

**T.C**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

PROF.DR. LEMA TAVLI  
ANABİLİM DALI BAŞKANI

**MESANENİN ÜROTELYAL TÜMÖRLERİNDE**  
**İMMUNHİSTOKİMYASAL C-ERBB-2, P53, P27, IGF-1 VE**  
**SURVIVİN EKSPRESYONUNUN TÜMÖR HİSTOLOJİK DERECE**  
**VE İNVAZİVLİĞİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. FATMA CAVİDE SÖNMEZ**

TEZ DANIŞMANI  
**YRD. DOÇ. DR. H.HASAN ESEN**

KONYA-2010

**T.C**

**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

PROF.DR. LEMA TAVLI  
ANABİLİM DALI BAŞKANI

**MESANENİN ÜROTELYAL TÜMÖRLERİNDE  
İMMUNHİSTOKİMYASAL C-ERBB-2, P53, P27, IGF-1 VE  
SURVIVİN EKSPRESYONUNUN TÜMÖR HİSTOLOJİK DERECE  
Sİ VE İNVAZİVLİĞİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. FATMA CAVİDE SÖNMEZ**

TEZ DANIŞMANI

**YRD. DOÇ. DR. H.HASAN ESEN**

KONYA-2010

NOT: Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü fonunca **09102058** kodlu proje olarak desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER:

Sayfa No:

1- GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	3
2.1-Embriyoloji.....	3
2.2-Anatomi.....	3
2.3-Histoloji.....	5
2.4-Histolojik varyantlar ve metaplastik değişiklikler.....	8
2.5-Mesane tümörleri.....	10
2.6-Etyoloji.....	13
2.7-Klinik.....	16
2.8-Mikroskopik görünüm.....	17
2.9-Derecelendirme.....	19
2.10.Evreleme.....	25
2.11-Metastaz.....	29
2.12-Prognostik faktörler.....	29
2.13-Doğal seyir.....	35
3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
4- BULGULAR.....	40
5- TARTIŞMA ve SONUÇ:.....	55
6- ÖZET.....	65
7- ABSTRACT.....	67
8- KAYNAKLAR .....	69
9- TEŞEKKÜR .....	80

## **KISALTMALAR:**

**WHO:** World Health Organization-Dünya Sağlık Örgütü

**WHO/ISUP:** World Health Organization/International Society of Urologic Pathology-  
Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği

**AJCC:** American Joint Comitte on Cancer

**UICC:** Union International Controle Cancer

**CIS:** Karsinoma in situ, Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi

**TUR:** Transüretal rezeksiyon

**HE:** Hematoksilen Eosin

**PTa:** İnfiltrasyon göstermeyen papiller ürotelyal karsinom

**PT1:** Lamina propria infiltrasyonu gösteren papiller ürotelyal karsinom

**PT2:** Muskülaris propria infiltrasyonu gösteren papiller ürotelyal karsinom

**EGF:** Epidermal growth factor

**TFR:** Transferrin reseptör

**IGF:** Insulin-like growth factor

**PUNLMP:** Düşük malignensi potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm

**Rb:** Retinoblastom

**pRb:** Retinoblastom geninin protein ürünü

## **TABLolar ve ŐEKİLLER DİZİNİ:**

**Tablo 1:** Mesane tümörlerinin sınıflandırılması

**Tablo 2:** Mesanenin çeşitli bölgelerinde tümör görülme oranları

**Tablo 3:** WHO'nun önerdiği derecelendirme sistemi

**Tablo 4:** WHO/ISUP 1998 ortak sınıflaması

**Tablo 5:** Terminolojik olarak WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 sistemleri arasındaki uyum

**Tablo 6:** Mesane kanserinin patolojik evrelemesi

**Tablo 7, Şekil 1:** Mesane kanserinde TNM evrelemesi

**Tablo 8:** Olguların klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımı

**Tablo 9:** WHO 1973 sistemine göre tümör derecesinin klinikopatolojik verilerle karşılaştırılması

**Tablo 10:** WHO/ISUP 1998 sistemine göre tümör derecesinin klinikopatolojik verilerle karşılaştırılması

**Tablo 11:** WHO/ISUP 1999 sistemine göre tümör derecesinin klinikopatolojik verilerle karşılaştırılması

**Tablo 12:** WHO 1973 sistemine göre derecelendirilen olguların WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 sistemlerine göre dağılımı

**Tablo 13 a,b,c:** p27, p53, C-erbB-2, survivin, IGF-1 ekspresyonlarının WHO 1973, WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 derecelendirme sistemlerindeki gruplara göre dağılımı

**Tablo 14:** Tümör evresinin mitotik indeks ile ilişkisi

**Tablo 15:** Tümör evresinin anjiolenfatik invazyon ile ilişkisi

**Tablo 16:** p27, p53, C-erbB-2, survivin, IGF-1 ekspresyonlarının tümörün patolojik evresine göre dağılımı

## **RESİMLER DİZİNİ:**

**Resim 1:** WHO 1973 sisteminde derece 1 karsinom, WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 sisteminde PUNLMP olarak değerlendirilen ürotelyal tümör.

**Resim 2:** WHO 1973 sisteminde derece 2 karsinom, WHO/ISUP 1998 sisteminde düşük dereceli ve WHO/ISUP 1999 sisteminde derece 1 karsinom olarak değerlendirilen ürotelyal tümör.

**Resim 3:** WHO 1973 sisteminde derece 2 karsinom, WHO/ISUP 1998 sisteminde yüksek dereceli ve WHO/ISUP 1999 sisteminde derece 2 karsinom olarak değerlendirilen ürotelyal tümör.

**Resim 4:** WHO 1973 sisteminde derece 3 karsinom, WHO/ISUP 1998 sisteminde yüksek dereceli ve WHO/ISUP 1999 sisteminde derece 3 karsinom olarak değerlendirilen ürotelyal tümör.

**Resim 5:** Yüksek dereceli ürotelyal karsinomda C-erbB-2 immunreaktivitesi.

**Resim 6:** Yüksek dereceli ürotelyal karsinomda IGF-1 immunreaktivitesi.

**Resim 7:** Düşük dereceli ürotelyal karsinomda p27 immunreaktivitesi

**Resim 8:** Yüksek dereceli ürotelyal karsinomda p27 immunreaktivitesi

**Resim 9:** Düşük dereceli ürotelyal karsinomda p53 immunreaktivitesi

**Resim 10:** Yüksek dereceli ürotelyal karsinomda p53 immunreaktivitesi

**Resim 11:** Düşük dereceli ürotelyal karsinomda survivin immunreaktivitesi

**Resim 12:** Yüksek dereceli ürotelyal karsinomda survivin immunreaktivitesi

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanserleri vücuttaki tüm malign tümörlerin % 2 ' sini oluşturur ve erkeklerde en sık görülen ürogenital sistem kanserleri arasında yer alır (1). Mesanenin en sık görülen tümör grubu değişici epitel hücreli (ürotelyal) tümörlerdir; tanı ve tedavi metotlarındaki önemli gelişmelere rağmen tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir (2).

Tedavi, biyolojik davranış ve prognozun belirlenmesinde histolojik derecelendirme ve evreleme en önemli iki parametredir (2,3). Ürotelyal neoplazilerin sınıflandırılması ve derecelendirilmesi uzun zaman alan tartışmalı bir sürece dayanır (4). 1973 yılında yayımlanan ve halen tüm dünyada en yaygın kullanıma sahip derecelendirme sistemi olan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) nün sisteminde kullanılan kriterlerin son derece subjektif olduğu iddia edilmektedir (5,6). Bu nedenle tüm dünyada kullanılması öngörülen ve patoloğlar arasında yüksek oranda fikir birliği oluşturabilecek bir sistem meydana getirilmeye çalışılmış ve 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) üyelerinin beraber oluşturdukları yeni bir derecelendirme sistemi (WHO/ISUP 1998) yayımlanmıştır (6). 1999 yılında, bu sistem aynı grup tarafından yeniden gözden geçirilmiş ve WHO/ISUP 1999 sistemi oluşturulmuştur (7). 2003 yılında WHO ürotelyal tümörlerin sınıflamasını tekrar değerlendirmiş ve birleştirilmiş bir derecelendirme sistemi olan WHO 2003/ISUP sistemini benimsemiştir (4).

Bu derecelendirme sistemleri ile olguların tedavi ve takip protokollerinin belirlenmesi açısından daha anlamlı prognostik gruplara ayrıldığı iddia edilmektedir (6,7). Fakat derecelendirme ve evreleme gibi geleneksel belirleyicilerin mesane tümörlerinin biyolojik davranışlarını belirlemek için yeteri kadar doğru bilgi vermediği de düşünülmektedir (8-13).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar patogeneizde rol oynayabilecek moleküler belirleyicilerin tümörlerin sınıflandırılması, prognozun belirlenmesi ve tedavi planlanmasındaki önemi üzerinde durmaktadır (14).

Bu çalışmada mesane ürotelyal neoplazmi olan 186 adet olguda WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 derecelendirme sistemlerinin WHO 1973

derecelendirme sistemi ile karşılaştırılması ve bunlar arasından seçilen 69 olguda immunhistokimyasal C-erbB-2, P53, P27, IGF-1 ve Survivin ekspresyonlarının farklı derecelendirme sistemleri ve tümör invazivliği ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **2- GENEL BİLGİLER**

### **2.1- EMBRİYOLOJİ**

Gelişimin dört ile yedinci haftası esnasında ürorektal septum kloakayı anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüse ayırır. Primitif ürogenital sinüs üç bölümde incelenebilir. Bunlardan en büyük ve üstte yer alan parçasından mesane meydana gelir. Başlangıçta mesane allantois ile devam eder, daha sonra allantoisin lümeni oblitere olarak ince fibröz bir bant şeklini alır ve buna 'urakus' ismi verilir. Urakus yetişkinde median umbilikal ligament olarak bilinir ve mesane apeksi ile umblikus arasında uzanır. Ürogenital sinüsün ikinci parçası (pelvik parça) erkekte prostatik üretrayı oluşturur, üçüncü parçası (fallik parça) ise ürogenital membran ile dışarıdan ayrılır. 'Son ürogenital sinüs' olarak da tanımlanan bu parçanın kadın ve erkekte gelişimi farklıdır. Kloakanın bölünmesi sırasında mezonefrik duktusun kuyruk kısmı mesane duvarı içinde tedrici olarak ilerler. Bunun sonucunda üreterler mezonefrik duktusun dış tomurcukları olarak ayrı ayrı mesaneye girerler ve böbreğin yukarıya doğru yükselmesi sonucu üreterler yukarıya doğru hareket eder. Mezonefrik duktuslar birlikte prostatik üretraya katılır ve ejakulatuar duktusu meydana getirir. Üreterler ve mezonefrik duktusun mezodermal orijinli olması nedeniyle duktusların birleşmesiyle meydana gelen mesane trigonunun mukozası da mezodermal kökenlidir. Ürogenital sinüsten köken alan mesanenin geri kalan kısımları ise endodermal kökenlidir. Zamanla trigonun mezodermal kısmı endoderm ile yer değiştirir ve sonuçta mesane iç yüzünü döşeyen mukoza tümüyle endodermal kökenli olur (15-19).

### **2.2- ANATOMİ**

Mesane alt üriner sisteme ait visseral bir organdır (2). Erişkinde boş mesane; pelvis minörün ön-alt bölgesi, peritonun alt kısımları arasında yer alır. Bebek ve çocuklarda ise boş dahi olsa karın içinde bulunur. Yaklaşık 6 yaş civarında pelvis major içine girmeye başlar ve puberteye kadar pelvis minör içine tamamen girmez (20). Erişkinlerde mesane sadece dolduğu zaman karın içine uzanır ve hatta çok gerildiğinde umblikusa kadar çıkar (20,21). Boynu dışında mesane rölatif olarak pelvisin fibröz yağ dokusu içinde serbestçe yerleşim gösterir. Mesane boynu

kadınlarda pubovezikal ligamentler ile ve erkeklerde puboprostatik ligamentler ile sıkıca bağlanmıştır (20,21). Mesanenin diğer kısımlarının serbest olması mesanenin dolduğu zaman yukarı doğru rahatlıkla yer değiştirmesine olanak sağlar. Boş mesane pelvis ve karın organlarının yukarıdan yaptıkları basınç sonucu aşağı ve öne doğru yer değiştirir. Pelvis minör içinde simfizis pubisin arkasında yer alır. Bu durumda mesanenin peritonla örtülü olan üst duvarı karın organlarının basıncı ile aşağıya doğru çöker ve bu şekilde mesanenin serbest olan üst yüzünde konkavlık meydana gelir. Boş mesanede ön-alt, arka-alt ve üst olmak üzere üç tane yüz ve iki yan ve arka-üst olmak üzere üç kenar mevcuttur (20,21). Mesanenin üst yüzü üç köşelidir ve ön köşesine 'tepe' (apex vesicae) adı verilir (20). Arka-alt yüzüne 'fundus vesicae' adı verilir. Kadınlarda prostat bulunmadığından mesane erkeklere nazaran daha aşağıdadır (20,22). Klinik olarak arka-alt yüzün anatomik ilişkileri çok önemlidir. Çoğu mesane tümörü üreter orifislerine komşu arka duvarda meydana gelir. Bu nedenle radikal sistektomilerde vakaya histerektomi ve bazen parsiyel vaginektomi de yapılmaktadır (20,23). Mesane tabanında, mesane boynunun arkasına doğru uzanım gösteren kompleks bir anatomik yapı trigondur. Trigonun arka ve yan kısımlarından üreterler oblik şekilde mesane içine açılırlar (24). Mesanenin distal kısmı mesane boynudur ve arka ve alt-yan duvarların birleştiği noktada üretraya açılır (21).

**Arterleri:** Mesaneye ana arteriyel kan inferior vezikal arterlerden gelir. Bu arterler internal iliak arterin dallarıdır. Umblikal arterin dalları olan süperior vezikal arterler, obturator ve inferior gluteal arterler mesaneyi beslerler (20,21,25).

**Venleri:** Mesanenin venleri, vezikal ven pleksusundan internal iliak venlere boşalır. Erkeklerde bu pleksus mesane tabanını, prostat ve seminal vezikülleri sarar ve prostatik venöz pleksus ile birleşir. Kadınlarda mesane boynu ve üretrayı sarar ve vaginal pleksus ile birleşir (20,21,25).

**Lenf Drenajı:** Mesanenin lenfatikleri kas tabakaları arasında ve dışında olmak üzere iki pleksusta toplanır. Mesanenin üst kısmından çıkan lenf damarları eksternal iliak lenf bezlerine, alt kısımdan çıkanlar ise internal iliak lenf bezlerine açılırlar. Mesane boynundan çıkan lenf damarları da sakral veya iliak kommunis lenf bezlerine drene olurlar. Mesanenin lenfatikleri pelvik, alt gastrointestinal sistem ve genital organ lenfatikleriyle zengin anastomozlar yapar (26).

**İnnervasyonu:** Mesane vezikal sinir pleksusundan köken alan sempatik ve parasempatik sinirler tarafından innerve edilir (20,25). Sempatik sinirler T11-L2 sinirlerden köken alır ve bunlar miksiyonda rol oynamazlar. Parasempatikler ise S2-S4 sinirlerden gelirler ve mesanede pelvik sinirler ile inferior hipogastrik pleksusa kadar uzanırlar. Miksiyon için bu sinirler çok önemlidir. Bu sinirler muskularis propria demetleri ile birleşirler ve mesane boynunda çekilmeye neden olarak mesanenin internal sfinkterinin açılmasını sağlarlar (20,21,25). Mesane ayrıca pelvik ve hipogastrik sinirler boyunca ilerleyen sensorial sinirlere sahiptir. Bunlar mesane distansiyona uğradığında ağrının hissedilmesini sağlar (21,24).

### 2.3- HİSTOLOJİ

Mesane mukozası; değişici epitel olarak adlandırılan epitel ile döşelidir. Bu adlandırma histolojik görünümünün nonkeratinize skuamöz epitel ve psödostratifiye kolumnar epitel arası olması nedeniyle kullanılmıştır (27). Bu tür epitel böbrek kalikslerinden üretraya kadar üriner sistem boşaltım yollarını bütünüyle döşediğinden son zamanlarda “ürotelyum, ürotel” olarak adlandırılmaya başlanmıştır (28). 1998 WHO/ISUP toplantısında ürotelyal terimi lehine bariz bir çoğunluk kararı olduğu için bu terim kabul edilmiş, ancak değişici epitel terimi sinonim olarak kullanılabilir denmiştir (6).

Epitel kalınlığı anatomik lokalizasyona ve organın distansiyon derecesine göre değişkenlik gösterir (29). Değişici epitel, döşediği organın önemli iç basınç ve hacim değişmelerine, hücrelerinin biçimini, düzenini ve kat sayısını değiştirmek suretiyle kısa sürede kendisini uydurur (30). Mesane gevşek iken epiteli 5-6 sıra hücreden oluşur, yüzeydeki hücreler yuvarlaktır ve lümene doğru çıkıntı yapar. Mesane idrarla dolu olup gerildiğinde epitelin kalınlığı 3-4 hücre sırasından oluşur ve yüzeydeki hücreler uzun eksende bazal membrana paralel olarak yassılaşırlar (27,31). Değişici epitel bazal tabakadan yüzeye doğru belirgin progresiv bir matürasyon gösterir (28).

Epitelde yüzeyel hücreler, ara hücreler ve bazal hücreler olmak üzere 3 bölge tanımlanmıştır (27). Yüzeyel hücreler üriner luminal boşluk ile ilişkide olup, büyük, oval hücrelerdir ve daha küçük ara hücrelerin üzerinde şemsiye gibi uzanırlar. Binükleuslu olabilirler ve eozinofilik sitoplazmalıdır. Gergin mesanede

yassılaşımlardır ve rahatlıkla görünürler. Bu hücrelerin varlığı ürotelyumun normal olduğunun bir işareti olarak kabul edilse de, bilinmelidir ki bu hücreler cerrahi materyallerde ya da biyopsilerin alınımı esnasında dökülebilirler. Tam tersine karsinomu döşeyen, şemsiye hücrelerinin görülmesi de mümkündür (27). Şemsiye hücreleri displastik olarak yanlış değerlendirilmemesi gereken nükleer atipiye sahip olabilirler (29). Şemsiye hücrelerinin yüzeyi üroplakinler deneni ve bir protein ailesinin oluşturduğu üç tabakalı rijit bir membrandan oluşur. Bu membran “asimetrik üniti membran” olarak bilinir (29). Membran tarak görünümü veren sık invaginasyonlar gösterir. Gerilme süresince bu invaginasyonlar yüzey membranına dahil olurlar ve böylece yüzey alanı artar ve değişici epitelin yapısal bütünlüğü sürdürülmüş olur (27). Ara hücreler boş mesanede 5 hücre kalınlığında olabilir, bazal membranın üstünde uzun eksene dik olarak uzanmaktadır. İnce granüler kromatinli nükleusları vardır. Geniş sitoplazmalıdır, vakuolizasyon olabilir. Sitoplazmik membran belirgindir (27). Hücrelerin bazılarında longitudinal nükleer oluklar vardır. Bu hücreler şemsiye hücrelerini oluşturmak üzere matürleşirler (29). Gerilmiş durumdaki mesanede bu tabaka sadece tek hücre kalınlığında ve yassılaşımlıdır (27). Hem yüzeyel hem de ara hücrelerin üst yüzeyleri yuvarlak, alt yüzleri çöküktür. Bu çökük yüzleri ile altlarındaki hücrelerin yuvarlak yüzleri üzerine oturarak bunlar arasına uzantılar gönderirler. Bu uzantılar aracılığıyla birbirlerine sıkıca bağlanmışlardır, ayrıca hücreler arasındaki sınırlar düzgün değildir, sık girinti ve çıkıntılarla birbiri içine geçmiş durumdadır. Bu şekilde yer yer hücrelerin birbirine daha sıkı bağlanmasını sağlayan desmozomlar farklılaşmıştır. Yüzeyel epitel hücrelerinde desmozomlar daha sık bulunur. Değişici epitelin bu şekilde belirtilen yapısı hücrelerin birbiri ile bağlantılarını kaybetmeksizin, yırtılıp kopmaksızın, gereği kadar şekil ve yerlerini değiştirebilmelerini sağlayacak niteliktedir. Nitekim organ dolu olduğu, yani duvar gerildiği zaman epitel incelir. Derin hücreler şekil değiştirmekten çok yerlerini değiştirirler. Bunlar orta hücre tabakasının özel düzeni sayesinde epitelin bütünlüğünü bozmaksızın, birbiri üzerinden kayabilirler.

Değişici epitelin yüzeyel hücreleri mekanik ve kimyasal faktörlerin etkisiyle harab olarak idrar yolları lümeni içine düşer ve idrar incelemesinde görülürler. Bu yüzeyel hücre kaybı bazal tabaka hücrelerinin çoğalmasıyla karşılanır (32).

Bazal tabaka kübik hücrelerden oluşmaktadır ve sadece boş mesanede seçilir; lamina densa, lamina lusida ve bağlayıcı fibrillerden oluşan bazal membran üzerinde ince bir tabaka halinde uzanırlar. Normal değışici epitel hücrelerinin hepsi glikojen içerir, sadece yüzeysel hücreler musikarminofiliktir (27).

Bazal membran mukozayı lamina propriyadan ayırır. Bir mesane tümörünün invazyonu değerlendirilirken subepitelyal bazal membranı geçip geçmediğine bakılır. Bazal membran penetrasyonu immünohistokimyasal olarak laminin ve tip IV kollajen ile boyama yapılarak gösterilebilir (33).

Lamina propria; mukozal bazal membran ve muskularis propria arasındadır. Zengin vasküler ağ, lenfatik kanallar ve duyu sinir uçları ile az sayıda elastik lifler içeren yoğun bağ dokusundan meydana gelmiştir. Daha derinlerde bağ doku gevşektir (27). Lamina propria içinde yaygın lenfoid doku ve bazen küçük lenfoid folliküller bulunabilir. Mesanede yer yer kısa epitel çöküntüleri görülebilse de, gerçek bez denilebilecek epitel kriptaları ancak trigonun lamina propriasında ve üretrada bulunur (31). Gerilme derecesi ile kalınlığı değışir ve genellikle mesane boynu ve trigon bölgesinde daha incedir. Benign prostat hiperplazisi gibi üriner boşalım engeli olan olgularda mesane boynunda, lamina proprianin hemen hemen hiç seçilememesi nedeni ile muskularis propria hemen mukoza altında olabilir (27). Lamina proprianın orta alanında orta çaplı arter ve venler uzanır. Muskularis propria ile bağlantısı olmayan ufak düz kas demetleri lamina propriada, özellikle de damarların çevresinde yaygın olarak bulunur. Rezeksiyon ve biyopsi materyallerinde muskularis propria ile bu yüzeysel kas liflerini ayırt etmek, tümörün evre ve tedavisinde çok önemlidir (27).

Muskularis propriya; en iç ve en dışta longitudinal, ortada sirküler tabaka olmak üzere üç düz kas tabakasından oluşur. Gerçekte bu tabakalar sadece mesane boynunda devamlı olarak ayrımlanabilir. Diğer bölgelerde longitudinal ve sirküler tabakalar serbestçe birbirine karışır ve uzanımları belirlenemez. Boş mesanede kas lifleri nispeten kalın demetler halinde dizelenmişlerdir ve her biri diğerinden kan damarı, lenfatik ve sinir içeren orta derecede ve yoğun bağ dokusu ile ayrılmıştır (28). Çok sık olmayarak sinir ve damar yapıları ile birlikte paraganglion adaları, muskularis propriyada görülebilir. Bu hücreler kordon ya da ada tarzında düzenlenmişlerdir. Berrak ya da granüler sitoplazmalı, yuvarlak veziküler

nükleusludurlar (27,28). Diğer tabakalara benzer olarak muskularis propriyanın kalınlığı kişiden kişiye, yaşa ve gerilme derecesine bağlı olarak değişmektedir (27). Evrelemede muskularis propriya, yüzeysel ve derin tabaka olmak üzere iki tabakada incelenir. Bu tabakaların ayrımlanmasında kullanılan belirli bir anatomik işaret yoktur, kas tabakasının kalınlığının ölçümü ile gösterilebilir (27).

Adventisia; birçok büyük damar ve sinir dallarının yayıldığı bağ dokusu olup kesin bir sınır yapmaksızın çevre bağ dokusu ile devam ederek mesaneyi çevresine bağlar (32). İstisnai olarak mesanenin üst yüzeyi parietal periton ile temas halindedir ve bundan dolayı bir serozaya sahiptir (27).

## 2.4- HİSTOLOJİK VARYANLAR VE METAPLASTİK DEĞİŞİKLİKLER

Değişici epitel hücreleri sıklıkla yassı epitel hücre metaplazisi veya glandüler metaplazi gösterirler. Bunlar genelde taş, divertikül, kateterizasyon gibi durumlara sekonder gelişen enfeksiyonlar sonunda meydana gelirler (34,35). Normal mesanede yüksek oranda izlenen bu epitelyal değişikliklerin premalign bir durum olup olmadığı konusunda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bazı araştırmacılar bunların sadece reaktif özellikte olduğunu ve iltihaba sekonder geliştiklerini savunurken, diğer bir grup, iltihabi infiltrasyon yokluğunda da izlenebildiğini ve tümör ile yüksek oranlarda beraberlik gösterdiklerini belirtmektedir (34,35).

**1- Yassı Epitel Metaplazisi:** Histolojik olarak matür özellikteki yassı epitel ile aynı şekilde izlenir. Çoğunlukla keratinizasyon mevcut değildir. Hücreler genellikle içerdikleri glikojene bağlı olarak şeffaflaşma gösterirler (23,35). Sistoskopik ve makroskopik incelemede düzensiz beyaz renkli alanlar şeklinde izlenir. Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülür (34,35).

