

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ÜROTELYAL KARSİNOMLAR VE ÇEVRE NON TÜMÖRAL MUKOZALARINDA
CD133, CD44, COX2' NİN İMMUNHİSTOKİMYASAL ANALİZİ VE NON
TÜMÖRAL MUKOZALARIN MALİGNİTE POTANSİYELİNİN BELİRLENMESİ

DR. HATİCE BEYZA KARAKAYA

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2023

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ÜROTELYAL KARSİNOMLAR VE ÇEVRE NON TÜMÖRAL MUKOZALARINDA
CD133, CD44, COX2' NİN İMMUNHİSTOKİMYASAL ANALİZİ VE NON
TÜMÖRAL MUKOZALARIN MALİGNİTE POTANSİYELİNİN BELİRLENMESİ

DR. HATİCE BEYZA KARAKAYA

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2023

DANIŞMAN

PROF. DR. MUSTAFA CİHAT AVUNDUK

KONYA-2023

NOT: Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü fonunca 221518013 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve destek olan tez danışmanım ve Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. M. Cihat Avunduk başta olmak üzere, hekimlik hayatıma değer katan, patoloji eğitimimde büyük katkısı olan sayın hocalarım Prof. Dr. Salim Güngör, Prof. Dr. Lema Tavlı, Prof. Dr. H. Hasan Esen, Doç. Dr. Pembe Oltulu, Doç. Dr. Sıdıka Fındık ve Dr. Öğ. Üy. Fahriye Kılınç'a,

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum, sayelerinde her gün işe keyifle geldiğim, desteklerini ve yardımlarını hep yanımda hissettiğim pek kıymetli asistan arkadaşlarıma ve tüm Meram Tıp Patoloji ailesine,

Benden desteklerini esirgemeyen, sayelerinde gözümün arkada kalmadığı kayınvalidem ve kayınpederim Münire- Ali Karakaya'ya

Bu mesleğe başlamamda ve bugünlere gelmemde bana hep ilham olan, yüzümü her zaman güldüren canım halam Uzm. Dr. Kezban Arbağ'a

Ömür boyu destekçim olan, beni sevgi, merhamet ve pek çok fedakarlıkla bugünlere getiren, sırtımı her daim yasladığım, haklarını ödeyemeyeceğim, çok kıymetli canım annem ve babam Fatma ve Musa Kaya'ya,

Her türlü sıkıntıda destekçilerim olan, stresimi çeken canım kardeşlerim Nurullah ve Şeyda Kaya'ya,

Hayatıma ortak olduğu günden bu yana yanımda olan, sevgisini ve sabrını hiç esirgemeyen hayatımın en büyük şansı, yol arkadaşım, kıymetli eşim Dr. Zübeyir Karakaya'ya

Ve bu süreçte en büyük sabrı gösteren, göz aydınlığım, hayatımın en büyük ve en güzel neşesi, canım kızım Zeynep Karakaya'ya

Sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Ürotelyal Karsinomlar ve Çevre Non Tümöral Mukozalarında CD133, CD44, COX2' nin İmmünohistokimyasal Analizi ve Non Tümöral Mukozaların Malignite Potansiyelinin Belirlenmesi

DR. Hatice Beyza KARAKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ/ Konya,2023

Mesane kanseri dünyada en sık görülen 10. kanser türü olup kansere bağlı ölümler arasında 13. sırada yer almaktadır. Yüksek nüks riski mevcudiyeti dolayısıyla ve yaşam boyu takip gerektimesi diğer tümörlere nazaran tedavi maliyetlerini artırmaktadır. Son zamanlarda kanser kök hücreleri ile yapılan çalışmalar kök hücrelerin prognoz, nüks ve tedaviye cevapta kuvvetli ilişkinin olduğunu göstermiştir. Organizmada kanser kök hücrelerine dönüşüm, doku rejenerasyonu esnasında, toksinlere, enfeksiyonlara, radyasyona veya mutasyonlara neden olan metabolik etkilere cevap olarak başlayabilir veya hızlanabilir. CD133, CD44 kanser kök hücreleri içerisinde tanımlanan önemli belirteçlerdir. COX-2 inflamasyonla PGE2 aracılı kök hücrelerini aktive edebilir. Çalışmamızda Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında ürotelyal karsinom (ÜK) ve kronik sistit (KS) tanısı almış olgular yeniden değerlendirildi. Olgulara immünohistokimyasal olarak CD133, CD44, COX-2 boyaları uygulandı. Elde edilen veriler klinikopatolojik parametrelerle istatistiksel olarak karşılaştırıldı. CD133 boyaması ile papiller ürotelyal karsinom (PÜK) olgularında tümör içermeyen komşu mukozada, tümör alanına göre istatistiksel olarak anlamlı pozitif ekspresyon saptandı ($p=0,020$). 60 yaş ve üzeri olguların tümöral alanlarında CD133 negatif ekspresyon oranı 60 yaşın altındaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,021$). Yüksek dereceli tümörlerde CD133 boyanma şiddetinin güçlü olması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,028$). CD44 ile PÜK ve KÜK olgularında tümör içermeyen komşu mukozalarda, tümöral alana göre istatistiksel olarak anlamlı pozitif ekspresyon saptandı ($p<0,001$, $p=0,037$). Yüksek dereceli tümörlerde ve lenf nodu metastazı olan olgularda CD44 boyanma şiddetinin güçlü olması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,035$, $p=0,015$). Kronik sistit tanılı olgularda ise ürotelyal karsinomların normal komşu mukozalarına göre COX-2 boyanma şiddeti ve nihai ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi ($p=0,003$). PÜK tanılı olguların normal mukozalarında COX-2 ekspresyon oranı KÜK tanılı olguların tümör içermeyen mukozaları ve kronik sistit tanılı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,001$). KÜK tanılı

olguların tümöral alanında PÜK olgularının tümöral alanına göre COX-2 boyana şiddetinin güçlü olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,028$). Yüksek dereceli tümörlerde COX-2 boyanma şiddetinin güçlü olması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,027$). Bütün bu veriler eşliğinde CD133, CD44, COX-2 moleküllerinin kötü prognozla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Kanser kök hücre, CD133, CD44, COX-2, Ürotelyal Karsinom, Ürotelyal Mukoza

SUMMARY

Immunohistochemical Analysis of CD133, CD44, COX2 in Urothelial Carcinomas and Surrounding Non-Tumoral Mucosa and Determination of Malignant Potential of Non-Tumoral Mucosa

Bladder cancer is the 10th most common cancer in the world and is the 13th among cancer-related deaths. Due to the high risk of recurrence and the need for lifelong follow-up, treatment costs increase compared to other tumors. Recent studies with cancer stem cells have shown that stem cells have a strong relationship with prognosis, recurrence and response to treatment. Transformation into cancer stem cells in the organism may begin or accelerate during tissue regeneration in response to toxins, infections, radiation or metabolic effects that cause mutations. CD133 and CD44 are important markers identified in the subpopulation of cancer stem cells. COX-2 can activate PGE-2 mediated stem cells with inflammation. In our study, cases diagnosed with UC and CS in the Pathology Department of Meram Faculty of Medicine were evaluated. Immunohistochemical CD133, CD44, COX-2 stains were applied to the cases and the data were statistically compared with clinicopathological parameters. Statistically significant positive expression was found in the adjacent mucosa without tumor in CD133 and PUC cases compared to the tumor ($p=0.020$). CD133 negative expression rate in tumoral areas of patients aged 60 years and older was found to be statistically significantly higher than those under 60 years of age ($p=0.021$). The strength of CD133 staining in high-grade tumors was found to be statistically significantly higher ($p=0.028$). Statistically significant positive expression was found in the adjacent mucosa without tumor in CD44 and PUC and CUC cases ($p<0.001$, $p=0.037$). In high-grade tumors and in cases with lymph node metastasis, the intensity of CD44 staining was found to be statistically significantly higher ($p=0.035$, $p=0.015$). In cases with chronic cystitis, the intensity and final expression of COX-2 staining were found to be statistically significantly higher than the normal adjacent mucosa of urothelial carcinomas ($p=0.003$). The rate of COX-2 expression in the normal mucosa of patients with PUC was found to be statistically significantly lower than the mucosa of patients with CUC without tumor and those with chronic cystitis ($p<0.001$). The strong expression of COX-2 was found to be statistically

significantly higher in the tumoral area of the patients with CUC compared to the tumoral area of the PUC patients ($p=0.028$). We found that the intensity of COX-2 staining was strong in high-grade tumors and statistically significantly higher ($p= 0.027$). We think that CD133, CD44, COX-2 molecules may be associated with poor prognosis.

Key words: Cancer stem cell, CD133, CD44, COX-2, Urothelial Carcinoma, Urothelial Mucosa

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mesane Embriyolojisi.....	3
2.2 Mesane Anatomisi	4
2.3 Mesane Histolojisi	6
2.4 Mesane Tümörleri	7
2.4.1 Epidemiyoloji	7
2.4.2 Etiyoloji.....	8
2.4.3 Risk faktörleri.....	8
2.4.4 Klinik.....	9
2.4.5 Moleküler ve Genetik Özellikler	10
2.4.6 Mesane Tümörlerinin Sınıflaması.....	11
2.4.6.1 Noninvaziv Ürotelyal Neoplaziler	13
2.4.6.2 İnvaziv Ürotelyal Karsinom.....	16
2.4.7 Ürotelyal Karsinomların Evrelemesi	21
2.4.8 Prognostik Faktörler:	24
2.4.9: Kanser Kök Hücreleri	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Olguların Belirlenmesi ve Hazırlanması	32
3.2. İmmunhistokimyasal İnceleme:	33
3.3 Etik Kurul Onayı	39
3.4 İstatiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
KAYNAKLAR	63

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2. 1: Dünya Sağlık Örgütü Üriner Sistem Sınıflaması(2022).....	12
Tablo 2. 2: Mesane ürotelyal karsinomlarının TNM evrelemesi, T-primer tümör evrelemesi	22
Tablo 2. 3: Mesane ürotelyal karsinomlarının TNM evrelemesi, N-bölgesel lenf düğümleri	23
Tablo 2. 4: Mesane ürotelyal karsinomlarının TNM evrelemesi, M-uzak metastaz ...	23
Tablo 2. 5: Mesane ürotelyal karsinomlarının evre gruplaması	23
Tablo 3. 1: CD133, CD44, COX-2 immunhistokimyasal boya özellikleri.....	33
Tablo 3. 2: İmmunhistokimyasal CD133, CD44, COX-2 için boyanma şiddetinin değerlendirilmesi.....	34
Tablo 3. 3: İmmunhistokimyasal CD133, CD44 için boyanma yaygınlığının değerlendirilmesi.....	34
Tablo 3. 4: : İmmunhistokimyasal COX-2 için boyanma yaygınlığının değerlendirilmesi	35
Tablo 3. 5: İmmunhistokimyasal COX-2 için nihai puan değerlendirmesi.	35
Tablo 4. 1:Olgu Gruplarının Yaş ve Cinsiyet Yönünden Karşılaştırılması	40
Tablo 4. 2: PÜK ve KÜK Tanılı Olguların Grade, İnvazyon, LN metastazı ve Evre Yönünden Karşılaştırılması.....	41
Tablo 4. 3: PÜK ve KÜK Tanılı Olguların CD133, CD44 ve COX-2 ile Tümör Boyanma Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	42
Tablo 4. 4:PÜK, KÜK Tanılı Olguların komşu nontümöral mukozalarında ve KS mukozalarında CD133, CD44 ve COX-2 Boyanma Özelliklerinin Karşılaştırılması..	43
Tablo 4. 5:PÜK, KÜK ve KS Tanılı Olguların CD133, CD44 ve COX-2 Boyanma Toplam Puanlarının Karşılaştırılması	44
Tablo 4. 6: Ürotelyal Karsinomlarda İmmunhistokimyasal CD 133 Boyanma Şiddeti ve Yaygınlığının Yaş, Cinsiyet, Grade, LN metastazı ve Evre Yönünden Karşılaştırılması.....	45
Tablo 4. 7:Ürotelyal Karsinomlarda İmmunhistokimyasal CD 133 Nihai Boyanma Durumunun Yaş, Cinsiyet, Grade, LN metastazı ve Evre Yönünden Karşılaştırılması	46

Tablo 4. 8: Ürotelyal Karsinomlarda İmmunhistokimyasal CD 44 Boyanma Şiddeti ve Yaygınlığının Yaş, Cinsiyet, Grade, LN metastazı ve Evre Yönünden Karşılaştırılması.....	47
Tablo 4. 9: Ürotelyal Karsinomlarda İmmunhistokimyasal CD 44 Nihai Boyanma Durumunun Yaş, Cinsiyet, Grade, LN metastazı ve Evre Yönünden Karşılaştırılması	48
Tablo 4. 10:Ürotelyal Karsinomlarda İmmunhistokimyasal COX-2 Boyanma Şiddeti ve Yaygınlığının Yaş, Cinsiyet, Grade, LN metastazı ve Evre Yönünden Karşılaştırılması.....	49
Tablo 4. 11: Ürotelyal Karsinomlarda İmmunhistokimyasal COX-2 Nihai Boyanma Durumunun Yaş, Cinsiyet, Grade, LN metastazı ve Evre Yönünden Karşılaştırılması	50
Tablo 4. 12: PÜK ve ÜK Tanılı Olguların CD133, CD44 ve COX-2 Tümör ve Normal Boyanma Toplam Puanlarının Karşılaştırılması.....	51
Tablo 4. 13: CD133, CD44 ve COX-2 Tümör ve Komşu Normal Mukozalarda Final Skorla Arasındaki İlişki.....	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1: Ürogenital septum tarafından kloakanın bölümlenmesini gösteren diyagram.....	3
Şekil 2. 2: Erkek genitoüriner traktın pelvik kemikler ile ilişkisi	5
Şekil 2. 3: Normal ürotelyum şematizasyonu.....	7
Şekil 2. 4: Noninvaziv düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom.....	14
Şekil 2. 5: Noninvaziv yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom	15
Şekil 2. 6: (A): Yüksek dereceli ürotelyal karsinom ; (B): Perivezikal yağlı doku invazyonu; (C): Muskularis propria invazyonu.	16
Şekil 2. 7: Tümör mikroçevresi; tümör hücreleri, KKH' ler, immün sistem hücreleri ve sitokinler gibi faktörleride içeren heterojen hücre popülasyonundan oluşur	26
Şekil 2. 8: Kanser kök hücre plastisite modeli.	27
Şekil 2. 9: Kanser kök hücrelerinin kökenine ilişkin bir şematizasyon. Kök hücreler, progenitör hücreler veya farklılaşmış hücrelerdeki mutasyonlar, kanser kök hücrelerine yol açabilir.	28
Şekil 2. 10: Kanser kök hücrelerini (KKH'ler) hedefleyen stratejilerin kanser tedavisinin etkinliği üzerindeki potansiyel etkisi.	29
Şekil 2. 11: COX-2 ekspresyonunun tedaviye dirençte rolü	31
Şekil 3. 1: İmmunhistokimyasal CD133 boyanma şiddeti; (A): Boyanma yok, (B): Zayıf boyanma (1); (C): Orta boyanma (2); (D): Güçlü boyanma (3).....	36
Şekil 3. 2: İmmunhistokimyasal CD44 boyanma şiddeti; (A): Boyanma yok (0); (B): Zayıf boyanma (1); (C): Orta boyanma (2); (D): Güçlü boyanma (3)	37
Şekil 3. 3: İmmunhistokimyasal COX-2 boyanma şiddeeti; (A): Boyanma yok (0); (B): Zayıf boyanma (1); (C): Orta boyanma (2); (D): Güçlü boyanma (3)	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BCG: Bacillus Calmette-Guérin

BMI: Body Mass Index

CDKN2A: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A

KIS: Karsinoma İn Situ

COX-2: Siklooksijenaz 2

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EDTA: Etilen Diamin Tetraasetik Asit

EMT: Epitelyalden Mezenkimal Transizyon

FGFR3: Fibroblast Büyüme Faktör Reseptör 3

GCO: The Global Cancer Observatory

GSTM1: Glutatyon S-transferazın

H&E: Hematoksilen-Eozin

IARC: The International Agency for Research on Cancer

IGF-1: İnsulin Like Growth Factor-1

KİOMK: Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri

KKH: Kanser Kök Hücre

KLF4: Krüppel-like factor 4

KS: Kronik Sistit

KÜK: Konvansiyonel Ürotelyal Karsinom

LELC: Lenfoepitelyoma Benzeri Ürotelyal Karsinom

LN: Lenf Nodu

MMP: Matriks Metalloproteinazlar

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSH2: MutS homolog 2

NAT2: N-asetiltransferaz 2

PGE2: Prostaglandin E2

PTEN: Fosfataz ve Tensin Homologu

PUNLMP: Malignite Potansiyeli Düşük Papiller Ürotelyal Neoplazi

PÜK: Papiller Ürotelyal Karsinom

Ras-MAPK: mitojenle aktive olan protein kinaz

Rb: Retinoblastoma

SCC: Skuamoz Hücreli Karsinom

TGF: Trofoblastik Büyüme Faktörü

TIMP: Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri

TME: Tümör Mikroçevresi

TNM: Tümör, Lenf nodu, Metastaz

TSP- 1: Trisodium Phosphate-1

TUR: Transüretal rezeksiyon

ÜK: Ürotelyal karsinom

VEGF: Vasculer Endothelial Growth Factor

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri The International Agency for Research on Cancer (IARC)' nin parçası olan The Global Cancer Observatory (GCO)' nin verilerine göre 2020 yılında dünya çapında en yaygın 10. kanser olup kansere bağlı ölümler arasında 13. Sırada yer almaktadır (<https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>). Ürotelyal karsinom ise mesane kanserlerinin en sık görülen tipidir (Xu et al., 2022) .

Kadınlara kıyasla erkeklerde mesane kanseri insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir fakat kadınlarda prognozu daha kötü seyretmektedir (Horstmann et al., 2008). Yaş, coğrafya, sigara içimi risk faktörlerinden olup en önemli semptomu mikroskobik veya gros hematürüdür. Ürotelyal karsinom vakalarının %75' i tanı anında mukozaya sınırlıdır. Non invaziv ürotelyal karsinomların tedavisi transüretral rezeksiyon (TUR) ve seçilmiş hastalarda ek olarak intravezikal tedaviler iken kasa invaziv ürotelyal karsinomlarda radikal sistektomidir (Dobruch et al., 2021).

Kanser tedavisinde son zamanlarda önemli gelişmeler olmuştur ancak mesane karsinomunun agresif davranışı ve yüksek nüks oranlarıyla seyretmesi nedeniyle hala önemli problem oluşturmaktadır.

Kanser kök hücreleri, tümörün ortaya çıkması, ilerlemesi, metastatik potansiyeli ve tedaviye direnç ile ilişkilendirilmiştir (Wasfy &El-Guindy, 2017). Kanser kök hücreleri sebebiyle meydana gelen direncin ortadan kaldırılarak kanserin tedavi edilmesini hedefleyen çalışmalar giderek artmaktadır. Embriyonik ve tümorojenik yolların birbiriyle bağlantılarının keşfedilmesiyle kanser tedavilerinde tedaviye yardımcı yeni hedef moleküller ortaya çıkmıştır. Bu iki yolak hücreleri arasındaki ortak sinyal yollarına ait inhibisyonların tanımlanmasıyla kanser tedavisi için olumlu ilerlemeler yaşanması beklenmektedir (Ayla et al., 2013).

CD133 (prominin-1), transmembran glikoprotein ailesinin bir üyesidir ve ilk zamanlarda insan hematopoietik progenitör hücreleri seçmek için spesifik bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Daha sonra, “kanser kök hücreleri” (KKH) olarak adlandırılan spesifik hücre alt popülasyonunu tanımlamak için önemli bir belirteç olarak kabul edilmiştir. Birçok çalışma, CD133(+) hücrelerin rejenerasyon, diferansiasyon, yüksek proliferasyon gibi özelliklere sahip olduğunu ve ayrıca ksenograftlarda tümör oluşturabildiklerini göstermiştir (Irollo& Pirozzi, 2013). CD133'ün, kanser hastalarında

agresif davranışı ve kötü prognozu öngörmek için bir belirteç olabileceği de bildirilmiştir (Safiyeva et al., 2021) .

CD44 diferansiyasyon, adhesyon, migrasyon gibi hücrenin yaşamını devam ettirebilmesini sağlayan pekçok süreçte görev alan, glikoprotein yapıda bir hücre yüzey reseptörüdür. CD44, aynı zamanda, mesane karsinomu da dahil olmak üzere çeşitli tümör tiplerinde kanser kök hücreleri ile ilişkili bir hücre yüzeyi belirteci olarak tanımlanmıştır.

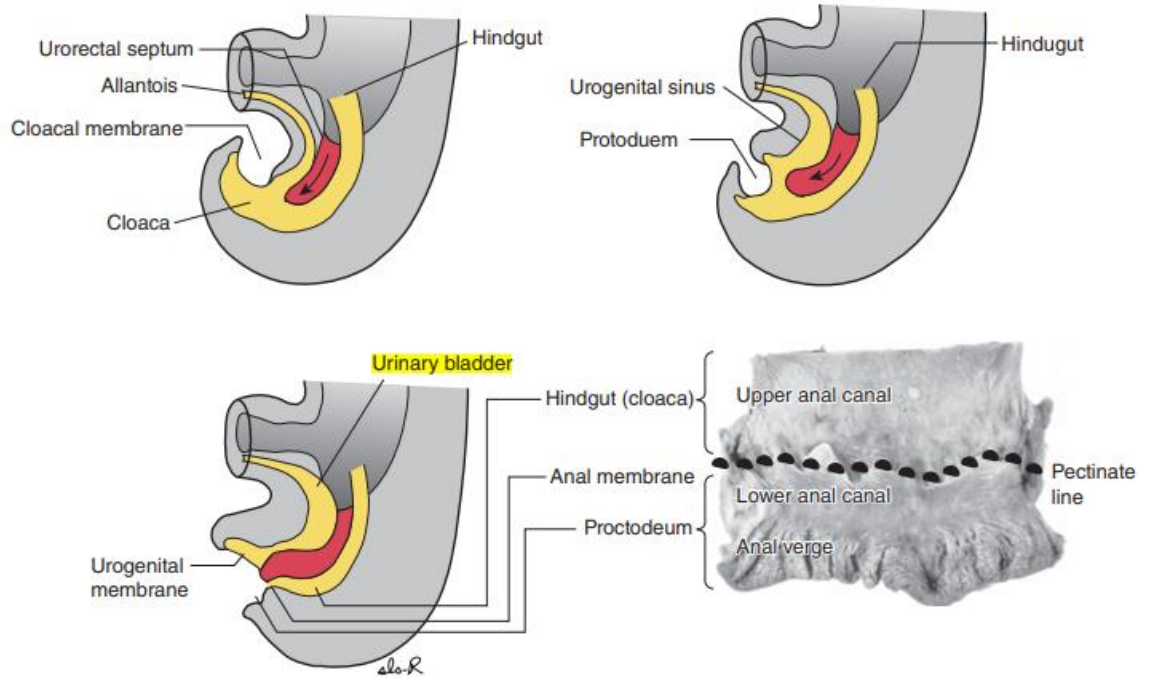
COX2, tümör hücreleri, inflamatuvar hücrelerde eksprese edilen bir siklo-oksijenaz enzimidir. Enflamasyon, siklooksijenaz-2 (COX2) ekspresyonunun aracılık ettiği prostaglandin E2 üretimi ile kök hücreleri aktive edebilir. Son çalışmalarda, kök hücrelerin inflamasyonla ilişkili karsinogenezde rol oynadığını gösteren deliller mevcuttur. COX2' nin, mesane karsinogenezinde inflamasyon aracılı kök hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında rol oynadığı düşünülmektedir ve yapılan bazı çalışmalarda invazyon, nüks ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (El-Anwaret al.,2016; Agrawal et al., 2018).

