom

Lipidden zengin ürotelyal karsinom, bir veya daha fazla sitoplazmik vakuole sahip büyük lipoblast benzeri hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Elektron mikroskopi, vakuollerdeki lipid içeriğini doğrulamıştır. Lipidden zengin morfoloji

konvansiyonel veya diğer ürotelyal karsinom varyantları ile birlikte gözlemlenebildiği gibi ayrıca idrar sitolojisinde de gözlemlenebilir. Tümör genellikle daha ileri bir evrede ortaya çıkar ve bu da kötü prognozla ilişkilidir (20, 49).

2.2.4.3.12. Lenfoepitelyoma Benzeri Ürotelyal Karsinom

Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom, morfolojik olarak nazofarenksin lenfoepitelyomasına benzer. Erkeklerde daha sık görülür ve ortalama hasta yaşı 69'dur. Hematüri en sık görülen belirtidir ve çoğu hasta hastalık evresi bakımından T2-3 düzeyinde başvurur. Lenfoepitelyoma benzeri karsinom saf, baskın veya konvansiyonel ürotelyal karsinom veya diğer varyantlarla fokal olarak karışmış olarak kendini gösterebilir. Histolojik olarak tümör, büyük pleomorfik nükleus, belirgin nükleol, belirsiz sitoplazmik sınır ve sinsityal bir görünüme sahip farklılaşmamış hücrelerin nestleri, tabakaları ve kordonlarından oluşur (20,41). Zeminde, T ve B lenfositleri, plazma hücreleri, histiyositler ve nadiren nötrofiller veya eozinofilleri de içeren belirgin bir lenfoid infiltrat içerir. Bazı durumlarda, ürotelyal karsinomun non-invaziv bir bileşeni görülebilir. Bu tümörün epitel hücreleri, birkaç sitokeratin belirteci ile immünoreaktiftir ve p63 ve GATA3'ü eksprese eder. Bu tümör, lenfoproliferatif bir süreç veya şiddetli kronik sistit ile karıştırılabilir, ancak dikkatli muayene ve sitokeratin immün reaksiyonu doğru tanıyı koymaya yardımcı olur. Lenfoepitelyoma benzeri karsinom üreterde, renal pelviste ve üretrada da tanımlanmıştır. Baş ve boyun bölgesinden farklı olarak, mesanenin lenfoepitelyoma benzeri karsinomu ile EBV arasında bir ilişki bildirilmemiştir. Pür veya tümörde yüksek oranda lenfoepitelyoma benzeri karsinom içeren olguların nispeten olumlu bir prognoza sahip olduğu, kemoterapi ve mesane koruma tedavilerine yanıt verebileceği öne sürülmüştür; ancak lenfoepitelyoma benzeri karsinom bileşeni yalnızca fokal olduğunda, bu tümörler konvansiyonel ürotelyal karsinoma benzer şekilde davranır (20, 50).

2.2.4.3.13. Berrak Hücreli (Glikojenden Zengin) Ürotelyal Karsinom

Berrak hücreli ürotelyal karsinom, berrak hücreli renal hücreli karsinomu anımsatan hücresel berraklık veren glikojenden zengin sitoplazmaya sahip hücrelerden oluşur. Berrak hücreler ürotelyal karsinomun tipik invaziv paternini

korur ve genellikle in situ veya konvansiyonel invaziv ürotelyal karsinom ile ilişkilendirilir (20, 51).

2.2.4.3.14. Dev Hücreli Ürotelyal Karsinom

Dev hücreli ürotelyal karsinom, sıklıkla konvansiyonel ürotelyal karsinomun eşlik ettiği nadir, agresif bir karsinomdur. Pleomorfik dev hücreli bileşen tümörün %20-100'ünü oluşturabilir. Akciğerin dev hücreli karsinomuna benzer pleomorfik dev hücrelerden oluşur. Genellikle yüksek grade az diferansiye ürotelyal karsinomdan mononükleer andiferansiye karsinoma ve dev hücreli karsinoma kesintisiz bir geçiş vardır. Tipik veya atipik mitotik figürler, muskularis propria invazyonu ve yaygın nekroz sıktır. Ürotelyal karsinom gibi, en sık olarak yaşlı erkeklerde görülür. Prognozu kötüdür. Bu dev hücreler, trofoblastik farklılaşma veya osteoklast benzeri özellikler sergileyenlerden ayırt edilmelidir (20, 52).

2.2.4.3.15. Kötü Diferansiye Ürotelyal Karsinom

Kötü diferansiye tümörler, osteoklast benzeri dev hücreli olanlar dahil, sarkomatoid karsinom, dev hücreli karsinom, farklılaşmamış karsinom ve başka türlü adlandırılmayan küçük hücreli farklılaşmamış karsinom gibi karışık morfolojide tümörleri içeren bir spektruma yayılır. Osteoklasttan zengin farklılaşmamış karsinomlar olarak adlandırılan bu tümörlerin bir alt kümesi, kemiğin dev hücreli tümörünün morfolojisine çok benzeyen belirgin bir osteoklast benzeri reaksiyonla ilişkilidir. Epitelyal belirteçler ile pozitif mononükleer malign farklılaşmamış hücrelerden ve çok nükleuslu osteoklast benzeri dev hücrelerden (monosit/makrofaj belirteçleri için pozitif) oluşurlar. Kötü diferansiye karsinomların tümü, ürotelyal karsinom veya skuamöz ve glandüler farklılaşma dahil olmak üzere diğer farklılaşma biçimleri veya az diferansiye paternlerin kombinasyonlarını içerebilir. Toplamda bildirilen olgu sayısı ancak birkaç tanedir ve prognoz oldukça kötüdür (20, 53).

2.2.5. Moleküler Genetik Özellikler

Mesane kanserleri özellikle heterojen tümörlerdir. Klinisyenler, uzun zamandır rutin klinik pratikte mesane kanserlerini farklı prognostik sonuçlara sahip olan iki grup olarak değerlendirmiştir. Kasa invaze olmayan mesane kanserleri tipik

olarak sağkalım göstergeleri açısından bir tehdit oluşturmaz, ancak sık nüks eğilimleri ömür boyu takip ve sık cerrahi girişim gerektirir. Öte yandan, kasa invaze olan mesane kanserleri klinik olarak daha agresiftir ve hızla ilerleyerek lenf nodlarına, karaciğere, akciğerlere, kemiğe ve beyine metastaz yapabilirler, bu yüzden de genellikle daha ölümcül olarak değerlendirilirler. Birinci grubun çoğunluğu "papiller" özelliklerle eşleştirilirken, ikinci grup genellikle karsinoma in situ ile ilişkili düz (Flat) lezyonlar olma eğilimindedir. Moleküler seviyede, papiller kas invazyonu yapmayan mesane kanserleri RAS-MAPK yolağı üzerinden %60- 80 oranında fibroblast büyüme faktör reseptör (FGFR) geni veya %15-30 oranında HRAS genindeki aktive edici mutasyonlardan yüksek oranda barındırırken, karsinoma in situ ve kas invazyonu içeren mesane kanserleri genellikle %70 oranında TP53, %37 oranında RB, %35 oranında PTEN gibi tümör supressör genlerindeki yüksek seviyelerde genomik instabilite ve inaktive edici mutasyonlarla karakterizedir (14, 54). Birinci grupta gözlenen diğer mutasyonlar; kromozom 9q delesyonu ile TSC1 (tüberoskleroz kompleksi 1), PTCH (yamalanmış homolog) ve DBC1 (mesane kanseri 1'de silinmiştir) genlerini içermektedir. Ayrıca PI3KCA gen mutasyonu olguların %10-%27'sinde mevcuttur. İkinci grupta gözlenen diğer genetik değişiklikler ise şöyledir; yine sıklıkla kromozom 9'un delesyonu eşlik eder. Kasa invazyon gösteren ürotelyal karsinomlarda benzer değişiklikler görülür, ancak genellikle 3pDel, 5qDel, 6qDel, 10qDel, 11pDel ve 18qDel gibi ek genetik değişiklikler vardır. Düz displaziden veya düşük dereceli papiller neoplazmın yüksek dereceli transformasyonundan gelişebilen yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom ve pT1 karsinomu içeren üçüncü bir moleküler yol olup olmadığı açık değildir. Bu tür tümörlerde, P16'yı kodlayan CDKN2A (INK4A) geninin homozigot delesyonu ile birlikte yüksek bir 9pDel frekansı vardır. FGFR3 ve TP53 mutasyonları da mevcut olabilir. Son çalışmalar, meme adenokarsinomunda tanımlananlara benzer moleküler alt tipler önermiştir (luminal, bazal, vb.), ancak bu standart olarak uygulanamamıştır. Yaygın olarak bildirilen diğer genetik anormallikler, TERT ve Notch'i içerir (18, 20).

2.2.5.1. Skuamöz Farklılaşma Gösteren Ürotelyal Karsinom

Ekspresyon profillemeye çalışmaları tutarlı olarak bu tümör tipinin neredeyse her zaman bazal/skuamöz alt tiplere yakın kümelendiğini belirtmiştir (55). Bu tümörler karakteristik olarak yüksek moleküler ağırlıklı keratinlerin (CK5, CK6 ve CK14) ve epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) aşırı ekspresyonunun yanı sıra üroplakinler, GATA3, FOXA1, PPARG ve trombomodulin gibi ürotelyal farklılaşma belirteçlerinin downregülasyonunu içerir (56).

2.2.5.2. Glandüler Farklılaşma Gösteren Ürotelyal Karsinom

Mevcut kanıtlar, özellikle TERT promotor bölgesinde ve kromatin yeniden modelleme genlerinde yüksek oranda mutasyon varlığının konvansiyonel ürotelyal karsinomdakiler ile örtüştüğünü göstermektedir (57).

2.2.5.3. Plazmasitoid Ürotelyal Karsinom

Yeni nesil sekanslama çalışmaları ve fonksiyonel çalışmalar, CDH1 truncating mutasyonların varlığını ortaya çıkarmıştır. Daha az sıklıkta da plazmasitoid varyantın tanımlayıcı özelliği ve bu histolojik varyanta özgü olarak CDH1 promotor hipermetilasyonunu ortaya koymuştur. Bu mutasyonlar, olguların çoğunda E-kadherin ekspresyonunu kaybına neden olur (43).

2.2.5.4. Mikropapiller Ürotelyal Karsinom

Mikropapiller varyant için, bazı çalışma sonuçlarına göre radikal sistektomiye takiben daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilen klasik ürotelyal karsinomdan daha yüksek ERBB2 amplifikasyon oranları bildirilmiştir. Ekspresyon profillemeye üzerinden bakıldığında mikropapiller ürotelyal karsinom luminal alt tip olarak değerlendirilir ve genellikle PPARG zenginleşmesi ve p63 hedef genlerinde baskılanma gözlenir (58).

2.2.5.5. Sarkomatoid Ürotelyal Karsinom

Sarkomatoid varyant, TP53, RB1 ve PIK3CA'daki mutasyonlarca zengindir ve epitelyal-mezenkimal geçiş ağının düzensizliği ve bu geçiş ağının belirteçlerinin aşırı ekspresyonu ile ilişkilidir. Ekspresyon profillemesine göre değerlendirildiğinde,

FOXA1 ve GATA3 gibi luminal belirteçlerinin downregulasyonu ve keratin 5, 6 ve 14 gibi bir tümör alt kümesinde bazal belirteçlerin upregulasyonu ile karakterize edilen konvansiyonal ürotelyal karsinomun bazal moleküler alt tipinin özelliklerini paylaşırlar (59, 60).

