



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PATOLOJİ KLİNİĞİ

Eğitim sorumlusu: Doç. Dr. Sema HÜCÜMENOĞLU

**MESANENİN NONİNVAZİV PAPİLLER ÜROTELYAL
NEOPLAZİLERİNDE; MUC1 VE P53 EKSPRESYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ, GRADE İLE
KARŞILAŞTIRILMASI ve AYIRICI TANIDAKİ YERİ**

Dr. Esin KAYMAZ GEZER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA- 2013



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PATOLOJİ KLİNİĞİ
Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Sema HÜCÜMENOĞLU

**MESANENİN NONİNVAZİV PAPİLLER ÜROTELYAL
NEOPLAZİLERİNDE MUC1 VE P53 EKSPRESYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ, GRADE İLE
KARŞILAŞTIRILMASI ve AYIRICI TANIDAKİ YERİ**

Dr. Esin KAYMAZ GEZER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Elif ÖZER

ANKARA- 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, hoşgörü ve sabrı ile her konuda destek olan, çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Sema Hücümenoğlu' na,

Tezimin hazırlanması sırasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tez danışmanım Uzm. Dr. Elif Özer' e,

Her konuda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Uzm. Dr. Muzaffer Çaydere' ye ve verdiği sonsuz destek ile asistanlığımın ilk yıllarından beri her zaman yanımda olan ve eğitimime büyük katkısı olan başasistanımız Uzm. Dr. Hatice Ünverdi' ye,

Tecrübeleriyle her konuda yardımcı olmaya çalışan diğer değerli uzmanlarıma,

Dostluklarını ve yardımlarını asla unutmayacağım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve ayrıca tezimin istatistik çalışmalarındaki katkılarından dolayı Dr. Şeyma Gülsüm Yalçın' a,

Her zaman desteklerini gördüğüm, tezimin hazırlanmasında yardımcı olan Kadriye Ağlamaz ve Haydar Kayabaş başta olmak üzere güleryüzlü labaratuar personeline ve sekreterlerimize,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan ve her konuda örnek aldığım canım annem, babam ve kardeşime,

Her durum ve şartta yanımda olduğunu bildiğim, anlayışı ve sevgisini esirgemeyen sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Esin KAYMAZ GEZER

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv-viii
KISALTMALAR.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
GRAFİKLERİN DİZİNİ.....	xi-xii
RESİMLERİN DİZİNİ.....	xiv-xv
ÖZET	xv-xvi
ABSTRACT.....	xvii-xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-3
2.GENEL BİLGİLER.....	3-49
2.1. EMBRİYOLOJİ.....	3-4
2.2. ANATOMİ.....	4-6
2.3. HİSTOLOJİ.....	6-8
2.3.1.Ürotelyum.....	6
2.3.2.Lamina propriya.....	7
2.3.3.Muskularis propriya.....	7
2.3.4. Adventisya/Seroza.....	8
2.4.MESANE KANSERLERİ.....	8-11
2.4.1.Epidemiyoloji.....	8

2.4.2.Lokalizasyon.....	9
2.4.3.Etiyoloji.....	9-10
2.4.4. Klinik bulgular.....	10-11
2.4.5. Görüntüleme Yöntemleri.....	11
2.5. MESANE ÜROTELYAL LEZYONLARIN SINIFLANMASI.....	12-15
2.6. NONİNVAZİV ÜROTELYAL TÜMÖRLER.....	15-22
2.6.1. Normal Ürotelyum.....	15
2.6.2. Flat Lezyonlar ve Neoplaziler.....	16
2.6.2.1. Flat ürotelyal hiperplazi.....	17
2.6.2.2. Reaktif atipi.....	17
2.6.2.3. Önemi belirlenemeyen atipi.....	17
2.6.2.4. Ürotelyal displazi.....	17
2.6.2.5. Karsinoma in situ (CIS).....	17
2.6.3. Papiller Ürotelyal Neoplaziler.....	19-21
2.6.3.1. Papiller ürotelyal hiperplazi.....	19
2.6.3.2. Papillom.....	19
2.6.3.3. İnverted ürotelyal papillom.....	20
2.6.3.4. Düşük Malignite Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi (PUNLMP).....	20
2.6.3.5. Noninvaziv Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinoma (LGPUC).....	21
2.6.3.6 Noninvaziv Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal	

Karsinoma (HGPUC).....	21
2.7. İNFİLTRATİF ÜROTELYAL KARSİNOM.....	22
2.7.1. Makroskopik Bulgular.....	23
2.7.2. Mikroskopik Bulgular.....	23
2.7.3. İnfiltratif Ürotelyal Karsinoma Varyantları.....	24
2.7.3.1. Skuamöz Diferansiasyon Gösteren İnfiltratif Ürotelyal Karsinoma.....	24
2.7.3.2. Glanduler Diferansiasyon Gösteren İnfiltratif Ürotelyal Karsinoma.....	25
2.7.3.3. Trofoblastik Diferansiasyon Gösteren İnfiltratif Ürotelyal Karsinoma.....	25
2.7.3.4. Nested Varyant Ürotelyal Karsinoma.....	25
2.7.3.5. Mikrosistik Varyant Ürotelyal Karsinoma.....	26
2.7.3.6. Mikropapiller Varyant Ürotelyal Karsinoma.....	26
2.7.3.7. Lenfoepitelyoma Benzeri Ürotelyal Karsinoma.....	27
2.7.3.8. Lenfoma Benzeri ve Plazmositoid Varyant Ürotelyal Karsinoma.....	27
2.7.3.9. Sarkomatoid Varyant Ürotelyal Karsinoma (heterolog elemanlarla birlikte veya değil).....	28
2.7.3.10. Osteoklast Benzeri Dev Hücreler İçeren Ürotelyal Karsinoma.....	28
2.7.3.11. Lipid Hücreli (Lipoid) Varyant Ürotelyal Karsinoma..	29

2.7.3.12. Clear Hücreli Ürotelyal Karsinoma.....	29
2.7.3.13. Undiferansiye Ürotelyal Karsinoma.....	29
2.7.4. Evreleme (TNM 2004).....	29-32
2.7.4.1. T kategorisi (Tümör Çapı Örneklenmesi).....	29
2.7.4.2. N kategorisi (Bölgesel Lenf Nodu Evrelemesi).....	30
2.7.4.3. M kategorisi (Uzak Metastaz Evrelemesi).....	30
2.7.5. Prognostik Faktörler.....	32-35
2.7.6. İmmünohistokimyasal Özellikler.....	35-36
2.7.7. Hücre Korunması ve İletişimden Sorumlu Mediatorler.....	36-38
2.7.8. Moleküler Genetik Özellikler.....	38-47
2.7.8.1. Tümör Supresör Genler: p53, Rb ve CDKN2.....	40-47
2.7.8.2. Onkogenler.....	47
2.7.9. Tanı.....	47-48
2.7.10. Tedavi ve Prognoz.....	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49-54
3.1. GEREÇ.....	49
3.2. YÖNTEM.....	49-54
3.2.1 İmmünoaktivitenin Değerlendirilmesi.....	51-54
3.3. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRMELER.....	54
4. BULGULAR.....	55-70
4.1. PROGRESYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	62-64
4.2. RESİMLER.....	65-70

5. TARTIşMA.....	71-86
6. SONUÇ	87
7. KAYNAKLAR.....	88-118



KISALTMALAR

a. : arter

Ark. : Arkadaşları

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CIS : Karsinoma in situ

EGFR : Epitelyal Büyüme Faktör Reseptörü

FÜH : Flat Ürotelyal Hiperplazi

HA : Hyalüranik asit

HGPUC : Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

ISUP : Uluslararası Ürolojik Patoloji Topluluğu

İHK : İmmünohistokimya

KT : Kemoterapi

LGPUC : Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

MR : Manyetik Rezonans

UP : Ürotelyal papillom

PUNLMP : Düşük Malign Potansiyeli Papiller Ürotelyal Neoplazi

PÜH : Papiller Ürotelyal Hiperplazi

RT : Radyoterapi

TUR : Transüretral rezeksiyon

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

WT : Wild tip

TABLULARIN DİZİNİ

Tablo 1. Mesane tümörlerinde 1973 öncesine ait sınıflama sistemleri.....	13
Tablo 2. Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 sınıflaması.....	14
Tablo 3. Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO1999 sınıflaması.....	14
Tablo 4. Ürotelyal neoplazileri 2004 WHO ‘ya göre sınıflanması.....	15
Tablo 5. Ürotelyal Karsinomun Evrelemesi (TNM 2004).....	31
Tablo 6. Ürotelyal Karsinomun Evrelemesi (TNM 2004).....	32
Tablo 7. Skorlama sistemi ile olguların sınıflandırılması.....	50
Tablo 8. Kullanılan antikorların özellikleri.....	51
Tablo 9. p53’ ün immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi.....	52
Tablo 10. MUC1’ in immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi.....	53
Tablo 11. Bütün olguların tüm özellikleri	55-56
Tablo 12. Tanıya göre yaş ortalaması.....	58
Tablo 13. Tanı ve MUC1 boyanma paterninin istatistiksel değerlendirilmesi...58	
Tablo 14. Vakalar ile MUC1 ‘in boyanma paterni ve dağılım ilişkisi.....	59
Tablo 15. Tanı ve p53 grade ilişkisi	60
Tablo 16. P53 grade ve MUC1 ekspresyon ilişkisi.....	61
Tablo 17. MUC1 ve progresyon ilişkisi	63
Tablo 18. Progresyon ve p53 ilişkisi	63
Tablo19. Tanı ve progresyon ilişkisi.....	64
Tablo20. Progresyon ve yaş ilişkisi.....	64

GRAFİKLERİN DİZİNİ

Sayfa no:

Grafik 1. Vakaların tanıya göre dağılımı.....57

Grafik 2.Tanı grade'i ve MUC1 'in aberran ve normal boyanma paterni arasındaki ilişki.....59

Grafik 3. p53- MUC1 –Tanı arasındaki ilişki.....62



RESİMLERİN DİZİ

Resim1. PUNLMP.....	65
Resim2. MUC1 ile PUNLMP olgusunda sadece apikal ve superfisiyal boyanma paterni.....	65
Resim3. PUNLMP’da %20 oranında (grade 1) p53 ekspresyonu	65
Resim4. PUNLMP olgusunda %10 (grade0) p53 ekspresyonu	66
Resim5. Papillom	66
Resim6. Papillom olgusunda MUC1 ile apikal superfisiyal boyanma.....	66
Resim7. LGPUC.....	67
Resim8. LGPUC’ da superfisiyel ve yer yer basal dağılımlı, apikal ve sitoplazmik boyanma paterni.....	67
Resim9. LGPUC’da MUC1 ‘in apikal, sitoplazmik ve sitoplazmik membranöz boyanma paterninin yakından görünümü.....	67
Resim10. LGPUC’da %60 oranında nükleer ekspresyon gösteren p53	68
Resim11. LGPUC olgusunda grade 2 ekspresyon gösteren p53 (%40 nükleer boyanma).....	68
Resim12. Yüksek dereceli noninvaziv papiller ürotelyal karsinom (HGPUC).....	68
Resim13. HGPUC ‘da apikal boyanma yanısıra sitoplazmik ve membranöz boyanma paterni gösteren MUC1.....	69
Resim14. HGPUC ‘da %90 oranında ekspresyon gösteren p53 (grade 4)...	69
Resim15. LGPUC olmasına rağmen sitoplazmik, sitoplazmik membranöz ve bazal boyanma gösteren MUC1.....	69

Resim16. Yüksek dereceli tümörde beklenilenin aksine sadece apikal- superfisiyal MUC1 ekspresyonu.....	70
Resim17. İnvaziv mesane kanserinde sadece sitoplazmik, sitoplazmik membranöz ve bazal boyanma paterni ile karakterli aberran MUC1 ekspresyonu.....	70
Resim18. İnvaziv mesane karsinomunda %100' e yakın nükleer p53 Ekspresyonu.....	70



ÖZET

Mesane de görülen tümörlerin %98'i epitelyal orijinlidir ve bunların % 98'i ürotelyal karsinomlardır. Ürotelyal karsinom ileri yaşta ve erkeklerde daha sık görülmektedir. En önemli prognostik faktör grade ve evredir.

Mesane tümörlerinin sınıflanmasında noninvaziv papiller ürotelyal tümörler zorluk teşkil etmektedirler. Özellikle de PUNLMP ile noninvaziv LGPUC ayırımında mitoz, sıralanma artışı, pleomorfizm ve papillaların füzyonunun değerlendirildiği histolojik parametreler yetersiz kalabilmektedir. Noninvaziv papiller ürotelyal neoplazilerin ayırımı rekürrens oranlarının farklılığından dolayı hasta takibi açısından önem arz etmektedir.

Çalışmamızda papiller ürotelyal neoplazi olgularının bir kısmını prospektif bir kısmını da retrospektif olarak değerlendirdik. Bu değerlendirmede ise 2004 WHO/ ISUP 1998 sınıflamasında kullanılan histolojik parametrelerini kullanan algoritmadan faydalanıldı. Bu skorlama sistemine göre olgular tekrar gözden geçirildiğinde önceki tanımlarla uyumlu olduğu sonucuna vardık. Böyle bir algoritma ile daha objektif sonuçlar vermek mümkündür

Çalışmaya TUR ve biyopsi materyallerinden tanı almış 20 noninvaziv LGPUC, 13 noninvaziv HGPUC, 17 PUNLMP ve 1 papillom olgusu dahil edildi. Papillom tek bir vaka olduğu için istatistiksel olarak değerlendirilmeye alınmadı. Her olgunun yaş ve cinsiyet gibi klinik özellikleri ve progresyonu değerlendirildi.

Bu olgulara immünohistokimyasal olarak p53 ve MUC1 uygulanarak boyanma paterni ile tümör grade'i ve progresyon oranları karşılaştırıldı.

Olguların neredeyse tamamı erkek cinsiyetinden oluşmaktadır. Bu da erkek cinsiyet ile etyoloji arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir.

Olgularda grade ile korele olarak p53 ekspresyonu yüksek bulunmuştur. MUC1 de artan tümör grade'i ile korele olarak aberran birikime bağlı boyanma paterni göstermektedir. MUC1 'in özellikle bazal ve stoplazmik

boyanma paterninin noninvaziv LGPUC/ HGPUC ve PUNLMP arasında daha anlamlı farklılık gösterdiği gözlenmiştir.

Vaka sayısının az olmasından dolayı ve takip yetersizliğinden dolayı progresyon ile MUC1, p53 ve grade arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak p53 ve MUC1 ekspresyonu tümör grade'i ile korele olarak bulunmuştur. Ayrıca net ayrımın yapılamadığı olgularda p53 ve MUC1 'in yardımcı belirteçler olabileceğini söylemek mümkündür.

Anahtar kelimeler: Noninvaziv papiller ürotelyal neoplazi, p53, MUC1



ABSTRACT

The tumors of bladder is commonly urothelial origin with the ratio %98 and %98 of these tumors are urothelial carcinomas. We see urothelial carcinoma frequently in men and elderly patients. The most important prognostic parameter of this tumor is grade and stage.

The classification of noninvasive papillary urothelial neoplasia of bladder presents a challenge. Histological parameters such as mitoses, papillary fusion, stratification and pleomorphism that are used for the distinction between PUNLMP and noninvasive LGPUC sometimes fail. But the distinction of the noninvasive papillary urothelial neoplasias is important because of the different recurrence ratio.

In our study we evaluated some cases of papillary urothelial neoplasia retrospectively, while some prospectively. In this evaluation we used an algorithm, used in 2004 WHO/ ISUP 1998, which allows histological parameters. We concluded that the cases comply with the previous ones after a revision according to this scoring system. Through such an algorithm more objective results can be obtained.

We used 20 noninvasive LGPUC, 13 noninvasive HGPUC, 17 PUNLMP and 1 papilloma diagnosed with TUR or biopsy. Because papilloma was the single case we did not evaluate it as statistically. We evaluated clinical features of each case such as age and sex, and progression of tumor.

We applied p53 and MUC1 markers immunohistochemically to all of the cases and we compared the tumor grade and progression ratio of tumor with p53 and MUC1 expression.

Almost all of the cases consist of male sex. This supports the relationship between male sex and etiology of bladder tumors.

In our cases of high-grade we found high grade p53 expression. Correspondingly MUC1 has aberrant expression pattern relatively to tumor

grade. Especially for differentiating noninvasive LGPUC and HGPUC from PUNLMP, MUC1 expression has expressive difference.

Because of the inadequate number of cases and insufficient following up, we did not get a meaningful relationship between progression and tumor grade, and p53 and MUC1 expression.

In conclusion expression of p53 and MUC1 comply with tumor grade. Moreover, for noninvasive papillary cases that cannot differentiated, we can say p53 and MUC1 may be helpful markers.

Keywords: Noninvasive papillary urothelial neoplasia, p53, MUC1

1- GİRİŞ ve AMAÇ

Mesane kanserleri genel sıralamada yedinci sırada olup tüm kanserler içindeki oranı her yıl ortaya çıkan 336.000 yeni vaka ile yaklaşık %3.2 'dir. Genitoüriner kanserleri içinde ise ikinci sırada yer almaktadır [1-4]. Erkeklerde prostat, akciğer ve kolon kanserini takiben en sık görülen 4. kanserdir. Kadınlarda ise %2.5 oranla en sık görülen 8. ve 9. sıradaki kanserlerdir [5-7]. Erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha fazla görülmektedir [8]. Erkeklerde daha sık gözlenmekle birlikte kadınlarda evreye göre saptanan sağkalım daha kısadır [9]. Mesane tümörlerinin yaklaşık %95'i epitelyal kökenlidir ve epitelyal tümörlerin çoğunluğu da ürotelyal kökenlidir [10]. Daha çok orta ve ileri yaşlarda görülmesine karşın çocukluk çağlarında da karşımıza çıkabilir [11].

Mesane kanseri yaklaşık %70 oranında tanı anında noninvazivdir [3,5]. Hastaların %15- 30' unda ise ilk tanı anında kas invazyonu vardır ve bunlar ilerlemiş olgulardır [2]. Olguların %50- 80' inde lokal rekürrens, %10- 20' sinde daha yüksek grade'e progresyon görülmektedir. Yüzeyel tümörlerin ise %70- 80'i nüks göstermekle birlikte yüzeyel kalır, ancak %20-30'u invaziv hale gelir [11]. Eğer olgu tanı anında invaziv tümörler ise yapılan transüretral rezeksiyon (TUR) ve buna eklenen intravezikal KT ve/veya immünoterapiye rağmen ilk lokalizasyonda ya da mesanenin başka bir yerinde tümör nüks etmektedir [11, 12]. Nüks eden ürotelyal karsinomların %20-30'u daha yüksek histolojik grade ve/veya evreye ilerlemektedir [13]. Bu tümöre bağlı ölüm oranı ise %65' tir [11]. Mesane tümörlerinin biyolojik davranışı ve nüks etme eğiliminde tümörün histolojik grade'i oldukça önemli yer tutar. Yüksek histolojik grade'li tümörler, düşük olanlara kıyasla ilk tanı anında daha yüksek evreli ve daha kötü prognozlu olmaya eğilimlidirler [4]. Ürotelyal karsinomlu olguların hangisinin nüks ve progresyon riski taşıdığını bilmek klinik açıdan önemlidir[11]. Ayrıca ürotelyal karsinomlu olguların prognozunu belirlemek için çeşitli parametreler geliştirilmiştir. Grade, evre, tümör tipi, karsinoma in situ varlığı, hücre proliferasyonu, vasküler invazyon, p53 overekspresyonu bunlardan bazılarıdır.

Mesaneinin noninvaziv papiller ürotelyal hücreli karsinomları ne kadar iyi seyirli de olsalar ölüme sebebiyet verebilecek yüksek rekürrens ve invaziv hastalığa progresyon potansiyeli mevcuttur. Bu tümörlerin herbiri aynı derecede rekürrens ya da progresyon göstermez. Bu sebeple hangi grup hastanın rekürrens ve progresyon açısından düşük risk taşıdığını belirlemenin önemi açıktır [14]. Noninvaziv papiller ürotelyal hücreli karsinomları sınıflandırırken en büyük problem düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (PUNLMP) ve noninvaziv düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom (LGPUC) arasında yaşanmaktadır. Bu iki tümör arasında tek ayrım anaplazi ve displazinin derecesidir ve bu ayrım histolojik olarak her zaman mümkün olmamaktadır [15]. Bu tümörlerin ayrımını yapmak hastanın progresyon ya da rekürrens takibi açısından önemlidir. PUNLMP olgularında prognoz çok iyidir. Ancak bu hastalar da rekürrens açısından risk altındadır ve çok nadiren de olsa karsinoma ilerleyebileceği için takibe alınmalıdır [4, 10, 12]. Rekürrens oranı noninvaziv papiller karsinoma göre oldukça düşüktür [16]. Lee ve arkadaşlarının yapmış oldukları çok geniş vaka serisinden oluşan bir çalışmada ve benzer birçok çalışmada tümör rekürrens oranı %36 ve progresyon oranı % 3.7 olarak raporlanmıştır [17, 18]. Bu nedenle noninvaziv tümörlerin ayrımının yapılması hastaların klinik takibi açısından çok önemlidir.

İnsan kanserinde en sık gözlenen genetik bozukluk p53 gen mutasyonlarıdır [19]. p53 hücre siklusunu kontrol eden ve DNA hasarına karşı apoptozisi başlatan bir tümör supressör genidir [20, 21]. Aynı zamanda p53 gen mutasyonu mesaneinin ürotelyal karsinomlarında en sık gözlenen genetik bozukluktur [22]. Wild tip p53 kısa ömürlü iken mutasyonlu p53 gen ürünü uzun ömürlüdür. Mutasyonlu p53 proteininin nükleusta birikimi uzun ömürlüdür ve bu en iyi şekilde immünohistokimya ile gösterilebilir [22].

p53'ün immünohistokimyasal ekspresyonu p53'ün genetik değişikliklerini yansıtır ve mesane kanserinin derecesi ve evresi ile yakından ilişkilidir. p53 negatif tümörler pozitif tümörlere göre daha fazla oranda organa sınırlı ve daha düşük derecelidir [23]. Erken evre mesane kanserlerinde saptanan tek gen bozukluğu ise pek çok çalışmaya göre kromozom 9 delesyonudur [24,

25]. Sadece kromozom 9 delesyonu taşıyan mesane tümörleri progresyon göstermez ancak ek olarak p53 defektinin de bulunması progresyon potansiyeli taşıdığını gösterir. Kalantari ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya göre P53 her zaman ürotelyal neoplazmin gelişiminde rol oynamaz ancak PUNLMP' ın noninvaziv LGPUC'a progresyonunda rol oynayabilmektedir [15]. MUC1; insanlarda MUC1 geni tarafından kodlanır ve hücre yüzeyi ilişkili müsin 1 (MUC1) ya da polimorfik epitelyal müsin (PEM) olarak bilinmektedir [26]. Musin adı verilen glikoprotein ailesindendir ve sitoplazmik membran ile ilişkilidir, hücre korunması ve iletişimde rol oynar [5]. Overekspresyonu, hücre içi anormal lokalizasyonu ve glikolizasyondaki değişiklikler kanser gelişimi ile ilişkilidir [27]. MUC1 hücre ölümünü durdurarak ve invazyon gelişimine olanak sağlayarak kanser oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Hücre ölümünü duraklatması p53 üzerinden olmaktadır [28]. Ürotelyumda MUC1 (Ma695) ekspresyonu ile ilişkili çalışmalar oldukça azdır [29, 30]. MUC1 pozitifliği daha çok invaziv ürotelyal karsinomlarda saptanmaktadır [31]. MUC1 morfolojik ayrımın yeterli olmadığı olgularda PUNLMP ve noninvaziv LgPUC ayrımında yeri olduğunu savunan bazı çalışmalar da bulunmaktadır [5]. Çalışmamızda noninvaziv papiller ürotelyal tümörlerin ve neoplazilerin ayrımında MUC1 ve p53 ekspresyonunun, klinik özelliklerle (yaş ve cinsiyet), invazyon, displazinin derecesi gibi histolojik parametrelerle ve birbirleriyle ilişkilerini değerlendirerek; prognozu belirlemede ve histolojik ayrımın net yapılamadığı tümörlerde ayırıcı tanıda ek bilgiler sağlayabileceğini göstermeyi amaçladık. İlaveten MUC1 'in hücre ölümünü p53 üzerinden yaptığını göz önüne alarak bu ikili ilişkiyi immünohistokimyasal olarak göstermeyi hedefledik.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Primitif barsak borusu aşağı kısımda birdenbire bir genişleme gösterir. Bu geniş kısma kloaka denir ve embriyonun kaudal ucunu oluşturur [32]. Embriyolojik gelişimin dört ve yedinci haftaları arasında kloaka; ürorektal

septum tarafından arkada anorektal kanal, önde primitif ürogenital sinüs olmak üzere ikiye bölünür. Primitif ürogenital sinüs üç kısımdan oluşmaktadır. Üstte olan en büyük parçası mesanedir [33, 34]. Başlangıçta mesane allantois ile devam eder. Allantoisin oblitere olmasının ardından geride mesanenin tepesini göbeğe bağlayan urakus adı verilen fibröz bir kordon kalır. Erişkinde buna median umbilikal ligaman denir [33]. Mesane epiteli ürogenital sinüsün allantoisle devam eden kranial parçasından kaynaklanan endodermden gelişir [35]. Hem mezonefrik kanallar hem de üreterler mezodermal kaynaklı olduğu için, bu kanalların birleşmesi ile oluşan mesane trigonundaki mukoza mezodermal kaynaklıdır. Zamanla trigondaki mezodermal epitel, endodermal epitle yer değiştirir ve sonuçta tüm mesane mukozası endodermal kaynaklı epitle döşeli hale gelir [10, 33]. Lamina propria, mürskularis propria ve adventisya komşu splanknik mezenkimden gelişir [35]. Mesane büyüdükçe mezonefrik kanallar organın duvarına dahil olurlar ve üreterler mesaneye ayrı ayrı açılırlar [33, 34].

2.2. ANATOMİ

Mesane üreterler aracılığı ile böbreklerden gelen idrarın biriktirildiğı depo görevi görür, pelviste pubik kemiklerin hemen arkasında lokalizedir ve erişkindeki maksimum hacmi 500 ml kadardır [36]. Erkeklerde mesane pelvis diafragması ve prostatın üzerinde rektum ve seminal veziküllerin ön ve yukarısındadır. Kadınlarda ise pelvis diafragmasının üzerinde, uterus ve vajinanın önündedir, erkektekine oranla daha önde ve derindedir [37]. Mesanenin yeri, durum ve şekli içinde bulunan idrar miktarına bağlıdır [37]. Boşken tersine çevrilmiş bir piramit şeklinde, doluyken ise oval yapıda visseral bir organdır. Erişkinde boş olduğu zaman pelvis içindedir, dolu olduğunda ise üst duvarı hipogastrik bölgeye doğru yükselir. Küçük çocuklarda mesane boş iken de pelvis giriminin üstünde kalır, daha sonra pelvis boşluğu genişledikçe mesane pelvis içine doğru gömölür ve erişkindeki konumuna gelir [36]. Sırayla şu bölümlere ayrılır; superior yüzey (kubbe olarak da bilinir ve pelvik parietal periton ile çevrilidir), posterior yüzey (taban olarak bilinir) ve inferolateral yüzey. Trigon mesanenin tabanında yerleşimlidir ve mesane boynu ile devam eder ki burası posterior ve

inferolateral duvarın birleşerek üretraya açıldığı alandır. Mesanenin üretraya açıldığı yere ostium üretra internum denir. Mesane boynunun yaslandığı alan (erkeklerde rektum, kadınlarda vajina) mesane yatağı olarak bilinir [10, 12]. Arka duvarın üst kısmı peritonla örtülü olup ‘excavatio rectovesicalis’ in ön duvarını oluşturur. Arka duvarın alt kısmı ise rektumdan vas deferensler, vezikula seminalis ve rektovezikal fasya aracılığıyla ayrılmışlardır. Mesanenin üst yüzü tamamen peritonla örtülüdür ve sigmoid kolonla veya ileum anslarıyla komşudur. Bu yüzün lateral kenarları boyunca periton pelvis yan duvarlarına atlar. Mesanenin ön yüzü karın ön duvarının alt kısmındaki periton örtüsünü de kaldırdığı için doğrudan karın ön duvarı ile temas eder. Mesanenin inferolateral yüzü ise önde retropubik aralıktaki yağ dokusu ve pubik kemikler ile komşudur. Biraz arkada ise yukarıda ‘musculus obturatorius internus’ ile aşağıda ‘musculus levator ani’ arasında yer alır. Mesane boynu ise aşağıya doğru uzanarak prostatın üst yüzüne oturur. Burada mesanenin düz kas lifleri prostatın lifleri şeklinde devam eder. Mesane boynu erkekte puboprostatik ligaman, kadınlarda ise pubovesikal ligaman aracılığıyla asılı konumda durur. Bu bağlar pelvik fasyanın kalınlaşması ile oluşur [36].

Arterleri: Mesane arteria (a.) iliaka internadan çıkan a. vezikalis inferior, media ve superiorundan kanlanır. Süperior dal mesane anterior ve süperiorunu, inferior dal ise mesane tabanını besler [37].

Venleri: Kadınlarda mesane tabanında erkeklerde ise prostat tabanında vezikal venöz pleksusa dökülür. Ayrıca derin dorsal ven boyunca penis ve klitoris, duktus deferens, vezikula seminalis ve prostat venöz pleksusa drene olur. Venöz pleksus; internal iliak vene drene olur [37].

Lenfatikleri: Mesanenin lenfatik drenajı eksternal ve iliak lenf nodlarına olurken, mesane boynunun lenf drenajı sakral-common iliak nodlara olabilmektedir [12].

Sinirleri: Mesane sempatik ve parasempatik sinirlere sahiptir. Sempatik sinirlerini T11-L2 segmentlerinden, parasempatikleri ise S2- 4 seviyesinden alır ve bunlar inferior hipogastrik pleksusa gelirler [10]. Sempatik sinirler

mesane duvarının detrusor kaslarının kontraksiyonunu inhibe ederken, ‘musculus sphincter vesicae’ nın kapanmasını stimüle ederler. Parasempatik sinirler mesane duvarının detrusor kasını uyarırken ‘musculus sphincter vesicae’ nın kapanmasını inhibe ederler [36].

2.3. HİSTOLOJİSİ

Mesane iç yüzeyi ürotelyum (transizyonel) epiteli ile döşelidir. Epitelin altında sırası ile lamina propria, muskularis propria ve adventisya (seroza) vardır [33, 35].

2.3.1. Ürotelyum:

Mesane epiteli klasik olarak ‘transizyonel’ olarak bilinir [12]. Transizyonel epitel terimi, epitelin histolojik olarak non-keratinize skuamöz ve psödostratifiye kolumnar epitel arasında bir geçiş göstermesi nedeniyle kullanılmıştır. WHO/ISUP 1998 toplantısında, transizyonel hücre terminolojisinin ürotelyal hücre olarak değiştirilmesi gerektiği belirtilmiş, ancak transizyonel hücre teriminin bir sinonim olarak kullanılabileceği kabul edilmiştir [10, 12, 35, 38]. Kasılmış mesanede epitel 6- 7 kat kalınlıkta hücrelerden oluşurken şiş mesane epitelde 2- 3 kat hücre bulunur. Epitelin 3 tabakası vardır; superfisyal, intermediate ve bazal tabaka.

Superfisyal tabaka tek katman halinde bol eozinofilik stoplazmaya sahip geniş, oval hücrelerden oluşur ki bunlar ‘umbrella’ hücreler olarak bilinir [12].

İntermadiate hücreler oval nükleuslu, ince noktasal kromatinli, hafif bol stoplazmalı, sınırları belirgin kuboidal ya da alçak kolumnar şeklidir [12]. Bu hücreler desmozomlarla birbirleri ile bağlantılı olup sitoplazmik membranları belirgindir. Mesanenin dolu olduğu bölgelerde ise bu tabaka seçilemeyebilir veya sadece bir hücre kalınlığında ve düzleşmiş olarak görülür [35]. Bazal tabaka ise ince basal lamina boyunca devam eden tek sıralı kuboidal hücrelerden

oluşur. İnce bir bazal membran ürotelyumu altındaki lamina propriadan ayırır [12].

2.3.2.Lamina Propria: Lamina propria, mukozal bazal membran ile muskularis propria arasında uzanır. Damar yapılarından zengin olup lenfatik kanallar, duysal sinirler ve bir miktar elastik lif içeren gevşek bağ dokusundan oluşur. Mesane ve üreterde lamina propria gevşek olduğundan mesanenin kasılması kalın mukozal katlantılara neden olur. Mesanenin lamina propriasının orta kısmında ise orta büyüklükte arter ve venler bulunur. Lamina propriada bulunan düz kas demetleri sıklıkla bu damarlar ile ilişkili olup muskularis propria ile ilişkili değildir. Bunlar izole bantlar şeklinde görülebileceği gibi devamlılık gösteren kalın bir kas tabakası şeklinde de görülebilirler [35]. Muskularis mukozanın ince ve devamlılık göstermeyen kas lifleri muskularis proprianın kalın fasikülleri ile karıştırılmamalıdır. Lamina propriadaki bu kas lifleri yaklaşık olarak orta bölgede yerleşirler, yüzeye paralel uzanırlar ve sıklıkla ince duvarlı damarlar ile birliktedirler [39]. Tümörün evresini ve tedavisini etkilemesi nedeniyle cerrahi ve biyopsi materyallerinde muskularis propria ve yüzeysel kas demetlerinin ayırımı önemlidir [35].

