

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİNDE 1992-2000 YILLARI
ARASINDA MESANE KANSERİ TANISI ALAN
OLGULARIN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE
BAZI İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
YÖNTEMLERLE PROGNOZ İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

138693

**Dr. Hasan GÖKÇE
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

138693

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Bülent MIZRAK**

**T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM KURULU
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

MALATYA-2003

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİNDE 1992-2000 YILLARI
ARASINDA MESANE KANSERİ TANISI ALAN
OLGULARIN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE
BAZI İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
YÖNTEMLERLE PROGNOZ İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hasan GÖKÇE
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Bülent MIZRAK**

Bu tez İnönü Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2002-22 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇİNDEKİLER.....	i
TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ii
RESİMLER DİZİNİ.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Embriyoloji.....	2
Anatomi ve Histoloji.....	3
Epidemiyoloji.....	5
Mesane Tümörlerinin Sınıflandırması (WHO-1999).....	6
Mesane Tümörlerinde Prognozu Etkileyen Faktörler.....	7
Tedavi.....	17
GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA.....	44
SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	49
ÖZET.....	50
SUMMARY.....	52
KAYNAKLAR.....	54

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Mesane Ürotelyal Karsinomlarının Evreleme Sistemleri.....	8
Şekil 1. Mesane Tümörlerinde Evreleme Şeması.....	9
Tablo 2. Ürotelyal Kanserlerde Farklı Dereceleme Sistemlerinin Karşılaştırması.....	9
Tablo 3. Mesane Ürotelyal Neoplazilerinin Yaş Gruplarına Göre Tanısal Dağılımı.....	22
Tablo 4. Papiller Ürotelyal Karsinom Vakalarında Verilerin Grafikselle Görünümü.....	29
Tablo 5. İnfiltratif Papiller Ürotelyal Karsinom Vakalarında Verilerin Grafikselle Görünümü.....	31
Tablo 6. İnfiltratif Nonpapiller Ürotelyal Karsinom Vakalarında Verilerin Grafikselle Dağılımı.....	37
Tablo 7. İndiferansiyel Kanser Vakalarında Verilerin Grafikselle Dağılımı.....	41
Tablo 8-A. Ki-Kare Testi (Test Sonuçları).....	42
Tablo 8-B. LSD Testi (Çoklu KarşılaŐtırma).....	43

RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Resim 1.Kontrol Kesitinde, Normal Ürotelyumda, Yüzeyle ve Von Brunn Adacıklarında, p27 ile Uniform, Orta Yoğunlukta Boyanma (B03.1293, p27x100).....	20
Resim 2. Düşük Malignite Potansiyelli Ürotelyal Neoplazi (B00.1597,H&E x100).....	22
Resim 3. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece I (B94.643, H&Ex40).....	23
Resim 4. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece I (B98.1343, H&Ex40).....	24
Resim 5. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece I (B98.2039, p27x100).....	24
Resim 6. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece I (B98.1343, Ki-67x100).....	25
Resim 7. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece II (B00.83, H&Ex100).....	25
Resim 8. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece II (B00.83, Ki-67x100).....	26
Resim 9. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece II (B00.83, p27x100). Resim 10 ile Aynı Alan.....	26
Resim 10. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece II (B00.83, Ki-67x100). Resim 9 ile Aynı Alan.....	27
Resim 11. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece II (B98.4068, H&Ex100). Resim 12 ve 13 ile Aynı Alan.....	27
Resim 12. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece II (B98.4068, p27x100). Resim 11 ve 13 ile Aynı Alan.....	28
Resim 13. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece II (B98.4068, Ki-67x100). Resim 11 ve 13 ile Aynı Alan.....	28
Resim 14. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece II (B00.4142, p27x100).....	29
Resim 15. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece III (B00.1670, H&Ex100).....	30
Resim 16. İnfiltratif Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece III: Lamina Propria İnvazyonu (B00.1670, H&Ex100).....	31
Resim 17. İnfiltratif Nonpapiller Ürotelyal Karsinom, Derece III (B00.4208, H&Ex100).....	32
Resim 18. İnfiltratif Nonpapiller Ürotelyal Karsinom, Derece III: Muskularis Propria İnvazyonu (B00.943, H&Ex40).....	33

Resim 19. İnfiltratif Nonpapiller Ürotelyal Karsinom, Derece III: Lenfovasküler Yayılım ve Perivezikal Yağ Dokusu İnfiltrasyonu (B00.119-5, H&Ex40).....	33
Resim 20. İnfiltratif Nonpapiller Ürotelyal Karsinom, Derece III: Lenfovasküler Yayılım (B00.119-5, H&Ex40).....	34
Resim 21. İnfiltratif Nonpapiller Ürotelyal Karsinom, Derece III: Lenfovasküler Yayılım ve Perivezikal Yağ Dokusu İnfiltrasyonu (B95.2498, H&Ex40).....	34
Resim 22. Plazmasitoid Tip İnfiltratif Ürotelyal Karsinom, Derece III (B00.4675, H&Ex100).....	35
Resim 23. Plazmasitoid Tip İnfiltratif Ürotelyal Karsinom, Derece III (B00.4675, H&Ex200).....	35
Resim 24. Plazmasitoid Tip İnfiltratif Ürotelyal Karsinom, Derece III (B00.4675, p27x100).....	36
Resim 25. Plazmasitoid Tip İnfiltratif Ürotelyal Karsinom, Derece III (B00.4675, Ki-67x100).....	36
Resim 26. İnfiltratif Ürotelyal Karsinom, Derece II: Fokal Plazmositoid Diferansiyasyon Alanı (B99.1052.3D, H&EX100).....	37
Resim 27. Yassı Hücreli Karsinom (B97.3986, H&Ex40).....	38
Resim 28. Yassı Hücreli Karsinom (B97.3986, p27x40).....	39
Resim 29. Yassı Hücreli Karsinom (B97.3986, Ki-67X40).....	39
Resim 30. İndiferansiye Karsinom (B00.493, H&Ex100).....	40
Resim 31. İndiferansiye Karsinom: Osteoklast Tipi Dev Hücreler (B98.516.2F, H&Ex100).....	41

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AEC: 3-Amino-9-Ethyl Carbazole

AgNOR: Çekirdekte Organize Bölgelerin Gümüşle Boyanması

BCG: Bacillus Calmettee-Guerin

CAR: Koksaki ve Adenovirüs Reseptörü

Cdk: Siklin Bağımlı Kinaz

CK: Sitokeratin

Cox-2: Siklooksigenaz-2

EMA: Epitelyal Membran Antijen

HCG: Human Korionik Gonadotropin

H&E: Hematoksilin & Eosin

INDCA: İndiferansiye Karsinom

INPUC: İnfiltratif Nonpapiller Ürotelyal Karsinom

IPUC: İnfiltratif Papiller Ürotelyal Karsinom

LCA: Lökosit Ortak Antijeni

LELC: Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom

LMPUN: Düşük Malignite Potansiyelli Ürotelyal Neoplazi

LOH: Heterozigozite Kaybı

M: Molar

MAI: Mitotik Aktivite İndeksi

MNA-10: Ortalama Çekirdek Alanı-10

M-VAC: Metotreksat, Vinblastin, Adriamisin ve Sisplatin

NSAII: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

PCNA: Proliferatif Hücre Çekirdek Antijeni

PUC: Papiller Ürotelyal Karsinom

Rb: Retinoblastom

SCC: Yassı Hücreli Karsinom

Ta: Mukozaya Sınırlı Ürotelyal Karsinom

TCC: Değişici Epitel Karsinomu (Transizyonel Hücreli Karsinom)

TCIS: İn Situ Ürotelyal (Transizyonel Hücreli) Karsinom

TGF- β : Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta

TUR: Transüretal Rezeksiyon

T1: Epitel Altı Bağ Dokusuna İnvaze Ürotelyal Karsinom

UP: Üroplakin

WHO: Dünya Sağlık Örgütü



GİRİŞ ve AMAÇ

Mesane kanseri genitoüriner sistemde en sık görülen ve orta ve ileri yaştaki erkeklerde ikinci sıklıkta ortaya çıkan bir malignitedir [1]. Bu kanserlerde tedavi yönteminin seçimi tümörün biyolojik potansiyelinin değerlendirilmesine bağlıdır. Kas invazyonu yapma olasılığı yüksek kanserlerin önceden saptanması, hastalığın etkin tedavisinin yapılmasında çok büyük kolaylık sağlayacaktır. Mesane kanserlerinin tedavi yöneliminde tümör derecesi (grade) önemli bir ölçüt olmasına rağmen, tümör progresyon olasılığını ve hasta prognozunu saptamada kesin bir prognostik gösterge henüz saptanamamıştır.

Mesane kanserleri ampirik olarak yüzeysel ve kasa invaziv kanserler olarak iki gruba ayrılabilir. Yüzeysel ürotelyal (transizyonel hücreli) kanser terimi mukozaya sınırlı veya sadece lamina propriaya yayılım gösteren kanserler için kullanılır. Yüzeysel kanserler adjuvan kemoterapi ve transüretal rezeksiyon ile kontrol altına alınabilir (mesane koruyucu cerrahi). Kasa invaziv tümörler daha agresif tedavi gerektirir. Bu kapsamda , mesane kanserlerinin biyolojik potansiyelinin ve agresifliğinin önceden saptanması, hastaya uygulanacak tedavi yaklaşımında, takip sürelerinin belirlenmesinde ve hasta yaşam sürelerinin tahmininde büyük önem taşımaktadır. Yapılacak çalışma ile klasik patolojik parametreler yanısıra, p27 ve Ki-67 belirleyicilerinin tümör derecesi ve diğer prognostik özelliklerle uyumu araştırılacaktır.

GENEL BİLGİLER

Mesane genişleme yeteneğine sahip epitelle döşeli muskuler bir organdır. Lümeninde basınç değişikliği olmaksızın 400-500 ml idrar toplayabilir. İstemsiz bir organ olmasına rağmen miksiyonun başlatılması ve sonlandırılması istemli bir şekilde olur [2].

2.1.Embriyoloji

Kloaka, ürorektal septum ile dorsal rektum ve ventral ürogenital sinüse ayrılır. Kloakal membranın kaudale göçmesiyle, bu ürogenital sinüsten mesanenin ana taslağı ortaya çıkar. Mesanenin infraumblikal bölümü karın duvarı ile kapatılır. Mesonefrik duktusların kaudal kısmı genişleyerek ürogenital sinüsün arka tarafında orta hatta birleşir ve mesanenin trigon bölgesini oluşturur. Başlangıçta bu duktuslar trigon bölgesinin mukozası oluştursalar da, daha sonra mukoza tamamen ürogenital sinüsün endodermal epiteli ile yer değiştirir. Mesonefrik duktusların kademeli gerilemesi trigon bölgesinde üreterlerin ayrı ayrı açılımları sağlar. Embriyolojik gelişim esnasında allontois tamamen geriler, epitelle döşeli kalın bir tüp şeklindeki urakus mesane tepesinden umblikulusa uzanır. Doğumdan önce veya hemen sonra urakus geriler ve basit fibröz bir ligamente (medial umblikal ligament) dönüşür [2].

Mesane epiteli allontoisle devamlılık gösteren ürogenital sinüsün kranial kısım endoderminden köken alır. Lamina propria, muskularis propria ve adventisya splanknik mezenkimden kaynaklanır [2,3].

2.2. Anatomi ve histoloji

Erişkinde boş mesane dört köşeli ters dönmüş bir piramit şeklindedir ve fasya ile çevrenmiştir [2,3,4]. Küçük pelvisin ön-alt kısmında, periton altında yerleşmiştir. Boyun kısmı dışında pelvisin fibröadipöz dokusu içinde nispeten serbest olarak bulunmaktadır. Mesane boynu kadınlarda pubovesikal, erkeklerde puboprostatik ligamentlerle sıkıca tutturulmuştur. Mesanenin diğer alanlarının nispeten serbest olması, idrarla dolduğunda organın yukarıya doğru genişlemesine izin verir [2].

Mesanenin üst yüzeyi pelvik parietal periton ile çevrenmiştir. Mesane tabanı olarak da bilinen arka yüzey kadınlarda uterin serviks ve vajenin proksimal parçası ile, erkeklerde ise vesiküla seminalisler ve vas deferenslerle rektumdan ayrılır [2,4]. Arka anatomik komşuluklar, mesane tümörlerinin çoğunun üreteral orifislere bitişik arka duvarda ortaya çıkmasından ve invaziv tümörlerin komşu organ ve dokulara yayılım gösterebilmesinden dolayı klinik açıdan önemlidir [2,3]. Mesanenin alt-yan yüzeyleri altta, yan taraflarda ve önde levatör ani kasının fasyası ile temas halindedir. Apeks bölümü medial umbilikal ligamentin giriş bölümüdür. Dolayısıyla urakal kanserler bu alanda görülür [2].

Trigon, mesane tabanında lokalize olan ve mesane boynuna uzanım gösteren kompleks anatomik bir yapıdır. Trigonun proksimal ve yan yüzeyinde üreterler oblik olarak mesaneye girer. Bu bölgede mukozanın altındaki kas tabakası üreter duvarının longitudinal düz kas tabakası ve detrüsör kasının birleşiminden oluşur. İntramural üreter, üreter kası ile birleşen fibromuskuler bir kılıfla (Waldeyer kılıfı) çevrilidir. Fibromuskuler doku trigon bölgesinde yelpaze şeklinde detrüsör kasının içine girer ve böylece intramural üreteri mesaneye tutturur. Mesane dolduğu zaman çevredeki kasların basısıyla oblik olarak uzanan intramural üreterin lümeni kapanır ve idrarın geriye kaçıışı önlenir. Mesane boynu, arka ve alt-yan duvarların bir noktaya yöneldiği ve üretraya açılan belirginleşmiş bir alandır. Mesane boynu trigonal kas (iç longitudinal üreter kası ve Waldeyer kılıfı), detrüsör kas ve üretral kas tarafından oluşturulur. İnternal sfinkter bu alanda lokalizedir, en büyük komponentini detrüsör kasının orta sirküler tabakası oluşturur. [2,3,4]

Mesane yatağını arka tarafta erkeklerde rektum, kadınlarda vajina oluşturur. Ön ve yanlarda internal obturatör ve levatör ani kasları ile birlikte pubik kemik bulunmaktadır.

Mesane ana arteri internal iliak arterin dalı olan inferior vezikal arterdir. Umblikal arter dallarından kaynaklanan superior vezikal arterler, obturator ve inferior arterler ve kadınlarda uterin ve vajinal arterler de mesane kan dolaşımını sağlar. Mesane venleri internal iliak venlere boşalan bir venöz pleksustan oluşur. Erkeklerde bu pleksus mesane tabanını, prostat ve vezikula seminalisleri çevreler ve prostatik venöz pleksusla bağlantılıdır. Kadınlarda mesane boynunu ve uretrayı çevreler ve vajinal venöz pleksusla bağlantılıdır [2,3]. Lenfatik drenaj eksternal ve internal iliak lenf nodlarına ve mesane boynundan sakral ve ortak iliak lenf nodlarına olur [2,3,4].

Mesane hem sempatik hem de parasempatik sinirlerin oluşturduğu sinir pleksusu ile innerve olur. Sempatikler T11-L2 seviyesinden gelir ve miksiyonda rolü yoktur. Parasempatikler S2-4 seviyesinden gelir. Bu sinirler detrüör kasların kasılmasını sağlar ve dolayısıyla miksiyonda rol oynarlar. Perineal kasların ve üretradaki eksternal sfinkter kaslarının istemli olarak gevşemesiyle miksiyonun başladığına inanılmaktadır [2].

Mesane duvarı 4 tabakadan oluşur:

- a) epitel (ürotelyum)
- b) lamina propria
- c) muskularis propria
- d) adventisya veya seroza.

Ürotelyumun kalınlığı, mesanenin idrarla doluluk oranına bağlı olarak değişir. Boş mesanede ürotelyum 5 ile 8 hücreden oluşabilir. En derindeki bazal tabaka hücreleri kübik veya kolumnar şekildedir. Bazal tabakanın üstündeki hücreler düzensiz polihedral şekilli hücrelerdir. Bazı hücreler tipik olarak longitudinal çekirdek çentiğine (groove) sahiptir. Yüzeydeki lüminal hücreler büyük, bazen çift çekirdekli, geniş eosinofilik sitoplazmalı, yuvarlaklaşmış serbest yüzeyleri bulunan hücrelerdir; 'şemsiye hücreleri' olarak adlandırılır. Şemsiye hücrelerinde atipi görülebilir, displazi olarak yorumlanmamalıdır. Üç tabakadan oluşan ve 'asymmetric unit membrane' olarak adlandırılan membran yapısına sahiptir. Bu membran üroplakin ismindeki proteinlerden oluşur. Tamamen dolu mesanede epitel kalınlığı iki hücreye kadar ince olabilir. Bazalde kübik hücreler, yüzeyde kıvrımlı ve düzleşmiş hücreler bulunur. Şemsiye hücreleri belirgin değildir [3,5].

Ürotelyum lamina propriadan ince bir bazal membranla ayrılır. Lamina propria zengin vasküler bir çatı, lenfatik kanallar, duyu siniri sonlanmaları ve az sayıda elastik bant içeren bağ dokusundan oluşmuştur. Kalınlığı mesanenin boş ya da dolu olmasına göre değişkenlik gösterir. Genellikle trigon bölgesinde ve mesane boynunda daha incedir. Yüzeyel lamina propria içinde izole olarak, komplet ve inkomplet şekilde

muskularis mukozaya ait düz kas demetleri bulunabilir [3]. Muskularis mukoza tabakası mesanelerin %94'ünde mevcuttur. %3'ünde ayrı bir kas tabakası halindedir, %20'sinde birbirleri ile devamlılık göstermeyen kas demetleri olarak izlenir, %71'inde dağınık kas liflerinden oluşur [6]. Bu yüzeysel kas demetlerinin, muskularis proprianın demetleri ile karıştırılmaması gerekir. Muskularis propria ortada sirküler, içte ve dışta longitudinal uzanan, birbirleri ile daha sıkı bağlantılı kas demetlerinden oluşur. Mesanenin en dış tabakası bağ dokusu adventisyasıdır, sadece üst yüzey pelvik periton ile çevrilidir [3].

