

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Patoloji Anabilim Dalı

PATOLOJİ ARŞİVİNDEKİ 10 YILLIK (1996-2005)
MESANE ÜROTELYAL KARSİNOM OLGULARININ
WHO/ISUP 1998 KONSENSUS SINIFLAMASINA
GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Mehmet ÖZAYDIN

Dr. Mahmut ULA

DİYARBAKIR- 2006

TEŞEKKÜR

2004 yılında üzücü bir trafik kazası sonucu kaybettiğimiz sayın hocam Prof. Dr. Adem ARSLAN'ı saygıyla anıyorum. İhtisas sürem boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen çalışmalarım sırasında gösterdiği ilgi, anlayış ve sabrından tez hocam sayın Prof. Dr. Mehmet ÖZAYDIN'a, ihtisasım boyunca gösterdikleri ilgi ve hoşgörölü yaklaşımlarından dolayı sayın Doç. Dr. Fahri YILMAZ, Doç. Dr. Ali Kemal UZUNLAR, Doç. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM, Doç. Dr. Nihal KILINÇ'a ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür eder saygılar sunarım.

Ayrıca bu tezin hazırlanmasında maddi destek sağlayan "Dicle Üniversitesi Araştırma Proje Komisyonu (DÜAPK)"na da teşekkürlerimi borç bilirim.

Diyarbakır-2006

Dr. Mahmut ULA

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
GENEL BİLGİLER.....	4
MATERYAL VE METOD.....	31
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA.....	46
SONUÇLAR.....	55
ÖZET.....	56
KAYNAKLAR.....	57

GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane karsinomları tüm malign tümörler içinde %3-7 oranında bildirilmektedir ve üriner sistemin en sık izlenen tümörleridir. Tüm organ tümörleri arasında sıklık sıralaması bakımından erkeklerde dördüncü kadınlarda ise sekizinci sırada yer alır. Erkeklerde kadınlara oranla 3-4 kat fazla görülür (1, 2).

Mesane tümörlerinin yaklaşık %98 epitelyal orijinli olup bunların %90'ı ürotelyal karsinomdur ve %75'i ilk saptandığında yüzeysel tümör olup %20'si invaziv, %5 i ise metastaz yapmıştır (2).

Histolojik grade günümüzde evre ile birlikte mesane tümörlerinin prognozunu belirleyen temel parametrelerden biri sayılmaktadır (2, 3). Mesane tümörlerinde uzun yıllar boyunca çok sayıda derecelendirme sistemleri önerilmiştir (3, 4). Ancak diğer tümörlerde olduğu gibi mesane tümörlerinde grade'lemede oldukça subjektif kriterlere dayanmaktadır. Mesane tümörlerinin histolojik grade'lemesinde en yaygın olarak kullanılan sistem 1973'te önerilen WHO sistemidir. Bu sistemin tanı kriterlerinin net olmadığı, değerlendirmede gözlemciler arasında belirgin farklılık gösterdiği ileri sürülmektedir (4, 6). 1998 yılında, "The Bladder Consensus Conference Committee" ortak bir terminoloji geliştirmek amacı ile "The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology Consensus Classification" (WHO/ISUP 1998) adı altında yeni bir sınıflama önermişlerdir. Amaç patoloğlar, ürologlar ve onkologlar tarafından efektif olarak kullanabilecek, uluslararası bir derecelendirme sistemi geliştirmektir (5).

Çalışmamızda Üniversitemiz anabilim dalındaki 1995-2005 yılları arasındaki mesane ürotelyal karsinom tanısı almış olguları WHO/ISUP 1998 konsensus sınıflamasına göre yeniden derecelendirdik. Olguların yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu özellikleri yanı sıra ve nüks ve progresyon oranına göre WHO/ISUP 1998 derecelendirme sisteminin prognostik önemini değerlendirdik.

GENEL BİLGİLER:

1. Mesanenin embriyolojisi

Mesane ve üretra epiteli ürogenital sinüsün endoderm tabakasından köken alırken lamina propria, muskularis propria ve adventisya splanik mezenkimin etrafından gelişir (2).

Gelişmenin 4-7. haftalarında, ürektal septum kloaka'yı ve kloaka membranını, anterior olarak primitif ürogenital sinüs ve onu dıştan sınırlayan ürogenital membrana, posterior olarak da anorektal kanal ve onu dıştan sınırlayan anal membrana ayırır. Primitif ürogenital sinüs; büyük kranial veziküler kısım, orta pelvik kısım ve kaudal fallik kısım olmak üzere 3 kısımdan oluşmuştur (7).

Büyük kranial veziküler kısımdan mesane gelişir. Önceleri mesane allantois ile devam eder, ancak allantois lümeni silinince kalın fibröz bir kordon, urakus göbeği idrar kesesi apeksine bağlar. Urakus doğumdan kısa bir süre sonra yada önce involusyona gider ve median umbilikal ligament olarak adlandırılır (7).

Her iki mezonefroz kanalı ve üreterler mezodermal kökenli olmaları nedeniyle mesane mukozasına katıldıkları yerde, üçgen biçiminde mezodermal idrar kesesi trigonu oluşur. Mesane mukozası endodermal kaynaklıdır. Zamanla trigonumun mezodermal örtüsü yerini endodermal epitel alır ve böylece idrar kesesinin içi endoderm kökenli ürotelyal epitelle döşenmiş olur (7).

2. Mesanenin anatomisi

Mesane 400-500 mililitrelik idrar alma kapasitesine ve gerilebilme kapasitesine sahip lümeni epitelle döşeli, istemsiz çalışan bir kas tabakasına sahip içi boş bir kesedir (8).

Yetişkin bir insanda peritonun altında pelvis minörün anteroinferior bölgesine uzanır. Bebek ve çocuklarda ise abdomen içinde lokalizedir ve pelvis minöre tam olarak puberte sonunda iner (8).

Mesane doluyken yuvarlak görünümdeyken boş olduğunda dört yüzeyli ters bir piramit şeklindedir. Mesane kubbesi olarak da adlandırılan üst yüzey pelvik paryetal peritonla örtülüdür. Posterior yüzey mesane tabanı olarak da adlandırılır. Posterior yüzey kadınlarda uterus serviksi ve vajina üst kısmı ile komşu iken erkeklerde rektumla aralarında vezika seminalisler ve vas deferensin ampullaları bulunur. Mesane tümörlerinde bu anatomik yapıların tutulumu prognozu etkilediğinden posterior yüzeyin anatomik ilişkileri klinik olarak önemlidir. Mesanenin her iki inferolateral yüzeyi

obturator interna kası ve levator ani kası ile komşuluk gösterir. Mesane apeksi üst yüzey ile inferolateral yüzeylerin birleşim yeridir ve median umbilikal ligamentin başlangıç noktası olup urakal karsinomlar buradan gelişir. Trigon mesane tabanına lokalizedir ve mesane boynunun arkasına uzanır. Bu bölgede üreterler oblik olarak mesaneye girerler. Bu bölgenin kompleks anatomik yapısı nedeniyle mesane dolunca bir kapak vazifesi görerek idrarın tekrar üretere geçişi engellenir. Mesanenin en distal parçası mesane boynu olup erkeklerde prostat glandı ile birleşir (8, 9).

Mesane arterleri esas olarak internal iliak arterin dalları olan a. vesikalis superior ve a. vesikalis inferior'dan alır. Mesane venleri esas olarak internal iliac vene açılır. Lenfatik drenaj internal ve eksternal iliac lenf nodlarına olurken mesane boyun bölgesinin drenajı sacral veya iliac communis lenf bezlerine drene olurlar (8).

Mesane sempatik ve parasempatik sinirlerden uyarı alır. Sempatik lifler T 11-12 ve L 1-2 sinirlerinden kaynaklanır. Parasempatik sinirler S 2-4 segmentlerinden kaynaklanır ve hipogastrik plexus ile birleşerek mesaneye ulaşır. Sempatik sinirler mesanenin ağrı, dokunma, ısı hissini taşıırken parasempatik lifler muskularis propriadaki kas lifleri ile ilişkili olup gerilme ve dolgunluk hissini taşıdıklarından miksiyonda görev alırlar (8).

3. Mesanenin histolojisi

Renal pelvis, kaliksler, üreter ve mesanenin histolojik yapısı aynıdır, üreterlerin duvarları mesaneye doğru gittikçe kalınlaşır. Bu organların mukozası çok sıralı değişici (ürotelyal) epitel olarak adlandırılan epitel ile döşelidir (10). Bu isim epitelin histolojik görünümünün non-keratinize skuamöz ve psödostratifiye kolumnar epitel arasında olmasından dolayı seçilmiştir. Değişici epitel terimi sinonazal kavite, kadın genital sistemi ve anorektal bölgedeki bazı lezyonları belirtmek içinde kullanılır. Bu nedenle nonspesifiktir. WHO/ISUP 1998 toplantısında bu nedenle çoğunluk “transizyonel hücre” terminolojisinin “ürotelyal hücre” olarak değiştirilmesi gerektiği belirtilmekte ancak “transizyonel hücre” terimi sinonim olarak kullanılabileceği kabul edilmiştir (5).

Mesane gevşek iken epiteli 5-6 sıra hücreden oluşur. Yüzeydeki hücreler yuvarlaktır ve lümene doğru çıkıntı yapar. Bu hücreler genellikle polipoid, çift çekirdekli ve şemsiye hücreleri olarak adlandırılır. Mesane dolu olduğu zaman epitelin kalınlığı 3-4 hücre sırasından oluşur ve yüzeydeki hücreler yassılaşır (10).

Epitelde yüzeyel hücreler, intermedier hücreler ve bazal hücreler olmak üzere 3 hücre tabakası vardır. Yüzeyel hücreler büyük oval hücreler olup üriner luminal boşluk

ile ilişkidir. Ara hücrelerin üzerinde şemsiye gibi uzanırlar. Bol eozinofilik sitoplazmalıdır ve binükleuslu olabilirler (8). Yüzeyel hücreler yanlışlıkla displastik olarak değerlendirilebilecek nükleer atipiye sahip olabilirler. Yüzeyel epitel hücreleri üroplakin olarak adlandırılan özel bir protein ailesinin oluşturduğu “asimetrik unit membran” olarak da bilinen üç tabakalı rijid bir membrandan meydana gelir (5).

İntermedier hücreler boş mesanede 5 hücre kalınlığında ve bazal membrana dik olarak uzanırlar. Nükleusları yuvarlak ince granüler kromatine sahiptir. Sitoplazmaları geniş olup vakuollü olabilirler, sitoplazmik membran desmozomlarla bağlantılı olup belirgindir (8).

Bazal tabaka küboidal hücrelerden meydana gelir ve sadece boş mesanede ince bir tabaka halinde izlenir (8).

