



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MESANENİN ÜROTELYAL KARSİNOMU NEDENİYLE RADİKAL  
SİSTEKTOMİ VE BİLATERAL PELVİK LENFADENEKTOMİ UYGULANMIŞ  
104 OLGUDA KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK  
PARAMETRELERİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Dr. Eylem AKAR

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2005



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MESANENİN ÜROTELYAL KARSİNOMU NEDENİYLE RADİKAL  
SİSTEKTOMİ VE BİLATERAL PELVİK LENFADENEKTOMİ UYGULANMIŞ  
104 OLGUDA KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK  
PARAMETRELERİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Dr. Eylem AKAR

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2005



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MESANENİN ÜROTELYAL KARSİNOMU NEDENİYLE RADİKAL  
SİSTEKTOMİ VE BİLATERAL PELVİK LENFADENEKTOMİ UYGULANMIŞ  
104 OLGUDA KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK  
PARAMETRELERİN SAĞKALIMA ETKİSİ**

**Dr. Eylem AKAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Oktan EROL**

**BURSA - 2005**

## İÇİNDEKİLER

<b>BÖLÜM</b>	<b>SAYFA</b>
ÖZET -----	ii
SUMMARY -----	iii
GİRİŞ -----	1
GEREÇ VE YÖNTEM -----	33
BULGULAR -----	35
TARTIŞMA ve SONUÇ -----	48
KAYNAKLAR -----	72
TEŞEKKÜR -----	81
ÖZGEÇMİŞ -----	82

## ÖZET

**AMAÇ:** Ürotelyal mesane karsinomlu olguların radikal sistektomi ve bilateral pelvik lenfadenektomi spesmenlerinde saptanan, klinik ve histopatolojik parametrelerin sağkalım ile ilişkisi araştırıldı.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmada 1996-2002 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda mesanede ürotelyal karsinoma tanısı almış ve daha sonra radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomi uygulanmış olgular belirlendi. Olgularda yaş, cinsiyet, tümör grade'i, patolojik evre, vasküler ve perinöral invazyon, bölgesel lenf nodu metastazı, skuamöz diferansiasyon, karsinoma in situ'nun varlığı ve cerrahi sınır pozitifliği gibi parametreler değerlendirildi. Tüm parametrelerin sağkalım süresi ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi Kaplan- Meier analizi ile yapıldı. Yaşam sürelerinin karşılaştırılmasında Log-rank test istatistiği kullanıldı.

**BULGULAR:** İstatistiksel çalışmalar, evre, vasküler invazyon, cerrahi sınır pozitifliği ve perinöral invazyonun bağımsız kötü prognostik faktörler olduğunu gösterdi. Grade, lenf nodülü invazyonu, yaş, cinsiyet, karsinoma in situ ve skuamöz diferansiasyonun varlığının sağkalım ile ilişkisi saptanmadı.

**SONUÇ:** Çalışmamızdaki verilere göre mesane ürotelyal karsinomunda tümörün evresi, vasküler ve perinöral invazyonun varlığı ile cerrahi sınır pozitifliği ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Bu parametreler radikal sistektomi materyallerinde dikkatle araştırılmalı ve patoloji raporunda belirtilmelidir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Ürotelyal karsinoma, mesane, prognoz, evre.

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** The relation of clinical and histopathological parameters with survival in the radical cystectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy specimens of urothelial bladder carcinoma cases was evaluated.

**MATERIALS AND METHODS:** In the study, the cases which were diagnosed as urothelial carcinoma in bladder at Uludag University Medical School Department of Pathology between years 1996-2002 and later which had undergone radical cystectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy were identified. The parameters like age, sex, tumor grade, pathologic stage, vascular and perineural invasion, regional lymph node metastasis, squamous differentiation and the presence of carcinoma in situ and surgical margin positivity were evaluated. The relations of all parameters with survival were calculated by using Kaplan-Meier analysis. The comparisons of survival times were done with Log-rank test.

**RESULTS:** Statistical studies showed that stage, vascular invasion, surgical margin positivity and perineural invasion were independent poor prognostic factors. Grade, lymph node invasion, age, sex, carcinoma in situ and the presence of squamous differentiation were not found to be related with survival.

**CONCLUSIONS:** According to the data in our study, there is a statistically significant relation with survival and stage, vascular invasion, surgical margin positivity and perineural invasion of the tumor. These parameters in radical cystectomy specimens must be carefully explored and must be mentioned in pathology reports.

**KEY WORDS:** Urothelial carcinoma, bladder, prognosis, stage.

# GİRİŞ

## Mesane Anatomi ve Histolojisi

Mesane (vesica urinaria) idrar depolayan musküler bir kesedir. Asıl pelvis boşluğu içinde (pelvis minör) retropubik olarak yerleşmiştir. Boşken dört kenarlı ters dönmüş piramit şeklinde, dolu olduğunda ise kabaca bir armut şeklindedir. Fundus kadında vagina ön duvarı, erkekte rektum ile komşu, arka ve aşağı bakan bölümdür. Erkekte alt bölümde duktus deferensler arasındaki üçgen aralıkta, rektum ile mesane arasında rectovesical fascia (Denonvilliers Fascia'sı) bulunur (1, 2). Trigon mesanenin tabanında lokalize, mesane boynu ile devamlıdır ve arka, alt yan duvar bir noktada birleşerek üretraya açılır (3). Collum (mesane boynu) en fazla tesbit edilmiş alt kısım olup erkekte prostat tabanı, kadında fascia pelvina üzerine oturur. Mesane yatağı olarak da bilinen mesane boynu, kadında vagina, erkekte rektuma yaslanmış görünümündedir. Apex her iki cinste de öneyukarıya bakar. Tepesinden ligamentum umbilicalis mediana (urachus) karın ön duvarında göbeğe kadar uzanır. Mesanenin üst yüzü peritonla kaplıdır (1, 2). Mesanenin primer lenfatik drenajı internal ve eksternal iliak nodlar, mesane boynu bölgesi ise sakral ve common iliak nodlar yolu ile drene olur (3).

Mesane mukoza, muskularis propria ve adventisyadan oluşmuştur. Adventisya üst yüzde seroza ile örtülüdür. Mukoza epitel, lamina propria ve kesintili ya da nadiren devamlı görünümdeki muskularis mukozadan oluşur. Mesane epiteli derken geleneksel olarak transizyonel epitelden bahsedilir fakat ürotelyum terimi daha bilgilendirici ve doğrudur (3, 4). Bu epitel, kontrakte mesanede 6-7, genişlemiş mesanede 2-3 hücre kalınlığındadır. Mesane epiteli yüzeysel, orta ve derin olmak üzere 3 tabakaya sahiptir. Yüzeysel tabaka şemsiye hücreleri denilen geniş eozinofilik stoplazmalı oval, geniş, tek sıra halindeki hücrelerden oluşmuştur. Bu hücrelerin lüminal yüzeydeki ultrastrüktürel görünümü karakteristiktir. Orta tabakadaki hücreler

küboidal, düşük kolumnar şekilli, ince kromatinli oval nükleuslu olup, hafif geniş stoplazmalı ve sınırları düzenlidir. Bazal tabaka, ince ve devamlı görünümdeki bazal lamina üzerinde uzanan tek sıra küboidal hücrelerden oluşur. Lamina propria az miktarda elastik lifler, lenfatik damarlar, zengin vasküler ağ içeren gevşek konnektif dokudan oluşmuştur. Arter ve ven toplulukları lamina proprianın orta kısmında belirgin olarak bulunur ve bu tabakayı iç ve dış zona ayırır. Genellikle izole demetler, bazen kesintili ince ve nadiren devamlı bir tabaka (muskularis mukoza) halindeki düz kas hücrelerinin bu damarlarla belirgin ilişkisi vardır. Bu kas demetleri, mesane neoplazisinde invazyon derinliğini değerlendirirken, muskularis propria ile karıştırılmamalıdır (3, 4). Muskularis (m) propria, oldukça belirsiz iç ve dış longitudinal ile santral sirküler tabakaya ayrılır. Bu durum en iyi mesane boynu bölgesinde görülür. Matür yağ doku adaları mesane duvarında özellikle lamina proprianın derin kısımlarında bulunur (3,4). Konnektif dokulara bitişik, genellikle nöral yapılarla ilişkili, küçük paraganglia bulunabilir (3).

### **Mesane Ürotelyal Karsinomu;**

Mesane kanseri genel sıralamada 7. sıklıkta görülmekte olup, tüm kanserler içindeki oranı %3.2'dir. Erkeklerde 3.5 kat daha sık görülür. Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da her iki sekste birden en yüksek insidans oranı belirtilmiştir. Gelişmiş ülkelerde en yaygın mesane kanseri tipi olan ürotelyal karsinoma üroepitelden kaynaklanır ve Amerika, Fransa, İtalya'da mesane tümörlerinin %90'dan fazlasını oluşturur. Ürotelyal karsinom mesane tümörlerinin erkekte %84, kadında %79'unu kapsar. Genel olarak mesane tümör prevalansı gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelerle karşılaştırıldığında, yaklaşık 6 kat daha fazladır (5). Mesane ürotelyal karsinom vakalarının çoğu 50 yaş üstü hastalarda izlenmekle birlikte genç yetişkin ve çocuklarda da görülebilir. Bu ikinci grupta düşük grade'li ve yavaş seyirli olmaya eğilimlidir. Fakat oldukça agresif örneklerde kaydedilmiştir. Erkekler kadınlardan, beyazlar siyahlardan daha fazla etkilenir (3).



## **Mesane Ürotelyal Karsinomunda Etiyoloji;**

Birçok bilinen ve potansiyel risk faktörü vardır. Tütün içimi ve aromatik aminlere mesleki temas en önemlileridir. Tütün içimi mesane kanseri için kanıtlanmış major risk faktörüdür. Tütün içimine bağlı mesane kanseri riski erkeklerde %66, kadınlarda %30 olarak tahmin edilmektedir. Tütün içenlerde mesane kanseri riski kullanmayanlara göre 2-6 kat fazladır. Risk artışı; temas süresinin artışına ve bir günde içilen sigara sayısına bağlı olup her iki cinsiyette de benzer özelliktedir. Bazı çalışmalar, kadınlarda eşit temas durumunda erkeklere göre daha fazla risk artışını göstermektedir. Mesane kanseri riski tütün içimi durdurulduktan sonra azalır ve 15 yıl ara verildiğinde risk neredeyse içmeyenlere yakındır. Anilin kumaş boyası endüstrisinde çalışan erkeklerde mesane kanser riskinde artış raporlanmıştır. Sonraki araştırmalarda boya üretiminde çalışan işçiler arasında benzidin aromatik amini, 2-naftilamin ve 1-naftilamin mesane karsinojenleri olarak tanınmıştır. Mesleksel karsinojenlerle temasın tüm mesane tümörlerinin %25'den fazlasına sebep olduğu tahmin edilmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışma, fenasetin içeren analjeziklerin kronik kötü kullanımının mesane, üreter ve renal pelviste, ürotelyal karsinom gelişimini artırdığını göstermiştir. Cyclophosphamide tedavisinin skuamöz hücreli karsinom ve sarkom (leiomyosarkom) risk artışı ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Benzer olarak chlornaphazine, mesane kanseri gelişimiyle ilişkilidir. Schistosoma haematobium'un neden olduğu kronik sistitin mesane kanserine sebep olduğu kanıtlanmıştır. Sonuçta ortaya çıkan genellikle skuamöz hücreli karsinomdur. Altta yatan mekanizma ise mesane epitelindeki kronik irritasyondur (5).

## **Mesane Tümörlerinde Klinik Bulgular;**

Tümör makroskopik veya mikroskopik hematüri ile prezente olur ve bunu üriner sistem enfeksiyonu ile ilişkili semptomlar takip eder. Dizüri, mesane duvarını infiltre etmesi sebebiyle yüksek grade'li tümörlerde daha

sıktır (3). Klinik şikayetlerin tipi ve şiddeti, invaziv tümörün uzanımı ve lokalizasyonuna göre değişir. Ürotelyal tümörlü birçok olguda en azından mikroskopik hematüri bulunur. En sık bulgu ağrısız hematüridir ve olguların %85’de görülür. Sonradan pıhtılı ve ağrılı idrar yapma ortaya çıkar. Büyük tümörlü olgularda mesane kapasitesi azaldığından sık idrar yapma gözlenir. Mesane boynu yerleşimli veya çok yer kaplayan tümörler dizüri, sık idrar yapma ve acele miksiyon duyusu gibi irritatif şikayetlere yol açabilir. Yaygın karsinoma insitu (KİS) vakalarında da benzer şikayetler olabilir. Üreter orifisleri tutulduğunda gelişen hidronefroz ve hidroüreter kötü prognostik bulgudur. Nadiren ileri dönem hastalarda palpabl kitle ve alt ekstremitte ödemi bulunur. Metastatik durumlarda kilo kaybı, abdominal ve kemik ağrıları görülür. Mesane tümörlü hastaların %10’dan azında üst üriner traktus tümörü bulunur. Bu tümörlerin yaklaşık üçte ikisi distal üreterde lokalizedir (5).

Klinik olarak ürotelyal karsinomlar, yüzeysel ve derin olmak üzere iki kategoriye ayrılarak incelenmiştir.

Yüzeysel tümörler ürotelyal karsinomların yaklaşık %80’ini oluşturur. Yüzeysel mesane tümörleri karsinoma insitu, bazal membranı geçmemiş papiller tümörler (Ta), ve lamina propria invazyonu yapmış (T1) tümörleri içerir. Detrüsöre ve daha derine invazyon gösteren invaziv tümörler ise %15-20’sini oluşturur ve daha agresif seyir gösterir. Bazal membranı geçmemiş papiller lezyonlara ürotelyal karsinom denilmekte, TNM evrelemesinde T kategorisi için diğer tüm organlarda en düşük evre T1 iken, bu tip ürotelyal karsinomlar için Ta kategorisi kullanılmaktadır. Ayrıca bazal membranı geçmemiş papiller ürotelyal karsinomlar ile lamina propria invazyonu yapmış olanlar ‘**yüzeysel mesane tümörleri**’ adı altında toplanmaktadır. Bahsedilen çelişkiler nedeniyle bugünkü eğilim, klinisyenlerin kullandığı bu terminolojinin terkedilmesi yönündedir (4). Ürologların kullandıkları yüzeysel karsinom terimi patolojik bir antiteyi göstermediği gibi karsinoma in situ ile de karıştırılmamalıdır (3).

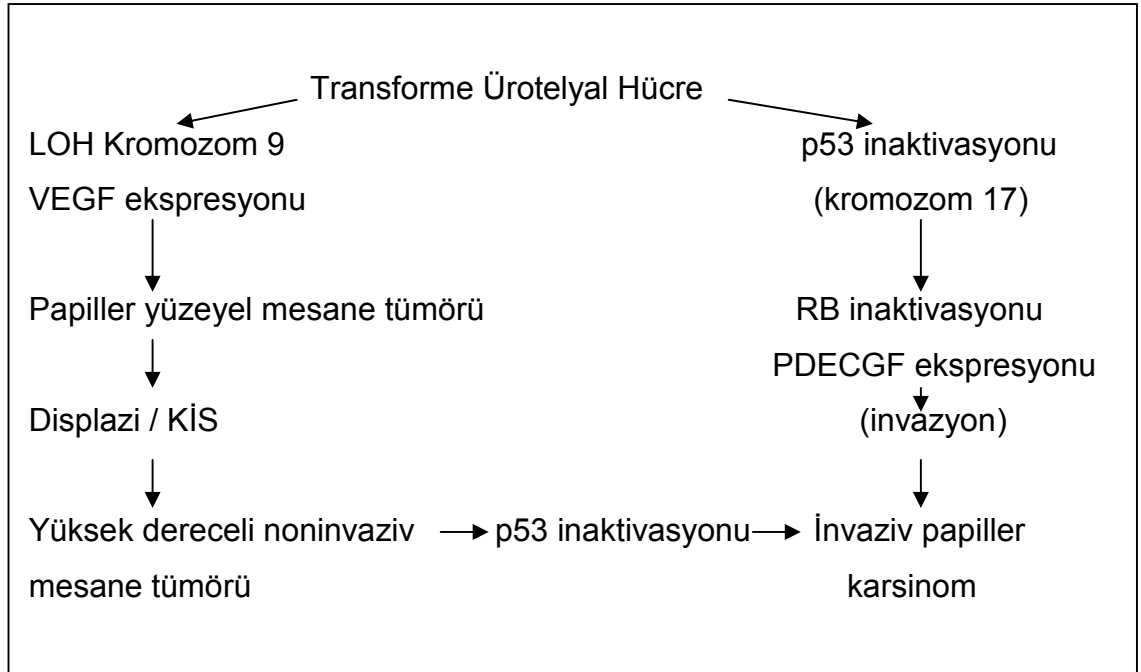
## **Mesane Tümörlerinde Tanı Yöntemleri ve Endikasyonları;**

Mesane tümörünün tanısı; anamnez, semptomatoloji, fizik bakı, intravenöz ürografi (İVÜ), ultrasonografi (USG), üretrosistoskopi, anestezi altında bimanuel muayene, mesane seçilmiş alan biyopsileri, transüretal rezeksiyon ve alınan materyalin histopatolojik değerlendirilmesi ile konur. Ultrasonografi veya BT (Bilgisayarlı Tomografi) ile mesanede neoplazi varlığından şüphelenilebilmesine rağmen sistoskopi ile doğrulanmalıdır. Rezeke edilen tümörün mesane duvarındaki derinliğinin histolojik olarak saptanması güvenilir bir bulgudur (5). Transabdominal ultrasonografide böbrek kitlelerini görmek, hidronefrozu ortaya çıkarmak ve mesanedeki lümen içi dolma defektlerini görüntülemek mümkündür. Düz karın filmleriyle birlikte bu yöntemin, hematüri nedeninin teşhisinde İVÜ kadar doğru sonuç verdiği ve mesane tümörlerinin teşhisinde önemli rol oynadığı saptanmıştır (6, 7). İdrar sitolojisi yüksek grade'li bir malignite veya karsinoma in situ (KİS) varlığında özellikle faydalıdır (8). İdrar sitolojisinin negatif olması, düşük grade'li bir mesane tümörünün bulunma olasılığından uzaklaştırmamalıdır. Mesane kanserinin kesin teşhisi, mesanenin sistoskopi ile muayenesi ve rezeksiyonla alınan lezyonun histopatolojik olarak incelenmesi ile mümkündür. Mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu, tümörün mesane duvarındaki çeşitli tabakalarla olan ilişkisinin öğrenilmesi açısından mutlaka yapılmalıdır. Koter artefaktları sonucu patolojik ayrıntıların tahrip olmaması için elektrokoter kullanımından sakınmak gerekir (9). Mesane tümörleri soğuk biyopsi enstrümanlarıyla örneklenebilir veya temizlenebilir. İdeal olanı biyopsinin kas tabakasını da içermesidir. Sistoskopik incelemede biyopsi olmaksızın papillom ya da düşük grade'li ürotelyal karsinoma ayrımını yapmak mümkün değildir. Sistoskopik çalışma mesane lezyonlarında neoplastik natürün önceden tahmini için oldukça kullanışlı bir araçtır. Tavsiye edilen, ana tümöre ek olarak, net bir şekilde görülen komşu normal mukozadan ve diğer 3 bölgeden (lateral, her iki üreter orifisi, üst arka duvar) biyopsi alınmasıdır (3). Sistoskopik çalışmalarda neoplastik lezyonlara, non-neoplastik lezyonlardan daha yüksek oranda tanı verilebilmektedir. Ancak

tümörün düşük ya da yüksek grade'li olup olmadığını saptamak ya da invazyon derinliğini tespit etmek her zaman mümkün değildir.

Tümör, mesanenin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Yaklaşık 1000 vakalık bir seride yan duvarda % 37, posterior duvarda %18, trigonda %12, boyunda %11, üreter orifisinde %10, kubbede %8 ve ön duvarda %4 oranında lokalize olduğu gösterilmiştir. Senkron veya metakron multisentrisite yaygındır. Birçok klinik ve genetik ifade, vakaların geniş bir çoğunluğunun ortak klondan kaynaklandığı fikrini ileri sürmüştür. Bu nedenle multisentrik tümörlerin, gerçek multisentrik neoplazilerden daha ziyade tek bir tümörün intramukozal yayılımı sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir (3).

### Mesane Tümörünün Moleküler Genetik Özellikleri;



**Şekil 1:** Yüzeysel ve invaziv mesane tümörlerinde gelişim ve progresyon modeli (LOH: Loss of Heterozygosity, RB: Retinoblastoma, PDECGF: Platelet-derived endothelial cell growth factor).

Ürotelyal karsinomların genetik özelliklerine baktığımızda 2 ayrı kol dikkati çekmektedir (**Şekil 1**). Birinci kolda yüzeysel mesane tümörlerinde kromozom 9'da heterozigozite kaybı ve artmış VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ekspresyonu izlenirken, diğer koldaki invaziv mesane

tümörlerinde ise **p53 inaktivasyonu** ve **PDECGF ekspresyonunun** baskın olduğu görülmektedir. Non-invaziv mesane tümörlerinde p53 inaktivasyonunun, invaziv paterne geçişte etkili olduğu saptanmıştır (3, 5, 10).

### **Mesane Ürotelyal Karsinomlarında Sınıflama;**

Bugüne kadar papiller ürotelyal neoplazilerin derecelendirilmesi ve sınıflandırılması ile ilgili çok sayıda öneri getirilmiştir (**Tablo 1**). Bunlardan en çok kullanılanı WHO (Dünya Sağlık Örgütü) 1973 sınıflamasıdır.

**Tablo 1:** Mesane tümörlerinde önerilen derecelendirme ve sınıflandırma sistemleri

<b>1973</b>	<b>1940</b>	<b>1965</b>	<b>1986</b>	<b>1987</b>
<b>WHO</b>	<b>ASH</b>	<b>BERGKVIST</b>	<b>MURPHY</b>	<b>MALMSTRÖM</b>
PAPİLLOM	THK D1	THK D0 THK D1	PAPİLLOM	PAPİLLOM
THK D1	THK D2	THK D2	THK DÜŞÜK D	THKD1-2a
THK D2	THK D3	THK D3	THK DÜŞÜK D	THK D2b
THK D3	THK D4	THK D4	THK YÜKSEK D	THK D3

THK: Transizyonel hücreli karsinom  
D: Derece (grade)

Yukarıdaki tablodan da anlaşılacağı gibi 1940 ASH sınıflamasından 1987 yılında yapılan Malmström sınıflamasına kadar olan tüm sistemler birbirlerine benzemekte olup, belirgin bir farklılık içermemektedir. Aralarında en yaygın ve uzun süre kullanılmış olan WHO 1973 sınıflamasında, morfolojik tanımlama çok sınırlı yapılmış ve bu nedenle aynı lezyon farklı patologlar tarafından değişik şekillerde yorumlanabilmiştir.

1998 yılında, “The Bladder Consensus Conference Committee” ortak bir terminoloji geliştirmek amacı ile “The World Health Organization / International Society of Urologic Pathology Consensus Classification”

(WHO/ISUP 1998) adı altında yeni bir sınıflama önermiştir (**Tablo 2**). Buna göre ürotelyal lezyonlar tablo 2'deki gibi klasifiye edilmiştir.

**Tablo 2: Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 sınıflaması**

---

Normal

Hiperplazi

Düz(flat)

Papiller

Atipili düz lezyonlar

Reaktif (enflamatuar atipi)

Anlamı bilinmeyen atipi

Displazi (Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi)

Karsinoma in situ (Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi)

Papiller neoplaziler

Papillom

İnverted papillom

Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi

Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom

Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

İnvaziv neoplaziler

Lamina propria invazyonu

Muskularis propria invazyonu

---

Bilindiği gibi üriner sistemi döşeyen epitel başka bir epitele dönüşmez, sadece tabaka sayısı değişir. WHO / ISUP 1998 sınıflamasında 'transizyonel hücre' terminolojisinin 'ürotelyal hücre', 'ürotelyum' olarak değiştirilmesi gerektiği belirtilmektedir (4).