2.3.3. Muskularis Propria: Muskularis propria, içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler olmak üzere üç tabaka halinde düz kas demetlerinden oluşur. Gerçekte bu tabakalar sadece mesane boynunda devamlılık gösterir. Diğer bölgelerde bu longitudinal ve sirküler tabakalar birbirlerine karışık halde bulunur ve uzanış şekilleri belirsizdir [35]. Erkeklerde mesane boynunda muskularis propria demetleri, prostatın fibromusküler dokusuna kadar devam ederken, kadınlarda üretra duvarı içinde kas fibrilleri ile devam eder. Diğer tabakalarda olduğu gibi muskularis proprianın kalınlığı kişiden kişiye, yaşa ve mesane dolgunluğunun derecesine bağlı olarak değişiklik gösterir [35].

2.3.4. Adventisya/Seroza: Mesanenin en dış tabakası bağ dokudan oluşan adventisya'dır. Sadece üst tarafta üzeri pelvik periton tarafından çevrilidir [35].

2.4.MESANE KANSERLERİ

2.4.1. Epidemiyoloji

Mesane kanseri genitoüriner sistemin ikinci en sık görülen kanseridir ve her yıl 336.000 adet yeni olgu ile dünyadaki tüm kanserlerin %3.2'sini oluşturur [1, 2]. Mesane kanseri bu oranla dünya genelinde tüm kanserler içinde 7. sırada yer almaktadır [3, 4]. Birleşik devletlerde 2008 yılının tahmini vaka sayısı 68.810 olup mesane kanseri malign neoplazmlar arasında 5. Sırada yer almaktadır [40, 41]. Erkeklerde prostat, akciğer ve kolon kanserini takiben en sık görülen 4. sıradaki kanserdir. Kadınlarda ise %2.5 oranla en sık görülen 8. ve 9. sıradaki kanserlerdir [5-7]. Mesane kanseri yaklaşık %70 oranında tanı anında noninvazivdir [3, 5]. Hastaların %15-30'unda ise ilk tanı anında kas invazyonu vardır ve bunlar ilerlemiş olgulardır [2]. Erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha fazla izlenmektedir. Bu farklılık, erkeklerin mesleki olarak, mesane karsinomuna neden olan endüstriyel maddelere daha fazla maruz kalmasına ve sigara içiminin erkeklerde kadınlara oranla daha sık olmasına bağlanmaktadır [8, 11]. Ülkemizde 2005 yılında KETEM (Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi) tarafından yapılan istatistiklere göre tüm kanserler arasında %9,59'luk oranla 6. sırada yer almaktadır. Erkeklerde %16,39'luk oranla 4. sırada izlenirken, kadınlarda en sık görülen 10 kanser türü arasında izlenmemektedir. Erkeklerde daha sık gözlenmekle birlikte kadınlarda evreye göre saptanan sağkalım daha kısadır [9]. Mesane tümörlerinin yaklaşık %95'i epitelyal kökenlidir ve epitelyal tümörlerin çoğunluğu da ürotelyal kökenlidir [14]. Mesane kanserinin diğer tipleri olan skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom ise sırasıyla %1,1-2,8 ve %1,5-1,9 oranında gözlenmektedir [4]. Mesane kanseri çocukluk dahil olmak üzere her yaşta görülebilir. Bununla birlikte genellikle orta

ve ileri yaşın hastalığıdır. Mesane kanserinin insidansı bölgesel ve ulusal farklılıklar gösterir [11, 42].

2.4.2. Lokalizasyon

Ürotelyal karsinom daha çok trigonda, üreter orifislerinde ya da mesane yan duvarlarda daha fazla görölmekle birlikte herhangi bir bölgede karşımıza çıkabilmektedir. [43]. Yapılan bir çalışmada 1000 vakada mesanenin ürotelyal karsinomunun lokalizyonu şöyle sıralanmıştır: %37 yan duvarlar, %18 arka duvarlar, %12 trigon, %11 boyun, %10 üreter orifisi, %8 tavan, %4 ön duvarlar [12]. Mesane tabanındaki tümörler daha erken yaşlarda ortaya çıkarken ön duvardakiler daha yaşlı hastalarda izlenir. Mesane tavanındaki tümörler genellikle yüksek grade'li, sesil tümörlerdir ve daha kötü prognoza sahiptirler. Mesane boynu tümörleri tavandakilerden sonra ikinci sıklıkta sesil olma eğilimi gösteren tümörlerdir ve kötü prognozludur. Mesane boynu en kötü prognoza sahip tümör grubunu oluştur. Üreter orifisi, yan ve arka duvarda yerleşenler genellikle iyi prognoza sahip tümörlerdir [44].

2.4.3. Etyoloji

Mesane kanserleri ile ilgili pek çok potansiyel risk faktörleri bilinmektedir. Bunlar arasında sigara ve aromatik aminler en iyi bilinenleridir [43, 45]. Sigara içiciliği mesane kanseri gelişim riskini 2-4 kat arttırmaktadır ve tüm mesane kanserlerinin % 30- 50' si sigara kullanımına bağlı gelişmektedir. Risk özellikle yoğun ve uzun süreli sigara kullanımı ve derin inhalasyonla artmaktadır [6, 12]. Tütünde mesane kanserine neden olan karsinogenler nitrozaminler ve 2 naftilamindir [43, 46]. Sigara kullanımı en önemli risk faktörü olmakla birlikte bazı toplumlarda yüksek oranda sigara içiciliğine rağmen mesane kanseri nadir olarak gözlenmektedir. Bu da sigara ile ilişkili karsinogenlerin metabolizmasında farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir [6, 12]. Kimyasal ajanlardan; arylamine, anilin boyaları (özellikle benzidin ve beta naftilamin) ve auramin maruziyeti

ile mesane kanseri gelişim riski artmaktadır. Mesane kanserli olguların yaklaşık % 25' inde mesleki olarak karsinojenler ile temas sorumlu tutulmaktadır [6, 12]. Kronik olarak fenasetin içeren ilaçların tüketimi renal pelvis, üreter ve mesane kanser gelişiminde risk faktörüdür ve bir aromatik amin ürünüdür [4, 45, 46]. Bunun yanında klornazepin, siklofosfamid gibi ilaçlar da mesane kanseri gelişiminde rol almaktadır [6]. Siklofosfamid kullanımına bağlı gelişen mesane tümörleri tanı aldıklarında sıklıkla kas infiltrasyonu yapmaktadır ve sağkalım kısadır. Siklofosfamidin direkt karsinojenik etkisiyle mi, yoksa immünoşüpresif etkisi ile mi malignite gelişimine neden olduğu tam olarak bilinmemektedir [6, 12, 47].

Uzun süren taş hastalığı, kateterizasyon ve bunlara bağlı tekrarlayan infeksiyonlar mesanede mukozal hasara sebep olup mesane tümörüne zemin hazırlarlar [12, 45, 46]. Kronik üriner infeksiyonların özellikle invaziv skuamöz hücreli karsinoma ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Schistosoma haematobium infeksiyonlarının da mesanenin ürotelyal ve skuamöz hücreli karsinomlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir [4, 12, 44]. Sakkarin ve Siklamid gibi suni tatlandırıcıların da tümör oluşumunda katkısı olduğu düşünülmektedir [4, 45, 46]. İçme suyunda bulunan arsenik de mesane kanseri için risk faktörüdür [4, 45, 48]. Radyoterapi; mesane kanserinde genellikle bir risk faktörü olarak bilinir [7]. RT ve KT' nin ile birlikte verilmesi riski artırır [45, 46]. Saç boyalarının, aşırı kafein tüketiminin ve genetik faktörlerin de mesane karsinomu gelişiminde sorumlu oldukları düşünülmektedir [4, 6]. Mesane kanser riski ile kahve arasındaki ilişki sıklıkla çalışılmıştır ve ikisi arasında zayıf pozitif bir ilişki bulunmuştur [49].

2.4.4. Klinik Bulgular

Mesane tümörlerinin en önemli belirtisi ağrısız makroskopik veya mikroskopik hematüridir [50]. Hastaların yaklaşık olarak % 85' i ağrısız makroskopik hematüri ile hastaneye başvurmaktadır [11].

Bunun yanında sık idrara çıkma ve disüri hematüriye eşlik edebilir [50, 51]. Yüksek grade'li tümörlerde disüri siktir [11]. Eğer çok büyük invaziv bir tümör varsa suprapubik bölgede palpe edilebilir. Şüpheli hastalarda rektal muayene mutlaka yapılmalıdır [46]. Mesane tümörleri sıklıkla 50 yaş üstü hastalarda görülür ancak genç erişkinlerde ve çocuklarda da görülebilir. Gençlerde görüldüğünde genellikle daha düşük grade'li ve daha iyi prognozlu olma eğilimindedir ancak gençlerde izlenen agresiv tümörler de vardır [12].

2.4.5. Görüntüleme Yöntemleri

Mesane tümörleri çeşitli görüntüleme teknikleri ile saptanmasına rağmen mesane tümörünün varlığı sistoskopi ve biyopsi ile kanıtlanabilir. Hematürinin değerlendirilmesinde intravenöz ürografi hala en sık kullanılan görüntüleme tekniğidir. Ancak intravenöz piyelografi yerine giderek artan oranda bilgisayarlı tomografik (BT) ürografi kullanılmaktadır. BT ve manyetik rezonans (MRI) mesane duvarı tutulumunun yaygınlığını belirlemek ve büyük pelvik lenf düğümlerini saptamak için kullanılmaktadır. BT'nin evrelemedeki doğruluk derecesi %40- 85, MRI için ise %50- 90'dır [35]. Hyalürik asit (HA) tümör metastazını arttıran bir glikozamino glikandır. Çeşitli tümörlerde düzeyi artar ve artışı mesane tümöründe de tümör büyümesini ve invazyonunu gösterir. HA-Haase testleri idrarda hyalürik asit düzeylerini ölçen testlerdir [52].

Mesane tümörlerinin tanı ve başlangıç evrelendirilmesi sistoskopi ve transüretral rezeksiyon (TUR) ile yapılır. Tümör görüntüleniyor ve tümörden kuşulanılıyor ise TUR yapılır. TUR ile mesane duvarının tutulumunun derecesini belirlenebilir ve tedavi edilebilen düşük evreli lezyonları tam olarak çıkarılabilir. Bazı çalışmalara göre biyopsi ile düşük riskli hastaların yalnızca %1, 5'u ve yüksek riskli hastaların %3, 5'unda tümör saptanabildiğini ileri sürmektedir [35].

2.5. MESANE ÜROTELYAL LEZYONLARININ SINIFLAMASI

Mesanein ürotelyal hücreli neoplazmaları, kendilerine özgü biyolojik özellikleri ve farklı klinik sonuçları olan geniş spektrumlu tümörleri kapsamaktadır. Histolojik bulgular üzerine kurulu pek çok sınıflandırmanın varlığı, klinik sonucun tahmininin zorluğunu yansıtmaktadır [14, 54].

Ürotelyumun noninvaziv, intraepitelyal neoplazmalarının klasifikasyonu ve gradelenmesi; morfolojik olarak büyüme paternine (papiller/düz) ve arkitektürel ve sitolojik anormalliklerinin derecesine göre olmaktadır.

Morfolojik, moleküler ve nicel gelişmeler halen kullanılmakta olan klasifikasyon ve gradeleme sistemlerinin iyileşmesine katkıda bulunmaktadır [54]. Günümüzde saptanan genetik farklılıklar mesane tümörlerinin sınıflanmasında temel alınmaktadır. Geçtiğimiz çeyrek yüzyıl boyunca ürotelyal neoplazileri için çeşitli sınıflama sistemleri kullanılmıştır. Başlıca; 1940' da Ash, 1960' da Mostofi, 1965'de Bergkvistve 1987'de Malmstorm sınıflamaları kullanılmıştır [55]. 1940'da Ash tarafından önerilen sınıflamada tüm papiller tümörler karsinom olarak kabul edilmiştir. Ash, iyi diferansiye papiller tümörlerin lokal nüks eğilimleri olduğu için ve klinik davranışları ile mikroskopik patern arasında her zaman uyum olmadığı için karsinom olarak sınıflandırılması gerektiğini düşünmüştür. Ash yapısal değişiklik ve hücrel atipinin derecesine göre tümörleri 4 grade olarak incelemiştir. Grade I' den IV' e gidildikçe papiller yapının kaybı ve hücrel atipinin artışı dikkati çekmektedir [12, 56, 57]. 1960' da Mostofi papillom kavramını tanımlamıştır. Daha sonra karsinomları ise esas olarak hücrel atipinin derecesine göre grade I, II ve III olarak incelemiştir.

Bergkvist ve ark. 1965 yaptıkları sınıflandırmada ise 0' dan IV' e kadar 5 ayrı grade vardır. Değerlendirme hücrel atipinin derecesine göre yapılır. Grade I ve II tümörler borderline tümörler olarak kabul edilir. Benign ve malign tümörler arasında keskin bir sınır vardır [56, 58]. 1973 yılında WHO mesanein ürotelyal karsinomalarını sellüler atipiye göre, üç grade'e ayırmıştır [58]. Burada Mostofi sistemi modifiye edilmiştir [12, 56].

Grade I: Görünüm genel olarak normal ürotelyal hücrelere benzer. Polarite kaybı minimaldir ya da yoktur. Mitoz çok seyrek ve bazaldedir. Hücre tabakasının kalınlığı 7' den fazladır.

Grade II: Hücre tabakasının kalınlığı 10' dan fazladır. Hücreler arasında boyut ve kromatin dağılımında farklılıklar vardır. Polarite kaybı daha belirgindir. Mitoz seyrek ve epitelin alt yarısında sınırlıdır.

Grade III: Hücresel polarite kaybı, kromatin dağılımında ve nükleer membranda düzensizlik, belirgin pleomorfizm, nükleol belirginliği, sık mitoz ve dev hücreler izlenir [12, 56].

1987 yılında Malmström ve arkadaşları, Bergqvist ve arkadaşlarının gradeleme sistemini modifiye ederek yapısal patern özelliklerine göre yeni bir gradeleme sistemi önermişler ve grade 0, 1, 2a, 2b, 3 olarak 5 grade' e ayırmışlardır [58].

Tablo 1. Mesane tümörlerinde 1973 ve öncesine ait sınıflama sistemleri

WHO 1973	ASH 1940	BERGKVIST	MURPHY	MALMSTRÖM
Papillom	THK D1	THK D0-	PAPİLLOM	PAPİLLOM
THK D1	THK D2	THK D2	THK DÜŞÜK D	THK D1-2a
THK D2	THK D3	THK D3	THK DÜŞÜK D	THK D2b
THK D3	THK D4	THK D4	THK YÜKSEK D	THK D3

THK: Transizyonel hücreli karsinom, D: Derece

1998 yılında ‘The Bladder Consensus Conference Comitte’ ortak bir terminoloji geliştirmek amacı ile ‘The World Health Organization/İnternational Society of Urologic Pathology Consensus Classification’(WHO/ISUP 1998) adı altında yeni bir sınıflama önermişlerdir [11]. Bu sınıflamanın esas özelliği; neoplastik lezyonları düz ve papiller olarak sınıflamak, papiller neoplazileri ise derece (sitolojik/arkitektürel) ve invazyonuna(lamina propria/muskularis propria) göre ayırmaktır [9].

Tablo 2. Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 sınıflaması [4, 12, 38]

1 Normal
2 Hiperplazi (flat veya papiller)
3 Atipili flat lezyonlar
Reaktif atipi
Önemi belirlenemeyen atipi
Displazi (Düşük grade'li intraürotelyal neoplazi)
Karsinoma in situ(Yüksek grade'li intraürotelyal neoplazi)
4 Papiller neoplaziler
Papilloma
İnverted papilloma
Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (PUNLMP)
Papiller karsinoma, düşük grade'li
Papiller karsinoma, yüksek grade'li
5 İnvaziv neoplaziler
Lamina propria invazyonu
Muskularis propria invazyonu

Bu sınıflama 1999'da WHO tarafından benimsenmiştir. İkisi arasındaki tek fark WHO 1999 sisteminin yüksek dereceli tümörleri ikiye ayırmasıdır [40].

Tablo 3. Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO1999 sınıflaması[4];

Papillom
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
Papiller ürotelyal karsinom, Derece 1
Papiller ürotelyal karsinom, Derece 2
Papiller ürotelyal karsinom, Derece 3

Bu sınıflama tartışmalara neden olmuştur, hatta 1973 WHO sınıflamasına geri dönmeyi önerenler olmuştur. Ancak WHO 1973 sınıflaması yaygın ve uzun süreli kullanılmasına karşılık morfolojik tanımlamalarda sınırlı kalmıştır [56, 59]. Bu nedenle 1998 WHO/ISUP sınıflaması 2003’de tekrar gözden geçirilmiştir [56, 60]. 2004 yılında tekrar revize edilerek şimdi kullanılmakta olan 2004 WHO/1998 ISUP sınıflaması gündeme gelmiştir.

Tablo 4. Ürotelyal neoplazileri 2004 WHO ‘ya göre sınıflanması [4]

1-İnfiltratif ürotelyal karsinom	2- Non-invaziv ürotelyal tümörler
Trofoblastik diferansiasyon gösteren	Non-invaziv papiller ürotelyal karsinoma, yüksek dereceli
Mikrokistik	Non-invaziv papiller ürotelyal karsinoma, düşük dereceli
Lenfoepitelyoma benzeri	Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
Plasmositoid	İnverted ürotelyal papilloma
Dev hücreli	Ürotelyal papilloma
Skuamöz diferansiasyon gösteren	Ürotelyal karsinoma in situ
Nested	
Mikropapiller	
Lenfoma benzeri	
Sarkomatoid	
Undiferansiye	

2.6.NONİNVAZİV ÜROTELYAL TÜMÖRLER

2.6.1. Normal Ürotelyum

Normal ürotelyumda hücreler bazal membrana dik yerleşim gösterirler. Ancak normal ürotelyum bir miktar disorganizasyon ve nükleer biçim farklılığı gibi minimal sitolojik atipi içerebilir [4]. Bu genellikle boyanma ve fiksasyon artefaktına bağlanmaktadır ve hafif atipi tanısı bu lezyonlar için tercih edilmektedir [38, 55, 61].

2.6.2. Flat Lezyon ve Neoplaziler

2004 WHO kalsifikasyonuna göre bu başlık altında flat ürotelyal hiperplazi, displazi, karsinoma in situ ve ek olarak reaktif atipi ile önemi belirsiz atipi yer almaktadır [4, 54].

2.6.2.1. Flat Ürotelyal Hiperplazi (FÜH)

Hücre tabakasının 10 ya da daha fazla olacak şekilde artmasıyla ürotelyumun kalınlaşması şeklindedir. Hücreler sitolojik atipi içermezler ancak çok hafif nükleer büyüme gösterebilirler. Bazalden yüzeye matürasyon korunmuştur. Mitoz yoktur [4, 54]. İnflamatuvar olaylarla ilişkili olabildiği gibi düşük dereceli papiller tümörlere komşu olabilirler [62]. Moleküller çalışmalar göstermiştir ki bu hiperplazi papiller tümörlerle ilişkili olabilirler ya da LGPUC patogeneğinde rol oynayabilir [18, 63]. FÜH ‘nin %71’ inde düşük dereceli papiller ürotelyal neoplazilerinde olduğu gibi kromozom 9 delesyonu saptanmıştır [55].

2.6.2.1. Reaktif Atipi

Ürotelyumda kronik veya akut inflamasyonda varlığında izlenen nükleer anormalliklerdir. Reaktif atipide, nükleuslar uniform olarak büyümüştür, veziküle görünümde olup santral yerleşimli nükleol içerirler. Mitoz artmış olabilir, ancak bazalde ve orta düzeylerde bulunur. Atipik mitoz görülmez. Yapısal olarak polarite korunmuştur. Klinik olarak genellikle taş, kateterizasyon ya da tedavi öyküsü vardır [4, 10,38, 64]. Mesane kanserine uygulanan KT, RT, immünoterapi, fotodinamik ve lazer tedavisi ve gen tedavisi ürotelyal mukozada karsinom ile karışabilecek morfolojik değişikliklere neden olabilirler [54, 65]. Radyasyon ve KT sistiti epitelyal proliferasyona neden olur [54, 66, 67]. Bu histolojik özellikler; lamina propriyaya doğru epitel proliferasyon, hafif-orta derecede nükleer pleomorfizm, hemoraji, fibrin birikimi, fibrin trombüsleri, akut ve kronik inflamasyon, hemosiderin birikimi, ödem, vasküler konjesyon ve kalınlaşmış

damarlar ve vasküler değişiklikler şeklindedir [54]. Pseudokarsinomatöz epitelyal hiperplazi lokalize iskemi ve hasar ile ilişkilidir ve bu hastalarda RT/ KT öyküsü yoktur [68]. Bu hastaların çoğunda iskemiye zemin hazırlayan kardiyak ya da vasküler bir hastalık vardır [54]. Polyoma virüs (BK) gibi viral enfeksiyon ilişkili sellüler değişiklikler ürotelyal karsinomayı taklit edebilir [54, 69].

2.6.2.3. Önemi Belirlenemeyen Atipi

Reaktif atipi ve displazi arasındaki lezyonlardır. İnflamasyonun şiddeti ile orantılı olmayan daha belirgin pleomorfizm ve hiperkromazi izlenir. Ancak displazi için de yeterli bulgu gözlenmez [4, 38]. Bu tanı gereksiz yere kullanılmamalıdır. Bu hastalar yakın takibe alınmalı ve inflamasyon sonrası yeniden değerlendirilmelidirler (41).

2.6.2.4. Ürotelyal displazi

Karsinoma in situ için yeterli kriterleri içermeyen sitolojik ve yapısal anormalliklerle karakterize lezyonlar olarak tanımlanır. İnflamasyon olmadan ya da inflamasyon miktarı ile orantısız olarak ürotelyumda belirgin ancak şiddetli olmayan nükleer anormallikler görülür. Kalınlık normaldir ve sitolojik değişiklikler intermediate ve basal tabaka ile sınırlıdır. Nükleer atipi ve irileşme, sitoplazmik eozinofili artışı, nükleer membran düzensizliği, kromatin dağılımında düzensizlik ve polarite kaybı mevcuttur. Mitotik aktivite nadirdir, genellikle basal ve intermediate tabakalarda bulunur [4,10,38, 54, 64]. Displazinin karsinoma in situ (CIS) ile aynı genetik anormallikleri paylaştığı ve CIS için prekürsör bir lezyon olduğunu düşünen çalışmalar vardır. Hatta bir çalışmada 9 yıllık bir takip süresinde kanser gelişim riskinin %19 olduğunu göstermişlerdir [70].

2.6.2.5. Karsinoma In Situ (CIS)

Ürotelyumda karsinomun sitolojik özelliklerinden ayırt edilemeyen invaziv kanserin prekürsörü olduğu bilinen flat non-invaziv neoplastik değişikliklere verilen isimdir. Arkitektürel bozukluk ve epitel

kalınlığının tamamını ya da bir kısmını tutan nükleer pleomorfizm ile karakterizedir [56]. Tümör hücreleri pleomorfik, büyük ve geniş eozinofilik stoplazmalıdır. Kaba ve granüler bir kromatin yapısına sahiptirler. Nükleol belirgin, büyük ve genelde birden fazladır [4, 10, 38, 64]. Mitozlar sıktır ve epitelin herhangi bir seviyesinde görülebilir. Hücrelerde belirgin disorganizasyon ve buna eşlik eden polarite ve kohezyon kaybının bulunması karakteristiktir. Ürotelyumda intersellüler kohezyonun kaybindan dolayı denudasyon olabilir [4, 71]. Vakaların %20-30'unda invazyon gelişebilmektedir [72, 73].

Karsinoma in situ, orta derecede displazi ya da reaktif atipi diye tanımlanabilir. Bu nedenle bazı özelliklere dikkat etmek gerekmektedir:

- (a) Sitolojik atipinin epitelde tam kat olması gerekmez. Karsinoma hücreleri epitelin içinde dağılmış halde bulunabilir, pagetoid yayılım izlenebilir veya denude epitelde izole hücreler halinde olabilir. Yüksek nükleo-sitoplazmik oranın görülmesi gerekli değildir,
- (b) 'Umbrella' hücreleri var olabilir,
- (c) Sitolojik özellikler ve sitolojik atipinin derecesi geniş spektrum gösterir [10].

CIS 'nın çeşitli histolojik varyantları olabilir; küçük hücreli CIS, büyük hücreli CIS (pleomorfizm +/-), denude sistitis ve clinging tip CIS, lepidik ve pagetoid tip CIS, Von Brunn nestleri involve eden CIS ve prostatik üretra ve üreteri involve eden CIS [38, 55, 74, 75].

Mikroinvaziv CIS (CISmic); basal membranı aşan lamina propriyaya 5mm lik derinlik gösteren invazyondur. Ya da Lopez-Beltran ve arkadaşlarına göre subepitelyal bağ dokuya 20 hücreyi aşmayan invazyon göstermesidir [74, 76]. Bu vakaların %5. 8' inde lenf nodu metastazı olmakta ya da hastalıktan ölmektedir. Bu nedenle bu terimin klinik kullanımı kısıtlıdır, ürologlar yüksek dereceli T1 kanser tanısını kullanmaktadır [54]. Karsinoma in situ asemptomatik olabilir ya da *pollakiüri ve disüri gibi şiddetli semptomlar oluşturabilir. Karsinoma*

*in situ*da idrar sitolojisi tanı koymada duyarlı bir yöntemdir [11]. Sistoskopide mukoza inflame eritematöz, kadifemsi bir görünüŖe sahiptir. Karsinoma *in situ*' da genellikle mikroskopik hematüri vardır, makroskopik hematüri genellikle tümör ile ilişkilidir [10].

2.6.3. Papiller Neoplaziler

2.6.3.1. Papiller ürotelyal hiperplazi(PÜH)

Lezyon asemptomatik olup genellikle papiller ürotelyal neoplazilerin rutin takip sistoskopilerinde saptanır [25]. İnce mukozal papiller çıkıntılar oluşturan değişken kalınlıkta ondülan ürotelyumla karakterizedir. Zeminde inflamasyon bulunmaz [39]. Ürotelyal neoplazilerin tersine bu lezyonların belirgin bir fibrovasküler çatısı yoktur. Papiller ürotelyal hiperplazinin önceden ya da eşlik eden papiller ürotelyal neoplazi öyküsü ile olan birlikteliği nedeniyle, papiller ürotelyal hiperplazi ile papiller ürotelyal neoplazi arasında ilişki olduğu düşünölmektedir [11, 25, 44, 45]. De nova PÜH tanısı hastada papiller tümör gelişme riski oluşturmaya da takip edilmesi gereken bir durumdur [25].

2.6.3.2. PapilloM

Morfolojik olarak normal kalınlık ve sitolojik özellikler gösteren ürotelyum ile döşeli, santral fibrovasküler kor çevresinde minimal dallanmalar yapabilen ekzofitik büyüyen genellikle genç yaş grubunda ortaya çıkan basit papiller lezyonlardır. Rekürensleri nadirdir [10]. Genellikle küçük çaplı, tek lezyonlar şeklinde karşımıza çıkmaktadırlar. Yüzeyel hücrelerde nükleer irileşme, geniş eozinofilik stoplazma, sitoplazmik vakuolizasyon ve dejeneratif nükleer atipi şeklinde farklı görünümler ortaya çıkabilmektedir. Yüzeyel hücrelerde görölebilen bu tür değişiklikler dışında ürotelyal hücrelerde atipi ve mitoz görölmemektedir. Yüzeyel hücrelerde görölebilen bu tür değişikliklerin epitelin diğer alanlarda da görölmesi bizi papillom tanısından uzaklaştırmalıdır [4, 10, 38, 64]. Ürotelyumun kalınlığında

belirgin bir artış görülmedikçe epiteldeki maksimum hücre sıralanışını saymak için özel bir çaba harcamak gereksizdir [4]. Nadiren de olsa ürotelyumdaki hücre dizilişi 1- 2 sıraya kadar azalabilir. Bu lezyonlarda rezeke edildikten sonra rekürrens görülmez [41].

2.6.3.3.İnverted Ürotelyal Papillom

Yüzeyden kabarık, 3- 8 cm çapta, soliter olarak izlenen lezyonlardır. Genelde 6- 7. dekatta izlenir [4]. Klinik ve patolojik olarak ürotelyal karsinoma ile karışabilen, ürotelyal traktın herhangi bir yerinde bulunabilen nadir lezyonlardır. Erkeklerde daha sıktır ve bu lezyonların çoğu mesanede görülür [77]. Hastalar genellikle hematüri ile başvururlar. Sistoskopide lezyonlar polipoid, sesil ya da pedinküle olabilir. Lamina propriada tranzisyonel epitel kordonları ve yuvaları vardır. Ürotelyal hücreler normal görünümündedir, birkaç mitoz içerebilir. Bunlar endofitik kitleler oluştururlar. Basit eksizyonları tedavi için yeterlidir [10, 12]. İnverted papillomda %1 oranında rekürrens rapor edilmiştir [78]. Nonkeratinize skuamöz metaplazi odakları görülebilir [4]. Nöroendokrin differansiasyon da rapor edilmiştir [79].

2.6.3.4. Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi (PUNLMP):

Ekzofitik papillomu andıran ancak normal ürotelyumun kalınlığını arttıracak kadar hücre proliferasyon gösteren papiller ürotelyal tümördür [4]. Çok az ya da hiç füzyon göstermeyen ince papillalarla karakterizedir [54]. Sitolojik atipi minimaldir ya da yoktur. Polarite korunmuştur. Bu neoplazi tipik bazal palizatlanma gösterir ve düşük Ki67 proliferasyon indeksine sahiptir [80]. Ürotelyumdaki kalınlaşmaya eşlik eden yapısal bir bozukluk görülmemektedir. Normal ürotelyum ile karşılaştırıldığında sadece nükleuslarda hafif bir irileşme ve sayıca artış gözlenmektedir. Mitoz son derece nadirdir ve sadece bazal tabakada sınırlıdır [4, 10, 38, 64]. Bu hastalar rekürrens açısından risk altındadır ve çok nadiren de olsa karsinoma

ilerleyebileceği için takibe alınmalıdır [4, 10, 12]. Rekürrens noninvaziv papiller karsinomlara göre oldukça düşüktür [16]. Bir çalışmada tümör rekürrens oranı %36 ve progresyon oranı % 3. 7 olarak raporlanmıştır [17, 18].

2.6.3.5. Noninvaziv Düşük Grade'li(dereceli) Noninvaziv Papiller Ürotelyal Karsinom (LGPUC)

Bu grup 1973 WHO sınıflamasında grade 1 ve 2 lezyonlar olarak bilinmekteydi [54]. Noninvaziv LGPUC genel olarak düzenli bir görünüme sahip olup, hafif yapısal ve sitolojik değişiklikler göstermektedir. Sitolojik atipi bulguları polaritede düzensizlik, nükleer boyut ve şekil farklılıkları, kromatin paterninde düzensizlik şeklindedir. Mitoz nadir olup herhangi bir seviyede görülebilmekle birlikte genellikle epitelin alt yarısında lokalizedir [4, 10, 12, 38, 64]. PUNLMP'a göre yüksek rekürrens oranına sahiptir. Yine daha yüksek gradeli bir evreye progresyon oranı da daha yüksektir. Bir literatüre göre rekürrens oranı %50, progresyon oranı %10 olarak saptanmıştır [18].

2.6.3.6. Noninvaziv Yüksek Grade'li (dereceli) Noninvaziv Papiller Ürotelyal Karsinom (HGPUC)

Papiller yapıları döşeyen orta-ağır derecede arkitektürel ve sitolojik atipi içeren ürotelyal neoplazmdır [4]. 1973 WHO sınıflamasına göre grade 3 papiller karsinoma karşılık gelmektedir [54]. Papiller yapılar sıklıkla füzyona uğrar, dallanmalar yapar, bazen de çok ince olabilmektedir. Nükleer polarite kaybı ve pleomorfizm LGPUC' a göre daha belirgindir [41]. Nükleusta belirgin boyut farkı ve kaba kromatin yapısı mevcuttur [41]. Nükleol tek veya multiple olabilir, sıklıkla belirgindir [39]. Mitoz siktir, atipik mitoz olabilir ve mitoz her seviyede karşımıza çıkabilir [41]. Epitel kalınlığı değişkenlik gösterebilir, hücrelerde kohezyon kaybı olur. Bunlar sıklıkla invaziv hastalığın başlangıcı ile ilişkilidir ve komşu mukozada belirgin karsinoma in situ görülebilir. Aynı tümör içerisinde farklı derecelerde

alanlar içeren tümörlerde derecelendirme en yüksek grade' e sahip alana göre yapılmalıdır [4, 10, 12]. Bu tümörler sadece invazyon riski taşımaz, aynı zamanda rekurrens ve progresyon riski de taşırlar. İnvaziv karsinoma progresyon oranı %15- 40 arasında değişkenlik göstermektedir [54].