Bu çalışmayla ürotelyal karsinom ve tümöre komşu non tümöral alanlarında CD44, CD133, COX-2 nin immunhistokimyasal analizi ve non tümöral alanların malignite potansiyelini irdelemeyi, klinikopatolojik verilerle korelasyonunu araştırmayı, kanser kök hücre hedefli tedaviler için ilerde yapılabilecek çalışmalara bir basamak oluşturmayı ve ürotelyal karsinomlarda takip ile tedavi için literatüre katkı sağlamayı amaçlıyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane Embriolojisi

Mesanenin gelişimi 4. haftada başlar. Ürogenital septum kloakayı, önde ürogenital sinüs arkada rektum olmak üzere iki kısma ayırır. Ürogenital sinüs büyümeye devam ederek mesaneyi oluşturur ve alt ucu ise üretrayı oluşturur. Mezonefrik kanal kloaka ile birleştiğinde, kanalın bir kısmı mesanenin arka duvarına dahil olmaktadır. Üreter tomurcuğu mezonefrik kanalın bir uzantısı olmasına rağmen, mesaneye ayrı bir açıklığı vardır. Böbrekler yukarı çıktıkça, üreterler uzar ve üstte mesaneye açılır. Mezonefrik kanalların kökleri, trigon bölgesini oluşturmak üzere kaynaşmadan önce aşağı doğru taşınır. Ürogenital sinüsten gelen endodermal hücreler kısa sürede trigon bölgesindeki mezodermal hücre epitelinin yerini alır ve böylece gelişim tamamlanmış olur (Rehman&Ahmed, 2022).



Şekil 2. 1: Ürogenital septum tarafından kloakanın bölünmesini gösteren diyagram (Dudek, 2014).

2.2 Mesane Anatomisi

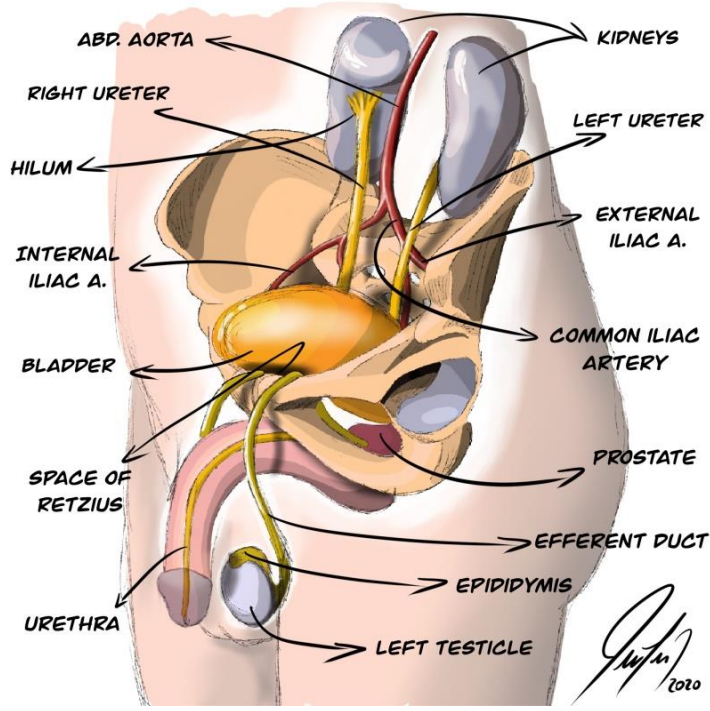
Mesane kas yapısında duvarlı içi boş bir organ olup pelviste pubis kemiklerinin hemen arkasında yer alır (Brooks, 2007) .

Mesane dört yüzeyle ters piramit şeklindedir. Tavan kısmı pariyetal periton ile örtülüdür. Erkeklerde posteriora anatomik olarak, seminal vezikül, vaz deferensin ampullası ile rektumdan ayrılır. Kadınlarda ise vajen ve uterin serviksten ayrılır. Mesane kanserlerinde komşu organ invazyonları, evreyi ve tedavi prosedürünü belirleyen faktörlendendir. İnferolateral yüzeylerde mesane levator ani kasının fasyası ile komşuluk göstermektedir. Apeks olarak tariflenen anterosuperior kısımda yer alan median umbilikal ligaman, urakal kalıntı olup urakal karsinomların geliştiği bölgedir (Reuter et al., 2012).

Mesane her biri kendine özel fonksiyona sahip iki ayrı ana bölüme ayrılır. Üreter orifislerinin üzerindeki üst kısım gövde ve apeksden, alt kısım ise boyun, trigon ve fundusdan meydana gelir. Mesanenin dolun kapasitesi yaklaşık 0,5 L'dir (Bolla et al., 2022). Sağ ve sol üreterlerin girişi ve iç üretral orifis tarafından sınırlandırılan üçgen şekilli bölge trigon olarak adlandırılır. Trigonda bulunan reseptörler sayesinde gerilme hissi oluşur. Mesane ve pubis kemiği arasında, Retzius boşluğu olarak adlandırılan bir boşluk vardır.

Mesane, üretra ve distal üreterler dahil distal genitoüriner sistemin çoğu, internal iliak arterin dalları olan inferior ve superior vezikal arterler aracılığıyla kanlanır.

Üriner trakttaki parasempatik uyarımla internal sfinkter gevşerken detrusor kas kasılır böylece idrar çıkışı sağlanır. Sempatik uyarımla ise internal sfinkter kasılırken detrusor kas gevşer bu sayede idrar çıkışı engellenmiş olur (Wu et al., 2022).



Şekil 2. 2: Erkek genitouriner traktın pelvik kemikler ile ilişkisi (Reuter et al., 2012).

2.3 Mesane Histolojisi

Mesanenin histolojik olarak katmanları içten dışa doğru mukoza, lamina propria, muskularis propria, seroza/ adventisyadır.

Mukoza ürotelyum (transizyonel epitel) ile örtülü olup yüzeyel, intermedier ve bazal olarak 3 tabakadan oluşmaktadır. Yüzeyel tabaka şemsiye hücreleri olarak bilinen eozinofilik, genellikle iki nükleuslu iri hücrelerden oluşur. Şemsiye hücreleri yüzeyde sıkı bir bariyer oluşturur. İntermedier tabaka iki veya üç katlı olup poligonal hücrelerden, bazal tabaka ise iki – üç katlı olup, küçük küboidal hücrelerden meydana gelir.

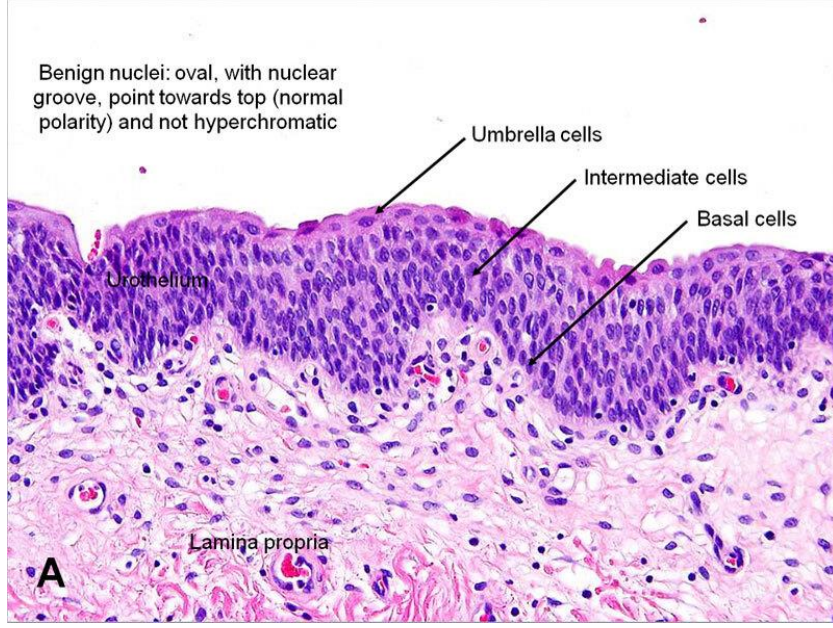
Boş mesanede ürotelyum yedi kat olabilirken dolu mesanede iki kat izlenebilir. Ürotelyum bu geçiş yeteneği sebebiyle de transizyonel epitel olarak adlandırılmıştır.

Lamina propria ürotelyumdan bazal membran ile ayrılır. İçerisinde elastik lifler, vasküler yapılar, lenfatikler, sinir lifleri, adipositler, muskularis mukoza bulunur.

Muskularis propria detrusor kası olarakta bilinir ve 3 tabakadan oluşur. Dışta içe doğru longitudinal, sirküler, longitudinal kas tabakasından meydana gelir. Trigona kıyasla diğer alanlarda daha kalın izlenir.

Seroza mesane kubbesini kaplayan ve periton tabakası ile devam eden ince bir bağ dokusu tabakasıdır. Ayrıca değişken boyutlarda vasküler yapılar içerir.

Adventisya, mesanenin seroza olmayan yüzeylerinde mesanenin dış tabakası olarak görev yapan gevşek bağ dokusu tabakasıdır (Bolla et al., 2022).



Şekil 2. 3: Normal ürotelyum şematizasyonu (Bolla et al., 2022).

2.4 Mesane Tümörleri

2.4.1 Epidemiyoloji

Mesane kanseri The Global Cancer Observatory (GCO)' nın verilerine göre 2020 yılında yaklaşık 573,278 yeni olgu ile dünya çapında en yaygın 10. kanser ve yaklaşık 212,536 ölümlle, kansere bağlı ölümler arasında 13. Sırada yer almaktadır. Türkiyede ise erkeklerde en sık görülen 4. Kanser olup kansere bağlı ölümlerde 8. Sıradadır (<https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>). Ürotelyal karsinom ise en sık görülen patolojik tipidir (Xu et al., 2022) .

Mesaneyi döşeyen ürotelyal hücreler, mutasyonlara sebebiyet verecek birçok çevresel kimyasallara maruz kalır bu sebeple mesane kanseri vakalarının çoğuna özellikle gelişmiş ülkelerde rastlanması şaşırtıcı değildir. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 4 kat daha fazla görülmektedir. Erkeklerde en sık görülen 6. ve en mortal 9. malignitedir. Bu cinsiyet farkının sebeplerinden erkeklerin sigara dumanına ve mesleki risklere daha fazla maruz kalması gösterilebilir.

Erken tanı, immunoterapi tedavileri, robotik cerrahi işlemlerin ortaya çıkmasıyla prognozunda iyileşme görülsede mesane kanseri, özellikle gelişmiş ülkelerde, küresel kanser yüküne önemli derecede katkı sağlamaya devam etmektedir. Yüksek nüks riski ve yakın

yaşam boyu takip nedeniyle tedavi maliyetleri ortalama olarak diğer malignitelere göre daha yüksektir.

Amerika Birleşik Devletleri'nden elde edilen istatistiksel verilere göre, beş yıllık sağkalım oranı %77,1 olarak saptanmıştır. Ancak bu veriler invaziv olmayan hastalarda yaklaşık %96'ya kadar çıkmakta, uzak metastazı olan hastalarda %4'e kadar düşmektedir (Halaseh et al., 2022).

2.4.2 Etiyoloji

Mesane dört tabakadan meydana gelir; mukoza, lamina propria, muskuler tabaka ve seroza. Mukoza üstte iri şemsiye hücrelerinden oluşan 7 katlı ürotelyumdan oluşur. Mesane karsinomlarının çoğu ürotelyal karsinomlardır. Diğer maligniteleri arasında skuamöz hücreli karsinom (SCC), adenokarsinom ve diğer tümörler yer alır. Ürotelyal karsinomlar kimyasala maruz kalma ve sigara içimiyle doğrudan ilişkilidir. SCC ise mesanede irritasyona ve inflamasyona sebep olan schistosomiasis ile ilişkili bulunmuştur (Halaseh et al., 2022).

2.4.3 Risk faktörleri

Sigara: Mesane kanserlerinin bilinen en birinci nedenidir. Tütün dumanı, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, beta-naftilamin kanserojen etkilidir ve kalıcı genetik mutasyonlara sebep olurlar. Bu mutasyonlar tümör baskılayıcı genleri inhibe ederek veya onkogenleri aktive ederek karsinogenezi başlatabilir (Halaseh et al., 2022). Sigaraya alternatif olarak görülen elektronik sigarada ise mesane kanseri riskinde azalma sağlamadığı düşünülmektedir (Rozanec&Secin, 2020).

Cinsiyet: Mesane kanseri vakalarının yaklaşık %75'i erkeklerde görülürken cinsiyet farklılığını açıklamak için farklı teoriler öne sürülmüştür. Sigara kullanımının erkeklerde daha fazla olması iş ortamında kimyasallara daha fazla maruz kalmaları olabilecek sebeplerdendir. İleri menarş yaşı, doğum yapmış olmak, östrojen veya progesterin kullanımı mesane kanseri riskinde düşüş ile ilişkilendirilmiştir. Androjen reseptörü ise mesane kanserinde risk faktörü olarak görülmüştür (Halaseh et al., 2022).

Mesleki maruziyet: Sanayileşmeyle beraber kimyasal maddelere maruziyet artmıştır ve mesane kanserlerinin ise en sık ikinci sebebidir. Ürotelyal karsinom gelişme riski, aromatik aminlere maruziyet sonrası yaklaşık 8 kat artar. Petrokimya endüstrisinde çalışanlar bu risk

grubunu oluşturmaktadır. Kimyasal maruziyet süresi ile kanser riski paralel şekilde artmaktadır (Gül et al., 2016).

Genetik: Sporadik mesane kanseri ile ilişkili genomları belirlemede yeterli veri elde edilememiştir fakat N-asetiltransferaz 2 (NAT2) ve glutatyon S-transferazın (GSTM1) genotipleri mesane kanseri ilişkili bulunmuştur. Mesane kanseri öyküsü olan hastaların birinci derece akrabalarında risk yaklaşık iki kat artarken, mesane kanseri açısından yüksek risk taşıyan aileler son derece nadir görülmektedir. Lynch ve Cowden sendromlarında görülen tümör baskılayıcı gen fosfataz ve tensin homologu (PTEN) ve DNA mismatch onarım geni MutS homolog 2'deki (MSH2) mutasyonlar ile mesane skuamöz hücreli karsinom ve ürotelyal karsinom insidansındaki artış ilişkilendirilmiştir (Halaseh et al., 2022).

Diğer faktörler: Mesane kanseri alan hastaların çoğunluğu 55 yaş ve üzeridir. Schistosoma haematobium enfeksiyonu mesanede kronik inflamasyona bağlı SCC gelişme riskini artırır. Mesane taşları, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları veya doğrudan kateter hasarı, metaplazi gelişmesine yol açarak SCC gelişme riskini artırır. Birçok kanser türünde olduğu gibi mesane kanserinde de artmış BMI indeksi progresyonla ilişkili bulunmuştur. Hiperinsülinemi IGF-1 ekspresyonunu artırır buda anjiogenez ve hücre proliferasyonunu indükleyerek kanser gelişimini etkiler. Kemoterapi ajanlarından siklofosamid ve radyoterapi mesane kanseri insidansında artışa neden olur (Gül et al., 2016; Halaseh et al., 2022).

2.4.4 Klinik

Mesane kanserinin en yaygın bulgusu mikroskobik veya gros hematüridir. Gros hematüri maligniteyle daha çok ilişkilidir. Alt üriner sistem obstrüksiyon semptomları, dizüri yine izlenebilen bulgulardır. Muayene, sistoskopi ve biyopsi alınması tanıda önemlidir.

T2 ağırlıklı Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) mesane kanserinin evrelemesinde en çok tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Muskularis propriaya invazyon göstermeyen olgularda tedavide TUR yapılır ve risk durumuna göre intravezikal BCG veya kemoterapi eklenir. Kasa invazyon varsa radikal sistektomi ve neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilir (DeGeorge et al., 2017; Özdemir et al., 2022).

Ta, T1 ve karsinoma in situ (KİS) olarak evrelenen tümörler tümörler KİOMK (kasa invaziv olmayan mesane kanseri) başlığı altında gruplandırılmıştır. Teşhis, papiller tümörler için mesanenin transüretal rezeksiyonu (TURB) veya KİS için çoklu mesane biyopsileri yoluyla elde edilen dokunun, sistoskopi ve histolojik değerlendirmesine dayanır. Papiller lezyonlar için, hastanın prognozu ve doğru tanı için tam bir TUR biyopsi gereklidir. İlk rezeksiyonun tamamlanmadığı, biyopsi örneğinde kas bulunmadığı veya T1 tümörü saptandığı durumlarda 2-6 hafta içinde ikinci bir TUR biyopsi yapılmalıdır. Tümör ilerlemesi açısından çok yüksek risk taşıyan hastalarda da radikal sistektomi düşünülmelidir. BCG'ye yanıt vermeyen tümörler için de sistektomi önerilir (Banjuk et al., 2022).

2.4.5 Moleküler ve Genetik Özellikler

Ürotelyal karsinom hücre döngüsünün kontrolü ve hücre metabolizması gibi birkaç hücresel süreçteki olası değişiklikler sonucu ortaya çıkar (Mitra et al., 2009). Mesane kanserinde, farklı moleküler yollarla iki ana tümör grubunun olduğu bildirilmiş, tanı konulduktan sonra ise takiplerinde farklı klinik davranış gösterdiği izlenmiştir. Düşük dereceli tümörler (papiller yapıda ve genellikle noninvaziv) ve yüksek dereceli tümörler (papiller/ papiller olmayan ve genellikle invaziv). Klinik olarak, invaziv olmayan mesane tümörleri (evre Ta ve Tis) neoplazmaların %75-85'ini oluştururken, invaziv tümörler (T1, T2-T4) %15 -25'lik kısmını oluşturur (Cardon- Cardo et al., 2008).

İnvaziv olmayan düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlar (evre Ta ve Tis) daha sık nüks eder fakat kasa invazyon çoğunlukla görülmez. Tanı anında kasa invazyon gösteren tümörler ise daha agresif seyirli ve mortaldir (Knowles et al., 2006).

Daha sık görülen, invaziv olmayan tümörler Ras-MAPK ve FGFR3 onkogen aktivasyonu, kromozom 9'un silinmesi ile karakterizedir. Daha az görülen ancak daha agresif seyreden invaziv tümörler ise, p53, PTEN ve retinoblastoma (Rb) gibi tümör baskılayıcı gen yollarındaki değişiklikler ile karakterize edilir (Cardon- Cardo et al., 2008; Mitra et al., 2009).

2.4.6 Mesane Tümörlerinin Sınıflaması

Mesane tümörlerinin sınıflamasında günümüzde Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2022 yılında güncellediği sınıflama kullanılmaktadır (Tablo 2.1).

Sınıflamada histolojik özellikler tümör sınıflandırması için altın standarttır. Nadir görülen ürotelyal papillomlar dışında papiller neoplaziler için 3 kademeli derecelendirme geçerlidir; malignite potansiyeli düşük, düşük dereceli ve yüksek dereceli.

İnvaziv tümörlerin çoğu belirgin sitolojik atipi göstermesi ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılmasına rağmen, aşikar nükleer atipi içermeyen, nadir de olsa düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinomlarda mevcuttur. Bu yüzden her invaziv karsinom olgusu derecelendirilmelidir. Ürotelyal karsinomun histolojik alt tipleri ve ayrı farklılaşma gösterenlerin tümü ise yüksek dereceli tümörler olarak kabul edilir.

Mesane tümörlerinde, derecenin heterojenite göstermesi ve net kriterler olmaması nedeniyle gözlemciler arasında tanısal farklılıklar olabilmektedir. DSÖ'nün önerisine göre heterojen derece izlenen papiller tümörlerde yüksek derece %5'den fazla ise yüksek dereceli olarak, %5'den az ise düşük dereceli olarak raporlanmalıdır.

Moleküler gelişmeler ve klinikopatolojik kanıtların artmasıyla sınıflandırma sistemi gelişmeye devam etmektedir (Raspollini et al., 2022).

Tablo 2. 1: Dünya Sağlık Örgütü Üriner Sistem Sınıflaması(2022) (Mohanty et al., 2022).

***Ürotelyal Tümörler**

Noninvaziv ürotelyal neoplazi

- Ürotelyal papilloma
- İnverted ürotelyal papilloma
- Malignite potansiyeli düşük papiller ürotelyal neoplazi
- İnvaziv olmayan papiller ürotelyal karsinoma, düşük dereceli
- İnvaziv olmayan papiller ürotelyal karsinoma, yüksek dereceli
- Ürotelyal karsinoma in situ

İnvaziv ürotelyal neoplazi

- İnvaziv ürotelyal karsinom
 - Konvansiyonel ÜK
 - Farklılaşma gösteren ÜK (Skuamöz, glanduler, trofoblastik)
 - Nested (Yuvalanan) ÜK
 - Tübüler ve Mikrokistik ÜK
 - Mikropapiller ÜK
 - Lenfoepitelyoma benzeri ÜK
 - Plazmasitoid ÜK
 - Dev hücreli ÜK
 - Lipidden zengin ÜK
 - Berrak hücreli ÜK
 - Sarkomatoid ÜK
 - Az diferansiye ÜK

***Skuamöz Hücreli Neoplaziler**

- Skuamöz papillom
- Verrüköz karsinom
- Saf Skuamöz Hücreli Karsinom

***Glandüler Neoplaziler**

- Villöz Adenoma
- Adenokarsinoma, NOS

***Urakal ve Divertiküler Neoplaziler**

- Urakal karsinom-Divertiküler Karsinom

***Müllerien tip Tümörler**

- Endometrioid Karsinom
- Berrak hücreli Adenokarsinom

***Üretral Neoplaziler**

- Litre bez adenokarsinomu
- Cowper bez adenokarsinomu
- Skene bez adenokarsinomu

2.4.6.1 Noninvaziv Ürotelyal Neoplaziler

Ürotelyal Papillom:

Noninvaziv ürotelyal neoplazilerin yaklaşık %4'ünü oluşturur ve geniş yaş aralığında görülebilmekle beraber daha çok genç yaşlarda izlenmektedir.