WHO/ISUP 1998 sınıflamasının olumlu iki yönünü vurgulamak gerekir. İlki, preneoplastik lezyonları, düşük (displazi) ve yüksek (KİS) dereceli intraepitelyal neoplazi olarak iki alt kategoride toplamasıdır. İkincisi ise,

ütrotelyal tümörlerin derecelendirilmesinde morfolojik kriterleri ayrıntısı ile tanımlamış olmasıdır (11, 12).

Ancak WHO/ISUP 1998 uzlaşma toplantısına katılan uzmanların bu sınıflamayı yorumlamalarına baktığımızda (**Tablo 3**), bazı önemli ve çelişkili sonuçlar karşımıza çıkmaktadır (13-15).

**Tablo 3: WHO/ISUP 1998 uzlaşma toplantısına katılan uzmanların WHO 1973 sınıflamasına göre yeni sınıflama yorumları.**

WHO 1973	Reuter VE & Melamed MR	Busch C	Cheng L & Bostwick DG
Papillom	Papillom	Papillom	Papillom
ÜK D1	DMP-PÜN	DMP-PÜN DD-ÜK	DMP-PÜN
ÜK D2	DD-ÜK YD-ÜK	DD-ÜK YD-ÜK	DD-ÜK
ÜK D3	YD-ÜK	YD-ÜK	YD-ÜK

DMP-PÜN: Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi  
DD-ÜK: Düşük dereceli ürotelyal karsinom  
YD-ÜK: Yüksek dereceli ürotelyal karsinom  
ÜK: Ürotelyal karsinom, D: Derece

Farklı yorumların oluşturduğu çelişkili sonuçlar sistemin, 1999'da WHO tarafından (WHO 1999) revize edilmesine neden olmuştur (**Tablo 4**).

**Tablo 4: Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO 1999 sınıflaması.**

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

WHO 1999 sınıflamasında ise WHO 1973 ve WHO/ISUP 1998 sınıflamalarına göre yeni ek bir kategori eklenmiş, papiller tümörler DMP-

PÜN ve ÜK Derece 1, 2, 3 olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Ancak bu ek kategori, yeni kriterler ve tekrarlanabilirlikte azalmayı beraberinde getirmiştir.

WHO 2004 sınıflaması, papillom tanısı ve diğer non-invaziv ürotelyal tümörler için daha tanımlayıcı ifadeler içerir. İnvaziv ürotelyal karsinomların düşük ve yüksek olmak üzere iki derecede incelendiği bu sınıflama aşağıda yer almaktadır.

## **WHO 2004 Klasifikasyonuna Göre Üriner Sistem Tümörlerinin Histolojik Alt Tipleri (5).**

### **1-Ürotelyal tümörler**

#### **İnfiltratif Ürotelyal Karsinoma**

- Skvamöz diferansiasyonlu
- Glanduler diferansiasyonlu
- Trofoblastik diferansiasyonlu
- Nested
- Mikrokistik
- Mikropapiller
- Lenfoepitelyoma benzeri
- Lenfoma benzeri
- Plazmositoid
- Sarkomatoid
- Dev hücreli
- Andiferansiye

#### **Non- İnvaziv Ürotelyal Neoplaziler (4, 5)**

- Ürotelyal karsinoma insitu
- Non-invaziv papiller ürotelyal karsinoma, yüksek grade
- Non-invaziv papiller ürotelyal karsinoma, düşük grade
- Non-invaziv papiller ürotelyal neoplazi düşük malign potansiyelli
- Ürotelyal papillom
- Inverted ürotelyal papillom



## **2-Skuamöz neoplaziler**

Skuamöz hücreli karsinom

Verrüköz karsinom

Skuamöz hücreli papillom

## **3-Glanduler neoplaziler**

Adenokarsinoma

Enterik

Müsinöz

Taşlı yüzük hücreli

Berrak hücreli

Villöz adenoma

## **4-Nöroendokrin tümörler**

Küçük hücreli karsinoma

Karsinoid

Paraganglioma

## **5-Melanositik Tümörler**

Malign melanoma

Nevus

## **6-Mezenşimal tümörler**

Rabdomiyosarkom

Leiomyosarkom

Anjiosarkom

Osteosarkom

Malign fibröz histiositom

Leiomyom

Hemanjiom

Diğerleri

## **7-Hematopietik ve lenfoid tümörler**

Lenfoma

Plazmositoma

## **8-Çeşitli tümörler**

Skene, cowper ve litre bezleri karsinomu

## Metastatik tümörler

Hangi terminoloji kullanılırsa kullanılsın, önemli olan bu tümörlerdeki prognostik faktörlerin bilinmesi ve bunlara göre tedavi ile takibin yönlendirilmesidir. Doğru terminolojiyi bulana kadar bu tartışmaların (16, 17) sürmesi gerekmektedir. Bu süreç esnasında hangi sınıflama ya da terminolojinin kullanılacağına patolog ve ürolog birlikte karar vermelidir. Bölümümüzde rutin çalışmalarımız sırasında WHO 1973 sınıflaması kullanılmaktadır. Bununla birlikte raporun yorum kısmına WHO 2004 / ISUP sınıflamasındaki karşılığı da ilave edilmektedir.

## Ürotelyal Karsinomun Öncül Lezyonları;

Ürotelyumun preneoplastik (flat) lezyonları için de günümüze kadar değişik terminolojiler önerilmiştir (**tablo 5**).

**Tablo 5: Mesanenin preneoplastik lezyonlarında önerilen sınıflandırma sistemleri.**

<b>KOSS 1975</b>	<b>NAGY 1982</b>	<b>MOSTOFİ&amp; SESTERHENN 1984</b>	<b>MURPHY 1994</b>
Basit Hiperplazi	Atipi, NOS	Karsinoma İn situ D1	Displazi (Atipik Hiperplazi)
Atipik Hiperplazi	Hafif Displazi	Karsinoma İn situ D2	Karsinoma İn situ
Karsinoma İn situ	Orta D. Displazi Şiddetli Displazi Karsinoma İn situ	Karsinoma İn situ D3	

## Ürotelyal Hiperplazi

Flat ürotelyal hiperplazi, sitolojik atipi olmaksızın mukozanın belirgin kalınlaşmasıdır. Bu lezyon düşük grade'li papiller ürotelyal lezyonlara komşu olabilir, fakat premalign potansiyeli olduğunu gösteren veri yoktur.

Papiller ürotelyal hiperplazi (PÜH), değişen kalınlıklarda ve hafif ondulasyon gösteren ürotelyum ile karakterizedir. Lezyonun tabanında sıklıkla bir ya da birkaç adet dilate kapiller damar bulunur. Papiller ürotelyal neoplazilerin (PÜN) tersine bu lezyonların fibrovasküler çatısı yoktur. PÜH ile PÜN arasındaki ilişki tartışmalıdır. Tümör öyküsü olan hastalarda lezyon sıklıkla tümörün nüks riskinin artışı ile ilişkili olabilir.

### **Ürotelyal Displazi**

Neoplastik olduğu düşünölen, sitolojik ve yapısal anormalliği olan lezyonlar olarak tanımlanır. Ancak ürotelyal karsinoma in situ için yeterli kriterleri içermez. Düşük grade'li intraürotelyal neoplazi olarak da adlandırılır. Ürotelyumda enflamasyon olmaksızın ya da enflamasyon miktarı ile orantısız olarak görölen, belirgin ancak şiddetli olmayan nükleer anormalliklerdir. Displazide mukozanın kalınlığı genellikle normaldir. Fakat artmış ya da azalmış da olabilir. Polarite kaybı, nükleer atipi, sitoplazmik eozinofili artışı, nükleer membran düzensizliği, nükleomegali, kromatin dağılımında düzensizlik bulunur. Nükleol belirgin değildir ve mitoz değişken olup genellikle üst kısımlarda görölmez. Gözlemciler arası tekrarlanabilirlik ile ilişkili problemler, üniform tanımlama kriterlerinin olmaması nedeniyle displazinin doğası tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte displazinin invaziv karsinom prekürsörü olabileceğini gösteren bulgular vardır.

Displastik lezyonlar tipik olarak ürotelyal neoplazili hastalarda sık, olmayanlarda seyrek görölür. Primer displazi tanısı, önceden ya da eşlik eden neoplazi yok ise dikkatli konulmalıdır. Tümörlü hastalarda bulunması nüks ve progresyon riskini artırır (5, 18).

## Ürotelyal Karsinoma İn Situ (KİS)

Sistoskopik olarak saptanabilmesi ve semptomatik olması nedeniyle KİS'nun biyolojik potansiyeli ve klinik önemi displaziden daha fazladır. İki grupta incelenir.

### 1-Primer (De novo) KİS

KİS olgularının %10'undan azını, mesane tümörlerinin %1'ini oluşturur. Diğer ürotelyal tümörlerin yokluğunda ve hemen her zaman 50 yaş üzeri erkeklerde görülür. Semptomları dizüri, noktüri ve steril pyüri olup klinik prezentasyonu interstisyel sistitle yakın ilişkilidir. Olguların %25'nde asemptomatik seyreder. Trigon, taban ve boyunda sıktır. Tanı anında %50'si multifokaldır. Sistektomi materyallerinde prostatik üretra ve üreter tutulum sıklığı sırasıyla %67 ve %57'dir.

### 2-Sekonder KİS

Olguların yaklaşık %90'ını oluşturur. Noninvaziv ve invaziv ürotelyal karsinomu içeren ürotelyal tümörlerle birliktelik gösterir. KİS sıklığı eşlik eden tümörün derece ve evresi ile artış gösterir. PTa ve pT1 karsinomlu hastaların random biyopsilerinde %24 gibi bir oranda görülür.

KİS; ürotelyumda, karsinomun sitolojik özelliklerinden ayırt edilemeyen, flat, noninvaziv neoplastik değişikliklerin bulunması ile karakterlidir. Lezyon, epitel kalınlığının tamamını ya da bir kısmını tutan, büyük, irregüler, hiperkromatik nükleuslu hücrelerin bulunmasıyla tanınır. **Yüksek dereceli intraürotelyal neoplazi** olarak da isimlendirilir. KİS'nun morfolojik tanısı, şiddetli sitolojik atipinin (nükleer anaplazi) bulunmasını gerektirir (3, 5, 19). Hücrelerde belirgin disorganizasyon ve buna eşlik eden polarite ve kohezyon kaybının bulunması karakteristiktir. Tümör hücreleri pleomorfik ve büyük olma eğiliminde olup bol eozinofilik stoplazmalı ve kaba,

granüler kromatin yapısı gösterirler. Nükleol belirgin ve büyük, genelde birden fazladır. Mitozlar atipik olup genellikle ürotelyumun üst tabakalarında görülür. Komşu mukoza daha az sitolojik anormallik gösterir. Lamina propriada ödem, vasküler ektazi küçük kapiller proliferasyon sıktır.

KİS tanısı vermek için sitolojik atipinin epitelin tüm kalınlığını içermesi gerekmemektedir. Pagetoid yayılımla, frajil olan epitelin spontan ya da biyopsi ile dökülmesiyle yüzeyde az sayıda hücre bulunabilir. KİS hücrelerinin yüksek nükleus/stoplazma oranına sahip olması şart değildir. Şemsiye hücreleri KİS'da korunabilir.

### **KİS'nun Morfolojik Varyantları**

**1-Büyük hücreli KİS, pleomorfik tip;** nükleer pleomorfizm içeren bol eozinofilik stoplazmalı hücrelerden oluşur.

**2-Büyük hücreli KİS, non-pleomorfik tip;** rölatif olarak monoton görünümdeki, bol eozinofilik stoplazmalı hücrelerden oluşur. Pleomorfizm olmamakla birlikte hücrelerde belirgin yüksek grade histolojik özellikler saptanır.

**3-Küçük hücreli KİS;** Dar stoplazmalı küçük boyutlardaki hücrelerden oluşur. Hücreler hiperkromatik nükleuslu olup kaba ve düzensiz kromatin yapısı içerirler.

Bazen intersellüler kohezyon kaybına bağlı KİS'nun morfolojik özelliklerini gösteren rezidüel tek sıralı bir epitelin varlığı saptanır. Bu durum '**clinging**' KİS olarak adlandırılır.

Ayrıca neoplastik, reaktif veya normal ürotelyum içinde tek ya da kümeler oluşturan atipik hücrelerin varlığı ile karakterize '**Pagetoid**' büyüme paterni tanımlanmıştır (3, 5, 19, 20).

**Mikroinvazyonlu KİS (KİSmic);** KİS olgularında çok dikkatli incelemeler ile invazyonun varlığı araştırılmalıdır. KİSmic bazal membrandan lamina propria içine 2-5 mm derinliğindeki invazyon olarak tanımlanır (mikroinvaziv komponent için önerilen hücre, sayısal olarak 20 hücreyi geçmeyecek şekilde olmalıdır). Mikroinvazyonda sıklıkla kordonlar şeklinde (tentakular) ve tek hücreler şeklinde yayılım gözlenir. Bazende retraksiyon artefaktı şeklinde görülen ve vasküler invazyona benzeyen tek ya da hücre kümeleri şeklinde yayılım izlenir. Stromal yanıt genellikle yoktur. Neoplastik hücreler inflamatuvar hücreler tarafından maskelenebilir. Bu durumda immünohistokimyasal olarak CEA ya da AE1-AE gibi sitokeratinler ile invazyon yapan hücreler saptanabilir.

### **İnvaziv Ürotelyal Tümörlerin Genel Histopatolojik Özellikleri**

İnfiltratif ürotelyal karsinom (İUK) histolojisinin spesifik belirleyici özelliği yoktur. Geniş hiperkromatik nükleuslu, orta veya geniş amfofilik stoplazmalı hücrelerin, infiltratif koheziv yuvaları şeklinde görülür. Daha büyük yuvalarda, yuvaların kenarında nükleusların palizadik dizilimi görülebilir. Nükleuslar pleomorfik, sıklıkla düzensiz konturlu ve anguler şekillidir. Nükleoller oldukça değişken sayı ve şekilde olup bazı hücrelerde küçük tek veya multipl bazılarında ise geniş eozinofiliktir. Multinükleer ve bizar tümör hücreleri ile belirgin pleomorfizm odakları görülebilir. Mitotik figürler yaygın, birçok anormal formda olabilir. İnvaziv yuvalar bazen, malign spindl hücre komponentine benzeyebilen, genellikle **psödosarkomatöz stromal reaksiyon** olarak adlandırılan, güçlü desmoplastik stromal yanıtı neden olur. Birçok vakada stromada değişen sayıda plazma hücrelerini içeren lenfositik infiltrat vardır. İnflamasyon genellikle az ya da orta derecede ve fokaldır. Bununla birlikte şiddetli, dens ve yaygın da olabilir. Nötrofiller ve eozinofiller nadiren belirgindir. Tümör adaları çevresinde vasküler invazyona benzer **çekilme yarıkları** gözlenebilir (5).

İnfiltratif ürotelyal karsinom histolojisi değişkindir. Bu karsinomlarda grade'leme bazı yapısal anormallikler ve nükleer anaplazinin derecesine göre düşük grade'den yüksek grade'e değişir. Bazı vakalar rölatif olarak daha benign sitolojidedir. pT1 kanserlerin çoğu papiller, düşük veya yüksek grade'li iken, pT2-T4 karsinomlar non-papiller ve yüksek grade'lidir. Ürotelyal karsinomun patolojik değerlendirmesinde en önemli unsur invazyon varlığının ve yayılımının tanınmasıdır. Erken invaziv ürotelyal karsinoma (pT1)'da invazyon odağı, papiller korlar ve/veya lamina propria içinde tek hücreler, kümeler, yuvalarla karakterizedir. Patolojik evresi T1 olan tümörlerde, lamina propria invazyonunun yayılım durumunun belirtilmesi tavsiye edilir (5). Lamina propria'da bulunan m. mukoza infiltre ise T1b, değilse T1a olarak değerlendirilmektedir. M. mukozaya infiltre tümörlerde (T1b) progresyonun daha fazla olduğu savunulmuştur (21). WHO 2004 sınıflamasında; "lamina propriaya invazyon derinliği, pT1 kanserde prognostik faktör olarak göz önünde tutulmalıdır" yorumu yapılmıştır (5).

### **İnvaziv Ürotelyal Tümörlerde Dereceleme**

İnvaziv tümörlerin papiller tümörler gibi düşük ve yüksek dereceli tip olarak derecelendirilebileceği WHO tarafından belirtilmiştir. İnvaziv tümörlerin bir kısmı papiller tümörlerin invaziv karakter kazanması ile, bazıları ise direkt olarak KİS'dan gelişirler.

### **Düşük Dereceli Ürotelyal Karsinomlar**

Polarite, nükleer boyut, şekil ve kromatin yapısında hafif değişiklikler gözlenir. Mitoz görülebilir. Görüldüğünde genellikle epitelin alt yarısında lokalizedir. Bu özelliklerin düşük malignite potansiyelli papiller lezyondan ayrımı güçtür.

## **Yüksek Dereceli Ürotelyal Karsinomlar**

Hücreler arasında belirgin pleomorfizm, hiperkromazi, kromatinde kabalaşma, nükleol belirginliği ile atipik mitozlar mevcuttur.

Bazı yazarlar diğer sistemlerde olduğu gibi iyi, orta, kötü derece olmak üzere derecelendirme önermektedir. Ancak mesane tümörlerinin skuamöz epitel gibi keratinizasyon veya adenokarsinomlar gibi gland yapma özellikleri olmadığından klasik derecelendirme sistemi işe yaramamaktadır.

Non-invaziv papiller ürotelyal tümörlerdeki gibi yüksek ve düşük dereceli sınıflamada veya WHO sistemi kullanıldığında invaziv tümörlerin %85 ya da daha fazlası yüksek dereceli grup içerisine girmektedir. Bu nedenle prognostik özellikler için yeni arayışlar gereklidir.

### **Patolojik İncelemede Tanı Zorlukları;**

Ürotelyal karsinomun stromal invazyonu, lamina propriaya ve muskuler tabakaya olmak üzere, iki evrede ilerler. Lamina propriaya invazyonu değerlendirmek oldukça subjektif ve güç bir uygulamadır. Kasa invazyonun değerlendirilmesi ise tedavi ve prognozu etkilediği için önemlidir. Bu belirgin özelliğin değerlendirilmesinin standardizasyonunda, başarı sağlamak amacıyla, mikrometre ile objektif bir ölçüm yapma fikri ileri sürülmüştür (3). Kaynaklarda lamina propria invazyonu olan (T1) olgularda alt evrelendirme çalışmaları bulunmaktadır. Bu çalışmalarda m. mukoza üstü, m. mukoza ve m. mukoza altı invazyon ayrı ayrı değerlendirildiğinde prognostik bilgi elde edildiği bildirilmektedir (22, 23). Bir başka çalışmada TUR materyalinde invazyon derinliği mikrometrik ölçüm ile değerlendirilmiş ve 1.5 mm sınır değer alındığında 5 yıllık sağkalım yönünden anlamlı bulunmuştur (24, 25). Ancak olguların %55'inde m. mukoza bulunmamaktadır, bu da alt evrelendirmeyi imkansız hale getirmektedir. Mikrometrik ölçüm ise sadece vertikal kesitlerde yapıldığı takdirde doğru bir ölçüm anlamına gelir. TUR materyalinin bütün örneklerinin patolojik işlem esnasında dik olarak bloklanması ve dik olan kesitlerde mikrometrik ölçüm yapılması pratik



olmadığı gibi, mevcut örneklerin sadece bir bölümünde ölçüm yapılması hatalı sonuçlar verebilir. WHO/ISUP 1998 sınıflamasında böyle bir alt evrelemenin yapılması önerilmemektedir (4).

Özellikle kadınlarda m. mukoza lifleri bazen belirginleşerek m. propria olarak yanlış yorumlanabilmektedir (3). M. mukoza ile m. propria ayrımının iyi yapılması gerekir. M. mukoza ince, kesintili kas demetlerinden oluşur ve genellikle kalın duvarlı damarlar eşlik eder. M. propria ise kalın kompakt demetler halindedir (4).

Ayrıca lamina propria ve muskularis propriada perivesikal yağ dokusuna benzeyen belirgin matür yağ dokusu mevcuttur. Bunun biyopsi spesmeninde serozal invazyon olarak yanlış yorumlanması evreyi artırır (3, 4, 26).

Sıklıkla karsinom hücre yuvaları çevresinde vasküler invazyona benzer retraksiyon yarıkları mevcuttur. Bu özelliğin farkında olmak, vasküler invazyonun yanlış yorumundan kaçınmak için önemlidir (5). Lenfovasküler invazyon belirgin olabilir fakat endotelial markırlarla yapılan IHC'sal çalışmalar, bu özelliğin retraksiyon artefaktı ile yakın benzerlik gösterebileceği fikrini doğurmuştur (3).

## **İnvaziv Ürotelyal Karsinomların Histolojik Varyantları;**

### **Skvamöz Diferansiyasyonlu İnvaziv Ürotelyal Karsinoma**

Skvamöz diferansiyasyon intersellüler köprüler ve keratinizasyonun varlığı ile belirlenir. Mesanenin ürotelyal karsinomunda %21, renal pelvis tümörlerinde ise %44 oranında görülür. Tümörün derece ve evresi ile birlikte sıklığı artar. Skvamöz diferansiyasyonlu ürotelyal karsinomda skuamöz komponent oranı oldukça değişkendir. Bazı olgularda ürotelyal komponent sadece insitu karsinom şeklindedir. Skvamöz hücreli karsinom tanısı yalnızca

pür olgular (karsinoma insituyu da içeren hiçbir ürotelyal komponenti bulunmayan) için kullanılmalıdır. Herhangi bir ürotelyal komponenti olan olgular skuamöz diferansiasyonlu ürotelyal karsinom olarak belirtilmeli ve skuamöz alanların yaklaşık yüzdesi verilmelidir. Skuamöz diferansiasyon bazaloid veya berrak hücre özellikleri gösterir. Sitokeratin 14 ve L1 antijen skuamöz komponentin belirleyicisi olarak raporlanmıştır. Üroplakinler ürotelyal karsinomda eksprese edilir ancak skuamöz diferansiasyonda bulunmaz (5).

### **Glandüler Diferansiasyonlu İnvaziv Ürotelyal Karsinom**

Glandüler diferansiasyon skuamöz diferansiasyondan daha az yaygındır. Mesane ürotelyal karsinomlarının %6'sında bulunur. Glandüler diferansiasyon, tümörde gerçek glandüler yapıların varlığı ile tanımlanır. Bunlar müsin sekresyonlu tübüler veya enterik glandlar olabilir. Kolloid-müsinöz patern, ekstrasellüler müsin içerisinde yüzen hücre yuvaları ve bazen taşlı yüzük hücreleriyle karakterizedir. Nekroz ve artefaktların neden olduğu psödoglandüler boşluklar, glandüler diferansiasyonun kanıtı kabul edilmemelidir. Tipik ürotelyal karsinomların %14-63'de stoplazmik müsin içeren hücreler bulunur. Bunlar glanduler diferansiasyon göstermez. Adenokarsinom tanısı pür tümörler için kullanılmalıdır. Ürotelyal ve glandüler diferansiasyon gösteren tümörler, glandüler diferansiasyonlu ürotelyal karsinom olarak sınıflandırılmalı ve hesaplanan glandüler diferansiasyonun yüzdesi verilmelidir. MUC5AC apomüsin ekspresyonu ürotelyal tümörlerde glandüler diferansiasyonun immünohistokimyasal belirleyicisi olarak yararlı olabilir.

### **Nested Varyant**

Ürotelyal karsinomun nested varyantı oldukça agresif bir neoplazi olup 50'den az olgu rapor edilmiştir. Erkek hakimiyeti belirgindir ve hastaların %70'i teşhisten 4-40 ay sonra tedaviye rağmen kaybedilir.

