



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
şİşLİ HAMİDİYE ETFAL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİğİ

TRANSÜRETRAL REZEKSİYON MATERYALLERİNDE TANI
VERİLEN İNVAZİV ÜROTELYAL KARSİNOM OLGULARINDA
TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ HİSTOPATOLOJİK VE
PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİşKİSİ

Dr. Makbule Nur DOğRUYOL AKIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
2022



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
şİşLİ HAMİDİYE EĞFAL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOğİ KLİNİğİ

TRANSÜRETRAL REZEKSİYON MATERYALLERİNDE TANI
VERİLEN İNVAZİV ÜROTELYAL KARSİNOM OLGULARINDA
TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ HİSTOPATOLOğİK VE
PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİşKİSİ

Dr. Makbule Nur DOğRUYOL AKIN

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Özlem ERYILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL

2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖNSÖZ.....	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MESANE HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.1. Mesane Embriyolojisi.....	2
2.1.2. Mesane Anatomisi	3
2.1.3. Mesane Histolojisi.....	5
2.2. MESANE KANSERLERİ.....	7
2.2.1. Epidemiyoloji	7
2.2.2. Etyoloji	7
2.2.3. Patogenez ve Moleküler Özellikleri	10
2.2.4. Klinik Bulgular ve Tanı	11
2.3. MESANE TÜMÖRLERİ SINIFLAMASI	12
2.3.1. İnvaziv Olmayan (Non- İnvaziv) Ürotelyal Neoplaziler	17
2.3.2. İnvaziv Ürotelyal Karsinom	22
2.4. MESANE KANSERLERİNİN TÜMÖR-LENF NODU-METASTAZ (TNM) SINIFLAMASI.....	28
2.5. MESANE ÜROTELYAL TÜMÖRLERİNDE PROGNOSTİK ÖZELLİKLER	32
2.6. TÜMÖR TOMURCUKLANMASI.....	34
2.6.1. Tanım ve Önemi	34

2.6.2.	Tümör Tomurcuklanması, Mesane Ürotelyal Karsinomu ve Değerlendirme Yöntemleri.....	34
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1.	OLGU SEÇİMİ.....	36
3.2.	HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	36
3.3.	TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ	37
3.4.	İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	38
4.	BULGULAR.....	39
4.1.	PARAMETRELERİN İNCELENMESİ	39
4.2.	KLİNİK VE PATOLOJİK PARAMETRELERİN ORTALAMA SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ	48
4.3.	HASTALARIN DEMOGRAFİK VE PATOLOJİK BULGULARININ TÜMÖR TOMURCUKLANMASI İLE KARŞILAŞTIRILMASI.....	51
4.4.	PRİMER GRUPTA YER ALAN HASTALARA İLİŞKİN BULGULARIN İNCELENMESİ.....	61
4.5.	NON-PRİMER GRUPTA YER ALAN HASTALARA YÖNELİK BULGULARIN İNCELENMESİ.....	66
4.6.	İLGİLİ PARAMETRELERİN PRİMER VE NON-PRİMER GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI	69
5.	TARTIŞMA.....	74
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	81
7.	KAYNAKLAR	82
8.	EKLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
8.1.	ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
8.2.	TEZ KONUSU ONAY FORMU	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
8.3.	ETİK KURUL KARARI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, yanında çalışmaktan gurur duyduğum Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Eğitim sorumlusu Sayın Prof. Dr. Fevziye Kabukcuoğlu'na,

Tıp fakültesi yıllarımdan bugüne kadar başta patoloji olmak üzere her alanda desteğini hissettiğim, tecrübeleri ve bilgileriyle daima yoluma ışık tutan Sayın Prof. Dr. Kürşat Yıldız'a,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum süre içinde ve sonrasında da desteğini hissettiğim, bilgi ve deneyimleri ile eğitime katkısı olan Sayın Prof. Dr. Banu Yılmaz Özgüven'e,

Bilgi ve deneyimleriyle tezime katkı sağlayan, çalışmaktan büyük keyif aldığım Sayın Uzm. Dr. Özlem Eryılmaz'a,

İhtisas sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın Doç. Dr. Canan Tanık, Doç. Dr. Deniz Tunçel, Uzm. Dr. A. Ayşim Özağar, Uzm. Dr. Ramazan Uçak, Uzm. Dr. K. Gülçin Eken, Uzm. Dr. Seyhan Özakoyunlu Hasççek, Uzm. Dr. Bahar Memiş, Uzm. Dr. Gülçin Cihangiroğlu, Uzm. Dr. Buket Bambul Sığırcı, Uzm. Dr. Onur Gönüllü'ye

İş arkadaşlığının ötesinde kız kardeşlikleri ile her zaman mutlu hissettiğim, en büyük şanslarım Uzm. Dr. Özge Kocaman ve Uzm. Dr. Selin Gökçenoğlu'na, birlikte uyum içinde çalıştığım arkadaşlarım Dr. Simge Su Sağlık, Dr. Merve Altuntaş, Dr. Ömer F. Dilbaz ve Dr. Beste Şentürk'e

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği teknik ekibi ve personel ekibine

Sevgi ve destekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan, haklarını ödeyemeyeceğim sevgili annem Mukaddes Doğruyol, babam Ahmet Doğruyol'a ve daima örnek aldığım ablalarım Elif Doğruyol Şahin ve Emel Doğruyol Eribol, ağabeyim Muharrem Mutlu Doğruyol'a, asistanlığımın her daim destekçisi olan yeğenlerim Zeynep Sude, Kemal Taha ve Feyza Nil'e

Zamanın değil de insanın içindeki sevginin gücünü hayatıma girdiği andan itibaren bana öğreterek desteğiyle bu süreçte bana güç veren sevgili eşim Şükrü Göksel Akın'a

Sonsuz Teşekkürler

Dr. Makbule Nur DOĞRUYOL AKIN

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: DSÖ 2016 Mesane Tümörleri Sınıflaması(2).....	13
Tablo 2: 2022 DSÖ Mesane Tümörleri Sınıflaması(18).....	15
Tablo 3:Lamina propria invazyonu değerlendirmede tanıda yardımcı ve tuzak noktalar(91). 29	
Tablo 4: Mesane Tümörleri TNM Evrelemesi(96).	31
Tablo 5:Hastaların demografik bulguları	39
Tablo 6: Patolojik bulgular.....	47
Tablo 7: Mortalite, nüks ve progresyon bulguları.....	48
Tablo 8: İlgili parametrelerin mortalite ile ilişkisi	49
Tablo 9: Hastaların demografik bulguları ile tümör tomurcuklanması gruplarının karşılaştırılması	51
Tablo 10. Hastaların patolojik bulguları ile tümör tomurcuklanması gruplarının karşılaştırılması	52
Tablo 11. Tümör tomurcuklanması grupları ile progresyon, nüks ve mortalite bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi	52
Tablo 12. BCG tedavisi alanlarda tümör tomurcuklanması gruplarına göre sağkalım bulguları	54
Tablo 13. Hastaların demografik bulguları ile tümör tomurcuklanması gruplarının karşılaştırılması	57
Tablo 14. Mortaliteye etki eden faktörler.....	58
Tablo 15. Hastaların tümör tomurcuklanmasına göre roc eğrisi.....	61
Tablo 16. Primer grupta yer alan hastaların demografik bulguları ile tümör tomurcuklanması gruplarının karşılaştırılması.....	61
Tablo 17. Primer grupta yer alan hastaların patolojik bulguları ile tümör tomurcuklanması gruplarının karşılaştırılması.....	62
Tablo 18.Primer grupta yer alan hastaların progresyonsuz sağkalım ve nüks bulguları	64
Tablo 19.Primer grupta yer alan hastaların tümör tomurcuklanması gruplarına göre sağkalım bulguları	66
Tablo 20. Non-primer grupta yer alan hastaların demografik bulguları ile tümör tomurcuklanması gruplarının karşılaştırılması.....	66

Tablo 21. Non-primer grupta yer alan hastaların patolojik bulguları ile tümör tomurcuklanması gruplarının karşılaştırılması	67
Tablo 22. Non-primer grupta yer alan hastaların ortalama sağkalım bulguları	69
Tablo 23. Hastaların demografik bulguları ile primer ve non-primer gruplarının karşılaştırılması	70
Tablo 24. Patolojik bulguların incelenmesi ile primer ve non-primer gruplarının karşılaştırılması	71
Tablo 25. Primer ve non-primer grupları ile sağkalım arasındaki farklılığın incelenmesi	73
Tablo 26. Non-primer grupta yer alan hastaların ortalama sağkalım bulguları	73



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Ürogenital sinüsün mesaneye gelişimi(10).	3
Şekil 2: Kadınlarda mesanenin anatomik komşulukları(12).	4
Şekil 3: Erkeklerde mesanenin anatomik komşulukları(12).	4
Şekil 4: Ürotelyal karsinom diferansiyasyonları ve subtipleri (A)Skumöz diferansiyasyon (B)Glandüler diferansiyasyon (C) Trofoblastik diferansiyasyon (D) Mikropapiller (E) Nested (F) Lenfoepitelyoma benzeri (G) Plazmasitoid/taşlı yüzük hücreli /diffüz (H)Küçük hücreli nöroendokrin karsinom (I) Sarkomatoid (J)Berrak hücreli (K) Lipidden zengin (L) Dev hücreli subtipleri(87).	27
Şekil 5: Skumöz diferansiyasyon gösteren invaziv ürotelyal karsinom, H&E, x40	41
Şekil 6: Glandüler diferansiyasyon gösteren invaziv ürotelyal karsinom, H&E, x100	41
Şekil 7: Mikropapiller subtip invaziv ürotelyal karsinom, H&E, x100	42
Şekil 8: Plazmasitoid subtip invaziv ürotelyal karsinom, H&E, x200	42
Şekil 9: Sarkomatoid subtip invaziv ürotelyal karsinom, H&E, x100	43
Şekil 10: Yüzeyel lamina propria invazyonu gösteren invaziv ürotelyal karsinom, H&E, x100	43
Şekil 11: Derin lamina propria invazyonu gösteren invaziv ürotelyal karsinom, H&E, x100	44
Şekil 12: İnvaziv ürotelyal karsinomda tümör tomurcuklanması, düşük skor, H&E, x200	44
Şekil 13: İnvaziv ürotelyal karsinomda tümör tomurcuklanması, düşük skor, H&E, x200	45
Şekil 14: İnvaziv ürotelyal karsinomda tümör tomurcuklanması, orta skor, H&E, x200	45
Şekil 15: İnvaziv ürotelyal karsinomda tümör tomurcuklanması, orta skor, H&E, x200	46
Şekil 16: İnvaziv ürotelyal karsinomda tümör tomurcuklanması, yüksek skor, H&E. x200...	46
Şekil 17. Tüm hasta grubunun pT subgruplarına göre ortalama sağkalım bulguları	50
Şekil 18. Tüm hasta grubunun fokalite gruplarına göre ortalama sağkalım bulguları	50
Şekil 19. Tüm hasta grubunun tümör tomurcuklanmasına göre ortalama sağkalım bulguları.	53
Şekil 20. Tüm hasta grubunda BCG tedavisi verilenlerin tümör tomurcuklanması gruplarına göre Ortalama sağkalım bulguları	53
Şekil 21. Tüm hasta grubunda BCG tedavisi verilenlerin tümör tomurcuklanması gruplarına göre progresyonsuz sağkalım bulguları.....	55
Şekil 22. Tüm hasta grubunda BCG tedavisi verilenlerin tümör tomurcuklanması gruplarına göre nüks bulguları.....	55

Şekil 23. Tüm hastalarda tümör tomurcuklanmasına göre Roc eğrisi	59
Şekil 24. Primer grupta olan hastalarda tümör tomurcuklanmasına göre Roc eğrisi	59
Şekil 25. Non-primer grupta olan hastalarda tümör tomurcuklanmasına göre Roc eğrisi	60
Şekil 26. Roc eğrisinde göre oluşturulan eşik değere göre tümör tomurcuklanma gruplarının incelenmesi.....	60
Şekil 27. Primer grupta yer alan hastaların progresyonsuz sağkalım eğrisi.....	63
Şekil 28. Primer grupta yer alan hastaların nüks eğrisi	63
Şekil 29.Primer grupta yer alan hastaların tümör tomurcuklanması gruplarına göre ortalama sağkalım eğrisi.....	64
Şekil 30: Primer grupta yer alan hastaların tümör tomurcuklanması gruplarına göre ortalama progresyonsuz sağkalım eğrisi	65
Şekil 31:Primer grupta yer alan hastaların tümör tomurcuklanması gruplarına göre ortalama nüks eğrisi	65
Şekil 32.Non-primer grupta yer alan hastaların tümör tomurcuklanması gruplarına göre ortalama sağkalım eğrisi.....	68
Şekil 33.Non-primer grupta pT2 varlığı olan hastaların tümör tomurcuklanması gruplarına göre ortalama sağkalım eğrisi	68
Şekil 34. Non-primer grupta yer alan hastaların tümör tomurcuklanması gruplarına göre ortalama sağkalım eğrisi.....	72
Şekil 35. Non-primer grupta yer alan hastaların pT2 gruplarına göre ortalama sağkalım eğrisi	72

KISALTMALAR

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

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CK 20: Sitokeratin 20

DDİÜK: Düşük dereceli infiltratif ürotelyal karsinom

DMP-PÜN: Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EMG: Epitelyal Mezenkimal Geçiş

FGFR3: Fibroblast growth factor receptor 3

GLOBOCAN: Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence

IARC: International Agency for Research on Cancer

ISUP: International Society of Urological Pathology

İHK: İmmünohistokimya

İSÜK: İn situ ürotelyal karsinom

İUP: İnverted ürotelyal papillom

İÜK: İnfiltratif ürotelyal karsinom

İVKT: İntravezikal kemoterapi

KİGÜK: Kas invazyonu göstermeyen ürotelyal karsinom

KİÜK: Kasa invaziv ürotelyal karsinom

LVİ: Lenfovasküler invazyon

mpMR: Multiparametrik Manyetik Rezonans

pT1: Patoloji evre-1

SHK: Skuamöz hücreli karsinom

TİL: Tümöre infiltre lenfosit

TT: Tümör tomurcuklanması

TUR: Transüretral rezeksiyon

ÜK: Ürotelyal karsinom

WHO/ISUP: The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology Consensus Classification

ÖZET

AMAÇ: Mesanenin ürotelyal tümörleri invaziv olmayan(non-invaziv) ve invaziv olmak üzere 2 ana gruba ayrılır ve mesane duvarındaki invazyon derinliği patolojik evreyi belirler. Evre ise hastalığın prognozu için oldukça önemli bir kriterdir fakat diğer klinik ve patolojik prognostik parametreler ile birlikte değerlendirilmelidir. Takip süresince kas invazyonu göstermeyen ürotelyal karsinomların %30-50'sinde nüks, %10- %20'sinde progresyon izlenir. Mesane kanserlerine bağlı ölümlerin büyük çoğunluğunu progrese olgular oluşturmaktadır. Çalışmamızda ürotelyal karsinom olgularında tümör tomurcuklanması varlığını, lenfovasküler invazyon, in situ ürotelyal karsinom varlığı, tümör fokalitesi, histolojik subtip ve/veya diferansiasyon varlığı ile birlikte ele alarak nüks, progresyon ve sağkalım ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD: Çalışmada 2015- 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde mesane TUR materyallerinde tanı verilen yüksek dereceli ürotelyal karsinom, patolojik evre-1(pT1) tanısı alan 284 olgudan yüzeyel ve fokal lamina propria invazyonuna sahip olanlar, konsültasyon amacıyla klinik takibi olmaksızın değerlendirilenler, muskularis propria örneği bulunmayan biyopsiler ve çok ufak biyopsiler çıkarılarak 109'u dahil edilmiştir. Olgulara ait tüm lamalar Olympus BX51 ışık mikroskopu altında tümör tomurcuklanması, diferansiyasyon, subtip, lenfovasküler invazyon(LVİ) , in situ ürotelyal karsinom(İSÜK), tümörü infiltre eden lenfosit (TİL) yoğunluğu ve tümör invazyon derinliği parametreleri ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR: LVİ olguların %3,7.2'sinde mevcuttu ve ortalama sağkalım süreleri daha düşük idi. Olguların % 18,3'inde farklı diferansiyasyon paternleri, %11,9'unda ise farklı subtip izlendi ve her iki grubun ortalama sağkalım süresi klasik ürotelyal karsinomlardan (ÜK) daha düşük bulundu. Olguların % 53,2'sinde yüzeyel lamina propria invazyonu % 46,8'inde ise derin lamina propria invazyonu izlendi, yüzeyel invazyon gösteren grupta yer alan hastaların ortalama sağkalım süreleri daha uzun idi. TT hastaların % 86,2 (n=94)'sinde mevcuttu ve dağılımları % 44,7 'sinde düşük skor, % 33,0 'ünde orta skor ve % 22,3'ünde ise yüksek skor şeklindeydi. Tümör tomurcuklanması (TT) yüksek skor olan hastalarda, düşük ve orta skor olanlara göre derin lamina propria invazyonu oranı daha yüksek idi ve ortalama sağkalım süreleri daha düşük idi. BCG tedavisi alanlarda TT yüksek skor olanların ortalama sağkalım süreleri, diğer gruplara göre daha düşük bulundu.

SONUÇ: Çalışmamız mesane ürotelyal karsinomunda TT skoru arttıkça lamina propria invazyon derinliğinin arttığını ve ortalama sağkalım sürelerinde azalma olduğunu göstermektedir. Ek geniş kapsamlı çalışmalar ile TT'nin negatif prognostik belirteç olduğunun kanıtlanması, progresyon ve nüks gelişimi ile ilişkisinin incelenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Mesane, ürotelyal karsinom, tümör tomurcuklanması



ABSTRACT

AIM: Urothelial tumors of the bladder are divided into 2 main groups as non-invasive (non-invasive) and invasive. The depth of invasion in the bladder wall determines the pathological stage. Pathological stage is a very important criteria for the prognosis, but it should be evaluated together with other clinical and pathological prognostic parameters. During the follow-up, recurrence is observed in 30-50% and progression is observed in 10%-20% of non-muscle invasive urothelial carcinomas and the majority of deaths due to the disease are progressive cases. In our study, we aimed to investigate the presence of tumor budding in urothelial carcinoma cases together with the presence of lymphovascular invasion, presence of urothelial carcinoma in situ, tumor focality, histological subtype and/or differentiation, and to investigate its relationship with recurrence, progression and survival.

MATERIALS AND METHODS: Between 2015 and 2021, there were 284 high-grade urothelial carcinoma, pathological stage-1 (pT1) in bladder TUR materials were examined in the Pathology Department of Health Sciences University Şişli Hamidiye Etfal Education and Research Center. Those with superficial and focal lamina propria invasion, evaluated for consultation without clinical follow-up, without muscularis propria specimens and very small biopsies were excluded, and 109 were included. All slides were evaluated for tumor budding, differentiation, subtype, lymphovascular invasion (LVI), urothelial carcinoma in situ, tumor infiltrating lymphocyte (TIL) and tumor invasion depth with the Olympus BX51light microscope.

RESULTS: The rate of LVI is 3.7% of the cases and the average survival was lower. Differentiation patterns were observed in 18.3%, different subtypes were observed in 11.9% of the cases, and the average survival time of both groups was found to be lower than that of conventional urothelial carcinoma. Superficial lamina propria invasion was observed in 53.2% and deep lamina propria invasion was observed in 46.8% of the cases, the average survival time of the patients in the superficial invasion group was longer. The rate of tumor budding is 86.2%, it was observed that the ratio of tumor budding in low score 44.7%, in medium score 33.0% and in high score 22.3%. Patients with a high tumor budding score had a higher rate of deep lamina propria invasion and a lower average survival time than those with a low and moderate tumor budding score. The average survival time of people with high

tumor budding scores who received BCG treatment were found to be lower than the other groups.

CONCLUSION: Our study shows that as the tumor budding score increases in urothelial carcinoma of bladder, the depth of lamina propria invasion increases and the average survival times decreases. Additional comprehensive studies need to prove that high tumor budding is a negative prognostic marker and its relationship with progression and recurrence should be examined.

Key words: Bladder, urothelial carcinoma, tumor budding



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane karsinomları prostattan sonra en sık görülen genitoüriner sistem malignitesidir(1). Dünya genelinde sıklık olarak 7.sırada yer almaktadır. Olguların en büyük kısmını ise ürotelyal karsinomlar (ÜK) oluşturmaktadır. Patolojik evre-1 (pT1) tümörlerde nüks tümör multifokalitesi, boyutu ve önceki nüks öyküsü ile ilişkilendirilirken prognoz ise tümörün histolojik derecesi ve eşlik eden ürotelyal karsinoma in situ komponenti ile ilişkilidir(2).

Süre gelen zaman içinde tümör hücrelerinin tek tek veya küçük grupları halinde görüldüğü invazyon paterninin değerlendirilmesi ile tümör tomurcuklanması (TT) kavramı ortaya konulmuş ve kolorektal adenokarsinomlarda tümör tomurcuklanması lenf nodu metastazı riski artışı ile ilişkilendirilmiştir(3). TT, kolorektal karsinomlardaki tümör epitelyal mezenkimal geçişin histolojik temsilini yansıtmakla birlikte tümörün yayılma ve metastaz potansiyelini göstermektedir. Literatürde bazı çalışmalar farklı sistemlere ait karsinomlarda tümör tomurcuklanmasının lenf nodu metastazı, uzak metastatik hastalık, lokal nüks ve kısa süreli hastalıksız sağkalım ile ilişkili bir parametre olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar neticesinde bağımsız bir prognostik parametre olabileceğine dair çalışmalar devam etmektedir(4).

Mesane ürotelyal karsinomlarında TT değerlendirilmesine ilişkin az sayıda çalışma mevcut olmasına karşın pT1 ürotelyal karsinomlarında yapılan bir çalışmada TT varlığının hastalık progresyonu için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir(5). Ayrıca kas invazyonu gösteren mesane ürotelyal karsinom olgularında yapılmış bir diğer çalışmada TT'nin mortalite, hastalıksız ve genel sağkalım üzerine negatif prognostik olduğu değerlendirilmiştir(6). Mesane ürotelyal karsinom olgularında pT1 hastaların yönetimi patolojik ve klinik parametrelere bağlı çeşitli klavuzlarla skorlanarak yapılmaktadır(7). Çalışmamızda birçok kanser türünde prognostik faktörlerle ilişkili bulunmuş TT varlığını mesane ürotelyal karsinom olgularında morfolojik ve klinik prognostik parametrelerle ilişkisini değerlendirmeyi ve hasta yönetimine katkı anlamında literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

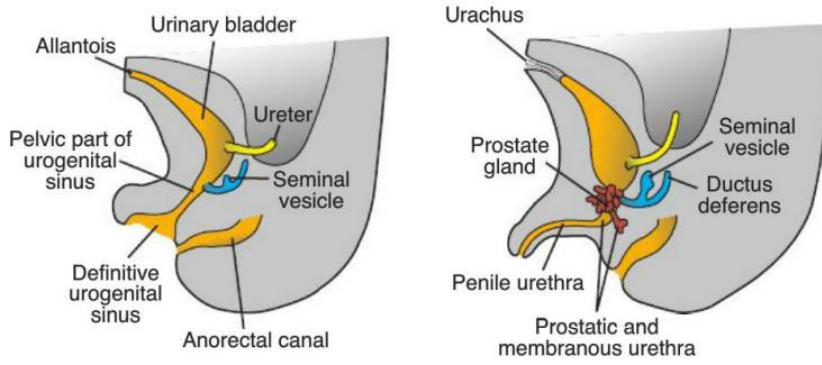
2.1. MESANE HAKKINDA GENEL BİLGİLER

2.1.1. Mesane Embriyolojisi

Embriyonel dönemde son bağırsağın (hindgut) bir kese halinde sonlanması ile oluşan, endoderm ile döşeli kloakanın süperior ucu mesane ile bağlantılı allantois denilen bir yapı ile devam etmektedir. Allantois embriyonel dönemde metabolik atıkların biriktiği bir kesedir. İlerleyen haftalarda allantoisin distal ucu oblitere olur ve urakus adını alır. Urakus doğum sonrasında mesane apeksi ile umblikus arasında median umblikal ligament olarak yerini alır.

Embriyonel dönemin 5-7.haftalarında kloaka bir mezoderm tabakası olan ürorektal septum ile bölünerek önde primitif ürogenital sinüsü ve arkada primitif anal kanalı oluşturur. Primitif ürogenital sinüs üç bölümden oluşmaktadır; Ventral kısım en üst ve en büyük kısımdır, mesaneyi oluşturur.(Şekil 1) Pelvik kısım ikinci bölümü olup erkeklerde prostatik ve membranöz üretrayı meydana getirir. Fallik kısım ise her iki cinsiyette farklılıklar göstererek erkekte penil üretra kadında ise genital organların bir bölümünü meydana getirir(8).

Kloakanın farklılaşması esnasında mezonefrik kanalların kaudal kısımları mesane duvarına girmeye başlar ve orta noktada füzyona uğrayarak trigonu meydana getirir. Hem mezonefrik kanallar hem üreterler mezoderm orjinli olduğundan trigon erken dönemde mezoderminden köken alır fakat fetal dönemin sonraki aşamalarında bu bölge de diğer alanlar gibi endodermal kaynaklı epitelyum ile örtülü hale gelir(9).

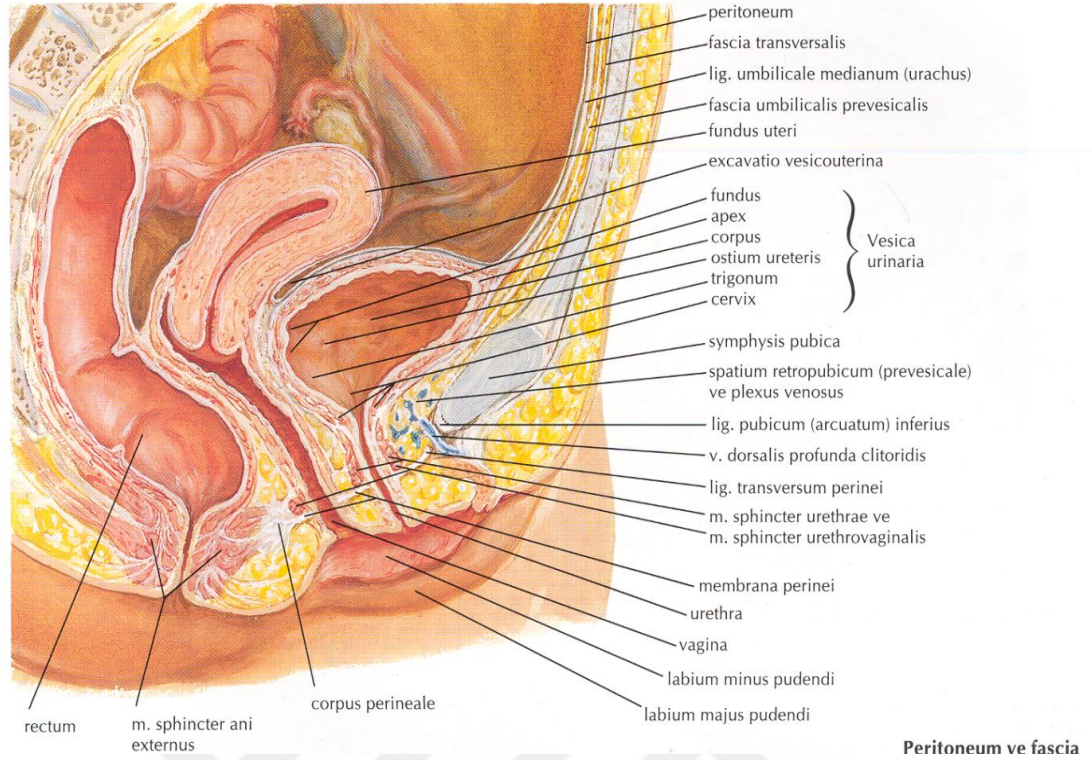


Şekil 1: Ürogenital sinüsün mesaneye gelişimi(10).

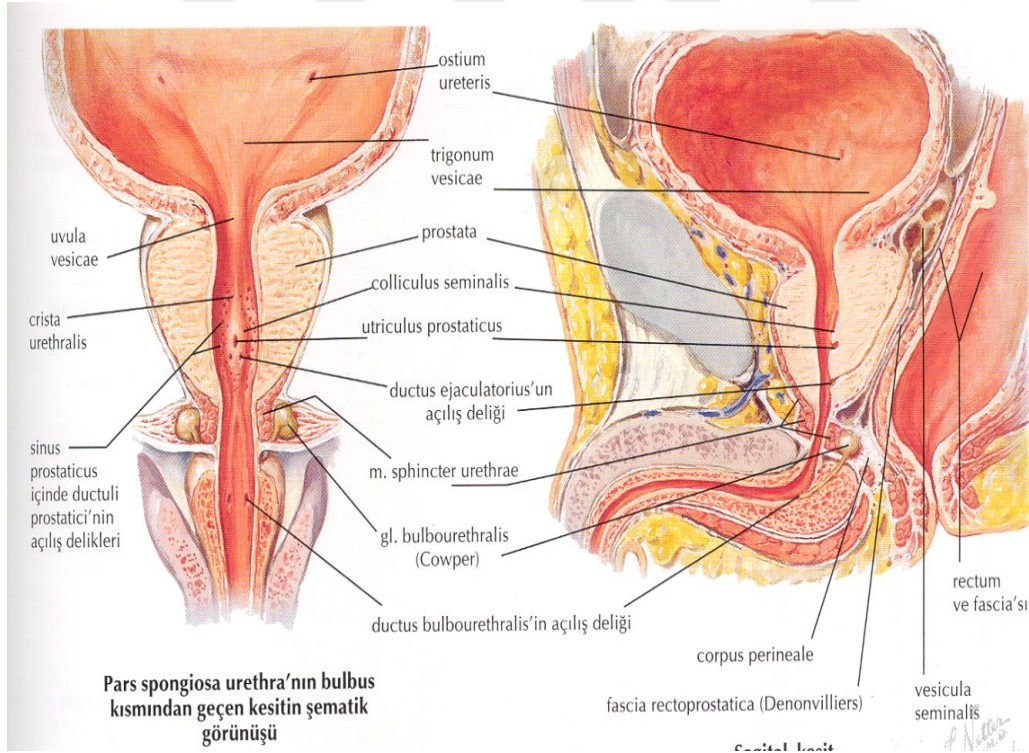
2.1.2. Mesane Anatomisi

Erişkinlerde mesane genişleyebilen bir organ olup boş haldeyken dört kenarlı ters piramit şeklinde minör pelvisin anteroinferiorunda yer alır ve doldukça ovoidleşerek majör pelvise doğru yükselir. Yaklaşık 500 cc idrar hacmine sahiptir(11,12).Kadında pubovezikal bağlarla erkekte ise puboprostatik bağlarla mesane boynundan sabitlenmiştir ve diğer alanlarda pelvik yağlı doku içinde serbesttir.(11)

Mesane posterior, anterior, fundus (taban), süperior (kubbe) ve iki adet inferolateral duvarları ile komşuluklara sahiptir. Klinik önemi en yüksek olan duvarı posteroinferior bölgedeki fundus (taban) kısmıdır. Trigon ise bu bölümün mukozadaki karşılığı olup ters üçgen şeklinde, üst lateral köşeleri üreteral orifisler ile oluşturulan bir bölgedir. Mesane kaynaklı çoğu neoplazi üreter orifislerine komşu posterior duvarda ortaya çıktığından infiltratif tümörler komşu doku ve organlara yayılabilir. Ayrıca erkekte seminal veziküller ve rektum ön duvarı, kadında ise uterus boynu ve vajina üst kısmıyla komşudur ve arada denonviller fasyası mevcuttur. (Şekil 2, Şekil 3)Üreterler mesaneye bu bölgede oblik girer ve üretere ait intramural düz kas ile detrüsor kasının kombinasyonu buraya ait kas tabakasını oluştururlar. Mesane genişledikçe kaslar oblik olan intramural üretere baskı uygulayarak lümeninin kapanmasını sağlar ve böylece idrarın geri kaçışını önler(11).



Şekil 2: Kadınlarda mesanenin anatomik komşulukları(12).



Şekil 3: Erkeklerde mesanenin anatomik komşulukları(12).

Mesanenin ana arteriyel kan akımını sağlayan inferior vezikal arterler internal iliakların bir dalıdır. Ayrıca umbilikal arter dalı olan süperior vezikal arter, obturator ve alt gluteal arterler ve kadınlarda uterin, vajinal arterler de arteriyel kanlanmaya yardımcıdır.

Venöz drenaj ise vezikal venöz pleksus aracılığıyla internal iliak venlere gerçekleşir. Bu pleksus erkekte mesane tabanı ile birlikte prostatı ve seminal vezikülleri sararken kadınlarda mesane boynu ile üretrayı sararak vajinal pleksus ile bağlantılıdır. Lenfatik deranajı eksternal ve internal lenf nodları yoluyla olurken mesane boynu sakral ve common iliak lenf nodlarına drene olur(11).

Mesanenin nöromusküler kontrolü otonom (sempatik ve parasempatik sistem) ve somatik sinir sistemi tarafından sağlanır.

- Sempatik lifler T11-L2 köklerinden oluşur, miksiyonda herhangi bir fonksiyonu yoktur. Detrüsör kasını gevşeterek mesanenin dolumunu sağlar.
- Parasempatik lifler S2-4 köklerinden oluşur, pelvik ve inferior hipogastrik pleksus yoluyla mesaneye gider. Muskularis propria liflerini kasar ve bu da mesane boynunda traksiyon oluşturarak mesanenin internal sfinkterini açar, böylece miksiyonu sağlar(13).

2.1.3. Mesane Histolojisi

Mesane, üreter ve renal pelvis ile benzer histolojiye sahiptir. En içteki döşeyici epitel (ürotelyum) tabakadan başlar ve içten dışa doğru lamina propria, muskularis propria ve adventisyadan meydana gelir. Üst yüzeyinde parietal periton bulunduğu burda ayrıca serozaya sahiptir. Bu tabakalar ürotelyal karsinom olgularında klinik ve patolojik evreleme ve buna bağlı tedavi seçimi, prognoz tayini açısından önemlidir. Bu nedenle mikroskopik değerlendirmesi dikkatlice yapılmalıdır(9).

Ürotelyal epitel (Ürotelyum):

Mesane, üreterler ve renal pelvis eskiden “transizyonel epitelium ” olarak adlandırılan ürotelyumla döşelidir. Ürotelyum kalınlığı ise anatomik lokalizasyona göre değişmektedir. Örneğin böbrekte ve minör kalikslerde 3-4 sıra halindeyken kasılmış mesanede genellikle 6-7, üreterde 3-5 hücre tabakası şeklinde görülür. Ürotelyum süperfisyal hücreler, intermedier hücreler ve bazal hücreler olarak 3 farklı hücre grubundan meydana gelir:

- Süperfisiyal hücreler üriner boşluk ile temas halindedir. Daha küçük olanları intermediyer hücrelerin üzerinde uzanan geniş eosinofilik sitoplazmalı, eliptik görünümde hücrelerdir ve şemsiye hücresi olarak da adlandırılır. Bazen binükleus ve belirgin vakuolize sitoplazmaya sahiptirler.
- İntermediyer hücreler yaklaşık beş hücre kalınlığında, bazal membranın uzun eksenine dik olarak dizilim gösterirler. Çekirdekleri yuvarlak- oval, granüler kromatine sahip ve nükleoller seçilemez. Hücreler desmozomlarla birbirlerine bağlanır.

- Bazal hücreler ise ince bir bazal membran üzerinde dizili küboidal hücrelerdir(14).