2.3. Epidemiyoloji

Mesane kanseri genitoüriner sistemde en sık görülen [7-10] ve orta-ileri yaştaki erkeklerde ikinci sıklıkta ortaya çıkan bir malignitedir [1]. Genel populasyonda erkeklerde 4. en sık, kadınlarda 10. en sık görülen maligniteyi oluşturur [11]. Erkeklerde kadınlardan, beyaz ırkta siyah ırktan daha sık görülür. Primer mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ı ürotelyal karsinom, %5'i yassı hücreli karsinom, %2'si adenokarsinom ve %3'lük kısmı diğer nadir görülen neoplazilerden oluşmaktadır [12,13]. Büyük kısmı 50 yaş üstündeki hastalarda ortaya çıkar, fakat genç erişkinler ve çocuklarda da görülebilir. Çocuklarda görülen tümörler düşük dereceli, yavaş seyirli neoplazilerdir. Fakat bu yaş grubunda nadiren agresifliği yüksek tümörler de bildirilmiştir [4].

İdrar yolu enfeksiyonu ile ilişkili semptomları takiben makroskopik ve mikroskopik hematüri en sık görülen bulgulardır. Dizüri yüksek dereceli tümörlerde daha sık görülen bir bulgudur, muhtemelen mesane duvarının tutulumunun bir sonucudur [4].

Ürotelyal karsinomlarda da, diğer kanserlerin çoğunda olduğu gibi, gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin birlikteliği söz konusudur. Çevresel faktörler arasında kimyasal maddelerin büyük öneminin olduğu düşünülmektedir. Mesane kanserleri endüstriyel alanlarda, özellikle petrokimyasal maddelerle ilişkili olarak daha sık görülmektedir. Kanser insidansını, sigara kullanımı ve arilaminlere maruziyet de artırmaktadır. Diğer çevresel faktörler anilin boyaları (özellikle benzidin ve beta naftilamin), auraminler, fenasetin ve siklofosfamidden oluşur. Schistosoma hematobium enfestasyonunun patogenetik olarak mesanede ürotelyal karsinom ve skuamöz hücreli karsinom gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [4].

2.4. Mesane Tümörlerinin Sınıflandırması (WHO-1999)

1. Mesanenin epitelyal tümörleri
 - 1.1. Benign
 - 1.1.1. Ürotelyal papillom
 - 1.1.2. Ürotelyal papillom, inverted tip
 - 1.1.3. Skuamöz hücreli papillom
 - 1.1.4. Villöz adenom
 - 1.2. Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplaziler
 - 1.3. Malign
 - 1.3.1. Ürotelyal karsinom
 - 1.3.1.1. Papiller ürotelyal karsinom
 - 1.3.1.2. İnfiltratif ürotelyal karsinom
 - 1.3.1.3. İn situ ürotelyal karsinom
 - 1.3.1.4. Atipi/displazi
 - 1.3.1.5. Ürotelyal karsinomun diğer tipleri
 - 1.3.2. Skuamöz hücreli karsinom
 - 1.3.2.1. Verrüköz karsinom
 - 1.3.3. Adenokarsinom
 - 1.3.4. Urakal karsinom
 - 1.3.5. Berrak hücreli adenokarsinom
 - 1.3.6. Küçük hücreli karsinom
 - 1.3.7. Andiferansiye karsinom
2. Epitelyal olmayan tümörler
3. Diğerleri
 - 3.1. Paragangliom
 - 3.2. Hematopoetik ve lenfoid neoplaziler
 - 3.3. Karsinosarkom
 - 3.4. Malign melanom
4. Metastatik tümörler ve sekonder yayılımlar
5. Sınıflandırılmayan tümörler

2.5. Mesane Tümörlerinde Prognozu Etkileyen Faktörler

2.5.1. Histopatolojik Özellikler

İnvazyon derinliği: Ürotelyal karsinom (değişici epitel karsinomu & TCC) ile mesane duvarının invazyon derinliği prognozu etkileyen temel faktördür. İlk kez 1946'da Jewett ve Strong tarafından tanımlanmış ve ilk evreleme sistemi buna göre düzenlenmiştir.

Tanı esnasında tümör evresi hastaya uygulanacak tedavi yaklaşımını belirlemede en önemli prognostik göstergelerden birisidir [10]. Mesane tümörlerinin evreleme sistemleri tablo 1'de görülmektedir.

Mesane tümörleri ampirik olarak yüzeysel ve kasa invazyon gösteren ürotelyal karsinom olarak ayrılmasına rağmen bu terminolojinin kullanımından vazgeçilmiştir. Yüzeysel ürotelyal karsinom terimi mukozaya sınırlı (Ta) veya sadece lamina propriaya yayılım gösteren (T1) tümörler için kullanılır ve yeni tanımlanan mesane tümörlerinin yaklaşık %75'ini oluşturur. Yüzeysel tümörler adjuvan kemoterapi ile veya adjuvan kemoterapi olmaksızın transüretral rezeksiyon (TUR) ile kontrol altına alınabilir. Kasa invaziv tümörler daha agresif tedavi gerektirir. Tanı esnasında mesane tümörlerinin yaklaşık %20'si kasa invazyon gösterir, %5'i metastaz yapmıştır. Bu tümörlerin tedavisinde daha radikal tedaviler (sistektomi, radyoterapi) gereklidir [4,6,13-18]. Mesane tümörlerinin evreleme şeması şekil 1'de görülmektedir [12].

Tümör derecesi: İlk dereceleme (grading) sistemi Broders tarafından normal ürotelyal hücrelere benzeyen diferansiye olmuş tümör hücrelerinin yüzdesine dayandırılmıştır. Günümüzdeki dereceleme sistemleri tümörün mimari yapısına bakılmaksızın sitolojik özellikleri esas alır [6].

Ürotelyal kanserlerin derecelendirmesi, tümör içindeki en yüksek dereceli alana göre yapılmalıdır [6,19,20].

Günümüzde kullanılan dereceleme sistemlerinde tümör hücrelerinin anaplazi derecesi esas alınır; şöyle ki hücresellikte artış, çekirdek kalabalıklaşması, hücrelerin polarizasyon bozukluğu, tabandan yüzeye diferansiyasyon kaybı, pleomorfizm, tümör hücre boyutunda düzensizlik, çekirdek şeklinde ve kromatin yapısında değişiklikler, dev hücrelerin varlığı ve mitotik figürler. Derece I tümörlerde hafif, derece II tümörlerde orta, derece III tümörlerde belirgin sitolojik atipi olur. Mitoz derece I tümörlerde nadirdir, derece II tümörlerde arasıra görülür, derece III tümörlerde sıklıkla

[6]. Ürotelyal neoplazilerde günümüze kadar olan dereceleme sistemlerinin karşılaştırması tablo 2’de özetlenmiştir [4,19].

Tablo 1. Mesane Ürotelyal Karsinomlarının Evreleme Sistemleri [6]

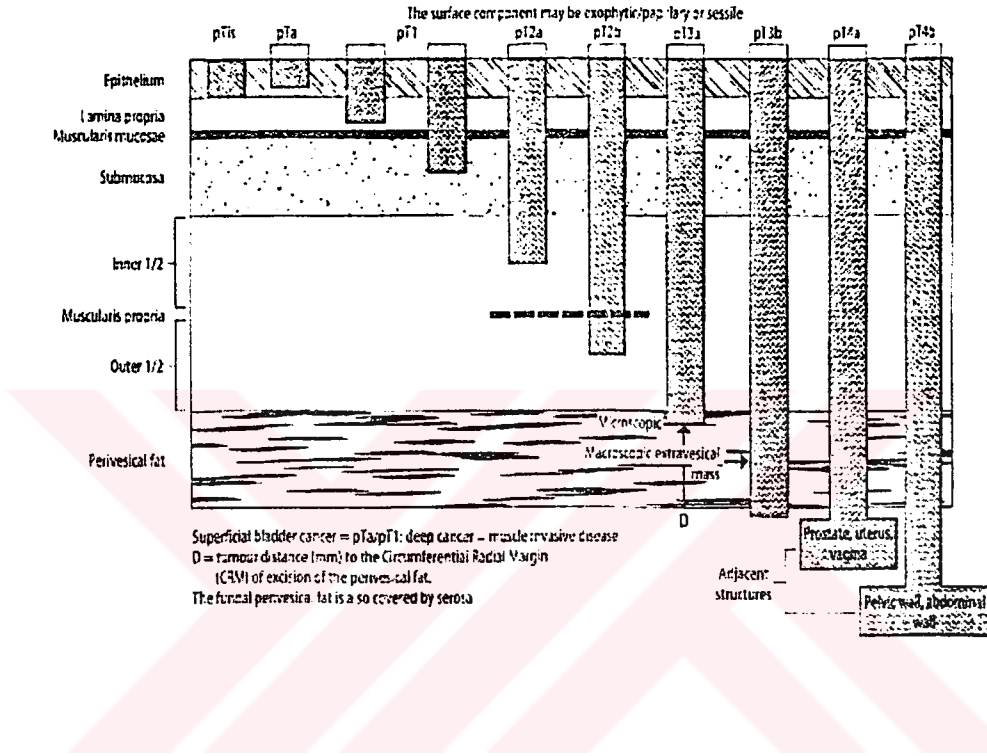
JSM	AJCC	
----	Tx	Primer tümör değerlendirilemez
----	T0	Primer tümör bulgusu yoktur
0	Tis	İn situ karsinom
0	Ta	Papiller noninvaziv karsinom
A	T1	Tümör epitel altı bağ dokusuna invazidir
B1	T2	Tümör yüzeysel kas tabakasına invazidir (iç ½)
B2	T3	Tümör derin kas tabakasına veya perivezikal yağ dokusuna invazidir
B2	T3a	Tümör derin kas tabakasına invazidir (dış ½)
C	T3b	Tümör perivezikal yağ dokusuna invazidir -Mikroskopik olarak -Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle)
D1	T4	Tümör çevre organlara yayılım gösterir
D1	T4a	Tümör prostat, uterus veya vajinaya yayılmıştır
D1	T4b	Tümör pelvik veya abdominal duvara yayılmıştır
----	NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemez
----	N0	Lenf nodu metastazı bulgusu yoktur
----	N1	2 cm veya daha küçük çapta tek lenf nodu metastazı
----	N2	2 cm’den büyük 5 cm’den küçük çapta tek lenf nodu metastazı veya hiçbiri 5 cm’yi aşmayan çok sayıda lenf nodu metastazı
----	N3	5 cm’den büyük çapta tek lenf düğümünde metastaz
	MX	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemez
	M0	Uzak metastaz yok
	M1	Uzak metastaz mevcut

JSM: Jewett-Strong (Marshall modifikasyonu) AJCC: American Joint Committee of Cancer
T: Primer tümör N: Bölgesel lenf düğümleri M: Uzak metastaz

Tümör derecesi, yüzeysel ürotelyal karsinomda hastalık ilerlemesi ve nüks için bir risk faktörüdür. Ürotelyal karsinomların yaklaşık %70’inde tümör mukozaya sınırlıdır (Ta). Bu tümörler genellikle derece I veya II’dir. %1-2’si derece III sitolojik özelliklere sahiptir. Lamina propria invazyonu (T1) genellikle daha yüksek dereceli (derece II ve III) tümörlerde görülür. Yüzeysel mesane kanserlerinde transüretral

rezeksiyon sonrası 3 ile 4 yıl içinde vakaların yaklaşık %50-60'ı nüks edecek, %10-15'i kas tabakasına invaziv olacaktır [21]. Başlangıçta evre T1 olan derece III tümörler ise diğer yüzeysel tümörlerden daha kötü prognoza sahiptir; yaklaşık %80'i nükseder, %60'ı progresyon gösterir [6,22].

Şekil 1. Mesane Tümörlerinde Evreleme Şeması [12]



Tablo 2. Ürotelyal Kanselerde Farklı Dereceleme Sistemlerinin Karşılaştırması

Ash(1940)	Mostofi(1960)*	Bergkvist et al. (1965)	WHO(1999)
TCC, derece I	Papillom	TCC, derece 0	Papillom
		TCC, derece I	LMPUN
TCC, derece II	TCC, derece I	TCC, derece II	UC, derece I
TCC, derece III	TCC, derece II	TCC, derece III	UC, derece II
TCC, derece IV	TCC, derece III	TCC, derece IV	UC, derece III

*The American Bladder Tumor Registry tarafından güncellenmiştir.

TCC: Transizyonel hücreli karsinom UC: Ürotelyal karsinom

LMPUN: Düşük malignite potansiyelli ürotelyal neoplazi

Multisentrisite ve tümör boyutu: Bazı çalışmalarda multipl tümör varlığının nüks oranını etkilediği fakat invazyon olasılığında etkisi olmadığı gösterilmiştir. Oysa diğer çalışmalarda hastalık progresyonu ile bir ilişki gösterilmiştir. [6]

Tümör boyutu tümör invazivliğini etkiler. 5 cm.den büyük tümörlerin %35'i kas tabakasına ilerler; 5 cm.den küçük tümörlerin ise sadece %9'u kas tabakasına uzanım gösterir [6].

İn situ ürotelyal (transizyonel hücreli) karsinom(TCIS): TCIS stromal invazyon yapmayan yüksek sitolojik dereceli düz bir ürotelyal karsinom olarak tanımlanır. Primer TCIS'da erkek kadın oranı 10/1'dir. Tipik olarak 50 yaşından büyük, irritatif semptomları olan kişilerde ortaya çıkar. Geniş primer TCIS'lar 5 yılda %60-80 progresyon riskine sahiptir [6].

TCIS çoğunlukla multisentriktir. Mesane mukozasının tüm kalınlığını tutması gerekmez. Önceleri şiddetli displazi olarak tanımlanmıştır. İn situ karsinom hücreleri diskohezivdir, çoğunlukla idrar sitolojisinde kolayca saptanır [23]. İn situ karsinom ifadesi zaten yüksek derecede atipik hücreleri tanımladığından TCIS'nun derecelendirilmesi söz konusu değildir [19].

TCIS ile birlikte veya daha öncesinde sıklıkla bir ürotelyal tümör vardır. Ürotelyal tümör olan hastalarda mesane mukozasının diğer alanlarının değerlendirilmesi önemlidir. Birlikte TCIS bulunması tümör nüksü ve hastalık progresyonu açısından çok yüksek risk oluşturur [6].

Mikroinvaziv ürotelyal karsinom lamina propriaya minimal invazyon gösteren TCIS vakalarını ifade eder, lamina propria invazyonu 5 mm.yi aşmamalıdır. Sadece birkaç adet vaka bildirildiği için yaşamsal istatistikler mevcut değildir [6].

Lenfatik ve vasküler invazyon: T1 ürotelyal karsinomda vasküler invazyon olduğu zaman prognoz kötüleşir. Vasküler invazyonu olmayan T1 tümörlerde 5 yıllık yaşam oranı %81 iken, invazyonu olanlarda %44'tür. İlerlemiş invaziv tümörlerde vasküler invazyonun prognostik önemi tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar biyolojik özelliklerde farklılıklar saptarken, diğerleri yaşam oranlarında fark saptamamışlardır [6].

Stromal lenfosit infiltrasyonu: Tümör hücreleri ve alttaki stroma arasında lenfosit infiltrasyon yoğunluğu Ta ve T1 tümörlerde tümör derecesi ve progresyon ile korelasyon gösterir. Fakat çok değişkenli analizlerde bağımsız prognostik belirleyici olarak rolü gösterilememiştir [4,24].

Histolojik tipler: Primer mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ı ürotelyal karsinom, %5'ini yassı hücreli karsinom, %2'sini adenokarsinom ve kalan kısmını diğer nadir görülen neoplaziler oluşturmaktadır [12].

Potansiyel olarak, malign ürotelyumda invaziv lezyonların çeşitli morfolojik tipleri ile çok sık karşılaşılır. Farklı terapötik yaklaşımların kıyaslanması ve gelecekte yapılacak çalışmalar için, bu alt tiplerin tanıda belirtilmesi tavsiye edilmektedir [19].

Ürotelyal karsinomların %20'sinden fazlasında skuamöz diferansiyasyon görülür. Skuamöz diferansiyasyon radyoterapi ve sistemik kemoterapiye cevabı azaltması nedeniyle prognozu olumsuz yönde etkiler. Glandüler diferansiyasyon daha az oranda görülür. Müsin pozitif hücreler derece 1-2-3 tümörlerde sırasıyla %14, %49 ve %63 oranında bulunur. Müsin pozitifliğinin ve glandüler diferansiyasyonun klinik önemi belli değildir, fakat bir çalışmada kemoterapiye cevabın azalması ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. [6]

Epitelyal olmayan tümörler mesanede nadiren ortaya çıkar. Leiomyosarkom en sık görülen malign mezenkimal tümördür, tüm mesane maligniteleri arasında %1'den daha az bir oranı teşkil eder [25,26]. Leiomyosarkomların mesanenin inflamatuvar psödötümör (inflamatuvar myofibroblastik tümör), postoperatif iğsi hücreli nodül gibi benign hücre proliferasyonlarından ve sarkomatoid (iğsi hücreli) karsinomdan ayrımı gerekir. İnflamatuvar psödötümörde vasküler ve inflamasyonlu zeminde myofibroblastik hücre proliferasyonu vardır, leiomyosarkomda görülen sitolojik atipi izlenmez. Postoperatif iğsi hücreli nodülde, son dönemlerde cerrahi müdahale veya travma hikayesi vardır. İnfiltratif sınır ve artmış mitotik indeks görülebilir. Ancak sitolojik atipi bulunmaz. Sarkomatoid karsinomlar fokal alanlarda da olsa epitelyal diferansiyasyonu destekleyen morfolojik bulgular ve immünohistokimyasal boyalarla leiomyosarkomdan ayrılabilir [25].