Yüzeyel ve derin kısımlarda farklı büyüme paterni gösteren bir tümör grubudur. Yüzeyel biyopsilerde ve TUR materyallerinde üniform yapıda tümör hücrelerinin oluşturduğu, tubul formasyonları içerebilen yuvalanmalar gözlenir. Çok sayıdaki hücre yuvaları, arada az miktarda stroma bırakarak, birbirlerine yakın yerleşim gösterirler. Bazı hücrelerde pleomorfizm ve nükleol belirginliği izlenebilir. Lezyona eşlik eden papiller bir tümör veya karsinoma insitu alanlarına rastlama olasılığı düşüktür. Ayırıcı tanıda lezyonun genişliği ve kompleks yapısı ile yuvaların birleşerek anastomozlar oluşturmasından yararlanılabilir. Tümörün derin kısımlarına gelindiğinde belirgin sitolojik atipinin eşlik ettiği infiltratif patern dikkati çeker. Kas invazyonu gelişimi sıktır. Ayırıcı tanıda Von Brunn adaları, nefrojenik adenom, paragangliomlar, karsinoid tümörler de dikkate alınmalıdır (5, 19).

### **Mikrokistik Varyant**

Ürotelyal karsinomlar bazen mikroskopik boyutlarda ya da 1-2mm çapında kistlerden oluşan belirgin kistik patern gösterir. Kistler oval, yuvarlak bazen uzamış şekilli olup lümende soluk pembe sekresyon veya nekrotik materyal içerebilir. Kistin döşeyici epiteli olmayabilir, basıklaşmış veya ürotelyal ve müsinöz hücrelere doğru diferansiasyon gösterebilir. Belirgin intersellüler veya intrasellüler lümen içeren tümörlerdir. Mikrokistik ürotelyal karsinomun adenokarsinomdan ayrımı tartışmalıdır. Bu varyantın herhangi bir prognostik anlamı yoktur ancak gerçek adenokarsinomdan ayrımını yapmak gerekir. Bu ayrım özellikle düşük dereceli ürotelyal karsinomlarda önem kazanır. Mesane adenokarsinomlarının gastrointestinal kökenlilerden morfolojik olarak pek farkı yoktur. Ayırıcı tanıda ayrıca sistitis sistika, sistitis glandularis, nefrojenik adenom, tubuler varyantlı nested ürotelyal karsinom yer alır. Histokimya ile kist lümenlerinde az miktarda asit müsin varlığı gösterilebilir (5, 19, 27, 28).

## **Mikropapiller Varyant**

Overin seröz papiller karsinomuna benzeyen ürotelyal karsinom varyantıdır. Literatürde yaklaşık 60 olgu yayınlanmıştır. Erkeklerde daha sık görülür. Ortalama görülme yaşı 66'dır. Mikropapiller büyüme paterni, neredeyse her zaman klasik ürotelyal karsinom ve nadiren de adenokarsinom ile ilişkilidir. Tanı konduğunda %95'de kas invazyonu saptanır. Olguların %50'den fazlasında karsinoma insitu alanlarına rastlanır. Tümörün yüzeysel kısımlarında fibrovasküler bir sap içermeyen filiform uzantılar şeklinde mikropapiller patern izlenirken, invaziv ve metastatik odaklarda küçük hücre yuvalanmaları dikkati çeker. İnvaziv ve metastatik odaklardaki tümör hücreleri vasküler invazyonu andıran laküner boşluklar içinde gözlenir. Bu tümörler yüksek dereceli ve yüksek evreli tümörler olup sıklıkla vasküler invazyon gösterirler. Periton, abdominal lenf nodları veya mezenterde mikropapiller patern gösteren ve primer odağı saptanamamış metastazlar, erkeklerde ilk olarak mesane kaynaklı bir tümörü akla getirmelidir. Tümöral hücreler CK7, CK20 ve EMA ile pozitif boyanır. Leu M1, CA-125, CEA fokal pozitif bulunabilir (5, 19).

## **Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom**

Bugüne kadar mesanede 40'dan az olgu rapor edilmiştir. Ortalama görülme yaşı 69 olup erkeklerde daha yaygındır. Etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte ürotelyumdan köken aldıkları düşünülür. Histopatolojik olarak iri vesiküler nükleuslu, belirgin nükleollü, tümör hücrelerinin oluşturduğu hücre kordonları ve sinsityel yapılardan meydana gelir. Zemindeki lenfositlerin yanı sıra plazma hücreleri, histiyositler, nötrofiller ve eozinofilleri de içeren belirgin lenfoid stroma karakteristiktir. Tanı konduğunda %80-%90'ında kas invazyonu mevcuttur. İnvaziv özelliklerine karşın metastaz riski %15 gibi bir oranla düşüktür. Klasik ürotelyal karsinomlara eşlik eden fokal lenfoepitelyoma benzeri karsinomlarda

prognozu, ürotelyal karsinomun evresi ve derecesi belirler. Tümöral hücreler AE1/AE3, CK7, CK8 ile pozitif boyanır.

### **Lenfoma Benzeri ve Plazmositoid Varyant**

Ürotelyal karsinomun lenfoma benzeri ve plazmositoid varyantında malign hücreler lenfoma veya plazmositomun malign hücrelerini andırırlar. 10'dan daha az sayıda olgu tanımlanmıştır. Tümör gevşek ve miksoid stromada tek malign hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Tümör hücreleri berrak veya eozinofilik stoplazmalı olup ekzantrik yerleşimli büyük hiperkromatik nükleuslu ve küçük nükleollüdür. Tümör hücreleri sitokeratin 7 ve sitokeratin 20 ile pozitif boyanır.

### **Sarkomatoid Varyant (Heterolog Elemanlarla Birlikte veya Değil)**

Ürotelyal karsinom sarkomatoid varyant terimi; morfolojik ve/veya immünohistokimyasal olarak epitelyal ve mezenşimal diferansiasyon kanıtı olan tüm bifazik malign neoplaziler için kullanılmalıdır (heterolog elemanların varlığı ve yokluğu tanıda belirtilerek). Bu tümörlerin histogenezinde ve isimlendirilmesinde, karışıklık ve fikir ayrılığı görülmektedir. Bazı serilerde **karsinosarkom** ve **sarkomatoid karsinom** deyimini sarkomatoid karsinom adı altında toplanırken, bazı çalışmalarda ayrı antiteler olarak karşımıza çıkmaktadır. Mikroskopik olarak sarkomatoid karsinom değişen derecelerde ürotelyal, glandüler ve küçük hücreli karsinom komponentlerinden oluşur. Mezenşimal komponent sıklıkla indiferansiye yüksek grade'li spindl hücreli neoplazidir. En yaygın heterolog eleman osteosarkom olup, kondrosarkom, rabdomyosarkom, leiomyosarkom, liposarkom ve anjiosarkom saptanabilir (5).

## **Dev Hücreli Ürotelyal Karsinoma**

Yüksek grade'li ürotelyal karsinomlar, akciğerin dev hücreli karsinomuna benzeyen, andiferansiye görünümlü epitelyal tümör dev hücreleri içerebilir. Bu varyant çok nadirdir. Bu nedenle trofoblastik diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom veya stromasında dev hücre içeren olgulardan (osteoklastik / yabancı cisim tipi) ayırdedilmelidir. Bazı olgularda dev hücre reaksiyonu kemiğin dev hücreli tümörüne benzer şekilde yaygındır (5).

## **Trofoblastik Diferansiasyonlu Ürotelyal Karsinoma**

Bazı yüksek grade'li ürotelyal karsinomlar sıklıkla ektopik HCG (human chorionic gonadotropin) ve diğer plasental glikoproteinleri üretebilirler. Fakat bu hormonlar üretildikten hemen sonra salındıkları için doku lokalizasyonunun saptanması seyrekdir. Trofoblastik diferansiasyonlu ürotelyal karsinomalar, çok sayıda veya yalnızca İHK yöntemler ile gösterilebilen sinsityotrofoblastik dev hücreler içerirler. Nadiren koryokarsinomatöz diferansiasyon raporlanmıştır (5).

## **Berrak Hücre Değişikliği Gösteren Ürotelyal Karsinoma**

Berrak hücre değişikliği gösteren ürotelyal karsinomlarda hücreler stoplazmalarında glikojen içerirler. Bu varyantın mesanenin berrak hücreli adenokarsinomu ile prostat ve böbrek tümörlerinin metastazlarından ayırımının yapılması gereklidir (5).

## **Lipid Hücreli Varyant**

Çok nadir olarak ürotelyal karsinomlarda aşırı lipid birikimi saptanabilir. Bu durum, hücreleri genişleterek taşlı yüzük hücreli karsinoma görüntüsü verebilir. Ayırıcı tanıda ayrıca liposarkomada yer alır. Tümörün diğer

alanlarında konvansiyonel ürotelyal karsinomun görülmesi en önemli morfolojik kriterdir. Ayırıcı tanıda EMA ve CK7 ekspresyonu yardımcı olur (5, 19).

### **Andiferansiye Karsinoma**

Bu kategoride herhangi bir sınıflamaya sokulamayan tümörler yer alır. Eski literatürde, küçük hücreli, dev hücreli ve lenfoepitelyoma benzeri varyantlarda bu kategoride değerlendirilmiştir. Akciğerdeki gibi büyük hücreli varyant ve nöroendokrin özellikteki tümörler ayrı birer varyant olarak tanımlanmalıdır (5, 19).

Günümüzde mesane tümörlerinin sınıflamasında iki temel evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bunlar Union International Contre la Cancer (UICC 2002) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) sınıflamalarıdır (3, 5).

### **Mesane Tümörlerinde TNM Klasifikasyonu (5, 29)**

#### **T-Primer Tümör**

- TX Primer tümör değerlendirilmedi
- TO Primer tümör kanıtı yok
- Ta Non-invaziv papiller karsinoma
- Tis Karsinoma insitu: 'flat tümör'
- T1 Tümör subepitelyal bağ dokuya invaze
- T2 Tümör kasa invaze
- T2a Tümör yüzeysel kas tabakasına invaze
- T2b Tümör derin kas tabakasına invaze
- T3 Tümör perivesikal dokuyu tutmuş
- T3a Mikroskopik
- T3b Makroskopik (ekstravesikal kitle)
- T4 Tümör prostat, uterus, vajen, pelvik duvar ve abdominal duvara invaze

- T4a Prostat, uterus, vajen invazyonu  
T4b Pelvik duvar, abdominal duvar invazyonu

### **N-Bölgesel Lenf Nodları**

- NX Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi  
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok  
N1 2cm'den küçük tek lenf nodulu tutulumu  
N2 Büyüklüğü 2-5 cm arası tek lenf nodulu tutulumu veya multipl lenf nodulu tutulumu  
N3 Büyüklüğü 5 cm'in üstünde lenf nodulu tutulumu

### **M-Uzak Metastaz**

- MX Uzak metastaz varlığı değerlendirilmedi  
M0 Uzak metastaz yok  
M1 Uzak metastaz var

### **TNM Evrelemesi (1)**

Evre 0a	Ta	N0	M0
Evre 0is	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2a,b	N0	Mo
Evre 3	T3a,b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Evre 4	T4b	N0	M0
	T	N1, N2, N3	M0
	T	N	M1

### **Prognostik Faktörler**

Günümüzde prognostik ve prediktif (belirleyici) markırlara yönelik araştırmaların verileri ilginç, bir o kadar da çelişki içeren sonuçları



kapsamaktadır. Yapılan oldukça çok sayıda araştırmada çok değişkenli analiz yöntemi kullanılanlar kuşkusuz daha önemli veri sağlamaktadır. Ancak bunlar arasında da yöntem ve kapsam farklılıkları belirgindir.

Prognostik faktörlerin klinik tedaviyi belirlemedeki önemi ve prognostik gösterge olarak değerini araştıran College of American Pathologists Conference XXVI'ın özeti Henson ve ark.'ı (30) tarafından yayınlanmıştır. 'College of American Pathologists' prognostik faktörleri niteliklerine göre 4 gruba ayırır;

- I. Literatürle iyi desteklenmiş, hastaya yaklaşımda kullanılan ve TNM evre gruplarını değiştirebilecek faktörler,
- II. A) Biyolojik veya B) Klinik olarak geniş serilerde çalışılmış, tedaviyi belirlemede prediktif rolü olan ya da prognostik değeri olan faktörler
- III. İlk iki kategoride tanımlananlar gibi yeterli kabul edilecek kadar çalışılmamış olanlar.
- IV. Yeterince araştırılmış ve prognostik faktör olmadığı kabul edilenler.

Son yıllarda yapılan, çok değişkenli analizle değerlendirilen çalışmalarda oldukça farklı parametreler bağımsız prognostik faktörler olarak belirtilmiştir. Bunların birçoğuda patolojik inceleme kapsamındadır. Ancak geniş serilerle desteklenmeyen, çelişkili sonuçlar içeren, standart ölçüm ve değerlendirme yöntemlerini kapsamayan bu verilerin çoğu yukarıda tanımlanan kategorilerin üçüncüsünde yer almaktadır. Bu nedenle mesane tümörlerinin prognostik faktörleri ile ilgili çalışmalar sürdürülmeye devam edilmelidir.

Çalışmamızda mesane ürotelyal karsinomlu olgularda, sağkalımın belirlenmesi, tedavinin planlanması ve hastalara alternatif tedavi seçenekleri

sunabilmek için bazı patolojik prognostik faktörlerin sağkalımla ilişkisi incelenmiştir.

### **Klinik Faktörler**

İnfiltratif mesane tümörlü kişide prognozu yalnız klinik faktörlere dayanarak tahmin etmek başarısızlıkla sonuçlanır. Sistoskopik muayenede tümörün multifokal, tümör çapının 3 cm'in üstünde oluşu, eşlik eden karsinoma insitu'nun varlığı rekürrens ve progresyon için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (5, 31). Bimanuel muayenede tümörün mesane dışına yayılımı, üreteral orifise infiltrasyonu (32), lenf nodu metastazı ve sistemik yayılımın varlığı (radyolojik teknikler ile tespit edilen) kötü prognozla ilişkilidir (5). İlerlemiş radyolojik teknikler ve gelişmiş patolojik incelemelere rağmen %34-75 oranında hatalı evreleme yapılabilmektedir. Hastanın radikal sistektomi sonrası patolojik evresi, bilinen klinik evresinden daha ileri çıkmaktadır (21).

### **Morfolojik Faktörler**

**Histolojik Grade;** pT1 tümörler için prognostik önemi vardır. pT2 ve yüksek evreli tümörler genellikle yüksek grade'lidir. Bu nedenle grade'in bağımsız prognostik faktör olarak önemi tartışmalıdır.

**İnvazyon Derinliği (Patolojik Evre);** pT kategorizasyonunun temeli olan en önemli prognostik faktördür. Sistektomide sadece lamina propria invazyonu olan tümörlerde 5 yıllık yaşam %75'den fazla iken, muskularis propria invazyonunda %40, perivesikal yağ doku invazyonunda %20'e düşmektedir. pT kategorisindeki tümörleri başka bir şekilde sıralama gayretiyle, lamina propriadaki invazyon derecesini temel alarak, alt evreleme sistemleri ileri sürülmüştür. Tümörün muskularis mukozayı aşan infiltrasyonu, yüksek progresyon hızına sahiptir (5, 22, 33). Alternatifi mikroskoba ilave edilen mikrometreyle lamina propriaya invazyon derecesini ölçerek hastaların

gruplandırılmasıdır. Bazı çalışmalarda bu yöntemin prognostik değeri belirtilmişse de kullanışlı olmadığı şeklinde yorumlarda mevcuttur (5, 24, 34).

**Karsinoma İn Situ (KİS);** Daha sık olarak yüksek grade ve evreye sahip tümörlerle birlikte. Mikroinvazyon ile KİS, agresif davranış olasılığını artırmış gibi görünmektedir (5, 35).

**Lenfatik ve/veya Vasküler İnvazyon;** pT1 tümörlerde sağkalımda azalma ile ilişkilidir (5 yıllık sağkalım %44). Vasküler invazyonun retraksiyon artefaktı nedeniyle yanlış pozitif olarak değerlendirilebilmesi, yüksek evre ve grade'li tümörlerdeki sıklığı, bağımsız bir prognostik faktör olarak yorumlanmasını güçleştirmektedir (5, 36).

**Perinöral İnvazyon (PNİ);** Ekstranodal metastaz ve ölüm insidansında artışa neden olabileceği belirtilmiştir (37).

**Ürotelyal Karsinomların Spesifik Subtipleri veya Histolojik Varyantları;** Sarkomatoid karsinoma, nested varyant, mikropapiller karsinoma ve lenfoepitelyoma benzeri karsinomada prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir.

**Sistektomi Sonrası Cerrahi Sınır (CS)'lerin Durumu;** Diğer organ kanserlerinde olduğu gibi rekürrensde artış ile birlikte beklenen sağkalım süresini kısaltmaktadır (3, 5).

**Tümörün Büyüme Paterni;** Birkaç çalışmada öne doğru iterek invazyonda prognozun, 'tentacular' (kordonlar şeklinde direkt yayılım) invazyona göre daha iyi olduğu belirtilmiştir (5, 38).

**Lenf Nodu Tutulumu;** Evreleme planı içerisine katıldığında kötü prognostik bulgudur. Bu hastalarda uzun dönem sağkalım hızı özellikle birçok nodül tutulduysa neredeyse sıfırdır (3).

**Hasta Yaşı;** Az sayıda tümör ilk olarak hayatın 2. dekatı süresince görülür genellikle iyi diferansiye ve noninvaziv olması nedeniyle iyi prognozla ilişkilidir (3).

**Seks;** Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenirler (3, 5, 19, 39). Ancak cinsiyetin prognoza etkisi oldukça tartışmalıdır.

Bu prognostik faktörler dışında tüm neoplazilerde olduğu gibi, ürotelyal karsinomlarda da, çok sayıda araştırmada farklı prognostik göstergeler aranarak, sağkalımın daha güvenilir bir şekilde saptanması için çalışılmıştır.

**P53 Ekspresyonu;** İmmünohistokimyasal olarak p53 ekspresyonu prognostik bilgi vermektedir ancak bağımsız bir parametre değildir. 'BCG yanıtızlığı' sonrası progresyon göstergesidir. Bazı merkezlerde rutin olarak uygulanmakta ve tedaviyi yönlendirmektedir (36, 40, 41). Bölümümüzde rutin olarak uygulanmakta olan bir belirteçtir.

**DNA Ploidi;** Derece ve evre ile ilişkilidir. Nüks ve progresyonu belirlemede önemli olduğu belirtilmektedir. Ancak en önemlisi oldukça heterojen bir grup olan WHO derece 2 olgularını, iyi ve kötü prognozlu olarak ayırabilmesidir (36, 40, 41).

**Proliferatif İndeks;** Hücre proliferasyonu ile ilgili çalışmalarda derece, evre ve prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (36, 40-42). Rutin çalışmalarımızda bölümümüzde Ki-67 antikoru (clone SP6) kullanılmaktadır.

**Kan Grupları;** Sekretuar olgularda önemlidir. Lewis-x antijen neoekspresyonu %85 oranında gözlenmektedir. ABO kaybı epidermal büyüme faktörü reseptörü overekspresyonu ile ilişkilidir. ABO kaybı Ta ve T1 tümörlerde progresyon göstergesidir. Kayıp yoksa progresyon riski daha düşüktür (36, 40, 41).

**Görüntü Analizi ile Çalışılan Morfolojik İncelemeler;** Derece ve proliferatif aktivite ile ilişkili saptanmıştır (36, 40, 41). Nükleer morfometrinin ürotelyal KİS ile diğer flat ürotelyal lezyonların ayırıcı tanısında kullanılması önerilmemektedir (43).

**Anjiogenez ile Yapılan Çalışmalar;** Damar yoğunluğunun yüzeyel tümörlerde derece ile ilişkili olduğu, invaziv tümörlerde ise prognostik bir gösterge olabileceği belirtilmektedir (3,40).

**Östrojen Reseptörü Ekspresyonu;** Yapılan az sayıda çalışmada derece ile ilişkili olduğu ancak prognostik bir bilgi vermediği gözlenmiştir (44).

**Retinoblastoma Tümör Süpresör Geni;** Bu genin inaktivasyonu, mesane kanserinde karsinogenez ve progresyon açısından önemli bir aşama olarak değerlendirilmiştir (5).

**Siklooksijenaz 2 (COX-2) Ekspresyonu;** Radikal sistektomi ile tedavi edilmiş 172 olguyu içeren bir seride yüksek COX-2 ekspresyonu iyi prognozla ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte başka çalışmada, düşük COX-2 ekspresyonunun pT1 tümörlerde iyi prognoz ile ilişkisi saptanmıştır (5).

Bunlar dışında **matrix metalloproteinazlar, c-myc, h-ras, cerb-B2, ps2** gibi değişik antikörlerle yapılmış çalışmalarda vardır (36,40-42).

Son dönemde hızla gelişen ve bir anda birden çok daha fazla genin ve ekspresyonunun değerlendirilmesine olanak sağlayan mikroarrey yöntemi dokuda da uygulanabilmektedir. Bunun sonucu kompleks hücre içi yolların birbiriyle ilişkili ve etkili birçok aşaması eş zamanlı irdelenebilecektir. Ümit edilen nokta bir tümörün mantıklı temellere oturmuş morfolojik tanımlaması gibi, moleküler genetik tanımlamasının yapılabilmesi ve o tümöre spesifik tedavinin uygulanabilmesidir. Ancak bu gelişim sırasında, şu an için varolan bilimsel kanıta dayalı uygulamalar, departmanlar arası iletişimi sürdürerek,

eksiksiz olarak uygulanmalıdır. Üniversitemizde Üroloji, Medikal Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi, Patoloji ve Radyoloji Anabilim Dalları'nın katılımı ile her hafta gerçekleşen konseyde hastaların tedavi ve takip süreçleri düzenlenmektedir.

Çalışmamızda mesanenin ürotelyal karsinomu nedeniyle radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomi uygulanmış 104 olguda saptanan prognostik parametrelerin (vasküler ve perinöral invazyon, patolojik evre, bölgesel lenf nodu metastazı, tümör grade'i, seks, yaş, skuamöz hücre diferansiasyon varlığı, in situ karsinoma varlığı, cerrahi sınır pozitifliği) sağkalımı belirleme konusundaki anlamlılığı araştırılmıştır. Bu araştırma Uludağ Üniversitesi Patoloji ve Üroloji Anabilim Dallarının ortak katkıları ile gerçekleştirilmiş ve üniversitemize ait beş yıllık takibi bulunan mesane ürotelyal karsinoma serisinde yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1996-2002 yılları arasını kapsayan Uludağ üniversitesi Tıp fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşiv taramasında biyopsi materyallerinden, mesane ürotelyal karsinomu tanısı almış ve daha sonra radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomi yapılmış olgular belirlendi.

Olguların sistektomi materyallerine ait Hematoksilen- Eozin (H&E) ile boyanmış olan preparatları tümör grade'i, patolojik evre, vasküler ve perinöral invazyon, bölgesel lenf nodu metastazı, skuamöz diferansiasyon ve karsinoma in situ varlığı, cerrahi sınır pozitifliği gibi prognostik faktörler açısından ışık mikroskobu altında yeniden değerlendirildi. Prognoz ile ilişkili bilgiler olguların takip edildikleri klinik dosyalarından sağlandı.

Histolojik grade'leme WHO 1973 sınıflamasına göre yapıldı. Histopatolojik incelemede, olgularda skuamöz diferansiasyonun varlığı araştırıldı. Olguların nükleer grade'leri, lenf nodulü metastazı, karsinoma in situ varlığı ve cerrahi sınır pozitifliği tekrar değerlendirildi. Damar invazyonunu belirlerken tüm kesitlerde tümöral hücrelerin damar lümeninde bulunması veya damar duvarına tutunmuş olmasına dikkat edildi. Perinöral kılıf ve endonöryuma tümör infiltrasyonu PNİ olarak değerlendirildi. Patolojik evrelemede American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2002 sınıflaması kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirme Scientific Package for Social Sciences (SPSS 13) programı ile yapıldı. Ölçülebilir değişkenlerin dağılımları hakkında bilgi edinmek için ortalama, ortanca ve standart hata değerleri saptandı. Çalışmaya alınan tüm parametreler ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldı. Tüm parametrelerin sağkalım süresi ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi Kaplan- Meier analizi ile yapıldı. Bu analizde yaşam sürelerinin

karşılaştırılmasında Log-rank test istatistiği kullanıldı.  $P < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Total sağkalım süresi olarak operasyon ile istatistiksel çalışmaya başlanıldığı zaman arasındaki süre kabul edildi.