Lamina propria zengin vasküler ağ, lenfatik kanallar az sayıda elastik lifleri içeren gevşek bağ dokusundan meydana gelir ve bazal membran ile muskularis propria arasında uzanır. Lamina proprianın orta kısmında belirgin topluluk oluşturan arter ve venler bulunur ve lamina propriayı iç ve dış zona ayırır. Bu damar yapıları ile ilişkili olarak sıklıkla izole bantlar halinde bazen devamlılık göstermeyen ince tabaka halinde ve nadiren devamlılık gösteren düz kas hücreleri bulunur (Muskularis mukoza). Rezeksiyon ve biyopsi materyallerinde muskularis mukozanın kas lifleri ile muskularis propriayı ayırt etmek tümörün evre ve tedavisini etkilemesi nedeniyle çok önemlidir (8).

Muskularis propria en iç ve en dışta longitudinal tabakalar ile ortada sirküler tabaka olmak üzere 3 düz kas tabakasından oluşur. Gerçekte bu tabakalar sadece mesane boynunda devamlılık gösterir. Diğer bölgelerde bu longitudinal ve sirküler tabakalar birbirine karışır ve uzanımları belirsizdir. Muskularis proprianın kalınlığı diğer tabalarda olduğu gibi şişkinliğin derecesine, yaşa ve kişiden kişiye değişiklik gösterir (8, 10).

Evrelemede muskularis propria, yüzeyel ve derin olmak üzere iki tabakada incelenir. Bu tabakaların ayrımlanmasında kullanılan belirli bir anatomik belirteç yoktur, kas tabakasının ölçümü ile gösterilebilir (8).

Mesanenin en dış tabakası damar ve sinirden zengin bağ dokusundan oluşan adventisyadır ve çevre bağ dokusu ile devam eder. Sadece mesanenin üst tarafı paryetal periton ile temas halindedir ve bundan dolayı bir serozaya sahiptir (8).

4. Mesane tümörlerinin epidemiolojisi:

Mesane karsinomları tüm malign tümörler içinde %3-7 oranında bildirilmektedir ve üriner sistemin en sık izlenen tümörleridir. Tüm organ tümörleri arasında sıklık sıralaması bakımından erkeklerde dördüncü kadınlarda ise sekizinci sırada yer alır (1, 2, 11).

Mesane tümörlerinin görülme oranı ülkelere göre değişiklik gösterir. Ayrıca bu ülkelerdeki bölgeler, şehirler ve kırsal kesimlerde farklılık gösterir ve bu durum mesane kanseri gelişiminde sosyal, mesleki, çevresel ve diyet gibi faktörlerin etkili olduğuna işaret etmektedir (2). En sık Batı Avrupa ve ABD’de görülürken Japon toplumunda daha az görülür (12). ABD ‘de 2005 yılında 63.210 yeni olgu tanımlanmış , mesane tümörlerinden ölümler ise 13.180 olarak rapor edilmiştir (13).

Mesane kanserleri endüstrileşme ve çevresel karsinogenezlerin etkisiyle insidansı her yıl artmaya devam etmektedir. ABD’de 1985-2000 yılları arasında teşhis edilen mesane kanseri sayısı %33 artış göstermiştir ve şaşırtıcı olarak bu artış kadın ve erkeklerde hemen hemen eşit orandadır (11).

Mesane tümörlerinin yaklaşık %98’i epitelyal orijinli olup bunların %90’ı ürotelyal (transizyonel hücreli) karsinomdur ve %75’i ilk saptandığında yüzeysel tümör olup %20’si invaziv, %5 i ise metastaz yapmıştır. Skuamöz hücreli karsinom % 5-7 oranında görülür ve sıklıkla schistosomiasis parazitinin endemik olarak görüldüğü Orta Doğu ve Afrika’da Nil vadisi boyunca sık görülür (2, 12).

Ürotelyal karsinom ülkelere göre değişiklik göstermekle birlikte erkeklerde kadınlara oranla 3-4 kat fazla görülmektedir (1, 2, 11, 12, 15). Bu farklılığın sebebi muhtemelen sigara alışkanlığı ve mesleki maruziyetin farklılığından dolayıdır (2, 11). Mesane adenokarsinomunda erkek:kadın oranı 2, 7:1 iken skuamöz hücreli karsinomda hemen hemen eşit oranda görülür (12).

Sağlık bakanlığı 1993-1994 yılları arasındaki kanser istatistikleri verilerine göre sıklık bakımından ülkemizde mesane kanserleri 3. sırada yer almakta, erkek kadın oranı ise 7,5:1 olarak saptanmıştır (16).

Üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalı bünyesinde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada 1991-2000 yılları arasındaki kanser sıklığı açısından mesane tümörleri beşinci sırada yer almakta ve erkeklerde dördüncü sırayı oluşturmaktadır (14).

Mesane tümörleri sıklıkla 50 yaş üstünde görülür ancak genç erişkin ve çocuklarda da görülür. Gençlerde görüldüğünde daha düşük dereceli ve daha iyi prognoz

gösterme eğiliminde olmakla birlikte aşırı agresif tümörlerde bu yaş grubunda rapor edilmiştir (3). 30 yaş altındaki kişilerdeki tümörlerin daha iyi prognoza sahip oldukları ancak 31-40 yaş arasındakileri daha yaşlı bireylerden prognoz açısından bir fark olmadığı düşünülmektedir (18).

5. Mesane tümörlerinin etyopatogenezi:

Mesane kanseri gelişiminde çevresel ve genetik faktörler rol oynamaktadır (3, 18).

Sigara içimi en önemli risk faktörüdür. Erkeklerdeki mesane kanserlerinin %50-66'sı kadınlardaki mesane kanserlerinin ise %25'inin sigaranın etkisiyle oluştuğuna inanılmaktadır (18). Genel popülasyona göre risk 2-4 kat artmaktadır (2, 15). Risk sigaranın miktarına ve kullanım süresine bağlı olarak artar. Sigaranın ihtiva ettiği aromatik aminler artmış riskten sorumlu tutulan en olası faktördür (12, 18). Yapılan bir çalışmada sigara alışkanlığı ile transizyonel epitelde nükleer atipi oluşumu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (19). Sigara içimi ile sadece ürotelyal karsinomda değil aynı zamanda adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomda da risk artımı söz konusudur (12).

Sigaradan sonra mesane kanserlerinin gelişiminde en sık risk faktörü endüstride kullanılan maddelerdir (2). Tüm mesane tümörlerinin yaklaşık %25'inden endüstriyel karsinojenler sorumlu tutulmaktadır (18). Bu maddelerden en önemlisi aromatik aminler; özellikle 2-naftilamine ve benzydindir. Özellikle boya, lastik, deri, alüminyum, petrokimya, tekstil sanayinde risk artımı söz konusudur (12, 15, 20).

Farklı çalışmalarda Schistosoma Haematobium enfeksiyonu ile mesane karsinomu arasındaki ilişki gösterilmiş, özellikle bu parazitin endemik olduğu Nil nehri boyunca, Mısır'da ve Afrika'nın bazı bölgelerinde artmış skuamöz hücreli karsinomun oranının yüksek olduğu izlenmiştir (12, 18). Bu parazitin yumurtaları mesane duvarına yerleşir ve granülamatöz bir inflamasyona neden olur. Ardından fibrozis ve kalsifikasyon ile birlikte skuamöz veya glandüler metaplazi meydana gelir. Metaplazi yanı sıra displazi ve bazı olgularda neoplazi oluşumuna neden olur (12, 21). Bu parazitin neden olduğu tümörlerin %75'i skuamöz hücreli karsinom, %6'sı adenokarsinom artakalanı ürotelyal yada indiferansiye karsinomdur (12).

Uzun süreli fenasetin içeren analjezik kullanımı ve kemoterapik ajanlardan siklofosamid kullanımı mesane kanseri riskini arttırmaktadır (3, 15). Yapılan birkaç çalışmada fenobarbital tedavisi alan hastalarda, özellikle sigara içenlerde mesane kanseri riskinin azaldığı gösterilmiştir (15, 22)

Bol miktarda sıvı alımı miksiyon sıklığını arttırarak karsinogen maddelerle mesane epiteli ile temasını azaltmasından dolayı mesane kanseri riskini azaltır. Aynı zamanda içme sularındaki klor ve arseniğin mesane kanserini arttırdığını öne süren yayınlar mevcuttur (15).

Mesane karsinogenezisinde önemli faktörlerden biride diyetdir. Özellikle antioksidan içeren meyve ve sebzelerden zengin diyetin mesane kanserini azalttığına inanılmaktadır (15). Armstrong ve Doll (23) yapmış olduğu bir çalışmada yağdan zengin diyetle mesane kanseri artmış insidansı arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Japonya'daki mesane kanserinin düşüklüğü yağdan fakir diyetle ilintili olabilir (2).

Kahve tüketimi ve yapay tatlandırıcıların mesane kanseri riskini arttırdığını destekleyen yayınlar olmakla birlikte bu konudaki veriler yetersiz ve tartışmalıdır (15, 2).

Bunların yanında aromatik aminleri detoksifiye eden N-asetiltransferaz enzimini kodlayan genlerdeki (NAT1, NAT2) genetik polimorfizmin Glutathione *S*-transferase M1 (GSTM1) enzimini kodlayan gendeki fonksiyonel allelin yokluğu mesane kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir (15).

Tablo 1'de mesane kanseri riskini arttıran ve azaltan faktörler özetlenmiştir (15).

Tablo 1: Mesane kanserinde koruyucu ve potansiyel risk faktörleri

Asıl faktörler	Olası Faktörler	Tartışmalı Faktörler
- Sigara	- Sıvı alımı*	-Yapay tatlandırıcılar
- Mesleki	- Diyet (antioksidan içeren, sebze ve meyveler)*	-Kahve
Aromatik amin üretimi	- İçme sularındaki karsinogenler (arsenik, klorasyon sonucu)	
Boya maddesi üretimi	- Üriner tract hastalıkları (İnfeksiyonlar, böbrek ve üriner tract taşları)	
Lastik sanayi		
Boyacılık		
Deri sanayi		
Alüminyum sanayi		
- Schistosoma haematobium	- Fenobarbital*	
- Fenasetin, Siklofosfamid	- Ailede mesane kanseri öyküsü	
	- Genetik polimorfizm (NAT1/NAT2, GSTM1*) (aromatik amin detoksifiye eden genler)	

*Koruyucu etki

Mesanenin ürotelyal karsinomlarında tümör progresyonuna yol açan bir seri genetik değişiklik izlenmektedir. Bu genetik değişiklikler esas olarak 2 ayrı kol

izlenmektedir. Bir kolda yüzeyel mesane tümörlerinin kromozom 9’da delesyon ve siklin D1 amplifikasyonu, artmış VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) ekspresyonuna sahip olduğu, diğer kolda ise invaziv mesane tümörlerinin p53 inaktivasyonu ve PDECGF (Trombosit Kökenli Endotelial Hücre Büyüme Faktörü) ekspresyonu artışı ile geliştiği dikkati çekmektedir. Non-invaziv mesane tümörlerinde p53 inaktivasyonunun invaziv paterne geçişe neden olduğu görülmektedir (24, 25).