2.2.5.6. Nested Ürotelyal Karsinom

Şimdiye kadar, bu tümör tipinde birkaç moleküler bulgu rapor edilmiştir; bunların en yaygın olanı, bu tümörlerin benign taklitçilerinde bulunmayan yüksek orandaki TERT promoter mutasyonları ve ayrıca muhtemelen konvansiyonel ürotelyal karsinomdakilere benzer moleküler değişiklikler barındırdığını düşündürecek şekilde TP53 JAK3 ve CTNNB1'te ara sıra meydana gelen mutasyonlardır. Nested varyant üzerine yakın tarihli bir çalışma, olguların büyük çoğunluğunda FGFR3 mutasyonları varlığını gösterdi (61, 62). Bu varyant, özellikle FOXA1, GATA3 ve CK20 olmak üzere luminal işaretçilerinin IHC ifadesine dayanan çalışmalarca da gösterildiği gibi tipik olarak lümen ifade modeli sergiler (63).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ETİK KURUL ONAYI

Etik kurul onayı 22.01.2020 tarihinde 20 sayılı onay formu ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verildi.

3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN TANIMLANMASI

Çalışmaya 1 Ocak 2008 – 30 Haziran 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji bölümünde ürotelyal karsinom tanısı almış 744 transüretal rezeksiyon (TUR) ve 85 radikal sistektomi (RS) materyali olmak üzere toplam 829 olgu dahil edildi. Hastanemize konsültasyon amacıyla gönderilmiş ürotelyal karsinom tanısı almış materyaller de çalışmaya dahil edildi. Bir hastanın birden fazla TUR materyali varsa, bunların arasında varyant histoloji içeren, eğer varyant histoloji içermiyorsa materyali/lamı çok olan olgu çalışmaya dahil edildi. Hem TUR hem de RS materyali olan hastanın histomorfolojik değerlendirmede varyant histoloji içeren materyali çalışmaya dahil edildi, eğer her iki materyal de varyant histoloji içermiyorsa RS materyali çalışmaya dahil edildi. Ürotelyal karsinom dışı tanı alan olgular ile lam ve bloklarına ulaşılamayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.3. DEMOGRAFİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Olgulara ait yaş ve cinsiyet gibi demografik parametreler hastanemiz elektronik bilgi sisteminden ve ulusal elektronik nabız sistemi verilerinden araştırılarak edinildi. Aynı şekilde ameliyat sonrası hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri ve ölüm tarihleri gibi klinik parametreler de hastane elektronik bilgi sisteminden ve ulusal elektronik nabız sistemi verilerinden araştırılarak edinildi. 138 TUR ve 85 RS olgusu olmak üzere toplam 223 olgunun genel ve hastalıksız sağkalım süresine ve sağkalım durumuna erişildi. Olguların tümör boyutu bilgileri ise ultrasonografi, tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme raporları da dahil

olmak üzere radyolojik görüntüleme raporları, ameliyat epikriz raporları, patoloji raporları ve hastane elektronik sistemindeki hasta notlarından araştırılarak edinildi.

3.4. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çalışma grubunu oluşturan 829 olgunun 744 transüretal rezeksiyon ve 85 radikal sistektomi materyaline ait Hematoksilen-eozin (H&E) boyalı preparatları, kliniğimizin lam arşivinden çıkartılarak retrospektif olarak tek bir patolog (P.A.) tarafından mikroskop başında yeniden incelendi. Histomorfolojik tanı ve histolojik varyant tanımlaması için üreter sistem tümörlerinin DSÖ 2022 sınıflandırma şeması esas alındı. Tümör sadece ürotelyal komponentten oluşuyorsa konvansiyonel ürotelyal karsinom olarak; ürotelyal ve ürotelyal dışı komponent beraber bulunuyorsa histolojik varyant içeren ürotelyal karsinom olarak sınıflandırıldı. Histolojik varyantların yüzde oranları belirlendi. Birden fazla histolojik varyant içeren tümörde, tanıda yüzde olarak yüksek olan histolojik varyant tipi esas alındı. Histomorfolojik değerlendirme sürecinde papiller ve papiller olmayan konfigürasyon, histolojik grade, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, karsinoma in situ varlığı, lenfositik yanıt ve patolojik evre parametreleri incelemeye alındı. Histomorfolojik değerlendirmede ilgili olgunun kesitlerinde fibrovasküler kor içeren papiller bir yapı bulunup bulunmamasına göre, papiller ve papiller olmayan olarak iki grupta değerlendirildi. Histolojik grade DSÖ 2022 kriterlerine göre değerlendirildi. İnvazyon derinliği ve patolojik evre, Amerikan Kanser Komitesi Birliği (AJCC) 8.baskı Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sınıflamasına göre yapıldı. Tümör çevresinde gelişen lenfositik yanıt ise var veya yok olarak sınıflandırıldı.

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Sürekli değişkenlerin normallik kontrolü Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler için parametrik, göstermeyenler için ise non-parametrik yöntemler kullanıldı. Buna göre bağımsız iki grup karşılaştırmasında Bağımsız Ortalamalar t test ve Mann Whitney U testi kullanılırken, ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testinden

yararlanıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri kullanılan analize uygun olarak ortalama, standart sapma, medyan çeyreklikler, minimum ve maksimum değerler ile ifade edildi. İki sürekli değişken arasında doğrusal ilişkinin incelenmesinde Spearman Rho korelasyon katsayıları hesaplandı. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare testi ve 5'ten küçük beklenen değerin %20'nin üzerinde olması durumunda Fisher Exact testi kullanıldı, tanımlayıcı istatistikleri frekans ve yüzde ile ifade edildi. Varyant histoloji varlığına göre sağkalım süresi hesaplamasında Kaplan-Meier uygulanırken, sağkalım sürelerinin karşılaştırmasında Log-Rank testi kullanıldı. Sağkalım süresi üzerine etkili değişkenlerin tespitinde ise çoklu Cox Regresyon Analizi uygulanmıştır, tanımlayıcı istatistik olarak %95 güven aralığı ile Hazard oranı verildi. Verilerin analizi IBM SPSS 21 paket programında değerlendirildi ve istatistik anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

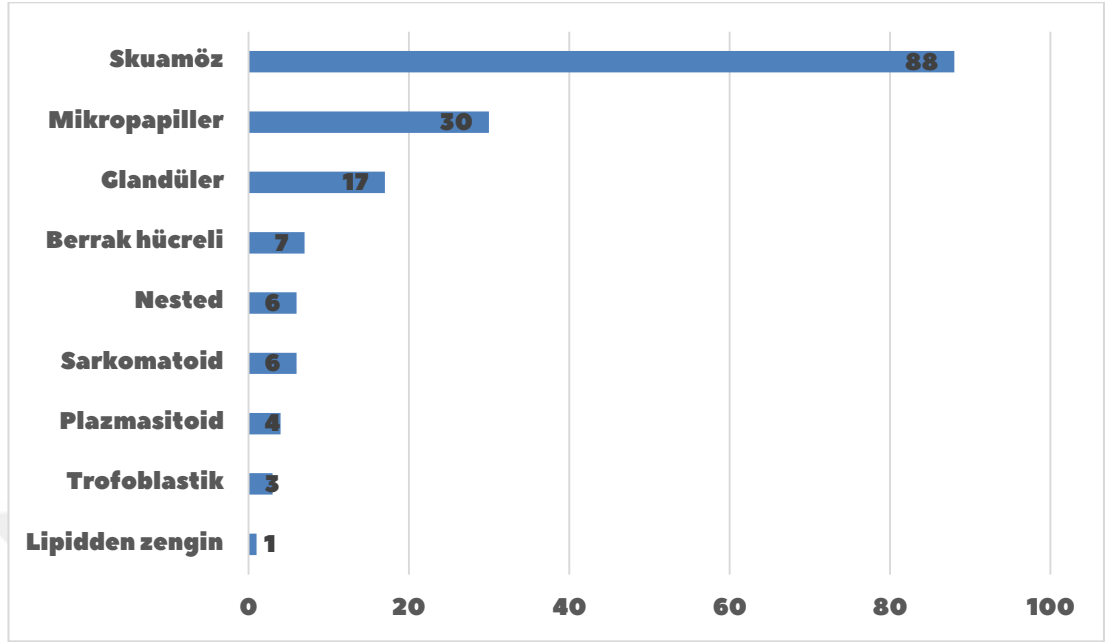
Bu çalışmaya dahil edilen 829 olgunun 69'u (%8,3) kadın, 760'ı (%91,7) erkek olup, ortalama yaş $\pm$ standart sapma (SD) 65,40 $\pm$ 11,08'dir. Çalışma grubunun 744'ü (%89,7) transüretral rezeksiyon (TUR), 85'i (%10,3) radikal sistektomi (RS) materyalinden oluşmaktadır. 744 TUR materyalinden 632'si (%84,9) konvansiyonel ürotelyal karsinom (KÜK), 112'si (%15,1) histolojik varyant içeren ürotelyal karsinom (HVIÜK) tanısı aldı. 85 radikal sistektomi materyalinden 35'i (%41,2) KÜK, 50'si (%50,8) HVIÜK tanısı aldı. Tüm olguların tanısal dağılımı Tablo 4.1'de özetlendi.

Tablo 4.1: Olguların Tanısal Dağılımı

	Konvansiyonel ürotelyal karsinom		Histolojik varyant içeren ürotelyal karsinom		Toplam
Tanı	Sayı	%	Sayı	%	Sayı
Transüretral rezeksiyon	632	84,9	112	15,1	744
Radikal sistektomi	35	41,2	50	58,8	85
Toplam	667	80,5	162	19,5	829

HVIÜK tanısı alan 162 (%19,5) olgudan; 88 olgu (%54,3) skuamöz farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom, 30 olgu (%18,5) mikropapiller ürotelyal karsinom, 17 olgu (%10,5) glandüler farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom, 7 olgu (%4,3) berrak hücreli ürotelyal karsinom, 6 olgu (%3,7) nested ürotelyal karsinom, 6 olgu (%3,7) sarkomatoid ürotelyal karsinom, 4 olgu (%2,4) plazmasitoid ürotelyal karsinom, 3 olgu (%1,8) trofoblastik farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom, 1 olgu (%0,6) ise lipidden zengin ürotelyal karsinom olarak değerlendirildi (Grafik 4.1). 162 olgunun 13'ünde (%8,02) birden fazla varyant histoloji belirlendi.

Şekil 4.1: Histolojik Varyant Alt Tiplerinin Dağılımı



HVİÜK tanısı alan olguların yaş ortalaması $\pm$ SD 65,22 $\pm$ 11,18 (Minimum=25,00-Maksimum=97,00) ve KÜK tanısı alan olguların yaş ortalaması $\pm$ SD 66,15 $\pm$ 10,65 (Minimum=37,00-Maksimum=91,00) olup iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,336$). HVİÜK tanısı alan olguların 149'u erkek (%92) ve KÜK tanısı alan olguların 611'i erkek (%91,6) olup iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,878$). Her iki tanı grubunda da erkek cinsiyet sayısı yüksekti.

HVİÜK tanısı alan olguların rezeksiyon materyalindeki tümör boyutu ortalaması 27,13 $\pm$ 16,99 mm (Minimum=2, maksimum=120) medyanı 25 [15-35] ve KÜK tanısı alan olguların rezeksiyon materyalindeki tümör boyutu ortalaması 25,43 $\pm$ 20,30 mm (Minimum=1,5, maksimum=80), medyanı 22 [6-35,25] olup iki grup arasında tümör boyutu ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,052$).

HVİÜK tanısı alan olgulardan 65'i (%40,1), KÜK tanısı alan olgulardan 519'u (%77,8) papiller konfigürasyona sahip olup iki grubun papiller konfigürasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). HVİÜK tanısı alan olgulardan 150'si (%92,6), KÜK tanısı alan olgulardan ise 316'sı (%47,4)

yüksek histolojik grade'e sahip olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

HVİÜK ile KÜK tanısı alan olgular arasında invazyon derinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Noninvaziv HVİÜK 10 (%6,2) olgu, noninvaziv KÜK 379 (%56,8) olgu olup bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Muskülaris propria invazyonu olan 80 (%49,4) olgu HVİÜK iken 90 (%13,5) olgu KÜK olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). HVİÜK olgularının 37'si (%22,8), KÜK olgularının ise 14'ü (%2,1) serozal invazyon göstermiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

HVİÜK olgularının 100'ü (%61,7), KÜK olgularının ise 92'si (%13,8) lenfovasküler invazyon göstermiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). HVİÜK olgularının 53'ünde (%32,7), KÜK tanısı alan olguların ise 73'ünde (%10,9) karsinoma in situ saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). HVİÜK olgularının 7'sinde (%4,3), KÜK olgularının ise 16'sında (%2,4) lenfositik yanıt gözlenmiş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,185$) (Tablo 4.2).