Lamina propria:

Mukozal bazal membran ile muskularis propria arasında yer alan tabakadır. Zengin vasküler ağ ile birlikte lenfatikler, sensoryal sinir sonlanmaları ve elastik lif bulunduran bir miktar bağ dokusundan meydana gelir, kalınlığı distansiyonun miktarıyla bağlantılı değişir. Bu tabakanın orta kısmında orta büyüklükte arterler ve damarlar bulunur ve genellikle bu damar yapılarıyla ilişkili m.propriadan bağımsız, izole düz kas demetleri izlenir. Bu demetler sıklıkla ince kesintili demetler şeklinde görülmekle birlikte bazen kesintisiz bir tabaka halinde yerleştiği alanlar izlenir ve muskularis mukoza olarak adlandırılır. Mesane tümörlerinin evrelemesinde ve buna bağlı tedavisinde muskularis propria invazyonu büyük önem taşıdığından özellikle biyopsi materyallerini değerlendirirken bu demetleri muskularis propriadan ayırmak oldukça önemlidir(9,14) . Bazı çalışmalar bir immunohistokimyasal (İHK) belirteç olan smoothelinin muskularis propriada yüksek spesifite ve sensitivitede immünreaksiyon gösterdiğini, muskularis mukozadan ayırt etmede faydalı olabileceğini belirtmiştir(15).

Muskularis propria:

Muskularis proprianın iç ve dışta longuditunal, ortada sirküler olmak üzere üç düz kas tabakasından oluştuğu bilinmektedir. Fakat bu tabakalar sadece mesane boynunda net tanımlanabilir, diğer alanlarda karışık demetler halinde belirgin bir uzanım göstermezler. Bununla birlikte diğer tabakalar gibi muskularis proprianın kalınlığı hastaların yaşı ve mesanenin distansiyon derecesine bağlı değişmektedir. Muskularis propria yüzeysel ve derin olmak üzere klinik evreleme amacıyla iki bölüme ayrılmıştır fakat bu ayırım için anatomik bir işaret mevcut değildir(9,16).

Adventisya:

Mesanenin çevre bağ dokusu ile devamlılık gösteren en dış tabakası olup damar ve sinirden zengin bağ dokusundan meydana gelir. Ayrıca superior kısımda paryetal periton ile temas halindedir ve burada seroza da mevcuttur.

2.2. MESANE KANSERLERİ

2.2.1. Epidemiyoloji

Mesane kanserleri Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından raporlanan ‘GLOBOCAN 2020’ verilerine göre 10. en sık kanserdir ve tüm kanserlerin yaklaşık %3’ünü oluşturmaktadır(17). 2020 yılına ait 573 278 yeni vaka tespit edilmiş olup 212 536 kişi ise mesane kanserlerine bağlı hayatını kaybetmiştir ve bu verilerle kansere bağlı ölümlerde 13. sırada yer almaktadır. Yine aynı yıla ait verilere göre erkeklerde kadınlara oranla 4 kat daha sık görülmektedir ve böylece erkeklerde en yaygın 4. kanser olup ölüm nedenleri arasında 9. sıradadır(18). Ülkeler ve bölgeler arasında insidans ve mortalite farklılıkları, risk faktörlerine maruz kalan çeşitli populasyonlar arasındaki sosyal, kültürel özellikler ve ekonomi gibi değişkenlere bağlıdır(19).Türkiye’de Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü’nün yapmış olduğu 2017 yılı istatistiklerine göre erkeklerde görülme sıklığı 4.sırada iken kadınlarda 13. sırada tespit edilmiştir(20). Amerika Birleşik Devletleri’nde Türkiye’ye benzer şekilde erkeklerde en sık görülen 4. Kanser türüdür(21). Dünya genelinde en sık görüldüğü yerler Kuzey Amerika, Avrupa ve Batı Asya’nın bazı bölgeleridir. Ancak ölüm oranları gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir(22). En sık görülen mesane kanseri türü yüksek sosyoekonomik seviyeye sahip ülkelerde bu grubun %90’dan fazlasını oluşturan ürotelyal karsinomdur ve saf skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve saf adenokarsinomdan oldukça sıktır(18).

2.2.2. Etyoloji

Mesane kanseri gelişiminde birçok kanserde olduğu gibi hem çevresel hem de genetik faktörler rol oynar. Vakaların yaklaşık %50’sinde rol oynayan sigara kullanımı ise mesane kanseri için en güçlü risk faktörüdür(2,19,23). Sigara dışında kronik infeksiyonlar, mesleki karsinojenler, pelvik radyasyon öyküsü, mesanede taş veya yabancı cisimler, sitotoksik kemoterapötik ajanlar, ilaçlar ve gıdalar da diğer sebepler olarak sayılabilir.

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada sigara kullanımının mesane kanseri gelişiminde önemli rol oynadığı ortaya konulmuştur ve kullanım yoğunluğu ve sürekliliği ile doğru orantılı olarak bu risk artmaktadır(24). Bununla birlikte sigara kullanımına son verilse bile 25 yıl kadar, kullanmayan bireylere göre kanser riski yüksektir(25). Zeegers ve arkadaşları 8 kohort ve 35 vaka kontrol çalışmasını dahil ederek metaregresyon analizlerini derlediği çalışmada; sigara içen bireylerde üriner sistem kanserlerinin 3 kat daha sık olduğunu

saptamıştır. Başka bir çalışmada ise diğer tütün ürünleri olan puro ve pipo için de farklı oranlarda risk artışı belirlenmiştir(26,27). Mesane tümörü olan bireylerde sigara kullanım durumu, maruziyet veya geçmişte kullanım öyküsü transüretal rezeksiyon (TUR) yapılan hastalarda nüks üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir(28). Metabolizasyon sonrası ortaya çıkan 2-naftilamin ve 4-aminobifenil gibi aromatik aminler DNA mutasyonlarını indükleyerek, GSTM1 ve CYP1A1 enzimlerindeki polimorfizmler de bu maddelerin detoksifikasyon oranlarını etkileyerek risk oluşturmaktadır(18,29).

Sigara maruziyeti dışında aromatik aminler endüstriyel kaynaklı maruziyet sonucu da mesane kanseri riskini artırmaktadır. Bunlara ek olarak yine sanayi sektöründe kullanılan benzidin bazlı boyalar ve arsenik de solunum veya yutma yoluyla vücuda girerek riski artırmaktadır. Arsenik maruziyeti ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu, yüksek arsenik konsantrasyonlarında önemli ölçüde risk artışını ortaya koyarken daha düşük dozlardaki maruziyete dair daha fazla araştırmaya gerek olduğu belirtilmiştir(30,31). Bu kapsamda mesleki maruziyet ilişkili karsinogeneze sanayileşme süreci ile paralellik göstermekle birlikte, sanayileşmiş bölgelerde ürotelyal kanserlerin yaklaşık %25'inden sorumlu tutulabilir(32). Örneğin alüminyum döküm işçilerinin incelendiği bir çalışmada mesane kanseri insidansı oldukça yüksek tespit edilmiştir(33). Diğer iş kolları olan boya, deri sanayi, lastik, kozmetik, kağıt ve petrol sektörlerinde de kullanılıp karsinojen olduğu belirlenmiş maddeler olan 4-aminobifenil, anilin boyaları, benzidinler ve 2-naftilamin de mesane kanseri ile ilişkili bulunmuştur(29).

Moleküler mekanizmaların büyük kısmı temelde erkekler ve kadınlar arasında hepatik enzimlerin potansiyel farklılığından dolayı karsinojenlerin farklı metabolizması ile sonuçlanır, bu da ürotelyal epitelin karsinojenlere farklı oranlarda maruz kalmasına neden olur. Ek olarak seks hormonlarının steroid yollarının aktivitesi, hem androjenlerin hem de östrojenlerin mesane kanseri gelişiminde rol oynayabildiğini göstermektedir(34).

Bugüne kadar yapılmış birçok çalışmada uzun süreli üriner sistem taş hastalığı, tekrarlayıcı üriner sistem enfeksiyonları ve kalıcı kateterizasyon gibi travmatik süreçlerin mesane kanserinde rol oynadığı belirtilmiştir(35,36). Spesifik bir enfeksiyöz ajan olan Schistosomiasis, Kuzey Afrika ülkelerinde sık görülen, mesane karsinomlarına yol açan bir etkindir ve endemik olduğu bölgelerde en sık görülen kanser skuamöz hücreli karsinomdur. Parazit yumurtaları mesane mukoza ve submukozasına yerleşerek granülomatöz reaksiyona neden olur. Ardından oluşan fibrozis ve kalsifikasyon ile birlikte skuamöz ve glandüler metaplazi, displazi ve bazen de neoplazi gelişebilmektedir(29,37,38).

Üriner sistem taşlarına bağlı oluşan risk artışı tartışmalı olmakla birlikte Zhang ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir metaanaliz çalışmasında ürotelyal taşlar ile mesane karsinom riski açısından güçlü bir ilişki tespit edilmiştir(36). Öte yandan yapılmış bazı çalışmalarda ise anlamlı bir ilişki sağlanamamıştır(39,40). Üriner taş, enfeksiyon ajanları ve uzun süreli kateterizasyonda öne sürülen ortak mekanizma mesane epitelinde kronik irritasyon nedeniyle metaplazi meydana gelerek riskin artması ve daha sonra kansere ilerlemesidir(41,42).

Fenasetin ve asetaminofen içeren analjeziklerin fazla miktarda kullanımı (10 yıl süreyle 5-15 kg) özellikle orta yaş kadınlarda renal pelvis ve mesane ürotelyal karsinom (ÜK) riskini artırmaktadır. Mesane ürotelyal tümörlerinin latent periyotları ise renal pelvis ürotelyal tümörlerinden daha uzundur.(43,44). Aspirin ve diğer non-steroid antiinflatuar ilaçlar ile mesane kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen üç prospektif çalışmada özellikle sigara içmeyen bireylerde aspirin dışı non-steroid antiinflatuar ilaçların mesane kanseri riskini azalttığı belirlenmiştir(45). Kemoterapötik ajanlar arasında mesane kanseri için kanıtlanmış risk faktörü olan tek ajan siklofosfamid ve bu risk tedavi süresi ve dozu ile ilişkilidir(46,47). Toksikite ilişkili metabolitin akrolein olduğu belirtilmektedir. Bu olguların klasik ÜK' ye göre daha genç yaşta, daha ileri evrede ve farklı subtiplere sahip olduğu kapsamlı bir çalışmada ortaya konulmuştur ve maruziyete bağlı latent periyot 6-13 yıldır(48,49).

Metabolitlerin çoğunun idrarla atılması sebebiyle özellikle mesanede ürotelyal epitelle temas uzun süreli olup beslenme faktörlerine bağlı da mesane kanseri riski oluşturmaktadır. A, C ve E vitaminleri, selenyum ve çinko gibi antioksidanlar ÜK oluşum riskini azaltırken çay ve kahve tüketimi bu riski artırmaktadır(48,50). Besinler ile birlikte içme suyu içeriği de önemlidir ve içme sularının dezenfeksiyonu amacıyla kullanılan klorun mesane kanseri riskinde artışa sebep olduğu belirlenmiştir(51,52).

Kadınlarda serviks veya over kanseri, erkeklerde prostat kanseri sebebiyle uygulanabilen pelvik radyoterapi de mesane kanseri riskini artırmakla birlikte beraberinde uygulanan tiotepa, siklofosfamid gibi kemoterapötikler bu riski daha fazla potansiyelize etmektedir(48,53).

Mesane kanseri açısından risk faktörü olan genetik durumlar onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin aktivasyon veya mutasyonları, genetik polimorfizm, kromozomal değişiklikler ve aile öyküsü olarak kategorize edilebilir. DNA mismatch(yanlış eşleşme) tamir gen mutasyonu sonucu ortaya çıkan, otozomal dominant kalıtsal olan Lynch sendromunda mesane ürotelyal karsinomları görülebilir. Lynch sendromuyla ilişkili en sık üçüncü malignite

olarak değerlendirilmektedir. Costello sendromu ise germline HRAS mutasyonları ile ilişkili nadir bir genetik durum olup özellikle ergenlik ve genç erişkinlikte ortaya çıkan mesane kanseri ile ilişkili kalıtsal bir hastalıktır(18,48).

2.2.3. Patogenez ve Moleküler Özellikleri

Ürotelyal tümörlerin patogenezinde hem sağlam hem mutasyonel olarak etkilenmiş ürotelyal epitelde tespit edilebilen çoklu mutasyon klonları mevcuttur. ÜK, histopatolojik sınıflandırmaya paralel moleküler yollar üzerinden gelişir. Düşük dereceli papiller karsinom sıklıkla nükslerle gider ancak nadiren progresyon gösterirken yüksek dereceli papiller karsinom ve in situ ürotelyal karsinom (İSÜK) daha yüksek oranlarda progresif hastalık ile ilişkilidir ve kas invazyonu gösteren tümörler için öncü lezyonlar olduğu düşünülmektedir(54). Bu da farklı yollar üzerinden geliştiklerini destekler niteliktedir. Yapılan kapsamlı genomik analizler sonucunda kromozomal kopya sayısı değişiklikleri ile birlikte fokal amplifikasyonlar ve delesyonlar tanımlanmıştır. Bilinen en sık fokal delesyonlar tümör baskılayıcı genler olan RB1, PTEN, CDKN2A ve NCOR1’ de, en yaygın fokal amplifikasyonlar ise MYC, CCND1, E2F3, PPARG, MDM2 ve CCNE1 onkogenlerinde tespit edilmiştir(18).

Bütün bu mutasyon profilinin yanında mesane kanserleri yüksek oranda somatik mutasyonlar içermektedir, bu da kanserojen etiyolojisini desteklemektedir. TERT promotör mutasyonları, ürotelyal karsinomdaki en sık genetik değişikliktir, tümörlere ait tüm derecelerde, evrelerde, morfolojik alt tiplerde izlenmekle birlikte benign ürotelyal lezyonlarda rol almazlar. FGFR3 alterasyonlarının (mutasyon, amplifikasyon ve füzyon) tespiti, tedavi etkinliği ilerlemiş ve metastatik ürotelyal karsinomlu olgularda gösterilmiş ve yeni anti-FGFR ajanların tedavide kullanımı sağlamıştır. Bu nedenle güncel gelişmelerle birlikte moleküler değişikliklerin tespiti zaman içinde daha da önemli hale gelmektedir.

ÜK’ler, RNA ve immünohistokimyasal ekspresyon profiline göre multipl moleküler alt tiplere ayrılmıştır. Bu sınıflandırma ile invaziv ürotelyal karsinom lüminal ve bazal olmak üzere iki ana tipte ve lüminal tip ise başka alt tiplere ayrılarak sınıflandırılmıştır. Bu alt tipler bazal-skumöz diferansiyasyon belirteçlerini (örneğin CK5, CK6, CK14, CD44, desmokollinler ve desmogleinler) ve ürotelyal (lüminal) diferansiyasyon belirteçlerini (örneğin CK20, üroplakin, FGFR3, FOXA1, GATA3, ve PPARG) farklı oranlarda eksprese etmektedirler(18).

2.2.4. Klinik Bulgular ve Tanı

Olgular tipik olarak makroskopik veya mikroskopik hematüri, acil ve sık idrara çıkma noktüri veya dizüri ile kliniğe başvururlar. Yerleşim yeri ve boyuta bağlı olarak, büyük tümörlerde daha çok işeme sıklığında artış olurken mesane boynu yerleşimli tümörlerde ise dizüri, acil ve sık idrara çıkma şikayetleri sıktır. Hastaların büyük kısmı (%70-85'i) kasa invaze olmayan mesane kanseri ile başvurur, bu grubun bir kısmı (%10-20'i) multipl nüks ile invaziv mesane kanserine ilerler. Metastazlar ise daha çok bölgesel lenf nodları, akciğer, karaciğer ve kemiklere olmaktadır. Bunlara bağlı olarak ileri evre hastalıkta kilo kaybı, kemik ağrısı da bulgulara eklenebilir(2,18).

Mesane karsinomlarında sistoskopi, idrar sitolojisi örnekleri, transüretal biyopsi ve rezeksiyon materyalleri ile tanı ve evreleme yapılır. BT, ekstraluminal tümör yayılımını ve lenf nodlarını değerlendirmek için kullanılabilir. Buna ek olarak güncel gelişmelerle kas invazyonu değerlendirmek için difüzyon ağırlıklı ve dinamik kontrastlı görüntüleme yöntemi olan multiparametrik manyetik rezonans (mpMR) tercih edilebilir. Bu yöntemin üstünlüğü submukozal (veya lamina propria) tabakayı muskularis propriadan ayırt ederek seçilmiş hastalarda gereksiz ikinci TUR'u engelleyebilmesidir(18).

2.3. MESANE T M RLER  SINIFLAMASI

Üriner sistem, böbrek toplayıcı tübüllerin proksimalinden üretranın distaline kadar ürotelyal epitel ile döşelidir ve ürotelyal epitelden köken alan tümörler üriner sistemin en sık tümörleridir. Ürotelyal karsinom olgularının %90'dan fazlası mesanede, %5-10 kadarı ise üst üriner sistemde görülmektedir.

Mesanenin  rotelyal tümörleri invaziv olmayan(non-invaziv) ve invaziv olmak üzere 2 ana gruba ayrılır. İnvaziv olmayan tümörlerin alt grupları histolojik derecelerine ve histomorfolojik özelliklerine göre yapılmaktadır. İnfiltatif (invaziv)  K'ler ise histomorfolojik ve klinik özelliklerine göre farklı birçok alt tipe ayrılmaktadır.

Papiller  rotelyal tümörlere dair ilk sınıflama, Albert C. Broders tarafından 1925'te diferansiye ve indiferansiye epitelin oranı, tümörün b y kl   ve lokalizasyonuna göre oluşturulmuş dört dereceli gruplandırma şeklinindedir(55). 1940'da Ash tarafından ve ardından 1960'da Mostof  tarafından yapılan sınıflandırmalardan sonra 1973'de DSÖ'nün kabul etmiş olduğu en başarılı sınıflama yapılmıştır.Bu sınıflama anaplazinin derecesine göre papillom, derece 1, derece 2 ve derece 3 karsinomlar olarak dört kategori tanımlamıştır. Prognoz tahminindeki başarı ve tedavi yönetiminde  rologlara sağladığı kolaylık nedeniyle de kabul görmüştür(56).1998 yılında The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology Consensus Classification (WHO/ISUP) mesane neoplazilerine dair evrensel ortak bir terminoloji geliştirmek amacı ile papiller ürotelyal tümörleri 1)Papillom, 2)Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi(DMP-P N), 3) Papiller  rotelyal karsinom, düşük dereceli(P K-DD), 4)Papiller  rotelyal karsinom, yüksek dereceli(P K-YD) olmak üzere dört katogoriye ayırmıştır(57).

Tablo 1: DSÖ 2016 Mesane Tümörleri Sınıflaması(2).

ÜROTELYAL TÜMÖRLER	
Non-İnvaziv Ürotelyal Tümörler	İnfiltratif Ürotelyal Karsinom
• Ürotelyal papillom • İnverted ürotelyal papillom • Malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon • Ürotelyal displazi • Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi • Düşük dereceli noninvaziv papiller ürotelyal karsinom • Ürotelyal karsinoma in situ • Yüksek dereceli noninvaziv papiller ürotelyal karsinom	• Nested/Büyük Nested • Mikropapiller • Mikrosistik • Lenfoepitelyoma benzeri • Plazmasitoid/taşlı yüzük/diffüz • Sarkomatoid • Dev hücreli • Az diferansiye • Lipitten zengin • Berrak hücreli
Skumöz hücreli neoplaziler • Skumöz hücreli papillom • Pür skumöz hücreli karsinom • Verrüköz karsinom	Glandüler Neoplaziler • Adenokarsinom ➤ Enterik ➤ Müsinöz ➤ Mikst • Villöz adenom
Urakal karsinom	Müllerien tip tümörler • Berrak hücreli karsinom • Endometrioid karsinom
Nöroendokrin tümörler • Küçük hücreli nöroendokrin karsinom • Büyük hücreli nöroendokrin karsinom • İyi diferansiye nöroendokrin tümör • Paraganglioma	Melanositik Tümörler • Malign melanom • Nevüs • Melanozis

DSÖ 2016 Mesane Tümörleri Sınıflaması (devamı)

Mezenkimal Tümörler • Rabdomyosarkom • Leiomyosarkom • Anjiosarkom • İnflamatuvar myofibroblastik tümör • Perivasküler epiteloid hücreli tümör ➤ Benign ➤ Malign • Soliter fibröz tümör • Hemanjiom • Leiomyom • Granüler hücreli tümör • Nörofibrom	Çeşitli tümörler • Skene, Cowper ve Littre bezlerinin adenokarsinomu • Metastatik tümörler • Üst üriner traktın epitelial tümörleri • Mesane divertikülünden gelişen tümörler • Üretranın ürotelyal tümörü
Hematopoetik ve lenfoid tümörler	

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 sınıflamasında çok büyük değişiklikler yapılmamış, yeniliklerin çoğu invaziv ÜK ve alt tiplerinde yapılmıştır. Non-invaziv ürotelyal tümörler kategorisine ‘malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon’ ve ‘ürotelyal displazi’ tanımları eklenmiştir. Ayrıca ürotelyal tümörlerin aynı tümör içinde farklı diferansiyasyon alanları içermesine de dikkat çekmektedir(2). (Tablo 1)

DSÖ 2022 üriner sistem tümörleri sınıflandırmasında histolojik özellikler ürotelyal tümörleri sınıflandırmasında altın standart olmaya devam etmektedir ve skuamöz, glandüler, trofoblastik ve müllerien olarak diferansiyasyonlar dört başlık altında toplanmıştır. En sık yaklaşık %30-40 oranında görülen skuamöz diferansiyasyon izlenmektedir. Bunlara ek olarak ürotelyal karsinomun çok çeşitli subtipleri de klasik ÜK alanlarına eşlik edebilir(18).

DSÖ tarafından en son yayınlanan mesane tümörleri için 2022 sınıflaması Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2: 2022 DSÖ Mesane Tümörleri Sınıflaması(18).

ÜROTELYAL TÜMÖRLER	
<u>Non-invaziv Ürotelyal Neoplaziler</u> • Ürotelyal papillom • İnverted ürotelyal papillom • Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi • Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli • Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli • Ürotelyal karsinoma in situ	<u>İnvaziv Ürotelyal Neoplaziler</u> • İnvaziv ürotelyal karsinom ➤ Mikropapiller ➤ Nested/Büyük nested ➤ Plazmasitoid ➤ Tübüler ve mikrokistik ➤ Sarkomatoid ➤ Lipidden zengin ➤ Lenfoepitelyoma benzeri ➤ Berrak hücreli ➤ Dev hücreli ➤ Az diferansiye
<u>Skuamöz Hücreli Neoplaziler</u> • Ürotelyal skuamöz hücreli papillom • Mesanenin verrüköz karsinomu • Pür skuamöz hücreli karsinom	<u>Glanduler Neoplaziler</u> • Villöz adenom • Adenokarsinom, NOS
<u>Urakal ve Divertiküler Neoplaziler</u> • Urakal karsinom • Divertiküler karsinom	<u>Müllerien Tip Tümörler</u> • Endometrioid karsinom • Berrak hücreli karsinom
<u>Nöroendokrin Neoplaziler</u> • İyi diferansiye nöroendokrin tümör • Nöroendokrin karsinomlar ➤ Küçük hücreli nöroendokrin karsinom ➤ Büyük hücreli nöroendokrin karsinom ➤ Mikst nöroendokrin neoplaziler • Paraganglioma	<u>Melanositik Tümörler</u> • Mukozal melanom

2022 DSÖ Mesane Tümörleri Sınıflaması (devamı)

Mezenkimal Tümörler • Fibroblastik ve myofibroblastik tümörler ➤ Soliter fibröz tümör ➤ İnflamatuar myofibroblastik tümör • Vasküler tümörler ➤ Hemanjiom ➤ Anjiosarkom • Perisitik (perivasküler) tümörler ➤ Glomus tümörü ➤ Myointimoma ➤ Myoperisitoma ➤ Ekstrarenal PEComa • Leiomyom • Leiomyosarkom • Rabdomyosarkom	Hematolenfoid Tümörler • Matür B hücreli lenfomalar ➤ Ekstranodal marjinal zon lenfoma ➤ Diffüz Büyük B hücreli lenfoma ➤ Plazmasitom Metastatik tümörler
--	--

Aynı patoloğun dahi aynı tümörü farklı zamanlarda farklı derecelendirebilme olasılığı sebebiyle histolojik derecelendirme kısmen subjektiftir. Buna ek olarak bazı tümörlerde heterojenite varlığı subjektifliği artırarak sonucu etkileyebilmektedir. İnvaziv olmayan papiller ürotelyal karsinom olgularının yaklaşık üçte birinde bu heterojenite mevcuttur. DSÖ 2022 güncellemesinde bu sebeplerden dolayı papiller ürotelyal tümörlerde derecelendirmeye öneride bulunmuştur. Eğer yüksek dereceli alan tümörün %5 ve/veya fazlasını oluşturuyorsa yüksek dereceli tümör olarak, %5'den azını oluşturuyorsa %5'den az yüksek dereceli komponente sahip düşük dereceli tümör olarak raporlamayı önermektedir(58). DSÖ 2022'ye ait 5. Baskıdaki bir değişiklik de histolojik alt tiplerin "varyant" değil "subtip" olarak adlandırılmasıdır. "varyant" terimi diğer sistemlerdeki DSÖ sınıflandırmasında olduğu gibi genomik alterasyonları belirtmek için kullanılmaktadır(18).

2.3.1. İnvaziv Olmayan (Non- İnvaziv) Ürotelyal Neoplaziler

Ürotelyal papillom:

Ürotelyal papillom(ÜP), atipi göstermeyen, normal kalınlıkta ürotelyal epitelle (≤ 7 hücre tabakası) döşeli ince fibrovasküler korlara sahip soliter, ekzofitik papiller ürotelyal neoplazidir. İnvaziv olmayan ürotelyal neoplazilerin %4'den daha az kısmını oluşturur, en sık posterior duvarda özellikle trigon yerleşimlidirler. Makroskopik olarak 20-28 mm boyutlarındadır. Bazı olgularda papiller yapılar dallanmalar gösterse de füzyon izlenmez. Yüzeyde bulunan şemsiye hücreleri belirgin olmamakla birlikte, bazen hafif iri çekirdeklerle vakuollü veya geniş eozinofilik sitoplazmalı, bazen de müsinöz metaplazi ile hobnail morfolojide karşımıza çıkabilir. Mitoz genellikle yoktur veya nadiren bazal tabaka ile sınırlıdır. Lezyonların %75'inde FGFR3 geninin bir mutasyonu ve FGFR3 proteininin aşırı ekspresyonu bildirilmiştir. İmmünohistokimyasal olarak normal ürotelyal epitele benzer şekilde ÜP sadece şemsiye hücrelerinde Sitokeratin 20 ile pozitif boyanma gösterirken CD 44 bazal hücrelerde sınırlı ekspresyon gösterir. Ayırıcı tanı polipoid/ papiller sistit ve reaktif durumlar gibi benign lezyonlar ile yapılmalıdır. ÜP'ler benign kabul edilir fakat yapılan çalışmalarda düşük de olsa nüks riski taşıdığı, bir çalışmada da olguların %6.9' unda genellikle > 25 ay sonra tekrarladığı belirlenmiştir. (18,59,60)

İnverted ürotelyal papillom:

İnverted ürotelyal papillom(İÜP), nadir görülen mesanenin non-invaziv endofitik ürotelyal tümörüdür. Ürotelyal neoplazilerin %1'inden daha azını oluşturur. Her yaşta görülebilir fakat en sık 5-6. dekatta ortaya çıkar(18). Paschkis tarafından 1927'de tanımlanmış olup günümüze kadar literatürde 1.000'den fazla olgu bildirilmiştir. Etyolojiye dair net bilgi olmamakla birlikte kronik inflamasyon ve irritasyona sekonder geliştiği öne sürülmüştür. Ayrıca bazı çalışmalar reaktif ve rejeneratif bir sürecin temsili olarak von brun adanlarının hiperlasisine bağlı geliştiğini öne sürmüştür(61). Genellikle benign prostat hiperplazisi, prostat kanserinin klinik değerlendirmeleri veya hematüri tetkiki amacıyla yapılan sistoskopik değerlendirmede tesadüfen saptanır. Bazen de ağrısız makroskopik veya mikroskopik hematüri ile ortaya çıkabilir. Makroskopik olarak yüzeyden kabarık, saplı veya sapsız polipoid görünümde, sıklıkla soliterdir. En sık mesane boynu yerleşimli olup trigon, arka ve yan duvarlarda da ortaya çıkabilir(62). Bu klinik ve sistoskopik özellikler mesanenin İÜP'si için spesifik değildir ve kesin tanı histopatolojik incelemeye dayanır. İÜP'ler trabeküler büyüme paternine sahip, bazen luminal hücrelerde kistik ve vakuolize değişiklikler gösterebilen morfoloji sergilerler. Ürotelyal epitelin oluşturduğu bu anostomozlaşan kord ve trabeküller nispeten eşit kalınlıklarda lamina propria invajinasyon gösterir. Kord ve trabeküllerin periferi genellikle palizatlanma gösteren daha koyu hücrelerle(bazal hücreler) kaplıdır. Düşük malignite potansiyeline sahip ürotelyal tümörler ve inverted paterne sahip ürotelyal karsinomdan ayırt etmede sitolojik atipinin olmaması anahtar rol oynar. Mitotik figürler nadir de olsa kord ve trabeküllerin periferinde izlenebilir. Benzer morfolojiye eşlik eden dağılmış kromatin yapısı, iri belirgin nükleoller, nükleer atipi varlığı ve artmış mitoz ise inverted patern ürotelyal karsinomu destekleyici bulgulardır(63). İÜP'da nüks riski düşük(<%5) olmakla birlikte daha çok tam rezeksiyon yapılamayan tümörlerde görülür(64). Bazı yeni çalışmalarda mesane İÜP'sinin ürotelyal karsinom için bir risk faktörü olabileceği ve bu nedenle hastanın yakın takip edilmesinin faydalı olacağı ifade edilmektedir(65).

Ürotelyal displazi:

İSÜK kriterlerini tam karşılamayan, sitolojik ve mimari olarak hafif atipiyeye sahip düz(flat) lezyonlardır. Patologlar arası uyumun az olması ve İSÜK'e dönüşümle ilgili yeterli çalışma olmaması nedeniyle tanısı en zor kategoridir. Reaktif atipi ve önemi belirsiz atipi ile ayrımı önemlidir. 1996'da Amin ve arkadaşları reaktif veya rejeneratif değişiklikleri belirgin olanları;reaktif ürotelyal atipi, sitolojik atipinin net olup yüksek dereceli displazi/İSÜK

eşiğinin altında kalan lezyonları; düşük dereceli ürotelyal displazi ve yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinoma benzer belirgin nükleer değişiklikler gösteren düz (flat) lezyonları yüksek dereceli displazi/İSÜK olarak sınıflandırmışlar.Ardından 1998 yılında Mesane Konsensusu Konferans Komitesi (Bladder Consensus Conference Committee) katılımcıları reaktif olmayan atipili flat ürotelyal lezyonların iki temel grupta sınıflandırılmasını önermiş, bunlar İSÜK ve İSÜK eşik kriterlerini tam karşılamayan lezyonlar olarak iki ana grupta incelenmiş. İkinci grup için “displazi” mi “atipi” mi tartışması ise atipi teriminin reaktif yorumlanmaya daha yatkın olmasından dolayı “displazi” kararı ile noktalanmış ve WHO/ISUP tarafından da kabul görmüştür(57).

Reaktif atipide genellikle enstrümantasyonel girişimler, taş veya tedavi öyküsü mevcuttur. Morfolojik olarak akut veya kronik iltihaplı ürotelyal epitelde nükleuslar hafif iri, uniform görünümde olup genellikle belirgin santral nükleol ile ince veziküler kromatin yapısı izlenir. Mitotik figür olabilir fakat atipik değildir. Displazi (düşük dereceli intraürotelyal neoplazi) ise belirgin sitolojik ve mimari değişikliklere sahip preneoplastik kabul edilen fakat İSÜK için tanısal kriterlerin altında kalan lezyonlardır. Ürotelyal epitelde minimal polarite kaybı ile nükleer irileşme izlenir ancak inflamasyon bu tabloda beklenmemektedir. Nükleer boyut artışı lenfositlerin 5-6 katına ulaştığında ve artmış mitotik aktivite eşlik ettiğinde displaziden çok İSÜK düşünülmelidir. Ayrıca noninvaziv ürotelyal tümörlü olgularda çevre mukozada displazi varlığı, ürotelyal epitelyumun instabilitesi ile ilişkilidir ve progresyon, nüks için belirteçtir(66,67).

Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi:

Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMP-PÜN) belirgin sitolojik atipi göstermeyen yüksek sellülariteye sahip, kalın ürotelyal epitelle döşeli ve fibrovasküler korlara sahip papiller ürotelyal neoplazidir. Normal ürotelyal epitelden farklı olarak hücreler monotondur, nükleer boyut, şekil veya kromatin paterninde farklılık olmaksızın hafif hücrel ve nükleer irileşme görülür. Üriner traktta en sık mesanede izlenir. Sistoskopide genellikle küçük, tek, ekzofitik papiller lezyon şeklinde değerlendirilirler Erkeklerde kadınlara oranla daha sık ve genellikle 6-7. dekatta ortaya çıkar.Patogenezin net olmamakla birlikte TERT promotörü ve FGFR3 mutasyonları bildirilmiştir. Nüks riski multipl tümörlere sahip hastalarda daha yüksektir. Ayrıca TERT promotör mutasyonunun daha yüksek nüks oranları ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir(18,68).

Düşük dereceli non-invaziv papiller ürotelyal karsinom:

Non-invaziv papiller ürotelyal karsinomlar, primer mesane tümörlerinin yaklaşık %70-85'ini oluşturmaktadır. Düşük dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom ise papiller morfoloji gösteren bazal membran ile sınırlı, ürotelyal epitel hücrelerinin nükleer atipi ve hafif yapısal değişiklikler gösterdiği malign neoplazidir. Fibrovasküler korlara sahip papiller yapılar yer yer dallanma veya kaynaşma gösterebilir. Nükleer polarite korunmuş veya hafif kaybedilmiş, hafif nükleer atipi ve hiperkromazi izlenirken düşük mitotik aktivite ise ürotelyal epitelin alt yarısı ile sınırlıdır. Bazal tabaka dışında nadiren de olsa mitoz izlenebilir(54). Mitoz yüksek dereceli tümörlere belirgin olarak daha düşük olsa da ayırım için net bir değer yoktur ve derecelendirme sadece mitoz sayısı ile belirlenmez. Bazı çalışmalar sonucunda nüks ve progresyon açısından FGFR3 ve PIK3CA mutasyonları daha düşük risk teşkil ederken PTEN kaybı daha yüksek risk grubu olarak değerlendirilmiş fakat şu an için rutin kullanımı söz konusu değildir(69,70). Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlar yaklaşık %10-20 oranında evre veya grade progresyonu, %50 nüks oranına sahiptir.

Benzer sitolojik özelliklere sahip hafif atipik ürotelyal epitelle döşeli kısa, dallanma göstermeyen papiller yapılarla karakterize “Papiller ürotelyal hiperplazi” veya diğer adıyla “belirsiz malign potansiyeli olan ürotelyal proliferasyon” düşük dereceli non-invaziv papiller karsinomun prekürsör lezyonu olarak kabul edilmekteydi. DSÖ 2022 sınıflamasında bu lezyonlar farklı bir antite olmaktan çok erken dönem düşük dereceli non-invaziv papiller ürotelyal karsinom veya bu tümörlerin uzantısı niteliğinde değerlendirilmiştir(18).

Yüksek dereceli non-invaziv papiller ürotelyal karsinom:

Belirgin yapısal ve sitolojik atipi gösteren ürotelyal epitel ile döşeli, papiller yapılardan meydana gelen bazal membran ile sınırlı malign neoplazidir. Erkeklerde daha sık görülmekle birlikte kadınlar daha yüksek nüks ve invaziv hastalığa progresyon gösterme riski taşımaktadır. Morfolojik olarak yapısal ve sitolojik atipinin belirgin olduğu, füzyon ve sık dallanma göstererek düşük dereceli tümörlere göre daha karmaşık papiller yapılara sahiplerdir. Papiller yapıları döşeyen hücrelerde polarite kaybı belirginken küçük veya orta büyütmede düzensiz nükleer kontürlü, pleomorfik ve atipik tümör hücreleri dikkat çekmektedir. Mitoz sıklıkla izlenir ve epitelin her seviyesinde görülebilir. Tüm bu sitolojik özellikler ise tümörün derecesini(yüksek derece) belirlemektedir.