6. Mesane tümörlerinin sınıflandırılması:

Malign mesane tümörlerinin yaklaşık %90’ını ürotelyal karsinomlar oluşturur. Geri kalanın büyük bir kısmını diğer karsinomlar oluştururken küçük bir bölümünü sarkomlar ve diğer tümörler meydana getirir. Tablo 2’de ürotelyumda görülen karsinom tipleri listelenmiştir ancak bu liste patoloğların tanımladığı ilave varyantlarla uzayabilir (2).

Tablo 2: Ürotelyal karsinomların sınıflandırılması (2).

Ürotelyal (transizyonel hücreli) karsinom
Miks epitelyal özellikli ürotelyal karsinom
Skumöz hücreli karsinom
Verrüköz karsinom
Adenokarsinom
Enterik tip
Berrak hücreli (mezonefrik) tip
Taşlı yüzük hücreli tip
Küçük hücreli-nöroendokrin karsinom
Sarkomatoid karsinom
Karsinosarkom
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
Ürotelyal karsinom “nested” varyant
Mikropapiller karsinom
Mikrokistik karsinom

Skumöz hücreli karsinom: Ürotelyal neoplazilerin % 5-7 sini oluşturur ve erkeklerde 4 kat daha sıktır (2, 12). Olguların büyük kısmında komşu ürotelyumda skuamöz metaplazi odakları gözlenir ve bu olgularda da kronik inflamasyonu destekleyen schistosomiasis, taş, ekstrofi sistemik kemoterapi, siklofosamid veya uzun süreli kronik enfeksiyon öyküsü tespit edilir (2, 3). Schistosomiazise (bilharzial) bağlı oluşan skuamöz hücreli karsinomlar ile etyolojisinde bu paraziti bulunmadığı olgular (nonbilharzial) arasında epidemiyolojik ve prognostik farklılıklar bulunur. Bilharzial olanların prognozu daha iyidir ve erkeklerde kadınlara oranla beş kat daha sık görülür,

nonbilharzial olanların prognozu daha kötü olup erkeklerde kadınlara oranla hafif bir fazlalık söz konusudur (27). Skuamöz karsinomlar genellikle sesil, ülseröz ve infiltratif karakterde kitleler oluştururlar. Histolojik görünimleri diğer organlarda görülenler ile benzer özellik gösterir. Skuamöz hücreli karsinom tanısı sadece yaygın keratinizasyon gösteren tümörler için kullanılmalıdır. Bunun dışında kalan olgular için “skuamöz diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom” tanımlaması daha doğrudur. Keratin incilerinin varlığı, intersellüler köprüleşmeler, keratotik hücre debrisleri gibi bulgular tanıda önemlidir. Hücreler asidofilik veya amfofilik polihedral şekilli sitoplazmaya sahiptirler ve düzensiz dağılımlı kaba kromatine sahiptirler. Verrüköz varyant dışında, mesane skuamöz karsinomlarının büyük kısmı tanı konduğunda orta derecede veya az diferansiye karakterde, derin invazyon gösteren tümörler şeklinde karşımıza çıkar (2, 3, 26, 27).

Verrüköz Karsinom: Skuamöz hücreli karsinomun sıklıkla ağız boşluğu, anüs ve genital bölgelerde görülen nadir bir varyantıdır. Klinik olarak çok sakin seyreden, düşük dereceli tümörlerdir ancak invazyon ve ölüme de yol açabilirler. Rapor edilen birçok olgu schistosomiasis veya condiloma accuminatum ile ilişkili bulunmuştur (2).

Adenokarsinom: Mesane adenokarsinomları orijinine göre 3 kategoriye ayrılır: Primer, urakal ve metastatik (28).

Primer adenokarsinomlar malign mesane tümörlerinin %2,5’undan daha az bir kısmını oluştururlar. Tanımlama gereği hemen tamamı glandüler epitelden oluşmalıdır. Ürotelyumdaki glandüler metaplazi odaklarından gelişir ve tümöre komşu alanlarda sistitis glandularis veya intestinal metaplazi alanları izlenebilir. Mesane ekstrofisine eşlik eden karsinomların %90’ı ve şistozomiazis zemininde gelişen karsinomların önemli bir kısmını (%5-11) meydana getirir. Yine enterosistoplasti alanlarında sık görülür (2, 28). Klasik ürotelyal karsinomlar multipl olma eğilimine karşılık adenokarsinomların yaklaşık 2/3’i tek, soliter kitle tarzında karşımıza çıkmasıdır. Makroskobik görünimleri papiller, nodüler, düz ülser olabilir. Mikroskobik olarak önemli bir kısmı kolonik tip bez epitelden meydana gelir ve yaygın ekstrasellüler müsin varlığı dikkati çeker. Ancak bazı tümörler ileri derecede sellüler, az diferansiyedirler ve ekstrasellüler müsin içermezler. Tanı konduğunda büyük kısmı ileri evre tümörler olduğundan klinik seyir ağırdır, ancak evreler dikkate alınarak yapılan çalışmalarda prognozları klasik ürotelyal karsinomlarla benzerlik gösterir. Ayırıcı tanıda ilk olarak metastatik tümörler akla gelmelidir. Özellikle rektum, prostat, appendiks ve

endometrium adenokarsinomları mesaneyi tutarak primer mesane adenokarsinomlarını taklit edebilir. Klinik olarak başka bölgelerden yayılım olasılığı ekarte edildiği takdirde primer mesane adenokarsinomu olarak düşünülmelidir (2).

Mesanenin taşlı yüzük hücreli karsinomu adenokarsinomun nadir görülen bir varyantıdır. Müsinöz adenokarsinomlarda da taşlı yüzük hücreleri görülebilir ancak taşlı yüzük hücreli karsinom tanısı için abondan ekstrasellüler müsin olmaksızın tüm lezyonun taşlı yüzük hücrelerinden yada intrasitoplazmik müsin içeren az diferansiye hücrelerden oluşması gerekmektedir. Tümör hücreleri duvar içinde diffüz bir infiltrasyon paterni göstererek mesanenin midede görülen linitis plastica benzeri bir görünüm kazanmasına yol açarlar. Tümör dokusu sıklıkla çevre yumuşak dokuları da infiltre ettiğinden cerrahi rezeksiyon olanaksız olabilir (2).

Mesanenin berrak hücreli adenokarsinomları (BHK) nadir görülen bir varyant olup küboidal tümör hücrelerinin duktus veya tubul benzeri yapılar meydana getirmesiyle karakterizedir ve bu görünimleri ile böbreğin adenokarsinomlarına benzerler. Önceleri bu tümörün trigondaki mezonefrik artıklardan geliştiği düşünülmekteydi ancak son zamanlarda yüzey epitelinin metaplazisi yada müllerian orijinli tümörler olarak değerlendirilmektedir. Kadınlarda daha sık görülür (2). Kadın genital sisteminin müllerian kökenli BHK'unkine histolojik benzerliğinden dolayı bu tümörler için BHK terimi kullanılmaktadır. Makroskopik olarak solid veya papiller kitleler şeklinde görülür ve genellikle mesane trigonu veya posterior duvar yerleşimlidir. Mikroskopik olarak tümör solid, mikroglandüler, papiller ve tubulokistik morfolojide, belirgin atipi ve mitoz gösteren glikojenden zengin bol berrak sitoplazmalı hücrelerden flat yada hobnail özellik gösteren hücrelere kadar değişen özellik gösterir. Nefrojenik adenomdan ayırt edilmelidir. Ayırıcı tanıda yüksek mitoz, belirgin atipi, hücre sıralanma artışı ve PAS (+) liği önemlidir. Metastatik renal hücreli karsinomlar endokrin benzeri damarlanma yapısı ve müsin içeriği bulunmaması ile BHK'lardan ayrılır (2, 26).

Urakal karsinom: Urakus kalıntılarından gelişen çoğunluğunu adenokarsinomların oluşturduğu malign epitelyal tümörlerdir. Daha çok mesane üst (kubbe) ve ön duvarında yerleşir ve umblikusa uzanabilir. Genellikle muskularis propria veya daha derinde yerleşirler Urakal adenokarsinomlar, müsinöz, enterik, taşlı yüzük hücreli, mikst ve sınıflandırılmayan (NOS) olarak alt gruplara ayrılmaktadır (2, 26).

Küçük hücreli (nöroendokrin karsinom): Bu tümörler histolojik olarak akciğerin küçük hücreli karsinomlarına benzerler. Tek başına yada insitu veya invaziv

ütötelyal karsinom, adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, sarkomatoid karsinomlarla kombine halde görülebirlirler. Mikroskobik olarak hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı küçük hücrelerden meydana gelirler ve esas olarak solid kitleler meydana getirirler. Rozet formasyonu oluşturabilirler. İmmunohistokimyasal olarak NSE, kromogranin ve synaptofizinle reaksiyon gösterirler. Karsinoid tümör ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom çok nadirde olsa mesanede görülebirlir (2, 3).

İndiferansiye karsinom: Az diferansiye olup diğler karsinom kategorileri içine girmeyen karsinomlar bu gruba girer (26).

Mesanenin diğler malign tümörleri: Embriyonel rhabdomyosarkom (özellikle botryoid subtipi) çocuklarda en sık görülen malign mezenkimal mesane tümörüdür. Sıklıkla Trigon ve mesane boynuna yerleşir. Gross olarak polipoid şekilli miksoid bir görünüme sahiptir. Mikroskobik olarak miksoid bir stroma içinde küçük malign hücreler görülür ve karakteristik olarak epitelyumun altında gruplar oluştururlar (3, 26).

Erişkinlerde en sık görülen malign mezenkimal tümör leiomyosarkomlardır. Ayrıca rhabdomyosarkom, rhabdoid tümör, malign fibröz histiositom, osteosarkom, yumuşak doku tipi berrak hücreli sarkom, GIST-tip tümörler ve malign mezenkimom mesanede tanımlanan malign mezenkimal tümörlerdir (3).

Bunların dışında malign melanom, primitif nöroektodermal tümör, malign lenfomalar görülebirlir ayrıca mesanede yolk sac tümörü bir yaşındaki bir olguda tanımlanmıştır (3, 29).

Mesanenin en sık metastatik tümörleri meme karsinomları ve malign melanomdur. Bunların dışında akciğler, böbrek, mide, pankreas ve over kaynaklı metastazlarda olabilir (3).

7. Ürotelyal Karsinom

Mesane tümörlerinin %98'i epitel orijinlidir ve bunların %90'ı ürotelyal karsinomdur. Ürotelyal karsinomlar klinik olarak yüzeyel ve derin olmak üzere iki kategoriye ayrılarak incelenmiştirlerdir. Yüzeyel tümörler yaklaşık %75'ini oluşturur (2, 12).