Ürotelyal papillom yüzeyi normal ürotelyumla kaplı ince fibrovasküler bir kor bulunduran papillalı, benign bir neoplazidir. Hücreler bazal membrana dik olarak yerleşir ve düzensizlik görülmez. Şemsiye hücreleri genelde yüzeyde izlenir ve iri nükleus, multinükleasyon gösterebilir. Mitoz izlenmez, ürotelyumda atipi görülmez (Yu&Downes, 2022).

Inverted Ürotelyal Papillom:

Noninvaziv ürotelyal neoplazilerin yaklaşık %1'den azını oluşturur ve yaklaşık 50-60 yaş civarlarında daha sık izlenir.

Inverted ürotelyal papillom endofitik veya ters büyüme paterni gösterir. Genellikle atipi olmamakla birlikte bazen hafif atipi görülebilir. Sistoskopide yüzeyi pürüzsüz kabarık lezyonlar olarak görülebilirler. En sık hematüri veya alt üriner sistem obstrüksiyon semptomları gösterir (Yu & Downes, 2022).

Malignite potansiyeli düşük papiller ürotelyal neoplazi (PUNLMP):

Minimal sitolojik atipi içeren, bununla birlikte ürotelyumda kalınlaşma veya birim alanda artmış hücresellik gösteren lezyonlardır. Yapısal bozukluk yoktur, polarite kaybı görülmez. Sitolojik olarak hücreler monoton bir görünüme sahiptir. Belirgin nükleol, hiperkromatik nükleus izlenmez. Mitoz nadirdir ve genelde bazal tabakaya sınırlıdır (Yu & Downes, 2022).

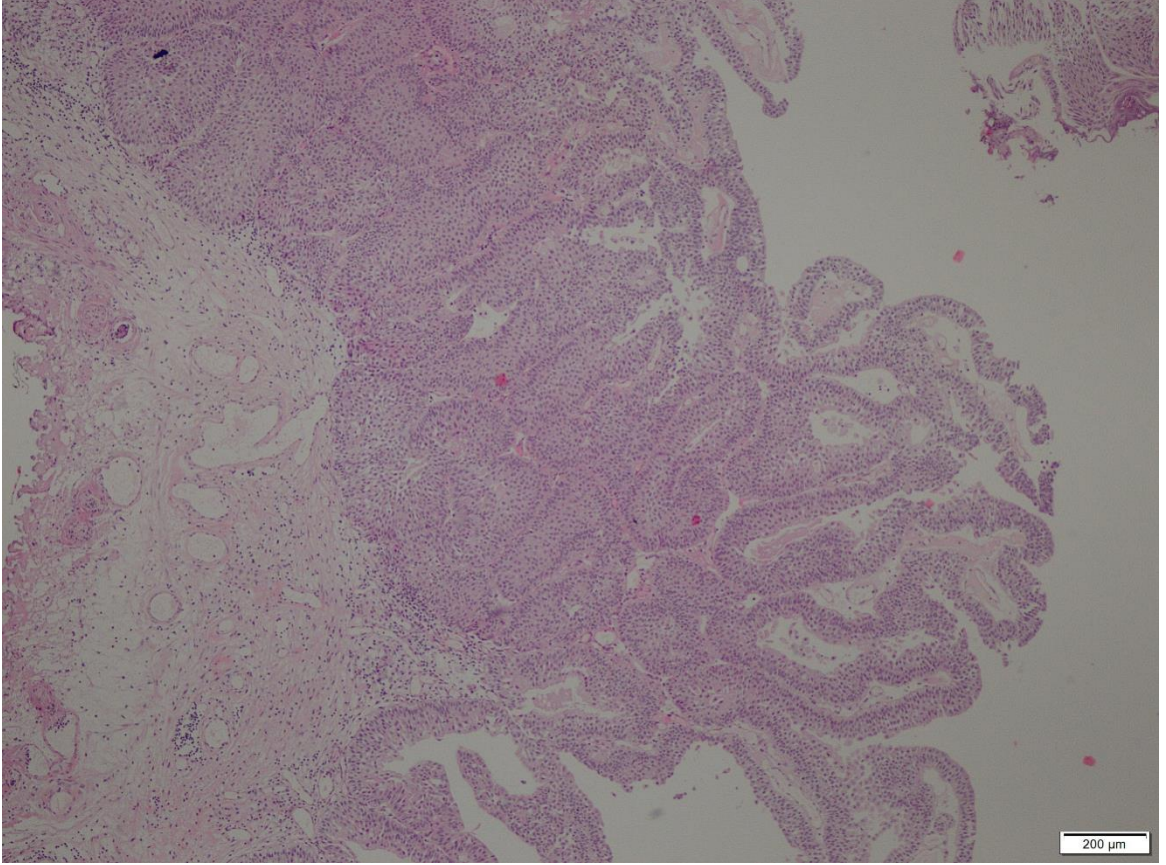
Progresyon gösterme ve nüks etme açısından azda olsa riske sahiptir bu nedenle tedavi edilen olguların uzun süreli takipleri önerilir (Zhang et al., 2015).

Düşük dereceli non-invaziv papiller ürotelyal karsinom:

Ürotelyal karsinomların yaklaşık %70-80' i tanı anında non-invaziv veya yüzeysel invazivdir (Colling et al., 2021).

Histolojik olarak, düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, fibrovasküler kolları bulunan papiller yapıda, neoplastik ürotelyumla kaplı tümörlerdir. Komşu papillalarda

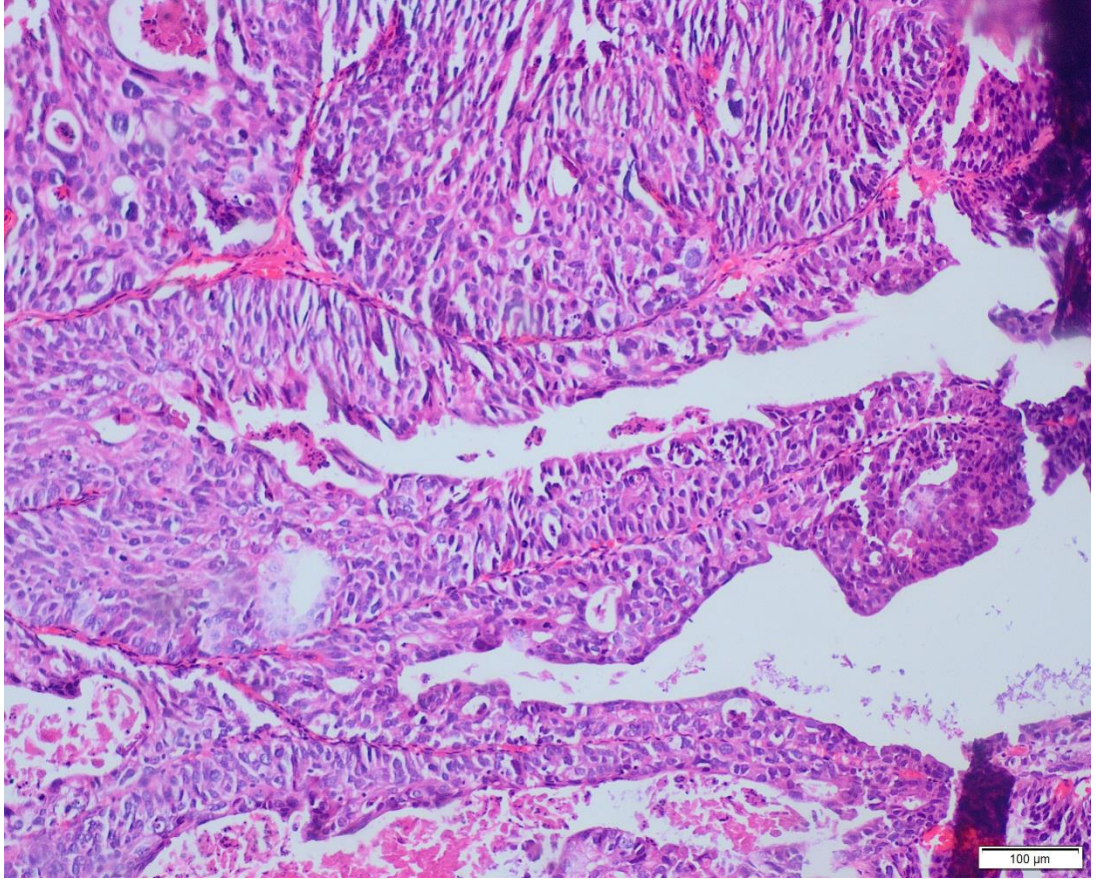
birleşme sık görülür. Küçük büyütmede baştan sona düzenli bir görünüm sergilerken daha büyük büyütmede, hafif sitolojik atipi ve hafif polarite kaybı görülebilir. Aşık bir nükleomegali veya nükleer pleomorfizm yoktur. Mitoz herhangi bir tabakasında görülsede genellikle ürotelyumun alt yarısındadır (Yu& Downes, 2022).



Şekil 2. 4: Noninvaziv düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom (x40)

Yüksek dereceli non-invaziv papiller ürotelyal karsinom:

Histolojik olarak belirgin yapısal ve sitolojik atipi içeren, bazal membranı korunmuş invazyon göstermeyen tümörlerdir (Yu& Downes, 2022). Düşük dereceli tümörlere göre papillalar daha karmaşık yapıdadır. Papillaları döşeyen neoplastik hücrelerde polarite kaybı görülür. Küçük büyütmede dahi düzensiz hiperkromatik nükleuslar izlenir. Yaygın mitoz görülür. Ürotelyum kalınlaşmış, atipik ve yer yer papillalarda füzyon gözlenir. İnvaziv olmayan ürotelyal karsinomlarda prognoz derece ile ilişkilidir (Reis et al., 2016; Ma et al., 2021).



Şekil 2. 5: Noninvaziv yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom (x100)

Ürotelyal karsinoma in situ:

İnvaziv olmayan ürotelyal neoplaziler altında gruplandırılırsa, yüksek nüks oranı ve progresyon göstermesi onu benzersiz bir klinik antite haline getirir (Tang&Chang, 2015).

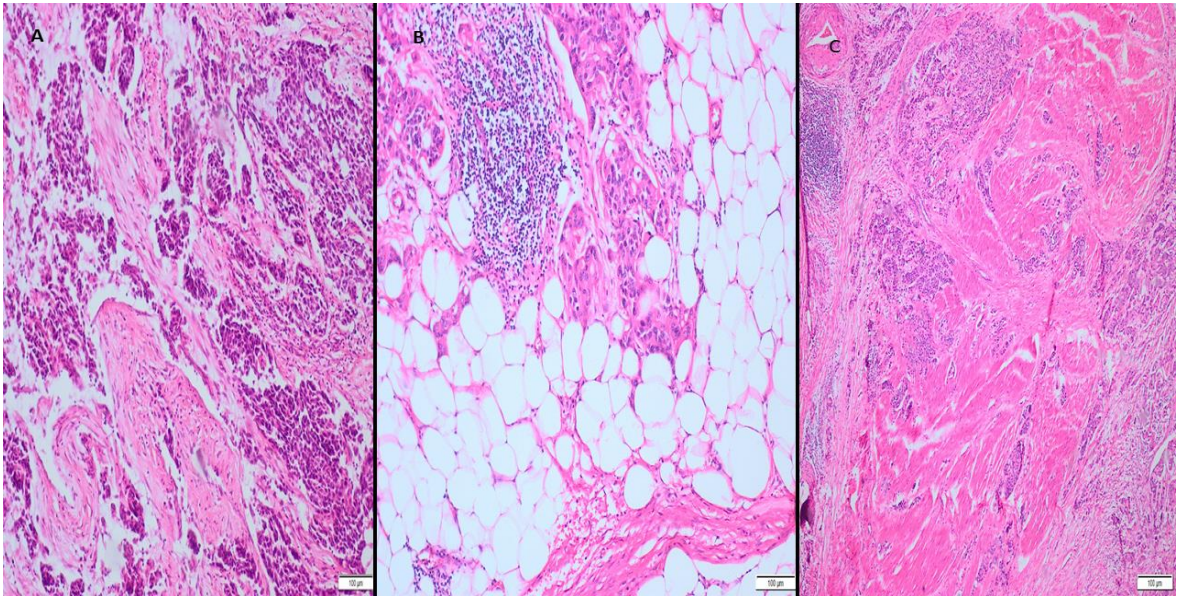
Histolojik olarak iri, hiperkromatik nükleuslara sahip ürotelyal hücreler izlenir. Nükleer polarite kaybı, düzensiz kalabalıklaşma sık görülür. Normal ürotelyum da, çekirdekler bazal membrana dik ve düzenli dururken karsinoma in situ da hücrelerde polarizasyon kaybı izlenir. Mitoz sık görülsede tanı için şart değildir. Ürotelyal karsinoma in situ demek için neoplastik hücrelerin ürotelyumun tüm tabakalarında olması gerekmez. Normal ürotelyum içine serpiştirilmiş-pagetoid yayılım gösteren aşık atipi içeren hücrelerin bulunması yeterlidir.

Ürotelyal karsinoma in situnun birkaç histolojik paterni tanımlanmıştır. Bunlar “büyük hücreli, küçük hücreli, tutunan (clinging) paternlerdir. Bunların klinik veya prognostik bir önemi yoktur sadece morfolojik tanımlamalardır (McKenney, 2020).

2.4.6.2 İnvaziv Ürotelyal Karsinom

Konvansiyonel ürotelyal karsinom:

Farklılaşma göstermeyen, herhangi bir histolojik alt tipe uymayan yüksek dereceli ürotelyal karsinomlardır. Trabeküller, kordonlar, tek tek hücreler, değişken büyüklükte yuvalar, tabakalar şeklinde görülebilmektedir (Wasco et al., 2007).



Şekil 2. 6: Yüksek dereceli ürotelyal karsinom (x100); (B): Perivezikal yağlı doku invazyonu (x100); (C): Muskularis propria invazyonu (x40).

Farklılaşma gösteren ürotelyal karsinom

Skvamöz diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom:

Ürotelyal karsinomlarda en sık görülen farklılaşma skuamöz diferansiyasyondur. Hücreler arası köprülerin varlığı ve keratinizasyon skuamöz histolojiyi destekler. Saf skuamöz hücreli karsinomlar kemoterapiye daha dirençlidir bu sebeple herhangi bir ürotelyal karsinom komponentinin varlığı (karsinoma in situ dahil) raporda belirtilmeli ve vakalar skuamöz diferansiyasyonlu ürotelyal karsinom olarak raporlanmalıdır (Downes, 2022).

Glandüler diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom:

Skuamöz diferansiyasyondan sonra ikinci sık farklılaşmadır. Farklılaşmada kolon adenokarsinomaya benzer intestinal histolojik tip izlenir. Glandüler yapılar şeklinde veya içi müsin dolu taşlı yüzük hücreler şeklinde görülebilir. Ekstraselüler müsin varlığı plazmositoid tipten ayırır.

Raporlarda diferansiyasyon yüzdesi belirtilmeli, ürotelyal komponent bulunmadığı takdirde saf adenokarsinom olarak raporlanmalıdır (Downes, 2022).

Trofoblastik diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom:

Trofoblastik farklılaşma gösteren ÜK, sinsitiyotrofoblastik dev hücreler içermekte olup β -hCG pozitifliği ile karakterizedir. Nadiren koryokarsinom bileşeni izlenebilir (Downes, 2022).

Nested ürotelyal karsinom:

Ürotelyal karsinomun nested varyantı, von brunn adaları gibi mesanenin bazı benign lezyonlarını taklit eden, alışılmadık yumuşak bir morfoloji ile karakterizedir fakat yüksek dereceli invaziv karsinomların klinik davranışını gösterir.

Genellikle yüzey epiteli ile ilişkisiz l.propriya ve m.propriaya doğru uzanan yuvalar ve bazen tübüller olarak karşımıza çıkar. Yuvalar sıklıkla birleşir ve gelişi güzel düzenlenmişlerdir. Nispeten sakin bir sitolojik görünüm olsada arada pleomorfik nükleuslar ve iri nükleoller vardır (Venyo, 2014).

Tübüler ve Mikrokistik ürotelyal karsinom:

Bu iki alt türün birbiriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Histolojik görüntüsü sistit glandülarise benzeyen ürotelyal karsinomun benign görünümlü aldatıcı bir alt tipidir. Çok sayıda mikrokist ve yuvarlak uzun tübüllerden oluşur. Bazı kistlerde intraluminal sekresyonlar ve kalsifikasyonlar mevcut olabilir. M.propriaya doğru düzensiz infiltrasyon ipucudur (Lopez Beltran& Cheng, 2006; Lopez Beltran et al., 2014).

Mikropapillerürotelyal karsinom:

Ürotelyal karsinomun mikropapiller varyantı, nadir görülen bir varyant olup kötü prognoza sahiptir (Heymann et al., 2013).

Histolojik olarak aynı laküner boşlukta fibrovasküler kor olmaksızın çok sayıda küçük tümör yuvaları veya mikropapillalar izlenir. Mikropapiller bileşen oranının hastaların prognozunu etkileyip etkilemediği hala belirsizdir (Suo et al., 2021).

Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom:

Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom nadir bir antitedir (Rahoui et al., 2022). Tipik ürotelyal karsinom hücrelerine lenfoid infiltrat eşlik eder.

Lenfoepitelyal bileşen oranına göre üç ana LELC tipi tanımlanmıştır: saf (%100), baskın (%50-99) ve fokal (<%50). Saf ve baskın tipler daha iyi prognozludur (Mitsogianniset al., 2022).

Plazmositoid ürotelyal karsinom:

Mesaneinin plazmasitoid ürotelyal karsinom ürotelyal karsinomun nadir histolojik bir varyantıdır. Histolojik olarak tümör hücreleri egzantirik nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı plazmositoid morfolojilidir. Immunhistokimyasal CK7, CK20 pozitifler. Bazen CD138 pozitifliği görülebilir. Bu morfolojiye sahip tümörlerin prognozu kötüdür (Wang et al., 2012).

Dev hücreli ürotelyal karsinom:

Dev hücreli ürotelyal karsinom, pleomorfik bizar dev hücrelerin varlığı ile karakterize ürotelyal karsinomun nadir görülen agresif bir varyantıdır. Tanı esnasında

genelde ileri evredir ve prognozu kötüdür. Tümör hücreleri, geniş sitoplazmalı olup pleomorfik, az diferansiye multinükleerdir. Çok sayıda atipik veya tipik mitoz izlenir.

Dev hücreli ürotelyal karsinom, saf olarak görülebileceği gibi ürotelyal karsinomun diğer varyantlarıylada ilişkili olarak bildirilmiştir. CK7, CK20, Üroplakin 3, GATA-3 vakaların çoğunda pozitifdir ve osteoklastik dev hücrelerden ayırırda önemlidir (Wijesinghe&Malalasekera, 2021).

Lipidden zengin ürotelyal karsinom:

Lipidden zengin ürotelyal karsinom lipoblastlara benzeyen şeffaf, boş, multivakuoler hücreleri içerir. Lipid açısından zengin bileşen karsinomun yaklaşık yarısını oluşturur. İmmünohistokimyasal epitelyal boyamalar sıklıkla pozitifdir ve elektron mikroskopu ile vakuollerde lipid varlığı kanıtlanmıştır. Bu alt tip, ileri evre ve kötü prognoz ile ilişkilidir (Downes, 2022).

Berrak hücreli (Glikojenden zengin) ürotelyal karsinom:

Bu nadir görülen varyant, hacimli şeffaf sitoplazmaya sahip hücrelerden oluşur ve böbreğin berrak hücreli karsinomuna benzer. Solid, papiller veya tübülokistik mimaride olabilir. Berrak görüntünün sebebi sitoplazmik glikojen depolanmasıdır. İmmünohistokimyasal boyamalar metastatik renal berrak hücreli karsinomdan ayrılmasında yardımcıdır. Nadir görülmesi nedeniyle bu alt tipin prognostik etkisi hakkında sınırlı bilgi vardır, ancak bazı literatür bulguları kötü prognozlu olduğunu bildirmiştir (Downes, 2022).

Sarkomatoid ürotelyal karsinomlar:

Sarkomatoid ürotelyal karsinomlar tüm ürotelyal karsinomların %0,3' ünü oluşturan hem malign epitelyal komponent hemde malign mezenkimal komponent içeren kötü prognozlu bir tümördür. Sarkomatoz komponent genellikle yüksek dereceli bir iğsi hücreli neoplazmdır. Epitelyal bileşen, ürotelyal karsinom, skuamöz hücreli karsinom, karsinoma in situ, küçük hücreli karsinom veya adenokarsinom olabilir. Ürotelyal karsinomun sarkomatoid varyantı fokalde olsa immünohistokimyasal epitelyal belirteçler ile pozitiflik gösterir. Bu, sayede pür sarkomlardan ayrılır (Bansal et al., 2013).

Az diferansiye ürotelyal karsinom:

Az diferansiye ürotelyal karsinom varyantı, morfolojik özellikleri ürotelyal bir orijine benzer özellikleri olmayan karsinomları kapsar. Bu tümör genelde ürotelyal orijine

özgü belirteçleri (üroplakin, GATA-3) kaybeder. Epitelyal diferansiasyonu göstermek için immünohistokimyasal boyamalar gereklidir. Son derece nadir görülen bu tümör, genellikle mononükleer hücreler, histiyositler ve çok çekirdekli osteoklastik dev hücrelerin (CD68 pozitif) bir karışımından oluşur. KİS veya konvansiyonel bir ürotelyal karsinom komponentinin varlığı, az diferansiye ürotelyal karsinom tanısını doğrulamaya yardımcı olacaktır (Gandhi et al., 2022).

2.4.7 Ürotelyal Karsinomların Evrelemesi

Üst üriner sistem ve üretra tümörleri, Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği tarafından hazırlanan TNM sistemlerine göre evrelendirilir. AJCC 8. baskısında 7. baskıya göre bazı açıklamalar yapılmıştır.

pT kategorisi mesane duvarı katmanlarına invazyon derinliği ve bitişik yapılara uzanımı ile belirlenir. TUR materyallerinde l.propria invazyon derinliğinin (pT1) derecesinin prognostik önemi olduğu konusunda fikir birliği vardır. Bu nedenle l.propria invazyon boyutunun belirtilmesi önerilir. pT1 alt kategorizasyonu için mikrometrik yöntemler kullanılabilir veya muskularis mukoza, vasküler pleksus gibi histoanatomik yapılar belirtilebilir.

pT2 m. propriayı, pT3 perivezikal yağlı dokuyu, pT4 ise prostat, uterus, vajina, pelvik duvar ya da abdominal duvarı invaze eden tümör şeklinde sınıflandırılmıştır.

pN kategorisi diseke edilen lenf düğümlerini temsil eder. Diseke edilen toplam lenf nodu sayısı ve pozitif lenf nodu sayısı, pozitif lenf nodlarında ise ektranodal yayılım varlığı belirtilmelidir.

Uzak metastazlar artık AJCC Evreleme Kılavuzu 8. baskısına göre M1a ve M1b olarak alt gruplara ayrılmıştır. Rejyonel olmayan lenf nodlarına metastazlar M1a ve lenf düğümü dışı metastazlar M1b olarak kabul edilir (Magers et al., 2019).