Ürotelyal karsinomların histolojik alttipleri şunlardır:

İğsi (spindl) hücreli karsinom, sarkomlara veya myofibroblastik tümörlere benzer şekilde fasiküller ve girdapsı yapılar oluşturan iğsi görünümde hücrelerden oluşur. Pek çok vakada epitelyal belirleyicilerle saptanan [Sitokeratin (CK) veya epitelyal membran antijeni(EMA)] diferansiye karsinom alanları mevcuttur [19].

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom (LELC), yoğun lenfosit infiltrasyonunun izlendiği ürotelyal karsinom vakalarını tanımlar. Yoğun lenfoid hücre infiltrasyonu epitelyal komponenti gizleyebilir ve olgu lenfoproliferatif hastalıklarla karıştırılabilir [4,19]. Genellikle yaşlılarda (ortalama 69 yaş) ve erkeklerde (E/K=10/3) görülen bir

tümördür. Mikroskopik incelemede yoğun lenfoid hücre infiltrasyonuna sahip zeminde iyi sınırlı sinsityal tabakalar tarzında dizelenen, çekirdekçikleri belirgin ve çok sayıda mitoz içeren indiferansiye tümör hücreleri görülür. Tümör hücrelerinin oranına göre baskın (>%50) ve fokal (<%50) olmak üzere iki alttipi bildirilmiştir. Malign lenfomalardan ayırım için immün boyama gerekebilir. İmmünohistokimyasal boyalarla CK ve EMA pozitifdir, lökosit ortak antijeni (LCA) ile boyanma görülmez. Özellikle baskın veya pür patern olarak bilinen histolojik alttipde hastalık seyrinin çok iyi olmasından dolayı LELC'ü tanımak önemlidir [27].

Osteoklastik tipte, stroma içinde tümörle ilişkili olarak osteoklast benzeri çok sayıda dev hücre vardır. Bu gruptaki tümörlerde dereceleme yapılırken dev hücreler dikkate alınmaz. Bu hücrelerin tümöral olmaktan çok tümöre reaktif hücreler olması muhtemeldir. [19]

Berrak hücreli tip, optik olarak berrak, glikojenden zengin tümör hücrelerinin bulunduğu neoplaziler için kullanılan bir tanımlamadır [19].

Plazmasitoid tip, plazmasitoid görünümlü hücrelerden oluşan invaziv tümörlerdir. Epitelyal belirleyiciler her zaman pozitifdir, çoğu vakada sitoplazmik müsin gösterilebilir [19,28].

Lipid hücreli tip, taşlı yüzük lipoblastlara benzeyen hücre formlarının bulunduğu ürotelyal karsinom vakalarıdır [19].

Ektopik plasental hormonlar, çoğunlukla beta-HCG oluşumu bulunan ürotelyal karsinom olguları da mevcuttur. Bunlar genellikle mononükleer ve multinükleer hücreler içeren yüksek dereceli tümörlerdir. Nadiren sinsityotrofoblastlara benzeyen hücreler görülür, fakat koriokarsinomların aksine HCG immünoreaktivitesi dev hücrelerin dışındaki hücrelerde de pozitifdir [19,29].

Mikropapiller tip, belirgin olmayan stromal korları bulunan küçük tümör hücre gruplarından oluşur. Grupların çevresinde vasküler invazyonu taklit eden çekilme artefaktları bulunur. Bu tipteki tümörler daha tipik ürotelyal kanser alanları içeren yüksek dereceli neoplazilerdir [19].

Adacık tipi (nested variant), von Brunn adacıklarına benzeyen küçük, yuvarlak hücre grupları şeklinde infiltre olan ürotelyal bir karsinomdur [19].

Mikrokistik tipte, infiltratif ürotelyal karsinom alanları, 1-2 mm boyutunda, yuvarlak, oval veya kıvrımlı görünümde kistik yapılardan oluşur. Bu alanlar tipik ürotelyal karsinom alanları ile birlikte görülür [19]. Genellikle mesanede görülen bir

ütrotelyal kanser tipi olmasına rağmen literatürde böbrek pelvisinden kaynaklanan nadir mikrokistik ütrotelyal kanser vakaları mevcuttur [30]

2.5.2. Biyolojik Prognostik Faktörler

Kan grubu antijenleri: Normal ütrotelyum kan grubu antijenlerini eksprese eder. Kan grubu antijenlerinin immünohistokimyasal olarak ekspresyonunun saptanması tümör progresyonu ile korelasyon gösterir. A, B ve O (H) antijenlerinin yetersiz ekspresyonu veya kaybı (evre Ta ve T1 ütrotelyal karsinomlarda) vakaların %75'inde daha yüksek derece ve evreye progresyon ile korelasyon gösterir. Kan grubu antijenleri korunan vakaların sadece %10-26'sında benzer bir progresyon görülmüştür. Bununla birlikte kan grubu antijen ekspresyonunun boyanması, bireysel kalımsal farklılıklar ve neoplazik olmayan hastalıklarda da kayıp oluşmasından dolayı kabul görmemiştir [6,31].

T (Thomsen Friedenreich) antijeni normal hücrelerde bulunan ve nöraminidaz ile ortaya çıkarılan saklı bir antijendir. T hücre analizinin ABH antijenleri negatif tümörlerde kullanılabilen ve düşük derece, düşük evreli tümörlerde hastalık progresyonunu saptamada değerli olabileceği bildirilmiştir [6].

Proliferasyon belirleyicileri: Tümörün proliferatif aktivitesi DNA akım sitometrisi ile, immunohistokimyasal olarak Ki-67, PCNA (proliferative cell nuclear antigen) ve çekirdekçikte organize bölgelerin gümüş(AgNOR)'le boyanması veya metafaz belirleyici mitotik aktivite indeksi (MAI) ile ölçülebilir. Genellikle tümörün proliferasyon değerleri, yüksek dereceli ve invaziv tümörlerde düşük dereceli ve invazyon yapmayan tümörlerle kıyaslandığında daha yüksektir [6,32-37].

Prolifere hücre nükleer antijeni (PCNA) DNA sentezi ile ilgisi olan bir çekirdek proteindir. Klasik yöntemlerle işleme tabi tutulmuş dokularda PC10 klonuna karşı monoklonal antikor kullanılarak tespit edilebilir. PCNA skorları ütrotelyal karsinomlarda histolojik derece ile ilişkilidir [38].

Ki-67 son yıllarda sıkça kullanılan, hücre proliferasyonu ile ilişkili antijenleri saptamaya yönelik bir ajandır. Hücre siklusunun tüm aktif alanlarında bulunan nonhiston çekirdek proteini 395 ve 345 kDa ile reaksiyon gösterir [39]. Hücre siklusunun G1, S, G2 ve M fazları boyunca tüm aktif alanlarında bulunur. Çalışmalar, ütrotelyal karsinom dahil pek çok neoplazmda büyümenin hücre proliferasyon aktivitesi ile korele olduğunu göstermiştir. Ki-67 antijeninin pek çok fiksateye duyarlı olmasından

dolayı işlem için frozen kesitler gerekir. MIB-1 monoklonal antikoru Ki-67 antijeninin formaline dayanıklı bir epitopunu belirler ve böylece formalinle tespit edilmiş parafin kesitlerde kullanılabilir [32,40,41].

Moleküler belirleyiciler: Ürotelyal karsinomlarda bilinen çok sayıda onkogen ve tümör baskılayıcı gen mutasyonu mevcuttur. Genetik analizler ürotelyal karsinomlarda p53 mutasyonu, kromozom 3p, 8p, 9p, 13p ve 17p'de heterozigote kaybı (LOH) göstermiştir. Bunlar G1 kontrol noktasındaki proteinleri [p16, p14ARF, retinoblastom (Rb) protein, p53 ve siklin D1] kodlar. Ürotelyal karsinomlardan başka, insanlarda görülen diğer malignitelerde de bu tip değişiklikler mevcuttur [18].

p16 protein kromozom 9p21'de yerleşmiş bir tümör baskılayıcı gendir. Siklin bağımlı kinaz 4 (Cdk 4)'ü bağlar ve onun siklin D1 ile etkileşimini ortadan kaldırır. Daha sonra hücre siklusunda geç G1 basamağında duraklamaya neden olur. Mesane kanserlerinde kromozom 9p21'in allelik kayıp sıklığı yüksektir. Böylece p16 gen delesyonu karsinogenezde ve mesane kanser progresyonunda önemli rol oynayabilir [42]

Siklin bağımlı kinaz inhibitörü p27, hücre siklusunda G1 fazından S fazına geçişi dengeleyen siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür ve hücre çoğalmasının güçlü moleküler bir belirleyicisidir. p27 protein seviyesinin azalmasının mesane kanseri de dahil pek çok malignitede prognozu kötüleştirdiği bildirilmiştir [43-45] ve p27 oluşumunun kaybının çeşitli malignitelerde hastalık progresyonunun önceden tahmin edilmesinde rolü olduğu görülmüştür. Normal hücre siklusunda, siklus düzenleme mekanizmasının anlaşılması kanser gelişiminde kritik bir basamaktır. Hücre siklusunun değişik aşamalarındaki anormallikler pek çok kanser tipinde saptanmıştır. Hücre çoğalması ve farklılaşmasına yol açan düzenleyici olaylar, büyük oranda hücre siklusunun G1 fazında oluşmaktadır. Bu sebeple tümörögenizde dikkat G1 siklinleri ve siklin bağımlı kinazların (Cdk) değiştirilmesine odaklanmıştır [1].

3 D tipi siklin ve siklin E'den oluşan G1 siklinler, hücre siklusunun G1 fazı boyunca spesifik Cdk'larla etkileşerek hücre çoğalmasını düzenler. Siklin/Cdk komplekslerinin herbiri G1 fazında spesifik bir basamakta aktive olur ve spesifik substratlarla etkileşir. Siklin E, katalitik alt ünitesi Cdk2 ile etkileşerek Rb protein fosforilasyonunda rol oynayan geç dönem bir G1 siklidir. Siklin E/Cdk2 kompleksinin aktivasyonu hücre siklusunun S fazına geçişte hız sınırlayıcısıdır. Siklin E'nin fazla oluşumu G1'den S fazına geçişi hızlandırır ve pek çok malignitede multipl siklin E proteinlerinin artmış üretimi bildirilmiştir. Siklin E/Cdk2 kompleksinin aktivitesi,

birincil olarak p21, p27 ve p57 proteinlerini içeren Cip/Kip ailesi Cdk inhibitörleri ile düzenlenir. p27 protein en önemli siklin E düzenleyicisidir ve pek çok çalışmada hücre çoğalma ve farklılaşmasında bu proteinin önemi gösterilmiştir. p27 aktivitesi, hücre-hücre teması ve adenozin 3-5 siklik fosfat seviyesini artıran maddelere ilaveten transforme edici büyüme faktörüβ(TGF -β)'nın antimitojenik etkileriyle düzenleniyor gözükmektedir [1,8,9,46-48].

Memeli hücrelerinde p27'nin aşırı üretimi, hücre siklusunda G1 bloğuna yol açar. Aksine, hücre siklusunda p27 noktasındaki bozukluk kontrolsüz hücre çoğalması ile sonuçlanabilir. Çok sayıda araştırmacı tarafından meme, kolon ve rektum, prostat, ösefagus, mide ve akciğer kanserleri gibi malignitelerde p27 oluşumunun azaldığını ve kaybolduğu gösterilmiştir. İnsanlarda p27 için hiçbir tümör spesifik gen mutasyonu bulunamamıştır. Ayrıca, bazı tümörlerde p27 seviyesinin düşüklüğü, tümörlerde proteozom aracılığıyla protein yıkımına bağlanmıştır. Böylece, kötü prognozlu invaziv tümörlerde p27 oluşumunun kaybı ve siklin E'nin aşırı üretilmesinin gösterilmesi ile, daha agresif tümörler için bir gösterge olabileceği hipotezine ulaşılmıştır [1].

p53 geni, 17. kromozomun kısa kolunda lokalizedir. Hücre siklusu boyunca hücrelerin bölünmesine yol açan proteinleri baskılayarak çoğalmayı engelleyen tümör baskılayıcısı bir gendir. p53 formları genetik mutasyonlar veya viral onkoproteinlerin etkisi ile değişikliğe uğrayabilir [42,49,50]. Aberran p53 oluşumu meme, kolon, akciğer, prostat ve mesane kanseri dahil pek çok malignitede saptanmıştır [49,51]. Mesanenin invaziv ürotelyal kanserlerinde ve in situ ürotelyal karsinomlarında p53 pozitifliği, yüzeysel ve iyi diferansiye olanlarla kıyaslandığında daha yüksektir [49,50,52,53].

Hyaluronat için hücre yüzey reseptörü olan CD44 molekülü, hücre adhezyonu ile ilişkili polimorfik integral bir membran proteindir. Mesane kanserlerinde yapılan bazı çalışmalarda tümör diferansiyasyonu azaldıkça CD44 ve v6 izoformunun azaldığı gösterilmiştir. Fakat bu proteinlerin prognostik değeri tamamen anlaşılammıştır [54].

CD40 hem normal hem de malign hücrelerce oluşturulan bir belirleyicidir. CD40 oluşumundaki kayıp, ürotelyal kanser gelişimi ve ilerlemesi için bir adaptasyon mekanizması olabilir [55].

Koksaki ve adenovirüs reseptör (CAR) seviyesinin azlığı, mesane kanserlerinde daha invaziv fenotiple ilişkilidir [56].

2.5.3.Diğer belirleyiciler:

Diğer prognoz belirleyicileri arasında bazal membran, matriks metalloproteinazı ve doku metalloproteinaz inhibitörleri, insan süt-yağ globulin-2, transferrin reseptörü sayılabilir.

Bazal membran boyaması ile tümör adacıklarının çevresinde bazal membranın varlığı değerlendirilmiştir. Bazal membranın korunduğu vakalarda 5 yıllık yaşam oranı %61 iken, kısmen veya tamamen ortadan kalktığı vakalarda bu oran %32 bulunmuştur [6].

Matriks metalloprotenazları hücre dışı matriks komponentlerinin yıkımına yol açan çinko bağımlı endopeptidazlardır. Metalloproteinazlar ve onların doku inhibitörlerinin seviyeleri pek çok kanserde invazyon ve metastaz olduğunda artmaktadır [6].

İnsan süt-yağ globulini ile boyanma lamina propria invazyonu yapan ve derece III ürotelyal karsinomlarda yüksek, invazyon yapmayan ve derece I ürotelyal karsinomlarda düşüktür. Transferrin reseptörü yüksek dereceli tümörlerde pozitifdir, derece azaldıkça düşüş gösterir. [6]

Çekirdek ölçüm değerleri, histolojik kesitlerde kolaylıkla uygulanabilen bir yöntemdir. En büyük 10 adet tümör hücre çekirdeğinin ortalama alanı (mean profile area 10 & MNA-10), histolojik tümör derecesinden ve prognozdan bağımsız bir belirleyici olarak kullanılabilir. Yüksek dereceli tümörlerde çekirdek ölçüm değerleri daha yüksek olmaya eğilimlidir. Ancak, tümör dereceleri arasındaki ölçüm değerlerinin çakışmasından dolayı, her üç dereceyi birbirinden ayırmada tek başına MNA-10 etkili olmayabilir [32].

Son yıllardaki çalışmalar, mesane ürotelyal karsinomlarında siklooksigenaz-2 (Cox-2) oluşumunun arttığını ve deneysel hayvan modellerinde Cox-2 aktivitesinin baskılanmasıyla kanserlerin gerilediğini desteklemektedir. Epidemiyolojik çalışmalar aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar(NSAİİ)'in kullanımının gastrointestinal kanserlerde riski azalttığı yönünde destekleyici bulgular vermiştir. Ayrıca, NSAİİ'lar familial adenomatöz polipozisli hastalarda premalign kolorektal poliplerin gerilemesine yol açabilir ve mesane kanserli çok sayıda kemirici modelinde karsinogenezi inhibe etmektedir. Ancak Cox-2'yi hedefleyen tedavi seçeneklerinin gelişimi için ilave çalışmalara ihtiyaç vardır [57].

Üroplakinler, ürotelyuma özgü proteinlerdir. Ürotelyal hücre diferansiyasyonunun son döneminde görülürler. 4 ayrı üroplakin geni mevcuttur: UPIa, UPIb, UPII ve UPIII. Üriner sistemde, bu 4 tip üroplakinin hepsi ürotelyumda oluşur. Üroplakin III, ayrıca prostat bez epitelince de oluşturulmaktadır. Üroplakin Ia ve II ürotelyuma spesifiktir. Araştırmalar üroplakin Ib'nin solunum sisteminde, trakea ve bronş epitelinde skuamöz metaplazi ile ilişkili olarak oluşturulduğunu göstermiştir. Üroplakin Ia ve üroplakin II genleri oluşumunun ürotelyuma büyük oranda spesifik olması, ayrıca normal ürotelyumda üroplakin genleri oluşumu ve diferansiyasyon arasında sıkı bağlantı bulunması, malign transformasyonu takiben bu genlerin kaybolduğunu düşündürmektedir [58].