Klinik özellikler: En sık görülen semptom gross veya mikroskobik hematüridir. %80-90 hastada bu bulgu saptanır. İleri yaştaki özellikle erkek hastalardaki ağrısız hematüri öncelikle mesane tümörünü düşündürmelidir. Mesane boynu yerleşimli veya çok yer kaplayan tümörlerde dizüri, sık idrar yapma ve idrar kaçırma gibi irritatif şikayetler bulunabilir. Bu şikayetler karsinoma insituda da görülebirlir. Üreter orifisleri

tutulmuşsa hidronefroz ve hidroüreter meydana gelebilir. Nadiren olgular daha önce fark edilmeyen mesane tümörünün uzak metastazları ile başvurabilirler (18, 24, 26)

Tanı yöntemleri: Mesane tümör şüphesi ile gelen hastaya ilk yapılan rutin tetkik intravenöz pyelografi (IVP)'dir. Özellikle üst üriner sistem tutulumlarında ultrasonografide klinisyenler tarafından tercih edilen bir yöntemdir. İVP'den sonra uygulanan sistoskopi işlemi en önemli tanı yöntemidir ve klinisyenin tümörün lokalizasyonunu, büyüklüğünü ve şeklini tanımlamasını sağlar. Mesane tümörünün evrelemesinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri önemlidir. Evrelemedeki doğruluk oranı BT için yaklaşık olarak %75 iken bu oran MR için %85'tir (18, 24).

Sistoskopide belirlenen lezyonlarda tanı için ve mesane kanserli hastalarda karsinoma insitu alanlarının saptanması amacıyla biyopsi yapılır. İdeal olanı biyopsinin alttaki kas tabakasını da içermesidir. Esas tümöre ek olarak biyopsi komşu normal mukozayı da içermeli ve her bir üreteral orifisin laterali ile üst posterior duvardan da biyopsi alınmalıdır (3, 26)

İdrar sitolojisi 1945'den beri mesane tümörlerinin tanısında kullanılan yöntemdir. Genel olarak bir çok çalışma gözden geçirildiğinde %35-40 arasında değişen sensitivite oranları, buna karşın %90-95 arasında değişen spesifite oranları verilmektedir. Pozitif sitoloji, sistoskopi normal olarak saptansa bile ürotelyal karsinomu oldukça yüksek oranda belirler. Wiener ve ark. (31), GI tümörlerde %17, GII tümörlerde %61 ve GIII tümörlerde %90 sensitivite oranları saptamışlardır ve sitolojinin düşük grade'li mesane tümörlerini belirlemede yetersiz olduğunu vurgulamışlardır ayrıca mesane yıkama ve miksiyon sitolojilerinin sensitiviteeleri arasında fark olmadığını belirtmişlerdir (30).

Son yıllarda mesane tümörlerinin tanı ve takibinde kullanılan çok sayıda tümör belirleyicisi mevcuttur. Günümüzde şu ana dek FDA (Food and Drug Administration) tarafından, mesane tümörlerinin tanı ve takibinde sistoskopiye yardımcı olarak kullanılabilecek beş teste onay verilmiştir. Bunlar; BTA (Mesane Tümör Antijeni) Stat Test, BTA Trak Test, NMP22 (Nükleer Matriks Protein 22), FDP (Fibrinojen Yıkım Ürünleri) ve İmmunocyst testleridir. Bunların dışında araştırma aşamasında olan tümör belirleyicileri; Telomeraz Testi, Hyalüronik Asit ve Hyaluronidaz, Sitokeratinler, Kadherin-E, VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) dir. İdeal tümör belirleyicisi; hızlı sonuç veren, ucuz, noninvaziv, kişi bağımsız ve yüksek doğruluk, duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalıdır. Tümör belirleyicileri; yüksek riskli

popölasyonlarda tarama, hematüri ve irritatif semptomları olan olgularda tanı ve mesane tümörü tedavi edilen olgularda ise izlem amacıyla kullanılabilir (30).

Lokalizasyon: Üretelyal karsinomlar mesanenin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Stephenson ve ark. (32) yaklaşık 1000 olguluk serisinde tümör lokalizasyonları Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Mesanenin çeşitli bölgelerindeki tümör görülme oranları (32)

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

Ayrıca divertikül içinde hatta liyofilize dura yaması üzerindeki rejenere ürotelyumda veya gastrositoplastiden sonra gastrik artıklar üzerinde ürotelyal tümörler rapor edilmiştir (3).

Mesane tabanındaki tümörler daha erken yaşlarda tanınırken mesane tavanı ve anterior duvardakiler daha ileri yaşlarda ortaya çıkarlar. Bu durum mesane tabanındaki tümörlerin semptom verme özelliği ile de bağlantılı olabilir. Mesane tavanındaki tümörler genellikle yüksek dereceli, sesil tümörlerdir ve daha kötü prognoza sahiptirler. Mesane boynu tümörleri tavandakilerden sonra ikinci sıklıkta sesil olma eğilimi gösteren tümörlerdir ve kötü prognoz gösterirler. Lokalizasyonları nedeniyle tümör derecesi yüksek olanlarda prognoz kötü, derecesi düşük olanlarda prognoz daha iyidir. Mesane boynuna yerleşen tümörler bu genelleme dışındadır ve bunun nedeni olarak lenfatik drenaj gibi bu bölgeye ait anatomik farklılıklar ileri sürülmektedir. Mesane boynu en kötü prognoza sahip tümör grubunu oluştururken üreterik orifis, lateral ve posterior duvarda yerleşenler en iyi prognoza sahip tümörlerdir. Tablo 4’te yüksek dereceli tümörlerin mesanedeki lokalizasyon oranları gösterilmiştir (32)

Tablo 4: Tümör yerleşimi ile yüksek tümör derecesi arasındaki ilişki (32).

Lokalizasyon	Yüksek dereceli tümör (%)
Tüm alanlar	32
Tavan	57
Trigon	37
Mesane boynu	34
Anterior duvar	32
Posterior duvar	32
Lateral duvar	28
Üreter orifisleri	21

Makroskopik özellikler: İnfiltratif karsinomlar makroskopik olarak papiller, solid, nodüler, ülseratif görünümde olabilirler. Papiller lezyonların çapı 1cm in altında olabildiği gibi 5 cm üzerinde kitlelerde oluşturabilirler. Tümörlerin çoğu multifokaldır ve çıkarıldıktan sonra tekrarlarlar. Çevre mukoza normal veya eritematöz olup bazen karsinoma insitu alanları içerir. Çoğu sistektomi materyalinde daha önceki transüretal rezeksiyon nedeniyle ülseratif görünüm içerir, bazı olgularda rezidüel tümör çok küçük olabilir veya tümör saptanamayabilir (3, 21, 26).

Mikroskopik özellikler: Büyüme paterni ekzofitik yada endofitik veya ikisinin kombinasyonu ekinde olabilir. Ekzofitik olduğu zaman santral bir kora sahip papiller görünümde yada solid (nodüler) görünümde olurlar. Endofitik büyüme paternine sahip olduklarında özellikle iyi diferansiye tümörlerde L. propriada yuvalanmalar oluşturarak yanlışlıkla Von brunn adaları veya sistitis glandularis yada sistika tanısı verilebilir. Karsinom hücrelerinin çevresinde retraksiyon artefaktları sıklıkla bulunur ve vasküler invazyonla karışabilir (3).

Ürotelyal karsinomda stromal invazyon L. propria ve muskuler tabaka olmak üzere iki aşamalı izlenir. Özellikle musküler invazyonun değerlendirilmesi tedavi ve prognozu etkilediği için büyük öneme sahiptir (3). Jimenez ve ark. (33) tümör invazyonunun yapısal patern özelliklerine bakılarak nodüler , trabeküler ve infiltratif patern tanımlanmış bu paternlerin prognostik önemi incelenmiştir. Bu çalışmaya göre infiltratif patern diğer iki paternle karşılaştırıldığında düşük yaşam oranı ile ilişkilidir ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (33).

Bazen ürotelyal tümörde ve alttaki stromada lenfositik infiltrasyon olabilir. Nadiren bu lenfositik infiltrasyon epitelyal komponenti belirsizleştirerek malign lenfomayı taklit edebilir. Diğer bir durum özellikle skuamöz özellikli tümörlerde izlenen yoğun eozinofil infiltrasyonudur (3)

Histolojik varyantlar: Ürotelyal karsinomların birkaç sitoarşitektüral varyantı vardır. En sık görülen varyantlar skuamöz ve glandüler varyanttır (1, 3)

Skuamöz diferansiyasyon %20 oranında görülür ve tümör derecesi ve evresi ile paralellik gösterir. Lamphamm ve ark. (34) skuamöz diferansiyasyonu olan olgularda radyasyon tedavisine ve sistemik kemoterapiye yanıtın az olduğunu bu yüzden skuamöz diferansiyasyonun prognozu etkilediğini öne sürmüşlerdir. Ürotelyal karsinomda skuamöz diferansiyasyon dikkatlice araştırılmalı ve patoloji raporlarında diğer kriterlerle birlikte yazılması gerekmektedir (35)

Glandüler diferansiyasyon mesane ürotelyal karsinomlarının yaklaşık %6'sında bulunur. Tipik ürotelyal karsinomlarda sitoplazmik müsin içeren hücreler bulunur bunlar glandüler diferansiyasyonu göstermez. Davranışları aynı derecedeki klasik karsinomlar gibidir. Tübüler veya enterik glandlar müsin sekresyonu ile birlikte. Taşlı yüzük hücreleri ile birlikte mukus içinde yüzen hücre ile karakterize kolloid ve müsinöz paternler olabilir (2, 26, 38).

Sarkomatoid varyant (Sarkomatoid karsinom) miks epitelyal ve Sarkomatoid paterne sahip tümörlerdir. Bu tümörlerin isimlendirilmesi konusunda değişik görüşler vardır. Sarkomatoid karsinom, iğsi hücreli ve dev hücreli karsinom, karsinosarkom ve malign mezodermal miks tümör gibi farklı tanımlamalar kullanılmıştır. Bu tümörler epitelyal komponent olarak değişik derecelerde ürotelyal, skuamöz veya glandüler komponentlerinden oluşur. Mezenkimal komponent sıklıkla indiferansiye iğsi hücreli neoplazmadır. En yaygın heterelog komponent osteosarkom olup kondrosarkom, rhabdomyosarkom, leiomyosarkom, liposarkom, anjiosarkom, multipl heterelog tümörlerden oluşur (2, 26, 38)

Ürotelyal karsinomun 'nested' varyantı nadir fakat sistitis sistika, sistitis glandularis, nefrojenik metaplazi ve inverted papillom gibi lezyonlarla karıştırılabileceği için önemlidir. Yüzeyel ve derin kısımlarda farklı patern gösteren bir tümör grubudur. Yüzeyel kısımlarda uniform yapıda tümör hücrelerinin oluşturduğu, bazen tübül formasyonları içerebilen yuvalanmalar gözlenirken derin kısımlarda gelindiğinde

belirgin sitolojik atipinin eşlik ettiği infiltratif patern oluşturur. Kas invazyonu gelişimi sıktır ve klinik olarak agresif seyreden tümörlerdir (2, 26).

Mikropapiller varyant ürotelyal karsinomların nadir görülen yüksek dereceli ve tanı konulduğunda yüksek evreli tümörlerdir. Tümörün yüzeyel ve invaziv alanları farklı yapısal özellikler gösterir. Yüzeyel kısımlarda fibrovasküler bir sap içermeyen filiform uzantılar şeklinde mikropapiller patern izlenirken, invaziv ve metastatik odaklarda küçük hücre yuvalanmaları dikkati çeker. Tümör hücreleri vasküler invazyonu andıran laküner boşluklar içinde gözlenir. Metastatik mikropapiller karsinom morfolojik olarak over, meme ve akciğerin metastatik karsinomuna benzer (26, 37).