Tablo 2. 2: Mesane ürotelyal karsinomlarının TNM evrelemesi, T-primer tümör evrelemesi (Magers et al., 2019).

TNM	TANIMLAMA
TX	Primer tümör değerlendirilememektedir
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ: 'flat' tümör
Ta	Non-invaziv papiller karsinom
T1	Supepitelyal bağ dokuyu invaze eden tümör
T1a*	Muskularis mukozayı invaze etmeyen tümör
T1b*	Muskularis mukozayı invaze eden tümör
T2	Muskularis propriayı invaze eden tümör
T2a*	Yüzeysel (iç ½) kas invazyonu gösteren tümörler
T2b*	Derin (dış ½) kas invazyonu gösteren tümörler
T3	Perivezikal dokuyu invaze eden tümör
T3a*	Mikroskopik olarak perivezikal dokuyu invaze eden tümör
T3b	Makroskopik olarak perivezikal dokuyu invaze eden tümör
T4	Prostat, uterus, vajina, pelvik duvar ya da abdominal duvarı invaze eden tümör
T4a*	Prostat, uterus veya vajinayı invaze eden tümör
T4b*	Pelvik duvar veya abdominal duvarı invaze eden tümör

Tablo 2. 3: Mesane ürotelyal karsinomlarının TNM evrelemesi, N-bölgesel lenf düğümleri (Magers et al., 2019).

NX	Bölgesel lenf düğümü değerlendirilemedi.
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok.
N1	Pelviste tek bir lenf nodunda metastaz (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)
N2	Pelviste çoklu, bölgesel lenf nodlarında metastaz (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)
N3	Common iliak lenf nod(lar)ında metastaz

Tablo 2. 4: Mesane ürotelyal karsinomlarının TNM evrelemesi, M-uzak metastaz (Magers et al., 2019).

MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor.
M0	Uzak metastaz yok.
M1a	Non regional lenf nodlarına metastaz
M1b	Diğer uzak metastaz

Tablo 2. 5: Mesane ürotelyal karsinomlarının evre gruplaması (Oweira et al., 2018).

Evre 0a	Ta	N0	M0
Evre 0is	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2a, T2b	N0	M0
Evre 3A	T3a, T3b, T4a T1, T2, T3, T4a	N0 N1	M0
Evre 3B	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
Evre 4A	T4b Herhangi T	Herhangi N Herhangi N	M0 M1a
Evre 4B	Herhangi T	Herhangi N	M1b

2.4.8 Prognostik Faktörler:

Bir hastanın prognozunun doğru tahmini, klinisyenlerin ilk kanser tanısından sonra uygun takip stratejisini planlaması için kritik öneme sahiptir (Kang et al., 2015). Mesane karsinomunda prognoz pek çok parametreyle ilişkilidir.

Evre: İleri evre, belirgin şekilde en yüksek ölüm riski ile ilişkilidir (Nik Ab Kadiret al., 2022). Tanı anında kasa invaziv mesane kanserlerinde, genel olarak 5 yıllık ve kansere özgü sağkalımın yaklaşık %60 olduğu tahmin edilmektedir. İnfiltratif hastalığı olanların %50'ye kadarı da dahil olmak üzere birçok hasta, küratif cerrahiden sonra tümör nüksü ve ilerlemesi yaşar (Kang et al., 2015).

Histolojik Derece: Düşük dereceli tümörler genelde invazyon göstermezken yüksek dereceli tümörler lamina propria ve muskularis propria invazyonuna ilerleme oranları sırasıyla %25 ve %5'tir. Belirgin anaplazinin varlığı, daha kısa nüks ve ilerleme süresi ile ilişkilendirilmiştir (Rice-Stitt et al., 2020).

Lenf Nodu Tutulumu: Lenf nodu diseksiyonlu radikal sistektomi, kasa invaziv mesane kanserlerinde ve ayrıca intravezikal tedaviye dirençli kasa invazyon göstermeyen mesane kanserlerinde standart tedavi olmaya devam etmektedir. Ürotelyal kanser için radikal sistektomi yapılan hastaların yaklaşık %25'inde pelvik LN tutulumu görülür. LN pozitifliği görüldüğünde adjuvan kemoterapiye rağmen 10 yıllık mortalite oranı %80'e ulaşabilmektedir (Ku et al., 2015)

Histolojik Varyant: Plazmositoid varyant ürotelyal karsinom konvansiyonel ve mikropapiller varyant ürotelyal karsinoma göre standart tedaviler sonrası daha kötü bir sonuca sahip görünmektedir. Sarkomatoid varyant ürotelyal karsinomun neredeyse tamamı az diferansiyedir veya andiferansiyedir ve çoğunluğu tanı anında kasa invazivdir. Konvansiyonel ürotelyal karsinoma göre daha yüksek ileri evre oranları ve metastaz gösterir (Klaile et al., 2016).

Yaş: Ürotelyal karsinom 70-90 yaş aralığında yüksek insidansa sahip olup ileri yaş kötü prognozla ilişkilidir (Wang et al., 2019).

Eşlik eden lezyonlar: Ürotelyal karsinoma in situ ilerleme potansiyeline sahip olup rekürrens ve progresyon riskini artırır (Arrizabalaga Moreno et al., 1999)

Moleküler biyomarkerlar: Moleküler biyomarkerlar; proto-onkogenler/onkogenler (Her-2/neu, H-Ras, BCL-2, MDM-2, FGFR-3, C-MYC), tümör baskılayıcı genler (p53, Rb), hücre döngüsü düzenleyicileri (p21, p27, Ki-67, Cyclin-D1, Cyclin-E), anjiyogenez

ilişkili faktörler (VEGF, COX-2, TSP- 1) ve ekstraselüler matriks adezyon molekülleri (örn. E-cadherin, MMP'ler, TIMP'ler, CD44, U-PA) olarak sınıflandırılabilir.

Klinik uygulamada daha fazla doğrulamaya ihtiyaç olsada Ki-67, FGFR3, CDKN2A ve p53 gibi moleküler biyobelirteçler, nüks ve progresyonla ilişkili görülmektedir (Isharwal, 2015; Song et al., 2022).

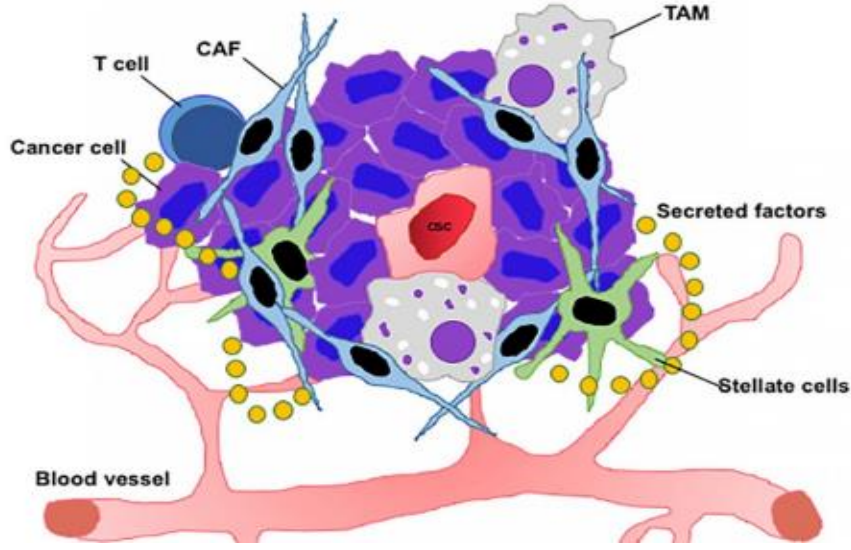
Tümör boyutu: Tümör boyutunun 3 cm'nin üzerinde olması, çok odaklılık yüksek risk kategorisinin özellikleridir. Tümör boyutunun 3 cm'nin altında ve soliter olması düşük risk kategorisindedir (Babjuk et al., 2022).

Cerrahi sınır durumu: Cerrahi sınırlarda tümörün devamlılık göstermesi (pozitif cerrahi sınır) nüks için önemli bir risk faktörüdür (Carando et al., 2020).

Kanser kök hücreleri: Kanser kök hücreleri, proliferasyon, invazyon ve anjiyogenezi teşvik etmeleri, bağışıklık sisteminden kaçmaları ve geleneksel antikanser tedavilere dirençleri yoluyla tümörün ilerlemesine, terapötik dirence ve hastalık nüks etmesine sebep olurlar (Huanget al., 2020).

2.4.9:Kanser Kök Hücreleri

Tümörler, kanserli hücrelerin yanı sıra kanserle ilişkili fibroblastlar, immün hücreler ve diğer bileşenlerden oluşan tümör mikroçevresini (TME) içeren karmaşık sistemlerdir (Huang et al., 2020).

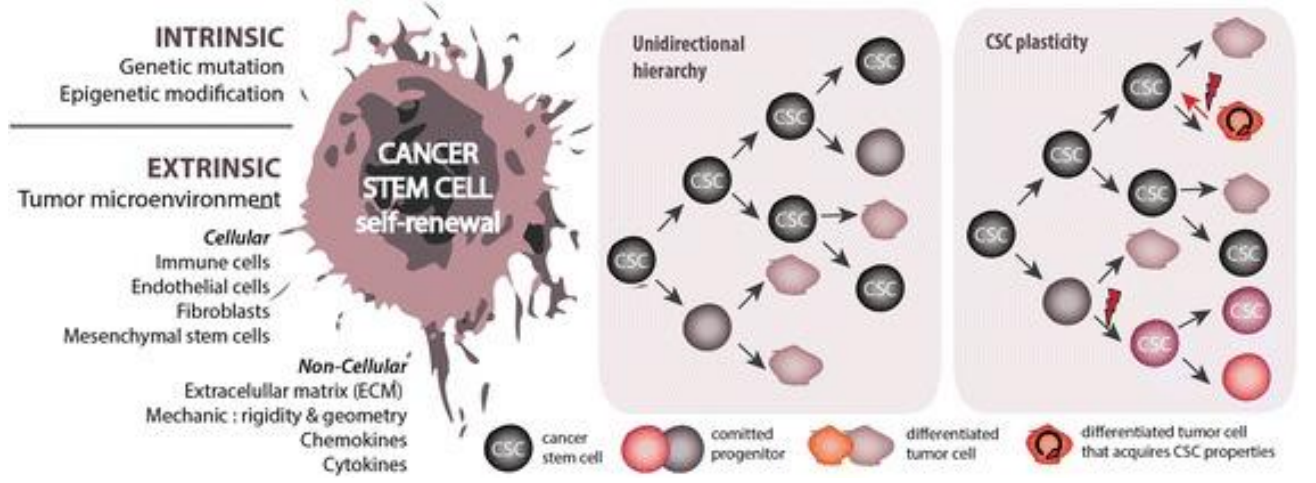


Şekil 2. 7: Tümör mikroçevresi; tümör hücreleri, KKH' ler, immün sistem hücreleri ve sitokinler gibi faktörleride içeren heterojen hücre popülasyonundan oluşur (Huang et al., 2020).

Olgun kök hücreler, vücudumuzdaki farklılaşarak belirli bir role sahip çoğu hücrenin aksine, farklılaşma eksikliği ve sınırsız kendini yenileme gibi benzersiz biyolojik özellikleri barındıran hücrelerdir. Kök hücre asimetrik bölünmesiyle yeni bir kök hücreye ve işlevsel olarak matür bir hücre oluşturabilen progenitöre dönüşerek doku homeostazının korunmasına yardımcı olur.

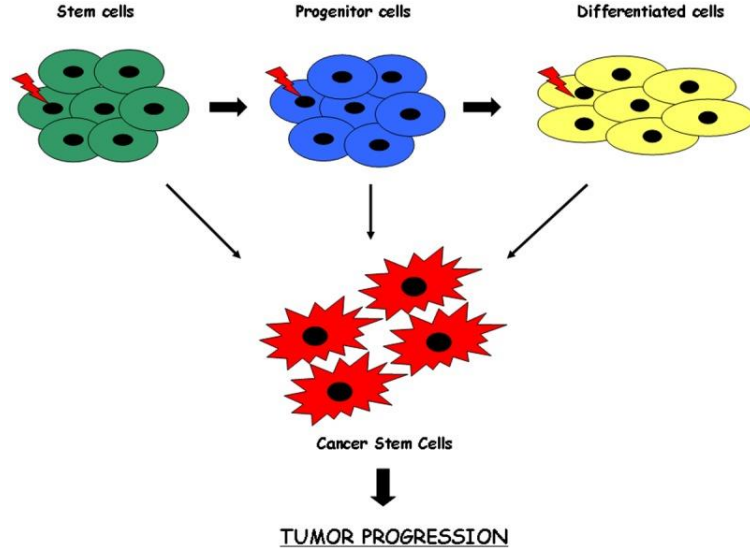
Kanser, morfolojik ve işlevsel olarak farklı olan kötü huylu hücrelerin sınırsız çoğalmasıyla oluşur. Tümörlerdeki bu hücre çeşitliliği açıklamak için iki model öne sürülmüştür. Kanser başlangıcını ve gelişimini açıklamamın geleneksel yolu, mutasyonların ardışık olarak birikerek, belirli doku özelliklerinin kaybını destekler. Bu klonal evrim modeline göre, her kanser hücresi, tümör geliştirme konusunda benzer bir potansiyele sahiptir. İkinci bir model olan kanser kök hücresi (KKH) hipotezi ise hastalığın gelişmesinde kök benzeri hücre grubunun sorumlu olduğunu öne sürer. Kanser kök hücresi (KKH) kavramı ilk olarak 1800' lerde Rudolf Virchow'un ve Julius Cohnheim tarafından yapılan bir vaka raporuna dayanmaktadır. Bu hipoteze göre, KKH'ler, kendini yenileme ve anormal farklılaşma potansiyeli içeren kök hücre benzeri özellikleri barındıran bir kanser hiyerarşisinin sorumluluğunu üstlenir. Kanser kök hücreleride mutasyona uğrayarak

kendinden daha agresif olan başka kanser kök hücre grubuna dönüşebilir. Tümör oluşumunda bu iki model genelde iç içedir (Peiris-Pagès, 2016;Vlashi, 2015).



Şekil 2. 8: Kanser kök hücre plastisite modeli (Prasetyanti&Medema, 2017).

KKH 'leri, normal doku kök hücreleri, progenitör veya farklılaşmış hücrelerin mutasyona uğramasıyla oluşabilir. Kanser kök hücrelerine dönüşüm, doku rejenerasyonu esnasında veya toksinlere, enfeksiyonlara, radyasyona veya mutasyonlara neden olan metabolik etkilere bir cevap olarak başlatılabilir ve/veya hızlandırılabilir. Transformasyon işlemi sırasında, onkogenler aşırı eksprese edilir ve tümör baskılayıcılar etkisiz hale getirilerek hücrelerin kontrolsüz büyümesini destekler. Sonuç olarak, hücreler farklılaşır ve kök hücre özellikleri kazanır. KKH'ler, kendini yenileme, farklılaşma, ilaç direnci ve migrasyon kapasitesi dahil olmak üzere normal kök hücrelerle birçok özelliği paylaşır (Irollo& Pirozzi, 2013; Walcher et al., 2020). Radyoterapi ve kemoterapilerde yüksek proliferasyon indeksi olan tümör hücreleri hedeflenir ve tümör boyutunda bir azalmaya neden olurken KKH'leri hayatta kalır (Walcher et al., 2020). Kök hücrelerin uzun ömürlü olmaları, onları neoplastik dönüşümün ortaya çıkması için iyi adaylar yapacak şekilde genetik ve epigenetik hasarın birikmesine karşı duyarlı hale getirir. Ayrıca KKH özelliklerinin kazanımı epitelyalden mezenkimal transizyona (EMT) transdiferansiyasyon programıyla ilişkilendirilmiştir. EMT, invazyon ve metastazda anahtar rol oynar (Irollo& Pirozzi, 2013).

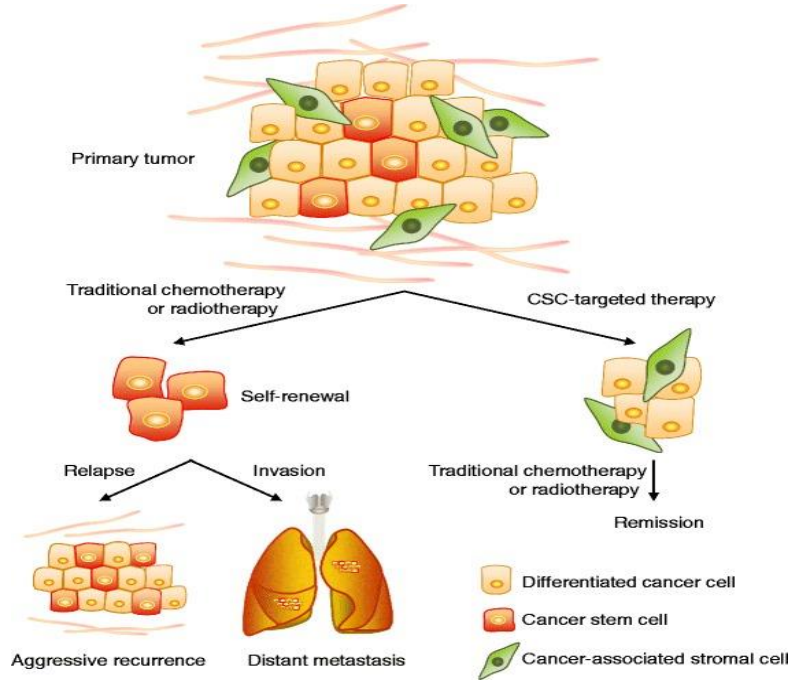


Şekil 2. 9: Kanser kök hücrelerinin kökenine ilişkin bir şematizasyon. Kök hücreler, progenitör hücreler veya farklılaşmış hücrelerdeki mutasyonlar, kanser kök hücrelerine yol açabilir (Irollo & Pirozzi, 2013).

OCT4, Sox2, Nanog, KLF4 ve MYC gibi bazı pluripotent transkripsiyon faktörü, ayrıca, Wnt, NF- κ B, Notch, Hedgehog, JAK-STAT, PI3K/AKT/mTOR, TGF, vaskülarizasyon, hipoksi, tümörle ilişkili makrofajlar, kanserle ilişkili fibroblastlar, kanserle ilişkili mezenkimal kök hücreler, ekstraselüler matriks gibi pek çok faktör KKH'lerin biyolojik aktivitesini düzenlemektedir (Yang et al., 2020).

Solid tümörlerden ilk meme kanserinde KKH'ler tanımlanmış olup, ardından over, prostat, kolon, karaciğer, deri ve akciğer kanserleri dahil pekçok kanserde KKH belirteçleri tanımlanmıştır (Eun et al., 2017).

Çeşitli kanser türlerinde KKH'lerin varlığı kanıtlanmış olmasına rağmen, KKH modelinin tüm kanserler için mi yoksa yalnızca bazı kanserler için mi geçerli olduğu hala belirsizdir. KKH modeli, tedavi sonrası nüksü açıklar niteliktedir ve tümör oluşumu ve terapötik direnç ile yakından ilişkilidir. KKH'leri hedeflemeye yönelik çok sayıda çabaya rağmen, mevcut anti-kanser tedavileri hala KKH'den türetilen kanser habislikleri tarafından engellenmektedir. Altta yatan en güçlü nedenlerden biri, "KKH plastisitesi"nden kaynaklanan "kanser heterojenliği"dir. KKH'ler, antikanser tedavilerine, tümör hücrelerine göre genellikle daha dirençlidir ve prognozu etkiler. Tedaviye olumlu cevaplar için tümör içindeki KKH hedefli tedaviler büyük önem taşımaktadır (Eun et al., 2017; Huang et al., 2020).



Şekil 2. 10: Kanser kök hücrelerini (KKH'ler) hedefleyen stratejilerin kanser tedavisinin etkinliği üzerindeki potansiyel etkisi (Peiris-Pagès et al., 2016).

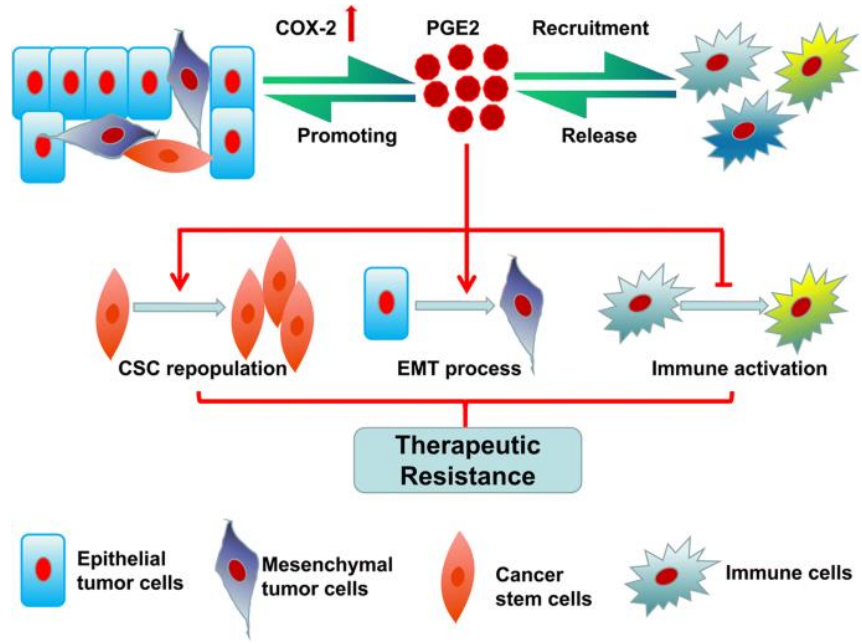
CD133: CD133, "Prominin-1" tarafından kodlanan glikolize bir transmembran proteindir. CD133 ilk olarak insan hematopoietik kök ve progenitör hücrelerinde keşfedilmiştir. Hematopoietik kök hücrelerde olduğu kadar diğer sağlıklı dokularda bulunan kök hücrelerde de ekspresyonu gözlenir. Yapılan birçok çalışmada çeşitli kanser türlerinde yüksek CD133 seviyesi tespit edilmiştir. Over kanseri, prostat kanseri, kolorektal kanser, akciğer kanseri, glioblastoma' da yüksek CD133 seviyesi kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (Liou, 2019; Wu 2019). KKH belirteci olan CD133, proliferasyon kapasitesini artıran ve DNA onarım kompleksinin aktivasyonu yoluyla kök hücrelerdeki genomik DNA'yı destekleyen güçlü bir tümörjenik potansiyele sahiptir (Elaidyet al., 2020).

CD44: CD44 hücre yüzeyi transmembran glikoproteindir. CD44, lenfositlerde, düz kas hücrelerinde, fibroblastlarda ve çeşitli epitel hücrelerinde belirgin derecede eksprese edilir ve hücre adezyonu, agregasyonu, hücre göçü, lökosit aktivasyonu, lenfopoez ve miyelopoez, anjiyogenez ve sitokin salınımında rol oynar. Birçok kanser türünde bir kanser kök hücresi

belirteci olarak yaygın şekilde gösterilmiştir. CD44' ü aşırı eksprese eden hücreler, kendini yenileme ve epitelyal-mezenkimal geçiş yeteneğinin yanı sıra tedaviye direnç gibi çeşitli KKH özelliklerine sahiptir (Hassn Mesratiet al., 2021). Yapılan çalışmalarda yüksek CD44 ekspresyonu, çeşitli kanserlerde zayıf genel sağ kalım ile ilişkilidir (Wu et al., 2020).