**2- Glandüler Metaplazi:** Submukozada gland benzeri yapılar sıklıkla izlenmekle beraber, yüzeysel epitelinin gerçek glandüler metaplazisi nadir görülmektedir. Glandüler metaplazinin en sık izlendiği ürogenital organ mesanedir. Çoğunlukla ekstrofik mesanelerde görülür. Deneysel olarak E. coli enfeksiyonu ile indüklenerek müsinöz metaplazi oluşturulmuştur. Epitelde meydana gelen metaplazi tek sıra kolumnar veya küboidal epitel olabileceği gibi daha kompleks şekilde gerçekleşip barsak mukozasını anımsatabilir (23,34,35). Ekstrofik mesane

dışındaki nadir vakalarda metaplazi genellikle enfeksiyona bağlı kronik irritasyon sonucu oluşur. Glandüler metaplazi tek başına prekanseröz bir lezyon olarak kabul edilmemektedir. Ancak neoplastik değişikliğe dönebildiği bildirilmiştir (36).

**3- Von Brunn Adaları:** Yüzey epitelinin lamina propriaya invaginasyonu ile oluşan bu durum, ürotelyumda görülen en sık reaktif proliferatif değişikliktir (4). Nodüler tarzda kalınlaşan epitel, yuvalanma şeklinde uzanır, bazı durumlarda yüzey ile ilişki kesilir ve lamina propriada adalar şeklinde tek başına izlenir (35). Bazen yuvalanma gösteren ürotelyal karsinom varyantını taklit edebilir. Fakat bu karsinom varyantının aksine von Brunn adaları genellikle daha büyük ve daha düzenlidir (4). Atipi bulunmaz ve lezyon düzgün, noninfiltratif tabana sahiptir (4). Yapılan birçok çalışmada mesane kanseri olan vakaların çoğunda bu lezyonların da yüksek oranda tümöre eşlik ettiği bildirilmiştir. Ancak bu lezyonlar ile kanser gelişimi ile arasında kesin ilişki gösterilememiştir (35).

**4- Sistitis Kistika ve Sistitis Glandülaris:** Kistik şekil alan von Brunn adalarının merkezinde selüler debris veya müsin içeriği olabilir. Bu lezyona 'sistitis kistika' adı verilir. Bu kist bir veya daha fazla tabakalı değişici epitel ya da kübik epitel ile döşelidir. Bazı durumlarda bu döşeyici epitelde meydana gelen müsinöz metaplazi sonucu hücreler müsin salgılayan kübik veya müsinöz epitel şeklini alır. Bazıları goblet hücresine ve hatta paneth hücrelerine transforme olurlar. Bu müsinöz metaplazi gösteren kistik yapıya ise 'sistitis glandülaris' adı verilir (35). Mikroskopik olarak bu lezyonlar sık görülür; otopsi çalışmalarında % 60 olarak bildirilmiştir (35). Klinik olarak sıklıkla kronik enfeksiyon veya irritasyon ile ilişkilidir. Ancak iltihap yokluğunda da izlenebilmektedir. Bu nedenle bu epitelyal değişikliklerin normal epitelyal varyantlar olabileceği veya eski bir enfeksiyon sonrası oluşabileceği düşünülmüştür (35). Ürotelyal karsinom ile von Brunn adaları, sistitis kistika ve özellikle sistitis glandülaris ilişkisi ile ilgili pek çok şey yazılmıştır (4). Bu proliferatif değişikliklerin normal mesanede yüksek oranda görülmesi premalign değişiklikler olmadığını düşündürür. Mesane kanseri bulunan biyopsilerde bu lezyonlardan biri veya tamamı sıklıkla görülür. Bu durum kanserin oluşturduğu lokal inflamatuvar etki ile de oluşabilir (4). Birçok çalışmada adenokarsinom ile sistitis glandülaris yüksek oranlarda birlikte izlenmiştir. Ancak hala bu lezyonların prekanseröz olup olmadığı tartışmalıdır (35).

**5- Nefrojenik Adenoma (Metaplazi):** Geniş bir histolojik spektruma sahiptir. En sık görülen patern alçak kolumnar-küboidal epitelle döşeli tubül yapılarından oluşur. Papiller olabilir ve fokal solid gelişim paterni gösterebilir. Değişen oranlarda akut ve kronik inflamatuvar hücreler izlenir. İnflamatuvar bir neden veya lokal zedelenmeye bağlı olduğu düşünülür. %80 mesane duvarında izlenir (4).

## 2.5- MESANE TÜMÖRLERİ

Mesane tümörleri ülkemizde ürogenital sistem tümörleri içinde en sık görülenidir. Avrupa ve ABD' de ürogenital kanserler arasında prostattan sonra ikinci sırada gelmektedir. Ülkemizde ise prostat karsinomu ikinci sıradadır (37). Erkeklerde kadınlara oranla 2.7-5 kat daha fazladır (23,38,39). Erkeklerde dördüncü sırada yer alırken, tüm kanserlerin %10' unu oluşturur. Kadınlarda ise sekizinci sırada izlenir ve tüm kanserlerin %4' ünü oluşturur (39). Erkeklerde kansere bağlı tüm ölümlerin %5' inden, kadınlarda ise %3' ünden mesane kanseri sorumludur (39).

Bir ülkeden diğerine hatta aynı ülkenin değişik yörelerinde bile birbirlerinden farklı mesane kanser insidansı oranları saptanmıştır. Mesane kanser insidansı, ABD ve İngiltere' de yüksekken, Japonya ve Finlandiya' da düşüktür (40). Ülkemizde daha çok Karadeniz bölgesinde bildirilmiş ise de; 1993-1994 istatistiklerine göre bu sıklığı İç Anadolu ve Ege bölgeleri ile paylaşmaktadır (41).

Herhangi bir yaş grubunda görülebilmekle birlikte hastaların büyük bir çoğunluğu (%80) 50-80 yaş aralığındadır (42-45).

Mesane tümörlerinin gelişimi çok aşamalı bir olaydır. İlk aşamada epitelyal hiperplazi vardır. Bu hücre tabakalarının nükleer veya yapısal anormallik olmaksızın çoğalmasdır. Aynı proliferatif değişiklikler sistitis kistika ve von Brunn adalarında da görülürler. Daha sonraki aşamada metaplastik değişiklikler izlenir. Bunu displazi ve kanser gelişimi takip eder. Genellikle böyle bir sıra izlemekle beraber bazen normal veya hiperplazik epitelden direkt olarak da tümör gelişebilir (26).

Mesane tümörlerinin yaklaşık olarak %95' ini epitelyal, kalan kısmını ise mezenşimal tümörler oluşturur (46).

Mesane epitelinden oldukça farklı histolojik tiplerde malign tümörler gelişmekle birlikte epitelial tümörlerin % 90' ını değişici epitel hücreli (ürotelyal) tümörler oluşturmaktadır (14,43,45,47,48,49)

Birden çok sayıda sınıflandırma vardır. WHO sınıflaması Tablo 1' de özetlenmiştir.

Tablo1 : Mesane tümörlerinin sınıflandırılması (3).

\* Ürotelyal tümörler

- İnfiltratif ürotelyal karsinom
- ✓ skuamöz diferansiyasyon gösteren
- ✓ glandüler diferansiyasyon gösteren
- ✓ trofoblastik diferansiyasyon gösteren
- ✓ varyantları:
  - yuvalanma gösteren
  - mikrokistik
  - mikropapiller
  - lenfoepitelyoma benzeri
  - lenfoma benzeri
  - plazmasitoid
  - sarkomatoid
  - dev hücreli
  - andiferansiye
- Noninvaziv ürotelyal neoplaziler
- ✓ Ürotelyal karsinoma in situ

\*Skuamöz neoplazmlar

- Skuamöz hücreli karsinom
- Verrüköz karsinom
- Skuamöz hücreli papillom

\*Glandüler neoplazmlar

- Adenokarsinom
- ✓ enterik
- ✓ müsinöz
- ✓ taşlı yüzük hücreli
- ✓ şeffaf hücreli
- Villöz adenom

\*Nöroendokrin tümörleri

- Küçük hücreli karsinom
- Karsinoid
- Paraganglioma

\*Melanositik Tümörleri

- Malign melanom
- Nevüs

\*Mezenşimal tümörleri

- Rabdomyosarkom
- Leiomyosarkom
- Anjiosarkom
- Osteosarkom
- Malign fibröz histiositom
- Leiomyom
- Hemanjiom
- Diğer

\*Hematopoetik ve lenfoid tümörler

- Lenfoma
- Plazmasitoma

\*Metastatik tümörler

## 2.6- ETYOLOJİ

Mesane tümörlerinin etyolojisinde rol oynayan faktörlere ait çalışmalar, Rehn' in 1895 yılında, anilin boya endüstrisinde çalışan işçilerde, mesane tümörü görülme sıklığının oldukça yüksek olduğunu tanımlamasından (50) sonra hız kazanmıştır. Mesane tümörleri, çevresel karsinojenler ile ilişkili olduğu belirlenen ilk hastalık gruplarından biridir ve mesane tümörlerinin gelişiminden sorumlu tutulan etyolojik faktörler oldukça çeşitlidir (2).

Karsinojenler hedef hücre DNA' sında lezyonlar oluştururlar ve tümörögenезisi hem başlatır, hem de devam ettirirler. Genetik değişikliklerin oluşumunda çok farklı potansiyel mekanizmalar rol alır. Bunlardan biri onkogenlerin indüksiyonu olup, bu normal genin değişip malign fenotip kodlayan gene dönüşmesi ve normal büyüme mekanizması kontrolünden çıkmasına imkan veren hücrelere dönüşmesini içerir. Mesane kanserine eşlik eden onkogenler, en az birkaç çalışmada yüksek histolojik grade ile birlikte bulunan p21 ras onkogenini kapsayan ras gen ailesini içerir (51,52). Her ne kadar bazıları transizyonel hücreli kanserlerde neredeyse %50 ras mutasyonu olduğunu iddia etse de (52) diğerleri çok daha düşük seviyede rapor etmişlerdir (53).

Onkogenler daha kolay farkedilse de, karsinogenezis sürecinde, hücre büyümesi kontrolü, DNA tamiri ya da apoptozisini sağlayan proteinleri kodlayan tümör supresör genlerdeki inaktivasyon da eşit etkide bir mekanizmadır.

Birkaç supresör gen mesane kanseri ile yakın olarak ilişkilendirilmiştir. Bunlar p53 geni, 13q' daki retinoblastom (Rb) geni; p19 ve p16 proteinleri genlerinin bulunduğu 9. kromozomun 9p' deki 9p21 bölümü; ve 9q' nun 9q32-33 bölümüdür. p53 geni insan kanserlerinde en sık değişikliğe uğrayan gendir (54,55). p53 geninin görevleri arasında hücre proliferasyonunu suprese eden bir transkripsiyon faktörü gibi davranmak (54), hasarlı DNA' ya sahip hücreleri apoptozise yönlendirmek, hasarlı DNA' ların onarımına katkıda bulunmak yer alır (56) .

Retinoblastom geninin normal protein ürünü (pRb), bir kaç siklin bağımlı kinaz ile fosforlanır, fosforlanmış proteinler hücre çekirdeğinde bulunur ve hücre siklusunda çeşitli basamakları kontrol eder. pRb' nin mutasyon ya da delesyon yoluyla inaktivasyonundan dolayı hücreler G1' den S fazına daha kolay geçerler,

bu da hücre proliferasyonunu stimüle eder. Bu, mesane kanserlerindeki 13q ve 9. kromozomlardaki non-random delesyonlarda gösterilmiş ve p15, p16, p21, p27 ve p19 genlerindeki anormallikler de moleküler çalışmalarla doğrulanmıştır (57).

Karsinogenik genetik mekanizmaların bir tipi de büyüme faktörlerini ya da bunların reseptörlerini kodlayan normal genlerin amplifikasyonu ya da overekspresyonunu içerir. Messing ve arkadaşları (58) ile Neal ve arkadaşları (59) mesane kanserlerinde Epidermal Growth Factor (EGF) reseptörlerinin anormal ekspresyonunun bulunduğunu ve bunun daha agresif bir biyolojik aktiviteyle ilişkili olduğunu göstermiştir.

Mesleki risk faktörlerine gelince 1800' lü yılların sonlarında kullanılmaya başlanan anilin boyaları ürotelyal karsinojendir. Mesane kanseri için karsinogen olduğu gösterilen diğer kimyasallar; 2-naftilamin, 4-aminobifenil, 4-nitrobifenil, 4-4-diaminobifenil (benzidin) ve 2-amino-1-naftol, yanıcı gazlar ve kömür tozu, muhtemelen klorize alifatik hidrokarbonlar ve kimyasal boyalarda, lastik ve tekstil sanayinde kullanılan akroleyn gibi aldehitlerdir (60). Artmış mesane kanseri riski olduğu bildirilen meslekler; oto sanayi işçileri, boyacılar, kamyon şoförleri, matkap operatörleri, deri işçileri, metal işçileri, tornacılar ve organik kimyasallar içeren mesleklerde çalışan kuru temizleme işçileri, kağıt sanayi çalışanları, halat ve sicim yapım işçileri, diş teknisyeni, berber ya da güzellik uzmanları, doktor, giyim sanayi çalışanları ve tesisatçılardır (61).

En önemli risk faktörlerinden biri sigara kullanımınıdır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre mesane kanseri gelişme insidansı dört kat fazladır (62). Artmış üriner triptofan metabolitleri sigara içenlerde tespit edilmiştir (63).

Fenasetin (anilin boyalarına kimyasal yapı açısından benzerlik gösterir) içeren analjezik preparatlarından 5-10 yıllık süre içinde 5-15 kg tüketmek renal pelvis ve mesane ürotelyal karsinomuyla ilişkilendirilmiştir (64). Kemirgenlerde yürütülen deneysel araştırmalarda sakkarin ve siklamatlar gibi yapay tatlandırıcıların yüksek dozlarda kullanılması halinde mesane karsinogeni oldukları gösterilmiştir. Buna karşın insanlarda yürütülmüş olgu kontrol çalışmaları yapay tatlandırıcılarla mesane kanseri riskinde artış arasında anlamlı ilişki gösterememiştir (65).

Kalıcı kateter ya da taş varlığında, kronik sistinin mesane skuamöz hücre karsinomunda artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (66). Mısır, Sudan ve diğer ülkelerde şistozomiyazis ile mesane skuamöz hücreli karsinomu ilişkisi iyi bilinmektedir (67).

Pelvik ışınlamayla ilgili olarak serviks ya da over kanseri nedeniyle radyoterapi görmüş kadınlarda yalnız cerrahi tedavi gören kadınlara oranla mesane kanseri gelişme oranı 2-4 kat artmıştır (68).

Siklofosfamidin üriner bir metaboliti olan akrolein hem hemorajik sistitten hem de mesane kanserinden sorumlu tutulmaktadır (68); bununla birlikte hemorajik sistit gelişimi mesane kanseri ile ilişkili değildir (69).

Blackfoot hastalığı Güney Tayvan'da endemiktir; vasküler ve kardiyak hastalıklarla ve transizyonel hücreli karsinomun da aralarında yer aldığı çok sayıda malignensi ile ilişkilidir (70). Bu hastalığın artezyen kuyularından çok miktarda arsenik alımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Benzer endemik mesane kanseri olguları içme suyunda yüksek oranda arsenik içeren diğer bölgelerde de izlenmiştir (71).

Ek risk faktörleri arasında böbrek transplantasyonu alıcısı olanlar ve kronik olarak düşük sıvı alanlar sayılabilir (72,73) .

Mesane kanseri olgularının çoğunda kalıtım için güçlü epidemiyolojik bulgular bulunmaktadır. Bununla birlikte bu konuda en önemli çalışma Klemeney ve arkadaşları (74) tarafından yapılmıştır (1997); İzlanda' da 1983 ve 1992 yılları arasında transizyonel hücreli kanser tanısı almış 190 hastanın 12000' den fazla akrabasının kayıtları tutulmuştur ve transizyonel hücreli karsinoma gelişme riskinin akrabalarda hafif arttığı bildirilmiş, bu artışın ikinci ve üçüncü derece akrabalarda, birinci derece akrabalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu direkt bir genetik mekanizmanın sorumlu olduğunu tartışılır hale getirmektedir.

## **2.7- KLİNİK**

Daha önce mesane kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi konusunda belirtilen bilgilerin hemen tamamı ürotelyal karsinom üzerinde yapılan çalışmalarla elde edilmiştir. Mesane kanserlerinin %90' ından fazlası bu türdendir (26,75).

Ürotelyal karsinomda en sık görülen semptom % 70-95 olguda görülen hematürüdür (26,28). Hematüri, makroskopik veya mikroskopik olabilir. Hematüri zaman zaman artan ve azalan tarzdadır. İleri yaştaki, özellikle erkek olgularda ağrısız, makroskopik hematüri öncelikle akla mesane tümörünü getirmelidir (26). Bazı olgular disüri (%20), pollaküri ve noktüri gibi sistizm semptomları ile gelirler (26,28). Üreterin mesaneye açıldığı bölgelerde tümör ile tutulum varsa bu semptomları pyelonefrit ve hidronefroz takip edebilir. (44,45,46) Nadiren ise daha önce fark edilmeyen bir mesane tümörünün uzak metastazları ile başvurabilirler (28).

Ürotelyal karsinom, mesanenin herhangi bir alanında olabilir. Fakat trigon, üreteral orifisler ve posterolateral duvarlar en çok görüldüğü yerlerdir (76). Yaklaşık 1000 olgudan oluşan bir seride, lokalizasyon Tablo 2' de listelenmiştir.

**Tablo 2:** Mesanenin çeşitli bölgelerinde tümör görülme oranları (77).

Lokalizasyon	%
Lateral duvar	37
Posterior duvar	18
Trigon	12
Boyun	11
Üreterik orifisler	10
Tavan	8
Anterior duvar	4

Lokalizasyonlarına göre mesane tümörleri bazı özellikler gösterir. Mesane tabanında gelişen tümörler daha genç yaşlarda tanınırken, anterior duvar ve mesane tavanındakiler daha geç yaşlarda ortaya çıkarlar. Bu mesane tabanındakilerin semptom verme özelliği ile ilgili olabilir. Bunlar daha hızlı büyür ve daha erken malign transformasyon gösterirler. Lokalizasyonları nedeniyle tümör derecesi yüksek olanlarda prognoz daha kötü, derecesi daha düşük olanlarda daha iyidir. Sadece mesane boynu tümörleri bu genellemeyi bozar. Bunun nedeni olarak lenfatik drenaj gibi mesane boynuna ait anatomik farklılıklar ileri sürülmektedir. Mesane boynu en kötü prognoza sahip tümör grubunu oluştururken üreterik orifis, lateral ve posterior duvarda yerleşenler en iyi prognoza sahiptirler.

Mesane tavanı, trigon ve anterior duvardakiler ara prognostik grubu oluştururlar (77).

Tümörlerin büyüme paterni ekzofitik, endofitik ya da ikisinin kombinasyonu şeklinde olabilir. Ekzofitik büyüdüklerinde santral fibrovasküler yapıları olan papiller bir konfigürasyon ya da solid bir görünüm kazanabilirler (43-45). Papiller tümörlerin oranı % 78' dir. Solid tümörler yüksek dereceli ve agresivdir. Solid tümörlerin yüzeyi ülserovejetan olup ortaları genellikle nekrozedir (37).

Sistoskopik olarak, çok küçük, nüks etmeyen benign lezyonlar, küçük ve genellikle mukozaya sınırlı olan düşük dereceli papiller lezyonlar ya da daha büyük ve daha yüksek dereceli, solid yapıda ve infiltrasyon gösteren kitleler şeklinde görülebilirler. Papiller ve ekzofitik yapıda olan tümörlerin derecesi genellikle düşüktür ve çoğunlukla erken evrede tanı alırlar. Dolayısıyla, prognozları papiller olmayan tümörlere göre daha iyidir (46,49,78). Bu hastalarda invaziv bir tümör gelişmeden önce birkaç yıl geçebilir (79).

Papiller lezyonların çapı 1 cm' den küçük veya 5 cm üzerinde büyük kitleler şeklinde farklı boyutlarda olabilir. Tümörler invaziv ya da noninvaziv olabilir (80). Olgular ilk tanı esnasında % 75 noninvaziv, % 20 invaziv olup, vakaların % 5' i ise metastaz yapmıştır (26, 81).

Mesane tümörlerin birçoğu multifokaldir (% 25-40) (37, 45) ve çıkarıldıktan sonra tekrarlarlar. Pek çoğu lokal rezeksiyonla tedavi edilir (81).

## **2.8- MİKROSKOPİK GÖRÜNÜM**

Ürotelyal karsinomun büyüme paterni ekzofitik olduğunda tümör papiller ya da solid bir görünümde dir. Endofitik olarak büyüdüğünde, lamina propriada yuvalanmalar meydana gelebilir. O zaman von Brunn adaları, sistitis glandularis veya sistitis kistika olarak yanlış tanımlanabilir (45). Ürotelyal karsinomda değişik diferansiasyonlar ve sitoarşitektüral varyantlar vardır (3). Bunlar Tablo 1' de belirtilmiştir.

Skumöz diferansiasyon ürotelyal tümörlerin %21'inde görülür (82). Özellikle yüksek dereceli tümörler skumöz diferansiasyon gösterebilirler. Böyle tümörler pür skumöz hücreli karsinomdan ayrılır (45). Pür skumöz hücreli karsinomun

ütrotelyal karsinoma in situ da dahil hiçbir ütrotelyal komponent içermemesi gerekir (14). Bazı ütrotelyal karsinomlar yaygın skuamöz diferansiasyon içeriüp ütrotelyal komponent olarak sadece ütrotelyal karsinoma in situ içerebilirler (83).

Yapılan bir çalışmada olguların yaşam süresi ile skuamöz diferansiasyon arasındaki ilişki anlamlı bulunmamış, ancak skuamöz diferansiasyon gösteren ütrotelyal karsinomların genellikle yüksek dereceli ve evreli oldukları gözlenmiştir. Lamphamm ve arkadaşları skuamöz diferansiasyon gösteren olgularda radyasyon tedavisine ve sistemik kemoterapiye yanıtın az olduğunu, bu yüzden skuamöz diferansiasyonun prognozu etkilediğini öne sürmüşlerdir. Bu nedenle skuamöz diferansiasyonun da dikkatle araştırılması ve patoloji raporlarında belirtilmesi önerilmektedir (84).

Glandüler diferansiasyon yaygındır, ancak skuamöz diferansiasyondan daha az sıklıkta görülür (3). Genellikle intrasitoplasmik müsin içeren vakuoller şeklinindedir. Nadir olarak mikrokistik bir patern gelişir, genişlemiş müsin dolu kavitelere meydana gelir. Bir çalışmada ütrotelyal karsinomların % 25-30' unun fokal müsin ürettiği belirtilmiştir. Davranışları aynı derecedeki klasik karsinomlar gibidir. Pür adenokarsinomlardan ayrımı yapılmalıdır (45).

**İmmünohistokimya ve diğer spesifik teknikler:** İmmünohistokimyasal olarak ütrotelyal karsinom farklı keratin tipleri eksprese eder. Sitokeratin 8 ve sitokeratin 18' in artmış salınımı tümör ve stroma arası geçişte bulunur. Genellikle sitokeratin salınımı yüksek derece ve yüksek evreli tümörlerde azalmıştır. Ancak birçok istisnaları bulunur. Metastatik odakta da görülen sitokeratin 7 ve sitokeratin 20 ekspresyonları olur (75). Sitokeratin 20 özellikle yüksek dereceli tümörlerde yaygın ve kuvvetli boyanma gösterir (75). Bu tümörlerde salınan diğer genel markırlar CEA, katepsin B (özellikle yüksek dereceli tümörlerde), CA19.9 ve Leu-M1' dir. Bazı tümörler aynı zamanda HCG, HPL ve SP-1 için immünoreaktiftir, özellikle de daha çok pleomorfik alanlarda pozitif bulunurlar (45).

Ütrotelyal karsinomda ABO kan grubu antijenlerinin kaybı çok yaygındır; özellikle yüksek dereceli tümörlerde saptanır. Ütrotelyum normalde bu markırları eksprese eder. İlgili bir anormallik Lewis X antijeninin neoekspresyonudur. Bu özellik normal ütrotelyumda yoktur ve %80' den fazla derece ve evreden

bağımsızdır. İlginç olarak kan grubu antijenlerinin eksikliği sıklıkla EGF reseptörünün aşırı salınımı ile birlikte.

Bazal lamina komponenti için boyanan laminin ve tip IV kollajen erken stromal invazyonun tespiti için kullanılabilir (45).

Tümörün proliferasyon kapasitesi, tümörün prognozuna ışık tutabilir. Bunu belirlemek için kullanılan bir yöntem olan mitotik indekse ek olarak yeni yöntemler kullanılmaya başlanmıştır.

## **2.9- MESANE ÜROTELYAL KARSİNOMLARININ DERECELENDİRİLMESİ**

Neoplazmların malignensi derece' lemesi eskiden beri yüksek oranda subjektif bir çalışma olmuştur. Mesane karsinomlarının derecelendirilmesi de nispeten subjektiftir ve aynı patoloğun farklı zamanlarda aynı tümörü farklı derecelendirebilmesi söz konusudur. Bu subjektiviteyi azaltmayı amaçlayan ve nispeten metrik verilere dayandırılmaya çalışılan yeni derecelendirme sistemleri önerilmiştir (85-86).

1920' lerde Broders sınıflamasında tümör, diferansiye ve andiferansiye epitelin oranına, tümörün büyüklüğüne ve lokalizasyonuna göre sınıflandırılmıştır (85).

1940 yılında; As, 4 dereceli sistemi kullanmıştır (85).

1950' li yıllarda Franksson tümörleri yedi sınıfa ayırmış ve lamina propria invazyonu olanlar malign kabul edilmiştir (85).

1960' ta; Mostofi papillomlar dışındaki tümörleri kapsayan 3 dereceli sistemi öne sürmüştür. Mostofi'nin önerdiği sistem 'American Bladder Tumor Registry' tarafından adapte edilerek sunulmuştur (87).

1965' te; Bergkvist ve arkadaşlarının yaptığı sınıflandırma yaygın olarak kullanılmıştır. Buna göre tümörler sellüler atipi derecesine göre 4 gruba ayrılmıştır. (85,87).