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom nadir bir varyant olup ürotelyal karsinoma eşlik eden yoğun lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Histolojik olarak nazofarinks lenfoepitelyomasına benzerler. Tümör hücreleri geniş veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü, dar sitoplazmalı sık mitoz içeren indifferansiye epitel hücrelerinden meydana gelir. Lenfoepitelyoma benzeri karsinom mesane dışında timus, tükürük glandları, serviks, akciğerler, mide ve deride rapor edilmiştir. Mesanede şuna kadar 40 olgu tanımlanmıştır. Lenfomalar ile karışabilir ayırıcı tanı için immünohistokimyasal çalışma gereklidir (2, 36).

Bunların dışında plazmositoid varyant, mikrokistik varyant, inverted varyant, berrak hücreli varyant, lipid hücreli varyant, diskoheziv varyant, pajetoid varyant, osteoklastik varyant, trofoblastik diferansiyasyon gösteren, berrak hücre değişikliği gösteren ürotelyal karsinom gibi nadir varyantlar literatürde bildirilmiştir (26, 38, 39, 40, 41).

Histokimyasal ve immünohistokimyasal özellikler: İmmünohistokimyasal olarak ürotelyal karsinomlar farklı keratin tipleri ile belirlenir. Sitokeratin (CK) 20 özellikle yüksek dereceli tümörlerde ve özellikle metastatik odaklarda güçlü pozitif boyanma gösterir. CK8 ve CK18'in tümör hücreleri ve stroma arasında artmış salınımı bulunur. Trombomodulin ve Üroplakin III ürotelyal karsinom tanısında yardımcı iki yeni markırdır. Bunlardan ilki sensitivitesi yüksek ancak spesivitesi düşüktür.(çoğu skuamöz hücreli karsinom ve mezotelyomayı boyaması gibi). Üroplakin III ise yüksek derecede bir spesifite gösterir ancak bir dereceye kadar sensitifdir. Bu tümörlerde sıklıkla salınan diğer markırlar CEA ve katepsin B (özellikle yüksek dereceli tümörlerde), CA19-9, CD15 (Leu-M1), survivin ve androjen reseptörleridir. Yüksek dereceli bir tümörün prostatik karsinomla ayırıcı tanısında yardımcı

immünohistokimyasal panel; CK34-B-12, CK7, p53, PSA, PSAP ve Leu7 dir. Bunlardan ilk üçü ürotelyal karsinomla son üçü ise prostatik karsinomla olası boyanma gösterir. Bazı tümörlerin özellikle pleomorfik alanları hCG, hPL ve SP-1 ile immünoreaktivite gösterir. ABO kan grubu antijenlerinin kaybı çok yaygındır ve özellikle yüksek dereceli mikroskobik özelliğe sahip olanlarda görülür. Bazal lamina komponentini boyayan laminin erken stromal invazyonların değerlendirilmesinde kullanılabilir (3)

8. Ürotelyal tümörlerin derecelendirilmesi:

Bugüne kadar papiller ürotelyal neoplazilerin derecelendirilmesi ile ilgili çok sayıda öneri getirilmiştir. Diğer tümörlerde olduğu gibi mesane tümörlerinin derecelendirilmesi de nisbeten subjektif kriterlere dayanmaktadır ve patologlar arası ve aynı patologun aynı tümörü farklı derecelendirmesi söz konusu olabilmektedir. Tekrarlanabilirlik derecelendirme sistemleri arasında da farklılık gösterebilmektedir (4, 42).

İlk olarak 1920’li yıllarda Broders (43) sınıflaması indifferansiye tümörün oranına göre yapılmıştır (4).

1940 yılında Ash (44) tarafından dörtlü derecelendirme sistemi önerilmiş ve lokal rekürrens ve mikroskobik paternin klinik davranışa daima uymamasından dolayı papillom gibi çok iyi diferansiye papiller tümörleri dahi karsinom olarak sınıflamayı önermiştir.

1950’lerde Frankson (45) tümörleri invazyon özelliğine göre sınıflamıştır (4).

1960 yılında Mostofi (46) iyi diferansiye papiller tümörleri papillom olarak değerlendirmiş ve bunun dışındaki tümörleri kapsayan üçlü derecelendirme sistemi önermiştir. Bu sistem daha sonra “American Bladder Tumor Registry” tarafından kabul edilmiştir (47)

1965 yılında Bergvist ve ark. (48) benign ve malign arasında kesin ayırmadan kaçarak ürotelyal tümör şeklinde sellüler atipinin derecesine göre derece 0, 1, 2, 3 ve 4 diye ayırmışlardır (47)

1973 yılında WHO mesane ürotelyal karsinomları sellüler anaplaziye göre 3 derecede değerlendirmiştir (4, 49). Bu sisteme göre:

Derece 1: Ürotelyum altıdan fazla sıralıdır. Nukleusta hafif büyüme, yapısal patern normal yada minimal düzensizlik görülür. Mitoz nadir yada yoktur (42).

Derece 2: Nükleer pleomorfizm derece 1 tümörden daha belirgindir. Nükleer kromatin dağılımında kabalaşma ve polaritede minimal kayıp görülür (42).

Derece 3: Sellülaritede artış ve nükleer kalabalıklaşma belirgindir. Nükleer polarite bozulmuş, belirgin pleomorfizm ve yüksek mitotik aktivite görülür (42).

Mesane tümörlerinin histolojik grade'lemesinde en yaygın olarak kullanılan sistem 1973'te önerilen WHO sistemidir. Bu sistemin tanı kriterlerinin net olmadığı, değerlendirmede belirgin intra ve interobserver farklılık gösterdiği belirtilmektedir (4, 6, 42, 50). Sisteminin grade'leri belirleyen kriterlerinin net olmadığı ve bu sistemde grade 1 ürotelyal karsinom olarak değerlendirilen olguların %5'den azının progresyon gösterdiği, benign seyirli olduğu bu nedenle karsinom olarak adlandırılmaması gerektiği belirtilmiştir (4, 42). Ayrıca bu sistemde temel sorunlardan biride farklı dereceler arası net olmayan kriterlerdir. Bu yüzden grade 2 tümörlerin insidansı %13 ile %69 arasında değişim göstermektedir (42). Bu durum derece 1 ve derece 2 ile derece 2 ve derece 3 arasında olgu birikimine yol açmıştır. Bu sebeplerden dolayı WHO 1973 derecelendirme sisteminin terk edilmesi gerektiği belirtilmektedir (4).

1986 yılında Malmstrom ve ark. (51) Bergvist ve ark. (48)'nın derecelendirme sistemini modifiye ederek yapısal patern özelliklerine göre yeni bir derecelendirme sistemi önermişler ve derece 1, 2a, 2b, 3 olarak ayırmışlardır (4)

Tablo 5: Farklı derecelendirme sistemlerinin karşılaştırılması

1973 WHO ⁽⁴⁹⁾	1940 ASH ⁽⁴⁴⁾	1965 BERGKVİST ⁽⁴⁸⁾	1986 MALMSTROM ⁽⁵¹⁾
Papillom	THK D1	THK D0 THK D1	Papillom
THK D1	THK D2	THK D2	THK D1-2a
THK D2	THK D3	THK D3	THK D2b
THK D3	THK D4	THK D4	THK D3

THK: Transizyonel hücreli karsinom, D: Derece

10. Ürotelyal Neoplazmların WHO/ISUP 1998 klasifikasyon sistemine göre sınıflandırılması

1998 yılında, “The Bladder Consensus Conference Committee” patoloğlar, üroloğlar, onkoloğlar tarafından efektif olarak kullanılabilecek mesane neoplazileri için evrensel olarak kabul edilebilir ortak bir terminoloji geliştirmek amacı ile “The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology Consensus Classification” (WHO/ISUP 1998) adı altında yeni bir sınıflama önermişlerdir (5, 52).

Tablo 6: Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 sınıflaması (5, 52).

Normal
Normal*
Hiperplazi
Flat (düz)
Papiller
Atipili flat lezyonlar
Reaktif (enflamatuar) atipi
Anlamı bilinmeyen atipi
Displazi (Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi)
Karsinoma in situ (Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi)**
Papiller neoplaziler
Papillom
İnverted papillom
Düşük malignite potansiyelli papiller neoplazi
Papiller karsinom, düşük dereceli
Papiller karsinom, yüksek dereceli
İnvaziv neoplaziler
Lamina propria invazyonu
Muskularis propria invazyonu

* Önceden hafif displazi olarak tanımlanan olguları kapsayabilir.

** Şiddetli displazi olgularını da kapsar.

Normal ürotelyum: Bir çok patoloğ minimal dizilim bozukluğ gösteren ya da fiksasyon ve boyanma artefaktının yol açtığı hiperkromatik görünümlü nükleuslar dolayısıyla “hafif displazi” tanısını fazla kullanmaktadır. Üroloğlar sıklıkla “hafif displazi” tanısı verilen raporlar nedeniyle displazi tanısına duyarsızlaşabiliyorlar. Bu arada çok belirgin displazi raporlarını da göz ardı etme olasılığı artmaktadır. Komitede minimal düzensizlik gösteren benign sitolojili düz lezyonların hafif displazi olarak değil normal olarak yorumlanması gerektiğini görüşü kabul görmüştür (5)

Hiperplazi: Flat ürotelyal hiperplazi (FÜH) geçmişte ürotelyumun kalınlığının 7 tabakadan fazla olması şeklinde tanımlanırdı. Ancak ürotelyal hücreler düzenli olarak

sıralanmadığından pratikte bu yöntem yaygın değildir. Ayrıca tansansiyel kesitlerdeki artefakt nedeniyle ürotelyal hücre tabaka sayısında artmış bir görünüme sebep olabilir. FÜH sitolojik atipi olmaksızın mukozanın belirgin olarak kalınlaşmasıdır. FÜH tanısı, spesifik hücre sayısından ziyade belirgin kalınlığın olmasını gerektirir. Bu lezyon düşük dereceli papiller ürotelyal neoplazilere (DDPÜN) komşu olabilir, fakat premalign potansiyeli olduğunu gösteren veri yoktur (5)

Papiller ürotelyal hiperplazi (PÜH) sıklıkla asemptomatik olup genellikle papiller ürotelyal neoplazmların (PÜN) rutin takip sistoskopilerinde saptanır. PÜH, atipi olmaksızın değişen kalınlıklarda ve hafif bir ondülasyon gösteren ürotelyum ile karakterizedir. Lezyonun tabanında sıklıkla bir yada birkaç adet dilate kapillerler bulunur ancak bu lezyonların belirgin bir fibrovasküler çatısı yoktur. PÜH ile PÜN arasındaki ilişki tartışmalı olsa da PÜH'nin daha önceden ya da varolan PÜN birlikteliği bu ilişkiyi düşündürmektedir. PÜH tanısı alan hastada papiller tümör gelişme riski için gerekli değildir ancak takibi önerilmektedir. Bununla beraber papiller ürotelyal tümör öyküsü olan hastalarda bu lezyon sıklıkla tümörün nüks riskinin artışı ile ilişkili olabilir (5)