Varyant histolojisi olan grupta yaş, cinsiyet, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon ve lenfositik yanıt varlığına göre varyant yüzdesi anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Papiller arşitektürel morfoloji göstermeyen olgularda varyant yüzdesi, papiller arşitektürel morfoloji gösterenlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir ($p<0,05$). Yüksek gradeli olgularda varyant yüzdesi, düşük gradeli olgulara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir ($p<0,05$). Karsinoma in situ varlığı olan olgularda da varyant yüzdesi olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek gözlenmiştir ($p=0,004$). İnvazyon derinliğine göre varyant yüzdesi anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Buna göre non-invaziv ürotelyal karsinoma olgularında varyant yüzdesi, MP invazyonu ve seroza invazyonu olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.2: Histolojik Varyant İçeren Ürotelyal Karsinom ile Konvansiyonel Ürotelyal Karsinom Olgularının Demografik ve Klinik Parametreler Açısından Karşılaştırılması

Parametre		Histolojik varyant içeren ÜK		Konvansiyonel ÜK		Toplam		p1
		Ort±SD	Min-Maks	Ort±SD	Min-Maks	Ort±SD	Min-Maks	
Yaş		65,22±11,18	25-97	66,15±10,65	37-91	65,40±11,08	25-97	t=-0,962 p=0,336
Boyut (mm)		27,13±16,99	2-120	25,43±20,3	1,5-80	26,8±17,67	2-120	Z=1,947 p=0,052 t
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	p2
Cinsiyet	Kadın	13	8,0	56	8,4	69	8,3	X ² =0,024 p=0,878
	Erkek	149	92,0	611	91,6	760	91,7	
Konfigürasyon	Papiller	65	40,1	519	77,8*	584	70,4	X ² =88,92 p<0,001
	Non Papiller	97	59,9*	148	22,2	245	29,6	
Histolojik Grade	Düşük	12	7,4	351	52,6*	363	43,8	X ² =108,3 p<0,001
	Yüksek	150	92,6*	316	47,4	466	56,2	
İnvazyon derinliği	Non invaziv	10	6,2	379	56,8*	389	46,9	X ² =246,3 p<0,001
	LP	35	21,6	184	27,6	219	26,4	
	MP	80	49,4*	90	13,5	170	20,5	
	Seroza	37	22,8*	14	2,1	51	6,2	
Lenfovasküler invazyon	Yok	62	38,3	575	86,2*	637	76,8	X ² =168,3 p<0,001
	Var	100	61,7*	92	13,8	192	23,2	
Karsinoma in situ	Yok	109	67,3	594	89,1*	703	84,8	X ² =47,9 p<0,001
	Var	53	32,7*	73	10,9	126	15,2	
Lenfositik yanıt	Yok	155	95,7	651	97,6	806	97,2	p=0,185t
	Var	7	4,3	16	2,4	23	2,8	

ÜK: Ürotelyal karsinom, Ort±SD: Ortalama±standart sapma, Min-Maks: Minumun-maksimum, LP: Lamina propriya, MP: Muskularis propriya, p1= Bağımsız ortalamalar t testi (t Mann Whitney U test), p2= Ki-kare testi (t Fisher Exact test), NI=Non-İnvaziv, LP=Lamina Propriya, MP=Muskularis Propriya. *istatistiksel olarak anlamlı yüksek olan oranı ifade eder. p<0.05 değeri anlamlılık düzeyi kabul edilmiştir.

Tablo 4.3: Histolojik Varyant Yüzdesinin Demografik ve Klinik Parametrelerle İlişkisi

Varyant yüzdesi		Ort±SS	Medyan [%25-%75]	Min-Maks	
Cinsiyet	Kadın	37,73±19,41	40 [20-60]	10-70	Z=-0,415 p=0,678
	Erkek	39,57±16,89	40 [30-50]	5-90	
Arşitektürel morfoloji	Papiller	33,73±18,58	30 [20-40]	5-90	Z=-3,728 p<0,001
	Papiller olmayan	43,56±14,57	40 [30-50]	10-70	
Grade	Düşük	27,73±21,84	20 [10-40]	5-70	Z=-2,286 p=0,022
	Yüksek	40,36±16,33	40 [30-50]	5-90	
İnvazyon derinliği	Non-invaziv	24,00±23,07	15 [8,75-37,5]	5-70	X ² =13,469 p=0,004*
	LP	35,88±19,56	30 [20-50]	10-90	
	MP	41,87±14,88	40 [30-50] ^a	10-70	
	Seroza	42,42±13,96	40 [30-50] ^a	20-70	
Lenfovasküler invazyon	Yok	37,54±20,12	40 [20-50]	5-90	Z=-1,163 p=0,245
	Var	40,73±14,51	40 [30-50]	10-70	
Karsinoma in situ	Yok	37,21±16,25	40 [27,5-50]	5-70	Z=-2,217 p=0,027
	Var	44,17±17,82	40 [30-57,5]	5-90	
Lenfositik yanıt	Yok	39,27±17,02	40 [30-50]	5-90	Z=-0,441 p=0,659
	Var	42,86±17,99	40 [30-60]	20-70	

p=Mann Whitney U test, *Kruskal Wallis, NA:Tek veri olduğu için hesaplanamıyor, a= Non-invaziv ürotelyal karsinoma'dan farklı, NI=Non-İnvaziv, LP:Lamina Propriya, MP:Muskularis Propriya. p<0.05 değeri anlamlılık düzeyi kabul edilmiştir.

Varyant yüzdesi ile yaş ve tümör boyutu arasında Spearman Rho korelasyon katsayısına göre istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.4).		Tablo 4.4: Varyant yüzdesi ile yaş ve tümör boyutu arasındaki ilişki	
		Yaş	Boyut
		r	-0,014
		p	0,184
p= Spearman Rho Korelasyon p<0.05 değeri anlamlılık düzeyi kabul edildi			

829 olgunun 223'ünün (%27) sağkalım durumu verisine ulaşılmıştır. Varyant histoloji içeren grupta verisine ulaşılabilen 74 hastadan 34'ü (%45,9) ex olmuşken, varyant histoloji içermeyen grupta ise verisine ulaşılabilen 149 hastadan 51'i (%34) ex olmuştur. Varyant histoloji olan ve olmayan gruplar arasında sağkalım durumu açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,083$) (Tablo 4.5). Varyant histoloji alt tipine göre sağkalım durumu anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0,316$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.5: Varyant Histolojinin Sağkalım Durumuna Göre Dağılımı

Sağkalım durumu	Varyant histoloji var		Varyant histoloji yok		Toplam		p
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Sağ	40	54,1	99	66,0	139	62,1	$X^2=3,003$ $p=0,083$
Ex	34	45,9	51	34,0	85	37,9	

p=Ki-Kare testi. $p<0.05$ değeri anlamlılık düzeyi kabul edilmiştir.

Tablo 4.6: Varyant Histoloji Alt Tiplerinin Sağkalım Durumuna Göre Dağılımı

Sağkalım durumu	Berrak hücreli		Glandüler		Mikropapiller		Nested		Plazmasitoid		Sarkomatoid		Skumöz		Toplam		p
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Sağ	1	100	3	75	4	33,3	2	100	4	100	1	33,3	25	52,1	40	54,1	$X^2=9,31$ $p=0,31$
Ex	0	0	1	25	8	66,7	0	0	0	0	2	66,7	23	47,9	34	45,9	
Toplam	1	100	4	100	12	100	2	100	4	100	3	100	48	100	74	100	

p=Ki-Kare testi. Aynı harfi taşımayan oranlar istatistiksel olarak birbirinden farklıdır. $p<0.05$ değeri anlamlılık düzeyi kabul edilmiştir.

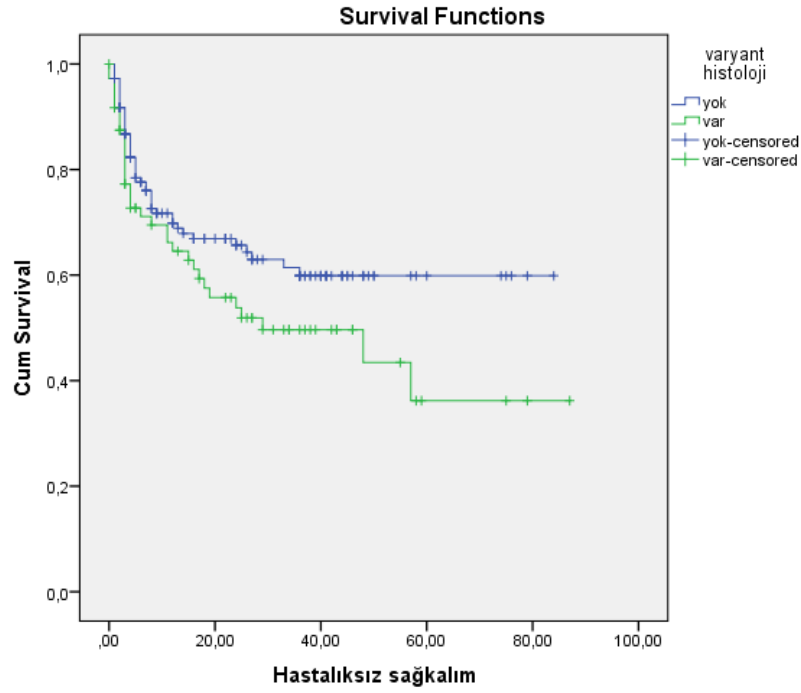
Hastaliksız sağkalım süresi verisine ulaşılabilen 223 olgudan varyant histoloji içeren grupta hastaliksız sağkalım süresi ortalama±SD 43,10±5,24 ay (Alt=32,83-Üst=53,37), varyant histoloji içermeyen grupta ise hastaliksız sağkalım süresi ortalama±SD 54,19±3,45 aydır (Alt=47,43-Üst=60,96). Kaplan-Meier ile elde edilen sağkalım sürelerinin Log-Rank testi aracılığı ile karşılaştırması sonucunda, varyant histoloji olan ve olmayan gruplar arasında hastaliksız sağkalım süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,082) (Tablo 4.7, Grafik 4.2).

Tablo 4.7: Varyant Histoloji Varlığının Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Varyant histoloji	Ortalama (Ay)				Medyan				p
	Tahmin	Std.Hata	%95 Güven Aralığı		Tahmin	Std.Hata	%95 Güven Aralığı		
			Alt	Üst			Alt	Üst	
Yok	54,19	3,45	47,43	60,96	-	-	-	-	$\chi^2=3,027$
Var	43,10	5,24	32,83	53,37	29,00	15,31	0,00	59,00	p=0,082
Overall	50,84	3,15	44,67	57,02	57,00	-	-	-	

p=Kaplan-Meier Log-Rank. p<0.05 değeri anlamlılık düzeyi kabul edilmiştir.