## BULGULAR

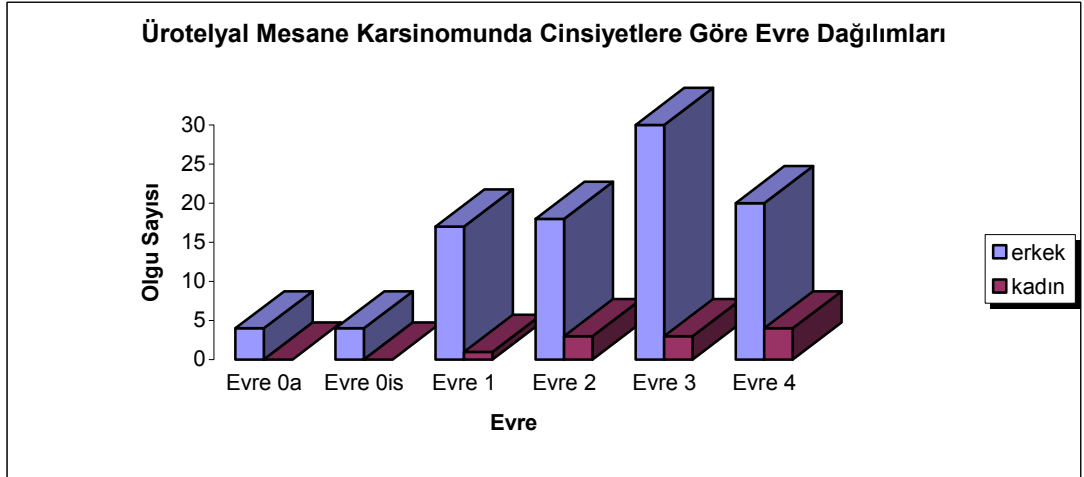
Çalışmamızda olguların takip süresi ise 5- 83 ay arasında, ortalama 20.02 aydı. Olguların yaşları 34- 80 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 60.78'di. Ancak çalışmamızda yaş ve sağkalım arasında ilişki bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Olguların 93'ü erkek, 11'i kadındı. Erkek olguların ortalama sağkalım süresi 62.8 ay iken, kadın olguların ortalama sağkalım süresi 60.5 aydı ve aralarında sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p<0.2671$ ). Olguların evre ve cinsiyete göre dağılımı **tablo 6**'da gösterildi. Bu tabloda evre pT1 ve pT4 düzeyinde olgular arasında farklılık dikkati çekti.

**Tablo 6;**

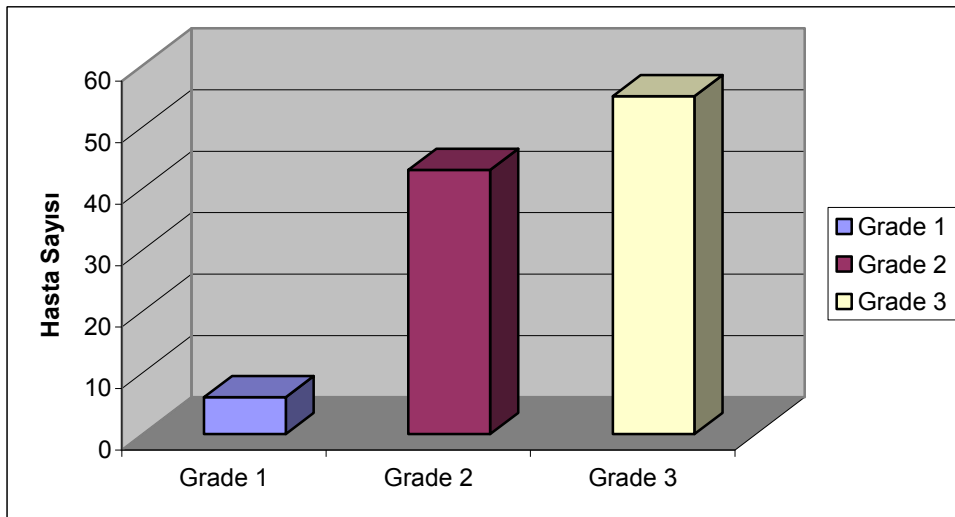
Patolojik Evre	Erkek		Kadın	
	N	%	N	%
Evre 0a	4	3.57	0	0
Evre 0is	4	3.57	0	0
Evre 1	17	15.17	1	8.3
Evre 2	18	16.07	3	25
Evre 3	30	26.78	3	25
Evre 4	20	17.85	4	33.3
N(+)	19	16.96	1	8.3
Toplam	112	100	12	100

Seride cinsiyetlere göre evre dağılımına bakıldığında yüzeysel mesane kanseri olma oranı erkeklerde %22.31 iken kadınlarda %8.3'dü. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla oranda invaziv hastalık görüldü. Ancak olgu sayısı istatistiksel çalışma için yeterli değildi.



**Grafik 1;** Olgularımızda cinsiyetlere göre evre (patolojik) dağılımlarının sütun grafiği

Grade 1'de 6, grade 2'de 43, grade 3'de 55 olgu vardı. Ortalama sağkalım süreleri, grade 2 tümörler için 70.09, grade 3 tümörler için 56.14 ay olarak hesaplandı. Grade 1 tümürlü olgular, tamamlanmamış (sansürlü=censored; son takip süresinden önce ölüm ya da daha farklı nedenler ile takipten çıkan olgular) verilere sahipti. Bu nedenle yaşam tahminleri hesaplanamadı. Tümörün histolojik derecesi ilerledikçe sağkalım süresinin azaldığı görüldü. Ancak grade 1'deki hasta grubunun sayıca az olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık elde edilemedi.

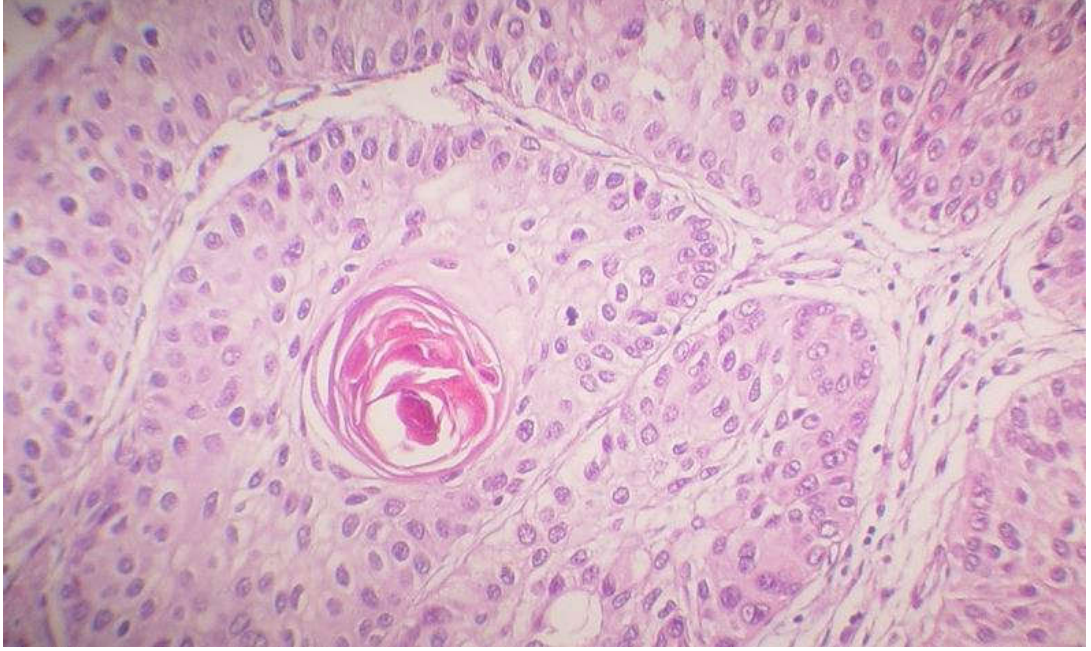


**Grafik 2;** Olgu sayılarımızın grade'lere göre dağılımı

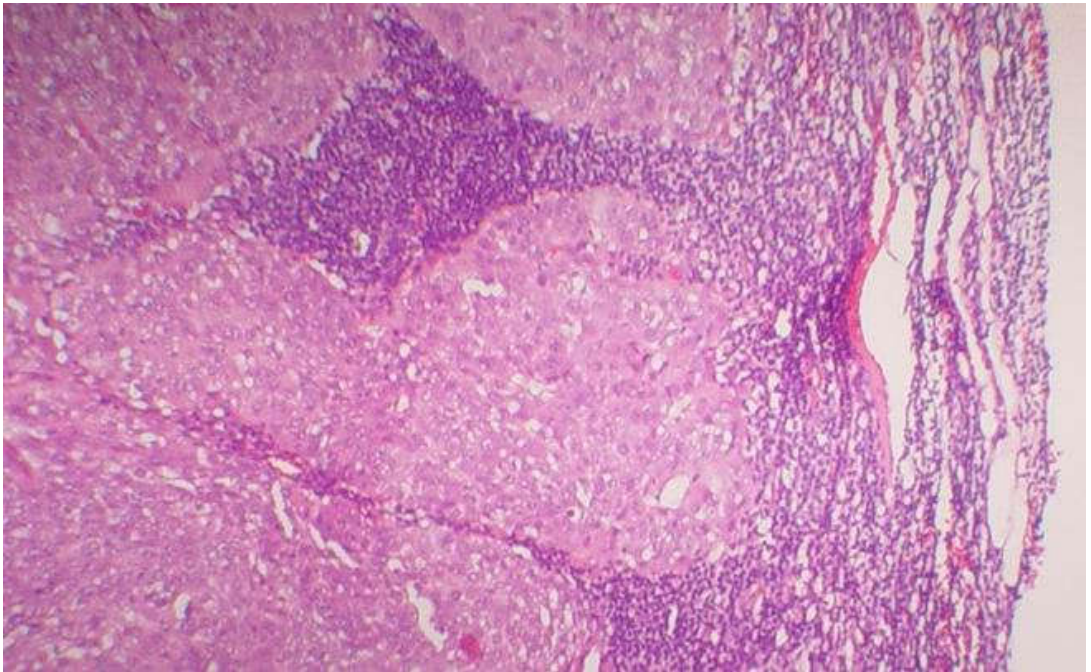
Bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu sonrasında olguların 84'de (%80.7) lenf nodu tutulumu saptanmazken (N0), 20'de (%19.3) lenf nodu tutulumu vardı (N+). N0 konumundaki olgular arasında ortalama sağkalım süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p < 0.04287$ ).

**Tablo 6: Çalışma grubunun değişkenlere göre dağılımı.**

	Evre 0is	Evre 0a	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
<b>Yaş</b>						
67 yaş üstü	1	0	15	17	24	14
67 yaş ve altı	3	4	3	4	9	10
<b>Cins</b>						
Kadın	0	0	1	3	3	4
Erkek	4	4	17	18	30	20
<b>Karsinoma İn Situ</b>						
(+)	4	0	2	1	8	8
(-)	0	4	16	20	25	16
<b>Grade 1</b>	0	4	2	0	0	0
<b>Grade 2</b>	0	0	15	12	11	5
<b>Grade 3</b>	4	4	1	9	22	19
<b>Vasküler İnvazyon</b>						
(+)	0	0	3	2	17	19
(-)	4	4	15	19	16	5
<b>Perinöral İnvazyon</b>						
(+)	0	0	0	0	17	13
(-)	4	4	18	21	16	11
<b>Lenf Nodülü İnvazyonu</b>						
(+)	0	0	0	0	0	20
(-)	4	4	18	21	33	4
<b>Skuamöz Farklılaşma</b>						
(+)	0	0	1	3	11	9
(-)	4	4	17	18	22	15
<b>Cerrahi Sınır</b>						
(+)	0	0	0	0	2	8
(-)	4	4	18	21	31	16
<b>Sağ Kalım</b>						
Sağ	2	4	17	21	22	15
Eksitus	2	0	1	0	11	9



Resim 5; Skuamöz diferansiasyon alanı (H&E x 10)

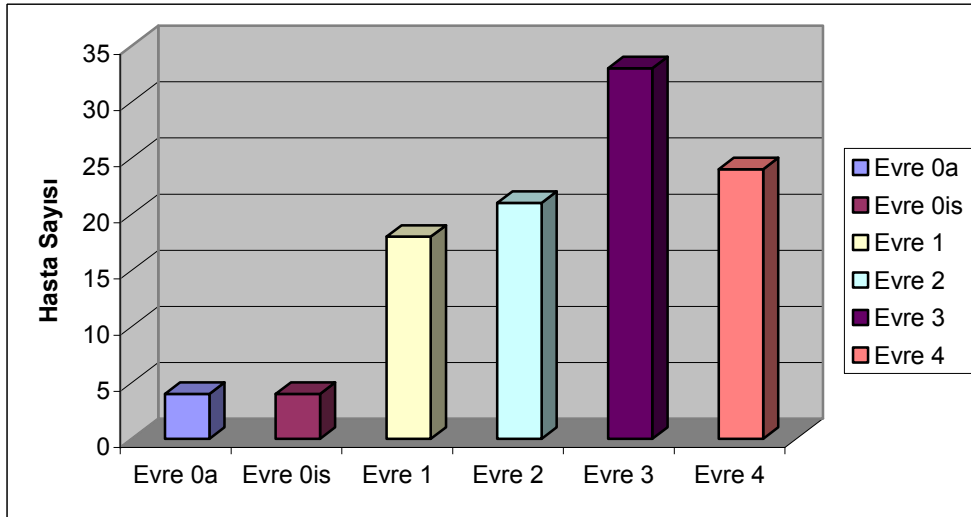


Resim 6; Lenf nodulü invazyonu (H&E x 40)

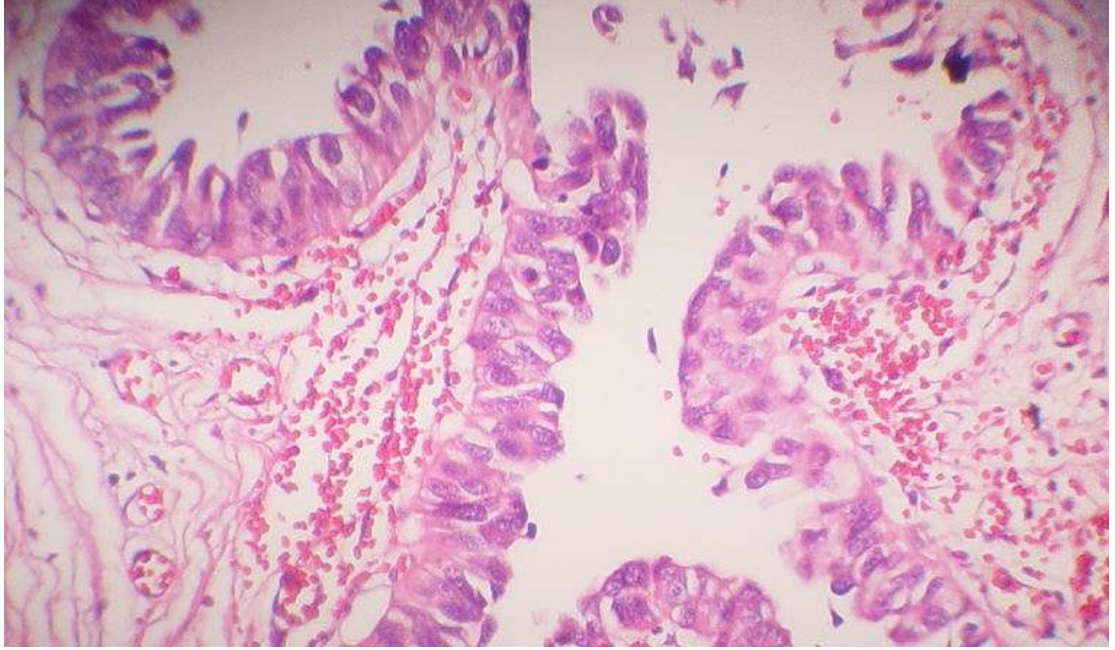
104 olgunun %39.4'de (41) vasküler, %28.8'de (30) perinöral invazyon, %9.6'sında (10) cerrahi sınır pozitifliği, %22.1'inde (23) in situ karsinoma, %23.07'sinde (24) skuamöz diferansiasyon saptandı. KİS ile skuamöz diferansiasyon; artmış grade ve evreye sahip tümörlerde daha sık gözlemlendi. Ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda 4 olgu evre 0is, 4 olgu evre 0a, 18 olgu evre 1, 21 olgu evre 2, 33 olgu evre 3, 24 olgu evre 4 olarak tespit edildi (**Grafik 3**). Evre 0is olgularda ortalama sağkalım süresi 27.2, evre 1 olgularda 65.2, evre 3 olgularda 56.42, evre 4 olgularda ise 32.54 ay olarak hesaplandı. Evre 0a ve evre 2 olguların tümü tamamlanmamış verilere sahip olduğundan ortalama sağkalım süreleri hesaplanamadı. Diğer evrelerdeki sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.0067$ ).

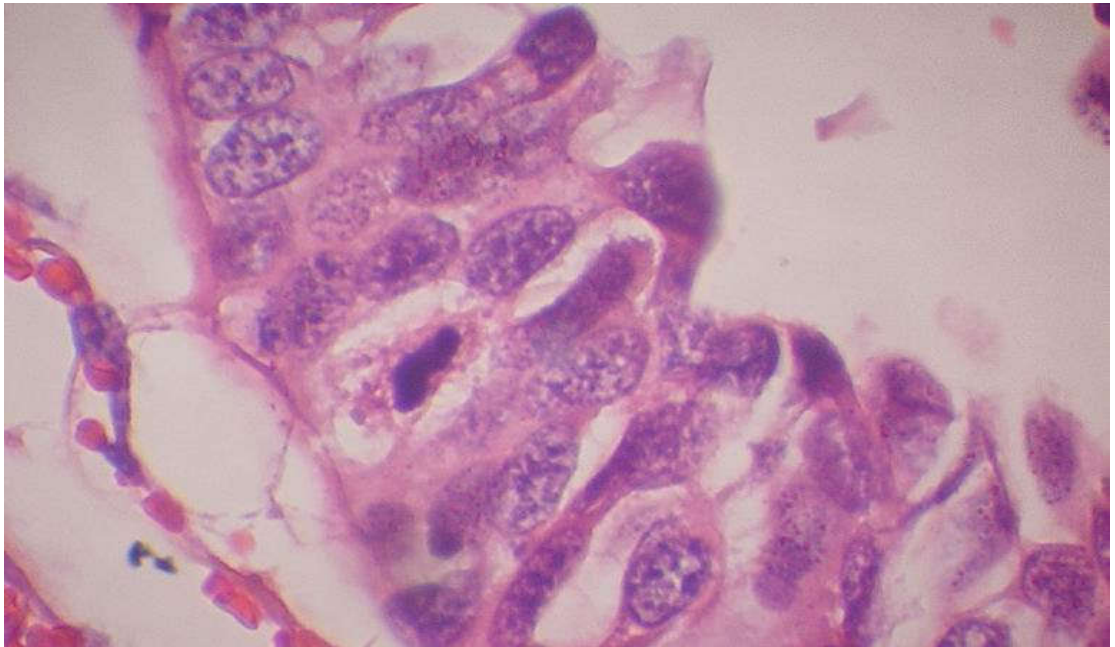
Evre 0is'deki 4 olgudan 2'si, evre 1'deki 18 olgudan 1'i hayatını kaybetmişti. 104 olgudan 81'i sağ iken 23 olgu eks olmuştu.



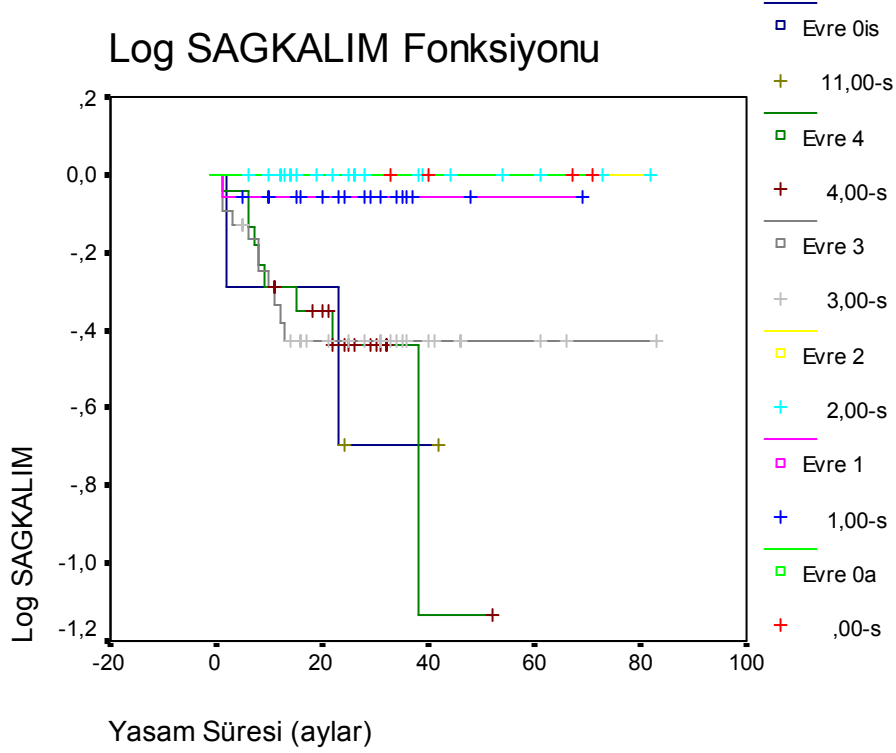
**Grafik 3;** Olguların evrelere (patolojik) göre dağılımı



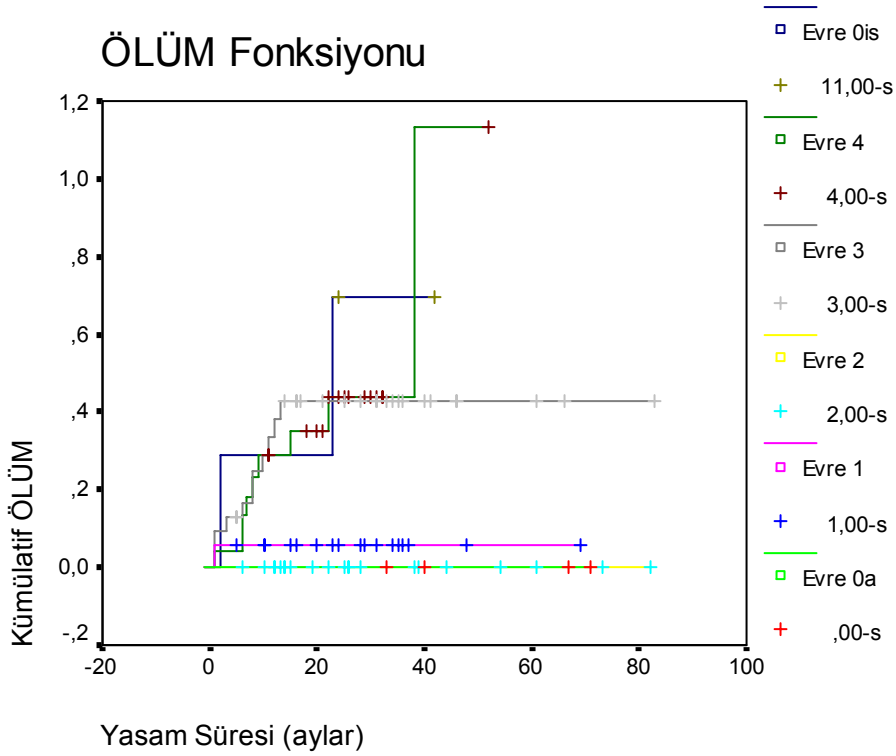
Resim 3; Karsinoma in situ alanı (H&E x 100)



Resim 4; Karsinoma in situ alanı (H&E x 200)



**Grafik 4;** Evre arttıkça olguların logaritmik sağkalım süreleri azalmaktadır (s:sansürlü / tamamlanmamış veriler).



**Grafik 5;** Evre arttıkça olguların kümülatif ölüm oranları artmaktadır.

Tüm parametrelerin evre ile ilişkisi birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

### Perinöral İnvazyon (PNİ)

PNİ 30 olguda gözlenirken, 74 olguda saptanmadı. PNİ yüksek grade'li tümörlerde daha sık gözlemlendi. Perinöral invazyon saptanan ve saptanmayan olgular arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.0338$ ). PNİ tek değişkenli analizde sağkalım üzerinde etkili iken çok değişkenli analizde anlamlı bulunmadı.