1973 yılında; WHO; mesanenin değişici epitel hücreli karsinomlarını, sellüler anaplaziye göre 3 derecede değerlendirmiştir (85). (Tablo 3)

**Tablo 3:** WHO' nun önerdiği derecelendirme sistemi (1973) (54).

Özellikler	Derece 1	Derece 2	Derece 3
Hücre sıralanması	artmış	değişebilir	değişebilir
Süperfisial hücreler	genellikle var	yok	yok
Berrak sitoplazma	genellikle yok	genellikle yok	yok
Nükleer büyüklük	artmış	artmış	büyük oranda artmış
Pleomorfizm	hafif	orta	ileri derecede
Nükleer polarizasyon	hafif bozulmuş	anormal	yok
Hiperkromazi	hafif	orta	ileri derecede
Mitoz	yok/nadir	var	belirgin
Nükleer sıralanma	var	var	yok

1986 yılında; Molustrom ve arkadaşları, Bergkvist ve arkadaşlarının derecelemesinin modifiye edilmiş halini derecelendirmiştir (85).

1997 yılı Ekim ayında; Dr. F. K. Mostofi, Washington'da mesane neoplazisi ile ilgilenen üropatologlar, ürologlar, ürolojik onkologlar ve temel bilimcilerden oluşan bir grup insanı bir araya getirmiştir. Bu toplantıyı takiben; Washington'daki toplantıya katılan bir grup ürolojik patoloğ öncelikle Boston'da yapılan Kanada Patoloji Akademisi toplantısı ve 1998-ABD Uluslararası Ürolojik Patologlar Derneği (ISUP) üyelerini içeren bir toplantı düzenlemiştir. Bu toplantıda mesane lezyonlarının terminolojisi hakkındaki, özellikle neoplastik ve preneoplastik kabul edilen lezyonlar tartışılmış ve ortak bir kararla sonuçlanmıştır.

14 ay sonra 1998 Aralık ayında; mesanenin değişici epitel hücreli neoplazmalarının WHO/ISUP ortak sınıflaması yayımlanmıştır (Tablo 4).

Amaç; patologlar, ürologlar, onkologlar tarafından efektif olarak kullanılacak, uluslararası kabul edilebilir bir mesane neoplazisi klasifikasyon sistemi geliştirmektir (29,88).

**Tablo 4:** WHO/ISUP (1998) ortak sınıflaması (29).

Normal

Normal

Hiperplazi

Yassı hiperplazi

Papiller hiperplazi

Atipili yassı lezyonlar

Reaktif (inflamatuvar) atipi

Önemi bilinmeyen atipi

Displazi (Düşük dereceli intraütrotelyal neoplazi)

Karsinoma in situ (Yüksek dereceli intraütrotelyal neoplazi)

Papiller neoplazmlar

Papillom

İnverted papillom

Düşük malignite potansiyelli papiller neoplazmlar

Papiller karsinom, düşük dereceli

Papiller karsinom, yüksek dereceli

İnvaziv neoplazmlar

Lamina propria invazyonu

Muskularis propria invazyonu

**WHO/ISUP Ortak Sınıflaması:**

**Normal Değişici Epitel:** Minimal düzensizlik ve benign sitolojili papiller olmayan yassı lezyonların hafif displazi olarak değil, tercihen normal olarak yorumlanması konusunda uyum sağlanmıştır. Çünkü boya ve fiksasyon hatası da hiperkromatik görünümlü nükleusla sonuçlanabilir (29).

**Hiperplazi:** Yassı değişici epitel hiperplazisi, sitolojik atipi olmaksızın, belirgin kalınlaşmış mukozadan ibarettir. Spesifik bir hücre tabaka sayısından ziyade, belirgin kalınlaşma tanısı için gereklidir. Bu lezyon düşük dereceli papiller lezyonlara komşu mukozada görülebilir. Tek başına görüldüğü zaman, herhangi bir premalign potansiyele sahip olduğunu iddia eden veri yoktur (29). Papiller değişici epitel hiperplazisi genellikle asemptomatiktir. Atipi olmaksızın çeşitli kalınlıklarda epitelle

döşeli papiller büyüme ile karakterizedir. Lezyon sıklıkla tabanında bir veya birkaç küçük dilate kapiller içerir, ama, iyi gelişmiş bir fibrovasküler yapıdan yoksundur. Papiller hiperplazi ve papiller neoplazi arasındaki ilişki çelişkili olsa da, papiller hiperplazi, sıklıkla ya daha önceki ya da aynı anda var olan bir papiller neoplazi ile bağlantılıdır. Bu da bir ilişkiye işaret etmektedir (29).

### **Atipili Yassı Lezyonlar:**

**Reaktif atipi;** Reaktif atipi, akut veya kronik olarak inflame değişici epitelde meydana gelen nükleer anormallikleri kapsar. Reaktif atipide santralde yerleşmiş, belirgin nükleoluslarla birlikte, nükleuslar uniform olarak genişlemiş ve vezikülerdir. Mitotik figürler sık olabilir. Önemli nükleer hiperkromazi, pleomorfizm ve kromatin paterninde irregülarite yoksa lezyon neoplastik olarak düşünülmemelidir (29).

**Anlamı bilinmeyen atipi;** Bazı olgularda reaktif ve neoplastik atipi arasında ayırım yapmak zordur. İnflamasyon kapsamının dışında yüksek dereceli pleomorfizm ve/veya hiperkromazi olabilir; böyle bir displazi kesinlikle ekarte edilemez. Bu olgular anlamı bilinmeyen atipi olarak belirtilmelidir, böylece olgu daha sık takip edilebilir ve sonra tekrar değerlendirilebilir (29).

**Displazi (Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi);** Displastik epitel preneoplastik olduğuna inanılan yapısal ve önemli sitolojik değişikliklere sahiptir. Araştırmacılar arası uyumsuzluklar, uniform bir tanımlamanın yokluğu, sıklıkla orta dereceli ve şiddetli displaziyi kombine eden çelişkili literatür raporları gibi problemlerden dolayı, insanlardaki mesane displazisinin doğal seyri çok az anlaşılmıştır. Şiddetli displazi artık karsinoma in situ (CIS) olarak belirtilmektedir. Bununla birlikte, displazinin en azından bazı olgularda bir invaziv karsinomun prekürsör lezyonu olduğuna dair çeşitli çalışmalarda kanıtlar vardır. Displastik lezyonlar tipik olarak neoplazili mesanelerde görülür ve neoplazisiz olgularda nadirdir. Morfolojik ve genetik olarak, displazi, CIS ile kesin özellikleri paylaşır. Mesane tümörlü olgularda komşu mukozada displazi varlığı yüksek rekürrens ve progresyonla ilişkilidir (29).

**CIS (Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi);** CIS bazı olgularda invaziv kanserin bilinen bir prekürsörü olan, değişici epitelin yassı bir lezyonudur. Bu lezyon; geniş, düzensiz, hiperkromatik nükleuslara sahip hücrelerin varlığıyla karakterlidir. Mitotik aktivite sıklıkla, epitelin ortasından üst kısma doğru gözlenir.

CIS çok kalın sitolojik atipi gerektirmez ve CIS hücreleri, yüksek çekirdek/sitoplazma oranlarına sahip olmak zorunda değildir. Bir şemsiye hücre tabakası, CIS' te hala bulunabilir ( 29).

### **Değişici Epitel Hücreli Papiller Neoplazmlar:**

**Ürotelyal papillom;** Normal kalınlık ve sitolojideki değişici epitel ile döşeli, santral bir fibrovasküler kora sahip papiller büyüme olarak tanımlanmıştır. Hücre tabakasının sayısını saymaya gerek yoktur (29).

**Inverted papillom;** Ürotelyal papillomla kesin özellikleri paylaşır. Nadiren, lezyonun çoğu ekzofitik ve bir kısmı inverted papillomlara benzeyen hibrid olgular olabilir. Tamamen çıkarılırlarsa, inverted papillomların rekürrens riski çok düşüktür. Olguların az bir kısmında, sonradan veya aynı zamanda gelişen değişici epitel hücreli karsinom ile bir bağlantı olabilir (29).

**Düşük malignensi potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (PUNLMP);** Minimal nükleer atipi ve minimal yapısal anormalliklerle birlikte, papillalarında düzgün hücre sıraları olan, papiller bir lezyondur. Papillomdan en büyük farkı, değişici epitel daha kalındır ve/veya nükleuslar belirgin genişlemiştir. Tersine; papillomda hiçbir yapısal veya sitolojik atipi yoktur. Düşük malignensi potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlarda mitotik figürler nadirdir ve genellikle bazal tabakaya sınırlıdır. Nadir olgular dışında, bu lezyon invazyon veya metastaz göstermez. Yine de klinik olarak önemli bir lezyondur, çünkü bu olguların rekürrens veya yeni papiller lezyon geliştirme riskleri yüksektir. Bazen bu yeni lezyonlar, yüksek dereceli olabilir ve progresyon geliştirebilir (29).

**Düşük dereceli papiller karsinom;** Tamamen düzenli bir görünümde, ancak kolaylıkla farkedilebilen yapısal ve/veya sitolojik görünüm varyasyonlarıyla karakterlidir. Polarite, nükleer boyut ve kromatin yapısı, minimal ama farkedilir atipi içerir. Mitotik figürler nadirdir ve genellikle alt yarıda görülürler, ama epitelin herhangi bir düzeyinde de izlenebilir. Düzenli veya düzensiz görünüm varlığını analiz ederken, sadece papiller yapıların uzun aksına dikey olarak kesilen fibrovasküler parçaları değerlendirmek tercih edilir ( 29).

Düşük dereceli papiller karsinom ile düşük malignensi potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlar arasında histolojik farklılıklar vardır; düşük dereceli papiller karsinomdaki bazı hücreler tamamen neoplastiktir, oysa düşük malignensi potansiyelli lezyonlarda hücrelerin çoğunluğu sadece nükleer büyüme gösterirler. Düşük dereceli papiller karsinom lamina propriayı invaze edebilir ve sık tekrarlasalar bile, düşük bir ileri progresyon riskleri vardır (<% 5) (29).

**Yüksek dereceli papiller karsinom;** Bu tümörler, küçük büyütmeye tamamen veya baskın olarak düzensiz bir görünümle karakterlidir. Düzensizlik hem yapısal hem de sitolojik anormalliklerden kaynaklanır. Yapısal olarak, hücreler irregüler şekilde kümeleşmiş görünürler ve epitel disorganizdir. Sitolojik olarak, orta dereceden belirgin dereceye kadar değişen bir pleomorfizm spektrumu vardır. Nükleer kromatin kümelenme eğilimindedir ve nükleoluslar belirgin olabilir. Atipik formları içeren mitotik figürler değişici epitelin tüm tabakalarında sık görülür (29).

Değişken histolojili tümörlerde; tümör en yüksek dereceye göre derecelendirilmelidir ve bu en yüksek derece tümörün en az % 5' lik kısmını oluşturmalıdır (89).

Yüksek dereceli papiller karsinomların, düşük dereceli lezyonlardan daha yüksek bir progresyon riski vardır (29).

1999 yılı Ağustos ayında; 1998 WHO/ISUP sınıflamasından farklı olarak yüksek derece, derece 2 ve 3 karsinom alt gruplarına ayrılmıştır. WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 arasındaki ilişki Tablo 5' te gösterilmektedir (85).

WHO/ISUP 1998 sistemine göre düşük dereceli karsinom, WHO/ISUP 1999 sistemine göre derece 1 karsinom olarak kabul edildi. Yüksek dereceli karsinomda fokal de olsa papiller yapılanmada düzen varsa derece 2, yoksa derece 3 karsinom olarak değerlendirildi. PUNLMP grubunda değişiklik yapılmadı (2).

**Tablo 5:** Terminolojik olarak WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 sistemleri arasındaki uyum (85).

WHO/ISUP 1998	WHO /ISUP1999
Papillom	Papillom
Düşük malignensi potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (PUNLMP)	Düşük malignensi potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (PUNLMP)
Düşük dereceli karsinom	Düşük dereceli karsinom, Derece 1
Yüksek dereceli karsinom	Yüksek dereceli karsinom, Derece 2
Yüksek dereceli karsinom	Yüksek dereceli karsinom, Derece 3

2003 yılında WHO ürotelyal tümörlerin sınıflamasını tekrar değerlendirmiş ve birleştirilmiş bir sistem olan WHO 2003/ISUP sistemini benimsemiştir. Bu sistem de WHO/ISUP 1998 sistemine benzer şekilde spesifik sitolojik ve yapısal kriterler kullanılarak detaylandırılmış histolojik tanımlamaya dayanır ve papillom, düşük malignensi potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (PUNLMP), düşük ve yüksek dereceli karsinom gruplarını içerir (4).

## 2.10- MESANE KARSİNOMUNUN EVRELEMESİ

Herhangi bir evreleme şemasının yararlılığı doğrudan doğruya, prognostik gruplar arasında ayırım yapabilme gücü ile ilişkilidir. 1946' da Jewett ve Strong, mesane karsinomlarındaki bir prognostik değişken olarak, infiltrasyon derinliğinin önemini ilk kez gösterdiler ve bir evreleme şeması oluşturdular. Bu şema Marshall tarafından modifiye edildi. Daha sonra benzer bir klasifikasyonu, AJCC (American Joint Committee on Cancer) kabul etti (81). (Tablo 6)

**Tablo 6:** Mesane kanserinin patolojik evrelemesi (12, 19)

Jewett- Marshall	İnvazyon derinliği	AJCC
O	Noninvaziv, papiller	Ta
	Noninvaziv, yassı	Tis
A	Lamina propria	T1
B1	Yüzeyel; muskularis propria	T2
B2	Derin; muskularis propria	T3a
C	Perivezikal yağ	T3b
D1	Komşu yapılar	T4

Birçok araştırmacı noninvaziv tümörlü, lamina propriaya sınırlı tümörü olanlar ve muskularis propria infiltrasyonu olan olgular arasında istatistiksel olarak belirgin bir sağ kalım farklılığı göstermiştir. Noninvaziv tümörler, transüretal rezeksiyon ve intravezikal kemoterapiyle tedavi edilirken invazyonlu olgularda, radikal sistektomi önerilir. Bu sebeple biyopsi spesmeninde invazyon derinliği çok dikkatli değerlendirilmelidir. İnvaziv olgularda, en güçlü prognostik faktör, evredir. Patolojik evreleme çok önemlidir; çünkü olguların % 40' ından fazlasında, klinik olarak düşük evreleme veya yüksek evreleme yapılmış olabilir (81).

Patolojik evrelemede özellikle lamina propria invazyonu açısından problemler vardır. Lamina propria invazyonunun tayininde bazı morfolojik kriterler yararlıdır. Bunlar (81) :

- Karakteristik büyüme paterni
- Bazal membranın morfolojik görünümü
- Stromal reaksiyonun değerlendirilmesi
- Retraksiyon artefaktının varlığı
- Paradoksal diferansiyasyonun varlığı

Epitelin büyüme paterni özellikleri çok önemlidir. Yüzeyel invazyon tayininde zorluklardan biri; von Brunn adaları, inverted papillom gibi çeşitli benign ve proliferatif lezyonların, epitelin lamina propriaya psödoinvaziv odakları gibi ortaya çıkmalarıdır. Gerçek invazyon olgularında, muhtemelen değişik boyutlarda ve irregüler şekillerde odaklar veya stroma içine uzanan tek tük tümör hücreleri görülür (81).

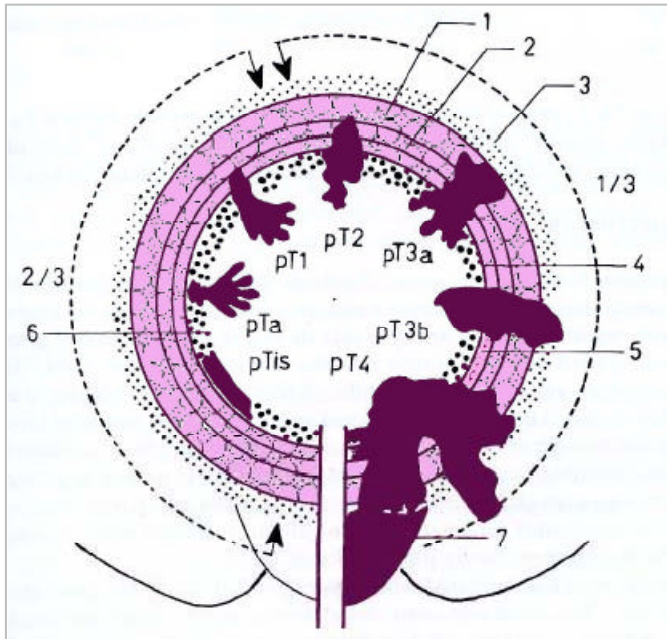
Bazal membranın morfolojik görünümü de yararlı bilgi verebilir. Noninvaziv olgularda, bazal membranın regüler kontürü vardır; oysa gerçek invazyon olgularında genellikle bu yoktur. Noninvaziv odakların bazal membranını düzgün bir biçimde dolduran ince duvarlı damarların paralel diziliminin olması karakteristiktir ki, invaziv tümör olgularında bu yoktur (81).

Bir diğer faydalı parametre, stromal reaksiyonun değerlendirilmesidir. İnvaziv bir tümör komşuluğundaki lamina propria stroması, invazyonsuz mesane duvarı ile karşılaştırıldığında, farklı stromal reaksiyon gösterir. Bu stromal reaksiyon, bazen mikzoid değişikliklerle birlikte, genellikle fibroblastik stromal bir proliferasyon içerir.

Stromal reaksiyon, psödosarkomatöz bir görünümü ifade eden şiddetli sellülarite gösterebilir veya fibroblastlarda minimal artış içerebilir. İnvaziv odaklara, peritümöral inflamatuvar bir yanıt eşlik edebilir. Bu inflamatuvar yanıt stromal hipersellülariteyi saklayabilir. Bazen invaziv odaklar, invazyonsuz lamina propriada görülmeyen kollajenöz bir stroma ile çevrili olabilir. Oysa, kesin lamina propria invazyonlu mesane tümörlerinin çoğunda bir dereceye kadar stromal reaksiyon vardır, ancak mikroinvaziv olgularda genellikle bu reaksiyon yoktur ki bu tanınmalarını daha da zorlaştırır. İnvazyonun bir diğer önemli yönü, tek tek tümör hücreleri veya hücre adalarını etrafında retraksiyon artefaktı varlığıdır. Bu görünüm, mikroinvaziv olguların tanımlanmasında yararlı olabilir ve sıklıkla lenfatik invazyonla karıştırılır (81).

Lamina propria invazyonunu tanımlamada diğer bir morfolojik kriter, paradoksik diferansiyasyon varlığıdır. Bu görünüm; mikroinvaziv uterin servikal kanserde görülene benzer, bol eozinofilik sitoplazmalı invaziv tümör hücrelerinin olduğu mikroinvaziv olgularda, özellikle yardımcıdır. Küçük ve orta büyütmelerde; bu mikroinvaziv hücreler, altta yatan noninvaziv olgudan daha diferansiye gibi görünürler (29,81).

Diğer bir evreleme sistemi TNM evrelemesidir (37). Tablo 7, Şekil 1.



**Sekil 1:**

Mesane kanserinde patolojik TNM evreleme sistemi (80) Tümörlerin 2/3'ü yüzeyledir (pTis, pTa, pT1).

1. Derin müsküler tabaka,
2. Yüzeysel müsküler tabaka,
3. Adventisya,
4. Lamina propria,
5. Submukoza,
6. Mukoza,
7. Prostat

**Tablo 7:** Mesane kanserinde TNM evrelemesi:

**T**

---

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

To: Primer tümör kanıtı yok

Tis: Karsinoma in situ, intraepitelyal tümör

Ta: Noninvaziv papiller karsinom

T1: Tümörde lamina propria invazyonu var

T2: Yüzeysel muskularis propria invazyonu var

T3: Tümör tüm muskularis propriayı tutmuş, perivezikal invazyon var

T3a: Derin müsküler invazyon var

T3b: Seroza ve perivezikal yağ tabakası tutulumu var

T4: Tümör prostat, vajen, uterus ve karın kaslarını tutmuş

T4a: Prostat, uterus, vajen tutulumu var

T4b: Kemik pelvis içindeki organ tutulumu ile karın ön duvarı kas tutulumu var

**N**

---

Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor

No: Bölgesel lenf nodülü metastazı yok

N1: Aynı tarafta çapı 2 cm.'den küçük tek nodül tutulumu

N2: Tek nodül çapı 2 cm'den büyük, çift taraflı, birden çok nodül tutulumu var, çapları 2-5 cm. arası

N3: Tek veya birden çok, çapı 5 cm.'den büyük lenf nodülü tutulumu var

**M**

---

Mx: Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor

Mo: Uzak organ metastazı yok

M1: Uzak organ metastazı var

Tümörün, kalın düz kas demetlerini infiltre ettiği görülürse, muskularis propriya invazyonu tanısı konur. Transüretal rezeksiyonda (TUR); muskularis mukoza invazyonunun muskularis propriya invazyonundan ayırımı bazen zor olabilir. Lamina proprianın orta tabakasında çok sayıda damar varlığı; kas demetlerini,

muskularis propriadan ziyade muskularis mukoza olarak sınıflamaya yardım edebilir. TUR materyalinde, yağ dokusunda tümör varlığı kesinlikle ekstrasvesikal yayılım tanısını göstermez. Çünkü adipöz doku lamina propriada da görülebilir. Muskularis propria invazyonunun derinliği, sadece kesinlik belirleyici rezeksiyon materyallerinde değerlendirilebilir (29).

## **2.11- METASTAZ**

Mesane tümürlü sistektomi yapılmış olguların otopsilerinde % 50-80 oranında metastaz vardır. Uzak organ metastazı % 7-16, bölgesel lenf nodülü tutulumu % 20-35 oranındadır. Hematojen metastazlar akciğer, kemik, karaciğer ve diğer organlardır. Lenfojen olarak bölgesel lenf nodülleri tutulur. En sık olarak % 75 oranında obturator lenf nodülleri tutulur. Sonra, sırasıyla iliak eksterna % 65, iliak interna % 29, iliak kommunis % 19, parasakral % 17 ve hipogastrik nodül metastazı oranı % 15' dir. Direkt yoldan mesane duvarı, perivezikal dokular, vezikülo seminalisler, prostat, üreterler, uterus, vajen, sigmoid ve rektum, karın kasları ve sakral promontoryum altındaki pelvik yapılar invaze olur (37).

## **2.12- PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

**1) Tümör çapı:** Yapılan araştırmalarda farklı tümör çapları irdelenmiş olmasına rağmen, tümör çapındaki artışın genellikle nüks riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır (90-95). Tümör çapı 2 cm' den küçük, tek odaklı tümörlerde % 46 nüks izlenirken; tek odaklı ancak 2 cm' den büyük çaplı tümörlerde bu oran % 61' e çıkmaktadır (94). Bir araştırmada ise 1 cm' den küçük tümörlerde % 50, 1-2 cm büyüklüğündeki tümörlerde % 62, 2 cm' den büyük çaplı tümörlerde % 100 oranında nüks saptanmıştır (91). Bir yıl içinde meydana gelen nüksler incelendiğinde ise; 1 cm' den küçük tümörlerde % 31, 1-2 cm büyüklüğündeki tümörlerde % 30, 2 cm' den büyük tümörlerde % 39 oranında nüks meydana geldiği görülmüştür (91). 3 cm' den büyük tümörlerde 3 cm' den küçük tümörlere oranla 1.6 kat daha fazla nüks geliştiği gözlenmiştir (95). Bazı çalışmalarda ise tümör çapı ile nüks arasında ilişki bulunamamıştır (96-98).

**2) Tümör volümü:** Tümör yükü 5 gr' dan fazla olanlarda nüks riski, 5 gr' dan hafif olanlardan daha fazla bulunmuştur (99). 10 gr 'dan ağır veya multipl tümörlerin nüks olasılığı, 10 gr 'dan hafif veya tek odaklı tümörlerden daha yüksektir (92).

**3) Tümör sayısı:** Yapılan bir çalışmada tek odakta pTa tümörlü hastalarda nüks oranı % 51 iken, pTa multipl tümörlerde bu oranın % 91' e çıktığı görülmüştür. Ayrıca tek tümörlerde ilk nükse kadar geçen süre multipl tümörlere oranla daha uzundur (94). Bir yıl içinde meydana gelen nüksleri araştıran bir çalışmada tek odaklı tümörde % 22, iki odaklı tümörde % 48, 3 ve daha fazla odaklı tümörde % 75 oranında nüks saptanmıştır (91). Bir çalışmada ise 4' ten fazla tümör gösteren olgularda, nüks oranı daha fazla olmasına rağmen tümör sayıları ile nüks arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (96). Tümör sayısı nüks potansiyeli ile beraber, hastalısız süre hakkında da ipuçları vermektedir. Multipl tümörlerde hastalısız süre daha kısa olup, daha erken nüks gelişmektedir (97). Özellikle ilk üç yıl içinde olmak üzere, nüks gelişmesinde tümör sayısı önemli bir prognostik faktördür (93).

**4) Tümör morfolojisi:** Mesane tümörleri papiller, solid, infiltratif, mikst veya intraepitelyal gelişim paterni gösterebilir. Yeni tanı konulmuş tümörlerin % 75-80' i papiller, % 10-15' i solid, geri kalanı da mikst yapıdadır. Solid görümlü tümörlerde nüks olasılığı daha fazladır. Loening ve arkadaşları ilk tümörü papiller olanlarda, solid olanlara göre daha uzun yaşam süresi saptamışlardır (100).

**5) Tümör lokalizasyonu:** Tümörün yerleşimi farklılıklar gösterir ve mesanenin herhangi bir yerinde gelişebilir (Tablo 2). Genellikle kubbedeki tümörler yüksek dereceli, lateral duvar ve üreter orifisinde lokalize tümörler ise düşük derecelidir. Mesane boynundaki tümörler mesanenin diğer bölgelerindeki tümörlere göre daha kötü prognoz gösterirler. Tümörün prostatik üretra, posterior duvar veya mesane boynunda lokalize olması; bu tümörlerin hastalısız sürelerinin kısa olmasına sebep olmaktadır. Bu bölgelerdeki tümörler nüks açısından yüksek risklidir (97).