COX-2: Siklooksijenaz 2 (COX-2), prostaglandin E2 (PGE2) ve araşidonik asit stimülasyonunu uyaran bir enzimdir. COX-2, tümörün büyümesi, invazivliği ve metastazında rol oynar ayrıca apoptozu ve anjiyogenezi inhibe eder (Luo et al.,2019). COX-2 dokularda genellikle eksprese edilmez; ancak, enflamatuvar sitokinler, onkogenler, büyüme faktörleri gibi belirli uyaranlar altında indüklenir (Al-Maghrabet al., 2019).

Kanser kök hücrelerinin kendi kendini yenileme, farklılaşma ve yeni tümör oluşturma yeteneklerinden dolayı tümörün nüksetmesinden ve metastazından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Siklooksijenaz-2, çeşitli KKH türlerinde yüksek oranda eksprese edilir ve kök hücre yenilenmesini ve çoğalmasını sağlayarak tedavi direncine sebep olur (Guo et al., 2015).



Şekil 2. 11: COX-2 ekspresyonunun tedaviye dirençte rolü (Tong et al., 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Belirlenmesi ve Hazırlanması

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında biyopsi, TUR, enblok, sistektomi, sistoprostatektomi yapılarak ürotelyal karsinom tanısı almış 90 adet vaka ve kontrol grubu olarak kronik sistit tanısı almış 10 adet uygun vaka retrospektif olarak patoloji arşivi taranarak seçilmiştir.

Ürotelyal karsinom tanılı hastalarda tümöre komşu non-tümöral mukozası izlenen bloklar çalışmaya dahil edildi. Tekrarlayan ürotelyal karsinom tanısı alan ve birden fazla TUR-M materyalleri laboratuvarımıza gelen hastalarda histolojik derecenin ve invazyon derinliğinin fazla olduğu materyaller çalışmaya alınırken aynı hastanın diğer materyalleri çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu olarak kronik sistit tanısı almış ancak mesane karsinomu öyküsü olmayan 10 adet olgu seçilmiştir. Hastaların klinik bilgileri, epikriz, ameliyat raporları ve e-nabızda yer alan bilgileri üzerinden elde edilmiştir.

%10'luk formaldehit solüsyonla tespit edilmiş ve rutin doku takibi ile hazırlanan bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin(H&E) boyalı, arşivde saklanan preperatlar Olympus CX43 marka ışık mikroskopunda değerlendirildi. Hastaya ait klinik bilgiler yaş, cinsiyet, histolojik tip, histolojik grade, lenf nodu metastazı ve evre olarak kaydedildi.

Çalışmada kullanılan prognostik parametreler ve sınıflandırma şekilleri aşağıdaki gibi yapılmıştır.

Yaş: Hastaların tanı anındaki yaşı 60 yaş altı ve 60 yaş ve üzeri olarak 2 gruba ayrılmıştır (Elaidy et al., 2020).

Cinsiyet: Kadın ve erkek olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Histolojik tip: DSÖ 2022 üriner tümörler sınıflamasına göre histolojik tiplendirme yapılmıştır.

Histolojik grade: DSÖ 2022 sınıflamasına göre yapılmıştır.

Lenf nodu metastazı: Var- yok olarak sınıflandırılmıştır.

Evre: AJCC8. TNM evreleme sistemine göre yapılmıştır.

3.2. İmmunhistokimyasal İnceleme:

İmmünohistokimyasal boyama işlemi Dako Omnis ile otomatik olarak yapıldı. Dako Marka, DAB Detection Kit kullanıldı. Parafin bloklardan 3 mikron kalınlığındaki kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Her lama en az 2 farklı doku alındı. 70°C'lik etüvde (Mega-Term E220P) 1 saat bekletildi. Lamlar Dako Omnis marka immünohistokimya cihazına koyuldu. Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) ile pH:7,4'de antijen geri kazanımı yapıldı. Antikor enkübasyonu 1/400 oranında dilüsyon ile CD133 fare monoklonal antikorunu, 1/150 oranında dilüsyon ile CD44 fare monoklonal antikorunu, COX-2 tavşan monoklonal antikorunu 45'er dakika boyunca uygulandı. Arka plan boyama için Harris Hematoksilen 5 dakika uygulandı. Lamlar kurutulup ksilol bazlı kapaticıyla kapatıldı. Çalışmada kullanılan antikorların özellikleri aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 3. 1: İmmunhistokimyasal CD133, CD44, COX-2 Boya Özellikleri

	CD133	CD44	COX-2
Klonalite	Monoklonal	Monoklonal	Poliklonal
Konak	Fare	Fare	Tavşan
Kontrol dokusu	Pankreas	Tonsil	Kolon karsinomu
Boyanma yeri	Sitoplazmik	Sitoplazmik/Membranöz	Sitoplazmik
Klon	CL7971	DF1485	-

İmmunhistokimyasal boyama sonrası tüm camlar ışık mikroskopunda değerlendirildi. CD133 ve COX-2 için sitoplazmik boyanma CD44 için ise membranöz/sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. Daha önce yapılan çalışmalar referans alınarak skorlama yapıldı. CD133, CD44, COX-2' nin boyanma yoğunluğu Tablo (3.2)' de belirtildiği gibi değerlendirilmiştir.

Tablo 3. 2: İmmunhistokimyasal CD133, CD44, COX-2 için boyanma şiddetinin değerlendirilmesi (Wasfy & El-Guindy, 2017; El-Anwar et al., 2016)

Hiç boyanma yok	0 puan
Zayıf boyanma	1 puan
Orta boyanma	2 puan
Güçlü boyanma	3 puan

CD133, CD44 boyanma yaygınlığı değerlendirilirken literatürdeki çalışmalar referans alınarak yapılmıştır. Pozitif hücrelerin yüzdelerinin puanlanması Tablo (3.3)' de gösterilmiştir.

Tablo 3. 3: İmmunhistokimyasal CD133, CD44 için boyanma yaygınlığının değerlendirilmesi (Wasfy & El-Guindy, 2017)

<% 10	1 puan
% 11-% 50	2 puan
% 51-% 75	3 puan
>% 75	4 puan

Nihai puan boyanma yoğunluğu ve yüzdesi çarpılarak belirlendi. Hem CD133 hem CD44 için ≥ 3 puanlar pozitif kabul edildi.

COX-2 boyanma yaygınlığı değerlendirilirken literatürdeki çalışmalar referans alınarak yapılmıştır. Pozitif hücrelerin yüzdelerinin puanlanması Tablo (3.4)' de gösterilmiştir.

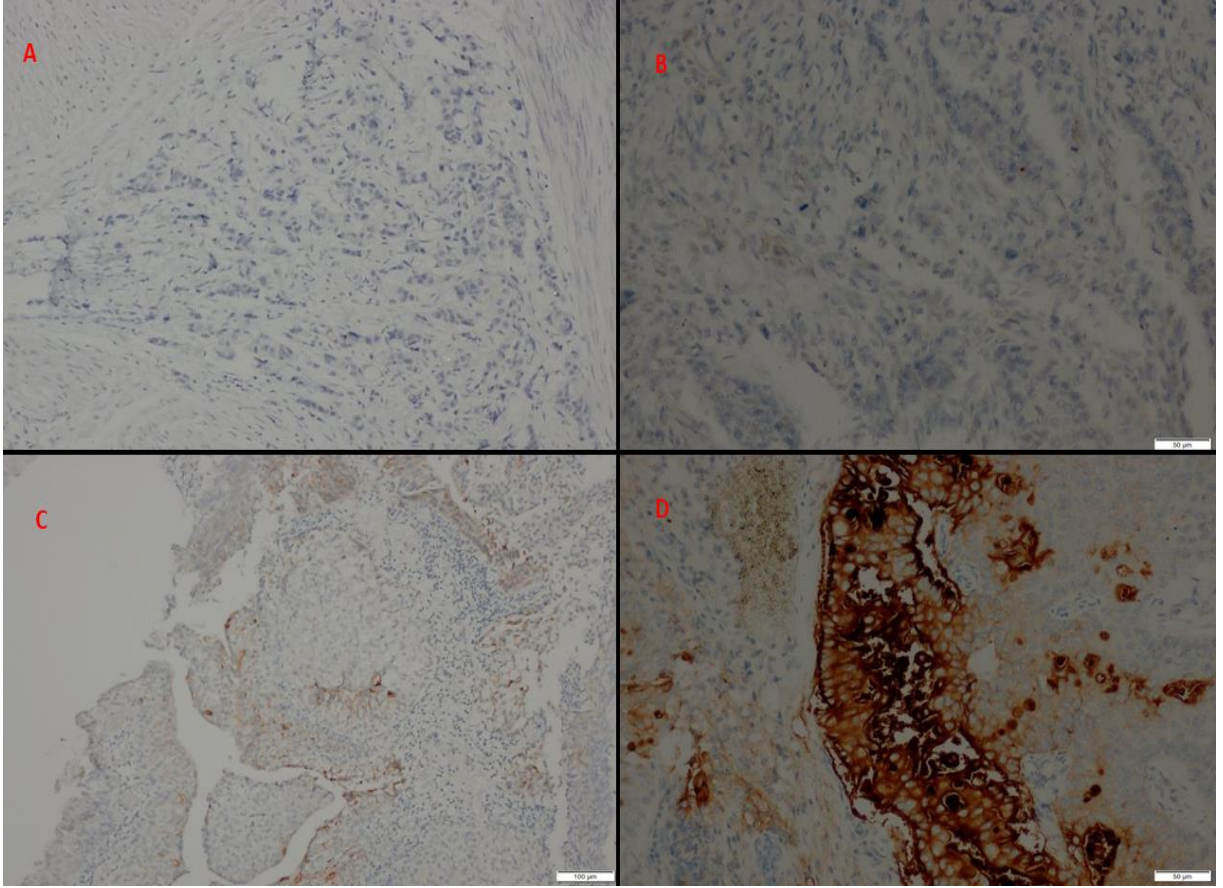
Tablo 3. 4: İmmunhistokimyasal COX-2 için boyanma yaygınlığının değerlendirilmesi (El Anwar et al., 2016).

<%25	1 puan
%25-%50	2 puan
%51-%75	3 puan
>%75	4 puan

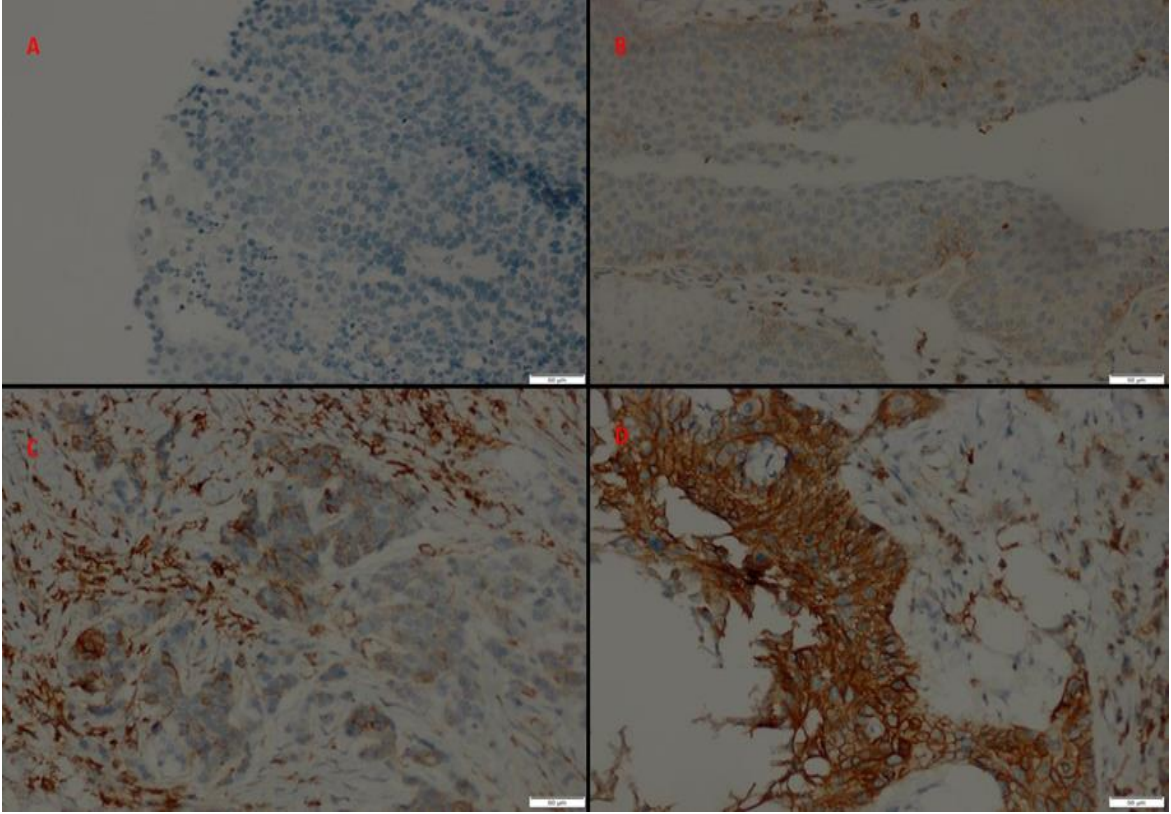
Nihai puan boyanma yoğunluğu ve yüzdesi çarpılarak belirlendi. COX-2'nin nihai puan Tablo (3.5)'de gösterilmiştir.

Tablo 3. 5: İmmunhistokimyasal COX-2 için nihai puan değerlendirmesi (El Anwar et al., 2016).

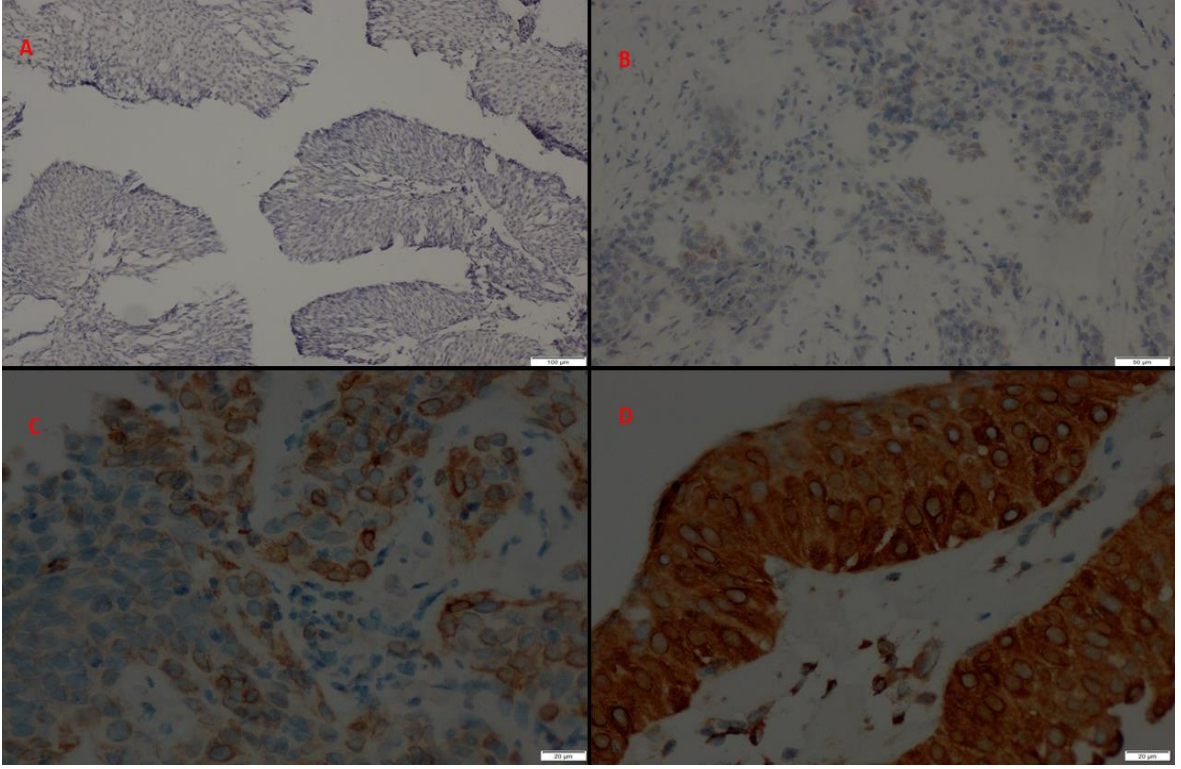
0	Ekspreson yok
1-4 puan	Zayıf ekspresyon (+)
5-8 puan	Orta ekspresyon (++)
9-12 puan	Güçlü ekspresyon (+++)



Şekil 3. 1:İmmunhistokimyasal CD133 boyanma şiddeti; (A): Boyanma yok (x100), (B): Zayıf boyanma (1), (x200); (C): Orta boyanma (2), (x100); (D): Güçlü boyanma (3), (x200)



Şekil 3. 2: İmmunhistokimyasal CD44 boyanma şiddeti; (A): Boyanma yok (0), (x200); (B): Zayıf boyanma (1), (x200); (C): Orta boyanma (2), (x200); (D): Güçlü boyanma (3), (x200)



Şekil 3. 3: İmmunhistokimyasal COX-2 boyanma şiddeeti; (A): Boyanma yok (0), (x100); (B): Zayıf boyanma (1), (x200); (C): Orta boyanma (2), (x400); (D): Güçlü boyanma (3), (x400)

3.3 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız 05.11.2021 tarih ve 141 numaralı Yerel Etik Kurul Toplantısı'nda görüşülmüş olup 2021/3483 sayılı karar ile kabul edilmiştir.

3.4 İstatiksel Analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 27.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilirken, sayısal veriler aritmetik ortalama±standart sapma (SS) kullanılarak verildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov-Shapiro Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler için; iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı.

İkiden fazla grupta normal dağılmayan sayısal veriler Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal-Wallis testi anlamlı bulunan değişkenler için Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak Post Hoc analizi yapıldı.

Normal dağılmayan sayısal veriler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon ilişkileri: $r = 0,05-0,30$ ise düşük veya önemsiz korelasyon, $r = 0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r = 0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r = 0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r = 0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r = 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda TUR-M (n=68), sistektomi (n=6), sistoprostatektomi (n=15), enblok (n=1) yapılmış, mesane ürotelyal karsinom tanısı almış 90 adet ve kronik sistit tanısı alıp mesane karsinomu olmayan 10 adet kontrol olgu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların %35,0'ı (n=35) invaziv olmayan düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, %11,0'ı (n=11) invaziv düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, %7,0'ı (n=7) invaziv olmayan yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom, %16,0'ı (n=16) invaziv yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom, %21,0'ı (n=21) konvansiyonel ürotelyal karsinom (KÜK) ve %10,0'ı (n=10) kronik sistit (KS) tanılı idi. Ürotelyal karsinom olgularının yaş ve cinsiyet oranları Tablo 4.1' de belirtilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1: Olgu Gruplarının Yaş ve Cinsiyet Yönünden Karşılaştırılması

	Ürotelyal Karsinom (n=90)
Yaş (yıl), Ortalama±SS	66,38±11,04
Yaş, n (%)	
<60 yaş	27 (30,0)
≥60 yaş	63 (70,0)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	78 (86,7)
Kadın	12 (13,3)

PÜK ve non papiller KÜK tanılı olguların grade, lenf nodu metastazı ve evre yönünden karşılaştırılması Tablo 4.2’de sunuldu.

Tablo 4. 2: PÜK ve KÜK Tanılı Olguların Grade, İnvazyon, LN metastazı ve Evre Yönünden Karşılaştırılması

	PÜK (n=69) n (%)	KÜK (n=21) n (%)	χ^2	p
Grade				
Low	46 (66,7)	-	28,636	<0,001
High	23 (33,3)	21 (100,0)*		
LN metastazı (n=18)				
N0	2 (40,0)	7 (53,8)	0,277	0,999
N1+N2+N3	3 (60,0)	6 (46,2)		
Evre ***				
pT1	19 (27,5)	4 (19,0)	23,967	<0,001
pT2	6 (8,7)	5 (23,8)		
pT3	2 (2,9)	6 (28,6)		
pT4	-	6 (28,6)		
pTa	42 (60,9)*	-		

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir

** : Kolon, prostat, rectum, uterus, vajen.

***: pT1, pT2, pT3, pT4 satırları birleştirildi.

PÜK ve KÜK tanılı olguların tümöral alanlarında immunhistokimyasal CD133, CD44 ve COX-2 boyanma özellikleri yönünden karşılaştırılması Tablo 4.3’te sunuldu. KÜK tanılı olguların COX-2’ nin tümör alanında boyanma şiddeti PÜK tanılı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,028).

Tablo 4. 3: PÜK ve KÜK Tanılı Olguların CD133, CD44 ve COX-2 ile Tümör Boyanma Özelliklerinin Karşılaştırılması

	PÜK (n=69) n (%)	KÜK (n=21) n (%)	χ^2	p
CD 133 tümör yoğunluk				
Negatif	39 (56,5)	11 (52,4)	0,112	0,738
Zayıf	9 (13,0)	2 (9,5)		
Orta	16 (23,2)	5 (23,8)		
Güçlü	5 (7,2)	3 (14,3)		
CD 133 tümör yaygınlık				
<%10	19 (63,3)	5 (50,0)	0,556	0,482
%11-%50	7 (23,3)	4 (40,0)		
%51-%75	4 (13,3)	-		
>%75	-	1 (10,0)		
CD 133 tümör toplam puan				
Negatif	12 (17,4)	5 (23,8)	0,433	0,511
Pozitif	57 (82,6)	16 (76,2)		
CD 44 tümör yoğunluk				
Negatif	1 (1,4)	1 (4,8)	2,908	0,088
Zayıf	12 (17,4)	1 (4,8)		
Orta	31 (44,9)	7 (33,3)		
Güçlü	25 (36,2)	12 (57,1)		
CD 44 tümör yaygınlık				
<%10	14 (20,6)	5 (25,0)	0,155	0,694
%11-%50	20 (29,4)	6 (30,0)		
%51-%75	13 (19,1)	1 (5,0)		
>%75	21 (30,9)	8 (40,0)		
CD 44 tümör toplam puan				
Negatif	20 (29,0)	5 (23,8)	0,215	0,643
Pozitif	49 (71,0)	16 (76,2)		
Cox-2 tm yoğunluk				
Negatif	2 (2,9)	-	5,606	0,028
Zayıf	16 (23,2)	4 (19,0)		
Orta	41 (59,4)	9 (42,9)		
Güçlü	10 (14,5)	8 (38,1)*		
Cox-2 tümör yaygınlık				
<%25	6 (9,0)	1 (4,8)	1,510	0,219
%25-%50	7 (10,4)	4 (19,0)		
%51-%75	9 (13,4)	5 (23,8)		
>%75	45 (67,2)	11 (52,4)		
Cox-2 tümör toplam puan				
Ekspresyon yok	2 (2,9)	-	4,423	0,069
+	21 (30,4)	6 (28,6)		
++	39 (56,5)	9 (42,9)		
+++	7 (10,1)	6 (28,6)		

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir

PÜK ve KÜK olgularının komşu tümör içermeyen mukozaları ve KS tanılı olguların immunhistokimyasal CD133, CD44 ve COX-2 ile boyanma özellikleri yönünden karşılaştırılması Tablo 4.4'te gösterildi. Kronik sistit tanılı olgularda, ürotelyal karsinomların tümör içermeyen komşu mukozalarına göre COX-2 boyanma şiddeti ve nihai ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0,003).