Geniş ekspansil tabakalar veya kalın trabeküllerin lamina propriaya invajinasyonu ile inverted patern sergileyebilirler ve bu durumda lamina propria invazyonunu değerlendirmek güç olabilir. Yardımcı olabilecek noktalar ise invazyon göstermemeleri nedeniyle lamina

propria -epitelyal hattının korunmuş ve düzenli görünümde olması, stromal retraksiyon artefaktı ve/veya desmoplazi yokluğudur.

İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri en sık GATA-3, p63, Sitokeratin 20 veya Sitokeratin 5/6 ile pozitif immünreaktivite gösterir fakat tümör derecesinin kararı tamamen morfolojiye bağlıdır.

Rutin pratikte ürotelyal karsinomlar heterojen bir spekturum oluşturarak düşük dereceli ve yüksek dereceli ürotelyal karsinom ayrımı konusunda tanı karmaşalarına sebep olabilmektedir. Bu konuda yapılmış bir çalışmada hem düşük hem yüksek dereceli özelliklere sahip ürotelyal karsinom olguları daha önce düşük dereceli ürotelyal karsinom tanısı almış ve almamış iki gruba ayrılarak incelenmiş. Morfolojik olarak tümör düşük ve yüksek dereceli ürotelyal karsinom hücrelerinin tek tek veya küçük alanlarının karışık proliferasyonu ile oluşmuştur. Düşük dereceli tümör öyküsü olan mikst komponentli tümörlerin yüksek dereceli tümöre progrese olması yüksek dereceli tümörlere göre daha iyi prognoza sahip olarak değerlendirilmiş. Düşük dereceli tümör öyküsü olmayan grubun lamina propria ve muskularis propria invazyonu daha sık, tümör boyutları daha büyük, lokal ve uzak metastazları daha sık tespit edilmiş. Bu çalışmada yüksek dereceli komponent oranı %10'a kadar olan tümörlerin düşük dereceli tümörlere benzer prognoza sahip olduğu değerlendirilmiştir (71). Papiller bir lezyonu yüksek dereceli kabul etmek için bazı yazarlar ise eşik değerini %5 olarak belirlemişler(72). Bütün bu sebeplerden dolayı 2022'de yayınlanan DSÖ 5. baskısında papiller ürotelyal tümörlerde yüksek dereceli alan tümörün %5 ve/veya fazlasını oluşturuyorsa yüksek dereceli tümör olarak, %5'den azını oluşturuyorsa %5'den az yüksek dereceli komponente sahip düşük dereceli tümör olarak raporlamayı önermektedir. Yüksek dereceli non- invaziv papiller karsinomlarda nüks oranı yaklaşık %60 iken invaziv hastalığa progresyon oranı %25 olarak ifade edilmiştir(18).

İn situ ürotelyal karsinom:

İSÜK, yüksek dereceli ürotelyal karsinoma benzer sitolojik özelliklere sahip ürotelyal epitel hücrelerinin değişken kalınlıkta, papiller morfoloji göstermeksizin flat (düz) proliferasyonudur. Üriner sistemde en sık mesanede görülür ve genellikle multifokaldır. Ürotelyal karsinom öyküsü olmaksızın primer olarak ortaya çıkabildiği gibi (%1-3'lük küçük kısmı) en sık olarak ürotelyal karsinom ile eş zamanlı veya takibi sırasında izole olarak izlenir. İnvaziv ürotelyal karsinoma(İÜK) eş zamanlı eşlik edenler yaklaşık %50-60 sıklıkta izlenir. Primer İSÜK hastaların, eşlik eden veya sekonder İSÜK'lü hastalardan daha iyi prognozlu olduğunu bildiren çalışmalar olsa da henüz net bilgi sağlanamamıştır. İSÜK

olgularında progresyonu öngören diğer faktörler multifokalite, beraberinde ürotelyal karsinom varlığı, DNA anöploidisi varlığı ve tedavi sonrası nüks meydana gelmesidir. Primer İSÜK olguları sekonderlere göre BCG tedavisine daha iyi yanıt verirken, ancak daha yüksek progresyon ve nüks oranına sahip olabilir(73).

Sitolojik olarak genellikle düzensiz nükleer kontüre sahip hiperkromatik ve kaba kromatin içeren pleomorfik çekirdeklere sahip hücrelerden oluşur ve bu nükleer detaylar küçük-orta büyütmede kolaylıkla seçilebilirler. Nükleer polarite kaybı da sıklıkla mevcuttur ve bazen ileri derecede kohezyon kaybı nedeniyle ürotelyal epitelde denüstasyon (dökülme) izlenebilir. İSÜK’de ürotelyal epitel tabakasının tüm seviyelerinde neoplastik hücrelerin izlenmesi şart değildir, benign ürotelyal epitel hücreleri arasında serpiştirilmiş malign izole hücrelerin varlığı (pagetoid yayılım) veya üzerindeki benign ürotelyal tabakayı zayıflatır tarzda hücrelerin dağılımı yeterlidir. Mitoz yaygındır ve genellikle yüzeye kadar çıkar.

İSÜK’ün büyük ve küçük hücreli paternleri, plazmasitoid paterni ve denüde(dökülen) /clinging paternleri tanımlanmış fakat bunlar sadece tanıya yardımcı morfolojik belirteçler olup klinik ve prognostik önem taşımamaktadır(71). BCG tedavisine rağmen nüks eden ve multifokal İSÜK ise kötü prognostik belirteçler olarak ifade edilmektedir.(75).

İmmünohistokimyasal olarak CK 20 ile normalde sadece şemsiye hücrelerinde ekspresyon izlenirken İSÜK’de anormal tam kat ekspresyon, p53 ile yaygın ve güçlü ekspresyon veya tamamen ekspresyon kaybı, CD44 ile reaktif ürotelyal epitelde tam kat ekspresyon olurken İSÜK’de sadece bazalde ekspresyon veya tam ekspresyon kaybı izlenir. Fakat bu antikorlar reaktif ürotelyal atipinin ayırıcı tanısında sensitif veya spesifik değildir, bu nedenle de rutin olarak uygulanmaz ve morfoloji temel alınır.

2.3.2. İnvaziv Ürotelyal Karsinom

İnvaziv ürotelyal karsinom(İÜK) üriner traktın döşeyici epitelinden kaynaklanan ürotelyal karsinoma ait hücre ve/veya hücre gruplarının bazal membranı aşarak infiltrasyon gösterdiği malign epitelyal neoplazisidir ve en sık mesanede ortaya çıkar. Mesane yerleşimli ürotelyal karsinom olgularının büyük kısmını (%70-85 kadar) kas invazyonu göstermeyen tümörler oluşturur ve bu grubun yaklaşık %10-20 kadarı da multipl nükslerle aşamalı olarak kas invazyonu göstermektedirler. Hem insidansı hem ölüm oranı erkeklerde kadınlara göre dört kat daha yüksektir, hastaların çoğu yedinci dekat veya sonrasında tanı alır. Nadiren de çocuklar da dahil olmak üzere daha genç yaşlarda da görülebilir(18).

Histopatolojik olarak birçok farklı morfoloji gösterebilirler. Tek bir tümör odağında konvansiyonel ürotelyal karsinom alanları ile birlikte daha önce varyant olarak isimlendirilen fakat son DSÖ sınıflamasında subtip olarak adlandırılan çeşitli morfolojilerin de bulunduğu mikst tümör izlenebildiği gibi farklı epitelyal diferansiyasyon (skuamöz, glandüler ve küçük hücreli nöroendokrin gibi) paternleri de eşlik edebilir. İÜK'ler nükleer anaplazi derecesi ve mimari özellikleri göz önüne alınarak günümüzde de düşük ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılmakta, nükleer atipi sıklıkla yüksek dereceli kabul edilmektedir. Değişken histolojilerle birlikte genelde pT1 evredeki tümörler(lamina propria invazyonu gösteren tümörler) papiller morfolojiye sahip düşük veya yüksek dereceli iken daha yüksek evreye sahip tümörler düz(flat) ve yüksek derecelidir(57). Genellikle büyük hiperkromatik nükleuslu, orta-geniş soluk veya eozinofilik sitoplazmalı hücreler kordonlar, yuvalar, tabakalar ve bazen izole hücreler şeklinde infiltrasyon gösterir. Nükleuslar bir veya çok sayıda belirgin eosinofilik nükleole sahip pleomorfik görünümde olabilir, kontürleri düzensizdir. Tipik ve atipik mitozlar sıktır. Tümör stromasında plazma hücrelerinin de eşlik ettiği lenfositik infiltrasyon değişen oranlarda mevcuttur. Ürotelyal orjini destekleyen immünohistokimyasal belirteçler arasında olan p63, GATA-3 ve yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinlerin her biri yüksek oranda ekspresyon gösterir.

Çoğu invaziv tümörde belirtilen nükleer özelliklerin bulunması yüksek dereceli olarak yorumlanmasını sağlarken nadiren belirgin nükleer atipi göstermeyen düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinomlar (DDİÜK) da bildirilmiştir. Bazı yazarların DDİÜK'lerin daha iyi prognoz gösterebileceğini öne sürmeleri sebebiyle tüm İÜK olguları invazyon varlığı veya yokluğuna bakılmaksızın derecelendirilmelidir. ÜK'nin histolojik subtipleri ve farklı diferansiye morfolojiye sahip olanlar ise yüksek dereceli olarak kabul edilir(18).

Tümörün patolojik evresi (invazyon seviyesi) ÜK'nin nüksü ve progresyonu için risk faktörleri arasındadır, pTa tümörün nüks veya progresyon riski ise pT1 tümörden çok daha düşüktür(76). Bu nedenlerden dolayı hastanın klinik takibi ve tedavi protokolünü belirlerken patolojik evre oldukça önemlidir.

Ürotelyal karsinomun histolojik subtipleri:

ÜK olgularının subtiplerinin tanımlanması, bazılarının farklı klinikle ilerlemesi, farklı tedavi yaklaşımı gerektirebilmesi ve ayırıcı tanıda yanlış yorumlamaların önüne geçilebilmesi adına önemlidir. DSÖ 2022 sınıflamasında mikropapiller, nested, tübüler ve mikrokistik, büyük nested, plazmasitoid, sarkomatoid, lipidden zengin, lenfoepitelyoma benzeri, berrak hücreli, dev hücreli ve kötü diferansiye olmak üzere on bir tane subtip tanımlanmıştır.

Mikropapiller ürotelyal karsinom:

Agresif bir subtip olan mikropapiller ürotelyal karsinomlar ÜK'lerin %2-5'ini oluşturur. Genellikle vasküler koru bulunmayan papiller ve villiform yapılar oluşturur. İnvaziv alanları ise vasküler invazyona benzeyen doku çekilme artefaktı içine yerleşmiş, küçük yuvalar veya ince papiller yapılardan oluşur. Lenfovasküler invazyon ve İSÜK'e sıklıkla rastlanır. Morfolojik olarak overin seröz karsinomuna benzer. Pleomorfik, periferik yerleşimli nükleus ile taşlı yüzük benzeri görünümüne yol açan intrasitoplazmik vakuoller tanımlayıcı diğer özellikleridir. Bu subtipin tanısında morfolojik olarak tümörün %10'dan fazlasını temsil etmesi şartı kriter sunulmakla birlikte yüzde oranının patoloji raporunda bildirilmesi önerilmektedir. Çünkü bazı çalışmalarda mikropapiller karsinom yüzdesinin önemli kötü prognostik faktör olduğu ortaya konulmuştur(77). Konvansiyonel ÜK'ye oranla daha agresif olduğundan Avrupa Üroloji Derneği (The European Association of Urology (EAU)) ve Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (European Society for Medical Oncology (ESMO)) konsensus kararı pT1 vakalarda radikal sistektomi yapılması şeklindedir(7) (Şekil4)

Nested/Büyük nested ürotelyal karsinom:

Nested ürotelyal karsinom hafif derecede atipi gösteren ürotelyal epitelyum hücrelerinin proliferasyonu ile küçük yuvarlak-oval yuvalar oluşturduğu, bu sakin sitolojik özelliklerine rağmen agresif davranış gösteren bir subtipdir. Yüzeyel biyopsi örneklerinde bu proliferasyon alanlarını von Brunn adalarından ayırt etmek zordur. Bu noktada yardımcı olabilecek kriterler kas invazyonu varlığı, yuvaların düzensiz ve kalabalık gruplar halinde invazyon göstermesi ve tümörün en derininde atipinin artmış olmasıdır(78,79). (Şekil 4)

Büyük nested ürotelyal karsinom, tümör-stroma geçişinde düzgün veya düzensiz sınıra sahip orta -büyük yuvalardan oluşan nadir bir subtipdir. Bu subtipi non-invaziv ürotelyal karsinomun inverted paterni ve von Brunn adalarından ayırmak için düzensiz infiltrate yuvalar veya stromal reaksiyon, varsa muskularis propria invazyonu tanıda yardımcı özelliklerdir. Nested subtipde olduğu gibi sitolojik atipinin hafif derecede olmasına rağmen olguların %70'inde muskularis propria invazyonu, %58'inde ise ekstrevezikal infiltrasyon izlenir(18).

Plazmasitoid ürotelyal karsinom:

Plazmasitoid ürotelyal karsinom, tümör hücrelerinin stromada tek tek dağılarak infiltrasyon gösterdiği ve sitoplazmik lümen veya vakuol de içerdiği agresif bir subtipdir. Bu sebeple plazma hücreleri veya diğer inflamatuvar hücreler ile karıştırılarak gözden kaçabilir.

Bazen hücreler taşlı yüzük hücre benzeri görünümde olabilir fakat ekstrasellüler matriks içermemesi ayırıcı tanıda yardımcı olur. Plazma hücre belirteci olan CD138 pozitif olabilir ve fakat epitelyal neoplazilerde de eksprese edildiğinden p63 veya GATA3 gibi ürotelyal belirteçlerden destek alınabilir(18,80). (Şekil 4)

Tübüler ve mikrokistik ürotelyal karsinom:

Hafif basık veya kübik görünüme sahip hücrelerin küçük tübüller ve/veya mikrokistik yapılar oluşturduğu, zaman zaman kist lümenlerinde nekrotik materyal, pembe soluk eosinofilik sekresyonların bulunabildiği subtiptir. Genellikle nested alt tip ile birlikteliği mevcuttur. Özellikle küçük biyopsilerde morfolojik olarak sistitis sistika ve glandularise olan benzerliği tanı tuzağı oluşturabilir. Muskularis propria invazyonu veya düzensiz sınırlı lamina propria invazyonu varlığı ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır(81).

Sarkomatoid ürotelyal karsinom:

Bu subtipde tümör sarkomdan ayırt edilemeyen alanlar ile karakterizedir ve konvansiyonel ürotelyal karsinom, skuamöz, glandüler veya küçük hücreli nöroendokrin diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom bileşenleri sıklıkla karışık halde eşlik eder. Histomorfolojik olarak tümör tanımlanamayan iğsi hücreli paternden indifferansiye pleomorfik sarkoma kadar değişken bir yelpazede izlenir. Osteosarkom, rabdomyosarkom, kondrosarkom ve anjiyosarkom gibi heterolog komponentler içerebilir(82). Prognozu kötü olup 221 vakalık bir seride 5 yıllık kansere özgü sağkalım %28 ve genel sağkalım 14 ay olarak bildirilmiştir(83). Ayırıcı tanıda konvansiyonel ürotelyal karsinomda ekspresyon gösteren p63, GATA-3 ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinlerin fokal ekspresyonu tanıyı destekleyici olabilir. (Şekil 4)

Lipidden zengin ürotelyal karsinom:

Lipoblast benzeri hücrelerden oluşan bir veya daha fazla sitoplazmik vakuollere sahip hücrelerin oluşturduğu subtiptir. İmmünohistokimyasal olarak ürotelyal orjin belirteçleri sıklıkla pozitifdir, vakuoller lipid içeriği ise elektron mikroskobu ve/veya histokimyasal yöntemlerle doğrulanabilir. Tümör genellikle ileri evre olup kötü prognozludur. Çok merkezli yürütülen, 27 olguluk bir çalışmada vakaların %60'ı 58 ay içinde kaybedilmiştir(84). (Şekil4)

Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom:

Sitoplazmik sınırları net seçilemediğinden tipik sinsisyal morfoloji gösteren, belirgin nükleol ve iri pleomorfik nükleuslara sahip undiferansiye hücre kümeleri ve tabakalarından oluşan nadir bir subtipdir. Zeminde ağırlıklı olarak lenfositlerin bulunduğu, plazma hücrelerive diğer inflamatuvar hücrelerin yoğun infiltratı izlenir. Lenfoid stromaya sahip az diferansiye ÜK ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ayrıca ürotelyal belirteçler ve sitokeratin yüksek dereceli lenfomalardan ayırt etmeye yardımcı olur(18). (Şekil 4)

Berrak hücreli ürotelyal karsinom:

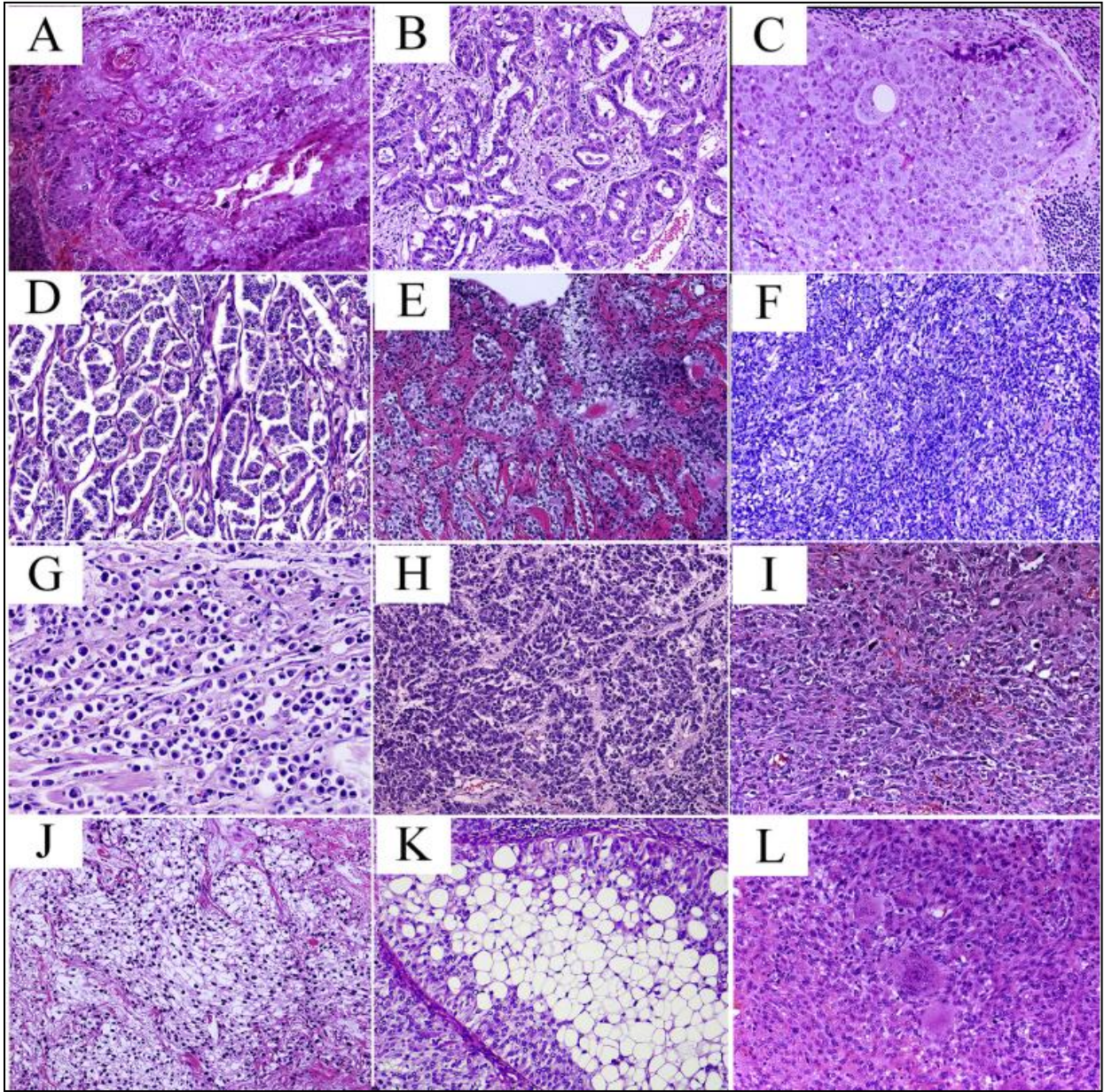
Alt üriner sistem ürotelyal karsinomlarının nadir bir subtipidir. Histolojik olarak mesanenin berrak hücreli adenokarsinomu, kadın genitoüriner sisteminin berrak hücreli karsinomu ve berrak hücreli renal hücreli karsinomdaki hücelere benzer geniş berrak hücre alanları ile karakterizedir, tümör hücrelerinin sitoplazmalarındaki glikojen birikimi bu görünümü meydana getirir. En büyük vaka serisi çalışmasında fokal berrak hücreli değişiklik gösteren ÜK ile berrak hücreli subtip ayrımındaki sınır değer tümörün %30 olarak belirlenmiş fakat sıklıkla yetersiz olduğu söylenmiş. Aynı çalışma sonuçlarında agresif klinik seyir gösterdiği, ortalama 20 aylık takipte olguların %50'sinde metastaz ve ölüm ile sonuçlandığı tespit edilmiş(85). Ayırıcı tanıya benzer morfolojiye sahip üriner sistemin berrak hücreli adenokarsinomu alındığında, bu tümörün ürotelyal belirteçler ile negatif immünreaktivite göstermesi tanıda yardımcı olur. (Şekil 4)

Dev hücreli ürotelyal karsinom:

Sıklıkla konvansiyonel ürotelyal karsinoma eşlik eden, çok nadir görülen ve oldukça agresif kliniğe sahip subtipdir. Akciğerin dev hücreli karsinomuna benzer bizar pleomorfik dev tümör hücreleri ile karakterizedir ve trofoblastik diferansiye hücreler ile osteoklast benzeri dev hücrelerden ayırt edilmelidir(18). (Şekil 4)

Kötü diferansiye ürotelyal karsinom:

Ürotelyal orjini destekleyen morfolojik özelliklere sahip son derece nadir tümörlerdir. İmmünohistokimya, bu tür tümörlerde epitelyal farklılaşmayı belirlemek amacıyla kullanılır. Genellikle immünohistokimyasal olarak epitelyal antikorlar ile immünreaktivite gösteren mononükleer karsinom hücreleri ile histiyositler ve multinükleer osteoklast benzeri dev hücrelerin karışımı ile karakterizedir. Konvansiyonel ürotelyal karsinom komponenti veya İSÜK mevcutsa kötü diferansiye ürotelyal karsinom tanısını koymada yardımcı olacaktır. Çok az sayıda olgu sebebiyle veriler yetersiz olsa da agresif gidişli olduğu düşünülmektedir(86).



Şekil 4: Ürotelyal karsinom diferansiyasyonları ve subtipleri (A)Skumöz diferansiyasyon (B)Glandüler diferansiyasyon (C) Trofoblastik diferansiyasyon (D) Mikropapiller (E) Nested (F) Lenfoepitelyoma benzeri (G) Plazmasitoid/taşly yüzük hücreli /diffüz (H)Küçük hücreli nöroendokrin karsinom (I) Sarkomatoid (J)Berrak hücreli (K) Lipidden zengin (L) Dev hücreli subtipleri(87).

Ürotelyal karsinomların farklı diferansiyasyon paternleri:

Skumöz diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom:

Skumöz farklılaşma hücreler arası köprüler veya keratinizasyon varlığı ile konvansiyonel ürotelyal karsinomdan skumöz morfolojiye geçiş ile tanımlanır. Çoğu vaka serisinde ise yaklaşık %30-40 sıklıkta, en yaygın diferansiyasyon tipi olarak bulunmuştur. Patolojik evre

ve tümör derecesi arttıkça görülme sıklığı artar. Skuamöz diferansiye alanların oranı değişkendir, bazen ürotelyal karsinom sadece in situ komponent şeklinde bulunur. Lokal ileri evre olgularda skuamöz diferansiyasyon görülme sıklığı daha yüksek olmasına rağmen sağkalım ile kötü prognostik ilişki tespit edilememiştir(88). Mesane tümörlerine ait moleküler sınıflamada yer alan bazoskuamöz moleküler alt tip skuamöz morfoloji gösterme eğilimindedir(18,89).(Şekil 4)

Glanduler diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom:

Skuamöz diferansiyasyondan sonra en yaygın görülen paternidir. Genellikle kolorektal adenokarsinoma benzer şekilde intestinal tipte görülür. Bu noktada ayırıcı tanıda kolorektal adenokarsinomun komşuluk yoluyla invazyonunu ayırmak için immünohistokimya çok az değere sahiptir. Eğer konvansiyonel ürotelyal karsinom alanları da mevcutsa mesane orijininin belirlenmesinde faydalıdır. Bu grup tümörler de skuamöz diferansiye tümörler gibi sıklıkla ileri evre olmasına rağmen bu durum prognozu etkilememektedir(88). (Şekil 4)

Trofoblastik diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom:

Trofoblastik diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinomda, sinsitiyotrofoblastik ve sitotrofoblastik hücreler mevcuttur. Bu nedenle nadiren koryokarsinom ie ayırıcı tanıyı güçleştirebilir. Serumda β -hCG yüksekliği izlenir. Ancak belirgin trofoblastik diferansiyasyon göstermeyen metastatik ürotelyal karsinom olgularının da önemli bir kısmında serum β -hCG yüksekliği mevcuttur ve bazı protokoller tarafından tedavi yanıtı izleminde kullanılır.(Şekil 4)

2.4. MESANE KANSERLERİNİN TÜMÖR-LENF NODU-METASTAZ (TNM) SINIFLAMASI

Mesane kanserleri patolojik evrelemesi Amerikan Kanser Komitesi(AJCC) tarafından önerilen TNM sistemi kullanılarak yapılır. En önemli kriteri olan T kategorizasyonu ise tümörün mesane duvarındaki invazyon derinliği ve mevcutsa komşu organlara yayılımı ile belirlenir.

Lamina propria invazyonu olmayan ürotelyal karsinomlar pTa iken invazyona sahip tümörler pT1 olarak gruplandırılır. Her iki grup tümörler kas invazyonu göstermeyen ürotelyal karsinomlar başlığında birlikte değerlendirilse de hem progresyon hem de prognoz açısından belirgin farklılıklar mevcuttur(90). Bu nedenle lamina propria invazyonunun değerlendirmesi oldukça önemlidir. Fakat özellikle TUR materyalleri sıklıkla fragmente ve koter artefaklı olduğu için bunu değerlendirmek zor olabilmektedir. Tanıyı kolaylaştırmak

adına WHO/ISUP tarafından tanıda yardımcı bazı kriterler ile birlikte tuzak oluşturabilecek noktalar Tablo 3’de belirtilmiştir(91).

Tablo 3:Lamina propria invazyonu değerlendirmede tanıda yardımcı ve tuzak noktalar(91).

Lamina propria invazyonu değerlendirme kriterleri	Lamina propria invazyonu tanısında tuzaklar
Histolojik derece Yüksek dereceli tümörlerde invazyon daha sık	- Yoğun inflamasyonlu zemin - Koter artefaktı - Tanjansiyel kesit - Kas tipinin belirlenememesi - Hatalı ekstravezikal yağlı doku yorumu - Von Brunn adalarında İSÜK varlığı - Hatalı LVİ yorumu - Benign lezyonları taklit edebilen varyantlar
İnvazyon gösteren epitelyum - Lamina propriaya parmaksı projeksiyonlar - Düzensiz yuvalar - Tek hücre infiltrasyonu - Bazal membranda düzensizlik veya bazal membran kaybı - Üstteki non invaziv lezyondan daha yüksek dereceli ve daha geniş sitoplazmalı invaziv komponent (paradoksik diferansiyasyon)	
Stromal yanıt - Desmoplazi - Retraksiyon artefaktı - İnflamasyon - Miksoid stroma - Psödosarkomatöz stroma	

Bununla birlikte lamina propriaya invazyon derinliğinin de kendi içinde prognostik öneme sahip olduğuna dair sonuçlar sunan çalışmalar mevcuttur(92,93). Veriler doğrultusunda bu evreyi alt kategorilere ayırmak için çeşitli kriterler önerilmiştir. Bu amaçla iki veya üç evreli pT1 alt kategorisi oluşturmak için mikrometrik ölçümler (mikroskopik ve yaygın invazyon) veya histolojik olarak muskularis mukoza ve lamina proprianın vasküler yapıların kullanımı önerilmiştir ve eğer değerlendirmek mümkünse raporlamada bunlardan herhangi birinin kullanılması desteklenmektedir. Papiller tümörlere ait tanjansiyel kesitlerde lamina propriaya içinde tümör adaları görülür. Bu tümör adaları üstte bulunan tümör hücreleriyle aynı histolojik dereceliyse ve düzgün sınırlara sahipse daha çok tanjansiyel kesit

lehine yorumlanır. Fakat üstte bulunan tümör hücrelerinden daha yüksek dereceli nükleus ile geniş sitoplazmaya sahip ve düzensiz sınırlı adalar şeklinde ise invazyon (paradoksik diferansiyasyon) olarak değerlendirilebilir. Paradoksik diferansiyasyon, infiltrasyon alanlarının kenar sınır kısımlarında geniş sitoplazmalı eozinofilik hücre adalarının varlığıdır(91). Mesane TUR materyallerinin histopatolojik oryantasyon bozukluğu sebebiyle muskularis mukoza tabakasının hipertrofik olduğu durumlarda muskularis propria gibi yorumlanarak tümör evresinin yanlış olarak yüksek yorumlanması dikkat edilmesi gereken önemli bir noktadır. Kas demetlerinin miktarı, oryantasyonu ve ürotelyal epitelle ilişkisi ile lamina propria vasküler yapıların varlığı yardımcı ipuçlarıdır. Ayrıca muskularis mukoza kesintili, ince ve dalgalı fasiküler görünümlü düz kas demetlerinden oluşurken muskularis propria kalın, kompakt ve ayrı kas demetleri olarak izlenir.

Muskularis propria invazyonu kas tabakasına ait lifler içinde tümör infiltrasyon odaklarının görülmesidir ve pT2 olarak yorumlanır. Bu aşamada muskularis propria invazyon derinliğine göre pT2a ve pT2b şeklinde alt sınıflandırmanın prognostik önemini belirten çalışmalar mevcuttur(94). Mesane çevresi yağlı doku invazyonu pT3, çevre organ infiltrasyonu ise pT4 olarak değerlendirilir. Detrüör kas demetleri arasında yağ dokusu bulunabildiğinden, özellikle TUR biyopsi örneklerinde yağlı doku içerisinde tümör odaklarının bulunması kesin olarak mesane çevresi yağlı doku invazyonunu göstermez. İnvaziv olmayan olgularda örneklemenin yeterliliğini değerlendirmek amacıyla patoloji raporunda muskularis propria doku örneklerinin olup olmadığı belirtilmelidir.

Prostatik yayılım birkaç farklı şekilde olabilir. Transüretral mukozal yol olarak tanımlanan durumda tümör prostatik üretral mukoza ve prostat bezleri boyunca yayıldıktan sonra prostat stromasını infiltre eder, bu AJCC 8. baskısında pT4a ayrı olarak evrelendirilir. Transmural prostat bezi tutulumu ise mesane duvarını aşarak prostat tabanına yayılım sonrası veya ekstraprostatik yağ doku infiltrasyonu yaptıktan sonra prostat bezine infiltrasyon şeklinde iki farklı yolla gerçekleşebilir ve pT4 olarak tanımlanmaktadır(95). Bütün bu bilgiler göz önüne alındığında TNM evreleme sisteminde tümörün invazyon seviyesi T kategorisi için en önemli kriterdir. N kategorisinde periprostatik, obturator, internal ve eksternal iliak veya presakral lenf nodu istasyonlarından 1 adet lenf bezinde metastaz olması N1 iken birden fazla sayıda olduğunda N2 olarak kabul edilir. Sayıdan bağımsız olarak common iliak lenf nodu metastazı ise N3 olarak değerlendirilir. Metastatik lenf nodları ile birlikte rezeke edilen toplam lenf nodu sayısı raporda belirtilmelidir. M kategorisinde , uzak organ metastazı varlığı M1 ve yokluğu M0 olarak gruplanır. Fakat common iliak lenf nodlarının ilerisinde, herhangi

bir lenf nodu istasyonunda metastaz varlığı uzak organ metastazı kabul edilerek M1a, ayrıca lenf nodu dışı uzak organ metastazı da M1b olarak gruplanır. Bu kriterlere bağlı olarak yapılan değerlendirmeler sonrasında TNM sınıflaması Tablo 4’e göre düzenlenir.

Tablo 4: Mesane Tümörleri TNM Evrelemesi(96).

Primer Tümör (pT)	
pTx	Primer tümör değerlendirilemiyor
pT0	Primer tümör bulgusu yok
pTa	Noninvaziv papiller karsinom
pTis	Ürotelyal karsinoma in situ “flat tümör”
pT1	Tümör lamina propriaya invazedir (subepitelyal bağ doku)
pT2	Tümör muskularis propriaya invazedir
---pT2a	Tümör süperfisyal muskularis propriaya invazedir (iç ½’lik kısım)
---pT2b	Tümör derin muskularis propriaya invazedir (dış ½’lik kısım)
pT3	Tümör perivezikal yumuşak dokuya invazedir
---pT3a	Tümör perivezikal yumuşak dokuya mikroskopik olarak invazedir
---pT3b	Tümör perivezikal yumuşak dokuya makroskopik olarak invazedir (ekstravezikal kitle)
pT4	Ekstravezikal tümör prostatik stroma, seminal veziküller, uterus, vajina, pelvik duvar, karınduvarı yapılarından herhangi birine invazedir
---pT4a	Ekstravezikal tümör prostatik stroma, uterus veya vajinaya invazedir
---pT4b	Ekstravezikal tümör pelvik duvara veya karın duvarına invazedir
Bölgesel Lenf Nodları (pN)	
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1	Gerçek pelviste tek bir lenf nodu metastazı mevcut (perivezikal, obturator, internal ve eksternal iliak veya sakral)
pN2	Gerçek pelviste birden fazla lenf nodu metastazı mevcut(perivezikal, obturator, internal ve eksternal iliak veya sakral)
pN3	Common iliak lenf nodlarına metastaz
Uzak metastaz (pM) (patolojik olarak onaylandığında gereklidir)	
pM1	Uzak metastaz (pM) (patolojik olarak onaylandığında gereklidir)
---pM1a	Common iliak lenf nodunun ilerisindeki lenf nodlarıyla sınırlı metastaz
---pM1b	Lenf nodu olmadan uzak metastaz

2.5. MESANE ÜROTELYAL TÜMÖRLERİNDE PROGNOSTİK ÖZELLİKLER

Evre hastalığın seyri konusunda oldukça önemli bir kriterdir ancak prognoz tahmini ve hastalığın yönetimine rehberlik ile ilgili durumlarda diğer klinik ve patolojik özellikler ile birlikte ele alınmalıdır. Yukarıda bahsedilen pT1 evresi için çeşitli önerilerle oluşturulan evre alt kategorizasyonu ile de daha ileri prognostik yorum yapılabilir. Bu alt kategorizasyon şu an TNM sistemine dahil edilmemekle birlikte TUR biyopsilerine ait raporlarda kullanımı tavsiye edilmektedir. Öte yandan muskularis propria invazyonu ile beklenen yaşam süresindeki belirgin kısalma da, evrenin hastalık seyri konusundaki bir diğer göstergesidir.

Tümör derecesi tek başına önemli bir prognostik faktördür, düşük ve yüksek dereceli ürotelyal karsinom olmak üzere iki dereceli 2004 DSÖ sistemi günümüzde de geçerliliğini korumaktadır. Düşük dereceli tümörlerin büyük kısmı yüzeysel iken birçok yüksek dereceli tümörün ise derin invazyon yapması derece ile evrenin de birbirleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir(55).

