



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MESANE ÜROTELYAL KARSİNOMLARINDA CD44,
SİTOKERATİN 20 VE SURVİVİN EKSPRESYONUNUN TÜMÖR
DERECE VE EVRESİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Taha Numan YIKILMAZ

ANKARA – 2013



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANA BİLİM DALI**

**MESANE ÜROTELYAL KARSİNOMLARINDA CD44,
SİTOKERATİN 20 VE SURVİVİN EKSPRESYONUNUN
TÜMÖR DERECE VE EVRESİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Taha Numan YIKILMAZ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ayhan DİRİM**

ANKARA – 2013

NOT: Bu çalışma Başkent Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü fonunca **KA12/182** kodlu proje olarak desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Mesleki bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hakan Özkardeş olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. İlteriş Tekin, Prof. Dr. Levent Peşkircioğlu, Prof. Dr. Cem Aygün, Yrd. Doç. Dr. İbrahim Oğuzülgen ve üroloji uzmanlık eğitimim süresince her konuda yardımcı ve yol gösterici olan tez danışmanım Doç. Dr. Ayhan Dirim'e, çalışmada katkılarını esirgemeyen tüm Patoloji Anabilim Dalı çalışanlarına özellikle Dr. Ebru Şebnem Ayva'ya teşekkür ederim. Ayrıca uzmanlık eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı en büyük desteğim olan sevgili eşim Uzm. Dr. Aysun Şentürk Yıkılmaz ve aileme, beraber çalışmaktan onur duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Mesane kanseri üriner sistem kanserleri arasında en sık görülen kanserdir. Bu tümörlerin %90'dan fazlasını ürotelyal karsinomlar oluşturmaktadır. Ürotelyal karsinomlar sıklıkla ileri yaşlarda görülmesine karşın daha erken yaşlarda da ortaya çıkabilmektedir. Mesane tümörlerinde prognozu belirleyen en önemli faktörler tümörün histolojik derece ve evresidir.

Bu çalışmada mesane ürotelyal karsinomlarında CD44, CK20 ve survivin immünreaktivitesi araştırılmış ve bu belirleyicilerin tümöre (sayı, boyut, patern, derece, evre, rekürrens, progresyon) ve hastaya (yaş, cinsiyet) ait özelliklerle ilişkileri değerlendirilmiştir.

Çalışma materyalini 2000 ile 2009 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında mesane tümörü tanısı konularak transüretal rezeksiyon yapılan 82 hasta ve bu hastalara ait histopatolojik spesimenler oluşturmaktadır. Tüm histolojik örnekler tek patolog tarafından (E.Ş.A.) WHO/ISUP sınıflama sistemine göre yeniden değerlendirilmiş ve 44 olgu düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, 38 olgu yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom olarak gruplandırılmıştır.

İmmünohistokimyasal değerlendirmeler sonucunda tümör derece ve evresi ile CK20 ve survivin boyanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0.05$). Derece ve evre artışı ile CD44 pozitiflik oranının ise anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlendi ($p = 0.002$, $p = 0.0001$). Protein ekspresyonlarının rekürrens ve progresyon ile ilişkileri gösterilemedi ($p > 0.05$).

SUMMARY

Bladder cancer is the most common cancer of the urinary tract. Urothelial carcinoma constitutes more than 90% of these tumors. Although urothelial carcinoma is often seen in the elderly, it may also arise at an earlier age. Tumor histological grade and stage are the most important factors prognosis.

In this study, CD44, CK20 and survivin immunoreactivity were investigated in urothelial carcinomas and their relation with the tumor (number, size, pattern, grade, stage, recurrence, progression) and patient (age, gender) characteristics were evaluated.

Study material included 82 patients who underwent transurethral resection of bladder tumors between 2000 and 2009 and their histopathologic specimens. All histological samples were re-evaluated by a single pathologist (E.Ş.A.) according to the WHO/ISUP classification system that revealed 44 cases with low-grade and 38 cases with high-grade papillary urothelial carcinoma.

Immunohistochemical evaluation revealed that, there was a statistically significant correlation between the grade and stage of the tumor with CK20 and survivin staining ($p < 0.05$). As the grade and stage increased CD44 positivity (immunoreactivity) decreased significantly ($p = 0.002$, $p = 0.0001$). However, relations between protein expressions and recurrence and progression were not significant ($p > 0.05$).

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. EMBRİYOLOJİ.....	3
2.2. ANATOMİ.....	3
2.3. HİSTOLOJİ	6
2.4. MESANE TÜMÖRLERİ.....	8
2.4.1. Epidemiyoloji	8
2.4.2. Etiyopatogenez	8
2.4.2.1. Sigara kullanımı	9
2.4.2.2. Beslenme	9
2.4.2.3. Endüstriyel maddeler.....	10
2.4.2.4. Kronik sistit ve diğer enfeksiyonlar	10
2.4.2.5. Radyoterapi	10
2.4.2.6. İlaçlar.....	10
2.4.3. Mesane tümörlerinin öncü lezyonları	11
2.4.3.1. Ürotelyal hiperplazi.....	11
2.4.3.2. Metaplazi	11
2.4.3.3. Lökoplaki	12
2.4.3.4. Ürotelyal displazi	12
2.4.3.5. Von Brunn adaları	12
2.4.3.6. Sistitis sistika.....	12
2.4.3.7. Sistitis glandularis	12
2.4.3.8. Leiomyom	13

2.4.4. Mesane Ürotelyal Tümörleri.....	13
2.4.4.1. Lokalizasyon	13
2.4.4.2. Klinik.....	13
2.4.4.3. Makroskopik görünüm	14
2.4.4.4. Mikroskopik görünüm.....	15
2.4.4.5. Histolojik sınıflama	15
2.4.4.6. Mesanenin noninvazif ürotelyal neoplazileri	16
2.4.4.7. Mesanenin infiltratif ürotelyal karsinomu.....	18
2.4.4.8. Ürotelyal karsinomların histolojik varyantları	19
2.4.5. Mesanenin ürotelyal olmayan tümörleri	21
2.4.5.1. Skuamöz hücreli karsinom	21
2.4.5.2. Adenokarsinom	22
2.4.5.3. Epitelyal olmayan tümörler	23
2.5. MESANE ÜROTELYAL TÜMÖRLERİNDE EVRELEME	24
2.5.1. Tümörde T Evresi	26
2.5.2. Tümörün N evresi	27
2.5.3. Tümörün M evresi	27
2.6. MESANE TÜMÖRLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	28
2.7. TEDAVİ.....	32
2.7.1. Kasa invazif olmayan mesane kanserinde tedavi	32
2.7.2. Kasa invazif mesane tümörlerinde tedavi.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. GEREÇ	35
3.2. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	35
3.3. İMMÜNREAKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ	38
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	39
4. BULGULAR	40
4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	40
4.2. İMMUNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR.....	45
4.2.1. CD44.....	45
4.2.2. Sitokeratin 20 (CK20).....	49
4.2.3. Survivin.....	53
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇLAR.....	67
7. KAYNAKLAR.....	68

KISALTMALAR

AJCC	:	American Joint Committe on Cancer
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
BCG	:	Bacillus Calmette Guerin
BTA	:	Mesane tümör antijeni (<i>Bladder Tumor Antigen</i>)
CIS	:	Karsinoma in situ
DDPÜK	:	Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
DMPÜK	:	Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EAU	:	Avrupa Üroloji Birliği (<i>European Association of Urology</i>)
EORTC	:	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FISH	:	Floresan in situ hibridizasyon
HCG	:	Human koryonik gonadotropin
HE	:	Hematoksilen Eozin
KİDEM	:	Kanser İzleme ve Denetim Merkezi
KİOMK	:	Kas invazif olmayan mesane kanseri
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
NMP22	:	Nükleer matriks protein 22
PBS	:	<i>Phosphate-buffered saline</i>
PSA	:	Prostat spesifik antijen
SWOG	:	Southwest Oncology Group
TUR	:	Transüretral rezeksiyon
TBS	:	<i>Tris-buffered saline</i>
THK	:	Tranzisyonel hücreli kanser
UICC	:	Union International Coutre l’Cancer
WHO/ISUP	:	World Health Organization/International Society of Urologic Pathology-Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
YDPÜK	:	Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	WHO 1973 ve daha sonraki sınıflamaların karşılaştırılması.....	16
Tablo 2.	Mesane kanserinde 2010 TNM evrelemesi.	25
Tablo 3.	Olası rekürrens ve progresyonu tahminde kullanılacak skrolama sistemi.	31
Tablo 4.	Skrolama sistemine göre rekürrens ve progresyon risk gruplarının belirlenmesi.....	32
Tablo 5.	Tümörlerin özellikleri.....	40
Tablo 6.	Olguların patolojik özelliklere göre sınıflandırılması.....	42
Tablo 7.	Olguların rekürrens ve progresyon açısından değerlendirilmesi	42
Tablo 8.	Hasta ve tümör özelliklerinin dereceye göre dağılımı.	43
Tablo 9.	Hasta ve tümör özelliklerinin evrelere göre dağılımı.	44
Tablo 10.	Tümör derecesi ile CD44 immünreaktivitesi arasındaki ilişki.	45
Tablo 11.	Tümör evresi ile CD44 immünreaktivitesi arasındaki ilişki.....	45
Tablo 12.	Rekürrens ile CD44 immünreaktivitesi arasındaki ilişki.....	46
Tablo 13.	Progresyon ile CD44 immünreaktivitesi arasındaki ilişki.....	46
Tablo 14.	Tümör derecesi ile CK20 immünreaktivitesi arasındaki ilişki.	49
Tablo 15.	Tümör evresi ile CK20 immünreaktivitesi arasındaki ilişki.....	52
Tablo 16.	Rekürrens ile CK20 immünreaktivitesi arasındaki ilişki.....	52
Tablo 17.	Progresyon ile CK20 immünreaktivitesi arasındaki ilişki.....	53
Tablo 18.	Tümör derecesi ile Survivin immünreaktivitesi arasındaki ilişki.	53
Tablo 19.	Tümör evresi ile Survivin immünreaktivitesi arasındaki ilişki.....	56
Tablo 20.	Rekürrens ile Survivin immünreaktivitesi arasındaki ilişki.....	57
Tablo 21.	Progresyon ile Survivin immünreaktivitesi arasındaki ilişki.....	57
Tablo 22.	CD44, CK20 ve survivinin birbirleri arasındaki ilişki.	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Erkeklerde ve kadınlarda mesanenin anatomik pozisyonu.....	5
Şekil 2.	Mesane tümörlerinde dört morfolojik patern.....	15
Şekil 3.	Mesane tümörlerinde patolojik TNM evreleme sistemi	27
Şekil 4.	Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom (H-E, x100).....	41
Şekil 5.	Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom (H-E, x100).....	41
Şekil 6.	DDPÜK CD44 ile (+++) boyanma (İmmünperoksidaz, x200)	47
Şekil 7.	YDPÜK CD44 ile bazal tabakada (+++) boyanma (İmmünperoksidaz, x200).....	47
Şekil 8.	YDPÜK CD44 ile bazalde (+++) boyanma (İmmünperoksidaz, x400).....	48
Şekil 9.	YDPÜK CD44 ile (-) boyanma (İmmünperoksidaz, x200).....	48
Şekil 10 A.	DDPÜK, CK20 ile (+++) boyanma (İmmünperoksidaz, x100),	50
Şekil 10 B.	DDPÜK, CK20 ile (+++) boyanma (İmmünperoksidaz, x200)	50
Şekil 11.	YDPÜK, CK20 ile (++++) boyanma (İmmünperoksidaz, x200)	51
Şekil 12.	DDPÜK, CK20 ile (-) boyanma (İmmünperoksidaz, x100).....	51
Şekil 13.	DDPÜK, survivin ile (-) boyanma (İmmünperoksidaz, x200)	54
Şekil 14A.	YDPÜK, survivin ile (++) boyanma (İmmünperoksidaz, x200)	54
Şekil 14B.	YDPÜK, survivin ile (++) boyanma (İmmünperoksidaz, x400)	55
Şekil 15.	YDPÜK, survivin ile (+++) boyanma (İmmünperoksidaz, x200).....	55
Şekil 16.	YDPÜK, survivin ile (++++) boyanma (İmmünperoksidaz, x200).....	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesanenin ürotelyal neoplazmları farklı klinik tablolar ile ortaya çıkan ve farklı klinik sonuçları olan malignitelerdir. Mesane kanseri tüm kanserler arasında 9. sıklıkta, üriner sistem kanserleri arasında ise en sık görülen kanserdir. Tüm dünyada her yıl 330.000'den fazla yeni tanı konmakta ve yılda 130.000'den fazla ölüme neden olmaktadır (1).

Mesane kanserleri sıklığı erkeklerde görülen kanserler arasında 4, kadınlarda ise 6. sırada yer almaktadır. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir (E/K: 3.8/1). Bu farklılık, erkeklerin mesleki olarak mesane kanserine neden olan endüstriyel maddelere daha fazla maruz kalmasına ve sigara içiminin daha fazla olmasına bağlanmaktadır (2). Mesane kanserinin %90'dan fazlası tranzisyonel hücreli kanserlerdir (THK). Mesane tümörlerinde prognozu belirleyen en önemli faktörler histolojik derece ve evredir. Tanı konduğunda, hastaların yaklaşık %75'inde kasa invazif olmayan mesane tümörü, %20'sinde invazif ve %5'inde de metastaz yapmış bir tümör bulunur (3). Kasa invazif olmayan mesane tümörünün rekürrens oranı %60'dan fazladır ve on yıl içinde hastaların %42'sinde tümör daha ileri bir derece veya evreye geçmektedir (4). Mesane kanserinde temel sorunlar tanı gecikmesi, rekürrens ve progresyondur.

Mesane tümöründe halen altın standart tanı yöntemi sistoskopidir. Fleksibl sistoskoplar ile yapılan işlemler hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilmesine rağmen hala invazif olma özelliğini korumaktadır. Sistoskopinin maliyeti, rahatsız edici bir işlem olması ve invazifliği nedeniyle tanı ve takipte alternatif yollar aranmaktadır.

Prostat kanserinde prostat spesifik antijen (PSA) gibi yüksek tanı değerine sahip belirteç mevcut iken, mesane kanseri içinde aynı amaca hizmet edebilecek belirteçler bulmak için çalışmalar devam etmektedir. Floresan in situ hibridizasyon (FISH), nükleer matriks protein 22 (NMP22), mesane tümör antijeni (BTA), ImmunoCyt® gibi idrar tabanlı belirteçlerin geliştirilmesi tanıda doğruluğu artırmıştır.

CD44, tümör-endotel etkileşiminde, hücre migrasyonu ve hücre adezyonu ile tümör progresyon ve metastazında etkisi olduğu kabul edilen bir adezyon molekülüdür. İlk olarak Dalchau ve arkadaşları CD44'ü T lenfosit, granülosit ve kortikal timositlerin yüzeyinde bulunan bir molekül olarak tanımlamışlardır (5). Daha sonra CD44 birçok memelide ve

birçok farklı hücre tipinde görülmüş bir transmembran glikoprotein molekül ailesi olarak belirlenmiştir (6). CD44'ün hem standart hem de izoformlarının ürotelyal tümörlerde prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (7-10).

Sitokeratin, epitelyal hücrelerde bulunan ara filaman proteindir. Sitokeratin 20'nin ürotelyal tümörlerde eksprese olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (11). Sitokeratin 20, ayrıca gastrointestinal sistem ve Merkel hücresi ilişkili neoplazmlarda da yükselmektedir (12,13).

Survivin, 142 aminoasitten oluşan kaspaz 3, 7 ve 9 yolaklarını inhibe ederek apoptozun inhibisyonundan sorumlu bir proteindir. İleri evre tümörlerde survivin ekspresyonunun düşük evrelere göre daha fazla olduğu görülmüştür. Hücre siklusunun G2/M fazında eksprese edilir. Pek çok kanserde yüksek oranda eksprese edilir (14).

Bu çalışma ile mesane ürotelyal kanserlerinde CD44, Sitokeratin 20 ve Survivin ekspresyonlarının tümöre (sayı, boyut, patern, evre, derece) ve hastaya (yaş, cinsiyet) ait özelliklerle ilişkilerinin değerlendirilerek tümöre ait olası seyrin öngörülmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Embriyonel hayatın 7. haftası içinde kloaka bir ventral (ürogenital sinüs) ve bir dorsal (rektum) parçaya bölünmektedir. Ventral parça, uzamış bir silindir şeklini alıp, kraniyal yönde allontoisle devam eder. Dış ağzı ürogenital ostiumu oluşturur. Dorsal kısmı rektum ve dış ağzı anüsü meydana getirir. Ürogenital sinüs mezonefrik kanallardan ibarettir. Mezonefrik kanalın kaudal ucu giderek ürogenital sinüsün içine doğru çıkıntı oluşturur. Böylece ürogenital sinüsün endodermi ortasında bir mezodermal doku adası oluşur. Zamanla trigondaki mezodermal epitel, endodermal epitelle yer değiştirir ve sonuçta tüm mesane mukozası endodermal kaynaklı epitelle döşeli hale gelir (15).

Mesane başlangıçta, allontoisin bağlandığı yere yani göbeğe kadar yayılmıştır. Embriyonel hayatın 15. haftasında allontois umbilikus düzeyinde atrofiye olur ve mesane 18. haftaya kadar devam edecek inişine başlar. İnerken apeks gerilir ve urakus şeklinde adlandırılan allontoisi çeker. Yirminci haftaya gelindiğinde ise mesane umblikustan tamamen ayırılır ve urakus, erişkinlerde medyan umbilikal ligament adını alır (16).

2.2. ANATOMİ

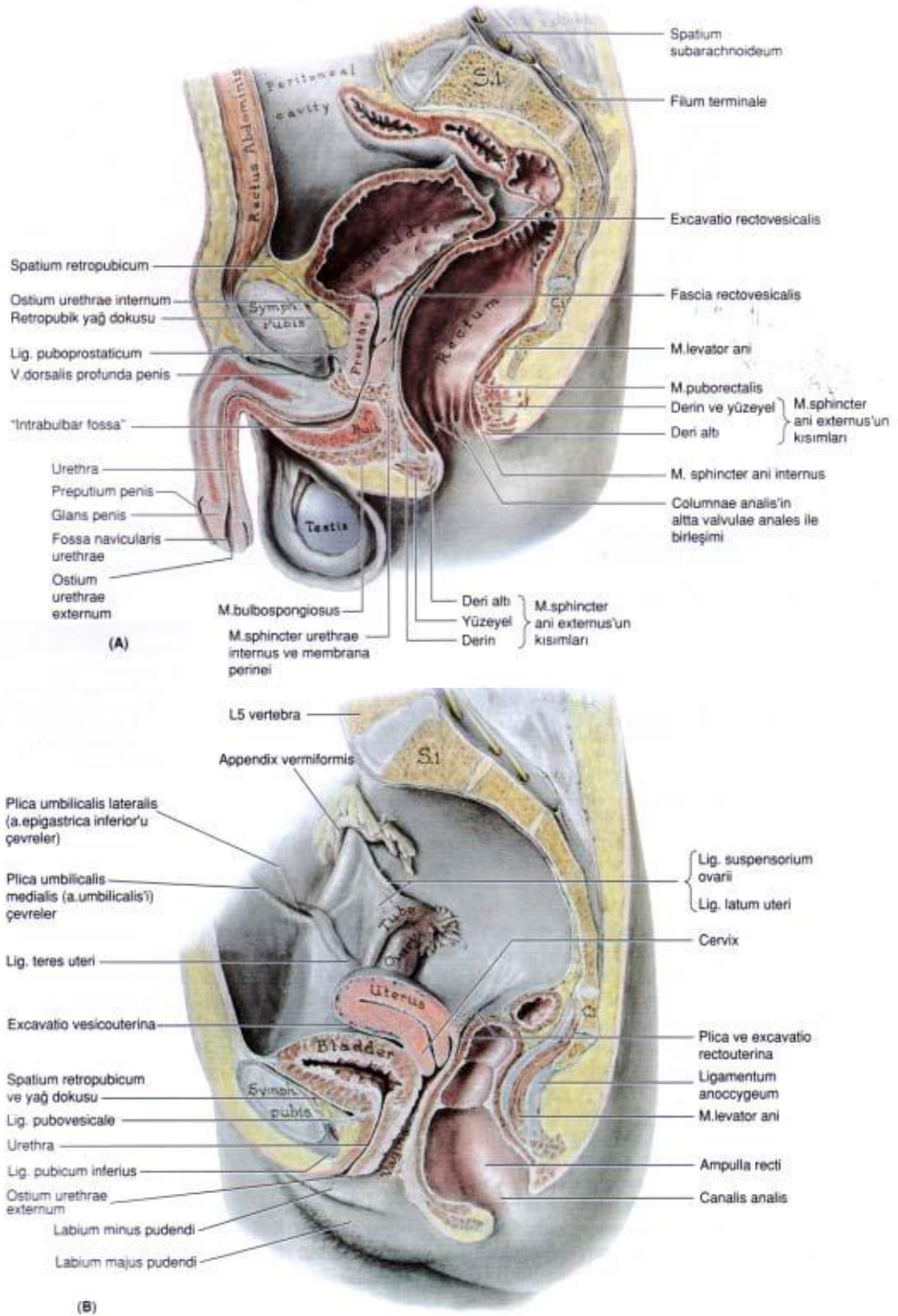
Mesane alt üriner sisteme ait idrar deposu görevi üstlenen içi boş, kastan ibaret visseral bir organdır. Yetişkinde boş iken simfizis pubisin arkasında, çocuklarda daha yukarıda yerleşimlidir. Yaklaşık 6 yaş civarında inmeye başlar ve puberteye kadar küçük pelvise tamamen girmemiş durumdadır. Erişkinde dolduğunda umbilikusa kadar çıkabilir. Yetişkin mesanesi ortalama 350-450 ml'lik bir kapasiteye sahiptir. Mesane tepesi önde ve yukarda, tabanı da arkada ve aşağıda olan bir üçgen piramit şeklindedir ve apeks, korpus, fundus ve kollumdan oluşan bölümleri vardır (6). Urakusun obliterasyonu ile oluşan medial umbilikal ligament mesane kubbesinden umbilikusa fibröz bir bant olarak uzanır.

Üreterler mesaneye postero-inferiordan 5 cm mesafe ile oblik olarak girer, mesane içine trigonun proksimalini oluşturan yarımayın iki ucundan yaklaşık 2.5 cm ara ile yerleşmiş üreteral orifisten açılırlar (17).

Erkeklerde mesane üst yüzü tamamen peritonla kaplıdır, sigmoid kolon ve ince barsak ile komşuluğu vardır. Kadınlarda ise arka tarafta kalan az bir kısmı peritonsuzdur. Mesanenin periton ile kaplı büyük bir kısmı uterus ile ön tarafta kalan küçük bir kısmı ince barsak ile komşudur (16, 18). Mesanenin yan ve alt yüzleri biraz daha ön tarafa bakar ve burası periton ile örtülü değildir (16, 19). Mesanenin arka üst yüzü periton ile örtülüdür ve mesanenin arka kısmı ekskavyo rektovezikalis ile rektum, ön kısmı da ince barsak ile komşuluk yapmaktadır. Mesane fundusu ise erkeklerde rektuma fasya rektovezikalis ile tutunur. Bu alan aşağıda prostat, yukarda pilika rektovezikalis, yan taraflarda duktus deferensler ile sınırlandırılmıştır. Peritonun rektumdan mesaneye geçişi ile pilika rektovezikalis oluşurken burada oluşan çıkmaz da ekskavyo rektovezikalis adını almaktadır (19). Kadınlarda ise mesane arka üst yüzü uterus ve vajinaya gevşek bir bağ doku aracılığı ile tutunmuştur. Burada periton bulunmaz ve uterus ile aralarında ekskavyo vezikouterina olarak tanımlanan periton çıkmazı bulunur (19).

Mesanenin anteriorunda Retzius boşluğuyla ayrılan simfiz pubis ve pubik kemikler vardır (Şekil 1). Superior yüzeyi (kubbe) ve inferoposterior yüzeyin üst kısmı (fundus) peritonla kaplıdır. Posteriorunda, erkekte seminal vezikül, duktus deferens, rektovezikal boşluk, prostatik fasya ve rektum; kadında ise vajina ön duvarı ve serviks ile komşudur. Lateralinde pubik kemik, obturator internus (sağ ve sol) ve levator ani kasları ile komşu iken, tabanda kadınlarda anterior vajinal duvar ve serviksle ilişkilidir. Normal koşullarda antevert ve antefleks uterusun fundusu ve cismi mesanenin tabanında ve superior yüzeyinde durur (20).

Mesane internal iliyak (hipogastrik) arterden çıkan süperior, orta ve inferior vezikal arterler, obturator ve inferior gluteal arterlerin daha küçük dallarıyla beslenir. Kadınlarda uterin ve vajinal arterler de mesaneye dallar gönderir. Mesane çevresinde internal iliyak (hipogastrik) venlere boşalan zengin bir ven plexusu vardır. Lenfatik drenajı ise eksternal ve internal iliyak lenf düğümleri yoluyla olur (17). Mesane vezikal sinir plexusundan köken alan sempatik ve parasempatik sinirler tarafından inerve edilir. Sempatik lifler mesaneye torakal 11 ve 12, lumbal 1 ve 2 seviyelerinde spinal sinirler aracılığı ile gelir (18). Sempatik sinirler mesane kaslarını inhibe ederlerken musculus sfinkter vezikayı da inerve ederler. Parasempatikler ise sakral 2-4'den köken alırlar ve mesanede pelvik sinirler ile inferior hipogastrik plexusa kadar uzanırlar (18). Mesane boynunda çekilmeye neden olarak mesanenin çıkımının açılmasını sağlarlar.



Şekil 1. Erkeklerde ve kadınlarda mesanenin anatomik pozisyonu (18).

2.3. HİSTOLOJİ

Mesane, üretra ve renal pelvis benzer histolojik yapıya sahiptir. En içte epitelyal (ürotelyum) tabaka ve sırasıyla lamina propriya, muskularis propriya ve adventisya bulunur. Mesanenin üst yüzeyi pariyetal peritonla ilişkilidir ve seroza ile kaplıdır. Ürotelyum çok katlı değişken (tranzisyonel) hücrelerden oluşmaktadır. Ürotelyum nonkeratinize skuamöz epitel ile psödostratifiye kolumnar epitel arasında histolojik görünüme sahip olduğu için bu şekilde isimlendirilmiştir (21, 22). Dünya Sağlık Örgütü'nün *International Society of Urological Pathology* (WHO/ISUP) ile 1998'de yaptığı toplantıda ürotelyal terimi lehine bariz bir çoğunluk kararı olduğu için bu terim kabul edilmiş, ancak değişici epitel terimi sinonim olarak kullanılabilir denmiştir (24). Epitelyum kalınlığı distansiyona ve anatomik pozisyona göre değişkenlik göstermektedir. Ortalama 5-6 katman hücreden oluşmaktadır. Doluluk durumunda 2-3 katmana kadar inmektedir ve yüzeydeki hücreler uzun eksende bazal membrana paralel olarak yassılaşırlar. Epitelyum süperfisiyal, intermediyer ve bazal olmak üzere üç katmanda şekillenmektedir.