Şekil 4.2: Varyant Histoloji Varlığının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi



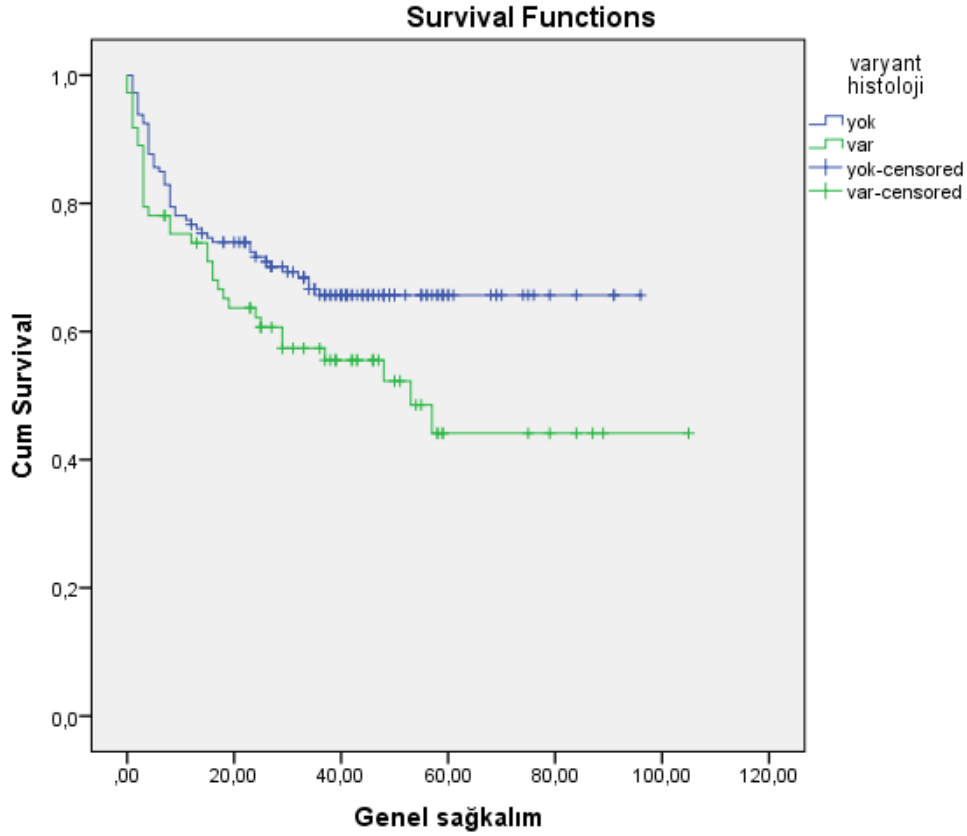
Genel sağkalım süresi verisine ulaşılabilen 223 olgudan varyant histoloji içeren grupta genel sağkalım süresi ortalama $\pm$ SD 57,29 $\pm$ 5,90 ay (Alt=45,73-Üst=68,86), varyant histoloji içermeyen grupta ise genel sağkalım süresi ortalama $\pm$ SD 67,04 $\pm$ 3,43 aydır (Alt=60,32-Üst=73,76). Kaplan-Meier ile elde edilen sağkalım sürelerinin Log-Rank testi aracılığı ile karşılaştırması sonucunda, genel sağkalım süreleri varyant histoloji varlığına göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,048$). Buna göre varyant histolojisi bulunanların genel sağkalım süreleri, varyant histoloji bulunmayanlara kıyasla daha düşük saptandı (Tablo 4.8, Grafik 4.3).

Tablo 4.8: Varyant Histolojin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Varyant histoloji	Ortalama (Ay)				Medyan				
	Tahmin	Std.Hata	%95 Güven Aralığı		Tahmin	Std.Hata	%95 Güven Aralığı		
			Alt	Üst			Alt	Üst	
Yok	67,04	3,43	60,32	73,76	.	.	.	.	$X^2=3,920$
Var	57,29	5,90	45,73	68,86	53,00	12,32	28,85	77,16	p=0,048
Overall	67,40	3,31	60,91	73,90	.	.	.	.	

p=Kaplan-Meier Log-Rank. p<0.05 değeri anlamlılık düzeyi kabul edilmiştir.

Şekil 4.3: Varyant Histolojin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi



Tablo 9’da Cox Regresyon analizi ile hastalıksız sağ kalım süresi üzerinde etkili olabilecek değişkenler ile oluşturulan çoklu model yer almaktadır. Kategorik değişkenler için referans kategoriler cinsiyet için kadın olmak, arşitektürel morfoloji için papiller ürotelyal karsinoma sahip olmak, grade için düşük derece, invazyon derinliği için non-invaziv ürotelyal karsinoma, lenfovasküler invazyon, karsinoma in

situ, lenfositik yanıt ve varyant için ise yokluk durumları olarak belirlenmiştir. Oluşan modelde hastalıksız sağ kalım süresi üzerinde etkili bir değişken tespit edilememiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Hastalıksız Sağkalım Süresine Etki Eden Değişkenler

	Hazard Oranı	%95 Güven Aralığı		p
		Alt Limit	Üst Limit	
Yaş	1,011	0,990	1,033	0,308
Cinsiyet (Erkek)	1,982	0,615	6,392	0,252
Boyut	0,985	0,966	1,004	0,114
Arşitektürel morfoloji	0,969	0,543	1,729	0,915
Grade (Yüksek)	1,176	0,455	3,042	0,738
Non-invaziv ürotelyal karsinoma	Referans	*	*	*
LP invazyonu	1,058	0,394	2,840	0,912
MP invazyonu	0,551	0,160	1,892	0,344
Seroza invazyonu	2,004	0,556	7,215	0,288
Lenfovasküler invazyon	1,466	0,658	3,267	0,349
Karsinoma in situ varlığı	0,795	0,458	1,379	0,415
Lenfositik yanıt varlığı	1,075	0,357	3,238	0,898
Histolojik varyant varlığı	0,813	0,450	1,470	0,494

p: Çoklu Cox Orantısal Regresyon, *hesaplanamıyor. $p<0.05$ değeri anlamlılık düzeyi kabul edilmiştir.

Tablo 4.10'da Cox Regresyon analizi ile genel sağ kalım süresi üzerinde etkili olabilecek değişkenler ile oluşturulan çoklu model yer almaktadır. Kategorik değişkenler için referans kategoriler cinsiyet için kadın olmak, arşitektürel morfoloji için papiller ürotelyal karsinoma sahip olmak, grade için düşük derece, invazyon derinliği için non-invaziv ürotelyal karsinoma, lenfovasküler invazyon, karsinoma in situ, lenfositik yanıt ve varyant için ise yokluk durumları olarak belirlenmiştir. Oluşan modelde genel sağ kalım süresi üzerinde etkili bir değişken tespit edilememiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Genel Sağkalım Süresine Etki Eden Değişkenler

	Hazard Oranı	%95 Güven Aralığı		p
		Alt Limit	Üst Limit	
Yaş	1,012	0,990	1,033	0,292
Cinsiyet (Erkek)	1,835	0,569	5,925	0,310
Boyut	0,982	0,963	1,002	0,079
Arşitektürel morfoloji (Ürotelyal karsinoma)	0,943	0,532	1,673	0,841
Grade (Yüksek)	1,077	0,427	2,714	0,875
Non-invaziv ürotelyal karsinoma	Referans	*	*	*
LP invazyonu	1,119	0,428	2,929	0,818
MP invazyonu	0,639	0,194	2,109	0,463
Seroza invazyonu	2,753	0,788	9,617	0,113
Lenfovasküler invazyon	1,240	0,562	2,739	0,594
Karsinoma in situ varlığı	0,714	0,409	1,245	0,235
Lenfositik yanıt varlığı	1,099	0,368	3,286	0,865
Histolojik varyant varlığı	0,888	0,497	1,587	0,689

p: Çoklu Cox Orantısal Regresyon, *hesaplanamıyor. $p < 0.05$ değeri anlamlılık düzeyi kabul edilmiştir.

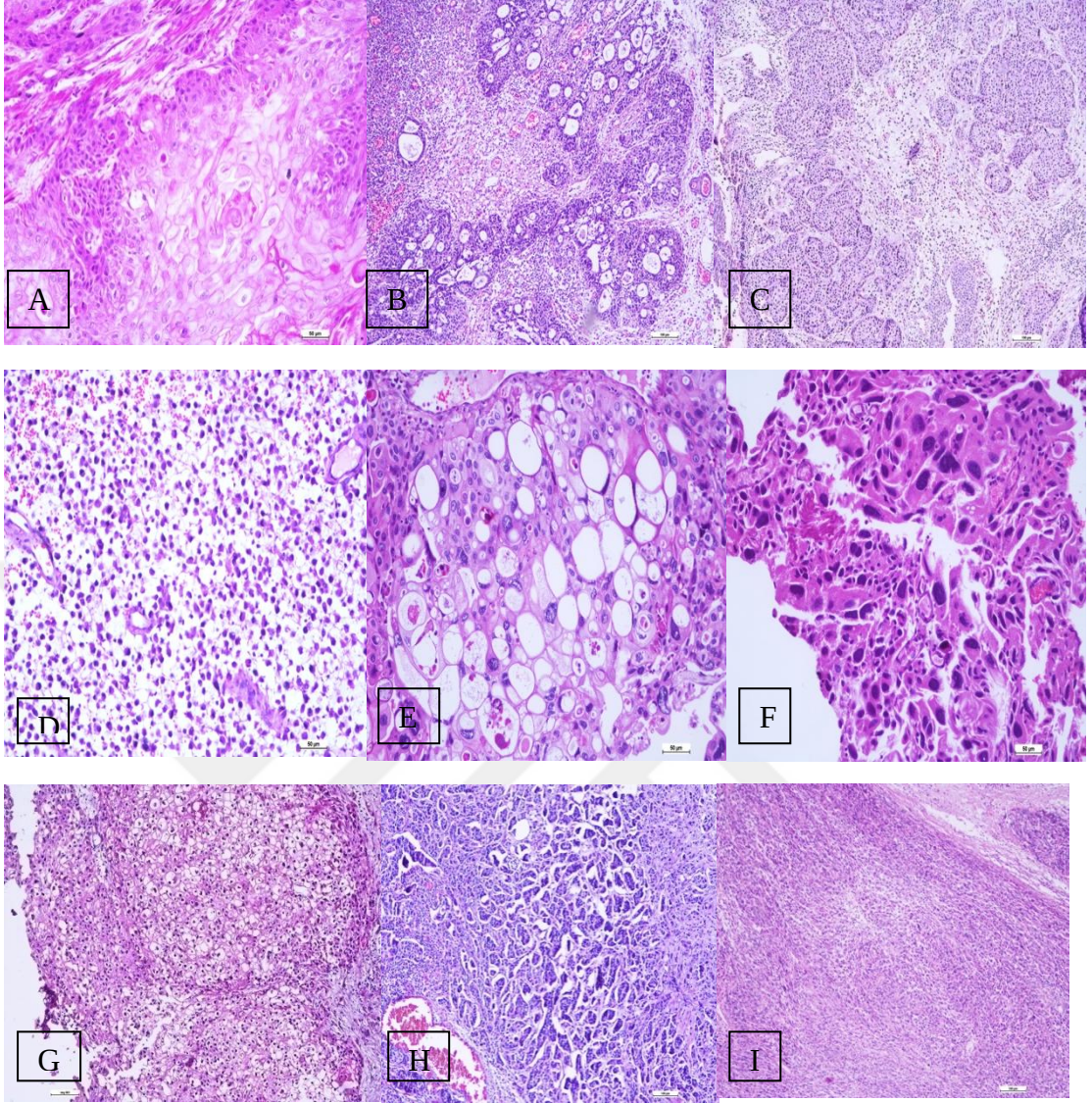
Ki-kare testine göre, RS olgularında; varyant histoloji alt tipine göre sağkalım durumu anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,018$). Buna göre; mikropapiller ürotelyal karsinom olgularında ex oranı, berrak hücreli ürotelyal karsinom, glandüler farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom, nested ürotelyal karsinom ve plazmasitoid ürotelyal karsinom olanlara kıyasla daha yüksek gözlemlendi. Skuamöz farklılaşma içeren ürotelyal karsinom olgularında ex oranı ise nested ürotelyal karsinom ve plazmasitoid ürotelyal karsinom olanlara kıyasla daha yüksek gözlemlendi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Radikal Sistektomi Materyalinde Varyant Histoloji Alt Tiplerinin Sağkalım Durumuna Göre Dağılımı

Sağkalım durumu	Varyant Histoloji Tipi																
	Berrak hücreli		Glandüler		Mikropapiller		Nested		Plasmositoid		Sarkomatoid		Skumöz		Toplam		
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Sağ	1	100	3	75	0	0	2	100	3	100	1	33,3	9	29	19	38	$\chi^2=16,8$
Ex	0	0 ^{a,b}	1	25 _{a,b}	6	100 ^c	0	0 ^b	0	0 ^b	2	66,7 _{a,b,c}	22	71 _{a,c}	31	62	p=0,018

p=Ki-Kare testi. Aynı harfi taşımayan oranlar istatistiksel olarak birbirinden farklıdır.

p<0.05 değeri anlamlılık düzeyi kabul edilmiştir.