Atipili flat lezyonlar:

Reaktif (inflamatuar) atipi: Reaktif atipi akut veya kronik olarak inflamatuvar ürotelyumda meydana gelen nükleer anormallikleri içerir. Nükleuslar uniform olarak büyümüş veziküle görünümde olup santral yerleşimli nükleol içerirler. Mitoz artmış olabilir ancak bazalde ve orta düzeylerde bulunur ancak atipik mitoz görülmez. Yapısal olarak polarite korunmuştur. Taş, kataterizasyon ya da tedavi öyküsü sıklıkla vardır. Nükleer hiperkromazi, pleomorfizm ve düzensiz kromatin paterni olmadıkça lezyon neoplastik olarak düşünülmemelidir. Reaktif ürotelyum dökülebilir. Bu durumda sadece rezidüel tabakadaki bazal hücre artıkları bulunur ancak bu hücrelerde hiperkromazi ve büyüme yoktur, nükleer membran düzensizliği göstermezler (5, 53)

Anlamı bilinmeyen atipi: Bazı olgularda reaktif ve inflamatuvar atipi ayrımı yapmak zordur. Yüksek derecede pleomorfizm ve/veya hiperkromazi olabilir. Bu olgular anlamı bilinmeyen atipi olarak belirtilirse olgu daha sıkı takip edilebilir ve inflamasyon geriledikten sonra tekrar değerlendirilebilir (5)

Displazi (düşük dereceli intraepitelyal neoplazi): Displastik epitel preneoplastik olduğu düşünülen yapısal ve sitolojik özellikler taşır ancak ürotelyal karsinoma insitu (KİS) tanısı için yeterli kriterleri içermez. Araştırmacılar arası

tekrarlanabilirlik sorunları, uniform bir tanımlamanın olmaması, sıklıkla orta dereceli ve şiddetli displaziye kombine eden çelişkili literatür raporları gibi problemlerden dolayı mesane displazisinin doğal seyri anlaşılamamıştır. Bununla birlikte displazinin en azından bazı olgularda invaziv karsinom prekürsörü olabileceğini gösteren bulgular vardır. Displastik lezyonlar tipik olarak ürotelyal neoplazili hastalarda sık olup olmayanlarda seyrek görülür. Morfolojik ve genetik olarak displazi ve KİS belirli özellikler paylaşır. Mesane tümürlü hastalarda komşu mukozada displazi varlığı yüksek rekürrens ve progresyonla ilişkilidir (5).

Displazi inflamasyon olmadan ya da inflamasyon miktarı ile oransız olarak ürotelyumda görülen, belirgin ancak şiddetli olmayan nükleer anormalliklerle karakterizedir. Displazide mukozanın kalınlığı genellikle normaldir fakat artmış ya da azalmış olabilir. Nükleer atipi belirgindir ancak KİS tanısı alacak kadar şiddetli değildir. Polarite kaybı, nükleer atipi, sitoplazmik eozinofilide artış, nükleer membranda düzensizlik, nükleomegali, kromatin dağılımında düzensizlik bulunur. Nükleol genellikle belirgin değildir ve mitoz değişken olup genellikle üst kısımlarda görülmez. Lamina propriada genelde değişiklik görülmez ancak artmış inflamasyon ve/veya neovaskülarizasyon görülebilir. Primer displazi tanısı önceden ya da eşlik eden neoplazi yok ise dikkatlice konulmalıdır (53)

Karsinoma in situ (yüksek dereceli papiller intraepitelyal neoplazi): KİS bazı olgularda invaziv kanserin prekürsörü olan ürotelyumun flat lezyonlarıdır. Lezyon epitel kalınlığının tamamını ya da bir kısmını tutan, büyük düzensiz hiperkromatik nükleuslu hücrelerin bulunmasıyla karakterizedir. Mitozlar atipik olup genellikle ürotelyumun üst tabakalarında görülür (5). KİS tanısı için belirgin şiddetli sitolojik atipi gereklidir. Ürotelyum kalınlığı azalmış, normal hatta hiperplastik olabilir. Hücrelerde belirgin disorganizasyon ve buna eşlik eden polarite ve kohezyon kaybının bulunması karakteristiktir. Tümör hücreleri pleomorfik ve büyük olma eğiliminde ve bol eozinofilik sitoplazmalı olup kaba ve granüler bir kromatin yapısı gösterirler. Nükleol belirgin ve büyük olup genelde birden fazladır. Lamina propria genellikle hipervasküler ve inflame olup sistoskopi sırasında eritemli görülür (53).

Geçmişte KİS sıklıkla atlanır ve “orta displazi” olarak tanı alırdı. Çünkü şu kriterler tanımlanmamıştı. 1-Sitolojik atipi epitelin tüm kalınlığında bulunması gerekli değildir, pagetoid yayılım ve fragil olan epitelin spontan ya da biyopsi ile dökülmesiyle yüzeyde az sayıda hücre bulunabilir, 2-KİS hücrelerinin yüksek

nükleositoplazmik orana sahip olması gerekli değildir, 3-Şemsiye hücreleri KİS’da korunabilir ve 4-KİS içinde sitolojik atipi spektrumu olsa da bu lezyonlar alt sınıflara ayrılmamalıdır. Bu tanımlama ile KİS yüksek dereceli bir lezyon olduğu için dereceleme gereksizdir (5). Ek olarak KİS’nun çeşitli histolojik varyantları vardır (53)

Tablo 7: Karsinoma in situ’nun histolojik varyantları (53).

Büyük hücreli, pleomorfik
Büyük hücreli, non-pleomorfik
Küçük hücreli
Clinging
Normal ürotelyumun kanserizasyonu
Pagetoid
Undermining/Overriding

Büyük hücreli, pleomorfik tipte; hücreler bol eozinofilik sitoplazmalı ve belirgin nükleer pleomorfizm içerir (53).

Büyük hücreli non-pleomorfik tipte; hücreler bol eozinofilik sitoplazmalı ve hücreler rölatif olarak monoton görünümündedir. Pleomorfizm yoktur ancak hücrelerde belirgin high-grade sitolojik özellikler vardır (53).

Küçük hücreli KİS’da tipte nükleer özellikler büyük hücreli non-pleomorfik tipe benzer ancak sitoplazma çok dardır. Belirgin bir sitoplazmanın olmamasından dolayı hücreler küçük görülür, nükleus büyük ve belirgin kromatin anormallikleri gösterir (53).

Clinging KİS’da; KİS’nun morfolojik kriterlerini gösteren sıklıkla tek sıralı rezidüel ürotelyal hücrelerin varlığı ile karakterizedir (53).

Ürotelyumun kanserizasyonu; iki patern olarak görülür. İlki pagetoid büyüme paternidir; neoplastik, reaktif ya da normal ürotelyum içinde tek ya da kümeler oluşturan hücrelerin varlığı ile karakterlidir. İkincisinde herhangi bir paterndeki KİS’nun normal görünümlü ürotelyumun herhangi bir yerinde diffüz yayılımı söz konusudur (53).

Papiller ürotelyal neoplaziler:

Ürotelyal papillom: Büyük kısmı ekzofitik gelişim gösteren, fibrovasküler bir sap etrafında papiller büyüme gösteren normal kalınlık ve sitolojideki ürotelyuma sahip oluşumlardır. Hücre tabaka sayısını saymaya gerek yoktur. Papillomlar genellikle küçük çaplı, tek lezyonlar şeklinde karşımıza çıkan daha çok genç yaş grubunda ortaya

çıkan, nadir tümörlerdir (5). Cheng ve ark. (54)'nın yaptığı bir çalışmada 70 yıllık bir dönemde sadece 52 olgu saptanmıştır. Bu olgulardan 4'ünde nüks, 1'inde ise LMP-PUN gelişmiştir.

Inverted papillom: Ürotelyal trakt boyunca herhangi bir yerde ortaya çıkabilen ve ürotelyal karsinomla karıştırılabilen nadir lezyonlardır. Sistoskopik olarak polipoid sesil veya pedinküllü görünümde olabilir. Mikroskopik olarak transizyonel epitel lamina propriada kordlar ve yuvalanmalar oluşturmuştur (2). Tamamen eksize edildikleri takdirde nüks riski çok düşük olan benign tümörlerdir. Ekzofitik ürotelyal papillom veya ürotelyal karsinomlar ile birlikte olabilir veya sonradan ürotelyal karsinom ortaya çıkabilir (5)

Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPPUN): Minimal nükleer atipi ve minimal yapısal anormallikle karakterize papillalarda düzgün hücre sıraları olan papiller bir lezyondur. Papillomdan en büyük farkı ürotelyum daha kalındır ve/veya nükleuslar belirgin genişlemiştir. Mitotik figürler nadirdir ve genellikle bazal tabakada sınırlıdır. Nadir olgular dışında bu lezyon invazyon veya metastaz göstermez. Bununla birlikte klinik olarak önemli bir lezyondur çünkü bu lezyonlarda rekürrens veya yeni papiller lezyon gelişme riski yüksektir. Bazen bu yeni lezyonlar yüksek dereceli olabilir ve progresyon gelişebilir (5). Yapılan çalışmalarda %25'le %47 arasında değişen nüks oranı saptanırken progresyon oranı %0 ile %4 arasında değiştiği izlenmiştir (55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63).

Düşük dereceli papiller karsinom: Genel olarak düzenli bir görünüm sergilemekle birlikte, küçük büyütmede de rahatlıkla gözlenebilen minimal yapısal ve sitolojik farklılaşmalar gösterirler. Sitolojik atipi bulguları polaritede düzensizlik, nükleer boyut ve şekil farklılaşmaları, kromatin dağılımında düzensizlik şeklinde izlenir, bununla birlikte tanımlanan bu atipik değişiklikler minimal düzeydedir. Mitotik figürler az görülür ve genellikle ürotelyumun alt yarısına lokalize olmakla birlikte herhangi bir düzeyde de görülebilirler. Düzenli veya düzensiz görünümü analiz ederken sadece papiller yapıların uzun eksenine dikey gelen kesitlerin değerlendirilmesi uygundur. Özellikle papiller uzantıların tabanına yakın bölgelerden geçen tanjansiyel kesitlerin görünümü hatalı değerlendirmelere yol açabilir. DMPPUN'la arasında histolojik olarak farklılıklar kolayca fark edilemeyebilir. Bununla beraber düşük dereceli papiller karsinomdaki bazı hücreler tamamen neoplastiktir oysa DMPPUN da hücrelerin çoğunluğu sadece nükleer büyüme gösterirler. Düşük dereceli papiller

karsinomlar lamina propriayı invaze edebilir ve sık tekrarlasalar bile ileri progresyon riski düşüktür (<%5) (5).