Süperfisiyal hücreler, üriner yüzeyi örten, büyük, eliptik, eozinofilik sitoplazmalı bazen binükleuslu olabilen şemsiye hücresi olarak da bilinen hücrelerdir (22). Dolu mesanede bu hücrelerin düzleştiği görülür. Süperfisiyal hücreler normal mesane epiteli göstergesi olduğu gibi karsinomda da görülebilir, bu hücrelerin varlığı veya yokluğu malignensiye belirlemede bir faktör değildir (22). Bu hücrelerin varlığı ürotelyumun normal olduğunun bir işareti olarak kabul edilse de, bu hücrelerin cerrahi materyallerde ya da biyopsilerin alınması sırasında dökülebildiği bilinmelidir. Tam tersine karsinomu döşeyen, şemsiye hücrelerinin görülmesi de mümkündür (21).

İntermediyer hücreler boş mesanede beş hücre kalınlığındadır ve bazal membran eksenine dik olarak uzanırlar. Nükleusları yuvarlaktır ve ince granüler kromatine sahiplerdir. Sitoplazmaları geniş ve vakuollu olabilir. Bu hücreler desmozomlarla birbirlerine bağlantılıdır ve sitoplazmik membranları belirgindir. Mesanenin dolu olduğu bölgelerde ise bu tabaka seçilemeyebilir veya sadece bir hücre kalınlığında ve düzleşmiş olarak görülür (21). Yüzeyel ve ara hücrelerin üstteki hücreleri yuvarlak, alttaki hücreleri düzleşmiştir. Düz hücreler komşu yuvarlak hücreler ile aradaki desmozomların farklılaşması ile sıkı bağlantılar oluşturmaktadır. Bu sayede organ dolu olduğunda yani duvar gerildiği zaman hücreler yer değiştirerek epitelyum hasarı olmasını engellemektedir.

Bazal hücre tabakası yalnızca boş mesanede belirgindir ve tek sıralı kübik hücrelerden oluşur. Normal değişici epitel hücrelerinin hepsi glikojen içerir, sadece yüzeysel hücreler muskarminofiliktir (22). Bazal membran mukozayı lamina propriyadan ayırır. Bir mesane tümörünün invazyonu değerlendirilirken subepitelyal bazal membranı geçip geçmediğine bakılır. Bazal membran penetrasyonu immünohistokimyasal olarak laminin ve tip IV kollajen ile boyama yapılarak gösterilebilir (21).

Submukozal tabaka trigon dışında tüm mesanede bulunmaktadır.

Lamina propriya ürotelyumun altında belli bir oranda distansiyonu sağlayan zengin vasküler ağ, lenfatik kanallar, duysal sinir uçları ve kalın fibroelastik bağ dokudan oluşmaktadır. Lamina propriyadaki orta çaplı arterler ve venlerle birlikte ince düz kas demetleri seyretmektedir, bu düz kas demetleri muskularis propriya ile devamlılık göstermemektedir. İnflamasyon durumunda ürotelyumu korurken bazen bu kas demetleri lamina propriyada devamlılık gösterip, patologlar tarafından tranzisyonel hücreli karsinomda kas invazyonunun yanlış değerlendirilmesine sebep olabilir (22).

Muskularis propriya lamina propriyanın altındaki düz kas katmanıdır. Bu katmanda birbirine geçişli içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler kas lifleri bulunmaktadır. Bu katmanlar mesane boynunda belirgin olarak ayrılabilirken diğer bölgelerde birbirine karışmışlardır. Mesane boynunda bu kas tabakalarının lifleri daha ince fibrillere sahiptir. Orta katman mesane boynu seviyesinde internal sfinkteri oluşturarak kontinanstan sorumludur. Evrelemede muskularis propriya, yüzeysel ve derin tabaka olmak üzere iki tabakada incelenir. Bu tabakaların ayrılmasında kullanılan belirli bir anatomik işaret yoktur, kas tabakasının kalınlığının ölçümü ile gösterilebilir (21). Kalınlık yaşa, cinsiyete ve gerilime göre değişmektedir.

Mesanenin en dış tabakası bağ dokudan oluşan adventisyadır. Net bir sınırı bulunmamaktadır, çevre bağ doku ile devamlılık göstermektedir. Sadece üst tarafta üzeri pelvik periton tarafından çevrilidir (21).

2.4. MESANE T M RLER 

2.4.1. Epidemiyoloji

Mesane kanseri insidansı Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da en yüksek, Asya  lkelerinde ise en düşüktür. Bu farkın endüstriyel toksinlere maruz kalma ve sigara tüketimindeki fazlalıktan kaynaklandığını belirten çalışmalar olmasına rağmen, farklılığı sadece dış etkenlere bağlamak da doğru olmayacaktır (23). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) aynı coğrafi bölgede yaşayan, aynı meslek gruplarına sahip ve benzer beslenme alışkanlığı olan bireylerde bile ırksal kökene bağlı olarak mesane kanseri insidansı farklılıklar göstermektedir (24). Genel olarak mesane kanseri, erkekte kadınlara göre 3.8 kat fazla görünmektedir. Türkiye'de, İzmir Kanseri İzleme ve Denetim Merkezi (KİDEM) verilerine göre mesane kanseri insidans hızı erkeklerde yüz binde 13, kadınlarda ise yüz bin nüfusta 1.2 olarak bulunmuştur (27). Geçmişte, kanserin erkeklerde fazla görülmesini, kadınların hormonal özelliklerinin onları kanserojenlere karşı koruduğu kabul edilirken, günümüzde kadınların da erkekler kadar karsinojenden etkilendiği kabul görmüştür (25). Mesane kanseri bir yaşlı hastalığıdır. Elli yaş üzerinde sıklıkla görülmekle birlikte yeni tanı konulan hastaların %90'ı 60 yaş ve üzerindedir. Mesane kanseri 60 yaş üzeri popülasyonda ikinci en sık kanserdir. Genç erişkinlerde de görülebilmektedir, genç yaşta sıklıkla daha iyi prognozla seyretmesine rağmen aşırı agresif olgular da bildirilmiştir (36).

2.4.2. Etiyopatogenez

Ürotelyal tümörlerin gelişimi çok aşamalı bir olaydır. İlk aşamada epitelyal hiperplazi vardır. Bu, hücre tabakalarının nükleer veya yapısal anormallik olmaksızın çoğalmasıdır. Daha sonraki aşamada metaplastik değişiklikler izlenmektedir. Burada değişici epitelin, matür glandüler, tübüler veya skuamöz epitele dönüşmesi söz konusudur. Bunu displazi ve kanser gelişimi takip eder. Çoğunlukla mesane tümörlerinin gelişimi böyle bir sıra izlemekle beraber bazen normal veya hiperplazik epitelden direkt olarak da tümör gelişebilir.

Mesane kanserlerinde ailesel geçiş olmakla beraber, çevresel faktörler, beslenme, sigara kullanımı, endüstriyel toksinlere maruziyet, alkol alımı, kemoterapi, radyasyon ve mesane irritasyonuna neden olan maddeler de risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

2.4.2.1. Sigara kullanımı

Mesane kanserindeki en büyük risk faktörüdür. Erkeklerde mesane kanserinin %50-65'inden, kadınlarda ise %20-30'undan sorumlu tutulmaktadır (28). Sigara kullanımı mesane kanseri gelişme olasılığını 2-3 kat artırmaktadır. Günlük tüketilen sigara sayısı ve sigara kullanım süresiyle kanser gelişmesi arasında doğrudan ilişki bulunmaktadır. Günlük 15-20 adet sigara kullanımı mesane kanseri olasılığını 4.5 kat artırmaktadır. Yirmi yıl sigara kullanan birinde ise bu olasılık 2 kat artmaktadır (29). Sigarayı bırakmakla kanser riskinde azalma olmakta birlikte hiç sigara tüketmeyen birindeki risk düzeyine inmez. Sigarayı bıraktıktan 1-4 yıl sonra risk %40, 25 yıl sonra risk %60 azalmaktadır. Pasif içicilikte kanser riski, maruz kalınan karsinojenlerin düşüklüğünden dolayı daha az görülmektedir. Sigarada kanser yapıcı etkenler tam olarak bilinmemekle birlikte arilaminler, 4-aminobifenil (4-ABP), polisiklik aromatik hidrokarbonlar, N-nitrozo bileşikler, ansatüre aldehitler sorumlu tutulmaktadır. Çalışmalarda puro ve pipo içiminin mesane kanseri riskini çok az etkilediği bildirilmesine rağmen kapsamlı çalışmalar mevcut değildir. Sigara kullanan Hawai yerlileri ve Yeni Zelanda da ki bazı kabilelerde mesane kanseri insidansı oldukça düşüktür. Sigara mesane kanserinden ölümlerin erkeklerde %30'undan, kadınlarda ise %13'ünden sorumludur. Erkeklerdeki ölümlerin %46'sı gelişmiş ülkelerde, %28'i az gelişmiş ülkelerde izlenirken kadınlar için bu oranlar sırasıyla %29 ve %3 olarak bildirilmektedir (27).

2.4.2.2. Beslenme

Mesane kanseri riski ile beslenme alışkanlığı arasında doğrudan ilişki kurulamamıştır. Ancak meyve sebze ağırlıklı beslenen Akdeniz toplumlarında kanser riskinin, yağlı beslenen Batı toplumlarına göre daha az görüldüğü belirtilmektedir. Özellikle narenciye, havuç, domates, çilek gibi antioksidan ve polifenol içeren besinlerin nitrozamin gibi bazı kanserojenlere karşı savunma görevi gördüğü anlaşılmıştır. Balık, pirinç ve tahılın koruyucu veya zararlı etkisi bulunamamakla birlikte A, C, E vitamini, selenyum ve çinkonun koruyucu etkisi bulunmuştur. Alınan sıvılar atılım sırasında mesane epiteli ile temas halinde olduğundan dolayı sıvı alımının kanserle bağlantısı olacağına dair pek çok çalışma yapılmıştır. Kahvenin mesane kanserine doğrudan etkisi, sigaradan soyutlamanın zor olması nedeniyle kanıtlanamamıştır. Alkol alımının da hepatik detoksifikasyona olumsuz etkisi, protein sentezini bozması nedeniyle tamir

mekanizmalarında hasara yol açarak kanser riskinde az da olsa artışa yol açtığı bildirilmiştir. Arsenik genellikle içme suyundan alınmakta ve kanser riskini artırmaktadır. Tatlandırıcılar ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır (30).

2.4.2.3. Endüstriyel maddeler

Bin sekiz yüzlü yıllarda kullanılmaya başlanan anilinli boyalara maruziyetin uzun zamanlı takiplerde mesane kanserine yol açığının gösterilmesiyle kimyasalların etkisi anlaşılmaya başlamıştır. Petrokimya endüstrisinde kullanılan 4-aminobifenil, 2-naftilamin, benzidin, 2-kloro-anilin ve ortotolidinin de kanser oluşumunda etkisi bilinmektedir. Mesane kanserlerinin yaklaşık %20'sinin kimyasallara bağlı geliştiği düşünülmektedir (31).

2.4.2.4. Kronik sistit ve diğer enfeksiyonlar

Kronik enfeksiyon zemininde daha çok invazif skuamöz hücreli kanser gelişmektedir. Geniş serili çalışmalarda üriner sistem enfeksiyonunun mesane kanseri riskini iki kat artırdığına dair bulgular mevcuttur. Karsinogenezis mekanizması olarak enfekte idrardaki nitrozaminlerin nitrik oksit radikallerine dönüşerek DNA hasarına yol açtığı kabul görmektedir. Şistozomiyazisin endemik olduğu Mısır gibi bölgelerde mesane kanseri en sık görülen solid kanserdir. Bu grupta da skuamöz hücreli kanser sıklığıdır (22).

2.4.2.5. Radyoterapi

Prostat ve over kanseri nedeniyle pelvik radyoterapi alan hastalarda mesane kanseri riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Pelvik radyoterapi mesane kanseri insidansını 4 kat artırmaktadır (32).

2.4.2.6. İlaçlar

Uzun süreli fenasetin türü analjezik kullanılması mesane tümör riskini belirgin şekilde artırmaktadır. Bu etki ilacın toplam dozu ve kullanım süresiyle doğrudan ilişkilidir.

Kemoterapötik ajanlardan siklofosfomidin üriner metaboliti olan akrolein mesane toksitesi ve kanser gelişiminde esas rolü oynamaktadır (4).

Bu nedenler dışında mesanede taş, kateter, sonda gibi iritan madde bulunması da riski artırmaktadır. Sondalı takip edilen paraplejik hastalarda mesane kanseri oranı normal popülasyondan daha sıktır ve özellikle irritasyona bağlı skuamöz hücreli karsinom görülmektedir.

2.4.3. Mesane tümörlerinin öncü lezyonları

Mesane tümörleri, kabaca, %98'i epitelyal ve %2'si epitelyal olmayan tümörler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Epitelyal tümörler de kendi içerisinde ürotelyal ve ürotelyal olmayan tümörler şeklinde gruplandırılmıştır. Bunların %90'ı ürotelyal (tranzisyonel karsinom) orijinli, %5'i skuamöz hücreli ve %2'sinden azı adenokarsinomdur. Prekürsör hücreler hiperplaziden atipiye daha sonra displaziye ve sonuçta maligniteye dönüşebilmeleri nedeniyle önemlidir.

2.4.3.1. Ürotelyal hiperplazi

Sitolojik atipi olmadan hücre sayısında artış ile ürotelyumun kalınlaşmasıdır. Tek başına malignite göstergesi değildir.

2.4.3.2. Metaplazi

Yassı epitel metaplazisi, glandüler ve nefrojenik metaplazi olarak ayrılmaktadır. Yassı epitel metaplazisi histolojik olarak matür özellikteki yassı epitel ile aynı şekilde izlenir. Glikojen içermesine bağlı sistoskopide beyaz renkli mukoza şeklinde görünmektedir. Uzun süreli izleminde kanser gelişme riski artmıştır. Glandüler metaplazi nadir görülen, genellikle ekstrofik mesanede olan, tek başına premalign kabul edilmeyen ancak malignleşme ihtimali olan submukozal gland benzeri yapıların gözükmektedir. Nefrojenik metaplazi (adenom) travma, geçirilmiş cerrahi, intravezikal tedavi ve irritasyona bağlı epitelyumun proliferatif hiperplazisidir. Nükleer atipi ve mitotik aktivite

azdır. Hipervasküler yapısı nedeniyle kliniği çoğunlukla hematüri şeklindedir. Mezonefrik adenokarsinom nefrojenik adenomun malign karşılığıdır.

2.4.3.3. Lökoplaki

Mesanenin keratin deposu içeren skuamöz metaplazi benzeri lezyonlarıdır. Skuamöz epitelle çevrilidir, birçok organda oluşmaktadır. Sitogenetik birçok çalışmada lökoplakinin benign bir lezyon olduğu ve tedavinin gereksiz olduğu sonucuna varılmıştır.

2.4.3.4. Ürotelyal displazi

Belirgin hücresel ve sitolojik değişiklikler bulunan ancak karsinoma in situ (CIS) kadar belirgin olmayan, yaygın şemsiye hücrelerine sahip premalign lezyondur. Çoğu zaman mesane tümörüne eşlik etmektedir ve hastalığın progresyonu hakkında bir belirteçtir (33).

2.4.3.5. Von Brunn adaları

Yüzey epitelinin lamina propriaya invaginasyonu ile oluşan bu durum, ürotelyumda görülen en sık reaktif proliferatif değişikliktir (34). Atipi bulunmaz, sıklıkla mesane kanserine eşlik etmekle birlikte malignleşme potansiyelinden bahsedilmemiştir.

2.4.3.6. Sistitis sistika

Kistik yapıya bürünmüş von Brunn adalarına verilen isimdir. Kübik epitelle veya değişici epitelle çevrilidir.

2.4.3.7. Sistitis glandularis

Sistitis sistikanın kübik epitelinde müsinöz metaplazi olması durumudur. Von Brunn adaları, sistitis sistika ve sistitis glandularis inflamasyona bağlı oluşmaktadır.

Mesane kanserine eşlik etmektedirler bunun sebebinin kanserin yarattığı inflamasyondan kaynaklandığı belirtilmektedir. Adenokansere dönüştüğünü belirten birçok vaka bildirilmiştir. İrritatif mesane şikayetleri ve hematüri ile kendilerini göstermektedir (35). Tedavileri rezeksiyondur. Otopsi çalışmalarında yaygın olarak bulunmaktadırlar. Premalign olmaları konusunda görüş birliği bulunmamaktadır (34).

2.4.3.8. Leiomyom

Mesanenin en sık görülen nonepitelyal benign tümörüdür. Benign mesane tümörlerinin yaklaşık üçte birini oluştururlar (27). Tümörlerin büyük kısmı doğurganlık yaşlarındaki kadınlarda görülmekte ve histolojik olarak uterus leiomyomlarına benzerlik göstermektedir. Ağrılı veya büyük lezyonlarda cerrahi rezeksiyon gerekmektedir (35).

2.4.4. Mesane Ürotelyal Tümörleri

2.4.4.1. Lokalizasyon

Ürotelyal karsinom daha çok trigonda, üreter orifislerinde ya da mesane yan duvarlarda görülmekle birlikte herhangi bir bölgede de görülebilir. Toplam 1000 olguyu içeren bir çalışmada ürotelyal karsinomun lokalizyonu %37 yan duvarlar, %18 arka duvar, %12 trigon, %11 boyun, %10 üreter orifisi, %8 tavan ve %4 ön duvar olarak belirtilmiştir (36). En kötü prognozlar mesane boynundakiler iken, orifis, yan duvar ve arka duvarda yerleşik tümörlerde prognoz daha iyi olduğu saptanmıştır.

2.4.4.2. Klinik

Mesane kanseri en sık ağrısız pıhtılı hematüri ile kendini göstermektedir. Hastaların %85-90'ında bu semptom mevcuttur. Karsinoma in situ (Cis) olgularında iritativ mesane semptomları yaygındır. İlerlemiş hastalıkta kemik metastazlarına bağlı kemik ağrısı veya obstrüksiyona bağlı yakınmalar ortaya çıkabilir.

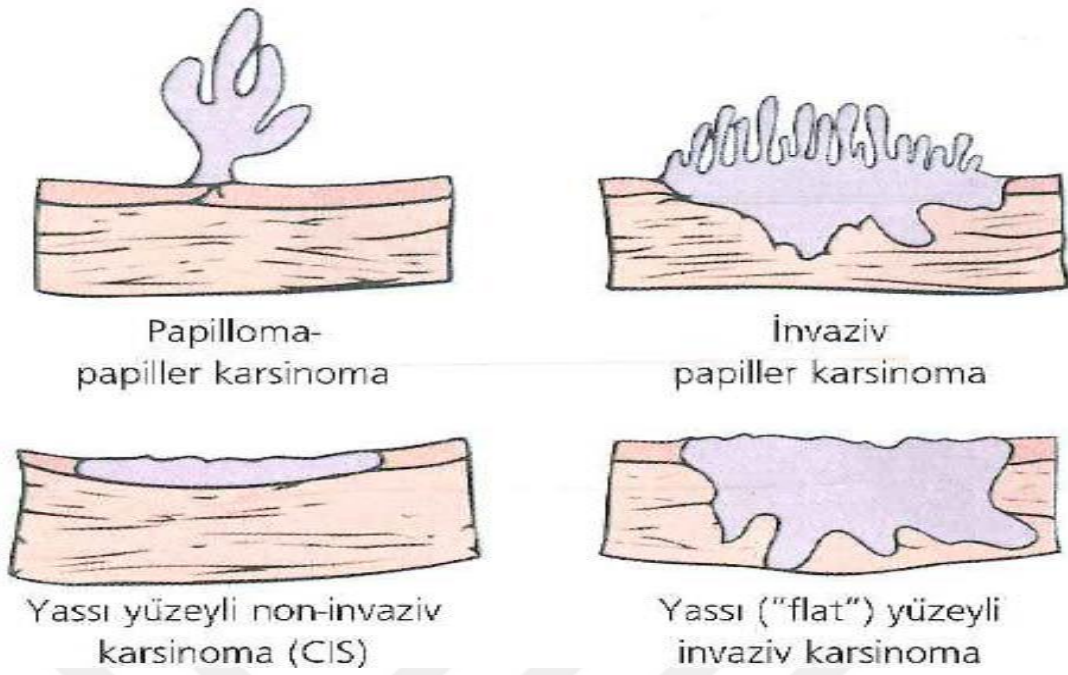
İlerlemiş hastalıkta bimanuel muayene ile kitle palpe edilebilir. Bunun yanısıra supraklavikuler lenf nodu varlığı, hepatomegali, pelvik lenfadenopati ve ciltte ülserasyonlar tanıyı düşündürmelidir.

Spesifik laboratuvar tetkiki bulunmamakla birlikte en sık bulgu eritrositüridir. Görüntüleme tekniği olarak kesin tanı sistoskopi ve biyopsi ile konmaktadır. Hematürinin değerlendirilmesinde intravenöz ürografi sık kullanılmasına rağmen günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT) daha iyi sonuçlar vermektedir. Metastazları değerlendirme ve evrelemede bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır. Tanı ve başlangıç evrelendirmesinde sistoskopi ve transüretral rezeksiyon yapılmaktadır. Fleksibl sistoskoplara daha az invazif olması nedeniyle günümüzde sık kullanılmaktadır. Mavi ışıklı sistoskopi uygulanan merkezler bulunmaktadır. Bunun avantajı normal ışıkta saptanamayan lezyonları göstermesidir. Tümör görülmesi ile birlikte tümörün rezeksiyonu işlemi tanı ve tedavi amaçlı uygulanmaktadır. Şüpheli alanlardan soğuk biyopsi ile de tanı konulabilmektedir.

2.4.4.3. Makroskobik görünüm

Mesane tümörleri tekli olabileceği gibi multipl olarak da görülebilmektedir. Düşük dereceli tümörler tek veya çoğul papiller tarzdadır. Yüksek dereceli tümörler ise geniş tabanlı seyretmektedir. Karsinoma in situ yüzeyde eritematöz görünüme sahiptir. İnfiltratif tümörler ekzofitik ve endofitik büyüme paterni göstermektedir. Ekzofitik büyüme papiller, endofitik büyüme ise solid (nodüler) gelişim göstermektedir. Ayrıca polipoid, ülseratif veya transmural gelişim de gösterebilirler (36) (Şekil 2).

Papiller tip tümörler benign papilloma benzer. Epitel bazalinin düzgün olmaması ile ayırt edilir. En büyük sıkıntıları rekürrens, kanama ve enfeksiyondur. Solid tip nodüler şekilde gözükmektedir. Mikroskobik olarak papiller tipe benzer ancak vasküler bağ dokusu ile çevrilmiş epitel hücreleri bulunmaktadır. Çoğunlukla invazif şekildedir, yüzeylerinde eşlik eden von Brunn adaları ve sistitis sistika bulunabilir (37).



Şekil 2. Mesane tümörlerinde dört morfolojik patern (36).

2.4.4.4. Mikroskopik görünüm

Mesane tümörlerinde lamina propriya tutulumu önemlidir. Lamina propriya tutulumu olmayan (pTa) ve tutulum olan (pT1) olgular çoğunlukla papiller özellikte ve düşük dereceli iken, muskularis propriya tutulumu (pT2-4) olanlar ise invazif özellik göstermektedir. Skuamöz diferansiyasyon tümörlerin %21'inde görülmektedir (38). Özellikle yüksek dereceli tümörler skuamöz diferansiyasyon gösterebilir. Glandüler diferansiyasyon daha az görülmektedir. Müsin içeren kavitelerden oluşmaktadır. Ürotelyal kanserlerin %30'unda müsin sentezi vardır (37).

2.4.4.5. Histolojik sınıflama

Mesane kanseri için histolojik sınıflama en önemli prognostik faktördür. Mesane kanserinde farklı derecelendirme sistemleri kullanılmıştır. İlk sınıflama Albert Broders tarafından tümör alanlarına göre yapılmıştır. Ash 1940'da nüksü tanımlamak amacıyla bir sınıflama önermiştir. Franksson ise 1950'lerde invazyona göre bir derecelendirme sistemi tanımlamıştır. Mostofi ise 1960'da iyi diferansiye papiller tümörleri ve papillomu tanımlamıştır. İlk geniş çaplı sınıflama 1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılmış, mesane karsinomları sellüler anaplaziye göre üç dereceye ayrılmıştır

(39). Anaplazi, artmış hücresellik, nükleer kalabalıklaşma, hücrel polaritede azalma, tabandan yüzeye diferansiyasyon kusuru, hücrel boyutta düzensizlik, nükleer şekil değişiklikleri, nükleer pleomorfizm, anormal mitotik şekil ve dev hücreler olarak tarif edilmiştir. Tümör derecesi ve evresi arasında güçlü bağlantılar bulunmaktadır. İyi ve orta diferansiye tümörler yüzeysel, kötü diferansiye tümörler ise invazif olma eğilimindedir.

Bin dokuzyüz yetmiş üç yılındaki sınıflama basit oluşu ve doğruluğunun yüksek olması nedeniyle en çok kabul gören sınıflama olmasına rağmen, 1998’de patolog, ürolog ve onkologlardan oluşan “*The Bladder Consensus Conference Committee*” grubu yeni bir WHO/ISUP (The World Health Organization/*International Society of Urologic Pathology*) sınıflaması geliştirmiştir. Mesane tümörleri bu sınıflama ile 2004 yılından başlayarak papillom, düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPPÜN), düşük dereceli karsinom (DDPÜK) ve yüksek dereceli karsinom (YDPÜK) olmak üzere 4 katagoride incelenmeye başlanmıştır (40) (Tablo 1).

Tablo 1. WHO 1973 ve daha sonraki sınıflamaların karşılaştırılması (40).