2.6.Tedavi

Yüzeysel mesane kanserlerinde (Ta, T1) primer tedavi yöntemi transüretral rezeksiyon (TUR)'dur. Mukozaya sınırlı yüksek dereceli inatçı tümörlerde nüksü ve daha öteye progresyonu önlemek için intravezikal kemoterapi veya bacillus Calmette-Guerin (BCG) immünoterapisi uygulanır [13,16,59,60].

En sık kullanılan intravezikal kemoterapötik ajanlar thiotepa ve mitomisin-C'dir. Diğerleri doksorubisin, epirubisin, etoglucid, sisplatin ve mitoksantron'dur [16].

BCG'nin kanser tedavisinde kullanımı 1930'larda tanımlanmıştır. Bundan yıllar sonra, Morales 1976'da BCG'yi ürotelyal karsinomların tedavisinde intravezikal olarak kullanmıştır [15]. BCG immünoterapisi gören hastalarda nadiren enfeksiyon tablosu ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda tedavinin başlamasından sonra erken dönemde (3 ay içinde), jeneralize semptomlarla karakterize pnömoni ve hepatit görülür. BCG tedavisine bağlı geç dönem bulguları 1 yıldan sonra ortaya çıkar. Çoğunlukla genitoüriner sistemde lokalize enfeksiyon bulguları mevcuttur veya vertebra korpusu ya da retroperitoneal dokularda mikobakteriel hastalık oluşur [61].

Erken veya geç dönemde ortaya çıkan BCG'ye bağlı enfeksiyon tablosunda vakaların çoğunda kazeifiye olmayan granülomlar görülür. Hastaların büyük kısmı tüberküloz tedavisine yanıt verir. Erken ortaya çıkan hastalık tablosunda hipersensitivite reaksiyonu baskındır, tedaviye glikokortikosteroidler eklenebilir. Geç dönemde ortaya çıkan lokalize enfeksiyonlarda sıklıkla cerrahi rezeksiyon gerekir [61].

Kasa invaziv tümörlerde radikal sistektomi veya radikal radyoterapi uygulanır. Kür oranını artırmak için bunlara ilaveten sistemik kemoterapi eklenmiştir [16,17].

Sistemik kemoterapide, günümüzde standart olarak metotreksat, vinblastin, adriamisin ve sisplatin (M-VAC) kombinasyonu kullanılmaktadır [43,62]

Adenovirüse bağlı gen terapileri, kanser hücrelerine etkili transdüksiyon için koksaki ve adenovirüs reseptörü(CAR)'ne bağlanmıştır. CAR, mesane kanserlerinde daha agresif seyirle ilişkilidir. Fakat bu terapiler yüksek evre ve dereceye ilerleyen ürotelyal kanser vakalarında tedavi için yeterli olmayabilir [56].

Anjiogenez inhibitörü TNP-470, mesane tümörü gelişiminde kanser hücrelerinin büyümesini ve gelişimini engelleyebilir. Yeni bir araştırmada, TNP-470'in kültürde üretilen ve farelere implante edilen kanser hücrelerini sadece öldürmediği, ayrıca tümörlerden dissemine olan kanser hücrelerini de tutabileceği belirtilmiştir. Optimal biyolojik dozlarda anjiogenez inhibitörü TNP-470 uygulamasının, insanlarda, mesanenin ürotelyal kanser metastazlarını ve tümör büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir [63].

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1992-2000 yılları arasında mesane kanseri tanısı almış 102 olgunun parafin bloklarından elde edilen kesitler hematoksilin eosin (H&E) ile boyanarak yeniden değerlendirildi. 11 olgu kesitlerin teknik niteliklerini kaybetmesi ve tanı için yeterli bulunmaması nedeni ile değerlendirme dışı bırakıldı. Geri kalan olgularda 81 hastaya ait toplam 91 materyal çalışmaya alındı. Materyaller 6 sistoskopik biopsi, 78 transüretal rezeksiyon, 7 sistektomi örneğinden oluşmaktaydı.

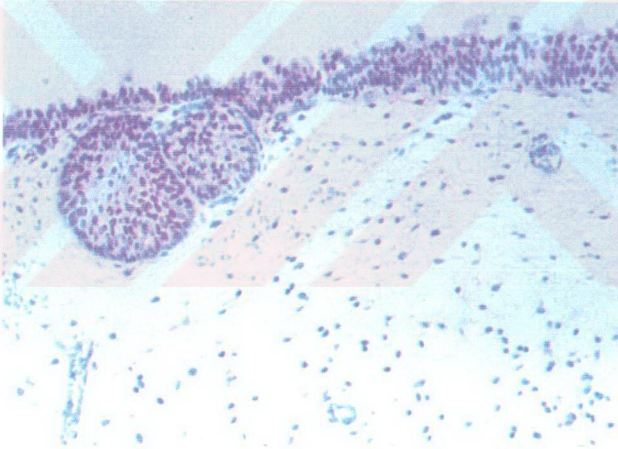
İmmün boyamada streptavidin biotin peroksidaz yöntemi kullanıldı. p27 ve Ki-67 antikorları ile immün boyama için 4 mikrometre kalınlığında kesitler poli-L-lisin ile kaplı lamlara alınarak deparafinize ve rehidrate edildi. Yüksek ısıda antijen ortaya çıkarma tekniği kullanılarak sitrat tampon solüsyonu (0.1 M pH:6.0 citrate buffer) içinde mikrodalga fırında 25 dk tutuldu. Oda sıcaklığında 20 dk bekletildi. Endojen peroksidaz inhibisyonu için %3'lük hidrojen peroksizde 7 dk bekletildi. Zemin boyanmasını engellemek için blok solüsyonu (Ultra V block) kullanıldı. p27 kip1 Ab1 (Neomarkers) ve Ki-67 Ab2 (Neomarkers) monoklonal antikorları ile 25 dk inkübe edildi. Sekonder antikor (biotin ve streptavidin) ile 25 dk muamele edildi. AEC kromojen (LAB Vision) ile 20 dk inkübe edildi. Ara yıkamalar phosphate buffer (pH:7.6 , NaCl:0,133 M; K₂HPO₄:0,0086 M; KH₂PO₄:0,0015 M) solüsyonu ile yapıldı. Mayer hematoksilin ile zıt boyama yapılarak preparatlar gliserin içeren su bazlı kapatma maddesi ile kapatıldı. p27 için pozitif kontrol olarak normal mesane mukozası kullanıldı (resim 1).

Sayım işlemi Olympus CX31 mikroskopta yapıldı. Granüler ya da diffüz çekirdek boyanmaları pozitif olarak değerlendirildi. Her vakada p27 ve Ki-67 skorlaması, 3 ile 10 büyük büyütme alanında 1000 kanserli hücre sayılarak yapıldı.

Skorlama indeksi önceden tanımlanan eşik değerlere dayandırıldı [1,43,44]. Skorlamada total hücre sayısına boyanan hücrelerin oranı esas alındı. p27 indeksi tümör hücrelerinin çekirdek boyanmasına göre 2 kategoriye ayrıldı: Düşük (<%50) ve yüksek (>%50). Ki-67 indeksi de düşük (<%30) ve yüksek (>%30) olarak skorlandı.

Fotoğraf çekimi Nikon HFX-DX mikroskopta yapıldı.

İstatistiksel hesaplamalarda, sayısal olarak küçük bir oranı teşkil etmesinden dolayı düşük malignite potansiyelli ürotelyal neoplazi, yassı hücreli kanser ve indifferansiye kanser olguları değerlendirmeye alınmadı. Geriye kalan 83 ürotelyal karsinom olgusunun istatistiksel değerlendirmesinde, her gruptaki parametreler Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösterdiği saptandı ($P>0.05$). Nonparametrik testlerden Ki-kare testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalar için LSD testi kullanıldı.



Resim 1.Kontrol Kesitinde, Normal Ürotelyumda, Yüzeyde ve Von Brunn Adacıklarında, p27 ile Uniform, Orta Yoğunlukta Boyanma (B03.1293, p27x100)

BULGULAR

Hastaların yaş dağılımı 35 ile 83 arasında değişmekteydi. 5 hastanın yaş kaydına ulaşılamadı. Ortalama yaş 63'tü. Hastalardan 87 (%95.1)'si erkek, 4 (%4.9)'ü kadındı. Erkek hastaların yaş ortalaması 62.15, kadın hastaların yaş ortalaması 69.25 idi. Erkek hastaların kadın hastalara oranı 21.75'ti.

Materyallerimiz 6 sistoskopik biopsi, 78 transüretral rezeksiyon, 7 sistektomi örneğinden oluşmaktaydı. Transüretral rezeksiyon materyallerinin 21'inde kas tabakası (muskularis propria tabakası) izlenmedi. Yeniden değerlendirmeye aldığımız 91 olguda tamamsal olarak dağılım şöyle idi (tablo 3):

Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (LMPUN) 1 olgu (%1.1),

Papiller ürotelyal karsinom (PUC) 37 olgu (%40.7),

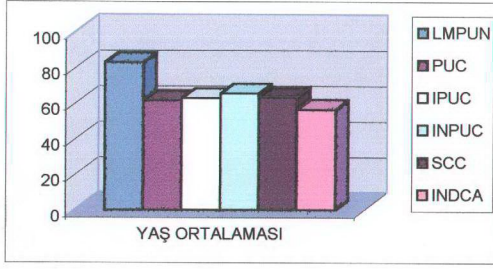
İnfiltratif papiller ürotelyal karsinom (IPUC) 19 olgu (%20.9),

İnfiltratif nonpapiller ürotelyal karsinom (INPUC) 27 olgu (%29.6),

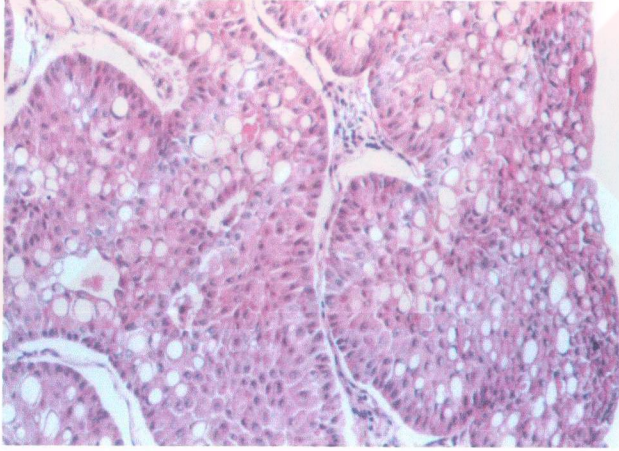
Yassı hücreli karsinom (SCC) 2 olgu (%2.2),

İndifferansiye karsinom (INDCA) 5 olgu (%5.5).

Çalışmaya alınan 91 olgu içinde düşük malignite potansiyelli ürotelyal neoplazi kategorisinde sadece 1 olgu mevcuttu (resim 2) ve oran olarak tüm vakaların %1.1'ni oluşturmaktaydı. Bu olguda p27 ve Ki-67 belirleyicileri ile boyanma izlenmedi.



Tablo 3. Mesane Ürotelyal Neoplazilerinin Yaş Gruplarına Göre Tanısal Dağılımı

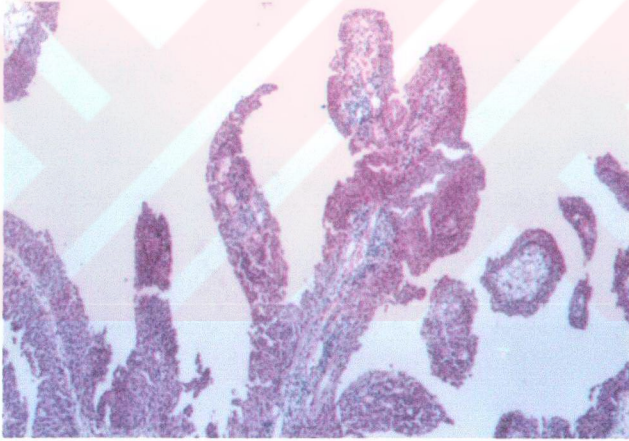


Resim 2. Düşük Malignite Potansiyelli Ürotelyal Neoplazi (B00.1597,H&E x100)

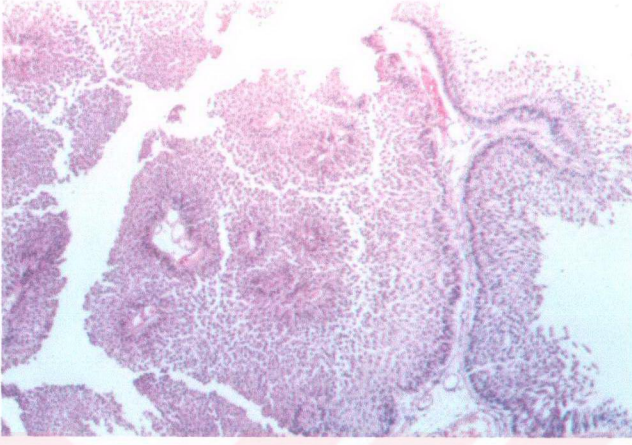
83 olgu (%91.2) ürotelyal karsinom vakası idi. Bu olgulardan 37'si (%44.6) infiltratif olmayan papiller ürotelyal karsinom (Ta), 19'u (%22.9) infiltratif papiller ürotelyal karsinom ve 27'si (%32.5) infiltratif nonpapiller ürotelyal karsinom kategorisindeydi.

37 papiller ürotelyal karsinom olgusunda 32 olgu derece I (resim 3-4), 5 olgu derece II (resim 7 ve 11) kategorisindeydi. p27 boyanma oranları 18 olguda (%48.6) düşük (resim 9), 19 olguda (%51.4) yüksekti (resim 5, 12 ve 14). Ki-67 boyanma oranları 34 olguda (%91.9) düşük (resim 6), 3 olguda (%8.1) yüksekti (resim 8, 10 ve 12). Bu olguların hiçbirinde nekroz izlenmedi. 12 olguda (%32.4) stromada iltihabi infiltrasyon izlenmedi. 21 olguda (%56.8) minimal (+), 2 olguda (%5.4) orta düzeyde (++) (resim 3), 2 olguda (%5.4) belirgin (+++) stromal lenfosit yanıtı mevcuttu.

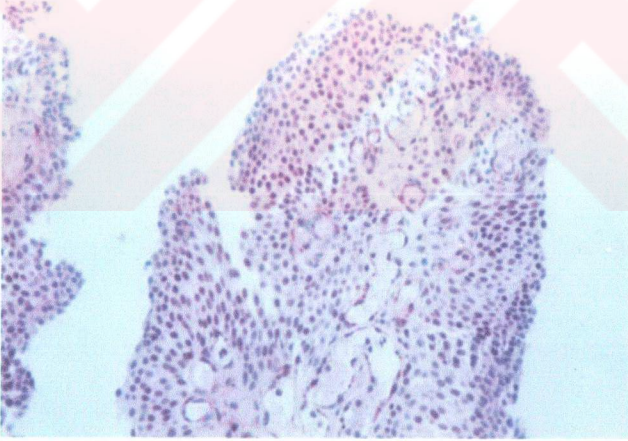
Papiller ürotelyal karsinom vakalarına ait veriler tablo 4'te görülmektedir.