2.7. İNFİLTRATİF ÜROTELYAL KARSİNOMA

Bazal membranı aşan ürotelyal tümör olarak tanımlanır [41]. Daha önceden transizyonel hücreli karsinom olarak bilinmekteydi. Mesanenin primer tümörlerinin yaklaşık %90' ını oluşturmaktadırlar [9]. Diğer tüm karsinomlar gibi genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu etyolojide rol oynamaktadır [81- 83]. Mesane kanseri genitoüriner sistemin ikinci en sık görülen kanseridir ve her yıl 336.000 adet yeni olgu ile dünyadaki tüm kanserlerin %3. 2 'sini oluşturur [13, 14]. Her yıl 260.000 erkek hasta ve 76.000 kadın hasta yeni tanı almaktadır [13, 41]. Mesane kanseri bu oranlarla dünya genelinde tüm kanserler içinde 7. sırada yer almaktadır [15, 16].

Lamina propria invazyonu: Lamina propria invazyonu, belirgin retraksiyon artefaktı eşliğinde lamina propriada ürotelyal yuvalar, kümeler veya tek tek hücrelerin bulunmasıyla karakterizedir. Belirgin geniş amfofilik stoplazmalı, büyük hiperkromatik nükleuslu hücrelerin oluşturduğu infiltratif koheziv adalar izlenir. Büyük yuvalanmaların etrafında palizatlanan nükleuslar görülebilir. Nükleus genellikle pleomorfik olup angulasyonlar içeren irregüler kontürlere sahiptir. Nükleoller oldukça değişken görünümde ve sayıda olup, bazı hücreler tek veya çok sayıda küçük nükleol içerirken, diğerleri büyük ve eozinofilik nükleol içerebilir. Bizar ve multinükleer tümör hücreleri içeren belirgin pleomorfizm alanları gözlenebilir. Mitotik figürler yaygındır ve atipik mitozlar görülebilir. İnvaziv yuvalar genelde desmoplastik stromal reaksiyon oluşturabilir ve malign iğsi komponent izlenimi oluşturabilir. Bu özellik psödosarkomatoz stromal reaksiyon olarak bilinir [4, 10, 12].

Erken invaziv ürotelyal karsinomalar (pT1); invazyon odakları adalar, topluluklar veya papiller korlar ya da lamina propriada tek hücreler ile karakterizedir. Lamina propriya invazyonunun derinliği pT1 tümörlerde

prognostik parametre olarak sayılmalıdır [4]. İnvazyonu tanımak termal, mekanik hasar durumlarında ve tanjansiyel kesitlerde problemli olabilmektedir [84]. Yine belirgin inflamasyonun varlığı da tümör hücrelerini baskılayabilir [62]. Ayrıca koter artefaktı muskuler invazyonunu atlamaya neden olabilir [4].

Muskularis propria (detrusor kas) invazyonu: Transüretral rezeksiyonda (TUR) muskularis propria invazyonunun muskularis mukoza invazyonundan ayrımı bazen zor olmaktadır. Muskularis propria invazyonu değerlendirmesi çok önemlidir (pTa/pT1-pT2). Eğer biyopsilerde muskularis propria varsa ve de tümör kasa invaze ise bu bazen lamina proprianın belirgin muskularis mukoza fasikülleri (daha sık kadınlarda) ile karıştırılabilir. Muskularis propria invazyonunda tümör kalın düz kas demetleri arasında olmalıdır. Kas invazyonu belirlemlerinde zorlanılırsa kası ayırt etmede masson trikrom histokimyasal boyası kullanılabilir. Genellikle kas invazyonu bulunduğu tümör hücreleri kas demetlerini yararak ilerlemiş görünümde olup sıklıkla desmoplastik cevap bulunur [10, 12]. Koter artefaktının bulunması kas invazyonunu maskeleyebilir [4].

2.7.1. Makroskopik Bulgular

İnfiltratif karsinomlar makroskopik olarak papiller, polipoid, solid, nodüler, ülseratif ve transmural gelişim gösterebilmektedirler [4]. Ürotelyal karsinomaların yaklaşık %70' i papiller, %10' u nodüler, %20' si de mikst yapıya sahiptir [22]. Düşük grade' li tümörler daha çok papiller özellikte olurken yüksek grade' li tümörler papiller yapısını kaybeder, polipoid, nodüler ya da sesil paternde karşımıza çıkar [85]. Polipoid patern, ürotelyal karsinomanın sarkomatoid varyantının karakteristik özelliğidir [67]. Çevre mukoza normal veya eritematöz olup bazen karsinoma in situ alanları içerir[4]. Papiller lezyonların çapı 1 cm' nin altında olabileceği gibi 5 cm'nin üzerinde de olabilirler. Tek ya da multifokal olabilirler [4, 86]. Yaklaşık 2/3' si tanı anında tektir. Klinik olarak tümör sayısı önemlidir. Multipl tümörlü hastalar daha yüksek rekürrens ve progresyon oranına sahiptir [67].

2.7.2. Mikroskopik Bulgular

Mikroskopik incelemede küçük büyütmede bakıldığında öncelikle papiller mukozal katlantılar dikkati çeker. Bu papilları döşeyen hücrelerde hücre tabakası sayısında artış, polarite kaybı, bazaldan süperfisyel tabakalara kadar matürasyonun kaybı ve aralarda dev hücrelerin varlığı gözlenir. Tümörü oluşturan hücrelere daha yakından bakıldığında nükleer kalabalıklaşma, artmış nükleus/stoplazma oranı, belirgin nükleol, kümelenen kromatin ve artmış sayıda mitoz izlenir. Bu özellikleriyle normal ürotelyumdan ayırt edilmektedir. Bunlar arasında en anlamlı kriterler hücre tabakası sayısında artış, polarite kaybı ve nükleol belirginliği, kromatin kümelenmesi gibi özelliklerdir [8]. İnfiltratif ürotelyal karsinomun spesifik histolojik özelliği yoktur, büyük hiperkromatik nükleuslu, geniş amfofilik sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu infiltratif koheziv adalar ile karakterizedir [4, 12]. Adaların çevresinde palizatlanmalar olabilir. Nükleol sayısı ve büyüklüğü farklılık gösterebilir. Bizar ve multinükleer özellikte oldukça pleomorfik tümör hücreleri bulunabilir [87]. Mitoz sıktır ve atipik mitozlar da görülebilir [4]. İnvaziv adalar çevresindeki desmoplastik stroma malign iğsi komponent izlenimi oluşturabilir. Çoğu vakada stromada bir kısmını plazma hücrelerinin oluşturduğu inflamatuvar hücreler bulunabilir. İnflamasyon genellikle fokal ve hafiftir ancak bazen çok şiddetli ve yaygın olabilmektedir. Yine nötrofil ve eozinofiller de tümöre eşlik edebilir [4, 12]. İnfiltratif tümör adaları çevresinde retraksiyon kleftleri bulunabilir ve bu vasküler invazyonu taklit eder. Skuamöz ve glanduler differansiasyon odakları sıktır ve raporda mutlaka belirtilmelidir [4, 84, 88, 89]. Nadiren mukoid sitoplazmik inklüzyonlar görülebilir [4]. Bu tümörlerin düşük ya da yüksek dereceli olarak sınıflandırılması; nükleer anaplazi ve bazı arkitektürel bozuklukların derecesine bağlıdır [38, 90]. Bazı vakalar ise çok daha sakin sitolojik özellikler gösterebilmektedirler [4, 91].

2.7.3. İNFİLTRATİF ÜROTELYAL KARSİNOMA VARYANTLARI

2.7.3. 1.Skuamöz Diferansiyasyon Gösteren Ürotelyal Karsinoma

Tüm mesane tümörleri içinde % 21 oranında görülmektedir. Skuamöz diferansiyasyonu intersellüler köprüler veya keratinizasyon belirlemektedir. Sıklığı tümörün derecesi ve evresine bağlı olarak artış göstermektedir [4, 90]. Skuamöz komponent oldukça değişken yoğunlukta olup bazı olgularda ürotelyal komponent sadece in situ karsinoma şeklindedir. Skuamöz hücreli karsinoma tanısı sadece; beraberinde skuamöz hücreli karsinoma in situ alanları da içeren ve tipik ürotelyal karsinoma komponenti içermeyen olgulara verilmelidir. Çünkü yüksek grade'li ürotelyal karsinomlarda da fokal skuamöz hücreli değişiklik sıktır [12]. Bu varyantın prognozu ve KT' ye yanıtı genellikle kötüdür [4, 81, 92].

2.7.3. 2.Glandüler Diferansiyasyon Gösteren Ürotelyal Karsinoma

Glandüler diferansiyasyon mesane ürotelyal karsinomlarının yaklaşık %6' sında bulunmaktadır. Glandüler diferansiyasyon tanısı verebilmek için gerçek glandüler boşlukların varlığı gösterilmelidir. Tübüler veya enterik glandlar genellikle müsin sekresyonu yapar. Taşlı yüzük hücreleri ya da mukus içinde yüzen hücrelerden oluşan kolloid ve müsinöz paternler olabilmektedir. Tipik ürotelyal karsinomlarda % 14-63 oranında intrasitoplazmik müsin içeren hücreler bulunur. Bunlar glandüler diferansiyasyonu göstermemektedir. Glandüler diferansiyasyonun prognostik önemi bilinmemektedir. Ürotelyal karsinomlarda glandüler diferansiyasyon skuamöz diferansiyasyondan daha az oranda izlenir [4, 92]. Adenokarsinom terimi sadece glanduler diferansiyasyon gösteren tümörler için kullanılır [84]. Miks ürotelyal ve glanduler differansiyasyon gösteren tümörler bu başlık altında sınıflandırılmalıdır [93] ve oranı belirtilmelidir[4].

2.7.3.3.Trofoblastik Diferansiyasyon Gösteren Ürotelyal Karsinoma

Yüksek gradeli ürotelyal karsinomalar sıklıkla immünohistokimyasal seviyede beta-human koryonik gonadotropin (β -HCG) ve diğer plasental glikoproteinleri ekspresse edebilir ya da sinsityotrofoblastik

dev hücre içerebilirler [94-97]. Bu hormon sekretuar granüllerde depolanmadığı için dokuda nadiren gösterilebilmektedir, genelde kanda tespit edilebilmektedir [12, 92]. Mesane kanserli hastaların serumunda %10- 30 oranında β -HCG saptanmaktadır. Yaygın hastalığı olan bireylerde ise bu oran %50' nin üzerindedir [12].

2.7.3. 4. Nested varyant Ürotelyal Karsinoma

Oldukça agresiv bir tümördür. Bugüne kadar 50' den az vaka tanımlanmıştır [98-100]. Daha çok erkeklerde görülür [98]. Yüzeyel ve derin kısımlarda farklı patern gösteren bir tümör grubudur. Yüzeyel biyopsilerde ve TUR materyallerinde uniform yapıda tümör hücrelerinin oluşturduğu, arada tübül yapıları içerebilen yuvalanmalar izlenebilmektedir. Hücre yuvaları arada az miktarda stroma bırakarak, birbirlerine yakın yerleşim göstermektedirler. Lamina propriyayı infiltre eden Brunn nest adalarını andırır. Bazı hücrelerde pleomorfizm ve nükleol belirginliği izlenebilmektedir. Lezyona eşlik eden papiller bir tümör veya karsinoma in situ alanlarının bulunması nadirdir. Tümörün derin kısımlarında belirgin sitolojik atipinin eşlik ettiği infiltratif patern gözlenmektedir. Kas invazyonu sık gelişir ve klinik olarak agresiv seyreden tümörlerdir [4, 81, 92].

2.7.3. 5. Mikrokistik Varyant Ürotelyal Karsinoma

Bu varyantta izlenen mikrokistler 1- 2 mm çapında, yuvarlak-oval şekilli, nekrotik materyal ya da soluk pembe sekresyonla dolu kistlerden oluşmaktadır. Kistlerin döşeyici epiteli yoktur ya da düzleşmiş ürotelyal hücreler ile döşelidir. Mikrokistik varyantın prognostik önemi yoktur [41, 62, 73]. Ayırıcı tanıda sistitis sistika, sistitis glandularis ve nefrojenik adenom akla gelmelidir [4, 12].

2.7.3. 6. Mikropapiller Varyant Ürotelyal Karsinoma

Ürotelyal karsinomların % 0,6- 1' ini oluşturan bu varyant erkeklerde 5 kat fazla görülmektedir. Tanı anında %95' inde kas invazyonu saptanmaktadır. Olguların %50' sinden fazlasında karsinoma in situ

alanları eşlik etmektedir. Tümörün yüzeyel ve invaziv alanları farklı yapısal özellikler göstermektedir. Yüzeyel kısımlarda fibrovasküler bir sap içermeyen filiform uzantılar şeklinde mikropapiller patern izlenirken, invaziv ve metastatik odaklarda küçük hücre yuvalanmaları dikkati çekmektedir. İnvaziv ve metastatik odaklardaki tümör hücrelerinin vasküler invazyonu andıran laküner boşluklar içinde gözlenmesi invaziv mikropapiller karsinomun son derece karakteristik bir bulgusudur. Tümör hücrelerini çevreleyen bu boşluklar endotel benzeri yassılaştırmış içi hücrelerle döşeli olabilir. Bu tümörler yüksek grade'li ve ileri evre tümörler olup sıklıkla vasküler invazyon göstermektedirler. Psammom cisimleri çok nadir görülür [4, 81, 92].

2.7.3. 7. Lenfoepitelyoma Benzeri Ürotelyal Karsinoma

Mesanenin oldukça nadir olarak gözlenen bu tümörü nazofarenksin lenfoepitelyomasını andırır. Bugüne kadar 40' tan az vaka tanımlanmıştır [101,102]. Bazı araştırmacılar tarafından "indiferansiye karsinoma" adı altında tanımlanmaktadır ve mesane kanserinin agresiv bir varyantı şeklinde kabul edilmektedir. Epstein-Barr virus (EBV) ile ilişkisi gösterilememiştir. İmmunfenotipik bulgular ürotelyumdan köken aldıkları görüşünü desteklemektedir. Büyük çoğunluğunda tanı konduğunda kas invazyonu mevcuttur. İnvaziv özelliklerine karşın metastaz riski düşüktür. Histopatolojik olarak iri, veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü tümör hücrelerinin oluşturduğu hücre kordonları ve sinsityal yapılardan meydana gelmektedir. Çok sayıda mitoz izlenebilir. Tanı için yaygın lenfositik infiltrasyon şarttır. Lenfositler yanı sıra plazma hücreleri ve eozinofillere de rastlanabilmektedir. Klasik ürotelyal karsinomlara eşlik eden fokal lenfoepitelyoma benzeri karsinomla KT' ye ileri derecede duyarlı tümörlerdir [41, 62, 73].

2.7.3.8. Lenfoma Benzeri ve Plazmositoid Varyant Ürotelyal Karsinoma

Ürotelyal karsinomanın lenfoma benzeri ve plazmositoid varyantında malign hücreler lenfoma veya plazmositomun malign hücrelerini

andırırlar. Bu varyantın hücresel özellikleri gevşek veya miksoid stromada tek tek dağılan malign hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Tümör hücreleri berrak veya eozinofilik stoplazmalı olup büyük ekzantrik yerleşimli hiperkromatik nükleuslu ve küçük nükleollüdür. Hemen hemen tüm olgularda beraberinde klasik yüksek gradeli ürotelyal karsinoma komponenti izlenmektedir. Sadece 10'dan az vaka tanımlanmıştır, bu nedenle de prognozu hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır [41, 62, 73].

2.7.3.9.Sarkomatoid Varyant Ürotelyal Karsinom (heterolog elemanlarla birlikte veya değil)

Ürotelyal karsinomun sarkomatoid varyantı histolojik veya immunhistokimyasal olarak epitelyal ve mezenkimal diferansiyasyon gösteren tüm bifazik tümörler için kullanılmalıdır ve heterolog elemanların varlığı veya yokluğu belirtilmelidir. Daha önceki karsinoma uygulanan RT ve siklofosfamid [65] tedavisi sonrası yaygın olarak gözlenmektedir. Makroskobik olarak sarkom benzeri infiltratif görünümü karakteristiktir. Mikroskobik olarak sarkomatoid karsinoma değişik derecelerde ürotelyal, glandüler ve küçük hücreli karsinom komponentleri eşlik etmektedir. Olguların bir kısmında belirgin miksoid stroma bulunur. Mezenkimal komponent sıklıkla indifferansiye içsi hücreli neoplazmdır. En yaygın heterolog komponent osteosarkom olup kondrosarkoma, rabdomyosarkoma, leiomyosarkoma, liposarkoma, anjiosarkoma da gözlenebilmektedir [41, 62, 72].

2.7.3. 10. Osteoklast Tipi Dev Hücreler İçeren Ürotelyal Karsinoma

Seyrek olarak yüksek grade'li ürotelyal karsinomlar stromal orijinli osteoklast türü dev hücreler içerebilirler. Bu hücreler belirgin olduğunda “osteoklast türü dev hücreli karsinoma” olarak tanımlanmaktadır. Akciğerin dev hücreli karsinomunu

anımsatmaktadır [41, 62, 73]. Bazı vakalarda dev hücreler o kadar yoğun olur ki kemiğin dev hücreli tümörü akla gelir [103].

2.7.3. 11.Lipid hücreli (lipoid) Ürotelyal Karsinoma

Çok nadir olarak ürotelyal karsinom lipid içerebilir ve lipidden dolayı bu genişlemiş tümör hücreleri taşlı yüzük hücreli adenokarsinomayı taklit edebilir. Liposarkom ve taşlı yüzük hücreli karsinom ayırıcı tanıda aklıda tutulmalıdır [4].

2.7.3. 12. Clear hücreli Ürotelyal Karsinoma

Glikojenden zengin stoplazma içeren şeffaf paternde hücrelerin bulunduğu ürotelyal tümördür [104, 105]. Fokal ya da yaygın olabilir. Mesanenin clear hücreli karsinomunun ayırıcı tanısında böbrek ve prostatın metastatik karsinomu aklıda tutulmalıdır. Bu patern sıklıkla az differansiye tümörlerde karşımıza çıkmaktadır [4].

2.7.3. 13. Undiferansiye Ürotelyal Karsinoma

Bu kategoriye diğer grupların içine girmeyen tümörler alınmaktadır ve oldukça nadir gözlenmektedirler [4].

2.7.4.Evreleme (TNM 2004)

2.7.4.1. T katagorisi

Mesane karsinomunun klinik ve patolojik evrelemesi hastalara uygulanacak tedavinin seçiminde önemlidir. Mesane kanseri klinik olarak yüzeysel ve invaziv kanser olarak ayrılmaktadır. Yüzeysel kanserler mesanenin muskularis propriasını invaze etmeyen tümörleri (evre Ta, TIS ve T1) içerirken, invaziv kanserler muskularis propria ve ötesine invaze tümörleri içermektedir (evre T2, T3, T4). Bu nedenle patolojik evrelemede en önemli aşama, muskularis proprianın invaze olup olmadığını tespit etmektir [106]. Sistoskopi evreleme işleminde sınırlı bir yere sahiptir [107, 108]. İnvazyonun derinliğini saptamak için görülebilir tüm lezyonlarda TUR yapmak evreleme açısından

faydalı olur [4]. Kası infiltre eden her tümör muskularis propriya invazyonu olarak değerlendirilmemelidir. Çünkü lamina propriyada silendirik küçük kas demetleri bulunabilir (muskularis mukoza) [109]. Aynı şekilde tümörün yağ tabakasını infitre etmesi her zaman ekstrasvesikal yayılım olduğu anlamına gelmez. Mesanenin herhangi bir katında yağ dokusu bulunabilir [110]. T kategorisini değerlendirmede yardımcı görüntüleme tekniklerinin (CT, MR ve PET) yeri oldukça kısıtlıdır [111-113]. Lamina propriya invazyonu bazı araştırmacılar tarafından muskularis mukozaya göre alt evrelere ayrılmaktadır. Buna benzer olarak milimetrik ölçüm de önerilmiştir. Lamina propriya invazyon derinliği de olguların seyrini olumsuz etkilemektedir.[4]

2.7.4.2.N kategorisi (Bölgesel lenf nodu kategorisi)

Aort bifürkasyonuna kadar pelvik lenf nodu örneklemesi tedavi açısından önemlidir [4]. ‘N’ evrelemesi için lenf nodunun BT eşliğinde ince iğne biyosisi ile örneklenmesi ile ilgili raporlar bildirilmiştir [114]. İnvaziv tümörlerin % 25’ inde pelvik zincirde lenf nodu metastazı bulunmaktadır [11].

M kategorisi (Uzak metastaz evrelemesi)

Kas invaziv tümörlerde akciğer, karaciğer metastaz açısından araştırılmalı ve semptomatik olgularda kemik sintigrafisi yapılmalıdır. T1 olgularda sistektomi öncesi M evrelemesi yapılmalıdır [4].

Tablo 5. Ürotelyal Karsinomun Evrelemesi (TNM 2004) [4, 12, 115]

T-Primer tümör	N-Bölgesel lenf nodları	M-Uzak metastaz
TX: Tümör değerlendirilmedi	Nx: Lenf nodu değerlendirilemedi	Mx: Metastaz değerlendirilemedi
T0: Primer tümör bulgusu yok	N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok	M0: Uzak metastaz yok
Ta Noninvaziv papiller karsinom	N1: 2 cm ya da < 2cm tek lenf nodu	M1: Uzak metastaz var.
Tis: Karsinoma in situ: flat tümör	N2: 2-5 cm arası boyutlarda tek lenf nodu ya da 5 cm'den küçük multipl metastaz var	
T1: Subepitelyal bağ dokuda tümör var	N3: Boyutu 5 cm'den büyük lenf nodu metastazları var	
T2: Kas invazyonu var T2a: Yüzeysel kas invazyonu T2b: Derin kas invazyonu		
T3: Perivezikal yağ doku invazyonu T3a: Mikroskopik invazyon T3b: Makroskopik invazyon		
T4: Prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar yapılarından herhangi birine invazyon T4a: Prostat, uterus ya da vajina invazyonu T4b: Pelvik duvar ya da abdominal duvar invazyonu		

Tablo 6. Ürotelyal Karsinomun Evrelemesi (TNM 2004)

EVRE 0a	Ta	N0	M0
EVRE 0is	Tis	N0	M0
EVRE I	T1	N0	M0
EVRE II	T2a,b	N0	M0
EVRE III	T3a,b	N0	M0
	T4a	N0	M0
EVRE IV	T4b	N0	M0
	Herhangi bir T	N1, N2, N3	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.7.5. Prognostik Faktörler

1- Evre: Mesane kanserinde en önemli prognostik faktördür. Sadece lamina propria invazyonu olan tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı % 75’ ten fazla iken, muskularis propria invazyonunda % 40’ a, perivezikal yağ doku invazyonunda % 20’ ye düşmektedir [116]. Ancak pT1 tümörlü hastaların prognozu çok değişken olmaktadır. Bu nedenle pT1 tümörler için alt evrelendirme çalışmaları sürdürülmektedir. İnvazyonun muskularis mukoza üstüne veya altına olması ya da invazyon derinliğinin mikrometrik olarak ölçülmesiyle yapılan alt evrelendirmenin prognostik açıdan yararlı olabileceği yönünde bilgiler bulunmaktadır [117, 118]. Mikrometrik ölçüm ise sadece vertikal kesitlerde yapıldığı zaman doğru sonuçlar vermektedir. Bu nedenlerle bu alt evreleme henüz yeni sınıflamalarda yerini almamıştır. WHO/ISUP da alt evrelemeyi önermemektedir [4]. Doğru evreleme hastaların tedavisi açısından da çok önemlidir. Muskularis propriaya invaziv olmayan tümörlerde başlangıç tedavisi TUR iken, derecesine bakmaksızın kas invazyonu gösteren tümörlerde en iyi tedavi radikal sistektomidir [116, 119].

2- Lenf nodu tutulumu: Kötü prognoz işaretidir. Hastalarda özellikle de birkaç lenf nodu tutulumu varsa, uzun süreli sağkalım oranı 0'a yakındır [12].

3- Mikroskopik grade: Grade I ve Grade II tümörlerin çoğu yüzeysel olup, Grade III ve Grade IV tümörler sıklıkla derin invazyon yaparlar. Grade evreden bağımsız değerli bir parametredir [12, 120]. Tümör grade'i kasa invaziv karsinoma ilerlemede en önemli prognostik biyolojik göstergedir [121]. Sadece lamina propria invazyonu gösteren tümörler (pT1) yüksek veya düşük grade'li özellikler taşıırken, kas veya daha derine invazyon gösteren tümörler genellikle yüksek grade'lidir [12]. PUNLMP olgularında nüks % 33 oranında gözlenir ve progresyon çok nadirdir. LGPUC 'da nüks % 64 oranında, progresyon ise % 10,5 oranında izlenir. HGPUC' da ise nüks olguların % 56,4'ünde izlenir ve progresyon riski % 27'dir [119].

4- Yaş: Hayatın ilk iki dekadında görülen tümörler genellikle iyi differansiye, invazyon yapmayan ve çok iyi prognoza sahip tümörlerdir [12]. Bir çalışmada 40 yaşın altındaki hastalarda daha tümörün daha az agresiv olduğu saptanmıştır [122].

5- Lokalizasyon: Mesane boynundaki tümörler daha kötü prognozludur. Mesane kubbesindeki tümörler yüksek grade'li olma eğiliminde iken; lateral duvar ve üreterik orifis tümörlerinin düşük grade'li olma eğilimleri vardır [12].

6- Tümör dışı mesane mukozasındaki anormallikler: Ana tümör kitlesinden uzaktaki, küçük tümör odakları veya displastik değişiklikler yüksek rekkürens oranı ile ilişkilidir [10, 12].

7- Vasküler invazyon: Lenf damarı ya da kan damarı invazyonu yüksek rekkürens ile ilişkili bulunmuştur. Şüpheli vakalarda vasküler invazyon faktör 8, CD 31 ve CD34 kullanılarak bakılabilir [10, 12, 120].

8- Tümör kenarı tipi ve inflamatuvar cevap: Lenfositik reaksiyonun izlenmediği infiltratif tümörler daha kötü prognozludur [10, 12].

9- Tümörü infiltre eden lenfositler: Tümörü infiltre eden lenfositlerin yoğunluğu tümör grade'i ve Ta-T1 olan tümörlerde progresyon ile ilişkili olarak bulunmuştur, ancak bu ilişki çok değişkenli analizler ile gösterilememiştir [12].

10- Tümör boyutu: Evre II tümörlerde, tümör boyutu; metastaz riski ve sağkalım açısından derin kas invazyonuna göre daha önemli bilgi vermektedir [9]. Tümör boyutu tümör invazivliğini etkiler. Tümör boyutu 5 cm baz alınarak yapılan bir çalışmada muskularis propria invazyonu 5 cm'den büyük olan tümörlerde invazyon oranı 4 kat fazla bulunmuştur [120]. Bir başka çalışmada ise tümör boyutu 3 cm' den büyük olan tümörlerde rekürrens ve progresyon riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir [10].

11- Mikrodamar yoğunluğu: Bağımsız prognostik gösterge olduğu iddia edilmiştir ancak halen tartışmalıdır [9].

12- Kan grubu antijenlerinin durumu: ABH ve Lewis kan grubu antijenleri (Lea, Leb ve Ley) normalde ürotelyal mukozasında vardır. Lewis X antijeni normal yetişkin ürotelyumunda yoktur, bazen şemsiye hücrelerinde görülebilir. Ürotelyal hücrelerde malign transformasyon görülmesi, ABH kan grubu antijenlerinin kaybı ve yükselen Lewis X (Lex) antijen ekspresyonu ile ilişkilidir. Bununla beraber ABH antijen delesyonu tümörlerde yüksek rekürrens oranı ve invaziv mesane tümörü gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [123, 124]. Lewis antijenleri normalde ürotelyal mukozada bulunur ve eksprese edilir, ama tümörlerde azalır ya da kaybolur. Bu azalma immünohistokimyasal olarak değerlendirilebilir. Lewis antijen kaybı agresiv gidişat ve artmış rekürrensle ilişkili bulunmuştur [10, 12].

13- DNA ploidi: Bu parametre flow sitometri ya da sitotekniklerle tespit edilebilir. İdrarda flow sitometri değerlendirmesi sellüler DNA'nın ölçümü şeklindedir. Yüksek grade'li ürotelyal karsinomlarda veya in situ karsinoma varlığında idrarda anöploid hücre popülasyonu saptanabilir. Diploid hücrelerin varlığı genellikle düşük grade'li ve düşük evreli tümörlerde izlenir ve bu tümörler daha iyi prognozludur. Flow sitometri ile özellikle karsinoma in situ veya yüksek grade'li ürotelyal karsinomlu hastalarda %80- 90 oranında doğru

sonuç alınır. Bazı çalışmalarda DNA ploidi ile mikroskopik grade ve klinik gidişat arasında yüksek korelasyon gözlenmiştir [12, 57, 58, 125].

14- Hücre proliferasyonu: Yüksek mitoz sayısı ya da yüksek S fraksiyonunun bağımsız prognoz göstergesi olduğu gösterilmiştir [12]. Hücre proliferasyon markerleri tümör grade'i ile korele olup evre ile korele değildir [12, 60, 126].

15- Kromozomal aberasyonlar: Y kromozomu kaybında ve 1. ile 17. genlerin polizomisinin izlendiği tümörlerin daha ileri grade veya evreye ilerleyebileceği saptanmıştır [12, 127].

Bu faktörler günümüzde mesane kanserinin prognozunu değerlendirmede önemli bilgiler sağlamaktadır. Fakat yeni yapılan çalışmalarda mesane tümörlerinin prognoz ve klinik seyrini değerlendirmede daha objektif veriler sağlayabileceği düşünülen, hücre siklus ve apoptozis mekanizmaları ile ilişkili faktörler, tümör supresör genler, onkogenler, anjiyogenez ilişkili faktörler, ekstrasellüler matriks adezyon molekülleri gibi yeni belirleyiciler üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir [128, 129].

2.7.6. İmmünohistokimyasal özellikler

İmmünohistokimyasal olarak mesane tümörleri çeşitli keratinleri ekspres ederler. Basal hücreler, transizyonel hücreler ve varsa umbrella hücrelerini boyama durumlarına göre değerlendirilmelidirler [130, 131].

CK20: Yüksek dereceli tümörlerde diffüz ve güçlü bir boyanma paterni gösterir [132].

CK8 ve 18: Tümör ve stroma arasında yüzeyde artmış ekspresyonu saptanır. CK18 sıklıkla yüksek dereceli tümörlerde ekspres edilir [133].

Trombomodulin ve üroplakin: Kullanışlı 2 yeni belirteçtir [134]. Trombomodulin çok sensitiftir ancak spesifik değildir. Üroplakin ise spesifitesi yüksek, sensitivitesi düşük bir belirteçtir [135-138].

CEA, cathepsin B (sıklıkla yüksek dereceli tümörlerde), Ca19- 9, CD15 (Leu-M1), CD10, fascin- 1 (yüksek dereceli tümörlerde), survivin, plasental S100

protein, GATA- 3, androjen reseptörleri ve şaşırtıcı olarak TTF- 1 mesane tümörlerinde kullanılan diğer belirteçlerdir [139-148].

C-erbB2' nun artmış ekspresyonu grade 2 tümörlerde %10, grade 3 tümörlerde %60, adenokarsinomlarda %100 olarak saptanmaktadır [149, 150].

Bazı tümörlerde HCG, human plasental laktojen SP- 1, özellikle pleomorfik alanlarda olmak üzere ekspresse edilirler ve bu ekspresyon tümörde trofoblastik diferansiasyon olmasa da görülebilir [12, 94].

AgNOR; ürotelyal karsinomların çoğunda yüksek olarak saptanmıştır. Ancak inflamatuvar, displastik ve neoplastik epiteldeki değerlerin overlapping göstermesi bu belirtecin kullanımını kısıtlamaktadır [151].

Ayrıca bazal lamina komponenti olan laminin ekspresyonu ile erken stromal invazyon saptanmaktadır [12,152].Yine Tenascin ekstrasellüler bir matriks proteindir, yüksek gradeli tümörlerde pozitif saptanabilir [153].

2.7.7. Hücre Korunması ve İletişimden Sorumlu Mediyatörler

MUC1: Musinler meme, gastrointestinal, respiratuvar ve ürogenital bölge gibi çeşitli benign ve malign epitelyal hücre tipleri tarafından ekspresse edile heterojen özellikte, çok sayıda tekrarlayıcı bölgeler, özellikle de glikolize serin ve treonin, içeren geniş bir glikoprotein ailesidir [5]. İki ana gruba ayrılırlar; membran ile çevrili olanlar; MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC12, MUC13 ve MUC17, sekresyon ya da jel formunda olanlar; MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6 [154, 155]. Hepsi genel yapısal özellikler taşır ancak çift tekrarlayıcı pepdit düzeyinde farklılık gösterirler [156]. Çözünebilen serbest müsin mukusun majör glikoprotein komponentidir ve çoğu epiteli çevreler. MUC1 gibi çözünmeyen müsinler ise sitoplazmik membran ile ilişkilidir ve hücre korunması ve etkileşiminde önemli rol oynarlar [5]. MUC'ların koruma ve bariyer oluşturma gibi çeşitli fonksiyonları vardır [157]. Mesanede MUC proteinleri ürotelyal hücreler ile ürin arasında bariyer oluşturur. Böylelikle ürotelyal hücreleri üriner pH ve osmolarite değişikliklerine karşı koruyucu fonksiyon üstlenirler. Dahası intakt bir MUC tabakası bakterilerin ve üriner kristallerin adezyonunu engeller

[158]. MUC1 insanlarda MUC1 geni tarafından kodlanır ve hücre yüzey ilişkili müsin 1 (MUC1) ya da polimorfik epitelyal müsin (PEM) olarak bilinmektedir [26]. MUC1; 120- 225 kDa ağırlığında, glikolize olduğu zaman ise 250- 500 kDa ağırlığına çıkabilen bir kor protein içermektedir. Hücre yüzeyi boyunca 200- 500 nm'lik bir alanı kaplamaktadır [159]. Bu protein pek çok epitelin apikal yüzeyine transmembran parça ile tutunmaktadır. Bu transmembran parçaya bağlı bir de SEA kısmı bulunur ki bu parça geniş ekstrasellüler kesimin serbest kalmasını sağlayan bir bölüm içerir. Müsinin bu ayrılma işemi ise "sheddase" enzimi tarafından yürütülür [160]. Ekstrasellüler parça; değişken sayıda birbiri ardına tekrarlanmalar gösteren 20 aminoasitten oluşur. Bu tekrarların sayısı ise herbiri birbirinden farklı olmak üzere 20- 120 arasında değişir. Bu tekrarların çoğunluğunu o-glikolizasyonun oluşmasına neden olan serin, treonin ve prolin artıkları oluşturur [159].