WHO 1973	WHO/ISUP 1998	WHO 1999	WHO/ISUP 2004
Papillom	Papillom	Papillom	Papillom
Derece 1 karsinom	DMPPÜN	DMPPÜN	DMPPÜN
Derece 2 karsinom	DDPÜK	Düşük dereceli karsinom (WHO1)	DDPÜK
Derece 3 karsinom	YDPÜK	Yüksek dereceli karsinom (WHO2)	YDPÜK
		Yüksek dereceli karsinom (WHO3)	

DMPPÜN: Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi, DDPÜK: Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, YDPÜK: Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

2.4.4.6. Mesanenin noninvazif ürotelyal neoplazileri

Yüzeysel mesane kanseri şeklinde bilinen kasa invazif olmayan ürotelyal karsinomlar detrüsör invazyonu göstermeyen tümörlerdir. Mesane tümörü tanısı konan hastaların yaklaşık %75’i kasa invazif olmayan mesane tümörü şeklindedir. Bunların %70’i Ta, %20’si T1 ve %10’u Cis şeklindedir. Kas invazif olmayan mesane tümörünün rekürrens oranı %60’dan fazladır ve on yıl içinde hastaların %42’sinde tümör daha ileri bir derece veya evreye geçer.

Ürotelyal papillom: Çoğunlukla genç hastalarda gözlenen tek, ekzofitik büyüme paterni gösteren, solid benign proliferatif lezyonlardır. Normal epitelyuma sahiptir. Yüzey hücreleri dışında histolojik atipi içermez. Yoğun atipi varlığı papillom tanısından uzaklaştırmaktadır. Tekrarlayabilir, ancak progresyon ve invazyon göstermezler. Mesane tümörlerinin %3'ünü oluşturmaktadır.

İnverte papillom: En sık altı ve yedinci dekatta görülür. Hematüri şikayetiyle başvuran hastalarda ortalama 3 cm'i geçmeyen saplı, nadiren polipoid yapıda çoğunlukla trigonda görülen yüzeyden kabarık lezyonlardır. Obstrüksiyona ve kronik inflamasyona sekonder gelişen benign proliferatif lezyonlardır. Tüm mesane tümörlerinin %1'inden azını oluşturmaktadır. İnce normal bir ürotelyumla kaplıdır. Tamamen rezeke edildiğinde rekürrensi çok düşüktür. Endofitik büyüme paternine sahip olması nedeniyle lamina propriya içine invaze olan düşük dereceli neoplazmlarla karışabilmektedir. Glandüler ve trabeküler tipleri bulunmaktadır. Sitolojik atipi ve mitoz enderdir, görüldüğünde bile en bazaldedir.

Ürotelyal karsinoma in situ: Karsinoma in situ tümörler papiller olmayan, yüzeyel, yüzey epitelinde belirgin atipi içeren malign karakterli lezyonlardır. Lamina propriyanın çoğunlukla ödemli, hipervasküler ve iltihaplı olmasından dolayı lezyon kadifemsi kırmızı pembe renkli mukoza şeklinde görünmektedir. Karsinoma in situ tanıli hastaların %80'i irritatif semptomlarla başvurmaktadır. Epitelde belirgin disorganizasyon, hücrel atipi, polarite ve kohezyon kaybı tipiktir. Çekirdeklerde belirgin irileşme, pleomorfizm ve hiperkromazi vardır. Displaziden farkı şemsiye hücreleri kaybolmuştur. Primer ve sekonder formları mevcuttur. Primer formu nadirdir ancak iyi prognozludur. Sekonder olgularda özellikle invazif tümör varlığında mortalite oranı artar (39). İnvazif karsinom gelişmesi açısından prekürsör kabul edilmektedir. Hücrelerde sitokeratin 20 ve NMP22 immünreaktivitesi mevcuttur (35,43).

Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi: Minimal sitolojik atipiyeye sahip papiller tarzda büyüme eğiliminde olan çoğunlukla soliter ve trigonda yerleşik neoplazmlardır. İdrar sitolojisi çoğu olguda negatiftir. Çekirdekte minimal büyüme bulunurken hücre polaritesi korunmuştur. Metastaz veya invazyonla ilişkisi bulunmamıştır. Papillomlardan farkı daha kalın bir hücre tabakası ve büyük çekirdekleri olmasıdır. Ortalama 65 yaş civarı ve erkeklerde daha sık bulunmaktadır. Rekürrens oranı %35 iken, progresyon oranı %4 düzeyindedir. Bu nedenle takip edilmesi önerilmektedir (35).

Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom: Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlar ender olarak lamina propriya veya detrüsoire invazyon gösterebilir. Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlardan ayırt eden temel özellikler ürotelyum içerisinde serpiştirilmiş tarzda izlenen iğsi hiperkromatik nükleuslu hücrelerin ve tipik mitotik hücrelerin varlığıdır. Epitelyumda hücre diziliminde bozukluk, nükleer pleomorfizm, hiperkromazi, belirgin nükleol ve bazal seviyeyi aşmayan mitotik aktivite bulunmaktadır. Sıklıkla dallanmalar gösteren papiller yapılar halindedir. Düşük dereceli tümörlerde sitokeratin 20 ve CD44 immünoreaktivitesi bulunmaktadır. Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomda invazyonun ilerlemesi ve tümöre bağlı ölüm oranı %5'ten az olmasına karşın, yineleme oranının % 48-71 oranında olduğu bildirilmiştir (39).

Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom: Sitolojik atipi ve yapısal karmaşa belirgindir. Düşük dereceli tümörlere göre mitotik aktivite sadece bazalde değil tüm katmanlarda görülebilmektedir. Histolojik olarak nukleuslarda polarite kaybı, kromatinde kabalaşma, nukleol belirginliği ve pleomorfizm görülür. Sitokeratin 20 ile boyanmaktadır. Yüzde 80 rekürrens görülürken, %15-40 progresyon riskleri bulunmaktadır (35).

Bir karsinom olgusunda tümörün derecesini belirlerken birden fazla farklı diferansiyasyon gösteren doku bulunabilmektedir. Bu durumda derecelendirme en yüksek dereceli doku dikkate alınarak yapılmalıdır.

2.4.4.7. Mesanenin infiltratif ürotelyal karsinomu

Mesane en yüzeyinde ürotelyum, altında subürotelyal bağ dokusu ve lamina propriya, muskularis propriya ve en dışta adventisya dokusu olmak üzere 4 tabaka bulunmaktadır. İnvazif ürotelyal karsinom muskularis propriya ve perivezikal yağ doku invazyonu anlamına gelmektedir. Muskularis propriya invazyonu tanısını koymak kolay değildir. Muskularis mukozanın fokal olarak kabalaşmış lifleri ile karışabilmektedir. Kas invazyonu tanısı kesin olarak anlaşılamadığında yeniden örnek almak tedavi modalitesini değiştirecektir. Yağ doku, kas ve lamina propriya içinde de görülebildiğinden yağ dokuda tümör tutulumu kesin mesane dışı yayılımı göstermez.

Tümörün kalın düz kasları infitre ettiği görülürse muskularis propriya invazyonu (T2) tanısı konur. Kas invazif mesane kanserlerinde düşük malign potansiyelli ürotelyal karsinom ve düşük dereceli ürotelyal karsinom yoktur. Tamamı yüksek dereceli ürotelyal karsinomlardır. Ancak rezeksiyon sırasında alınan örneklerin incelenmesi ile farklı histolojik varyantlar ile karşılaşabilmektedir.

2.4.4.8. Ürotelyal karsinomların histolojik varyantları

Skumöz diferansiyasyon gösteren infiltratif ürotelyal karsinom: Diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinoma mikst tümörler de denmektedir. Ürotelyal karsinomların %21'inde skumöz diferansiyasyon görülmektedir. Özellikle yüksek dereceli tümörlerde görülmektedir. Pür skumöz hücreli tümörler ile CIS dahil hiç ürotelyal komponent içermemesi ile birbirlerinden ayırt edilebilmektedir. Ürotelyal kanserlerde kötü prognostik faktördür. Kemoterapi ve radyoterapiye cevapları kötüdür. Bu yüzden patoloji raporlarında belirtilmesi önemlidir (39).

Glandüler diferansiyasyon gösteren infiltratif ürotelyal karsinom: Ürotelyal karsinomların %6'sında bulunmaktadır. Histolojik olarak müsin sentezleyen glandlardan oluşmaktadır. Davranışları klasik karsinomlar gibidir. Adenokarsinomdan ayrımı yapılmalıdır. Tedavilerinde radikal sistektomiye ek olarak adjuvan kemoterapi verilmektedir.

Eski çalışmalarda neoadjuvan kemoterapinin skumöz ve glandüler diferansiyasyon gösteren karsinomlarda etkisi düşük bulunmuştur. Ancak 8710 hasta üzerinde yapılan bir SWOG (*Southwest Oncology Group*) çalışmasında tek başına sistektomi ile sistektomi ve neoadjuvan kemoterapi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapinin uygun bir tedavi seçeneği olduğu kabul edilmiştir (35).

Hücre yuvaları oluşturan (*nested*) varyant: Çok ender olarak ve özellikle erkeklerde görülmektedir. Özelliği lamina propriya tabakasında kümelenmiş hücre yuvaları şeklindedir. İlk başta bakıldığına sitolojik atipiyeye rastlanmamakla birlikte derin dokularda atipi gözlenebilmektedir. Von Brunn adaları ile karışabilmektedir. Benign görünüme rağmen oldukça kötü prognozludur. Olguların %70'i tanı konması ile birlikte üç yıl içinde kaybedilir (35).

Mikrokistik varyant: Ürotelyal karsinomlara kistik yapılar eşlik etmektedir. Sistitis sistika, nefrojenik adenom, sistitis glandularis ile karışabilmektedir.

Mikropapiller varyant: 'Nested' varyant gibi ender görülen ve erkeklerde oluşan bir tümördür. İlk tanısı 1990'ların başlarında mesane, göğüs, akciğer ve over kanserlerinde görülmesiyle konmuştur. Tüm ürotelyal kanserlerin %0.7- %2.2'sinde gözlenmektedir. Diğer yapılardan farkı, tümör dokusunun çevre dokudan ayrı bir boşlukta papiller yapı oluşturarak içerisinde kalmasıdır. Vasküler invazyon ile karışabilmektedir. Tanısının konması, olası metastaz durumunda ürotelyal karsinomun akla gelmesini sağlamaktadır. Metastaz yapma eğilimi yüksektir. Prognozu oldukça kötüdür. En etkili tedavisi tümörün tamamen temizlenmesi ve intravezikal Bacillus Calmette Guerin (BCG) şeklindedir. Kanser spesifik sağkalım ile genel sağkalımları hemen aynıdır. Beş ile on yıllık sağkalımları, sırası ile, %51 ve %24'tür. Lokal ilerlemiş tümörlerde agresif tedaviye rağmen 4 yıllık sağ kalım %22 olarak bulunmuştur. Spesifik bir belirteci bulunmamasına rağmen sitokeratin 7, 20 ve 34 ile pozitif boyanmaktadır (27, 39).

Lenfoepitelyomaya benzeyen karsinom: Lenfoid hücrelerden zengin bir yapıya sahiptir. Çoğunlukla nazofaringeal bölgede bulunan bir tümördür. Tanıda lenfoma, lenfoid hücrelerden zengin ürotelyal karsinom ve şiddetli inflamatuvar hücrelere sahip sistit yer alır. Saf olabileceği gibi skuamöz ve adenokarsinomlarla beraber de olabilir. Sitokeratin pozitif boyanmaktadır. Tedavide sistemik kemoterapiler kullanılmaktadır (27, 39).

Lenfoma benzeri ve plazmasitoid varyant: Malign lenfoma veya plazmasitoma benzer hücrelerden oluşmaktadır. Çok nadir görülmektedir. Tanı konulan olguların tümü yüksek derecelidir (27, 39).

Sarkomatoid varyant: Yüksek dereceli ve evreli olarak bulunmaktadır. İndiferansiye epitel ve sarkomatoid kısımdan oluşmaktadır. Bu iki form da mevcut olduğunda tanı kolaydır ancak epitelyal kısım mevcut değilse sarkomlar ile karışabilmektedir. Ayrımında immunohistokimya kullanılabilmektedir. Epitelyal kısımlar sitokeratin ile sarkomatoid kısım ise vimentin ile boyanmaktadır. Bazen tümöre eşlik eden kemik veya kıkırdak dokuları olabilmektedir. En sık heterolog eleman osteosarkomdur. Bu durumda tanıda karsinosarkom terimi kullanılabilmektedir. Nodal ve uzak metastaz yapabilmektedir. Prognozu kötüdür. Tanı konduktan 17 ay sonra hastaların %70'i ölür (39).

İndiferansiye/ Dev hücreli ürotelyal karsinom: Yüksek dereceli ürotelyal karsinomlar bazen dev hücreli epitelyal tümör içerebilir veya akciğerin dev hücreli karsinomuna benzer şekilde indiferansiye olarak ortaya çıkabilir. Bu varyant çok sık görülmez. Osteoklast benzeri dev hücreler vardır ancak bu dev hücreler malign karakterdedir (39).

Trofoblastik diferansiyasyon gösteren infiltratif ürotelyal karsinom: Bu tarz ürotelyal karsinomlar human koriyonik gonadotropin (HCG) ve buna benzer plasental glikoprotein sentezi yapmaktadır. Bir araya gelmiş sinsityotrofoblastik dev hücrelere sahip olabilirler (39).

Berrak hücreli varyant: Ürotelyal kanserlerin %70'inde tümörde berrak hücre odakları görülmektedir. Glikojenden zengin vakuoller içeren bu tümörler böbrek ve prostatın berrak hücreli kanserlerine benzemektedir. Ayırımının yapılması önemlidir. Ürotelyal karsinom için bu paternin görülmesi kötü prognozudur (35).

Lipid hücreli varyant: Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomu taklit eden, yoğun lipid içeren, çok sık ortaya çıkmayan ürotelyal karsinomdur. Ayırıcı tanıda liposarkom ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinomu düşünmek gerekir (39).

Küçük hücreli karsinom: Daha önceleri indiferansiye karsinom grubunda sayılmaktaydı. Diğer organlardaki küçük hücreli kanserlerle aynı özellikleri taşımaktadır. Tanısı ancak metastaz ve komşu organ tutulumu dışlandıktan sonra primer mesane kanseri olduğu anlaşıldığında konulabilir. İmmunohistokimyasal olarak kromagranin, sinaptofizinin ve diğer nöroendokrin belirteçlerle boyanmaktadır (44).

2.4.5. Mesanenin ürotelyal olmayan tümörleri

2.4.5.1. Skuamöz hücreli karsinom

Mesanenin skuamöz hücreli kanseri Batı toplumlarında mesane kanserlerinin %1-3'ünü oluştururken, Mısır'da %75'inden sorumludur. Kronik olarak maruz kalınan Şistozoma hematobiyum enfeksiyonu en sık nedenidir. Skuamöz hücreli kanser değişici hücreli kansere göre daha genç hastalarda görülmektedir. Patogenezinde şistozomanın mesane duvarına saklanarak oluşturduğu kronik enfeksiyon suçlanırken genetik faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların idrarlarında yüksek miktarda N-bütıl-N-

(4-hidroksibütıl) nitrozamin görülmektedir. Bu kanserler ekzofitik, nodüler veya dallanan lezyonlar olup iyi diferansiyedirler. Metastaz eğilimleri düşüktür. Bunun nedeninin kapiller ve lenfatik fibrozise mi, yoksa bu tümörlerin çoğunlukla düşük dereceli olmasına mı bağı olduğu tam olarak bilinmemektedir.

Şistozoma hematobiyum enfeksiyonu dışında taş, üriner kateterizasyon, mesane divertikülü, kronik enfeksiyon ve kronik irritasyona bağı da skuamöz hücreli kanser gelişebilmektedir. Spinal kord yaralanmalı hasta grubunda %2.5-10 oranında skuamöz hücreli kanser gelişmekteyken son yıllarda kaliteli kateterlerin kullanılmasıyla bu oran %0.38'e düşmüştür. Daimi sondalı takip edilen paraplejiklerde görülen mesane tümörlerinin %80'i skuamöz hücreli kanser şeklindedir (35).

Histolojik olarak bakıldığında skuamöz inciler adı verilen keratinize adalar bulunmaktadır. Az miktarda ürotelyal alanlar içeriyorsa skuamöz diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom tanısı alır. Sitolojinin tanıda yeri yoktur. *Psoriasis* adı verilen bir maddenin skuamöz hücreli kanserli hastalarda idrarla atıldığını gösteren bir çalışma bulunmasına rağmen bu madde skuamöz metaplazide de salgılandığından spesifitesi düşüktür (35).

Şistozoma hematobiyuma bağı karsinomlar genellikle iyi diferansiye iken diğerleri çoğunlukla az diferansiyedir. Bu grup genelde kasa invaze ve ileri evreli olarak ortaya çıkmaktadır (45).

2.4.5.2. Adenokarsinom

Primer mesane kanserlerinin %2'sinden azını oluşturmaktadır. Primer vezikal, urakal ve metastatik olarak 3 gruba ayrılır. Çoğu adenokarsinom uzun süreli intestinal metaplaziler ile ilişkilidir. Çoğunlukla mesanenin posterior ve trigonunda tek lezyon olarak gözlenmektedir. Histolojik olarak tamamen glandüler morfoloji bulunmalıdır, az miktarda epitelyum bulunması tanıyı glandüler diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinoma kaydırır. Adenokanserler metastaz veya komşu organlardan invazyon dışlandıktan sonra primer mesane kökenli kabul edilebilir. Primer veya metastatik adenokarsinom ayırımında immünohistokimya önemlidir. Sitokeratin 7 ve 20 pozitifliği ürotelyal karsinom lehinedir.

Primer vezikal adenokarsinom ekstrofik mesanede en sık görülen kanser türüdür. Çoğu kötü diferansiye ve invaziftir. Sistitis glandularis ile ilişkilidir. Kötü prognozlu olmasının nedeni tanı sırasında hastalığın ileri evrede olmasıdır. Müsinöz, taşlı yüzük hücreli, şeffaf hücreli ya da karışık morfolojide olabilirler.

Urakal karsinom urakus kalıntısından gelişen çoğunlukla mesanenin anterior ve kubbesinde bulunan adenokanserlerdir. Çevre dokudan kesin bir sınırla ayrılmaktadır. Bu sayede parsiyel sistektomi ile tedavi şansı bulunmaktadır. Tanı konması bu yüzden önemlidir. Göbek deliğinden kanlı mukuslu akıntı veya mukosel olarak ele gelen kitle ile klinik verebilmektedir. İdrarda mukus oluşabilir. Ürotelyal tümörlere göre daha kötü prognozludur.

Metastatik adenokarsinomlar en sık görülen türüdür. Primer odak prostat, rektum, mide, endometrium, meme ve overlerdir (35).

2.4.5.3. Epitelyal olmayan tümörler

Sarkomlar tüm mesane kanserlerinin %1'inden azını oluşturan mezenkimal tümörlerdir. En sık formu leiomyosarkomlardır. Bunun dışında rabdomiyosarkom, anjiyosarkom, osteosarkom ve karsinosarkom da görülebilir. Başvuru yakınması genellikle altmış yaş civarı erkeklerdeki gros hematüridir. Pelvik radyasyon ve kemoterapi ile ilişkilidir. Ürotelyal kanserlerden farklı olarak sigara ile ilişkisi gösterilememiştir. Çoğu yüksek derecelidir ve %75'i tanı sırasında kasa invaziftir. Tedavileri radikal sistektomidir. Doksurobisin, ifosfamid ve sisplatin gibi kemoterapötiklerin etkisi gösterilmiştir. Beş yıllık sağkalım %52 civarındadır. Rabdomiyosarkom özellikle on yaş altı çocuklarda en sık görülen mezenkimal tümördür. Tedavi cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları kullanılmaktadır (35).

2.5. MESANE ÜROTELYAL TÜMÖRLERİNDE EVRELEME

Evreleme tedavinin modalitesini belirlemek için önemlidir. Yüzeyel tümörlerde sadece rezeksiyon ve intravezikal tedaviler uygulanabilirken, invazif tümörlerde radikal cerrahiler gerekebilmektedir. Evrelemede görüntüleme yöntemleri, muayene ve cerrahi kullanılmaktadır. Evrelendirme klinik ve patolojik olarak yapılabilmektedir.

Klinik evrelendirme: Cerrahiden önce ve sonra bimanuel muayene ile yapılmaktadır. Mesane duvarında kalınlaşma (T3a), mobil kitle (T3b) veya fiks kitle (T4b) olarak belirlenebilir. Diğer evreler klinik olarak belirlenmemektedir. Multipl tümör varlığında evrenin başına 'm', beraberinde CIS varlığında ise T'i takiben 'is' getirilir.

Patolojik evrelendirme: Tümörün rezeksiyon materyalinin incelenmesi ile yapılır. Materyaller ilk tanı sırasında şüpheli alandan biyopsi, transüretral kitle rezeksiyonu veya nihai tedavi olarak yapılan radikal sistektomi ile alınmaktadır. Tümör derinliğinin belirtilmesi önemlidir. Lamina propria (T1) veya kas invazyonu (T2) durumunda tutulan katmanın kalınlığı evreyi değiştirebilmektedir. Kas tutulumu olmayan durumlarda spesimende kas dokusunun görülüp görülmediği de belirtilmelidir. Sistoskopi esnasında tümör görülmeyebilir ancak sitolojinin pozitifliği durumunda in situ karsinomdan şüphelenilerek farklı bölgelerden biyopsi yapmak gerekebilir. Nihai tedavide sistektomi düşünülen erkek hastalardan prostatik üretra biyopsileri de yapılmalıdır.

Günümüzde *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* ve *Union Internationale Contre l'Cancer (UICC)* tarafından önerilen tümör, nod ve metastaz (TNM) evreleme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. Mesane kanserinde 2010 TNM evrelemesi.

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemez

T0: Primer tümör kanıtı yok

Ta: Noninvazif papiller karsinom

Tis: Karsinoma in situ: 'yassı tümör'

T1: Epitel altı bağ doku invazyonu

T2: Kas tabakası invazyonu

T2a: Yüzeyel kas invazyonu (iç yarı)

T2b: Derin kas invazyonu (dış yarı)

T3: Perivezikal yağ dokusu tutulumu

T3a: Mikroskopik

T3b: Makroskopik (mesane dışında kitle)

T4: Prostat, uterus, vajen, pelvik ve abdominal duvar invazyonu

T4a: Prostat, uterus, vajen invazyonu

T4b: Pelvik ve abdominal duvar invazyonu

Lenf nodu (N)

Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemez

N0: Bölgesel lenf nodu tutulumu yok

N1: Gerçek pelviste tek lenf noduna metastaz

(hipogastrik, obturator, eksternal iliyak veya presakral)

N2: Gerçek pelviste birden fazla lenf noduna metastaz

(hipogastrik, obturator, eksternal iliyak veya presakral)

N3: Ortak iliyak lenf nodlarına metastaz

Uzak metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemez

M0: Uzak organ metastazı yok

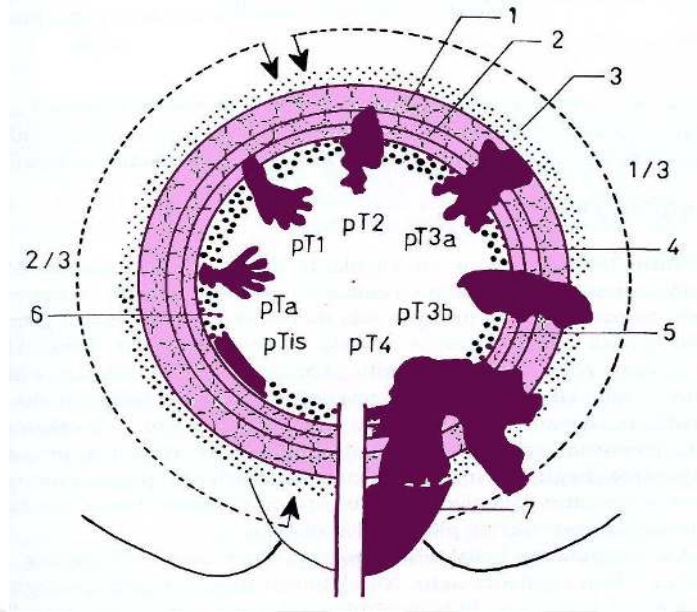
M1: Uzak organ metastazı var (36, 39)

2.5.1. Tümörde T Evresi

Yüzeyel mesane kanseri yerine kasa invazif olmayan mesane kanseri (KİOMK) tanımının kullanılması önerilmektedir. Düşük malign potansiyelli ürotelyal karsinom, karsinoma in situ, Ta ve T1 tümörler bu gruptadır. Ta, invazif olmayan papiller kanserdir. Ta ve CIS'da bazal membrana uzanım yoktur ancak düşük dereceli tümörlerde endofitik büyüme ile lamina propriya invazyonu görülebilir. Bunlar von Brunn adacıkları şeklinde görülebilmektedir. T1, lamina propriya katmanının tutulmasıdır. T1'i, muskularis mukoza temel alınarak T1a ve T1b şeklinde alt gruplara ayıran araştırmacılar da mevcuttur. Ancak muskularis mukoza mesane biyopsilerinin sadece %15-83'ünde tanımlanırken, radikal spesimenlerin %6'sında rastlanmıştır. Uygulamadaki bu tarz sıkıntılar nedeniyle bu alt grubun prognostik bir önemi gösterilememiştir (46).

Lamina propriya invazyonu olan yüksek dereceli tümörler kümeler halinde veya tekli hücreler şeklinde olmaktadır. Lamina propriya invazyonu olan tümörler lamina propriyada yaygın vasküler ağ bulunmasından dolayı vasküler invazyon ile karıştırılabilir. Oysa lamina propriya invazyonlu olgularda vasküler invazyon enderdir. Ancak immünohistokimyasal yöntemlerle doğrulanan vakalar için bu tanı konulmalıdır.

Bin dokuz yüz doksan yedi TNM evrelemesi yeni sisteme göre bazı farklılıklar içermektedir. Eski sistemde T2 detrüsörün iç kısmının, T3a ise dış kısmının tutulumunu, T3b ise perivezikal yağ doku invazyonu olarak değerlendirilmekte idi. Yeni sınıflamada T2a muskularis propriyanın iç yarısı, T2b ise dış yarısının tutulumunu ifade etmektedir. T3 hastalık perivezikal adipöz dokuya invazyon anlamına gelmektedir. T3a mikroskobik, T3b ise makroskobik tutulumla işaret eder (Şekil 3). Her iki alt grup genel anestezi altında bimanuel muayenede değerlendirilebilmektedir. T3a rezeksiyon öncesi palpe edilebilirken, rezeksiyon sonrasında kaybolmaktadır. Oysa T3b bimanuel muayenede hem rezeksiyon öncesi hem de sonrası palpabldır. T4a prostatik stroma, uterus, vajina; T4b ise pelvik duvar ve abdominal duvar invazyonunu tanımlamak için kullanılır (Tablo 2).