Tablo 4. 4: PÜK, KÜK Tanılı Olguların komşu nontümöral mukozalarında ve KS mukozalarında CD133, CD44 ve COX-2 Boyanma Özelliklerinin Karşılaştırılması

	PÜK (n=69) n (%)	KÜK (n=21) n (%)	KS (n=10) n (%)	χ^2	p
CD 133 normal yoğunluk					
Negatif					
Zayıf	13 (18,8)	4 (19,0)	-		
Orta	28 (40,6)	4 (19,0)	4 (40,0)		
Güçlü	25 (36,2)	12 (57,1)	4 (40,0)		
	3 (4,3)	1 (4,8)	2 (20,0)		
CD 133 normal yaygınlık					
<% 10	30 (53,6)	7 (41,2)	8 (80,0)	3,045	0,101
% 11-%50	26 (46,4)	10 (58,8)	2 (20,0)		
CD 133 normal toplam puan					
Negatif	46 (66,7)	11 (52,4)	6 (60,0)	0,043	0,999
Pozitif	23 (33,3)	10 (47,6)	4 (40,0)		
CD 44 normal yoğunluk					
Zayıf	4 (5,8)	-	-		
Orta	22 (31,9)	6 (28,6)	1 (10,0)	2,658	0,159
Güçlü	43 (62,3)	15 (71,4)	9 (90,0)		
CD 44 normal yaygınlık					
<% 10	2 (2,9)	-	-		
% 11-%50	15 (21,7)	5 (23,8)	-	2,439	0,201
% 51-%75	9 (13,0)	2 (9,5)	2 (20,0)		
>% 75	43 (62,4)	14 (66,7)	8 (80,0)		
CD 44 normal toplam puan					
Negatif	4 (5,8)	-	-		
Pozitif	65 (94,2)	21 (100,0)	100 (100,0)		
Cox-2 normal yoğunluk					
Zayıf	25 (36,2)	4 (19,0)	-		
Orta	41 (59,4)	12 (57,1)	5 (50,0)	13,449	0,003
Güçlü	3 (4,3)	5 (23,8)	5 (50,0)*		
Cox-2 normal yaygınlık					
<% 25	1 (1,4)	-	-		
% 25-%50	5 (7,2)	-	-		
% 51-%75	10 (14,5)	2 (9,5)	-		
>% 75	53 (76,8)	19 (90,5)	10 (100,0)		
Cox-2 normal ekspresyon					
+					
++	26 (37,7)	4 (19,0)	-	13,449	0,003
+++	40 (58,0)	12 (57,1)	5 (50,0)		
	3 (4,3)	5 (23,9)	5 (50,0)*		

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir

PÜK tanılı olguların tümör içermeyen mukozalarında COX-2 ekspresyon oranı KÜK tanılı olguların tümör içermeyen mukozaları ve kronik sistit tanılı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5:PÜK, KÜK ve KS Tanılı Olguların CD133, CD44 ve COX-2 Boyanma Toplam Puanlarının Karşılaştırılması

Toplam puan	PÜK (n=69) Ortalama±SS	KÜK (n=21) Ortalama±SS	KS (n=10) Ortalama±SS	p
CD133 tm	1,28±2,01	1,71±2,41		0,535
CD133 normal	1,98±1,66	2,47±1,83	2,20±1,22	0,494
CD44 tm	6,14±3,99	6,66±4,52		0,645
CD44 normal	8,88±3,56	9,52±3,34	11,10±2,02	0,148
Cox-2 Tm	6,36±3,04	7,28±3,63		0,445
Cox-2 normal	6,31±2,59*	8,00±2,75	10,00±2,10	<0,001

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.

Ürotelyal karsinomlarda immunhistokimyasal CD 133'ün boyanma şiddeti, yaygınlığı (Tablo 4.6) ve final skorunun (Tablo 4.7) yaş, cinsiyet, grade, LN metastazı ve evre yönünden karşılaştırılması yapılmıştır. 60 yaş ve üzeri olgularda CD133 ile boyanmama oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,021$). Yüksek dereceli ürotelyal karsinomlarda CD133 ile güçlü boyanma oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,028$).

Tablo 4. 6: Ürotelyal Karsinomlarda İmmunhistokimyasal CD 133 Boyanma Şiddeti ve Yaygınlığının Yaş, Cinsiyet, Grade, LN metastazı ve Evre Yönünden Karşılaştırılması

	Negatif (n=50) n (%)	Zayıf (n=11) n (%)	Orta (n=21) n (%)	Güçlü (n=8) n (%)	χ^2	p	<%10 (n=24) n (%)	%11- %50 (n=16) n (%)	χ^2	p
Yaş,										
<60 yaş	10 (20,0)	6 (54,5)	9 (42,9)	2 (25,0)	5,357	0,021	8 (33,3)	9 (56,3)	2,063	0,151
≥60 yaş	40 (80,0)*	5 (45,5)	12 (57,1)	6 (75,0)			16 (66,7)	7 (43,8)		
Cinsiyet										
Erkek	45 (90,0)	10	17	6 (75,0)	1,082	0,298	20	13 (81,3)	0,029	0,999
Kadın	5 (10,0)	(90,9)	(81,0)	2 (25,0)			(83,3)	3 (18,8)		
		1 (9,1)	4 (19,0)				4 (16,7)			
Grade										
Low	26 (52,0)	7 (63,6)	12	1 (12,5)	5,239	0,028	14	6 (37,5)	1,667	0,197
High	24 (48,0)	4 (36,4)	(57,1)	7 (87,5)*			(58,3)	10 (62,5)		
			9 (42,9)				10 (41,7)			
LN metastazı (n=18)	5 (50,0)	2 (50,0)	2 (66,7)	-	1,059	0,999	3 (60,0)	1 (33,3)	0,533	0,999
Yok	5 (50,0)	2 (50,0)	1 (33,3)	1 (100,0)			2 (40,0)	2 (66,7)		
Var										
Evre ***										
pT1	12 (24,0)	1 (9,1)	5 (23,8)	5 (62,5)	1,656	0,276	6 (25,0)	5 (31,3)	0,606	0,436
pT2	5 (10,0)	1 (9,1)	5 (23,8)	-			4 (16,7)	2 (12,5)		
pT3	5 (10,0)	2 (18,2)	1 (4,8)	-			1 (4,2)	2 (12,5)		
pT4	4 (8,0)	1 (9,1)	-	1 (12,5)			1 (4,2)	1 (6,3)		
pTa	24 (48,0)	6 (54,5)	10 (47,6)	2 (25,0)			12 (50,0)	6 (37,5)		

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.

** : Kolon, prostat, rectum, uterus, vajen.

***: pT1, pT2, pT3, pT4 satırları birleştirildi.

Tablo 4. 7:Ürotelyal Karsinomlarda İmmunhistokimyasal CD 133 Nihai Boyanma Durumunun Yaş, Cinsiyet, Grade, LN metastazı ve Evre Yönünden Karşılaştırılması

	Negatif (n=73) n (%)	Pozitif (n=17) n (%)	χ^2	p
Yaş,				
<60 yaş	19 (26,0)	8 (47,1)	2,904	0,088
≥60 yaş	54 (74,0)	9 (52,9)		
Cinsiyet				
Erkek	65 (89,0)	13 (76,5)	1,886	0,230
Kadın	8 (11,0)	4 (23,5)		
Grade				
Low	40 (54,8)	6 (35,3)	2,098	0,147
High	33 (45,2)	11 (64,7)		
LN metastazı (n=18)				
N0	9 (56,3)	-	2,250	0,471
N1+N2+N3	7 (43,8)	2 (100,0)		
Evre **				
pT1	16 (21,9)	7 (41,2)		
pT2	9 (12,3)	2 (11,8)		
pT3	7 (9,6)	1 (5,9)	0,189	0,771
pT4	5 (6,8)	1 (5,9)		
pTa	36 (49,3)	6 (35,3)		

*: Kolon, prostat, rectum, uterus, vajen.

** : pT2, pT3, pT4satırları birleştirildi.

Ürotelyal karsinomlarda immunhistokimyasal CD 44'ün boyanma şiddeti, yaygınlığı (Tablo 4.8) ve final skorunun (Tablo 4.9) yaş, cinsiyet, grade, LN metastazı ve evre yönünden karşılaştırılması yapılmıştır. Yüksek dereceli ürotelyal karsinomlarda ve lenf nodu metastazı olanlarda CD 44 boyanma şiddeti istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,035, p=0,015)

Tablo 4. 8: Ürotelyal Karsinomlarda İmmunhistokimyasal CD 44 Boyanma Şiddeti ve Yaygınlığının Yaş, Cinsiyet, Grade, LN metastazı ve Evre Yönünden Karşılaştırılması

	Negatif (n=2) n (%)	Zayıf (n=13) n (%)	Orta (n=38) n (%)	Güçlü (n=37) n (%)	χ^2	p	<%10 (n=19) n (%)	%11- %50 (n=26) n (%)	%51- %75 (n=14) n (%)	>%75 (n=29) n (%)	χ^2	p
Yaş,												
<60 yaş	1 (50,0)	4 (30,8)	8 (21,1)	14 (37,8)	1,838	0,175	4 (21,1)	6 (23,1)	4 (28,6)	12 (41,4)	2,910	0,088
≥60 yaş	1 (50,0)	9 (69,2)	30 (78,9)	23 (62,2)			15 (78,9)	20 (76,9)	10 (71,4)	17 (58,6)		
Cinsiyet												
Erkek	2 (100,0)	11 (84,6)	33 (86,8)	32 (86,5)	0,002	0,999	15 (78,9)	23 (88,5)	12 (85,7)	26 (89,7)	0,398	0,744
Kadın	-	2 (15,4)	5 (13,2)	5 (13,5)			4 (21,1)	3 (11,5)	2 (14,3)	3 (10,3)		
Grade												
Low	1 (50,0)	7 (53,8)	24 (63,2)	14 (37,8)	4,430	0,035	5 (26,3)	14 (53,8)	11 (78,6)	15 (51,7)	0,006	0,938
High	1 (50,0)	6 (46,2)	14 (36,8)	23 (62,2)*			14 (73,7)	12 (46,2)	3 (21,4)	14 (48,3)		
LN												
metastazı (n=18)	- (100,0)	1 (50,0)	- (100,0)	8 (80,0)	8,100	0,015	2 (40,0)	1 (33,3)	1 (50,0)	5 (71,4)	1,633	0,335
N0		1 (50,0)		2 (20,0)*			3 (60,0)	2 (66,7)	1 (50,0)	2 (28,6)		
N1+N2+N3												
Evre ***												
pT1	1 (50,0)	3 (23,1)	9 (23,7)	10 (27,0)	0,947	0,330	5 (26,3)	7 (26,9)	6 (42,9)	4 (13,8)	0,961	0,327
pT2												
pT3	-	3 (23,1)	3 (7,9)	5 (13,5)			5 (26,3)	2 (7,7)	1 (7,1)	3 (10,3)		
pT4	1 (50,0)		1 (2,6)									
pTa		1 (7,7)	4 (10,5)	5 (13,5)			2 (10,5)	2 (7,7)	1 (7,1)	4 (13,8)		
		-	6 (46,2)	21 (55,3)			1 (5,3)	14 (53,8)	6 (42,9)	2 (6,9)		
				15 (40,5)			6 (31,6)			16 (55,2)		

*:Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.

***: Kolon, prostat, rectum, uterus, vajen.

***: pT1, pT2, pT3, pT4satırları birleştirildi.

Tablo 4. 9: Ürotelyal Karsinomlarda İmmunhistokimyasal CD 44 Nihai Boyanma Durumunun Yaş, Cinsiyet, Grade, LN metastazı ve Evre Yönünden Karşılaştırılması

	Negatif (n=25) n (%)	Pozitif (n=65) n (%)	χ^2	p
Yaş,				
<60 yaş	7 (28,0)	20 (30,8)	0,066	0,797
≥60 yaş	18 (72,0)	45 (69,2)		
Cinsiyet				
Erkek	20 (80,0)	58 (89,2)	1,331	0,302
Kadın	5 (20,0)	7 (10,8)		
Grade				
Low	10 (40,0)	36 (55,4)	1,710	0,191
High	15 (60,0)	29 (44,6)		
LN metastazı (n=18)				
N0	1 (20,0)	8 (61,5)	2,492	0,294
N1+N2+N3	4 (80,0)	5 (38,5)		
Evre **				
pT1	7 (28,0)	16 (24,6)	1,166	0,280
pT2	5 (20,0)	6 (9,2)		
pT3	3 (12,0)	5 (7,7)		
pT4	1 (4,0)	5 (7,7)		
pTa	9 (36,0)	33 (50,8)		

*: Kolon, prostat, rectum, uterus, vajen.

** : pT2, pT3, pT4 satırları birleştirildi.

Ürotelyal karsinomlarda immunhistokimyasal COX-2' nin boyanma şiddeti, yaygınlığı (Tablo 4.10) ve final skorunun (Tablo 4.11) yaş, cinsiyet, grade, LN metastazı ve evre yönünden karşılaştırılması yapılmıştır. Yüksek dereceli ürotelyal karsinomlarda COX-2 boyanma şiddeti istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,027).

Tablo 4. 10: Ürotelyal Karsinomlarda İmmunhistokimyasal COX-2 Boyanma Şiddeti ve Yaygınlığının Yaş, Cinsiyet, Grade, LN metastazı ve Evre Yönünden Karşılaştırılması

	Negatif (n=2) n (%)	Zayıf (n=20) n (%)	Orta (n=50) n (%)	Güçlü (n=18) n (%)	χ^2	p	<%25 (n=7) n (%)	%25- %50 (n=11) n (%)	%51- %75 (n=14) n (%)	>%75 (n=56) n (%)	χ^2	p
Yaş,												
<60 yaş	1	8	15	3	1,90	0,16	5	3	3	15	0,56	0,45
≥60 yaş	(50,0)	(40,0)	(30,0)	(16,7)	5	8	(71,4)	(27,3)	(21,4)	(26,8)	3	3
	1	12	35	15			2	8	11	41		
	(50,0)	(60,0)	(70,0)	(83,3)			(28,6)	(72,7)	(78,6)	(73,2)		
Cinsiyet												
Erkek	2	19	41	16	0,09	0,75	6	10	11	49	0,16	0,75
Kadın	(100,0)	(95,0)	(82,0)	(88,9)	6	6	(85,7)	(90,9)	(78,6)	(87,5)	9	1
	1	1	9	2			1	1	3	7		
	-	(5,0)	(18,0)	(11,1)			(14,3)	(9,1)	(21,4)	(12,5)		
Grade												
Low	2	8	31	5	4,90	0,02	4	4	4	32	3,14	0,07
High	(100,0)	(40,0)	(62,0)	(27,8)	2	7	(57,1)	(36,4)	(28,6)	(57,1)	3	6
	12	19	13				3	7	10	24		
	-	(60,0)	(38,0)	(72,2)			(42,9)	(63,6)	(71,4)	(42,9)		
				*								
LN metastazı (n=18)	1	1	3	4	2,49	0,29	-	4	2	2	1,63	0,33
N0	(100,0)	(25,0)	(37,5)	(80,0)	2	4	1	(66,7)	(66,7)	(28,6)	3	5
N1+N2+N3	-	(75,0)	(62,5)	(20,0)			(100,0)	(33,3)	(33,3)	(71,4)		
Evre ***												
pT1	2	5	11	5			3	-	5	13		
pT2	(100,0)	(25,0)	(22,0)	(27,8)			(42,9)	4	(35,7)	(23,2)	3,59	0,05
pT3	4	5	2		1,60	0,20	-	(36,4)	2	5	3	8
pT4	-	(20,0)	(10,0)	(11,1)	7	5	-	3	(14,3)	(8,9)		
pTa	-	2	1	5			1	(27,3)	1	4		
	-	(10,0)	(2,0)	(27,8)			(14,3)	-	(7,1)	(7,1)		
	-	1	5	-			3	4	2	3		
		(5,0)	(10,0)	6			(42,9)	(36,4)	(14,3)	(5,4)		
		8	28	(33,3)					4	31		
		(40,0)	(56,0)						(28,6)	(55,4)		

*: Farkın kaynaklandığı grubu işaret etmektedir.

** : Kolon, prostat, rectum, uterus, vajen.

***: pT1, pT2, pT3, pT4 satırları birleştirildi.

Tablo 4. 11: Ürotelyal Karsinomlarda İmmunhistokimyasal COX-2 Nihai Boyanma Durumunun Yaş, Cinsiyet, Grade, LN metastazı ve Evre Yönünden Karşılaştırılması

	Negatif (n=2) n (%)	+ (n=27) n (%)	++ (n=48) n (%)	+++ (n=13) n (%)	χ^2	p
Yaş,						
<60 yaş	1 (50,0)	11 (40,7)	14 (29,2)	1 (7,7)	2,638	0,104
≥60 yaş	1 (50,0)	16 (59,3)	34 (70,8)	12 (92,3)		
Cinsiyet						
Erkek	2 (100,0)	25 (92,6)	39 (81,3)	12 (92,3)	1,534	0,324
Kadın	-	2 (7,4)	9 (18,8)	1 (7,7)		
Grade						
Low	2 (100,0)	12 (44,4)	29 (60,4)	3 (23,1)	0,138	0,711
High	-	15 (55,6)	19 (39,6)	10 (76,9)		
LN metastazı (n=18)						
Yok	1 (100,0)	2 (33,3)	4 (50,0)	2 (66,7)	0,234	0,999
Var	-	4 (66,7)	4 (50,0)	1 (33,3)		
Evre **						
pT1	2 (100,0)	7 (25,9)	9 (18,8)	5 (38,5)	0,226	0,634
pT2	-	5 (18,5)	4 (8,3)	2 (15,4)		
pT3	-	2 (7,4)	3 (6,3)	3 (23,1)		
pT4	-	2 (7,4)	4 (8,3)	-		
pTa	-	11 (40,7)	28 (58,3)	3 (23,1)		

*: Kolon, prostat, rectum, uterus, vajen.

** : pT2, pT3, pT4 satırları birleştirildi.

PÜK ve KÜK tanılı olguların tümör ve komşu tümör içermeyen mukozalarında immunhistokimyasal CD133, CD44 ve COX-2 ile boyanmalarının karşılaştırılması Tablo (4.12)'de yapılmıştır.

PÜK tanılı olguların komşu tümör içermeyen mukozalarında CD133 ve CD44 boyanması tümör alanına göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. KÜK' larda ise komşu tümör içermeye mukozalarda CD44 boyanması istatistiksel olarak yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0,020, p<0,001, p=0,037).

Tablo 4. 12: PÜK ve ÜK Tanılı Olguların CD133, CD44 ve COX-2 Tümör ve Normal Boyanma Toplam Puanlarının Karşılaştırılması

Nihai durum	PÜK (n=69)		KÜK (n=21)	
	Ortalama±SS	p	Ortalama±SS	p
CD133 tm	1,28±2,01	0,020	1,71±2,41	0,250
CD133 normal	1,98±1,66		2,47±1,83	
CD44 tm	6,14±3,99	<0,001	6,66±4,52	0,037
CD44 normal	8,88±3,56		9,52±3,34	
Cox-2 tm	6,36±3,04	0,898	7,28±3,63	0,447
Cox-2 normal	6,31±2,59		8,00±2,75	

COX-2 ile tümör ve tümöre komşu normal mukozada final skorlar arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon tespit edildi ($r=0,442$, $p<0,001$). Tümör içermeyen mukozada COX-2 ve CD-44 final skorları arasında pozitif yönde düşük-önemsiz korelasyon olduğu saptandı. Normal mukozada CD-133 ve hem tümör hem normal mukozadaki CD44 final skorları arasında pozitif yönde düşük-önemsiz korelasyon olduğu saptandı (r değerleri sırasıyla; $r=0,207$, $r=0,235$, $r=0,274$, p değerleri sırasıyla; $p=0,038$, $p=0,026$, $p=0,006$) (Tablo 19)

Tablo 4. 13: CD133, CD44 ve COX-2 Tümör ve Komşu Normal Mukozalarda Final Skorla Arasındaki İlişki

Değişkenler		r	p
COX-2 tm toplam puan	COX-2 normal	0,442	<0,001
	CD-133 tm	-0,121	0,256
	CD-133 normal	0,030	0,780
	CD-44 tm	-0,048	0,651
	CD-44 normal	-0,024	0,823
COX-2 normal toplam puan	CD-133 tm	-0,108	0,309
	CD-133 normal	0,072	0,475
	CD-44 tm	-0,065	0,541
	CD-44 normal	0,207	0,038
CD-133 tm toplam puan	CD-133 normal	0,115	0,280
	CD-44 tm	-0,068	0,522
	CD-44 normal	-0,011	0,915
CD-133 normal toplam puan	CD-44 tm	0,235	0,026
	CD-44 normal	0,274	0,006

5. TARTIŞMA

Mesane kanseri, üriner traktın en sık görülen malignitesi olup The Global Cancer Observatory (GCO)'nın verilerine göre 2020 yılında dünya genelinde en yaygın 10. kanser ve kansere bağlı ölümler arasında 13. sıradadır (Dobruch, 2021; <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>). Mesane kanserinin çoğunluğu gelişmiş toplumlarda görülmektedir ancak ilerleyen yıllarda dünya demografisinde ve farklı risk faktörlerine maruz kalmada önemli değişikliklerle, bu durumun değişmesi muhtemeldir (Richters et al., 2020).

Klinik olarak, invaziv olmayan mesane tümörleri (evre Ta ve Tis) neoplazmaların %75-85'ini oluştururken, invaziv tümörler (T1, T2-T4) %15 -25'lik kısmını oluşturur (Cardon- Cardo et al., 2008). ÜK vakalarında yaptığımız çalışmamızda 42 olgu invazyon göstermezken (%46,6), 48 olgu invazivdi (%53,4). İnvaziv tümörlerin ise 25'i (%27,7) kasa invazivdi ($\geq pT2$), ayrıca 18 olguda (%20) lenf nodu metastazı mevcuttu.