Kas invazyonu göstermeyen ürotelyal karsinomlarda (pTa ve pT1) klinik seyir konusunda tahminler elde etmek için Kuzey Amerika ve Avrupa'daki üroloji dernekleri tarafından risk kategorileri geliştirilmiştir(97,98). Yüksek grade, pT1 evresi, tümör boyutunun 30 mm'den büyük olması, multifokalite ve eşlik eden İSÜK varlığı yüksek risk kategorisinde değerlendirilirken buna karşı düşük grade, pTa evre, unifokalite, tümörün 30 mm'den küçük olması ve İSÜK olmaması durumları düşük riskli tümörler olarak kabul değerlendirilir. Bu özellikler neticesinde belirlenen risk kategorisi hastanın yönetim algoritmasını belirler(98).

Kas invazyonu göstermeyen grup için diğer negatif prognostik faktörler ise nüks varlığı, lenfovasküler invazyon (LVİ) ve agresif histolojik subtiplerdir(18).

Non-invaziv olmasına rağmen tedavi edilmeyen İSÜK olgularının yaklaşık %50'si 5 yıl içinde kas invazyonu göstermektedirler. Ayrıca İSÜK'lerin prostatik üretra yerleşimli veya intravezikal tedaviye yanıtızsız olması, multifokal İSÜK varlığı da negatif prognostik belirteçlerdir(99).

Kas invazyonu gösteren mesane kanserlerinin (pT2–T4) neredeyse tamamı yüksek derecelidir ve klinik seyir yalnızca sistektomideki patolojik evreden değil agresif subtiplerin(özellikle mikropapiller, plazmasitoid ve sarkomatoid) varlığı, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, neoadjuvan tedaviye yanıt ve sistektominin yapılma zamanına da bağlıdır(18). Metastatik lenf nodu sayısı ve ekstrakapsüler infiltrasyon varlığı negatif prognostik özellikler iken geniş kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında sistektomilerde lenf

nodu diseksiyonu yapılmasının pN durumundan bağımsız olarak sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir(100).

Son zamanlarda birçok kanser türünün prognoz tayininde inflamasyon ve konakçı immün yanıtının rolü çalışmalarla ortaya koyulmuştur. İnvaziv ürotelyal karsinomda T lenfositler, myeloid kökenli süpresör hücreler, tümörle ilişkili makrofajlar, sitokinler ve çeşitli kemokinler bu zemini oluşturur. Bazı çalışmalarda TUR materyallerinde tümör ilişkili immün yanıt hücrelerinin varlığı intravezikal tedavi ve sistektomi sonrası daha iyi klinik seyir ile ilişkilendirilmiş. Ayrıca klinik birçok deneyimler ile yüksek PDL1 ekspresyonuna sahip tümörleri olan hastalarda immün kontrol noktası inhibitörleri ile progresyonsuz ve genel sağkalımın arttığı gösterilmiş ve bu da PDL1'in prediktif bir biyobelirteç olarak kullanılmasına zemin oluşturmuştur(18).

Kas invazyonu gösteren mesane kanserlerine ait yayınlanan konsensüs moleküler sınıflandırması, farklı prognozlara sahip altı moleküler subtip tanımlamıştır: Luminal-papiller (%24) , luminal- spesifiye edilemeyen (%8), luminal- unstabil(%15), stromadan zengin (%15), bazal-skumöz (%35) ve nöroendokrin benzeri (%3). Nöroendokrin benzeri, bazal-skumöz ve lümen-unstabil subtipler, daha kötü genel sağkalım ile ilişkilendirilmiş. TP53 mutasyonları nöroendokrin benzeri (%100), bazal-skumöz (%61) ve lümen-unstabil (%76) subtiplerde, FGFR3 mutasyonları ise en çok luminal-papiller alt tipte (%33) bulunmuş. Prognoz ile birlikte moleküler subtiplerin, terapötik yanıt tahminindeki rolüne dair net bilgi henüz mevcut değildir(18). Özellikle metastatik olgularda uzun ncRNA, mikroRNA, epigenetik değişiklikler ve DNA onarım gen hasarları kan ve idrar örneklerinde araştırılarak hedefe yönelik tedaviye uygun olabilecek mutasyonlar tanımlanmaya çalışılmakta ve bu çalışmalar büyük ümit oluşturmaktadır(18,101).

2.6.TÜMÖR TOMURCUKLANMASI

2.6.1. Tanım ve Önemi

Tümör tomurcuklanması (TT), tümör invazyon sınırında bulunan izole tek tümör hücresi veya 5’den az sayıda tümör hücresinden oluşan kümelerin stromaya dağılarak oluşturduğu bir infiltrasyon şeklidir(3,5,102). TT ve bunun çeşitli solid tümörlerde hastalık progresyonu ile ilişkisi ilk olarak 1950’lerde Imai tarafından filizlenme olarak tanımlanmıştır(103). 1993 yılında Hase ve arkadaşları kolorektal karsinomların invazyon sınırlarında değerlendirdikleri undiferansiye kanser hücrelerinin küçük kümeleri olarak tanımladığı tümör tomurcuklanmasının, nüks ve kısa sağkalım oranları ile ilişkili olduğunu bildirmiştir(104).

TT’nin ana tümör odağından tümör hücresi ayrışmasının dinamik bir süreci olduğu, migrasyon, invazyon ve apoptozise direnç gibi mezankimal özelliklerin kazanıldığı epitelyal-mezankimal geçiş (EMG)’in de morfolojik bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hücre-hücre adhezyon proteini ve aynı zamanda EMG düzenleyicisi olan E-kadherinin bu süreçte önemli bir rolü olduğu bazı çalışmalarda gözlenmiştir(6,105).

TNM sınıflandırma sistemi, kolorektal karsinomlarda prognostik açıdan altın standart olmaya devam etmektedir. Fakat aynı evreye sahip karsinomlarda sağkalımdaki heterojenlik, ek prognostik belirteçlere gereksinim olduğunu göstermektedir. TT kolorektal karsinomlarda daha yüksek TNM evresi, daha yüksek tümör derecesi, lenfovasküler invazyon ve sonuç olarak lenf nodu, uzak metastaz ile ilişkilendirilmiş, ayrıca bağımsız negatif prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Kolorektal karsinomlar dışında TT’nin baş ve boyun, meme, akciğer, özofagus, mide ve ürogenital sistem karsinomları dahil olmak üzere diğer tümör türlerinde de prognostik değeri olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (3,102).

2.6.2. Tümör Tomurcuklanması, Mesane Ürotelyal Karsinomu ve Değerlendirme Yöntemleri

TT’nin gündeme gelmesiyle mesane ürotelyal karsinomlarında yakın geçmişte iki çalışma bu konuyu değerlendirmiştir. Fukumoto ve arkadaşları tarafından mesane KİGÜK olgularında (düşük dereceli ürotelyal tümörler de dahil) TT rekürrens ve progresyon açısından anlamlı bir belirteç olarak ifade edilmiştir(5). İkinci çalışmada ise mesane KİÜK olgularında, mortalite için bağımsız prognostik faktör olarak analiz edilmiştir(6). Kas invazyonu göstermeyen ürotelyal karsinom ve TT ilişkisi ile ilgili son yayınlanan makalede ise TT

rekürrenssiz sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım ve kanser spesifik sağ kalım açısından kötü prognostik olarak değerlendirilmiştir(106).

İsviçre, Bern’de 2016 yılında düzenlenen kolorektal kanserle ilgili Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensus Konferansı (ITBCC), TT parametresinin patoloji raporlarında yer almasını hedefleyerek uygulanabilirliği kolay bir yöntem ile H&E boyalı preparatlarda en yüksek tümör tomurcuklanması olan odağın 20’lik büyütmede değerlendirilmesini önermiştir. Bu çerçevede tümör infiltrasyon sınırında en yüksek TT alanı 10’luk büyütmede tespit edilip ardından bu alanı 20 ‘lık büyütmede sayılan değeri TT 0: 0 tomurcuk; TT 1: 1-4 tomurcuk; TT 2: 5-9 tomurcuk; ve TT 3: ≥ 10 tomurcuk olarak 4 kategoride gruplandırılmıştır. Fakat literatürde mesane ürotelyal karsinom olgularında TT değerlendirilen çalışmalarda ROC analizine bağlı belirlenen cut-off (eşik) değerine göre düşük ve yüksek risk skoru şeklinde iki grupta kategorize edilerek değerlendirme yapılmıştır(5,102,106).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.OLGU SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 2015- 30 Ekim 2021 tarihleri arasında mesane transüretal rezeksiyon materyallerine ait patoloji raporları hastanemiz Panates Bilgi Sisteminde tarandı. Yüksek dereceli ürotelyal karsinom, patolojik evre-1(pT1) tanılı olgulardan yüzeysel ve fokal lamina propriya invazyonuna sahip olanlar, konsültasyon amacıyla klinik takibi olmaksızın değerlendirilenler, muskularis propriya örneği bulunmayan biyopsiler ve çok ufak biyopsiler çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların nüks ve/veya progresyon bilgilerinin güvenilirliği için en az altı aylık takibi ile yeniden TUR'ları değerlendirilmiş hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu kriterler neticesinde Mesane TUR materyallerinde pT1 ürotelyal karsinom tanısı alan 284 olgudan 109'u çalışmaya katıldı. Bu hastaların bir kısmı belirtilen yıl aralığından önce pTa ve/veya pT1 evre ürotelyal karsinom tanısı almış primer olmayan nüks olgu(non-primer) olarak tespit edildiğinden, olgular primer ve non-primer olarak iki ayrı grupta ayrıca değerlendirildi.

Hastanemizde kullanılan Panates Bilgi Sisteminden çalışmaya dahil edilen vakaların yaş, cinsiyet, tümör fokalitesi, uygulanan tedaviler, nüks ve/veya progresyon ve sağkalım bilgileri elde edildi.

3.2.HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Klinik arşivinden H&E preparatlarına ve bloklarına ulaşılabilen 109 vaka klinik bilgileri ve patoloji raporları ile birlikte ışık mikroskopunda yeniden değerlendirildi. Olgular diferansiyasyon, subtip, lenfovasküler invazyon(LVİ) , in situ ürotelyal karsinom(İSÜK), tümörü infiltre eden lenfosit (TİL) yoğunluğu ve tümör invazyon derinliği açısından Olympus BX51 ışık mikroskopu ile incelendi. Ayrıca cinsiyet, yaş, tümör fokalitesi, uygulanan tedavi, hastalıklı ve genel sağkalım süreleri kaydedildi. Takip sırasında yapılan TUR işlemlerine ait materyallerin raporları değerlendirilerek ürotelyal tümör varlığı (pTa, pT1 veya izole İSÜK varlığı) nüks, kas invazyonu veya metastatik hastalık ise progresyon (evre ilerlemesi) olarak tanımlandı. Nüksüz sağkalım, ilk tanı ile tümör nüksü tarihi

arasındaki süre olarak, progresyonsuz sağkalım ise tanı tarihinden evre progresyonuna kadar olan süre olarak belirlendi.

Ürotelyal karsinomlarda aynı patolojik evreye sahip tümörlerin davranışlarındaki heterojenliği ortaya koymak adına farklı prognostik grupların tanımlanması amacıyla histopatolojik parametreler önerilmiştir. Bunlardan biri pT1 tümörlere yaklaşımda, pT1a (muskularis mukozanın üzerinde), pT1b (muskularis mukozanın içinde) ve pT1c (muskularis mukozayı aşmış) olarak lamina propria içindeki tümör infiltrasyonunun derinliğine göre alt evreye kategorize etmektir. Bir başka çalışmada ise pT1a (muskularis mukozanın üzerinde), pT1b (muskularis mukoza içinde veya aşmış) şeklinde iki alt kategori olarak değerlendirilmiştir(107,108). Ayrıca metrik sınıflama ile lamina propria invazyon derinliğini 0.5 cm'den büyük ve küçük şeklinde iki alt kategoriye ayıran çalışmalar da mevcuttur(92,93). Çalışmamızda olgular muskularis mukoza üzerinde tümör infiltrasyonu pT1a, muskularis mukoza içinde veya aşmış infiltrasyon ise pT1b grubu şeklinde değerlendirildi.

Tümöre infiltre lenfositler(TİL) tümör hücrelerinin etrafında yer alan lenfositik infiltrasyondur. Çalışmalar, TİL'in birçok tümörün prognozu üzerindeki olumlu etkileriyle değerlendirildiği gibi antitümör işleve sahip olduğunu ileri sürmüştür(109). Ürotelyal tümörlerde de dahil olmak üzere tümör lenfosit infiltrasyonu son yıllarda immünohistokimyasal çalışmaların da yaygınlaşması ile birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise TİL yoğunluğu H&E kesitlerde dört grupta kategorize edildi. Tümörlerin merkezi, çevresi ve invaziv karsinom hücrelerinin çevresi TİL skorlama işlemine dahil edildi. Tümör sınırları ve stromada yoğun infiltrasyon yoğun, stromada ara sıra mevcutsa minimal, fokal alanlarda minimalden biraz fazla olanlar hafif ve yaygın orta düzeyde infiltrasyon orta yoğunluk olarak değerlendirildi(110).

3.3.TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tümör tomurcuklanması, ITBCC'ye göre izole tek tümör hücresi veya 5'den az sayıda tümör hücre kümeleri olarak tanımlandı. İlgili olgulara ait tüm H&E ile boyalı doku kesitleri kullanıldı. Tümör içindeki en yoğun TT alanı (primer odak) 10'luk büyütmede seçildi ve bu alanda tümör tomurcukları 20'lik büyütmede (saha alanı 1.131 mm²) sayıldı. Normalizasyon faktör 1.440 sayısına göre düzenlendi(3).

Elde edilen TT sayıları ITBCC'ye göre skor 0: tomurcuklanma olmayanlar; TT düşük skor: 1-4 tomurcuk; TT orta skor: 5-9 tomurcuk ve TT yüksek skor: ≥ 10 tomurcuk olarak değerlendirildi(3).

Mesane ürotelyal karsinomlarında değerlendirilen TT çalışmalarında, bulunan TT sayıları ROC curve testindeki cut-off(eşik) değerine bağlı düşük ve yüksek skor olarak 2 grup altında değerlendirilmiştir(5,6,106). Buna bağlı olarak çalışmamızda ROC curve analizine de başvuruldu.

3.4.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan ve min-maks) olarak özetlendi. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher Exact testlerine başvuruldu. Normal dağılım gösteren parametrelerde ikili grup analizlerinde bağımsız student t-testi ikiden fazla grup analizlerinde ise Oneway ANOVA testine; Normal dağılım göstermeyen parametrelerin çözümlenmesinde ise ikili grup analizlerinde Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup analizlerinde ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Hastaların mortalite değişkenine göre tümör tomurcuklanmasına eşik değer (cut-off) oluşturma adına Roc Curve testi kullanıldı. Hastaların mortalite varlığına etki eden faktörlerin belirlenmesinde tek ve çok değişkenli lojistik regresyon testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. PARAMETRELERİN İNCELENMESİ

Yüksek dereceli ürotelyal karsinom, pT1 tanılı 88'i primer (ilk tanılı olgu), 21'i non-primer(daha önce pTa ve/veya pT1 tanısı olup nüksü olan) olmak üzere toplam 109 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan % 8,3 (n=9)'ü kadın, % 91,7 (n=100)'si erkek idi. Hastaların yaş ortalamaları $66,6 \pm 10,4$ idi(Tablo 5).

Tablo 5:Hastaların demografik bulguları

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	9	8,3
Erkek	100	91,7
	Ort$\pm$ss	Med (Min-Maks)
Yaş	$66,6 \pm 10,4$	68 (41-89)

Tablo 6'da hastaların histopatolojik bulguları incelendi. Tümöre lenfosit infiltrasyonu olguların % 33 (n=36)'ünde minimal, % 41,3 (n=45)'ünde hafif, % 15,6 (n=17)'sında orta, % 2,8 (n=3)'inde yoğun olduğu izlenirken, % 7,3 (n=8)'ünde lenfosit infiltrasyonu görülmedi.

LVİ hastaların % 3,7 (n=4)'sinde, % 29,4 (n=32)'ünde ise İSÜK tespit edildi.

Olguların 20 (% 18,3)'inde farklı diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom izlenirken dağılım sırasıyla; 11 (% 55)'unda skuamöz, 4 (% 20)'ünde glandüler, 4 (% 20)'ünde glandüler+skuamöz, 1 (% 5)'inde ise skuamöz+trofoblastik diferansiyasyon şeklinde idi.(Şekil 5 ve 6)

Farklı subtip olguların 13 (% 11,9)'ünde gözlemlendi, subtip dağılımı ise 7 (% 53,8)'sinde mikropapiller, 3 (% 23,1)'ünde plazmositoid, 2 (% 15,4)'sinde sarkomatoid, 1 (% 7,7) hasta da ise dev hücreli şeklinde idi.(Şekil 7,8 ve 9)

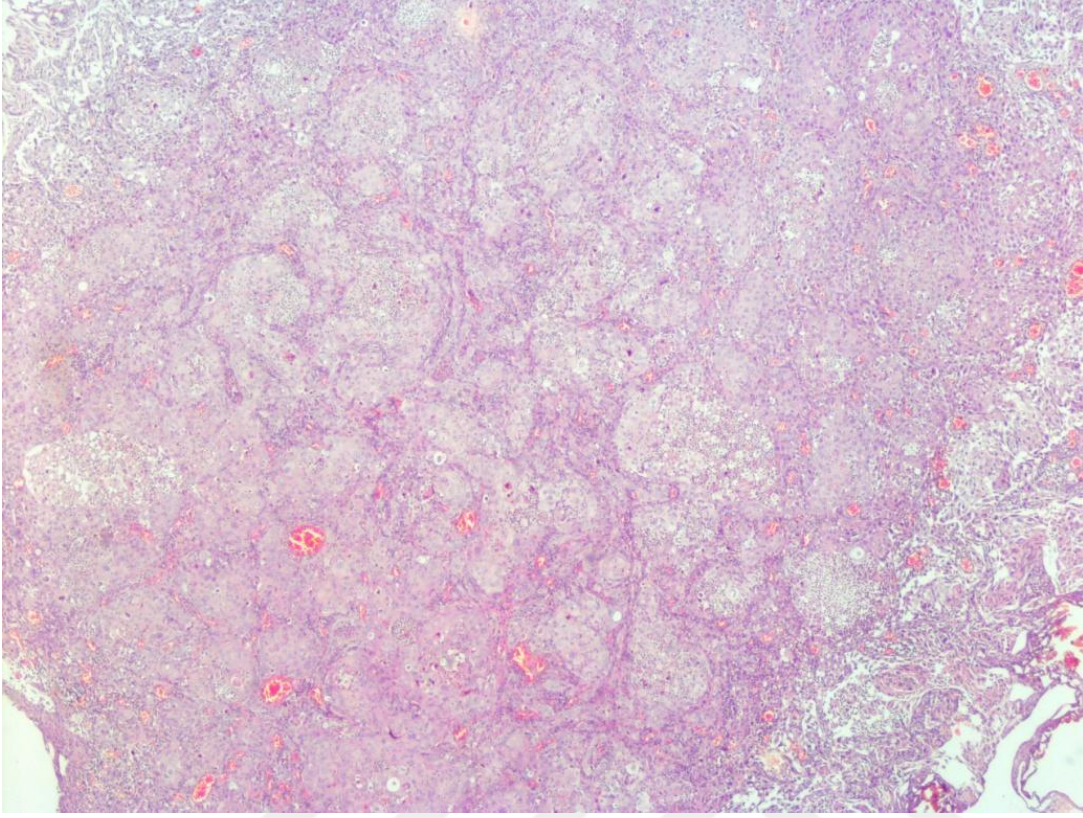
Hastaların % 16,5 (n=18)'inin sistektomi olduğu tespit edildi. Sistektomi olan hastaların % 76,5 (n=13)'inde progresyon, % 17,6 (n=3)'sında nüks sebebi ile opere olduğu değerlendirilirken %11,1 (n=2)'nin bilgilerine ulaşılamadı.

Hastaların % 13,8 (n=15)'ine intravezikal KT, % 6,4 (n=7)'üne radyoterapi tedavisi, % 55,0 (n=60)'ine ise BCG tedavisi uygulanmış idi.

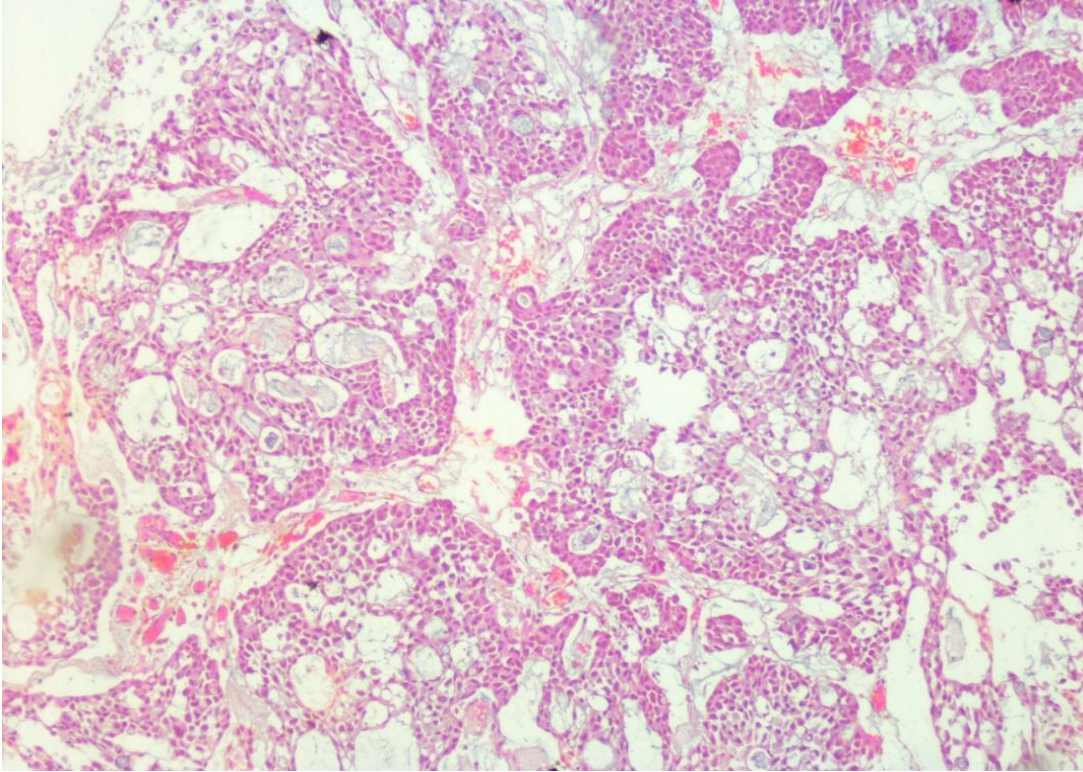
Fokalitenin hastalardaki dağılımı % 44,0 (n=48)'ünde unifokal, % 56,0 (n=61)'sında ise multifokal idi.

Patolojik evre, % 53,2 (n=68)'sinde yüzeysel lamina propria invazyonu(pT1a), % 46,8 (n=51)'inde ise derin lamina propria invazyonu(pT1b) şeklinde idi.(Şekil 10 ve 11)

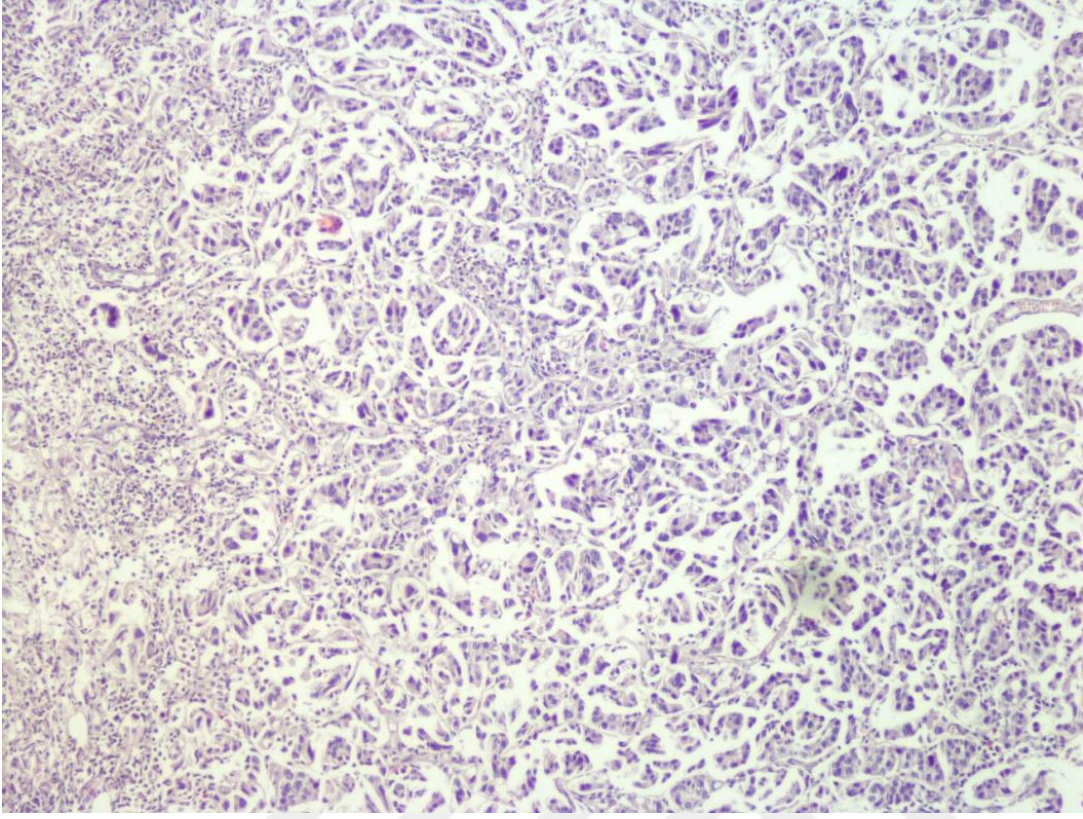
Tümör tomurcuklanması hastaların % 86,2 (n=94)'sinde tespit edildi. Tümör tomurcuklanması saptanan hastalarda ortalama tümör tomurcuklanması $9,8 \pm 12,8$ bulundu. Tümör tomurcuklanması tespit edilen hastalardaki dağılım ise sırasıyla % 44,7 (n=42)'sinde düşük, % 33,0 (n=31)'ünde orta, % 22,3 (n=21)'ünde ise yüksek şeklinde idi. (Şekil 12,13,14,15 ve 16)



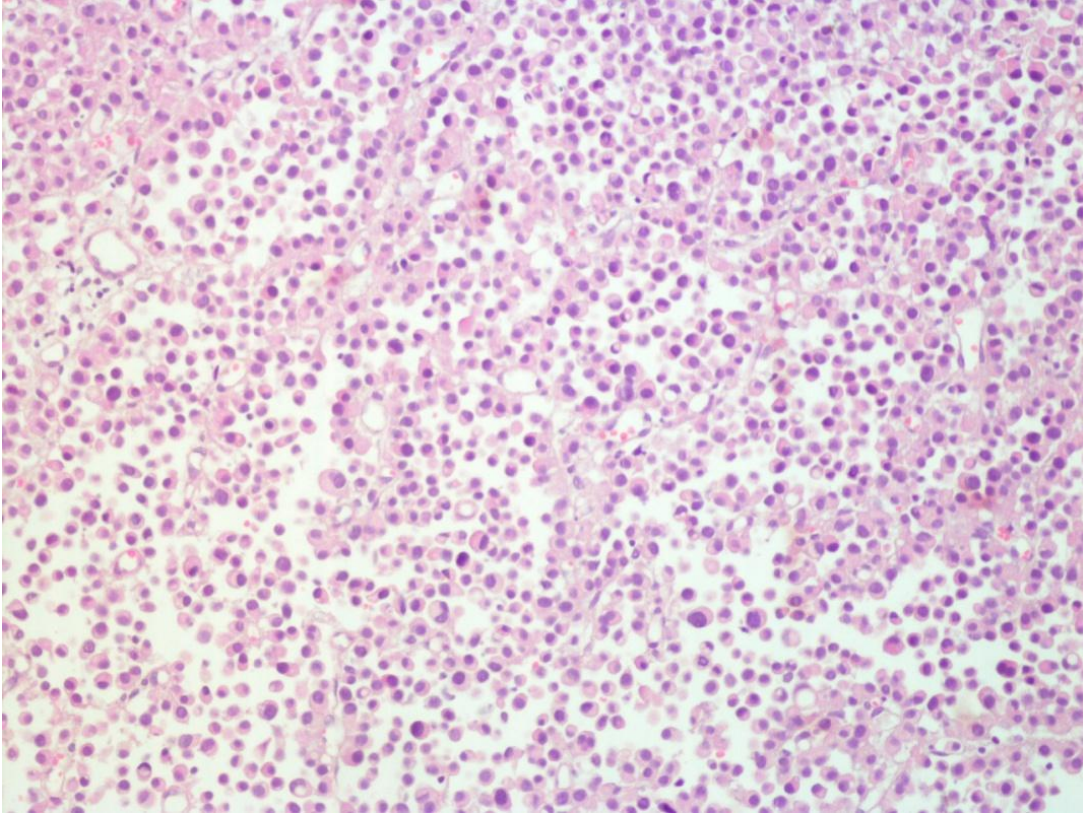
Şekil 5: Skuamöz diferansiasyon gösteren invaziv ürotelyal karsinom, H&E, x40



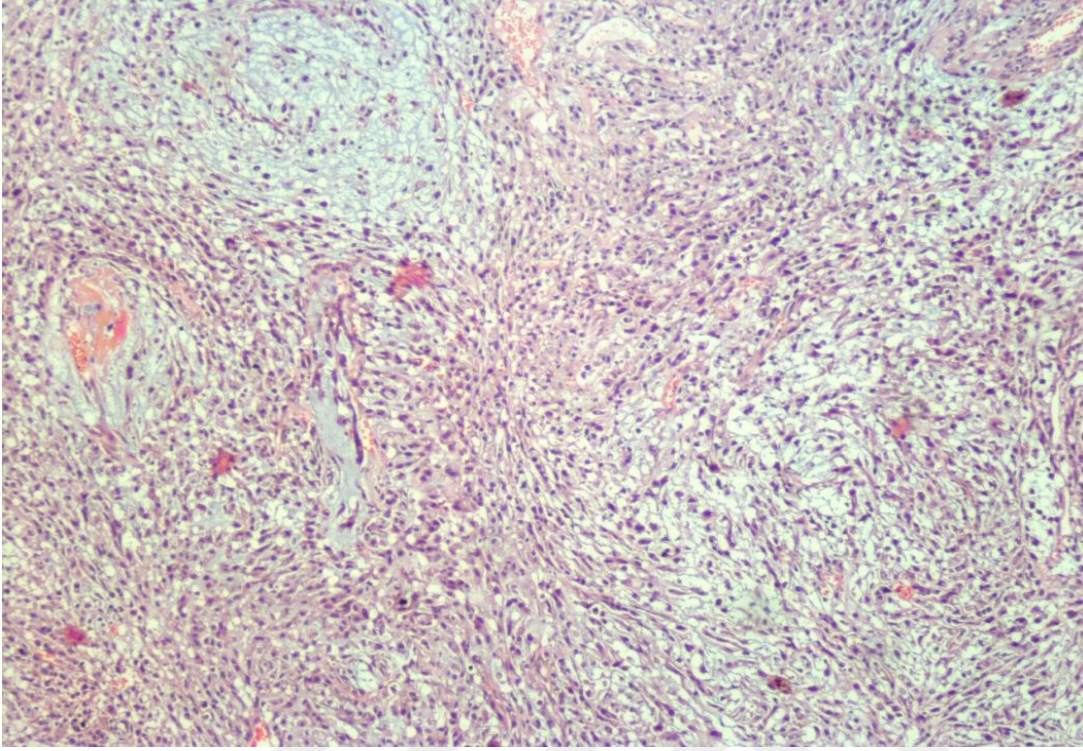
Şekil 6: Glandüler diferansiasyon gösteren invaziv ürotelyal karsinom, H&E, x100



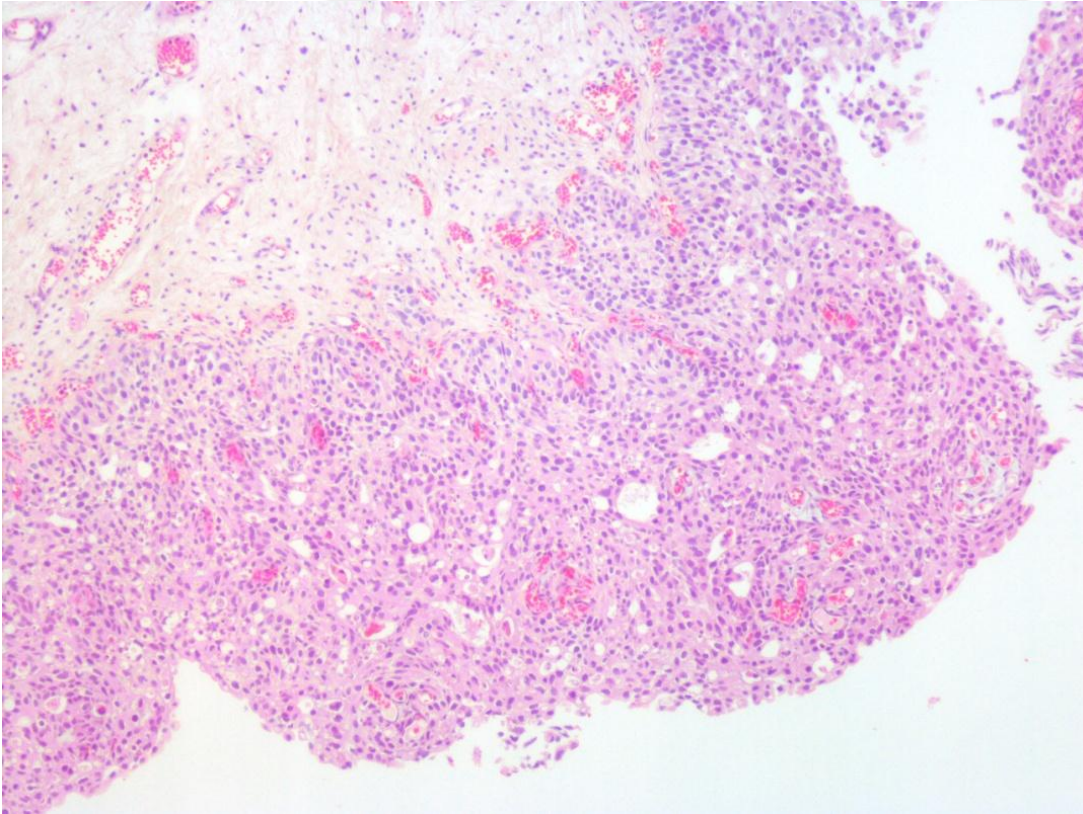
Şekil 7: Mikropapiller subtip invaziv ürotelyal karsinom, H&E, x100