**6) Evre:** Her tümör olgusunda olduğu gibi, mesane tümörlerinde de tedavi seçiminde evrelendirme son derece önemlidir. İlk yapılan transüretal rezeksiyon sonrası tümör derinliğinin belirlenmesi; evrelendirmenin en önemli basamağını ve temelini oluşturmaktadır. Histolojik kesitlerin derece ve tümör derinliği açısından yorumlanması sırasında patoloğa bağlı farklılıklar olabilir. Evrelendirme için günümüzde "Union International Controle Cancer" (UICC) tarafından yapılan 2002 TNM sınıflandırması geniş kabul görmüştür (101). (Tablo 7)

Yüzeyel mesane tümörlerinin % 70' i mukozaya sınırlı pTa tümörler iken, % 30' u submukozal invazyon gösteren pT1 tümörlerdir (102). pT1 tümörlerde 5 yıl içinde % 95 oranında nüks gözlenmekte olup, pTa tümörlere oranla daha fazla nüks etme olasılığına sahiptir (103). Bunun yanısıra pT1 tümörlerde progresyon gelişme olasılığı daha yüksek olup, % 15-20 oranında evre progresyonu izlenebilmektedir (98).

Bazı çalışmalarda yüzeyel mesane tümörlerinde, ilk 1 yılda nüks gelişme olasılığı % 33-56.9 (96), ilk 2 yılda % 15-70 (20), ilk 3 yılda % 55 olarak bildirilmiştir (93). 3 yıl içinde pT1 tümörlerde % 60 nüks meydana gelirken, pTa tümörlerde bu oran % 48 olarak bulunmuştur (92). pTa derece 1 tümörlerde % 55 oranında nüks görülürken, nükslerin % 46' sı ilk 12 ay içinde, % 13' u 12-24. aylar arasında, % 27' si 24-60. aylar arasında gelişmektedir. Yüzeyel tümörlerde 4 yıldan sonraki dönemde de nüks görülebilmesi bu tümörlerin nüks potansiyeli hakkında bize fikir vermektedir (104). Beş yıldan sonra da nüks gelişme olasılığı mevcut olup, bu oran % 14' tür. Bu nedenle bu gruptaki hastaların 5 yıldan sonra da takibine devam edilmesinde fayda vardır. Az sayıda çalışmada ise, evre ve derecenin nüks açısından önemli bir prognostik faktör olmadığı sonucuna varılmıştır (95-97).

**7) Derece:** Mesane tümörleri histolojik özelliklerine göre sınıflandırılırken biyolojik davranışı dikkate alan derecelendirme sistemi ile derecelendirilirler. Mesane tümörlerinde derecelendirme normal epitele benzerliği esas alınarak tümörün epitelyal paternine ve hücresel özelliklerine göre yapılır. Mesane tümörleri üzerinde uzlaşmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. Derece artışı yüzeyel mesane tümörlerinde nüks olasılığını arttırmaktadır. İlk 1 yıl içinde meydana gelen nükslerde, derece 1 ve derece 2 tümörler arasında nüks açısından önemli bir fark bulunmaz iken (%30-38); derece 3 tümörlerde yüksek oranda (%70) nüks gözlenebilmektedir (90,105). pTa, derece 1-2 tümörlerde ilk üç ayda nüks oluşmazsa, 10 yıl içinde nüks gelişmeme olasılığı %80 iken, ilk üç ayda nüks oluşması halinde %70 yeniden tümör gelişme olasılığı bulunmaktadır (92). İlk üç yıl içerisinde meydana gelen nüks ise derece 1 tümörlerde %50 iken, derece 2 tümörlerde %59, derece 3 tümörlerde %80'e ulaşmaktadır(105). Bazı çalışmalarda ise ilk bir yıldaki nüksle tümör derecesi arasında ilişki bulunamamıştır (96).

**8) Vasküler ve/veya lenfatik invazyon:** Vasküler veya lenfatik invazyon varlığı kötü prognozu gösteren bir faktördür. Yüzeyel mesane tümörlerinde vasküler invazyon insidansı % 2.5 ile % 7.5 arasında değişmektedir. Vasküler veya lenfatik invazyon en çok pT1 tümörlerde prognozu etkileyen önemli faktörlerdir. Daha çok derece 2-3 tümörlerde saptanır. Lenfatik/vasküler invazyonu olmayan pT1 tümörlerde 5 yıllık sağ kalım % 81 iken, invazyon olanlarda bu oran % 44' tür (106). Mikroskopik incelemedeki vasküler veya lenfatik invazyon varlığı ile artmış nüks oranı arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (107).

**9) Tümörle birlikte karsinoma in situ (CIS) varlığı:** CIS endoskopik olarak mukozanın eritemli, kadifemsi, yama şeklindeki lezyonu olarak görünür ise de sıklıkla gözden kaçırılır. Yüksek dereceli, yüzeyel tümörü olan hastaların % 25 veya daha fazlasında CIS görülür (108) ve bunların % 40- 83' ü ilerleyerek kasa invaziv kansere dönüşür (109). Tümör sınırında CIS varlığı nüks olasılığını arttırmaktadır (99). Tümörle birlikte CIS varlığı, CIS göstermeyenlere göre hastalığa özgün mortaliteyi 3 kat artırır iken, BCG uygulaması mortalite riskini % 44 oranında azaltmaktadır (95).

**10) Nüks sayısı:** TUR'dan sonraki ilk 4 yılda nüks gelişen hastalarda büyük olasılıkla ömür boyu nüksler gelişecektir (104). Rekürrenste düzenlilik gösteren hastalar ömür boyu veya sistektomi kararına kadar takip edilmelidir.

**11) Rekürrens indeksi:** Yıl başına düşen rekürrens sıklık oranı; 1' den küçük olan tümörlerde, 1'den büyük olanlara göre daha düşük sayıda rekürrens görülmektedir (90).

**12) ABO(H) izoantijenitesinin kaybı:** Kan grubu antijenleri, glikoprotein ve glikolipid yapısında hücre yüzey antijenleridir. Hücresel aktivite, tanınma, adezyon ve sinyalizasyon ile ilgili fonksiyonları vardır. Bu antijenler normal ürotelyumda % 75-80 oranında maturasyon ve diferansiyasyonla ilişkili olarak ekspresyone edilmektedir. Yapılan çalışmalarda malign hale dönüşüm ile birlikte mesane kanser hücrelerinin A, B ve H grubu antijenlerini artık taşımadıkları görülmüştür. Evre ve derece arttıkça tümör dokusundaki hücre yüzeyi ABO(H) izoantijenitesinin negatifliği artmakta, pozitiflik ne kadar fazla ise tümör evre ve derecesi o oranda

düşmektedir. Ayrıca izoantijenin negatifliği arttıkça tümör rekürrens indeksinde artış meydana gelmektedir (110).

**13) Kan grubu:** Kan grubu A olan mesane tümürlü hastalarda, daha düşük derece ve evreye rastlanmakta iken, 0 grubundaki hastaların evre ve dereceleri daha yüksek bulunmuştur (111).

**14) Tümör bağımlı doku inflamatuvar reaksiyonu:** Tümör bağımlı doku inflamatuvar reaksiyonu pozitif olanlardaki rekürrens oranı, olmayanlardan daha düşük bulunmuştur (99).

**15) İntravezikal tedavi uygulanıp uygulanmaması:** TUR sonrası intravezikal kemoterapi uygulananlarda, uygulanmayanlara göre daha az nüks izlenmektedir. Yüksek dereceli pTa ve pT1 tümörlerde intravezikal tedavi nüks ve progresyonu önlemektedir (112). İntravezikal BCG uygulaması nüks riskinin % 39 azalmasını sağlamaktadır (92,95). pT1 tümörlerde rezeksiyondan sonra Thiotepa ve VM-26 (Tenipaside) uygulanan hastalarda kontrol grubuna göre daha az nüks saptanırken, nüksün önlenmesi açısından bu iki ajan arasında fark saptanmamıştır (90).

**16) Sigara:** Mesane tümörü etyolojisinde önemli bir etken olmasının yanında önemli bir prognostik faktördür. Thompson ve arkadaşlarının (113) çalışmasında sigara ile evre, derece, tümör çapı ve tümör sayısı arasında ilişki saptanırken, Reitenen ve arkadaşları (114) aynı parametrelerle sigara arasında ilişki bulamamışlardır. Sigara yüzeysel mesane tümürlü hastalarda meydana gelen geç nükslerin sebebi olarak da karşımıza çıkmaktadır. Geç gelişen nükslerde sigara içenlerin oranı % 50' dir. Bunların % 70' i ağır sigara içici grubundadır (113,114).

**17) Yaş:** Yaş tümör nüksünde, önemli bir prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşamın ilk iki dekadında görülen mesane tümörleri genellikle iyi diferansiye ve invazyon yapmayan tümörler olduğu için prognozları iyidir (107). 31-40 yaş arasındaki hastalarda ise nüks açısından daha yaşlı grup hastalarla fark bulunmamaktadır.

**18) Epidermal growth faktör pozitifliği (EGF):** EGF reseptörleri normal mesane epitelinin bazal tabakasında ve mesane kanser hücrelerinin tüm tabakalarında

saptanabilir (115). Tümör rekürrens ve progresyonunda etkili bir faktördür (92). Agresif gidişle ilişkilidir (58,59). EGF pozitifliği olanlarda tümör rekürrensi % 17 iken, negatif olanlarda bu oran % 7 olarak bildirilmektedir (92).

**19) Mesane dokusundaki transferrin reseptör aktivitesi (TFR):** Bazal tabakadaki proliferen olan hücrelerden başka normal mesane mukozasında TFR'yi göstermek mümkün değildir. TFR aktivitesi yüzeysel mesane tümörlerinde evre ve derece ile doğru orantılı olarak artmakta; nüks gösteren olgularda TFR pozitif, göstermeyenlerde ise negatif olarak bulunmaktadır (116).

**20) Tümör dokusu Ki-67 aktivitesi:** Ki-67, proliferasyona bağılı olarak nükleer antijenle etkileşen bir antikordur. Ki-67 indeksinde artma ile tümör derece ve evre artışı paralel seyretmekte olup, rekürren mesane tümörlerinde Ki-67 indeksi daha yüksek bulunmuştur (117).

**21) DNA Ploidy:** DNA Ploidy; tümör rekürrensinde önemli bir gösterge olup, evre ve derece ile DNA içeriği arasında pozitif korelasyon vardır. Evre ve derece arttıkça "aneuploid" DNA oranında artış görülmektedir. "Aneuploid" tümörlerde rekürrens oranı % 98 iken, diploid DNA'lı tümörlerde bu oran % 25' te kalmaktadır (118).

**22) Mitotik indeks:** Hücre siklusunun mitotik fazı, morfolojik değerlendirmeyle tanınabilen tek kısmıdır. Mesane transizyonel hücreli karsinomunda 10 mitoz/mm<sup>2</sup>den fazla mitoz görülmesi kötü prognozu gösterir (119).

**23) Gen Mutasyonları:** Kromozomların spesifik lokalizasyonlarında mutasyon sonucu allelik genlerin kaybı tümör rekürrens ve progresyonuna neden olmaktadır. 9q kromozomunun heterozigotluğunun kaybına tüm evrelerdeki mesane tümörlerinde rastlanır. Kromozom 17p delesyonları tümör progresyonu ile ilişkilidir. Bunun nedeni ise muhtemelen p53 tümör baskılayıcı geninin 17p' nin delesyona uğrayan bölgesinde bulunmasıdır (92). Rb geninin yerleştiği kromozom 13q' nun nonrandom kayıpları mesane kanseri ile ilişkilidir (120,121).

**23) Tümör anjiogenezisi:** Bir çalışmada kas invazyonu olan mesane kanserinde mikrodamar dansitesinin bağımsız bir prognostik faktör olduğu öne sürülmüş olup (122), başka bir çalışmada bu bulgu teyit edilmemiştir (123).

## 2.13- MESANE KANSERİNİN DOĞAL SEYRİ

Tüm yeni tanı konulan mesane kanserlerinin yaklaşık % 55-60' ı iyi veya orta derecede diferansiye yüzeyel papiller ürotelyal kanserlerdir. Bu olguların büyük çoğunluğunda endoskopik rezeksiyondan sonra tümör rekürrensi, yüzeyel papiller tümörlerin yaklaşık % 10' unda da sonradan invaziv veya metastatik kanser gelişir. Ancak bu durum başlangıçtaki tümörleri derece 1 ve mukozaya sınırlı olan olgular için uzak bir ihtimaldir. Yeni tanı konulmuş mesane kanserli olguların % 40-45'-inde yüksek dereceli lezyonlar görülür. Bu olguların çoğunda (% 85-92) tanı anında kas invazyonu vardır. Kas invazyonlu mesane kanserli olguların % 50' sinde ise gizli uzak metastazlar vardır. Bu da invaziv tümörlerde tedavilerin etkinliğini sınırlandırır. Gizli metastazlı olguların çoğunda 1 yıl içinde uzak metastaz gelişmektedir (124).

Metastatik kanserli olguların tamamına yakını 2 yıl içinde kaybedilir. Ancak bu olguların ortalama % 5' i beklenmedik bir şekilde yavaş bir klinik seyir gösterip, 5 yıl ve/veya fazla yaşayabilir. Sınırlı bölgesel lenf nodu metastazı olan veya radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomi yapılmış, metastaz bulgusu olmayan olguların 5 yıllık yaşam % 15-35 arasındadır (125). Sınırlı pelvik lenf nodu tutulumu olan olguların bazılarında sistektomi ve pelvik lenfadenektomi ile şifa sağlanabilir. Primer tümöre ait ciddi lokal semptomları gelişen mesane kanserli olguların pek çoğunda transüretral rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi gibi konservatif yaklaşımlar uygulanır.

Sonuç olarak sınırlı lenf nodu metastazı olması, visseral veya osseöz metastaza göre daha iyi klinik prognoz gösterir. Dolayısıyla sınırlı lenf nodu metastazlı olgular lokal/bölgesel eksizyonel terapi ile tedavi edilebilirler. Yaygın lenf nodu metastazlı olgularda ise kür şansı zayıftır (125).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada materyal olarak 2008 yılı Ocak ayı ile 2009 yılı Mayıs ayı arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında incelenmiş ve ürotelyal/değişici epitel hücreli karsinom ve düşük malignensi potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm tanısı almış toplam 186 hastaya ait transüretal rezeksiyon (TUR) materyali seçildi. Bu olgulara ait biyopsi materyallerinin tamamı % 10' luk formaldehit tespiti sonrasında makroskopik olarak örneklenerek rutin doku takip işlemine alınmıştır. Hazırlanan parafin bloklardan yapılan 4 mikronluk kesitler hematoksilin-eozin (HE) ile boyanarak değerlendirilmiştir. Bu preparatlar yeniden incelenerek, klinik evreleme bilinmeden ve immunhistokimyasal işlemler yapılmadan, WHO 1973, WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 derecelendirme sistemlerine göre derecelendirildi ve gruplara ayrıldı. Her vaka için lamina propria ve muskularis propria invazyonu değerlendirilerek evreleme yapıldı. Çalışma vakalarımız için uzak metastaz, bölgesel lenf nodu metastazı varlığı ve mesane dışı organ yayılımı gibi klinik değerlendirmede kullanılan verilere ulaşamadığından TUR materyallerinin histopatolojik incelenmesiyle 3 grupta evrelendirildi:

PTa: İnfiltrasyon göstermeyen papiller ürotelyal karsinom

PT1: Lamina propria infiltrasyonu gösteren papiller ürotelyal karsinom

PT2: Muskularis propria infiltrasyonu gösteren papiller ürotelyal karsinom

Ayrıca her olguda 10 büyük büyütme alanındaki mitoz sayısı ve lenfovasküler invazyon olup olmadığı belirlendi. Olgular düşük malignensi potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm, invaziv ve noninvaziv derece 1 (düşük dereceli) , derece 2,3 (yüksek dereceli) karsinom olmak üzere 7 gruba ayrıldı; noninvaziv derece 3 karsinomlu vaka olmadığından bu grup çıkarılarak 6 gruptan toplam 69 örnek seçildi ve bu vakaların tümör derecesini en iyi yansıtan bloklarından immunhistokimyasal boyamalar için kesitler alındı. İmmünhistokimyasal olarak p27<sup>kip1</sup>(rabbit polyclonal antibody), p53 (Ab-8, clone DO-7+BP53-12, mouse), C-erbB-2 (HER-2/neu Ab-17, clone e2-4001+3B5, mouse), survivin (E3771, survivin epitop spesifik rabbit antibody) ve IGF-1R (phospo Y1161, ab39398, rabbit polyclonal antibody) kullanıldı ve Biotin Streptavidin tekniği uygulandı. P27 ve p53 pozitif kontrolü için kolon karsinomu, C-erbB-2 ve IGF-1 için meme karsinomu, survivin için mide biyopsisi kullanıldı.

**P27<sup>kip1</sup>**: 27 kD ağırlığında bir protein olup, tümör supresör genidir ve G1 progresyonunun negatif regülatörüdür. Ekspresyon kaybı tümör gelişimi ve/veya progresyonuna neden olabilir.

**P53**: Çok çeşitli doku tiplerinden eksprese edilen bir tümör supresör genidir. Hücre gelişimi, replikasyonu ve apoptozisin düzenlenmesinde görevlidir. Mutasyonu pek çok kanserde en sık görülen değişikliktir.

**C-erbB-2 (HER-2/neu)**: c-erbB ailesinden bir tirozin kinaz reseptörüdür. Primer meme ve over tümörlerinin yaklaşık % 25' inde overekspresyonu bulunmaktadır. Overekspresyonunun çeşitli tümörlerde malign hücre proliferasyonu, metastaz ve anjiogenez üzerine etkili olduğu bilinmektedir.

**IGF-1**: IGF-1 reseptörü yapısal olarak insülin reseptörüne benzer. 130 kD'luk alfa ve 95 kD'luk beta subunitleri içeren disulfide-linked heterotetramerik bir transmembran proteinidir. IGF-1 reseptörü tüm hücre tipleri ve dokularda yüksek oranda eksprese edilir ve pek çok malign dokuda yüksek oranda overekspresyonu vardır. Antiapoptotik ajan olup, hücre ömrünü uzatır.

**Survivin**: Apoptoz inhibitör proteinidir. Hücre siklusunun G2/M fazında eksprese edilir. Pek çok kanserde yüksek oranda eksprese edilir.

### ***İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi:***

1- %10' luk parafinle fikse edilip rutin takipten sonra parafin bloklara gömülen seçilmiş tümör bloklarından poly-L lizin kaplı lamlara 4 mikron kalınlığında kesitler alındı.

2- Kesitler 56°C' lik etüvde 16 saat bekletilerek deparafinize edildi.

3- 30 dakika ksilolde bekletildi.

4- % 100, % 95 ve % 90' lık alkollerde 5' er dakika bekletilerek rehidrate edildi.

5- Distile suda hidrate edildi (5 dakika).

6- Mikrodalga fırında (IGF-1) yeterli ısıda, EDTA tampon solüsyonu bulunan şale içinde 3 kez, 5 dakika bekletildi.

7- Düdüklü tencerede (P53, P27, C-erbB-2, Survivin) yüksek ısıda, sitrat buffer tampon solüsyonu içinde 20 dakika bekletildi.

- 8- İşlem sonrası, oda ısısında 20 dakika buldukları solüsyon içerisinde soğumaya bırakıldı.
- 9- Distile suda 5 dakika bekletildi.
- 10- Dokuların etrafı Pappen kalem ile çizildi.
- 11- PBS solüsyonunda (pH:7.6) 5 dakika yıkandı.
- 12- Kesitler nemli ve kapaklı bir ortama yerleştirildi. Doku kesitleri üzerine Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) damlatıldı ve 20 dakika süre ile inkübe edildi.
- 13- Distile su ile yıkandı.
- 14- PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.
- 15- Large Volume Ultra V Blok (Lab.Vision,Cat; TA-125-UB) solüsyonu damlatıldı ve 5-10 dakika inkübe edildi.
- 16- PBS'ten hızlı geçirilerek lamalar silkelendi ve primer antikor (p27<sup>kip1</sup>(rabbit polyclonal antibody), p53 (Ab-8,clone DO-7+BP53-12, mouse), C-erbB-2 (HER-2/neu Ab-17,clone e2-4001+3B5,mouse), survivin (E3771,survivin epitop spesifik rabbit antibody) ve IGF-1(phospo Y1161,ab39398, rabbit polyclonal)) damlatıldı. 60 dakika inkübe edildi.
- 17- Distile su ile yıkandı.
- 18- PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.
- 19- Sekonder antikor Biotinli Goat Anti- Polyvalent (lab vision, kat: TP-125-BN) damlatıldı ve 20 dakika inkübe edildi.
- 20- Distile su ile yıkandı.
- 21- PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.
- 22- Large Volume Streptavidin Peroxidase (Lab. Vision. Cat: TS-125-HR) damlatıldı ve 20 dakika inkübe edildi.
- 23- Distile su ile yıkandı.
- 24- PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.
18. Kromogen uygulaması olarak Lab. Volume DAB substrade (lab Vision Kat:TA-012-HDC) damlatıldı ve 10-15 dakika inkübe edildi.
- 25- Kesitler şaleye alındı ve distile suda yıkandı.
- 26- Mayer Hematoksilen ile 2 dakika süre ile zıt boyama yapıldı.
- 27- Çeşme altında 5 dakika süre ile yıkandı.
- 28- Distile sudan geçirildi.
- 29- Amonyaklı distile suda matlık giderildi.
- 30- Distile suda 5 dakika yıkanarak amonyak giderildi.

31- Su bazlı kapama malzemesi ile kapatıldı.

***Boyanma derecesinin değerlendirilmesi:***

p27, p53, C-erbB-2, survivin ve IGF-1 ekspresyonlarını değerlendirmek için yeterli sayıdaki büyük büyütme alanında 1000 hücre sayılarak boyanan hücre sayısı belirlendi ve 'boyanma indeksi' tespit edildi. Her bir boya için boyanma indeksi=boyanan hücre sayısı/ 1000 tümör hücresi formülü ile hesaplandı.

p53 ve p27 için nükleer boyanma, Survivin için sitoplazmik boyanma, C-erbB-2 ve IGF-1 için sitoplazmik membranöz boyanma pozitif olarak değerlendirildi.

***İstatistiksel Analiz:***

186 olgunun farklı üç sisteme göre tümör dereceleri, evreleri, lenfovasküler invazyon ile mitoz oranları değerlendirildi. Bunlar arasında 6 gruptan, toplam 69 hastaya p27, p53, C-erbB-2, survivin ve IGF-1 boyamaları uygulanarak sonuçlar önceden belirlenen her bir parametreye göre tek tek karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler "SPSS 13.0 for Windows" paket programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uyan verilerin değerlendirilmesinde Student T testi, normal dağılıma uymayan verilerin değerlendirilmesinde ManWitney-U testi kullanıldı. Gruplar arasındaki korelasyon için Spearmen, Pearson kıkare, Oneway korelasyon testleri kullanıldı.

## BULGULAR:

Çalışmada değerlendirilen 186 hastanın 161' i (% 86.6) erkek, 25' i (% 13.4) kadındı. Yaş aralığının geniş olması nedeniyle ortalama yerine ortanca değeri kullanıldı. Ortanca yaş 62 (18-104) olarak tespit edildi. Kadın hastalarda ortanca yaş 66 (18-85), erkek hastalarda ortanca yaş 63 (27-104) idi. Olguların klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı Tablo 8' de gösterilmiştir.

**Tablo 8:** Olguların klinikopatolojik özelliklerine göre dağılımı:

Klinikopatolojik özellikler	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	161	86.6
Kadın	25	13.4
<b>WHO 1973 derecelendirme sistemi</b>		
Derece1	23	12.4
Derece 2	104	55.9
Derece 3	59	31.7
<b>WHO/ISUP 1998 derecelendirme sistemi</b>		
PUNLMP	9	4.8
Düşük dereceli karsinom	45	24.2
Yüksek dereceli karsinom	132	71.0
<b>WHO/ISUP 1999 derecelendirme sistemi</b>		
PUNLMP	9	4.8
Derece 1	45	24.2
Derece 2	113	60.8
Derece 3	19	10.2
<b>Evre</b>		
PTa	46	24.7
PT1	91	48.9
PT2	49	26.3
<b>Anjiolenfatik invazyon</b>		
Var	63	33.9
Yok	123	66.1

Olguların WHO 1973, WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 derecelendirme sistemlerine göre derecelendirilen tümör grupları, yaş, cinsiyet, histopatolojik evre, anjiolenfatik invazyon, mitotik indeks gibi klinikopatolojik parametrelere göre dağılımı sırası ile Tablo 9, Tablo 10 ve Tablo 11' de gösterilmiştir.