Çalışmalarda ÜK tanısı alan hastaların çoğunluğunun 60 yaş ve üzerinde olduğu görülmektedir (Richters et al., 2020). Çalışmamızda olguların yaş ortalaması $66,38 \pm 11,04$ olup literatürle uyumlu izlendi. Mesane kanseri vakalarının yaklaşık %75'i erkeklerde görülür fakat erkeklerin prognozu kadınlardan daha iyidir. Sigara içiminin ve kimyasallara maruziyetin erkeklerde fazla olması cinsiyetler arasındaki farkın sebeplerinden olduğu düşünülmektedir (Halaseh et al., 2022; Shariat et al., 2009). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak erkek cinsiyet baskın olup 78 erkek (%86,7) ve 12 kadın (%13,3) vakamız mevcuttur.

Mesane karsinomlarında pekçok prognostik faktör mevcuttur. İleri evre, belirgin şekilde en yüksek ölüm riski ile ilişkilidir (Nik Ab Kadir et al., 2022). Bir hastanın prognozunun doğru tahmini, klinisyenlerin ilk kanser tanısından sonra uygun takip stratejisini planlaması için kritik öneme sahiptir (Kang et al., 2015).Tedavi yöntemlerinde ilerlemelerle prognozunda iyileşme görülsede mesane kanseri, özellikle gelişmiş ülkelerde, küresel kanser yüküne önemli derecede katkı sağlamaya devam etmektedir ve yüksek nüks riski, yaşam boyu yakın takip nedeniyle tedavi maliyetleri ortalama olarak diğer malignitelere göre daha yüksektir (Halaseh et al., 2022).

Kanser kök hücreleri,tedavi sonrası nüks, tümör oluşumu ve terapötik direnç ile yakından ilişkilidir (Huang et al., 2020). Tedaviye olumlu cevaplar için tümör içi kanser kök hücre hedefli tedaviler önem taşımaktadır fakat kanser kök hücre hedeflemesinin etkinliği ve kanser kök hücre haline geri dönme kapasitesi, bu belirteçlerinin sınırlı karakterizasyonu

nedeniyle çalışmak zor olmuştur (Prasetyanti&Medema, 2017). Çeşitli solid tümörlerde bazı kanser kök hücre belirteçlerin prospektif izolasyonunun yararlı olduğu gösterilmiştir.

CD133 akciğer, beyin,kolon, pankreas kanseri ve benzerlerinde KKH'yi tanımlamak için yaygın bir belirteç olarak kullanılmış ve prognostik değeri ortaya konmuştur (Wen et al., 2013).

Mesane kanserlerinde de bazı çalışmalarda farklı cut-off değerleri kullanılarak CD133 ekspresyonları değerlendirilmiştir. Hacek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada boyanma yoğunlukları (0); negatif, (1); zayıf (2); orta, (3); güçlü olarak sınıflandırmış olup en az “1” yoğunluğundaki sitoplazmik veya membranöz boyanma pozitif kabul edilmiştir (Hacek et al., 2021). Elaidy ve arkadaşlarının çalışmasında sitoplazmik boyanmalar anlamlı sayılmış olup pozitif CD133 ekspresyonunun medyan kesme yüzdesi %50 olarak belirlenmiştir (Elaidy et al., 2020). Bazı çalışmalarda ise hem boyanma şiddeti hem boyanma yaygınlığı değerlendirilmiştir. Biz çalışmamızda Wasfy ve arkadaşı gibi hem boyanma şiddeti hemde yaygınlığını esas alan skorlamayı tercih ettik. Boyanma şiddeti ve yaygınlığı çarpılarak final skor elde edildi. 3 ve üzeri puan pozitif sayılırken altı negatif sayıldı (Wasfy&El-Guindy, 2017). İstatiksel olarak boyanma şiddeti, yaygınlığı ve final skorlarını karşılaştırdık. Boyanma tümörde, tümöre komşu normal mukozada ve kronik sistit olgularında ayrı ayrı değerlendirildi ve karşılaştırıldı. Tümör içermeyen mukozalarda CD133 ile şemsiye hücrelerinde ekspresyon saptadık.

CD133 ile KS olguları ve komşu tümör içermeyen mukoza arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. PÜK olgularında tümör içermeyen komşu mukozada, tümöre göre istatiksel olarak anlamlı pozitif ekspresyon saptandı ($p=0,020$). Feitosa ve arkadaşlarında, mide kanserlerinde yaptığı çalışmada normal mukozada CD133 ekspresyonunu, primer tümörden ve intestinal metaplaziden anlamlı derecede yüksek saptamıştır (Feitosa et al.,2021).

Çalışmamızda yaş ile CD133 arasında, nihai skor ve boyanma yaygınlığı ile yapılan istatiksel çalışmada anlamlı ilişki görülmemiş olup literatürde de benzer sonuçlar mevcuttur (Wasfy&El-Guindy, 2017; Elaidy et al., 2020). Boyanma şiddeti ile yapılan istatiksel çalışmada ise ≥ 60 yaş olanlarda negatif ekspresyon oranı anlamlı yüksek saptandı ($p=0,021$). Mohammed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise >70 yaş olgularda pozitif ekspresyon anlamlı saptanmıştır (Mohammed et al., 2019). Çalışmalar arasındaki bu farklılığın immunhistokimyasal CD133 boyamasının değerlendirilmesinde farklı yöntemler kullanılmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Kadın, erkek cinsiyet arasında literatür ile uyumlu şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık (Elaidy et al., 2020; Sedaghat et al., 2017).

Elaidy ve arkadaşları artmış CD133 ekspresyonu ile tümör derecesi arasında anlamlı ilişki saptamıştır. Benzer şekilde Wasfy ve arkadaşının yaptığı çalışmada da yüksek derecede CD133 ekspresyonu ile pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (Elaidy et al., 2020; Wasfy&El-Guindy, 2017). Histolojik derece ile CD133 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamayan çalışmalarda mevcuttur (Sedaghat et al., 2017). Bizim çalışmamızda final skoru ve boyanma yaygınlıkları ile yapılan istatistiksel çalışmada anlamlı bulgu saptanmazken yüksek dereceli tümörlerde boyanma şiddetinin güçlü olması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,028$).

Farid ve arkadaşlarının mesane kanserlerinde CD133, CD24 ve onların farklı fenotipleriyle yaptığı çalışmada lenf nodu metastazı ile CD133 ekspresyonları arasında anlamlı bulgu saptanmamıştır. Elaidy ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da lenf nodu metastazı ile anlamlı ilişki görülmemiştir (Farid et al., 2017; Elaidy et al., 2020). Çalışmamızda lenf nodu metastazı ile CD133 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup literatür ile uyumlu izlendi.

Sedaghat ve arkadaşlarının çalışmasında lamina propria invazyonu ile CD133 ekspresyonları arasında göreceli ters korelasyon saptanmış (Sedaghat et al., 2017). Bazı çalışmalarda CD133 ekspresyonu ile evre arasında anlamlı korelasyon ile vakaların çoğunluğunda CD133 pozitif izlenmiştir (Farid et al., 2017; Elaidy et al., 2020). Wasfy ve arkadaşı CD133'ün pozitif ekspresyonu ile kas invazyonunun varlığı arasında önemli pozitif korelasyon ile ilişkilendirmiştir (Wasfy&El-Guindy, 2017). Osmanov ve arkadaşları da ekspresyonunun yaygınlığını ve şiddetini tümörün evresi ile ilişkilendirmiştir (Osmanov et al., 2019). Biz çalışmamızda CD133 ekspresyonu ile invazyon- evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık.

Tümör prognozu ve klinikopatolojik parametreler ile CD133 ekspresyonu ilişkisini inceleyen çoğu araştırmacı, yüksek CD133 ekspresyonunun, çeşitli malignitelerde kötü prognoz ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu neticesine varmıştır. Kolorektal kanserlerde, mide kanserlerinde, glioblastomda, skuamöz hücreli karsinomda (Lim et al., 2014; Devrim et al., 2015; Ahmed et al., 2018; Caspa et al., 2021; Feitosa et al., 2021) kötü prognozla ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur.

Sonuç olarak CD133 hem tümörde hem normal mukozada eksprese edilebilmektedir. Papiller ürotelyal karsinomlarda tümörde komşu normal mukozaya göre daha düşük

ekspresyon saptanmış olup, komşu normal mukoza ile mesane kanseri öyküsü olmayan KS olguları arasında anlamlı fark saptanmadı. CD133 ekspresyonu ile tümöre komşu normal mukozanın, malignite potansiyeli ile ilişkisinin olmadığını düşünmekteyiz. Tümör içermeyen mukozalarda şemsiye hücrelerinde ekspresyon izlenmiş olup CD133 kök hücre molekülünün bazal tabakadan ziyade şemsiye hücrelerinde yerleştiğini düşünmekteyiz. CD133 ekspresyonunu yüksek dereceyle korele saptanmış olup bu nedenle kötü prognozla ilişkilendirilebileceğini düşünmekteyiz. Bu molekülün tanısal tespiti prognoz açısından önemli olabilir.

Mesane kanserlerinde de bazı çalışmalarda farklı cut-off değerleri kullanılarak CD44 ekspresyonları değerlendirilmiştir. Elaidy ve arkadaşları membranöz boyama pozitif olarak kabul edip boyanan tümör hücrelerinin fraksiyonu 1 (%0-1), 2 (%2-10), 3 (%11-25), 4 (%26-50), 5 (%51-75) ve 6 (>%75) olarak değerlendirmiştir (Elaidy et al., 2020). El- Anwar ve arkadaşları pozitif boyanan hücrelerin toplam neoplastik hücre sayısına göre yüzdesini şu şekilde puanlandı: negatif (0), %1-10;(1+), %10-60;(2+), >%60; (3+) (El- Anwar et al., 2016). Biz çalışmamızda Wasfy ve arkadaşları gibi hem boyanma şiddeti hemde yaygınlığını esas alan skorlamayı tercih ettik. Boyanma şiddeti ve yaygınlığı çarpılarak final skor elde edildi. 3 ve üzeri puan pozitif sayılırken altı negatif sayıldı (Wasfy&El-Guindy, 2017). İstatiksel olarak boyanma şiddeti, yaygınlığı ve final skorlarını karşılaştırdık. Boyanma tümörde, tümöre komşu normal mukozada ve kronik sistit olgularında ayrı ayrı değerlendirildi.

CD44 ile KS olguları ve komşu tümör içermeyen mukoza arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. PÜK ve KÜK olgularında tümör içermeyen komşu mukozada, tümöre göre istatiksel olarak anlamlı pozitif ekspresyon saptandı ($p<0,001$, $p=0,037$). Literatürde yapılan bazı karşılaştırmalarda da benzer boyanma saptanmıştır (Hu et al., 2020).

Çalışmamızda yaş ile CD44 arasında yapılan istatiksel çalışmalarda anlamlı ilişki görülmemiş olup literatürdede benzer sonuçlar mevcuttur (Wasfy&El-Guindy, 2017; Elaidy et al., 2020).

Cinsiyet ile CD44 arasında yapılan istatiksel çalışmamızda anlamlı ilişki görülmemiş olup literatürdede benzer sonuçlar mevcuttur (Yikilmaz et al., 2016; Elaidy et al., 2020).

Elaidy ve arkadaşları yüksek dereceyle CD44 ekspresyonu arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptamıştır (Elaidy et al., 2020). Wasfy ve arkadaşıda yüksek derece ile benzer korelasyon saptamıştır (Wasfy&El-Guindy, 2017). Bazı çalışmalarda ise derece arttıkça CD44 ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir (El-Anwar et al., 2016; Yikilmaz et al.,

2016). Hacek ve arkadaşları ise histolojik derece ile CD44 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (Hacek et al., 2021). Bizim çalışmamızda final skoru ve boyanma yaygınlıkları ile yapılan istatistiksel çalışmada anlamlı bulgu saptanmazken yüksek dereceli tümörlerde boyanma şiddetinin güçlü olması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,035$).

Elaidy ve arkadaşları lenf nodu metastazı ve CD44 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamamıştır. Wu ve arkadaşları ise lenf düğümü tutulumu ile CD44 yüksek ekspresyonunu anlamlı şekilde ilişkilendirmiştir (Wu et al., 2017). Yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda final skoru ve boyanma yaygınlıkları ile yapılan istatistiksel çalışmada anlamlı bulgu saptanmazken lenf nodu metastazı olanlarda boyanma şiddetinin güçlü olması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,015$).

İnvazyon derecesi- evre ile CD44 arasında yapılan çalışmalar da çelişki göstermektedir. Wasfy ve arkadaşı m. propria invazyonu gösteren tümörlerde pozitif ekspresyon oranını anlamlı yüksek saptamıştır (Wasfy&El-Guindy, 2017). Salih ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise düşük dereceli ve invaziv olmayan tümörlerde CD44 ekspresyonu yüksek saptanırken pT1 olan tümörlerde ise %100 pozitif ekspresyon saptanmıştır (Salih et al., 2016). El-Anwar ve arkadaşları invazyon derecesi- evre ile CD44 ekspresyonu arasında anlamlı korelasyon saptamamıştır (El- Anwar et al., 2016). Hacek ve arkadaşları ÜK' da evre ile CD44 ekspresyonu ile anlamlı ilişki saptamamış olup sadece pTa ve pT1 evreleri karşılaştırıldığında, pT1' de CD44' ün daha güçlü ekspresyon gösterdiği izlenmiş olup CD44 ekspresyonu artan invazivite ile ilişkilendirildi (Hacek et al., 2021). Biz çalışmamızda CD44 ile invazyon derecesi- evre arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Bir hücre yüzeyi transmembran glikoproteini olan CD44, bazı kanserlerde bir kanser kök hücresi belirteci olarak yaygın şekilde gösterilmiştir. CD44'ü aşırı eksprese eden hücreler, epitelyal-mezenkimal geçiş, kendini yenileme yeteneğinin yanı sıra tedaviye direnç gibi çeşitli KKH özelliklerine sahiptir. Bunun yanısıra yüksek veya düşük CD44 ekspresyonunun, daha yüksek histolojik derece, ileri evre ve daha kötü sağ kalım oranları gibi kötüleşen prognostik faktörlerle ilişkili olup olmadığına ilişkin çelişkili sonuçlar vardır (Hassn Mesrati et al., 2021). Yapılan bazı çalışmalarda kolorektal kanserlerde, pankreas kanserinde, hepatoselüler karsinomda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (Gotoda et al., 1998; Endo, 2000; Ozawa et al., 2014).

CD44 hem tümörde hem normal alanlarda eksprese edilebilmektedir. Çalışmamızda ÜK olgularında tümör içermeyen komşu mukozada, tümöre göre istatistiksel olarak anlamlı

pozitif ekspresyon saptandı ancak tümöre komşu normal mukoza ile KS olguları arasında benzer oranda ekspresyon izlendi. Non neoplastik mukozalarda CD44 ile ürotelyum bazal tabakalarında ekspresyon izlendi. Biz CD44 ekspresyonu ile tümöre komşu normal mukozanın, malignite potansiyeli ile ilişkisinin olmadığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda CD44 ekspresyonunu yüksek derecede ve lenf nodu metastazı ile korele saptanmış olup kötü prognozla ilişkilendirilebileceğini düşünmekteyiz. Bu molekülün tanısal tespiti prognoz açısından önemli olabilir.

Mesane kanserlerinde de bazı çalışmalarda farklı cut-off değerleri kullanılarak COX-2 ekspresyonları değerlendirilmiştir. Al-Maghrabi ve arkadaşları COX-2 için pozitif hücrelerin yüzdesi kaydedilerek yarı kantitatif bir puanlama kullandı (Al-Maghrabi et al., 2019). Bu puanlamaya göre $<10\%$ negatif sayılırken $\geq 10\%$ pozitif ekspresyon sayılmış. Ke ve arkadaşları da benzer şekilde skorlama kullanmıştır (Ke et al., 2012). Biz çalışmamızda El-Anwar ve arkadaşları gibi hem boyanma şiddeti hemde yaygınlığını esas alan skorlamayı tercih ettik. Boyanma şiddeti ve yaygınlığı çarpılarak final skor elde edildi. Final skor puanları ekspresyon yok; (0), zayıf ekspresyon; (+) (1-4), orta ekspresyon; (+ +) (5-8) ve güçlü ekspresyon; (+ + +) (9-12) olarak gruplandırıldı (El-Anwar et al., 2016). İstatistiksel olarak boyanma şiddeti, yaygınlığı ve final skorlarını karşılaştırdık. Boyanma tümörde, tümöre komşu normal mukozada ve kronik sistit olgularında ayrı ayrı değerlendirildi.

Kronik sistit tanılı olgularda, ürotelyal karsinomların normal komşu mukozalarına göre COX-2 boyanma şiddeti ve nihai ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,003$). KS' lerde yüksek ekspresyonun inflamasyona bağlı olduğunu düşünmekteyiz. PÜK tanılı olguların normal mukozalarında COX-2 ekspresyon oranı KÜK tanılı olguların tümör içermeyen mukozaları ve kronik sistit tanılı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$). KÜK tanılı olguların tümöral alanında PÜK olgularının tümöral alanına göre COX-2 güçlü şiddette ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,028$). Bu farkın yüksek histolojik derece ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. ÜK' larda tümör ve tümöre komşu normal alan arasında ise COX-2 ekspresyonu arasında anlamlı fark saptamadık. Al-Maghrabi ve arkadaşları ise tümöre komşu normal mukozada düşük ekspresyon saptanma insidansı tümöre göre daha yüksek saptanmış bunun yanısıra komşu normal mukozada COX-2 boyanması sayıca daha fazla izlenmiştir (Al-Maghrabi et al., 2019). Normal ürotelyumda COX-2 ekspresyonu saptanmayan çalışmalarda literatürde mevcuttur (Diamantopoulou et al., 2005). Tutarsız

sonuçlar COX-2' nin gözlemciler arası farklı yorumu veya teknik nedenlerden kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda yaş ile COX-2 arasında yapılan istatistiksel çalışmalarda anlamlı ilişki görülmemiş olup literatürde de benzer sonuçlar mevcuttur (Ke et al., 2012; Al-Maghrabi et al., 2019).

Cinsiyet ile COX-2 arasında yapılan istatistiksel çalışmamızda anlamlı ilişki görülmemiş olup literatürde de benzer sonuçlar mevcuttur(Ke et al., 2012; Al-Maghrabi et al., 2019).

Margulis ve arkadaşları COX-2 ekspresyonu, daha yüksek histolojik derece ile ilişkilendirmiş olup benzer şekilde korelasyon saptayan çalışmalarda mevcuttur (Margulis et al., 2007; Tabriz et al., 2013). Diamantopoulouve arkadaşları ikisi arasında anlamlı ilişki saptamazken yine benzer sonuç alan çalışmalar da mevcuttur (Wlfing et al, 2004; Diamantopoulou et al., 2005). Biz alışmamızda final skoru ve boyanma yaygınlıkları ile yapılan istatistiksel çalışmada anlamlı bulgu saptanmazken yüksek dereceli tümörlerde boyanma şiddetinin güçlü olması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk ($p= 0,027$).

Al-Maghrabi ve arkadaşları yüksek COX-2 ekspresyonunu, pozitif lenf nodu metastazı ile istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir ilişki saptamıştır ($p = 0,08$). Lenf nodu metastazı ile COX-2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamayan çalışmalarda mevcuttur (Tabriz et al., 2013). Bazı çalışmalarda ise ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (Margulis et al., 2007). Biz alışmamızda lenf nodu metastazı ile COX-2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık.

El-Anwar ve arkadaşları invazyon derecesi- evre ile COX-2 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamazken, literatürde benzer sonuca oluşan başka çalışmalarda mevcuttur (Diamantopoulou et al., 2005; ; Ke et al., 2012; Tabriz et al., 2013; El-Anwar et al., 2016). Yüksek patolojik evre ile COX-2 ekspresyonunun ilişkilendiren çalışmalarda literatürde mevcuttur (Margulis et al., 2007). Biz alışmamızda invazyon derecesi- evre ve COX-2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık.

İnflamasyon, PGE2 sinyali yoluyla normal hücreleri veya kanser kök hücrelerini etkinleştirebilir. COX-2' nin inflamasyonla ilişkili karsinogenez için önemli rol oynadığı düşünülmektedir. COX-2 immün sistemi baskılama, anjiyogenez, apoptozun inhibisyonuylada ilişkilidir (El-Anwar et al., 2016). Mide kanserinde, kolorektal

karsinomlarda, meme kanserinde, pankreas kanserinde kötü prognozla ilişkilendirilen çalışmalar mevcuttur. (Hwang et al., 1998; Okami et al., 1999; Thiel et al., 2011; Venkatachala, 2017).

Çalışmamızda hem tümörde hemde tümör içermeyen alanlarda COX-2 ile ekspresyon saptadık. KS olgularında istatistiksel olarak anlamlı güçlü boyanma izledik fakat bunun inflamasyona bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Sonuç olarak COX-2 ekspresyonu ile tümöre komşu normal mukozanın, malignite potansiyeli ile ilişkisinin olmadığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda COX-2 ekspresyonunu yüksek dereceyle korele saptanmış olup kötü prognozla ilişkili olabilir. Bu molekülün tanısal tespiti prognoz açısından önem taşıyabilir.

İmmunhistokimyasal CD133, CD44, COX-2 ile mesane kanserleri ve diğer pek çok kanser çeşidinde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Farklı teknik işlemler, gözlemciler arası yorum farkı, çalışmalarda farklı cut-off değerlerinin belirlenmesi nedeniyle literatürdeki bu çalışmalar arasında çelişkili sonuçlarda izlenmektedir. Daha büyük örneklerle daha anlamlı sonuçların çıkabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamıza 90 adet ÜK vakası dahil edilmiş olup en küçük hasta yaşı 38 en büyük hasta yaşı 89 olup yaş ortalaması $66,38 \pm 11,04$ dir.
- ÜK olgularının 78' i erkek (%86,7) ve 12' si kadındır (%13,3).
- Çalışmaya dahil edilen olguların %35,0'ı (n=35) invaziv olmayan düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, %11,0'ı (n=11) invaziv düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, %7,0'ı (n=7) invaziv olmayan yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom, %16,0'ı (n=16) invaziv yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom, %21,0'ı (n=21) non papiller konvansiyonel ürotelyal karsinom (KÜK) ve %10,0'ı (n=10) kronik sistit (KS) tanılı idi.
- Çalışmamızda 42 olgu invazyon göstermezken (%46,6), 48 olgu invazivdi (%53,4). İnvaziv tümörlerin ise 25'i (%27,7) kasa invazivdi ($\geq pT2$).
- 18 olguda (%20) lenf nodu metastazı mevcuttu.
- CD133 için hem boyanma şiddeti hemde yaygınlığını esas alan skorlama kullanıldı. Boyanma şiddeti ve yaygınlığı çarpılarak final skor elde edildi. 3 ve üzeri puan pozitif sayılırken altı negatif sayıldı. Boyanma şiddeti, yaygınlığı, final skor ayrı ayrı değerlendirildi.
- CD133 ile PÜK olgularında tümör içermeyen komşu mukozada, tümöre göre istatistiksel olarak anlamlı pozitif ekspresyon saptandı (p=0,020).
- ≥ 60 yaş olanlarda CD133 negatif ekspresyon oranı anlamlı yüksek saptandı (p=0,021).
- Yüksek dereceli tümörlerde CD133 boyanma şiddetinin güçlü olması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,028).
- CD44 için hem boyanma şiddeti hemde yaygınlığını esas alan skorlama kullanıldı. Boyanma şiddeti ve yaygınlığı çarpılarak final skor elde edildi. 3 ve üzeri puan pozitif sayılırken altı negatif sayıldı. Boyanma şiddeti, yaygınlığı, final skor ayrı ayrı değerlendirildi.
- CD44 ile PÜK ve KÜK olgularında tümör içermeyen komşu mukozada, tümöre göre istatistiksel olarak anlamlı pozitif ekspresyon saptandı (p<0,001, p=0,037).
- Yüksek dereceli tümörlerde CD44 boyanma şiddetinin güçlü olması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,035).