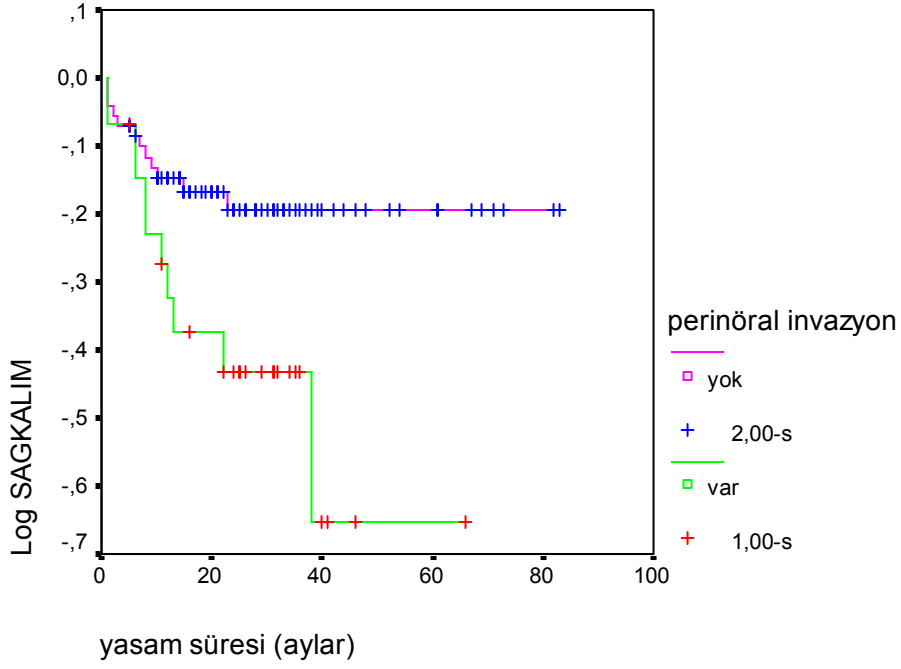
PNİ saptanan olguların 19'unda beraberinde damar invazyonunda gözlemlendi. Ancak her iki bulgunun insidansının yüksek evre ve dereceye sahip olgularda artması, tümör evre ve derecesinden bağımsız olmadıklarını düşündürdü (**Tablo 7**).

**Tablo 7; Perinöral ve Damar İnvazyonu (Dİ) pozitif olguların tümörün evre ve derecesine göre dağılımı**

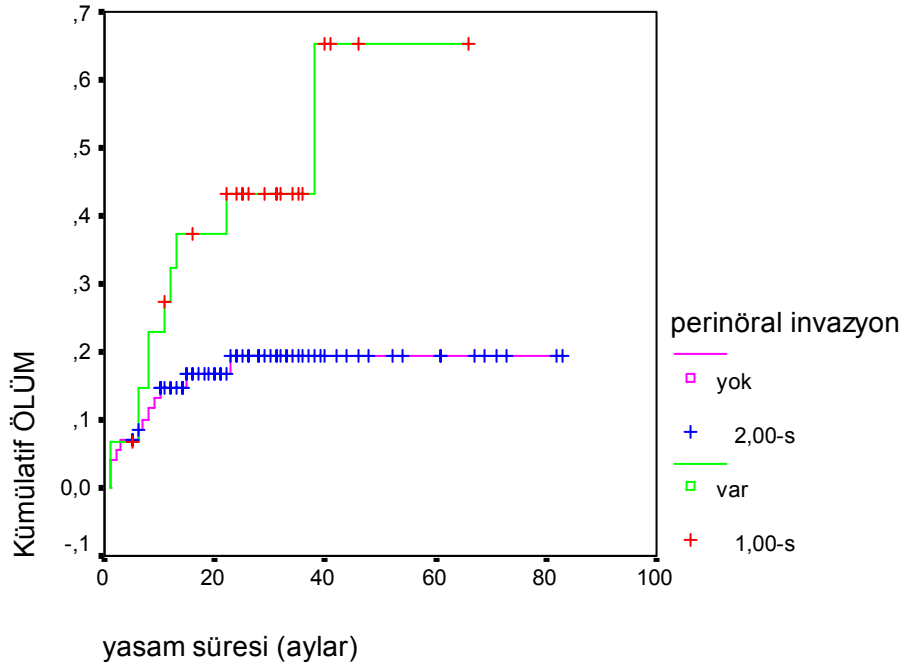
Evre	N [PNİ (+)]	%	N [Dİ (+)]	%
Evre 0a	0	0	0	0
Evre 0is	0	0	0	0
Evre 1	0	0	3	7,31
Evre 2	0	0	2	4,87
Evre 3	17	56.66	17	41,46
Evre 4	13	43.33	19	46,34
Grade 1	0	0	1	2,43
Grade 2	7	23.33	11	26,82
Grade 3	23	76.66	29	70,73



## Log SAGKALIM Fonksiyonu

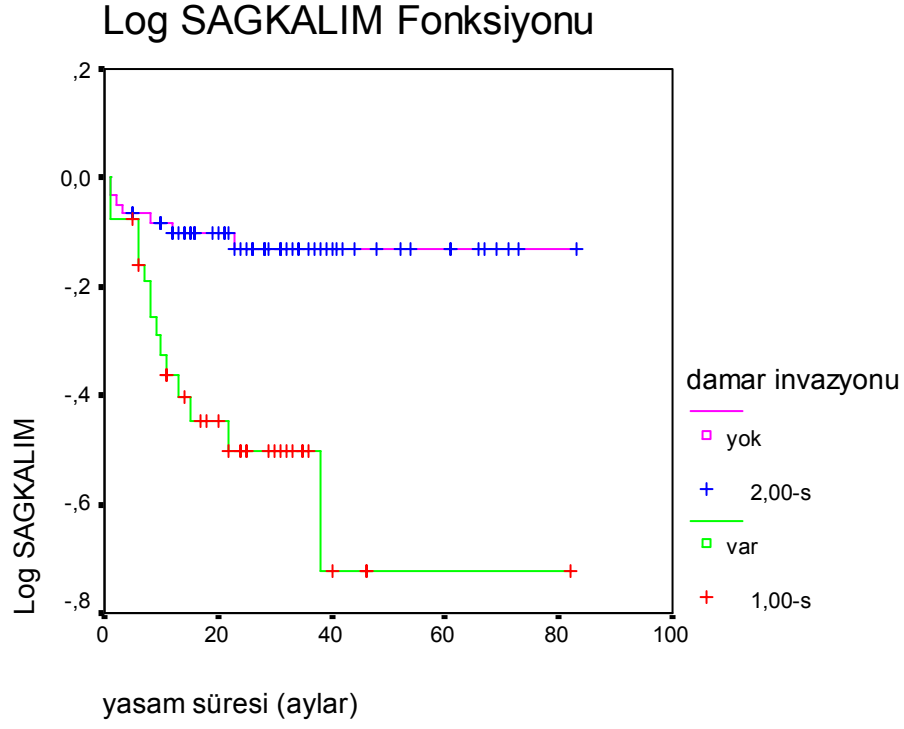


## ÖLÜM Fonksiyonu

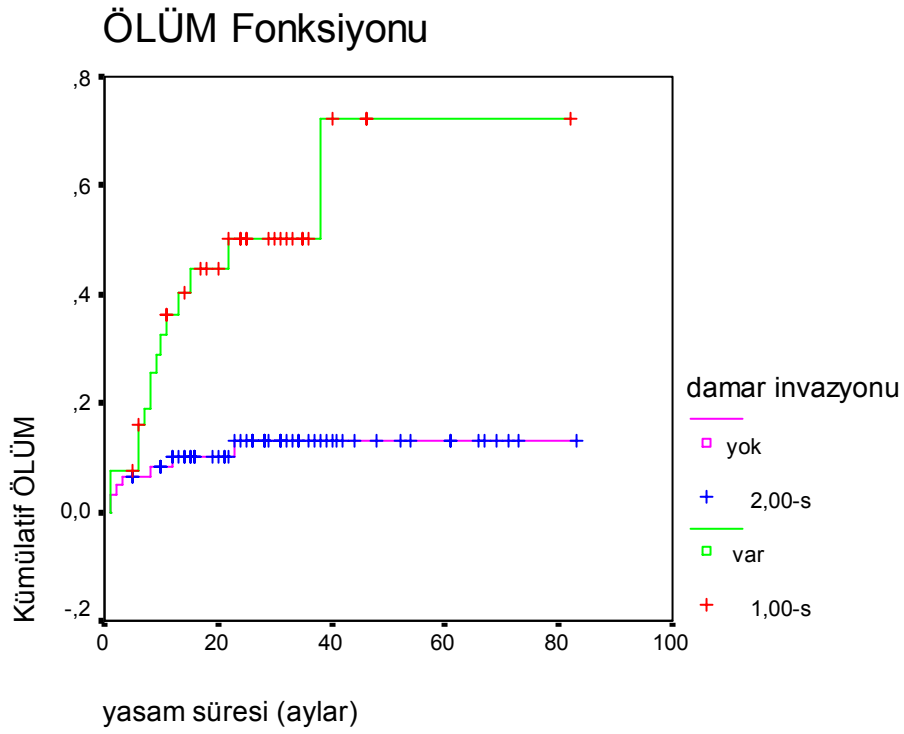


**Grafik 6 ve 7;** Logaritmik sağ kalım ve ölüm fonksiyonları incelendiğinde PNİ bulunan hastalarda sağkalım süresi belirgin olarak azalırken, kümülatif ölüm oranlarında artış tespit edilmiştir.

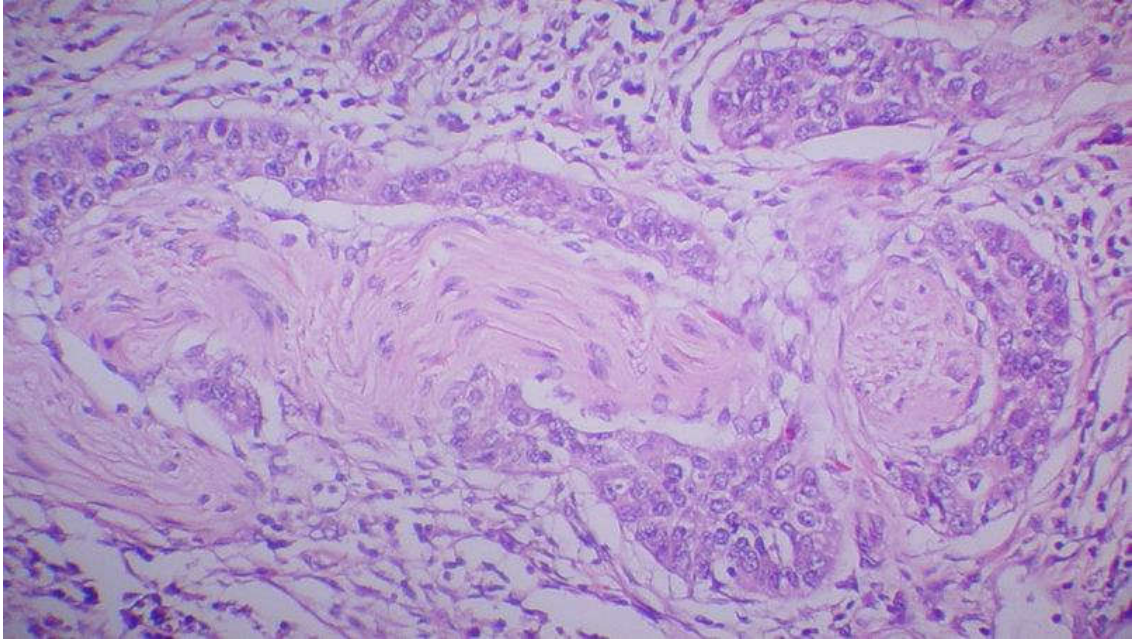
## Damar Invazyonu



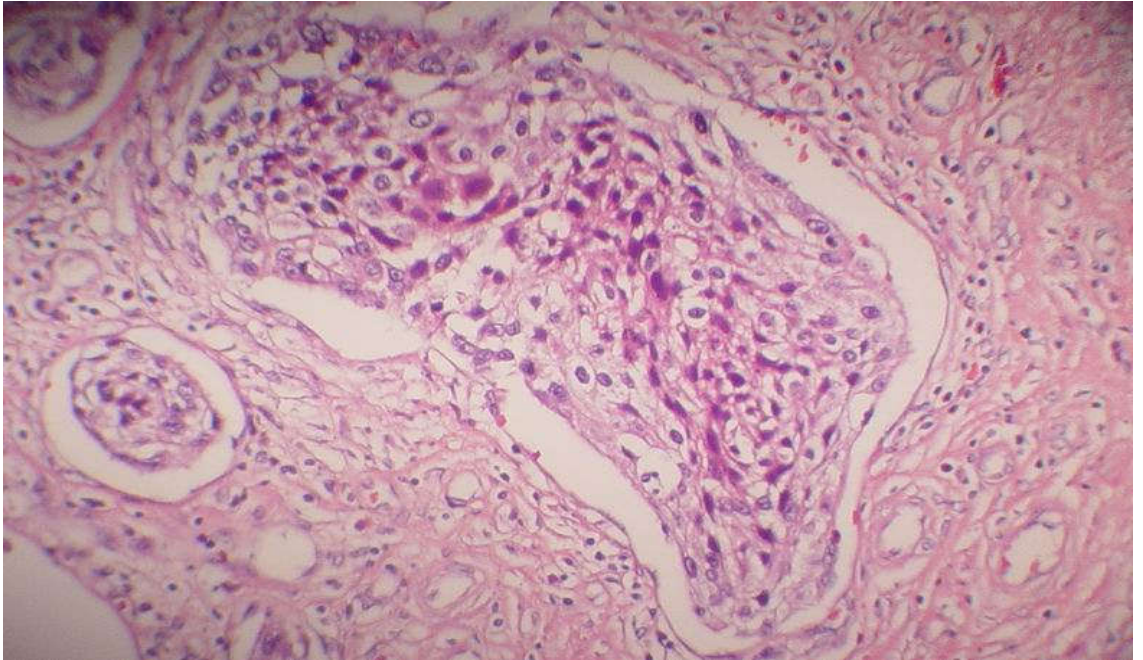
**Grafik 8;** Logaritmik sağkalım fonksiyonunu incelediğimizde; damar invazyonu olanlarda olmayanlara göre yaşam olasılığının azaldığı görülmektedir.



**Grafik 9;** Damar invazyonu olan olguların yaşam süresi arttıkça, buna ilişkin kümülatif ölüm oranlarında arttığı görülmektedir.



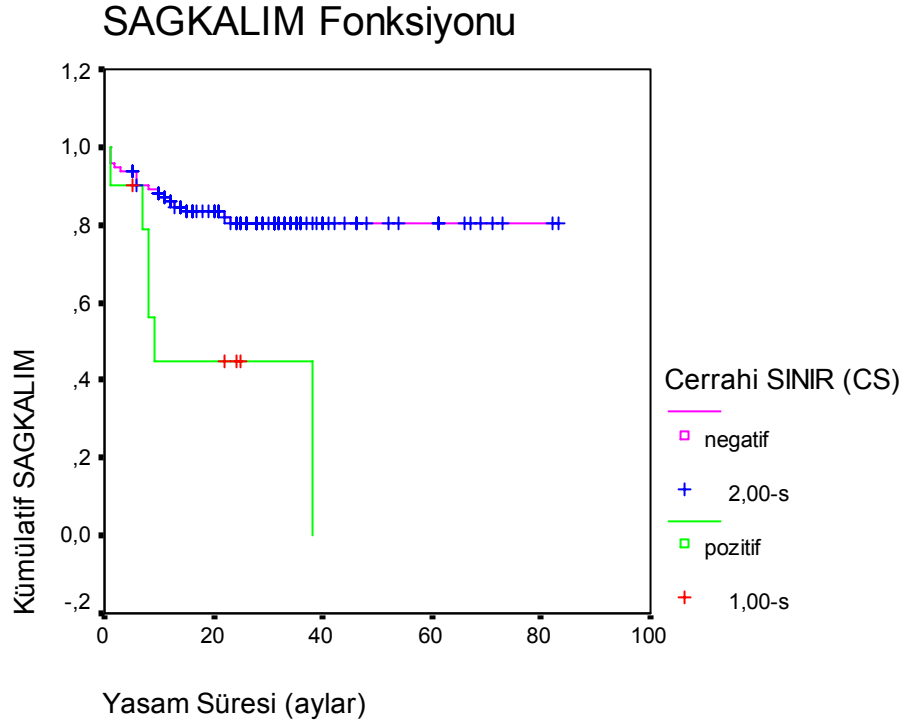
Resim 1; Periferik siniri invaze etmiş ürotelyal karsinom alanı (H&E x 100)



Resim 2; Damar lümeninde bir alanda duvara tutunmuş ürotelyal karsinom metastazı (H&E x 100)

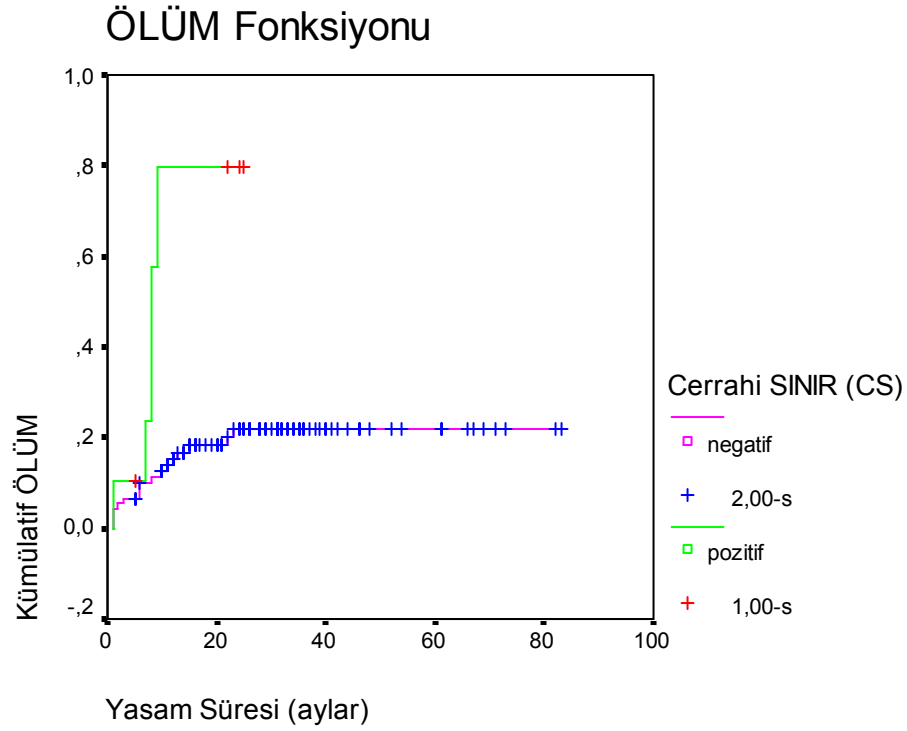
Çalışmamızda 104 olgudan 41'nde damar invazyonu saptandı. Bu hastalarda ortalama sağkalım süresi 47.8 ay iken damar invazyonu olmayanlarda bu süre 73.91 ay olarak hesaplandı. Sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.0007$ ).

### Cerrahi Sınır



**Grafik 10;** Sağkalım fonksiyonunu incelediğimizde cerrahi sınır pozitif olgularda olmayanlara göre yaşam olasılığının azaldığı görülmektedir.

Çalışmamızda 10 olguda (%9.6) cerrahi sınır pozitifliği saptandı. Bu hastalarda ortalama sağkalım süresi 20.8 ay olarak bulundu. CS'ları negatif olgularla karşılaştırıldığında CS pozitif olgularda sağkalım anlamlı olarak azalmıştı ( $p<0.0006$ ).



**Grafik 11;** Cerrahi sınır pozitif olan olguların yaşam süresi arttıkça buna ilişkin kümülatif ölüm oranlarının da arttığı görülmektedir.

İstatistiksel çalışmalar, evre ( $p=0.0067$ ), damar invazyonu ( $p=0.0007$ ), cerrahi sınır pozitifliği ( $p=0.0006$ ) ve perinöral invazyonun ( $p=0.0338$ ) bağımsız kötü prognostik faktör olduğunu gösterdi. Bu 4 parametre model oluşturularak birlikte değerlendirildiğinde (Cox Regression Analizi ile) modelde yer alan katsayılar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Kanserli hastalarda optimal tedaviyi sağlayabilmek için klinik seyrin öngörülebilmesi çok önemlidir. Birçok prognostik parametre, hastaların sağkalım sürelerini belirleyebilmek amacıyla günümüze kadar kullanılmıştır. Tümörün biyolojik davranışının saptanabilmesi, sağkalım süresini artırmada, önem taşır. Mesane tümörleri heterojen nitelik gösteren neoplazilerdir. İlk tanı konulduğunda bu tümörlerin %85'i yüzeysel, %15'i kas dokusuna invaze görünümündedir. Hastalığın %70 rekürrens ve %15-25 oranındaki progresyon özelliği, bu tümörün oldukça değişken biyolojik davranış içinde olduğunu gösterir (45).

Klinisyenler, laboratuvarında hücresel ve moleküler düzeyde yapılan deneysel çalışmalar, DNA plöidi, onkogen ekspresyonu ve amplifikasyonu, çeşitli proteaz ve katepsinlerin aktivitesi gibi yeni muhtemel prognostik faktörlerle ilgilenmektedir. Esas uğraş bu çalışmaları pratik kullanıma geçirebilmek için verilmektedir (45).

Tanı sırasında mesane kanserlerinin büyük bir kısmı yüzeyseldir. Ancak bu tümörlerin %80'inin herhangi bir zamanda nüks edeceği de bilinmektedir. Tüm yüzeysel tümörlerde, hem evrelendirme hem de standart tedavi amacıyla yapılan TUR sonrası özellikle rekürrensleri azaltmak için yapılan intravesikal tedavinin etkinliği, yüksek hasta sayılı, kontrollü, çok sayıdaki randomize çalışma ile kanıtlanmıştır. Ancak bu noktada sorun, belki bir daha hiç nüks etmeyecek hastalar ile ilk kontrol sistoskopisinde rekürrens görülme olasılığı yüksek olan hastaları ayırdetmede yaşanmaktadır. Rekürrens için prognostik faktörleri araştıran çalışmaların asıl amacı, hastaları gereksiz sistoskopik kontrol, tedavi ve bu tedavilerin olası komplikasyonlarından korumaktır. Bu araştırmalar sonucunda primer Ta-T1, soliter, düşük grade'li tümörlerin rekürrens açısından en iyi, T1, yüksek grade'li, multipl tümörlerin ise kötü prognoza sahip oldukları konusunda kısmen görüş birliğine varılmıştır.