**Tablo 9:** WHO 1973 sistemine göre tümör derecesinin klinikopatolojik verilerle karşılaştırılması:

WHO 1973	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Toplam
<b>Evre</b>				
PTa	20 (%87)	26 (%25)	0 (%0)	46 (%24.7)
PT1	3 (%13)	69 (%66.3)	19 (%32.2)	91 (%48.9)
PT2	0 (%0)	9 (%8.7)	40 (%67.8)	49 (%26.3)
<b>Anjiolenfatik invazyon</b>	1 (%1.6)	22 (%21.2)	40 (%67.8)	63 (%33.9)
<b>Mitotik indeks (ortalama)</b>	2.09±1.8	5.97±4.4	15.12±12.2	8.39±9.0
<b>Cinsiyet (erkek/kadın oranı)</b>	20/3	89/15	52/7	161/25
<b>Yaş (ortalama)</b>	54.6±15.8	60.5±10.7	66.3±11.1	61.96±13.4
<b>Toplam</b>	23 (%12.4)	104 (%55.9)	59 (%31.7)	186 (%100)

**Tablo 10:** WHO/ISUP 1998 sistemine göre tümör derecesinin klinikopatolojik verilerle karşılaştırılması:

WHO/ISUP 1998	PUNLMP	Düşük dereceli karsinom	Yüksek dereceli karsinom	Toplam
<b>Evre</b>				
PTa	9 (%100)	23 (%51.1)	14 (%10.6)	46 (%24.7)
PT1	0 (%0)	22 (%48.9)	69 (%52.3)	91 (%48,9)
PT2	0 (%0)	0 (%0)	49 (%37.1)	49 (%26,4)
<b>Anjiolenfatik invazyon</b>	0 (%0)	5 (%11.1)	58 (%43.9)	63 (%33.9)
<b>Mitotik indeks (ortalama)</b>	0.89±0.7	3.09±2.3	10.54±9.7	8.39±9.0
<b>Cinsiyet (erkek/kadın )</b>	7/2	40/5	114/18	161/25
<b>Yaş (ortalama)</b>	59.6±13.7	57.3±13.8	65.2±12.5	61.96±13.4
<b>Toplam</b>	9 (%4.8)	45 (%24.2)	132 (%71.0)	186 (%100)

**Tablo 11:** WHO/ISUP 1999 sitemine göre tümör derecesinin klinikopatolojik verilerle karşılaştırılması:

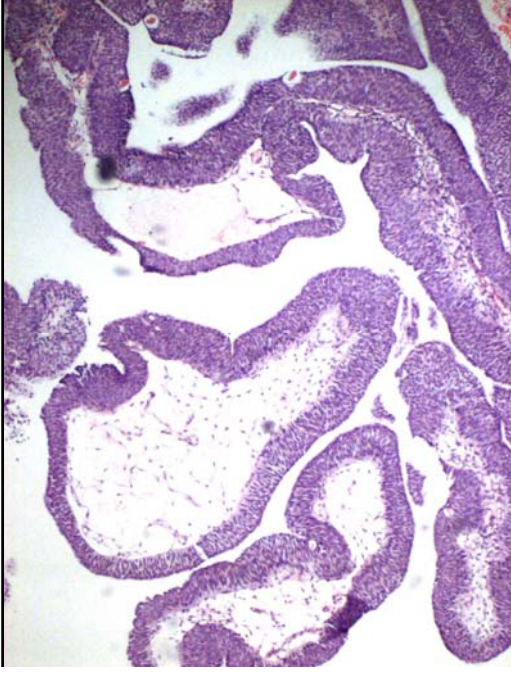
WHO/ISUP 1999	PUNLMP	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Toplam
<b>Evre</b>					
PTa	9 (%100)	23 (%51.1)	14 (%12.4)	0 (%0)	46 (%24.7)
PT1	0 (%0)	22 (%48.9)	65 (%57.5)	4 (%21.4)	91 (%48.9)
PT2	0 (%0)	0 (%0)	34 (%30.1)	15 (%78.9)	49 (%26.4)
<b>Anjiolenfatik invazyon</b>	0 (%0)	5 (%11.1)	45 (%39.8)	13 (%68.4)	63 (%33.9)
<b>Mitotik indeks (ort)</b>	0.89±0.7	3.09±2.3	10.41±9.2	12.53±12.3	8.39±9
<b>Cinsiyet (erkek/kadın)</b>	7/2	40/5	100/13	14/5	161/25
<b>Yaş (ortalama)</b>	59.6±13.7	57.3±13.8	61.8±11.6	73.3±11.7	61.96±13.4
<b>Toplam</b>	9 (%4.8)	45 (%24.2)	113 (%60.8)	19 (10.2)	186 (%100)

### Farklı derecelendirme sistemleri arasındaki ilişki

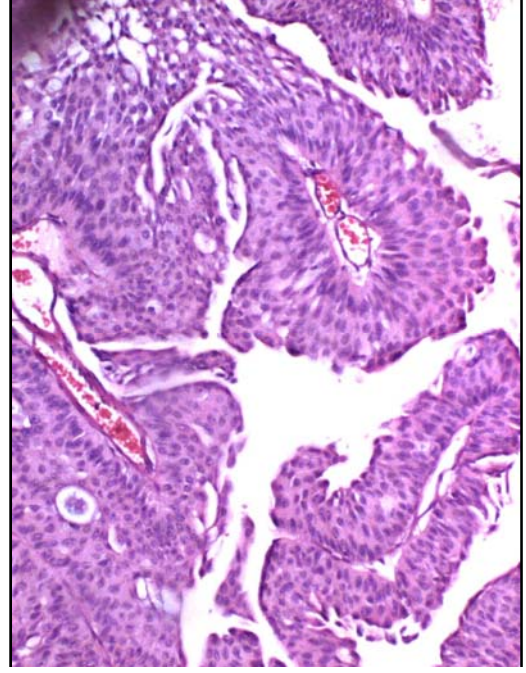
Her üç derecelendirme sistemi birbirlerine genel olarak uygunluk göstermektedir. WHO 1973 sistemine göre derece 1 olarak değerlendirilen 23 adet olgunun, WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 sistemlerine göre değerlendirildiğinde, % 35' i (8 olgu) malignite potansiyeli düşük papiller ürotelyal neoplazm, % 52' si (12 olgu) düşük dereceli veya derece 1 karsinom ve % 13' ü (3 olgu) yüksek dereceli veya derece 2 karsinom olarak derecelendirilmiştir (Resim 1)

WHO 1973 sistemine göre derece 2 olarak değerlendirilen 104 adet olgunun, WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 sistemlerine göre değerlendirildiğinde, % 1' i (1 olgu) malignite potansiyeli düşük papiller ürotelyal neoplazm, % 30' u (31 olgu) düşük dereceli veya derece 1 karsinom ve % 69' u (72 olgu) yüksek dereceli veya derece 2 karsinom olarak derecelendirilmiştir.(Resim 2 ve 3).

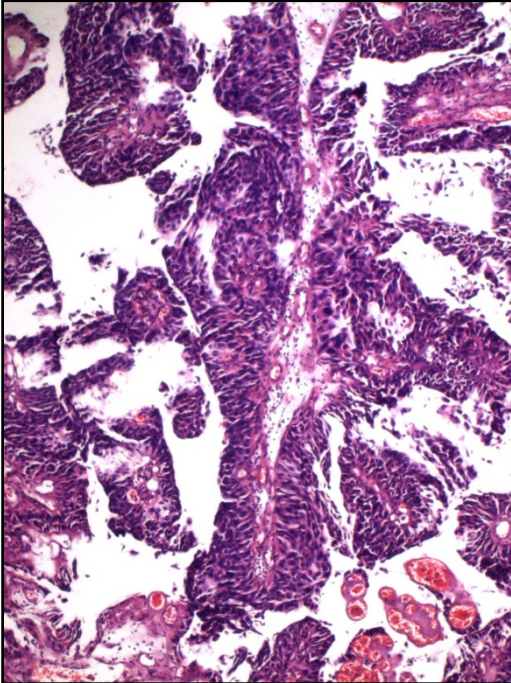
WHO 1973 sistemine göre derece 3 olarak değerlendirilen 59 adet olgunun, WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 sistemlerine göre değerlendirildiğinde, bunların tümü % 100' ü (59 olgu) yüksek dereceli veya derece 2-3 karsinom olarak derecelendirilmiştir. WHO/ISUP 1999 sistemine göre % 69.5 (41 olgu) derece 2, % 30.5 (18 olgu) derece 3 karsinomdur (Resim 4).



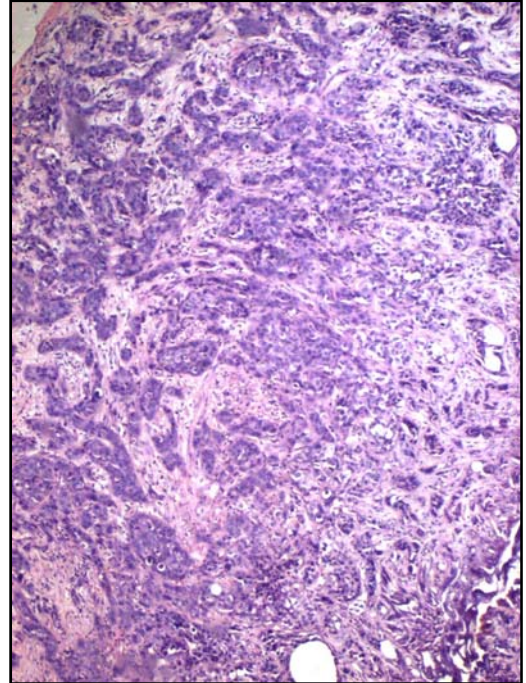
**RESİM 1** : WHO 1973 sisteminde derece 1 karsinom, WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 sisteminde PUNLMP olarak değerlendirilen ürotelyal tümör (HEx40)



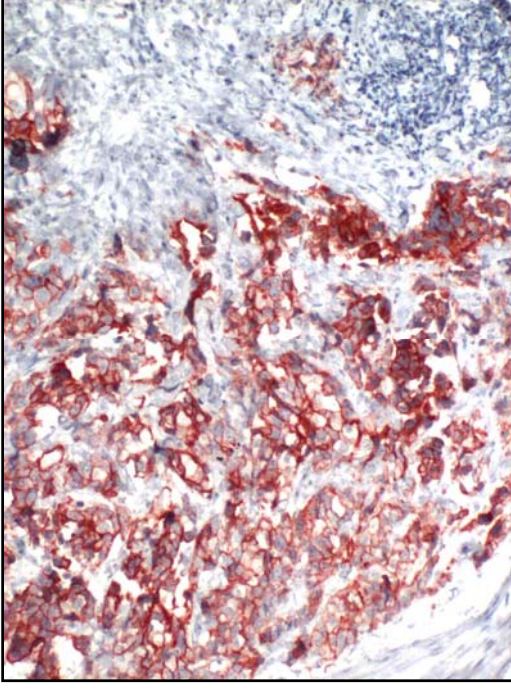
**RESİM 2** : WHO 1973 sisteminde derece 2 karsinom, WHO/ISUP 1998 sisteminde düşük dereceli ve WHO/ISUP 1999 sisteminde derece 1 karsinom olarak değerlendirilen ürotelyal tümör (HEx100)



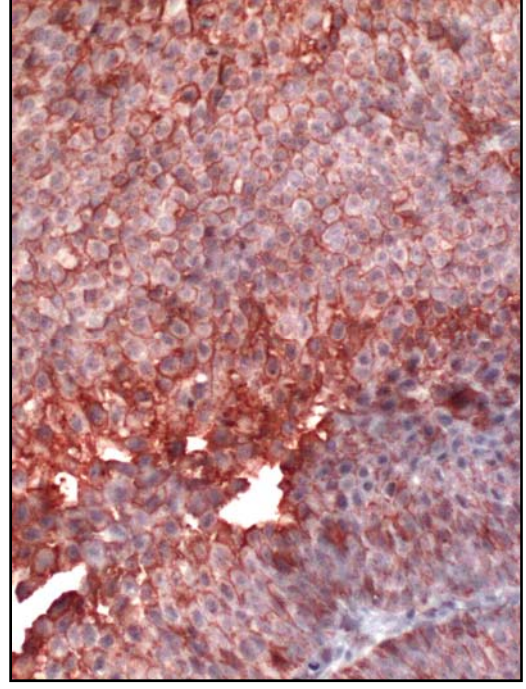
**RESİM 3** : WHO 1973 sisteminde derece 2 karsinom, WHO/ISUP 1998 sisteminde yüksek dereceli ve WHO/ISUP 1999 sisteminde derece 2 karsinom olarak değerlendirilen ürotelyal tümör (HEx40)



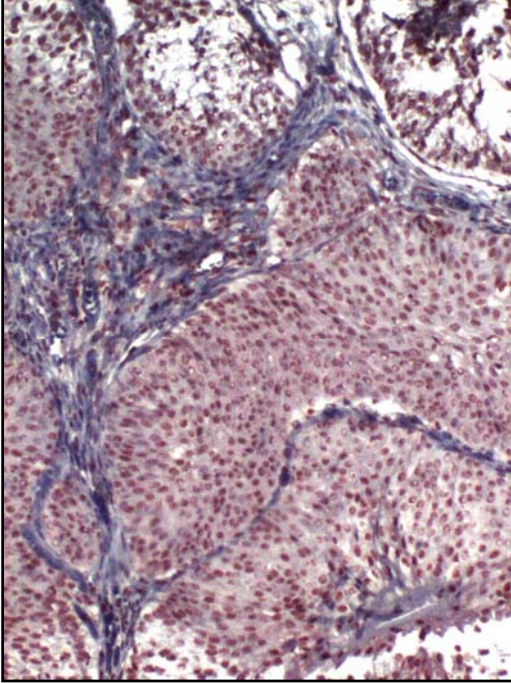
**RESİM 4** : WHO 1973 sisteminde derece 3 karsinom, WHO/ISUP 1998 sisteminde yüksek dereceli ve WHO/ISUP 1999 sisteminde derece 3 karsinom olarak değerlendirilen ürotelyal tümör (HEx40)



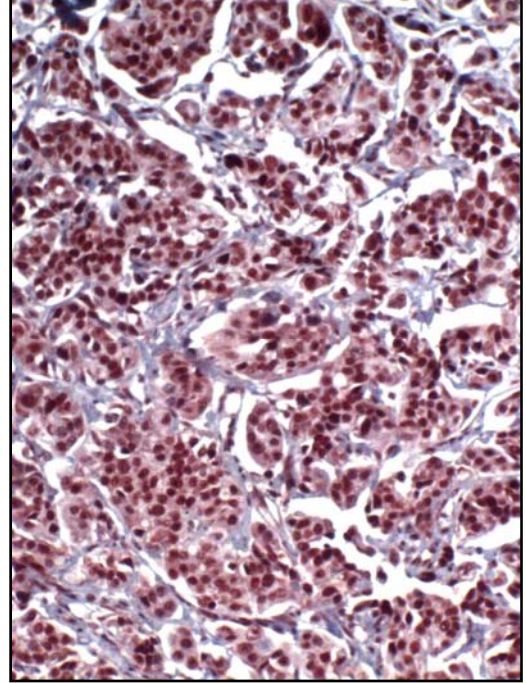
**RESİM 5** : Yüksek dereceli ürotelyal karsinomda sitoplazmik membranöz C-erbB-2 immunreaktivitesi (Biotin Streptavidinx400)



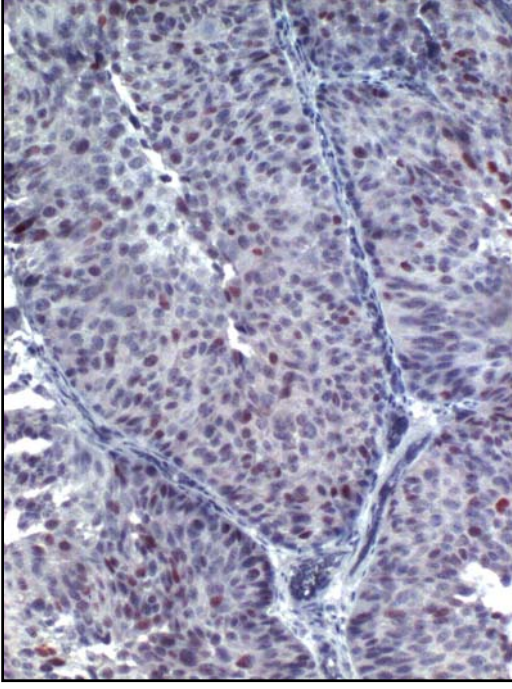
**RESİM 6** : Yüksek dereceli ürotelyal karsinomda sitoplazmik membranöz IGF-1 immunreaktivitesi (Biotin Streptavidinx400)



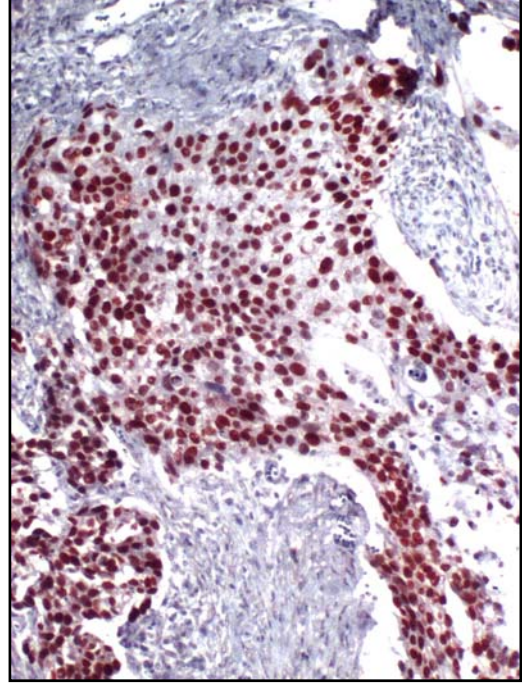
**RESİM 7** : Düşük dereceli ürotelyal karsinomda nükleer p27 immun reaktivitesi (Biotin Streptavidinx100)



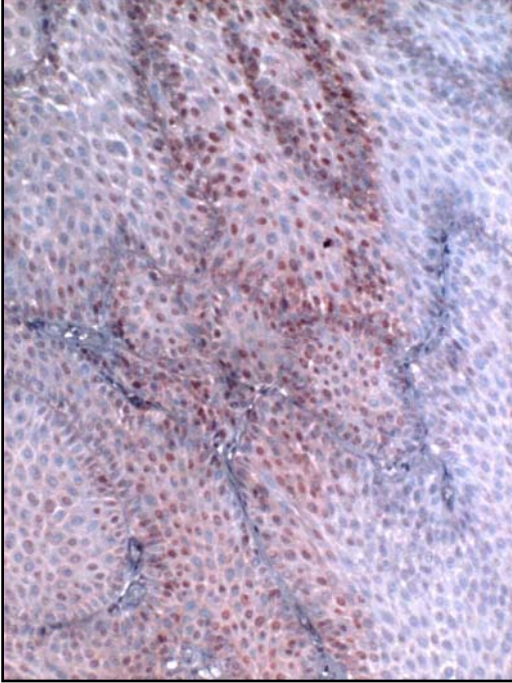
**RESİM 8** : Yüksek dereceli ürotelyal karsinomda nükleer p27 immun reaktivitesi (Biotin Streptavidinx100)



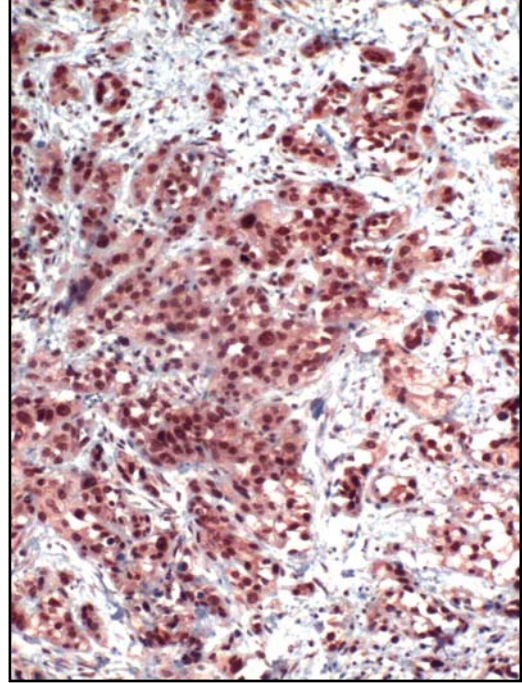
**RESİM 9** : Düşük dereceli ürotelyal karsinomda nükleer p53 immun reaktivitesi (Biotin Streptavidinx100)



**RESİM 10** : Yüksek dereceli ürotelyal karsinomda nükleer p53 immun reaktivitesi (Biotin Streptavidinx100)



**RESİM 11** : Düşük dereceli ürotelyal karsinomda sitoplazmik survivin immun reaktivitesi (Biotin Streptavidinx100)



**RESİM 12** : Yüksek dereceli ürotelyal karsinomda sitoplazmik survivin immun reaktivitesi (Biotin Streptavidinx100)

**Tablo 12:** WHO 1973 sistemine göre derecelendirilen olguların WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 sistemlerine göre dağılımı

WHO 1973	WHO/ISUP 1998	WHO/ISUP 1999
Derece 1 karsinom: 23	PUNLMP: 8 Düşük dereceli karsinom: 12 Yüksek dereceli karsinom: 3	PUNLMP:8 Derece 1 karsinom: 12 Derece 2 karsinom: 3 Derece 3 karsinom: 0
Derece 2 karsinom: 104	PUNLMP: 1 Düşük dereceli karsinom: 31 Yüksek dereceli karsinom:72	PUNLMP: 1 Derece 1 karsinom: 31 Derece 2 karsinom: 72 Derece 3 karsinom: 0
Derece 3 karsinom: 59	PUNLMP:0 Düşük dereceli karsinom: 0 Yüksek dereceli karsinom:59	PUNLMP:0 Derece 1 karsinom: 0 Derece 2 karsinom:41 Derece 3 karsinom:18

### **Tümör derecesinin patolojik evre ile ilişkisi**

Her üç derecelendirme sisteminde, tümör derecesi ile patolojik evre arasındaki ilişki incelendiğinde, tümörün histolojik derecesi arttıkça, invazyon derinliğinin de anlamlı olarak arttığı görüldü ( $p<0.0001$ ).

### **Tümör derecesinin mitotik indeks ile ilişkisi**

Her üç derecelendirme sisteminde, tümör derecesi ile mitotik indeks kıyaslandığında, tümörün histolojik derecesi arttıkça ortalama mitoz sayısının da arttığı görüldü ( $p<0.0001$ ).

### **Tümör derecesinin anjiolenfatik invazyon ile ilişkisi**

Her üç derecelendirme sisteminde, tümör derecesi ile anjiolenfatik invazyon arasındaki ilişki incelendiğinde, gruplar kendi aralarında değerlendirilmiş olup, tümör derecesi arttıkça lenfovasküler invazyonun anlamlı olarak arttığı görüldü ( $p<0.0001$ ).

### **Tümör derecesinin p27 ekspresyonu ile ilişkisi**

Her üç derecelendirme sisteminde p27 boyanma oranları değerlendirildiğinde, tümör derecesi arttıkça p27 indeksinin anlamlı olarak arttığı tespit edildi. WHO 1973 sistemine göre  $p=0.007$ , WHO/ISUP 1998 sistemine göre  $p<0.0001$  ve WHO/ISUP 1999 sistemine göre  $p<0.0001$  olarak belirlendi. p27 indeksi WHO 1973 sisteminde derece 1 ve derece 3 karsinomu ayırmada faydalı iken ( $p<0.0001$ ), derece 1 ve derece 2, derece 2 ve derece 3 karsinomlarda boyanma indeksleri farklı tespit edildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. WHO/ISUP 1998 sistemine göre p27 boyanma indeksi PUNLMP' ta düşük dereceli ve yüksek dereceli karsinomlara göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.0001$ ). Düşük ve yüksek dereceli karsinomları ayırmada istatistiksel olarak anlamlı değildi. WHO/ISUP 1999 sistemine göre PUNLMP ile derece 1, 2 ve 3 karsinomları ayırmada istatistiksel olarak faydalı iken ( $p<0.0001$ ), derece 1 ile 2, derece 2 ile 3 ve derece 1 ile 3 ayırmada istatistiksel olarak anlamlı değildi.

### **Tümör derecesinin p53 ekspresyonu ile ilişkisi**

Her üç derecelendirme sisteminde p53 boyanma oranları değerlendirildiğinde, tümör derecesi arttıkça p53 indeksinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Her üç sistemde de  $p<0.0001$  olarak belirlendi. p53 indeksi WHO 1973 sisteminde derece 1 ile derece 3 karsinomu ve derece 2 ile derece 3 karsinomu ayırmada faydalı iken ( $p<0.0001$ ), derece 1 ve derece 2 karsinomlarda boyanma indeksleri farklı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. WHO/ISUP 1998 sistemine göre p53 boyanma indeksi PUNLMP' ta düşük dereceli ( $p=0.026$ ) ve yüksek dereceli karsinomlara ( $p<0.0001$ ) göre anlamlı olarak daha düşüktü. Düşük dereceli karsinomda da yüksek dereceli karsinoma göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük değerler saptandı ( $p=0.028$ ). WHO/ISUP 1999 sistemine göre PUNLMP ile derece 1, 2, 3 karsinomları ayırmada, derece 2, 3 ( $p=0.039$ ) ve derece 1, 3 ( $p<0.0001$ ) karsinomları ayırmada istatistiksel olarak faydalı iken derece 1, 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

### **Tümör derecesinin C-erbB-2 ekspresyonu ile ilişkisi**

Her üç derecelendirme sisteminde C-erbB-2 boyanma oranları değerlendirildiğinde, gruplar arası fark anlamlı idi. WHO 1973 derecelendirme

sisteminde  $p=0.011$ , WHO/ISUP 1998 derecelendirme sisteminde  $p=0.017$ , WHO/ISUP 1999 derecelendirme sisteminde  $p=0.003$  olarak belirlendi. WHO 1973 derecelendirme sisteminde C-erbB-2 boyanma oranı sadece derece 1 ve derece 3 karsinomları ayırmada faydalı olarak bulundu ( $p=0.010$ ). Derece 1 ve derece 2, derece 2 ve derece 3 karsinomları boyanma indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. WHO/ISUP 1998 derecelendirme sisteminde düşük dereceli karsinomda, yüksek dereceli karsinoma göre anlamlı olarak daha düşük değerler bulundu ( $p=0.047$ ). PUNLMP ile düşük dereceli karsinomda ise boyanma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. WHO/ISUP 1999 derecelendirme sisteminde gruplar C-erbB-2 boyanma oranları açısından karşılaştırıldığında PUNLMP ile derece 3 ( $p=0.014$ ), derece 1 ile derece 3 ( $p=0.004$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, bu marker PUNLMP ve derece 1, derece 1 ve 2, derece 2 ve 3' ü ayırmada faydalı bulunmadı.