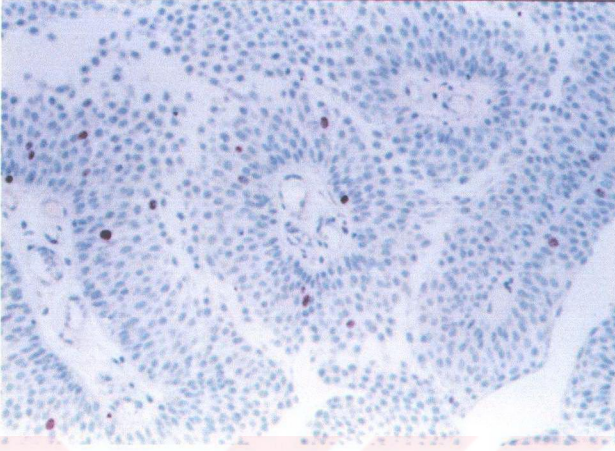
Resim 3. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece I (B94.643, H&Ex40)



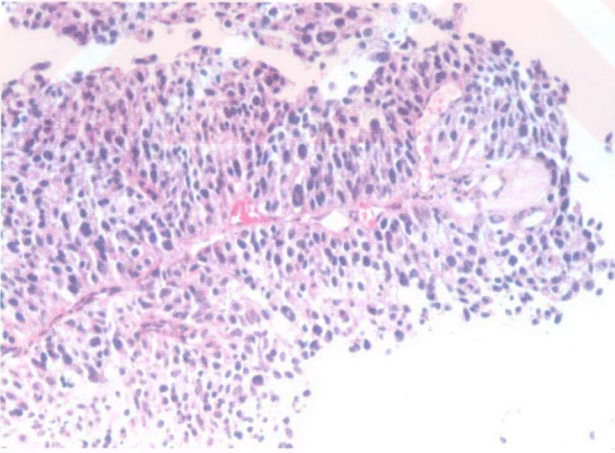
Resim 4. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece I (B98.1343, H&Ex40)



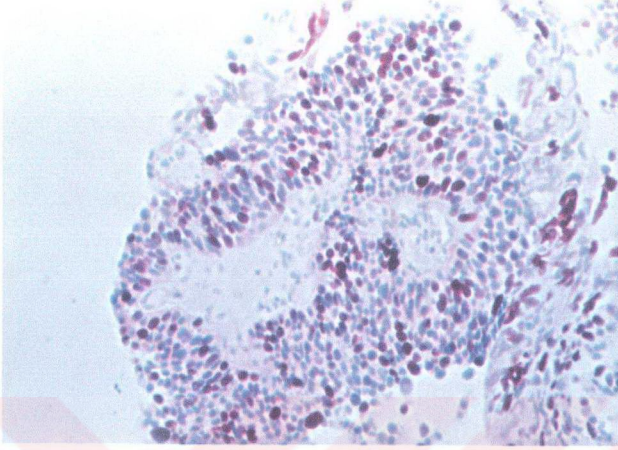
Resim 5. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece I (B98.2039, p27x100)



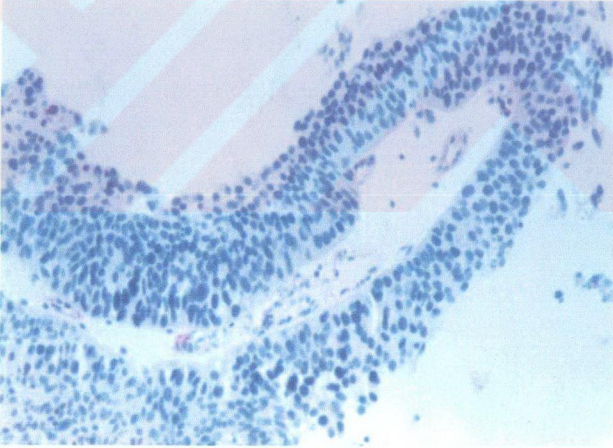
Resim 6. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece I (B98.1343, Ki-67x100)



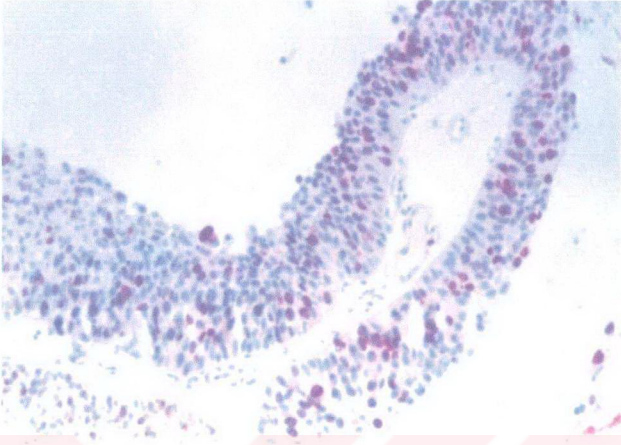
Resim 7. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece II (B00.83, H&Ex100)



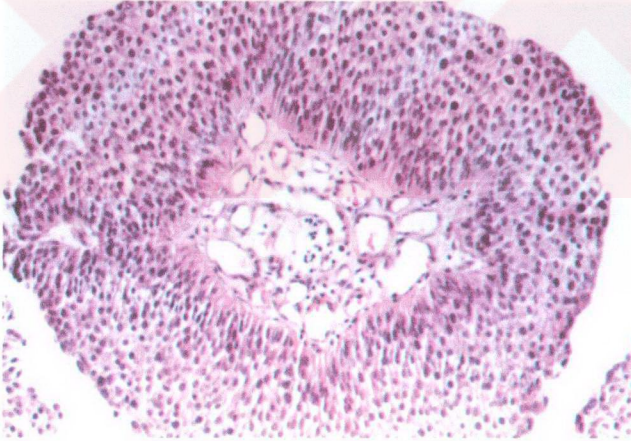
Resim 8. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece II (B00.83, Ki-67x100)



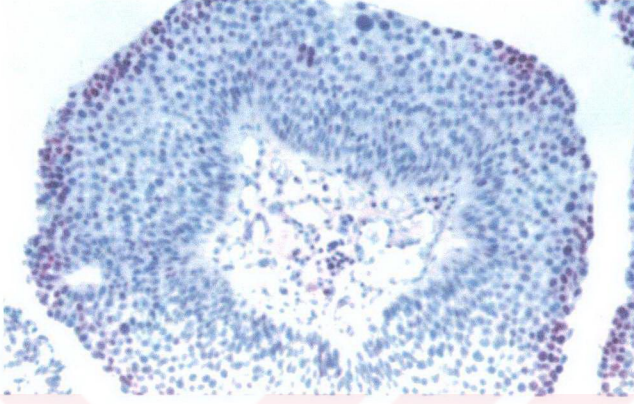
Resim 9. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece II (B00.83, p27x100)
Resim 10 ile Aynı Alan



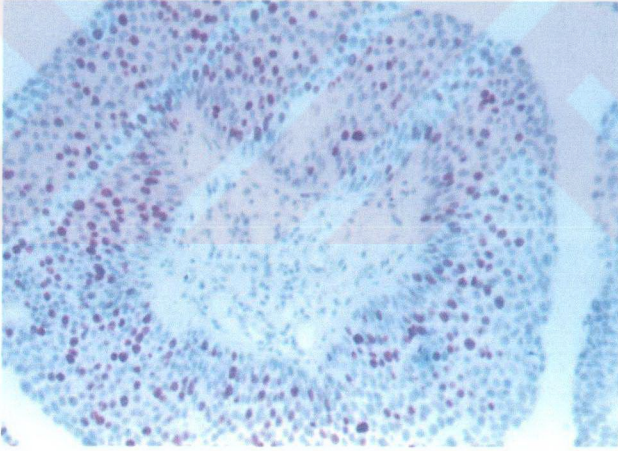
Resim 10. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece II (B00.83, Ki-67x100)
Resim 9 ile Aynı Alan



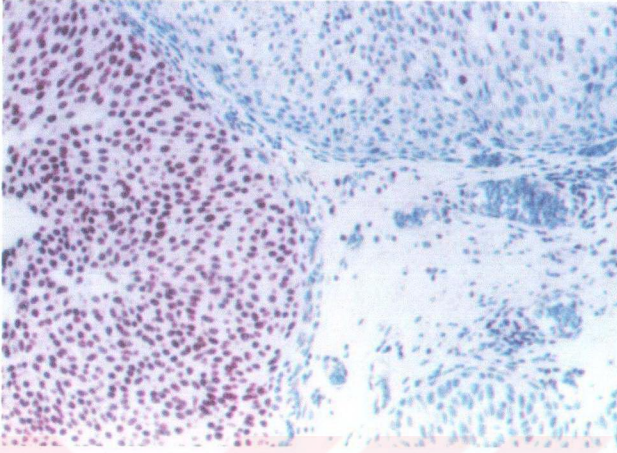
Resim 11. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece II (B98.4068, H&Ex100)
Resim 12 ve 13 ile Aynı Alan



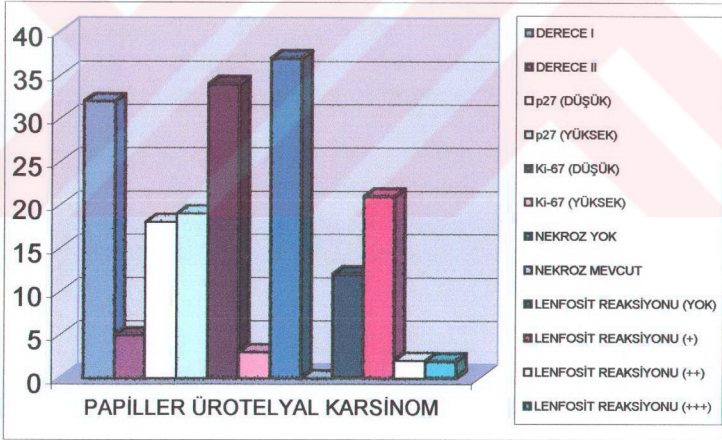
Resim 12. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece II (B98.4068, p27x100)
Resim 11 ve 13 ile Aynı Alan



Resim 13. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece II (B98.4068, Ki-67x100)
Resim 11 ve 13 ile Aynı Alan

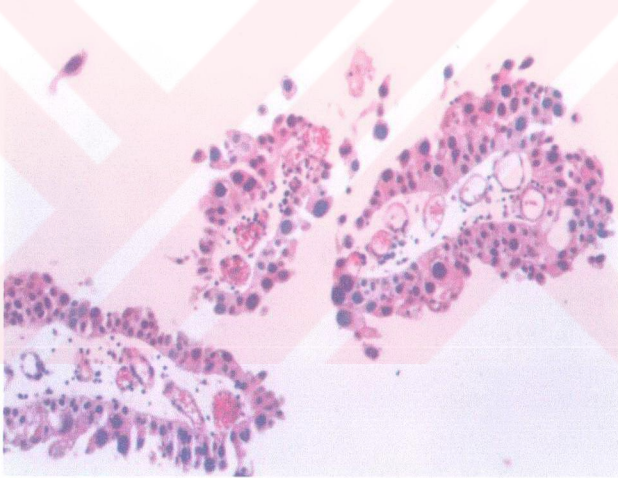


Resim 14. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece II (B00.4142, p27x100)

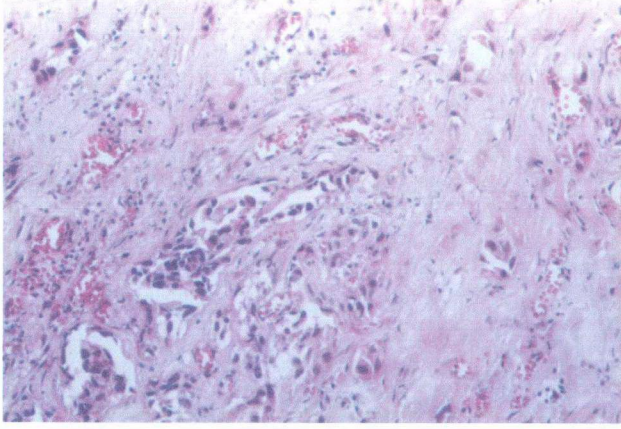


Tablo 4. Papiller Ürotelyal Karsinom Vakalarında Verilerin Grafikselle Görünümü

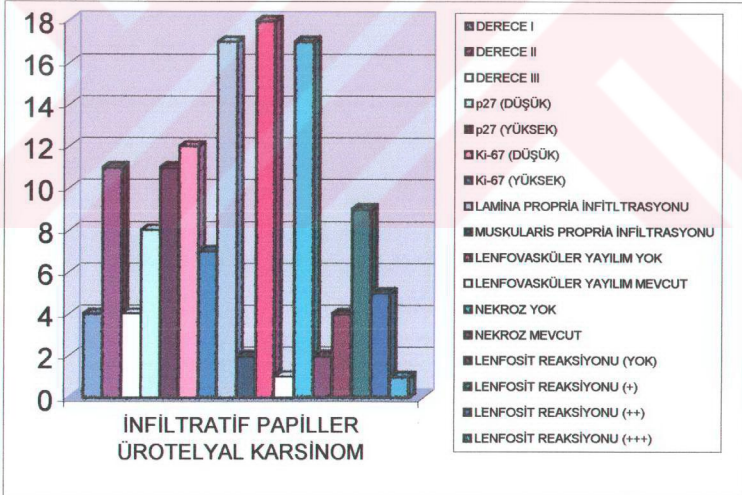
İnfiltratif papiller ürotelyal karsinom vakalarında 4 olgu derece I, 11 olgu derece II, 4 olgu derece III (resim 15) kategorisindeydi. Bu vakalarda p27 boyanma oranları 8 olguda (%42.1) düşük, 11 olguda (%57.9) yüksekti. Ki-67 boyanma oranları 12 olguda (%63.2) düşük, 7 olguda (%36.8) yüksekti. 17 olguda (%89.5) lamina propria infiltrasyonu (resim 16), 2 olguda (%10.5) kas infiltrasyonu mevcuttu. 18 olguda (%94.7) lenfovasküler yayılım izlenmedi, 1 olguda (%5.3) lenfovasküler yayılım vardı. 17 olguda (%89.5) nekroz izlenmezken, 2 olguda (%10.5) nekroz mevcuttu. Stromal lenfosit yanıtı 4 olguda (%21) yoktu. 9 olguda (%47.4) minimal, 5 olguda (%26.3) orta derecede, 1 olguda (%5.3) belirgin düzeydeydi. İnfiltratif papiller ürotelyal karsinom vakalarında elde edilen veriler tablo 5'te görülmektedir.



Resim 15. Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece III (B00.1670, H&Ex100)



Resim 16. İnfiltatif Papiller Ürotelyal Karsinom, Derece III: Lamina Propria İnvazyonu (B00.1670, H&Ex100)

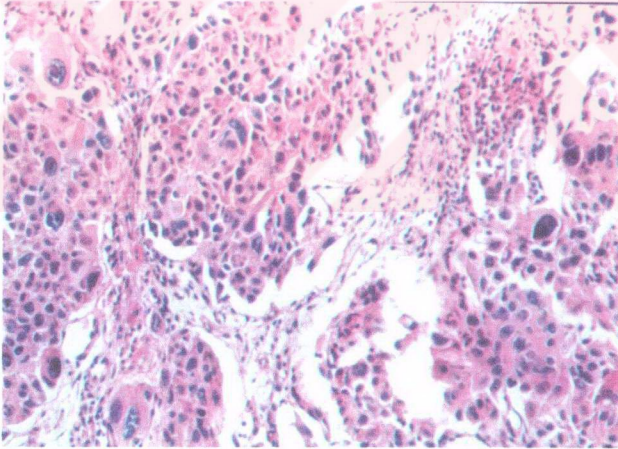


Tablo 5.İnfiltatif Papiller Ürotelyal Karsinom Vakalarında Verilerin Grafikel Görünümü

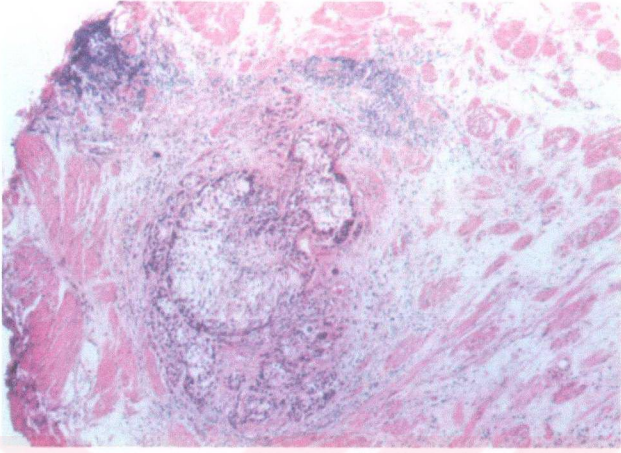
İnfiltratif nonpapiller ürotelyal karsinom vakalarında 12 olgu derece II, 15 olgu derece III kategorisindeydi (resim 17). p27 boyanma oranları 23 olguda (%85.2) düşük, 4 olguda (%14.8) yüksekti. Ki-67 boyanma oranları 11 olguda (%40.7) düşük, 16 olguda (%59.3) yüksekti. 4 olguda (%14.8) lamina propria, 21 olguda (%77.8) muskularis propria (resim 18), 2 olguda (%7.4) perivezikal yağ dokusu infiltrasyonu (resim 19 ve 21) mevcuttu. 22 olguda (%81.5) lenfovasküler yayılım görülmezken, 5 olguda (%18.5) lenfovasküler yayılım mevcuttu (resim 19-21). 12 olguda (%44.4) nekroz görülmedi, 15 olguda (%55.6) nekroz vardı. 2 olguda (%7.5) stromada iltihap hücresi infiltrasyonu yoktu. Stromada 13 olguda (%48.1) minimal, 7 olguda (%25.9) orta düzeyde, 5 olguda (%18.5) belirgin iltihap hücresi infiltrasyonu izlendi.

Olgulardan biri plazmasitoid tipte infiltratif ürotelyal karsinom olarak tanı aldı (resim 22-23). Bu olguda p27 (resim 24) ve Ki-67 (resim 25) ile yüksek oranda boyanma görüldü. Bir olguda da fokal plazmasitoid diferansiyasyon mevcuttu (resim 26).

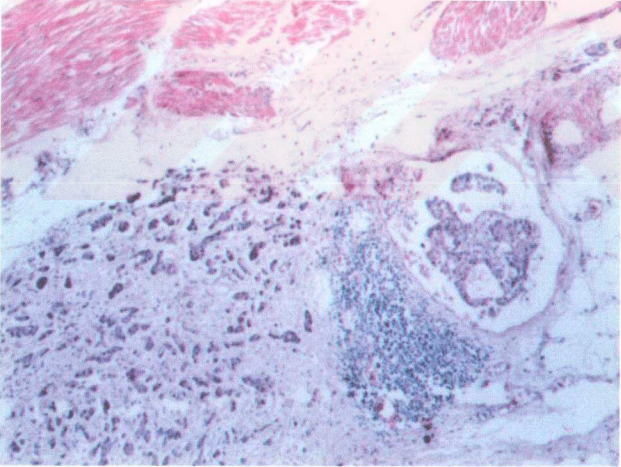
İnfiltratif nonpapiller ürotelyal karsinom vakalarında elde edilen veriler tablo 6'da görülmektedir.