Bununla birlikte yüzeysel mesane tümörlerinin yaklaşık %60'ını oluşturan ve bu iki grup arasında kalan tümörlerin, biyolojik davranışına ilişkin prognostik parametrelerin arayışı devam etmektedir.

Bu arayış çalışmamızın asıl konusu olan radikal sistektomi materyallerinin değerlendirilmesi sırasında da gündeme gelmiştir. Bilindiği gibi radikal sistektomi invaziv mesane tümörlerindeki en önemli tedavi alternatifidir (3). Ürotelyal karsinomlu olguların radikal sistektomi ile tedavisi sonrasında hastaların klinik seyirlerinde farklılıklar izlenmektedir. Bu nedenle optimal adjuvan tedaviyi saptamak amacıyla, tümörün biyolojik potansiyelini ortaya koyacak belirleyicilere gereksinim vardır. Mesane tümörlü hastalarda radikal sistektomi sonrasında sağkalımı belirleyen klasik prognostik değişkenleri değerlendiren çeşitli çalışmalar yapılmıştır (46, 47, 48). Bu çalışmalarda tümörün patolojik evresi, derecesi, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır pozitifliği, prostatik stroma tutulumu, olgunun yaşı, üreter tutulumu, skuamöz diferansiasyonun varlığı ve vasküler ve perinöral invazyonun, sağkalımı belirlemede etkisi araştırılmıştır (37, 45).

Mesane kanseri altıncı ve yedinci dekatlarda sık gözlenir (5). Çalışmamızda **yaş** ortalaması 60.70 olup literatürle uyumludur. Benson ve ark.'ları tarafından 30 yaş altındaki hastalarda mesane kanserlerinin daha düşük grade ve daha iyi prognoz gösterdiği bildirilmiştir (49). Fitzpatrick ve ark.'larının çalışmasında da benzer sonuçlara rastlanmıştır. Kırk yaş altı hastalarda çoğunlukla düşük grade'li tümörlerin bulunduğu ve rekürrens riskinin daha az olduğu öne sürülmüştür (3, 50).

40 yaş altındaki yaşları 34 ve 38 olan iki olgumuzun her ikisinde evre 3'dür. 38 yaşındaki olgumuz (grade 3) 28 aydır izlemde olup sağ ve sağlıklı iken diğer olgu bir ay içerisinde eks olmuştur. Eks olan olgumuzda damar invazyonu, skuamöz diferansiasyon tespit edilmiş ve tümör grade'i 2 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda yaş ve sağkalım arasında ilişki bulunmamıştır.

EUROCARE Çalışma Grubu'nun yapmış olduğu, 17 Avrupa ülkesini kapsayan ve toplum temelli kanser kayıtlarının kullanıldığı bir çalışmada, kanser hastası kadınların hemen hemen tüm kanser türlerinde erkeklere göre daha uzun yaşadıkları ortaya çıkmıştır. Ancak bu durumun sadece mesane kanserinde farklı olduğu saptanmıştır. Mesane kanserinde yaş ve beklenen yaşam sürelerine göre analiz yapıldığında kadınların erkeklere oranla çok daha az yaşam süresine sahip oldukları görülmektedir: 5 yıllık sağkalım oranı mesane kanserli kadınlarda %60 iken, erkeklerde %65'dir. ABD'deki hastane kanser kayıtlarında, kadınlarda erkeklere göre daha fazla oranda invaziv hastalık evresinde (pT2-pT4: kadınlarda %33.1, erkeklerde %27.7) tanı konulduğu görülmektedir. Kadınlarda, tanı sırasında evreden bağımsız olarak 5 yıllık sağkalım süresi yine belirgin olarak erkeklere göre daha az bulunmuştur (21).

Mungan ve ark.'ı, Hollanda kanser kayıtlarını içeren 21.795 mesane kanseri olgusunda, **cinsiyetin** mesane kanserinde evre dağılımı üzerine olan muhtemel etkisini araştırmıştır. Bu çalışmada ilk tanı sırasında, ürotelyal karsinom vakalarında erkeklerin kadınlara göre çok daha fazla oranlarda yüzeysel evrede (KİS, Ta, T1) oldukları izlenmiştir. Metastatik lenf nodülleri ve uzak metastazın görülme ihtimali, hem alt hem de üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarında kadınlarda erkeklere göre daha fazla bulunmuştur. Hollanda'da yapılan bir başka çalışmada, erkek hastalara daha düşük evrelerde tanı konulduğu ve invaziv kanser ihtimalinin ilk tanı sırasında erkeklerde %28 iken bu oranın kadınlarda %43 olduğu bildirilmiştir (21).

Kadınlara ilk tanı sırasında neden erkeklere oranla daha ileri evrelerde tanı konuluyor sorusunu cevaplamak pek kolay değildir. Cinsiyet farklılıklarını açıklamaya yönelik pek çok fikir ileri sürülmüştür.

Bunlardan ilki bazı toplumlarda kadınların sağlık hizmetlerinden yararlanmasında gecikmelerin olmasıdır. Ancak bu fikir, çalışmaların kadın



ve erkeklerin eşit hizmet aldığı Avrupa ülkelerinde dizayn edildiği düşünülürken, gerçekte ise erkeklerin %80'den, kadınların ise %70'den fazlasında ağrısız hematuridir. Kadınlarda menstürasyon sırasında kanama ve sistit benzeri semptomların sıklıkla görülmesine bağlı olarak kadınların mevcut semptomları ihmal ettiği ve doktora gitmeyi geciktirdiği ileri sürülmektedir.

Mesane kanserinin ilk bulgusu, erkeklerin %80'den, kadınların ise %70'den fazlasında ağrısız hematuridir. Kadınlarda menstürasyon sırasında kanama ve sistit benzeri semptomların sıklıkla görülmesine bağlı olarak kadınların mevcut semptomları ihmal ettiği ve doktora gitmeyi geciktirdiği ileri sürülmektedir.

Ürotelyal karsinom erkeklerde kadınlara göre 3-5 kat fazla görülürken bu oran skuamöz kanserlerde hemen hemen eşitlenmektedir. Yapılan çalışmalar kronik idrar yolu enfeksiyonlarının, bireylerde mesane kanseri oluşma ihtimalini artırdığını göstermektedir. Kadınlarda üriner sistem enfeksiyonunun fazla oluşu ve skuamöz hücreli kanserin sıklığı belki de evre dağılımı üzerinde etkili olabilmektedir.

Kadın ve erkeklerin karsinojenleri farklı farklı metabolize ettikleri düşünülmüştür. Deneysel çalışmalarda androjenik ve östrojenik hormonların, onkogenezis üzerindeki farklı etkileri gösterilmiştir.

Ayrıca metabolik farklılığın aromatik aminlere maruz kalma sonucunda mesane kanseri gelişme riskini değiştirebildiği ve buna bağlı olarak kadın erkek farklılığının meydana geldiği ileri sürülmüştür. Ancak bu tarz biyolojik farklılıkların kesin etkisinden bahsedebilmek, yeterli sayıda çalışma olmaması nedeniyle mümkün değildir.

İlk tanı sırasında kadınların daha ileri evrelerde tespit edildiğini gösteren çalışmalarda, bunun prognoza nasıl yansıtılacağına belirtilmemesi çalışmaların en önemli eksikliğidir. Kadınlara çeşitli nedenlerden dolayı geç tanı konuluyorsa veya gerçekte ileri evrelerde yakalanıyorlarsa, "aynı evredeki mesane kanserli erkek ve kadınlar arasında bir prognostik farklılığa yol açıyor mu?" sorusunu yanıtlamak gerekmektedir. Bu ise aynı evredeki

kadın ve erkeklerin yaşam sürelerinin kıyaslanması ile mümkündür. Mungan ve ark'nın yaptığı bir çalışmada bu sorunun cevabı verilmeye çalışılmıştır. Çalışmada kanser vakalarının evreleri cinsiyetlere göre eşitlendikten sonra 5 yıllık sağkalım süreleri analiz edilmiştir. Bu çalışmadaki ABD verileri incelendiğinde erkeklerde, aynı evredeki kadınlara göre önemli ölçüde daha uzun 5 yıllık sağkalım süresi bulunmuştur. Amerikalı zencilerin optimal tedaviye ulaşması, beyazlara göre daha düşük seviyededir. ABD verilerinde ırkın bu muhtemel etkisi yok edildiği zaman bile sonuç değişmemektedir.

Hastalığa bağlı mortalitede azalma esas olarak erkeklerde elde edilmiştir. 1987-1997 yılları arasında erkek ve kadınlarda yaşlar birebir eşitlendikten sonra mortalite oranının erkeklerde yıllar içinde %0.4 azaldığı buna karşın bu oranın kadınlarda %0.1 arttığı izlenmektedir (21).

Kadın ve erkekler arasında mesanede görülen anatomik farklılıklar, hastalığın farklı seyretmesinin altında yatan sebep olarak ileri sürülmektedir. Erkeklerde prostat ve daha uzun bir üretranın varlığı daha yüksek intravesikal basınç ile işemelerine neden olmaktadır. Bundan dolayı erkeklerde detrusör daha kalındır ve kalın duvarlı mesanede hastalığın progresyonunun daha zor olabileceği düşünülmüştür. Kadın mesane boynunda mid-sirküler kas tabakasının olmadığı ve boyun yapısının erkekler kadar güçlü olmadığı gösterilmiştir. Bu ise mesane boynunda lenfatik drenaj paternleri arasında farklılıklar olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca erkeklerde glanduler prostatik dokunun varlığının, anjio-lenfatik kanallar üzerine bası uyguladığı ve böylece tümörün anjiolenfatik yayılımının bloke olduğu, yapılan radikal sistoprostatektomi (RSP) materyallerinde gösterilmiştir (21).

Bütün bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde kadınlarda mesane tümörünün daha ileri evrelerde saptanması ve daha kötü seyretmesinin nedeninin, çeşitli sebeplerle geç tanı konması olmadığı açıkça görülmektedir. Bunun nedenlerini açıklamak bugünkü bilgilerimiz ile pek mümkün değildir. Kadınlarda daha kötü evre dağılımını açıklamada kullanılan biyolojik ve

metabolik farklılıklar kesin bir sonuca varmada veri yoğunluğu açısından yetersiz kalmaktadır.

Mesane tümörünün kadınlardaki kötü prognostik özellikleri doktoru, bu hastaların tedavisi sırasında daha dikkatli olmaya yönlendirmelidir. Gerek takip gerekse tedavi protokollerinin kadın hastalarda tekrar gözden geçirilmesi faydalı gözükmektedir.

Literatürde erkek kadın oranı 3,5 / 1 iken bizim çalışmamızda bu oran 8,4 / 1'dir. Bu farklılığın, ülkemizde kadınların erkeklere oranla daha az sigara içmesi, sanayi işçiliğinin kadınlar arasındaki oranının düşük olması gibi faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Gerçek oran ancak ülkemizde konu ile ilgili epidemiyolojik bir çalışma yapıldığında öğrenilebilecektir. Çalışmamızda cinsiyetin prognoz ile ilişkisi gösterilememiştir. Olgu sayımızın yetersizliğinin bu sonuç üzerinde etkili olduğu düşünülmüştür.

Mesane konvansiyonel ürotelyal karsinoma en sık **skuamöz ve glandüler varyantlar** eşlik eder. Ürotelyal karsinomun farklı varyantlarının sıklıkla yüksek derece ve evredeki tümörler ile birlikte görüldüğü bilinmektedir.

Skuamöz diferansiasyonun anlamı belirsizdir. Ancak kötü prognostik özellik olarak kabul edilir. Bu olasılıkla yüksek dereceli tümörlerle birlikte görüldüğü içindir. Ayrıca radyoterapi ve sistemik kemoterapiye kötü yanıt için göstergedir (3, 5, 19, 46, 51). Skuamöz diferansiasyonlu ürotelyal karsinomda, skuamöz komponent oranı oldukça değişkendir. Bazı olgularda ürotelyal komponent sadece insitu karsinom şeklinde saptanabilir.

Bizim çalışmamızda skuamöz diferansiasyona rastlama olasılığının evre ile birlikte arttığı gözlenmiştir. Fakat 24 (%23) olguda saptadığımız bu özellik ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Olgu sayımızın

yetersiz oluşu ve skuamöz komponent miktarının değişkenliğinin, bu sonuca varmamıza neden olduğu düşünülmüştür.

İnvaziv tümörlerin %25'de pelvik zincirde **lenf nodu metastazı** bulunur. H&E boyalı kesitlerdeki titiz inceleme, bu metastazları tanımada en iyi metod olarak yerini korumaktadır. Bu durumda IHK boyamaların kullanışlı olduğuna dair kanıt yoktur (3). Radikal sistektomi yapılan olgularda pelvik lenf nodulü tutulum oranı %15-25'dir (48). Tümörün evresi pT1'den pT4'e doğru ilerledikçe lenf nodu tutulum insidansı da artmaktadır. Lenf nodu tutulumu olan olguların olmayanlara göre sağkalım süreleri daha kısadır (46, 48). Radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomiye rağmen bu olgularda prognozun daha kötü olduğu ifade edilmektedir. Lenf nodu pozitif olgularda radikal cerrahinin terapötik değeri halen tartışmalı olan bir konudur; çünkü olguların önemli bir kısmı cerrahi esnasında tanımlanamayan uzak metastazlara bağlı olarak kaybedilmektedir (52, 53). Ancak lenf nodu pozitif olduğu halde hastalık mesaneye sınırlı (T0-T3a) ve lenf nodu tutulumu minimal ise (N1) olguların lenf nodu diseksiyonundan yarar görecekları belirtilmiştir (47, 48, 53, 54). Lenf nodu diseksiyonu, terapötik etkisi yanında gerçek patolojik evrelemeyi ve adjuvan tedaviden yarar görebilecek olguları belirlememizi sağlar (48).

Nangia ve ark.'larının 27 olguyu içeren çalışmasında; perinöral invazyonun, lenf nodu ve ektranodal metastatik hastalık yüksek insidansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur fakat bu sonuçların grade ve evreden bağımsız olmayabileceği söylenmiştir (37).

Leissner ve ark.'nın 283 olguyu içeren serilerinde lenf nodu metastazı, tümörün invazyon derinliği (patolojik evre) ve kan damar invazyonu tümörsüz sağkalımı göstermede bağımsız prognostik parametreler olarak bulunmuştur (55).

2004 yılında yapılan bir çalışmada; rekürrenssiz sağkalım, ekstrasvesikal yayılımın mikroskopik ya da makroskopik oluşuna aldırmadan, lenf nodu negatif hastalarda, lenf nodu pozitif hastalara göre daha iyi bulunmuştur. Sistektomi sonrası uzun dönem klinik sonuçlar, patolojik evre ve lenf nodlarının durumu ile direk ilişkilidir. Patolojik organ sınırlı mesane karsinomlarının radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomi ile tedavisi, birçok eşzamanlı seride ekstrasvesikal hastalıktan daha iyi sağkalım hızı ile ilişkili bulunmuştur. Lenf nodu pozitif vakaların tümü, en kötü sağkalım ve en yüksek rekürrens hızına sahiptir. Ayrıca aynı çalışmada özenli radikal sistektomi ve enblok pelvik lenfadenektomi ile yalnız önemli prognostik bilgi değil ayrıca lenf nodu tutulumu olsa bile mükemmel lokal kontrol sağlanabildiği belirtilmiştir (56).

Skinner ve ark.'ları yeni bir prognostik gösterge olan **lenf nodu dansitesi (metastatik lenf nodu / sağlam lenf nodu)** kavramını tanımlamışlardır. Bu kavram lenf nodu pozitif vakaları sıralamada daha iyidir çünkü toplam pozitif lenf nodu sayısı (tümör yükü) ve toplam tümörsüz lenf nodulu sayısı (lenfadenektominin genişliği) hakkında ortak hesap verir. Ayrıca bu kavramın gelecekte adjuvan terapi ve klinik denemelerde gözönünde bulundurulması gerektiği, günümüzde standardize olmayan cerrahi eğilim ve genişletilmiş lenfadenektomiye karşı varolan önyargının azalmasına yardımcı olabileceği, yorumu yapılmıştır (57).

Histopatolojik tanılı lenf nodu pozitif hastalığı olan 83 olguyu içeren bir seride; nod pozitif mesane kanserli olgularda uzun dönem sağkalımın mümkün olabileceği ileri sürülmüştür. Başlangıçta klinik olarak metastaz şüphesi olmayan olgularda, pelvik metastatik nodlar çıkarıldıktan sonra, metastatik nodulleri az sayıda, küçük ve kapsül perforasyonu olmayan hastaların en uzun sağkalıma sahip olduğu saptanmıştır. Milles ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada invaziv mesane kanserinde sistektomi ile aynı zamanda bilateral komple pelvik lenfadenektomi (özellikle nodal tutulumu gösteren klinik kanıt yoksa) uygulanması gerektiği savunulmuştur (58). Ayrıca 5'den az

pozitif noda sahip ve metastatik en büyük lenf nodülü çapı 0.5 cm'e kadar olan hastalarda ortalama sağkalım daha iyi bulunmuştur (58).

Kasa invaziv mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi ve bilateral pelvik lenfadenektomi uygulanmış 322 olguda yapılan bir çalışmada lenf nodlarının durumunu doğru bir şekilde tanımlamak için en az 9 lenf nodulünün çıkarılması gerektiği vurgulanmıştır. Cerrahi spesimende patoloğun tanımladığı lenf nodu sayısı ile lokal rekürens hızı ve sağkalım sonuçlarının ilişkili olduğu, bu bulgunun adjuvan kemoterapiden yarar görebilecek hastaların tespitinde de yararlı olabileceği belirtilmiştir (59).

418 olguyu içeren bir seride bilateral nodal tutulum insidansı %44 olarak bulunmuştur. Bilateralitenin sağkalım üzerinde bağımsız ve güçlü bir etkiye sahip olmadığı söylenmiştir. Tümör evresi, grade'i ve lenfovasküler invazyonun, sistektomi ile tedavi edilen mesane kanserli hastalarda lenf nodu tutulum insidansından bağımsız etkiye sahip olduğu vurgulanmıştır. Lenf nodu pozitif vakalarda sağkalım, muhtemelen evre ve tutulan lenf nodu sayısı ile ilişkilidir (60).

Bochner ve ark.'ı sadece etkilenmiş lenf nodullerini bulmada genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun radikal sistektomi sonrası önemli kazanç sağladığını söylemektedir. Genişletilmiş diseksiyon uygulanan %33 hastada makroskopik olarak negatif olan iliak lenf nodüllerinde mikroskopik tutulum gösterilmiştir. Bu hastaların rölatif olarak daha iyi patolojik parametrelere sahip olduğu bildirilmiştir (61).

Ghoneim ve ark.'ı bilateral endopelvik (internal iliak ve obturator grup lenf nodları) diseksiyonun zorunlu olduğunu söylemektedirler. Bu diseksiyonda ortalama 19 lenf nodülü elde edildiği ve bu noduller frozen çalışmada negatif olarak değerlendirilirse, daha proksimal bir diseksiyonun gereksiz olacağı belirtilmiştir. Nodlar pozitif saptanırsa diseksiyon aortik bifurkasyona kadar genişletilmelidir. Genişletilmiş rezeksiyonun, tümör

hacmini azaltarak adjuvan terapinin etkinliğini artırabileceği söylenmiştir. Son olarak genişletilmiş cerrahinin doğruluğunun, değişik metodlarla verifiye edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (62).

Primer tümördeki multifokalite, tümör çapı, patolojik evre, grade, cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu vb birçok parametrenin değerlendirildiği bir çalışmada, ürotelyal karsinomdan ölümlerin belirlenmesinde optimal eşik değerinin, 5 ya da daha fazla pozitif lenf nodulü olduğu gösterilmiştir (63).

Son dönemlerde metastatik lenf nodullerinin prognoza etkisini araştırmaya yönelik pek çok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan birinde, çok değişkenli analizlerde, metastatik lenf nodulündeki **ekstrakapsüler yayılımın**, prognozun belirlenmesinde güçlü bir faktör olduğu tespit edilmiştir (64).

Bizim çalışmamızda; lenf nodu pozitif olan olguların ortalama sağkalım süresi 35.9 (en az 6, en çok 52 ay), lenf nodu negatif olan olguların ortalama sağkalım süresi ise 66.6 aydı (en az 1, en çok 83 ay). Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu, lenf nodu pozitif olguların önemli bir kısmının N1 (%85) konumunda olmasına, izlem süresinin kısa ve olgu sayısının az olmasına bağlı olabilir. Daha iyimser bir ifade ile, N1 konumundaki olguların lenf nodu diseksiyonundan yarar görerek, N0 konumundaki olgulara yakın sağkalım sürelerine ulaştığı düşünülebilir.

**Grade** evreyle ilişkili bir faktördür. Grade 1 ve 2 tümörler yüzeysel iken grade 3 tümörler derin invazivdir. Bununla birlikte grade'leme belirli bir evre göz önüne alındığında bağımsız prognostik değere sahiptir. Grade 1 lezyonların rekürrens hızı tümör soliter ise lokal eksizyonu takiben yaklaşık %30-%45, multipl ise %60-%90'dır. Yaklaşık olarak vakaların %10-30'u orijinal lezyondan daha yüksek grade'de rekürrens gösterir. Bu rekürrens iatrojenik implantasyon ve multisentrik büyüme sonucudur. Özellikle mesane kubbesinden yayılır. Yüzeysel (çoğunlukla düşük grade) mesane neoplazili

1012 vakalık seride invaziv karsinom riski, 5, 10, 15 yıl sonra sırasıyla %7, %13, %16 ile gittikçe artmaktadır. Bu düşük grade noninvaziv tümörlerden gelişen invaziv yüksek grade neoplaziler için anlamlıdır. İnvaziv yüksek gradeli neoplazilerin büyük bir bölümünde noninvaziv malignensi hikayesi bulunmamaktadır (3).

Tümörün histolojik derecesinin sağkalımı etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi (40, 46, 65), tek değişkenli analizde önemli, ancak çok değişkenli analizde önemsiz olduğunu vurgulayan çalışmalar da vardır (66).

Tümörün histolojik derecesinin sağkalım üzerine etkisinin olmadığını saptayan araştırmalar yayınlanmıştır (45). Çalışmamızda tümörün derecesi ilerledikçe sağkalımın azaldığı gözlenmiştir. Grade 1 tümörlerde yeterli olgu sayısına ulaşılamadığından istatistiksel analiz yapılamamıştır. Grade 2 olgularda ortalama sağkalım 70.09, grade 3 olgularda ise 56.14 ay olarak bulunmuştur. Ancak bu üç tümör derecesinin sağkalım üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Bu sonucun, olgu popülasyonumuzdaki tümörlerin çoğunu derece 2 ve 3 tümörlerin oluşturması ve özellikle derece 1 tümürlü olgu sayısının çok az (6 olgu) olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Bu karşıt sonuçların nedeni histolojik derecelendirmenin subjektif bir değerlendirme olması olabilir. Ancak çok merkezli bir çalışmada WHO/ISUP 1998 ve WHO 1973 sınıflamalarının tekrarlanabilirliği açısından bir farklılık saptanmamıştır (67). Literatürde gözlemcilerarası uyum, derece için %62, evre için %42'dir (10). WHO 1973 sınıflamasında derecelendirme için gözlemciler arası uyum  $\kappa=0.51$ , gözlemci içi uyum  $\kappa=0.75$ , Bergkvist derecelendirmesi için gözlemciler arası uyum  $\kappa=0.43$ 'dür (68). Literatürde hem WHO 1973 sınıflaması hem de WHO/ISUP 1998 sınıflaması veya diğer derecelendirme yöntemleri için makul uyum sonuçları olduğu görülmektedir (10, 67, 68). Diğer bir deyişle, WHO/ISUP 1998 sınıflaması



derecelendirmedeki uyumsuzluk sorunlarını ortadan kaldırmamıştır. WHO 1973 sınıflamasında Derece 1 ve 2 için geçerli olan heterojenite sorununun WHO/ISUP 1998 sınıflamasında da devam ettiği görülmektedir.