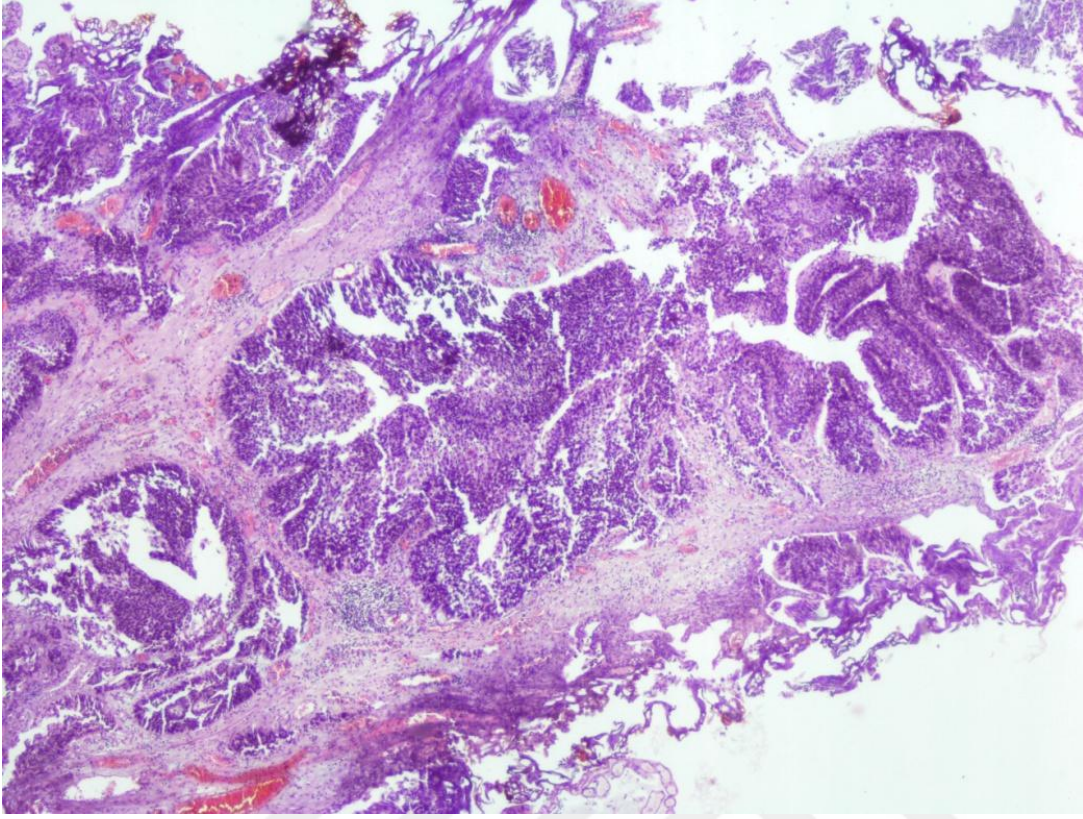
Şekil 8: Plazmasitoid subtip invaziv ürotelyal karsinom, H&E, x200



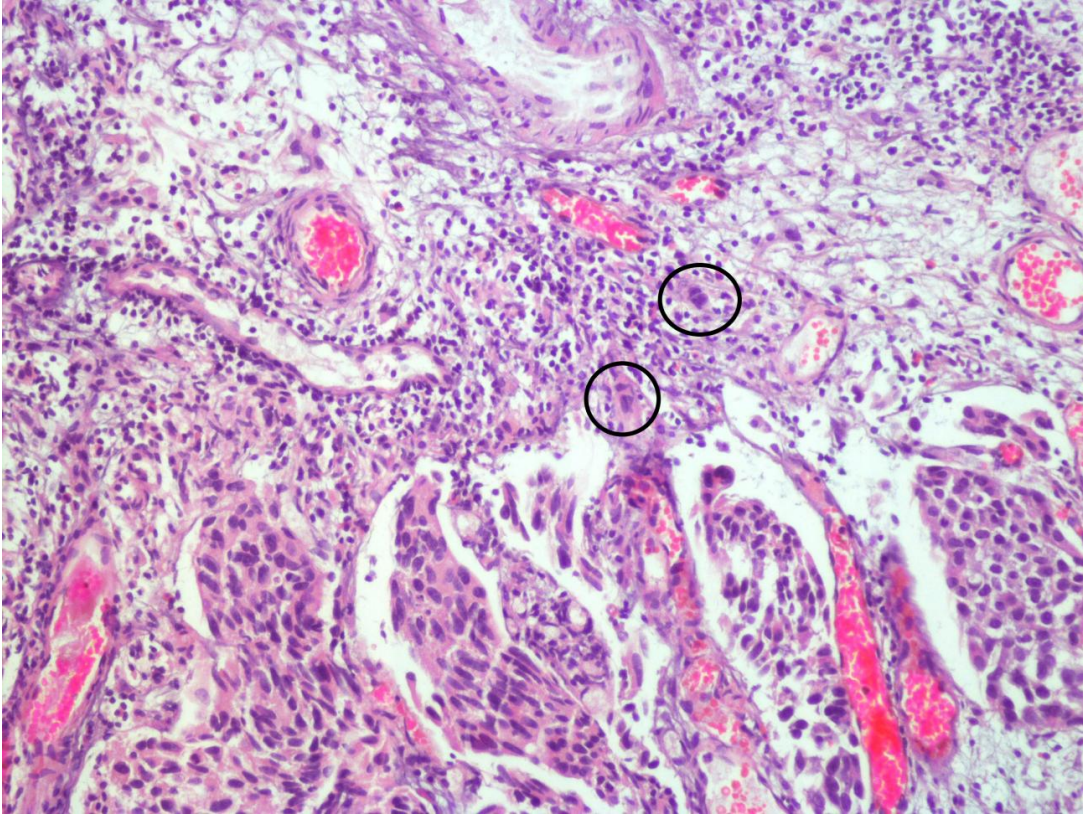
Şekil 9: Sarkomatoid subtip invaziv ürotelyal karsinom, H&E, x100



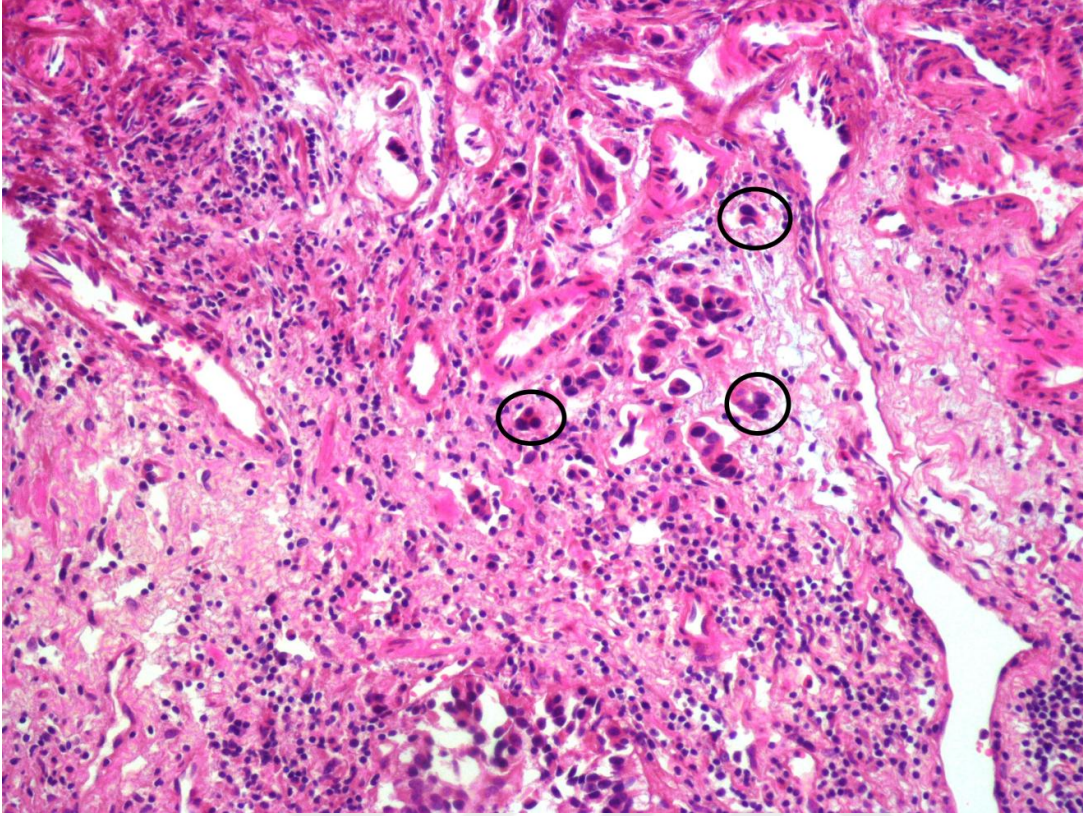
Şekil 10: Yüzeyel lamina propria invazyonu gösteren invaziv ürotelyal karsinom, H&E, x100



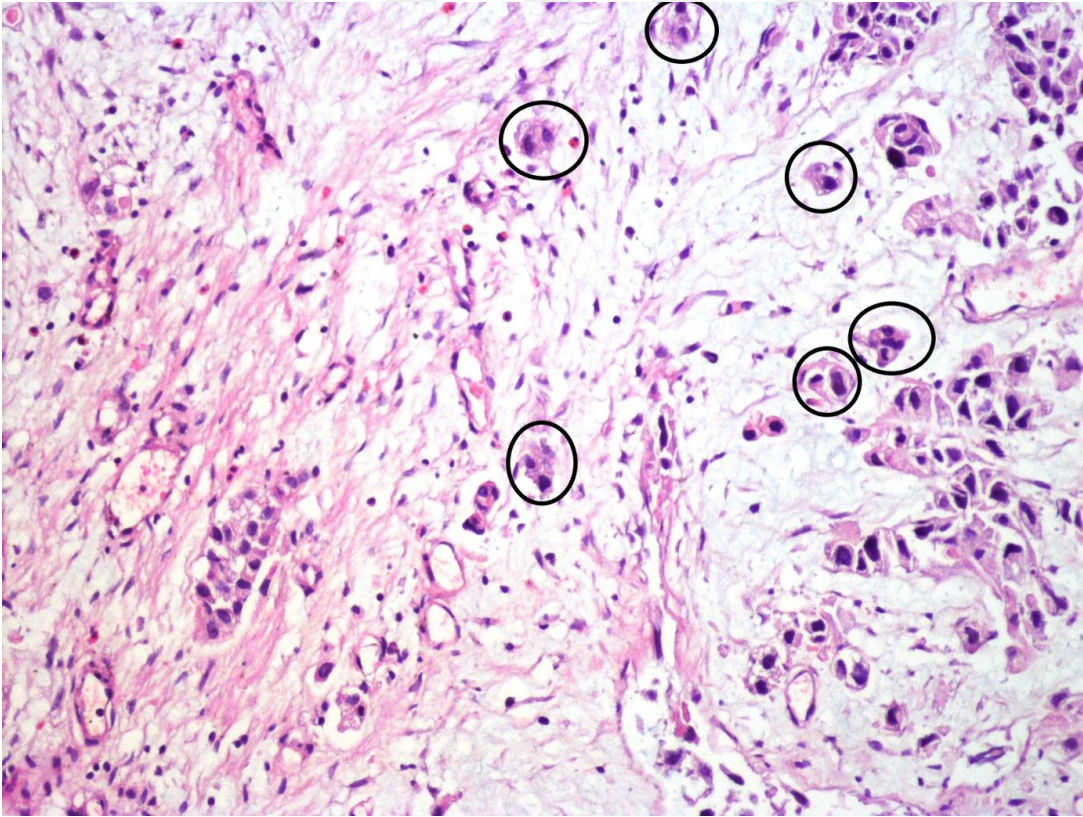
Şekil 11: Derin lamina propria invazyonu gösteren invaziv ürotelyal karsinom, H&E, x100



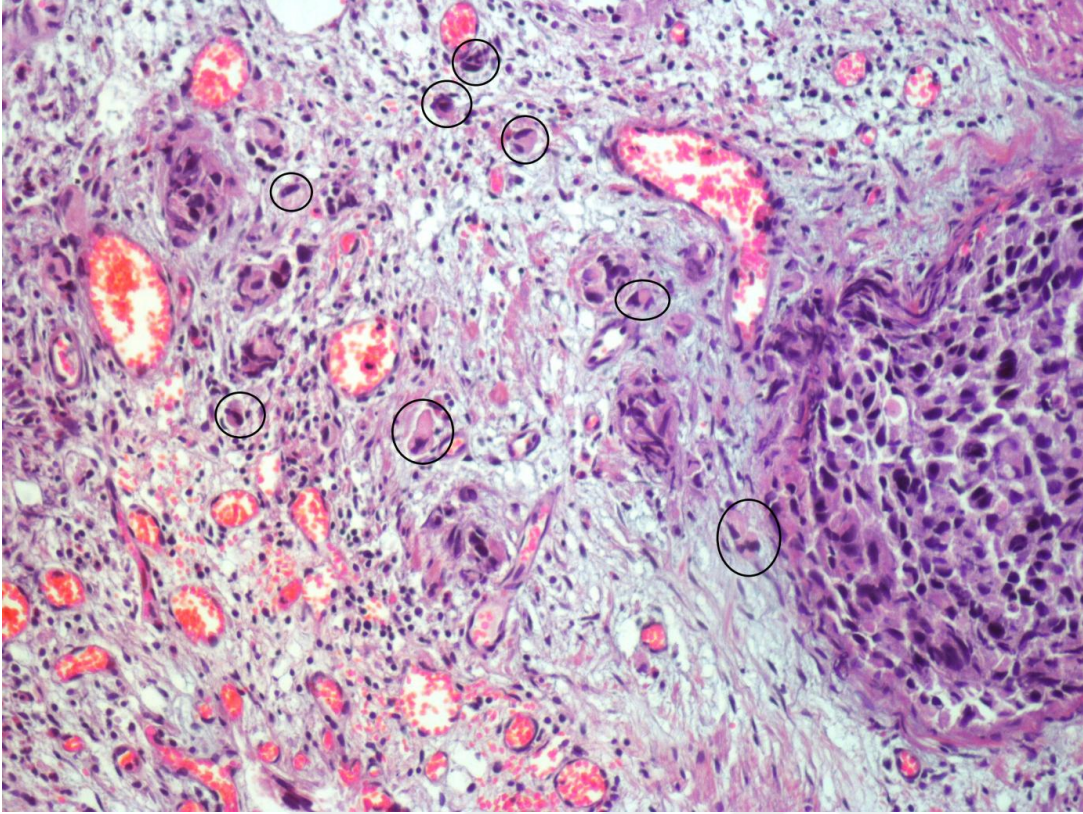
Şekil 12: İnvaziv ürotelyal karsinomda tümör tomurcuklanması, düşük skor, H&E, x200



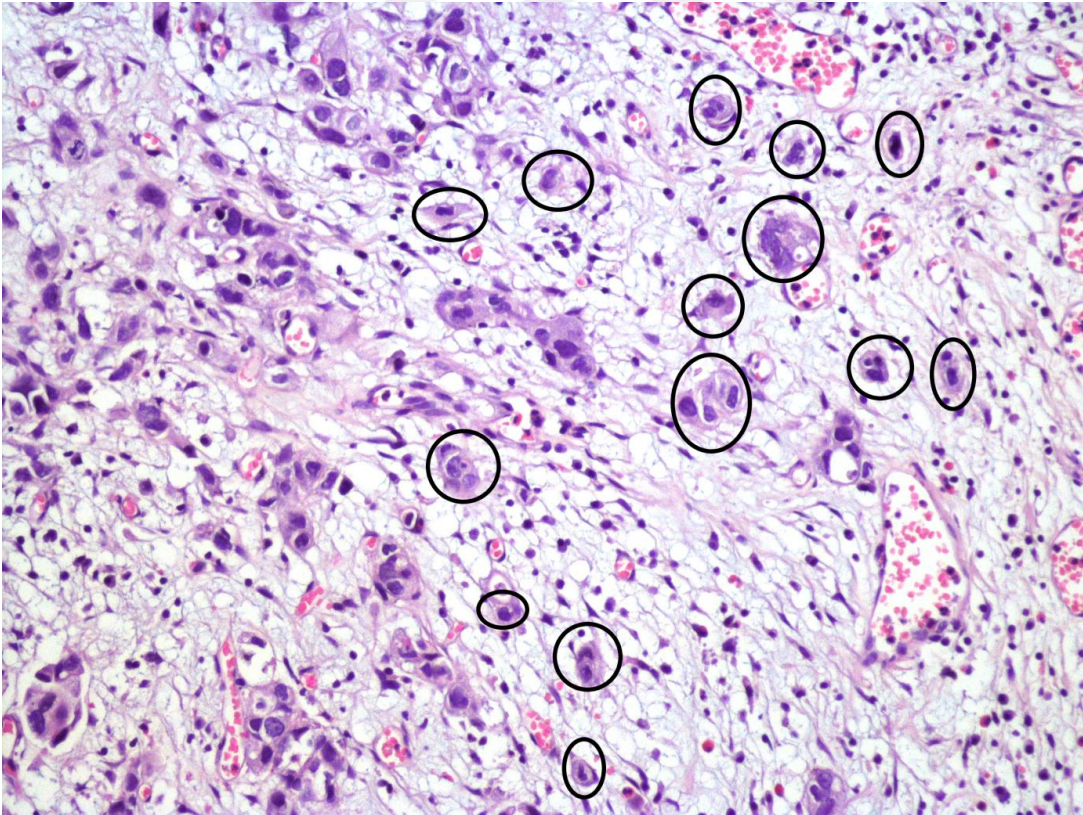
Şekil 13: İnvaziv ürotelyal karsinomda tümör tomurcuklanması, düşük skor, H&E, x200



Şekil 14: İnvaziv ürotelyal karsinomda tümör tomurcuklanması, orta skor, H&E, x200



Şekil 15: İnvaziv ürotelyal karsinomda tümör tomurcuklanması, orta skor, H&E, x200



Şekil 16: İnvaziv ürotelyal karsinomda tümör tomurcuklanması, yüksek skor, H&E. x200

Tablo 6: Patolojik bulgular

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Lenfovasküler invazyon	4	3,7
İn situ ürotelyal karsinom	32	29,4
Diferansiyasyon	20	18,3
Glandüler	4	20,0
Glandüler+Skumöz	4	20,0
Skumöz	11	55,0
Skumöz+Trofoblastik	1	5,0
Subtíp	13	11,9
Mikropapiller	7	53,8
Plazmositoid	3	23,1
Sarkomatoid	2	15,4
Dev hücreli	1	7,7
Sistektomi	18	16,5
Nüks	3	17,6
Progresyon	13	76,5
BCG	60	55,0
İntravezikal kemoterapi	15	13,8
Radyoterapi	7	6,4
Fokalite		
Unifokal	48	44,0
Multifokal	61	56,0
Patolojik evre		
Yüzeyel lamina propria invazyonu(pT1a)	58	53,2
Derin lamina propria invazyonu(pT1b)	51	46,8
Tümöre infiltrate lenfosit		
Yok	8	7,3
Minimal	36	33,0
Hafif	45	41,3
Orta	17	15,6
Yoğun	3	2,8
	94	86,2
Tümör tomurcuklanması olan hastalarda		
Düşük	42	44,7
Orta	31	33,0
Yüksek	21	22,3
	Ort±ss	Med (Min-Maks)
Tümör tomurcuklanması	9,8±12,8	5 (2-50)

Çalışmada yer alan hastaların % 21,1 (n=23)'inde progresyon, % 19,3 (n=21)'ünde nüks tespit edilirken, % 40,4 (n=44)'ünün ise ex olduğu belirlendi.

Hastaların ortalama takip süresi $28,2 \pm 21,3$ ay iken, tanı ile ilk tanı arasındaki sürenin ortalama $57,1 \pm 44,0$ ay olduğu tespit edildi (Tablo 7). Hastaların ortalama sağkalım süresi $56,1 \pm 3,4$ ay olduğu tespit edildi.

Tablo 7: Mortalite, nüks ve progresyon bulguları

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Progresyon	23	21,1
Nüks	21	19,3
Mortalite	44	40,4
	Ort $\pm$ ss	Med (Min-Maks)
Takip süresi (ay)	$28,2 \pm 21,3$	24,6 (0,1-85,17)
Tanı ile ilk tanı arasındaki süre	$57,1 \pm 44,0$	51,6 (3,4-179,9)

4.2.KLİNİK VE PATOLOJİK PARAMETRELERİN ORTALAMA SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

Kadın hastaların, erkek hastalara göre ortalama sağkalım süresi daha düşük olmasına karşın, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,980$; $p>0,05$).

LVİ varlığı olan hastaların ortalama sağkalım süresi daha düşük idi ($p=0,008$; $p>0,05$). Diferansiyasyon ve subtip varlığı olan hastalarda ortalama sağkalım süresi daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0,591$; $p=0,780$; $p>0,05$).

Patolojik evreye göre, lamina propriaya yüzeyel invazyon gösteren grupta yer alan hastaların ortalama sağkalım sürelerinin, patolojik evreye göre lamina propriaya derin invazyon gösteren grupta olan hastalara göre yüksek olmasına karşın, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,240$; $p>0,05$; Şekil 17).

Tümör lenfosit infiltrasyonu yoğun olan 2 hasta olmasından ve bu hastalarda da mortalite gelişmemesinden dolayı sağkalım süresi analizi yapılamadı.

Fokaliteye göre unifokal grupta olanlarda, multifokal grupta olanlara göre ortalama sağkalım süresi daha yüksek olduğu gözlenmesine karşın istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,175$; $p>0,05$) (Şekil 18; Tablo 8).

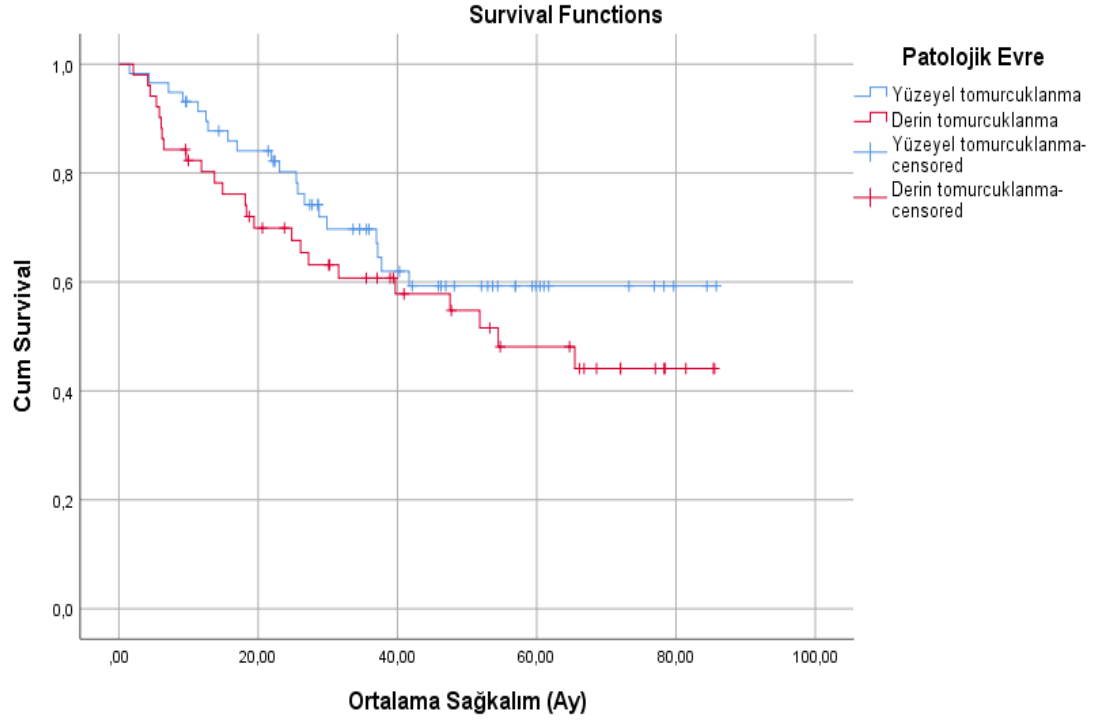
BCG tedavi alan hastalarda ortalama sağkalım süresi daha yüksek bulundu ($p=0,045$; $p<0,05$).

İSÜK varlığı olan hastalarda ortalama sağkalım süresi daha yüksek idi ($p=0,117$; $p>0,05$). Intravezikal KT ve radyoterapi tedavisi uygulananlarda ortalama sağkalım süresinin düşük olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,130$; $p=0,670$; $p>0,05$) (Tablo 8)

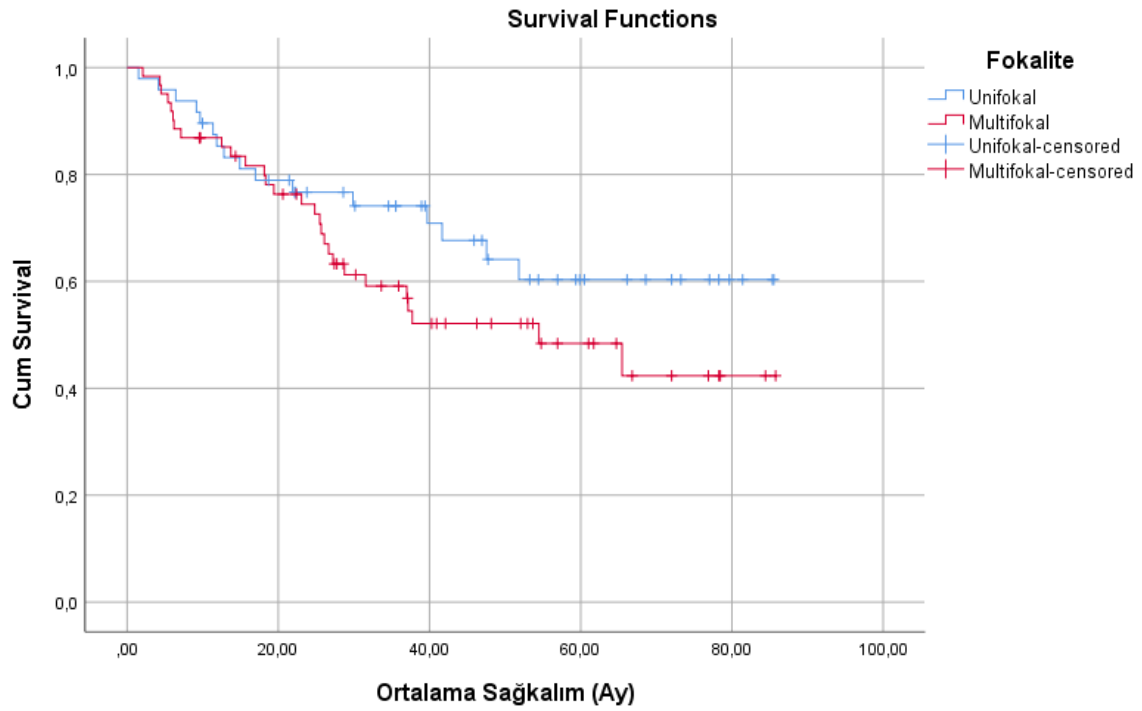
Tablo 8: İlgili parametrelerin mortalite ile ilişkisi

Tüm hastalarda	Ort	Ss	%95 Güven Aralığı		p
			En Düşük	En Yüksek	
Ortalama sağkalım (ay)					
Cinsiyet					
Kadın	49,4	10,2	29,3	69,5	0,980
Erkek	56,1	3,6	49,1	63,1	
Lenfovasküler invazyon					
Yok	57,3	3,4	50,6	63,9	0,008**
Var	14,5	2,7	9,2	19,8	
Lamina propria invazyonu					
Yüzeyel(pT1a)	60,2	4,5	51,4	69,1	0,240
Derin(pT1b)	51,9	4,9	42,3	61,7	
Diferansiyasyon					
Yok	56,8	3,7	49,6	64,1	0,591
Var	52,9	7,9	37,5	68,5	
Subtip					
Yok	56,5	3,6	49,4	63,5	0,780
Var	52,7	8,6	35,8	69,7	
Fokalite					
Unifokal	61,2	4,9	51,6	70,8	0,175
Multifokal	51,9	4,5	43,0	60,8	
BCG tedavisi					
Yok	46,2	5,5	35,4	57,1	0,045*
Var	61,3	4,5	52,4	70,2	
İn situ ürotelyal karsinom					
Yok	52,4	4,1	44,5	60,3	0,117
Var	64,5	5,9	53,0	76,0	
Intravezikal kemoterapi					
Yok	57,3	3,9	49,7	65,0	0,130
Var	40,3	7,5	25,6	54,9	
Radyoterapi					
Yok	55,4	3,7	48,1	62,7	0,670
Var	46,3	13,2	20,3	72,2	

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Kaplan meier test, Log rank test



Şekil 17. Tüm hasta grubunun pT subgruplarına göre ortalama sağkalım bulguları



Şekil 18. Tüm hasta grubunun fokalite gruplarına göre ortalama sağkalım bulguları

4.3.HASTALARIN DEMOGRAFİK VE PATOLOJİK BULGULARININ TÜMÖR TOMURCUKLANMASI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Erkek hastalarda tümör tomurcuklanması kadın hastalara göre daha yüksek tespit edildi ($p=0,008$; $p<0,05$).

Hastaların yaş grupları ile tümör tomurcuklanma grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p=0,510$; $p>0,05$).

Tümör tomurcuklanması grupları ile hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p=0,336$; $p>0,05$).(Tablo 9)

Tablo 9: Hastaların demografik bulguları ile tümör tomurcuklanması gruplarının karşılaştırılması

	Tümör Tomurcuklanma			p1
	Düşük (n=42)	Orta (n=31)	Yüksek (n=21)	
	n(%)	n(%)	n(%)	
Cinsiyet				
Kadın	1 (2,4)	6 (19,4)	-	0,008**
Erkek	33 (97,6)	25 (80,6)	21 (100)	
Yaş				
<70	20 (47,6)	19 (61,3)	11 (52,4)	0,510
≥70	22 (52,4)	12 (38,7)	10 (47,6)	
	Düşük (n=34)	Orta (n=21)	Yüksek (n=18)	p2
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	
Yaş	68,5±9,9	64,9±10,3	67,7±11,3	0,336

* $p<0,05$, p1: ki-kare ve Fisher exact, p2: bağımsız student t-test

Tümör tomurcuklanması yüksek olan hastalarda, tümör tomurcuklanması düşük ve orta grupta yer alanlara göre derin lamina propria invazyonu oranı daha yüksek idi ($p=0,004$; $p<0,05$). Tablo 6’de yer alan diğer patolojik bulgular ile gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 10. Hastaların patolojik bulguları ile tümör tomurcuklanması gruplarının karşılaştırılması

	Düşük (n=34)	Orta (n=21)	Yüksek (n=18)	p1
	n(%)	n(%)	n(%)	
Lenfovasküler invazyon	1 (2,4)	3 (9,7)	-	0,171
İn situ ürotelyal karsinom	14 (33,3)	12 (38,7)	4 (19,0)	0,317
Diferansiyasyon	6 (14,3)	6 (19,4)	7 (33,3)	0,205
Subtip	2 (4,8)	5 (16,1)	5 (23,8)	0,081
Sistektomi	5 (12,2)	7 (22,6)	3 (14,3)	0,478
BCG	24 (64,9)	19 (61,3)	8 (57,1)	0,872
İntravezikal kemoterapi	7 (18,9)	4 (12,9)	3 (21,4)	0,720
Radyoterapi	3 (8,1)	2 (6,5)	2 (14,3)	0,679
Fokalite				
Unifokal	20 (47,6)	14 (45,2)	8 (38,1)	0,772
Multifokal	22 (52,4)	17 (54,8)	13 (61,9)	
Patolojik evre				
Yüzeyel	28 (66,7)	13 (41,9)	5 (23,8)	0,004**
Derin	14 (33,3)	18 (58,1)	16 (76,2)	
Tümöre infiltrate lenfosit				
Yok	3 (7,1)	-	3 (14,3)	0,114
Minimal	14 (33,3)	10 (32,3)	5 (23,8)	0,727
Hafif	18 (42,9)	15 (48,4)	9 (42,9)	0,879
Orta	6 (14,3)	6 (19,4)	4 (19,0)	0,817
Yoğun	1 (2,4)	-	-	0,535

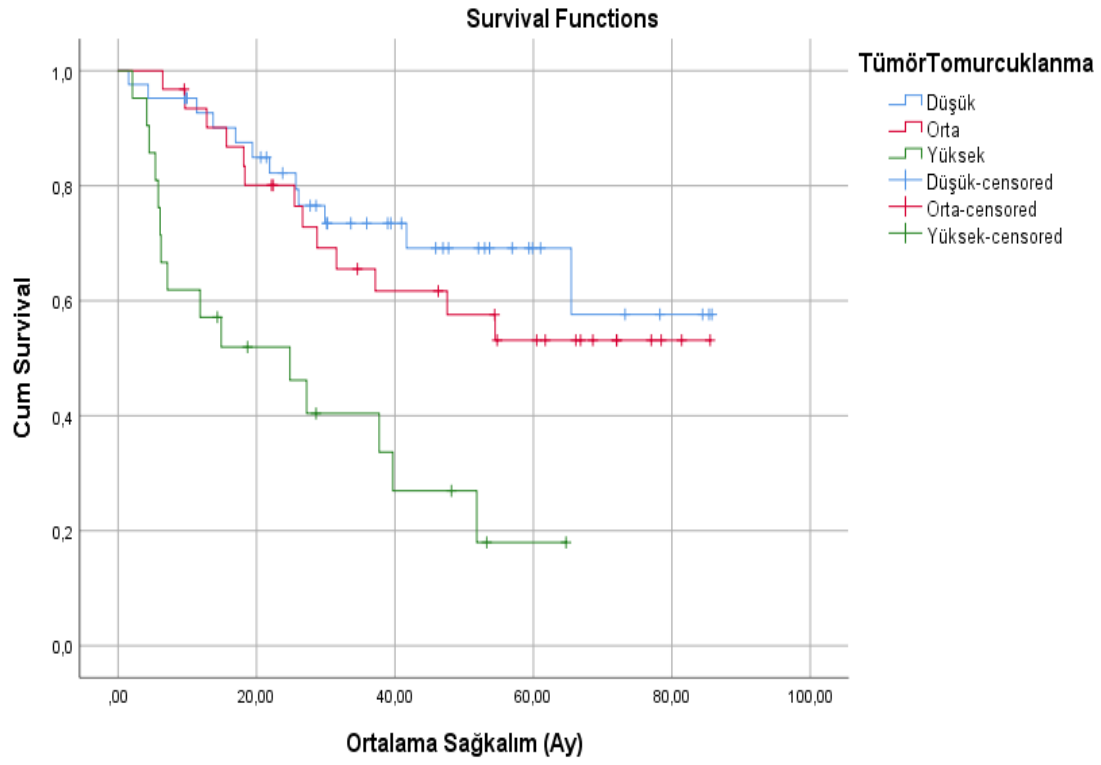
* $p < 0,05$, p1: ki-kare ve Fisher exact

Hastaların progresyon ve nüks gelişim sıklığı ile tümör tomurcuklanması grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı (sırasıyla $p=0,553$; $p=0,129$; $p>0,05$).

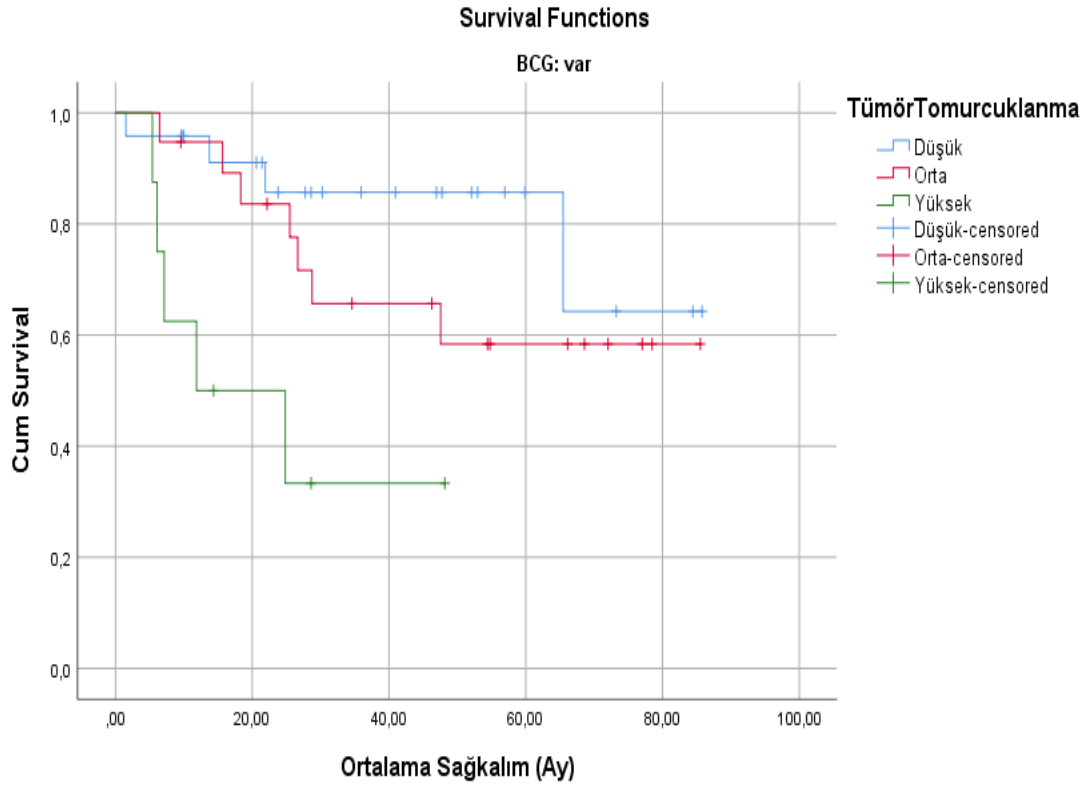
Tümör tomurcuklanması yüksek olan hastalarda, tümör tomurcuklanması düşük ve orta düzey olanlara göre mortalite görülme sıklığı daha yüksek bulundu ($p=0,005$; $p<0,05$).(Tablo 11)

Tablo 11. Tümör tomurcuklanması grupları ile progresyon, nüks ve mortalite bulguları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Tümör Tomurcuklanması			p1
	Düşük (n=42)	Orta (n=31)	Yüksek (n=21)	
	n(%)	n(%)	n(%)	
Progresyon	8 (23,5)	9 (34,6)	4 (22,2)	0,553
Nüks	10 (29,4)	7 (26,9)	1 (5,6)	0,129
Mortalite	12 (28,6)	13 (41,9)	15 (71,4)	0,005**



Şekil 19. Tüm hasta grubunun tümör tomurcuklanmasına göre ortalama sağkalım bulguları



Şekil 20. Tüm hasta grubunda BCG tedavisi verilenlerin tümör tomurcuklanması gruplarına göre Ortalama sağkalım bulguları

Tüm hastaların tümör tomurcuklanması grubuna göre sağkalım ilişkisine bakıldığında; tümör tomurcuklanmasının yüksek tespit edildiği hastaların ortalama sağkalım bulgularının anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı ($p<0,001$) (Şekil 19).