A) Skumöz farklılaşma gösteren ÜK (H&Ex200), B) Glandüler farklılaşma gösteren ÜK (H&Ex100), C) Nested ÜK (H&Ex100), D) Plazmasitoid ÜK (H&Ex200), E) Lipidden zengin ÜK (H&Ex200), F) Trofoblastik farklılaşma gösteren ÜK (H&Ex200), G) Berrak hücreli ÜK (H&Ex100), H) Mikropapiller ÜK (H&Ex100), I) Sarkomatoid ÜK (H&Ex100)

5.TARTIŞMA

2016 yılında yayınlanan DSÖ Üriner ve Erkek Genital Sistem Tümörleri Kılavuzunda mesane ürotelial karsinomunda histolojik varyantların yer almasıyla birlikte HVIÜK olgularını ele alan, bu olguları histopatolojik, klinik, prognostik ve tedaviye yanıt gibi parametreler açısından inceleyen çalışmaların hız kazandığı açıkça görülmektedir. Literatür incelendiğinde ilk bakışta mesane ürotelyal karsinomlarında varyant histoloji varlığının daha agresif hastalık, daha malign histopatolojik özellikler, daha düşük tedavi yanıtı, daha kısa sağkalım süreleri ve daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiş olduğu göze çarpmaktadır (64). VHIÜK olguları pek çok alt tipi barındırabilen, her bir olgu içerisinde birden fazla alt tipin bir arada görülebileceği, bu alt tiplerin farklı yüzdelere bir araya gelebileceği heterojen bir gruptur. Böyle bakıldığında her bir alt tipin birebir aynı davranış paternine sahip olması ihtimali biraz uzak görünmektedir. HVIÜK olgularının yoğun bir şekilde çalışmalara konu olmasının bir başka önemli gerekçesi de son iki dekada mesane kanseri tedavisi konusunda yeni gelişmeler ve seçeneklerin ortaya çıkmasıdır. Bu yeni gelişmelere göre hangi yeni tedavi seçeneğinin klinisyenlerce hangi koşullara göre tercih edileceği ve hastaya hangi kriterlere göre önerileceği de kuşkusuz büyük ölçüde klinik ve histopatolojik parametreleri birlikte ele alan çalışmaların sonuçlarına göre şekillenecektir. Güncel literatüre bakıldığında mesane kanseri tedavisinde seçenekler neoadjuvan kemoterapiden, adjuvan kemoterapi, radyoterapi, monoklonal antikorlar, mesane koruyucu cerrahi ve radikal sistektomiye kadar giden geniş bir yelpaze oluşturmaktadır (65, 66, 67). Son dönem literatürde mikropapiller, sarkomatoid ve plazmasitoid gibi özellikle daha agresif davranış ile ilişkilendirilmiş bazı HVIÜK olgularının tedavisinde yukarıda bahsi geçen bu tedavi modaliteleri çeşitli şekillerde kombine edildiğinde sağkalım sürelerinin aynı patolojik evredeki KÜK olgularınıninkine yakın sonuçlandığı bildirilmektedir (39, 68, 69).

Mevcut literatürden yola çıkarak, bu çalışma ile üzerinde henüz tam uzlaşma sağlanamamış konularda literatüre ek katkıda bulunulması amaçlanmış, HVIÜK tanısı alan olguların KÜK olgularına kıyasla daha yüksek oranda papiller olmayan konfigürasyon, yüksek histolojik grade, daha derin yapılara invazyon, yüksek lenfovasküler invazyon, yüksek karsinoma in situ varlığı, lenfositik yanıt varlığı,

daha kısa hastaliksız ve genel sağkalım sürelerine sahip olacağı hipotezleri sınanmıştır.

Çalışmamızda totalde değerlendirilen 829 TUR ve RS materyalinden 162 olgu (%19,5) HVIÜK tanısı aldı. HVIÜK tanısı alan 162 (%19,5) olgudan; 88 olgu (%54,3) skuamöz farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom, 30 olgu (%18,5) mikropapiller ürotelyal karsinom, 17 olgu (%10,5) glandüler farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom, 7 olgu (%4,3) berrak hücreli ürotelyal karsinom, 6 olgu (%3,7) nested ürotelyal karsinom, 6 olgu (%3,7) sarkomatoid ürotelyal karsinom, 4 olgu (%2,4) plazmasitoid ürotelyal karsinom, 3 olgu (%1,2) trofoblastik farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom, 1 olgu (%0,6) ise lipidden zengin ürotelyal karsinom olarak belirlendi. 91 invaziv ürotelyal karsinom olgusunun dahil edildiği yakın tarihli bir çalışmada 46 (%50,5) olgusunun varyant histoloji tanısı aldığı, bu 46 olgudan 18 (%39)'ünün skuamöz farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom, 13 (%28)'ünün mikropapiller ürotelyal karsinom ve 9 (%20)'ünün plazmasitoid ürotelyal karsinom olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (70). Bu çalışmanın sonuçları en sık görülen ilk iki histolojik varyant tipi açısından her ne kadar bizim çalışmamızın sonuçları ile yakınlık gösterse de, literatürde benzer sonuçlara ulaşmamış çalışmalara da rastlamak mümkündür (10, 71). Hatta HVIÜK olgularının bütün ÜK olguları içerisinde sıklık oranı ve sıklık sıralaması üzerinde bile tam bir konsensus oluşmamış gibi görünmektedir. 90'lı yıllarda %7,7 olarak bildirilen HVIÜK sıklığının güncel literatüre göz gezdirildiğinde %33'lere kadar çıktığı bildirilmiştir (18, 72, 73). Çalışmamızda HVIÜK %19,5 oranında olup literatürde bildirilen sınırlar dahilindedir. Literatürde geniş bir dağılım içeren çelişkili HVIÜK oranları büyük oranda yıllar içinde günlük klinik pratikte HVIÜK olgularının tanınırlığı ve rapor edilirliğindeki kademeli artış ile açıklanabilir (7). Bu durum histolojik varyant içeren mesane ürotelyal karsinomu olguları için geniş örneklemli, çok merkezli ve çok uluslu yeni prevalans ve insidans çalışmalarının bir zorunluluk olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada KÜK ve HVIÜK olgularının ortalama yaşları arasında anlamlı fark saptanmadı ve HVIÜK tanısı alan olguların ortalama yaşı 65,2 olarak belirlendi. Güncel literatür tarandığında hedef örneklemeleri HVIÜK tanılı olgular olan örnek çalışmalarda yaş ortalaması 72 ve 69,9 olarak bildirilmiştir (74, 75). Başka bir

makalede de belirtilmiş olduğu üzere mesane kanseri tanısının %90'ını 55 yaş ve üstü bireylerin aldığı, bu genel önermenin hem KÜK hem de HVIÜK olguları için benzer şekilde geçerli olduğu göz önüne alındığında çalışmamızın bulguları yaş ortalaması açısından literatürdeki sonuçlar ile uyumludur (76).

Çalışmamızda HVIÜK tanısı alan olguların 149'u erkek (%92,0), KÜK tanısı alan olguların ise 611'i erkek (%91,6) olup iki grup arasında cinsiyet oranlarının anlamlı farklı olmadığı ve her iki tanı grubunda da erkek cinsiyetin daha baskın olduğu bulundu. Hastalığın kadınlarda görülme oranına kıyasla erkeklerde 4 kat daha fazla görüldüğünü belirten 2022 DSÖ Üriner ve Erkek Genital Sistem Tümörleri Kılavuzu ile çalışmamızın sonuçları uyumludur (39). Literatürdeki hakim görüşe paralel bir şekilde bulgularımıza bakıldığında da mesane ürotelyal karsinomu için erkek cinsiyetin baskın bir sıklıkta olduğu açıktır ve bu baskınlık KÜK veya HVIÜK ayrımı yapmamaktadır.

Çalışmamızda HVIÜK olgularının tümör boyutu ortalaması 27,1 mm, KÜK tanılı olguların tümör boyutu ortalaması ise 25,4 mm olup iki grup arasında ortalama tümör boyutu arasında anlamlı fark saptanmadı. Mesane ürotelyal karsinomu tanısı almış olguları inceleyen bir çalışmada ortalama tümör boyutu 36,6 mm olarak bildirilmiştir (77). TUR materyallerinde 22 large-nested ürotelyal karsinom olgusunu inceleyen başka bir çalışmada ortalama tümör boyutunun 49 mm olduğu bildirilmiştir (75). Literatüre bakıldığında HVIÜK ve KÜK gruplarında tümör boyutu açısından anlamlı bir farklılık göze çarpmamakta olup bizim çalışmamızın sonucu da bunu doğrulamaktadır.

Çalışmamızda HVIÜK ve KÜK grupları arasında papiller ve papiller olmayan konfigürasyon, histolojik grade, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon varlığı, karsinoma in situ varlığı ve lenfositik yanıt varlığını içeren histomorfolojik parametreler de karşılaştırıldı. Sonuçlarımız değerlendirildiğinde lenfositik yanıt varlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadığı; HVIÜK olgularının daha sık papiller olmayan konfigürasyon gösterdiği, daha yüksek histolojik grade'e sahip olduğu, daha sık lenfovasküler invazyon ve daha sık karsinoma in-situ gösterdiği ve daha yüksek invazyon derinliğine sahip olduğu göze çarpmaktadır. Bu bulgulara göre histolojik varyant varlığı daha agresif hastalıkla ilişkili olabilecek histopatolojik prognostik parametreler ile birliktelik göstermektedir. HVIÜK

olgularının doğru biçimde tanımlanması; ürotelyal olmayan mesane tümörleri ile karışma ihtimali, zaman zaman aldatici bir şekilde benign görünümle karışma ihtimali ve artık oldukça detaylandırılmış prognostik ve teraopötik ayırıcı özelliklerinin olması gibi açılardan çok önemlidir (29). Dünya sağlık örgütünün 2022 basımı Üriner ve Erkek Genital Sistem Tümörleri Kılavuzu ürotelyal karsinomun histolojik varyantlarının hepsini yüksek grade olarak değerlendirmiştir (39).

Çalışmamızın sonuçları da bu literatür bilgisini %92.6 oranıyla doğrulamıştır. Başka bir çalışmada Miyake ve ark. da TUR materyallerinde lenfovasküler invazyon oranının HVIÜK grubundaki hastalarda KÜK grubuna göre daha yüksek olduğunu belirtmiştir (78).