Şekil 3. Mesane tümörlerinde patolojik TNM evreleme sistemi

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

2.5.2. Tümörün N evresi

Sağkalımda lenf nodu tutulumu bağımsız bir faktördür. Bölgesel lenf nodları ana iliyak arterin altında kalan lenf nodlarıdır. Bunlar hipogastrik, obturator, eksternal iliyak ve presakral lenf nodlarıdır. Sıklıkla (%75) obturator lenf nodları tutulur. Bunu iliyak eksterna (%65), iliyak interna (%29), iliyak kommunis (%19), presakral (%17) ve hipogastrik (%15) lenf nodu tutulumları izler. Hangi tarafın tutulduğunun evreye etkisi yoktur (Tablo 2).

2.5.3. Tümörün M evresi

Metastatik olgularda hematojen olarak akciğer, karaciğer ve kemikler tutulmaktadır. Kemik taramaları şikayet durumunda yapılmaktadır. Uzak organ metastazı % 7-16, bölgesel lenf nodu tutulumu % 20-35 oranındadır (Tablo 2).

2.6. MESANE TÜMÖRLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Mesane kanserinin patolojik, fenotipik ve genetik farklılıkları kansere bağlı sağkalımı etkileyen faktörlerdir. Aynı evre ve derecedeki tümörler farklı seyirler gösterebilmektedir. Bu nedenle rekürens, progresyon ve prognozu öngörmek amacıyla pekçok çalışma yapılarak değişik prognostik faktörler tanımlanmıştır.

Evre: Prognoza en etkili faktör olarak bilinmektedir. İlk yapılan transüretral rezeksiyon sonrası tümör derinliğinin belirlenmesi evrelemede en önemli basamaktır. Ta ve T1 invazif olmayan tümörler olmalarına karşın T1'in bazal membrana ulaşması progresyon oranlarını artırmaktadır. Toplam 576 hastayı içeren bir EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*)  alışmasında evre ile rekürens arasında ilişki bulunmazken, T1 evresinde iki kat fazla kas invazyonu görülmüştür. Birinci Uluslararası Mesane Tümörü Konsensus Paneli T1 tümörler için düşük ve yüksek riskli hastaları tanımlamıştır (47). Tek odaklı, CIS'in eşlik etmediği, düşük dereceli, küçük boyutlu ve tekrarlayan rezeksiyon sonuçları daha düşük evre olarak bildirilen olgular düşük riskli iken; multipl, CIS beraberliği, kubbe veya ön duvar yerleşimli, 3 cm'den büyük boyutlu ve tekrar rezeksiyonu rezidü T1 dokusu içerenler yüksek riskli olarak belirlenmiştir.

Derece: Tüm kanserlerde olduğu gibi iyi diferansiye tümörler daha iyi prognoza sahiptir. Düşük dereceli tümörlerin büyük bir çoğunluğu Ta evresinde olma eğilimindedir. Ancak yüksek dereceli olan Ta tümörler de bulunmaktadır. Bu tümörlerin 4 yıllık izleminde %25-39 progresyon, %12-26 mortalite riski bulunmuştur (27). T1 tümörlerin ise neredeyse tamamı yüksek derecelidir ve diğer tümörlerden 10 kat daha fazla progresyon ve mortalite riski vardır. Yüksek dereceli kanserlerin 15 yıllık izleminde progresyonsuz sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım sırasıyla TaG3 için %61 ve %74 iken; T1G3 için %44 ve %62'dir (27).

Tümör sayısı: Aynı evre ve dereceli tümörlerde tümör sayısı rekürrensi ve prognozu etkilemektedir. Bir yıl içinde meydana gelen n ksleri araştıran bir çalışmada tek odaklı tümörde %22, iki odaklı tümörde %48.3 ve daha fazla odaklı tümörlerde %75 oranında nüks saptanmıştır (48). Medical Research Cancer (MRC) ve EORTC'nin çalışmasında 7'den az ve fazla odaklı tümörler arasında invazyon ve hastalığa bağlı ölüm açısından fark bulunmuştur (27).

Tümör boyutu: Tümör çapı ve volümü arttıkça nüks geliştirme riski artmaktadır. Bu ilişkiyi değerlendirilen bir çalışmada 1 cm'den küçük tümörlerde %50, 1 ile 2 cm arasındaki tümörlerde %62, 2 cm'den büyük tümörlerde ise %100 oranında nüks saptanmıştır (48). Bir yıl içinde meydana gelen nüksler incelendiğinde aynı gruplar için sırasıyla; %31, %30 ve %39 olarak bildirilmiştir (48). Bu sonuçları desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. Yine tümör ağırlığındaki artışın nüksü artırdığını ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (49).

Yaş: Genç hastalarda ortaya çıkan tümörler sıklıkla iyi diferansiyedir ve tedaviye hızlı yanıt vermektedir.

Tümör morfolojisi: Tümörler papiller, solid, endofitik veya düz (*flat*) tarzda olabilmektedir. Yeni tanı konulmuş tümörlerin %75-80'i papiller, %10-15'i solid, geri kalanı da mikst yapıdadır. Solid tümörlerde nüks oranı daha fazla olarak saptanmaktadır.

Tümör lokalizasyonu: Mesanenin her tarafında tümör gelişebilmektedir. En sık yerleşim yeri yan duvarlardır. Mesane boynunda yerleşik tümörler sıklıkla kötü prognozlu iken orifis, yan duvar ve arka duvarda lokalize tümörlerde prognoz daha iyidir. Yine kubbe ve ön duvar yerleşimlilerin nüks riski daha yüksektir.

Vasküler ve lenfatik invazyon: Vasküler veya lenfatik invazyon varlığı kötü prognozu gösteren bir faktördür. Yüzeyel mesane tümörlerinde vasküler invazyon insidansı %2.5 ile %7.5 arasında değişmektedir. Vasküler veya lenfatik invazyon en çok pT1 tümörlerde prognozu etkileyen faktörlerdir. Daha çok orta ve yüksek dereceli tümörlerde saptanır. Lenfatik/vasküler invazyonu olmayan pT1 tümörlerde 5 yıllık sağkalım %81 iken, invazyon olanlarda bu oran %44'tür (49).

Karsinoma in situ (CIS) varlığı: Karsinoma in situ mesane mukozasında eritemli görünüme sahip lezyondur. Çoğu zaman gözden kaçmaktadır. Ta ve T1 hastalığa eşlik ettiğinde progresyonda belirgin artışa yol açmaktadır. Varlığı hastaları yüksek riskli gruba sokmaktadır.

Nüks ve ilk kontrol sistoskopi bulgusu: İlk kontrol sistoskopinin prognostik önemi ilk kez Fitzpatrick tarafından tanımlanmıştır. Ta hastalardan oluşan çalışma grubunda ilk kontrolde tümör olmayanlarda nüks %20 iken; tümör olanlarda bu oran %90 olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada yüksek riskli hastalarda ilk cerrahi sonrası verilen intravezikal BCG tedavisi sonrası ilk kontrolde tümör saptanan grupta %60'ı progresyon

izlenirken, %40'ı hastalık nedeniyle kaybedilmiştir. Birçok çalışmanın ortak sonucu adjuvan tedavi verilecek hastaların belirlenmesinde erken nüksün önemli bir belirleyici olduğudur (27).

Lenf nodu: Evrelemede kullanılmaktadır. Lenf nodu varlığı kötü prognozudur. Multipl tutulumda sağkalım çok kötüdür.

Kan grubu antijenleri: ABO ve Lewis kan grubu antijenleri normal ürotelyumda sentezlenmektedir. Ürotelyum yapısının bozulması ile bu antijenlerde azalma olduğu görülmüştür. Yüksek dereceli tümörlerde dokudaki antijen seviyeleri oldukça düşüktür (36).

Kan grubu: Kan grubu A olan hastalarda daha düşük derece ve evreye rastlanırken, 0 grubundaki hastaların evre ve dereceleri daha yüksektir (50).

DNA ploidi: Derece ve evre ile ilişkilidir. Nüks ve progresyonu belirlemede önemli olduğu belirtilmektedir. Akım sitometrisi veya statik tekniklerle tanımlanan bu parametre, özellikle yüksek dereceli mesane tümörlerinde prognostik bir değere sahiptir. Evre ve derece arttıkça anöploid DNA oranında artış görülmektedir. Anöploid tümörlerde rekürrens oranı %98 iken, diploid DNA'lı tümörlerde bu oran %25'te kalmaktadır. DNA ploidi ile mikroskobik derece ve klinik gidişi arasında yüksek bir ilişki bulunmaktadır (36, 51).

CD44 varyant protein kaybı: CD44'un fokal kaybı yüzeyel mesane tümörlerinde kısa sürede meydana gelen nükslerle ilişkilidir (36).

Sitokeratin 20: Bir çalışmada, sitokeratin 20 immünreaktivitesi ile anormal patern gösteren tümörlerde, diğerlerine oranla nüks olasılığı daha fazla bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (36).

İntravezikal tedavi uygulaması: Tedavi kısmında da bahsedileceği gibi ilk cerrahi sonrası uygulanan intravezikal tedavilerin nüksü ve progresyonu azalttığı bilinmektedir. İntravezikal BCG uygulaması nüksü %39 azaltmaktadır.

Risk grupları: Risk gruplaması bir şekilde prognozu belirleyen faktörlerin özetidir. Avrupa Üroloji Birliği (EAU) 2002 yılındaki mesane tümörü kılavuzunda hastaları düşük, orta ve yüksek riskli olarak 3 gruba ayırmıştır. Hastaların risk gruplarına göre rekürrens ve progresyonları tahmin edilerek prognozları hakkında ön değerlendirme yapılması

sağlanmaktadır. Düşük riskli hastalar; tek odaklı, TaG1 ve 3 cm'den küçük tümör varlığını, yüksek riskli grup; T1G3, multipl tümör, rekürren ve CIS varlığını ifade etmektedir. Orta riskli grup ise diğerlerini oluşturmaktadır. Yine 2011 yılında EORTC kısa ve uzun dönem progresyon ve rekürrens risklerini ayrı ayrı öngörmek için 2596 hastayı içeren randomize çalışmada TaT1 hastanın verilerine göre saptanan klinik ve patolojik faktörler ile ilgili çalışmalarını sunmuştur. Skorlama sistemi ile olası rekürrens ve progresyonu öngörebilecek risk grupları belirlenmiştir (52) (Tablo 3) (Tablo 4).

Tablo 3. Olası rekürrens ve progresyonu tahminde kullanılacak skorlama sistemi.

	Rekürrens	Progresyon
Tümör sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör çapı		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Yineleme hızı		
Primer tümör	0	0
≤1 rekürrens/yıl	2	2
>1 rekürrens/yıl	4	2
Evre		
Ta	0	0
T1	1	4
Eşlik eden CIS		
Yok	0	0
Var	1	6
Derece (WHO 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam skor	0-17	0-23

Tablo 4. Skorlama sistemine göre rekürrens ve progresyon risk gruplarının belirlenmesi.

Rekürrens skoru	1 yıllık rekürrens olasılığı (%)	5 yıllık rekürrens olasılığı (%)	Risk grubu
0	15	31	Düşük risk
1-4	24	46	Orta risk
5-9	38	62	Orta risk
10-17	61	78	Yüksek risk

Progresyonskoru	1 yıllık progresyon olasılığı (%)	5 yıllık progresyon olasılığı (%)	Risk grubu
0	0.2	0.8	Düşük risk
2-6	1	6	Orta risk
7-13	5	17	Yüksek risk
14-23	17	45	Yüksek risk

2.7. TEDAVİ

Mesane kanserlerinde tümörün evresi ve davranışı farklılık gösterdiği için yapılacak tedaviler de çok çeşitlidir. Tümörün klinik ve histopatolojik evreleri genelde paralellik gösterdiği için tedavi planı çizilirken hastalığın klinik evresi göz önüne alınmaktadır.

2.7.1. Kasa invazif olmayan mesane kanserinde tedavi

Transüretral rezeksiyon (TUR): Tanı ve tedavi amaçlı uygulanmaktadır. Tümör boyutu ve lokalizasyonu ne olursa olsun ilk uygulanması gereken yöntemdir. Küçük boyutlu tümörler altındaki mesane duvarını da içeren tek parça halinde rezeke edilir. Büyük tümörler ise fraksiyonlar halinde rezeke edilir. Rezeksiyon sırasında doğru evreleme için koterizasyon artefaktından kaçınmak gerekmektedir. Doğru ve tam yapılmış rezeksiyon prognoz açısından hayati önemdedir. Lazer vaporizasyon TUR'a alternatif bir yöntemdir. Lazer enerjisi tümör gibi vasküler dokular tarafından seçici olarak absorbe edilir. Böylece tümörün vaporizasyonunu sağlar. İlk rezeksiyon inkomplet ise (büyük ve

multipl tümör, spesimende kas yok) veya ekzofitik yüksek dereceli tümör ve/veya T1 tümör saptandığı durumlarda, ilk rezeksiyondan 2-6 hafta sonra ikinci TUR yapılmalıdır.

İntravezikal adjuvan tedavi: Mesane tümörleri TUR veya lazer ile kolay tedavi edilebilir olsalar dahi nüks etme olasılıkları yüksektir. Bu nedenle mesaneye TUR sonrası immünostimülan veya sitotoksik ilaçlar vererek bu rekürrensler azaltılabilir. Postoperatif erken tek doz kemoterapiler TUR sonrası mesanede dağılan tümör hücrelerinin destrüksiyonu ve rezeksiyon alanındaki rezidüel tümör hücrelerinin ablasyonu amacıyla uygulanmaktadır. Düşük risk grubunda standart tedavidir. İntrakaviter tedaviler sadece profilaktik amaçla değil, varolan tümörleri tedavi etmek amacıyla da kullanılır. Yüzeyel mesane tümörlerinde özellikle profilaktik amaçlı 35 kadar farklı ajan kullanılmıştır. Bunlardan intra-kaviter amaçlı kullanılanlarından başlıcaları şunlardır:

*Tiyotepa (Trietilentiyofoforamid)

*Mitomisin-C

*Epirubisin

*Doksorubisin

*Gemsitabin

İntravezikal BCG 3 amaçla kullanılmaktadır:

1. Karsinoma in situ veya artık tümörü yok etmek
2. Nüks tümör sıklığı ve sayısını azaltmak
3. Hastalığın progresyonunu önlemek.

Yüksek riskli hastalarda en az 1 yıl idame verilmesi önerilmektedir (52).

2.7.2. Kasa invazif mesane tümörlerinde tedavi

Parsiyel sistektomi: Transüretal rezeksiyonla temizlenemeyen kasa invazif tümörlerde yapılabilecek en non invazif yöntemlerden birisidir. Yeterli kapasiteli mesane, kubbe yerleşimli tümörler, CIS olmaması, divertikül içinde tümör varlığı, nonürotelyal tümörler ve benign tümörlerde uygulanabilmektedir.

Kemoterapi: Primer tümörün evresini düşürmek, tam bir cerrahi rezeksiyon sağlamak, mikrometastatik hastalığı eradike etmek amacıyla neoadjuvan kemoterapiler verilmektedir. Mesane tümörlerinde bugün için en etkili ajan sisplatindir. Bununla %30'a kadar cevap elde edilmiştir. Ancak günümüzde daha etkin oldukları gösterilen metotreksat, vinblastin, doksurobisin, sisplatin (MVAC); sisplatin, doksurobisin, siklofosfamid (CISCA) ve sisplatin, metotreksat, vinblastin (CMV) gibi kombine tedaviler kullanılmaktadır.

Radikal sistektomi: Kasa invazif mesane kanserinde standart tedavidir. Kurtarıcı (salvage) sistektomi kütatif amaçlı, konservatif tedavilere yanıt vermeyen hastalara uygulanmaktadır. Palyatif sistektomi kütatif amaçlı olmadan lokal ileri evre T4b (pelvik-abdominal duvara invaze) tümörlerde tekrarlayan hematüri, ağrı ve fistül varlığında yaşam kalitesini artırmak amaçlı yapılmaktadır. Radikal sistektomide mesane ile birlikte, lenf nodu diseksiyonu, erkekte prostat ve seminal veziküller, kadında uterus, adneksler de spesimene dahil edilmektedir. Üretra tutulumunda ürektrektomi yapılmalıdır. Cerrahi sınırlar negatifse üretra korunmalıdır. Sistektomi sonrası hastalara diversiyon uygulanmaktadır. Terminal ileum ve kolon üriner diversiyon için sıklıkla tercih edilen barsak segmentleridir.

Radyoterapi: Radikal sistektomi ve çoklu tedaviye uygun olmayan hastalar ile gros hematürisi olan olgularda uygulanabilmektedir. Yaşam süresini artırmak beklentisiyle preoperatif radyoterapi uygulamaları önerilmemektedir (53).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında 2000 ile 2009 yılları arasında mesanede kitle nedeniyle transüretal rezeksiyon yapılarak ürotelyal karsinom tanısı konulan, düzenli sistoskopik kontrol ve takipleri bulunan 82 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait histopatolojik spesimenler tek patolog tarafından yeniden değerlendirilerek immunohistokimyasal (İHK) boyama için uygun bloklar belirlendi.

Olguların Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyanmış kesitlerinin tümü ışık mikroskopunda tekrar incelendi. Histolojik derece 2004 WHO/ISUP sınıflamasına göre yeniden değerlendirildi. Evreleme AJCC/UICC'nin TNM sistemi kullanılarak belirlendi. Tümörü en iyi örnekleyen birer adet H-E boyalı spesimen immunohistokimyasal olarak CD44, sitokeratin 20 ve survivin ile boyanmak üzere seçildi.

3.2. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

İmmünohistokimya için primer antikor olarak CD44 antikor (Biocare Medical Konsantre- CM318A), CK20 (Biocare Medical-RTV- PM062AA) ve Survivin antikor (Survivin- Thermo- RTV-RB9245R1) kullanıldı. Pozitif kontrol olarak kolon dokusu kullanıldı.

CD44:

- Her olgudan tümörün genel özelliklerini en iyi yansıtan birer adet parafin blok seçildi.
- Parafin bloklardan alınan 4 µm kalınlığında kesitler, Poli-l-lizinli lamlara alındı. Kesitler bir gece 56°C sıcaklıkta ksilen eriyinceye kadar etüvde bekletildi.
- 15 dakika ksilole maruz bırakılarak 10 dakika boyunca etanol içinde dehidrate edildi.
- Daha sonra distile su ile yıkanarak 5 dakika TBS (*tris-buffered saline*) içinde bekletildi.

- Mikrodalga fırında yüksek sıcaklıkta pH 6, 10 mM sitrat tampon solüsyonu bulunan şale içinde 20 dakika kaynatıldı.
- Kesitler PBS (*phosphate-buffered saline*) solüsyonunda 3 dakika bekletildi.
- Hidrojen peroksidaz damlatılarak 15 dakika bekletilerek distile su ile yıkandı.
- Kesitler PBS solüsyonunda 3 dakika yıkandı.
- On dakika boyunca serum blokajı yapıldı.
- Kesitler PBS solüsyonunda 2 dakika yıkandı.
- Primer CD44 antikoru damlatılarak oda sıcaklıkta 1 gece nemli ortamda inkübasyona bırakıldı.
- Kesitler PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.
- Ertesi gün 2 kez PBS ile yıkanan preparatlar biyotin içeren sekonder antikor ile 15 dakika inkübe edildi.
- Kesitler PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.
- Streptavidin peroksidaz (SkyTek ABL125) damlatılarak 10 dakika inkübe edildi.
- Kesitler PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.
- Distile su ile yıkandı.
- Diaminobenzidin (DAB) kromojen olarak kullanıldı ve damlatıldıktan sonra 10 dakika beklenildi.
- Distile su ile yıkandı.
- Kesitler zıt boyama için Mayer hemotoksilende 1.5 dakika tutuldu.
- Son olarak distile su ile yıkanan preparatlar alkole batırılıp çıkarıldı, ksilene alınan preparatlar kapama solüsyonu ile kapatıldı.

Survivin – Sitokeratin 20:

Survivin ve Sitokeratin 20'nin immünohistokimyasal boyanma protokolü aynı şekilde uygulandı.

- Her olgudan tümörün genel özelliklerini en iyi yansıtan birer adet parafin blok seçildi.
- Parafin bloklardan alınan 3-4 µm kalınlığında kesitler, Poli-l-lizinli lamlara alındı. Kesitler bir gece 56°C sıcaklıktaki etüvde parafin eriyinceye kadar bekletildi.
- Kesitler ksilen banyosundan 15 dakika geçirilerek deparafinize edildi.
- Gittikçe azalan oranlarda alkolden bir kez 10 dakika ve 2 kez 5'er dakika geçirilerek (toplam 20 dakika) dehidrate edildi ve distile suya alındı.
- Kesitler 5'er dakika boyunca 2 kez PBS solüsyonunda yıkandı.
- Mikrodalga fırında yüksek sıcaklıkta (80-90°C) EDTA tampon solüsyonu bulunan şale içinde 4 kez 5'er dakika kaynatıldı.
- Kesitler 20 dakika oda sıcaklığında bekletildi.
- PBS solüsyonunda (pH 7.6) 5 dakika yıkandı.
- Kesitler nemli ve kapaklı bir ortama yerleştirildi. Doku kesitleri üzerine hidrojen peroksit (H₂O₂) damlatıldı ve 4 dakika süre ile inkübe edildi.
- PBS solüsyonunda 3 defa ayrı şalelerde yıkandıktan sonra kesitlerin etrafı Pap kalemle çizildi.
- Tavşan poliklonal survivin antikoru (RB9245R1) ve CK20 (PM062AA) antikorları damlatılarak 1 saat nemli odacıkta inkübe edildi.
- Kesitler PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.
- Sekonder antikor UltraTek anti-polivalen biyotinli antikor (SkyTek ABN125) damlatıldı ve 20 dakika inkübe edildi.
- Kesitler PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.
- Streptavidin peroksidaz (SkyTek ABL125) damlatılarak 10 dakika inkübe edildi.
- Kesitler PBS solüsyonunda 5 dakika yıkandı.

- İki dakika distile su ile yıkanarak kromojen uygulaması için 5 dakika önce hazırlanan diaminobenzidin (DAB) çözeltisi damlatıldı ve 2 kez 2'şer dakika toplamda 4 dakika inkübe edildi.
- Kesitler şaleye alınarak distile suda yıkandı.
- Zıt boyama yapmak üzere Mayer hemotoksilen ile 1.5 dakika boyandı.
- Akarsuda yıkanıp kurutuldu.
- Yıkanan preparatlar 5'er dakika alkol ve ksilola maruz bırakılarak entellan kapama solüsyonu ile kapatıldı.

3.3. İMMÜNREAKTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mikroskopik incelemeler için x4, x10, x20, x40 ve x100 objektifler ve x10 okülerler içeren Olympus BX50 ışık mikroskobu kullanıldı. Kesitlerde derecenin en yüksek olduğu alanlar x10, x20 ve x40 objektifler kullanılarak belirlendi. Tanjansiyel kesilmiş, sadece bazal tabaka hücrelerini içeren alanlarda sayım yapmaktan kaçınılarak tümöral hücre tabakalarını tam kat içeren alanlar tercih edildi. On farklı büyük büyütme alanında tümör hücreleri arasındaki boyanmalar, yoğunluğu ve boyanan hücrelerin miktarına göre değerlendirilip pozitif veya negatif boyanma olarak değerlendirildi (54).

CD44'ün boyanma şeklinin temel olarak membranöz olmakla birlikte, aynı zamanda intrasitoplazmik olduğunu belirten yayınlar da vardır (55). Çalışmamızda membranöz boyanma esas alınmıştır. Survivin için sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir. Sitokeratin 20 ise sağlam dokularda sadece şemsiye hücrelerinde boyanırken tümöral dokularda tam kat eksprese olmaktadır. Sitokeratin 20 için sitoplazmik boyanmalara bakıldı. Tüm boyanmalara göre ortak bir puanlama sistemi belirlendi. Buna göre;

Boyanma yok (-): 0

Zayıf yama tarzında boyanma (+): 1

Orta derecede yama tarzında boyanma (hücrelerin %50'sinden daha azında) (++) : 2

Orta derecede diffüz boyanma (hücrelerin %50'sinden daha fazlasında) (+++) : 3

Kuvvetli diffüz boyanma (hücrelerin %50'sinden daha fazlasında) (++++): 4

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Sürekli değişkenler bakımından sonuçlar (ortalama±standart sapma) ve ortanca değer, minimum-maksimum ve çeyrekler arası değişim (IQR) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenler bakımından sonuçlar sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Kategorik veriler *Fisher's Exact Test* ve ki kare testi ile analiz edilmiştir. İki kategorik değişken arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirilmiştir. $p \leq 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Veriler SPSS istatistik paket programında (Version 17, Chicago IL, USA) değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

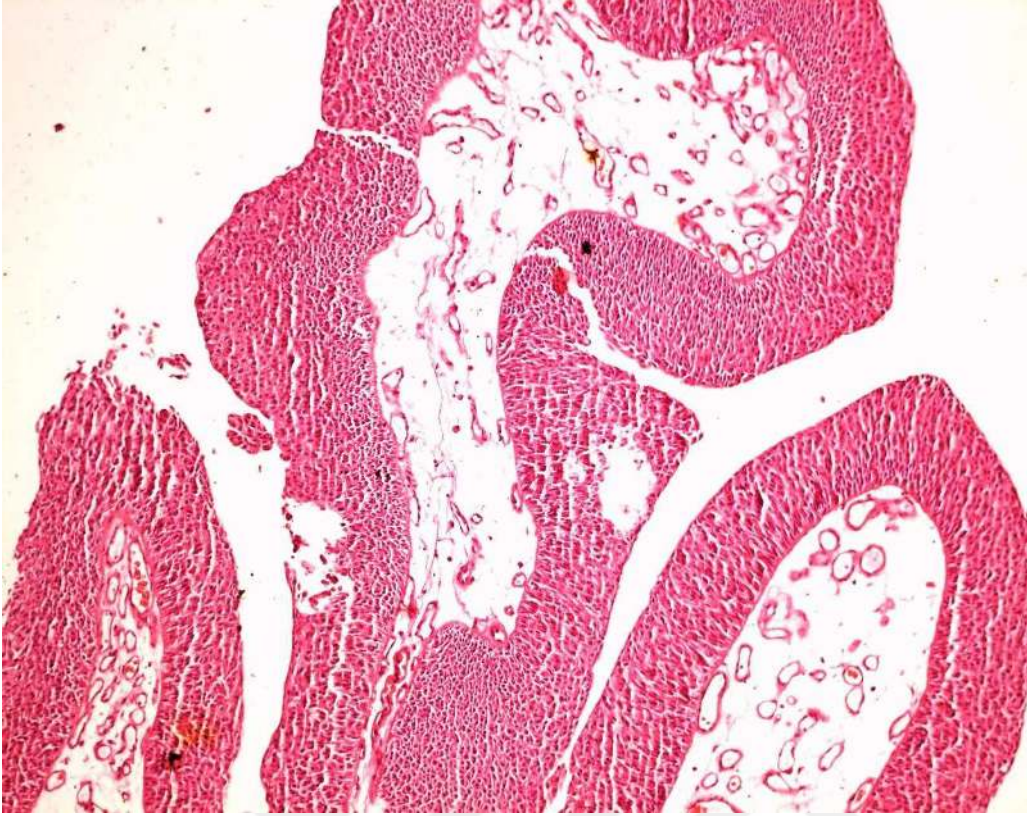
Tüm histolojik örnekler tek patolog tarafından (E.Ş.A.) WHO/ISUP sınıflama sistemine göre yeniden değerlendirildi. Çalışma grubuna alınan 82 olgunun ortalama yaşı 60 yıl (26-87 yıl) idi. Altmış yaş ve altı olgu sayısı 19 (%23), 60 yaş üzeri olgu sayısı 63 (%77) idi. Seksen iki olgunun 57'si (%69.5) erkek, 25'i (%30.5) kadın hastalardan oluşmakta idi. Tüm olgular yeni tanı konulmuş mesane tümörü olgularıydı.