Bu genin farklı izoformlarını kodlayan birçok alternatif transkript varyantı bildirilmiştir ancak sadece bazılarının yapısı tam anlamıyla belirlenebilmiştir, MUC1 endoplazmik retikuluma iki farklı bölge ile bağlanmıştır. Bir tanesi; transmembran bölüm içeren sitoplazmik kuyruk ve diğeri de ekstrasellüler parçadır. Bu bağlanma non-kovalant bağlanma şeklinde olmaktadır [161]. Bu non-kovalant bağ üre, yüksek oranda tuz ya da düşük ph ile yıkılmaz. Sodyum dedosil sülfat ile maruziyet subünitlere ayrılmaya neden olur [162]. MUC1; patojenleri bağlayarak koruyucu bir fonksiyon üstlenir ve ayrıca hücrede sinyal iletiminde görevi vardır [163, 164]. Overekspresyonu, hücre içi anormal lokalizasyonu ve glikolizasyondaki değişiklikler kanser gelişimi ile ilişkilidir [27]. MUC1 hücre ölümünü durdurarak ve invazyon gelişimine olanak sağlayarak kanser oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Hücre ölümünü duraklatması p53 üzerinden olmaktadır. MUC1'in sitoplazmik uzantısı p53 ile bağlanır ve p53'ün tepki elemanı olan p21'i aktive eder. P21'in aktivasyonu ile p53 aracılı hücre siklusu artar ve yine p53 aracılı apoptozis engellenir [28]. Bunun dışında MUC1 'in fibroblastlarda overekspresyonu "Akt"ın fosforilizasyonun arttırır. Akt'ın fosforilizasyonu ise Bcl-2 aracılı ölüm yolağını aktive eder [165]. Kanser hücrelerinde artmış MUC1, beta-katenin

yolu ile kanser invazyonunun gelişimini hızlandırır, böylece epitelyal-mezenkimal transizyon gerçekleşir ve metastaz oluşumu artar [166, 167].

MUC1; aslında EMA (Epitelyal Membran Antijen) ile özdeş olarak kabul edilir [5]. MUC1 apoproteininin farklı epitoplarını gizleyen glikolizasyon farklılığından dolayı MUC1 (klon CD227 ve Ma696) ve EMA (klon E29) farklı yoğunluk ve lokalizasyon gösterirler. Bu nedenle de özdeşten çok benzer kabul edilirler [168, 169]. MUC 1'in overekspresyonu kolon, meme, akciğer, over ve pankreas kanseri ile ilişkilidir [170]. Ürotelyumda MUC1 (Ma695) ekspresyonu ile ilişkili çalışmalar ise oldukça azdır [29, 30]. MUC1 'in up-regülasyonu ve anormal glikolizasyon tümör invazyonu ve metastaz potansiyeli ile ilişkili olmaktadır [171]. MUC1 pozitifliği daha çok invaziv ürotelyal karsinomda saptanmaktadır [31]. İmmünohistokimyasal çalışmalarda MUC1 normal üreterde umbrella hücrelerinin apikal membranında boyanma gösterirken ürotelyal karsinomlarda evre ve dereceye bağlı olarak tüm ürotelyal hücre tabakasında sitoplazmik ve membranöz boyanma elde edilmiştir [172]. Bunun yanı sıra böbrek, prostat gibi diğer ürolojik malignitelere de MUC1 ekspresyonu saptanmaktadır [173, 174]. Yine aynı şekilde noninvasiv papiller ürotelyal neoplaziler ile MUC1 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren literatürlerin sayısı oldukça azdır [30, 175]. MUC1'in PUNLMP ve noninvaziv LGPUC ayırıcı tanısında net histolojik ayırım yapılamadığı zaman yardımcı bir belirteç olduğunu savunan çalışmalar vardır [5]. Bu ayırım boyanma yoğunluğundan çok paterne göre yapıldığında anlamlı sonuçlar elde edilmektedir [5]. Son zamanlarda yapılan pek çok çalışmada MUC1; kanser immünoterapisinde (özellikler prostat, meme ve akciğer kanseri) hedef epitop olarak kullanılmıştır [176].

2.7.8.Moleküler Genetik Özellikler

Ürotelyal karsinom gelişmelerinde birbirinden bağımsız iki yolak vardır ancak bu iki yolak nadiren aynı anda gelişebilir [177, 178]. Bu yollardan bir tanesi; düşük dereceli papiller ürotelyal neoplazi (PUNLMP ve noninvaziv LGPUC' u içerir) gelişimine neden olan yolaktır ki sıklıkla lokal rekürrenslerle karakterizedir, nadiren noninvaziv HGPUC ve infiltratif ürotelyal

karsinomaya progrese olabilirler. Bu düşük dereceli papiller ürotelyal neoplazi gelişiminde RAS-MAPK yolağı aktive olur ve bu yolağın aktivasyonu sonucu %60- 80 oranında fibroblast büyüme faktör reseptör (FGFR) geni veya %15-30 oranında HRAS geni aktivasyonu gerçekleşir [12]. Bunun dışında; erken evre mesane kanserlerinde kromozom 9 delesyonu tek genetik anormallik olabilir ve bu ürotelyal kanser gelişiminin başlangıcında sorumlu olabilir [15, 24, 25]. Kromozom 9 delesyonunun tümör baskılayıcı rolü olan genlerin kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [179, 180]. Yalnızca kromozom 9 delesyonu gösteren tümörler progresyon göstermezler. Ancak ek olarak p53 defekti gibi diğer gen anormallikleri de eklenirse progresyon için potansiyel kazanmış olur [15]. İkinci yolak daha nadirdir, karsinoma in situ ve infiltratif ürotelyal karsinoma ile represente olurlar. Karsinoma in situ'nun infiltratif karsinoma progresyonuna neden olabilmektedir [12]. Ürotelyal karsinoma in situ genellikle %70 oranında TP53, %37 oranında RB, %35 oranında PTEN tümör supressör genlerinde mutasyon veya delesyon göstermektedir. Sıklıkla kromozom 9 delesyonu da eşlik edebilir. İnfiltratif ürotelyal karsinomda da benzer değişiklikler görülür ve ek olarak 3qDel, 5qDel, 6qDel, 10qDel, 11qDel ve 18qDel gibi genetik farklılıklar da gözlenebilmektedir [12]. Üçüncü bir yolağın olup olmadığı hakkında net bilgiler yoktur ve bu yolağın flat displazi yada düşük dereceli papiller neoplazilerden transformasyon gösteren HGUC ve pT1 karsinomu kapsadığı düşünülmektedir. Yine bu yolakta da sıklıkla 9pDel ve ilaveten p16'yı kodlayan CDKN2A(INK4A) geninin delesyonu gözlenmektedir. Bu yolakta da FGFR3 ve TP53 mutasyonları olabilmektedir [12]. Mesane kanser patogenezinde mutasyona uğrayan genleri tek tek gözden geçirecek olursak öncelikle bu genleri tümör supresör genler ve onkogenler olarak iki grupta değerlendirebiliriz. Protoonkogenler normal hücrel genlerdir, onkogenler olarak aktive edildiklerinde büyüme ve differansiasyon yollarının disregülasyonuna yol açarak neoplastik transformasyon olasılığını arttıırırlar. Tümör supresör genler de normal hücrel genlerdir ancak protoonkogenlerin tersine inaktive olduklarında neoplastik transformasyon gibi benzer bir sonuca neden olurlar [181].

2.7.8.1. Tümör supressör genler: p53, Rb ve CDKN2

2.7.8.1.1. P53

P53 geni hücre proliferasyonunun regülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Normal p53 fonksiyon kaybının, invitro olarak hücre transformasyonu ile in vivo olarak da neoplazmların gelişimi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür [182]. Wild-tip p53 geni, insan 17. Kromozomunun kısa kolunda yer alır, yaklaşık 20 kb uzunlukta DNA'ya sahiptir ve insan kanserlerinde en sık değişikliğe maruz kalan genlerdir [181, 183-186]. Bu gen 11 egzondan oluşmaktadır. P53 geninde 2- 11 egzonlar arasında kalan genetik şifre 393 aminoasitten oluşan 53kDa'luk fosfoproteinden meydana gelen yapıyı kodlar ve dört adet majör fonksiyonel bölüm içerir [182, 186]. N-terminali bir transkripsiyonel aktivasyon parçasıdır (aminoasitler 1- 42) ve p53'ün fonksiyonel bölgesi bu kısımdır. Bu bölgeyi Pab 240 monoklonal antikor tanıır. Ayrıca transkripsiyonel transaktivatör özelliğe sahip Pab 1801, Pab 242, Pab248, Do-1, Do-7 monoklonal antikorları da bu bölgeyi tanıyabilir. C- terminal bölgesi ise bir oligomerizasyon parça ve bir regülatör parçayı içermektedir [183, 185]. P53 geninin geçmiş yıllar içerisinde, hücre siklus kontrolü, DNA tamiri, genom stabilitesi, programlı hücre ölümü, diferansiasyon ve anjiogenezinde bulunduğu çok çeşitli hücresel olaylarda anahtar role sahip olduğu gösterilmiştir [183, 187, 188]. Ayrıca p53; memeli hücrelerinde DNA hasarına cevapta majör role sahiptir [183].

Wild Tip p53: Yaklaşık 6- 20 dakika gibi çok kısa bir yarı ömre sahip olması ve hemen enzimatik parçalanmaya uğraması nedeniyle, wild tip (W1) p53 normal ve transforme olmamış hücrelerde tespit edilebilir miktarlarda birikmez [182, 189]. Ancak pek çok missense mutasyon p53 proteinin yarı ömrünü uzatan değişiklikleri indükler. Mutasyonlar sonucunda proteolize dirençli özellik kazanır ve yarı ömrü uzar. Böylece transforme hücrelerde çoğu nükleusta olmak üzere hem nükleusta hem de stoplazmada mutant p53 birikimi olur. Wild tip p53,

DNA hasarına veya hipoksi, nükleotid eksikliği, hiperoksi, aktive onkogenler gibi çeşitli streslere cevap olarak apoptozis veya hücre siklus arrestinde kritik bir rol oynar [183]. DNA hasarını takiben p53 proteini hızlı bir şekilde birikerek aktive olur [183, 190]. p53, C terminal ile kırık zinciri kuvvetli bir şekilde bağlayarak proteinin stabilizasyonuna ve aktivasyonuna neden olur [183, 191]. p53'ün aktivasyonu ise hücre siklusunun G1'de arresti ve apoptozisi ile sonuçlanır [183]. 'Genomun gardiyanı' olarak bilinen p53 geni; DNA hasarlarında genetik materyalin onarımını sağlamak için hücre siklusunu durdurur, bu genetik defekt düzeltilene kadar proliferasyon engellenmiş olur. Ancak zedelenme düzeltildikten sonra bölünme meydana gelir [183]. p53 gen ürününün; DNA replikasyonu, hücre proliferasyonu ve programlı hücre ölümünü kontrol eden noktalardaki özellikleri aşağıda kısaca anlatılmıştır.

1. Hücre siklus regülasyonundaki rolü

Ökaryotik hücre döngüsü iki ana noktadan kontrol edilmektedir. Birincisi, G1 (büyüme) fazından S (sentez) fazına geçişte bulunan "START" isimli kısıtlama noktasıdır. Hücre bu noktayı geçerse DNA sentezi başlar. İkinci kontrol noktası G2 (büyüme) fazından M (Mitoz) fazına geçişte yer alan "RESTRICTION POINT 2" isimli kısıtlama noktasıdır. Bu noktayı geçen hücre, hasarını onarmış olup mitoz girer. WT p53, G1/S kontrol noktası üzerine etki ederek siklusu durdurmaktadır. Böylece genomda oluşmuş olan mutasyonun sonraki hücrelere aktarılması engellenmektedir. P53 protein seviyeleri maksimum değerlerine G1'in geç döneminde ve S fazının hemen öncesinde ulaşmaktadır [192].

2. Transkripsiyon faktörü p53

p53; DNA transkripsiyonunu pozitif olarak aktive eder. DNA transkripsiyonu üzerinde etkileri bulunan birçok genin ekspresyonu, p53 geni tarafından düzenlenmektedir [192].

Yakın bir zamanda p21 WAF1'in p53 aracılı G1 arrestinde kritik bir mediatör olduğu bulunmuştur. P21 genin ekspresyonu WT p53 tarafından direkt olarak aktive edilir [192, 193]. p21 WAF1; SiklinD- CDK4/6, SiklinE- CDK2'yi de içeren pek çok CDK' nın potent inhibitörüdür [183]. Radyasyondan sonra, WT p53, MDM2 genini regüle eder. MDM2, transkripsiyonel mekanizma ile p53 'ün transaktivasyon domaininin ilişkisini bloke ederek p53'ün transkripsiyonel aktivitesini inhibe eder [184]. Bu MDM2 ve p53 arasında otheregulator bir feedback olduğu anlamına gelmektedir [183, 194]. SiklinA ve bcl2 genleri de p53 tarafından down regüle edilir. SiklinA, S fazına girişı ve progresyonu durdurur veya geciktirir (G1 arrest). Bcl-2 ise apoptozisi inhibe eden bir protoonkogendir [192, 193].

3. DNA hasarı ve p53

DNA hasarının giderilmesi sırasında DNA helikslerinin replikasyon, rekombinasyon ve onarımı aşamalarında rol alır. P53 proteininde fonksiyon kaybı varsa veya mutant tip p53 geni oluşmuşsa DNA kırıkları onarılamaz [193].

4. p53 aracılı apoptozis

Genotoksik ajanlar ile gelişen ve onarılmayan DNA hasarı varsa hücre siklus arrestinden sonra apoptozis (programlı hücre ölümü) meydana gelir. Tümör hücrelerinde WT p53 geninin overekspresyonu hücre büyümesini durdurarak apoptotik hücre ölümüne neden olur. P53 aracılı G1 arrest ve apoptozis farklı biyolojik yollar izler [192]. p53 yolunun aktivasyonu bazı hücre tiplerinde apoptozise neden olur. DNA hasarı, büyüme faktörlerinin eksikliği ve c-myc, E2F, adenovirüs E1A, SV40 "large" T, HPVE7 nükleer onkogenlerinin ektopik ekspresyonu gibi stimuluslar p53 bağımlı apoptozisi harekete geçirir. Eğer p53 bir şekilde mutasyona uğrar veya inaktive olursa apoptotik cevap aktive olmaz ve hücre proliferasyonuna izin verilir [183, 195].

p53'ün yönettiği genler apoptozisin indüklenmesi için de gereklidir. p21 WAF1 geninin indüksiyonu p53 aracılı apoptozis için gerekli değil iken p53; Fas/APO1, Bax (bcl-2'nin antiapoptotik aktivitesini antagonize eder), Katepsin-D proteazı kodlayan gen PAG608 'in ekspresyonunu indükler [195-197]. p53 mutasyonları da apoptozisi indükleyebilmektedir [183, 195].

5. Spindle- kontrol noktası veya G2 kontrol noktasında p53'ün rolü

Pek çok çalışmada DNA hasarını takiben gelişen G2/M bloğunun da p53 bağımlı olduğu öne sürülmektedir [183].

Mutant Tip p53:p53'ün kanser tiplerinin yaklaşık yarısında inaktivasyonu ile sonuçlanan kayıpları ve mutasyonları gösterilmiştir [183, 192, 193]. p53 gen mutasyonları en fazla 130- 290 aminoasit zincirleri arasında egzon 5- 8 bölgesinde olmakta ve ‘mutant tip’(MT) p53 hücrede birikmektedir. Hücrede MT p53'ün miktarı, WT p53 miktarından 10- 100 kat fazladır [191, 195]. MT p53 geni hücre siklusunu kontrol etme yeteneğine sahip değildir. DNA hasarı olduğunda hücreyi G1'de durduramaz. Ayrıca DNA'ya bağlanma özelliği olmadığından transkripsiyonu da kontrol edemez. P53 geninin inaktive olmasıyla tümörojenik etki başlamaktadır. Missense (nokta) mutasyonlar, heterozigositenin kaybı (alel kayıpları), ‘non sense’ (saçma) mutasyonlar ,’splicing’ (gen okumasındaki hatalar), delesyonlar, ‘frame shift’(çerçeve kayması), viral ve sellüler onkoproteinlerle oluşturulan oligomerik kompleksler inaktivasyondan sorumludur [191, 195].

‘Missense’ nokta mutasyonlar: Karsinomlarda en çok değişik bir proteinin üretildiği ‘missense’ mutasyonlar izlenir. p53'de en sık görülen mutasyon tipidir (%90'dan fazla) [188, 198].

Heterozigosite kaybı: Tümör supresör genler için oldukça spesifik bir mutasyon şeklidir. Normalde genomda her gen için iki allel mevcuttur. Bir allel mutasyona uğradığı zaman diğeri fonksiyon yapar ancak her

iki allelde mutasyon varsa gen artık heterozigot olmayıp mutasyon açısından homozigot olmuştur ve heterozigositenin kaybı denir [183, 195]. p53 genini diğer tümör supresör genlerden ayıran bir diğer özellik, tümör supresör gen kaybı için hücrede her iki allelin de inaktive olmayı gerektirmemesidir. Tek bir allel mutasyonu tümör supresör gen fonksiyonunun kaybı için yeterli olmaktadır. Tümör supresör gen fonksiyonu ortadan kalkarak dominant onkojenik aktivasyon kazanmaktadır [195].

‘Nonsense’ (saçma) mutasyonlar: Gen kesilmiştir ve genetik materyal kaybedilmiştir. Protein üretilse bile immünolojik yöntemlerle tanınmaz [160].

Splicing (gen okunmasındaki hatalar), delesyonlar ve ‘frame shift’ (çerçeve kayması): Bunlar sonucunda gen okunmasında hatalar gelişir [161].

p53’ün normal hücrel fonksiyonlarının bazıları, p53 proteini mutasyona uğramaksızın değişebilir ve bazı viral onkoproteinler (SV40 ‘Large’ T antijen, adenovirus ELA, E1B, HPVE6,E7, human hepatitis B virüs X protein ...) veya hücrel protein MDM-2 ile inhibe olabilir. Bu protein MDM-2 onkogeninin ürünü şeklinde tanımlanmıştır, bazı tümör tiplerinde (yumuşak doku sarkomları, nöral tümörler, mesane, serviks ve meme kanserleri ile lösemiler) sıklıkla izlenen alternatif bir p53 inaktivasyon mekanizmasıdır. Bu protein-protein etkileşimi, spesifik DNA bağlanma ve/veya transaktivasyon aktivitesini ortadan kaldırarak sitoplazmada wild tip p53 birikimini sağlayarak veya onun degradasyonunu kolaylaştırarak p53 fonksiyonunu inaktive eder [183, 195].

P53 Gen Bozukluklarını Tespit Yöntemleri

1-PCR ve SSCP: p53 gen mutasyonlarının saptanmasında en etkili yöntem moleküler genetik metodlardır. Gen amplifikasyonu ve amplifiye alanda mutasyon saptanması temeline dayanır. Bu yöntemle

mutasyonun yeri tespit edilemez, yalnızca varlığı saptanır. Mükemmel laboratuvar koşulları, çok zaman ve para isteyen teknik nedeniyle uygulama açısından zor yöntemlerdir.

2- İmmünohistokimya: Bu yöntemle p53 mutasyonları gösterilir. WT p53 proteinin yarı ömrü çok kısa olduğundan, nükleustaki birikimin saptamak pratik olarak mümkün değildir. MT p53 stabil kompleksler oluşturduğundan immünohistokimyasal olarak kolaylıkla gösterilebilir. Bu yöntemle antijen antikor kompleksi çeşitli enzim kromojen yöntemleri ile saptanır [193, 196]. İmmünohistokimyasal yöntemle mutasyon olsun veya olmasın biriken p53 proteini tespit edildiği için pozitif boyanma her zaman gende mutasyon varlığını göstermemektedir [195, 198]. Genetik ve immünohistokimyasal yöntemlerin bir arada yapıldığı çalışmalarda, p53 bozukluklarının saptanmasında iki yöntem arasında yüksek derecede korelasyon bulunmuştur [161, 164]. İHK; p53 gen anormalliklerinin dokuda saptanmasında önemli bir yöntemdir. Diğer yöntemlere göre 2 avantajı vardır. Birincisi diğer histopatolojik parametrelerle karşılaştırma yapılabilmesi, ikincisi ise dokudaki DNA mutasyonlarının çoğunu mutasyon alanına dikkat çekerek göstermesidir [161, 164]. Tümörlerin %15-20'sinde p53 gen mutasyonuna rağmen nükleusta mutant ürünlerin birikimi olmaz [22]. Bu durum bazı gen mutasyonlarının özellikle de nokta mutasyonunun p53 protein sentezinde belirgin azalmaya ya da kayıba yol açmasıyla açıklanmaktadır [15]. Öte yandan tümörlerin bir kısmında ise p53 proteinin nükleer birikimine karşın p53 geninde mutasyon saptanmamıştır [21]. Bu durumda ise MDM2 gibi bazı onkojenik proteinlerin WT p53'e bağlanarak ve onu inaktive ederek, p53'ün yarı ömrünü uzattığı gösterilmiştir. Günümüzdeki çalışmalar göstermiştir ki; MDM2'nin overekspresyonu herhangi bir p53 mutasyonu olmadan p53 overekspresyonuna neden olmaktadır [15, 199, 200]. p53 gen mutasyonu mesanenin ürotelyal karsinomunun en sık gözlenen genetik anormalliğidir. p53 radikal sistektomi yapılan hastalarda tahmini süreci belirlemede önemlidir [21]. p53 'ün

overekspresyonu ise yüksek dereceli tümörler başta olmak üzere ürotelyal tümörlerin büyük bir kısmında saptanır ve prognozla ilişkilidir [136- 138]. Bazı çalışmalarda ise yüzeysel mesane tümörlerinde (pTa, pT1) p53 immünekspresyonunun hastalık progresyonu için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir [3, 201, 202]. Düşük dereceli noninvaziv papiller ürotelyal neoplazilerde p53'ü de içeren majör genetik bozukluklar saptanmamıştır. Saptanan tek genetik bozukluk kromozom 9 delesyonudur [15, 203]. Tümör gelişiminde ilk basamak olarak kabul edilen noninvaziv LGPUC ve PUNLMP' in ayrımında tek kriter anaplazi ve displazinin derecesidir ve histolojik olarak ayırt etmek bazen imkansızdır [15]. Bir çalışmada PUNLMP ve düşük dereceli papiller ürotelyal neoplazi arasında p53 ekspresyonunda anlamlı farklılık bulunmuştur [15].p53'ün Calmette-Guerin basil tedavisine karşı zayıf cevap ile ilişkili olduğun öngören yayınlar da bulunmaktadır [204].

2.7.8.1.2. Rb

Retinoblastom gen ürünü insan kanserinde ilk keşfedilen tümör supressör genidir. 13q14 üzerinde lokalize Rb1 hücre siklusunun düzenlenmesinde önemli rol oynar [4]. Kas invaziv mesane kanserlerinin %30-80'inde Rb inaktivasyonu bulunmaktadır. Rb inaktivasyonu ile kas invazyonu arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. [205, 206]. Bazı araştırmacılar ise bozulmuş Rb üretimi ile azalmış hasta survi arasında ilişki olduğunu savunmaktadırlar [207].

2.7.8.1.3. 9p21

Bu gende delesyon, mesane tümörlerinin %50'sini de içeren değişik insan tümör tiplerinde belirlenmiştir. CDKN2 geni, 9p21'de lokalizedir ve 21 kD ağırlığındaki bir proteini kodlamaktadır. P16 proteini, pRb proteininin fosforilasyonu için gerekli olan siklin/CDK kompleksini inhibe etmektedir. 9p21'de mutasyon ya da delesyon nedeniyle p16 proteinin kaybı, siklin/CDK kompleksinin pRb proteinini fosforile etmesine ve önemli bir negatif kontrolün ortadan

kalkmasına yol açar. Mesane tümörlerinde 9p' de saptanan delesyonların çoğu 9p21 bölgesini kapsamaktadır [208].

2.7.8.2. Onkogenler

2.7.8.2.1.T24

HA-RAS protoonkogeninin mutasyonu ile oluşan onkogendir. Mesane tümörlerinin %10-15'inde, genellikle HA-RAS1 geninin nokta mutasyonu ile aktivasyonu olmak üzere RAS aktivasyonu saptanmıştır [208].

2.7.8.2.2.EGF (Epidermal Growth Faktör)

İdrarda yüksek miktarda ekskrete edilen bir hücresel mitojendir. EGF reseptörüne (EGFR) bağlanarak hücre replikasyonuna yol açan siklusu başlatır. Mesane kanserlerinde EGFR amplifikasyon ve overekspresyonu yüksek grade ve ileri evre ile ilişkilidir [208].

2.7.8.2.3.C-erbB2

Mesane kanserlerinde ileri evre ile ilişkili olarak, gen amplifikasyonu ve overekspresyonu ile c-erbB2 genini aktivasyonu EGFR 'ne benzeyen bir reseptör proteinin kodlanmasına yol açar [208].

2.7.9. Tanı

Sistoskopi ve üriner sitoloji, mesane tümörlerinin tanı ve takibi için günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir [4]. İyi diferansiye ürotelyal karsinomalar çok daha koheziv olduğu için idrara dökülmeyebilirler. Bu nedenle karsinoma in situ ve invaziv karsinomu içeren yüksek dereceli ürotelyal karsinomalarda üriner sitolojinin sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksektir. Mesane boşaltma sıvılarından ziyade mesane yıkama sıvılarından elde edilen spesmenlerde çok daha fazla ürotelyal hücre bulunduğu için, mesane karsinomunun tanısında mesane yıkama sıvıları çok daha faydalıdır. Üriner sitolojinin en büyük yararı hasta takibi ve tedaviye yanıtın gözlemlenmesidir. Ayrıca üriner sitoloji yüksek riskli hastaların taranmasında

değerli tanısal araçtır. Sistoskopi mesane tümörlerinden şüphelenilen hastalarda primer tanı aracıdır. Mesane mukozasının direkt gözlemlenmesine, şüpheli lezyonlardan biyopsi alınmasına ve normal mukozadan randomize biyopsiler alınmasına olanak verir [11, 209]. Sistogramlar ve ürografilere mesane tümörü nedeniyle değerlendirilen hastalarda üst üriner sistemin incelenmesinde gereklidir [209].

2.7.10. Tedavi ve Prognoz

Evre IS (ürotelyal karsinoma in situ) olguları sıklıkla diğer tip mesane tümörleriyle ilişkilidir. Tedavileri karsinomun yaygınlığına bağlıdır. TUR lokalize vakalarda yeterli olabilir ancak, adjuvan intravezikal tedavi genellikle gereklidir. Karsinoma in situ' lu hastaların sıkı takip edilmesi gereklidir. Yaygın karsinoma in situ' lu hastalarda 5 yılda invaziv tümöre ilerleme riski %80'dir [209]. Evre Ta ve T1 yüzeysel tümörlerde genellikle uygulanan tedavi TUR ve görülebilen tümörün yakılmasıdır. Rekürrens ve progresyon için yüksek riskli hastalara intravezikal KT, intravezikal immünoterapi, fotoradyasyon, lazer ve vitamin terapilerini içeren çeşitli adjuvan tedaviler uygulanmaktadır. Yüzeysel mesane karsinomları (Ta ve T1) ürotelyal karsinomların %60-80'ini oluşturur ve iyi prognoza sahiptirler. Fakat bunların % 50-70'inde 1-2 yıl içinde rekürrens gelişir ve %10-25'i daha yüksek grade'li, kası invaze eden ya da metastatik tümöre ilerler. Yüzeysel ürotelyal karsinomlarda 5 yıllık sağkalım oranı % 60'tır [11].

İnvaziv (T2,T3,T4) mesane karsinomları için standart tedavi total sistektomi ya da sistoprostatektomidir [209]. Yeni tanı almış mesane karsinomlu hastaların yaklaşık %25'inde kas invazyonu saptanır ve bunların büyük çoğunluğunu yüksek histolojik grade'li tümörler oluşturmaktadır [12]. İnfiltratif ürotelyal karsinomlu hastaların yaklaşık yarısında metastatik hastalık gelişmektedir [4]. Metastatik mesane karsinomlu hastaların hemen hemen tümünde 2 yıl içinde ölüm görülmektedir [8].

3-GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.GEREÇ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölüm kayıtları incelenerek 2009- 2013 yılları arasında 17 adet PUNLMP, 20 adet noninvaziv LGPUC, 13 adet noninvaziv HGPUC olgularından oluşan 50 olgu ve 1 adet papillom (UP) olgusuna ait mesane TUR materyalleri çalışmaya alındı. Çalışmada değerlendirilen papillom olgusu tek bir vaka olması sebebiyle istatistiksel olarak değerlendirilmeye alınmamıştır. İnvaziv LGPUC/ HGPUC olguları hem MUC1 hem de p53 için pozitif kontrol grup olarak kullanılmış olup 4 adet normal ürotelyum içeren mesane mukozası çalışmamızda negatif kontrol grup olarak kullanılmıştır. Ayrıca MUC1 için meme, p53 için ise kolon mukozası pozitif kontrol grup olarak kullanılmıştır. Olgulara ait klinik bilgiler bölüm arşivi kayıtlarından ve rapor örneklerinden elde edildi.

3.2.YÖNTEM

Olguların lam arşivinden çıkarılan hematoksilin-eozin (H&E) ile boyanmış preparatları ışık mikroskopunda yeniden değerlendirildi. Yeniden değerlendirme işlemi skorumaya sistemine dayanan bir algoritma baz alınarak yapıldı. Bu algoritmik yaklaşımda; mitoz, hücre proliferasyonu, sellüler atipi ve papilla füzyonu değerlendirildi [210].

1-Hücresel proliferasyonun değerlendirilmesi (sıralanma artışı)

0	7'den az ise ve umbrella hücreleri intakt ise
1	7'den az ise ancak seçilebilir umbrella hücreleri yoksa
2	Bazı alanlarda 7 kattan fazla ancak umbrella hücreleri mevcut
3	Heryerde 7 kattan fazla proliferasyon ve umbrella hücresi yok

2- Mitozun değerlendirilmesi; her bir vakada rastgele 10 adet büyük büyütme (x400) alanı (BBA) sayılarak hesaplandı.

0	10 BBA'da 0 mitoz
1	10 BBA'da 1-5 mitoz
2	10 BBA'da 5-10 mitoz
3	10 BBA'da > 10 mitoz

3- Sellüler atipinin değerlendirilmesi;

0	Pleomorfizm yok
1	Hafif derecede fokal atipi
2	Orta-yaygın derecede yaygın atipi

4-Arkitektürel atipinin değerlendirilmesi; en kolay değerlendirilebilen papiller füzyon ve dallanmaların olup olmamasıdır.

0	Papiller füzyon yok
1	Papiller füzyon var

Daha sonra bu kriterlerin hepsi bir araya toplanarak elde edilen skora sistemine göre olguları tekrar değerlendirdik. Her bir tanıda dikkate aldığımız skorlar şu şekildedir[210].

Tablo 7. Skorlama sistemi ile olguların sınıflandırılması [210]

Tanı	Mitoz	Hücrel proliferasyon	Atipi	Papiller füzyon	Total Skor
UP	0-1	0	0	0	0-1
PUNLMP	0-1	1-2	0	1	2-4
LGPUC	2	1-3	1	1	5-7
HGPUC	3	2-3	2	1	8-9

Vakalar tekrar değerlendirildikten sonra immünohistokimyasal boyama için tanıyı en iyi temsil eden blok seçildi. Her olgunun klinik özellikleri (yaş, cinsiyet ve progresyon) kaydedildi. Olguların tamamına p53 ve MUC1 antikoru immünohistokimyasal olarak uygulandı.

Tablo 8. Kullanılan antikorların özellikleri

Antikor	Klon	Dilüsyon	Kontrol	Ticari Kaynak
MUC1	SPM492	1:150	Meme dokusu	Thermo Scientific
	P53	DO-7	Kolon karsinomu	ScyTek Laboratories

Neoplaziyi en iyi temsil eden blok seçilerek pozitif elektrik yüklü lamlara 5 mikron kalınlığında kesitler alındı ve lamaların üzerine boyanacak olan antikorun adı otomatik olarak yapıştırıldı. Daha sonra her bir lam Leica- Bond Max. Kapalı sistem cihazında otomatik olarak boyandı. Cihaz p53 ve MUC1 boyalarının hangisinin kullanılacağını lamaların üzerindeki etiketlerden algılamakta ve buna göre kullanacağı kitin protokolünü uygulamaktadır. Cihaz her bir boyama işlemi için 100 mikron kit kullanmaktadır. Otomatik cihazda boyama işlemi bittikten sonra lamalar tek tek alkolden geçirilmiştir. Daha sonra kurutulup, ksilende parlattıktan sonra lameller ile üzerleri kapatılmıştır.