Amerikan Üroloji Birliği'nin ilgili tanı ve tedavi kılavuzu da TUR materyalinde varyant histolojinin varlığı ile ilgili olarak, bu durumun hemen her zaman ileri evre hastalık ile ilişkili olduğunu ve invaziv bir tümörün göstergesi olduğunu belirtmektedir. Hatta kılavuz hastada varyant histoloji (VH) tanısı veya VH şüphesi durumlarında, klinisyenin ilk aşamada radikal sistektomi planlamasını önermektedir (21). Bir çalışmada KÜK olgularına, HVIÜK olgularına kıyasla daha sık karsinoma in situ eşlik ettiği saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada lenfovasküler invazyon ve histolojik grade parametreleri açısından gruplar arasında herhangi bir fark saptanmadığı da bildirilmiştir (10). Bu bulgular bizim sonuçlarımızla çelişmektedir. Ek olarak başka bir çalışmada, HVIÜK tanısı alan olguların %86'sının, yüksek dereceli KÜK tanısı alan olguların ise %53'ünün, TUR materyalinde kasa invaze hastalıkla başvurduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada sistektomi materyallerinde ise T3-T4 düzey hastalık, HVIÜK olgularının %64'ünde, konvansiyonel yüksek grade ürotelyal karsinomlu hastaların ise %34'ünde görülmüş, bu bulgu da kasa invaze hastalık riski açısından HVIÜK olgularının daha riskli olduğu şeklinde yorumlanmıştır (79). Bütün bu açılardan bakıldığında, bazı çalışmalar dışarıda bırakıldığında sonuçlarımız literatürdeki hakim eğilim ile uyumlu görünmekte, daha agresif bir hastalık tipi ve daha agresif tedavi seçenekleri bağlamında klinisyenleri uyaran uluslararası kılavuzları desteklemektedir.

Amerikan Üroloji Birliği'nin ilgili tanı ve tedavi kılavuzu da TUR materyalinde varyant histolojinin varlığı ile ilgili olarak, bu durumun hemen her zaman ileri evre hastalık ile ilişkili olduğunu ve invaziv bir tümörün göstergesi

olduğunu belirtmektedir. Hatta kılavuz hastada varyant histoloji (VH) tanısı veya VH şüphesi durumlarında, klinisyenin ilk aşamada radikal sistektomi planlamasını önermektedir (21). Bir çalışmada KÜK olgularına, HVIÜK olgularına kıyasla daha sık karsinoma in situ eşlik ettiği saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada lenfovasküler invazyon ve histolojik grade parametreleri açısından gruplar arasında herhangi bir fark saptanmadığı da bildirilmiştir (10). Bu bulgular bizim sonuçlarımızla çelişmektedir. Ek olarak başka bir çalışmada, HVIÜK tanısı alan olguların %86'sının, yüksek dereceli KÜK tanısı alan olguların ise %53'ünün, TUR materyalinde kasa invaze hastalıkla başvurduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada sistektomi materyallerinde ise T3-T4 düzey hastalık, HVIÜK olgularının %64'ünde, konvansiyonel yüksek grade ürotelyal karsinomlu hastaların ise %34'ünde görülmüş, bu bulgu da kasa invaze hastalık riski açısından HVIÜK olgularının daha riskli olduğu şeklinde yorumlanmıştır (79). Bütün bu açılardan bakıldığında, bazı çalışmalar dışarıda bırakıldığında sonuçlarımız literatürdeki hakim eğilim ile uyumlu görünmekte, daha agresif bir hastalık tipi ve daha agresif tedavi seçenekleri bağlamında klinisyenleri uyaran uluslararası kılavuzları desteklemektedir.

Çalışmamıza dahil edilen mikropapiller ürotelyal karisnom, plazmasitoid ürotelyal karsinom, skuamöz farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom, trofoblastik diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom, glandüler diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom, nested ürotelyal karsinom, berrak hücreli ürotelyal karsinom, lipidden zengin ürotelyal karsinom ve sarkomatoid ürotelyal karsinom olguları incelendiğinde bu alt tipler arasında genel sağkalım açısından bir fark olmadığı saptandı. Ayrıca KÜK ve HVIÜK grupları arasında hastalıksız sağkalım süresi açısından bir fark saptanmadı. HVIÜK olgularında genel sağkalımın KÜK olgularına kıyasla daha kısa olduğu saptandı. Aslında The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzu özellikle mikropapiller ürotelyal karsinom, plazmasitoid ürotelyal karsinom ve sarkomatoid ürotelyal karsinom alt tiplerinin özellikle yüksek riskli değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamakta ve daha agresif tedavi seçeneklerini önermektedir (80).

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında ise yeterli sayıda sağkalım süresine ilişkin verilerine sahip olduğumuz bu spesifik 9 alt tipi bu parametre açısından karşılaştırdığımızda istatistiksel açıdan anlamlılığa ulaşan bir bulguya erişemedik.

Aslında literatür incelendiğinde sağkalım ilişkili parametreleri çeşitli demografik, klinik ve histopatolojik değişkenlere göre değerlendirmenin bazı hususlar açısından dikkatli şekilde ele alınması gerektiği fark edilmektedir. Bu hususlardan belki de en önemlisi, her bir olgunun tedavisinde ilgili klinisyen tarafından hangi modalitelerin tercih edildiğidir. Kişinin zamanında neoadjuvan veya adjuvan tedavi mi aldığı, hangi bazlı kemoterapinin medikal seçenek olarak kullanıldığı, intravezikal BCG uygulanıp uygulanmadığı, radyoterapi alıp almadığı ve cerrahi işlem olarak transüretral rezeksiyonun mu yoksa radikal sistektominin mi seçildiği; sağkalım verileri üzerine yorumda bulunulurken muhakkak göz önünde bulundurulması gereken değişkenlerdir. Örneğin 448 ardışık TUR ve 295 ardışık RS materyalinin dahil edildiği bir çalışmada KÜK ile karşılaştırıldığında, HVIÜK olguları, TUR materyallerinde kas invazyonu ve sistektomide ekstrevezikal hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada varyant histolojinin varlığı, çok değişkenli bir regresyon modelinde ekstrevezikal hastalığın bağımsız bir öngördürücüsü olarak bildirilmiştir (79). 223 transüretral rezeksiyon olgusunun değerlendirmeye alındığı bir başka çalışmada ise ortalama 6 aylık bir süre zarfında skuamöz ve glandüler tipte VHIÜK olgularının KÜK olgularına kıyasla daha düşük hayatta kalma oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (64). Başka bir çalışmada ise lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom için TUR tedavisini tek başına yüksek mortalite ve düşük hastalıksız sağkalım ile ilişkilendirmiştir (81). Öte yandan tam tersini destekleyecek şekilde sağkalım verileri ile varyant histoloji varlığı arasında bir ilişki bulunmadığını bildiren çalışmaların sayısı da az değildir (79, 82, 83, 84). Bizim çalışmamızın sonuçları hastalıksız sağkalım parametresi açısından ilişki bildirmeyen literatür sonuçları ile uyumludur. Bu durum elimizde yeterli miktarda tedavi ilişkili veri olmaması ve son dekatta ürolojik ve medikal onkolojide son tedavi gelişmeleri ile HVIÜK olgularında daha agresif ve erken tedavi seçenekleri ile başarılı tedavinin daha mümkün kılınmış olmasından kaynaklanmış olabilir. Nitekim literatürdeki çelişkili sonuçlar göstermektedir ki bu alanda kesin uzlaşma için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız için oluşturduğumuz çoklu regresyon modellerinde hastalıksız ve genel sağkalım süresi üzerinde etkili istatistiksel olarak anlamlı bir değişken tespit edilememiştir. Bir çalışmada tek değişkenli ya da çok değişkenli modellerde

hastalığa özgü sağkalım için yalnızca patolojik evre ve lenf nodu metastazı anlamlı bulunmuştur (79). Yine bir çalışmada mikropapiller ürotelyal karsinom olgularının 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranlarını sırasıyla %51 ve %24 olarak bildirilmiştir (85). Başka bir çalışmada ise mikrokistik ürotelyal karsinom olguları ve KÜK olguları arasında sağkalım verileri açısından anlamlı bir fark bildirilmemiştir (82). Ortalama 10.8 yıllık takip periyodu bildirilen bir çalışmadan nested ürotelyal karsinom olguları ile KÜK olguları arasında 10 yıllık lokal rekürrensiz sağ kalım veya 10 yıllık kanser spesifik sağkalım verileri açısından bir fark görülmemiştir (83). Plazmasitoid ürotelyal karsinom olguları patolojik evreye göre KÜK eşleştirildiğinde, sağkalım verileri açısından herhangi bir fark yok gibi görünmektedir (84). 135 sarkomatoid ürotelyal karsinom olgusunu değerlendirmeye alan bir çalışmanın sonucunda sarkomatoid karsinomlu ve karsinosarkomlu hastalar, ürotelyal karsinomlu hastalara kıyasla daha yüksek ölüm riski taşıdığı gösterilmiştir (45). Neoadjuvan kemoterapi uygulanmadan radikal sistektomi ile tedavi edilmiş 485 mesane ürotelyal karsinomu olgusunun varyant histoloji bulundurma ve bulunduruyorlarsa bu varyantın tipine göre ele alındığı bir çalışmada çoklu regresyon analizinde ne varyant histolojinin varlığı ne de skuamöz farklılaşma gösteren veya diğer tiplerden birisi olup olmaması durumu ne de varyant yüzdesinden hiçbirisinin hastalıksız sağkalım ve kanser spesifik sağkalım süreleri üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir. Yine bu çalışmada çoklu regresyon analizi sonucunda yaş parametresinin hastalıksız sağkalım süresi üzerinde etkili olduğunu gösterirken, tümör boyutu analiz modelinde araştırılan bir değişken olarak yer almamıştır. Bu açıdan bu çalışmanın verileri bizim çalışmamızın çoklu regresyon analizi sonuçları ile uyumludur (10).

Yalnızca radikal sistektomi materyalleri içinde HVIÜK tanısı alan olgular arasında bakıldığında çalışmamızın sonuçları; mikropapiller alt tiplerde mortalitenin berrak hücreli, glandüler farklılaşma içeren, nested ürotelyal ve plazmasitoid alt tiplere kıyasla; skuamöz farklılaşma gösterenlerde ise mortalitenin nested ve plazmasitoid ürotelyal karsinoma kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir. Dünya sağlık örgütünün 2022 basımı üriner ve erkek genital tümörler kılavuzu kas invazyonu mevcut hastalığın prognozunda en önemli parametrenin patolojik evre olduğunu kabul etmekle birlikte pT2-T4 olgularda patolojik evre kadar histopatolojik değerlendirmede agresif tip varyantların da önemli olduğunu belirtmiştir. DSÖ

özellikle mikropapiller ürotelyal karsinom, plazmasitoid ürotelyal karsinom ve sarkomatooid ürotelyal karsinom tipleri agresif sınıfta değerlendirmektedir (39). Bu veriler bizim yalnızca RS materyallerinde HVIÜK tanısı alan olgularımızla ilgili sonuçlara odaklanıldığında mikropapiller ürotelyal karsinom olgularının mortalite oranlarının daha yüksek olması bağlamında uyumludur.

Sonuç olarak; çalışmamızda HVIÜK ve KÜK grupları karşılaştırıldığında papiller konfigürasyon, histolojik derece, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, karsinoma in situ ve genel sağkalım süresi arasında anlamlı fark saptandı. Ortalama yaş, cinsiyet, tümör boyutu, lenfositik yanıt, hastalıksız sağkalım ve sağkalım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Histolojik varyant içeren ürotelial karsinomda papiller konfigürasyon, histolojik derece, invazyon derinliği ve karsinoma in situ varlığına göre varyant yüzdesi anlamlı olarak farklılık gösterdi. Bu bulgulara göre histolojik varyant varlığı ve yüzde oranı daha agresif hastalıkla ilişkili olabilecek histopatolojik prognostik parametreler ile birliktelik göstermektedir. Son dönemde DSÖ ve başka çeşitli kılavuzların da önerileri doğrultusunda histolojik varyantlara ilişkin çeşitli parametreler günlük klinik pratikte patoloji raporlarına yaygın şekilde girmeye başlamıştır. Güncel literatürün de altını çizdiği şekilde; mesane ürotelyal karsinom olgularının histopatolojik açıdan değerlendirilmesi sırasında materyalin histolojik varyant bulundurup bulundurmadağı, bulunduruyorsa birden fazla olup olmadığı, varyantların birbirine ve örneğin tümüne göre yüzdesi gibi parametrelere dikkat edilmesi hastanın prognozu ve tedavi tercihi açısından oldukça önem taşımaktadır. Yine de bu parametrelerin hastalık prognozunu ve tedavi tercihlerini ne şekilde yönlendirmesi gerektiğı ile ilgili olarak henüz kesin bir uzlaş oluşturacak düzeyde veri birikmediğı de görölmektedir. Biz de bu çalışma ile bu ihtiyaçtan yola çıkarak literatüre katkıda bulunmak ve klinik tercihleri destekleyebilecek şekilde veri havuzunu genişletebilmeyi amaçladık. Hem bizim sonuçlarımıza hem de geçmiş çalışmaların birbirleriyle tutarlı ve tutarsız çok çeşitli sonuçlarına bakıldığında, bu ihtiyacı giderebilmek için kat edilmesi gereken uzun bir yol olduğı görölmektedir. Bu yolda gelecekte daha geniş örneklemli, mümkünse çok merkezli çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulacağı açıktır.