Tümörler sayı, boyut ve paterne göre değerlendirildi. Olguların büyük kısmında tek tümör odağı görüldü (%65.9) (54/82). Beş ve üstü odak bulunan olgular toplam hastaların ancak %14.6'sını (12/82) oluşturmakta idi. Bu olguların %66'sında (8/12) rekürrens görülür iken, tek tümör odağı olan olguların %33'ü (18/54) rekürrens göstermiştir. Tümör paterni açısından dağılım Tablo 5'te özetlenmiştir. Ortalama tümör boyutu 33 mm (5-75 mm) idi.

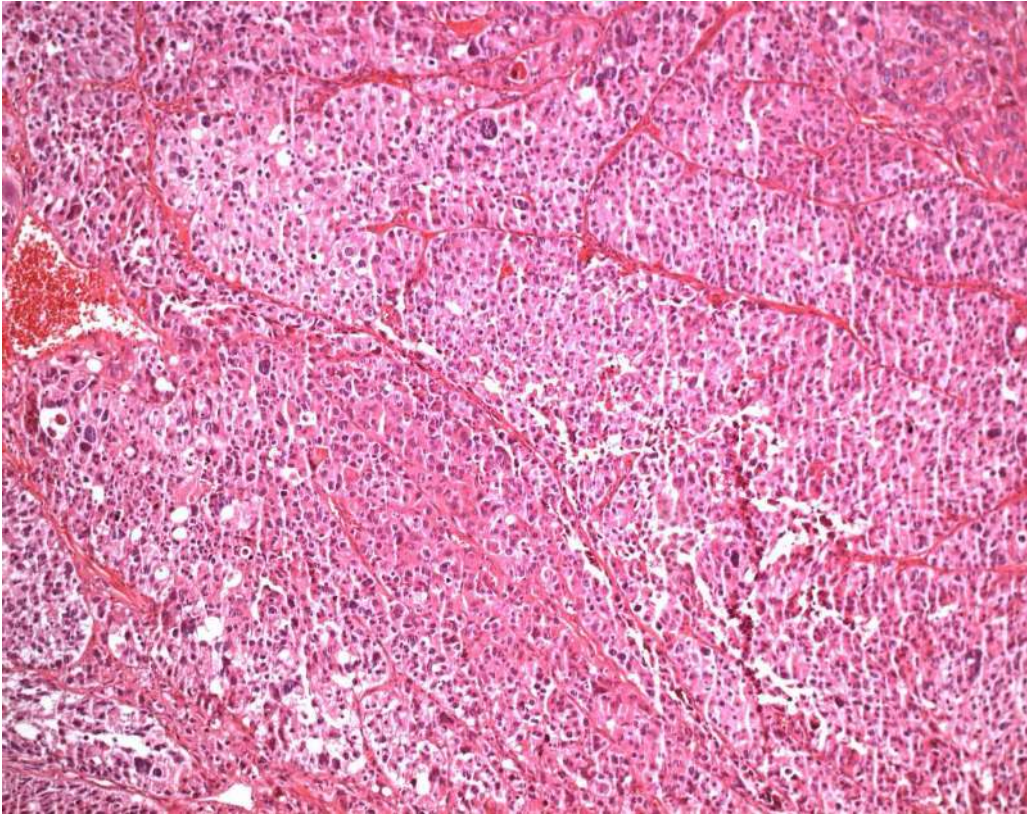
Tablo 5. Tümörlerin özellikleri

	<i>n</i>	%
Tümör sayısı		
1	54	65.9
2	11	13.4
3	2	2.4
4	3	3.7
5 ve üstü	12	14.6
Toplam	82	100
Tümör paterni		
Papiller	71	86.6
Solid	9	11
Mikst	2	2.4
Toplam	82	100

Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği klasifikasyonuna göre olguların 44'ü (%53.7) düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom (Şekil 4), 38'i (%46.3) ise yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom (Şekil 5) olarak değerlendirilmiştir. Hiçbir olgu düşük malign potansiyelli ürotelyal karsinom olarak tanımlanmadı.



Şekil 4. Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom (H-E, x100)



Şekil 5. Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom (H-E, x100)

TNM sınıflama sistemine göre olguların patolojik evrelere göre dağılımı, 45 olgu (%54.9) pTa; 28 olgu (%34.1) pT1; 9 olgu (%11) pT2 şeklinde idi. Bu çalışmada pT3 evreli olgu bulunmamaktadır (Tablo 6).

Tablo 6. Olguların patolojik özelliklere göre sınıflandırılması

	<i>n</i>	%
Derece		
DDPÜK	44	53.7
YDPÜK	38	46.3
Toplam	82	100
Evre		
Ta	45	54.9
T1	28	34.1
T2	9	11
Toplam	82	100

DDPÜK: Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom; **YDPÜK:** Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

Takiplerde 82 olgunun 49'unda (%59.8) nüks izlendi. İki yıl içerisindeki kontrollerde yeni tümör saptanması rekürrens olarak nitelendirildi. Yine takip sürecinde progresyon izlenen olgu sayısı 12 (%14.6) idi (Tablo 7). Progresyon görülen olguların 7 tanesi Ta'dan T1'e 5 tanesi ise T1'den T2 evresine geçiş göstermiştir.

Tablo 7. Olguların rekürrens ve progresyon açısından değerlendirilmesi

	<i>n</i>	%
Rekürrens		
Yok	49	59.8
Var	33	40.2
Toplam	82	100
Progresyon		
Yok	70	85.4
Var	12	14.6
Toplam	82	100

Rezeksiyon sırasında sitoloji alınan 28 olgunun 8'inde (%9.8) malign hücrelere rastlandı. Toplam 5 olguda skuamöz diferansiyasyon mevcuttu. Postoperatif erken dönemde toplam 3 hastaya intravezikal mitomisin-C (MMC) verildi. On bir hastaya (%13.4) ise patoloji sonucu değerlendirildikten sonra intravezikal BCG uygulanmıştır.

Hastalara ait demografik özellikler (yaş, cinsiyet) ile tümör karakteristikleri (sayı, boyut, patern) derece ve evre ile karşılaştırıldı. Altmış yaş ve altı olgularda DDPÜK'ün

daha sık görüldüğü, yaş artışıyla derecenin de arttığı istatistiksel olarak gösterildi. Cinsiyet açısından derece ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak tümör sayısı ile derece arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p= 0.04$). Tümör sayısı azaldıkça derecenin düştüğü görülmektedir. Düşük dereceli olguların %68'inde tek odak mevcutken, %18'inde 5 ve üstü odak bulunmaktadır. Tümör paterni solid ve mikst karakterde olanların yüksek derece ile anlamlı ilişkisi göze çarpmaktadır ($p= 0.04$). Solid karakterdeki tümörlerin %67'si (6/9) yüksek dereceli iken, mikst tümörlerin tamamı (2/2) yüksek dereceli bulunmuştur. Yüksek dereceli hastalarda skuamöz diferansiyasyon varlığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p= 0.01$) ve skuamöz diferansiyasyon saptanan tüm olgular (5/5) YDPÜK grubundandır. Derece ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen, derecenin progresyonla ilişkisi anlamlı bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve tümör özelliklerinin dereceye göre dağılımı.

	DDPÜK <i>n</i> (%)	YDPÜK <i>n</i> (%)	Toplam <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Yaş				
≤60	14(32)	5(13)	19(23)	0.04
>60	30(68)	33(87)	63(77)	
Cinsiyet				
Erkek	32(73)	25(66)	57 (69)	0.6
Kadın	12(27)	13(34)	25 (31)	
Tümör sayısı				
1	30(68)	24(63)	54 (66)	0.04
2	3(7)	8(21)	11 (13)	
3	0(0)	2(6)	2 (2)	
4	3(7)	0(0)	3 (4)	
≥5	8(18)	4(10)	12 (15)	
Tümör paterni				
Papiller	41(93)	30(79)	71 (86)	0.04
Solid	3(7)	6(16)	9 (11)	
Mikst	0(0)	2(5)	2 (3)	
Skuamöz diferansiyasyon				
Yok	44(100)	33(87)	77 (94)	0.01
Var	0(0)	5(13)	5 (6)	
Rekürrens				
Yok	26(59)	23(61)	49 (60)	1
Var	18(41)	15(39)	33 (40)	
Progresyon				
Yok	39(89)	31(82)	70 (85)	0.05
Var	5(11)	7(18)	12 (15)	
Toplam	44(100)	38(100)	82(100)	

P (Fisher's Exact Test, Ki-Kare testi)

DDPÜK: Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, **YDPÜK:** Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

Evrelere göre tüm parametreler gözden geçirildiğinde yaş, cinsiyet ve tümör sayısı ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Tümör paterni açısından Ta tümörlerin %93.3'ü (42/45), T1 tümörlerin ise %85.7'si (24/28) papiller olarak belirlendi ($p= 0.03$). Tümör evresi artışıyla skuamöz diferansiyasyon varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p= 0.01$). Yine tümör evresinin artışıyla skuamöz diferansiyasyon görülme oranında artış görülmüştür. Ta tümörlerin hiçbirinde skuamöz diferansiyasyon izlenmezken, T2 tümörlerin %22'sinde (2/9) skuamöz diferansiyasyon saptanmıştır. Tümör evresi ile rekürrens ve progresyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yine düşük evreli tümörlerde tümör derecesinin daha düşük dereceli olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir ($p= 0.00$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve tümör özelliklerinin evrelere göre dağılımı.

	Ta <i>n</i> (%)	T1 <i>n</i> (%)	T2 <i>n</i> (%)	Toplam <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Yaş					
≤60	12(27)	6(21)	1(11)	19(23)	0.5
>60	33(73)	22(79)	8(89)	63(77)	
Cinsiyet					
Erkek	33(73)	18(63)	6(67)	57 (70)	0.7
Kadın	12(27)	10(37)	3(33)	25 (30)	
Tümör sayısı					
1	31(69)	16(57)	7(78)	54 (66)	0.3
2	4(9)	7(25)	0(0)	11 (13)	
3	1(2)	1(4)	0(0)	2 (2)	
4	3(7)	0(0)	0(0)	3 (4)	
≥5	6(13)	4(14)	2(22)	12 (15)	
Tümör paterni					
Papiller	42(93)	24(85)	5(55)	71 (87)	0.03
Solid	3(7)	3(11)	3(34)	9 (11)	
Mikst	0(0)	1(4)	1(11)	2 (2)	
Skuamöz differansiasyon					
Yok	45(100)	25(89)	7(78)	77 (94)	0.01
Var	0	3(11)	2(22)	5 (6)	
Rekürrens					
Yok	27(60)	14(50)	8(89)	49 (60)	0.1
Var	18(40)	14(50)	1(11)	33 (40)	
Progresyon					
Yok	38 (84)	24(86)	8(89)	70 (85)	1
Var	7(16)	4(14)	1(11)	12 (15)	
Derece					
DDPÜK	38(84)	6(21)	0(0)	44(53)	0.00
YDPÜK	7(16)	22(79)	9(100)	38(47)	
Toplam	45(100)	28(100)	9(100)	82(100)	

P (Fisher's Exact Test, Ki-Kare testi)

4.2. İMMUNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

4.2.1. CD44

Bir olguda immünohistokimyasal boyama sırasında hücreler döküldüğü için çalışma 81 olgu ile gerçekleştirildi. Mesane ürotelyal karsinomlarında evre ve derece artışı ile CD44 immünreaktivitesinin azaldığı ve negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu izlendi (Tablo 10 ve 11). Boyanma özellikleri Şekil 6-9’da görülmektedir.

Tablo 10. Tümör derecesi ile CD44 immünreaktivitesi arasındaki ilişki.

CD44	Derece <i>n</i> (%)		Toplam	<i>p</i>
	DDPÜK	YDPÜK	<i>n</i> (%)	
0	2(4)	7(18)	9(11)	0.0001
1+	5(12)	17(45)	22(27)	
2+	8(19)	10(26)	18(22)	
3+	25(58)	4(11)	29(36)	
4+	3(7)	0(0)	3(4)	
Toplam	43(100)	38(100)	81(100)	

P (Pearson Ki-Kare testi)

DDPÜK: Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, YDPÜK: Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

Tablo 11. Tümör evresi ile CD44 immünreaktivitesi arasındaki ilişki.

CD44	Evre <i>n</i> (%)			Toplam	<i>p</i>
	Ta	T1	T2	<i>n</i> (%)	
0	1(2)	6(21)	2(22)	9(11)	0.002
1+	6(13)	11(39)	5(56)	22(27)	
2+	11(25)	5(17)	2(22)	18(22)	
3+	23(52)	6(23)	0(0)	29(36)	
4+	3(8)	0(0)	0(0)	3(4)	
Toplam	44(100)	28(100)	9(100)	81(100)	

P (Pearson Ki-Kare testi)

CD44 protein ekspresyonu, takiplerinde rekürrens görülmeyen olguların 43’ünde (%90), rekürren olguların ise 29’unda (%88) pozitif boyanma gösterdi. Ancak CD44 immünreaktivitesi ile rekürrens arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Rekürrens ile CD44 immünreaktivitesi arasındaki ilişki.

CD44	Rekürrens <i>n</i> (%)		Toplam	<i>p</i>
	Yok	Var	<i>n</i> (%)	
0	5(10)	4(12)	9(11)	0.2
1+	12(25)	10(30)	22(27)	
2+	8(16)	10(30)	18(22)	
3+	20(42)	9(28)	29(36)	
4+	3(7)	0(0)	3(4)	
Toplam	48(100)	33(100)	81(100)	

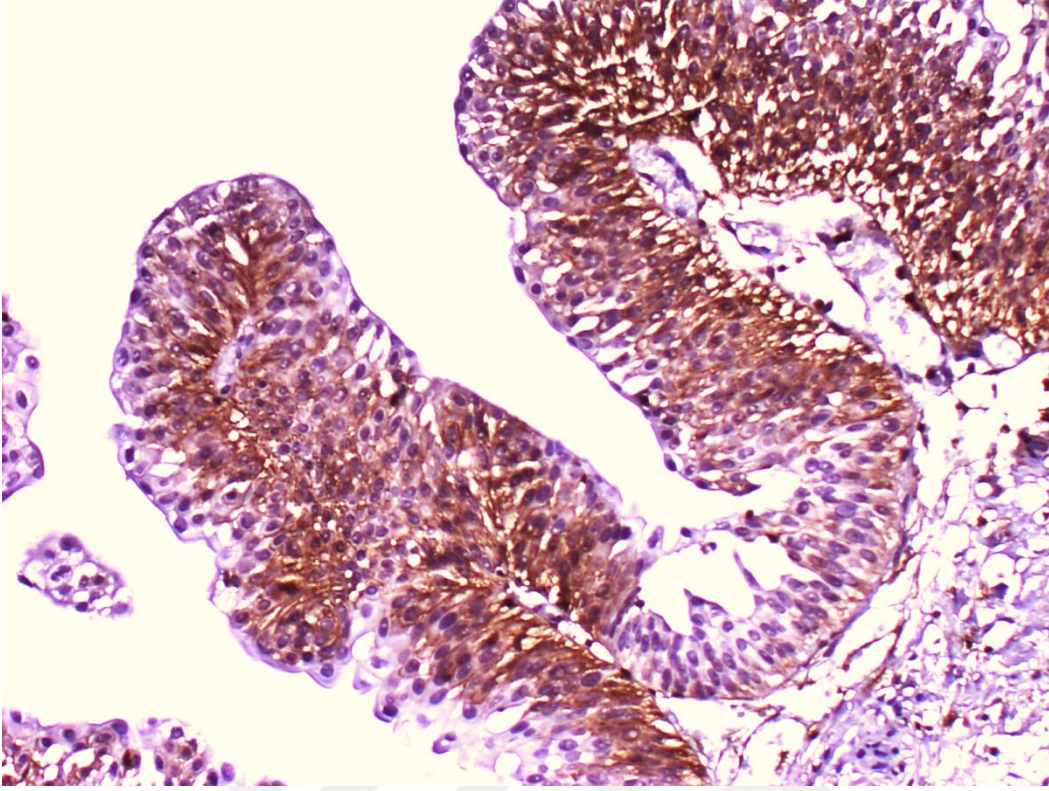
P (Spearman Korelasyon Katsayısı)

Tümör progresyonu izlenen olguların %25'inde (3/12) CD44 protein ekspresyonu izlenmezken, progresyon olmayanlarda bu oran yalnızca %9 (6/69) idi. CD44 immünreaktivitesi ile progresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 13).

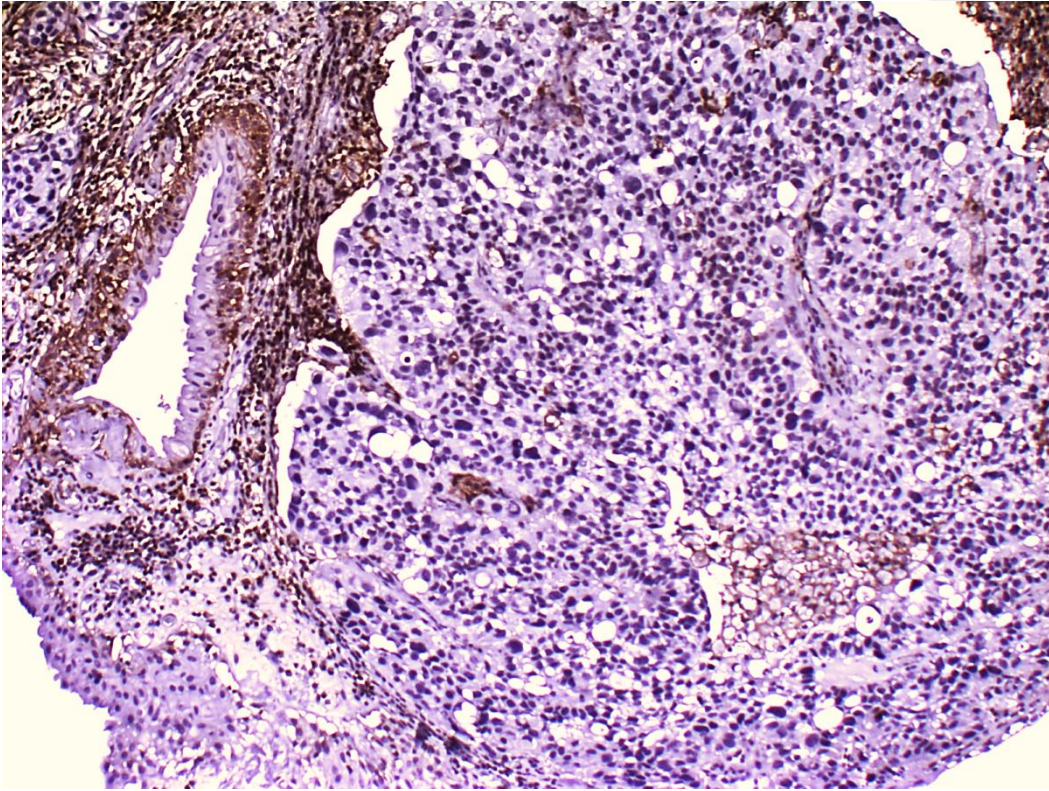
Tablo 13. Progresyon ile CD44 immünreaktivitesi arasındaki ilişki.

CD44	Progresyon <i>n</i> (%)		Toplam	<i>p</i>
	Yok	Var	<i>n</i> (%)	
0	6(9)	3(25)	9(11)	0.1
1+	17(24)	5(42)	22(27)	
2+	15(21)	3(25)	18(22)	
3+	28(41)	1(8)	29(36)	
4+	3(5)	0(0)	3(4)	
Toplam	69(100)	12(100)	81(100)	

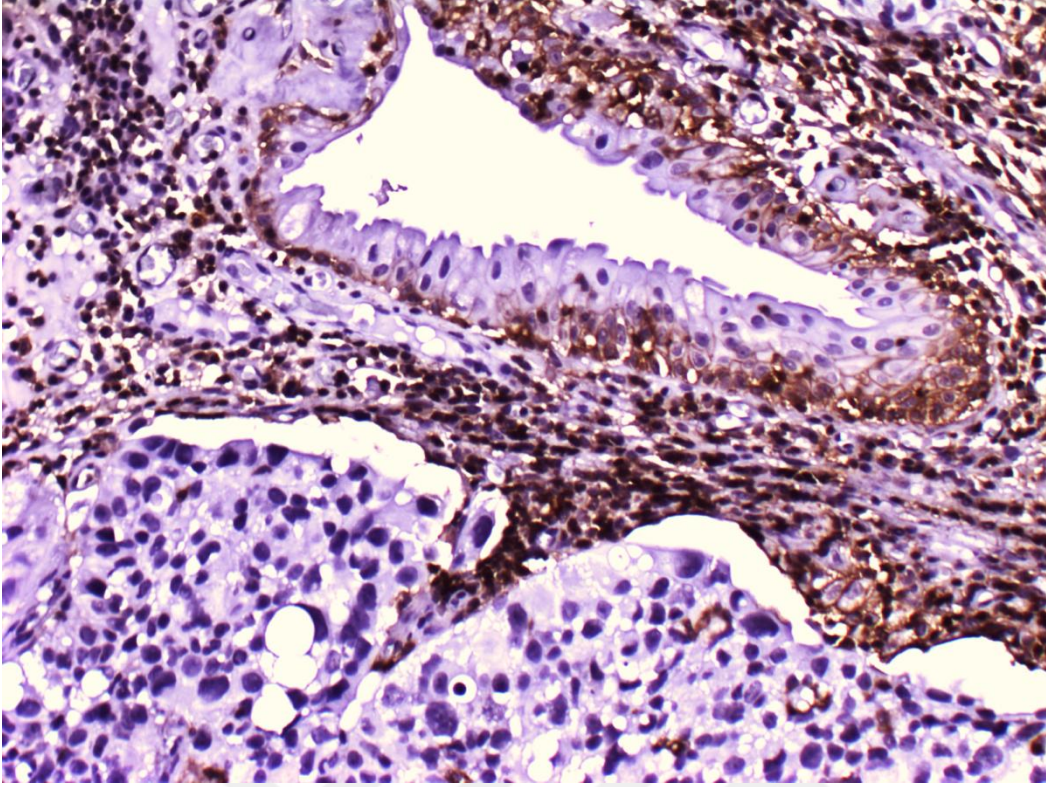
P (Spearman Korelasyon Katsayısı)



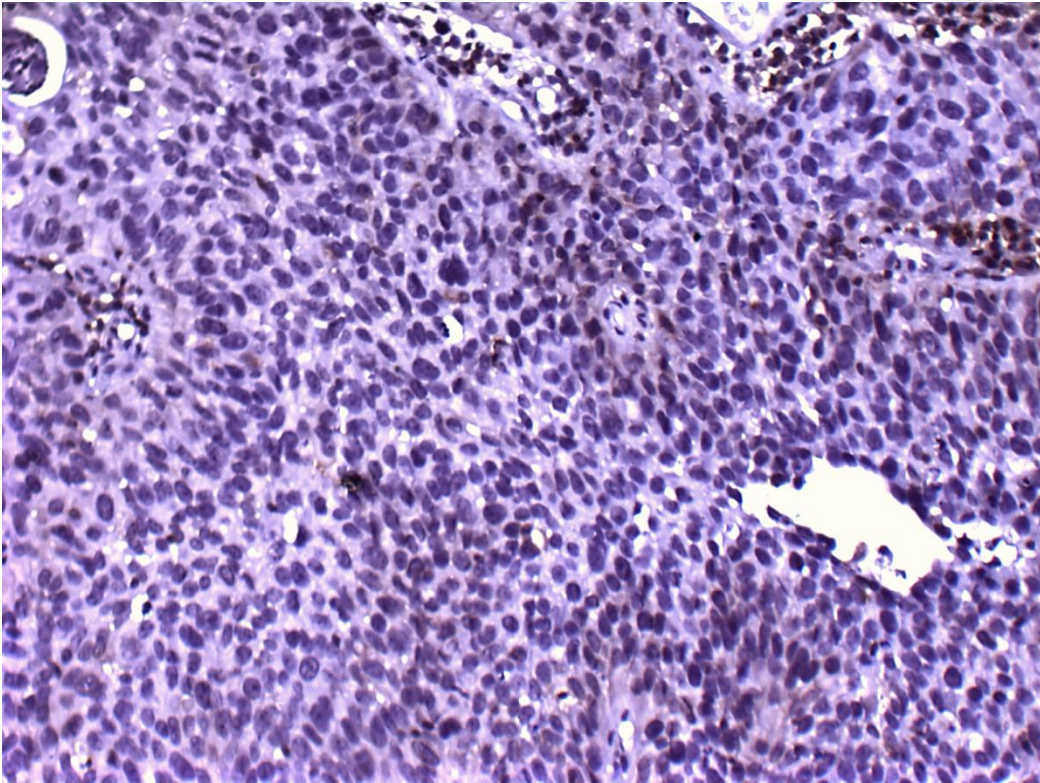
Şekil 6. DDPÜK CD44 ile (+++) boyanma (İmmünperoksidaz, x200)



Şekil 7. YDPÜK CD44 ile bazal tabakada (+++) boyanma (İmmünperoksidaz, x200)



Şekil 8. YDPÜK CD44 ile bazalde (+++) boyanma (İmmünperoksidaz, x400)



Şekil 9. YDPÜK CD44 ile (-) boyanma (İmmünperoksidaz, x200)

4.2.2. Sitokeratin 20 (CK20)

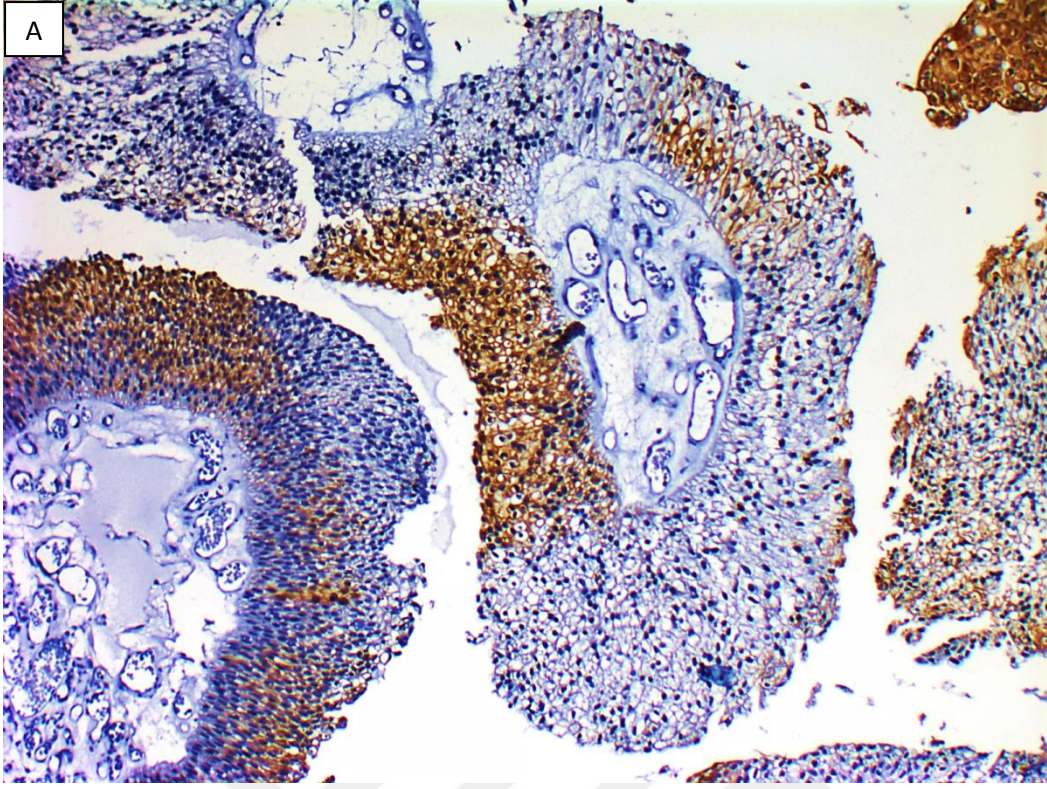
CK20 ile yapılan immünohistokimyasal boyanma özellikleri Tablo 14’de özetlenmiştir. İki hastanın immünohistokimyasal boyanma sırasında yeterli tümör hücresi olmadığı için, çalışma 80 hasta üzerinden gerçekleştirildi. Mesane ürotelyal karsinomlarında derecenin artması ile CK20 immünreaktivitesinin arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p= 0.0001$) (Şekil 10-12).