Resim 17. İnfiltratif Nonpapiller Ürotelyal Karsinom, Derece III
(B00.4208, H&Ex100)



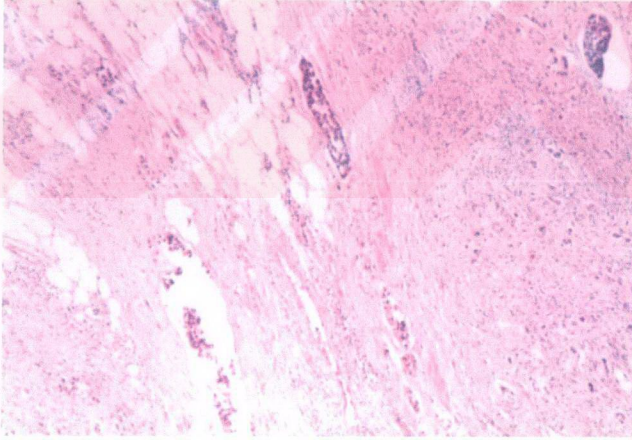
Resim 18. İnfiltatif Nonpapiller Ürotelyal Karsinom, Derece III: Muskularis Propria İnvazyonu (B00.943, H&Ex40)



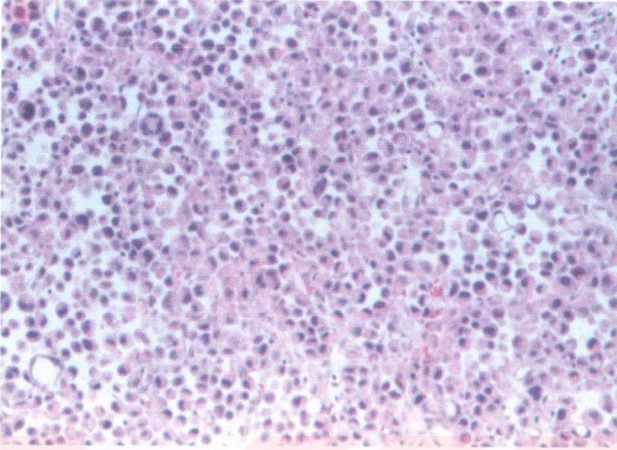
Resim 19. İnfiltatif Nonpapiller Ürotelyal Karsinom, Derece III: Lenfovasküler Yayılım ve Perivezikal Yağ Dokusu İnvazyonu (B00.119-5, H&Ex40)



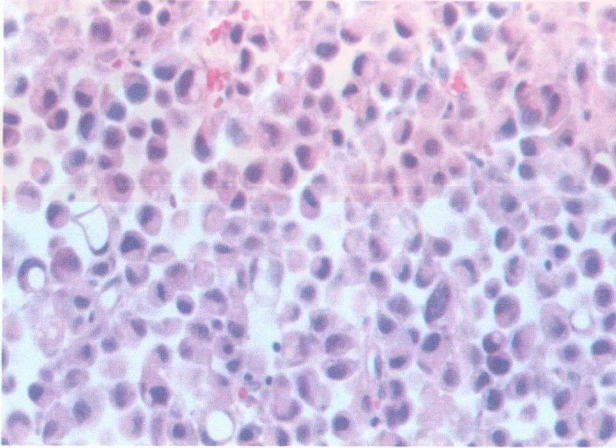
Resim 20. İnfiltratif Nonpapiller Ürotelyal Karsinom, Derece III:
Lenfovasküler Yayılım (B00.119-5, H&Ex40)



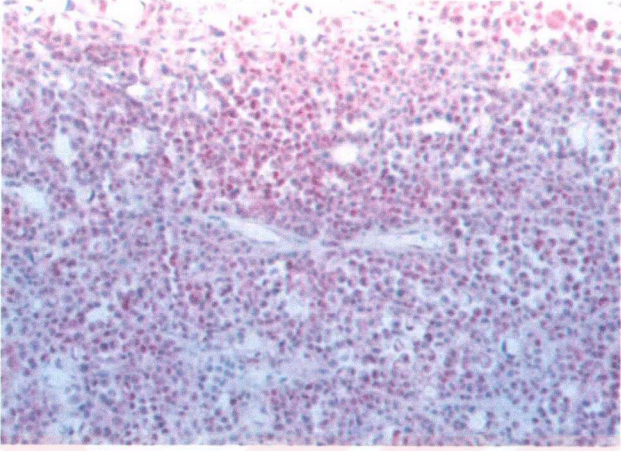
Resim 21. İnfiltratif Nonpapiller Ürotelyal Karsinom, Derece III: Lenfovasküler
Yayılım ve Perivezikal Yağ Dokusu İnfiltrasyonu (B95.2498, H&Ex40)



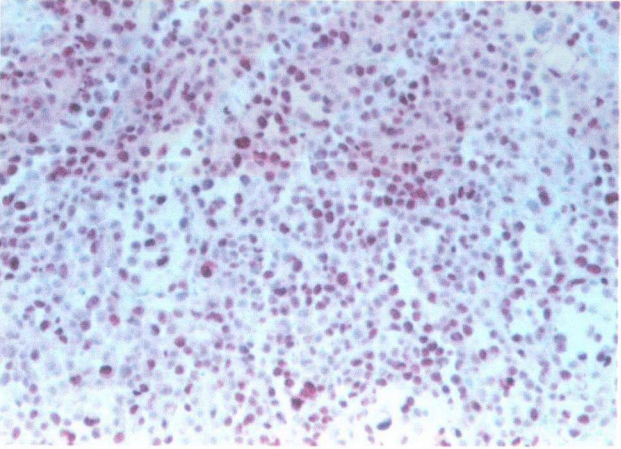
Resim 22. Plazmasitoid Tip İnfiltratif Ürotelyal Karsinom, Derece III
(B00.4675, H&Ex100)



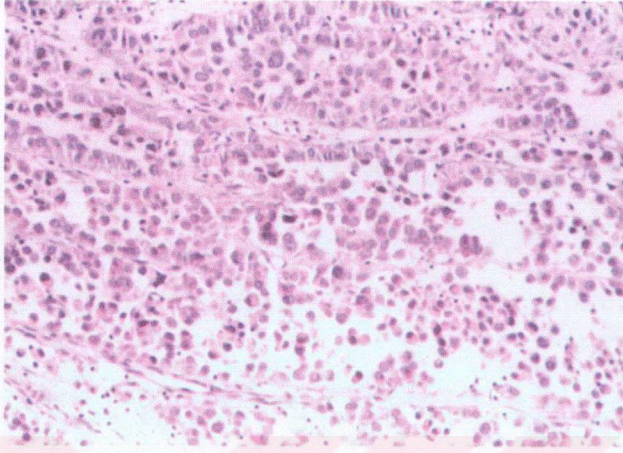
Resim 23. Plazmasitoid Tip İnfiltratif Ürotelyal Karsinom, Derece III
(B00.4675, H&Ex200)



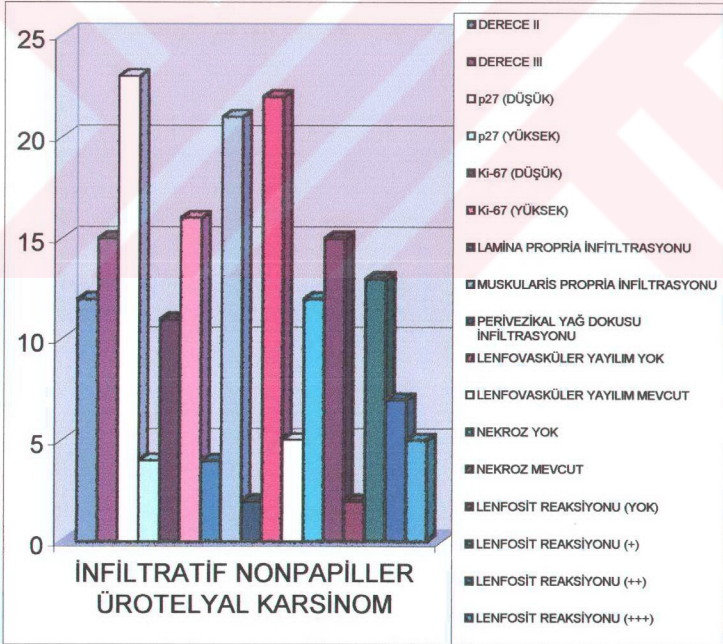
Resim 24. Plazmasitoid Tip İnfiltratif Ürotelyal Karsinom, Derece III
(B00.4675, p27x100)



Resim 25. Plazmasitoid Tip İnfiltratif Ürotelyal Karsinom, Derece III
(B00.4675, Ki-67x100)

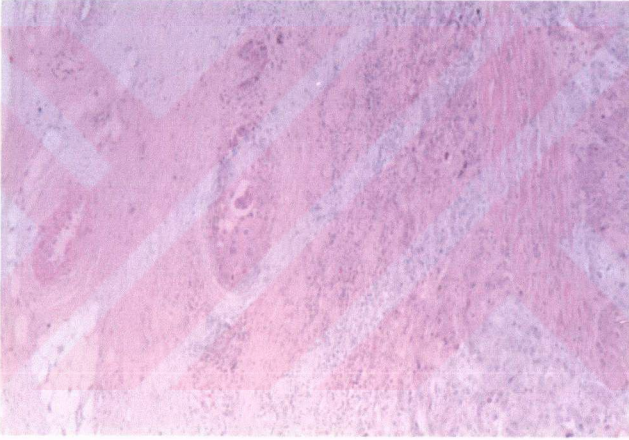


Resim 26. İnfiltratif Ürotelyal Karsinom, Derece II: Fokal Plazmositoid Diferansiyasyon Alanı (B99.1052.3D, H&EX100)

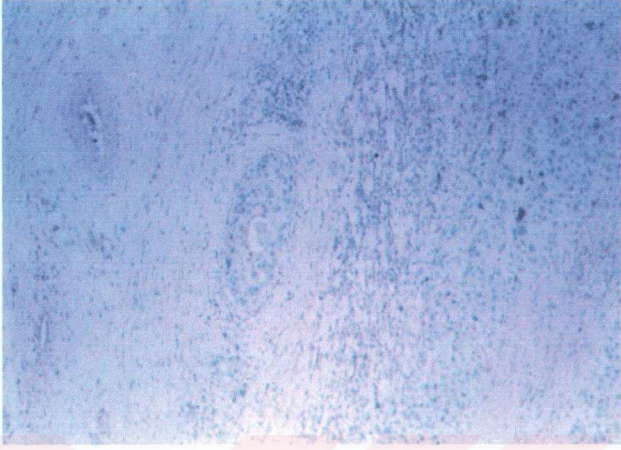


Tablo 6. İnfiltratif Nonpapiller Ürotelyal Karsinom Vakalarında Verilerin Grafikselsel Dağılımı

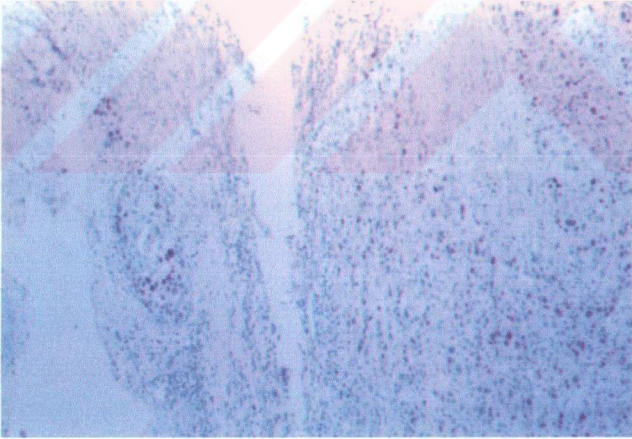
2 olgu orta derecede diferansiyel hücreli karsinom tanısı aldı (resim 27). İmmün boyamada bu vakaların her ikisinde de p27 antikoru ile boyanma oranları düşüktü (resim 28). Ki-67 ile 1 olgu düşük, 1 olgu yüksek oranda boyandı (resim 29). Vakaların birinde kas tabakası, diğerinde perivezikal yağ dokusu infiltrasyonu mevcuttu. Lenfovasküler yayılım ve nekroz izlenmedi. Stromada orta düzeyde iltihabi hücre infiltrasyonu mevcuttu.



Resim 27. Yassı Hücreli Karsinom (B97.3986, H&Ex40)



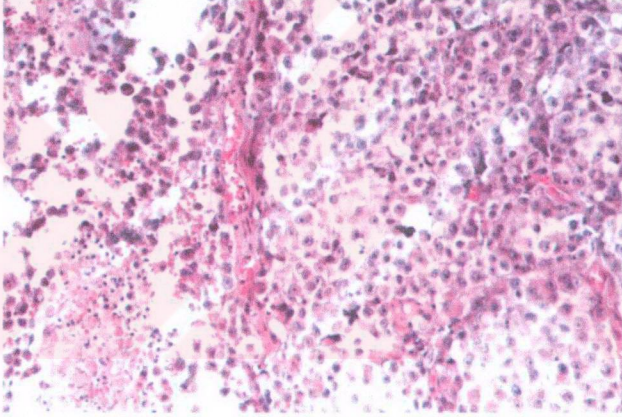
Resim 28. Yassı Hücreli Karsinom (B97.3986, p27x40)



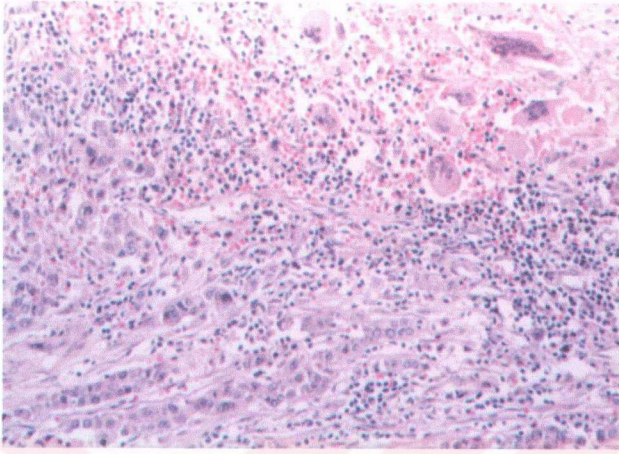
Resim 29. Yassı Hücreli Karsinom (B97.3986, Ki-67X40)

5 olgu yüksek dereceli indiferansiye kanser tanısı aldı (resim 30). p27 boyanma oranları 2 olguda (%40) düşük, 3 olguda (%60) yüksekti. Ki-67 boyanma oranları 1 olguda (%20) düşük, 4 olguda (%80) yüksekti. Olguların hepsinde kas tabakası invazyonu izlendi. 4 olguda (%80) lenfovasküler yayılım görülmezken, 1 olguda (%20) yaygın lenfovasküler ve perinöral invazyon izlendi. 1 olguda (%20) nekroz izlenmedi, diğerlerinde (%80) mevcuttu. 1 olguda (%20) stromada iltihap hücresi izlenmedi. 3 olguda (%60) minimal, 1 olguda (%20) orta düzeyde iltihap hücresi yoğunlaşması izlendi. Ayrıca bir olguda fokal alanda osteoklastik tipte diferansiyasyon görüldü (resim 31).

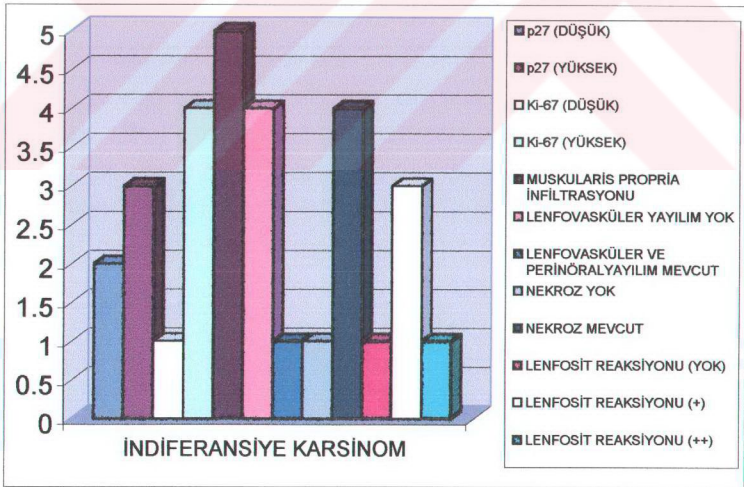
İndiferansiye kanser olgularında elde edilen veriler tablo 7'de görülmektedir.



Resim 30. İndiferansiye Karsinom (B00.493, H&Ex100)



Resim 31. İndiferansiye Karsinom: Osteoklast Tipi Dev Hücreler
(B98.516.2F, H&Ex100)



Tablo 7. İndiferansiye Kanser Vakalarında Verilerin Grafikselsel Dağılımı

Ki-kare testi kullanılarak yapılan çok değişkenli analizlerde ürotelyal karsinom tanısı alan 83 olguda histopatolojik prognostik parametreler ile immün boyama sonuçları karşılaştırıldı (tablo 8-A). Tümör invazyon derinliği ($P<0.05$), lenfovasküler yayılım ($P<0.05$), nekroz ($P<0.05$), stromadaki iltihap hücresi (lenfosit) yoğunlaşması ($P<0.05$) ve Ki-67 indeksi ($P<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tümör derecesi ($P=0.073$) ve p27 indeksi ($P=0.154$) anlamlı değildi.

Tablo 8-A. Ki-kare Testi (Test Sonuçları)

	1,00*	2,00*	3,00*	4,00*	5,00*	6,00*	7,00*
Chi-Square(a,b)	5,229	29,916	60,735	28,928	34,253	2,036	13,120
df	2	3	1	1	1	1	1
Asymp. Sig.	,073	,000	,000	,000	,000	,154	,000

- a. 0 hücreler (%0) 5'den daha az beklenen sıklığa sahiptir. Minimum beklenen hücre sıklığı 27.7'dir.
b. 0 hücreler (%0) 5'den daha az beklenen sıklığa sahiptir. Minimum beklenen hücre sıklığı 20.8'dir.
c. 0 hücreler (%0) 5'den daha az beklenen sıklığa sahiptir. Minimum beklenen hücre sıklığı 41.5'dir.