- Lenf nodu metastazı olanlarda CD44 boyanma şiddetinin güçlü olması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,015$).
- COX-2 için hem boyanma şiddeti hemde yaygınlığını esas alan skorlamayı tercih ettik. Boyanma şiddeti ve yaygınlığı çarpılarak final skor elde edildi. Final skor puanları ekspresyon yok; (0), zayıf ekspresyon; (+) (1-4), orta ekspresyon; (+ +) (5-8) ve güçlü ekspresyon; (+ + +) (9-12) olarak gruplandırıldı. Boyanma şiddeti, yaygınlığı, final skor ayrı ayrı değerlendirildi.
- Kronik sistit tanılı olgularda, ürotelyal karsinomların normal komşu mukozalarına göre COX-2 boyanma şiddeti ve nihai ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,003$).
- COX-2 ile tümör ve tümöre komşu normal mukozada final skorlar arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon tespit edildi ($r=0,442$, $p<0,001$).
- PÜK tanılı olguların normal mukozalarında COX-2 ekspresyon oranı KÜK tanılı olguların tümör içermeyen mukozaları ve kronik sistit tanılı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$).
- KÜK tanılı olguların tümöral alanında PÜK olgularının tümöral alanına göre COX-2 güçlü şiddette ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,028$).
- Yüksek dereceli tümörlerde COX-2 boyanma şiddetinin güçlü olması istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk ($p= 0,027$).
- Çalışmamızda immunhistokimyasal CD133, CD44, COX-2' nin kötü prognostik faktörlerden olabileceğini ve bu molekülleri hedef alan tedavilerin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz ancak daha doğru ve anlamlı sonuçların çıkması için daha büyük olgu serilerine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Agrawal, U., Kumari, N., Vasudeva, P., Mohanty, N., Saxena, S. (2018). Overexpression of COX2 indicatespoorsurvival in urothelial bladdercancer. *Annals of DiagnosticPathalogy* 34(2018) 50-55.
- Ahmed, S. I., Javed, G., Laghari, A. A., Bareeqa, S. B., Farrukh, S., Zahid, S., Samar, S. S., & Aziz, K. (2018). CD133 Expression in Glioblastoma Multiforme: A Literature Review. *Cureus*, 10(10), e3439.
- Al-Maghrabi, B., Gomaa, W., Abdelwahed, M., & Al-Maghrabi, J. (2019). Increased COX-2 Immunostaining in Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder Is Associated with Invasiveness and Poor Prognosis. *Analytical cellular pathology (Amsterdam)*, 2019, 5026939.
- Arrizabalaga Moreno, M., García González, J. I., Esteban Artiaga, R., Castro Pita, M., Navarro Sebastián, J., Mora Durbán, M., & Paniagua Andrés, P. (1999). Evolución y pronóstico del carcinoma in situ vesical tratado con BCG [Progression and prognosis of in situ carcinoma of the bladder treated with BCG]. *Actas urologicas espanolas*, 23(8), 670–680.
- AYLA Ş, ÖKTEM G, TANRIVERDİ G, BİLİR A (2013). Kanser Kök Hücresi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 44(4), 190 - 196.
- Babjuk, M., Burger, M., Capoun, O., Cohen, D., Compérat, E. M., Dominguez Escrig, J. L., Gontero, P., Liedberg, F., Masson-Lecomte, A., Mostafid, A. H., Palou, J., van Rhijn, B. W. G., Rouprêt, M., Shariat, S. F., Seisen, T., Soukup, V., & Sylvester, R. J. (2022). European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *European urology*, 81(1), 75–94.
- Bansal, A., Kumar, N., & Sharma, S. C. (2013). Sarcomatoid variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Journal of cancer research and therapeutics*, 9(4), 571–573.
- Bolla, S. R., Odeluga, N., Amraei, R., & Jetti, R. (2023). Histology, Bladder. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Brooks JD. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: PC Walsh et al. eds. *Campbell's Urology*. 9th Ed. 2007; 1:41-80.
- Carando, R., Shariat, S. F., Moschini, M., & D'Andrea, D. (2020). Ureteral and urethral recurrence after radical cystectomy: a systematic review. *Current opinion in urology*, 30(3), 441–448.
- Caspa Gokulan, R.,& Devaraj, H. (2021). Stem Cell Markers CXCR-4 and CD133 Predict Aggressive Phenotype and Their Double Positivity Indicates Poor Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*, 13(23), 5895.
- Cordon-Cardo C. Molecular alterations associated with bladder cancer initiation and progression. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008 Sep;(218):154-65.

- Colling, R., Colling, H., Browning, L., & Verrill, C. (2021). Validation of grading of non-invasive urothelial carcinoma by digital pathology for routine diagnosis. *BMC cancer*, 21(1), 995.
- DeGeorge, K. C., Holt, H. R., & Hodges, S. C. (2017). Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. *American family physician*, 96(8), 507–514.
- Devrim T, Karahan N, Bozkurt KK (2015). Clinicopathologic significance of high CD133 expression in colorectal carcinomas. *Med J SDU* 90:32–38
- Dobruch, J.; Oszczudłowski, M. Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions. *Medicina* 2021, 57, 749.
- Downes, M. R. (2022). Invasive Urothelial Carcinoma: Subtypes and Divergent Differentiation. In N. Barber (Eds.) et. al., *Urologic Cancers*. Exon Publications.
- Dudek RW. BRS Embryology. 6Th Edition. Greenville, North Carolina; 2014.128 p.
- Elaidy, N., Abdelbary, A., Elwan, A., Hegazy, M. (2020). Significance of CD44, CD133 and OCT-4 Immunoexpression in urothelial carcinoma. *Ciência e Técnica Vitivinícola*, 35(8) 2-14
- El-Anwar, Noha M.; Orieby, Radwa; El-Shorbagy, Safinaz H.; Abo El-Enain, Ahlam M.; Mina, Samir N. Immunohistochemical study of cancer stem cell markers ‘OCT4’ and ‘CD44’ in correlation with COX2 in urinary bladder carcinoma Egyptian J Pathol.36(2):139-48, 2016
- Eun, K., Ham, S. W., & Kim, H. (2017). Cancer stem cell heterogeneity: origin and new perspectives on CSC targeting. *BMB reports*, 50(3), 117–125.
- Farid, R. M., Sammour, S. A., Shehab Eldin, Z. A., Salman, M. I., & Omran, T. I. (2019). Expression of CD133 and CD24 and their different phenotypes in urinary bladder carcinoma. *Cancer management and research*, 11, 4677–4690.
- Feitosa, N. P. P., Pereira, V. B. M., Silva, B. G. B., Queroz, A. V. F., Rodrigues, B. J., Costa, M. L. V., Alencar, C. H., Lima-Júnior, R. C. P., Wong, D. V. T., Frota, C. C., & Almeida, P. R. C. (2021). Cancerous and non-neoplastic stem cells in the stomach similarly express CD44 and CD133. *Acta histochemica*, 123(7), 151787.
- Gandhi, J., Chen, J. F., & Al-Ahmadie, H. (2022). Urothelial Carcinoma: Divergent Differentiation and Morphologic Subtypes. *Surgical pathology clinics*, 15(4), 641–659.
- Guo, Z., Jiang, J. H., Zhang, J., Yang, H. J., Yang, F. Q., Qi, Y. P., Zhong, Y. P., Su, J., Yang, R. R., Li, L. Q., & Xiang, B. D. (2015). COX-2 Promotes Migration and Invasion by the Side Population of Cancer Stem Cell-Like Hepatocellular Carcinoma Cells. *Medicine*, 94(44), e1806.
- Gül, Ümit, and Baris Kuzgunbay. "Risk Factors for Urothelial Cancers." *Uroonkoloji Buelteni= Bulletin of Urooncology* 15.4 (2016): 154.

- Hacek, J., Brisuda, A., Babjuk, M., & Zamecnik, J. (2021). Expression of cancer stem cells markers in urinary bladder urothelial carcinoma and its precursor lesions. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, *165*(3), 316–321.
- Halaseh, S. A., Halaseh, S., Alali, Y., Ashour, M. E., & Alharayzah, M. J. (2022). A Review of the Etiology and Epidemiology of Bladder Cancer: All You Need To Know. *Cureus*, *14*(7), e27330.
- Hassn Mesrati, M., Syafruddin, S. E., Mohtar, M. A., & Syahir, A. (2021). CD44: A Multifunctional Mediator of Cancer Progression. *Biomolecules*, *11*(12), 1850.
- Heymann, J. J., Saqi, A., Turk, A. T., & Crapanzano, J. (2013). Micropapillary urothelial carcinoma: Cytologic features in a retrospective series of urine specimens. *CytoJournal*, *10*, 4.
- Horstmann, M., Witthuhn, R., Falk, M., & Stenzl, A. (2008). Gender-specific differences in bladder cancer: a retrospective analysis. *Gender medicine*, *5*(4), 385–394.
- Hu, Y., Zhang, Y., Gao, J., Lian, X., & Wang, Y. (2020). The clinicopathological and prognostic value of CD44 expression in bladder cancer: a study based on meta-analysis and TCGA data. *Bioengineered*, *11*(1), 572–581.
- Huang, T., Song, X., Xu, D., Tiek, D., Goenka, A., Wu, B., Sastry, N., Hu, B., & Cheng, S. Y. (2020). Stem cell programs in cancer initiation, progression, and therapy resistance. *Theranostics*, *10*(19), 8721–8743.
- International Agency for Research on Cancer. Bladder cancer fact sheet. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 Dec. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
- Irollo, E., & Pirozzi, G. (2013). CD133: to be or not to be, is this the real question?. *American journal of translational research*, *5*(6), 563–581.
- Isharwal, S., & Konety, B. (2015). Non-muscle invasive bladder cancer risk stratification. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India*, *31*(4), 289–296.
- Kang, M., Kim, H. S., Jeong, C. W., Kwak, C., Kim, H. H., & Ku, J. H. (2015). Prognostic factors for conditional survival in patients with muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Scientific reports*, *5*, 12171.
- Klaile, Y., Schlack, K., Boegemann, M., Steinestel, J., Schrader, A. J., & Krabbe, L. M. (2016). Variant histology in bladder cancer: how it should change the management in non-muscle invasive and muscle invasive disease?. *Translational andrology and urology*, *5*(5), 692–701.
- Knowles M. A. (2006). Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese?. *Carcinogenesis*, *27*(3), 361–373.

- Ku, J. H., Kang, M., Kim, H. S., Jeong, C. W., Kwak, C., & Kim, H. H. (2015). Lymph node density as a prognostic variable in node-positive bladder cancer: a meta-analysis. *BMC cancer*, *15*, 447.
- Lim, S. H., Jang, J., Park, J. O., Kim, K. M., Kim, S. T., Park, Y. S., Lee, J., & Kim, H. C. (2014). CD133-positive tumor cell content is a predictor of early recurrence in colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal oncology*, *5*(6), 447–456.
- Liou G. Y. (2019). CD133 as a regulator of cancer metastasis through the cancer stem cells. *The international journal of biochemistry & cell biology*, *106*, 1–7.
- Lopez-Beltran, A., & Cheng, L. (2006). Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Human pathology*, *37*(11), 1371-1388.
- Lopez Beltran, A., Montironi, R., & Cheng, L. (2014). Microcystic urothelial carcinoma: morphology, immunohistochemistry and clinical behaviour. *Histopathology*, *64*(6), 872–879.
- Luo, L., Liang, Y., Ding, X., Ma, X., Zhang, G., & Sun, L. (2019). Significance of cyclooxygenase-2, prostaglandin E2 and CD133 levels in sunitinib-resistant renal cell carcinoma. *Oncology letters*, *18*(2), 1442–1450.
- Ma, S., Han, Y., Zhang, D., Li, Q., Wang, E., Wu, G., & Zhao, H. (2021). Noninvasive papillary urothelial carcinoma with pathological features in between low and high grades: A case report. *Medicine*, *100*(17), e25693.
- Magers, M. J., Lopez-Beltran, A., Montironi, R., Williamson, S. R., Kaimakliotis, H. Z., & Cheng, L. (2019). Staging of bladder cancer. *Histopathology*, *74*(1), 112–134.
- McKenney J. K. (2021). Urothelial carcinoma in situ: diagnostic update. *Pathology*, *53*(1), 86–95. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2020.10.001>
- Mitra, A. P., & Cote, R. J. (2009). Molecular pathogenesis and diagnostics of bladder cancer. *Annual review of pathology*, *4*, 251–285.
- Mitsogiannis, I., Tzelves, L., Mitsogianni, M., & Vgenopoulou, S. (2022). Lymphoepithelioma-Like Carcinoma of the Urinary Bladder: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus*, *14*(1), e21281.
- Mohammed, M. J., Ahmed, B. S., & Ali, A. I. IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF CD133 IN HIGH GRADE TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER. 2019, *6*(1), 84-88
- Mohanty, S. K., Lobo, A., & Cheng, L. (2022). The 2022 revision of the World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs: advances and challenges. *Human pathology*, S0046-8177(22)00224-6. Advance online publication.

- Nik Ab Kadir, M. N., Hairon, S. M., Yaacob, N. M., Ab Manan, A., & Ali, N. (2022). Prognostic Factors for Bladder Cancer Patients in Malaysia: A Population-Based Study. *International journal of environmental research and public health*, 19(5), 3029.
- Osmanov, Y. I., Kogan, E. A., Rapoport, L. M., Teodorovich, O. V., & Gaibov, J. A. (2019). Markers of stem cells and their prognostic values for urothelial carcinomas of the urinary tract. *Urologiia*, (2), 40-49.
- Oweira, H., Mehrabi, A., Giryas, A., Tekbas, A., & Abdel-Rahman, O. (2018). External validation of the 8th American Joint Committee on Cancer staging system for gall bladder carcinoma. *Journal of gastrointestinal oncology*, 9(6), 1084–1090.
- ÖZDEMİR, H., ÖZDEMİR, M. Ş., SAVUN, M., KESKİN, E. T., ŞİMŞEK, A., & CANAT, H. L. Mesane kanserinin kas invazyonunu öngörmede vezikal görüntüleme-raporlama ve veri sistemi (VI-RADS) skorlamasının etkinliğinin değerlendirilmesi. *Endourology Bulletin*, 14(3), 63-69.
- Peiris-Pagès, M., Martinez-Outschoorn, U. E., Pestell, R. G., Sotgia, F., & Lisanti, M. P. (2016). Cancer stem cell metabolism. *Breast cancer research : BCR*, 18(1), 55.
- Prasetyanti, P. R., & Medema, J. P. (2017). Intra-tumor heterogeneity from a cancer stem cell perspective. *Molecular cancer*, 16(1), 41.
- Rahoui, M., Ouanes, Y., Chaker, K., Dali, K. M., Bibi, M., Sellami, A., Rhouma, S. B., & Nouira, Y. (2022). Bladder lymphoepithelioma-like carcinoma: a case report. *Journal of surgical case reports*, 2022(5), rjac209.
- Rehman S, Ahmed D. Embryology, Kidney, Bladder, and Ureter. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31613527.
- Reis, L. O., Taheri, D., Chaux, A., Guner, G., Mendoza Rodriguez, M. A., Bivalacqua, T. J., Schoenberg, M. P., Epstein, J. I., & Netto, G. J. (2016). Significance of a minor high-grade component in a low-grade noninvasive papillary urothelial carcinoma of bladder. *Human pathology*, 47(1), 20–25.
- Reuter VE, Al-Ahmadie H, Tickoo SK. Urinary bladder, ureter and renal pelvis. In: Mills SE, editor. *Histology for pathologists*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Cluwer; 2012. p. 971-986.
- Rice-Stitt, T., Valencia-Guerrero, A., Cornejo, K. M., & Wu, C. L. (2020). Updates in Histologic Grading of Urologic Neoplasms. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 144(3), 335–343.
- Richters, A., Aben, K. K. H., & Kiemeny, L. A. L. M. (2020). The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World journal of urology*, 38(8), 1895–1904.
- Rozanec, J. J., & Secin, F. P. (2020). Epidemiología, etiología, prevención del cáncer vesical [Epidemiology, etiology and prevention of bladder cancer.]. *Archivos españoles de urologia*, 73(10), 872–878.

- Safiyeva, A., Bayramov, N., & Avunduk, M. (2021). The role of "Prominin - 1" marker in adenomatous colorectal polyps. *Polski przeglad chirurgiczny*, 94(2), 19–26.
- Salih, S. M., AlChalabi, R., Saad, S., & Jawad, H. (2016). Macrophage migration inhibitory factor level and its receptor CD74 and CD44 expression in urinary bladder carcinoma. *Int J Curr Microbiol App Sci*, 5, 667-678.
- Sedaghat, S., Gheytauchi, E., Asgari, M., Roudi, R., Keymoosi, H., & Madjd, Z. (2017). Expression of Cancer Stem Cell Markers OCT4 and CD133 in Transitional Cell Carcinomas. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM*, 25(3), 196–202.
- Shariat, S. F., Sfakianos, J. P., Droller, M. J., Karakiewicz, P. I., Meryn, S., & Bochner, B. H. (2010). The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU international*, 105(3), 300–308.
- Song, Q., Zhou, R., Shu, F., & Fu, W. (2022). Cuproptosis scoring system to predict the clinical outcome and immune response in bladder cancer. *Frontiers in immunology*, 13, 958368.
- Suo, L., Vega, I., & Thrall, M. (2021). Cyto-histo correlations of plasmacytoid and micropapillary variants of high-grade urothelial carcinoma: do they fit well in The Paris System for reporting urinary cytology?. *Journal of the American Society of Cytopathology*, 10(1), 20–24.
- Tang, D. H., & Chang, S. S. (2015). Management of carcinoma in situ of the bladder: best practice and recent developments. *Therapeutic advances in urology*, 7(6), 351–364.
- Tong, D., Liu, Q., Wang, L. A., Xie, Q., Pang, J., Huang, Y., Wang, L., Liu, G., Zhang, D., Lan, W., & Jiang, J. (2018). The roles of the COX2/PGE2/EP axis in therapeutic resistance. *Cancer metastasis reviews*, 37(2-3), 355–368.
- Venyo A. K. (2014). Nested variant of urothelial carcinoma. *Advances in urology*, 2014, 192720.
- Vlashi, E., & Pajonk, F. (2015). Cancer stem cells, cancer cell plasticity and radiation therapy. *Seminars in cancer biology*, 31, 28–35.
- Walcher, L., Kistenmacher, A. K., Suo, H., Kitte, R., Dluczek, S., Strauß, A., Blaudszun, A. R., Yevsa, T., Fricke, S., & Kossatz-Boehlert, U. (2020). Cancer Stem Cells-Origins and Biomarkers: Perspectives for Targeted Personalized Therapies. *Frontiers in immunology*, 11, 1280.
- Wang, Q., Zhang, T., Wu, J., Wen, J., Tao, D., Wan, T., & Zhu, W. (2019). Prognosis and risk factors of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma and postoperative recurrence of bladder cancer in central China. *BMC urology*, 19(1), 24.
- Wang, Z., Lu, T., Du, L., Hu, Z., Zhuang, Q., Li, Y., Wang, C. Y., Zhu, H., & Ye, Z. (2012). Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinical pathological study

and literature review. *International journal of clinical and experimental pathology*, 5(6), 601–608.

- Wasco, M. J., Daignault, S., Zhang, Y., Kunju, L. P., Kinnaman, M., Braun, T., Lee, C. T., & Shah, R. B. (2007). Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology*, 70(1), 69–74.
- Wasfy, R. E., & El-Guindy, D. M. (2017). CD133 and CD44 as cancer stem cell markers in bladder carcinoma: an immunohistochemical study. *Egyptian Journal of Pathology*, 37(1), 204–208.
- Wen, L., Chen, X. Z., Yang, K., Chen, Z. X., Zhang, B., Chen, J. P., Zhou, Z. G., Mo, X. M., & Hu, J. K. (2013). Prognostic value of cancer stem cell marker CD133 expression in gastric cancer: a systematic review. *PloS one*, 8(3), e59154.
- Wijesinghe, H. D., & Malalasekera, A. (2021). Giant Cell Urothelial Carcinoma of Bladder. *Case reports in urology*, 2021, 8021947.
- Wu, C. T., Lin, W. Y., Chang, Y. H., Chen, W. C., & Chen, M. F. (2017). Impact of CD44 expression on radiation response for bladder cancer. *Journal of Cancer*, 8(7), 1137–1144.
- Wu, E. H., & De Cicco, F. L. (2021). Anatomy, Abdomen and Pelvis, Male Genitourinary Tract. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Wu, G., Song, X., Liu, J., Li, S., Gao, W., Qiu, M., Yang, C., Ma, Y., & Chen, Y. (2020). Expression of CD44 and the survival in glioma: a meta-analysis. *Bioscience reports*, 40(4), BSR20200520.
- Wu, Y., & Wu, P. Y. (2009). CD133 as a marker for cancer stem cells: progresses and concerns. *Stem cells and development*, 18(8), 1127–1134.
- Xu, N., Yao, Z., Shang, G., Ye, D., Wang, H., Zhang, H., Qu, Y., Xu, F., Wang, Y., Qin, Z., Zhu, J., Zhang, F., Feng, J., Tian, S., Liu, Y., Zhao, J., Hou, J., Guo, J., Hou, Y., & Ding, C. (2022). Integrated proteogenomic characterization of urothelial carcinoma of the bladder. *Journal of hematology & oncology*, 15(1), 76.
- Yang, L., Shi, P., Zhao, G., Xu, J., Peng, W., Zhang, J., Zhang, G., Wang, X., Dong, Z., Chen, F., & Cui, H. (2020). Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 8.
- Yikilmaz, T. N., Dirim, A., Ayva, E. S., Ozdemir, H., & Ozkardes, H. (2016). Clinical Use of Tumor Markers for the Detection and Prognosis of Bladder Carcinoma: A Comparison of CD44, Cytokeratin 20 and Survivin. *Urology journal*, 13(3), 2677–2683.
- Yu, Y., & Downes, M. R. (2022). Papillary Urothelial Neoplasms: Clinical, Histologic, and Prognostic Features. *Exon Publications*, 13–22.

Zhang, X. K., Wang, Y. Y., Chen, J. W., & Qin, T. (2015). Bladder papillary urothelial neoplasm of low malignant potential in Chinese: a clinical and pathological analysis. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(5), 5549–5555.