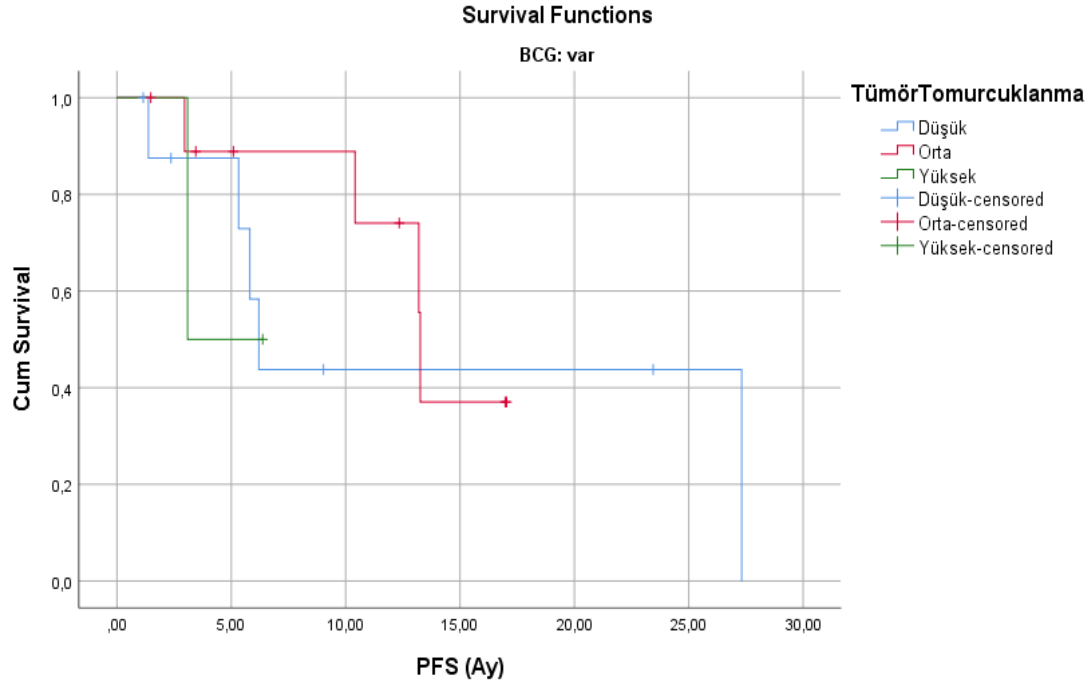
Tablo 12. BCG tedavisi alanlarda tümör tomurcuklanması gruplarına göre sağkalım bulguları

Tüm hastalarda	Ort	Ss	%95 Güven Aralığı		p
			En Düşük	En Yüksek	
Ortalama sağkalım (ay)	56,1	3,4	49,5	62,7	
BCG tedavisi alanlarda tümör tomurcuklanması grubuna göre ortalama sağkalım (ay)					
Düşük	71,0	6,4	58,5	83,6	0,006**
Orta	60,5	7,4	45,9	75,1	
Yüksek	23,9	6,6	10,9	37,0	
BCG tedavisi alanlarda tümör tomurcuklanması grubuna göre progresyonsuz sağkalım (ay)					
Düşük	14,7	4,7	5,4	23,9	0,722
Orta	15,1	2,8	9,6	20,6	
Yüksek	13,1	1,5	10,1	16,1	
BCG tedavisi alanlarda tümör tomurcuklanması grubuna göre nüks (ay)					
Düşük	13,6	4,4	7,0	24,2	0,677
Orta	11,9	2,3	9,2	18,1	
Yüksek	6,4	2,2	7,6	16,4	

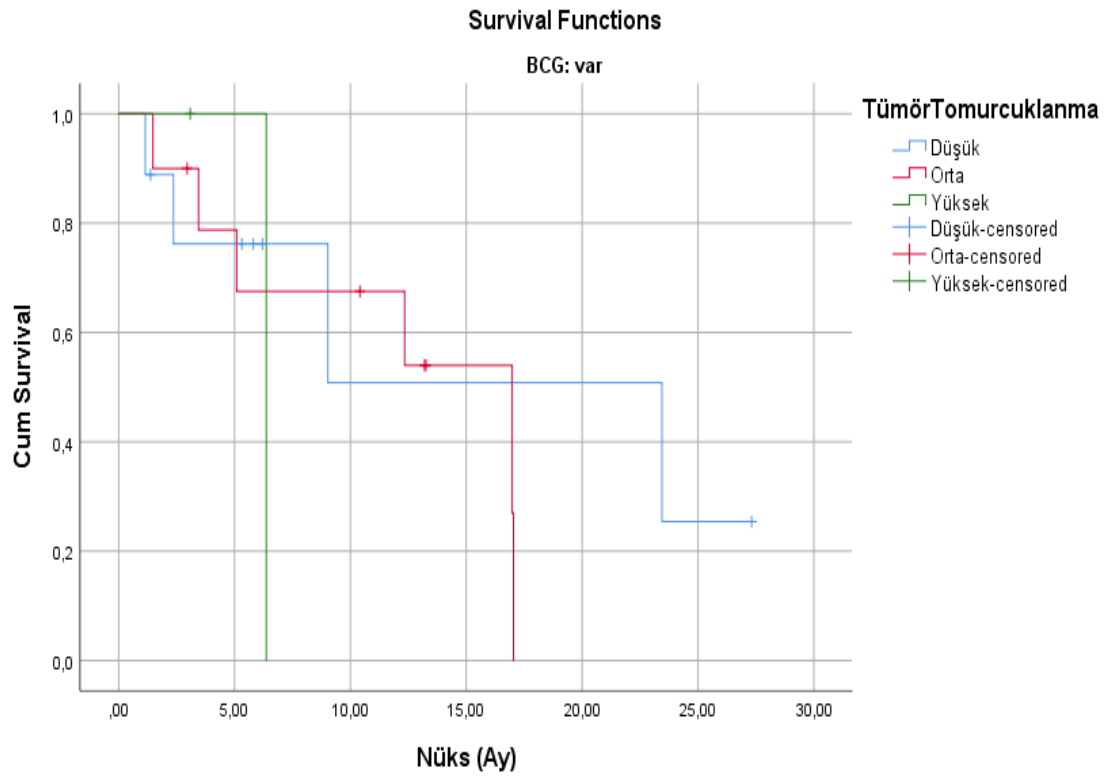
* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Kaplan meier, Log rank test

BCG tedavisi alanlarda tümör tomurcuklanması yüksek olanların ortalama sağkalım süreleri, diğer gruplara göre daha düşük bulundu (Şekil 20; $p=0,006$; $p<0,05$).

BCG tedavi alanlarda progresyonsuz sağkalım ve nüks gelişim süreleri ile tümör tomurcuklanma grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (sırasıyla $p=0,722$; $p=0,677$; Şekil 21 ve Şekil 22).(Tablo 12)



Şekil 21. Tüm hasta grubunda BCG tedavisi verilenlerin tümör tomurcuklanması gruplarına göre progresyonsuz sağkalım bulguları



Şekil 22. Tüm hasta grubunda BCG tedavisi verilenlerin tümör tomurcuklanması gruplarına göre nüks bulguları

Hastaların nüks ve progresyon gelişimine etki eden faktörler Tablo 13’de kurulan modelde incelendi.

Subtip varlığının hastaların nüks gelişimine 0,20 kat (OR: 0,199, En düşük: 0,085, En yüksek: 0,712) etkisi olduğu saptandı ($p=0,041$; $p<0,05$). Tablo 6’de yer alan diğer parametrelerin nüks gelişimine istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Progresyon gelişimine etkileri incelendiğinde İSÜK varlığının 2,1 kat (OR: 2,087, En düşük: 1,039, En yüksek: 7,585); İntravezikal KT tedavisinin varlığının 10,2 kat (OR: 10,2, En düşük: 1,862, En yüksek: 55,874); multifokal tümör varlığının unifokale göre 8,81 kat (OR: 8,81, En düşük: 2,379, En yüksek: 32,618) hastalarda progresyon gelişimine etkisi olduğu tespit edildi. (sırasıyla $p=0,042$; $p<0,001$; $p=0,007$; $p=0,001$; $p<0,05$). Ayrıca progresyon olan hastalarda sistektominin 81,9 kat (OR: 81,9, En düşük: 9,63, En yüksek: 696,5) daha yüksek olduğu belirlendi. Tablo 13’de yer alan diğer parametrelerin hastalarda progresyon gelişimine etkisi olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Tablo 13. Hastaların nüks ve progresyon gelişimine etki eden faktörler

	Nüks		Progresyon		
	Univariate p	Multivariate HR (95% CI)	p	Univariate p	Multivariate HR (95% CI) p
Cinsiyet					
Kadın					
Erkek	0,343			0,443	
Yaş					
<70					
≥70	0,311			0,991	
Lenfovasküler invazyon					
Yok					
Var	0,695			0,773	
İn situ ürotelyal karsinom					
Yok					
Var	0,810			0,038*	2,087 (1,039-7,585) 0,042*
Diferansiyasyon					
Yok					
Var	0,906			0,607	
Subtip					
Yok					
Var	0,037*	0,199 (0,085-0,712)	0,041	0,188	
Sistektomi					
Yok					
Var	0,105			<0,001**	81,9 (9,63-696,5) <0,001**
BCG					
Yok					
Var	0,555			0,192	
İntravezikal kemoterapi					
Yok					
Var	0,891			0,002**	10,2 (1,862-55,874) 0,007*
Radyoterapi					
Yok					
Var	0,802			0,133	
Fokalite					
Unifokal					
Multifokal	0,218			<0,001**	8,81 (2,379-32,618) 0,001**
Patolojik evre					
Yüzeyel					
Derin	0,438			0,084	
Tümöre infiltrate lenfosit					
Yok					
Minimal					
Hafif					
Orta	0,290			0,221	
Yoğun					
Tümör					
Yok					
Var	0,629			0,639	

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$, Univariate: Tek değişkenli lojistik regresyon, Multivariate: Çok değişkenli lojistik regresyon

Mortalite üzerine etki eden faktörler Tablo 14’de kurulan modelde incelendi. Modele hastaların yaş, cinsiyet, LVi, İSÜK, diferansiyasyon, subtip, sistektomi, BCG tedavisi,

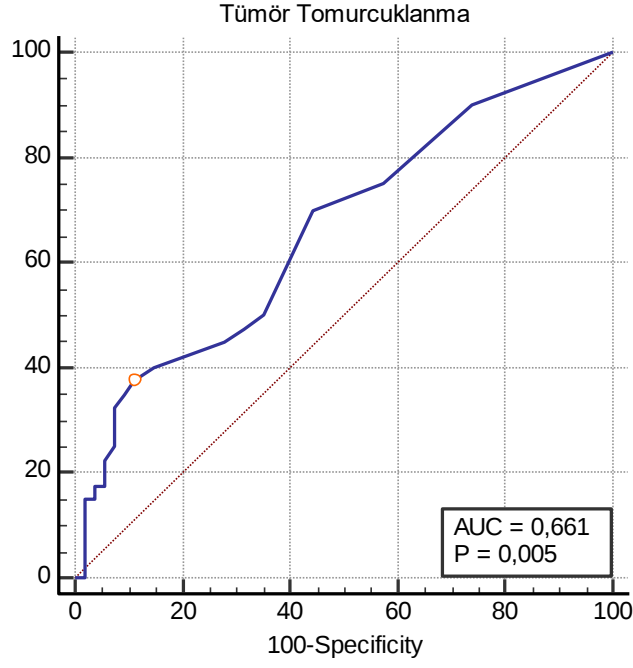
fokalite, patolojik evre ve tümör tomurcuklanması değişkenleri dahil edildi. Univariate analizde BCG varlığının tek başına mortaliteye 0,30 kat (OR=0,309; En düşük: 0,130, En yüksek: 0,736); Tümör tomurcuklanması yüksek skor olanların düşük skor tümör tomurcuklanmasına sahip olan hastalara göre ise 6,25 kat (OR=6,250, En düşük: 1,960, En yüksek: 19,928) mortaliteye etkisi olduğu saptandı.

Multivariate analizde ise modele dahil edilen değişkenlerin tamamı analize dahil edildi. Yapılan inceleme sonucunda BCG varlığının 0,16 kat (OR=0,162, En düşük: 0,045, En yüksek: 0,581), tümör tomurcuklanması yüksek skor olanların ise düşük olanlara göre 11,58 kat (OR=11,583, En düşük: 1,729, En yüksek: 77,593) mortaliteye etkisi olduğu tespit edildi (Tablo 14).

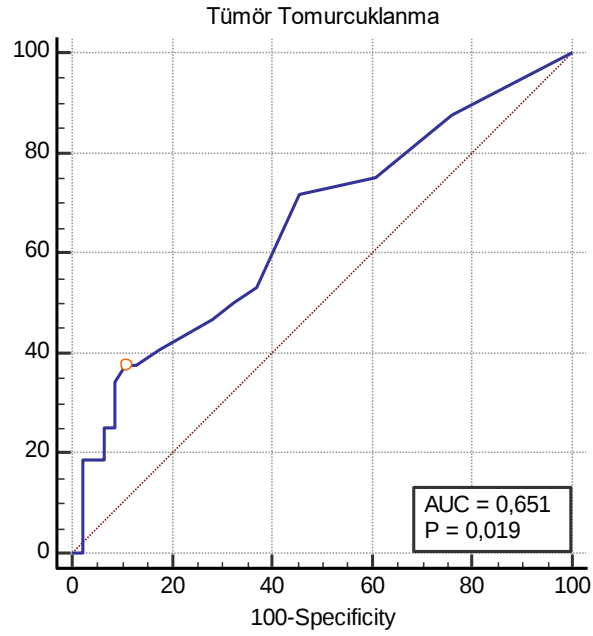
Tablo 14. Mortaliteye etki eden faktörler

	Univariate Tek Değişkenli			Multivariate Çok değişkenli		
	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI
Yaş(1)	0,702	1,164	0,536-5,25	0,807	0,852	0,236-3,074
Cinsiyet(1)	0,795	0,833	0,211-3,294	0,449	2,270	0,271-18,981
Lenfovasküler invazyon(1)	0,188	4,683	0,471-46,563	0,332	3,650	0,266-50,041
İn situ ürotelal karsinom(1)	0,097	0,470	0,193-1,145	0,080	0,347	0,106-1,133
Diferansiyasyon(1)	0,641	1,262	0,475-3,358	0,801	0,830	0,194-3,547
Subtip(1)	0,923	1,062	0,314-3,588	0,798	0,789	0,128-4,857
Sistektomi(1)	0,485	0,684	0,236-1,986	0,204	0,279	0,039-1,998
BCG(1)	0,008**	0,309	0,130-0,736	0,005**	0,162	0,045-0,581
Fokalite(1)	0,186	1,697	0,775-3,715	0,149	2,448	0,725-8,264
PatolojikEvre(1)	0,183	1,689	0,781-3,654	0,258	2,008	0,601-6,715
Tümör Tomurcuklanması						
Düşük	0,008**			0,041*		
Orta	0,237	1,806	0,679-4,803	0,326	1,868	0,537-6,504
Yüksek	0,002**	6,250	1,960-19,928	0,012**	11,583	1,729-77,593

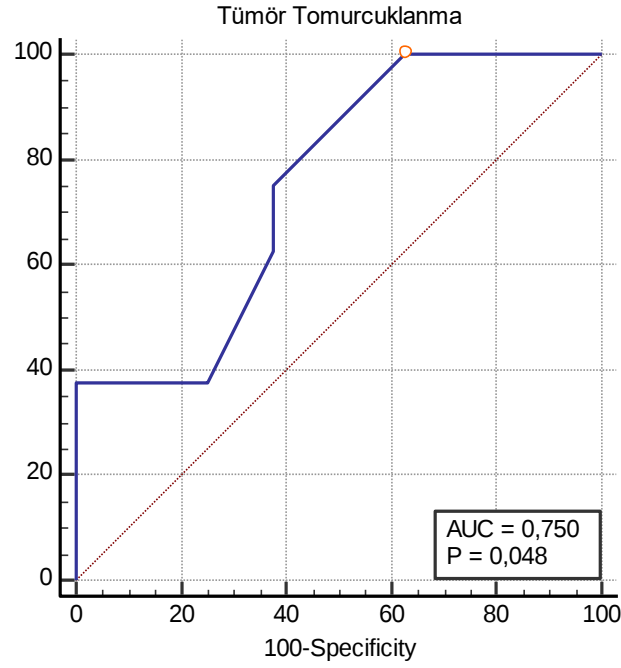
* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, Univariate: tek değişkenli lojistik regresyon, Multivariate: Çok değişkenli lojistik regresyon test



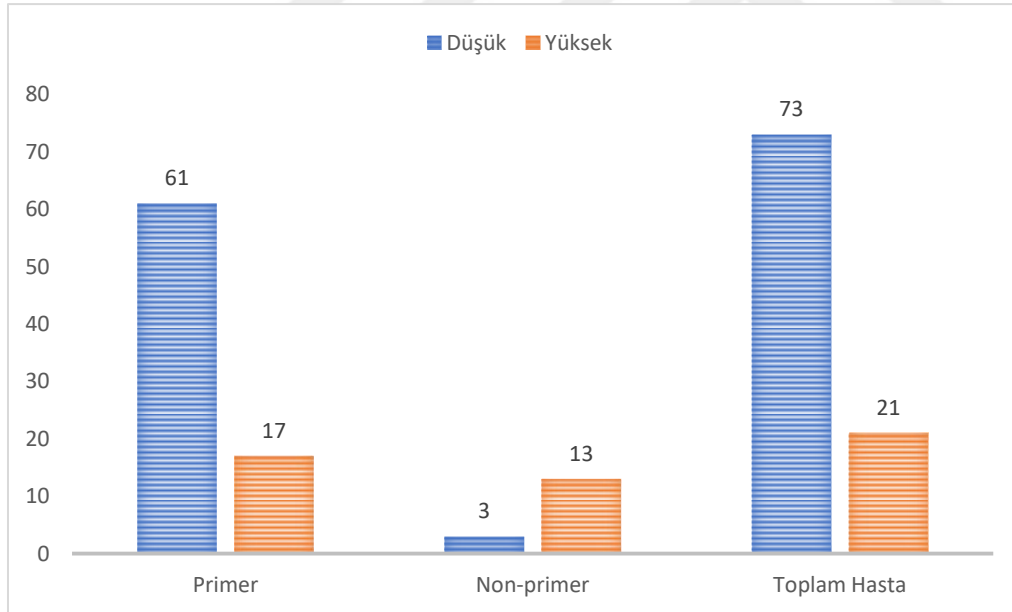
Şekil 23. Tüm hastalarda tümör tomurcuklanmasına göre Roc eğrisi



Şekil 24. Primer grupta olan hastalarda tümör tomurcuklanmasına göre Roc eğrisi



Şekil 25. Non-primer grupta olan hastalarda tümör tomurcuklanmasına göre Roc eğrisi



Şekil 26. Roc eğrisinde göre oluşturulan eşik değere göre tümör tomurcuklanma gruplarının incelenmesi

Tablo 15’de primer, non-primer ve tüm hastalar grubunda yer alanların mortalite değişkenine göre tümör tomurcuklanması bulgularına bir kesim noktası (cut-off) oluşturabilme adına Roc curve testine başvuruldu. Yapılan analiz sonucunda tümör tomurcuklanması kesim noktaları sırasıyla primer grupta olanlarda >10 üstünde % 37,5 sensitive (duyarlılık); non-primer grupta olanlarda >2 üstünde % 100 sensitive (duyarlılık);

tüm hasta grubunda ise >9 üstünde olması % 37,5 sensitive (duyarlılık) tespit edildi (sırasıyla p=0,019; p=0,048; p=0,005) (sırasıyla Şekil 23, Şekil 24, Şekil 25; Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların tümör tomurcuklanmasına göre roc eğrisi

	Primer	Non-primer	Tüm hasta
AUC (%) 95%-CI (%)	0,651 (0,535-0,756)	0,750 (0,476-0,927)	0,661 (0,556-0,756)
Cut-off	>10	>2	>9
Sensitive (%) 95%-CI (%)	37,5 (21,1-56,3)	100 (63,1-100)	37,5 (22,7-54,2)
Spesitive (%) 95%-CI (%)	89,1 (76,4-96,4)	37,5 (8,5-75,5)	88,9 (77,4-95,8)
PPV (%) 95%-CI (%)	70,6 (48,4-86,0)	61,5 (48,3-73,2)	71,4 (51,6-85,4)
NPV (%) 95%-CI (%)	67,2 (60,6-73,2)	100 (100-100)	65,8 (59,7-71,3)
p	0,019*	0,048*	0,005**

* p<0,05, **p<0,001, Roc curve test

Şekil 26'de Tablo 15'de oluşturulan kesim noktasına göre hastaların tümör tomurcuklanmasının düşük ve yüksek şeklindeki dağılımı gösterildi.

4.4. PRİMER GRUPTA YER ALAN HASTALARA İLİŞKİN BULGULARIN İNCELENMESİ

Bu bölümde primer grupta yer alan hastalara ilişkin bulgular incelendi. Tablo 16'da bakıldığında primer grupta yer alan hastaların yaş bulguları ile tümör tomurcuklanması grubu arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı (p=0,860; p>0,05).

Erkek hastalarda ise kadın hastalara göre tümör tomurcuklanmasının daha yüksek görüldüğü tespit edildi (p=0,024; p<0,05) (Tablo 16).

Tablo 16. Primer grupta yer alan hastaların demografik bulguları ile tümör tomurcuklanması gruplarının karşılaştırılması

	Tümör Tomurcuklanması			p1
	Düşük (n=34)	Orta (n=21)	Yüksek (n=18)	
	n(%)	n(%)	n(%)	
Cinsiyet				
Kadın	1 (2,9)	5 (19,2)	-	0,024*
Erkek	33 (97,1)	21 (80,8)	18 (100)	
	Düşük (n=34)	Orta (n=21)	Yüksek (n=18)	p2
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	
Yaş	67,2±9,8	65,9±0,8	67,3±11,4	0,860

* p<0,05, p1: ki-kare ve Fisher exact, p2: bağımsız student t-test

Primer grupta tümör tomurcuklanması yüksek olan hastalarda subtip varlığı, tümör tomurcuklanması düşük ve orta grupta olan hastalara göre daha yüksek gözleendiği tespit edildi ($p=0,033$; $p<0,05$).

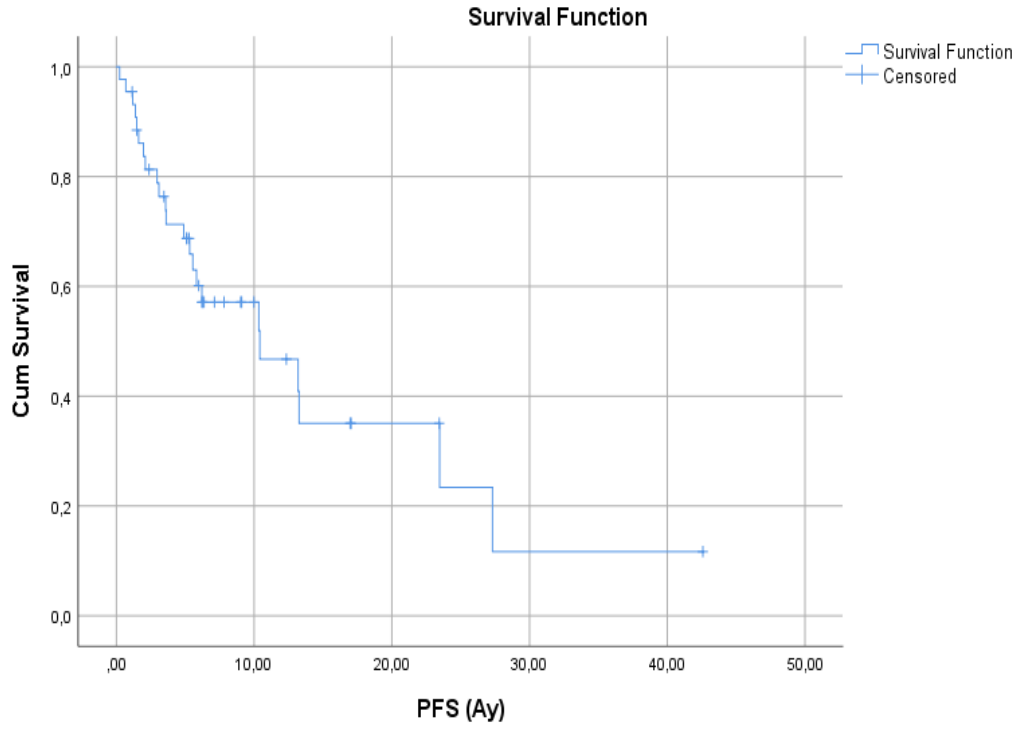
Tümör tomurcuklanması yüksek olanlarda, düşük ve orta olan hastalara göre derin lamina propria invazyonu olanların oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,019$; $p<0,05$).

Primer gruptaki hastaların Tablo 17’de yer alan diğer parametreler ile tümör tomurcuklanması grupları arasında anlamlı bir farklılığa ulaşılmadı ($p>0,05$).

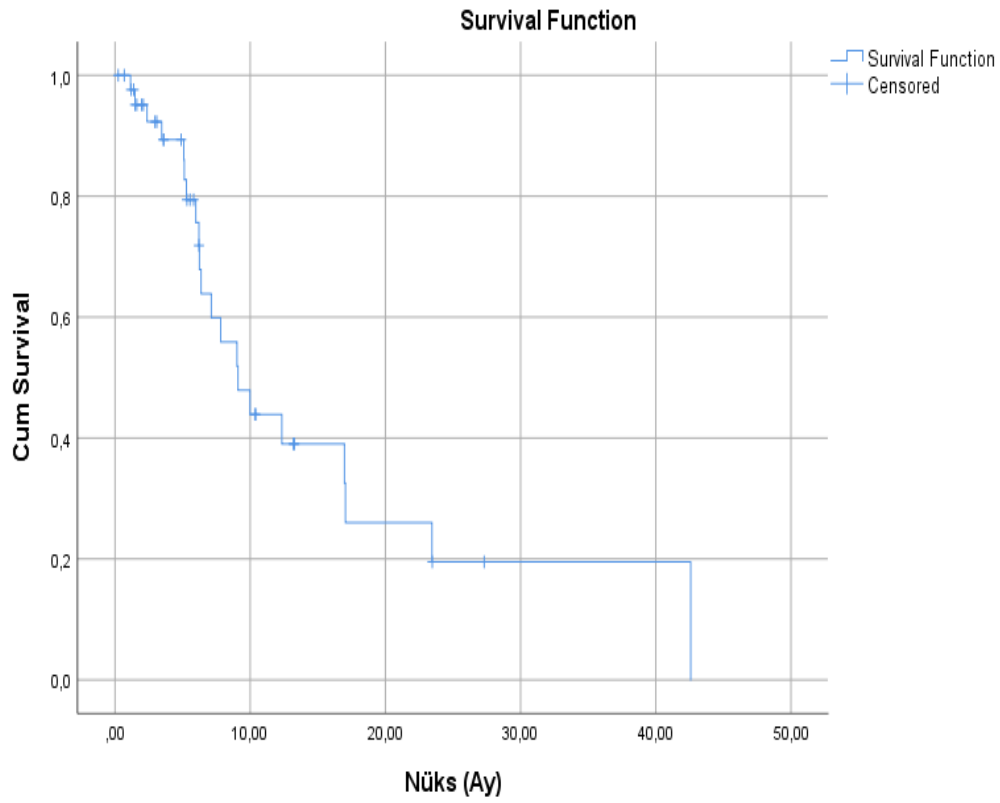
Tablo 17. Primer grupta yer alan hastaların patolojik bulguları ile tümör tomurcuklanması gruplarının karşılaştırılması

	Düşük (n=34) n(%)	Orta (n=21) n(%)	Yüksek (n=18) n(%)	p1
Lenfovasküler invazyon	1 (2,9)	2 (7,7)	-	0,399
İn situ ürotelyal karsinom	13 (38,2)	10 (38,5)	3 (16,7)	0,232
Diferansiyasyon	5 (14,7)	5 (19,2)	6 (33,3)	0,280
Subtip	1 (2,9)	5 (19,2)	5 (27,8)	0,033*
Sistektomi	5 (15,2)	4 (15,4)	3 (16,7)	
BCG	17 (58,6)	16 (61,5)	6 (54,5)	0,923
İntravezikal kemoterapi	3 (10,3)	3 (11,5)	2 (18,2)	0,789
Radyoterapi	1 (3,4)	1 (3,8)	1 (9,1)	0,728
Fokalite				
Unifokal	17 (50)	11 (42,3)	8 (44,4)	0,828
Multifokal	17 (50)	15 (57,7)	10 (55,6)	
Patolojik evre				
Yüzeyel lamina propria invazyonu	23 (67,6)	12 (46,2)	5 (27,8)	0,019*
Derin lamina propria invazyonu	11 (32,4)	14 (53,8)	13 (72,2)	
Tümör lenfosit infiltrasyonu				
Yok	3 (8,8)	-	3 (16,7)	0,118
Minimal	8 (23,5)	8 (30,8)	5 (27,8)	0,818
Hafif	17 (50)	13 (50)	6 (33,3)	0,461
Orta	6 (17,6)	5 (19,2)	4 (22,2)	0,924
Yoğun	-	-	-	

* $p<0,05$, p1: ki-kare ve Fisher exact



Şekil 27. Primer grupta yer alan hastaların progresyonsuz sağkalım eğrisi



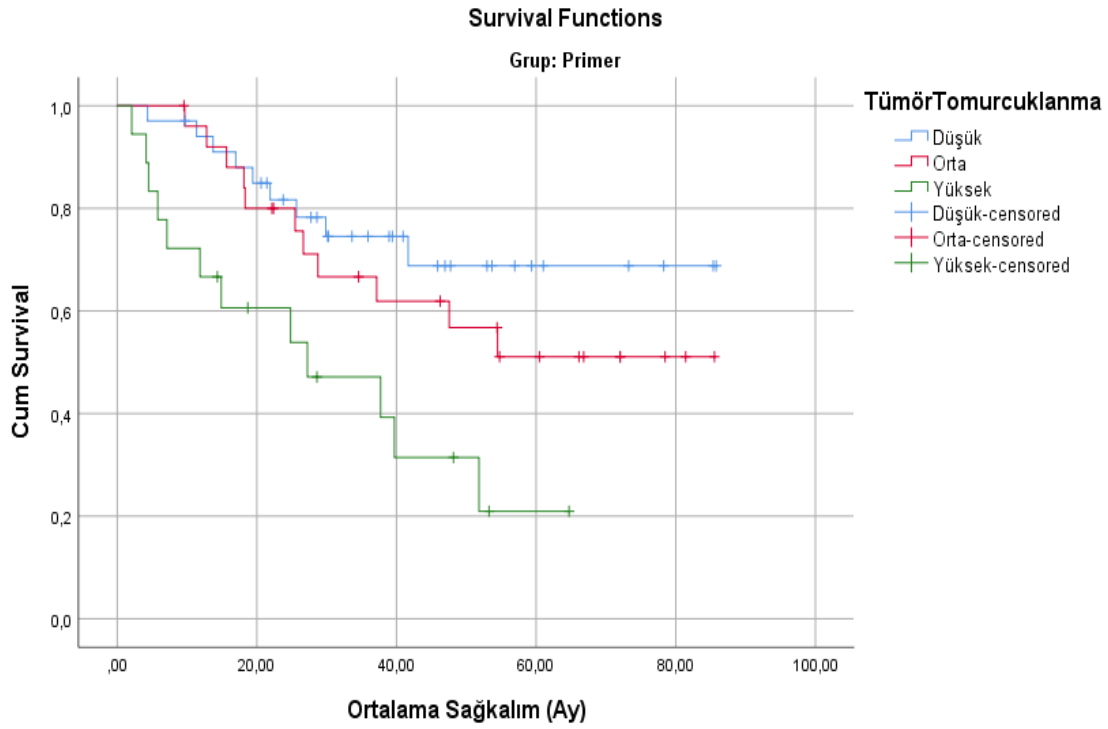
Şekil 28. Primer grupta yer alan hastaların nüks eğrisi

Primer grupta yer alan hastalarda ortalama $14,9 \pm 2,9$ ayda PFS geliştiği, ortalama $16,1 \pm 3,1$ ayda ise Nüks geliştiği saptandı (Şekil 27, Şekil 28; Tablo 18).