### **Tümör derecesinin survivin ekspresyonu ile ilişkisi**

Her üç derecelendirme sisteminde survivin boyanma oranları değerlendirildiğinde, WHO 1973 sistemi dışındaki sistemlerde gruplar arası fark anlamlı idi. WHO 1973 derecelendirme sisteminde  $p=0.061$ , WHO/ISUP 1998 derecelendirme sisteminde  $p=0.004$ , WHO/ISUP 1999 derecelendirme sisteminde  $p=0.003$  olarak belirlendi. WHO 1973 derecelendirme sisteminde tümör dereceleri ile survivin ekspresyon oranları incelendiğinde derece 1 ve 2, derece 2 ve 3, derece 1 ve 3 grupları arasında survivin indeksleri açısından anlamlı fark bulunmadı. WHO/ISUP 1998 derecelendirme sisteminde survivin ekspresyon oranı açısından PUNLMP ve düşük dereceli karsinom ( $p=0.007$ ) ve PUNLMP ve yüksek dereceli karsinom arasında ( $p=0.005$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu, düşük ve yüksek dereceli karsinomlardaki indeks PUNLMP'deki indeksten daha yüksekti. Ancak düşük ve yüksek dereceli karsinom arasında fark yoktu. WHO/ISUP 1999 derecelendirme sisteminde survivin ekspresyonu oranına bakıldığında PUNLMP ile derece 1 ( $p=0.007$ ) ve derece 3 ( $p=0.002$ ) karsinomlar arasındaki fark anlamlı iken, PUNLMP ve derece 2 karsinomlar için  $p=0.051$  olup, anlamlı kabul edilmedi. Derece 1 ve 2, derece 1 ve 3, derece 2 ve 3 karsinomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

## **Tümör derecesinin IGF-1 ekspresyonu ile ilişkisi**

Her üç derecelendirme sisteminde IGF-1 boyanma oranları değerlendirildiğinde, gruplar arası fark anlamlı idi ( $p<0.0001$ ). WHO 1973 derecelendirme sisteminde tümör dereceleri ile IGF-1 ekspresyon oranları incelendiğinde ekspresyon indeksinin derece 1 ve derece 2 ( $p=0.003$ ), derece 1 ve derece 3 ( $p<0.0001$ ), derece 2 ve derece 3 ( $p<0.0001$ ) tümörler arasında anlamlı olarak farklı olduğu tespit edildi. Derece arttıkça indeks de anlamlı olarak artmaktaydı. WHO/ISUP 1998 derecelendirme sisteminde IGF-1 ekspresyonuna bakıldığında PUNLMP ve yüksek dereceli karsinom, düşük dereceli karsinom ve yüksek dereceli karsinom arasındaki fark anlamlı idi ( $p<0.0001$ ) fakat PUNLMP ile düşük dereceli karsinom arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. WHO/ISUP 1999 derecelendirme sisteminde IGF-1 ekspresyon indeksi açısından PUNLMP ve derece 1 karsinom arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken, PUNLMP'ta derece 2 ve 3 karsinomlara göre anlamlı olarak daha düşük değerler tespit edildi ( $p<0.0001$ ). Ayrıca derece 1 ile derece 2 ve 3 karsinomlar arasındaki fark da anlamlı bulundu. ( $p<0.0001$ ) fakat derece 2 ve derece 3 arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 13 a,b,c:** p27, p53, C-erbB-2, survivin, IGF-1 ekspresyonlarının WHO 1973, WHO/ISUP 1998, WHO/ISUP 1999 derecelendirme sistemlerindeki derece gruplarına göre dağılımı:

**Tablo 13a:** p27 ve p53

	Ortalama <b>p27</b> indeksi (%)	Ortanca <b>p27</b> indeksi (%)	<b>p27</b> indeks aralığı (%)	Ortalama <b>p53</b> indeksi (%)	Ortanca <b>p53</b> indeksi (%)	<b>p53</b> indeks aralığı (%)
<b>WHO 1973</b>						
Derece 1	70.2	82.5	1-96	33.3	9.2	0-92
Derece 2	83.2	90.5	4-99	39.1	29.2	15-96
Derece 3	94.5	96.7	82-99	79.0	88.6	18-96
<b>WHO/ISUP 1998</b>						
PUNLMP	48.3	56.5	1-93	5.1	4.6	0-10
Düşük dereceli	85.3	87.9	46-98	38.1	22.5	3-94
Yüksek dereceli	88.5	93.8	40-99	60.7	72.5	4-96
<b>WHO/ISUP 1999</b>						
PUNLMP	48.3	56.5	1-93	5.1	4.6	0-10
Derece 1	85.3	87.9	46-98	38.1	22.5	3-94
Derece 2	85.5	91.2	40-99	52.3	52.2	7-96
Derece 3	95.3	97.0	83-99	79.9	86.4	18-96

**Tablo 13b: C-erbB-2 ve Survivin**

	Ortalama <b>CerbB2</b> indeksi (%)	Ortanca <b>CerbB2</b> indeksi (%)	<b>CerbB2</b> indeks aralığı (%)	Ortalama <b>survivin</b> indeksi (%)	Ortanca <b>survivin</b> indeksi (%)	<b>Survivin</b> indeks aralığı (%)
<b>WHO 1973</b>						
Derece 1	1.0	0.7	0-4	78.9	86.3	1-96
Derece 2	3.6	2	0-27	85.4	95.3	0-99
Derece 3	8.4	4.4	0-44	97.8	98.0	94-99
<b>WHO/ISUP 1998</b>						
PUNLMP	0.4	0	0-2	62.1	80.6	1-94
Düşük dereceli	1.7	0.4	0-8	91.2	93.8	75-99
Yüksek dereceli	6.3	3.8	0-44	89.4	97.5	0-99
<b>WHO/ISUP 1999</b>						
PUNLMP	0.4	0	0-2	62.1	80.6	1-94
Derece 1	1.7	0.4	0-8	91.2	93.8	75-99
Derece 2	5	3.4	0-27	84.9	95.5	0-99
Derece 3	9.6	6.0	0-44	97.6	97.9	94-99

**Tablo 13c: IGF-1**

	Ortalama <b>IGF-1</b> indeksi (%)	Ortanca <b>IGF-1</b> indeksi (%)	<b>IGF-1</b> indeks aralığı (%)
<b>WHO 1973</b>			
Derece 1	47.6	45.8	27-66
Derece 2	64.9	68.3	19-97
Derece 3	85.5	87.9	71-98
<b>WHO/ISUP 1998</b>			
PUNLMP	44.7	41.2	27-66
Düşük dereceli	54.7	51.8	25-89
Yüksek dereceli	76.1	79.3	19-98
<b>WHO/ISUP 1999</b>			
PUNLMP	44.7	41.2	27-66
Derece 1	54.7	51.8	25-89
Derece 2	74.3	79.2	19-97
Derece 3	84.2	82.7	71-98

### **Tümör evresinin mitotik indeks ile ilişkisi**

Tümör evresi ile mitotik indeks arasındaki ilişki incelendiğinde tümör evresi arttıkça mitotik indeksin de anlamlı olarak arttığı görüldü ( $p<0.005$ ).

**Tablo 14:** Tümör evresinin mitotik indeks ile ilişkisi

Evre	Ortalama mitoz sayısı
PTa	3.22±3.3
PT1	8.8±8.9
PT2	13.84±9.8

### **Tümör evresinin anjiolenfatik invazyon ile ilişkisi**

Tümör evresi ile anjiolenfatik invazyon arasındaki ilişki incelendiğinde lamina propria infiltrasyonu göstermeyen (PTa) 46 adet olgunun sadece 1 tanesinde (%2.2) anjiolenfatik invazyon saptanırken, sadece lamina propria infiltrasyonu tespit edilen (PT1) 91 olgunun 22'sinde (%24.2) ve muskularis propria invazyonu saptanan (PT2) 49 olgunun 40 tanesinde (%81.6) anjiolenfatik invazyon gözlemlendi. Tümörlerin infiltrasyon derinliği ile anjiolenfatik invazyon arasında pozitif korelasyon tespit edildi. ( $p<0.0001$ )

**Tablo 15:** Tümör evresinin anjiolenfatik invazyon ile ilişkisi

Evre	Anjiolenfatik invazyon %' si
PTa	2.2
PT1	24.2
PT2	81.6

### **Tümör evresinin p27 ekspresyonu ile ilişkisi**

Tümörlerin infiltrasyon derinlik dereceleri ile p27 ekspresyon oranları arasında pozitif korelasyon saptandı. ( $p<0.005$ ) Lamina propria invazyonu göstermeyen (PTa) tümörler ile lamina propria invazyonu gösteren (PT1) ( $p=0.019$ ) ve muskularis propria invazyonu gösteren (PT2) ( $p=0.017$ ) tümörler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı, ancak PT1 ve PT2 tümörler arasındaki fark anlamsız bulundu.

### **Tümör evresinin p53 ekspresyonu ile ilişkisi**

Tümörlerin infiltrasyon derinlik dereceleri ile p53 ekspresyon oranları arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p<0.005$ ). PT2 tümörlerde PT1 ve PTa tümörlere göre anlamlı olarak daha yüksek oranda p53 boyanması görüldü ( $p=0.004$ ,  $p=0.005$ ). PTa ve PT1 tümörlerde ise p53 boyanma indeksleri açısından tespit edilen fark ise anlamlı bulunmadı.

### **Tümör evresinin C-erbB-2 ekspresyonu ile ilişkisi**

Tümörlerin infiltrasyon derinlik dereceleri ile C-erbB-2 ekspresyon oranları arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p<0.005$ ). PT2 tümörlerde PT1 ve PTa tümörlere göre anlamlı olarak daha yüksek oranda C-erbB-2 boyanması tespit edildi ( $p=0.005$ ). PTa ve PT1 tümörlerde ise C-erbB-2 boyanma indeksleri açısından tespit edilen fark anlamlı bulunmadı.

### **Tümör evresinin survivin ekspresyonu ile ilişkisi**

Tümörlerin infiltrasyon derinlik dereceleri ile survivin ekspresyon oranları arasında pozitif korelasyon saptanmadı. PTa, PT1 ve PT2 tümörlerde survivin boyanma oranları açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

### **Tümör evresinin IGF-1 ekspresyonu ile ilişkisi**

Tümörlerin infiltrasyon derinlik dereceleri ile IGF-1 ekspresyon oranları arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p<0.0001$ ).PTa ve PT2 tümörler arasında anlamlı fark bulunurken ( $p<0.0001$ ), PTa ve PT1, PT1 ve PT2 grupları arasındaki fark ise anlamlı değildi.

**Tablo 16:** p27, p53, C-erbB-2, survivin, IGF-1 ekspresyonlarının tümörün patolojik evresine göre dağılımı

	Ortalama <b>p27</b> indeksi (%)	Ortalama <b>p53</b> indeksi (%)	Ortalama <b>CerbB2</b> indeksi (%)	Ortalama <b>survivin</b> indeksi (%)	Ortalama <b>IGF-1</b> indeksi (%)
PTa	74.1±26.8	42.2±34.3	3.0±4.9	80.6±27.4	55.9±18.9
PT1	89.1±13.7	39.3±34.0	2.9±4.9	89.8±20.3	70.2±19.1
PT2	94.3±4.8	79.6±26.2	10.7±12.4	98.2±0.7	85.0±10.8

Cinsiyet ile üç sistemdeki tümör derecesi, patolojik evre, mitotik indeks, anjiolenfatik invazyon, p27, p53, C-erbB-2, survivin, IGF-1 ekspresyonları arasında ilişki tespit edilmedi.

Her üç sistemde yaş arttıkça tümör derecesinin de anlamlı olarak daha ileri bulunduğu görüldü ( $p < 0.0001$ ). Yaş arttıkça tümörün evresi de artmaktaydı ve gruplar arası fark anlamlı bulundu ( $p < 0.0001$ ). Anjiolenfatik invazyonu olan hastaların yaş ortalaması daha yüksekti . Ayrıca yaş ile IGF-1 boyanma indeksleri arasında da pozitif korelasyon vardı ( $p < 0.005$ ), ancak diğer boyalarda böyle bir ilişki tespit edilmedi.

Mitotik indeks ile p27, p53, C-erbB-2, survivin, IGF-1 ekspresyonları arasında ilişki değerlendirildiğinde, mitotik indeks ile p27 ( $p = 0.037$ ), p53 ve IGF-1 boyanma indeksleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Ancak mitotik indeks ile C-erbB-2 ve survivin boyanmaları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Anjiolenfatik invazyon ile p27, p53, C-erbB-2, survivin, IGF-1 ekspresyonları arasında ilişki incelendiğinde invazyonu olan hastalarda her beş boyanın da boyanma indeksleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. p deperleri sırasıyla 0.006,  $< 0.0001$ , 0.009, 0.027 ve  $< 0.0001$  idi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ:

Mesane tümörleri ülkemizde ürogenital sistem tümörleri içinde en sık görülenidir. Bu tümörlerin %90' dan fazlasını ürotelyal karsinomlar oluşturmaktadır (126). Tüm yaş grubunda görülebilir ve insidansı yaş ile orantılı olarak artar. En sık 6. ve 7. dekadlarda izlenmektedir (127). Çalışma grubumuzda yaş ortancası 62 olup 18-104 yaşları arasında dağılmaktadır. Erkeklerde kadınlara oranla 2.7-5 kat daha fazladır.(23,38,39) Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı: 6.8'dir (161/25).

Mesane tümörleri oldukça geniş ve heterojen bir gruptur ve biyolojik davranışının nasıl olacağı bugün için bilinmemektedir. Prognozu önceden tahmin edebilmek için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Çalışılan bu prognostik faktörler de büyük oranda daha önce belirlenen ve prognozu belirlemede kısıtlı yarar sağlayan klasik prognostik faktörlerle karşılaştırılmaktadır.

Ürotelyal tümörlerde %7' ye varan oranlarda anjiolenfatik invazyon bildirilmekte olup, anjiolenfatik invazyonun saptandığı olgularda, tümör derecesinden bağımsız olarak prognozun daha kötü olduğu belirtilmektedir (128). Ayrıca yüzeysel tümörü olup, lamina propriada vasküler invazyon saptanan olgularda görülen nüks, tümörlerde progresyon olasılığının vasküler invazyon olmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (14). Çalışmamızda her üç derecelendirme sisteminde, tümör derecesi ile anjiolenfatik invazyon arasındaki ilişki incelendiğinde, gruplar kendi aralarında değerlendirilmiş olup, tümör derecesi arttıkça lenfovasküler invazyonun anlamlı olarak arttığı görülmüştür ( $p<0.0001$ ). 63 olguda (%33.9) anjiolenfatik invazyon tespit edilmiştir ve bunların her üç sisteme göre yüksek dereceli tümörlerde daha yüksek oranda görülmesi literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Mesane tümörlerinde sistoskopi sırasında yapılan transüretal rezeksiyonun patolojik olarak incelenmesi tanısal ve prognostik önem taşır ve çoğunlukla tümörün tamamının çıkarılması amaçlanarak hasta tedavi edilmeye çalışılır. Bu özellikle olguların %70-75' ini oluşturan yüzeysel infiltratif evreli tümörler için geçerlidir (49,129,130). Günümüzde özellikle PTa ve PT1 tümör gruplarında tedavi kararının verilebilmesi için en belirleyici olan prognostik parametrenin tümörün evresi olduğu kabul edilmektedir (6,7,14,42,49,128,130). Evreleme hataları

hastanın tedavi protokolünü değiştirir ve hastaya uygun tedavinin seçilmesinde hatalara neden olabilir. Literatür incelendiğinde transüretal rezeksiyon sonrası rezidüel tümör oranının % 4 ile % 78 arasında değiştiği gözlenmektedir (131-134). İlk transüretal rezeksiyondaki tümör evresi arttıkça, tekrarlanan transüretal tümör rezeksiyonunda saptanan rezidüel tümör oranı da artmaktadır. PTa tümörlerin rezeksiyonundan sonra rezidüel tümör oranı sadece % 6 iken, PT1 tümörlerde % 33 ila % 78 arasında değişmektedir (135). Yüzeyel mesane kanserleri genellikle konservatif tedavi edilirler. Uzun dönemde, PTa tümörlerin % 10' u, PT1 tümörlerin % 35' inde kas tabakasına invazyon beklenmektedir (136,137). Bu günlerde, PTa tümörlerin % 5' i, PT1 tümörlerin % 20' si sistektomiye gereksinim duymaktadır (138,139). Tek PTa tümörler, multipl PTa tümörler gibi izleme alınma eğilimindeyken, PT1 tümörler adjuvan endovezikal kemoterapi veya immünoterapi ile tedavi edilirler. Böylece postoperatif tedavi için klinik evrelendirme temel alınır. Ancak ilk transüretal rezeksiyon, olguların % 9 ile % 49' unda düşük evrelendirme ile sonuçlanabilmektedir. Literatür incelendiğinde bu bulgular doğrultusunda tekrarlanan transüretal tümör rezeksiyonu yararlılığı kabul görmektedir (140).

Çalışmamızda her üç derecelendirme sisteminde tümörün histolojik derecesi arttıkça, invazyon derinliğinin de anlamlı olarak arttıkı görüldü. Tümör evresi arttıkça mitotik indeksin de anlamlı olarak arttıkı tespit edildi. Tümörlerin infiltrasyon derinliği ile anjiolenfatik invazyon arasında da pozitif korelasyon mevcuttu.

Tümör derecesinin de, muskularis propria infiltrasyonu olsun ya da olmasın tüm tümör grupları için önemli bir prognostik parametre olduğunu bildiren çok sayıda çalışma vardır (141-147). Ancak pek çok malign tümörde olduğu gibi mesane karsinomlarının derecelendirilmesi de subjektif kriterlere dayanır. WHO 1973 derecelendirme sistemi için yapılan en önemli eleştiri de budur (5,6,7). Bu sistemde üçlü derecelendirme kullanıldığı için patoloğların, tümörlerin büyük kısmını derece 2 olarak değerlendirme eğiliminde olduğu görülmüştür. 103 vakadan oluşan bir çalışmada tümörlerin % 14' ü derece 1, % 58' i derece 2, % 28' i derece 3 karsinom grubu içinde sınıflandırılmıştır (144). 186 olgu içeren bizim alışmamızda WHO 1973 sistemine göre, benzer şekilde tümörlerin % 12.4' ü derece 1, % 55.9' u derece 2 ve % 31.2' si derece 3 karsinom olarak

değerlendirilmiştir. Bu sistemde ayrıca, tanı kategorisinin patoloğlar arası tekrarlanabilirlik oranı düşük olan, derece 1 karsinom grubunun tamamının karsinom gibi bir biyolojik davranış göstermemesi de bir diğer eleştiri sebebidir (8,148). Bu sistem tüm dünyada kabul görmesine rağmen yeni sistemler geliştirilmiş ve kullanılmaya çalışılmıştır (149-150). Bunlar WHO ve ISUP'un ortak çalışmaları sonucunda 1998 ve 1999 yıllarında oluşturularak yayımlanan WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 sistemleridir. Bu iki derecelendirme sistemine göre derecelendirilmiş tümör grupları arasındaki prognostik farklılığın WHO 1973 sistemine göre derecelendirilen gruplardan daha anlamlı olduğu iddia edilmektedir (5,6,7). Ancak bu konuda henüz yeterince kanıt yoktur.

Çalışmamızda her üç derecelendirme sistemi birbirlerine genel olarak uygunluk göstermektedir. WHO 1973 sistemine göre derece 1 olarak değerlendirilen 23 adet olgunun, WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 sistemlerine göre değerlendirildiğinde, % 35' i (8 olgu) malignite potansiyeli düşük papiller ürotelyal neoplazm, % 52' si (12 olgu) düşük dereceli veya derece 1 karsinom ve % 13' ü (3 olgu) yüksek dereceli veya derece 2 karsinom olarak derecelendirilmiştir. WHO 1973 sistemine göre derece 2 olarak değerlendirilen 104 adet olgunun, WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 sistemlerine göre değerlendirildiğinde, % 1' i (1 olgu) malignite potansiyeli düşük papiller ürotelyal neoplazm, % 30' u (31 olgu) düşük dereceli veya derece 1 karsinom ve % 69' u (72 olgu) yüksek dereceli veya derece 2 karsinom olarak derecelendirilmiştir. Bu da WHO 1973 sistemindeki derece 2 karsinomların ne kadar heterojen bir grup olduğunun göstergesidir. WHO 1973 sistemine göre derece 3 olarak değerlendirilen 59 adet olgunun, WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 sistemlerine göre değerlendirildiğinde, bunların tümü % 100' ü (59 olgu) yüksek dereceli veya derece 2-3 karsinom olarak derecelendirilmiştir. WHO/ISUP 1999 sistemine göre % 69.5 (41 olgu) derece 2, % 30.5 (18 olgu) derece 3 karsinomdur.

Moleküler tekniklerin gelişmesiyle beraber, birçok genetik değişikliğin, diğer tümörlerde olduğu gibi mesane karsinomlarının da patogenezi ve prognozunda önemli olabileceği düşünülmektedir.

p53 mutasyonları pek çok kanserde en sık görülen genetik değişikliktir (151). p53 geni 17p13.1 loküsünde yerleşmiştir (152) p53 geninin görevleri arasında

hücre proliferasyonunu süprese eden bir transkripsiyon faktör gibi davranmak (54), hasarlı DNA' ya sahip hücreleri apoptozise yönlendirmek, hasarlı DNA'ların onarımına katkıda bulunmak yer alır (56). p53 proteininin hücrelerde birikerek, immunhistokimyasal olarak belirlenebilecek bir düzeye ulaşması hücrelerin stabil durumunda bir değişiklik olduğunu gösterir ve pek çok organda gelişen malign tümörlerin tanısına yardımcı olabileceğinde dair çok sayıda kanıt vardır (153-156). Mesane kanserinde en çok çalışılan moleküler belirteç p53 olup (157), ürotelyal karsinomda yeni prognostik faktörler bulmak ve p53 değişikliklerinin prognostik değerini belirlemek için çok sayıda çalışma yürütülmüştür (158). Bu çalışmalardan bazılarına göre genetik ve immunhistokimyasal metotlarla tespit edilen p53 değişikliklerinin bulunmasının, ürotelyal karsinomlu hastaların sağ kalım süresi ve rekürrensleri için önemli bir prognostik değeri vardır (159, 160) ve çeşitli sitostatik tedaviler ile radyoterapiye duyarlılıkla ilişkili olabilir (161). Ancak Lipponen ve arkadaşlarının bir çalışmasında p53 ekspresyonu ile klinik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (162). Bazı otörler PTa ve PT1 olan yüzeysel mesane tümörlerinde p53 immunekspresyonunun hastalığın progresyonunda bağımsız bir faktör olduğunu göstermiştir (163,164). Vet ve arkadaşları da p53 mutasyonunun prognozu olumsuz yönde etkilediğini vurgulamışlar, ancak infiltratif tümör olgularında aynı ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır (165). Comperat ve arkadaşları, PUNLMP ve noninvaziv düşük dereceli karsinomlarla karşılaştırıldığında, noninvaziv yüksek dereceli ve PT1 karsinomların p53 ekspresyonlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (166). Gönül ve arkadaşlarının çalışmasında da p53 ekspresyon oranları ile, WHO 1973, WHO/ISUP 1998 ve WHO/ISUP 1999 sistemlerindeki tümör dereceleri ve tümörlerin patolojik evreleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (2).

Bizim çalışmamızda her üç derecelendirme sisteminde p53 boyanma oranları değerlendirildiğinde, literatür ile uyumlu olarak tümör derecesi arttıkça p53 indeksinin anlamlı olarak arttığı tespit edildi. p53 boyanma indeksi WHO 1973 sisteminde derece 1 ile derece 3 karsinomu ve derece 2 ile derece 3 karsinomu ayırmada faydalı iken, derece 1 ve derece 2 karsinomlarda boyanma indeksleri farklı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. WHO/ISUP 1998 sistemine göre p53 boyanma indeksi PUNLMP' ta düşük dereceli ve yüksek dereceli karsinomlara

göre anlamlı olarak daha düşüktü. Düşük dereceli karsinomda da yüksek dereceli karsinoma göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük değerler saptandı. WHO/ISUP 1999 sistemine göre ise PUNLMP ile derece 1,2,3 karsinomları ayırmada, derece 2,3 ve derece 1,3 karsinomları ayırmada istatistiksel olarak faydalı iken, derece 1, 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Tümörlerin infiltrasyon derinlik dereceleri ile p53 ekspresyon oranları arasında da pozitif korelasyon saptandı. PT2 tümörlerde PT1 ve PTa tümörlere göre anlamlı olarak daha yüksek oranda p53 boyanması görüldü. PTa ve PT1 tümörlerde ise p53 boyanma indeksleri açısından tespit edilen fark ise anlamlı bulunmadı.

Mitotik indeks ile p53 boyanma indeksleri arasında da pozitif korelasyon mevcuttu.

Anjiolanefatik invazyonu olan hastaların da p53 boyanma indeksi anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.

Karsinogenez tek aşamalı bir süreç olmadığından mesane karsinomlarının gelişiminde ortaya çıkan tek genetik değişiklik p53 mutasyonu değildir. Ayrıca tüm mesane karsinomlarında p53 ekspresyonu tespit edilmemektedir. Ancak oluşabilecek pek çok mutasyon p53 proteininin yarılanma ömrünü uzatarak immunhistokimyasal p53 pozitifliğine neden oluyor olabilir (155,167,168).