Tablo 14. Tümör derecesi ile CK20 immünreaktivitesi arasındaki ilişki.

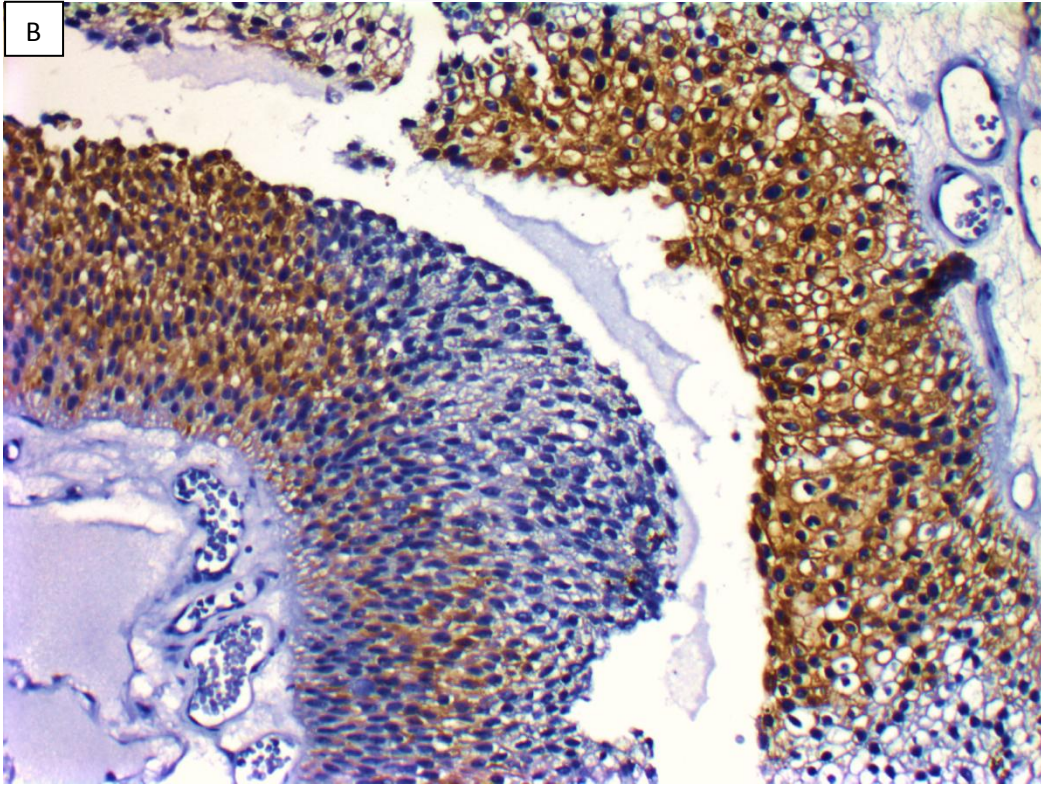
CK20	Derece $n(\%)$		Toplam	p
	DDPÜK	YDPÜK	$n(\%)$	
0	13(31)	1(2)	14(17)	0.0001
1+	22(52)	4(10)	26(33)	
2+	2(5)	11(28)	13(16)	
3+	4(10)	16(47)	20(25)	
4+	1(2)	6(13)	7(9)	
Toplam	42(100)	38(100)	80(100)	

P (Pearson Ki-Kare testi)

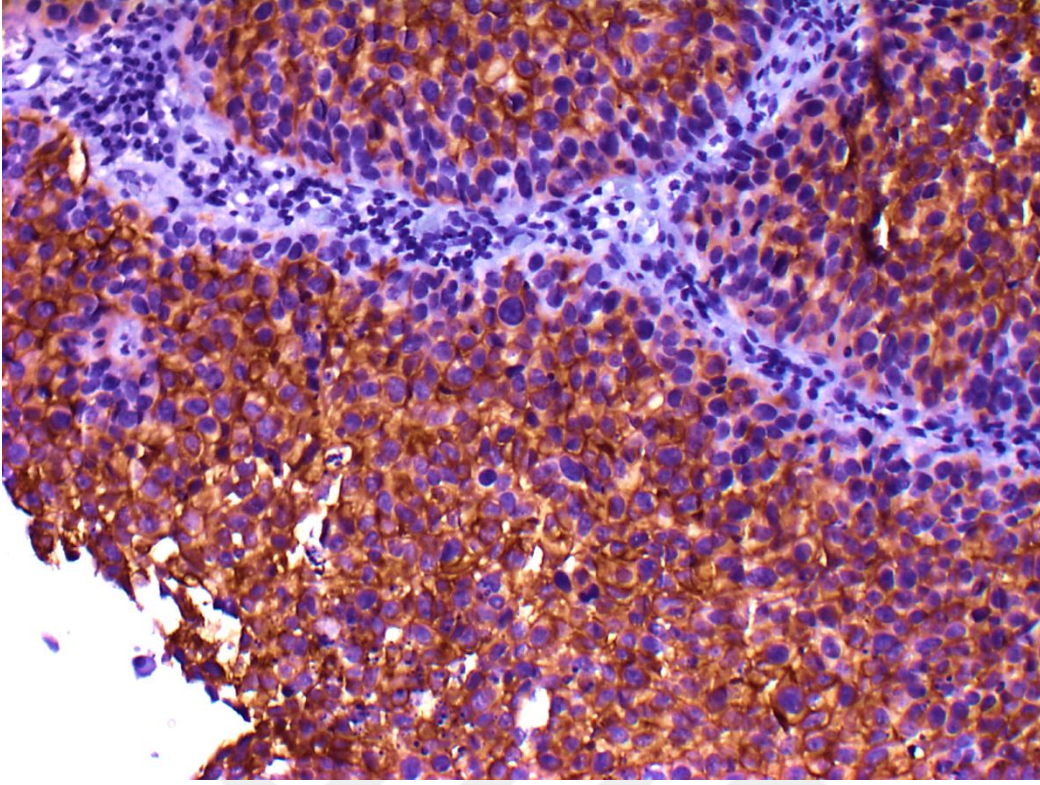
DDPÜK: Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, YDPÜK: Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom



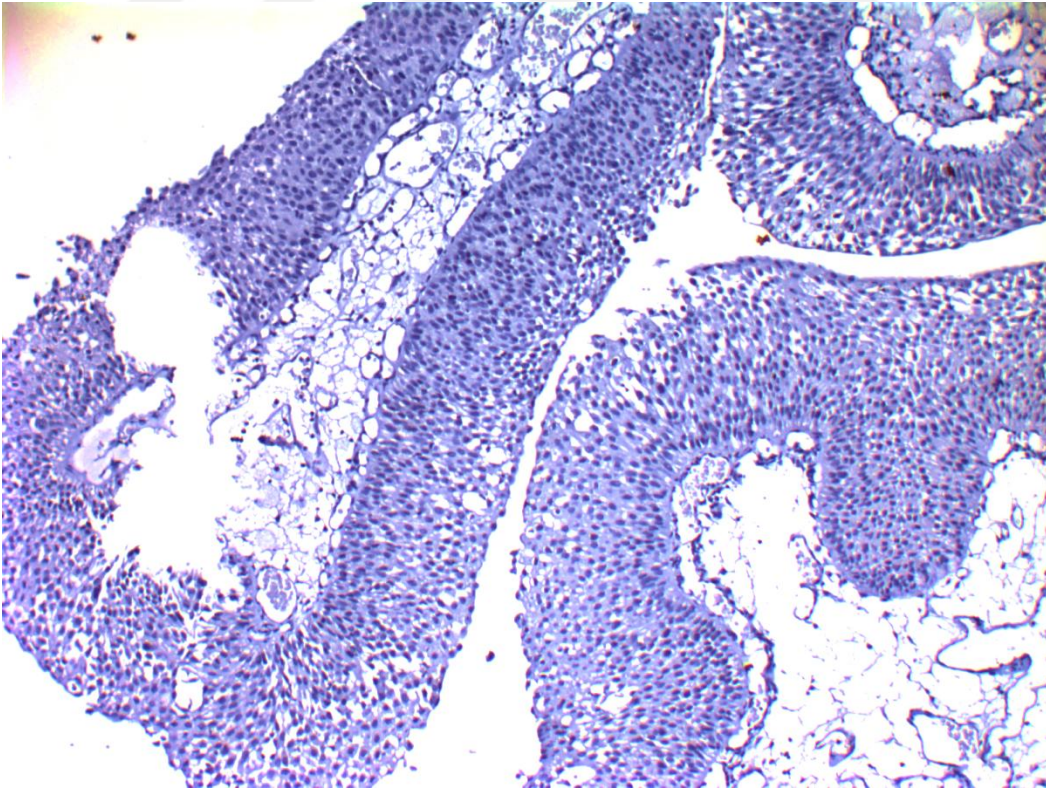
Şekil 10 A. DDPÜK, CK20 ile (+++) boyanma (İmmünperoksidaz, x100),



Şekil 10 B. DDPÜK, CK20 ile (+++) boyanma (İmmünperoksidaz, x200)



Şekil 11. YDPÜK, CK20 ile (++++) boyanma (İmmünperoksidaz, x200)



Şekil 12. DDPÜK, CK20 ile (-) boyanma (İmmünperoksidaz, x100)

CK20 ile evre arasındaki değerlendirme Tablo 15’de özetlenmiştir. Bu bulgular eşliğinde evrenin artması ile CK20 immünreaktivitesin de arttığı gözlemlendi ve aradaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p= 0.001$).

Tablo 15. Tümör evresi ile CK20 immünreaktivitesi arasındaki ilişki.

CK20	Evre ($n\%$)			Toplam $n(\%)$	p
	Ta	T1	T2		
0	12(28)	1(3)	1(11)	14(17)	0.001
1+	21(49)	5(18)	0(0)	26(33)	
2+	3(7)	9(32)	1(11)	13(16)	
3+	4(9)	10(36)	6(67)	22(25)	
4+	3(7)	3(11)	1(11)	7(9)	
Toplam	43(100)	28(100)	9(100)	80(100)	

P (Pearson Ki-Kare testi)

Sitokeratin 20 ile tümör rekürrens ve progresyonu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde CD44 ile benzer sonuçlar elde edildi. Her ne kadar rekürrens izlenen olgularda CK20 ile boyanma yüzdesi daha yüksek oranda saptandıysa da aradaki fark istatistiksel öneme ulaşmadı (%93’e karşılık %75) (Tablo 16). Yine CK20 ile progresyon arasında da anlamlı bir ilişki izlenmedi (Tablo 17).

Tablo 16. Rekürrens ile CK20 immünreaktivitesi arasındaki ilişki.

CK20	Rekürrens $n(\%)$		Toplam $n(\%)$	p
	Yok	Var		
0	12(25)	2(7)	14(17)	0.1
1+	13(27)	13(40)	26(33)	
2+	6(12)	7(22)	13(16)	
3+	14(29)	6(19)	20(25)	
4+	3(7)	4(12)	7(9)	
Toplam	48(100)	32(100)	80(100)	

P (Spearman Korelasyon Katsayısı)

Tablo 17. Progresyon ile CK20 immünreaktivitesi arasındaki ilişki.

CK20	Progresyon <i>n</i> (%)		Toplam	<i>p</i>
	Yok	Var	<i>n</i> (%)	
0	14(20)	0(0)	14(17)	0.3
1+	23(33)	3(27)	26(33)	
2+	11(16)	2(18)	13(16)	
3+	15(22)	5(46)	20(25)	
4+	6(9)	1(9)	7(9)	
Toplam	69(100)	11(100)	80(100)	

P (Spearman Korelasyon Katsayısı)

4.2.3. Survivin

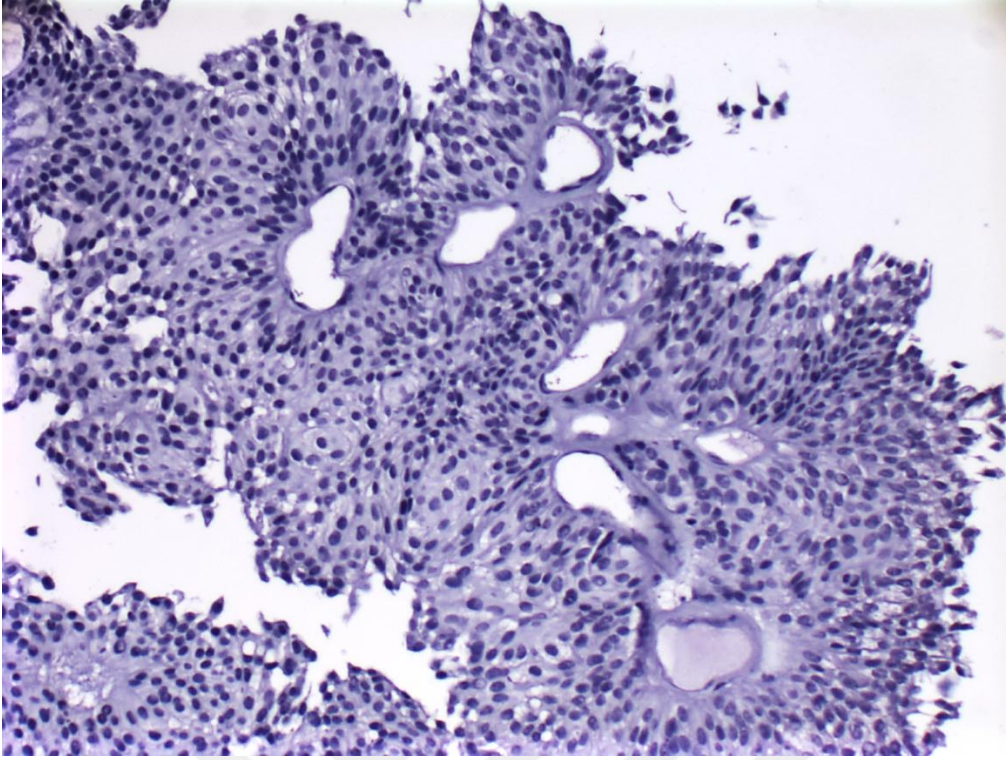
Survivin ile yapılan immünohistokimyasal boyanma özellikleri Tablo 18’de özetlenmiştir. Mesane ürotelyal karsinomlarında derece yükselmesi ile Survivin immünreaktivitesinin artması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi ($p=0.000$). Düşük dereceli tümörlerde boyanma yüzdeleri açısından %50’den fazla diffüz boyanma görülmez iken, yüksek dereceli tümörlerde tüm olgularda boyanma izlendi. Düşük ve yüksek dereceli tümörlere ait survivin boyamaları Şekil 13-16’da gösterilmiştir.

Tablo 18. Tümör derecesi ile Survivin immünreaktivitesi arasındaki ilişki.

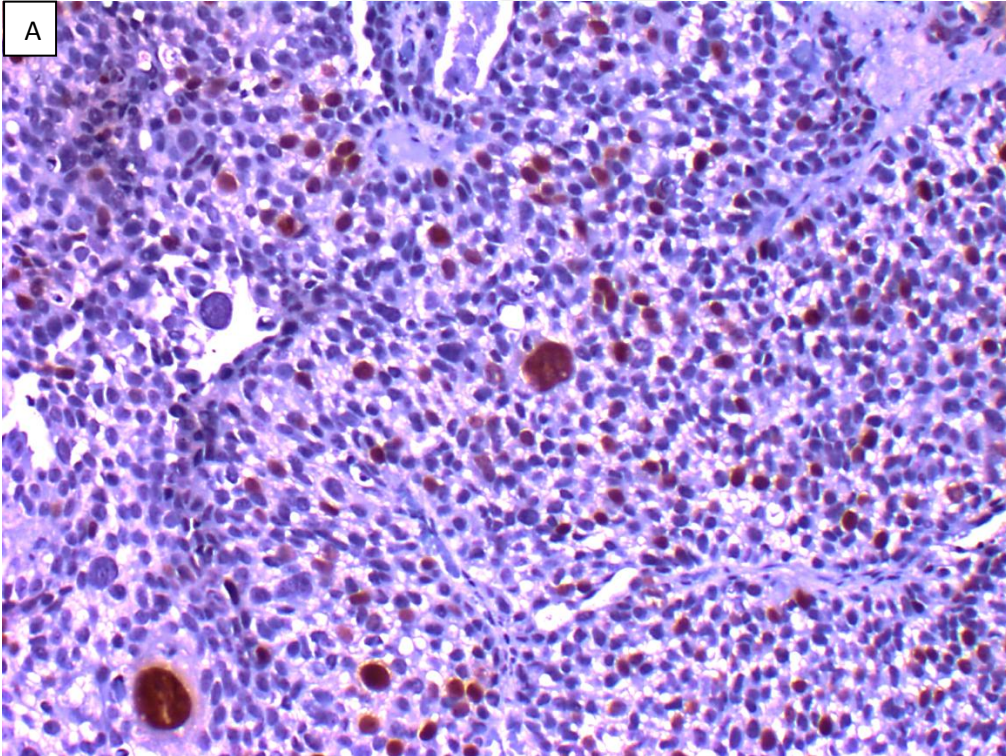
Survivin	Derece <i>n</i> (%)		Toplam	<i>p</i>
	DDPÜK	YDPÜK	<i>n</i> (%)	
0	14(32)	0(0)	14(17)	0.000
1+	26(60)	2(5)	28(34)	
2+	4(8)	21(55)	25(30)	
3+	0(0)	13(35)	13(16)	
4+	0(0)	2(5)	2(3)	
Toplam	44(100)	38(100)	82(100)	

P (Pearson Ki-Kare testi)

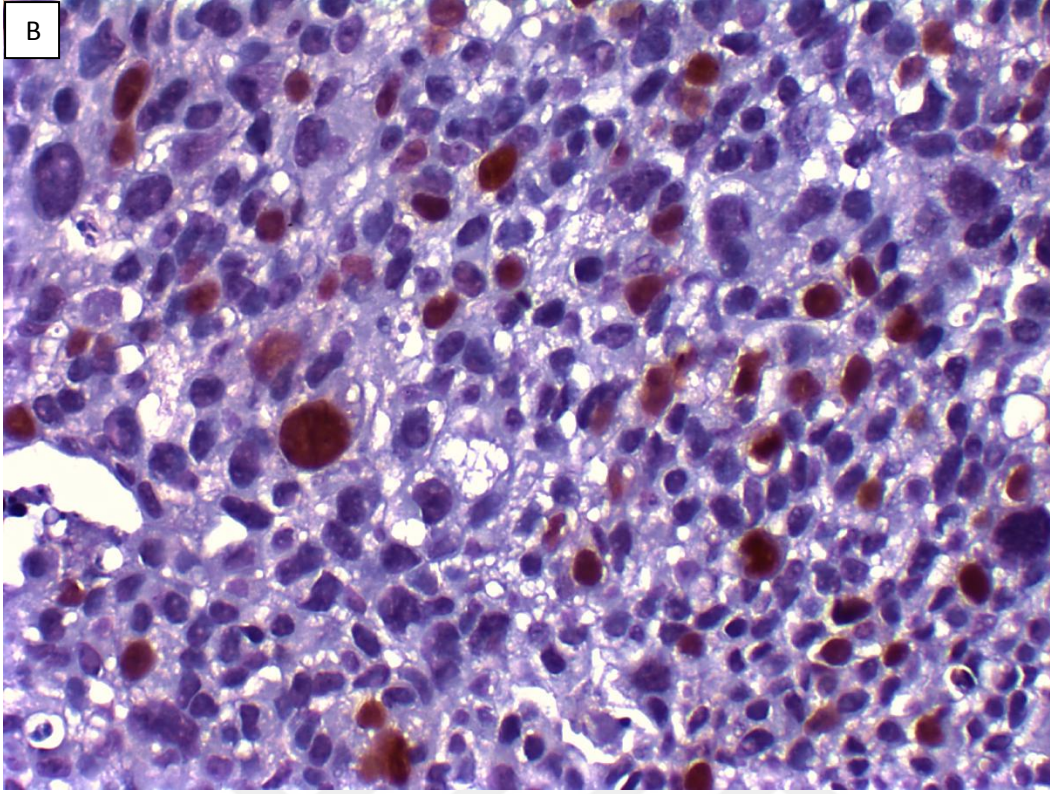
DDPÜK: Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, YDPÜK: Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom



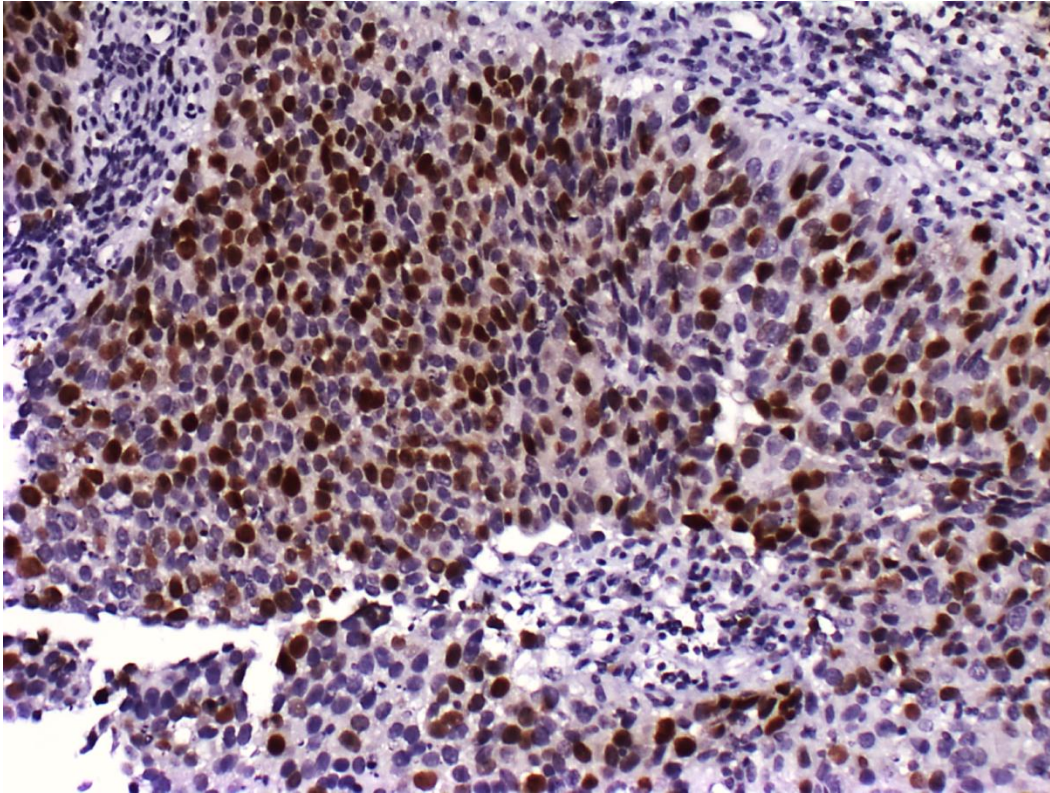
Şekil 13. DDPÜK, survivin ile (-) boyanma (İmmünperoksidaz, x200)



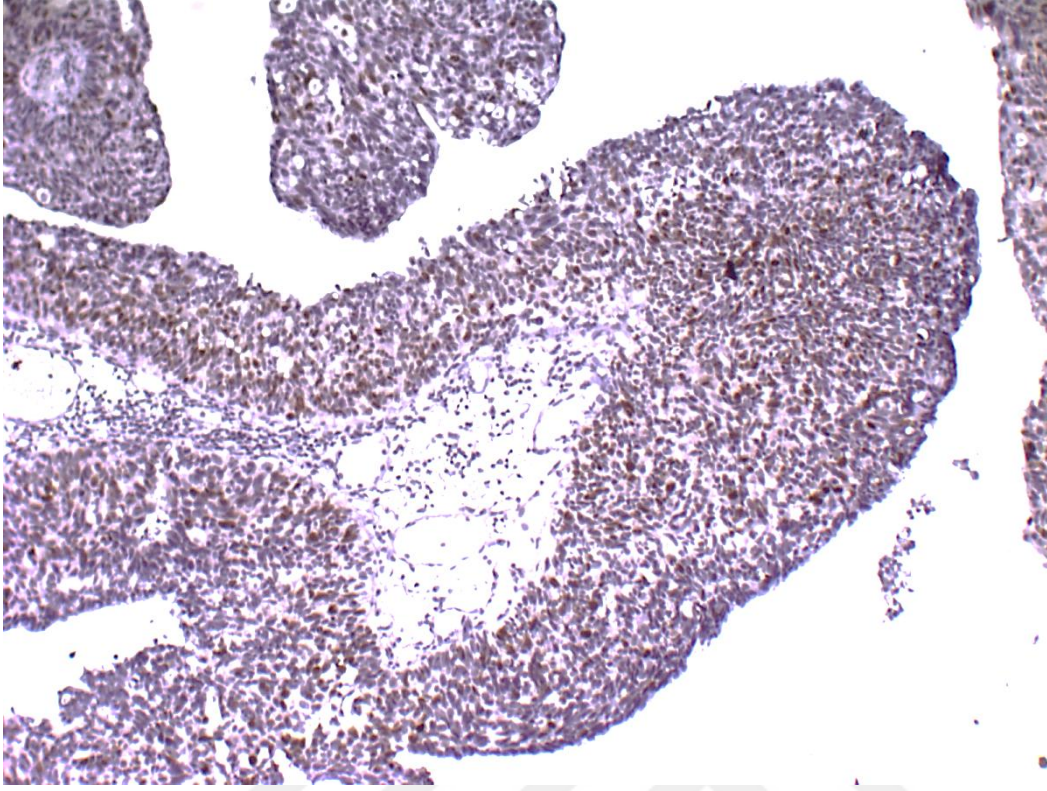
Şekil 14A. YDPÜK, survivin ile (++) boyanma (İmmünperoksidaz, x200)



Şekil 14B. YDPÜK, survivin ile (++) boyanma (İmmünperoksidaz, x400)



Şekil 15. YDPÜK, survivin ile (+++) boyanma (İmmünperoksidaz, x200)



Şekil 16. YDPÜK, survivin ile (++++), boyanma (İmmünperoksidaz, x200)

Survivin immünreaktivitesi ile evre ilişkisi Tablo 19’da belirtilmiştir. Ta evresindeki olgularda kuvvetli diffüz boyanma gözlenmezken, T2 olguların tümünde boyanma görüldü. Bu bulgular eşliğinde evrenin artması ile Survivin immünreaktivitesin de arttığı belirlendi ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p= 0.000$) (Tablo 19).