3.2.1. İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi

Mikroskopik değerlendirme için x4, x10, x20, x40 ve x100 objektifler ve x10 okülerler içeren Nikon Eclipse E600 ışık mikroskobu kullanıldı. Tanjansiyel kesilmiş, sadece bazal tabaka hücrelerini içeren alanlarda sayım yapmaktan kaçınılarak tümoral hücre tabakalarını tam kat içeren alanlar tercih edildi.

p53 antikoruna ile immünohistokimyasal boyanmanın değerlendirilmesinde; kolon karsinomu yanısıra invaziv HGPUC pozitif kontrol olarak kullanılırken normal mesane mukozası ve ayrıca epitel dışı hücreler (lenfosit, stromal hücreler ve endotel hücreler) internal negatif kontrol olarak kullanıldı. p53 immünohistokimyasal değerlendirilirken sadece nükleer boyanma pozitif kabul edilmiştir. Lezyonu içeren biyopsi örneği p53 için total olarak değerlendirilmiş ve kabaca 100 hücrede nükleer boyanma gösteren hücre sayısı bulunmuştur ve bu totale oranlanarak boyanma yüzdesi bulunmuştur. p53'ün immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesinde ise Lee ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma baz alınarak yapıldı [2]. Buna göre; hücrelerin %0-10' unda nükleer boyanma olması durumunda grade; 0, hücrelerin %11-25' inde nükleer boyanma olması durumunda grade; 1, hücrelerin %26-50' sinde nükleer boyanma olması durumunda; grade 2, hücrelerin %51-75' inde nükleer boyanma olması durumunda; grade 3, hücrelerin %76-100' ünde nükleer boyanma olması durumunda; grade 4 kabul edildi.

Tablo 9. p53' ün immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi

Boyanma Yüzdesi (%)*	Grade
0-10	0
11-25	1
26-50	2
51-75	3
76-100	4

*Boyanma değerlendirilirken sadece nükleer boyanma dikkate alınmıştır.

MUC1 boyanmasının immünohistokimyasal değerlendirilmesinde; boyanan hücre sayısından çok boyanma paterni ve boyanan hücrelerin dağılım paternine göre değerlendirildi. Çalışmamızda MUC1 için pozitif kontrol olarak meme kanseri kullanılmıştır. Çalışmamızda MUC1 'i değerlendirirken

Garbar ve arkadaşlarının noninvaziv papiller ürotelyal tümörlerde yapmış oldukları çalışmayı esas olarak aldık. MUC1 boyanması değerlendirilirken dağılım paterni ve boyanma paterni değerlendirilmiştir. Boyanmanın dağılım paterni; superfisiyal ve bazal olarak 2 grupta değerlendirilmiştir. Noninvaziv mesane neoplazilerinde MUC1 ‘in sadece yüzeyde yani umbrella hücrelerinde sınırlı olan boyanması patern ne olursa olsun superfisiyal, alt tabakalara doğru indikçe ise bazal boyanma paterni olarak kabul edilmiştir. Boyanma paterni değerlendirilirken dağılım nasıl olursa olsun MUC1 ‘in tek bir hücredeki boyanma şekline göre yapılmıştır. Apikal boyanma immünohistokimyasal belirtecin ürotelyal hücrelerin lümene bakan kısımları olan apikal yüzeyini ince bir hat şeklinde boyamasıdır. Sitoplazmik boyanma paterni hücrenin sadece sitoplazmasında MUC1 ‘in immünohistokimyasal olarak boyanmasıdır. Sitoplazmik membranöz boyanma olarak kabul edilen boyanma paterni ise hücrelerin hem sitoplazmasında hem de hücre membranını çepeçevre saran bir boyanma olmasıdır.

Tablo10. MUC1 ‘in immünohistokimyasal boyanmasının değerlendirilmesi

Boyanma Dağılımı	Boyanma Özelliği
Yüzeyel hücreler	Apikal
Basal hücreler	Sitoplazmik
	Sitoplazmik membranöz

Rahn ve arkadaşları meme kanserlerinde yapmış oldukları çalışmada MUC1 ‘in hücresel dağılımını ve hücre içi birikimini değerlendirmişlerdir. Buna göre non- tümöral bir hücrede MUC1 olağan olarak yüzeyel yerleşimli hücrelerin apikal yüzlerinde lokalizedir. Tümör gelişim aşamaları ile birlikte MUC1 ‘in dokuda normalin dışında lokalizasyonu ve hücre içinde anormal birikimi görülmeye başlar. Bu anormal birikimler İHK olarak daha çok bazaldeki hücrelerde sitoplazmik ya da sitoplazmik/ membranöz boyanma şeklinde saptanır ve bu ‘aberran’’ boyanma paterni olarak değerlendirilir [211]. Biz de Rahn ve arkadaşlarının çalışmasında varmış olduğu sonuçlardan yola çıkarak

MUC1 'in boyanma paternlerini iki grup altında topladık. Buna göre apikal ve superfisiyal boyanmayı normal, bu boyanmalara ilaveten ya da tek başına stoplazmik, stoplazmik membranöz ve bazal boyanmayı da aberran boyanma olarak değerlendirdik. MUC1' in bir diğer boyanma paterni olan ‘‘Golgi dot like’’ boyanma olarak kabul edilen nokta şeklinde boyanma çalışmamızda değerlendirilmedi.

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER

Veriler, SPSS (versiyon20.0) Paket Programında değerlendirildi. Tanımlayıcı değişkenler ortalamalar, frekanslar ve yüzdelere ile belirlenmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkinin araştırılmasında gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemi için Student's t testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ise Pearson'un Ki-Kare ya da Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 11. Bütün olguların tüm özellikleri

	TUR/Bx sonucu	Yaş	Cinsiyet	MUC1 boyanma paterni	MUC1 boyanma dağılımı	P53 %	P53 grade	Progresyon
1	LGPUC	67	Erkek	A,C,CM	B,S	50	3	VAR
2	LGPUC	68	Erkek	A,C,CM	B,S	40	2	TAKİP YOK
3	PUNLMP	83	Erkek	A	S	0	0	TAKİP YOK
4	PUNLMP	64	Erkek	A	S	0	0	YOK
5	LGPUC	79	Erkek	A	S	0	0	YOK
6	HGPUC	70	Erkek	A	S	70	3	TAKİP YOK
7	PUNLMP	50	Erkek	A	S	0	0	TAKİP YOK
8	HGPUC	63	Erkek	A,C,CM	B,S	90	4	YOK
9	HGPUC	68	Erkek	A,C,CM	B,S	100	4	VAR
10	HGPUC	69	Erkek	A	S	40	2	TAKİP YOK
11	HGPUC	89	Erkek	A,C,CM	B,S	40	2	YOK
12	PUNLMP	53	Erkek	A	S	10	1	TAKİP YOK
13	LGPUC	67	Erkek	A,C,CM	B,S	70	3	VAR
14	LGPUC	19	Erkek	A	S	40	2	TAKİP YOK
15	LGPUC	43	Erkek	A	S	0	0	YOK
16	PUNLMP	57	Erkek	A	S	0	0	TAKİP YOK
17	LGPUC	72	Erkek	A,C	S	10	1	TAKİP YOK
18	PUNLMP	44	Erkek	A	S	45	2	TAKİP YOK
19	LGPUC	62	Erkek	A	S	5	0	YOK
20	HGPUC	71	Erkek	A,C,CM	B,S	50	3	TAKİP YOK
21	HGPUC	89	Erkek	A,C	B	100	4	TAKİP YOK
22	LGPUC	43	Erkek	A	S	20	1	YOK
23	HGPUC	58	Erkek	A,C,CM	B,S	80	4	TAKİP YOK

24	HGPUC	81	Erkek	A,C,CM	B,S	80	4	YOK
25	HGPUC	67	Erkek	A,C	S	80	4	TAKİP YOK
26	HGPUC	74	Erkek	A,C,CM	B,S	100	4	TAKİP YOK
27	HGPUC	70	Erkek	C	B	60	3	VAR
28	LGPUC	50	Erkek	A,C,CM	B,S	80	4	YOK
29	LGPUC	73	Erkek	A,C,CM	B,S	65	3	TAKİP YOK
30	LGPUC	57	Kadın	A	S	20	1	YOK
31	LGPUC	76	Erkek	C,CM	B	60	3	YOK
32	LGPUC	48	Erkek	A	S	20	1	TAKİP YOK
33	LGPUC	67	Erkek	A,C	S	20	1	TAKİP YOK
34	LGPUC	80	Erkek	A,C	B,S	80	4	YOK
35	LGPUC	56	Erkek	A,CM	B,S	65	3	TAKİP YOK
36	PUNLMP	44	Erkek	A	S	5	0	YOK
37	LGPUC	79	Erkek	A,C,CM	B,S	15	1	TAKİP YOK
38	PUNLMP	71	Erkek	A,CM	S	0	0	TAKİP YOK
39	PUNLMP	70	Erkek	A	S	20	1	TAKİP YOK
40	PUNLMP	56	Erkek	A,C,CM	B,S	60	3	TAKİP YOK
41	PUNLMP	70	Erkek	A	S	5	0	VAR
42	HGPUC	76	Erkek	A,C,CM	B,S	100	4	YOK
43	PUNLMP	52	Erkek	A	S	0	0	YOK
44	PUNLMP	66	Erkek	A,CM	S	80	4	VAR
45	PUNLMP	70	Erkek	A	S	0	0	VAR
46	PUNLMP	79	Erkek	A,CM	B,S	20	1	TAKİP YOK
47	LGPUC	83	Erkek	A,C,CM	B,S	20	1	YOK
48	LGPUC	63	Erkek	A,C	S	40	2	TAKİP YOK
49	PUNLMP	57	Erkek	A	S	5	0	YOK
50	PUNLMP	56	Erkek	A,C	B,S	30	2	YOK
51	PAPİLLOM	44	Erkek	A	S	20	1	TAKİP YOK

A: Apikal boyanma

B: Bazal boyanma

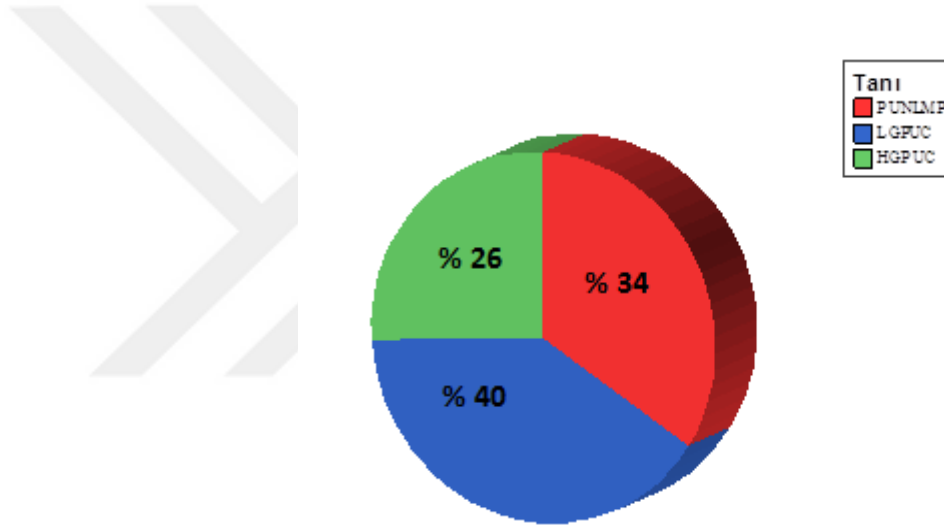
C: Sitoplazmik boyanma

S: Superfisiyal boyanma

CM: Sitoplazmik membranöz boyanma

Vakaların yaş dağılımına baktığımızda minimum 19 maksimum 89 yaşında hastalardan oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 65'tir. 50 vakanın 49'u erkek, sadece 1 tanesi kadındır. Kadın hasta sayısının 1 tane olmasından dolayı cinsiyet ile vaka ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilmemiştir. Yine de oran olarak hesaplanacak olursa vakaların %98' i erkeklerden, %2 'si kadınlardan oluşmaktadır.

Grafik 1. Vakaların tanıya göre dağılımı



Değerlendirdiğimiz 50 olgunun 17 tanesi PUNLMP (%34), 20 tanesi noninvaziv LGPUC (%40) ve 13 tanesi de (%26) noninvaziv HGPUC'tan oluşmaktadır. 1 olgu da papillom olgusu olup sadece 1 vaka olmasından dolayı istatistiksel değerlendirmeye katılmamıştır.

Tablo 12. Tanıya göre yaş ortalaması

Tanı	Minimum Yaş	Maksimum Yaş	Ortalama Yaş
PUNLMP	44	83	61
LGPUC(noninvaziv)	19	83	63
HGPUC(noninvaziv)	58	89	73

Vakaya göre yaş dağılımına baktığımızda 17 PUNLMP olgusunda ortalama yaş 61 (minimum 44, maksimum 83) , 20 noninvaziv LGPUC olgusunda ortalama yaş 63 (min: 19, max; 83) ve 13 noninvaziv HGPUC olgusunun yaş ortalaması 73 (min;58, max; 89) ‘tür.

Tablo 13. Tanı ve MUC1 boyanma paterninin istatistiksel değerlendirilmesi

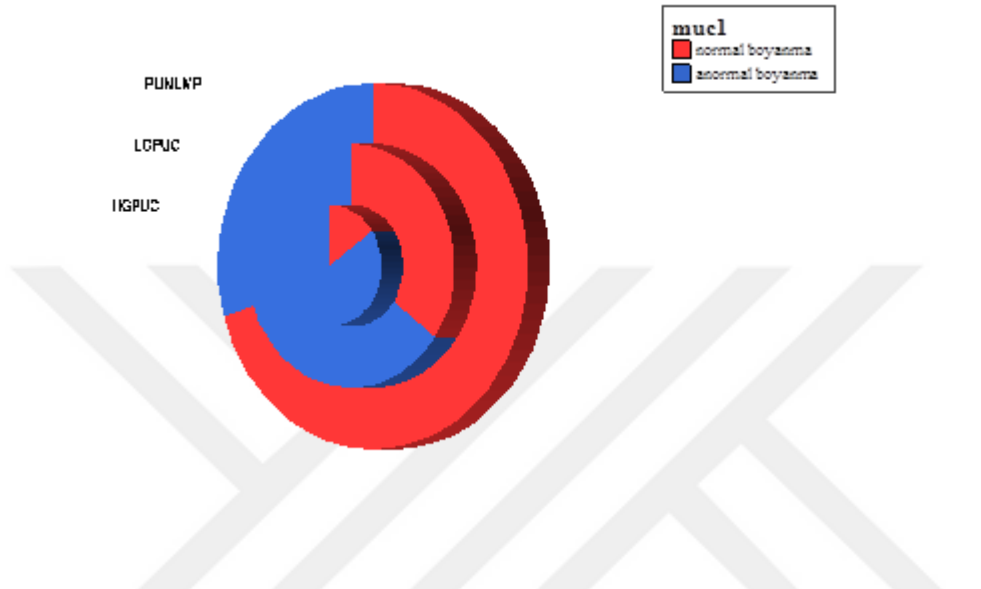
Tanı		MUC1		Toplam
		Normal boyanma	Anormal boyanma	
PUNLMP	Sayı	12	5	17
	Yüzde*	70,6%	29,4%	100,0%
LGPUC	Sayı	7	13	20
	Yüzde*	35,0%	65,0%	100,0%
HGPUC	Sayı	2	11	13
	Yüzde*	15,4%	84,6%	100,0%
Toplam	Sayı	21	29	50
	Yüzde*	42,0%	58,0%	100,0%

*: Satır yüzdeleri alınmıştır.
X²: 9,886; p: 0,007

17 PUNLMP olgusunda MUC1 boyanması değerlendirildiğinde 12 olgunun (%70. 6) normal boyanma pateni gösterdiği izlenmiştir. Olguların %29. 4 ‘ünün yani 5 olgunun ise aberran boyanma gösterdiği dikkati çekmiştir. 20 LGPUC olgusunda 7 olgunun (%35) normal MUC1 boyanma paterni, 13 olgunun (%65) aberran boyanma paterni gösterdiği izlenmektedir. 13 HGPUC olgusunun 2 tanesi (%15. 4) normal MUC1 boyanması, 11 tanesi (%84. 6) aberran boyanma göstermektedir. Noninvaziv papiller ürotelyal neoplazi

olgularında tümör grade' i arttıkça MUC1 'in aberran boyanma paterni arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Grafik 2. Tanı grade'i ve MUC1 'in aberran ve normal boyanma paterni arasındaki ilişki



Tablo 14. Vakalar ile MUC1 'in boyanma paterni ve dağılım ilişkisi

Tanı	PUNLMP	LgPUC	HgPUC
Vaka sayısı	17	20	13
Boyanma dağılımı			
Superfisiyal	17/17	19/20	11/13
Bazal	3/17	10/20	10/13
Boyanma paterni			
Apikal	17/17	19/20	12/13
Sitoplazmik	2/17	12/20	11/13
Sitoplazmik membranöz	4/17	9/20	8/13

Çalışmamızda MUC1 ‘in boyanma paternleri ve dağılım paternleri ayrı ayrı vakalar arasında karşılaştırıldığında superfisiyal boyanma paterninin PUNLMP, noninvaziv LGPUC ve noninvaziv HGPUC arasındaki farklılığı istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bazal boyanma paterni PUNLMP ve noninvaziv HGPUC arasında istatistiksel olarak anlamlı çıkarken (p; 0.004), Garbar’ın çalışmasından farklı olarak PUNLMP ile noninvaziv LGPUC arasında anlamlı istatistiksel değer (p; 0.4) elde edilememiştir. Yine noninvaziv LGPUC ile HGPUC arasında anlamlı istatistiksel veri (p; 0.154) saptanmamıştır. Apikal boyanma Garbar’ın çalışmasında olduğu gibi PUNLMP, noninvaziv LGPUC ve noninvaziv HGPUC arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Sitoplazmik boyanma tek başına değerlendirildiğinde PUNLMP ile noninvaziv HGPUC (p;0.001) ve PUNLMP ile noninvaziv LGPUC (p; 0.011) arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır. Ancak sitoplazmik boyanma noninvaziv HGPUC ile LGPUC arasında anlamlı değildir. Çepeçevre sitoplazmik membranöz boyanma ise Garbar’ın çalışmasının aksine noninvaziv LGPUC, noninvaziv HGPUC ve PUNLMP arasında anlamlı istatistiksel değerlere sahip değildir.

Tablo 15. Tanı – p53 grade ilişkisi

			p53 grade					Toplam
			0	1	2	3	4	
Tanı	PUNLMP	Sayı	10	3	2	1	1	17
		Yüzde*	58,8%	17,6%	11,8%	5,9%	5,9%	100,0%
	LGPUC	Sayı	3	7	3	5	2	20
		Yüzde*	15,0%	35,0%	15,0%	25,0%	10,0%	100,0%
	HGPUC	Sayı	0	0	2	3	8	13
		Yüzde*	,0%	,0%	15,4%	23,1%	61,5%	100,0%
	Toplam	Sayı	13	10	7	9	11	50
		Yüzde*	26,0%	20,0%	14,0%	18,0%	22,0%	100,0%

*: Satır yüzdeleri alınmıştır.
X²: 31,017; p<0,001

*: Satır yüzdeleri alınmıştır.
X²: 31,017; p<0,001

Çalışmamızda 17 PUNLMP olgusunda p53 immünohistokimyasal olarak değerlendirildiğinde vakaların çoğunluğunda % 0-10 arasında nükleer pozitiflik gösterdiği saptanmıştır. Yani vakaların % 58 ‘ lik bir oranı p53 açısından grade 1 olarak sınıflanmıştır. 20 noninvaziv LGPUC olgusu p53

açısından değerlendirildiğinde olgularda heterojen boyanma yüzdeleri saptanmıştır. En sık gözlenenler ise % 35 lik oranıyla grade 1, % 25' lik oranıyla grade 3 'tür. 13 noninvaziv HGPUC olgusunun 8 tanesi % 75-100 nükleer p53 pozitifliği göstermiştir ve grade 5 olarak kabul edilmiştir. Vakalarımızın grade' i arttıkça p53 yüzdesinin de artmış olduğu izlenmektedir ve bu artan grade ile p53 yüzdesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) bulunmuştur.

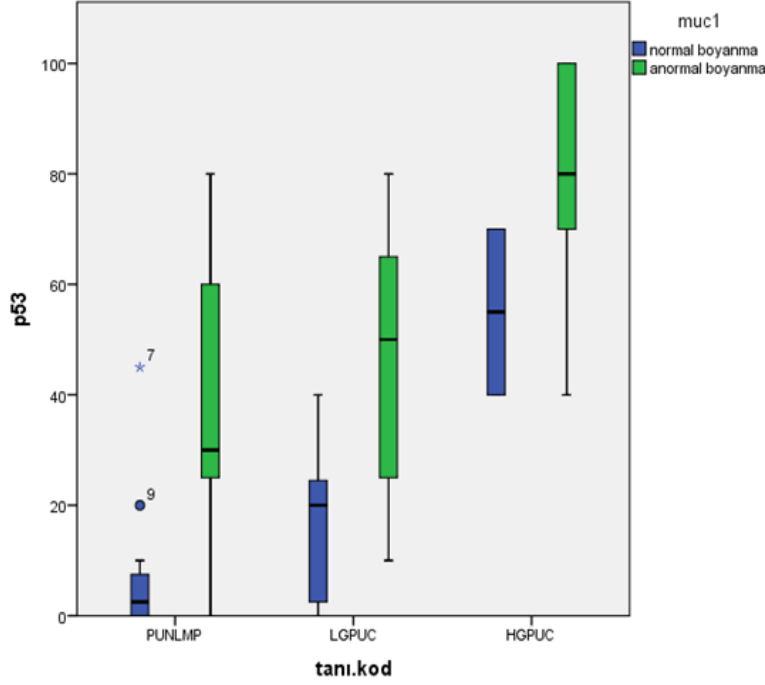
Tablo 16. P53 ile MUC1 arasındaki ilişki

			MUC1		Toplam
			normal boyanma	anormal boyanma	
p53 grade	0	Sayı	12	1	13
		Yüzde*	92,3%	7,7%	100,0%
	1	Sayı	5	5	10
		Yüzde*	50,0%	50,0%	100,0%
	2	Sayı	3	4	7
		Yüzde*	42,9%	57,1%	100,0%
	3	Sayı	1	8	9
		Yüzde*	11,1%	88,9%	100,0%
	4	Sayı	0	11	11
		Yüzde*	,0%	100,0%	100,0%
	Toplam	Sayı	21	29	50
		Yüzde*	42,0%	58,0%	100,0%

*: Satır yüzdeleri alınmıştır.
X²: 25,262; p<0,001

Çalışmamızda MUC1 'in normal ve aberran boyanması ile p53 grade' leri kıyaslanmıştır. p53' ün grade 0 olarak saptandığı olguların % 92. 3 'ünde MUC1 normal boyanma paterni sergilemektedir. p53 grade'i arttıkça MUC1 de daha çok aberran boyanmaktadır. Başka bir deyişle grade 3 p53 boyanma paternine sahip olguların % 88. 9 'ı, grade 4 p53 boyanması gösteren olguların % 100 'ü aberran MUC1 ekspresyonu göstermişlerdir. Grade 1 ve grade 2 p53 boyanmasına sahip olgularda ise MUC1 ekspresyonu daha heterojen bir boyanma göstermiştir. Yani p53 boyanma yüzdesi arttıkça MUC1 aberran boyanma paterni de artmaktadır ve bu istatistiksel olarak da anlamlı ($p < 0.001$) değerlere sahiptir.

Grafik 3. p53- MUC1 –Tanı arasındaki ilişki



4.1. PROGRESYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Çalışmamızda sadece 25 vakanın tanı öncesinde ya da sonrasındaki takip bilgilerine ulaşabildik. Bu 25 vakanın takipleri de belirli bir düzende değildi. Yani belirli bir zaman aralığına göre progresyonu değerlendirememiştir. Olguları değerlendirdiğimiz mevcut tanısından daha önce var olan daha düşük dereceli tümör tanısını ya da mevcut tanısından sonra takipler sırasında elde edilen daha yüksek dereceli tümör tanısını progresyon olarak değerlendirdik. Bu bakış açısıyla takibi bulunan 25 hastanın 7 tanesinde progresyon saptanmıştır.

Tablo 17. Progresyon- MUC1 ilişkisi

			MUC1		Toplam
			normal boyanma	anormal boyanma	
Progresyon	Var	Sayı	2	5	7
		Yüzde*	28,6%	71,4%	100,0%
	Yok	Sayı	9	9	18
		Yüzde*	50,0%	50,0%	100,0%
Toplam		Sayı	11	14	25
		Yüzde*	44,0%	56,0%	100,0%

*: Satır yüzdeleri alınmıştır.
X²: 1,032; p: 0,59

Progresyon gösteren 7 olguda MUC1 ekspresyonu değerlendirildiğinde 5 olgunun (%71. 4) aberan boyanma paternine sahip olduğunu izlenmiştir. Ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p; 0.59)

Tablo 18. Progresyon- p53 ilişkisi

			p53 grade					Toplam
			0	1	2	3	4	
Progresyon	Var	Sayı	2	0	0	3	2	7
		Yüzde*	28,6%	,0%	,0%	42,9%	28,6%	100,0%
	Yok	Sayı	7	3	2	1	5	18
		Yüzde*	38,9%	16,7%	11,1%	5,6%	27,8%	100,0%
Toplam		Sayı	9	3	2	4	7	25
		Yüzde*	36,0%	12,0%	8,0%	16,0%	28,0%	100,0%

*: Satır yüzdeleri alınmıştır.
X²: 10,986; p: 0,20

p53 ekspresyonu ile progresyon kıyaslandığında progresyon gösteren olguların 3 tanesinin grade 3, 2 tanesinin grade 4 ve 2 tanesinin de grade 0 olduğu saptanmıştır. Yani progresyon gösteren olgularda p53 ekspresyonu oldukça heterojendir. Bu bulgular istatistiksel olarak hesaplandığında anlamlı p değeri elde edilememiştir. (p;0.20)

Tablo 19. Progresyon- tanı arasındaki ilişki

			Tanı			Toplam
			PUNLMP	LGPUC	HGPUC	
Progresyon	Var	Sayı	3	2	2	7
		Yüzde*	42,9%	28,6%	28,6%	100,0%
	Yok	Sayı	5	9	4	18
		Yüzde*	27,8%	50,0%	22,2%	100,0%
Toplam		Sayı	8	11	6	25
		Yüzde*	32,0%	44,0%	24,0%	100,0%

*: Satır yüzdeleri alınmıştır.
X²: 1,330; p: 0,85

Progresyon gösteren olguların 3 tanesi PUNLMP, 2 tanesi noninvaziv LGPUC, 2 tanesi ise noninvaziv HGPUC ‘tur. Yine aynı şekilde progresyon göstremeyen olgular ile tanı arasındaki ilişki kıyaslandığında oldukça heterojen veriler saptanmıştır. Sonuç olarak progresyon ile grade arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p; 0.85).

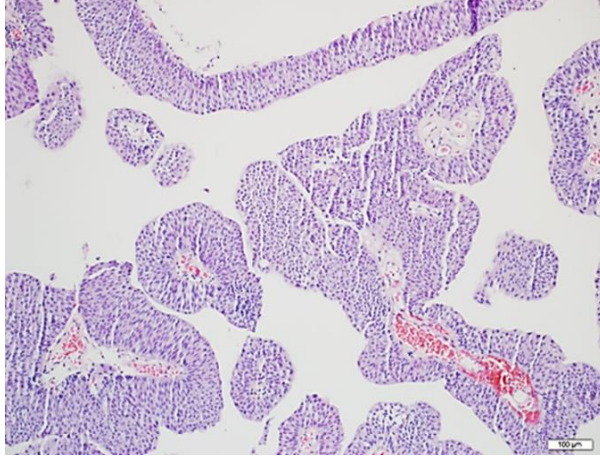
Tablo 20. Progresyon- yaş arasındaki ilişki

Progresyon	Minimum yaş	Maksimum yaş	Ortalama yaş
Var	66	70	68
Yok	64	43	64

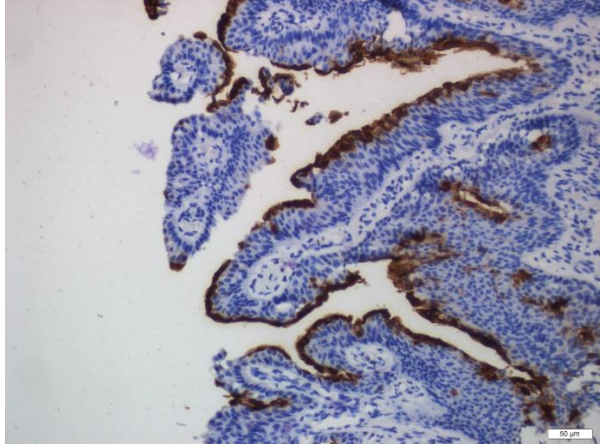
T: 0.715; p:0.482

Çalışmamızda progresyon olup olmadığı takip edilen 25 olgu yaş ile progresyon açısından kıyaslandığında progresyon gösteren 7 olgunun yaş ortalaması 68 iken progresyon göstermeyen 18 olgunun yaş ortalaması 64’ tür. Progresyon gösteren vakaların yaş ortalaması diğerlerine göre daha yüksek olmasına rağmen bu iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. (p; 0.482).