Yüksek dereceli papiller karsinom: Bu tümörler küçük büyütmede tamamen veya baskın olarak düzensiz bir görünümle karakterizedirler. Düzensizlik hem yapısal hem de sitolojik anormalliğin sonucudur. Yapısal olarak hücreler düzensiz kümeler halinde ve epitel disorganizedir. Hücresel pleomorfizm orta derecede veya çok şiddetli olabilir. Kromatin kabalaşması ve nükleol belirginliği izlenir. Atipik formlarıda içeren mitotik figürler ürotelyumun tüm tabakalarında sık olarak görülür. Farklı derecede diferansiyasyon alanları gösteren tümörlerde derecelendirme en yüksek dereceli alan dikkate alınarak yapılmalıdır. Yüksek dereceli ürotelyal karsinomlarda progresyon riski düşük dereceli karsinoma göre yüksektir (%15-40) ayrıca olguların tanı esnasında invaziv olma şansı da yüksektir (5).

Tablo 8: Ürotelyal papiller lezyonların histolojik özellikleri (5).

	Papillom	Düşük malignite potansiyelli papiller neoplazm	Düşük dereceli papiller karsinom	Yüksek dereceli papiller karsinom
Yapısal				
Papilla	İnce	İnce, bazen birleşik	Birleşik, dallanmış ve ince	Birleşik dallanmış ve ince
Hücre sel organizasyon	Normalle aynı	Polarite normalle aynı, herhangi bir kalınlıkta, koheziv	Baskın patern düzenli, minimal kalabalıklaşma ve polaritede minimal kayıp, herhangi bir kalınlıkta, koheziv	Baskın patern düzensiz ile yaygın polaritede kayıp, herhangi bir kalınlıkta, diskoheziv
Sitoloji				
Nükleer boyut	Normalle aynı	Uniform olarak genişlemiş olabilir	Genişlemiş ve değişik büyüklükte	Genişlemiş ve değişik büyüklükte
Nükleer şekil	Normalle aynı	Uzamış, oval-yuvarlak, uniform	Oval-yuvarlak şekil ve konturde küçük değişiklikler	Orta-şiddetli pleomorfizm
Kromatin	İnce	İnce	Hücrelerde ve hücreler arasında hafif değişiklikler	Hiperkromazi ile hücreler ve hücreler arasında orta belirgin değişiklikler
Nükleolus	Yok	Yok yada belli belirsiz	Sıklıkla belli belirsiz*	Multiple belirgin nükleolus görülebilir
Mitoz	Yok	Nadir; bazalde yerleşir	Bazen; herhangi bir seviyede olabilir	Genellikle sıktır ve herhangi bir seviyede olabilir
Şemsiye hücreleri	Uniform olarak görülür	Görülür	Genellikle görülür	Görülmeyebilir

*Görünüm küçük ve regüler ve yüksek dereceli karsinomun diğer özellikleri eşlik etmiyorsa.

11. Mesane tümörlerinde evreleme:

Birçok araştırmacı invaziv olmayan ve lamina propria invazyonu olan tümörlerle kas invazyonu olanlar arasında yaşam süresinde istatistiksel olarak anlamlı farklar göstermişlerdir. Noninvaziv tümörler transüretal rezeksiyon ve intravezikal kemoterapiyle tedavi edilirken kas invaziv tümörlerde radikal sistektomi önerilir. Bu nedenle biyopsi materyalinde invazyon derinliği değerlendirilirken çok dikkatli olmak gerekir (2).

Mesane tümörlerinde sık kullanılan ve önerilen evreleme sistemlerinden biri TNM evreleme sistemidir (66).

Tablo 9: Mesane tümörlerinde TNM evreleme sistemi (66)

Primer Tümör (T)
TX : Primer tümör değerlendirilmedi
T0 : Primer tümör yok
Ta : Papiller non-invaziv karsinom
Tis : Karsinoma in situ: flat tümör
T1 : Epitel altı bağ dokuda tümör var (muskularis mukozaya göre pT1a, b,c)
T2 : Kas invazyonu var
T2a : Süperfisyel kas invazyonu (iç yarı)
T2b : Derin kas invazyonu (dış yarı)
T3 : Perivezikal yağ doku tutulumu
T3a : Mikroskobik
T3b : Makroskobik (ekstra vezikal kitle)
T4 : Prostat, vajen, uterus, pelvik ve abdominal duvar invazyonu
T4a : Prostat, vajen, uterus invazyonu
T4b : Pelvik ve abdominal duvar invazyonu
Lenf Nodu (N)
NX : Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi
N0 : Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1 : Tek lenf nodu metastazı, 2 cm veya altında
N2 : Tek lenf nodu metastazı, 2-5 cm veya multipl metastaz (5 cm'den küçük)
N3 : Çapı 5 cm'den büyük metastazlar
Metastaz (M)
MX : Uzak metastaz değerlendirilemedi
M0 : Uzak metastaz yok
M1 : Uzak metastaz var

Multipl tümörlerde “m” kısaltması, karsinoma insitu eşlik ettiğinde “is” kısaltması, kemoterapi ve/veya radyoterapi almış olgularda “y” kısaltması, rekürren tümörlerde “r” kısaltması, otopsi değerlendirilmesinde “a” kısaltması kullanılabilir (66).

Tablo 10: TNM Stage gruplaması (66).

Stage 0a	Ta	N0	M0
Stage 0is	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Stage III	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage IV	T4b	N0	M0
	Herhangi T	N1, 2, 3	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1

12. Mesane tümörlerinde prognostik faktörler:

a. Evre: En önemli prognostik parametredir. Kas dokusuna invazyonla beraber yaşam süresindeki keskin azalma muhtemelen tümörün buradaki yoğun vasküler ağa ulaşması sonucunda meydana gelmektedir. Bu özelliğin öneminden dolayı patolojik biyopsilerde kasın alınıp alınmadığına alınmışsa invazyon gösterip göstermediğine dikkat etmelidir. 5 yıllık yaşam oranı yüzeysel tümörlerde %90'ın üstündeyken derin invaziv kanserlerde bu oran %45-55 arasındadır (3).

b. Lenf nodu tutulumu: Lenf nodu tutulumu evrelemenin bir parçasıdır ve kötü prognoz işaretidir. Bu hastalarda özellikle çok sayıda lenf nodu tutulmuşsa uzun süreli yaşam oranı neredeyse sıfırdır (3).

c. Mikroskopik grade: Grade 1 ve 2 tümörlerinin çoğu yüzeysel olma grade 3 ve 4 tümörler derin invazyon eğilimi gösterirler. Bununla beraber grade'leme evreden bağımsız prognostik bir öneme sahiptir (3, 68).

d. Hasta yaşı: Yaşamın ilk iki dekadında görülen tümörlerden bazıları sıklıkla iyi diferansiye ve noninvazivdir ve bu yüzden mükemmel prognozla ilişkilidir (3).

e. Lokalizasyon: Mesane boynundaki tümörler kötü prognozla ilişkilidir. Mesane tavanında yerleşen tümörler yüksek grade'li, üreter orifisleri ve yan duvarlarda yerleşenler düşük grade'li olma eğilimindedirler (3).

f. Tümör dışı mukozadaki anormallikler: Tümör mukozasındaki displastik değişiklikler yüksek nüks oranı ile bağlantılıdır (3).

g. Vasküler invazyon: Lenfatik damarlar veya kan damarlarında mikroskopik invazyonun görülmesi artan bir rekürrens hızı ile ilişkilidir (3). Vasküler ve lenfatik invazyon kötü prognoz göstergesidir. Yüzeysel tümörlerde vasküler invazyon insidansı

%2,5-7 dir. Lenfatik invazyon varsa TUR yeterli olmaz ve daha agresif tedavi yapılmalıdır (67).

h. Tümör çevresinin tipi ve inflamatuvar yanıt: Lenfositik reaksiyonla birlikte itici tarzda sınırları olan tümörlerde prognoz daha iyidir (3).

i. Tümör büyüklüğü: Daha küçük tümörler daha az rekürrens ve progresyon gösterme eğilimindedirler. Tümör 4 cm'den büyükse nüks riski %100'dür (67, 68)

j. Tümörü infiltre eden lenfositler: Ta ve T1 tümörlerde tümörü infiltre eden lenfositlerin yoğunluğu tümörün grade ve progresyonu ile ilişkilidir ancak birçok analizde önemi gösterilememiştir (3)

k. Mikrovasküler yoğunluk: Damar yoğunluğunun yüzeyel tümörlerde derece ile ilişkili olduğu, invaziv tümörlerde ise prognostik bir gösterge olabileceği belirtilmektedir (34, 70)

l. Kan grubu antijenlerinin durumu: Eskiden beri ABH ve Lewis antijenlerinin normal ürotelyumdan salgılandığı gösterilmiştir. Kan grubu antijenleri özellikle yüksek grade'li tümörlerde belirgin olarak azalır veya hiç izlenmeyebilir. Bu durum agresif klinik gidiş rekürrens yüksekliği ve invaziv özelliklerle korelasyon gösterir. Kan grupları sekretuar olgularda önemlidir. %85 Lewis-x antijen neoekspresyonu gözlenmektedir. ABO kaybı epidermal büyüme faktörü reseptörü overekspresyonu ile ilişkilidir. ABO kaybı Ta ve T1 tümörlerde progresyon göstergesidir. Kayıp yoksa progresyon riski daha düşüktür (3, 34, 70).

m. DNA ploidi: Derece ve evre ile ilişkilidir. Nüks ve progresyonu belirlemede önemli olduğu belirtilmektedir. Flow sitometri veya statik tekniklerle tanımlanan bu parametre özellikle grade 2 mesane tümörlerinde prognostik bir değere sahiptir. DNA ploidi ile mikroskobik grade ve klinik gidiş arasında yüksek derecede bir ilişki bulunmuştur (3, 34, 70).

n. Hücre proliferasyonu: Hücre proliferasyon markırları tümör derecesi ile koreledir ancak evre ile korele değildir (3).

p. Kromozomal aberasyonlar: Y kaybı ve polizomi 1 ve 17 gibi karyotipik aberasyonların çeşitli tiplerinin progresyon riskinin artışıyla korele olduğu söylenmektedir (3).

r. p53 yüksek salımmı: İmmunohistokimyasal ve olası mutasyon indikatörleri ile tespit edilen p53 nükleer overekspresyonu ile T1 ve T2a mesane kanseri progresyonu arasında istatistiksel olarak yüksek oranda korelasyon bulunmuştur (3).

s. Rb genindeki değişiklikler: Rb proteininin ekspresyonunda azalma gösteren tümörlerin diğerlerinden daha agresif davranışa sahip olduğuna inanılmaktadır (3).

t. E-cadherin kaybı: E-cadherin kaybı gösteren mesane tümörlerinin daha kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (3).

u. CD44 varyant protein kaybı: CD44'ün fokal kaybı yüzeyel mesane tümörlerinde kısa sürede meydana gelen nükslerle ilişkili bulunmuştur (3).

v. p27 (Kip1) ve siklin E kaybı: Bu iki regülatörün kaybı artmış agresif davranış ve azalmış yaşam süresi ile koreledir (3).

y. Sitokeratin 20: Yapılan bir çalışmada anormal patern gösteren CK20 boyamasında anormal patern gösteren tümörler diğerlerine oranla nüks daha fazla olası bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (3).