Tablo 19. Tümör evresi ile Survivin immünreaktivitesi arasındaki ilişki.

Survivin	Evre $n(\%)$			Toplam $n(\%)$	p
	Ta	T1	T2		
0	14(31)	0(0)	0(0)	14(17)	0.000
1+	26(60)	2(6)	0(0)	28(34)	
2+	4(7)	17(62)	4(45)	25(30)	
3+	1(2)	8(29)	4(45)	13(16)	
4+	0(0)	1(3)	1(10)	2(3)	
Toplam	45(100)	28(100)	9(100)	82(100)	

P (Pearson Ki-Kare testi)

Survivin ile tümör rekürrensi ve progresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p= 0.8$, $p= 0.5$). Rekürrens göstermeyen tümörlerin %86'sında (42/49) survivin immünoreaktivitesi görülür iken, rekürrens göstermeyenlerin %80'inde (26/33) survivin boyanması saptandı (Tablo 20, 21).

Tablo 20. Rekürrens ile Survivin immünreaktivitesi arasındaki ilişki.

Survivin	Rekürrens $n(\%)$		Toplam $n(\%)$	p
	Yok	Var		
0	7(14)	7(21)	14(17)	0.8
1+	18(37)	10(30)	28(34)	
2+	14(29)	11(33)	25(30)	
3+	9(18)	4(12)	13(16)	
4+	1(2)	1(4)	2(3)	
Toplam	49(100)	33(100)	82(100)	

P (Spearman Korelasyon Katsayısı)

Tablo 21. Progresyon ile Survivin immünreaktivitesi arasındaki ilişki.

Survivin	Progresyon $n(\%)$		Toplam $n(\%)$	p
	Yok	Var		
0	13(19)	1(8)	14(17)	0.5
1+	24(34)	4(34)	28(34)	
2+	19(27)	6(50)	25(30)	
3+	12(17)	1(8)	13(16)	
4+	2(3)	0(0)	2(3)	
Toplam	70(100)	12(100)	82(100)	

P (Spearman Korelasyon Katsayısı)

Survivin, CD44 ve CK20'nin beraber değerlendirildiği analiz sonuçları Tablo 22'de özetlenmiştir. CD44 ile Survivin ve CK20 arasında istatistik olarak anlamlı negatif ilişki mevcuttu (sırasıyla $p < 0.01$ ve $p < 0.01$). Survivin ile CK20 arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($p < 0.01$).

Tablo 22. CD44, CK20 ve survivinin birbirleri arasındaki ilişki.

		CD44	CK20
CD44	Correlation Coefficient (<i>p</i>)		
	<i>n</i>		
CK20	Correlation Coefficient (<i>p</i>)	-0.484(*)	
	<i>n</i>	79	
Survivin	Correlation Coefficient (<i>p</i>)	-0.493(*)	0.646(*)
	<i>n</i>	81	80

P (Spearman Korelasyon Katsayısı) *İstatistiksel olarak anlamlı sonuç

Histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeler ile solid ve mikst paternde olan, sayıca fazla ve skuamöz diferansiyasyon gösteren olgularda derecenin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu. Ayrıca derece arttıkça progresyonun arttığı gösterildi. Evre incelendiğinde sadece tümör paterni ve skuamöz diferansiyasyonla ilişkili olduğu, sayı ve cinsiyetten bağımsız olduğu bulundu. Çalışılan tüm olgularda CD44, CK20 ve Survivin immünoaktivitesinin derece ve evre ile ilişkili olduğu ancak rekürrens ve progresyon ile anlamlı ilişki göstermedikleri görüldü.

5. TARTIŞMA

Mesane kanseri tüm kanserler arasında 9. sıklıkta iken üriner sistem içinde en sık görülen kanserdir (1). Bu tümörlerin %90'dan fazlasını ürotelyal karsinomlar oluşturmaktadır. Mesane tümörlerinde prognostik bir faktörün tanımlanarak agresif seyredecek tümörlerin önceden bilinmesini ve tedavisinin planlanmasını sağlayacak ölçüler yetersizdir. Bu amaca yönelik olarak özellikle moleküler çalışmalar üzerinde durulmaktadır. Floresan in situ hibridizasyon (FISH), Nükleer Matriks Protein 22 (NMP22), Mesane Tümör Antijeni (BTA), ImmunoCyt® gibi idrar tabanlı belirteçlerin geliştirilmesi tanıda doğruluğu artırmasına rağmen bunlar ideal idrar belirteçleri ölçütlerine sahip olamadıkları için takipte yeterli etkiyi sağlayamamışlardır.

Bu çalışmada mesane kanserli olguların tümör hücrelerinde CD44, Sitokeratin 20 ve Survivin ekspresyonları immünohistokimyasal olarak araştırılmış ve özellikle tümörlere ait seyirlerin öngörülmesinde bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacakları gözden geçirilmiştir.

Mesane ürotelyal karsinomları tüm yaş gruplarında görülebilmektedir ve insidansı yaş ile orantılı olarak artar. Çalışmalar kanserin oluşumunda yalnızca çevresel faktörlerin değil, özellikle orta ve ileri yaştaki hastalarda DNA'daki edinilmiş değişikliklerin ortaya çıkardığı onkojenlerin indüksiyonu yanında tümör supresör genlerin inhibisyonu sonucunda malign hücreye dönüşümün de etkili olduğunu göstermiştir (4).

Kanser en sık 6 ve 7. dekatlarda izlenmektedir (56). Genç olgularda prognoz çok daha iyidir, zira sıklıkla yüzeysel ve düşük dereceli tümörler şeklinde ortaya çıkmaktadır (4). Çalışma grubunda hasta yaş ortalaması 60 yıl (26-87 yıl) idi ve hastaların %77'sini (63/82) 60 yaş üstü olgular oluşturmaktaydı. Genç, diğer bir ifade ile 60 yaş altı olgularda, çoğunlukla düşük dereceli tümörlere rastlanılmasına karşın evre ile yaş arasında böyle bir ilişki saptanmadı.

Mesane kanserleri cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkek hakimiyeti dikkat çekmektedir ve erkeklerde sıklık 3-4 kat daha fazladır. Bu farklılık, erkeklerin mesleki olarak mesane karsinomuna neden olan endüstriyel maddelere daha fazla maruz kalmasına

ve sigaraya bağlanmaktadır (57). Bu çalışmada olguların büyük kısmını erkekler oluşturmaktaydı (E:57, K:25). Birçok çalışmada belirtildiği gibi bu çalışmada da cinsiyet ile tümör derecesi ve patolojik evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (4, 39, 46, 60).

Mesane tümörleri papiller tipten solid ve mikst paterne kadar farklı görünümelerde ortaya çıkabilmektedir. Tümör sayı, boyut ve paterninin evre ve derece ile ilişkisinin değerlendirildiği bu çalışmada literatürle uyumlu olarak düşük dereceli ve evreli tümörlerde papiller paternin daha hakim olduğu yine tümör odağının daha az olduğu olgularda da sıklıkla düşük dereceli tümörlere rastlandığı belirlendi (36, 37). Ancak tümör boyutunun evre ve derece üzerine etkisi gösterilemedi. Multifokalitenin mesane tümöründe rekürrens açısından önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (62). Garcia Rodriguez ve arkadaşlarının çalışmasında kadınlarda multifokalite riskinin daha yüksek olduğu ve altı ayda rekürrens gelişimine neden olduğu ileri sürülmüştür (63). Ancak bu çalışmada tümör sayısı ile rekürrens arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.163$).

Mesane kanseri prognozunun ve tedavi modalitesinin belirlenmesinde patolojik evre en önemli belirleyicidir (64, 65). Klinik olarak neoplazmların %75-85'i kasa invazif olmayan mesane tümörleri (evre Ta, Tis, T1), %15-25'i kas invazif (T2-T4) veya metastatik lezyon olarak tanı almaktadır (67). Derece ve evre arasında kuvvetli bir ilişki vardır ve birçok çalışmada, non-invazif ve invazif tümörlerde histolojik derece prognostik bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Ancak aksini iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır (68). Friedell ve arkadaşlarına göre *grade* 1 tümörlerde ilk tanıda invazyon oranı %1 olarak belirtilmektedir. Ancak bu oranlar *grade* 2 tümörler için %52, *grade* 3 tümörler için %82 olarak belirtilmiştir (69).

Sabo ve arkadaşlarının çalışmasında 51 adet papiller ürotelyal karsinom olgusu histolojik olarak WHO/ISUP sınıflaması kullanılarak düşük ve yüksek derece olarak derecelendirilmiş ve yine evrelendirme için noninvazif (Ta-T1) ve invazif (T2) tanımı kullanılmıştır. Çalışma sonucunda tümör derecesi ile evresi arasında belirgin pozitif bir ilişki olduğu ve yüksek dereceli tümörlerin lamina propria veya kas invazyonu açısından daha fazla risk oluşturduğu belirtilmiştir (70).

Bu çalışmada da tümör evre ve derecesi arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir ($p=0.00$). Histolojik tümör derecesi arttıkça invazyon olasılığı, invazyon derinliği başka

bir ifade ile pT tümör evresi anlamlı olarak artış göstermekte idi. Bu bulgular histolojik derecelendirme ile pT evrelemenin önemini vurgulaması bakımından önemlidir.

Hasta takipleri açısından ele alındığında da yine doğru tümör derecelendirmesi kritik bir role sahiptir (46). Bu amaçla değişik derecelendirme şemaları geliştirilmiştir. En çok kullanılan WHO 1973 sınıflaması WHO/ISUP değişikliği dikkate alınarak 2004'de revize edilmiştir.

Ürotelyal tümör olguları DSÖ 2004 histolojik derecelendirme sistemine göre yeniden gözden geçirildiğinde 44 olgunun (%54) DDPÜK, 38 olgunun (%46) ise YDPÜK şeklinde dağılım gösterdiği izlendi. Hiçbir olgu DMPÜK olarak raporlanmadı. Bunun nedeninin pek çok malign tümörde olduğu gibi mesane karsinomlarının derecelendirilmesinin de subjektif kriterlere dayanması olabilir. Özellikle WHO 1973 derecelendirme sistemi için yapılan en önemli eleştiri de budur (71-73). Bu sınıflamada üçlü derecelendirme sistemi kullanıldığı için patoloğların, tümörlerin büyük kısmını derece 2 olarak değerlendirme eğiliminde olduğu görülmüştür. Bu sistemde ayrıca, tanı kategorisinin patoloğlar arası tekrarlanabilirlik oranı düşük olan, derece 1 karsinom grubunun tamamının karsinom gibi bir biyolojik davranış göstermemesi de bir diğer eleştiri sebebidir (74, 75). Bu nedenle 1998, 1999 ve 2004 yıllarında yeni derecelendirme sistemleri geliştirilmiştir.

Tümör renal pelvisten üretraya, tüm ürotelyumu tutabilecek şekilde ortaya çıkabilmektedir. Tedavi edilmiş tümörlerin nüks etmesi bu eğilimi doğrulamıştır. Bu da, nüks eden tümörün yetersiz tedavi, tümör implantasyonu ya da multifokal karsinogenezis sonucunda mı geliştiğinin ayrımını güçleştirmektedir (74). Evre pTa tümörlerde yüksek nüks (%50-70) oranlarına karşılık, progresyon düşük oranlarda iken evre pT1 tümörler sıklıkla yüksek progresyonla (%30-50) birliktelik gösterir (65).

Patolojik evrenin tümör rekürrens ve progresyonunda önemli bir belirleyici olduğu pekçok çalışmada gösterilmiştir. Lee ve arkadaşları düşük evreli tümörlerde rekürrensi gösteremezken, invazyon artışına paralel olarak rekürrenste de artış olduğunu belirtmişlerdir (76, 77).

Çalışmamızda olguların patolojik tümör evrelemesine göre dağılımı 45 olgu (%55) pTa; 28 olgu (%34) pT1; ve 9 olgu (%11) pT2 şeklinde idi. Evre ile tümör rekürrens ve

progresyonu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmadı.

Mesane tümörlerinde tedavi, tümörün primer histolojik tipine göre farklılıklar gösterebilmektedir. Ürotelyal karsinomlarda %21 oranında skuamöz diferansiyasyon bildirilmektedir ve bu duruma ileri evre ve derecedeki tümörlerde daha sık rastlanmaktadır. Kombine histolojik tip içeren tümörlerde prognoz ve tedaviye yanıt oranlarının daha kötü olması nedeniyle histolojik diferansiyasyon oranlarının belirtilmesi önerilmektedir (39). Literatüre uygun şekilde bu çalışmada da skuamöz diferansiyasyon görülme sıklığı ileri evre ve dereceli tümörlerde artış göstermekte iken, skuamöz diferansiyasyon görülen tüm olgular YDPÜK grubunda saptanmıştır.

CD44 bir hücre zarı adezyon molekülüdür. Monosit, granülosit, eritrositler ile B-hücreleri ve olgun T hücrelerinde bulunmaktadır. Epitelyal hücreler, fibroblastlar, iskelet kası, santral sinir sistemi beyaz cevheri ve birçok tümör hücresinde de varlığı gösterilmiştir. Trombositler, hepatositler, bazı lenfoid hücreler, kalp kası, böbrek tübül epiteli, testis ve deri ekleri bulunmadığı ender doku ve hücrelerdir (78, 79). CD44'ün tümör endotel etkileşiminde, hücre migrasyonu, adezyonu ve tümör progresyonu ile metastazında etkili olduğu kabul edilmektedir (6). Tümör hücre yüzeyindeki CD44 ekspresyonunun metastazla ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. CD44 özellikle ürotelyal karsinom gibi birçok kanser tipinde eksprese olmaktadır ve prognostik değere sahiptir (6- 10). Desia ve arkadaşlarının 120 ürotelyal karsinom olgusunu içeren çalışmasında, pTa ve pT1 evresindeki papiller ürotelyal neoplazilerde derecenin artması ile CD44 immünreaktivitesinin ilerleyici bir şekilde azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda, Sitokeratin 20 ve CD44 protein ekspresyonu ile evre ve derece arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur (7). Lipponen ve arkadaşlarının 173 ürotelyal karsinomlu olguyu içeren çalışmasında, normal mesane dokusu ile mesane kanserleri, CD44 ve izoformu olan CD44v6 ile boyanmış ve normal mesane mukozasında boyanma sadece epitelin bazal tabakasına sınırlı iken, kanserlerde lümenal yüzeyde CD44 ve CD44v6 ile heterojen bir boyanma paterni izlenmiştir. Yine CD44 boyanma oranları tümör evre ve derecesi yanında mitotik indeks ile korele bulunmuştur. Yine bu çalışma ile rekürrens ve progresyonun tahmini yanında CD44 ekspresyonunun sağkalımın belirlenmesinde de bağımsız bir prognostik belirleyici olabileceği iddia edilmiştir (8). Bir diğer çalışmada da invazif tümörlerde CD44 ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (9). İdrar sitolojisi kullanılarak yapılan bir çalışmada CD44 ve CK20 ekspresyonları

değerlendirilmiş ve erken evrelerde ileri evrelere kıyasla daha fazla ekspresyonun olduğu bildirilmiştir (80). Omran ve arkadaşlarının çalışmasında 30 tranzisyonel hücreli karsinom ve 20 skuamöz hücreli karsinomlu hastada CD44 ve CD44v6'nın immünohistokimyasal sonuçları karşılaştırılmıştır. Evre ve derece ile CD44 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunurken yaş, cinsiyet ve tümör boyutu ile CD44 ekspresyonu arasında korelasyon saptanmamıştır (81). Çalışmaların büyük kısmında evre ve derecenin artması ile CD44 ekspresyonunda kayıp olduğu tespit edilirken aksini iddia eden çalışmalar da vardır. Kuncova ve arkadaşları 122 ürotelyal karsinom olgusunda hem CD44 hem de CD44v6 ile histolojik derece arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ancak evre ile benzer bir ilişki gösterilemediğini bildirmişlerdir (82).

Yine bu çalışmada da tümör evre ve derece arttıkça CD44 ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmıştır (sırasıyla $p= 0.0001$, $p= 0.002$). CD44 ile tümör rekürrens ve progresyonu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir (sırasıyla $p= 0.2$, $p= 0.1$). Lipponen ve arkadaşlarının çalışması dışında diğer birçok çalışmada benzer sonuçlar yer almaktadır.

Sitokeratinler epitel farklılaşmasının önemli belirteçlerindendir. İki gruba ayrılırlar: CK9'dan CK23'e kadar olan sitokeratinler Tip I sitokeratinleri ve CK1'den CK8'e kadar olan sitokeratinler ise Tip II sitokeratinleri oluşturur (83). Sitokeratin 20 gastrik ve bağırsak epitelyumunda, ürotelyumda ve Merkel hücrelerinde bulunmaktadır. Kolon, mide, pankreas adenokarsinomunda, müsinöz over tümörü, tranzisyonel hücreli mesane kanserinde eksprese olmaktadır. CK20 ekspresyonu diferansiyasyon ile ilişkilidir ve CK20 normalde yüzeyde şemsiye hücrelerinde eksprese olmaktadır. Mesane tümör hücrelerinde restriksiyon kaybolur ve CK20 ekspresyonu her katmanda gözlenebilir (84, 85). Birçok araştırmacı tarafından CK20'nin rekürren hastalıklarda özellikle pTa, pT1 ve Cis olgularında eksprese olduğu ileri sürülse de (86-88) rekürrens ile ilişkisinin olmadığını iddia eden çalışmalar da oldukça fazladır (89-92). Ogata ve arkadaşlarının çalışmasında rekürren olguların %72'sinde CK20'nin eksprese olduğu, yüksek dereceli hastaların %85'inde, düşük dereceli hastaların ise %34'ünde CK20 ekspresyonu olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada sitokeratin 20 ile derece ($p= 0.0002$) ve rekürrens ($p= 0.0166$) arasında anlamlı bir ilişki bulunurken, progresyonla ilişki gösterilememiştir (93). Li ve arkadaşlarının idrar sitolojisi örneklerinde yaptıkları bir çalışmada 89 ürotelyal karsinom, 19 diğer ürogenital tümörler, 12 benign lezyon ve kontrol grubu olarak 16 normal olgu kullanılmıştır. Sitokeratin 20 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş

ve ürotelyal karsinomlu olgularda %90.8 ekspresyon görülürken, diğer olgular için bu oran %15.9 düzeyinde kalmıştır. Yine derece artışıyla boyanma arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.001$). Sonuç olarak CK20'nin ürotelyal karsinomda sensitivitesinin yüksek olduğu görüşü benimsenmiştir (94). Otto ve arkadaşlarının 2013 yılında sunulan çalışmalarında Sitokeratin 20'nin rekürrens için bağımsız bir prognostik faktör olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p = 0.008$) (95). Bu hasta grubuyla yaptıkları diğer bir çalışmada ise CK20 ile progresyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (96). Yıldız ve arkadaşlarının p53 ve CK20 kokteyli şeklindeki çalışmalarında 38 reaktif atipi, 10 displazi, 9 CIS ve 7 invazif karsinom olgusu değerlendirilmiş ve reaktif olgularda %92 oranında CK20 boyanmasının olmadığı görülmüştür. Oysa karsinom olgularında %71 tutulum saptanmıştır. Çalışmacılar p53 ve CK20'nin beraber kullanıldığında faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (97). Literatürdeki birçok çalışmada CK20 ile evre, derece ve rekürrens arasında anlamlı bir ilişki bildirilirken, progresyon açısından istatistiksel öneme sahip sonuçlar elde edilememiştir. Bulgularımız gözden geçirildiğinde tümör evre ve derecesi artmasıyla CK20 immünreaktivitesinde artış olduğu tespit edilmiştir ve aradaki fark anlamlıdır (sırasıyla $p = 0.001$, $p = 0.0001$). Rekürrens için aynı ilişki saptanmadı ($p = 0.1$) ve rekürrens gösteren ve göstermeyen olgulardaki boyanma oranları, sırasıyla, %93.7 (30/32) ve %75 (36/48) şeklinde idi. Bu durum rekürrensin multifaktöryel nedenlere bağlı olmasıyla açıklanabilir. Literatürle benzer şekilde progresyon ile CK20 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p = 0.3$).

Kanserin oluşumunda hücre proliferasyonu ve yaşam döngüsündeki düzenlemenin kontrolü yer almaktadır. Survivin bu iki süreçte yer alan ve çoğu kanserde aşırı eksprese olan apoptoz inhibitörleri (IAP) gen ailesine üye intraselüler bir proteindir (98). Apoptozis programlanmış hücre ölümüdür. Genetik anormalliklere sahip yeni hücreler ve görevini tamamlamış eski hücrelerin yok olmasından sorumlu mekanizmadır. Kanserin apoptozis azalmasıyla yakın ilişkisi bilinmektedir. Survivin apoptoziste görevli kaspaz aktivasyonunu bloke ederek inhibisyon yapmasına ek olarak hücre siklusunun G2/M fazında eksprese edilmektedir (99). Birçok kanser türünde (gastrik, meme, nöroblastom, hepatosellüler karsinom, endometrium, over ve kolorektal karsinom) Survivin ekspresyonu saptanmıştır. Survivin normal olarak kolon mukozasında, hiperplastik, premalign ya da malign kolon lezyonlarında da saptanmaktadır (98). Erişkin normal dokularından timüsta, kemik iliğinden üretilen stem hücrelerinde ve kolon bazal epitelinde de survivin ekspresyonu bildirilmiştir (100). Survivin ile ilgili mesane ürotelyal karsinom

çalışmalarında çelişkili sonuçlar vardır (101). Bir çalışmada 45 kanserli olgunun 26'sında ve 14 ürotelyal karsinoma in situ olgusunun yalnızca 2'sinde nükleer boyanma tespit edilmiştir. Nükleer survivin protein ekspresyonu ile sağkalım arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu çalışmaya göre nükleer survivinin ürotelyal karsinom için bir belirteç olabileceği ancak premalign veya normal mesane mukozasında ender olarak görüldüğü belirtilmiştir (102). Chen ve arkadaşları immünohistokimyasal olarak belirlenen nükleer Survivin skorunun düşük dereceli ve yüksek dereceli karsinomları ayırmada iyi bir tanısal belirteç olduğunu ve yine problemli vakaların derecelendirilmesinde faydalı bir araç olabileceğini öne sürmüşlerdir (103). Bu sonuçları destekleyen başka çalışmalar bulunmaktadır (104, 105). Kombine Survivin ve p53'ün yüksek derecelerdeki ekspresyonunun artmış tümör lokal progresyon riski ile ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır (106). Shariat ve arkadaşları 222 radikal sistektomi olgusunda lenf nodu metastazı saptanan 50 olgunun 47'sinde (%94) Survivin protein ekspresyonu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada bazı tümör hücrelerinde *nükleer* aktivite görülmesine rağmen ağırlıklı olarak Survivin ekspresyonunun *sitoplazmaya* lokalize olduğu bildirilmiştir. Survivin ekspresyonu ile patolojik evre, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, rekürrens ve mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı ilişkileri de gösterilmiştir (107). Ancak yeni yapılan bir çalışmada üst üriner sistem tümörü nedeniyle radikal nefroüretrektomi uygulanan 125 olguda Survivin ekspresyonu değerlendirilmiştir. Yine survivin ekspresyonu ile derece ve lenfovasküler invazyon arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir (sırasıyla, $p < 0.001$, $p = 0.022$). Beş yıllık kansere bağlı sağkalım oranları *nükleer* boyanmanın kuvvetli olduğu olgularda %54, boyanmanın zayıf olduğu olgularda ise %73 olarak bildirilmiştir ($p = 0.043$). Oysa *sitoplazmik* boyanmanın olduğu ve olmadığı olgulardaki sağkalım oranları, sırasıyla, %66 ve %67 olarak saptanmış ve buradan hareketle sitoplazmik boyanmanın sağkalımda herhangi bir prognostik öneme sahip olmadığı ileri sürülmüştür (108). Patolojik evre ve derece ile survivin ekspresyonu arasındaki anlamlı bağıntıyı gösteren bir PZR (Polimeraz zincir reaksiyonu) çalışmasında 32 olgunun tamamında survivin pozitifliği saptanmıştır (sırasıyla, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Western blot tekniği ile de benzer sonuçlara ulaşılmıştır (101).