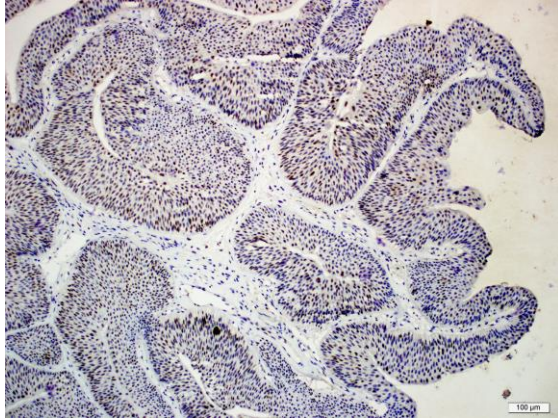
4.2.RESİMLER



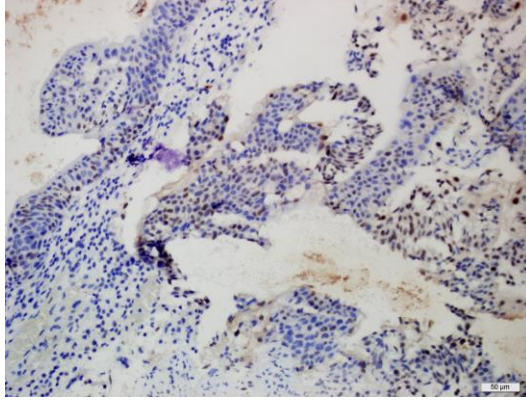
Resim1. PUNLMP (H&E x 40)



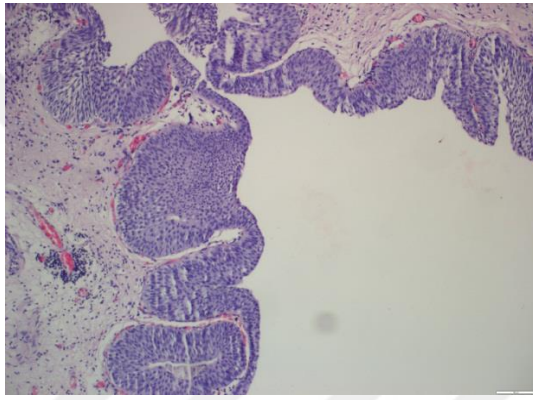
Resim 2. MUC1 ile PUNLMP olgusunda sadece apikal ve superfisiyal boyanma paterni (x100)



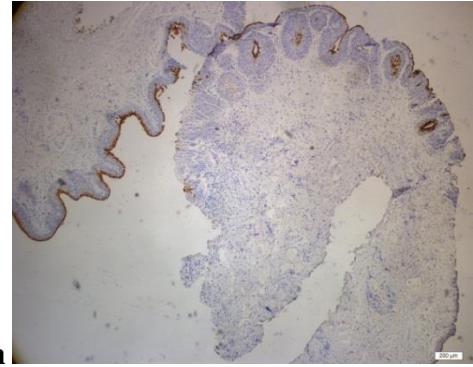
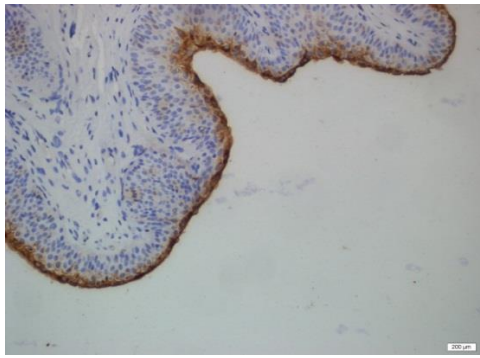
Resim 3. PUNLMP’da %20 oranında (grade 1) p53 ekspresyonu (x100)



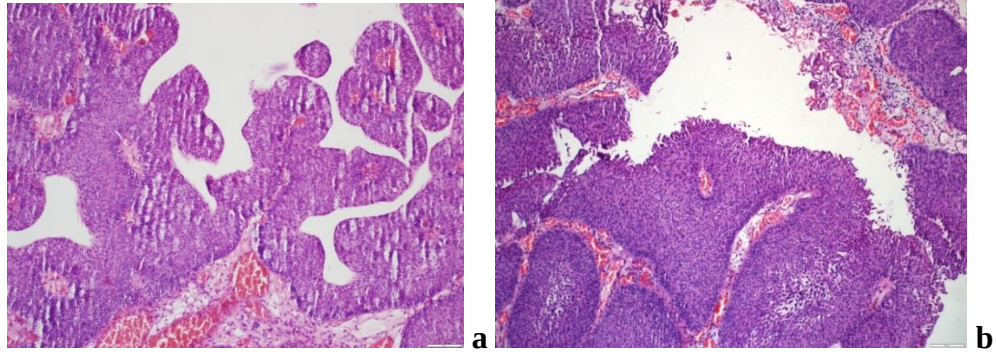
Resim 4. PUNLMP olgusunda %10 (grade0) p53 ekspresyonu (x50)



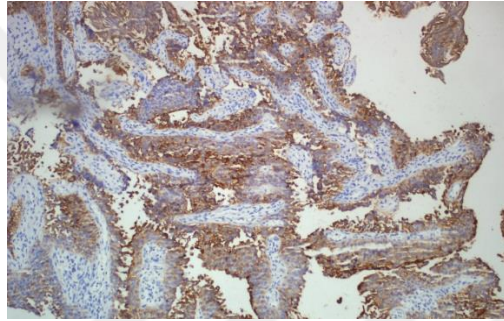
Resim5. Papillom (H&Ex40)



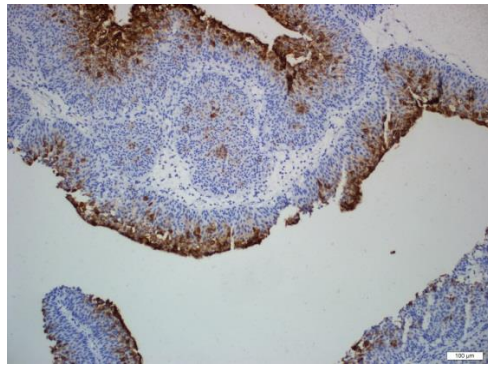
Resim 6. Papillom olgusunda MUC1 ile apikal superfisiyal boyanma 4a. H&E (x200) 4b. H&E (x40)



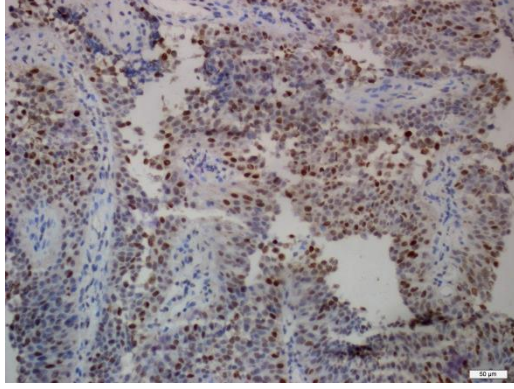
Resim 7. LGPUC a; H&Ex100 b; H&Ex100



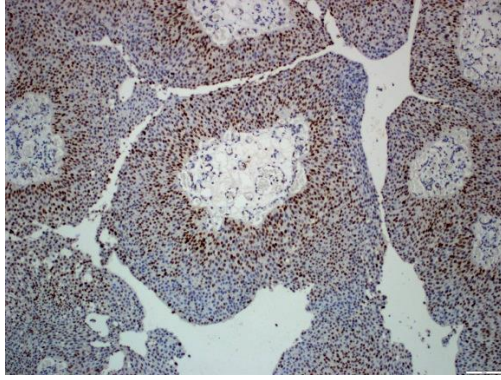
Resim 8. LGPUC’ da superfisiyel ve yer yer basal dağılımlı, apikal ve sitoplazmik boyanma paterni (H&Ex 40)



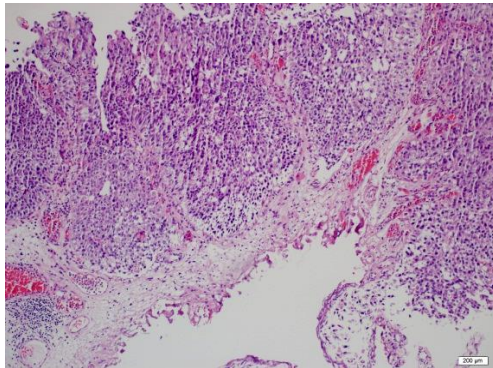
Resim 9. LGPUC’da MUC1 ‘in apikal, sitoplazmik ve sitoplazmik membranöz boyanma paterninin yakından görünümü (H&E x100)



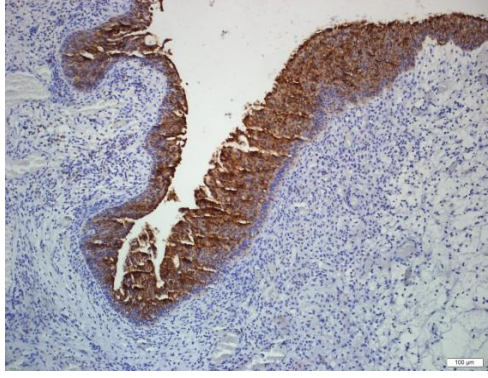
Resim 10. LGPUC'da %60 oranında nükleer ekspresyon gösteren p53 (grade 3) (H&Ex 200)



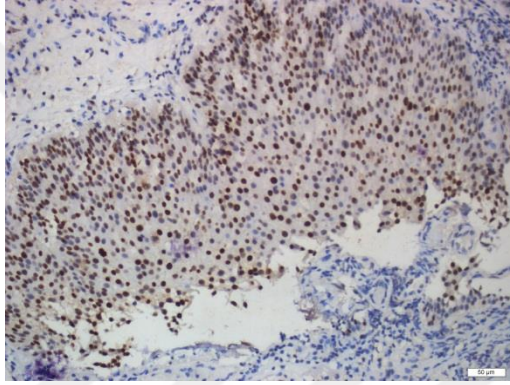
Resim 11. LGPUC olgusunda grade 2 ekspresyon gösteren p53 (%40 nükleer boyanma) (H&Ex 100)



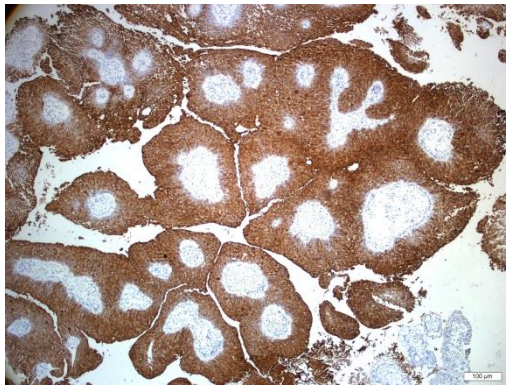
Resim 12. Yüksek dereceli noninvaziv papiller ürotelyal karsinom (HGPUC) (H&E x200)



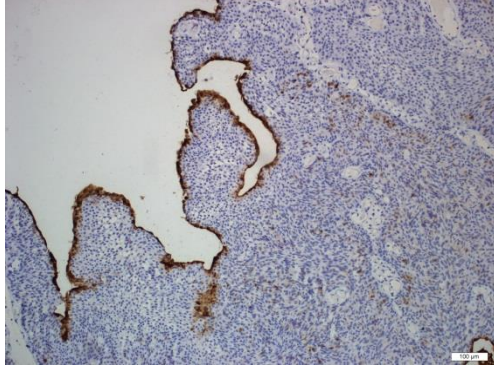
Resim 13. HGPUC ‘da apikal boyanma yanısıra sitoplazmik ve membranöz boyanma paterni gösteren MUC1 (HEx100)



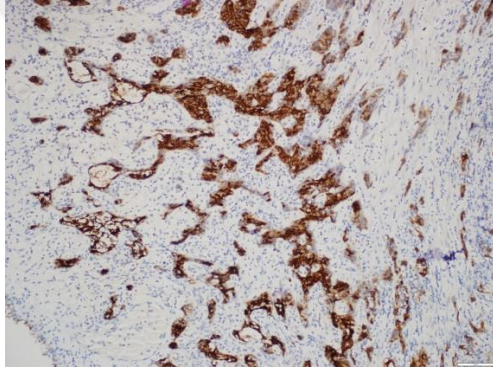
Resim 14. HGPUC ‘da %90 oranında ekspresyon gösteren p53 (grade 4) (H&E x200)



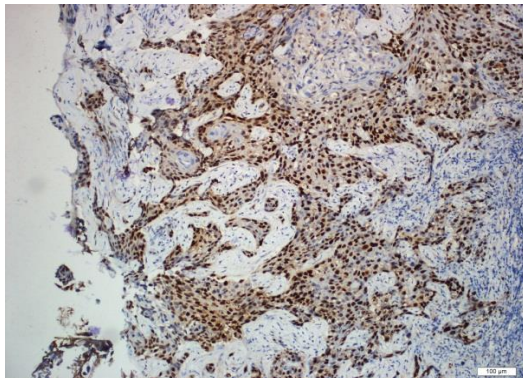
Resim 15; LGPUC olmasına rağmen sitoplazmik, sitoplazmik membranöz ve bazal boyanma gösteren MUC1 (H&Ex 40)



Resim 16. Yüksek dereceli tümörde beklenilenin aksine sadece apikal-superfisiyal MUC1 ekspresyonu (H&Ex 40)



Resim 17. İnvaziv mesane kanserinde sadece sitoplazmik, sitoplazmik membranöz ve bazal boyanma paterni ile karakterli aberran MUC1 ekspresyonu (H&Ex 100)



Resim 18. İnvaziv mesane karsinomunda %100' e yakın nükleer p53 ekspresyonu (H&Ex 100)

5. TARTIŞMA

Mesane kanserleri %3. 2 gibi bir oranla genel sıralamada yedinci sıradadırlar. Genitoüriner kanserleri içinde ise ikinci sırada yer almaktadır [1- 4]. Erkeklerde prostat, akciğer ve kolon kanserini takiben en sık görülen 4.sıradaki kanserdir. Kadınlarda ise %2. 5 oranla en sık görülen 8. ve 9. sıradaki kanserlerdir [5- 7]. Erkeklerde kadınlara oranla 3 kat daha fazla görülmektedir [8]. Erkeklerde daha sık gözlenmekle birlikte kadınlarda evreye göre saptanan sağkalım daha kısadır [9].

Bizim çalışmamızda değerlendirdiğimiz 50 olgunun 49'u erkek, 1 tanesi de kadın hastadan oluşmaktadır. Bu orantısız dağılımdan dolayı ve vaka sayımızın az olmasından dolayı yaş ve tanı arasında istatistiksel bir değerlendirme yapılamamıştır. Ancak vaka sayımız az olmasına rağmen % 98 'inin erkek cinsiyetten oluşması mesane kanserinin erkeklerde daha sık olarak görülmesini desteklemektedir. Bunu da etyolojide suçlanan endüstriyel faktörler ve sigaranın erkeklerde daha fazla maruziyetine bağlamak mümkündür.

Mesane tümörlerinin yaklaşık % 95'i epitelyal kökenlidir ve epitelyal tümörlerin çoğunluğu da ürotelyal kökenlidir [10]. Bu lezyonların gelişim paternine baktığımızda bazal membranın aşılmadığı ve genelde papiller gelişim paterninin izlendiği neoplastik gelişim ile bazal membranın aşıl原因 olarak lamina propria ve sırasıyla muskularis mukoza, muskularis propria ve perivazikal yağ dokunun da tutulduğu invaziv nodüler, infiltratif, ülsero-vejetan gelişim paternini görmekteyiz. Patolojik değerlendirmede invazyonun varlığı ve derinliği en önemli bulgulardır [4].

Mesane tümörleri daha çok orta ve ileri yaşlarda görülmesine karşın çocukluk çağlarında da karşımıza çıkabilir [11]. Bildiğimiz kadarıyla maligniteler, hücrelerin normal çoğalma ve farklılaşmalarını kontrol eden mekanizmaların bozulmasıyla ilişkilidir ve sıklıkla malign hücrelerdeki genetik düzenin bozulması sonucunda ortaya çıkar. Özellikle orta ve ileri yasta ortaya çıkan

mesane kanseri gibi birçok malignite, DNA'da sonradan gelişen değişikliklerin neden olduğu hem onkogenlerin indüksiyonu, hem de tümör supressör genlerin inhibisyonu sonucunda hücrelerin malign hücrelere dönüşmesiyle oluşur [11].

Çalışmamızda vakaların yaş dağılımına baktığımızda minimum 19 maksimum 89 yaşında hastalardan oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 65'tir. Vakalara göre yaş dağılımına baktığımızda ise 17 PUNLMP olgusunda ortalama yaş 61 (min;44, max;83) , 20 noninvaziv LGPUC olgusunda ortalama yaş 63 (min;19, max;83) ve 13 noninvaziv HGPUC olgusunun yaş ortalaması 73 (min;58, max;89) 'tür. Yani çalışmamızda noninvaziv ürotelyal neoplazilerde grade'in yaş ile korele olarak arttığı saptanmıştır. Bu bulgumuz mesanenin invaziv ve noninvaziv karsinomlarında kronisitenin etkisini gösteren çalışmaları destekler niteliktedir. Yaş arttıkça etyolojide suçlanan faktörlere maruziyet uzamakta ve böylece tümör gelişim riski ya da mevcut tümörde grade artışı olmaktadır.

Mesanenin ürotelyal hücreli neoplazmları herbirinin farklı klinik sonuçları olan geniş spektrumlu tümörleri kapsamaktadır [14]. Klinik sonuçların farklılığından dolayı da ürotelyal tümörlerin sınıflandırılması büyük anlam ifade etmektedir. Günümüze kadar mesane tümörler ile ilgili pek çok sınıflama geliştirilmiştir. Mesane neoplazileri ile ilgili olarak günümüzde kullanılan sınıflama 2004 WHO/ ISUP sınıflmasıdır.

Sınıflamada sorun teşkil eden en önemli durumlardan birisi de noninvaziv düşük dereceli papiller neoplazilerin sınıflanmasındaki problemlerdir. Bu grup neoplaziler düşük gradeli olsalar dahi yüksek rekürrens ya da invaziv hastalığa progresyon potansiyeline sahiptirler. Bu nedenle bu gruptan hangisinin daha yüksek rekürrens ve/veya progresyon riski taşıdığını bilmek hastanın klinik takibi açısından önemlidir [212].

Özellikle ayırıcı tanıdaki bu sorun PUNLMP ve noninvaziv LGPUC arasında yaşanmaktadır. Her iki neoplazi de tümör gelişimindeki ilk basamak olarak kabul edilirler. PUNLMP' da rekürrens noninvaziv LGPUC' a göre oldukça

düşüktür [16]. Bu hastalar rekürrens açısından risk altındadır ve çok nadiren de olsa karsinoma ilerleyebileceği için takibe alınmalıdır [4, 10, 12].

Holmang ve arkadaşlarının PUNLMP olgularının klinik seyri ile ilgili olarak yapmış olduğu 95 vakalık bir çalışmada %35 oranında rekürrens saptanmış ancak hiç progresyon izlenmemiştir. İlk takip sitoskopisi tümör negatif çıkan hastalarda 5 yıllık takip boyunca hiç tümör saptanmamıştır [209,210].

Pich ve arkadaşlarının yapmış olduğu 19 PUNLMP vakası içeren bir çalışmada tümör rekürrens oranı % 47 izlenmiş ve yine hiç progresyon saptanmamıştır [213]. PUNLMP ile ilgili olarak Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise tümör rekürrens oranı % 36 ve progresyon oranı % 3.7 olarak raporlanmıştır [17, 18]. Holmang ve arkadaşlarının yaptığı aynı çalışmada noninvaziv LGPUC' un invaziv karsinoma progresyon oranı % 5 bulunmuşken rekürrens oranı PUNLMP 'ın aksine % 48-71 gibi bir değerle oldukça sık bulunmuştur [214, 215].

Özellikle PUNLMP ve noninvaziv LGPUC ayrımı görüldüğü gibi farklı rekürrens ve progresyon oranlarından dolayı hastanın takibi açısından çok önemlidir. Bu iki neoplazi arasındaki tek farklılık hafif derecede displazi ve anaplazinin olup olmamasına dayanmaktadır ki bu konuda tek başına histolojik değerlendirme her zaman yeterli olmamaktadır [5].

Biz de çalışmamızda hastanemizdeki 2010- 2013 yılları arasında tanı almış 20 noninvaziv LGPUC, 13 noninvaziv HGPUC, 17 PUNLMP vakalarından oluşan 50 olguyu yeniden değerlendirdik.

2004 WHO kalsifikasyonuna göre; noninvaziv papiller ürotelyal tümörlerin sınıflamasında mitoz, tabakalanma artışı, hücrel atipi ve papiller füzyonun varlığı gibi kriterler kullanılmaktadır. Shim ve arkadaşları mesanenin papiller ürotelyal tümörlerin tanısında var olan bu kriterler için tanısal bir algoritma geliştirmişlerdir [210]. Bu sistemde her bir lezyon için; mitoz ve tabakalanma artışı için 0- 3 arasında, hücrel atipi için 0- 2 arasında, papiller füzyon için de 0- 1 arasında skor verilmiş ve bu skorlar tümör tipleri ile kombine edilerek

0- 1 arası ürotelyal papillom, 2- 4 arası PUNLMP, 5-7 arası noninvaziv LGPUC ve 8-9 arası noninvaziv HGPUC olarak sınıflandırılmıştır.

Çalışmamızdaki 50 olguyu tekrar değerlendirirken Shim ve arkadaşları' nın yapmış olduğu tanısal algoritmayı göz önüne aldık ve daha önceki tanılarımızla bu algoritmaya göre verdiğimiz yeni tanımlar ile korele olarak bulduk. Ayrıca bu algoritma sistemi ile objektif sayısal değerler elde etmek mümkün olmuştur.

Yukarıda bahsedildiği gibi noninvaziv papiller ürotelyal tümörlerin ayırımında bazen histolojik kriterler tek başına yeterli olmamaktadır. Özellikle de bu sıkıntı PUNLMP ve noninvaziv LGPUC arasında yaşanmaktadır. Bu durumda yardımcı teknik olan immünohistokimyasal belirteçler yararlı olabilmektedir. p53, Ki67 ve CK20 bu amaçla en çok kullanılan belirteçlerdir.

Biz de çalışmamızda bu immünohistokimyasal belirteçlerden biri olan p53 'ü bu olguların ayırımındaki etkisini görmek amacıyla kullandık. MUC1 çeşitli kanserlerde eksprese edilmesine karşın noninvaziv papiller ürotelyal tümörlerde çok nadir kullanılmışlardır. Çalışmamızda MUC1 'in ayırıcı tanıdaki yerini ve p53 ekspresyonu ile korelasyonunu göstermeyi hedefledik.

Çalışmamızda 25 hastanın takibinin olduğunu saptadık, diğer olgularda ise daha önce yapılmış biyopsilerine ya da takip biyopsilerine erişemedik. Takip biyopsilerini inceleyebildiğimiz 25 vakada ise sadece 7 olgu progresyon gösterirken 18 olguda progresyon saptanmamıştır. Vakalarımızdaki takip yetersizliğinden ve vaka sayısının az olmasından dolayı rekürrens durumlarını değerlendiremedik.

Yukarıda bahsedildiği gibi Lee, Pich ile Holmang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda PUNLMP, noninvaziv LGPUC ve noninvaziv HGPUC grade ile korele olarak farklı progresyon ve rekürrens oranlarına sahiptir. Yine başka bir çalışmada Montironi ve arkadaşlarına göre PUNLMP vakalarında %36 oranında rekürrens saptarken, bu vakalardaki progresyon oranını % 3. 7 gibi bir oranla oldukça düşük bulmuşlardır. Aynı çalışmada noninvaziv LGPUC %50 oranında rekürrens, %10 oranında ise progresyon

göstermektedir. Noninvaziv HGPUC' larda grade artışı ile birlikte daha yüksek oranlarda progresyon izlenmektedir. Mazzucchelli ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada noninvaziv HGPUC olgularında %15-40 oranlarında progresyon saptanmıştır.

Biz çalışmamızda PUNLMP, noninvaziv LGPUC ve noninvaziv HGPUC vakalarında takibi bulunan 25 olguda progresyon oranlarını karşılaştırdık ve 7 vakada progresyon saptadık. Ancak çalışmamızda yukarıda bahsedilen diğer çalışmaların aksine grade ile korele bir oran bulamadık. 3 PUNLMP, 2 noninvaziv HGPUC ve 2 noninvaziv LGPUC vakasının progresyon gösterdiğini saptadık. Tanı grade' i ile progresyon arasındaki bu heterojen dağılım nedeniyle istatistiksel olarak da anlamlı sonuç elde edilemedi.

Bu şekilde bir sonucun çıkmasını çalışmamızdaki vaka sayısının az olmasına, takibi yapılan vaka sayısının yetersiz olmasına ve progresyon gösteren vaka sayısının az olmasına bağlamak mümkündür.

Çalışmamızda yardımcı teknik olarak kullandığımız immünohistokimyasal belirteçlerden biri p53' tür. P53; bir tümör supressör gendir. Bu fonksiyonunu hücre siklus kontrolünü sağlayarak ve DNA hasarına karşı apoptozisi başlatarak yapmaktadır [20, 21]. Meme, kolon, prostat, akciğer pek çok kanser tipi ile p53 mutasyonu saptanmıştır. Bu tümörler dışında mesanenin ürotelyal karsinomlarında da en sık gözlenen gen bozukluğudur [21]. Wild tip p53 geni insan 17. kromozomunun kısa kolunda lokalizedir, yaklaşık 20 KB uzunlukta DNA'ya sahiptir ve insan kanserinde en sık değişikliğe maruz kalan gendir [177, 179- 182]. Wild tip p53'ün yarı ömrü kısadır ancak mutasyona uğramış p53 gen ürününün yarı ömrü oldukça uzundur ve nükleusta birikir. Bu hatalı gen ürününün birikimi immünohistokimyasal olarak tespit edilebilir ve p53 gen mutasyonu ile koreledir [22].

İmmünohistokimya (İHK) ile p53 birikiminin saptanması polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)'ye göre daha doğru bir şekilde p53 mutasyon indeksinin göstermektedir. Çünkü PCR'da genin sadece sınırlı bir kısmı incelenirken İHK nükleer ekspresyon gösteren tek bir hücreyi bile ayırt edebilmektedir [216]. p53 overekspresyonu patolojik evre ile korelasyon göstermektedir.

Walker ve ark.'nın çalışmalarıda meme karsinomu, kolon karsinomu ve infiltratif ürotelyal karsinomlarda bu korelasyon tespit edilmiştir [19].

Popov ve arkadaşları mesane ürotelyal hücreli karsinomlarda yaptıkları çalışmada her bir histopatolojik evre ve grade' de boyanma yoğunluklarında farklılıklar gösterse de histolojik evre ve grade ile p53 boyanmış hücrelerin yüzdesi arasında güçlü bir ilişki bulmuşlardır [216]. Amirghofran ve arkadaşları mesane ürotelyal karsinomlarında p53 ekspresyonu ve tümör grade arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır [217]. Çin'de Ding Wei-Ye ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada grade arttıkça artan oranlarda p53 ekspresyonu saptamışlardır [218]. Esrig ve ark. göstermiştir ki radikal sistektomi yapılan mesane kanserli hastalarda p53 değişiklikleri hastalığın gidişatını belirlemede önemli bir göstergedir [21]. Esrig bir başka çalışmasında ise yüzeysel p53 overekspresyonu gösteren tümörlerde yüksek oranda progresyon görüldüğünü saptamıştır ve bu hastaların erken radikal sistektomiden fayda göreceğini vurgulamıştır [22]. Thomas ve arkadaşları immünohistokimyasal olarak yüksek oranlarda tespit edilen p53 seviyelerine sahip pT1 mesane tümörlerinde hızlı progresyon saptamışlardır [219]. Gonzalez ve arkadaşları invaziv mesane kanserleri üzerinde yapmış oldukları çalışmada yüksek oranda p53 ekspresyonunu artmış progresyon riski ile ilişkili bulmuşlardır [3]. Lee ve arkadaşları ise erken evre ve ilerlemiş evre mesane tümörlerinde p53 'ün Rb ile kombine ekspresyonunun bağımsız bir prognostik faktör olduğunu, bu iki belirteci ekspresse eden tümörlerde etmeyenlere göre prognozun daha kötü olduğunu savunmaktadırlar [2]. Hitchings ve Grossman'ın yapmış olduğu çalışmalarda ise p53 immünoekspresyonunu yüzeysel mesane tümörlerinde hastalık progresyonu açısından bağımsız bir faktör olarak bulmuşlardır [197, 198].

Yüzeysel mesane kanserleri için p53 ekspresyonunun prognostik önemi ilk olarak Sarkis ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Çalışmalarında p53 overekspresyonunun mesane kanserinde ilk olaylardan biri olduğunu ve karsinoma in situ olgularında %48 oranında bulunduğunu savunmuşlardır [220]. Wagner ve arkadaşları ise karsinoma in situ ve noninvaziv papiller ürotelyal karsinomlarda p53 gen değişikliği oranını yüksek bulmuştur ki bu

değişiklik mesane karsinogenezinde erken bir hadiseyi akla getirmektedir [221]. Ancak Droller ve Reznikof'un yapmış olduğu çalışmalarda noninvaziv papiller tümörler ve nonpapiller flat ürotelyal karsinoma insitu ile ilgili çeşitli moleküler genetik çalışmalar her iki tümörün farklı yollardan geliştiğini göstermiştir. Buna göre noninvaziv papiller ürotelyal karsinomlarda en erken ortaya çıkan genetik bozukluk kromozom 9 delesyonu iken, karsinoma in situ da p53'tür [222, 223]. Simon ve ekibi genomik hibridizasyon tekniği kullanarak düşük dereceli noninvaziv papiller neoplazmların kromozom 9 dışında majör genetik bozukluk içermediklerini göstermişlerdir [203]. Gülçiftçi ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada noninvaziv papiller ürotelyal karsinom olgularında p53 ekspresyonunu değerlendirilmiş ve bu p53 ekspresyonu için bir eşik değeri kabul edilmiştir. Olguları değerlendirdiklerinde PUNLMP ve ürotelyal papillom olgularında p53 değeri bu eşik değerinin altında kalmıştır. Noninvaziv HGPUC olgularında ise yüksek değerlerde p53 overekspresyonu saptanmıştır [14]. Kalantari ve Ahmadnia'nın yapmış olduğu çalışmada; PUNLMP ve noninvaziv LGPUC arasında p53 ekspresyonu açısından belirgin farklılık bulunmuştur. Araştırmacılar PUNLMP olgularının çok azında p53 ekspresyonu saptamıştır. Buna dayanarak p53 mutasyonunun ürotelyal karsinom gelişiminde her zaman primer rol oynamadığını ancak PUNLMP' dan noninvaziv LGPUC progresyonuna katkı sağladığı görüşünü ortaya atmışlardır [15].

Çalışmamızda 20 adet noninvaziv HGPUC olgularında neredeyse %100 oranında p53 overekspresyonu izlenmiştir. 17 adet PUNLMP olgusunda yüksek bir oranda (%58) p53 ekspresyonu grade 1 olarak bulunmuştur. Hatta bazı PUNLMP olgularında hiç p53 ekspresyonu saptanmamıştır. Noninvaziv LGPUC olgularında p53 ekspresyonu oldukça heterojen olmasına rağmen totalde istatistiksel olarak elde ettiğimiz veriler tümör grade' i arttıkça artan p53 ekspresyonunu desteklemektedir. Yani p53 immünoekspresyonu ile tanıların kıyaslanarak elde edildiği verilerde tümör grade'i arttıkça p53 yüzdesinin arttığı saptanmıştır. Elde ettiğimiz bu veri daha önce yapılan Wagner ve ark.[221] ile Sarkis ve ark.'nın [220] çalışmaları ile korele olarak bulunmuştur. Bildiğimiz gibi p53; tümör progresyonu ve grade 'i ile en çok

korelasyon gösteren immünohistokimyasal belirteçtir. Elde ettiğimiz veriler aynı şekilde Gülçifitçi ve arkadaşlarının çalışmasını da destekler niteliktedir.

Çalışmamızda şu sonuca varmak mümkün olabilmektedir; morfolojik ayrımın net olarak yapılamadığı PUNLMP ile noninvaziv LGPUC ve HGPUC olgularının arasında ayırıcı tanıda immünohistokimyasal olarak p53 boyanması ve bu olgular arasında p53 yüzdelerinin karşılaştırılması yardımcı olabilmektedir.

Yine tümör gelişiminde en çok suçlanan mutasyon hepimizin bildiği gibi p53 mutasyonudur. Elde ettiğimiz kesitlerdeki tümöre komşu nontümöral alanlarda ve normal mesane mukozasında p53 ekspresyonu hiç saptanmamıştır. Bu bizim negatif kontrol grubumuz olmuştur. En son uçta ise invaziv HGPUC/ LGPUC olguları ise pozitif kontrol grubumuzu oluşturmuştur. Bu olgularda ise neredeyse hepsinde %100 oranında p53 ekspresyonu saptanmıştır. Nontümöral mesane mukozasında p53 ekspresyonunun saptanmaması, noninvaziv papiller ürotelyal neoplazilerde artan oranlarda p53 yüzdelerinin bulunması ve invaziv karsinomlarda en yüksek p53 seviyesine erişilmesi bize p53 'ün tümör gelişim basamaklarında oynadığı rolü açıkça göstermektedir. Kalantari' nin yapmış olduğu çalışmaya göre her ne kadar noninvaziv LGPUC ve PUNLMP tümör gelişiminde ilk basamak olsa bile aralarında histolojik olarak anaplazi ve displazinin değerlendirildiği farklılıklar bulunmaktadır. Araştırmacılar histolojik olarak ayırım yapılamayan vakalarda p53 ekspresyonunu karşılaştırmış ve PUNLMP' da sadece % 10 oranında p53 ekspresyonu saptamışlardır ve bundan yola çıkarak p53 ekspresyonun mesane tümörü gelişimindeki tek basamak olmadığını düşünmüşlerdir. Bu da erken evre mesane tümörlerinde saptanan tek gen bozukluğunun kromozom 9 delesyonu olabileceğini destekler niteliktedir. Yine aynı çalışmada LGPUC ise yaklaşık % 75 oranında p53 ekspresyon göstermektedir.

Bizim çalışmamızda yukarda bahsedildiği gibi PUNLMP olgularının çoğunda (%58) p53 ekspresyonu ya çok düşük derecede saptanmış ya da hiç ekspresyon gözlenmemiştir. Çalışmamız PUNLMP ve LGPUC ayrımında p53

ekspresyonunun anlamlılığını destekler niteliktedir. Ayrıca bazı PUNLMP olgularında p53 ekspresyonunun saptanmaması da tümör gelişiminde tek basamağın p53 olmadığı yönündeki Kalantari'nin ortaya atmış olduğu düşünceyi de akla getirmektedir. Ancak çalışmamız genel olarak ele alındığında tümör gelişimi, grade ile p53 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Gültçiftçi ve arkadaşları aynı çalışmada nüks eden noninvaziv papiller ürotelyal tümör olgularında p53 'ün istatistiksel analizini yapmışlar ve nüks eden olgularda p53 değerini nüks etmeyen olgularla kıyasladıklarında istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır [14]. Yine bir başka çalışmada Esrig ve arkadaşları nükleer p53 birikiminin stage ve grade'den çok tümör rekürrensi ve azalmış survi ile yakından ilişkili olduğunu savunmuştur [21].

Çalışmamızda takibini yapabildiğimiz 25 vakanın ancak 7 tanesinde progresyon saptanmış ve bunlar p53 ekspresyonu ile kıyaslandığında p53 yüzdesi ile progresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Bu bulgumuz Esrig ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaları ve diğer çalışmaları desteklememektedir. Ancak değerlendirdiğimiz vakaların takibinde bir düzen yoktur ve progresyon gösteren vaka sayısı oldukça azdır. Bu nedenle çalışmamızda istatistiksel olarak elde ettiğimiz uyumsuz sonucu vaka sayısının az olmasına bağlamak mümkündür. Çalışmamızda kadın hasta sayısı 1 tane olduğu için cinsiyet ile p53 ekspresyonu arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Az sayıda olmakla birlikte p53 ekspresyonunun histolojik grade ve patolojik evre ile ilişkili olmadığını ortaya koyan çalışmalar da vardır. Tsuji ve ark. ile Vatne ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmalarda p53 ekspresyonunu histolojik grade ve patolojik evreden ilişkisiz bulmuşlardır [224, 225].