Otörler; hangi derecelendirme sistemi kullanılırsa kullanılsın, oluşan bu uyumsuzluklara rağmen derecenin ürotelyal karsinomlar için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu vurgulamışlardır.

Yakın tarihli bir başka çalışmada, prostat kanserinde olduğu gibi, ürotelyal karsinomlardaki heterojenite değerlendirilmiştir. Bu çalışmada primer ve sekonder derece birlikte ele alındığında daha iyi prognostik bilgi elde edildiği belirtilmiştir. Yazarlar derece heterojenitesini değerlendirirken, bir tümördeki farklı derecelerin tümünün ayrı ayrı prognozla ilişkisi olduğunu gözlemlemişlerdir (69). Bu çalışma aslında patoloğların kanserleri derecelendirirken yaşadıkları çok temel bir soruna dikkat çekmektedir. Farklı derecelere sahip bir tümörde, hangi derecenin tümörün ne kadarını kapladığında rapor edilmesi gerektiği açık değildir. Bu konuda biraz daha bilgiye ihtiyacımız olduğu görülmektedir.

İnvaziv tümörlerin %85 veya daha fazlası yüksek dereceli grup içerisine girmektedir. Bu nedenle prognostik özellikler için yeni arayışlara gidilmiştir. Örneğin Jimenez ve arkadaşlarının çalışmasında tümörün yapısal özelliklerine bakılarak 3 ayrı patern tanımlanmıştır.

1-Noduler patern: iyi sınırlı, yuvarlak, değişik çaplardaki hücre kümeleri izlenir. Desmoplazi ve nekroz yoktur.

2-Trabeküler patern: tümör birbirleri ile anastomozlar yapan, geniş, infiltratif trabeküllerden oluşur. Trabeküller en az 3 hücre kalınlığındadır. Bazen desmoplastik reaksiyon ve nekrozla birlikte.

3-İnfiltratif patern: tümör dar kordonlar ve hücrelerin tek tek dağılımından oluşur. Hücreler oldukça pleomorfik görünümde indifferansiye özelliktedir. Desmoplazi ve nekroz yaygındır. Ancak çalışmada bu paternlerin prognostik anlamı gösterilememiştir (38). Yine bu çalışmada WHO 1999'un 3

dereceli sisteminin de prognostik veri vermediği belirtilmekte ve iki dereceli sistem (WHO/ISUP) önerilmektedir.

Ancak ister WHO ister WHO/ISUP olsun diğer sınıflamalarla (Malmström- Modifiye Begckwist) benzerlikler göstermekte olup şimdiki halleriyle invaziv tümörler için yeterli derecede prognostik önem içermemektedir. Belki de memede olduğu gibi histolojik nükleer özellikleri içeren farklı derecelendirme sistemleri daha yararlı olabilir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

**KİS**, invaziv ürotelyal neoplazi gelişimi ve hastalığın ölüme neden olan risk faktörü oluşturması nedeniyle önemlidir. KİS çoğu olguda multifokaldır. Hemen her zaman değişen derecelerde hiperplazi ve displazi ile ilişkilidir. Sistoskopik olarak eritematöz, kadifemsi ve granüler özellik gösterir. Tedavi edilmeyen olgularda invaziv karsinoma progrese olma ihtimali yüksektir. Tanı ile progresyon arasındaki süre ortalama 5 yıldır.

Primer KİS'da sekonder KİS'a göre progresyon riski %28'e karşılık %59 ile daha düşüktür. Yüksek progresyon riskini belirleyen faktörler arasında, multifokalite, eşlik eden mesane neoplazisi, prostatik üretra tutulumu, tedavi sonrası gelişen nüksler yer alır.

Birlikte ya da daha sonra noninvaziv mesane karsinomu olan KİS'lu hastalarda, kasa invaziv tümöre progresyon oranı %42-%83'dür. Multifokal ve yaygın olgularda progresyon oranı %78 iken, tek ve fokal KİS'da bu oran sadece %8'dir.

Sistektomi ile tedavi edilen primer KİS'lu hastalarda 5 yıllık yaşam süresi %100, 10 yıllık progresyonsuz yaşam süresi ve kanser spesifik yaşam süresi sırasıyla %63 ve %79'dur. Ölüm oranı ise primer KİS'da %7 iken sekonder KİS'da %45'dir.

Mesane karsinomunda varolan lectin ekspresyonundaki anormallikler, kan grup antijen ekspresyonu ve DNA ploidi KİS'da da gösterilmiştir. İn-situ ve invaziv lezyonların ayırıcı tanısında bu minör farklılıkların yardımcı olup olmayacağı şüphelidir. CK 20, cadherin, p53 ve CD44 (standard isoform) immün boyamaları, KİS ve reaktif atipi ayırıcı tanısında kullanılmıştır. İlk üç markır KİS'da anlamlı pozitif olmaya eğilimlidir oysa CD44 reaktif atipide eksprese edilir. p53 immünreaktivitesi ve DNA ploidi'si hastalık progresyonu için riskli hastaları saptamada ümit vericidir (3).

Diğer ilginç bir gözlem KİS'ya senkron karsinom eşlik ettiğinde, "9'ncu kromozomda kayıp" olmasına eğilimlidir. Oysa KİS nun baskın lezyon olduğu olgularda bu bulgu saptanmaz (3).

KİS'nun morfolojik varyantlarının prognostik öneminin olup olmadığı çalışma konusudur.

Mesane de görülen birçok KİS ve displazi vakası özellikle yüksek grade'li klasik ürotelyal karsinom ile ilişkilidir. Bu örneklerde invaziv komponent multifokal olmaya eğilimlidir. Soto ve ark.'ı, invaziv karsinomlu 45 hastanın neredeyse üçte ikisinde tümöre komşu karsinoma in-situ odakları bulmuştur (3, 70). Bazen karsinoma in-situ bulunan mesane de invaziv komponent yoktur. Melamed ve ark. nın mesane de KİS içeren 25 vakalık klasik çalışmasında 8 hastada 8-67 aylık bir intervalden sonra invaziv karsinom gelişmiştir (3). Lokalize ürotelyal displazili 36 hasta Cheng ve ark.'ı (3, 71) tarafından gözden geçirildiğinde 7 (%19)'nde biyopsilerde KİS ve invaziv karsinoma progresyon görülmüştür.

Frazier ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hem tek hem de çok değişkenli analizlerde evre, nodal tutulum, cerrahi sınır pozitifliği, cerrahi sırasında hasta yaşı ve skuamöz hücre diferansiasyonunun varlığı kanser spesifik sağkalımın kötü olacağını göstermiştir. KİS'un ise yine her iki analiz ile kanser spesifik sağkalım üzerinde negatif etkiye sahip olmadığı

bulunmuştur. Çalışmada patoloji raporlarında bu özellikler belirtilirse hastaların kansersiz sağkalım şansını geliştirmek için postoperatif RT ve KT gibi ek tedavilerin denenebileceği söylenmektedir. Bu prognostik faktörler gelişen adjuvan tedavi seçeneklerinin uygulanacağı hastaların seçiminde önem kazanacaktır (46).

Primer ve sekonder KİS histolojik olarak özdeş lezyonlardır, bunların hastalar üzerine etkisi, esasen multifokal hastalığın varlığı ve sıklıkla önceki ya da eşlik eden invaziv kanser ile ilişkilidir. Orozco ve ark'nın çalışmasında ürotelyal KİS'lu 102 hastanın 73'nde (%72) aynı zamanda ürotelyal karsinom mevcuttur (kalan 27'si noninvaziv papiller ürotelyal karsinom). İzole ürotelyal KİS olan 29 hastadan 2'si mesane karsinomu nedeniyle ölmüştür. Hastaların karsinojenik ajanların yol açtığı mesane karsinomuna karşı direnç derecesi ilk neoplazinin tipi, evresi ve grade'ine göre belirlenir. Primer KİS'nun görüldüğü hastalar arasında hastalığın progresyonu ve ölüm nadir, KİS'a eşlik eden diğer mesane karsinomları bulunan olgularda ise yaygındır (72).

576 radikal sistektomi olgusunu içeren bir araştırmada, son patolojik değerlendirmede sadece ürotelyal KİS'a sahip 50 olgu çalışmaya alınmış ve sonuçların üniform olmadığı görülmüştür. Hastalık proksimal üretra dışına yayıldığında hastaların rekürrens için yüksek riske sahip olabileceği bildirilmiştir. Klinik evresi T2 ya da daha yüksek olan invazyonun gösterildiği olguların sistektomi materyalleri incelendiğinde, sadece KİS bulunan hastalarda prognoz, süperfisyal klinik evredekiler ile karşılaştırıldığında daha kötüdür. 2004 yılında yapılmış bu çalışmada, klinik ve patolojik evrelemede sadece KİS'ya sahip hastalarda, multifokal hastalık olsa bile radikal sistektomi ile mükemmel hastaliksız sağkalım elde edilmiştir (73).

Ayrıca KİS ve/veya tümör multifokalitesinin, prostatik üretra tutulumu için değerli prognostik gösterge olduğu söylenmiştir. Bununla birlikte bu bulgular olmadığında prostatik üretra tutulumu nadirdir. Sonuçta prostatik üretra tutulumunun boyutu, radikal sistektomi geçiren erkeklerde, üriner

diversiyon seçimi ve üreterektominin gerekliliği konusundaki kararı etkileyebilmektedir (74).

Cheng ve ark'nın çalışmasında mesanesinde KİS bulunan hastalarda kansere progresyon riski ve mesane kanseri nedeniyle ölüm anlamlı bulunmuştur. KİS teşhisinden sonra erken dönemde uygulanan sistektomi, hastalığın klinik seyrinde değişikliğe yol açmamıştır. Hasta yaşı sağkalımı belirlemede önemli bir faktör ve erken sistektomi yaşa göre düzeltildikten sonra sağkalım avantajı göstermemektedir. Bu çalışmada izole KİS ve eşlik eden papiller non invaziv ürotelyal karsinomu bulunan hastalar arasında sonuçlarda fark görülmemiştir (75).

Radikal sistektomi sonrası patoloji raporunda sadece KİS tanısı olan 4 olgumuz mevcuttu. Bu olgularda ortalama sağkalım süresi 27.2 ay olarak hesaplandı. İlginç olarak bu sağkalım süresi evre 1, 3 ve 4'deki olgulara göre oldukça düşüktü. Bunun sistektomi esnasında varolan ancak saptanamayan metastazlardan kaynaklandığı düşünüldü. KİS komponenti bulunan toplam olgu sayımız ise 23 (%22.1)'dü. KİS saptanamayan 81 olguda ortalama sağkalım süresi 67.9 ay olup, KİS tespit edilen olgularda ise ortalama yaşam süresi 35.1 aya düşmekteydi. Ancak sağkalım süreleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sistektomide sadece lamina propria invazyonu olan tümörlerde 5 yıllık yaşam %75'den fazla iken muskularis propria invazyonunda %40, perivesikal yağ doku invazyonunda %20'e düşmektedir. Bu bulgu, **evre'nin** pT sınıflamasının temeli olan en önemli prognostik faktör olduğunu desteklemektedir (5). Tümörün patolojik evresi radikal sistektomi uygulanan mesane tümörlü hastalarda sağkalımı belirleyen güçlü bağımsız faktördür. Birçok çalışmada tümörün mesane duvarına penetrasyon derinliği arttıkça prognozun kötüleştiği ve metastazların geliştiği belirtilmiştir (46-48, 76).

130 olguyu içeren bir çalışmada, patolojik evre ve lenf nodu tutulumunun en önemli prognostik belirleyiciler olduğu bulunmuştur. Lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın ekstrasvesikal yayılım, organ sınırlı hastalık ile karşılaştırıldığında, sağkalım belirgin olarak daha kötüdür (77).

21 yıllık dönemi kapsayan bir çalışmada, klinik evre, yaş, irritatif işeme semptomlarının varlığı, tümör grade'i, preoperatif hemoglobin ve kreatin konsantrasyonu, nefroüretrektomi hikayesi ve pelvik radyasyonun, kanser spesifik sağkalımda bağımsız belirleyici olduğu söylenmiştir (78). Aynı araştırmacılar önceki çalışmalarında da patolojik evre, cerrahi sınırların durumu, yaş ve tümör grade'inin prognostik öneminden bahsetmişlerdir (46).

Bassi ve ark'ı tek değişkenli analizlerde tümör evresi, nodal tutulum, üreteral obstrüksiyon, vasküler, lenfatik ve perinöral invazyonun sağkalımda prognostik belirleyici olduğunu tespit etmişlerdir ( $p < 0.05$ ). Bununla birlikte çok değişkenli analizlerde, sadece tümör evresi ve nodal tutulum sağkalım için bağımsız prognostik değişken olarak bulunmuştur (45).

Cheng ve ark'nın yaptığı bir çalışmada; tümör çapı, cerrahi sınırların durumu, patolojik evre ve lenf nodulü invazyonunun, radikal sistektomi ile tedavi edilen mesane karsinomlu hastalarda, sağkalımı belirlemede bağımsız faktörler olduğu saptanmıştır. Radikal sistektomi ile tedavide önemli sayıda hastada uzun dönem sağkalım elde edilmiştir. Aynı çalışmada organ sınırlı ( $\leq pT2$ ) ve küçük çaplı ( $\leq 3$  cm) kanserlerde sistektomi sonrası 10 yıllık uzak metastazsız sağkalım (%93) ve kanser spesifik sağkalım (%88) iyidir (79).

283 olguyu içeren çalışmalarında Leissner ve ark'ı, lenf nodu metastazı, patolojik evre ve kan damarı invazyonunun, tümörsüz sağkalım için bağımsız prognostik parametre olduğunu belirtmişlerdir (55).

2004 yılında yapılan bir çalışmada; patolojik tümör evresi, grade ve lenfovasküler invazyonun, birbirlerinden bağımsız şekilde, lenf nodu tutulum

insidansını etkilediği bulunmuştur. Çalışmada çıkarılan nod ve pozitif nod sayısı arasında zayıf korelasyon mevcuttur. “pTN+ vakalarda sağkalım olasılığı, patolojik evreye ve tutulan lenf nodulü sayısına bağlıdır” yorumu yapılmıştır (60).

Ekstravesikal yayılımın mikroskopik ya da makroskopik oluşuna bakılmaksızın rekürrenssiz sağkalımın, lenf nodu negatif hastalarda pozitif hastalara göre daha iyi olduğu bulunmuştur (56).

Transüretal rezeksiyon ile pT0 evresine indirilen mesane tümürlü hastaların diğer hastalara göre sağkalım avantajlarının olduğu belirtilmişse de (45), pT0 evresine ulaşmanın kür anlamına gelmediği ve agresif tedavi verilmesi gerektiği bilinmektedir (54, 76). Radikal sistektomi spesmenlerinin değerlendirilmesi ile pT0 evresinde olduğu saptanan olgular ile spesmenlerinde tümör pozitif olan olguların hastalığa özgü sağkalımları arasında fark olmadığı belirtilmiştir. Patolojik evrelemede T0 konumunda olan olguların diğer evrelerdeki olgulara göre sağkalım avantajının olmaması, sistektomi esnasında var olduğu düşünülen ancak saptanamayan mikroskopik metastazlara bağlanmıştır (54, 80). Çalışmamızda Evre 0a ve Evre 0is konumunda toplam 8 olgumuz mevcuttu. Olgularımızın tümü tamamlanmamış verilere sahip olduğundan tahmini sağkalım süresini hesaplamak mümkün olmadı.

Prostat invazyonu olan mesane ürotelyal karsinomlu olguların invazyon yolları değerlendirildiğinde (mesane duvarından transmural ya da prostatik üretradan kaynaklanan), sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı prognostik öneme sahip olduğu bulunmuştur. Bu iki farklı klinikopatolojik antitenin aynı evrede yer almaması gerektiği belirtilmiştir. Prostatik üretradan yayılım erken tanınıp RSP ile tedavi edildiği takdirde, prostata ekstravesikal tümör yayılımından daha iyi sağkalıma sahiptir (81). Bu bize ameliyat öncesi prostatik üretranın değerlendirilmesinin önemini göstermektedir.

Mesanenin ürotelyal karsinomu için AJCC tarafından yapılan 2002 TNM evreleme sisteminde, vesikula seminalis tutulumu özellikle belirtilmemiştir. Bu sistem; prostat tutulumunu (pT4a), komşu organ tutulumunu (pT4b) olarak sınıflanmıştır. pT4a evresindeki olguların hastalısız sağkalımı nisbeten daha iyidir. Bununla birlikte mesanenin primer ürotelyal karsinomunun mesane duvarını aşp v. seminalisleri infiltre etmesi pT4b'de olduğu gibi kötü prognozun habercisidir ve onlar gibi sınıflandırılmalıdır (82).

Yapılan radikal sistektomide geniş lokal rezeksiyon ve **negatif cerrahi sınır ile birlikte** bütün lokal hastalığı temizlemek mümkündür. Hastalığın lokal kontrolünde en başarılı yöntem radikal sistektomidir (21). Sistektomi sonrası cerrahi sınırların durumu prognoz tahmininde önemlidir (5).

Günümüzde kadın ve erkekte sistektomiyi takiben, doğal üretranın kullanıldığı ortotopik mesane diversiyonu (üretra kontrollü mesane substitüsyonu) en ideal diversiyon şekli olarak kabul edilmektedir (21, 83). Stein ve ark.'nın çalışmasına göre; eğer ameliyat öncesi değerlendirilmiş ise prostatik üretrada tümör varlığı ya da intraoperatif frozen kesitlerde spesmenin distal ucunda (üretra) tümör varlığı bu işlem için kontrendikasyondur (21, 84).

Üretra kadın ve erkekte değişik endikasyonlar ile çıkarılır. Kadın olguların cerrahi spesmenlerinde %25-30 oranında mesane boynu veya üretrada kanser olduğu görülmüştür. Stenzl ve ark.'nın kadın hastalarda yaptığı bir çalışmada, başlangıçta %2 hastada üretrada tümör tespit edilmiş ve ortotopik üriner diversiyon (OÜD) yapılan hastaların hiçbirinde üretral rekürrens görülmemiştir. **Kadınlarda** sistektomi öncesi mesane boynundan alınan biyopsilerde tümör izlenmiyor ve primer tümör anterior vajinal duvarı tutmuyor ise üretra korunabilmektedir. **Erkeklerde** üretrektomi endikasyonları hala tartışmalıdır. Sistektomi spesmeninde prostatik tutulumun olması, üretral rekürrens için en önemli risk faktörüdür. Sistektomi yapılacak her hastadan



prostatik üretral biyopsiler preoperatif dönemde alınmalı ve / veya sistektomi sırasında proksimal üretral sınırdan frozen çalışılmalıdır. Sonuç olarak OÜD uygulanabilmesi için erkeklerde apikal üretral sınırdan, kadınlarda mesane boynu / üretrada tümör olmaması gerekmektedir (21, 83).

Frazier ve ark'nın çalışmasında 531 olgunun 23'ünde cerrahi sınır (üretra) pozitif olarak izlenmiştir. Çok değişkenli analizler; pT evresi, nodal tutulum, pozitif cerrahi sınır, cerrahi sırasında hasta yaşı, histolojik diferansiyasyon kaybının kanser spesifik sağkalımda önemli olduğunu göstermiştir (46).

Çalışmamızda cerrahi sınır pozitif hastalarımızda (10 olguda, %9.6) ortalama sağkalım süresi 20.8 ay olarak bulundu. Cerrahi sınırları negatif olgularla karşılaştırıldığında sağkalım anlamlı olarak azalmıştı ( $p < 0.0006$ ).

Parsiyel sistektomi (PS) materyallerinde yapılan bir çalışmada PS uygulanacak tüm hastalarda negatif CS aranmalıdır. Aksi halde "radikal sistektomi göz önünde bulundurulmalıdır" yorumu yapılmıştır. Yine bu çalışmada KİS ve multifokalite yüzeysel rekürrensle, lenf nodu ve CS pozitifliği ise ilerleyici rekürrens ile ilişkili bulunmuştur (85).

Nüks etme riski yüksek hastalarda [ekstravesikal yayılım (pT3b, pT4) ve/veya lenf nodulü tutulumu], sistektomiden önce (neoadjuvan) ya da sistektomiden sonra (adjuvan) radyoterapi veya kemoterapi (KT) uygulanmaktadır. Adjuvan KT patolojik evrelemeye olanak sağlar. Böylece KT verilecek olgular daha doğru seçilebilir. Neoadjuvan KT, tümör boyutlarını küçülterek cerrahi girişim esnasında pozitif sınır riskini azaltmaktadır. Aynı zamanda tespit edilemeyen metastazların erken kontrolü de sağlanmış olur (21).

1983 yılında yayınlanan bir çalışmada **damar invazyonu** ve lenf nodu metastazı arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca vasküler invazyonu

belirlemede *Ulex europeus* l'in kullanımının bu faktörün prognostik değerini geliştirebileceği söylenmiştir (86).

Bazı histolojik parametrelerin prognoza etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, damar invazyonunun (lenfatik / kan damarı), hastalıksız sağkalım hızının daha kötü olacağına habercisi olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada damar invazyonu olduğu için adjuvan kemoterapi alan evre B (P2/3a, N0) hastalar ile sadece cerrahi uygulanan hastalar karşılaştırıldığında cerrahinin oldukça kûrabl olduğu bulunmuştur (87).

Mesane invaziv karsinomunda vasküler invazyonun değerlendirilmesinde özel boyamaların kullanılması pratik olmadığı gibi ek maliyet getirmektedir. Bu önemli parametrenin H&E kesitlerde dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinin yeterli olduğu söylenmiştir. Vasküler invazyonun immün boyalarla desteklenmeksizin, bilirkişiler tarafından değerlendirilmesi tavsiye edilmiştir (88, 89).

Lopez ve ark'nın çalışmasında, pT1 evresinde TUR materyalilerinin %10'da lenfatik ve kan damar invazyonu saptanmış ve vasküler invazyonun bağımsız prognostik değeri gösterilmiştir (90).

1995 yılında yapılan birbaşka çalışmada ise ürotelyal karsinomlarda immünohistokimyasal olarak belirlenen lenfatik invazyon ile lenf nodu metastazı arasında ilişki bulunamamıştır (91).

Bir grup araştırmacının pT1 77 olguyu içeren çalışmalarında; kapiller ve lenfatik boşluk invazyonu ile sağkalım arasında korelasyon saptanmamıştır (92).

Nangia ve ark'nın çalışmasında; PNI, PNI ve anjiolenfatik invazyon (ALI) veya sadece ALI ile ektranodal metastaz ve ölüm insidansında artış arasındaki ilişki gösterilmiştir (37).

Bassi'nin çalışmasında vasküler ve lenfatik invazyon tek değişkenli analizlerde sağkalım için prognostik belirleyici iken çok değişkenli analizlerde bu özelliğini kaybetmiştir (45).

Cheng ve ark'ı pT2 64 hastanın 16'sında (%25) vasküler invazyon saptamıştır. Çalışmada vasküler invazyonu olan hastalarda lenf nodu metastazı riskinde, %13'e karşılık %25 gibi bir oranla artış saptanmıştır. Ancak hasta sonuçları üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir (93).

Japon araştırmacıların yaptığı bir çalışmada; patolojik evre, lenf nodu metastazı ile vasküler invazyonun önemli ve kullanışlı prognostik faktörler olduğu bulunmuştur. Bunların içerisinde sadece patolojik evre ve lenf nodu metastazının kötü prognozun tespitinde bağımsız belirleyici olduğu gösterilmiştir (94).

2003 yılında yapılan bir başka çalışmada lenfatik, kan damarı ve perinöral invazyonunun tek değişkenli analizlerde güçlü prognostik etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Çok değişkenli analizlerde ise sadece kan damarı invazyonu bağımsız prognostik değişken olarak kalmıştır. Raporlarda kan ve lenfatik damar invazyonlarının ayrı ayrı belirtilmesi gerektiği vurgulanmıştır (55)

Bizim çalışmamızda 41 olguda damar invazyonu H&E kesitlerin incelenmesi ile tespit edilmiş olup bu tüm olguların %39.4'üdür. Damar invazyonunun görülmediği hastalarda ortalama sağkalım süresi 73.9 ay iken damar invazyonu olduğunda hastalarda ortalama sağkalım süresi 47.8 aya düşmektedir. Bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.0007$ ).