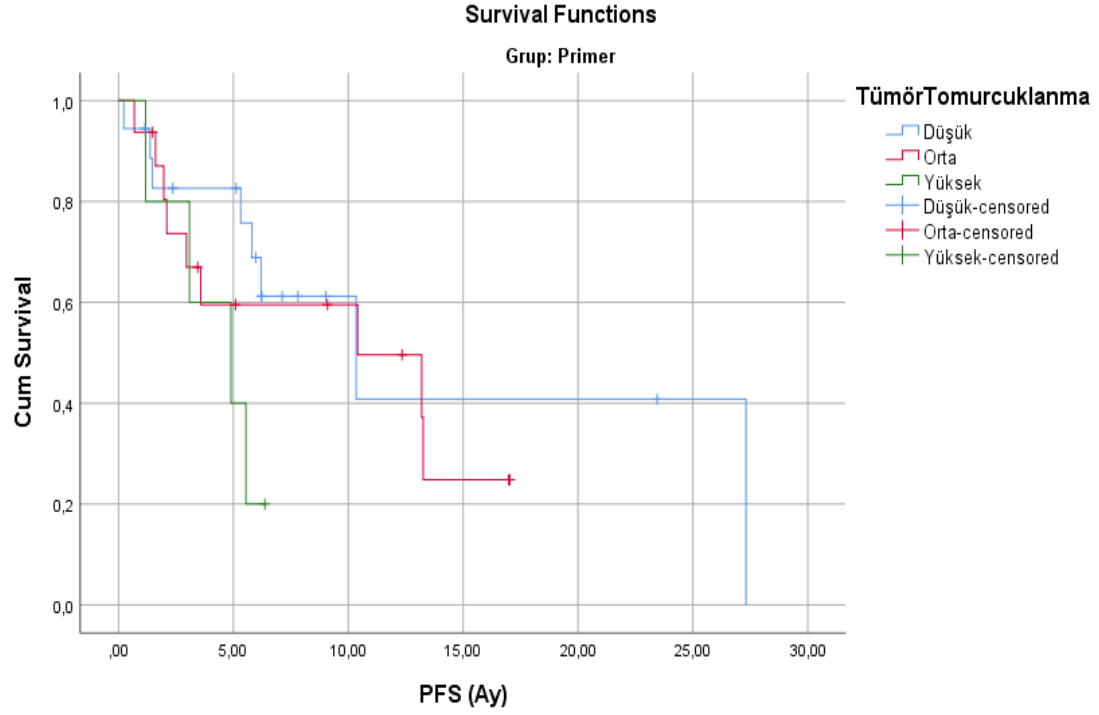
Tablo 18.Primer grupta yer alan hastaların progresyonsuz sağkalım ve nüks bulguları

	Ort	Ss	%95 Güven Aralığı	
			En Düşük	En Yüksek
Progresyonsuz sağkalım (ay)	14,9	2,9	9,3	20,5
Nüks (ay)	16,1	3,1	10,0	22,1

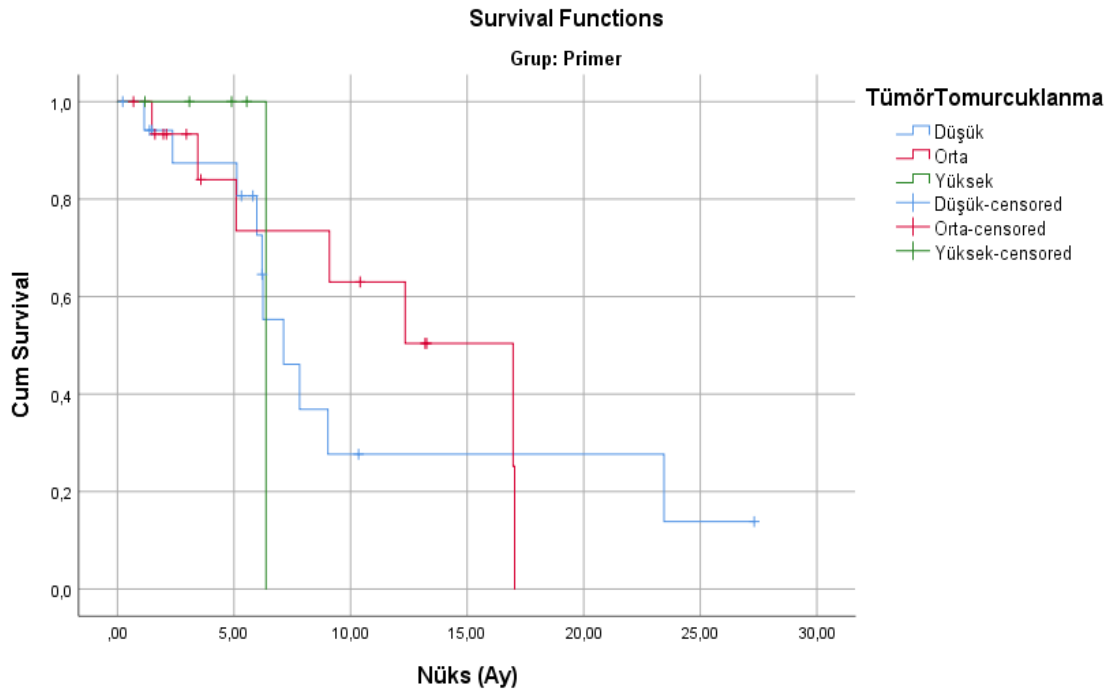
Kaplan meier test



Şekil 29.Primer grupta yer alan hastaların tümör tomurcuklanması gruplarına göre ortalama sağkalım eğrisi



Şekil 30: Primer grupta yer alan hastaların tümör tomurcuklanması gruplarına göre ortalama progresyonsuz sağkalım eğrisi



Şekil 31:Primer grupta yer alan hastaların tümör tomurcuklanması gruplarına göre ortalama nüks eğrisi

Primer grupta yer alan hastalarda tümör tomurcuklanması yüksek olanların ortalama sağkalım süreleri, tümör tomurcuklanması düşük ve orta olanlara göre daha düşük bulundu ($p=0,006$; $p<0,05$) (Şekil 29).

Tümör tomurcuklanması ile ortalama progresyonsuz sağkalım ve Nüks gelişimi arasında ise anlamlı bir farklılık tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,220$; $p=0,870$) (sırasıyla Şekil 30, Şekil 31, Tablo 19).

Tablo 19. Primer grupta yer alan hastaların tümör tomurcuklanması gruplarına göre sağkalım bulguları

	Ort	Ss	%95 Güven Aralığı		p
			En Düşük	En Yüksek	
Ortalama sağkalım (ay)					
Düşük	66,1	5,6	55,2	77,0	0,006**
Orta	57,6	6,3	45,2	69,9	
Yüksek	31,4	5,7	20,3	42,5	
Progresyonsuz sağkalım (ay)					
Düşük	14,7	3,9	7,1	22,3	0,220
Orta	9,4	1,7	6,1	12,7	
Yüksek	4,2	0,8	2,6	5,8	
Nüks (ay)					
Düşük	11,4	2,6	6,3	16,4	0,870
Orta	12,0	1,9	8,3	15,7	
Yüksek	6,4	0,0	6,4	6,4	

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Kaplan meier ve Log rank test

4.5. NON-PRİMER GRUPTA YER ALAN HASTALARA YÖNELİK BULGULARIN İNCELENMESİ

Bu bölümde Non-primer grupta yer alan hastalara ilişkin bulgular incelendi. Tablo 20'ye bakıldığında cinsiyet ve yaş değişkeni ile tümör tomurcuklanma grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,309$; $p=0,050$) (Tablo 20).

Tablo 20. Non-primer grupta yer alan hastaların demografik bulguları ile tümör tomurcuklanması gruplarının karşılaştırılması

	Tümör Tomurcuklanması			p
	Düşük	Orta	Yüksek	
	(n=8)	(n=5)	(n=3)	
	n(%)	n(%)	n(%)	
Cinsiyet				
Kadın	-	1 (20)	-	0,309
Erkek	8 (100)	4 (80)	3 (100)	
	Düşük	Orta	Yüksek	p
	(n=8)	(n=5)	(n=3)	
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	
Yaş	73,8±9,6	59,8±4,9	70,0±12,1	0,050

Tümör tomurcuklanması yüksek olan hastalarda, diğer grupta yer alan hastalara göre lenfosit değerinin hafif olması sıklığı daha yüksek bulundu ($p=0,028$; $p<0,05$).

Sistektomi varlığı tümör tomurcuklanması orta düzey olanlarda, diğer grupta yer alanlara göre daha yüksek idi ($p=0,017$; $p<0,05$).

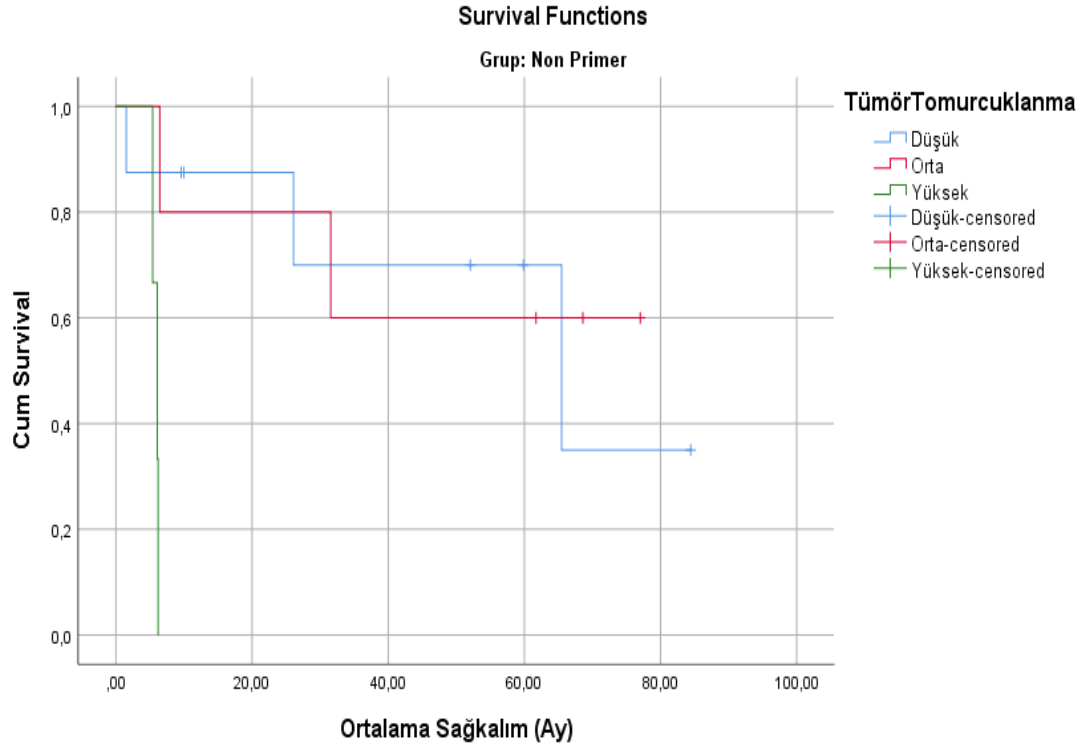
Tablo 21’de yer alan diğer patolojik bulguları ile tümör tomurcuklanma grupları arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$)

Tablo 21. Non-primer grupta yer alan hastaların patolojik bulguları ile tümör tomurcuklanması gruplarının karşılaştırılması

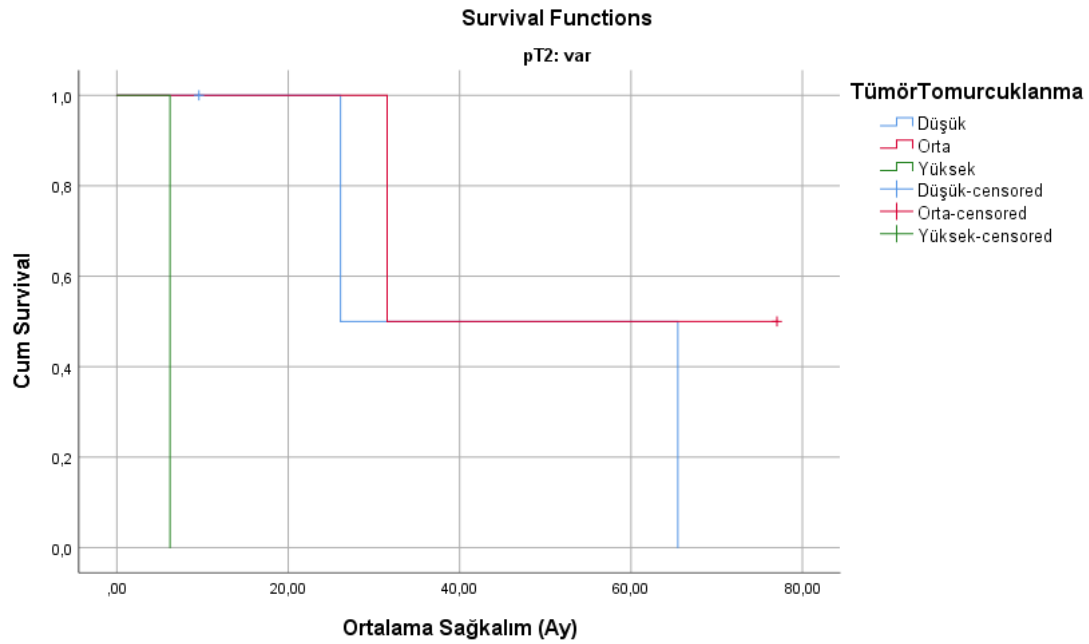
	Düşük (n=8) n(%)	Orta (n=5) n(%)	Yüksek (n=3) n(%)	p1
Tümöre infiltre lenfosit				
Yok	-	-	-	-
Minimal	6 (75)	2 (40)	-	0,074
Hafif	1 (12,5)	2 (40)	3 (100)	0,028*
Orta	-	1 (20)	-	0,309
Yoğun	1 (12,5)	-	-	0,587
Lenfovasküler invazyon	-	1 (20)	-	0,309
İn situ ürotelyal karsinom	1 (12,5)	2 (40)	1 (33,3)	0,502
Diferansiyasyon	1 (12,5)	1 (20)	1 (33,3)	0,730
Subtip	2 (25,0)	-	-	0,587
Sistektomi	-	3 (60)	-	0,017*
BCG	7 (87,5)	3 (60)	2 (66,7)	0,502
İntravezikal kemoterapi	4 (50)	1 (20)	1 (33,3)	0,546
Radyoterapi	2 (25)	1 (20)	1 (33,3)	0,915
Fokalite				
Unifokal	3 (37,5)	3 (60)	-	0,237
Multifokal	5 (62,5)	2 (40)	3 (100)	
Patolojik evre				
Yüzeyel lamina propria invazyonu	5 (62,5)	1 (20)	-	0,101
Derin lamina propria invazyonu	3 (37,5)	4 (80)	3 (100)	
	Düşük (n=8) Ort±ss Med (Min-Maks)	Orta (n=5) Ort±ss Med (Min-Maks)	Yüksek (n=3) Ort±ss Med (Min-Maks)	p2
Tanı ile ilk tanı arasındaki süre	41,9±46,5 21,1 (3,41-114,7)	61,9±43,6 51,8 (5,9-179,9)	57,1±44,0 51,6 (3,4-179,9)	0,248

* $p<0,05$, p1: ki-kare ve fisher exact test, p2: Kruskal Wallis test

Non-primer grpta yer alan hastalardan % 57,14 (n=12)'ünde pT2'ye progresyon varlığı tespit edildi



Şekil 32.Non-primer grupta yer alan hastaların tümör tomurcuklanması gruplarına göre ortalama sağkalım eğrisi



Şekil 33.Non-primer grupta pT2 varlığı olan hastaların tümör tomurcuklanması gruplarına göre ortalama sağkalım eğrisi

Non-primer grupta tümör tomurcuklanması yüksek olanların, diğer grupta yer alanlara göre ortalama sağkalım sürelerinin daha düşük olduğu saptandı ($p=0,003$; $p<0,05$) (Şekil 32).

pT2 varlığı tespit edilen hastaların, pT2 varlığı tespit edilmeyen hastalara göre ortalama sağkalım sürelerinin daha düşük olduğu gözlenmesine karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,678$; $p>0,05$) (Tablo 22).

pT2 varlığı tespit edilen hastalarda tümör tomurcuklanması yüksek olanlarda ortalama sağkalım sürelerinin diğer tümör tomurcuklanması gruplarına göre daha düşük olduğu gözlenmesine karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,065$; $p>0,05$) (Şekil 33; Tablo 22).

Tablo 22. Non-primer grupta yer alan hastaların ortalama sağkalım bulguları

	Ort	Ss	%95 Güven Aralığı		p
			En Düşük	En Yüksek	
Tümör tomurcuklanması gruplarına göre Ortalama sağkalım (ay)					
Düşük	57,2	11,7	34,4	80,1	0,003**
Orta	53,8	13,2	27,9	79,7	
Yüksek	5,9	0,3	5,4	6,4	
pT2 varlığına göre Ortalama sağkalım (ay)					
Yok	51,6	11,2	29,7	73,6	0,678
Var	43,8	8,8	26,5	61,2	
pT2 varlığı olanlarda Tümör tomurcuklanması gruplarına göre Ortalama sağkalım (ay)					
Düşük	45,8	19,7	7,2	84,4	0,065
Orta	54,3	16,1	22,8	85,8	
Yüksek	6,2	0,0	6,2	6,2	

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Kaplan meier Log rank test

4.6. İLGİLİ PARAMETRELERİN PRİMER VE NON-PRİMER GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI

Primer ve non-primer grupta olan hastaların cinsiyet ve yaş bulgularının benzer olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,517$; $p=0,692$) (Tablo 23).

Tablo 23. Hastaların demografik bulguları ile primer ve non-primer gruplarının karşılaştırılması

	Primer (n=88)	Non-Primer (n=21)	p1
	n(%)	n(%)	
Cinsiyet			
Kadın	8 (9,1)	1 (4,8)	0,517
Erkek	80 (90,9)	20 (95,2)	
	Primer (n=88)	Non-Primer (n=21)	p2
	Ort±ss	Ort±ss	
Yaş	66,8±10,4	65,8±10,7	0,692

* $p < 0,05$, p1: ki-kare, p2: bağımsız student t-test

Non-primer grupta olan hastalarda TİL'in minimal ve yoğun gözlenmesi primer grupta olan hastalara göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,036$; $p=0,035$). Diğer TİL yoğunlukları ile gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p > 0,05$).

Hastaların LVİ, İSÜK, diferansiyasyon ve subtip varlığı, sistektomi ve BCG tedavisi durumlarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,767$; $p=0,534$; $p=0,927$; $p=0,367$; $p=0,744$; $p=0,161$). (Tablo 24)

Non-primer grupta olanlarda, primer grupta olan hastalara göre intravezikal KT ve radyoterapi bulguları daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,012$; $p=0,020$).

Hastaların fokalite, patolojik evre ve tümör tomurcuklanması bulguları ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,542$; $p=0,568$; $p=0,137$).

Hastalardaki düşük, orta ve yüksek şeklinde dağılan TT gruplardaki dağılımının benzer olduğu tespit edildi ($p=0,882$; $p > 0,05$).

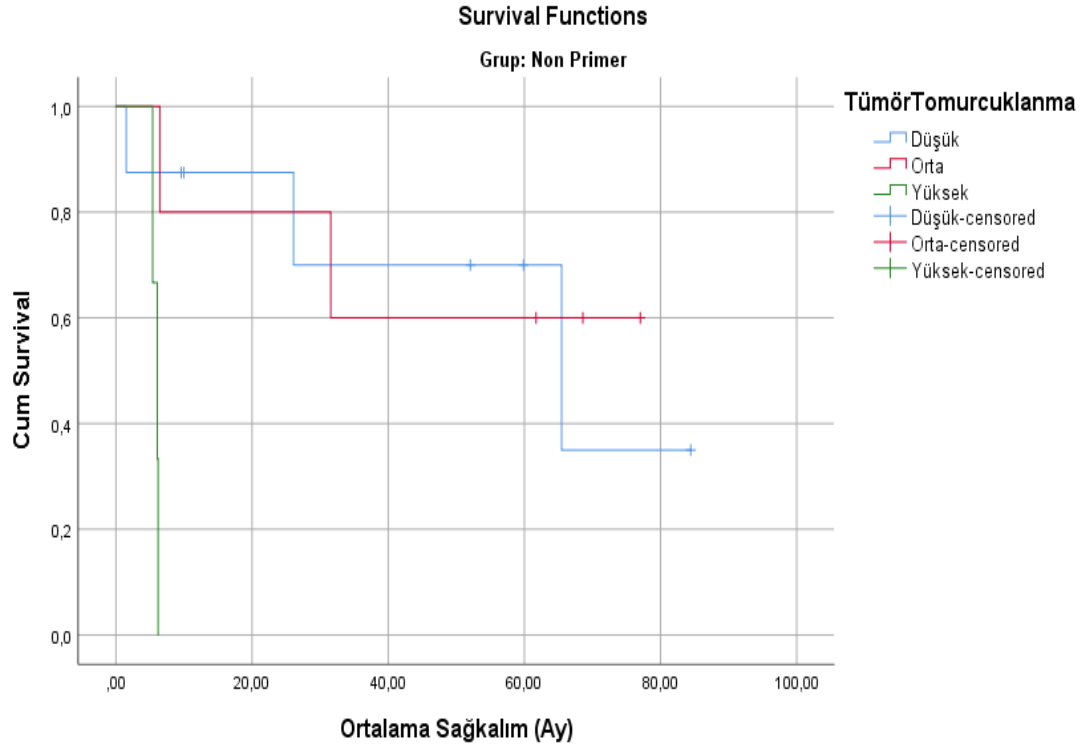
Primer grupta olan hastalarda, non-primer grupta olan hastalara göre ortalama tümör tomurcuklanmasının daha yüksek olduğu gözlenmesine karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,487$; $p > 0,05$).

Tablo 24. Patolojik bulguların incelenmesi ile primer ve non-primer gruplarının karşılaştırılması

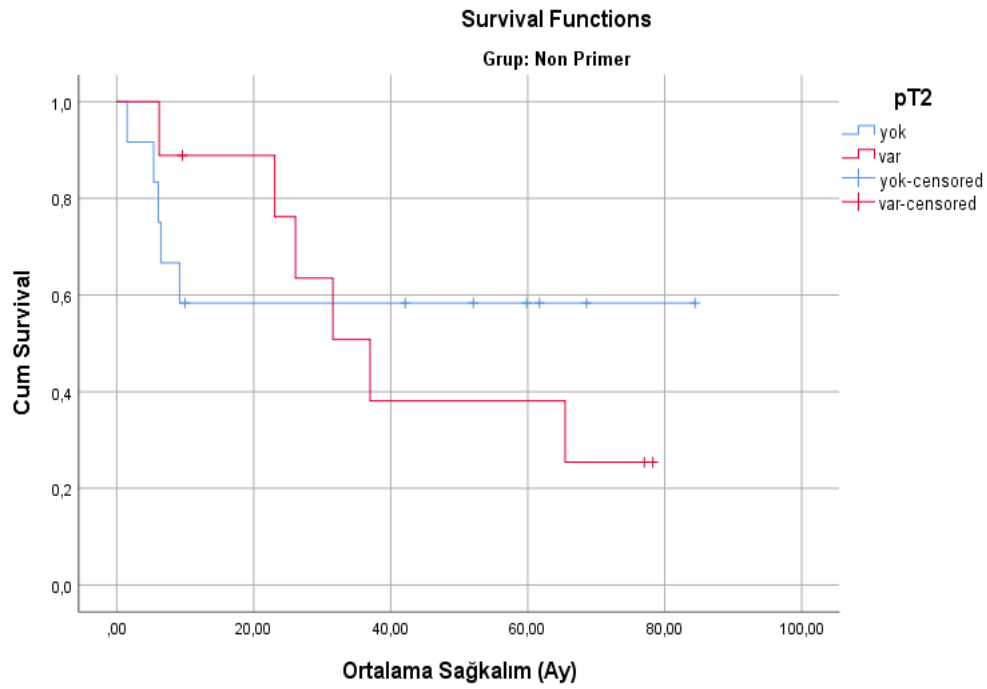
	Primer (n=88)	Non-Primer (n=21)	p1
	n(%)	n(%)	
Lenfovasküler invazyon	3 (3,4)	1 (4,8)	0,767
İn situ ürotelyal karsinom	27 (30,7)	5 (23,8)	0,534
Diferansiyasyon	16 (18,2)	4 (19,0)	0,927
Subtip	12 (13,6)	1 (4,8)	0,260
Sistektomi	14 (16,1)	4 (19,0)	0,744
BCG	44 (59,2)	16 (76,2)	0,161
İntravezikal kemoterapi	8 (10,8)	7 (33,3)	0,012*
Radyoterapi	3 (4,1)	4 (19,0)	0,020*
Fokalite			
Unifokal	40 (45,5)	8 (38,1)	0,542
Multifokal	48 (54,5)	13 (61,9)	
Patolojik evre			
Yüzeyel lamina propria invazyonu	48 (54,5)	10 (47,3)	0,568
Derin lamina propria invazyonu	40 (45,5)	11 (52,4)	
Tümöre infiltre lenfosit			
Yok	8 (9,1)	-	0,151
Minimal	25 (28,4)	11 (52,4)	0,036*
Hafif	39 (44,3)	6 (28,6)	0,188
Orta	15 (17)	2 (9,5)	0,393
Yoğun	1 (1,1)	2 (9,5)	0,035*
	78 (88,6)	16 (76,2)	0,137
Tümör tomurcuklanması olan hastalarda			
Düşük	34 (43,6)	8 (50)	0,882
Orta	26 (33,3)	5 (31,3)	
Yüksek	18 (23,1)	3 (18,7)	
	Primer (n=88)	Non-Primer (n=21)	p2
	Ort±ss	Ort±ss	
	Med (Min-Maks)	Med (Min-Maks)	
Tümör tomurcuklanması	10,4±13,7 5 (2-50)	6,6±6,4 4,5 (2-25)	0,487

* $p < 0,05$, p1: ki-kare ve Fisher exact, p2: bağımsız student t-test

Primer grupta ortalama sağkalım süresinin, non-primer grupta yer alan hastalara göre daha yüksek olduğu gözlenmesine karşın istatistiksel açıdan farklılık yoktu ($p=0,217$; $p>0,05$). (Tablo 25)



Şekil 34. Non-primer grupta yer alan hastaların tümör tomurcuklanması gruplarına göre ortalama sağkalım eğrisi



Şekil 35. Non-primer grupta yer alan hastaların pT2 gruplarına göre ortalama sağkalım eğrisi

Tablo 25.Primer ve non-primer grupları ile sağkalım arasındaki farklılığın incelenmesi

	Ort	Ss	%95 Güven Aralığı		p1
			En Düşük	En Yüksek	
Ortalama sağkalım (ay)					
Primer	58,1	3,7	50,8	65,4	0,217
Non-primer	48,0	7,7	32,9	63,1	

Non-primer grupta tümör tomurcuklanması yüksek olanların, diğer grupta yer alanlara göre ortalama sağkalım sürelerinin daha düşük olduğu saptandı ($p=0,003$; $p<0,05$) (Şekil 34).

pT2 varlığı tespit edilen hastaların, pT2 varlığı tespit edilmeyen hastalara göre ortalama sağkalım sürelerinin daha düşük olduğu gözlenmesine karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,678$; $p>0,05$) (Şekil 35, Tablo 26).

Tablo 26.Non-primer grupta yer alan hastaların ortalama sağkalım bulguları

	Ort	Ss	%95 Güven Aralığı		p
			En Düşük	En Yüksek	
Tümör tomurcuklanması gruplarına göre Ortalama sağkalım (ay)					
Düşük	57,2	11,7	34,4	80,1	0,003**
Orta	53,8	13,2	27,9	79,7	
Yüksek	5,9	0,3	5,4	6,4	
pT2 varlığına göre Ortalama sağkalım (ay)					
Yok	51,6	11,2	29,7	73,6	0,678
Var	43,8	8,8	26,5	61,2	

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Kaplan meier Log rank test

5. TARTIŞMA

Ürotelyal karsinomlar, ürogenital sistemin prostat karsinomlarından sonra en sık izlenen tümörüdür ve en sık mesanede görülür(111). Mesane kanserleri Amerikan Kanser Komitesi(AJCC) tarafından önerilen TNM sistemi kullanılarak evrelendirilir ve bu sistemin en önemli kriteri mesane duvarındaki tümör invazyon derinliğidir, pT kategorizasyonu ile belirtilir. Mesane ürotelyal karsinomlarının büyük kısmını (%70-85 kadar) kas invazyonu göstermeyen ürotelyal karsinomlar(KİGÜK) oluşturur, bunlar lamina propria invazyonu varlığı (pT1) ve yokluğuna (pTa) göre evrelendirilir. KİGÜK'lerin %30-50'sinde TUR sonrası nüks ve %10- %20'sinde kasa invaze ürotelyal karsinoma(KİÜK) progresyon izlenir ve mesane kanserlerine bağlı ölümlerin büyük çoğunluğunu bu progrese olgular temsil etmektedir. Buna bağlı olarak KİGÜK'lü hastalar süreç içinde nüks ve/veya progresyon riski taşımaktadır(5,112,113). Her ne kadar KİGÜK olarak aynı grup içinde ele alınıyor olsalar da pTa ve pT1 tümörler için hem progresyon ve nüks hem de prognoz açısından farklılıklar ortaya koyan çalışmalar mevcuttur(90). Lamina propria invazyonu dışında KİGÜK'ler için diğer negatif prognostik faktörler ise lenfovasküler invazyon (LVİ), İSÜK varlığı, tümör multifokalitesi, tümör çapı ve mikropapiller, sarkomatoid gibi agresif histolojik subtiplerin varlığıdır.

Mesane kanserleri Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından 2020 verilerine göre tüm kanserlerin yaklaşık %3'ü ile en sık 10. kanser olarak bildirilmiştir. Kansere bağlı ölümlerde ise 13. Sırada yer almaktadır. (17).Mesane ürotelyal karsinomlarında hastalar sıklıkla 7. dekatta veya daha ileri yaşta tanı alır, ortalama tanı yaşı ise 67'dir.Ancak nadiren de olsa çocuklar da dahil daha genç hastalarda ortaya çıkabilir(18,114). İnsidansı erkeklerde kadınlara göre dört kat daha yüksektir, bu cinsiyet farklılığı sigara kullanımındaki cinsiyet farklılıklarıyla ilişkili olabilir(17,115). Eckstein ve arkadaşlarının yapmış olduğu 92 İÜK olgusunun değerlendirildiği çalışmada ortalama yaş 72 iken olguların %82.6 'sını erkekler oluşturmuştur(106). Fukumoto ve arkadaşlarının çalışmasında ise ortalama tanı yaşı 71.8 iken olguların %84.3'ü erkektir(5). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 67, vakaların % 8,3'ü kadın, % 91,7'si erkek idi. Vakalarımızın ortalama yaşı dünya geneline ait veriler ve literatürlerle benzerlik gösterirken cinsiyet dağılımında erkek olgular kadınlardan 4 kattan daha fazla idi. Kadın hastaların, erkek hastalara göre ortalama sağkalım süresi daha düşüktü fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yapılan çok sayıda çalışma ürotelyal karsinomlarda LVİ varlığını özellikle TUR materyallerinde evre progresyonu ve kötü prognoz ile ilişkilendirmiştir. Andrea Mari ve

arkadaşlarının yaptıkları meta-analizde KİGÜK'lerde LVİ oranı %15'dir ve bu olgularda LVİ olmayanlara göre nüks 2 kat, pT2'ye progresyon ise 3 kat daha sık tespit edilmiştir(98,116). KİGÜK'lerin süre içinde kas invazyon oranları %10-20 olarak bildirilmesine rağmen bu oran LVİ varlığında daha da artmakta ve mortalite açısından daha büyük risk oluşturmaktadır(117). Çalışmamızda LVİ oranı tüm olgularda %3,7 iken primer olgularda %3,4 non-primer olgularda %4,8 idi ve iki grup arasındaki fark anlamlı değildi. LVİ varlığı olan hastaların ortalama sağkalım süresi ise daha düşük idi. Genel görülme sıklığındaki farklılık meta-analiz çalışmasına İSÜK'ler, pTa ürotelyal karsinom olgularının da dahil edilmesi ile ilişkili olabilir fakat ortalama sağkalım literatüre benzer şekilde yorumlandı.

Ürotelyal karsinomlarda eşlik eden İSÜK varlığı, nüks ve progresyon için bilinen bir prognostik faktördür ve insidansı KİGÜK'lere dair kapsamlı serilerde Richard J.Sylvester ve arkadaşları tarafından %4.4, F. Millan-Rordiguez ve arkadaşlarının serisinde ise %19 olarak bildirilmiştir (118,119). Bu oranın tümörün multifokalitesi ile ilişkili olarak %45.8'e çıktığı da Joan Palou ve arkadaşlarının tek merkezli 146 olguluk çalışmasında tespit edilmiştir(120). Bizim çalışmamızda İSÜK % 29,4 oranında bulundu ve literatürdeki oranlardan yüksekti. Sistoskopi sırasında İSÜK şüpheli alan veya alanlar mevcut olduğunda eş zamanlı TUR yapılmasına bağlı olarak gönderilen TUR örnekleri İÜK yanında bu alanları da yansıtmakta olduğundan ve yine serimizdeki multifokal tümör oranının yüksek (%56) olması sebebiyle daha yüksek oranda değerlendirilmiş olabilir.

Histolojik subtipler ve diferansiyasyon paternlerine dair yapılan çalışmalarda prognostik açıdan önemli sonuçlar mevcuttur. Jozwicki ve arkadaşları tarafından sistektomi materyallerinde yapılmış çalışmada İÜK'lerde %20'den fazla mikst histolojik subtipte sahip hastaların, olumsuz bir prognoza sahip oldukları bulunmuştur(121). Histolojik subtiplere dair ise Wasco ve arkadaşlarının çalışmasında farklı diferansiyasyon paternlerine sahip İÜK'lerin saf İÜK'lere oranla TUR materyallerindeki kas invazyon ve sistektomideki ektravezikal infiltrasyon ile ilişkileri saptanmış ve ektravezikal yayılım için bağımsız prediktif olarak değerlendirilmiştir(122). Bizim çalışmamızda olguların % 18,3'ünde farklı diferansiyasyon paternleri, %11,9'unda ise farklı subtip varlığı tespit edildi. Diferansiyasyon ve subtip varlığı olan hastalarda ortalama sağkalım süresi klasik ÜK'lerden daha düşük bulundu ve literatür ile benzerdi. Tek değişkenli analizde de nüks gelişimi için 0,2 kat risk tespit edildi.

KİGÜK'lerde tümör multifokalitesi hem nüks ile hem de evre progresyonu ile ilişkilendirilmiştir(118,123) . Çalışmamızda olguların %56'sı multifokal, %44'ü unifokaldi ve

dağılımları primer ve non-primer grupta benzerdi. Unifokal grupta ortalama sağkalım süresi daha yüksek olduğu gözlemlendi, fakat istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Tümör infiltrate lenfositler(TİL) tümör hücrelerinin etrafında yer alan çeşitli immünolojik işlevlere sahip lenfositik infiltrasyonu ifade eder. Çalışmalar, TİL'in birçok tümörün prognozu üzerindeki olumlu etkilerini değerlendirildiği gibi antitümör işleve sahip olduğunu ileri sürmüştür(109). Bu nedenle TİL'in değerlendirilmesi, çeşitli kanserlerde önemli prognostik bilgiler sağlamakla birlikte tedavi yanıtı tahmininde değerli olabilir. Sharma ve arkadaşlarının mesane ürotelyal karsinomlarında T lenfosit infiltrasyonunun prognostik önemini inceledikleri çalışmada CD8+ TİL'lerin KİGÜK'lerde hastalıksız sağkalım süresini etkilemezken KİÜK'lerde hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğunu tespit etmişler(124). Bu da TİL'in tümör agresifliğine dair bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda TİL yoğunluğu olguların % 33 'ünde minimal, % 41,3 'ünde hafif, % 15,6 'sında orta, % 2,8 'inde yoğun olduğu gözlenirken, % 7,3 'ünde lenfosit infiltrasyonu görülmedi. Non-primer grupta olan hastalarda TİL değerinin minimal ve yoğun gözlenmesi primer grupta olan hastalara göre daha yüksek bulundu. Bu durum non-primer gruptaki olguların BCG, intravezikal KT ve TUR öyküleri ile ilişkili olabilir.

pTa ve pT1 evre ürotelyal karsinomlar arasında hem progresyon hem de prognoz açısından belirgin farklılıklar mevcuttur(90). Bununla birlikte pT1 evreye sahip tümörler arasındaki farklılıklara bağlı olarak Elisabeth E. Fransen van de Putte ve arkadaşları pT1 evreye sahip 601 olguyu lamina propria invazyon derinliğine göre hem invazyon derinliğinin 0.5 cm'den büyük veya küçük olması(metrik değerlendirme), hem de histolojik olarak muskularis mukoza infiltrasyon durumuna göre(histolojik değerlendirme) iki farklı şekilde kategorize etmişler. İki durumda da lamina propria invazyon derinliğinin progresyonsuz sağ kalımda prognostik önemi olduğunu belirlemişler(92). Bas W.G. van Rhijn ve arkadaşlarının benzer şekilde yaptığı çalışmada ise metrik değerlendirme prognostik olarak anlamlı iken histolojik değerlendirme anlamlı bulunmamış, bu da TUR materyallerinin tamamının lamina propriayı tam kat temsil etmemesi sebebi ile ilişkilendirilmiştir(93). Çalışmamızda genel popülasyona baktığımızda olguların % 53,2'sinde yüzeysel lamina propria invazyonu % 46,8'inde ise derin lamina propria invazyonu izlendi. Yüzeysel invazyon gösteren grupta yer alan hastaların ortalama sağkalım sürelerinin, derin invazyon grupta olan hastalara göre yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Primer olmayan olguların önceki TUR ve/veya intravezikal tedaviye bağlı bu farklılığı oluşturduğu düşünülebilir(108).