6. SONUÇLAR

- Değerlendirilen 829 olgudan 162'si (%19,5) HVIÜK tanısı aldı.
- 162 HVIÜK olgusu içerisinde skuamöz farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom 88 olgu (%54,3) ile en sık varyant histoloji alt tipi olarak belirlendi.
- 162 HVIÜK olgusunun 13'ünde (%8,02) birden fazla histolojik varyant belirlendi.
- HVIÜK ve KÜK grupları karşılaştırıldığında papiller konfigürasyon, histolojik derece, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon ve karsinoma in situ varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).
- HVIÜK ve KÜK grupları karşılaştırıldığında ortalama yaş, cinsiyet, tümör boyutu, lenfositik yanıt, hastalıksız sağkalım ve sağkalım durumu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
- KÜK ve HVIÜK grupları karşılaştırıldığında, genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). HVIÜK olgularında genel sağkalımın KÜK olgularına kıyasla daha kısa olduğu bulundu.
- Histolojik varyant içeren ÜK grubunda papiller konfigürasyon, histolojik derece, invazyon derinliği ve karsinoma in situ varlığına göre varyant yüzdesi anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,05$).
- Mikropapiller ürotelyal karsinom, plazmasitoid ürotelyal karsinom, skuamöz farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom, trofoblastik diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom, glandüler diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom, nested ürotelyal karsinom, berrak hücreli ürotelyal karsinom, lipidden zengin ürotelyal karsinom ve sarkomatoid ürotelyal karsinom alt tipleri arasında sağkalım durumu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
- Yalnızca radikal sistektomi materyalleri değerlendirildiğinde, mikropapiller alt tipde mortalite berrak hücreli, glandüler farklılaşma içeren, nested ürotelyal ve plazmasitoid alt tiplere kıyasla daha yüksekken; skuamöz farklılaşma gösterenlerde ise mortalitenin nested ve plazmasitoid ürotelyal karsinomlara kıyasla daha yüksek olduğu belirlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Rao HL, Chen JW, Li M, Xiao YB, Fu J, Zeng YX et al. (2012). Increased intratumoral neutrophil in colorectal carcinomas correlates closely with malignant phenotype and predicts patients' adverse prognosis. *PloS one*, 7(1), e30806.
2. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home> (Erişim tarihi: 29.01.2023)
3. Lobo N, Shariat SF, Guo CC, Fernandez MI, Kassouf W, Choudhury A et al. (2020). What is the significance of variant histology in urothelial carcinoma?. *European urology focus*, 6(4), 653-663.
4. Mori K, Abufaraj M, Mostafaei H, Quhal F, Karakiewicz PI, Briganti A et al. (2020). A systematic review and meta-analysis of variant histology in urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *The Journal of urology*, 204(6), 1129-1140.
5. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J et al. (2019). European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ)-2019 update. *European urology*, 76(5), 639-657.
6. Matsumoto H, Shiraishi K, Azuma H, Inoue K, Uemura H, Eto M et al. (2020). Clinical practice guidelines for bladder cancer 2019 update by the Japanese Urological Association: summary of the revision. *International Journal of Urology*, 27(9), 702-709.
7. Shah RB, Montgomery JS, Montie JE, Kunju LP. (2013). Variant (divergent) histologic differentiation in urothelial carcinoma is under-recognized in community practice: impact of mandatory central pathology review at a large referral hospital. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 31(8), 1650-1655). Elsevier.
8. Hegde PS, Karanikas V, Evers S (2016). The where, the when, and the how of immune monitoring for cancer immunotherapies in the era of checkpoint inhibition. *Clinical Cancer Research*, 22(8), 1865-1874.
9. Warrick JI (2017). Clinical significance of histologic variants of bladder cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 15(10), 1268-1274.
10. Soave A, Schmidt S, Dahlem R, Minner S, Engel O, Kluth LA et al. (2015). Does the extent of variant histology affect oncological outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy?. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 33(1), 21.
11. Bellmunt J, Bajorin DF. (2017). Pembrolizumab for advanced urothelial carcinoma. *The New England journal of medicine*, 376(23), 2304.
12. Bandini M, Ross JS, Raggi D, Gallina A, Colecchia M, Lucianò R et al. (2021). Predicting the pathologic complete response after neoadjuvant pembrolizumab in muscle-invasive bladder cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 113(1), 48-53.
13. Sangoi AR, Beck AH, Amin MB, Cheng L, Epstein JI, Hansel DE et al. (2010). Interobserver reproducibility in the diagnosis of invasive micropapillary carcinoma of the urinary tract among urologic pathologists. *The American journal of surgical pathology*, 34(9), 1367-1376.
14. Goldblum J.R., McKenney J.K., Lamps L.W., Myers J.L. (Ed.). (2017) Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. (11th ed.). Philadelphia: Elsevier.
15. Mills S. (Ed.). Histology for Pathologists. (2019). Lippincott Williams & Wilkins.
16. Siegel RL, Miller KD. (2019). Cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(1), 7-34.
17. Richters A, Aben KK, Kiemeny LA. (2020). The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World journal of urology*, 38, 1895-1904.
18. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. (2016). The 2016 WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France; International Agency for Research of Cancer. *European Urology*, 70, 101-119.
19. Eser S, Yakut C, Özdemir R, Karakiliç H, Özalan S, Marshall SF et al. (2010). Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 11(6), 1731-1739.
20. Urinary and Male Genital Tumours. (5th ed.). (2022). WHO Classification of Tumours Editorial Board. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

21. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR et al. (2016). Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *The Journal of urology*, 196(4), 1021-1029.
22. Luo, C., Huang, B., Wu, Y., Chen, J., & Chen, L. (2020). Use of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) for detecting the muscle invasion of bladder cancer: a diagnostic meta-analysis. *European Radiology*, 30, 4606-4614.
23. Network, N. C. C. (2018). NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Older adult oncology. Version, 1*, 2018.
24. Takahara, T., Murase, Y., & Tsuzuki, T. (2021). Urothelial carcinoma: variant histology, molecular subtyping, and immunophenotyping significant for treatment outcomes. *Pathology*, 53(1), 56-66.
25. Denzinger, S., Burger, M., Fritsche, H. M., Bertz, S., Hofstädter, F., Wieland, W. F., ... & Otto, W. (2009). Prognostic value of histopathological tumour growth patterns at the invasion front of T1G3 urothelial carcinoma of the bladder. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 43(4), 282-287.
26. Kim, S. P., Frank, I., Cheville, J. C., Thompson, R. H., Weight, C. J., Thapa, P., & Boorjian, S. A. (2012). The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *The Journal of urology*, 188(2), 405-409.
27. Linder, B. J., Boorjian, S. A., Cheville, J. C., Sukov, W. R., Thapa, P., Tarrell, R. F., & Frank, I. (2013). The impact of histological reclassification during pathology re-review—evidence of a Will Rogers effect in bladder cancer?. *The Journal of urology*, 190(5), 1692-1697.
28. Lopez-Beltran, A., Cheng, L., Raspollini, M. R., Canas-Marques, R., Scarpelli, M., Cimadamore, A., ... & Montironi, R. (2017). Variants of bladder cancer: The pathologist's point of view. *European Urology Supplements*, 16(12), 210-222.
29. Lopez-Beltran, A., & Cheng, L. (2006). Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Human pathology*, 37(11), 1371-1388.
30. Przybycin, C. G., McKenney, J. K., Nguyen, J. K., Shah, R. B., Umar, S. A., Harik, L., ... & Cox, R. M. (2020). Urothelial carcinomas with trophoblastic differentiation, including choriocarcinoma: clinicopathologic series of 16 cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 44(10), 1322-1330.
31. Regalado, J. J. (2004). Mixed micropapillary and trophoblastic carcinoma of bladder: report of a first case with new immunohistochemical evidence of urothelial origin. *Human pathology*, 35(3), 382-384.
32. Grammatico, D., Grignon, D. J., Eberwein, P., Shepherd, R. R., Hearn, S. A., & Walton, J. C. (1993). Transitional cell carcinoma of the renal pelvis with choriocarcinomatous differentiation. Immunohistochemical and immunoelectron microscopic assessment of human chorionic gonadotropin production by transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*, 71(5), 1835-1841.
33. Porpiglia, F., Ghignone, G., Fiori, C., Fontana, D., & Scarpa, R. M. (2004). Nifedipine versus tamsulosin for the management of lower ureteral stones. *The Journal of urology*, 172(2), 568-571.
34. McQuitty, E., Ro, J. Y., Truong, L. D., Shen, S. S., Zhai, Q., & Ayala, A. G. (2012). Lymphovascular invasion in micropapillary urothelial carcinoma: a study of 22 cases. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 136(6), 635-639.
35. Willis, D. L., Flaig, T. W., Hansel, D. E., Milowsky, M. I., Grubb, R. L., Al-Ahmadie, H. A., ... & Kamat, A. M. (2014, August). Micropapillary bladder cancer: current treatment patterns and review of the literature. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 32, No. 6, pp. 826-832). Elsevier.
36. Ching, C. B., Amin, M. B., Tubbs, R. R., Elson, P., Platt, E., Dreicer, R., ... & Hansel, D. E. (2011). HER2 gene amplification occurs frequently in the micropapillary variant of urothelial carcinoma: analysis by dual-color in situ hybridization. *Modern Pathology*, 24(8), 1111-1119.
37. Wasco, M. J., Daignault, S., Bradley, D., & Shah, R. B. (2010). Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Human pathology*, 41(2), 163-171.