*(1,00: Tümör derecesi, 2,00: Tümör invazyon derinliği, 3,00: Lenfovasküler yayılım, 4,00: Nekroz, 5,00: Stromal lenfosit yanıtı, 6,00: p27 indeksi, 7,00: Ki-67 indeksi)

LSD testi kullanılarak yapılan karşılaştırmalı analizlerde (tablo 8-B) tümör derecesi lenfovasküler yayılım ($P<0.05$), nekroz ($P<0.05$), stromal lenfosit yoğunlaşması ($P<0.05$), p27 indeksi ($P<0.05$) ve Ki-67 indeksi ($P<0.05$) ile korele idi. Tümör invazyon derinliği lenfovasküler infiltrasyon ($P<0.05$), nekroz ($P<0.05$), stromal lenfosit yoğunlaşması ($P<0.05$), p27 indeksi ($P<0.05$) ve Ki-67 indeksi ($P<0.05$) ile korele idi. Ancak tümör derecesi ile ($P=0.390$) korelasyon yoktu. P27 ve Ki-67 indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi ($P=0.220$).

Tablo 8-B. LSD Testi (Çoklu Karşılaştırmalar)

(I) NO	(II) NO	Ortalama Farklılık (I-J)	Standart Sapma	Anlam (P Değeri)
1,00	2,00	-8,4337E-02	9,81E-02	,390
	3,00	,7229*	9,81E-02	,000
	4,00	,7229*	9,81E-02	,000
	5,00	-,3494*	9,81E-02	,000
	6,00	,3735*	9,81E-02	,000
	7,00	,4940*	9,81E-02	,000
2,00	1,00	8,434E-02	9,81E-02	,390
	3,00	,8072*	9,81E-02	,000
	4,00	,8072*	9,81E-02	,000
	5,00	-,2651*	9,81E-02	,007
	6,00	,4578*	9,81E-02	,000
	7,00	,5783*	9,81E-02	,000
3,00	1,00	-,7229*	9,81E-02	,000
	2,00	-,8072*	9,81E-02	,000
	4,00	,0000	9,81E-02	1,000
	5,00	-1,0723*	9,81E-02	,000
	6,00	-,3494*	9,81E-02	,000
	7,00	-,2289*	9,81E-02	,020
4,00	1,00	-,7229*	9,81E-02	,000
	2,00	-,8072*	9,81E-02	,000
	3,00	,0000*	9,81E-02	1,000
	5,00	-1,0723*	9,81E-02	,000
	6,00	-,3494*	9,81E-02	,000
	7,00	-,2289*	9,81E-02	,020
5,00	1,00	,3494*	9,81E-02	,000
	2,00	,2651*	9,81E-02	,007
	3,00	1,0723*	9,81E-02	,000
	4,00	1,0723*	9,81E-02	,000
	6,00	,7229*	9,81E-02	,000
	7,00	,8434*	9,81E-02	,000
6,00	1,00	-,3735*	9,81E-02	,000
	2,00	-,4578*	9,81E-02	,000
	3,00	,3494*	9,81E-02	,000
	4,00	,3494*	9,81E-02	,000
	5,00	-,7229*	9,81E-02	,000
	7,00	,1205*	9,81E-02	,220
7,00	1,00	-,4940*	9,81E-02	,000
	2,00	-,5783*	9,81E-02	,000
	3,00	,2289*	9,81E-02	,020
	4,00	,2289*	9,81E-02	,020
	5,00	-,8434*	9,81E-02	,000
	6,00	-,1205*	9,81E-02	,220

*Ortalama farklılık .05 seviyesinde anlamlıdır.

TARTIŞMA

Yüzeysel mesane tümörlerini (Ta, T1) değerlendirmede genel sorunlardan biri, hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesindeki güçlüktür ve genellikle tümörün yayılımını daha düşük derecede rapor etme eğilimi söz konusudur. Bu gruptaki hastalar için tedavi kararları primer olarak tümör derecesine dayandırılmıştır [43,62,64]. TUR sonrası uygulanan intravezikal kemoterapi ve BCG immünoterapisi yüzeysel mesane tümörlerinde hastalığın gerilemesine yol açsa bile, bu tür terapiler yüzeysel hastalığın uzun dönemdeki seyrini etkileyememektedir. İlaveten, yüzeysel mesane tümörlerinin büyük kısmının nüks edeceği ve belirli bir oranının da daha yüksek evrede ve/veya derecede ortaya çıkacağı ve ilerleyeceği bilinmektedir. Diğer taraftan metotreksat, vinblastin, adriamisin ve sisplatin (M-VAC)'den oluşan sistemik kemoterapi, önceki kemoterapötik ajanlardan daha etkilidir ve invaziv mesane tümörlerinde daha yaygın şekilde kullanıma girmiştir [43,62]. Ne yazık ki prognoz, istisnai vakalar dışında, halen kötüdür. Bundan dolayı, yüzeysel hastalığın invazyonu, nüks ve ilerlemesi için altta yatan moleküler mekanizmaların açıklanması, yeni tedavi stratejilerinin gelişimini sağlayabilir [43].

p27 protein oluşumunun azalması meme, mide, kalın bağırsak, akciğer, prostat ve over kanserlerinde tümör agresifliği ve kötü prognoz ile ilişkilidir [45].

Bu çalışmada, 83 ürotelyal karsinom olgusu, p27 indeksi ve Ki-67 indeksi ile histopatolojik parametreler (tümör derecesi, invazyon derinliği, lenfovasküler yayılım, nekroz ve stromal lenfosit yoğunluğu) karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak değerlendirildi. Ki-kare testi ile çok değişkenli analizlerde tümör invazyon derinliği, lenfovasküler yayılım, nekroz, stromal lenfosit yoğunlaşması ve Ki-67 indeksi anlamlı parametrelerdi. Tümör derecesi ve p27 indeksi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. LSD testi

kullanılarak yapılan karşılaştırmalı analizlerde tümör derecesi p27 indeksi, Ki-67 indeksi, lenfovasküler yayılım, nekroz ve stromal lenfosit yoğunluğu ile korele idi. Tümör invazyon derinliği p27 indeksi, Ki-67 indeksi, lenfovasküler yayılım, nekroz ve stromal lenfosit yoğunluğu ile korelasyon göstermekte idi.

Del Pizzo ve ark.[1] mesane ürotelyal karsinomlu 50 olguda yaptıkları çalışmada p27 protein ve siklin E seviyesinde azalmanın tümör diferansiyasyonunun azalması ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Her iki hücre siklus düzenleyicisi de tümör derece ve evresi arttıkça progressif olarak azalmaktadır. Kamai ve ark.[43] mesane ürotelyal kanserli 145 Japon hastada yaptıkları çalışmada p27 seviyesinde azalmanın yüksek Ki-67 indeksi, daha az diferansiye derece, kas invazyonu, lenf nodu metastazı ve siklin E boyanmasında azalma ile korele olduğunu saptamışlardır. Bizim bulgularımız, Del Pizzo ve ark. ile Kamai ve ark. yaptıkları çalışmalardaki ortak parametrelerle uyumlu bulundu [1,43]. Tümör derecesi ve invazyon derinliği ile p27 ve Ki-67 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttu. Tümör derecesi arttıkça p27 boyanma oranı azalmakta, Ki-67 boyanma oranı artmakta idi. Aynı şekilde invazyon derinliği de istatistiksel olarak p27 ve Ki-67 boyanma oranları ile anlamlı korelasyon gösterdi.

Makiyama ve ark.[9] 94 mesane ürotelyal kanseri vakasında siklin E oluşumu ile histolojik derece, p27 ve Ki-67 boyanma oranlarını karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada siklin E ve diğer parametreler arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ki-67 ve tümör derecesi arasındaki karşılaştırmalı analizleri anlamlıdır, bu yönü ile bulguları bizim verilerimizle benzerdir. Ancak p27 boyanma oranları ve histolojik tümör derecesi arasında korelasyon saptamamışlardır. Bu bulgular bizim sonuçlarımızla uyumlu değildir.

Böbrek pelvisi ve üreterin ürotelyal kanserleri ile ilgili çalışmalarda, Nakanishi ve ark.[45] 132 olguda, p27 seviyesi ile tümör evre ve derecesini; Kamai ve ark. [44] 37 hastada, p27 ve Ki-67 indeksi ile histopatolojik prognostik parametreleri; Masuda ve ark. [46] 79 olguda, p27 boyanma oranları ile tümör derece ve evresini karşılaştırmışlardır. Nakanishi ve ark. tümör derecesi arttıkça p27 boyanma oranlarının anlamlı olarak azaldığını saptamışlardır. Kamai ve ark. düşük p27 seviyelerini yüksek tümör evresi ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulmuşlardır. Ancak, bu çalışmada p27 boyanma oranları ile tümör derecesi ve Ki-67 indeksi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Yüksek Ki-67 indeksi ise daha yüksek tümör derecesi ve evresi ile

korele bulunmuştur. Masuda ve ark.'nın çalışmasında, p27 boyanma oranları ile tümör derece ve evresi arasında istatistiksel olarak hiçbir bağlantı saptanmamıştır.

Offersen [24], mesane ürotelyal kanserli 107 olguda yaptığı çalışmada, yoğun inflamasyonun iyi prognoz için bağımsız bir belirleyici olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda stromada inflamasyon yoğunluğu, çok değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı idi. Ayrıca karşılaştırmalı analizlerde tümör derecesi, Ki-67 indeksi ve p27 indeksi ile stromal inflamasyon yoğunluğu arasında anlamlı korelasyon izlendi. Ancak, tümör invazyon derinliği ve inflamasyon yoğunluğu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Literatürde, ürotelyal kanserlerde prognozu etkileyen faktörleri saptamak için yapılmış çok sayıda çalışma vardır:

Lee ve ark. [8], 149 hastaya ait materyalde yaptıkları çalışmada siklin D1 ve p53 oluşumunu değerlendirmişlerdir. Siklin D1 boyanma oranları ve p53 ekspresyonu arasında zıt korelasyon saptamışlardır. Her iki belirleyicinin de tümör derecesi ile korele olduğunu vurgulamışlardır.

Casetta ve ark. [49] 59 olguda, Shariat ve ark. [52] 47 olguda, Sınk ve ark. [51] 39 hastaya ait 44 örnekte p53 ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. Casetta ve ark., invaziv ürotelyal kanserlerde p53 pozitifliğinin yüzeysel ve iyi diferansiye olanlarla kıyaslandığında daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Shariat ve ark., özellikle yüksek dereceli invaziv ürotelyal kanserler ve in situ ürotelyal kanserlerde, p53 mutasyonunun belirgin olduğunu saptamışlardır ve radyoterapi ve kemoterapiye direnç gelişiminde etkili olduğunu vurgulamışlardır. Sınk ve ark., p53 oluşumunun istatistiksel olarak tümör derecesi, vasküler invazyon ve nekroz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Cina ve ark. [40] 81 hastaya ait 151 biyopsi örneğinde Ki-67 ve p53 boyanma oranlarını değerlendirmişlerdir. Bulgularına göre, p53 ve Ki-67 boyanma oranları tümör derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermektedir.

Özercan ve ark. [38], 30 ürotelyal kanserli hastaya ait materyalde AgNOR ve PCNA oranlarını araştırmışlar ve her ikisi ile tümör derecesi arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır.

Özer ve ark. [22], 20 derece III evre T1 ürotelyal kanser olgusunda yaptıkları çalışmada, anjiogenez, katepsin-D ve kollajen tip IV ile araştırma yapmışlardır. Solid morfolojik özelliklere sahip derece III evre T1 tümörlerin daha yüksek oranda anjiogenetik aktiviteye ve daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır. Katepsin-D ve tip IV kollajenin tümörün biyolojik özelliğinin tahmininde rolü saptanmamıştır.

Bol ve ark. [32], 150 ürotelyal karsinom olgusunda çekirdek alanı ölçümü ve proliferasyonla ilgili özellikleri (AgNOR, Ki-67, PC-10, PCNA) araştırmışlardır. MNA-10'nun prognozdan ve histolojik tümör derecesinden bağımsız bir belirleyici olarak kullanılabileceği, yüksek dereceli tümörlerde çekirdek alanı ölçüm değerlerinin daha yüksek olmaya eğilimli olduğunu saptamışlardır. Dereceler arasındaki ölçüm farklılıkları yüksek oranda anlamlı bulunmuştur. Bununla birlikte, tümör dereceleri arasındaki çakışmalardan dolayı, her üç tümör derecesini birbirinden ayırt etmede sadece çekirdek alanı ölçüm değerlerinin etkili olmayacağı vurgulanmıştır. Ayrıca, tümör proliferasyonunun da derecelemede önemli olduğu ve MNA-10 değerlerinin proliferasyon tespitinde etkin olmayacağı belirtilmiştir. Pek çok kanserde, Ki-67 indeksi ve metafaz belirleyici mitotik aktivite indeksi (MAI), proliferasyon belirleyicisi olarak kabul görmüştür. Ki-67 indeksi ve MAI'nin, aynı anda uygulandığı zaman her üç derecede tümörü ayırt etmede en iyi kombinasyon olduğu belirtilmiştir.

Ristimaki ve ark. [57] 102 ürotelyal kanser örneği ve 16 neoplazik olmayan örnekte Cox-2 seviyesini değerlendirmişlerdir. Kanserlerin %66'sında, neoplazik olmayan örneklerin ise %25'inde Cox-2 immunoreaktivitesi saptamışlardır. İnvaziv ve invaziv olmayan tümörlerde boyanma oranında farklılık saptanmamış, fakat invaziv olmayan tümörlerde invaziv olanlara kıyasla daha yüksek sıklıkta homojen boyanma paterni saptanmıştır. Bu verilerle, araştırmacılar, ürotelyal kanserlerde Cox-2 oluşumunun arttığını, fakat Cox-2'yi hedefleyen tedavi seçeneklerinin gelişimi için ilave çalışmalara gereksinim olduğunu belirtmişlerdir.

Korkolopoulou ve ark. [47], mesane ürotelyal kanserli 103 olguda apoptoz indeksi, histopatolojik prognostik parametreler, p21, p27 ve p53 oluşumunu değerlendirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre apoptoz indeksi tümör derecesi, tümör evresi, papiller olmayan tümör morfolojisi ve p53 oluşumu ile orantılı artış göstermiştir. p27 ile apoptoz indeksi arasında ters korelasyon izlenmiştir. p21 ile apoptoz indeksi arasında bağlantı saptanmamıştır. Ayrıca, p27 oluşumu ve proliferatif aktivite arasında zıt korelasyon saptanmıştır.

Lipponen ve ark. [54], 173 ürotelyal kanserli hastaya ait örneklerde yaptıkları çalışmada, normal mesane mukoza örneklerini kontrol olarak kullanmışlar ve CD44 ve izoformu CD44v6'nın boyanma oranlarını değerlendirmişlerdir. Normal mesane mukozasında boyanma sadece epitelin bazal tabakasına sınırlı izlenmiştir. Ürotelyal kanserlerde tümör derecesi arttıkça CD44 ve CD44v6 ile heterojen boyanma izlenmiştir ve pozitif boyanan hücreler lümenal yüzeyde de saptanmıştır. CD44 boyanma oranları

tümör invazyon derinliği, tümör derecesi ve mitoz indeksi ile korele bulunmuştur. CD44v6 izoformu ile boyanma oranlarının tümör derecesi ve mitoz indeksiyle ters orantılı olduğu görülmüş, tümör invazyon derinliği ile anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Günümüzde ürotelyal kanserlerin tedavisi esas alınan temel parametreler tümörün histolojik derecesi ve yaygınlığı (evre)'dir. Fakat bu kanserler yüzeysel olduğunda, tedavi büyük oranda tümörün histolojik derecesine dayandırılmaktadır. Tümörlerin biyolojik potansiyelini belirlemek ve histopatolojik parametrelere ilave yeni veriler elde etmek için çok sayıda araştırma yapılmıştır.

Çalışmamızda, çok değişkenli analizlerde, her ne kadar p27 indeksi ($P=0.154$) ve tümör derecesi ($P=0.073$) anlamlı parametreler olarak bulunmamışsa da, tek değişkenli analizlerde p27 ve Ki-67 indeksi, tümör derecesi ($p<0.05$) ve invazyon derinliği ($p<0.05$) ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermiştir. Bu veriler, yüzeysel mesane kanserlerinin biyolojik özelliğinin tahmininde, p27 boyanma oranının azalmasının ve Ki-67 indeksi artışının, tümör derecesine ilaveten yararlı parametreler olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca, infiltratif kanserlerde de, aynı nitelikte boyanmanın daha agresif seyirle ilişkili olacağını göstermektedir. Dolayısıyla, p27 indeksi düşük Ki-67 indeksi yüksek yüzeysel mesane kanserli hastaların, nüks ve hastalığın ilerlemesi açısından yakından takibi gereklidir ve bu hastaların tedavisinde daha agresif yaklaşımlar göz önüne alınmalıdır.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- 1- p27 ve Ki-67 antikorları ile pozitif reaksiyon gösteren hücrelerde, çekirdekte, granüler veya diffüz, kırmızı-kahverenkte boyanma görüldü. Kontrol olarak kullanılan normal ürotelyumda p27 ile uniform, orta yoğunlukta boyanma mevcuttu. Tümör hücreleri p27 ile negatiften orta yoğunluğa değişen oranda heterojen boyanma izlendi. Ki-67 ile boyanma yoğunluğu orta-kuvvetli düzeyde idi.
- 2- Farklı tümör dereceleri arasında p27 antikoru ile boyanma oranı açısından çakışmalar olsa da, istatistiksel olarak p27 boyanma oranları ($P<0.05$) tümör derecesi ile anlamlı korelasyon gösterdi.
- 3- Ki-67 antikoru ile boyanma oranları ($P<0.05$) istatistiksel olarak tümör derecesi ile korele idi.
- 4- Tümör hücrelerinde p27 ve Ki-67 indeksleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0.220$).
- 5- Tümör invazyon derinliği ile p27 indeksi ($P<0.05$) ve Ki-67 indeksi ($P<0.05$) arasındaki korelasyon anlamlı bulundu.
- 6- Tümör derecesi diğer histopatolojik prognostik parametreler lenfovasküler yayılım ($P<0.05$), nekroz ($P<0.05$), stromal lenfosit yoğunlaşması ($P<0.05$) ile koreledir. Tümör derecesi ile invazyon derinliği arasında korelasyon saptanmadı ($P=0.390$).
- 7- Tümör invazyon derinliği lenfovasküler yayılım ($P<0.05$), nekroz ($P<0.05$), stromal lenfosit yoğunlaşması ($P<0.05$) ile korele bulundu.