İdrar örneği kullanılarak yapılan çalışmalarda idrar survivin seviyelerinin mesane kanserinin ortaya çıkmasında yüksek sensitivite ve spesifisite gösterdiği bildirilmiştir (109). Başka bir çalışmada idrardaki yüksek survivin düzeylerinin mesane kanser riski ve

tümör derecesindeki artışla anlamlı olarak ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (110). *Nükleer* survivin ekspresyonu yüksek dereceli ürotelyal karsinom olgularında, düşük dereceli olgulara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olarak tespit edilmiştir (111).

Tüm bu sonuçların aksine *sitoplazmik* survivin ekspresyonunun tümör derece ve evresiyle ilişkisinin olmadığını ileri süren çalışmalar da söz konusudur. Ku ve arkadaşlarının çalışmasında 88 kasa invazif olmayan mesane kanserli olguda tümör hücrelerinin %58'inde yüksek düzeyde, %42'sinde ise düşük düzeyde olmak üzere olguların tamamında *sitoplazmik* survivin ekspresyonu saptanmış fakat survivin ekspresyonu ile tümör derece ve patolojik evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla, $p= 0.052$, $p= 0.131$). Ancak Survivin ekspresyonunun metastaz, rekürrens ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (112). Yine 126 üst üriner sistem ürotelyal karsinom olgusunda, olguların sadece %12.7'sinde Survivin protein ekspresyonu saptanmış ve klinikopatolojik parametreler ve prognozla arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (113). Bu sonucu destekleyen bir başka çalışmada 30 ürotelyal karsinomlu olgunun yalnızca 9'unda (%30) Survivin pozitifliği saptanmış ve rekürrens, klinik evre ve multisentrisite ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (114). Bu çalışmada ise 82 ürotelyal karsinom olgusunun 68'inde (%83) immünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde Survivin ile pozitif boyanma izlenmiştir. Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlu 44 olgunun %68'inde (30/44), yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomlu 38 olgunun ise %100'ünde (38/38) Survivin protein ekspresyonu saptanmıştır. Survivin ekspresyonu ile derece ve evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p= 0.000$, $p= 0.000$). Ancak literatüre benzer şekilde rekürrens ve progresyon ile Survivin arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (sırasıyla $p= 0.8$, $p= 0.5$).

6. SONUÇLAR

1. Histolojik derece ile yaş, tümör paterni, multifokalite, skuamöz diferansiyasyon varlığı ve progresyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.
2. Patolojik evre ile sadece tümör paterni ve skuamöz diferansiyasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.
3. Evre ile derece arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır.
4. Skuamöz diferansiyasyon sıklığı ileri evre ve derecede artarken skuamöz diferansiyasyon görülen tüm olgular YDPUK grubunda saptanmıştır.
5. İmmünohistokimyasal değerlendirmede CD44, CK20 ve survivin belirteçleri kullanılmış ve tüm belirteçlerin ekspresyonu ile evre ve derece arasında anlamlı ilişki dikkati çekmiştir.
6. Tümör evresi ve derecesi arttıkça CD44 ekspresyonunda azalma, CK20 ve survivin ekspresyonunda artış görülmektedir.
7. CD44, CK20 ve survivin ekspresyonları ile rekürrens ve progresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.
8. Tümör progresyonunda sadece tümör derecesinin etkili olduğu görülmüştür.
9. Daha geniş serili çalışmalar ile CD44, CK20 ve survivin gibi belirteçlerin hastalık seyrinde ve tedavi modalitesinin belirlenmesinde katkılarının olabileceği düşünülebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 27: 289-293, 2009.
2. Rauter VE, Melamed MR. The Urothelial Tract. *Diagnostic Surgical Pathology*, Stenberg S.S (editor). Third edition. Philadelphia. Lippincott Williams Wilkins. 1853-1892, 1999.
3. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 54: 303-314, 2008.
4. Walsh PC. *Campbell's Urology*. Campbell üroloji. Anafarta K, Yaman MÖ. (çeviri editörleri) Cilt 4. Ankara. Güneş kitapevi. 2732-2784, 2005.
5. Dalchau R, Kirkley J, Fabre JW. Monoclonal antibody to a human braingranulocyte-T lymphocyte antigen probably homologous to the W 3/13 antigen of the rat. *Eur. J. Immunol.* (10):745-9, Oct;10. 1980.
6. Martin TA, Harrison G, Robert EM, Wen G. The role of the CD44/ezrin complex in cancer metastasis. *Critical reviews in Oncology/Hematology*. 46: 165-186, 2003.
7. Desai S, Lim SD, Jimenez RE, Chun T, Keane TE, McKenney JK, Zavala- Pompa A, Cohen C, Young RH, Amin MB. Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia. *Mod Pathol*. 13: 1315–1323, 2000.
8. Lipponen P, Aaltoma S, Kosma VM, Ala-Opas M, Eskelinen M. Expression of CD44 standard and variant-v6 proteins in transitional cell bladder tumors and their relation to prognosis during a long term follow-up. *J Pathol*. 186:157-164, 1998.
9. Ross JS, del Rosario AD, Bui HX, Kallakury BV, Okby NT, Figge J. Expression of the CD44 cell adhesion molecule in urinary bladder transitional cell carcinoma. *Mod Pathol*. 9: 854–860, 1996.

10. Toma V, Hauri D, Schmid U, Ackermann D, Maurer R, Alund G, Knonagel H, Rist M, Gasser TC, Sauter G, Roth J. Focal loss of CD44 variant protein expression is related to recurrence in superficial bladder carcinoma. *Am J Pathol.* 155: 1427–1432, 1999.
11. Siracusano S, Niccolini B, Knez R. The simultaneous use of telomerase, cytokeratin 20 and CD4 for bladder cancer detection in urine. *Eur Urol* 47: 327–33, 2005.
12. Moll R, Lowe A, Laufer J, Franke WW. Cytokeratin 20 in human carcinomas. A new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 140: 47-471, 1992.
13. Moll I, Kuhn C, Moll R. Cytokeratin 20 is a general marker of cutaneous Merkel cells while certain neuronal proteins are absent. *J Invest Dermatol* 104: 910-5, 1995.
14. Horstmann M, Bontrup H, Hennenlotter J. Clinical experience with Survivin as a biomarker for urothelial bladder cancer. *World J Urol.* 28(3):399-404, Epub Mar 23. 2010.
15. Sadler TW. *Langman's medical embryology.* Langman's Medikal Embriyoloji. Basaklar C (çeviri editörü), 7.Baskı, Ankara, Palme yayıncılık, 1996.
16. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. *Temel Üroloji* 3, Bölüm 1, Güneş Kitabevi, 7-14, 725-740, 680-682, 2010.
17. Tanagho EA, McAninch JW. *Smith urology.* Kazancı G. (çeviri editörü). *Smith Genel Üroloji.* 17.Baskı, Ankara: Nobel yayınevi, 2008.
18. Şahinoğlu K, *Kliniğe Yönelik Anatomi*, 4. Baskı, Bölüm 3, Nobel Tıp Kitabevi: 358-363, 2007.
19. Arıncı K, Elhan H, *Anatomi cilt I*, Güneş Kitabevi, Ankara: 400-6, 1997
20. Başaklar AC, Skandalakis *Cerrahi Anatomi Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri II*, Bölüm: 24, Palme Yayıncılık, Ankara: 1345-1377, 2008

21. Stephen S, Sternberg MD. Urinary bladder, ureter and renal pelvis. Histology for pathologists. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott- Raven: 835-847, 1997.
22. Stacy E. M, Lippincott William & Wilkins, Histopathology for Pathologists, 3 nd Ed, Philadelphia: 910-921, 2007.
23. Parkin DM, Whelan SL, Fealy A. Cancer incidence in five continents, Vol. VIII (No.155). Lyon, France, IARC Publications, 2002.
24. Howe HL, Wingo PA, Thun M. Annual report to the nation. J Natl Cancer Inst. 93: 824-842, 2001.
25. Castela JE, Yuan JM, Skipper PL. Gender and smoking-related bladder cancer risk. J Natl Cancer Inst. 93: 538-545, 2001.
26. Yalçın Eser S, Karaklınc H. Türkiye’de kanser insidansı. Türkiye’de kanserin kontrolü, (Tuncer AM, Özgül N, Olcayto E, Gültekin M.). Ankara, Koza Matbacılık, Bölüm 1,6: 45-50, 2009.
27. Ataus S, Erözenci A. Kasa invazif olmayan mesane kanserlerinde klinik prognostik faktörler, risk grupları ve intrakaviter kemoterapi. Üroonkoloji Kitabı. Özen H, Türkeri L. (eds) 1.cilt; 18: 225-41, 2007.
28. Freedman ND, Silverman DT. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and woman. JAMA; 306(7): 737-45, Aug 17 2011.
29. Zeegers MP, Tan FE. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary track cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. Cancer; 89: 630-639, 2000.
30. Zeegers MP, Volovics A. Alcohol consumption and bladder cancer risk: results from the Netherlands cohort study. Am J Epidemiol.; 153:38-41, 2001.
31. Cole P, Hoover R. Occupation and cancer of the lower urinary tract. Cancer; 29: 1250-60, 1972.

32. Brenner DJ, Curtis RE. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer*; 88: 398-406, 2000.
33. Cheng L, Cheville JC. Flat intraurethelial lesions of the urinary bladder. *Cancer*; 88: 625-631, 2000.
34. Jonathan I. Epstein, Mahul B. Amin, Victor E. Reuter, Bladder Biopsy Interpretation, Lippincott Williams&Wilkins,; 39-40, 171-4, 2004.
35. Walsh PC. Campbell's Urology. 10th edition.; Vol.4-Section15:2308-2333, 2012.
36. Rosai J. Bladder in Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volum I, Chapter 17, 9th Ed, Mosby, China,; 1317-1359, 2004.
37. Rosai J. Bladder and male urethra: Ackerman's Surgical Pathology.8th ed. Rosai J (ed) Mosby, St. Louis, Missouri;1995-1204, 1996.
38. Lopez-Beltran A, Martin J, Garcia J, Toro M. Squamous and glandular differentiation in urothelial bladder carcinomas. Histopatholog, histochemistry and immunohistochemical expressions of carcinoembryonic antigen. *Histol Histopathol* 3:63-68, 1988.
39. Eble NJ, Sauter G, Epstein JI, Sesterhann IA. Pathology and genetics; Tumours of the urinary system and male genital organs. WHO classification of Tumours. IARC Pres, Lyon. p 89-154, 2004.
40. Seitz M, Zaak D, Knüchel-Clarke R, Stief C. Harnblasentumoren Die neu WHO Klassifikation. *Urology* 2005; 44: 1073-1086, 2004.
41. Bostwick GD, Cheng L. Urologic Surgical Pathology 2 nd Ed. Chapter 6, Mosby Elsevier, China: 216-227, 274-275, 287-296, 2008.
42. Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary. *Int J Surg Pathol*;13(2):143–53, 2005.

43. Amin MB, McKenney JK. An approach to the diagnosis of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder using the World Health Organization/ International Society of Urological Pathology consensus classification system, *Adv Anat Pathol*. Jul; 9 (4): 222-232, 2002.
44. Cheng L, Pan CX. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer*; 101(5): 957-62, 2004.
45. Gadalla HAH, Kamel NAH. Expression of CD44 protein in bilharzial and non-bilharzial bladder cancers. *BJU International*; 93:151-155, 2004.
46. Kirkali Z, ChaN T. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*; 66:4-34, 2005.
47. Nieder AM, Brausi M. Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. *Urology*; 66: 105-125, 2005.
48. El-Gabry E, Strup SE, Gomella LG. Superficial Bladder Cancer-Epidemiology, Diagnosis and Natural History Part I. *AUA UPDATE Series*; 146-151, 2000.
49. Lapham RL, Grignon D, Ro JY. Pathologic prognostic parameters in bladder urothelial biopsy, transurethral resection, and cystectomy specimens. *Semin Diagn Pathol*, 14(2): 109-22, 1997.
50. Srinivas V, Khan SA, Hoisington S, Varma A, Gonder MJ. Relationship of blood groups and bladder cancer. *J Urol*; 135(1): 50-2, 1986.
51. Al-Abadi H, Nagel R. Deoxyribonucleic acid content and survival rates of patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*; 151(1): 37-42, 1994.
52. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). *European Association of Urology*, 2012.
53. Stenzl A, Witjes JA, Comperat E. Guidelines on Bladder cancer muscle-invasive and metastatic. *European Association of Urology*, 2012.

54. McKenney JK, Desai S, Cohen C, Amin MB. Discriminatory immunohistochemical staining of urothelial Carcinoma in situ and non-neoplastic urothelium an analysis of cytokeratin 20, p53, and CD44 antigens. *The American Journal of Surgical Pathology*; 25(8): 1074–1078, 2001.
55. Morris SF, O'Hanlon DM, Mc Laughlin R, McHale T, Connolly GE, Given HF. The prognostic significance of CD44s and CD44v6 expression in stage two breast carcinoma: an immunohistochemical study, *EJSO.*; 27: 527–531, 2001.
56. Fitzpatrick JM, Reda M. Bladder carcinoma in patients 40 years old or less. *J Urol*; 135: 53-54, 1986.
57. Rauter VE, Melamed MR. The Urothelial Tract. Stemberg S.S (editor). *Diagnostic Surgical Pathology*, 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins.; pp 1853-1892, 1999.
58. El-Maqsoud Nehad MR, Tawfiek Ehab Rifat. Losses of Maspin Expression in Bladder Cancer: Its Relationship with p53 and Clinicopathological Parameters. *Journal of Egyptian Nat. Cancer Inst*; 22: 1-12, 2010.
59. Comp  rat E, Camparo P, Haus R, Kastler-Chartier E, Bart S, Delcourt A, Houlgatte A, Fran  ois R, Capron F, Viellefond A. Immunohistochemical expression of p63, p53 and MIB-1 in urinary bladder carcinoma. A tissue microarray study of 158 cases. *Virchows Arch*; 448: 319-324, 2006.
60. Mhawe   P, Greloz V, Oppikofer C, Szalay-Quinodoz I, Herrmann F. Expression of Cell Cycle Proteins in T1a and T1b Urothelial Bladder Carcinoma and Their Value in Predicting Tumor Progression. *Cancer*: 2367-2375, 2004.
61. Maeng HY, Eun SY, Huh JS. Expression of Fibroblast Growth Factor Receptor 3 in the Recurrence of Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Korean J Urol*; 51: 94-100, 2010.

62. Rodríguez Alonso A, Pita Fernández S, Gonzalez Carrero J, Nogueira March JL. Análisis multivariado de recidiva y progresión en el carcinoma de células transicionales de vejiga en estadio T1: Valor pronóstico de p53 y ki67. *Actas Urol Esp.*;27(2): 132-41, 2003.
63. García-Rodríguez J, Fernández Gómez JÁ, Escaf Barmadah S, González Álvarez RC, Rodríguez Robles L, Miranda Aranzubia O. Factores pronósticos en la recidiva y progresión del cáncer superficial vesical: Grupos de riesgo (Parte I). *Actas Urol Esp.*;30(10): 998-1008, 2006.
64. Sexton JW, Wiegand RL, Correa J J, Politis C, Dickinson IS, Kang CL. Bladder Cancer: A Review of Non-Muscle Invasive Disease. *Cancer Control*; 17: 256-268, 2010.
65. Quintero A, Alvarez Kindelan J, Luge RJ, Ganzaes Campora R, Requena MJ, Montironi R, Lopez-Beltran A. Ki67, MIB1 Labelling Index and the prognosis of primary TaT1 urothelial cell carcinoma of the bladder. *J Clin. Pathol*; 59: 83-88, 2006.
66. Reuter E. Victor, The pathology of Bladder Cancer. *Urology*; (67): 11-18, 2006.
67. Castillo-Martin M, Domingo-Domenech J, Karni-Schmidt O, Matos T, Cordon-Cardo C. Molecular pathways of urothelial development and bladder tumorigenesis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 28: 401-408, 2010.
68. Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, Pauwels RP, Newling DW, Kate F. Histological grading of papillary urothelial carcinoma of the bladder: prognostic value of the 1998 WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems, *Clin Pathol.*; 55(12): 900-5, 2002.
69. Friedell GH, Nagy GK, Cohen SM: Pathology of human bladder cancer and related lesion. Bryan GT, Cohen SM (eds): pathology of bladder cancer, pp.11-42, CRC Press: Florida, 1984.

70. Sabo E, Gibrat M, Savo Y, Stein A, Resnick MB. Validation of the novel indices of nuclear pleomorphism, polarity and spatial distribution in the grading of urothelial carcinoma. *Anal. Quant Cytol Histol.* Feb; (1): 53-62, 2003.
71. Busch C, Algaba F: The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 system for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems. *Virchows Arch*;441:105-108, 2002.
72. Epstein JI, Amin MB, Reuter WR, Mostofi FK. The Bladder Consensus conference committee: The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol.*; 22 (12):1435-1448, 1998.
73. Reuter VE, Epstein JI, Amin MB, Mostofi FK. The Bladder Consensus Committee: A newly illustrated synopsis of the World Health Organization/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) Consensus Classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *J Urol Pathol*; 11:1-27, 1999.
74. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Busch C, Johansson SL: Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumours. *J Urol*; 162: 702-707, 1999.
75. Robertson AJ, Swanson Beck J, Burnett RA. Observer variability in histopathological reporting of transitional cell carcinoma and epithelial dysplasia in bladders. *J Clin Pathol.*; 43:17-21, 1990.
76. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J; European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.*; 54(2): 303-14, 2008.
77. Lee JY, Joo HJ, Cho DS, Kim SI, Ahn HS, Kim SJ. Prognostic significance of substaging according to the depth of lamina propria invasion in primary T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Korean J Urol.*; 53(5): 317-23, 2012.

78. Nazikoğlu A, Çakar AN. CD44 ve organizmadaki CD44 bağımlı oluşumlar. Hacettepe Tıp Dergisi; 37: 142-148, 2006.
79. Martin TA, Harrison G, Robert EM, Wen G. The role of the CD44/ezrin complex in cancer metastasis, Critical reviews in Oncology/Hematology; 46: 165-186, 2003.
80. Eissa S, Zohny SF, Swellam M, Mahmoud MH, El-Zayat TM, Salem AM. Comparison of CD44 and cytokeratin 20 mRNA in voided urine samples as diagnostic tools for bladder cancer. Clin Biochem. Nov;41(16-17):1335-41. doi: 10.1016/j.clinbiochem. 2008.08.085. Epub 2008 Sep 9, 2008.
81. Omran OM, Ata HS. CD44s and CD44v6 in diagnosis and prognosis of human bladder cancer. Ultrastruct Pathol. May;36(3): 145-52. doi: 10.3109/01913123.2011.651522, 2012.
82. Kuncova J, Urban M, Mandys V. Expression of CD44s and CD44v6 in transitional cell carcinomas of the urinary bladder: comparison with tumour grade, proliferative activity and p53 immunoreactivity of tumour cells, APMIS. Nov;115(11):1194-1205, 2007.
83. Coulombe PA, Omary MB. 'Hard' and 'soft' principles defining the structure, function and regulation of keratin intermediate filaments. Curr Opin Cell Biol; 14: 110-22, 2002.
84. Berezowski K, Stastny JF, Kornstein MJ. Cytokeratins 7 and 20 and carcinoembryonic antigen in ovarian and colonic carcinoma. Mod Pathol.; 9:426-9, 1996.
85. Harnden P, Allam A, Joyce AD. Cytokeratin 20 expression by non-invasive transitional cell carcinomas: potential for distinguishing recurrent from non-recurrent disease. Histopathology; 27: 169–174, 1995.
86. Yin H, Leong AS. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial tumors: validation of the 1998 WHO/ISUP system by immunophenotyping and follow-up. Am J Clin Pathol.;121(5):679-87, 2004.

87. Alsheikh A, Mohamedali Z, Jones E, Masterson J, Gilks CB. Comparison of the WHO/ISUP Classification and cytokeratin 20 expression in predicting the behavior of low-grade papillary urothelial tumors. *World Health Organization/ International Society of Urologic Pathology. Mod Pathol.*; 14(4): 267-72, 2001.
88. Barbisan F, Santinelli A, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M. Strong immunohistochemical expression of fibroblast growth factor receptor 3, superficial staining pattern of cytokeratin 20, and low proliferative activity define those papillary urothelial neoplasms of low malignant potential that do not recur. *Cancer.*;112(3):636-44, 2008.
89. Shim JW, Cho KS, Choi YD, Park YW, Lee DW, Han WS. Diagnostic algorithm for papillary urothelial tumors in the urinary bladder. *Virchows Arch.*;452(4):353-62, 2008.
90. San Miguel Fraile P, Antón Badiola I, Ortiz Rey JA, Álvarez C, Fernández Costas A, Lago Fernández M. Estudio comparativo de la expresión de p53, Ki67, bcl-2 y CK20 en el carcinoma transicional superficial de vejiga: correlación con la recurrencia, grado histológico y estadio clínico. *Actas Urol Esp.*;27(8):587-93, 2003.
91. Burger M, Denzinger S, Hartmann A, Wieland WF, Stoehr R, Obermann EC. Mcm2 predicts recurrence hazard in stage Ta/T1 bladder cancer more accurately than CK20, Ki67 and histological grade. *Br J Cancer.*;96(11):1711-5, 2007.
92. Desai S, Lim SD, Jimenez RE, Chun T, Keane TE, McKenney JK. Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia. *Mod Pathol.*;13(12): 1315-23, 2000.
93. Ogata DC, Marcondes CA, Tuon FF, Busato WF Jr, Cavalli G, Czezko LE. Superficial papillary urothelial neoplasms of the bladder (PTA E PT1): correlation of expression of P53, KI-67 and CK20 with histologic grade, recurrence and tumor progression. *Rev Col Bras Cir. Sep-Oct*;39(5):394-400, 2012.

94. Li M, Li HX, Guo HQ, Zhao H, Zhao LL, Ma JH, Li CL, Cao J, Pan QJ. Value of CK20 immunocytochemistry as an adjuvant to urine liquid-based cytology in detection of urothelial carcinoma, *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. Sep;34(9):669-73. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2012.09.006, 2012.
95. Otto W, Denzinger S, Fritsche HM, Burger M, Rößler W, Bertz S, May M, Hartmann A, Hofstädter F, Wieland WF, Eder F. Introduction and First Clinical Application of a Simplified Immunohistochemical Validation System Confirms Prognostic Impact of KI-67 and CK20 for Stage T1 Urothelial Bladder Carcinoma: Single-Center Analysis of Eight Biomarkers in a Series of Three Hundred Six Patients. *Clin Genitourin Cancer*. pii: S1558-7673(13)00132-8. doi: 10.1016/j.clgc.2013.05.001, 2013.
96. Bertz S, Otto W, Denzinger S, Wieland WF, Burger M, Stöhr R, Link S, Hofstädter F, Hartmann A. Combination of CK20 and Ki-67 Immunostaining Analysis Predicts Recurrence, Progression, and Cancer-Specific Survival in pT1 Urothelial Bladder Cancer. *Eur Urol*. pii: S0302-2838(12)00609-4. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.033, 2012.
97. Yildiz IZ, Recavarren R, Armah HB, Bastacky S, Dhir R, Parwani AV. Utility of a dual immunostain cocktail comprising of p53 and CK20 to aid in the diagnosis of non-neoplastic and neoplastic bladder biopsies. *Diagn Pathol*. 14;4:35. doi: 10.1186/1746-1596-4-35, 2009.
98. Dario C, Altieri. Survivin in apoptosis control and cell cycle regulation in cancer. *Progress in Cell Cycle Research*, Vol. 5, 447-452, 2003.
99. Li F, Ling X. Survivin study: an update of ‘‘what is the next wave’’? *J Cell Physiol*. ;208:476-486, 2006.
100. Kaya S. Kolorektal kanserli hastalarda Survivin ekspresyonunun sağkalım ve histopatolojik değişkenlerle ilişkisi; Uzmanlık tezi. Kartal Dr.Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.İç Hastalıkları Kliniği, 2008.

101. Wu Yudong, Wang G, Wei J, Wen X: Survivin protein expression positively correlated with proliferative activity of cancer cells in bladder cancer. *Indian J. of Medical Sciences*. Volume 59, Issue 6; S:235-242, 2005.
102. Lehner R, Lucia MS, Jarboe EA. Immunohistochemical localization of the IAP protein Survivin in bladder mucosa and transitional cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 10:134-138, 2002.
103. Ying-bei Chen, Jiangling J. Tu, Jean Kao, Xi K. Zhou, Yao-Tseng Chen. Survivin as a Useful Adjunct Marker for the Grading of Papillary Urothelial Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med-Vol 132*, February; 224-231, 2008.
104. Swana HS, Grossman D, Antony JN. Tumor content of the antiapoptosis molecule Survivin and recurrence of bladder cancer. *N Engl J Med.*, 341:452-453, 1999.
105. Xiao Zj, Zheng S, Chen W, Zhang HF. Expression of Survivin in transitional cell carcinoma of urinary bladder and its clinical significance. *D.e. and carcinogenesis*, Dec 2; 84(23):1977-9, 2004.
106. Gonzalez S. Prognostic value of combined p53 and Survivin in pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder. *Am J Clin Pathol.*; 129 (2):232-7, 2008.
107. Shariat S, Ashfag R, Karakiewicz P, Saeedi O. Survivin expression is associated with bladder cancer presence, stage, progression, and mortality. *American cancer Society*; 1106-1113, 2007.
108. Kitamura H, Torigoe T, Hirohashi Y, Asanuma H, Inoue R, Nishida S, Tanaka T, Masumori N, Sato N, Tsukamoto T. Nuclear, but not cytoplasmic, localization of Survivin as a negative prognostic factor for survival in upper urinary tract urothelial carcinoma. *Virchows Arch*. Jan; 462(1):101-7. doi: 10. 1007/s00428-012-1343-7. Epub 2012 Nov 20, 2013.
109. Wang H, Xi X, Kong X. The expression and significance of Survivin mRNA in urinary bladder carcinomas. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*; 130, 87-90, 2004.

110. Shariat SF, Casella R, Khoddami SM. Urine detection of Survivin is a sensitive marker for the noninvasive diagnosis of bladder cancer. *J Urol.*171:626-630, 2004.
111. Chen YB, Tu JJ, Kao J, Zhou XK. Survivin as a useful adjunct marker for the grading of papillary urothelial carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.*; Feb,132(2):224-31, 2008.
112. Ku JH, Kwak C, Lee HS. Expression of Survivin a novel inhibitor of apoptosis, in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.*; 171:631-635, 2004.
113. Nakanishi K, Tominaga S, Hiroi S. Expression of Survivin does not predict survival in patients with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Virchows Arch*, 441: 559-563, 2002.
114. Gazzaniga P, Gradilone A, Giuliani L. Expression and prognostic significance of living, Survivin and other apoptosis-related genes in the progression of superficial bladder cancer. *Ann Oncol*,14:85-90, 2003.