38. Lin, O., Cardillo, M., Dalbagni, G., Linkov, I., Hutchinson, B., & Reuter, V. E. (2003). Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Modern pathology*, 16(12), 1289-1298.
39. Netto, G. J., Amin, M. B., Berney, D. M., Comp  rat, E. M., Gill, A. J., Hartmann, A., ... & Moch, H. (2022). The 2022 World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs—part B: prostate and urinary tract tumors. *European urology*.
40. Cox, R., & Epstein, J. I. (2011). Large nested variant of urothelial carcinoma: 23 cases mimicking von Brunn nests and inverted growth pattern of noninvasive papillary urothelial carcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 35(9), 1337-1342.
41. Zukerberg, L. R., Harris, N. L., & Young, R. H. (1991). Carcinomas of the urinary bladder simulating malignant lymphoma: a report of five cases. *The American journal of surgical pathology*, 15(6), 569-576.
42. Perrino, C. M., Eble, J., Kao, C. S., Whaley, R. D., Cheng, L., Idrees, M., ... & Grignon, D. (2019). Plasmacytoid/diffuse urothelial carcinoma: a single-institution immunohistochemical and molecular study of 69 patients. *Human pathology*, 90, 27-36.
43. Al-Ahmadie, H. A., Iyer, G., Lee, B. H., Scott, S. N., Mehra, R., Bagrodia, A., ... & Solit, D. B. (2016). Frequent somatic CDH1 loss-of-function mutations in plasmacytoid variant bladder cancer. *Nature genetics*, 48(4), 356-358.
44. Borhan, W. M., Cimino-Mathews, A. M., Montgomery, E. A., & Epstein, J. I. (2017). Immunohistochemical differentiation of plasmacytoid urothelial carcinoma from secondary carcinoma involvement of the bladder. *The American journal of surgical pathology*, 41(11), 1570-1575.
45. Wright, J. L., Black, P. C., Brown, G. A., Porter, M. P., Kamat, A. M., Dinney, C. P., & Lin, D. W. (2007). Differences in survival among patients with sarcomatoid carcinoma, carcinosarcoma and urothelial carcinoma of the bladder. *The Journal of urology*, 178(6), 2302-2307.
46. Amin, M. B., Trpkov, K., Lopez-Beltran, A., Grignon, D., & ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. (2014). Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *The American journal of surgical pathology*, 38(8), e20-e34.
47. Cheng, L., Zhang, S., Alexander, R., MacLennan, G. T., Hodges, K. B., Harrison, B. T., ... & Montironi, R. (2011). Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: the final common pathway of urothelial carcinoma dedifferentiation. *The American journal of surgical pathology*, 35(5), e34-e46.
48. Wang, J., Wang, F. W., LaGrange, C. A., Hemstreet III, G. P., & Kessinger, A. (2010). Clinical features of sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma) of the urinary bladder: analysis of 221 cases. *Sarcoma*, 2010.
49. Lopez-Beltran, A., Amin, M. B., Oliveira, P. S., Montironi, R., Algaba, F., McKenney, J. K., ... & Cheng, L. (2010). Urothelial carcinoma of the bladder, lipid cell variant: clinicopathologic findings and LOH analysis. *The American journal of surgical pathology*, 34(3), 371-376.
50. Williamson, S. R., Zhang, S., Lopez-Beltran, A., Shah, R. B., Montironi, R., Tan, P. H., ... & Cheng, L. (2011). Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular features. *The American journal of surgical pathology*, 35(4), 474-483.
51. Mai, K. T., Bateman, J., Djordjevic, B., Flood, T. A., & Belanger, E. C. (2017). Clear cell urothelial carcinoma: A study of 10 cases and meta-analysis of the entity. Evidence of mesonephric differentiation. *International Journal of Surgical Pathology*, 25(1), 18-25.
52. Lopez-Beltran, A., Blanca, A., Montironi, R., Cheng, L., & Regueiro, J. C. (2009). Pleomorphic giant cell carcinoma of the urinary bladder. *Human pathology*, 40(10), 1461-1466.
53. Baydar, D., Amin, M. B., & Epstein, J. I. (2006). Osteoclast-rich undifferentiated carcinomas of the urinary tract. *Modern pathology*, 19(2), 161-171.
54. Epstein, J. I., Egevad, L., Humphrey, P. A., Montironi, R., & ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. (2014). Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of

- Urologic Pathology consensus conference. *The American journal of surgical pathology*, 38(8), e6-e19.
55. Robertson, A. G., Kim, J., Al-Ahmadie, H., Bellmunt, J., Guo, G., Cherniack, A. D., ... & Tam, A. (2017). Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell*, 171(3), 540-556.
 56. Sjödaahl, G., Lauss, M., Lövgren, K., Chebil, G., Gudjonsson, S., Veerla, S., ... & Höglund, M. (2012). A Molecular Taxonomy for Urothelial Carcinoma Molecular Subtypes of Urothelial Carcinoma. *Clinical cancer research*, 18(12), 3377-3386.
 57. Brown, N. A., Lew, M., Weigelin, H. C., Weizer, A. Z., Montgomery, J. S., Betz, B. L., & Mehra, R. (2018). Comparative study of TERT promoter mutation status within spatially, temporally and morphologically distinct components of urothelial carcinoma.
 58. Kamoun, A., de Reyniès, A., Allory, Y., Sjödaahl, G., Robertson, A. G., Seiler, R., ... & Weinstein, J. (2020). A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *European urology*, 77(4), 420-433.
 59. Genitsch, V., Kollár, A., Vandekerckhove, G., Blarer, J., Furrer, M., Annala, M., ... & Seiler, R. (2019, November). Morphologic and genomic characterization of urothelial to sarcomatoid transition in muscle-invasive bladder cancer. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 37, No. 11, pp. 826-836). Elsevier.
 60. Guo, C. C., Majewski, T., Zhang, L., Yao, H., Bondaruk, J., Wang, Y., ... & Czerniak, B. (2019). Dysregulation of EMT drives the progression to clinically aggressive sarcomatoid bladder cancer. *Cell reports*, 27(6), 1781-1793.
 61. Weyerer, V., Weisser, R., Moskalev, E. A., Haller, F., Stoehr, R., Eckstein, M., ... & Bertz, S. (2019). Distinct genetic alterations and luminal molecular subtype in nested variant of urothelial carcinoma. *Histopathology*, 75(6), 865-875.
 62. Weyerer, V., Eckstein, M., Compérat, E., Juette, H., Gaisa, N. T., Allory, Y., ... & Bertz, S. (2020). Pure large nested variant of urothelial carcinoma (LNUC) is the prototype of an FGFR3 mutated aggressive urothelial carcinoma with luminal-papillary phenotype. *Cancers*, 12(3), 763.
 63. Al-Ahmadie, H., & Netto, G. J. (2021). Molecular Pathology of Urothelial Carcinoma. *Surgical pathology clinics*, 14(3), 403-414.
 64. Erdemir, F., Tunc, M., Ozcan, F., Parlaktas, B. S., Uluocak, N., Kilicaslan, I., & Gokce, O. (2007). The effect of squamous and/or glandular differentiation on recurrence, progression and survival in urothelial carcinoma of bladder. *International urology and nephrology*, 39, 803-807.
 65. Zargar-Shoshtari, K., Sverrisson, E. F., Sharma, P., Gupta, S., Poch, M. A., Pow-Sang, J. M., ... & Sexton, W. J. (2016). Clinical outcomes after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy in the presence of urothelial carcinoma of the bladder with squamous or glandular differentiation. *Clinical genitourinary cancer*, 14(1), 82-88.
 66. Scosyrev, E., Ely, B. W., Messing, E. M., Speights, V. O., Grossman, H. B., Wood, D. P., ... & Thompson, I. M. (2011). Do mixed histological features affect survival benefit from neoadjuvant platinum- based combination chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer? A secondary analysis of Southwest Oncology Group- Directed Intergroup Study (S8710). *BJU international*, 108(5), 693-699.
 67. Krasnow, R. E., Drumm, M., Roberts, H. J., Niemierko, A., Wu, C. L., Wu, S., ... & Efsthathiou, J. A. (2017). Clinical outcomes of patients with histologic variants of urothelial cancer treated with trimodality bladder-sparing therapy. *European Urology*, 72(1), 54-60.
 68. Izard, J. P., Siemens, D. R., Mackillop, W. J., Wei, X., Leveridge, M. J., Berman, D. M., ... & Booth, C. M. (2015, October). Outcomes of squamous histology in bladder cancer: a population-based study. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 33, No. 10, pp. 425-e7). Elsevier.
 69. Fairey, A. S., Daneshmand, S., Wang, L., Schuckman, A., Lieskovsky, G., Djaladat, H., ... & Skinner, E. C. (2014, February). Impact of micropapillary urothelial carcinoma variant histology on survival after radical cystectomy. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 32, No. 2, pp. 110-116). Elsevier.
 70. Santana, S. C., de Souza, M. F., Amaral, M. E. P., & Athanazio, D. A. (2020). Divergent differentiation and variant morphology in invasive urothelial carcinomas—association with muscle-invasive disease. *Surgical and Experimental Pathology*, 3, 1-6.

71. Veskimäe, E., Espinos, E. L., Bruins, H. M., Yuan, Y., Sylvester, R., Kamat, A. M., ... & Comperat, E. M. (2019). What is the prognostic and clinical importance of urothelial and nonurothelial histological variants of bladder cancer in predicting oncological outcomes in patients with muscle-invasive and metastatic bladder cancer? A European association of urology muscle invasive and metastatic bladder cancer guidelines panel systematic review. *European urology oncology*, 2(6), 625-642.
72. Royce, T. J., Lin, C. C., Gray, P. J., Shipley, W. U., Jemal, A., & Efstathiou, J. A. (2018, February). Clinical characteristics and outcomes of nonurothelial cell carcinoma of the bladder: results from the National Cancer Data Base. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 36, No. 2, pp. 78-e1). Elsevier.
73. Patel, S. G., Weiner, A. B., Keegan, K., & Morgan, T. (2018). Oncologic outcomes in patients with nonurothelial bladder cancer. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India*, 34(1), 39.
74. Mullane, P., Joshi, S., Bilen, M., & Osunkoya, A. O. (2021). Clinicopathologic analysis of patients undergoing repeat transurethral resection of bladder tumour following an initial diagnosis of urothelial carcinoma with lamina propria invasion and variant/divergent histology. *Journal of Clinical Pathology*.
75. Hacıhasanoğlu, E., & Behzatoğlu, K. (2019). Large nested urothelial carcinoma: A clinicopathological study of 22 cases on transurethral resection materials. *Annals of Diagnostic Pathology*, 42, 7-11.
76. Bouffieux, C. R. (1984). Epidemiology of bladder cancer. *Progress in clinical and biological research*, 162, 11-25.
77. Kucuk, U., Pala, E. E., Cakır, E., Sezer, O., Bayol, U., Divrik, R. T., & Cakmak, O. (2015). Clinical, demographic and histopathological prognostic factors for urothelial carcinoma of the bladder. *Central European Journal of Urology*, 68(1), 30.
78. Miyake, M., Nishimura, N., Iida, K., Fujii, T., Nishikawa, R., Teraoka, S., ... & Fujimoto, K. (2021). Intravesical bacillus Calmette–Guérin treatment for T1 high-grade non-muscle invasive bladder cancer with divergent differentiation or variant morphologies. *Cancers*, 13(11), 2615.
79. Wasco, M. J., Daignault, S., Zhang, Y., Kunju, L. P., Kinnaman, M., Braun, T., ... & Shah, R. B. (2007). Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology*, 70(1), 69-74.
80. Monn, M. F., Kaimakliotis, H. Z., Pedrosa, J. A., Cary, K. C., Bihle, R., Cheng, L., & Koch, M. O. (2015, January). Contemporary bladder cancer: variant histology may be a significant driver of disease. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 33, No. 1, pp. 18-e15). Elsevier.
81. Yang, A. W., Pooli, A., Lele, S. M., Kim, I. W., Davies, J. D., & LaGrange, C. A. (2017). Lymphoepithelioma-like, a variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder: a case report and systematic review for optimal treatment modality for disease-free survival. *BMC urology*, 17, 1-6.
82. Lopez Beltran, A., Montironi, R., & Cheng, L. (2014). Microcystic urothelial carcinoma: morphology, immunohistochemistry and clinical behaviour. *Histopathology*, 64(6), 872-879.
83. Linder, B. J., Frank, I., Cheville, J. C., Thompson, R. H., Thapa, P., Tarrell, R. F., & Boorjian, S. A. (2013). Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. *The Journal of urology*, 189(5), 1670-1675.
84. Cockerill, P. A., Cheville, J. C., Boorjian, S. A., Blackburne, A., Thapa, P., Tarrell, R. F., & Frank, I. (2017). Outcomes following radical cystectomy for plasmacytoid urothelial carcinoma: defining the need for improved local cancer control. *Urology*, 102, 143-147.
85. Kamat, A. M., Dinney, C. P., Gee, J. R., Grossman, H. B., Siefker- Radtke, A. O., Tamboli, P., ... & Pisters, L. L. (2007). Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas MD Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer*, 110(1), 62-67.