P27 konsantrasyonu normalde dinlenme halindeki hücrelerde yüksektir, fakat proliferatif bir uyarana cevap olarak azalır. p27 proteinlerinin overekspresyonu hücre siklusunun durmasına yol açar. p27 protein ekspresyon kaybı tümör gelişimi ve/veya progresyonuna neden olabilir (169,170). Bir çalışmada histopatolojik derece ile p27 overekspresyonu arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Bunun aksine Del Pizzo ve arkadaşları p27 ekspresyon kaybının ileri histolojik agresiflik ve düşük sağ kalım süresi ile korele olduğunu bildirmişlerdir (171). Yine başka bir çalışmada p27 immunreaktivite kaybının artmış tümör evre ve derecesi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (172,173). Bununla birlikte Masuda ve arkadaşları üst üriner sistem ürotelyal karsinomlarında düşük p27 ekspresyonu ile yüksek tümör evre ve derecesi arasında hiçbir ilişki bulamamışlardır (174). Şu bilinmelidir ki, siklin-bağımlı kinaz inhibitörü olarak, p27 ekspresyon kaybı pek çok kanser tipinde neoplastik progresyonun bir belirtecidir. Fakat yukarıda bahsedilen Ting-

Ying Fu ve arkadaşlarının (175) çalışma sonuçlarına benzer şekilde Doğanay ve arkadaşları da bazı çok agresif mesane kanserlerinde yüksek p27 immunreaktivitesi tespit etmişlerdir (176).

Bizim çalışmamızda da her üç derecelendirme sisteminde p27 boyanma oranları değerlendirildiğinde, tümör derecesi arttıkça p27 indeksinin anlamlı olarak arttığı tespit edildi. p27 indeksi WHO 1973 sisteminde derece 1 ve derece 3 karsinomu ayırmada faydalı iken, derece 1 ve derece 2, derece 2 ve derece 3 karsinomlarda boyanma indeksleri farklı tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. WHO/ISUP 1998 sistemine göre p27 boyanma indeksi PUNLMP'ta düşük dereceli ve yüksek dereceli karsinomlara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Düşük ve yüksek dereceli karsinomları ayırmada istatistiksel olarak anlamlı değildi. WHO/ISUP 1999 sistemine göre PUNLMP ile derece 1, 2, 3 karsinomları ayırmada istatistiksel olarak faydalı iken, derece 1,2, derece 2,3 ve derece 1,3 ayırmada istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tümörlerin infiltrasyon derinlik dereceleri ile p27 ekspresyon oranları arasında da pozitif korelasyon saptandı. PTa tümörler ile PT1 vePT2 tümörler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı, ancak PT1 ve PT2 tümörler arasındaki fark anlamsız bulundu.

Mitotik indeks ile p27 boyanma indeksleri arasında da pozitif korelasyon mevcuttu.

Anjiolanefatik invazyonu olan hastaların da p27 boyanma indeksi anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.

Yüksek seviyelerde p27 ekspresyonu farklı organlardaki oldukça proliferatif bazı kanserlerde de gözlenmiştir. (177,178)

IGF-1 (Insulin-like growth factor) pek çok hücre tipinde proliferasyon ve diferansiasyonu stimüle eden polipeptid büyüme faktörlerinden bir tanesidir. Bu faktörlerin sinyal yolları, pek çok malign tümörün gelişim ve ilerlemesine katkı sağlarken IGF-1' in mesane karsinogenezindeki rolü ile ilgili çok az sayıda çalışma vardır. Xie OX ve arkadaşlarının çalışmasında 88 mesane kanserli ve 12 normal mesaneli olgu immunhistokimyasal olarak değerlendirilmiş ve IGF-1 otokrin

halkasının anormal selüer proliferasyonu tetikleyerek mesane kanseri gelişim ve ilerlemesinde önemli bir rolü olduğu sonucuna varılmıştır. IGF-1' in tümörün biyolojik davranışını belirlemede bir marker olabileceği düşünülmüştür (179).

Bizim çalışmamızda her üç derecelendirme sisteminde IGF-1 boyanma oranları değerlendirildiğinde, gruplar arası fark anlamlıydı. WHO 1973 derecelendirme sisteminde tümör dereceleri ile IGF-1 ekspresyon oranları incelendiğinde ekspresyon indeksinin derece 1 ve derece 2, derece 1 ve derece 3, derece 2 ve derece 3 tümörler arasında anlamlı olarak farklı olduğu tespit edildi. WHO/ISUP 1998 derecelendirme sisteminde IGF-1 ekspresyonuna bakıldığında PUNLMP ve yüksek dereceli karsinom, düşük dereceli karsinom ve yüksek dereceli karsinom arasındaki fark anlamlı, fakat PUNLMP ile düşük dereceli karsinom arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı. WHO/ISUP 1999 derecelendirme sisteminde ise IGF-1 ekspresyon indeksi açısından PUNLMP ve derece 1 karsinom arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken, PUNLMP ile derece 2 ve 3 karsinomlar arasındaki fark anlamlı idi. Ayrıca derece 1 ile derece 2 ve 3 karsinomlar arasındaki fark da anlamlı bulundu, fakat derece 2 ve derece 3 karsinomlar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tümörlerin infiltrasyon derinlik dereceleri ile IGF-1 ekspresyon oranları arasında pozitif korelasyon saptandı. PTa ve PT2 tümörler arasında anlamlı fark bulunurken, PTa ve PT1, PT1 ve PT2 grupları arasındaki fark ise anlamlı değildi.

Mitotik indeks ile IGF-1 boyanma indeksleri arasında da pozitif korelasyon mevcuttu.

Anjiolanefatik invazyonu olan hastaların da IGF-1 boyanma indeksi anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.

Ayrıca yaş ile IGF-1 boyanma indeksleri arasında da pozitif korelasyon vardı, ancak diğer boyalarda böyle bir ilişki tespit edilmedi.

C-erbB-2 (Her2/neu) bilinen bir ligandı olmayan transmembran reseptör tirozin kinazdır. Aktivasyonu EGF reseptör gen ailesinin diğer üyeleriyle ilişkilidir (3). Overekspresyonu çeşitli tümörlerde gösterilmiş olup, malign hücre proliferasyonu, metastaz ve anjiogenezde etkili olduğu bilinmektedir (180). C-erbB-2 onkogeninin

artmış salınımlı derece 2 tümörlerde % 10, derece 3 tümörlerde % 60, adenokarsinomlarda % 100 olarak bulunmuştur (75). Overekspresyonu invaziv mesane kanserlerinin % 30-70' inde görülür (3). Pich ve arkadaşlarının çalışmasında görülmüştür ki, C-erbB-2 immunpozitif vakalar, C-erbB-2 negatif olanlardan daha az sıklıkta rekürrens gösteriyor ve daha uzun ortalama hastalısız süreye sahipler, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Bazı çalışmalar C-erbB-2 ekspresyonunun sağ kalım süresi veya metastatik gelişimi tahminde faydalı olduğunun öne sürerken (181-184) bazılarında bu ilişki teyit edilmemiştir (185-187).

Bizim çalışmamızda her üç derecelendirme sisteminde C-erbB-2 boyanma oranları değerlendirildiğinde, gruplar arası fark anlamlıydı. WHO 1973 derecelendirme sisteminde C-erbB-2 boyanma oranı sadece derece 1 ve derece 3 karsinomları ayırmada faydalı olarak bulundu. Derece 1 ve derece 2, derece 2 ve derece 3 karsinomları ayırmada faydalı bulunmadı. WHO/ISUP 1998 derecelendirme sisteminde düşük dereceli karsinomu, yüksek dereceli karsinomdan ayırmada yararlı, PUNLMP ile düşük dereceli karsinomda ise boyanma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. WHO/ISUP 1999 derecelendirme sisteminde gruplar C-erbB-2 boyanma oranları açısından karşılaştırıldığında PUNLMP ile derece 3, derece 1 ile derece 3 karsinomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken, bu marker PUNLMP ve derece 1, derece 1 ve 2, derece 2 ve 3' ü ayırmada faydalı bulunmamıştır.

Tümörlerin infiltrasyon derinlik dereceleri ile C-erbB-2 ekspresyon oranları arasında pozitif korelasyon saptandı. PT2 tümörlerde PT1 ve PTa tümörlere göre anlamlı olarak daha yüksek oranda C-erbB-2 boyanması görüldü. PTa ve PT1 tümörlerde ise C-erbB-2 boyanma indeksleri açısından tespit edilen fark ise anlamlı bulunmadı.

Anjiolanefatik invazyonu olan hastaların C-erbB-2 boyanma indeksi anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.

Survivin (BIRC5) apoptoz protein ailesinin yegane inhibitörlerinden biridir. Apoptoz proteinlerinin diğer inhibitörleri gibi kaspaz aktivasyonunu bloke ederek

inhibisyon yapmasına ek olarak hücre siklusunun G2/M fazında eksprese edilir (188). Ürotelyal karsinom da dahil pek çok kanserde survivinin yüksek oranda ekspresyonu gösterilmiştir (189). Ying-bei Chen ve ark. immunhistokimyasal olarak belirlenen nükleer survivin skorunun düşük dereceli ve yüksek dereceli karsinomları ayırmada iyi bir diagnostik marker olduğunu tespit etmişlerdir. Patolojik dereceyi ayırt etme yeteneğinin Ki-67' den daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Düşük ve yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomların derecelendirilmesinde anlamlı bir gözlemciler arası fark olduğundan immunhistokimyasal survivin boyamasının problemli vakaların derecelendirilmesinde faydalı bir araç olabileceğini öne sürmüşlerdir (190). Gonzalez ve ark. çalışmasında da kombine survivin ve p53' ün yüksek ekspresyonunun artmış tümör lokal progresyon riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (158).

Bizim çalışmamızda her üç derecelendirme sisteminde survivin boyanma oranları değerlendirildiğinde, WHO 1973 sistemi dışındaki diğer iki sistemde gruplar arası fark anlamlı idi. WHO 1973 derecelendirme sisteminde tümör dereceleri ile survivin ekspresyon oranları incelendiğinde derece 1 ve 2, derece 2 ve 3, derece 1 ve 3 grupları arasında survivin indeksleri açısından anlamlı fark bulunmadı. WHO/ISUP 1998 derecelendirme sisteminde survivin ekspresyon oranı açısından PUNLMP ve düşük dereceli karsinom ve PUNLMP ve yüksek dereceli karsinom arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu, ancak düşük ve yüksek dereceli karsinom arasında fark yoktu. WHO/ISUP 1999 derecelendirme sisteminde survivin ekspresyonu oranına bakıldığında PUNLMP ile derece 1 ve derece 3 karsinomlar arasındaki fark anlamlı idi. Ancak PUNLMP ce derece 2, derece 1 ve 2, derece 1 ve 3, derece 2 ve 3 karsinomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yani survivin boyanma indeksi karsinom derecelerini birbirinden ayırmada değil, PUNLMP' yi karsinomdan ayırmada faydalı bulundu.

Tümörlerin infiltrasyon derinlik dereceleri ile survivin ekspresyon oranları arasında pozitif korelasyon saptanmadı. PTa, PT1 ve PT2 tümörlerde survivin boyanma oranları açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Anjiolanefatik invazyonu olan hastaların survivin boyanma indeksi anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.

Sonuç olarak mesanenin ürotelyal tümörlerinde immunhistokimyasal p53, p27, IGF-1, C-erbB-2 ve survivin ekspresyonunun tümör histolojik derecesi ve invazivliği ile ilişkisi değerlendirilmiş ve her üç derecelendirme sisteminde de boyanma indeksleri çeşitli tümör gruplarını ayırmada faydalı bulunmuştur. Survivin dışında, diğer boyaların tümörlerdeki boyanma indeksleri ile tümörlerin invazivliği arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

## ÖZET

1. Üç derecelendirme sistemi birbirlerine genel olarak uygunluk göstermektedir.
2. Üç derecelendirme sisteminde derece arttıkça p27 indeksinin anlamlı olarak arttığı görüldü. WHO1973 sisteminde derece 1 ve 3 karsinomu, WHO/ISUP1998 sisteminde PUNLMP' la düşük ve yüksek dereceli karsinomları, WHO/ISUP1999 sitemine göre ise PUNLMP' la derece 1, 2, 3 karsinomları ayırmada faydalıydı.
3. Üç sistemde derece arttıkça p53 indeksi anlamlı olarak artmaktaydı. WHO1973 sisteminde derece 1 ile 3, 2 ile 3 karsinomu ayırmada faydalıydı. WHO/ISUP1998' de PUNLMP'ta düşük ve yüksek dereceli karsinomlara göre, düşük derecelide yüksek dereceli karsinoma göre anlamlı olarak düşüktü. WHO/ISUP1999'da PUNLMP ile derece 1,2,3 karsinomları ayırmada, derece 2, 3 ve derece 1, 3 karsinomları ayırmada faydalıyken, derece 1, 2 arasında anlamlı fark yoktu.
4. Üç sistemde C-erbB-2 boyanma oranları değerlendirildiğinde, gruplar arası fark anlamlıydı. WHO1973 sisteminde derece 1' de 3' e göre, WHO/ISUP1998 sisteminde düşük dereceli karsinomda, yüksek dereceli karsinoma göre anlamlı olarak daha düşük değerler bulundu. WHO/ISUP1999 sisteminde PUNLMP ile derece 3, derece 1 ile 3 arasında anlamlı fark tespit edildi.
5. Üç sistemde survivin boyanma oranları değerlendirildiğinde, WHO1973 dışındaki sistemlerde gruplar arası fark anlamlıydı. WHO/ISUP1998'de düşük ve yüksek dereceli karsinomlardaki boyanma indeksi PUNLMP'deki indeksten anlamlı olarak daha yüksekti. WHO/ISUP1999'da PUNLMP ile derece 1 ve 3 karsinomlar arasındaki fark anlamlıydı.
6. Üç sistemde IGF-1 boyanma oranları değerlendirildiğinde, gruplar arası fark anlamlıydı. WHO1973'de derece 1 ve 2, 1 ve 3, 2 ve 3 tümörler arasındaki fark anlamlı bulundu. Derece arttıkça indeks de artmaktaydı. WHO/ISUP1998'de PUNLMP ve yüksek dereceli karsinom, düşük ve yüksek dereceli karsinom arasındaki fark anlamlıydı. WHO/ISUP1999'da PUNLMP ile derece 2 ve 3, derece 1 ile 2 ve 3 karsinomlar arasındaki fark anlamlı bulundu.
7. İnfiltrasyon derinlik dereceleri ile p27, p53, C-erbB-2, IGF-1 ekspresyon oranları arasında pozitif korelasyon saptandı. Survivin dışındaki boyanma indeksleri PT2

tümörlerde PTa tümörlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. p53 ve C-erbB-2 indeksleri PT2 olgularda PT1'lere göre, p27 indeksi PT1 tümörlerde PTa'lara göre anlamlı olarak yüksekti.

**8.** Tümör evresi ile mitotik indeks, yaş ve anjiolenfatik invazyon arasında, yaş ile tümör derecesi, anjiolenfatik invazyon ve IGF-1 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

**9.** Mitotik indeksle p27, p53, IGF-1 boyanma indeksleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

**10.** Anjiolenfatik invazyonu olan hastalarda her beş boyanın boyanma indeksleri anlamlı olarak daha yüksekti.

**Anahtar Kelimeler:** Ürotelyal tümör, histolojik derece, invazivlik, immunhistokimya

## **ABSTRACT:**

### **Relationship of C-erbB-2, p53, p27, IGF-1 and Survivin expressions with tumor histologic grade and invasiveness in urothelial tumors of the bladder.**

1. All three grading systems show conformity with each other in general.
2. Significantly increased p27 index with higher grades was seen in three grading systems. It was useful to differentiate grade 1 and 3 carcinomas in WHO1973 system, PUNLMP and low, high grade carcinomas in WHO/ISUP1998 system, PUNLMP and grade 1, 2, 3 carcinomas in WHO/ISUP 1999 system.
3. Significantly increased p53 index with higher degrees was seen in three grading systems. It was useful to differentiate grade 1 and 3 carcinomas, grade 2 and 3 carcinomas in WHO1973 system. It was significantly lower in PUNLMP compared to low and high grade carcinomas, low grade compared to high grade carcinoma in WHO/ISUP 1998 system. It was useful to differentiate PUNLMP and grade 1, 2, 3, grade 2 and 3, grade 1 and 3 carcinomas; but there was no significant difference with grade 1 and 2 carcinomas in WHO/ISUP1999 system.
4. C-erbB-2 staining rates were evaluated in three systems, the differences between groups were significant. Significantly lower values were found in grade 1 carcinoma compared to grade 3 carcinoma in WHO1973 system, low grade carcinoma compared to high grade carcinoma in WHO/ISUP 1998 system. Significant difference between PUNLMP and grade 3, grade 1 and grade 3 carcinomas were detected in WHO/ISUP 1999 system.
5. Survivin staining rates were evaluated in three systems, the differences between groups were significant in systems except the WHO1973 system. The staining indexes of low and high grade carcinomas were significantly higher than the index of PUNLMP in WHO/ISUP1998 system. The differences between PUNLMP and grade 1,3 carcinomas were significant in WHO/ISUP1999 system.
6. IGF-1 staining rates were evaluated in three systems, the differences between groups were significant. The differences between grade 1 and 2, grade 1 and 3, grade 2 and 3 tumors were found significant in WHO1973 system. Indexes were rising with higher grades. The differences between PUNLMP and high grade

carcinoma, low and high grade carcinomas were significant in WHO/ISUP 1998 system. The differences between PUNLMP and grade 2, 3, grade 1 and grade 2, 3 carcinomas were found significant in WHO/ISUP1999 system.

**7.** Positive correlation between degree of infiltration depth and expression rates of p27, p53, C-erbB-2, IGF-1 was detected. The staining indexes except Survivin were found significantly higher in PT2 tumors compared to PTa tumors. p53 and C-erbB-2 indexes, in PT2 cases compared to PT1, p27 index, in PT1 tumors compared to PTa were significantly higher.

**8.** The positive correlations between tumor stage and mitotic index, age, angiolymphatic invasion; age and tumor grade, angiolymphatic invasion, IGF-1 expression were detected.

**9.** The positive correlation between mitotic index and p27, p53, IGF-1 staining indexes was found.

**10.** The staining indexes of all five antibodies were significantly higher in patients with angiolymphatic invasion.

**Key Words:** Urothelial tumor, histologic grade, invasiveness, immunohistochemistry

## KAYNAKLAR:

1. Johnson DE, Swanson DA, Von Eschenbach AC, tumors of genitourinary tract. In: Tanagho EA, Mc Aninch JW, ed. Smith's general urology. 12th ed. Apleton 8: Lange, Lebanon, 1988; 330-334.
2. Gönül İl, Mesane tümörlerinde P53, Ki67, BCL-2 ve MDM-2 ekspresyonu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi (Uzmanlık tezi), Ankara, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2003.
3. John N. Eble, Guito Sauter, Jonathan I. Epstein, World Health Organization Classification of Tumours-Pathology & Genetics, Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, IARC, 2004: 90, 105, 109.
4. Jonathan I. Epstein, Mahul B. Amin, Victor E. Reuter, Bladder Biopsy Interpretation, Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 39-40, 171-4.
5. Busch C, Algaba F: The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 system for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems. Virchows Arch, 2002; 441: 105-108.
6. Epstein JI, Amin MB, Reuter WR, Mostofi FK, the Bladder Consensus conference committee: The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol. 1998; 22 (12): 1435-1448.
7. Reuter VE, Epstein JI, Amin MB, Mostofi FK, the Bladder Consensus Committee: A newly illustrated synopsis of the World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) Consensus Classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. J Urol Pathol, 1999; 11: 1-27.
8. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Busch C, Johansson SL: Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumours. J Urol; 1999; 162: 702-707.
9. Holmang S, Andius P, Hedelin H, Wester K, Busch C, Johansson SL: Stage progression in Ta papillary urothelial tumours: Relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. J Urol, 2001; 165: 1124-1130.
10. Loper JI, Angulo JC: The prognostic significance of vascular invasion in stage T1 bladder cancer. Histopathology 1995; 27: 27-33.
11. Lopez-Beltran A, Morales C, Reymundo C: T-zone histiocytes and recurrence of papillary urothelial bladder carcinoma. Urol Int, 1989; 44: 205-209.
12. Lutzeyer W, Rubben H, Dham H: Prognostic parameters in superficial bladder cancer. An analysis of 315 cases. J Urol, 1982; 127: 250-252.
13. Soloway Ms: Overview of treatment of superficial bladder. Urology, 1985; 26 (4suppl): 18-26.
14. Reuter VE. Bladder-Risk and prognostic factors-a pathologist's perspective. Urol Clin North America, 1999; 26(3): 481-482.
15. Someran A. Kidney and urinary passages. Karcioğlu ZA. Practical surgical pathology. Lexington, Massachusetts/Toronto: DC. Health and Company, 1985; 395-413.

16. Catron RS, Kumar V, Robbins SL, Pathologic basis of disease. The lower urinary tract. 5th ed. Philadelphia: W.B Saunders company. 1994;991-1005.
17. Rosai mJ. Ackerman's Surgical Pathology: Urinary tract 7th ed. The CV Mosby Company, 1989;898-917.
18. Lucien E, Nochomovitz and Nabila E, Metvalli: The renal pelvis, ureter, urinary bladder and urethra, Silverberg SG, ed Principles and practica of surgical pathology. New York: Churchill Livingstone, 1990;1485-1512.
19. Simontan SC, Dehner LP. The kidney and lower urinary tract. Thomas Stocker J, Dehner LP. Pediatric Pathology. Philadelphia: JB, Lippincott Company, 1992;825-826.
20. Moore KL: The perineum and pelvis. Clinically oriented anatomy. 2nd ed. Baltimore Williams&Wilkins. 1985;298-387.
21. Tanagho EA: Anatomy of the lower urinary tract. Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA, eds. Campbell's Urology 5th ed. Philadelphia WB: Saunders, 1986;46-58.
22. Kisane JM. Development and the structure of the urogenital system. Murphy WM. Ed. Urological pathology. Philadelphia, 1998;12-16.
23. William JC. Urothelial tumosr of the urinary tract. Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan Ad. eds. Campbell's Urology 6th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1992, vol 2; 1094-1157.
24. Tanagho EA, Simith DR, Meyers FH. The trigon anatomical and physiological considerations 2. In relationto bladder neck. J Urol. 1968; 100;633-639.
25. Bulger RE. The urinary system. Weiss L, ed. Cell and tissue biology. 6th ed. Baltimore, Urban and Shwarzenberg 1988; 844-848.
26. Anafarta K, Gögüs O, Bedük Y, Arıkan N: Ürogenital Tümörler. Temel Üroloji. Günes Kitapevi, 1998: 707-726.
27. Stephen S, Sternberg MD. Urinary bladder, ureter and renal pelvis. Histology for pathologists. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1997;835-847.
28. Peterson R.O: Urinary bladder. In urologic pathology. 2nd ed. Philadelphia: J:B.Lippincott, 1992: 261-394.
29. Reuter VE. Urinary bladder, ureter and renal pelvis. Histology for Pathologists. Second ed. Stenberg SS .ed. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997;835-847.
30. Erkoçak A: Örtü Epiteli. Genel Histoloji. 4.baskı. Istanbul: Okan L.S., 1983: 138-139.
31. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley R.O: Üriner Sistem. Temel Histoloji. 8.Baskı, Barış Kitapevi, 1998:375-377.
32. Erkoçak A: Üriner Boşaltım Yolları. Özel Histoloji. 5.baskı. Izmir: REKFO, 1984:157-160.
33. Conn I.G, Crocker J Wallace D.M.A, Hughes M..A, Hilton C.J: Basement membranes in urothelial carcinoma. B J Urol 1987; 60: 536-542.
34. Koss LG. Mapping of the urinary bladder. Its impact on the concepts of the bladder cancer. Hum Pathol, 1979; 10;533-548.
35. Wiener DP, Koss LG, Sably B, Freed SZ, The prevelance and significance of Brunn's nests, cysitis cystica and squamous metaplasia in normal bladder. J Urol 1979;22;317.

36. Nielson K, Nialva K. Adenocarcinoma in extrophy of the bladder- the last case in Scandinavia. A case report and review of literature. *J Urol* 1983;130:1180.
37. İnci O: Mesane Tümörleri. *Ürogenital Tümörler*. Nobel Tıp Kitapevi, 1995; 51-82.
38. Koss LG. Tumors of the urinary bladder. In atlas of tumor pathology, Washington, Armed Forces Institute of Pathology.1975. Fascicle 11;20-43.
39. Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer statistics. *Cancer* 1990;40:9.
40. Werterhouse J, Muri C, Shanmugartanam K. Cancer incidence in five countries. Lyon International Agency for research on cancer 1979;7:523.
41. Kanser Bildirimlerinin Değerlendirilmesi 1993-1994, Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara 1997.
42. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T. Cancer statics 2001. *CA Cancer J Clin* 51:15-36.
43. Peterson OP. The Urinary Tracy and Male Reproductive System: Pathology. 3rd ed. Rubin E, Farber JL (ed) Lippincot-Raven, Philadelphia 1999, S:931-933.
44. Renshaw A, Murphy W. The lower urinary tract: Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th ed. Cotran RS, Kumar V, Collins T (ed) W.B Saunders Company, Philadelphia 1999; 1003-1008.
45. Rosai J. Bladder and male urethra: Ackerman's Surgical Pathology.8th ed. Rosai J (ed) Mosby, St. Louis, Missouri 1996;1995-1204.
46. Reuter VE. Pathology of bladder cancer: Assesment of prognostic variables and response to therapy. *Semin Oncol*, 1990; 17(5):524-532.
47. Bostwick DG, Lopez-Beltran A: Bladder biopsy interpretation (United Pathologists Press, New York). 1999; 85-92.
48. Hayward SW: Overview of cancer of the bladder. *Adv Blad Res*, 1999;395-397.
49. Lapham RL, Ro JY, Staerkel G, Ayala AG: Pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and its clinical implications. *Semin Surg Oncol*,1997; 13:307-318.
50. Rehn L .Blasengeschwultse bei fuschsin-arbeitern. *Arch Clin Chir*, 1895; 50:588.
51. Viola MV, Fromowitz F, Oravez S, et al: Ras oncogene p21 expression is increased in premalignant lesions of high grade bladder carcinomas. *J Exp Med* 1985;161:1213.
52. Czerniak B, Herz F: Molecular biology of common tumors of the urinary tract. In Koss LG (ed): *Diagnostic Cytology of the Urinary Tract*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1995;345-364.
53. Knowless MA, Willimson M: Mutation of H-ras is infrequent in bladder cancer: Confirmation by single-strand conformation polymorphism analysis, designed restriction fragment lengthpolymorphisms, and direct sequencing. *Cancer Res* 1993;53:133.
54. Vogelstein B: A deadly inheritance. *Nature* 1990;348:681.
55. Harris CC, Holstein M: Clinical implications of the p53 tumorsuppressor gene.*N Engl J Med* 1993;329:1318.
56. Lozano G, Elledge SJ: P53 needs nucleotides to repair DNA. *Nature* 2000;404-56.