Çalışmamızda kullandığımız bir diğer immünohistokimyasal belirteç de MUC1 'dir. MUC1 pek çok tümör gelişimi ile ilişkili olsa dahi ürotelyal neoplazilerin ilişkisini tartışan çalışmalar oldukça azdır. Biz de çalışmamızda MUC1 'in noninvaziv papiller ürotelyal neoplazilerin ayrıcı tanısındaki yerini ve hastalığın progresyonu ile derecesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi

amaçladık. Sonuçlarımız daha önce yapılmış olan az sayıdaki diğer araştırmalar ile korele olarak bulundu. Müsinler çoğunlukla glikolize serin ve treoninin oluşturduğu çok sayıda tekrarlayıcı bölge içeren heterojen geniş O glikozit proteinleridir. Çözünemeyen müsin olan MUC1 sitoplazmik membran ile ilişkilidir [5]. Tüm hücre yüzeyinde eksprese edilen çevresel değişiklikleri algılayarak hücreler ileten sinyal iletici proteindir [226,227]. MUC1 lümen formasyonundan ve hücre iletişimde rol aldığı bilindiğinden beri hücrelerin stromadan ayrılmasında rolü olabileceği düşünülmektedir. Böylece konnektif dokunun ayrışmasına ve hücre yayılımının kolaylaşmasına olanak sağlamaktadır [29, 228]. Bu durum; MUC1 ‘in B katenin’i bağlayarak B-katenin- E-Kadherin kompleksinin oluşmasını engellemesi sonucu oluşmaktadır [229]. MUC 1 tümör hücrelerinin yayılmasında, invazyonda ve metastazında rol almaktadır. Buna dayanarak şunu da söylemek mümkündür ki; MUC1 agresiv tümör davranışı ve kötü prognoz ile ilişkilidir [230]. MUC1 hücrede sinyal iletimi yanısıra immünoregülasyonda, hücre-hücre ve hücre matriks adezyonunda da rol almaktadır [231]. Ek olarak MUC1 ‘in EGFR aile üyeleri ile etkileşimi bildirilmiştir[232].

Wei ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya göre MUC1 tümör gelişimini p53 geni üzerinden hücre ölümünün duraklatılmasını sağlayarak yapmaktadır. p53 yukarda tartışıldığı gibi mesane tümörlerinde progresyon, histolojik grade, evre ve invazyon derecesi ile ilişkilidir. MUC1 ‘in tümör gelişimini p53 üzerinden meydana getirmesini göz önünde tutarak MUC1 ‘in de aynı şekilde tümör progresyonu ve özellikle de grade ile ilişkili olabileceğini p53 ile kıyaslayarak çalışmamızda inceledik.

Çalışmamızda bulmuş olduğumuz artan p53 ekspresyon yüzdesi ile MUC1 ‘in aberran boyanması arasındaki ilişki oldukça anlamlıdır. Yani bu bulgumuzu şu şekilde yorumlamak mümkündür; bir hücrede p53 ekspresyonu ne kadar fazla ise ki bu tümör grade ve progresyonu ile oldukça ilişkilidir, bu yolak üzerinden etki ettiği düşünülen MUC1 de aynı oranda tümör gelişimi ile ilişkili olarak normal dağılımını kaybederek aberran birikimler meydana getirmektedir. Birçok kanserde yüksek miktarda aberan MUC1 seviyesi; antijenik olarak MUC1 molekülünün tanınabilmesine yol açar. Böylece

immün sistem stimule olur ve bu da MUC1 'i immünoteropatik ajan haline getirir [170]. Günümüzde MUC1; prostat, meme ve akciğer kanserlerinde radyoimmünosintgrafi ve radyoimmünoterapide hedef epitop olarak kullanılmaktadır [176]. Ayrıca superfisiyal meme kanserinde intravezikal radyoimmünoterapide kullanılmaktadır [233]. Mesane tümörleri ayrımında kullanımı son zamanlarda gündeme gelmiştir. Normal ve malign ürotelyumda MUC1 (BC2 epitopu) ekspresyonu ilk olarak Walsh ve arkadaşları tarafından bahsedilmiştir. Araştırmacılar özellikle yüksek grade ve stage tümörlerde intermedier ve bazal hücrelerde artmış ekspresyon saptamışlardır [29]. MUC1 'in normal paterni çoğunlukla superfisiyal hücrelerin stoplazmalarında apikal boyanma şeklindedir [5]. Rahn ve arkadaşlarının meme kanserlerinde yapmış olduğu çalışmada MUC1 'in apikal lokalizasyonu intakt bir yolağın belirteçidir ve iyi prognozla ilişkilidir. Ancak aberran ekspresyon paternleri varsa bu bize MUC1 yolağındaki defekti işaret eder ve kötü prognozla ilişkilidir [211]. Yine Syrogos ve arkadaşları MUC1 'in immünohistokimyasal olarak normal mesane mukozasında sadece umbrella hücrelerinin apikal membranında ekspresse edildiğini, ürotelyal kanser olgularında ise tam kat sitoplazmik ve membranöz boyanma gösterdiğini bulmuşlardır [172]. Nassar ve arkadaşları ile Velickovic ve arkadaşları da normal ürotelyumda özellikle umbrella hücrelerinin apikal membranında sınırlı bir MUC 1 ekspresyonu saptamışlardır [227, 234]. Yine Elazeez ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda benzer şekilde normal ürotelyumda MUC1; daha çok umbrella hücrelerinin apikal membranlarında sınırlı olarak ekspresse edilmiştir [235].

Rakha ve arkadaşlarının meme kanseri vakalarında yapmış olduğu çalışmalarda MUC1 'in ekspresyonunun seviyesinden çok aberan ekspresyon bulunması hastalık gidişatında prognostik bulunmuştur. Öyle ki sitoplazmik ya da nonapikal membranöz boyanma kötü prognoz ile ilişkili olarak düşünülmüştür [154]. Elazeez ve arkadaşları çalışmalarında MUC1 ekspresyonunu papiller ürotelyal karsinom olgularının %74'ünde pozitif bulmuşlardır. Grade ile karşılaştırıldığında ise G1 tümörlerde % 37. 5' inde, G2 tümörlerin %75'inde, Grade 3 vakaların % 88. 9' unda pozitif boyanma saptanmıştır ve bu ekspresyon farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Aynı çalışmada MUC1 ekspresyonu ile stage karşılaştırılmış ancak anlamlı sonuç bulunamamıştır. Vakalar sağ kalım açısından karşılaştırıldığında ise MUC1 overekspresyonu az survi ile ilişkili bulunmuştur [235].

Biz de çalışmamızda yukarıda bahsedilen diğer çalışmalarla korele olarak tümöre komşu nontümöral mesane mukozasında MUC1 tamamen umbrella hücrelerinin boyandığı normal boyanma paterni sergilemektedir. Noninvaziv tümörler arasında daha düşük malignite özelliği olan PUNLMP'da %70 oranında apikal ve superfisiyal boyanma dikkati çekmiştir. Çalışmamızda noninvaziv tümörlerde grade arttıkça normal boyanma paterni daha az oranlarda izlenmektedir. Noninvaziv HGPUC vakalarında tek başına apikal ve superfisiyal boyanma paterni oldukça azdır. Hatta kontrol grubu olarak kullandığımız yüksek dereceli invaziv mesane kanserlerinde tek başına apikal ve superfisiyal boyanma paterni izlenmemiştir, mutlaka beraberinde aberran boyanma paterni olarak kabul ettiğimiz özellikle bazalde sitoplazmik ve membranöz boyanma eşlik etmiştir.

Elde ettiğimiz bu bulgudan yola çıkarak Syrogos ve arkadaşlarının savunduğu gibi malignitenin oluşumu ile birlikte mesane tümörlerinde MUC 1' in aberran birikiminin oluştuğunu söylemek mümkündür. Aynı şekilde bulduğumuz sonuçlar Elazeez ve Garbar 'ın bahsettiği gibi grade ile MUC1' in sitoplazmik ve sitoplazmik membranöz boyanma paterni arasındaki ilişki ile korele bulunmuştur.

Garbar ve arkadaşları çalışmalarında noninvaziv papiller ürotelyal tümörler ile normal ürotelyumda MUC1 ekspresyonunu değerlendirmiştir. MUC 1 'i superfisiyal ve basal boyanma ve ayrıca sitoplazmik, sitoplazmik membranöz ve apikal boyanma olarak değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar apikal sitoplazma pozitifliğini daha çok nontümöral ürotelyumda ve PUNLMP' da saptamışlardır. Noninvaziv HGPUC' da ise daha diffüz bir paternde boyanma göstermişlerdir. Özellikle de bazal hücrelerde, tüm sitoplazmik ya da sitoplazmik membranöz bir ekspresyon saptanmıştır. PUNLMP ile noninvaziv LGPUC ve HGPUC arasında MUC1' in sitoplazmik ve sitoplazmik membranöz pozitifliği anlamlı istatistiksel farklılık göstermektedir.

Araştırmacılara göre bu patern özellikle histolojik bulgular yetersiz kaldığında düşük PUNLMP ile noninvaziv LGPUC ayırımında yardımcı olmaktadır [5]. Elazeez ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarında 50 tane papiller ürotelyal karsinom olgularında MUC1 ekspresyonunu değerlendirilmiştir. Ekspresyon paterni 3 kategoride incelenmiştir: Sadece lüminal membranöz, lüminal ve sitoplazmik boyanma veya stromaya bakan yüzeyde tek hücre veya hücre gruplarında sitoplazmik veya membranöz ekspresyon. Yine aynı çalışmada MUC1 ekspresyon derecesi hücrelerin boyanma yüzdesine göre yapılmış ve boyanma yoksa 0, % 1-10 arası boyanma varsa düşük ekspresyon, % 11-30 arasında hücre boyanması varsa orta derecede boyanma, % 30' un üzerinde boyanma varsa yüksek ekspresyon şeklinde değerlendirilmiştir.

Biz de çalışmamızda MUC1'in bazal ve sitoplazmik boyanmasının Garbar'ın çalışmasında olduğu gibi PUNLMP 'ın noninvaziv LGPUC ve HGPUC' dan ayırımında anlamlı olabileceğini gösterdik. Ancak Garbar'ın çalışmasında bazal boyanma PUNLMP' ın hem noninvaziv LGPUC hem de HGPUC' dan ayırımında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu. Bizim çalışmamızda ise bazal boyanma PUNLMP 'ın noninvaziv HGPUC' dan ayırımında kullanılabilmekte ancak PUNLMP ile noninvaziv LGPUC arasında bazal boyanma için istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememektedir. Ancak çepeçevre sitoplazmik membranöz boyanma Garbar' ın çalışmasındakinin aksine PUNLMP ile noninvaziv LGPUC ve HGPUC arasında anlamlı değildir. Apikal ve superfisiyal boyanma ise Garbar' ın çalışmasında elde ettiği verileri destekler niteliktedir. Bu iki boyanma paterni PUNLMP ile noninvaziv HGPUC ve LGPUC ayırımında anlamlı değildir. Yine Garbar ve arkadaşlarının çalışmasında bulunduğu gibi MUC1 bizim çalışmamıza göre de noninvaziv LGPUC ile HGPUC arasında ayırıcı tanıda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kısacası çalışmamızda bulduğumuz veriler eşliğinde Garbar'ın çalışması ile korele olarak bazal ve sitoplazmik boyanmanın, PUNLMP'in noninvaziv LGPUC ve HGPUC ayırımında kullanılabilecek MUC1 paternleri olduğunu söylemek mümkündür. Bu şekilde MUC1 'ın bazal ve sitoplazmik boyanma paternini kullanarak Garbar ve arkadaşlarının da desteklediği gibi histolojik

kriterlerin yetersiz kaldığı durumlarda PUNLMP'ın noninvaziv LGPUC ve HGPUC' dan ayrımını yapmak mümkün olabilmektedir. Aynı şekilde bulgularımız Rahn ve arkadaşlarının savunduğu papiller ürotelyal tümörlerin ayrımında sitoplazmik ve membranöz boyanma olarak belirtilen aberran boyanma paterninin kullanılabileceği önerisini destekler niteliktedir. Simms ve arkadaşları ileri evredeki mesane kanseri olgularında serumda artmış MUC1 ekspresyon seviyesi bulmuşlardır [30]. Yine Garbar ve arkadaşları aynı şekilde PUNLMP, noninvaziv LGPUC ve noninvaziv HGPUC' da artan oranlarda serum MUC1 seviyesi bulmuşlar ve bunu da immünohistokimyasal olarak MUC1 ekspresyonu ile korele bulmuşlardır [5]. Yukarıda da bahsettiğimiz gibi çalışmamızda MUC1 'in immünohistokimyasal olarak ekspresyonunu Simms ve arkadaşları ile Garbar ve arkadaşları ile uyumlu bulduk. Ancak hastalarda serum MUC1 değerleri klinik olarak takip edilmediği için immünohistokimyasal MUC1 ekspresyonu ile serum MUC1 değerinin korelasyonunu gösteremedik.

Patriarca ve arkadaşları ise MUC1 (214D) ekspresyonunu karsinoma insitu olgularında değerlendirmiş ve %94 oranında ekspresyon saptamışlardır [236]. Sangoi ve arkadaşlarına göre ise MUC1 pozitifliği daha çok invaziv ürotelyal karsinomlar için düşünülmüştür [31]. MUC1 'in mesane tümörlerindeki oldukça sınırlı çalışmalarının dışında çeşitli kanserlerde ekspresyonu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bunlardan bir tanesi Rakha ve arkadaşlarının meme kanseri olgularında MUC1 ekspresyonu ile yapmış oldukları çalışmadır. Araştırmacılar çalışmalarında MUC1 ekspresyonu ile tümör grade'i ve östrojen reseptör (ER) durumu arasında ilişki saptamışlardır [154]. Li ve arkadaşlarına göre ise MUC1 ekspresyonu memenin pür formundan çok invaziv mikropapiller karsinomunda yüksek lenfatik invazyon insidansı, lenf nodu metastazı ve kötü prognoz ile ilişkilidir [237].

Mesane tümörlerinde MUC1 ile tümör prognozu, progresyonu ve rekürrensi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma yoktur. Biz de çalışmamızda Li ve ark. ile Rakha ve ark.' nın meme ve mide ile yapmış olduğu çalışmaları göz önünde tutarak tümör progresyonu ile MUC1 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi göstermek istedik. Ancak çalışmamızda olguların takip sürelerinin yeterli

olmayışı ve her olgunun takip edilmemesi nedeniyle progresyonu değerlendirdiğimiz vaka sayısı oldukça azdır. Progresyon gösterdiği saptanan olguların birkaçında MUC1'in aberran boyanma paterni saptanmış olsa dahi bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu da yukarda bahsettiğimiz üzere vakaların takibinin düzensiz oluşuna ve progresyon gösteren vaka sayısının az olmasına bağlanmıştır. Yine çalışmamızda vakaların takibindeki yetersizlikten dolayı rekürrens değerlendirilmesi yapılamamıştır. Çalışmamızdaki olguların takip yetersizliği yanısıra MUC1 ile ilgili yetersiz sayıda çalışma olması da prognostik bir marker olup olmadığını net olarak gösterememektedir.

MUC1 ekspresyonu ile yapılan çalışmalardan bir tanesi de mide adenokarsinomları ile ilgili yapılan çalışmalardır. Tamura ve Higashi mide adenokarsinom olgularında MUC1 ekspresyonunu değerlendirmiş özellikle intestinal tip adenokarsinomlarda yüksek oranda ekspresyon saptamışlardır. Araştırmacılar yüksek oranda MUC1 ekspresyonunu iyi differansiyasyon ile ilişkili bulurken MUC1 ekspresyon kaybını ilerlemiş metastatik lenf nodu evresi ile ilişkili bulmuşlardır [238]. Bu çalışmalardan en kapsamlı olanlardan bir tanesi Lau ve Weiss'in mesane kanseri dışında endometrium, meme, akciğer, endoserviks, over, böbrek, özofagus, mide, pankreas ve safra kesesi kanserlerinde MUC1 ekspresyonunun değerlendirilmesidir. Araştırmacılar çalışmalarında % 75- 100 arasında değişen MUC1 ekspresyonu saptamışlardır. Yine gastrointestinal trakta ait organlarda (özofagus, mide, kolon) da % 55- 75 oranında ekspresyon gözlenmiştir. Aynı çalışmada yaklaşık % 35 gibi daha düşük bir oranla prostat kanserli olgularda MUC1 boyanması izlenmiştir. Lau ve Weiss'in bu çalışmasında mesane kanseri olgularında iyi differansiye tümörlerde MUC1 apikal membran boyunca boyanma paterni gösterirken az differansiye tümörlerde membranöz/sitoplazmik bir boyanma saptanmıştır. Bu bulgu bizim çalışmamızda elde ettiğimiz MUC1'in boyanma paterni ile tümör grade'i arasındaki korelasyonu destekler niteliktedir[172]. Mesanenin noninvaziv ürotelyal tümörlerinin birbirinden ayrılması rekürrens ve progresyonun tümör grupları arasındaki farklılığından dolayı çok önemlidir. Özellikle daha önce bahsettiğimiz gibi

PUNLMP ve noninvaziv LGPUC arasındaki ayrım sadece hafif derecede anaplazi ve displazinin varlığına dayandığı için morfolojik ayrım her zaman net olmamaktadır. Bu noninvaziv ürotelyal tümör grubunun sınıflanmasında mitoz, hücrel atipi, hücrel tabakalanma artışı ve papiller füzyonun değerlendirildiği diagnostik bir algoritma kullanılarak daha objektif sonuçlar elde etmek mümkündür. Histolojik ayrımın net olarak yapılamadığı durumlarda ise ek immünohistokimyasal yöntemler devreye girmektedir. Biz de çalışmamızda en çok kullanılan belirteçlerden biri olan p53 ve şu ana kadar noninvaziv mesane tümörlerinde sınırlı çalışma yapılan MUC1 belirteçlerini tümörlerin derecesi ve birbirleri değerlendirerek noninvaziv papiller ürotelyal neoplazilerin ayırıcı tanısındaki yerini saptamayı amaçladık.

6. SONUÇ

Mesaneinin noninvaziv papiller ürotelyal neoplazilerinin noninvaziv karsinomdan ayrımını yapabilmek hastanın klinik takibi açısından önemlidir. Bazen histolojik kriterlerle bu lezyonların özellikle de PUNLMP ve noninvaziv LGPUC ayrımında yetersiz kalabilmektedir. Histolojik kriterlerin yetersiz kaldığı durumlarda karsinogenezde yol oynayan belirteçlerin progresyona da etkileri kaçınılmazdır. 50 vaka üzerinden yapılan bu çalışmada histolojik kriterlerin ayırıcı tanıda yetersiz kaldığı PUNLMP, noninvaziv LGPUC ve noninvaziv HGPUC olgularında MUC1 ve p53 değerlendirilmiştir. Çalışmada vakaları değerlendirirken kullanılan Shim ve arkadaşlarının yapmış olduğu algoritma subjektifliği minimuma indirmesi açısından önemlidir. Çalışmaya göre; MUC1 'in sitoplazmik boyanma paterni histolojik kriterlerin yetersiz kaldığı durumlarda PUNLMP ve noninvaziv LGPUC ayrımında kullanılabilir. Sitoplazmik boyanmaya ilaveten bazal boyanma ise PUNLMP ve noninvaziv HGPUC arasında anlamlıdır. MUC1'de tümör gelişimi ile ilişkili anormal lokalizasyonu immünohistokimyasal olarak aberran boyanma şeklinde görülmektedir. Bu çalışmada da bundan yola çıkarak bazalde sitoplazmik/ sitoplazmik membranöz boyanmayı içeren aberran boyanma paterni değerlendirildiğinde artmış grade ile ilişkili olarak aberran boyanma paterninin ortaya çıkışı izlenmektedir. MUC1 'in tümör gelişimini p53 üzerinden hücre ölümünü durdurarak inhibe etmesi göz önünde bulundurulacak olursa p53 gen mutasyonu olduğu durumlarda hücre siklusunu inhibe eden yolak bozulmuş olacaktır ve sonuçta tümör gelişim süreci ile ilgili olarak MUC1 'in anormal lokalizasyonu saptanacaktır. Bu bilgiden yola çıkarak çalışmada MUC1 'in aberran ve normal boyanması p53 ekspresyonu ile kıyaslandığında; aberran boyanan vakalarda artmış p53 grade' i izlenmesi oldukça anlamlıdır. Çalışmada p53 ekspresyonu noninvaziv papiller ürotelyal neoplazilerde grade ile birlikte istatistiksel olarak anlamlı artış göstermektedir. PUNLMP olgularında p53 ekspresyonu noninvaziv HGPUC ve LGPUC' a göre belirgin olarak düşüktür. Bu bilgiden yola çıkarak bu çalışmaya göre histolojik kriterlerin yetersiz kaldığı durumlarda p53 ekspresyonunun değerlendirilmesi

noninvaziv LGPUC ve PUNLMP arasında yardımcı olabileceğini söylemek mümkündür.p53 mutasyonu mesane tümörlerinde tümör gelişiminde en sık suçlanan gen mutasyonudur. PUNLMP mesane tümörlerinde ilk basamak kabul edilmesine rağmen bu çalışmada da olduğu gibi bazı PUNLMP olgularında p53 ekspresyonu hiç saptanmamıştır. Bu da p53' ün özellikle düşük dereceli noninvaziv papiller ürotelyal neoplaziler için tek gen mutasyonu olmadığını akla getirmektedir.Çalışmada vaka sayısının az olmasından dolayı ve vakaların takip yetersizliğinden dolayı progresyon ile grade ya da progresyon ile p53 ve MUC1 arasındaki ilişkiyi diğer çalışmalar ile korele bulunamamıştır.Tümör derecesinin artması ile aberan boyanma paterninin oluşması ve aynı zamanda bu olgularda artan p53 ekspresyonu ile korele olması MUC1 'in kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Sonuç olarak; histolojik kriterlerin yetersiz kaldığı durumlarda noninvaziv papiller ürotelyal tümörlerin ayırıcı tanısında MUC1' in aberran boyanma olarak kabul edilen bazalde sitoplazmik ve sitoplazmik membranöz boyanma paterninin kullanılması ve beraberinde p53 ekspresyonun değerlendirilmesinin yardımcı teknik olarak kabul edilebileceğini söylemek mümkündür.

7. KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74-108.
2. Lee K, Jung ES, Choi YJ, Lee KY, Lee A. Expression of pRb, p53, p16 and cyclin D1 and their clinical implications in urothelial carcinoma. *J Korean Med Sci* 2010; 25(10): 1449-55.
3. Gonzalez S, Aubert S, Kerdraon O, Haddad O, Fantoni JC, Biserte J, et al. Prognostic value of combined p53 and survivin in pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder. *Am J Clin Pathol* 2008; 129(2): 232-7.
4. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.). *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon. IARC Press; 2004: 89-124
5. Garbar C, Mascaux C. Expression of MUC1 (Ma695) in noninvasive papillary urothelial neoplasm according to the 2004 World Health Organization classification of the noninvasive urothelial neoplasm. An immunologic tool for the pathologist? *Anal Quant Cytol Histol* 2011; 33(5): 277-82.
6. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005; 66(6 Suppl 1): 4-34.
7. Schned AR, Andrew AS, Marsit CJ, Kelsey KT, Zens MS, Karagas MR, et al. Histological classification and stage of newly diagnosed bladder cancer in a population-based study from the Northeastern United States. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42(3): 237-42.

8. Petersen RO. Urologic Pathology. 3th edition. Philadelphia.JB Lippincott Company; 2008: 260-367.
9. Mungan NA, Aben KK, Schoenberg MP, Visser O, Coebergh JW, Witjes JA, et al. Gender differences in stage-adjusted bladder cancer survival. Urology 2000; 55(6): 876-80.
10. Mills Se. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. The Urothelial tract: Renal pelvis, ureter, urinary bladder and urethra. Carter D, Erenson JK,Ruetor V. (Eds). 5th edition. Philedelphia. Lippincott Williams &Wilkins; 2010 (volume 2);1829-1870.
11. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AJ, Partin AW, et al (Eds). Campbell-Walsh Urology. Urothelial tumors of the uri-nary tract.10th edition. Saunders. Elsevier ;2002 (volume 3); 2723-2784
12. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Urinary Tract-Bladder. 10th edition. Mosby Elsevier; 2011 (volume 1); 1247-1270.
13. Bostwick DG, Mikuz G. Urothelial papillary (exophytic) neoplasms. Virchows Arch 2002; 441(2): 109-16.
14. Gülçiftçi Z, iğdem AA,Tuzlalı P,Sarı R, Arat C,Erdoğan N. Mesanenin Noninvaziv Papiller ürotelyal Tümörlerinin WHO/ ISUP konsensus sınıflamasına göre yeniden sınıflandırılması ve altgruplarının p53 ve Ki67 ekspresyonları ile korelasyonu. The Turkish Journal of Pathology 2000; 16(3-4): 106-112.
15. Kalantari MR, Ahmadnia H. P53 overexpression in bladder urothelial neoplasms: new aspect of World Health Organization/International Society of Urological Pathology classification. Urol J 2007; 4(4): 230-3.

16. Malmstrom PU, Busch C, Norlen BJ. Recurrence, progression and survival in bladder cancer. A retrospective analysis of 232 patients with greater than or equal to 5-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 1987; 21(3): 185-95.
17. Lee TK, Chaux A, karram S, Miyamoto H, Miller JS, Fajardo DA, et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential of the urinary bladder: clinicopathologic and outcome analysis from a single academic center. *Hum Pathol* 2011; 42(11): 1799-803.
18. Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Cheng L. Morphological classification and definition of benign, preneoplastic and non-invasive neoplastic lesions of the urinary bladder. *Histopathology* 2008; 53(6): 621-33.
19. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 253(5015): 49-53.
20. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992. 358(6381);15-6.
21. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, freeman JA, Stein JP, Chen SC et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994; 331(19): 1259-64.
22. Esrig D, Spruck CH 3rd, Nichols PW, Chaiwun B, Steven K, Groshen S., et al p53 nuclear protein accumulation correlates with mutations in the p53 gene, tumor grade, and stage in bladder cancer. *Am J Pathol* 1993; 143(5): 1389-97.
23. Saint F, La Frere Belda MA, Quintela R, Hoznek A, Patard JJ, Bellot J et al. Pretreatment p53 nuclear overexpression as a prognostic marker in superficial bladder cancer treated with Bacillus Calmette-Guerin (BCG). *Eur Urol* 2004; 45(4): 475-82.

24. Takahashi T, Habuchi T, Kakhei Y, Mitsumori K, Akao T, Terachi T et al. Clonal and chronological genetic analysis of multifocal cancers of the bladder and upper urinary tract. *Cancer Res* 1998; 58(24): 5835-41.
25. Gonzalez-Zulueta M, Ruppert JM, tokino K, Tsai YC, Spruck CH 3rd, Miyao N et al. Microsatellite instability in bladder cancer. *Cancer Res* 1993; 53(23): 5620-3.
26. Gendler SJ, Lancaster CA, Taylor- Papadimiriou J, Duhig T, Peat N, Burchell J et al. Molecular cloning and expression of human tumor-associated polymorphic epithelial mucin. *J Biol Chem* 1990; 265(25): 15286-93.
27. Tolcher AW, Ochoa L, Hammond LA, Patnaik A, Edwards T, Takimoto C et al. Cantuzumab mertansine, a maytansinoid immunoconjugate directed to the CanAg antigen: a phase I, pharmacokinetic, and biologic correlative study. *J Clin Oncol* 2003;21 (2): 211-22.
28. Wei X, Xu H, Kufe D. Human MUC1 oncoprotein regulates p53-responsive gene transcription in the genotoxic stress response. *Cancer Cell* 2005; 7(2): 167-78.
29. Walsh MD, Hohn BG, Thong W, Devine PL, Gardiner RA, Samaratunga ML, et al. Mucin expression by transitional cell carcinomas of the bladder. *Br J Urol* 1994, 73(3): 256-62.
30. Simms MS, Hughes OD, Limb M, Price MR, Bishop MC et al. MUC1 mucin as a tumour marker in bladder cancer. *BJU Int* 1999; 84(3): 350-2.
31. Sangoi AR, Higgins JP, Rouse RV, Schneider AG, McKenney JK et al. Immunohistochemical comparison of MUC1, CA125, and Her2Neu in invasive micropapillary carcinoma of the urinary tract and typical invasive urothelial carcinoma with retraction artifact. *Mod Pathol* 2009; 22(5): 660-7.

32. Johnsen KE. The National Medical Series for Independent Study: Histology and Embryology. 2nd edition;1984: 241.
33. Sadler TW, B.C.ç.e., Medikal Embiryoloji (Langman) . Ankara: Palme Yayıncılık; 2004 : 325-326.
34. Moore K, Persaud TVN. Embiryoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri (Before we are born). 7. baskı; Müftüoğlu S, Pergin A (Ed). Ankara: Güneş Tıp kitabevi 2009: 168-173.
35. Mills SE. In Histology for Pathologists: Urinary tract.3rd edition.Philedelphia Lippincott- William & Wilkins 2007: 910-14.
36. Snell RS. Clinical Anatomi/ Klinik anatomi. 5. baskı İstanbul : Yüce Yayınları 1998; 312-315.
37. April EW, Erickson A, Montano S. The National Medical Series for Independent Study: Anatomy.2nd edition. 1984: 322.
38. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK and the Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 1998; 22(12): 1435-48.
39. Underwood M, Bartlett J, Reeves J, Gardiner DS, Scott R, Cooke T. C-erbB-2 gene amplification: a molecular marker in recurrent bladder tumors? Cancer Res 1995; 55(11): 2422-30.
40. Siegel R, Naishadham D, and Jemal A.Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63(1): 11-30.

41. Miyamoto H, Brimo F, Schultz L, Ye H, Miller JS, Fajardo DA, et al. Low-grade papillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of a post-World Health Organization/International Society of Urological Pathology classification cohort from a single academic center. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(8): 1160-3.
42. Sorensen FB, Sasaki M, Fukuzawa S, Yamabe H, Olsen S, Yoshida O. Qualitative and quantitative histopathology in transitional cell carcinomas of the urinary bladder. An international investigation of intra- and interobserver reproducibility. *Lab Invest* 1994; 70(2): 242-54.
43. Bostwick GD, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology* 2 nd Edition. China Mosby Elsevier ; 2008: 216-227, 274-275
44. Stephenson WT, Holmes FF, Noble MJ, Gerald KB. Analysis of bladder carcinoma by subsite. Cystoscopic location may have prognostic value. *Cancer* 1990; 66(7): 1630-5.
45. Dorpvom F, E.A., Goebell PJ, Jaeger T, Jakse D, Krege S, Lümmer G, Otto T., R.C. Rettenmeier A, Rübber H, Sauer R, Schenck M, Schmid K W, Stief C., and Z.D. Stöckle M, *Uroonkologic II Harnblasenkarzinom, Kapital 1, (9):* p. p: 302-358. (Yok)
46. Anafarta K, Bedük Y, Arıdan N. *Temel Üroloji. 3. baskı. Güneş Kitabevi;* 2010: 7-14, 725-740, 680-682.
47. Stavropoulos NE, Ioachim E, Charchanti A, Michael MC, Kitsiou E, Mihailidis I, et al. Tumor markers in stage P1 bladder cancer. *Anticancer Res*, 2001; 21(2B): 1495-8.

48. Lindemann-Docter K. Aktuelles zur Histopathologie des Harnblasenkarzinom. Schwerpunkt: Uropathologie, Pathologie 2008; (29): 331-338.
49. Montironi R and Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary. Int J Surg Pathol 2005; 13(2): 143-53.
50. Kumar V, Fausta N, Abbas A, Aster J. The Lower Urinary Tract and Male Genital System. Robins & Cotran; Patologic Basis of Disease, 8 nd Ed. China ; 2010: 986-981.
51. Patricia C. Bladder Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Seminar in Oncology Nursing 2007; (23): 3-10.
52. Sertçelik A , Mocan G, Özdamar OŞ. Temel Patoloji: Alt Üriner Sistem Patolojisi. Güneş kitabevi, Ankara, 2007: 604-614.
53. Leblanc B, Duclos AJ, Bénard F, Côté J, Valiquette L, Paquin JM et al. Long-term followup of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1999; 162(6): 1946-50.
54. Mazzucchelli R, Cheng L, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R et al. Classification and grading of noninvasive and invasive neoplasms of the urothelium. Anal Quant Cytol Histol 2012; 34(3): 111-9.
55. Petraki CD, Sfikas CP. Non-papillary urothelial lesions of the urinary bladder: morphological classification and immunohistochemical markers: Review. In Vivo 2008, 22(4): 493-501.
56. Grignon DJ. The current classification of urothelial neoplasms. Mod Pathol 2009; 22(2): S60-9.
57. Amin MB and McKenney JK. An approach to the diagnosis of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder using the World Health

Organization/ International Society of Urological Pathology consensus classification system. *Adv Anat Pathol* 2002; 9(4): 222-32.

58. Busch C and Algaba F. The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems. *Virchows Arch* 2002, 441(2): 105-8.
59. Popescu NC, King CR, Kraus MH. Localization of the human erbB-2 gene on normal and rearranged chromosomes 17 to bands q12-21.32. *Genomics* 1989; 4(3): 362-6.
60. Kamel MH, Daly PJ, Khan MF, Kay EW, O'Kelly P, Hickey DP. Survival and progression in high grade tumour subset of G2 and G3 pT1 bladder transitional cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(10): 1139-43.
61. Montironi R, Lopez Beltran A, Mazzucchelli R and Bostwick DG. Classification and grading of the non-invasive urothelial neoplasms: recent advances and controversies. *J Clin Pathol* 2003; 56: 91-95.
62. Amin MB, Gomez JA, and Young RH. Urothelial transitional cell carcinoma with endophytic growth patterns: a discussion of patterns of invasion and problems associated with assessment of invasion in 18 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(9): 1057-68.
63. Hodges KB, Lopez-Beltran A, Davidson DD, Montironi R, Cheng L. Urothelial dysplasia and other flat lesions of the urinary bladder: clinicopathologic and molecular features. *Hum Pathol* 2010; 41(2): 155-62.
64. Epstein JI. The new World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) classification for TA, T1 bladder tumors: is it an improvement? *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47(2): 83-9.

65. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Montironi R.A. Changes produced in the urothelium by traditional and newer therapeutic procedures for bladder cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(9): 641-7.
66. Baker PM and Young RH. Radiation-induced pseudocarcinomatous proliferations of the urinary bladder: a report of 4 cases. *Hum Pathol* 2000; 31(6): 678-83.
67. Chan TY and Epstein JI. Radiation or chemotherapy cystitis with "pseudocarcinomatous" features. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(7): 909-13.
68. Lane Z and Epstein JI. Pseudocarcinomatous epithelial hyperplasia in the bladder unassociated with prior irradiation or chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(1): 92-7.
69. Herawi M, Parwani AV, Chan T, Ali SZ, Epstein JI. Polyoma virus-associated cellular changes in the urine and bladder biopsy samples: a cytohistologic correlation. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(3): 345-50.
70. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(4): 443-7.
71. Althausen AF, Prout GR Jr and Daly JJ. Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol* 1976; 116(5): 575-80.
72. Birkhahn M, Mitra AP, Williams AJ, Lam G, Ye W, Datar RH, et al. Predicting recurrence and progression of noninvasive papillary bladder cancer at initial presentation based on quantitative gene expression profiles. *Eur Urol*, 2010; 57(1): 12-20.
73. Yorukoglu K, Tuna B, and Kirkali Z, Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications (Re:

- May M, Brookman-Amissah S, Roigas R et al.). *Eur Urol*, 2010; 58(1): 850-8.
74. Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L, Brausi M, de Matteis A, Montironi R. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Arch* 2002; 440(1): 3-11.
75. McKenney JK, Gomez JA, Desai S, Lee MW, Amin MB. Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ: a detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(3): 356-62.
76. Cheng L, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol* 2009; 22 (2): 70-95.
77. Sung MT, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R, Cheng L. Natural history of urothelial inverted papilloma. *Cancer* 2006; 107(11): 2622-7.
78. Caro DJ and Tessler A. Inverted papilloma of the bladder: a distinct urological lesion. *Cancer* 1978;42(2): 708-13.
79. Summers DE, Rushin JM, Frazier HA, Cotelingam JD Inverted papilloma of the urinary bladder with granular eosinophilic cells. An unusual neuroendocrine variant. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115(8): 802-6.
80. Pich A, Chiusa L, Formiconi A, Galliano D, Bortolin P, Comino A et al. Proliferative activity is the most significant predictor of recurrence in noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and grade 1 papillary carcinomas of the bladder. *Cancer* 2002; 95(4): 784-90.

81. Humphrey PA. Urinary bladder pathology 2004: an update. *Ann Diagn Pathol* 2004; 8(6): 380-9.
82. Kroft SH and Oyasu R. Urinary bladder cancer: mechanisms of development and progression. *Lab Invest*, 1994; 71(2): 158-74.
83. Lower GM Jr. Concepts in causality: chemically induced human urinary bladder cancer. *Cancer* 1982; 49(5): 1056-66.
84. Reuter VE. Bladder. Risk and prognostic factors--a pathologist's perspective. *Urol Clin North Am* 1999; 26(3): 481-92.
85. Gattuso P, Reddy VB, David O, Spitz DJ, Haber MH. Differential diagnosis in surgical pathology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2010.
86. Madeb R. and Messing E M. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. *Urol Oncol* 2004; 22(2): 86-92.
87. Bostwick GD, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology* 2 nd Edition. China Mosby Elsevier ; 2008: 287-296.
88. López-Beltrán A, Martín J, García J, Toro M. Squamous and glandular differentiation in urothelial bladder carcinomas. Histopathology, histochemistry and immunohistochemical expression of carcinoembryonic antigen. *Histol Histopathol* 1988, 3(1): 63-8.
89. Sakamoto N, Tsuneyoshi M, and Enjoji M. Urinary bladder carcinoma with a neoplastic squamous component: a mapping study of 31 cases. *Histopathology* 1992; 21(2): 135-41.
90. Lopez-Beltran A, Croghan GA, Croghan I, Matilla A, Gaeta JF. Prognostic factors in bladder cancer. A pathologic, immunohistochemical, and DNA flow-cytometric study. *Am J Clin Pathol* 1994; 102(1): 109-14.

91. Young RH and Oliva E. Transitional cell carcinomas of the urinary bladder that may be underdiagnosed. A report of four invasive cases exemplifying the homology between neoplastic and non-neoplastic transitional cell lesions. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(12): 1448-54.
92. Lopez-Beltran A and Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol* 2006; 37(11): 1371-88.
93. Grace DA and Winter CC. Mixed differentiation of primary carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1968; 21(6): 1239-43.
94. Campo E, Algaba F, Palacin A, Germa R, Sole-Balcells FJ, Cardesa A. Placental proteins in high-grade urothelial neoplasms. An immunohistochemical study of human chorionic gonadotropin, human placental lactogen, and pregnancy-specific beta-1-glycoprotein. *Cancer* 1989; 63(12): 2497-504.
95. Eble JN and Young RH. Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14(2): p. 98-108.
96. Grammatico D, Grignon DJ, Eberwein P, Shepherd RR, Hearn SA, Walton JC. 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* 1993; 71(5): p. 1835-41.
97. Young RH and Eble JN. Unusual forms of carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol* 1991; 22(10): p. 948-65.

98. Drew PA, Furman J, Civantos F, Murphy WM. The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology. *Mod Pathol* 1996; 9(10): p. 989-94.
99. Holmang S. and Johansson SL. The nested variant of transitional cell carcinoma--a rare neoplasm with poor prognosis. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35(2): p. 102-5.
100. Murphy WM and Deana DG. The nested variant of transitional cell carcinoma: a neoplasm resembling proliferation of Brunn's nests. *Mod Pathol*, 1992; 5(3): p. 240-3.
101. Lopez-Beltrán A, Luque RJ, Vicioso L, Anglada F, Requena MJ, Quintero A et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 13 cases. *Virchows Arch* 2001; 438(6): p. 552-7.
102. Holmang S, Borghede G, and Johansson SL. Bladder carcinoma with lymphoepithelioma-like differentiation: a report of 9 cases. *J Urol* 1998; 159(3): p. 779-82.
103. Zukerberg LR, Armin AR, Pisharodi L, Young RH. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder with osteoclast-type giant cells: a report of two cases and review of the literature. *Histopathology* 1990; 17(5): p. 407-11.
104. Kotliar SN, Wood CG, Schaeffer AJ, Oyasu R. Transitional cell carcinoma exhibiting clear cell features. A differential diagnosis for clear cell adenocarcinoma of the urinary tract. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119(1): p. 79-81.
105. Oliva E, Amin MB, Jimenez R, Young RH. Clear cell carcinoma of the urinary bladder: a report and comparison of four tumors of mullerian origin and nine of probable urothelial origin with discussion of histogenesis and diagnostic problems. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(2): p. 190-7.

106. Gontero P, Casetta G, Zitella A, Ballario R, Pacchioni D, Magnani C et al. Evaluation of P53 protein overexpression, Ki67 proliferative activity and mitotic index as markers of tumour recurrence in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2000; 38(3): 287-96.
107. Cina SJ, Epstein JI, Endrizzi JM, Harmon WJ, Seay TM, Schoenberg MP. Correlation of cystoscopic impression with histologic diagnosis of biopsy specimens of the bladder. *Hum Pathol* 2001; 32(6): p. 630-7.
108. Herr HW, Donat SM and Dalbagni G. Correlation of cystoscopy with histology of recurrent papillary tumors of the bladder. *J Urol* 2002; 168(3): p. 978-80.
109. Ro JY, Ayala AG and el-Naggar A. Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment. *Am J Surg Pathol* 1987 ;11(9): 668-73.
110. Philip AT, Amin MB, Tamboli P, Lee TJ, Hill CE, Ro JY. Intravesical adipose tissue: a quantitative study of its presence and location with implications for therapy and prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(9): 1286-90.
111. Beyersdorff D, Taupitz M, Giessing M, Türk I, Schnorr D, Loening S, Hamm B. The staging of bladder tumors in MRT: the value of the intravesical application of an iron oxide-containing contrast medium in combination with high-resolution T2-weighted imaging. *Rofo* 2000; 172(6): p. 504-8.
112. Caterino M, Giunta S, Finocchi V, Giglio L, Mainiero G, Carpanese L, Crecco M. Primary cancer of the urinary bladder: CT evaluation of the T parameter with different techniques. *Abdom Imaging* 2001 ; 26(4): p. 433-8.
113. Heicappell R, Müller-Mattheis V, Reinhardt M, Vosberg H, Gerharz CD, Müller-Gärtner H. Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the bladder

- and prostate by positron emission tomography with 2-[(18)F]-2-deoxy-D-glucose. *Eur Urol* 1999; 36(6): p. 582-7.
114. Bhutani MS, Suryaprasad S, Moezzi J, Seabrook D. Improved technique for performing endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of lymph nodes. *Endoscopy* 1999; 31(7): p. 550-3.
 115. Greene LF, P.D., Fleming D, Firtz A, Batch M, Haller DG, Morrow M., American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual. . 6th Edition Springer-Verlag: New York, 2002.
 116. JA, W. Superficial bladder cancer, including T1G3 disease. *Eur Urol* 1998; 34(2): 1-6.
 117. Younes M, Sussman J. True, The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1990; 66(3): 543-8.
 118. van der Aa MN, van Leenders GJ, Steyerberg EW, van Rhijn BW, Jöbsis AC, Zwarthoff EC et al. A new system for substaging pT1 papillary bladder cancer: a prognostic evaluation. *Hum Pathol* 2005;36(9): 981-6.
 119. Stein JP, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Esrig D, Freeman JA, Figueroa AJ et al. Prognostic markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature. *J Urol* 1998; 160(3 Pt 1): 645-59.
 120. Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol* 2004; 45(3): p. 257-66.
 121. Kaubisch S, Lum BL, Reese J, Freiha F, Torti FM. Stage T1 bladder cancer: grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. *J Urol* 1991; 146(1): 28-31.

122. Moyano Calvo JL, Gutiérrez González M, Pérez-Lanzac Llorca A, Molina Carranza A, Alvarez-Ossorio Fernández JL, Sánchez Sánchez E et al. Age's influence in superficial bladder cancer's behaviour. *Actas Urol Esp* 2005; 29(1): 82-8.
123. Coon JS, Weinstein RS and Summers JL. Blood group precursor T-antigen expression in human urinary bladder carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1982; 77(6): 692-9.
124. Hakomori S. Aberrant glycosylation in cancer cell membranes as focused on glycolipids: overview and perspectives. *Cancer Res* 1985; 45(6): 2405-14.
125. Samaratunga H, Makarov DV and Epstein JI. Comparison of WHO/ISUP and WHO classification of noninvasive papillary urothelial neoplasms for risk of progression. *Urology* 2002; 60(2): 315-9.
126. Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, Pauwels RP, Newling DW, ten Kate F. Histological grading of papillary urothelial carcinoma of the bladder: prognostic value of the 1998 WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems. *J Clin Pathol* 2002; 55(12): 900-5.
127. Neuhaus M, Wagner U, Schmid U, Ackermann D, Zellweger T, Maurer R et al. Polysomies but not Y chromosome losses have prognostic significance in pTa/pT1 urinary bladder cancer. *Hum Pathol* 1999; 30(1): 81-6.
128. Habuchi T, Marberger M, Droller MJ, Hemstreet GP 3rd, Grossman HB, Schalken JA et al. Prognostic markers for bladder cancer: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005; 66(6 Suppl 1): 64-74.
129. Tiguer R, Lessard A, So A, Fradet Y. Prognostic markers in muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2002; 20(3): 190-5.

130. Asamoto M, Fukushima S, Tatemoto Y, Yamada K, Fukui S, Mori M. Immunohistochemical expression of keratin proteins in urinary bladder carcinoma. *Pathol Res Pract* 1989; 184(2): 194-201.
131. McKenney JK and Amin MB. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of urinary bladder neoplasms. *Semin Diagn Pathol* 2005; 22(1): 69-87.
132. Desai S, Lim SD, Jimenez RE, Chun T, Keane TE, McKenney JK et al. Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia. *Mod Pathol* 2000; 13(12): 1315-23.
133. Schaafsma HE, Ramaekers FC, van Muijen GN, Robben H, Lane EB, Leigh IM et al. Cytokeratin expression patterns in metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. An immunohistochemical study comparing local tumor and autologous metastases. *Am J Pathol* 1991; 139(6): 1389-400.
134. Hammerich KH, Ayala GE and Wheeler TM. Application of immunohistochemistry to the genitourinary system (prostate, urinary bladder, testis, and kidney). *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(3): 432-40.
135. Huang HY, Shariat SF, Sun TT, Lepor H, Shapiro E, Hsieh JT et al. Persistent uroplakin expression in advanced urothelial carcinomas: implications in urothelial tumor progression and clinical outcome. *Hum Pathol* 2007; 38(11): 1703-13.
136. Kaufmann O, Volmerig J and Dietel M. Uroplakin III is a highly specific and moderately sensitive immunohistochemical marker for primary and metastatic urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2000; 113(5): 683-7.

137. Ordonez NG. Thrombomodulin expression in transitional cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1998; 110(3): 385-90.
138. Parker DC, Folpe AL, Bell J, Oliva E, Young RH, Cohen C, Amin MB. Potential utility of uroplakin III, thrombomodulin, high molecular weight cytokeratin, and cytokeratin 20 in noninvasive, invasive, and metastatic urothelial (transitional cell) carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(1): 1-10.
139. Jautzke G and Altenaehr E. Immunohistochemical demonstration of carcinoembryonic antigen (CEA) and its correlation with grading and staging on tissue sections of urinary bladder carcinomas. *Cancer* 1982; 50(10):2052-6.
140. Shevchuk MM, Fenoglio CM and Richart RM. Carcinoembryonic antigen localization in benign and malignant transitional epithelium. *Cancer* 1981; 47(5): 899-905.
141. Visscher DW, Sloane BF, Sameni M, Babiarz JW, Jacobson J, Crissman JD. Clinicopathologic significance of cathepsin B immunostaining in transitional neoplasia. *Mod Pathol* 1994; 7(1): 76-81.
142. Loy TS, Sharp SC, Andershock CJ, Craig SB. Distribution of CA 19-9 in adenocarcinomas and transitional cell carcinomas. An immunohistochemical study of 527 cases. *Am J Clin Pathol* 1993; 99(6): 726-8.
143. Hoshi S, Orikasa S, Numata I, Nose M. Expression of Leu-M1 antigens in carcinoma of the urinary bladder. *J Urol* 1986; 135(5): 1075-7.
144. Murali R and Delprado W. CD10 immunohistochemical staining in urothelial neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2005; 124(3): 371-9.
145. Karasavvidou F, Barbanis S, Pappa D, Moutzouris G, Tzortzis V, Melekos MD et al. Fascin determination in urothelial carcinomas of the urinary

- bladder: a marker of invasiveness. Arch Pathol Lab Med 2008; 132(12):1912-5.
146. Tong GX, Yee H, Chiriboga L, Hernandez O, Waisman J. Fascin-1 expression in papillary and invasive urothelial carcinomas of the urinary bladder. Hum Pathol 2005; 36(7): 741-6.
147. Higgins JP, Kaygusuz G, Wang L, Montgomery K, Mason V, Zhu SX et al. Placental S100 (S100P) and GATA3: markers for transitional epithelium and urothelial carcinoma discovered by complementary DNA microarray. Am J Surg Pathol 2007; 31(5): 673-80.
148. Zhuang YH, Bläuer M, Tammela T, Tuohimaa P. Immunodetection of androgen receptor in human urinary bladder cancer. Histopathology 1997; 30(6): 556-62.
149. Asamoto M, Hasegawa R, Masuko T, Hashimoto Y, Ueda K, Ohtaguro K et al. Immunohistochemical analysis of c-erbB-2 oncogene product and epidermal growth factor receptor expression in human urinary bladder carcinomas. Acta Pathol Jpn 1990; 40(5): 322-6.
150. Coombs LM, Oliver S, Sweeney E, Knowles M. Immunocytochemical localization of c-erbB-2 protein in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. J Pathol 1993; 169(1): 35-42.
151. Cairns P, Suarez V, Newman J, Crocker J. Nucleolar organizer regions in transitional cell tumors of the bladder. Arch Pathol Lab Med 1989; 113(11): 1250-2.
152. Abou Farha KM, Janknegt RA, Kester AD, Arends JW. Value of immunohistochemical laminin staining in transitional cell carcinoma of human bladder. Urol Int 1993; 50(3): 133-40.

153. Tiitta O, Wahlström T, Virtanen I, Gould VE. Tenascin in inflammatory conditions and neoplasms of the urinary bladder. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1993; 63(5): 283-7.
154. Fowler J, Vinall L and Swallow D. Polymorphism of the human muc genes. *Front Biosci* 2001; 6: D1207-15.
155. Rakha EA, Boyce RW, Abd El-Rehim D, Kurien T, Green AR, Paish EC et al. Expression of mucins (MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC and MUC6) and their prognostic significance in human breast cancer. *Mod Pathol* 2005; 18(10): 1295-304.
156. Diaz LK, Wiley EL and Morrow M. Expression of epithelial mucins Muc1, Muc2, and Muc3 in ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast J* 2001; 7(1): 40-5.
157. Lesuffleur T, Zweibaum A and Real FX, Mucins in normal and neoplastic human gastrointestinal tissues. *Crit Rev Oncol Hematol* 1994; 17(3): 153-80.
158. Shrom SH, Parsons CL and Mulholland SG. Vesical defense: further evidence for a charge-related mucosal anti-adherence mechanism. *Surg Forum* 1978; 29: 632-3.
159. Brayman M, Thathiah A and Carson DD. MUC1: a multifunctional cell surface component of reproductive tissue epithelia. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 4.
160. Hattrup CL and Gendler SJ. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 431-57.
161. Ligtenberg MJ, Kruijsaar L, Buijs F, van Meijer M, Litvinov SV, Hilken J. Cell-associated episialin is a complex containing two proteins derived from a common precursor. *J Biol Chem* 1992; 267(9): 6171-7.

162. Julian J and Carson DD. Formation of MUC1 metabolic complex is conserved in tumor-derived and normal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293(4): 1183-90.
163. Singh PK and Hollingsworth MA. Cell surface-associated mucins in signal transduction. *Trends Cell Biol* 2006; 16(9): 467-76.
164. Lindén SK, Sheng YH, Every AL, Miles KM, Skoog EC, Florin TH et al. MUC1 limits *Helicobacter pylori* infection both by steric hindrance and by acting as a releasable decoy. *PLoS Pathog* 2009; 5(10): e1000617.
165. Raina D, Kharbanda S and Kufe D. The MUC1 oncoprotein activates the anti-apoptotic phosphoinositide 3-kinase/Akt and Bcl-xL pathways in rat 3Y1 fibroblasts. *J Biol Chem* 2004; 279(20): 20607-12.
166. Schroeder JA, Adriance MC, Thompson MC, Camenisch TD, Gendler SJ. MUC1 alters beta-catenin-dependent tumor formation and promotes cellular invasion. *Oncogene* 2003; 22(9): 1324-32.
167. Roy LD, Sahraei M, Subramani DB, Besmer D, Nath S, Tinder TL et al., MUC1 enhances invasiveness of pancreatic cancer cells by inducing epithelial to mesenchymal transition. *Oncogene* 2011; 30(12): 1449-59.
168. Lopez-Beltran A, Croghan GA, Croghan I, Gaeta JF. Cell and tumor markers' immunohistochemistry in transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Int* 1993; 50(2): 61-4.
169. Asamoto M, Fukushima S, Oosumi H, Tatemoto Y, Mori M. Immunohistochemical distribution of epithelial membrane antigen in bladder carcinomas as detected with a monoclonal antibody. *Urol Res* 1989; 17(5): 273-7.

170. Gendler SJ. MUC1, the renaissance molecule. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001; 6(3): 339-53.
171. Hanski C, Hofmeier M, Schmitt-Gräff A, Riede E, Hanski ML, Borchard F et al. Overexpression or ectopic expression of MUC2 is the common property of mucinous carcinomas of the colon, pancreas, breast, and ovary. *J Pathol* 1997; 182(4): 385-91.
172. Syrigos K, Pignatelli N, Gravas M, Harrington S, Leventis K, Kehayas A, Epenetos A. MUC1 mucin expression in bladder cancer: correlation with histopathological data *Br. J. Urol.* 1997; 80(2): 71.
173. Lau SK, Weiss LM and Chu PG. Differential expression of MUC1, MUC2, and MUC5AC in carcinomas of various sites: an immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 2004; 122(1): 61-9.
174. Scholfield DP, Simms MS and Bishop MC. MUC1 mucin in urological malignancy. *BJU Int* 2003; 91(6): 560-6.
175. Heyderman E, Brown BM and Richardson TC. Epithelial markers in prostatic, bladder, and colorectal cancer: an immunoperoxidase study of epithelial membrane antigen, carcinoembryonic antigen, and prostatic acid phosphatase. *J Clin Pathol* 1984; 37(12): 1363-9.
176. Limacher JM and Acres B. [MUC1, a therapeutic target in oncology]. *Bull Cancer* 2007; 94(3): 253-7.
177. Castillo-Martin M, Domingo-Domenech J, Karni-Schmidt O, Matos T, Cordon-Cardo C. Molecular pathways of urothelial development and bladder tumorigenesis. *Urol Oncol* 2010; 28(4):401-8.
178. Pollard C, Smith SC and Theodorescu D. Molecular genesis of non-muscle-invasive urothelial carcinoma (NMIUC). *Expert Rev Mol Med* 2010; 12: e10.

179. Miyao N, Tsai YC, Lerner SP, Olumi AF, Spruck CH 3rd, Gonzalez-Zulueta M et al. Role of chromosome 9 in human bladder cancer. *Cancer Res* 1993; 53(17): 4066-70.
180. Orlow I, Lianes P, Lacombe L, Dalbagni G, Reuter VE, Cordon-Cardo C. Chromosome 9 allelic losses and microsatellite alterations in human bladder tumors. *Cancer Res* 1994; 54(11): 2848-51.
181. Harris CC. Chemical and physical carcinogenesis: advances and perspectives for the 1990s. *Cancer Res* 1991; 51(18 Suppl): 5023s-5044s.
182. Chang F, Syrjänen S, Kurvinen K, Syrjänen K. The p53 tumor suppressor gene as a common cellular target in human carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(2): 174-86.
183. May P and May E. Twenty years of p53 research: structural and functional aspects of the p53 protein. *Oncogene* 1999; 18(53): 7621-36.
184. Barnes DM, Hanby AM, Gillett CE, Mohammed S, Hodgson S, Bobrow LG et al. Abnormal expression of wild type p53 protein in normal cells of a cancer family patient. *Lancet* 1992; 340(8814): 259-63.
185. Lane DP. p53 and human cancers. *Br Med Bull* 1994; 50(3): 582-99.
186. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54(18): 4855-78.
187. Bouck N. P53 and angiogenesis. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1287(1): 63-6.
188. Wynford-Thomas D. Cellular senescence and cancer. *J Pathol* 1999; 187(1): 100-11.

189. Levine AJ. The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991; 351: 453-456.
190. Lu X and Lane DP. Differential induction of transcriptionally active p53 following UV or ionizing radiation: defects in chromosome instability syndromes? *Cell* 1993; 75(4): 765-78.
191. Gu W and Roeder RG. Activation of p53 sequence-specific DNA binding by acetylation of the p53 C-terminal domain. *Cell* 1997; 90(4): 595-606.
192. Shaw PH. The role of p53 in cell cycle regulation. *Pathol Res Pract* 1996; 192(7): 669-75.
193. Selivanova G and Wiman KG. p53: a cell cycle regulator activated by DNA damage. *Adv Cancer Res* 1995; 66: 143-80.
194. Haupt Y, Maya R, Kazaz A, Oren M. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature* 1997; 387(6630): 296-9.
195. Ö, I. Psöriazisli hastaların lezyonlu ve lezyonsuz derilerinde p53 ekspresyonu. Uzmanlık Tezi, T.C Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, 2000.
196. Selvakumaran M, Lin HK, Miyashita T, Wang HG, Krajewski S, Reed JC et al. Immediate early up-regulation of bax expression by p53 but not TGF beta 1: a paradigm for distinct apoptotic pathways. *Oncogene* 1994; 9(6): 1791-8.
197. Wu GS, Saftig P, Peters C, El-Deiry WS. Potential role for cathepsin D in p53-dependent tumor suppression and chemosensitivity. *Oncogene* 1998; 16(17): 2177-83.
198. Diamandis EP. Clinical applications of the p53 tumor suppressor gene. *Clin Chim Acta* 1995; 237(1-2): 79-90.

199. Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas. *Nature* 1992; 358(6381): 80-3.
200. Cordon-Cardo C, Latres E, Drobnjak M, Oliva MR, Pollack D, Woodruff JM et al. Molecular abnormalities of mdm2 and p53 genes in adult soft tissue sarcomas. *Cancer Res* 1994; 54(3): 794-9.
201. Hitchings AW, Kumar M, Jordan S, Nargund V, Martin J, Berney DM. Prediction of progression in pTa and pT1 bladder carcinomas with p53, p16 and pRb. *Br J Cancer* 2004; 91(3): 552-7.
202. Grossman HB, Liebert M, Antelo M, Dinney CP, Hu SX, Palmer JL, Benedict WF. p53 and RB expression predict progression in T1 bladder cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4(4): 829-34.
203. Simon R, Bürger H, Brinkschmidt C, Böcker W, Hertle L, Terpe HJ . Chromosomal aberrations associated with invasion in papillary superficial bladder cancer. *J Pathol* 1998; 185(4): 345-51.
204. Lacombe L, Dalbagni G, Zhang ZF, Cordon-Cardo C, Fair WR, Herr HW et al. Overexpression of p53 protein in a high-risk population of patients with superficial bladder cancer before and after bacillus Calmette-Guerin therapy: correlation to clinical outcome. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2646-52.
205. Cairns P, Proctor AJ and Knowles MA. Loss of heterozygosity at the RB locus is frequent and correlates with muscle invasion in bladder carcinoma. *Oncogene* 1991; 6(12): 2305-9.
206. Ishikawa J, Xu HJ, Hu SX, Yandell DW, Maeda S, Kamidono S et al. Inactivation of the retinoblastoma gene in human bladder and renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1991; 51(20): 5736-43.

207. Logothetis CJ, Xu HJ, Ro JY, Hu SX, Sahin A, Ordonez Net al., Altered expression of retinoblastoma protein and known prognostic variables in locally advanced bladder ca cer. J Natl Cancer Inst, 1992. 84(16): p. 1256-61.
208. N, F., Patoloji bölümüne ocak 1998- aralık 2002 tarihleri arasında gelen ürolojik preparatların WHO/ISUP 1998 klasifikasyonuna göre yeniden değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, T.C Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, 2003.
209. Waters WB. Invasive bladder cancer--where do we go from here? J Urol 1996; 155(6): 1910-1.
210. Shim JW, Cho KS, Choi YD, Park YW, Lee DW, Han WS et al. Diagnostic algorithm for papillary urothelial tumors in the urinary bladder. Virchows Arch 2008; 452(4): 353-62.
211. Rahn JJ, Dabbagh L, Pasdar M, Hugh JC. The importance of MUC1 cellular localization in patients with breast carcinoma: an immunohistologic study of 71 patients and review of the literature. Cancer 2001; 91(11): 1973-82.
212. Amin MB, Mostofi FK. The WHO/ISUP C.C of urothelial neoplasm continued discussion. Hum Pathol 1999; 30(7): 879-880.
213. Pich A, Chiusa L, Formiconi A, Galliano D, Bortolin P, Navone R. Biologic differences between noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and low-grade (grade 1) papillary carcinomas of the bladder. Am J Surg Pathol 2001; 25(12): 1528-33.
214. Holmäng S, Andius P, Hedelin H, Wester K, Busch C, Johansson SL. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. J Urol 2001 ; 165(4): 1124-8; discussion 1128-30.

215. Holmang S and Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 2002; 167(4): 1634-7.
216. Popov Z, Hoznek A, Colombel M, Bastuji-Garin S, Lefrere-Belda MA, Bellot J et al. The prognostic value of p53 nuclear overexpression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 1997; 80(8): 1472-81.
217. Amirghofran Z, Monabati A, Khezri A, Malek-Hosseini Z. Apoptosis in transitional cell carcinoma of bladder and its relation to proliferation and expression of p53 and bcl-2. *Pathol Oncol Res* 2004; 10(3): 154-8.
218. Ye DW, Zheng JF, Qian SX, Ma YJ. Expression of p53 product in Chinese human bladder carcinoma. *Urol Res* 1993; 21(3): 223-6.
219. Thomas DJ, Robinson MC, Charlton R, Wilkinson S, Shenton BK, Neal DE. P53 expression, ploidy and progression in pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1994; 73(5): 533-7.
220. Sarkis AS, Bajorin DF, Reuter VE, Herr HW, Netto G, Zhang ZF et al. Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J Clin Oncol* 1995; 13(6): 1384-90.
221. Wagner U, Sauter G, Moch H, Novotna H, Epper R, Mihatsch MJ et al. Patterns of p53, erbB-2, and EGF-r expression in premalignant lesions of the urinary bladder. *Hum Pathol* 1995; 26(9): 970-8.
222. Droller MJ. Bladder cancer: state-of-the-art care. *CA Cancer J Clin* 1998; 48(5): 269-84.

223. Reznikoff CA, Belair CD, Yeager TR, Savelieva E, Blesloch RH, Puthenveettil JA et al. A molecular genetic model of human bladder cancer pathogenesis. *Semin Oncol* 1996; 23(5): 571-84.
224. Tsuji M, Kojima K, Murakami Y, Kanayama H, Kagawa S. Prognostic value of Ki-67 antigen and p53 protein in urinary bladder cancer: immunohistochemical analysis of radical cystectomy specimens. *Br J Urol* 1997; 79(3): 367-72.
225. Vatne V, Maartmann-Moe H and Hoestmark J. Flow cytometric DNA and p53 analysis in superficially infiltrating bladder carcinoma. *Anticancer Res* 1994; 14(6B): 2735-8.
226. Levi E, Klimstra DS, Andea A, Basturk O, Adsay NV. MUC1 and MUC2 in pancreatic neoplasia. *J Clin Pathol* 2004;57(5): 456-62.
227. Nassar H, Pansare V, Zhang H, Che M, Sakr W, Ali-Fehmi R et al. Pathogenesis of invasive micropapillary carcinoma: role of MUC1 glycoprotein. *Mod Pathol* 2004; 17(9): 1045-50.
228. Xiang ST, Zhou SW, Guan W, Liu JH, Ye ZQ. [Expression of MUC1 and distribution of tumor-infiltrating dendritic cells in human bladder transitional cell carcinoma]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2005; 25(9): 1114-8.
229. Yamamoto M, Bharti A, Li Y, Kufe D. Interaction of the DF3/MUC1 breast carcinoma-associated antigen and beta-catenin in cell adhesion. *J Biol Chem* 1997; 272(19): 12492-4.
230. Pandey P, Kharbanda S and Kufe D. Association of the DF3/MUC1 breast cancer antigen with Grb2 and the Sos/Ras exchange protein. *Cancer Res* 1995; 55(18): 4000-3.

231. Wesseling J, van der Valk SW and Hilkens J. A mechanism for inhibition of E-cadherin-mediated cell-cell adhesion by the membrane-associated mucin episialin/MUC1. *Mol Biol Cell* 1996; 7(4): 565-77.
232. Schroeder JA, Thompson MC, Gardner MM, Gendler SJ. Transgenic MUC1 interacts with epidermal growth factor receptor and correlates with mitogen-activated protein kinase activation in the mouse mammary gland. *J Biol Chem* 2001; 276(16): 13057-64.
233. Murray A, Simms MS, Scholfield DP, Vincent RM, Denton G Bishop MC et al. Production and characterization of ¹⁸⁸Re-C595 antibody for radioimmunotherapy of transitional cell bladder cancer. *J Nucl Med* 2001; 42(5): 726-32.
234. Jankovic Velickovic L, Katic V, Hattori T, Kushima R, Marjanovic G, Stefanovic V. Differences in the expression of mucins in various forms of cystitis glandularis. *Pathol Res Pract* 2007 ;203(9): 653-8.
235. Abd Elazeez TA, El-Balshy Ael-L, Khalil MM, El-Tabye MM, Abdul-Halim H. Prognostic significance of P27 (Kip 1) and MUC1 in papillary transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urol Ann* 2011; 3(1): 8-13.
236. Patriarca C, Colombo P, Pio Taronna A, Wesseling J, Franchi G, Guddo F et al. Cell discohesion and multifocality of carcinoma in situ of the bladder: new insight from the adhesion molecule profile (e-cadherin, Ep-CAM, and MUC1). *Int J Surg Pathol* 2009;17(2): 99-106.
237. Li YS, Kaneko M, Sakamoto DG, Takeshima Y, Inai K. The reversed apical pattern of MUC1 expression is characteristics of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Breast Cancer* 2006; 13(1): 58-63.
238. Tamura Y, Higashi M, Kitamoto S, Yokoyama S, Osako M, Horinouchi M et al. MUC4 and MUC1 expression in adenocarcinoma of the stomach correlates

with vessel invasion and lymph node metastasis: an immunohistochemical study of early gastric cancer. PLoS One 2012; 7(11)