Tümör hücreleri, **PNI**'nin saldırgan davranışı ve oldukça orijinal olan yayılım şekli ile, perinöryumun gevşek bağ dokuları boyunca yayılarak bir gangliona hatta cerrahi sınır dışına bile ulaşmış olabilir (95). Mesane

tümörünün TUR'u ile kür edildiği düşünülen pT0 evresindeki olgularda primer tümör lokalizasyonu dışında PNİ bulgusuna rastlanma olasılığı vardır. Bu olasılık tümör hücrelerinin radikal sistektomi spesmeninde saptanmasa bile, nörotropizm yolu ile primer tümör kitlesinden çok uzaklara ulaşmış olabileceği anlamına gelmektedir. Bu nedenle çalışmamızda sistektomi spesmenlerinde evresi pT0 olan olgularda da PNİ varlığı araştırılmış ancak saptanmamıştır.

1960'lı yıllara kadar PNİ vasküler invazyonun bir alt grubu olarak bilinmekteydi. 1966'da Larson perinöral tümör yayılımının lenfatik yayılımın alt grubu olmadığını göstermiştir (96).

PNİ'da tümör hücreleri sinir lifi boyunca proksimal ve distale ilerleyerek yayılırlar. PNİ bulunan hastalığın tam eksizyonu iki nedenden dolayı güç olabilir. İlki, sinir invaze edildiği andan itibaren tümör hücreleri perinöryumun gevşek bağ dokuları boyunca yayılmaya başlar. Bu nörotropizm, tümör hücrelerinin çevre dokularda inflamasyon bile yaratmadan tümör kitlesinden uzağa ulaşmalarına neden olur (97). Diğeri ise , tümör yayılımı tek bir kitlenin devamı gibi seyretse de yayılım yolu bilinemeyebilir. Böylece tümör hücreleri sinir kılıfı boyunca ilerleyip bir gangliona ulaşırlar. Bunun sonucunda PNİ saptanan olgularda adjuvan tedavinin gerekliliği gündeme gelmiştir (98).

Nangia ve ark'nın 27 olgu ile yaptıkları çalışmada 12 olguda (%44) PNİ saptanmıştır. Bu olguların %75'i pT3b evresinde, %83.3'ü derece 3'dür (37). Bu sonuçlarla PNİ'nun yüksek dereceli tümörlerde daha sık görüldüğünü söyleyebiliriz. PNİ ve lenfatik / venöz vasküler invazyon arasındaki anlamlı ilişkinin yanı sıra, her iki bulgunun insidansının yüksek evre ve dereceli tümörlü olgularda artması nedeniyle PNİ saptanan olgulara adjuvan KT verilmesinin prognoza olumlu etkisi olduğunu düşünebiliriz (21). Teorik olarak böylece hastalığa bağlı sağkalım süreleri uzayacaktır. Ancak bu bulgu "PNİ'nun etkileri tümör evre ve derecesinden bağımsız mı?" sorusunu akla getirmektedir.

Bassi ve ark.'nın çalışmasında PNI tek değişkenli analizde sağkalım üzerinde etkili iken çok değişkenli analizde bu önemini kaybetmektedir (45). Leissner ve ark.'nın 2003 yılında yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (55).

Birbaşka çalışmada; patolojik T ve N evresi, anjiolenfatik ve PNI'nun sağkalım üzerinde bağımsız prognostik etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Lenf nodu pozitif, pT4b hastalarda sadece sistektomi ile kür mümkün olmamaktadır. İleri T evresinde veya perinöral / damar invazyonlu hastalarda rekürrens ve ölüm riski yüksek olup tedavi seçenekleri geliştirilmelidir. Knap ve ark'ı bu çalışmalarında "adjuvan KT ve dikkatli lenf diseksiyonu sağkalım hızını geliştirebilir" yorumunu yapmışlardır (99).

Kaynaklardaki serilerde PNI saptanmasının yarattığı etkiler farklılık göstermektedir. Bu durum büyük olasılıkla PNI'nun patolojik tanımındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Önceleri periferik sinire bası yapan tümör varlığında PNI olarak değerlendirilirken, artık sadece perinöral kılıf ve endonöryuma tümör infiltrasyonu PNI olarak değerlendirilmektedir (37, 45, 96). Değerlendirmedeki bu farklılıklar PNI'nun subjektif bir parametre gibi algılanmasına neden olabilir.

Bizim çalışmamızda 30 olguda saptadığımız bu bulgunun, sağkalım süresindeki azalma ile ilişkisi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.0338).

## KAYNAKLAR

- 1-Dere F. Anatomi Cilt 2, Birinci Basım, Okullar Pazarı Kitabevi, Adana, 1989. 668-670, 652-653.
- 2-Feneis H (Birvar K, Mesut R, Vural F, Yıldırım M, Müftüoğlu A), Uluslararası terimlerle Resimli Anatomi Sözlüğü, beşinci baskı, Kırklareli, Sermet Matbaası, 1990, 156-159.
- 3-Rosai J. In: Rosai J (eds) Urinary Tract: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth edition. St. Louis, Missouri: Mosby- Year Book; 2004. 1317-1359.
- 4-Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms of the Urinary Bladder. Am J Surg Pathol 1998;22:1435.
- 5-Lopez-Beltran A, Sauter G, Gasser T, Hartmann A, Schmitz-Dräger BJ, Helpap B, Ayala AG, Tamboli P, Knowles MA, Sidransky D. chapter 2, Tumours of the Urinary System. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I (eds) WHO Classification of Tumours Pathology & Genetics Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004. 90-352.
- 6-Goessl C, Knispel HH, Miller K, Klan R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? J Urol 1997;157:480-481.
- 7-Husband JE. Staging bladder cancer. Clin Radiol 1992;46:153-159.
- 8-Badalamant RA, Fair WR, Whitmore WF, Melaned MR. The relative value of cytometry and cytology in the management of bladder cancer. Semin Urol 1988;6:22-30.
- 9-Soloway M, Murphy W, Rao M, Cox C. Serial multiple site biopsies in patients with bladder cancer. J Urol 1978;120:57-59.
- 10-Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. Urol Clin North Am 2000;27:1.
- 11-Amin MB, McKenney JK. An approach to the diagnosis of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder using the World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification system. Adv Anat Pathol 2002;9:222.
- 12-Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. Cancer 2000;88:625.

- 13-Bostwick DG, Mikuz G. Urothelial papillary (exophytic) neoplasms. *Virchows Arch* 2002;441:109.
- 14-Busch C, Algaba F. The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems. *Virchows Arch* 2002;441:105.
- 15-Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Busch C, Johansson SJ. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol* 1999;162:702.
- 16-Cheng L, Bostwick DG. World Health Organization and International Society of Urological Pathology classification and two- number grading system of bladder tumours. *Cancer* 2000;88:1513.
- 17-Oyasu R. World Health Organization and International Society of Urological Pathology classification and two- number grading system of bladder tumours. *Cancer* 2000;88:1509.
- 18-Amin MB, Young RH. Intraepithelial lesions of the urinary bladder with a discussion of the histogenesis of the histogenesis of urothelial dysplasia. *Semin Diagn Pathol* 1997;14:84.
- 19-Grignon DJ, Neoplasm of the Urinary Bladder. In: *Urologic Surgical Pathology*. Bostwick DG, Eble JN (eds). St. Louis, Missouri: Mosby-Yearbook; 1997. 216-305.
- 20-Mc Kenney JK, Gomez JA, Desai S, Lee MW, Amin MB. Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ: A detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2001;25:356-62.
- 21-Mungan NA, Tunç M, Gökçe Ö, Talat Z, Özkan B, Tüfek İ, Bedük Y, Türkölmez K. In Erözenci A, Ataus S (eds) *Üroloji 2004 'Prof. Dr. Vural Solak'a Armağan'*. ed 1, İstanbul:Ayhan Matbaası; 2004. 49-145.
- 22-Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1990;66:543.
- 23-Smits G, Schaafsma E, Kiemeny L, Caris C, Debruyne F, Witjes JA. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder: identification of subgroups with distinct risks of progression. *Urol* 1998;52:1009.
- 24-Cheng L, Weaver AL, Neumann RM, Scherer BG, Bostwick DG. Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer. A new proposal. *Cancer* 1999;86:1035-43.

- 25-Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, Spotts BE, Bostwick DG. Predicting cancer progression in patients with stage T1 bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3182.
- 26-Bochner BH, Nichols PW, Skinner DG. Overstaging of transitional cell carcinoma of lamina propria fat within the urinary bladder. *Urol* 1995;45:528-31.
- 27-Young RH, Zukerberg LR. Microcystic transitional cell carcinomas of the urinary bladder. *Am J Clin Pathol* 1991;96:635-639.
- 28-Young RH, Eble JN. Unusual forms of carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol* 1991;22:948-965.
- 29-Greene LF, Page DL, Fleming D, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual. Sixth Edition. New York: Springer- Verlag; 2002. 335-39.
- 30-Henson DE, Fielding LP, Grignon DI, Page DL, Hammond ME, Nash G, et al. Collage of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:1109-1112.
- 31-Alonso AR, Fernández SP, Carreró JG, March JLN. Multivariate Analysis of Survival, Recurrence, Progression and Development of Metastasis in T1 and T2a Transitional Cell Bladder Carcinoma. *Cancer* 2002 Mar;94(6):1677-84.
- 32-Haleblian GE, Skinner EC, Dickinson MG, Lieskovsky G, Boyd SD, Skinner DG. Hydronephrosis as a Prognostic Indicator In Bladder Cancer Patients. *J Urol* 1998(Dec);160:2011-14.
- 33-Hasui Y, Osada Y, Kitada S, Nishi S. Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer. *Urology* 1994;43(6):782-86.
- 34-Talbert ML, Young RH. Carcinomas of the urinary bladder with deceptively benign-appearing foci. A report of three cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13:374-81.
- 35-Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L, Brausi M, de Matteis A, Montironi R, Sesterhenn I, van der Kwast T, Mazerolles C. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Arch* 2002;440:3-11.
- 36-Lapham RL, Grignon DJ, Ro Jy. Pathologic prognostic parameters in bladder urothelial biopsy, transurethral resection, and cystectomy specimens. *Semin Diagn Pathol* 1997;14:109-122.



- 37-Nangia AK, Konety BR, Wachtel S, Dhir R, Becich MJ, Bahnson RR. Perineural invasion in transitional cell carcinoma and the effect on prognosis following radical cystectomy. *Urology* 1997;49:968-72.
- 38-Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, Tiguert R, Sakr W, Wood DP Jr, Pontes JE, Grignon DJ. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. *Am J Surg Pathol* 2000;24:980-987.
- 39-Reuter VE, Melamed MR. The Lower Urinary Tract. In: Sternberg S (eds). *Diagnostic Surgical Pathology*. third edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. 1852-91.
- 40-Stein JP, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Esrig D, Freeman JA, Figueroa AJ, Skinner DG, Cote RJ. Prognostic markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature. *J Urol* 1998Sep;160:645-59.
- 41-Zlotta AR, Schulman CC. Biological markers in superficial bladder tumors and their prognostic significance. *Urol Clin North Am* 2000;27:179-189.
- 42-Sagol O, Yorukoglu K, Tuna B, Ozer E, Sis B, Guray M, Mungan U, Kirkali Z. Expression of PS2 Protein and Its Relation with the Ki-67 Proliferative Indices and Tumor Recurrence in Superficial Bladder Carcinomas. *Eur Urol* 2001;40:163-168.
- 43-Milord RA, Lecksell K, Epstein JI. An objective morphologic parameter to aid in the diagnosis of flat urothelial carcinoma in situ. *Human Pathology* 2001Sep;32(9):997-1002.
- 44-Basakci A, Kirkali Z, Tuzel E, Yorukoglu K, Mungan MU, Sade M. Prognostic significance of estrogen receptor expression in superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur Urol* 2002;41:342-45.
- 45-Bassı P, Ferrante GD, Piazza N, Spinadin R, Carando R, Pappagallo G, Pagano F. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: A retrospective study of a homogeneous patient cohort. *J Urol* 1999;161:1494-97.
- 46-Frazier HA, Robertson JE, Dodge RK, Paulson DF. The value of pathologic factors in predicting cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer* 1993(June);71:3993-4001.
- 47-Vieweg J, Whitmore WF, Herr HW, Sogani PC, Russo P, Sheinfeld J, Fair WR. The role of pelvic lymphadenectomy and radical cystectomy for lymph node positive bladder cancer. *Cancer* 1994(June);73(12):3020-28.

48-Lerner SP, Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd SD, Groshen SL, Ziogas A, Skinner E, Nichols P, Hopwood B. The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: Long-term results. *J Urology* 1993 (April);149:758-765.

49-Benson RC, Tomera KM, Kelalis PP. Transitional cell carcinomas of the bladder in children and adolescents. *J Urol* 1983;54:130.

50-Fitzpatrick JM, Rede M. Bladder carcinoma in patients 40 years old or less. *J Urol* 1986;135:53-54.

51-Logothetis CJ, Dexeus FH, Chong C et al: Cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy for unresectable urothelial tumors: the MD Anderson experience. *J Urol* 1989;141:33-37.

52-Vieweg J, Gschwend JE, Herr HW, Fair WR. The impact of primary stage on survival in patients with lymph node positive bladder cancer. *J Urol* 1999;161:72-76.

53-Vieweg J, Gschwend JE, Herr HW, Fair WR. Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. *J Urol* 1999 Feb;161:449-454.

54-Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1994;151:31-36.

55-Leissner J, Koeppen C, Wolf H.K. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. *J Urol* 2003 Mar;169:955-960.

56-Quek ML, Stein JP, Clark PE, Daneshmand S, Miranda G, Cai J, Groshen S, Cote RJ, Lieskovsky G, Quinn DI, Skinner DG. Microscopic and gross extravesical extension in pathological staging of bladder cancer. *J Urol* 2004 Feb;171:640-45.

57-Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk Factors for Patients with Pelvic Lymph Node Metastases Following Radical Cystectomy with En Bloc Pelvic Lymphadenectomy: The Concept of Lymph Node Density. *J Urol* 2003 Jul;170:35-41.

58-Mills RD, Turner WH, Fleischmann A, Markwalder R, Thalmann GN, Studer UE. Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: Outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 2001 Jul;166:19-23.

59-Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002 Mar;167:1295-98.

60-Abdel-Latif M, Abol-Enein H, El-Baz M, Ghoneim MA. Nodal involvement in bladder cancer casee treated with radical cystectomy: Incidence and prognosis. *J Urol* 2004 Jul;172:85-89.

61-Bochner BH, Cho D, Herr HW, Donat M, Kattan MW, Dalbagni G. Prospectively Packaged lymph node dissections with radical cystectomy: Evaluation of node count variability and node mapping. *J Urol* 2004 (Oct);172:1286-90.

62-Abol-Enein H, El-Baz M, ABD El-Hameed MA, Abdel-Latif M, Ghoneim MA. Lymph node involvement in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy: A patho-anatomical study- a single center experience. *J Urol* 2004 (Nov);172:1818-21.

63-Frank I, Cheville JC, Blute ML, Lohse CM, Nehra A, Weaver AL, Karnes RJ, Zincke H. Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder with Regional Lymph Node Involvement Treated by Cystectomy. *Cancer* 2003;97:2425-31.

64-Fleishmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular Extension of Pelvic Lymph Node Metastases From Urothelial Carcinoma of the Bladder Is an Independent Prognostic Factor. *J Clin Oncol* 2005(Apr);23:2358-65.

65-Lipponen PK. Histological and quantitative prognostic factors in transitional cell bladder cancer treated by cystectomy. *Anticancer Res* 1992;12:1527-32.

66-Mameghan H, Fisher R. Invasive bladder cancer. Prognostic factors and results of radiotherapy with and without cystectomy. *Br J Urol* 1989;63:251-58.

67-Yorukoglu K, Tuna B, Dikicioglu E, Duzcan E, Isisag A, Sen S, Mungan U, Kırkali Z. Reproducibility of the 1998 WHO/ISUP classification of papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder. *Virchows Arch* 2003 (Oct);443:734-40.

68-Sorensen FB, Sasaki M, Fukuzawa S, Yamabe H, Olsen S, Yoshida O. Qualitative and quantitative histopathology in transitional cell carcinomas of the urinary bladder. An international investigation of intra-and interobserver reproducibility. *Lab Invest* 1994;70:242.

- 69-Cheng L, Neumann RM, Nehra A, Spotts BE, Weaver AL, Bostwick DG. Cancer heterogeneity and its biologic implications in the grading of urothelial carcinoma. *Cancer* 2000;88:1663.
- 70-Soto EA, Friedell GH, Tiltman AJ. Bladder cancer as seen in giant histologic sections. *Cancer* 1977;39:447-55.
- 71-Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *Am J Surg Pathol* 1999;23:443-47.
- 72-Orozco RE, Martin AA, Murphy WM. Carcinoma in situ of the urinary bladder clues to host involvement in human carcinogenesis. *Cancer* 1994;74:115-22.
- 73-Hassan JM, Cookson MS, Smith JA, Johnson DL, Chang SS. Outcomes in patients with pathological carcinoma in situ only disease at radical cystectomy. *J Urol* 2004;172:882-84.
- 74-Nixon RG, Chang SS, Lafleur BJ, Smith JA, Cookson MS. Carcinoma in situ and tumor multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002(Feb);167:502-505.
- 75-Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Leibovich BC, Egan KS, Spotts BE, Bostwick DG. Survival of patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Cancer* 1999(Jun);85:2469-74.
- 76-Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W, Garboglio A. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: A clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. *J Urol* 1991(Jan);145:45-50.
- 77-Soloway MS, Lopez AE, Patel J, Lu Y. Results of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and the effect of chemotherapy. *Cancer* 1994;73:1926-31.
- 78-Thrasher JB, Frazier HA, Robertson JE, Dodge RK, Paulson DF. Clinical variables which serve as predictors of cancer specific survival among patients treated by radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer* 1994;73:1708-15.
- 79-Cheng L, Weaver AL, Leibovich BC, Ramnani DM, Neumann RM, Scherer BG, Nehra A, Zincke H, Bostwick DG. Predicting the Survival of Bladder Carcinoma Patients Treated with Radical Cystectomy. *Cancer*(May) 2000;88:2326-32.

- 80-Thrasher JB, Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Does a stage pT0 cystectomy specimen confer a survival advantage in patients with minimally invasive bladder cancer? *J Urol* 1994(Aug);152:393-96.
- 81-Ngninkeu BN, Lorge F, Moulin P, Jamart J, Van Cangh PJ. Transitional Cell Carcinoma involving the prostate: A clinicopathological retrospective study of 76 cases. *J Urol* 2003(Jan);169:149-52.
- 82-Daneshmand S, Stein JP, Lesser T, Quek ML, Nichols PW, Miranda G, Cai J, Groshen S, Skinner EC, Skinner DG. Prognosis of seminal vesicle involvement by transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2004;172:81-84.
- 83-Messing EM, Jiminez VK, Marshall FF, Schoenberg M. Chapter (76, 78, 79), Urothelial Tumours of the Urinary Tract. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). *Campbell's Urology*. ed 8. Philadelphia, W. B. Saunders Co; 2002. 2732-2841.
- 84-Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng A, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangaturai D, Mikhail M, Raghavan D, Skinner DG. Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1,054 Patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75.
- 85-Holzbeierlein JM, Corona EL, Bochner BH, Herr HW, Donat SM, Russo P, Dalbagni G, Sogani PC. Partial Cystectomy: A Contemporary Review of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience and Recommendations for Patients Selection. *J Urol* 2004 (Sep);172:878-81.
- 86-Prognostic indices in transitional cell carcinoma of the bladder. Abel PD. *Brit. J Urol* 1988;62:103-109.
- 87-Wishnow KI, Levinson AK, Johnson DE, Tenney DM, Grignon DJ, Ro JY, Ayala AJ, Logothetis CJ, Swanson DA, Babaian RJ, Eschebach AC. Stage B (P2/3a/N0) Transitional cell carcinoma of bladder highly curable by radical cystectomy. *Urol* 1992(Jan);39:12-16.
- 88-Murphy WM. ASCP survey on anatomic pathology examination of the urinary bladder. *Am J Clin Pathol* 1994;102:715.
- 89-Recommendations for the reporting of urinary bladder specimens containing bladder neoplasms. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am J Clin Pathol* 1996;106:568.
- 90-Lopez JI, Angulo JC. The prognostic significance of vascular invasion in stage T1 bladder cancer. *Histopathology* 1995;27:27.

91-Jaeger TM, Weidner N, Chew K, Moore DH, Kerschmann RL, Waldman FM, Carroll PR. Tumor angiogenesis correlates with lymph node metastases in invasive bladder cancer. *J Urol* 1995(July);154:69-71.

92-Platz CE, Cohen MB, Jones MP, Olson DB, Lynch CF. Is microstaging of early invasive cancer of the urinary bladder possible or useful? *Mod Pathol* 1996;9:1035.

93-Cheng L, Neumann RM, Scherer BG, Weaver AL, Leibowich BC, Nehra A, Zincke H, Bostwick DG. Tumor size predicts the survival of patients with pathologic stage T2 bladder carcinoma. *Cancer* 1999;85:2638.

94-Hara S, Miyake H, Fujisawa M, Okada H, Arakawa S, Kamidono S, Hara I. Prognostic Variables in Patients Who Have Undergone Radical Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31(8):399-402.

95-Lawrence N, Cotel WI. Squamous cell carcinoma of skin with perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:30-3.

96-Larson DL, Rodin NE, Roberts DK. Perineural Lymphatics :myth or fact? *Am J Surg* 1966;112:488-92.

97-Yılmaz T, Hosal AS, Gedikoğlu G, Önerci M, Gürsel B. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. *Am J Otolaryn* 1998;19(2):83-88.

98-Ozaki H, Hiraoka T, Mizumoto R, Matsuno S, Matsomoto Y, Nakayama T, Tsunoda T, Suzuki T, Monden M, Saitoh Y, Yamauchi H, Ogata Y. The prognostic significance of lymph node metastasis and intrapancreatic perineural invasion in pancreatic cancer after curative resection. *Jpn J Surg* 1999;29:16-22.

99-Knap MM, Lundbeck F, Overgaard J. Prognostic Factors, Pattern of Recurrence and Survival in a Danish Bladder Cancer Cohort Treated with Radical Cystectomy. *Acta Oncologica* 2003;42(2):160-68.

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen bölüm başkanım sayın Prof. Dr. Oktan EROL'a, ilgi ve katkılarıyla hep yanımda olan sayın Doç. Dr. Gülaydan FİLİZ'e, patoloji eğitimimde emeği geçen bölümümdeki ve diğer bölümlerdeki (Prof. Dr. İsmet YAVAŐÇAOĐLU ve Prof. Dr. Bülent OKTAY'a) hocalarıma, Uzm. Dr. Meral KURT ile Uzm. Dr. Özkan KANAT'a, asistan arkadaşlarım Dr. Demet DEMİR GÖÇMEN, Dr. Ali SÖKMEN, Dr. Berrin KAYA ve Dr. Gerçek AYDIN'a, Araő. Gör. Őengül CANGÜR'e, Patoloji AD'nın tüm çalışanlarına, sevgi, sabır ve destekleri için aileme teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

30 Kasım 1976 yılında Bursa'da doğdum. İlk öğrenimimi Altıparmak İlkokulu, orta ve lise öğrenimimi Bursa Atatürk Lisesi'nde tamamladım. 1993 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 1999 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. Bursa Yıldırım Belediyesi Sağlık İşleri biriminde bir yıl süre ile pratisyen hekim olarak çalıştım. 13.06.2002 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.

Türk Tabipleri Birliği (Bursa Tabip Odası) ve Ankara Patoloji Derneği'ne üyeyim.