57. Babu VR, Miles BJ, Cerney JC, et al: Chromosome 21q22 deletion: A specific chromosome change in a new bladder cancer subgroup. *Cancer Genet Cytogenet* 1989;38:127.
58. Messing EM, Clinical implications of the expression of epidermal growth factor receptors in human transitional cell carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:2530.
59. Neal DE, Sharples L, Smith K, et al: The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer. *Cancer* 1990;65:1619.
60. Steinbeck G, Plato N, Norell SE, et al: Urothelial cancer and some industry-related chemicals: An evaluation of the epidemiologic literature. *Am J Ind Med* 1990;17:371.
61. Silverman DT, Levin LL, Hoover RN, et al: Occupational risks of bladder cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1472-1480.
62. Burch JD, Rohan TE, Howe GE, et al: Risk of bladder cancer by source and type of tobacco exposure: A case control study. *Int J Cancer* 1989;44:622.
63. Hoffman D, Masuda Y, Wynder EL; Alpha-naphthylamine and betanaphthylamine in cigarette smoke. *Nature* 1969;221:254.
64. Piper JM, Tonascia J, Metanoski GM: Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* 1985;136:482.
65. Morrison AS: Advances in the etiology of urothelial cancer *Urol Clin North Am* 1984;11:557.
66. Kunter AF, Hartge P, Hoover RN, et al: Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1984;119:510.
67. El-Bokainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, Hussein MH. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer* 1981;48:2643-648.
68. Cohen SM, Garland EM, Sistemik. John M, et al: Acrolein initiates rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res* 1992; 52:3577.
69. Pedersen-Bjergaard J, Ersboll J, Hansen VL, et al: Carcinoma of the bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1988;318:1028.
70. Liou SH, Lung JC, Chen YS, et al: Increased chromosome-type chromosome aberration frequencies as biomarkers of cancer risk in a blackfoot endemic area. *Cancer Res* 1999; 59:1481.
71. Moore LE, Smith AH, Hopenhayn-Rich C, et al: Disease in bladder cell micronucleus prevalence after intervention to lower the concentration of arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:1051.
72. Buzzeo BD, Heisey DM, Messing EM: Bladder cancer and renal transplant recipients. *Urology* 1997;50:525.
73. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, et al: Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *N Engl J Med* 1999;346:1390.
74. Klemeny LA, Moret NC, Witjes JA, et al: Familial transitional cell carcinoma among the population of Iceland. *J Urol* 1997;157:1649.
75. Juan Rosai. Michael Houston ed. *Ackerman's Surgical Pathology. The urinary tract.* 9th ed. Mosby, 2004: 1327-1337.

76. Schreiner GF, Kissane JM. The urinary sistem. Kissane JM, ed. Anderson's pathology. 9th ed. St. Louis: Mosby. 1990; 804-870.
77. Stephenson WT, Holmes FF, Noble MS, Gerold B. Analysis of bladder carcinoma by subsite. Cystoscopic location may have prognostic value. *Cancer* 1990;66: 1630-1633.
78. Kakizoe T, Tobisu K, Takai K: Relationship between papillary and nodular transitional cell carcinoma of the human urinary bladder. *Cancer res* , 1988;48:2298-2303.
79. Christopher D.M. Fletcher ed.Diagnostic Histopathology of Tumors. Second ed. Churchill Livingstone, 2000,vol 1;520.
80. Aydın Ş. Mesane değişici epitel hücreli karsinomlarında Human korionik gonadotropin- $\beta$  ( $\beta$ hcg) ekspresyonunun tümör derecesi ile ilişkisi (Uzmanlık Tezi) Isparta, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,2003.
81. Victor E, Reuter, Myran R. Melamed.:The urothelial tract. Stephen S, Sternberg Ed. Diagnostic surgical pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott WW,1999; 1853- 1891.
82. Lopez-Beltran A, Martin J, Garcia J, Toro M (1988) Squamous and glandular differentiation in urothelial bladder carcinomas. Histopatholog, histochemistry and immunohistochemical expressions of carcinoembryonic antigen. *Histol Histopathol* 3:63-68.
83. Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Urinary bladder carcinoma with a neoplastic squamous component: a mapping study of 31 cases. *Histopathology*,1992; 21:135-141.
84. Kacar F, Selek E, Yenyol C, Çiçek S: Transizyonel Hücreli Mesane Karsinomlarında Skuamöz Diferansiyasyonun, Evre, Derece, DNA İçeriği ve Prognozla İlişkisi. *ADÜ Tıp Fak. Dergisi* 2001; 2 (1): 17-20.
85. Busch C, Ferran A: 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: 105-108.
86. Akalın T, Kandiloğlu G, Yılmaz F, Dünder M, Cüreklibatır İ, Nazlı O, Erhan Ö. Değişici Epitel Karsinomlarında Proliferatif İndeks Prognoz İlişkisi (Histolojik Derecelendirme, Mitotik İndeks, AgNOR ve PCNA). *Ege Tıp Dergisi* 1999; 38 (2): 95-99.
87. Carbin B.E, Ekman P, Gustafson H, Christensen N.J, Sandstedt B, Silfversward C: Grading of human urothelial carcinoma based on nuclear atypia and mitotic frequency. I. Histological description. *J Urol*, 1991; 145: 968-971.
88. Reuter VE, Epstein JI, Amin MB, Mostofi FK. The "WHO/ISUP Consensus classifications of urothelial (Transitional cell) neoplasms" continued discussion. *Hum. Pathol* 1999 Jul; 30 (7): 879-880.
89. Gönül İl, Poyraz A, Ünsal Ç, Acar C, Alkibay T. Comparison of 1998 WHO/ISUP and 1973 WHO Classifications for Interobserver Variability in Grading of Papillary Urothelial Neoplasms of the Bladder. *Urol Int* 2007;78:338–344.
90. Dalesio O, Schulman CC, Sylvester R, De Pauw M, Robinson M, Denis L, Smith P, Viggiano G: Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Urol* 1983; 129(4): 730-3.
91. El-Gabry E, Strup SE, Gomella LG: Superficial Bladder Cancer-Epidemiology, Diagnosis and Natural History Part I. *AUA UPDATE Series* 2000; P:146-151.

92. Heney NM: Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. *Urol Clin North Am* 1992; 19(3): 429-33.
93. Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Verbeek AL, Debruyne FM: Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol* 1993; 150(1): 60-4.
94. Prout GR Jr, Barton BA, Griffin PP, Friedell GH. Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. The National Bladder Cancer Group. *J Urol*, 1992; 148(5): 1413-9. 31.
95. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodriguez J: Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol* 2000; 163(1): 73-8.
96. Loening S, Narayana A, Yoder L, Slymen D, Weinstein S, Penick G, Culp D: Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer. *J Urol* 1980; 123(1): 29-31.
97. Mulders PF, Meyden AP, Doesburg WH, Oosterhof GO, Debruyne FM: Prognostic factors in pTa-pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. The Dutch South-Eastern Urological Collaborative Group. *Br J Urol* 1994; 73(4): 403-8.
98. Özen HA, Akdaş A, Alkıbay T, Altuğ U, Remzi D. Prognostic factors in superficial bladder cancer. *Int Urol Nephrol* 1986; 18(4): 417-20.
99. Flamm J: Tumor-associated tissue inflammatory reaction and eosinophilia in primary superficial bladder cancer. *Urology* 1992; 40(2): 180-5.
100. Loening S, Narayana A, Yoder L, Slymen D, Penick G, Culp D. Analysis of bladder tumor recurrence in 178 patients. *Urology* 1980; 16(2): 137-41.
101. Sobin DH, Witteking CH: *Classification of Malignant Tumours*, 6th ed. Wiley-Liss: New York, 2002.
102. Messing EM, Catalona W. *Urothelial tumors of the urinary tract; Campbell' s Urology*. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Ed) 7th ed. Philadelphia WB Saunders, 1998, S:2327-2410.
103. Heney NM, Nocks BN, Daly JJ, Prout GR Jr, Newall JB, Griffin PP, Perrone TL, Szyfelbein WA. Ta and T1 bladder cancer: location, recurrence and progression. *Br J Urol* 1982; 54(2): 152-7.
104. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol* 1995; 153(6): 1823-6; discussion 1826-7.
105. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann MD, Hawkins IR. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1983; 130(6): 1083-6.
106. Lapham RL, Grignon D, Ro JY. Pathologic prognostic parameters in bladder urothelial biopsy, transurethral resection, and cystectomy specimens. *Semin Diagn Pathol*, 1997; 14(2): 109-22.
107. Bell JT, Burney SW, Friedell GH. Blood vessel invasion in human bladder cancer. *J Urol* 1971, 105;675-678

108. Koss LG, Esperanza MT, Robbins MA. Mapping cancerous and precancerous bladder changes: A study of the urothelium in ten surgically removed bladders. *JAMA* 1974; 227:281.
109. Althausen AF, Prout GR Jr, Daly JJ. Noninvasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol* 1976; 116: 575.
110. Huben RP. Tumor markers in bladder cancer. *Urology* 1984; 23: 10.
111. Srinivas V, Khan SA, Hoisington S, Varma A, Gonder MJ. Relationship of blood groups and bladder cancer. *J Urol* 1986; 135(1): 50-2.
112. Pham HT, Soloway MS. High-risk superficial bladder cancer: intravesical therapy for T1 G3 transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Semin Urol Oncol* 1997; 15(3): 147-53.
113. Thompson RA Jr, Campbell EW Jr, Kramer HC, Jacobs SC, Naslund MJ. Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer. *J Urol* 1993; 149(5):1010-1.
114. Raitanen MP, Nieminen P, Tammela TL: Impact of tumour grade, stage, number and size, and smoking and sex, on survival in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1995; 76(4): 470-4.
115. Penbegül N. Mesanenin yüzeysel ürotelyal hücreli karsinomlarında p53, bcl-2 ve CD34 ekspresyonlarının tümör nüksü ile ilişkisi (Uzmanlık Tezi)Sağlık Bakanlığı, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2006.
116. Başar I, Ayhan A, Bircan K, Ergen A, Tasar C. Transferrin receptor activity as a marker in transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1991; 67(2): 165-8.
117. Stavropoulos NE, Ioachim-Velogianni E, Hastazeris K, Kitsiou E, Stefanaki S, Agnantis N. Growth fractions in bladder cancer defined by Ki67: association with cancer grade, category and recurrence rate of superficial lesions. *Br J Urol* 1993;72(5Pt 2):736-9.
118. al-Abadi H, Nagel R. Deoxyribonucleic acid content and survival rates of patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1994; 151(1): 37-42.
119. Lipponen PK, Nordling S, Eskelinen MJ, Jauhiainen K, Terho R, Harju E. Flow cytometry in comparison with mitotic index in predicting disease outcome in transitional-cell bladder cancer. *Int J Cancer* 1993; 53(1): 42-7.
120. Dalbagni G, Presti J, Reuter V, Fair WR, Cordon-Cardo C. Genetic alterations in bladder cancer. *Lancet* 1993; 342: 469-71.
121. Ishikawa J, Xu HJ, Hu SX, Yandell DW, Maeda S, Kamidono S, Benedict WF, Takahashi R. Inactivation of the retinoblastoma gene in human bladder and renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1991; 51: 5736-43.
122. Bocher BH, Cote RJ, Weidner N, Groshen S, Chen SC, Skinner DG, Nichols PW (1995). Angiogenesis in bladder cancer: relationship between microvessel density and tumor prognosis. *J Natl Cancer Inst* 87: 1603-1612.
123. Lianes P, Charytonowicz E, Cordon-Cardo C, Fradet Y, Grossman HB, Hemstreet GP et al. Biomarker study of primary nonmetastatic versus metastatic invasive bladder cancer. National Cancer Institute Bladder Tumor Marker Network. *Clin Cancer Res*, 1998; 4:1267-1271.

124. Edward M. Messing, MD, Urothelial tumors of the urinary tract In Campbell's Urology, 8th ed. 4th volume W.B. Saunders, USA 2002;2723-2784.
125. Chisholm GD, Hindmarsh JR, Howatson AG, et al: TNM (1978) in bladder cancer: Use and abuse. Br J Urol 1980;52:500-505.
126. Witjes JA: Superficial bladder cancer, including T1G3 disease. Eur Urol 1998; 34/2
127. Fitzpatrick J.M, Reda M: Bladder carcinoma in patients 40 years old or less. J Urol 1986; 135: 53-54.
128. Bostwick DG, Ramnanez D, Cherry L: Diagnosis and grading of bladder cancer and associated lesions. Urol Clin North America 26(3):493-507,1999.
129. Abel PD: Prognostic indices in transitional cell carcinoma of the bladder. Br J.Urol,1988; 62:103-109.
130. Gospodarowicz MK. Staging of bladder cancer. Semin Surg Oncol 10:51-59,1994.
131. Angulp JC, Lopez JI, Grignon DJ: Muscularis mucosa differentiates two populations with different prognosis in stage T1 bladder cancer. Urology, 1995; 45:47-53.
132. Brauers A, Buettner R, Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? J Urol 2001;165:808-10.
133. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, Spiegelhalder P, Ackermann R, Vogeli TA. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. J Urol 2003;170:433-437.
134. Klan R, Loy V, Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1991;146:316-8.
135. Miladi M, Peromaure M, Zerbib M, Saighi D, Debre B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours.Eur Urol2003;43:241-5.
136. Filbeck T, Roessler W, Knuechel R, Straub M, Kiel HJ, Wieland WF. 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy applied at secondary transurethral resection after conventional resection of primary superficial bladder tumors. Urology 1999;53:77-81.
137. Riedl CR, Daniltchenk OD, Koenig F, Simak P, Loening SA, Plueger H. Fluorescence endoscopy with 5-aminolevulinic acid reduces early recurrence rate in superficial bladder cancer. J Urol 2001;165:1121-3.
138. Lachand AT, Texier J, Texier P. Surveillance and prognosis of "Ta" superficial tumors of the bladder. Homogeneous series of 138 cases followed for 1 to 18 years. Prog Urol 2001;11:466-71.
139. Lachand AT, Texier J, Texier P. Surveillance and prognosis of "T1" superficial tumors of the bladder. Homogeneous series of 88 cases followed for 1 to 22 years. Prog Urol 2001;11:472-7.
140. Hatipoğlu NK. pT1 mesane tümörlerinde tekrarlanan transüretaral rezeksiyonun değeri (Uzmanlık Tezi). İstanbul. SB. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2007.
141. Carbin BE, Ekman P, Gustafson H, Christensen Nj, Sandstedt B, Silfversward C. Grading of human urothelial carcinoma based on nuclear atypia and mitotic frequency: Histological description. J Urol,1991; 145:968-971.

142. Jakse G, Loidl W, Seeber G, Hofstadter F. Stage 1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: an unfavourable tumor. *J Urol*,1987;137:39-44.
143. Jordan AM, Weingarten J, Murphy WM. Transitional cell neoplasms of the urinary bladder: can biologic potential be predicted from histologic grading? *Cancer*,1987; 60:2766-2774.
144. Lipponen PK, Eskelinen MJ, Jauhiainen K, Harju E, Terho R, Haapasalo H. Prognostic factors in nodular transitional cell bladder tumors. *Scand J Urol Nephrol*,1993;27:205-210.
145. Murphy WM: ASCP survey on anatomic pathology examination of the urinary bladder. *Am J Clin Pathol*, 1994; 102:715-723.
146. Pauwels RPE, Schapers RFM, Smeets AWGB, Debruyne FM, Geraedts JP. Grading in superficial bladder cancer. Morphological criteria. *Br J Urol*,1988; 61:129-134.
147. Takashi M, Sakata T, Murase T, Hamajima N, Miyake K. Grade 3 bladder cancer with lamina propria invasion-pT1:characteristics of tumor and clinical course. *Nagoya J Med Sci*,1991; 53:1-8.
148. Robertson AJ, Swanson Beck J, Burnett RA. Observer variability in histopathological reporting of transitional cell carcinoma and epithelial dysplasia in bladders. *J Clin Pathol*,1990; 43:17-21.
149. Bergkvist A, Ljungqvist A, Moberger G. Classification of bladder tumours based on the cellular pattern. Preliminary report of a clinical-pathological study of 300 cases with a minimum follow-up of eight years. *Acta Chir Scand*,1965;130:371-378.
150. Malmström PU, Busch C, Norlen BJ: Recurrence, progression and survival in bladder cancer. Aretrospective analysis of 232 patients with a greater than or equal to 5-year follow up. *Scand J Urol Nephrol*,1987; 21:185-189.
151. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, et al. Mutation in the p53 suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4855– 4878.
152. Berns A: Is p53 the only real tumor suppressor gene? *Current Biol* 1994; 4: 115–119.
153. Baker SJ, Markowitz S, Earon ER, Willson JKV, Vogelstein B. Supression of human colorectal carcinoma cell growth by wild type p53. *Science*,1990; 249:912-915.
154. Bennet WP, Hollstein MC, He A, Zsu SM, Resau JH, Trump BF, Metcalf RA, Welsh JA, Midgley C, Lane DP, Harris CC. Archival analysis of p53 genetic and protein alterations in Chinese esophageal cancer. *Oncogene* 6:1991; 1779-1784.
155. Rodrigues NR, Rowan A, Smith MEF, Kerr IB, Bodmer WF, Cannon JV, Lane DP. p53 mutations in colorectal cancer *Proc Nat Acad Sci* 87: 1990;7555-7559.
156. Sidransky D, Von Eschenbach A, Tsai YC. Identification of p53 gene mutations in bladder cancer and urine samples. *Science*;1991; 25:705-709.
157. Gonzalez S, Aubert S, Kerdraon O, Haddad O, Fantoni JC, Biserte J, and Leroy X. Prognostic Value of Combined p53 and Survivin in pT1G3 Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Am J Clin Pathol* 2008;129:232-237.
158. Salinas-Sánchez AS, Atienzar-Tobarra M, Lorenzo-Romero JG, Sánchez-Sánchez F, Giménez-Bachs JM, Donate-Moreno MJ et al. Sensitivity and Specificity of P53 Protein

Detection by Immunohistochemistry in Patients with Urothelial Bladder Carcinoma *Urol Int* 2007;79:321–327.

159. Lorenzo Romero JG, Salinas Sánchez AS, Giménez Bachs JM, et al. Prognostic implications of p53 gene mutation in bladder tumors. *J Urol* 2003; 169: 492–499.

160. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 1259–1262.

161. Bergh J, Norberg T, Sjogren S, et al. Complete sequencing of the p53 gene provides prognostic information in breast cancer patients, particularly in relation to adjuvant systemic therapy and radiotherapy. *Nat Med* 1995; 1:1029–1034.

162. Lipponen PK. Overexpression of p53 nuclear oncoprotein in transitional-cell bladder cancer and its prognostic value. *Int J Cancer*, 1993; 53:365-370.

163. Hitchings AW, Kumar M, Jordan S, et al. Prediction of progression in pTa and pT1 bladder carcinomas with p53, p16 and pRb. *Br J Cancer*. 2004;2:552-557.

164. Grossman HB, Liebert M, Antelo M, et al. p53 and RB expression predict progression in T1 bladder cancer. *Clin Cancer Res*. 1998;4:829-834.

165. Vet JAM, Binguier PP, Poddighe PJ, Karthaus HFM, Debruyne FMJ, Schalken JA: p53 mutations have no additional prognostic value over stage in bladder cancer. *Br J Cancer*; 1994; 70:496-500.

166. E. Compe´ rat, P. Camparo, R. Haus, E. Chartier-Kastler, S. Bart, A. Delcourt, A. Houlgatte, R. Franc, ois, F. Capron, A. Vieillefond, Immunohistochemical expression of p63, p53 and MIB-1 in urinary bladder carcinoma. A tissue microarray study of 158 cases, *Virchows Arch*. 448, 2006; 319-324.

167. Bartek J, Bartkova J, Vojtesek B, Staskova Z, Lukas J, Rejthar A, Kovarik J, Midgley CA, Gannon JV, Lane DP: Aberrant expression of the p53 oncoprotein is a common feature of a wide spectrum of human malignancies. *Oncogene* 6:1991;1699-1703.

168. Soini Y, Turpeenniemi-Hujanen D, Kamel D: p53 immunohistochemistry in transitional cell carcinoma and dysplasia of the urinary bladder correlates with disease progression. *Br J cancer* 68:1993,1029-1034.

169. Lloyd RV, Erickson LA, Jin L et al. p27kip1: A multifunctional cyclin-dependent kinase inhibitor with prognostic significance in human cancers. *Am. J. Pathol.* 1999; 154: 313–23.

170. Kim WY, Sharpless NE. The regulation of INK4/ARF in cancer and aging. *Cell* 2006; 127: 265-75.

171. Xiong Y, Zhang H, Beach D. D type cyclins associate with multiple protein kinases and the DNA replication and repair factor PCNA. *Cell* 1992; 71: 505-14.

172. Korkolopoulou P, Christodoulou P, Konstantinidou AE et al. Cell cycle regulators in bladder cancer: A multivariate survival study with emphasis on p27kip1. *Hum. Pathol.* 2000; 31: 751-60.

173. Liukkonen T, Lipponen P, Raitanen M et al. for the Finnbladder Group. Evaluation of p21WAF1/CIP1 and cyclin D1 expression in the progression of superficial bladder cancer. *Urol. Res.* 2000; 28: 285-92.

174. Masuda M, Takano Y, Iki M et al. Cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 expression in transitional cell carcinoma of renal pelvis and ureter. *Cancer Lett.* 2000; 150: 183–9.

175. Ting-Ying Fu, Ming-Shium Tu, Hui-Hwa Tseng and Jyh-Seng Wang. Overexpression of p27kip1 in urinary bladder urothelial Carcinoma. *International Journal of Urology* (2007) 14, 1084-1087.
176. Doganay L, Altaner S, Bilgi S, Kaya E, Ekuklu G, Kutlu K. Expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in transitional cell bladder cancers: Is it a good predictor for tumor behavior? *Int. Urol. Nephrol.* 2003; 35: 181-8.
177. Hall PA, Levison DA. Review: Assessment of cell proliferation in histological material. *J. Clin. Pathol.* 1990; 43: 184–92.
178. Hunter T, Pines J. Cyclins and cancer. II: Cyclin D and CDK inhibitors come of age. *Cell* 1994; 79: 73–582.
179. Xie OX, Lin XC, Zhang MF, Han CX, Guo YH. Expression of IGF-1 and IGF-1R in bladder cancer. *Ai Zheng.*2004 Jun;23(6):707-9.
180. Wülfing C, von Straunsee D, Bierer S, Bögemann M, Hertle L, Eltze E. Expression of Her2/neu in locally advanced bladder cancer: implication for a molecular targeted therapy. *Aktuelle Urol.*2005 Sep;36(5):423-9.
181. Korkolopoulou P, Christodoulou P, Kapralos P, Exarchakos M, Bisbiroula A, Hadjiyannakis M et al. The role of p53, MDM-2 and c-erbB-2 oncoproteins, epidermal growth factor receptor and proliferation marker in the prognosis of urinary bladder cancer. *Pathol Res Pract.*1997;193:767-775.
182. Lonn U, Lonn S, Friberg S, Nilsson B, Silfverdsward C, Stenkvis B. Prognostic value of amplification of c-erbB-2 in bladder carcinoma. *Clin Cancer Res* 1: 1995;1189-1194.
183. Moriyama M, Akiyama T, Yamamoto T, Kavamoto T, Kato T, Sato K et al (1991) Expression of c-erbB-2 gene product in urinary bladder cancer. *J Urol* 145:423-427.
184. Sato D, Moriyama M, Mori S, Saito M, Watanuki T, Terada K et al. An immunohistological evaluation of c-erbB-2 gene product in patients with urinary bladder carcinoma. *Cancer*,1992; 70:2493-2498.
185. Lipponen P. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in transitional cell bladder cancer. *Eur J Cancer* 29A:1993;749-753.
186. Mellon JK, Lunec J, Wright C, Horne CH, Kelly P, Neal DE. C-erbB-2 in bladder cancer: molecular biology, correlation with epidermal growth factor receptors and prognostic value. *J Urol*,1996; 155:321-326.
187. Underwood M, Bartlett J, Reeves J, Gardiner DS, Scott R, Cooke T. C-erbB-2 gene amplification: a molecular marker in recurrent bladder tumors? *Cancer Res*,1995; 55: 2422-2430.
188. Li F, Ling X. Survivin study: an update of “what is the next wave”? *J Cell Physiol.* 2006;208:476-486.
189. Swana HS, Grossman D, Anthony JN, Weiss RM, Altieri DC. Tumor content of the antiapoptosis molecule survivin and recurrence of bladder cancer. *N Engl J Med.* 1999;341:452-453.
190. Ying-bei Chen, Jiangling J. Tu, Jean Kao, Xi K. Zhou, Yao-Tseng Chen,.Survivin as a Useful Adjunct Marker for the Grading of Papillary Urothelial Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med-Vol* 132, February 2008;224-231.

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Lema Tavlı, Prof. Dr. Salim Güngör, Prof. Dr. M.Cihat Avunduk, Prof.Dr. Osman Yılmaz, Yrd. Doç. Dr.Hatice Toy ve sabrını, zamanını esirgemeyen tez hocam Yrd. Doç. Dr. H. Hasan Esen' e, çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm patoloji laboratuvarı çalışanlarına, ayrıca istatistik çalışmalarındaki katkılarından dolayı Dr. Mehmet Uyar' a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.*

*Bu günlere gelmemde en büyük emeğin sahibi sevgili annem ve babama, her zaman destekçim olan değerli eşime ve fedakârlıklarından dolayı canım kızıma en içten duygularıyla teşekkür ederim...*