William Martin-Doyle ve arkadaşlarının yapmış olduğu geniş meta-analiz sonuçlarına göre KİGÜK'lerde BCG'nin progresyon üzerine olumlu etkisi doğrulanmaktadır. Aynı zamanda pT1 yüksek dereceli İÜK hastalarında BCG'nin hastalığa bağlı sağkalıma olumlu etkisini doğrulayan ilk meta-analizdir(123). Bu bulgular BCG'nin yüksek riskli KİGÜK olgularında BCG kullanımı için kanıt tabanını destekler niteliktedir. Bizim çalışmamızda hastaların % 55'i BCG indüksiyon ve/veya idame tedavisi almıştı ve tedavi alan hastalarda ortalama sağkalım süresi literatüre benzer şekilde daha yüksek bulundu.

İntravezikal kemoterapi (İVKT) tedavisi hastaların % 13,8'ine, radyoterapi ise % 6,4'üne uygulanmıştı. İki grup karşılaştırıldığında non-primer grupta olanlarda, diğer gruba göre İVKT ve radyoterapi uygulanma oranları daha yüksek bulundu ve ortalama sağkalım sürelerinin düşük olduğu gözlemlendi. Bu non-primer grubun nüks ve/veya progresyon durumları ile ilişkili olabilir.

William Martin-doyle ve arkadaşlarının meta-analizindeki bir diğer sonuç ise olguların 5 yıllık süreç içindeki progresyonunu %21 olarak değerlendirilmesi, Svenvan den Bosch ve arkadaşlarının KİGÜK'lerde 19 çalışmada değerlendirdikleri progresyon oranı ile benzer şekildedir(123,125). Bizim çalışmamızda ortalama takip süresi 28,2 ay olmasına karşı progresyon % 21,1 ile literatüre benzerdi. Sylvester ve arkadaşları KİGÜK'lerde hastaların diğer klinik özelliklerine de bağlı olarak TUR sonrası 1 yıl içindeki nüksü %35 olarak değerlendirdi (119). Bizim serimizde de nüks oranı% 19,3 idi. Bu farklılık hem nüks için belirli bir zaman aralığı kriteri belirlemememiz hem de sadece pT1 KİGÜK'lerin değerlendirilmesi ile ilgili olabilir. Tek ve çok değişkenli analizde parametrelerin hastaların progresyon gelişimine etkileri incelendiğinde İSÜK varlığının 2,1 kat, multifokal tümör varlığının unifokale göre 8,81 kat hastalarda progresyon gelişimine etkisi olduğu tespit edildi ve literatürü destekler nitelikteydi(119,123).

Hastaların % 40,4'ü kaybedildi fakat ölüm nedenleri bilgilerine ulaşamadığından kanser spesifik sağkalım belirlenemedi.

TT, tümör infiltrasyon sınırında bulunan izole tek tümör hücreleri veya en fazla 4 tümör hücresinden oluşan bir infiltrasyon şeklidir, ilk olarak 1950'lerde tümör filizlenmesi olarak tanımlanmıştır(3,103). Hase ve arkadaşlarının TT'yi tanımlaması ve nüks, düşük sağkalım oranları ile ilişkilendirmesiyle günümüze kadar çok sayıda çalışma TT'nin kolorektal adenokarsinom ilişkisini araştırmıştır. Viktor H. Koelzer ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta-analiz sonuçları malign kolon poliplerinde TT varlığının lenf nodu metastazı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu, preoperatif kolon biyopsilerindeki TT varlığının lenf nodu ve

uzak organ metastazı açısından riski artırdığı ifade edilmiştir(126). Bu sonuçlara dayanarak malign kolorektal poliplerde polipektomi sonrası rezeksiyon ihtiyacını öngörmeye ve evre II kolorektal adenokarsinomlarda hastanın adjuvan tedavi için uygunluğunu değerlendirmede TT skorunun kullanılabileceği belirtilmiştir. Kolorektal karsinomlarda TT'nin prognostik anlamlılığı çok sayıda çalışma sonucu ortaya konulmasına karşın TT'nin özofagus, pankreas, meme, akciğer, baş ve boyun gibi diğer karsinom türlerinde de prognostik değerini ortaya koyan daha az sayıda da olsa çalışmalar mevcuttur(6).

TT değerlendirmesinde tomurcuklanmanın en yüksek olduğu alanın seçilmesi önerilmektedir(3). Ayrıca kolorektal kanserlere dair önceki çalışmalarda intratümöral ve peritümöral tomurcuklanmanın prognoz üzerinde aynı etkiye sahip ve birbirleriyle yüksek ilişkili olduğu bildirilmiştir(127). Mesane ürotelyal tümörlerinde TT değerlendirilmesinde intratümöral ve peritümöral alan konusunda literatürde net bir ayrım olmaması, değerlendirme sırasında TUR materyallerinde farkın her zaman net olmaması ve aralarındaki sınırın belirsiz olması sebebiyle TT topografik alandan bağımsız(intratümöral/peritümöral) olarak en yoğun alan primer odak seçilerek değerlendirilmiştir. Kolorektal karsinomlar dışında diğer tümörlere dair hem retrospektif çok merkezli hem de prospektif randomize klinik çalışmalarda TT'nin spesifik standardize skorlama sistemi yoktur. Mesane ürotelyal karsinomlarında ise TT'yi değerlendiren kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Ürotelyal karsinomlarda TT'yi inceleyen ilk çalışma olduğu ifade edilen literatürde, Fukumoto ve arkadaşları tarafından mesane KİGÜK'lerde TT H&E boyalı kesitlerde değerlendirilmiş, ardından ROC eğrisine göre cut-off 10 kabul edilerek 10 ve üzeri olan olgular TT pozitif, diğer olgular negatif olarak kabul edilmiştir(5). Soriano ve arkadaşları ise KİÜK'lerde 106 radikal sistektomi materyalini inceleyerek TT'yi prognostik açıdan Pansitokeratin antikoru ile boyalı preparatlarda değerlendirmişler ve ROC eğrisine göre cut-off (eşik) değeri 14 olarak hastaları düşük skor ve yüksek skor TT olarak sınıflandırmışlar(6). Carles X. Raventós ve arkadaşları 168 hastaya ait TUR materyalinde pT1 ürotelyal karsinom olgularını değerlendirirken ROC analizine bağlı eşik değerini 6 olarak kabul etmiştir(102). Bizim çalışmamızda ilk olarak primer, non-primer ve tüm hastalar grubunda, mortalite değişkenine bağlı TT bulgularına göre bir cut-off oluşturabilmek için ROC curve testine başvuruldu. Yapılan analiz sonucunda TT cut-off değerleri sırasıyla primer grupta >10 (% 37,5 sensitive (duyarlılık)); non-primer grupta >2 (100 sensitive (duyarlılık)); tüm hasta grubunda ise >9 olması (% 37,5 sensitive (duyarlılık)) tespit edildi. Sensitivite(testin duyarlılığı) oranındaki düşüklük sebebiyle TT değerlendirmesi ITBCC'ye göre skorlanarak yapıldı.

Çalışmamızda tümör tomurcuklanması hastaların % 86,2 (n=94)'sinde mevcuttu. Tümör tomurcuklanması saptanan hastalarda ortalama tümör tomurcuklanması $9,8 \pm 12,8$ olarak bulundu. Tümör tomurcuklanması tespit edilen hastalardaki dağılım ise sırasıyla % 44,7 'sinde düşük skor, % 33,0 'ünde orta skor ve % 22,3'ünde ise yüksek skor şeklinde idi. Literatürde bulunan çalışmalarda ürotelyal karsinomlarda TT skorlaması ROC curve testine bağlı eşik değerler ile hesaplandığından bu oranlar karşılaştırılmadı(5,6,102). Ayrıca tomurcuk olmayan hastalar bu çalışmaların hepsinde düşük skor grubuna dahil edildiğinden tomurcuk olmayanlara dair veri bulunamamıştır. Literatürde TT'nin yaş ve cinsiyete bağlı dağılımına dair bir veri bulunamamış, çalışmamızda ise erkek hastalarda kadın hastalara göre tümör tomurcuklanmasının daha yüksek olduğu tespit edildi. Fukumoto ve arkadaşlarının çalışmasında TT'nin büyük ölçüde pT1 alt evrelemesi ile ilişkisi olduğu ve tümör nüksü, progresyonu için öngörücü bir parametre olduğu ifade edilmiştir(5). Ayrıca KIÜK'lerde TT'yi değerlendiren Lorenzo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada patolojik evre ile yüksek skorlu TT arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(6) Bizim serimizde de benzer şekilde tümör tomurcuklanması yüksek olan hastalarda, tümör tomurcuklanması düşük ve orta grupta yer alanlara göre derin lamina propria invazyonu oranı daha yüksek idi. Fukumoto ve arkadaşları tarafından TT'nin evre progresyonu için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir(5). Carles ve arkadaşları benzer şekilde TT'nin progresyon için risk faktörü olduğunu, ayrıca eşlik eden İSÜK varlığında bu riski daha da artırdığını ortaya koymuşlar(102). Lorenzo ve arkadaşlarının KIÜK'lerde değerlendirmeleri sonucu ise TT'nin mortaliteyi artırdığı şeklindeydi(6). Şeker ve arkadaşlarının KIÜK'leri değerlendirdiği çalışmada nüksüz sağkalımın TT ve diğer negatif prognostik faktörlerle(LVİ, ileri pT evresi lenf nodu metastazı) anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(113). Çalışmamızda ise literatürle örtüşecek şekilde TT yüksek olan hastalarda, TT düşük ve orta düzey olanlara göre ortalama sağkalımın anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı. Fukumoto BCG tedavisi almış hastalardaki analizinde TT'yi pT1 alt evreleme ve LVİ ile önemli ölçüde ilişkili bulmuş fakat progresyonu için TT ile ilişkilendirememiştir(5). Carles ve arkadaşları ise BCG tedavisi almayan hastalarda progresyon için tek öngörücü değişkenlerin TT ve lamina propria invazyon derinliğinin alt evrelemesi olduğunu tespit etmiştir(102). Bizim çalışmamızda BCG tedavisi alanlarda TT yüksek olanların ortalama sağkalım süreleri, diğer gruplara göre daha anlamlı olarak düşük bulundu fakat progresyon ve nüks gelişim süreleri ile TT grupları arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi. Bu durum hastaların BCG tedavi protokollerine tolerans ve/veya uyumu ile ilişkili olabilir. Mortalite ilişkisine baktığımızda tek değişkenli analizde TT yüksek skorunun düşük skor TT'ye göre 6,25 kat, çok değişkenli analizde ise 11,58 kat mortaliteye

etkisi olduğu saptandı. Bu da TT skoru yüksek olanların ortalama sağkalımlarının kısa olduğunu destekler nitelikteydi(6)

Primer grupta TT skoru yüksek olan hastalarda subtip varlığı, TT düşük ve orta skor grubunda olan hastalara göre daha yüksek gözlemlendi. Mikropapiller, sarkomatoid subtip gibi agresif tümörlerde bu davranışa migrasyon, invazyon kapasitesi yüksekliği ve apoptozise direnç gibi özelliklerin varlığı sebep olduğu düşünülecek olursa, Epitelyal-Mezenkimal geçişin bir sonucu olduğu düşünülen TT'nin bu subtiplerde daha yüksek olması beklenebilir(105,106). Çalışmamızda genel hasta grubunda olduğu gibi primer grupta da derin lamina propria invazyonu TT yüksek skor olanlarda, düşük ve orta skor olan hastalara göre anlamlı daha sık gözlemlendi ve literatüre benzer saptandı. Kolorektal karsinomlarda ve mesane ürotelyal karsinoma dair iki çalışmada LVİ TT ile ilişkili olarak bildirilmiştir(5,102,126). Çalışmamızda primer gruptaki hastaların LVİ, eşlik eden İSÜK varlığı, multifokalite ve TİL ile TT skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu durum LVİ bulunan hasta sayısının az oluşu (4 hasta) ile ilgili olabilir. KİÜK'lerde TT'nin mortalite, hastalıksız ve genel sağkalım üzerine negatif prognostik olduğunu ortaya koyan çalışmalar literatürde mevcuttur(6,113). Primer grupta yer alan hastalarda TT yüksek skor olanların ortalama sağkalım süreleri, tümör tomurcuklanması düşük ve orta skor olanlara göre literatüre benzer şekilde daha düşük bulundu. Fukumoto ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hem pT1 tümörlerde hem de BCG tedavisi almış tüm KİGÜK(pTa tümörler de dahil) 'lerde TT progresyon açısından bağımsız prognostik olarak tanımlamıştır(5). Bizim çalışmamızda TT ile progresyon ve nüks gelişimi arasında ise anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Bunun sebebi çalışmaya pT1 alt grubunun dahil edilmiş olması olabilir.

Non-primer gruba ait verilere bakıldığında TT yüksek skor olguların düşük ve orta skor olanlara göre ortalama sağkalım sürelerinin primer gruba benzer şekilde daha düşük olduğu saptandı. Literatürde TUR materyallerinde değerlendirilen TT çalışmaları az sayıda mevcut olup olgular nüks ve primer ayırt edilmeden değerlendirilmiştir. Bu nedenle non-primer gruba ait verileri karşılaştıracak literatür bilgileri elde edilemedi. Ayrıca bu grupta olgu sayısı az olduğundan bilgilerin güvenilirliği açısından daha geniş vaka serilerine ihtiyaç olduğu düşünüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Nüks ve progresyonları ile heterojen bir klinik davranış yelpazesine sahip olan mesanenin KİGÜK olgularının klinikopatolojik yönetim algoritması için çeşitli öneriler ve risk sınıflamaları güncelliğini korumaktadır. Örneğin Avrupa Üroloji Derneği'nin 2019 yılında güncelleyerek yayınladığı KİGÜK'lerin klinik yönetim şemasında hastalar tümör invazyon derinliği, eşlik eden İSÜKvarlığı, tümör derecesi gibi patolojik parametrelerin de yer aldığı sistemle skorlanarak bir nüks ve progresyon puanı oluşturulması önerilmiş ve ona göre takip ve/veya tedavi önerileri belirlenmiştir(98). Sistektominin geciktirilmesi sağkalımda azalmaya sebep olsa da kendisi de belirli oranlarda morbidite ve mortaliteyi artıran bir tedavi prosedürüdür(102). Bu nedenle hastaların tedavi seçiminin en uygun parametrelerle en doğru şekilde yapılması oldukça önemlidir ve yeni klinik ve patolojik parametrelere ihtiyaç mevcuttur. Literatürde TT'nin kolon başta olmak üzere meme, akciğer, pankreas gibi birçok organa ait tümörde kötü prognoz ve kısa sağkalım ilişkileri mevcuttur. Mesane ürotelyal karsinomlarında TT ile ilgili literatürde az sayıda çalışma olmasına rağmen hem diğer prognostik faktörlerle hem de nüks, progresyon ve mortalite ile anlamlı ilişkileri saptanmıştır(5,6,102,113). Bu nedenle bu grup tümörlerde TT yüksek riskli olguların seçiminde uygun tedavinin planlanmasında yardımcı bir parametre olabilir. Çalışmamızda TT yüksek skor varlığının hem tek başına hem de derin lamina propria invazyonu ile ilişkili olarak ortalama sağkalım üzerine negatif etkisinin anlamlı olduğu bulundu. Literatürde nüks ve progresyonla ilgili de anlamlı ilişki bildirilmesine karşın bizim çalışmamızda elde edilemedi. Bu bazı hastaların klinik takibinin olmaması veya yetersiz olması, tedaviye uyumsuzluk veya diğer bireysel faktörler ile ilişkili olabilir ve bu da ROC curve analizinin sensitivitesini etkilemiş olabilir. Ayrıca derin lamina propria invazyonu varlığının tek başına ortalama sağ kalım üzerine negatif etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da bu parametrenin prognostik açıdan raporlamaya dahil edilebileceğini düşündürmekteydi. Gelecekte özellikle TUR materyallerine ait raporlamada bu parametrelerin bulunması KİGÜK'lerin tedavi ve takip algoritmasına katkı sunabilir fakat bunun için daha geniş serilere, klinik tedavi ve takip basamaklarını da kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın zorluğu ise TUR materyallerinin doğası gereği koter artefatları içermesi, yatış bozuklukları ve tanjansiyel kesit varlığı gibi durumların TT değerlendirme güçlüğü oluşturmasıydı.

7. KAYNAKLAR

1. Millis SZ, Bryant D, Basu G, Bender R, Vranic S, Gatalica Z, vd. Molecular profiling of infiltrating urothelial carcinoma of bladder and nonbladder origin. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(1):e37-49.
2. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part B: prostate and bladder tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):106-19.
3. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, vd. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol*. 2017;30(9):1299-311.
4. Zlobec I, Lugli A. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget. *Oncotarget*. 2010;1(7):651.
5. Fukumoto K, Kikuchi E, Mikami S, Ogiwara K, Matsumoto K, Miyajima A, vd. Tumor budding, a novel prognostic indicator for predicting stage progression in T1 bladder cancers. *Cancer Sci*. 2016;107(9):1338-44.
6. Soriano LL, Jurado GO, Moreno JLP, Castillo SV, Girón SH, Moreno IS, vd. Tumor budding: prognostic value in muscle-invasive bladder cancer. *Urology*. 2019;130:93-8.
7. Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, vd. EAU-ESMO Consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer—an international collaborative multistakeholder effort†: under the auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees. *Eur Urol*. 2020;77(2):223-50.
8. Sadler TW. *Langman's medical embryology*. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia 2018.
9. Mills S. *Histology for pathologists*. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia 2019.
10. Sadler T. Urogenital system. *Langman's Medical Embryology* ed 13, Wolters Kluwer Philadelphia. 2015;
11. Moore KL, Dalley AF. *Clinically oriented anatomy*. Wolters kluwer india Pvt Ltd; Philadelphia 2018.
12. Hansen JT. *Netter's Clinical Anatomy-E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2021.
13. Fletcher T, Bradley WE. Neuroanatomy of the bladder-urethra. *J Urol*. 1978;119(2):153-60.
14. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney J, Myers JL. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2017.
15. Paner GP, Shen SS, Lapetino S, Venkataraman G, Barkan GA, Quek ML, vd. Diagnostic utility of antibody to smoothelin in the distinction of muscularis propria from muscularis mucosae of the urinary bladder: a potential ancillary tool in the pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(1):91-8.
16. Mills SE, Greenson JK, Hornick JL, Longacre TA, Reuter VE. *Sternberg's diagnostic surgical pathology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
17. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, vd. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
18. Tsuzuki T, Comp  rat EM, Netto GJ.et al., editors. Chapter:3. Tumours of the urinary tract. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. . (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8). <https://publications.iarc.fr>. İçinde.
19. Rozanec JJ, Secin FP. [Epidemiology, etiology and prevention of bladder cancer.]. *Arch Esp Urol*. Aralık 2020;73(10):872—878.

20. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ 2017. <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html>
21. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30.
22. Dy GW, Gore JL, Forouzanfar MH, Naghavi M, Fitzmaurice C. Global burden of urologic cancers, 1990–2013. *Eur Urol.* 2017;71(3):437-46.
23. Auerbach O, Garfinkel L. Histologic changes in the urinary bladder in relation to cigarette smoking and use of artificial sweeteners. *Cancer.* 1989;64(5):983-7.
24. Besaratinia A, Tommasi S. Genotoxicity of tobacco smoke-derived aromatic amines and bladder cancer: current state of knowledge and future research directions. *FASEB J.* 2013;27(6):2090-100.
25. Brennan P, Bogillot O, Greiser E, Chang-Claude J, Wahrendorf J, Cordier S, vd. The contribution of cigarette smoking to bladder cancer in women (pooled European data). *Cancer Causes Control.* 2001;12(5):411-7.
26. Pitard A, Brennan P, Clavel J, Greiser E, Lopez-Abente G, Chang-Claude J, vd. Cigar, pipe, and cigarette smoking and bladder cancer risk in European men. *Cancer Causes Control.* 2001;12(6):551-6.
27. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer.* 2000;89(3):630-9.
28. Rink M, Crivelli JJ, Shariat SF, Chun FK, Messing EM, Soloway MS. Smoking and bladder cancer: a systematic review of risk and outcomes. *Eur Urol Focus.* 2015;1(1):17-27.
29. Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *İçinde Wiley Online Library;* 1997. s. 291-8.
30. Mink PJ, Alexander DD, Barraj LM, Kelsh MA, Tsuji JS. Low-level arsenic exposure in drinking water and bladder cancer: a review and meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008;52(3):299-310.
31. Christoforidou EP, Riza E, Kales SN, Hadjistavrou K, Stolidi M, Kastania AN, vd. Bladder cancer and arsenic through drinking water: a systematic review of epidemiologic evidence. *J Environ Sci Health Part A.* 2013;48(14):1764-75.
32. Pasin E, Josephson DY, Mitra AP, Cote RJ, Stein JP. Superficial bladder cancer: an update on etiology, molecular development, classification, and natural history. *Rev Urol.* 2008;10(1):31.
33. Thériault G, Cordier S, Tremblay C, Gingras S. Bladder Cancer In The Aluminium Industry. *The Lancet.* 1984;323(8383):947-50.
34. Dobruch J, Daneshmand S, Fisch M, Lotan Y, Noon AP, Resnick MJ, vd. Gender and bladder cancer: a collaborative review of etiology, biology, and outcomes. *Eur Urol.* 2016;69(2):300-10.
35. Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol Nephrol.* 2008;42(sup218):79-84.
36. Yu Z, Yue W, Jiuzhi L, Youtao J, Guofei Z, Wenbin G. The risk of bladder cancer in patients with urinary calculi: a meta-analysis. *Urolithiasis.* 2018;46(6):573-9.
37. Michaud DS. Chronic inflammation and bladder cancer. *Elsevier;* 2007. s. 260-8.
38. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract.* 2002;10(6):311-22.
39. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Savoldelli R, Franceschi S. Genital and urinary tract diseases and bladder cancer. *Cancer Res.* 1991;51(2):629-31.
40. Kjaer S, Knudsen J, Sørensen B, Jensen OM. The Copenhagen case-control study of bladder cancer V. Review of the role of urinary-tract infection. *Acta Oncol.* 1989;28(5):631-6.
41. Ho CH, Sung KC, Lim SW, Liao CH, Liang FW, Wang JJ, vd. Chronic indwelling urinary catheter increase the risk of bladder cancer, even in patients without spinal cord injury. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(43).

42. Kaufman JM, Fam B, Jacobs SC, Gabilondo F, Yalla S, Kane JP, vd. Bladder cancer and squamous metaplasia in spinal cord injury patients. *J Urol*. 1977;118(6):967-71.
43. McCredie M, Stewart J, Ford JM, MacLennan R. Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. *Br J Urol*. 1983;55(2):220-4.
44. Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med*. 1985;313(5):292-5.
45. Daugherty SE, Pfeiffer RM, Sigurdson AJ, Hayes RB, Leitzmann M, Schatzkin A, vd. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and bladder cancer: a pooled analysis. *Am J Epidemiol*. 2011;173(7):721-30.
46. Pearson RM, Soloway MS. Does cyclophosphamide induce bladder cancer? *Urology*. 1978;11(5):437-47.
47. Vlaovic P, Jewett M. Cyclophosphamide-induced bladder cancer. *Can J Urol*. 1999;6(2):745-8.
48. Kim HS. Etiology (Risk Factors for Bladder Cancer). İçinde: *Bladder Cancer*. Elsevier; 2018. s. 21-32.
49. Chou WH, McGregor B, Schmidt A, Carvalho FL, Hirsch MS, Chang SL, vd. Cyclophosphamide-associated bladder cancers and considerations for survivorship care: A systematic review. İçinde Elsevier; 2021. s. 678-85.
50. Brinkman M, Zeegers MP. Nutrition, total fluid and bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol*. 2008;42(sup218):25-36.
51. Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, vd. Drinking water source and chlorination byproducts I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology*. 1998;21-8.
52. Villanueva CM, Fernandez F, Malats N, Grimalt JO, Kogevinas M. Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(3):166-73.
53. Abern MR, Dude AM, Tsivian M, Coogan CL. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. İçinde Elsevier; 2013. s. 1628-34.
54. Chandrasekar T, Erlich A, Zlotta AR. Molecular characterization of bladder cancer. *Curr Urol Rep*. 2018;19(12):1-8.
55. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book. Elsevier Health Sciences; 2011.
56. Bostwick DG, Cheng L. Urologic surgical pathology. Elsevier Health Sciences; 2008.
57. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK, 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.
58. Reis LO, Taheri D, Chaux A, Guner G, Rodriguez M, Bivalacqua TJ, vd. Significance of a minor high-grade component in a low-grade noninvasive papillary urothelial carcinoma of bladder. *Hum Pathol*. 2016;47(1):20-5.
59. Jaworski D, Szyłberg Ł, Gzil A, Stawinski P, Kasperska A, Marszałek A. Diagnostic difficulties in cases of papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, urothelial proliferation of uncertain malignant potential, urothelial dysplasia and urothelial papilloma: A review of current literature. *Ann Diagn Pathol*. 2019;40:182-8.
60. McKenney JK, Amin MB, Young RH. Urothelial (transitional cell) papilloma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 26 cases. *Mod Pathol*. 2003;16(7):623-9.
61. Sung M, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R, Cheng L. Natural history of urothelial inverted papilloma. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc*. 2006;107(11):2622-7.
62. El Bote H, Atik S, Fares R, Hage E. Inverted papilloma of the bladder: a rare benign tumor: a case report. *Pan Afr Med J*. 2017;26:204-204.

63. Limaïem F, Pandey J, Leslie SW. Inverted Urothelial Papilloma. İçinde: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021.
64. Ho H, Chen Y, Tan P, Wang M, Lau W, Cheng C. Inverted papilloma of urinary bladder: is long-term cystoscopic surveillance needed? A single center's experience. *Urology*. 2006;68(2):333-6.
65. Picozzi S, Casellato S, Bozzini G, Ratti D, Macchi A, Rubino B, vd. Inverted papilloma of the bladder: a review and an analysis of the recent literature of 365 patients. Elsevier; 2013. s. 1584-90.
66. Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, Grignon DJ, Montironi R, vd. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *Eur Urol*. 2013;63(1):16-35.
67. Amin MB, 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.
68. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Busch C, Johansson SL. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol*. 1999;162(3 Part 1):702-7.
69. Cordes I, Kluth M, Zygis D, Rink M, Chun F, Eichelberg C, vd. PTEN deletions are related to disease progression and unfavourable prognosis in early bladder cancer. *Histopathology*. 2013;63(5):670-7.
70. van Rhijn BW, Lurkin I, Radvanyi F, Kirkels WJ, van der Kwast TH, Zwarthoff EC. The fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutation is a strong indicator of superficial bladder cancer with low recurrence rate. *Cancer Res*. 2001;61(4):1265-8.
71. Mai KT, Flood TA, Williams P, Kos Z, Belanger EC. Mixed low-and high-grade papillary urothelial carcinoma: histopathogenetic and clinical significance. *Virchows Arch*. 2013;463(4):575-81.
72. May M, Brookman-Amis S, Roigas J, Hartmann A, Störkel S, Kristiansen G, vd. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol*. 2010;57(5):850-8.
73. Akhtar M, Al-Bozom IA, Ben Gashir M, Taha NM, Rashid S, Al-Nabet AD. Urothelial carcinoma in situ (CIS): New insights. *Adv Anat Pathol*. 2019;26(5):313-9.
74. Compérat E, Jacquet SF, Varinot J, Conort P, Roupret M, Chartier-Kastler E, vd. Different subtypes of carcinoma in situ of the bladder do not have a different prognosis. *Virchows Arch*. 2013;462(3):343-8.
75. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Leibovich BC, Egan KS, Spotts BE, vd. Survival of patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc*. 1999;85(11):2469-74.
76. Prasad SM, DeCastro GJ, Steinberg GD. Urothelial carcinoma of the bladder: definition, treatment and future efforts. *Nat Rev Urol*. 2011;8(11):631-42.
77. Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol*. 2006;37(11):1371-88.
78. Holmäng S, Johansson SL. The nested variant of transitional cell carcinoma-a rare neoplasm with poor prognosis. *Scand J Urol Nephrol*. 2001;35(2):102-5.
79. Wasco MJ, Daignault S, Bradley D, Shah RB. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Hum Pathol*. 2010;41(2):163-71.
80. Ro JY, Shen SS, Lee HI, Hong EK, Lee YH, Cho NH, vd. Plasmacytoid transitional cell carcinoma of urinary bladder: a clinicopathologic study of 9 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(5):752-7.
81. Lopez Beltran A, Montironi R, Cheng L. Microcystic urothelial carcinoma: morphology, immunohistochemistry and clinical behaviour. *Histopathology*. 2014;64(6):872-9.
82. Sanfrancesco J, McKenney JK, Leivo MZ, Gupta S, Elson P, Hansel DE. Sarcomatoid urothelial carcinoma of the bladder: analysis of 28 cases with emphasis on clinicopathologic features and markers of epithelial-to-mesenchymal transition. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(6):543-51.

83. Wang J, Wang FW, LaGrange CA, Hemstreet III GP, Kessinger A. Clinical features of sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma) of the urinary bladder: analysis of 221 cases. *Sarcoma*. 2010;2010.
84. Lopez-Beltran A, Amin MB, Oliveira PS, Montironi R, Algaba F, McKenney JK, vd. Urothelial carcinoma of the bladder, lipid cell variant: clinicopathologic findings and LOH analysis. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):371-6.
85. Mai KT, Bateman J, Djordjevic B, Flood TA, Belanger EC. Clear cell urothelial carcinoma: A study of 10 cases and meta-analysis of the entity. Evidence of mesonephric differentiation. *Int J Surg Pathol*. 2017;25(1):18-25.
86. Baydar D, Amin MB, Epstein JI. Osteoclast-rich undifferentiated carcinomas of the urinary tract. *Mod Pathol*. 2006;19(2):161-71.
87. Takahara T, Murase Y, Tsuzuki T. Urothelial carcinoma: variant histology, molecular subtyping, and immunophenotyping significant for treatment outcomes. *Pathology (Phila)*. 2021;53(1):56-66.
88. Kim SP, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Weight CJ, Thapa P, vd. The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Urol*. 2012;188(2):405-9.
89. Akdaş A, Türkeri L. The impact of squamous metaplasia in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol*. 1991;23(4):333-6.
90. Anderström C, Johansson S, Nilsson S. The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumors. *J Urol*. 1980;124(1):23-6.
91. Epstein JI, Reuter VE, Amin MB: Mesane Biyopsilerinin Yorumu-Biyopsi Yorumları Serisi (2. baskı) (Çev. DE Baydar). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2016:14-170.
92. van de Putte EEF, Otto W, Hartmann A, Bertz S, Mayr R, Bründl J, vd. Metric substage according to micro and extensive lamina propria invasion improves prognostics in T1 bladder cancer. *İçinde Elsevier*; 2018. s. 361-e7.
93. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, Fleshner NE, van Leenders GJ, Bostrom PJ, vd. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol*. 2012;61(2):378-84.
94. Tilki D, Reich O, Karakiewicz PI, Novara G, Kassouf W, Ergün S, vd. Validation of the AJCC TNM substaging of pT2 bladder cancer: deep muscle invasion is associated with significantly worse outcome. *Eur Urol*. 2010;58(1):112-7.
95. Bochner BH, Hansel DE, Efstathiou JA, et Al. Urinary Bladder. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017.
96. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (8th ed). Chicago, Springer, 2017:757.
97. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J, vd. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). 2011; update. *Eur Uro*
98. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, vd. European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ)-2019 update. *Eur Urol*. 2019;76(5):639-57.
99. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*. 2000;164(3 Part 1):685-9.
100. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, vd. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2014;66(6):1065-77.
101. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjödaahl G, Robertson AG, Seiler R, vd. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2020;77(4):420-33.

102. Busquets CXR, Semidey ME, Palacio FL, Puig AC, Olivar AA, Ramirez IMDT, vd. Is Tumor Budding a New Predictor for Early Cystectomy in pT1 High-Grade Bladder Cancer? *Urol Int.* 2022;106(2):154-62.
103. Imai T. The growth of human carcinoma: a morphological analysis. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 1954;45(30).
104. Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M. Prognostic value of tumor “budding” in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(7):627-35.
105. Karamitopoulou E. Tumor budding cells, cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition-type cells in pancreatic cancer. *Front Oncol.* 2013;2:209.
106. Eckstein M, Kimmel C, Bruendl J, Weber F, Denzinger S, Gierth M, vd. Tumor budding correlates with tumor invasiveness and predicts worse survival in pT1 non-muscle-invasive bladder cancer. *Sci Rep.* 2021;11(1):1-9.
107. Rouanne M, Betari R, Radulescu C, Goubar A, Signolle N, Neuzillet Y, vd. Stromal lymphocyte infiltration is associated with tumour invasion depth but is not prognostic in high-grade T1 bladder cancer. *Eur J Cancer.* 2019;108:111-9.
108. Bertz S, Denzinger S, Otto W, Wieland WF, Stoehr R, Hofstaedter F, vd. Substaging by estimating the size of invasive tumour can improve risk stratification in pT1 urothelial bladder cancer—evaluation of a large hospital-based single-centre series. *Histopathology.* 2011;59(4):722-32.
109. Liu K, Zhao K, Wang L, Sun E. The prognostic values of tumor-infiltrating neutrophils, lymphocytes and neutrophil/lymphocyte rates in bladder urothelial cancer. *Pathol-Res Pract.* 2018;214(8):1074-80.
110. Lipponen P, Eskelinen M, Jauhiainen K, Harju E, Terho R. Tumour infiltrating lymphocytes as an independent prognostic factor in transitional cell bladder cancer. *Eur J Cancer.* 1993;29(1):69-75.
111. Jemal A. Cancer statistics. *Ca-Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
112. Yun SJ, Kim WJ. Role of the epithelial-mesenchymal transition in bladder cancer: from prognosis to therapeutic target. *Korean J Urol.* 2013;54(10):645-50.
113. Seker NS, Tekin E, Özen A, Can C, Colak E, Acikalin MF. Prognostic significance of tumor budding in muscle invasive urothelial carcinomas of the urinary bladder. *Ann Diagn Pathol.* 2021;54:151786.
114. Malats N, Real FX. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Clin.* 2015;29(2):177-89.
115. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of bladder cancer. *Med Sci.* 2020;8(1):15.
116. Mari A, Kimura S, Foerster B, Abufaraj M, d’Andrea D, Hassler M, vd. A systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. *BJU Int.* 2019;123(1):11-21.
117. Monteiro LL, Witjes JA, Agarwal PK, Anderson CB, Bivalacqua TJ, Bochner BH, vd. ICUD-SIU International Consultation on Bladder Cancer 2017: management of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol.* 2019;37(1):51-60.
118. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodriguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol.* 2000;164(3 Part 1):680-4.
119. Sylvester RJ, Van Der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, vd. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49(3):466-77.
120. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F, vd. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol.* 2012;62(1):118-25.

121. Jozwicki W, Domaniewski J, Skok Z, Wolski Z, Domanowska E, Jozwicka G. Usefulness of histologic homogeneity estimation of muscle-invasive urinary bladder cancer in an individual prognosis: a mapping study. *Urology*. 2005;66(5):1122-6.
122. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, Kunju LP, Kinnaman M, Braun T, vd. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology*. 2007;70(1):69-74.
123. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):643-50.
124. Sharma P, Shen Y, Wen S, Yamada S, Jungbluth AA, Gnjatic S, vd. CD8 tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(10):3967-72.
125. Van Den Bosch S, Witjes JA. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol*. 2011;60(3):493-500.
126. Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colorectal cancer—ready for diagnostic practice? *Hum Pathol*. 2016;47(1):4-19.
127. Lugli A, Vlahjic T, Giger O, Karamitopoulou E, Patsouris ES, Peros G, vd. Intratumoral budding as a potential parameter of tumor progression in mismatch repair-proficient and mismatch repair-deficient colorectal cancer patients. *Hum Pathol*. 2011;42(12):1833-40.