ÖZET

TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİNDE 1992-2000 YILLARI ARASINDA MESANE KANSERİ TANISI ALAN OLGULARIN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE BAZI İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLERLE PROGNOZ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu retrospektif çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1992-2000 yılları arasında mesane kanseri tanısı almış olgulardan oluşmaktadır. Toplam 81 hastaya ait 91 materyal değerlendirildi. Hastaların yaş dağılımı 35-83 arasında değişmekteydi. Ortalama yaş 63'tü. Erkek hastaların kadın hastalara oranı (87/4) 21.75'ti. p27 indeksi, Ki-67 indeksi ve diğer histopatolojik prognostik özellikler (tümörün histolojik derecesi, patolojik evre, nekroz, lenfovasküler invazyon, stromal lenfoid hücre infiltrasyonu) değerlendirildi.

Mesane tümörlerinin WHO-1999 sınıflandırma sistemine göre yeniden değerlendirilmesinden sonra, tanımlar aşağıda görülmektedir:

Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (LMPUN), 1 olgu (%1.1),

Papiller ürotelyal karsinom (PUC), 37 olgu (%40.7),

İnfiltratif papiller ürotelyal karsinom (IPUC), 19 olgu (%20.9),

İnfiltratif nonpapiller ürotelyal karsinom (INPUC), 27 olgu (%29.6),

Yassı hücreli karsinom (SCC), 2 olgu (%2.2),

İndifferansiye karsinom (INDCA), 5 olgu (%5.5).

p27 boyanması, Ki-67 indeksi ve histolojik derece, patolojik evre, lenfovasküler invazyon, nekroz ve stromal lenfoid hücre infiltrasyonundan oluşan diğer prognoz belirleyicilerini karşılaştırmada Ki-kare ve LSD testi kullanıldı. Ki-kare testi ile çok

değişkenli analizlerde patolojik evre ($P<0.05$), lenfovasküler invazyon ($P<0.05$), nekroz ($P<0.05$), stromal lenfoid hücre infiltrasyonu ($P<0.05$) ve Ki-67 indeksi ($P<0.05$) anlamlı idi. Histolojik derece ($P=0.073$) ve p27 indeksi ($P=0.154$) anlamlı bulunmadı. LSD testi ile tek değişkenli analizlerde, tümör histolojik derecesi p27 indeksi ($P<0.05$), Ki-67 indeksi ($P<0.05$), lenfovasküler invazyon ($P<0.05$), nekroz ($P<0.05$) ve stromal lenfoid hücre infiltrasyonu ($P<0.05$) ile korele idi, fakat patolojik tümör evresi ($P=0.390$) ile korelasyon saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, prognostik özellikler, p27, Ki-67.

SUMMARY

EVALUATION OF HISTOPATHOLOGIC FEATURES AND SOME IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN THE CASES OF URINARY BLADDER CANCERS DIAGNOSED BETWEEN 1992-2000 YEARS IN TURGUT ÖZAL MEDICINE CENTER

This retrospective study involved in bladder cancers diagnosed at the Department of Pathology, Inonu University Faculty of Medicine, Malatya, Turkey during an eight year period between 1992 to 2000. A total number of 91 materials from 81 patient (E/K:87/4=21.75) with a mean age of 63 (range 35-85) were evaluated. p27 index, Ki-67 index and other histopathologic prognostic features (tumor histologic grade, pathologic stage, necrosis, lymphovascular invasion, stromal lymphoid cell infiltration were assessed.

After reevaluation according to WHO-1999 classification system of urinary bladder tumors, the diagnosis are as follows:

Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (LMPUN), 1 case (%1.1)

Papillary urothelial carcinoma (PUC), 37 cases (%40.7)

Infiltrating papillary urothelial carcinoma (IPUC), 19 cases (%20.9)

Infiltrating nonpapillary urothelial carcinoma (INPUC), 27 cases (%29.6)

Squamous cell carcinoma (SCC), 2 cases (%2.2)

Undifferentiated carcinoma (INDCA), 5 cases (%5.5)

The chi-square test and LSD test were used for comparisons between p27 staining and Ki-67 index and for prognostic variables including histological grade,

pathological stage, lymphovascular invasion, necrosis and stromal lymphoid cell infiltration. In multivariate analysis with the chi-square test, it was significant pathological stage ($P<0.05$), lymphovascular invasion ($P<0.05$), necrosis ($P<0.05$), stromal lymphoid cell infiltration ($P<0.05$) and Ki-67 index ($P<0.05$), but histological grade ($P=0.073$) and p27 index weren't significant. In univariate analysis with LSD test, tumor histological grade was correlated with p27 index ($P<0.05$), Ki-67 index ($P<0.05$), lymphovascular invasion ($P<0.05$), necrosis ($P<0.05$) and stromal lymphoid cell infiltration ($P<0.05$), but it wasn't correlated with pathological tumor stage ($P=0.390$).

Key Words: Urinary bladder cancer, prognostic features, p27, Ki-67.

KAYNAKLAR

- 1-Del Pizzo JJ, Borkowski A, Jacobs SC, et al. Loss of cell cycle regulators p27 and cyclin E in transitional cell carcinoma of the bladder correlates with tumor grade and patient survival. *Am J Pathol* 1999; 155: 1129-1136
- 2-Sternberg SS. *Histology for pathologists*; 2nd ed. Lippincott-Raven, China, 1997: 835-847
- 3-Sternberg SS. *Diagnostic surgical pathology*; 3rd ed. Lippincott Williams&Wilkins, China, 1999; Volume 2: 1853-1891
- 4-Rosai J. *Ackerman's surgical pathology*; 8th ed. Moshby, USA, 1996; Volume 1: 1185-1211
- 5-Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. 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(2): 1435-1448
- 6-Lapham RR, Grignon D, Ro JY. Pathologic prognostic parameters in bladder urothelial biopsy, transurethral resection, and cystectomy specimens. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14(2): 109-122
- 7-Vlahou A, Schelhammer PF, Mendrinou S, et al. Development of a novel proteomic approach for the detection of transitional cell carcinoma of the bladder in urine. *Am J Pathol* 2001; 158(4):1491-1502
- 8-Lee CC, Yamamoto S, Morimura K, et al. Significance of cyclin D1 overexpression in transitional cell carcinomas of the urinary bladder and its correlation with histopathologic features. *Cancer* 1997; 79: 780-789

- 9-Makiyama K, Masuda M, Takano Y, et al. Cyclin E overexpression in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Lett* 2000;151: 193-198
- 10-Robinson P, Collins CD, Ryder WDJ, et al. Relationship of MRI and clinical staging to outcome in invasive bladder cancer treated by radiotherapy. *Clin Radiol* 2000; 55: 301-306
- 11-Parker DC, Folpe AL, Bell J, et al. Potential utility of uroplakin III, thrombomodulin, high molecular weight cytokeratin, and cytokeratin 20 in noninvasive, invasive and metastatic (transitional cell) carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(1):1-10
- 12-Allen DC. *Histopathology reporting, guidelines for surgical cancer*; Springer-Verlag London 2000:281-289
- 13-Sanchez-Carbayo M. Use of high-throughput DNA microarrays to identify biomarkers for bladder cancer. *Clin Chem* 2003;49: 23-32
- 14-Yan Y. Bladder Cancer; Each recurrence is sooner than the last, study shows. *Cancerweekly Plus*; Atlanta; Oct 2002: 2-3
- 15-Meyer JP, Persad R, Gillatt DA. Use of bacille calmette-guerin in superficial bladder cancer. *Postgraduate Medical Journal* 2002; 78(922): 449-457
- 16-Lopez-Beltran A, Ruque RJ, Mazzucchelli R, et al. Changes produced in the urothelium by traditional and newer therapeutic procedures for bladder cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(9): 641-652
- 17-Colquhoun AJ, Mellon JK. Epidermal growth factor receptor and bladder cancer. *Postgrad Med J* 2002; 78(924): 584-594
- 18-Knowles MA. What we could do now: molecular pathology of bladder cancer. *J Clin Pathol* 2001; 54(4): 215-223
- 19-Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn EA. *Histological typing of urinary bladder tumors*, 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1999
- 20-Montironi R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, et al. Classification and grading of the noninvasive urothelial neoplasms: recent advances and controversies. *J Clin Pathol* ; Feb 2003: 91-98
- 21-Van Rhijn BWG, Van Der Poel HG, Boon ME, et al. Presence of carcinoma in situ and high 2c-deviation index are the best predictors of invasive transitional cell carcinoma of the bladder in patients with high-risk quanticyt. *Urology* 2000; 55: 363-367

- 22-Özer E, Mungan MU, Tuna B, ve ark. Prognostic significance of angiogenesis and immunoreactivity of cathepsin D and type IV collagen in high-grade stage T1 primary bladder cancer. *Urology* 1999; 54: 50-55
- 23-Troxel DB. Diagnostic errors in surgical pathology uncovered by a review of malpractice claims: part VI- urinary bladder and branchial cleft cyst. *Int J Surg Pathol* Jul 2001; 9: 227
- 24-Offersen BV. Bladder Cancer; Inflammation in bladder carcinoma a sign of good prognosis. *Cancerweeekly Plus, Atlanta*, 2003; Feb 18: 14-15
- 25-Martin SA, Sears DL, Sebo TJ, et al. Smooth muscle neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(3): 292-300
- 26-Özteke O, Demirel A, Aydın NE, ve ark. Bladder leiomyosarcoma: report of three cases. *Int Urol Nephrol* 1992; 24(4): 393-396
- 27-Augusto D, Gosselin B, Leroy X. Pathologic quiz case: an unusual tumor of the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med* Oct 2001;125: 1383
- 28-Lopez-Beltran A, Ruque RJ, Oliveira PS, et al. Urothelial carcinoma of the bladder, lipid cell variant (UCBLCV). Immunohistochemical and clinicopathologic findings in seven cases. *United States and Canadian Academy of Pathology*, 2002
- 29-Zettl A, Kondrad MA, Polzin S, et al. Urothelial carcinoma of the renal pelvis with choriocarcinomatous features: genetic evidence of clonal evolution. *Hum Pathol* 2002; 33: 1234-1237
- 30-Leroy X, Letertre E, Taille ADL, et al. Microcystic transitional cell carcinoma: a report of 2 cases arising in the renal pelvis. *Arch Pathol Lab Med* Jul 2002: 7-9
- 31-Berkmen F, Ünal AE. Ürolojik kanserlerde tümör belirleyicileri. *Acta Oncologica Turcica* 1993; 26(1-4): 79-88
- 32-Bol MGW, Baak JPA, de Bruin PC, et al. Improved objectivity of grading T (A,1) transitional cell carcinomas of the urinary bladder by quantitative nuclear and proliferation related features. *J Clin Pathol* 2001; 54(11): 854-860
- 33-Jacquet B, Françoise V, Montmasson MP, et al. Quantitation of AgNORs by flow versus image cytometry. *J Histochem Cytochem* 2001; 49(4): 433-437
- 34-Orrea SC, Tomasi VH, Schwint AE, et al. Modified silver staining of nucleolar organizer regions to improve the accuracy of image analysis. *Biotech Histochem* 2001; 76(2): 67-73
- 35-Canet V, Montmasson MP, Usson Y, et al. Correlation between silver-stained nucleolar organizer region area and cell cycle time. *Cytometry* 2001; 43: 110-116

- 36-Sakai YI, Sakai AT, Isotani S, et al. Morphometric evaluation of nucleolar organizer regions in cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Res Prac* 2001; 197: 189-192
- 37-Giuffre G, Fulcheri E, Gualco M, et al. Standardized AgNOR analysis as a prognostic parameter in endodermal carcinoma, endometrioid type. *Anal Quant Cytol Histol* 2001; 23: 31-40
- 38-Özercan İH, Bozlak N, Çobanoğlu B, Mesane karsinomlarının histolojik derecelendirilmesinde PCNA ve AgNOR'un değeri. *Turkish Journal Neoplasia* 2001; 9(1-2): 1-4
- 39-Terlikowski S, Sulkowski S, Lenczewski A, et al. Study of borderline and invasive mucinous ovarian tumors using Ki-67 (MIB 1) antibodies and nucleolar organizer region (NOR) staining. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 263:29-33
- 40-Cina SJ, Lancaster-Weiss KJ, Lecksell K, et al. Correlation of Ki-67 and p53 with new world health organization / organization society of urological pathology classification system for urothelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med*, May 2001;125:646
- 41-Sawada T, Niihashi M, Oinuma T, et al. Correlation two argyrophilic nucleolar organizer region counting methods with the Ki-67 labeling index in uterine smooth muscle cell tumors. *Pathol Int* 1996; 46: 142-147
- 42-Cheng L, Botswick DG, Li G, et al. Conserved genetics findings in metastatic bladder cancer: a possible utility of allelic loss of chromosomes 9p21 17p13 in diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(9): 1197-1200
- 43-Kamai T, Takagi K, Asami H, et al. Decreasing of p27 and cyclin E protein levels is associated with progression from superficial into invasive bladder cancer. *Br J Cancer* 2001; 84(9): 1242-1251
- 44-Kamai T, Takagi K, Asami H, et al. Prognostic significance of p27 and Ki-67 expression in carcinoma of the renal pelvis and ureter. *BJU Int* 2000; 86; 14-19
- 45-Nakanishi K, Kawai T, Aida S, et al. Expression of p27 protein in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Mod Pathol* 2001; 14(5): 371-376
- 46-Masuda M, Takano Y, Iki M, et al. Cyclin-dependent kinase inhibitor p27 expression in transitional cell carcinoma of renal pelvis and ureter. *Cancer Lett* 2000; 150: 183-189

- 47-Korkolopoulou P, Konstantinidou AE, Christodoulou P, et al. Apoptosis in bladder carcinomas detected with monoklonal antibody to single-stranded DNA: relation to cell cycle regulators and survival. *Urology* 2000; 56: 516-520
- 48-Özbek E, Mızrak B, Ateşçi YZ, ve ark. Transizyonel hücreli mesane kanserinde cyclin-D1 protoonkogen ekspresyonu. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 1999, 9(4): 214-217
- 49-Casetta G, Gontero P, Russo R, et al. p53 Expression compared with other prognostic factors in OMS grade-I stage-Ta transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 1997; 32: 229-236
- 50-Murphy WM. Human carcinogenesis, the new genetics, and the practicing pathologist. *Int J Surg Pathol* 2002; 10(1): 1-5
- 51-Sınık Z, Alkibay T, Ataoğlu Ö, ve ark. Correlation of nuclear p53 overexpression with clinical and histopathological features of transitional cell bladder cancer. *Int Urol Nephrol* 1997; 29(1): 25-31
- 52-Shariat SF, Weizer AZ, Green A, et al. Prognostic value of p53 nuclear accumulation and histopathologic features in T1 transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology* 2000; 56: 735-740
- 53-Korkolopoulou P, Christodoulou P, Kapralos P, et al. The role of p53, MDM2 and c-erb B-2 oncoproteins, epidermal growth factor receptor and proliferation markers in the prognosis of urinary bladder cancer. *Pathol Res Pract* 1997; 193: 767-775
- 54-Lipponen P, Aaltoma S, Kosma VM, et al. Expression of CD44 standard and variant-v6 proteins in transitional cell bladder tumours and their relation to prognosis during a long term follow-up. *J Pathol* 1998; 186: 157-164
- 55-Bugajska U, Georgopoulos NT, Southgate J, et al. The effects of malignant transformation on susceptibility of human urothelial cells to CD40-mediated apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(18): 1381-1395
- 56-Sachs M. Bladder cancer; low receptor levels impact adenovirus-based bladder cancer gene therapy. *Cancerweekly Plus*, 2002; Nov 19: 4-5
- 57-Ristimäki A, Nieminen O, Saukkonen K, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Am J Pathol* 2001; 158(3):849-853
- 58-Olsburgh J. Bladder cancer; fewer uroplakins are expressed in most cancers than in normal urothelium. *Cancerweekly Plus* 2003; Mar 11: 17-18

- 59-Nichols S. Bladder carcinoma; standard immunotherapy influences oncoprotein and growth factor differently. *Immunotherapy Weekly*, 2002; May 29: 4-5
- 60-Essig MG. Cancer vaccine; bacillus calmette-guerin vaccine effective against carcinoma in situ of the bladder. *Vaccine Weekly* 2002; Jul 31: 2-3
- 61-Gonzalez OY. Bladder cancer; bacille calmette-guerin infections may appear after cancer immunotherapy. *Cancerweekly Plus*, 2003; 1: 16-17
- 62-Small EJ, Lew D, Redman BG, et al. Southwest oncology group study of paclitaxel and carboplatin for advanced transitional cell carcinoma: the importance of survival as a clinical trial end point. *J Clin Oncol* 2000;18(13): 2537-2544
- 63-Inoue K. Bladder cancer; TNP-470 limits urinary bladder cancer growth. *Cancerweekly Plus* 2002; Aug 20: 8-9
- 64-Oosterhuis JWA, Schapers RFM, Janssen-Heijnen MLG, et al. Histological grading of papillary urothelial carcinoma of the bladder: prognostic value of the 1998 WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems. *J Clin Pathol* 2002; 55(12): 900-906