12. Mesane tümörlerinde rapor düzenleme: TUR ile tümörün rezeksiyonunda, ürologun tümörün invazyon derinliğini doğru değerlendirebilmek ve nereye kadar TUR uyguladığını doğrulamak için, tümör tabanı dokularını ayrı göndermesi gerekmektedir. Patolog, tümör ve tümör tabanı dokularını ayrı ayrı değerlendirmeli, her iki lokalizasyonda m. propria kası varlığını ve tümörün nereye kadar invaze olduğunu bildirmelidir. TUR materyalinin tümünün işleme alınmasının doğru değerlendirme için gerekli olduğu belirtilmektedir (69).

Tablo 11. Mesane tümörlerinde patolojik değerlendirme (69).

TUR

Doku hacmi, ne kadar dokunun işleme alındığı
Yüzey epiteli
Hangi derinliğe kadar dokuların olduğu (m. propria içerip içermediği)
Tümör tipi
Büyüme paterni (papiller, nodüler, papiller+nodüler)
Derece
İnvazyon derinliği
Lenfovasküler invazyon
İnfiltrasyon paterni
Komşu mukoza (displazi, karsinoma in situ)

Sistektomi

Boyutlar
Lezyon lokalizasyonu ve boyutları
İnvazyon derinliği
Üreterler, üretra, prostat, v. seminalisler, uterus
Cerrahi sınırlar
Lenf nodları
Patolojik evre

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda materyal olarak on yıllık periyotta (1996-2005 yılları arası) Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında incelenmiş ve tanı almış mesane tümörü olguları seçildi. Olgular rutin takipler sırasında uygulanan sistoskopik biyopsi, transüretral rezeksiyon (TUR) yada radikal sistektomi materyallerini içermektedir. Materyaller %10'luk formalinde tespit edildikten sonra parafine bloklanmış ve hematoxilen ve eozin ile boyanmış kesitlerden oluşan arşiv olgularına aitti. Gerekli görülenlere parafin bloklardan yeniden kesit alındı ve hematoxilen-eozinle boyandı. Tüm olgular ışık mikroskobu ile tekrar gözden geçirilerek WHO/İSUP 1998 derecelendirme sistemine göre ürotelyal karsinom olguları derecelendirildi. Evreleme 1997 yılında kabul edilen TNM evreleme sistemine göre yapıldı.

Mikroskopik bilgiler dışında biyopsi raporlarında eksik olan bilgiler (yaş, tümörün yerleşim yeri, nüks, progresyon) için hastaların arşivden dosyaları çıkarılarak incelendi. Nüks ve progresyon gösteren olgular tespit edilerek toplam yeni olgu sayısı belirlendi ve istatistiksel değerlendirmeye alındı.

Noninvaziv papiller neoplazi olgularımızın rekürrens ve progresyon oranını değerlendirmek için 5 yıllık hasta izlemide göz önünde bulundurularak ayrı bir çalışma grubu oluşturuldu. 1996-2001 yılları arasındaki invazyon yapmamış (Evre pTa) olguların hasta takip dosyaları hastane arşivinden çıkarılarak incelendi. İzlem dışı kalan yada dosyalarına ulaşamayan hastalar takip dışı bırakıldı. Ayrıca ilk 3 ay içinde nüks görülen hastalar rezidüel tümör olasılığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler elektronik ortamda "SPSS 13.0 for windows" programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

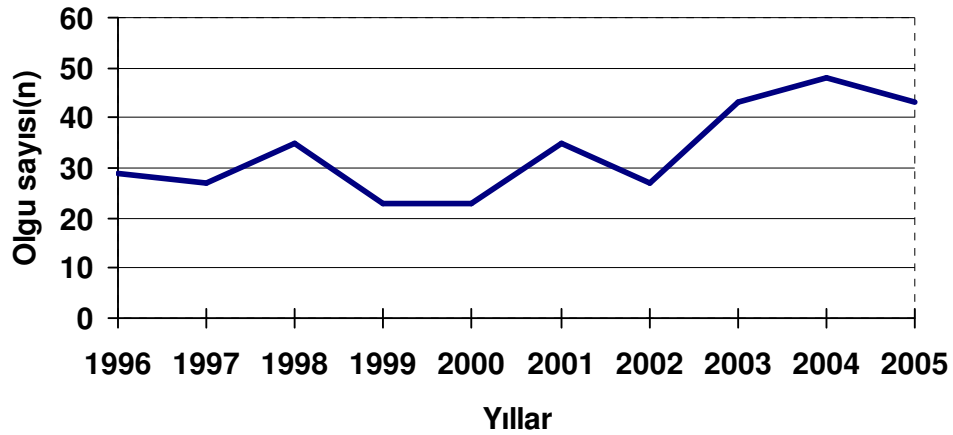
1996-2005 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında mesane tümörü tanısı alan olgular tekrar incelenerek WHO/İSUP 1998 derecelendirme sistemine göre ürotelyal karsinom olarak toplam 432 olgu değerlendirmeye alındı. Materyallerin 333 (%77,08)'ü TUR, 75 (%17,36)'i sistoskopik biyopsi, 24 (%5,55)'ü radikal sistektomiden oluşmaktaydı.

İlk kez tanı alan toplam yeni olgu sayısı 333 olarak bulundu. Olguların yıllara göre dağılımı tablo 12'de ve şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Olguların yıllara göre dağılımı

Yıllar	Olgu sayısı	%
1996-1997	56	16,8
1998-1999	58	17,4
2000-2001	58	17,4
2002-2003	70	21,0
2004-2005	91	27,3
Toplam	333	100

Şekil 1: Olgu sayısının yıllara göre dağılımını gösteren grafik



Olguların en genci 20 en yaşlısı 90 yaşındaydı. Yaş ortalamaları 60.95 olarak tesbit edildi (Tablo 13).

Olguların 296'sı (%88,89) erkek, 37'si (%11,11) kadındı. Erkeklerdeki yaş ortalaması 61,62 (20-90), kadınlardaki yaş ortalaması 55.41 (20-80) olarak bulundu (Tablo 13).

Tablo 13: Olguların yaş ortalamalarına ve cinsiyete göre dağılımları

Cinsiyet	Olgu Sayısı		Yaş Ortalaması
	n	%	
Kadın	37	11.11	55,41 (20-80)
Erkek	296	88.89	61,62 (20-90)
Toplam	333	100	60,95 (20-90)

Tablo 14'te olguların dekatlara ve cinsiyete göre dağılımları verilmiştir. Buna göre erkeklerde %33.44 ve kadınlarda %29.73 oranıyla mesane ürotelyal tümörlerinin en sık 6. dekatta görüldüğü tespit edilmiştir.

Tablo 14: Olguların dekatlara ve cinsiyetlerine göre dağılımları

Dekatlar	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
20-29	6	2.02	2	5.40	8	2.40
30-39	12	4.05	3	8.10	15	4.50
40-49	20	6.76	5	13.51	25	7.51
50-59	73	24.66	9	24.32	82	24,62
60-69	99	33.44	11	29.73	110	33.03
70-79	70	23.65	6	16.22	76	22,82
80-+	16	5.40	1	2.70	17	5.10
Toplam	296	100.0	37	100.0	333	100.0

Olguların mesanede yerleşim yerine göre sınıflandırıldığında 129 olguda dosyalardaki eksik bilgiler nedeniyle yerleşim yeri tespit edilememiş, tespit edilen 204 olgunun 44 (%21.56) tanesinde multipl tümör izlenmiştir. Ürotelyal tümörlerin en sık yerleşim yeri lateral duvarlar (%88.23) en az yerleşim yeri anterior duvar (%12.25) olarak tespit edilmiştir (Tablo 15)

Tablo 15: Mesanedeki yerleşim yerine göre ürotelyal tümörlerin dağılımı

Lokalizasyon	Olgu sayısı	%
Lateral duvarlar	180	88.23
Arka duvar	69	33.82
Trigon	64	31.37
Boyun	60	29.41
Tavan	38	18.62
Ön duvar	25	12.25
Tespit edilemeyenler	129	38.73

Çalışma grubu olgularının hematoksil-eozin ile hazırlanmış kesitleri ışık mikroskobu ile yeniden gözden geçirildi. WHO/ISUP 1998 derecelendirme sistemine göre sınıflandırıldı. Toplam 333 olan yeni tanı alan olguların 9 (%2.70)'u papillom, 93 (%27.93)'ü düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (DMPPÜN), 113 (%33.93)'ü düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom (DDPÜK), 118 (%35.43)'i yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom (YDPÜK) olarak değerlendirildi. Olgular kadın ve erkek olarak gruplandırıldığında her iki cinste de en yüksek oranı yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomların oluşturduğu tespit edildi. Cinsiyetler arasında derece dağılımı açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (Ki-Kare =1.81 p>0.05)

Olgularımızın 206 (%61,86)'sı invazyon göstermeyen papiller ürotelyal neoplazilerden meydana gelirken , 127 (%28,14) olgu invaziv neoplazilerden meydana gelmekteydi.

Tablo 16: Olguların WHO/ISUP 1998 konsensus sınıflamasına göre derecelendirilmesi

		Olgu Sayısı	
		n	%
Papiller neoplaziler*			
	Papillom	9	4,36
	DMPPUN	77	37,38
	DDPUK	89	43,20
	YDPUK	31	15,05
	Toplam	206	100
İnvaziv neoplaziler			
	Düşük dereceli	40	31,49
	Yüksek dereceli	87	68,51
	Toplam	127	100

*Noninvaziv

Noninvaziv papiller ürotelyal neoplazi olgularımız tüm olgularımızın %61.86'sını meydana getirmektedir. Bunların yaş ortalaması 60.02'dir. Olguların cinsiyete göre dağılımı yapıldığında 23 (%11,16)'ü kadın, 183 (%88,84)'ü erkek olgulardan oluşmaktadır. İnvaziv ürotelyal karsinom olgularının cinsiyete göre dağılımı yapıldığında 113 (%88.98)'ü erkek, 14 (%11.02)'ü kadın olgulardan oluşmaktadır. Olguların yaş ortalaması 62.46 (35-90) olarak bulunmuştur.

Noninvaziv ve invaziv papiller ürotelyal tümör olguları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Olguların derecelerine göre yaş gruplarına ayrıldığında papillomların görülme yaşı düşük bulunurken derece arttıkça yaş ortalamasının da arttığı tespit edildi. Papillomlarla diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($P<0.001$) (Tablo 17).

Tablo 17: Olguların histopatolojik dereceleri ve yaş ortalamaları arasındaki ilişki

Tümör derecesi (WHO/ISUP 1998)	Yaş ortalaması
PAPİLLOM	40.75 (20-69)
DMPPUN	59.88 (27-84)
DDPUK	61.02 (25-86)
YDPUK	62.80 (35-90)

P<0.001

Olgularımız 1997 TNM sistemine göre pTa, pT1, pT2, pT3 ve pT4 olarak evrelendirildi. pT3 ve pT4 olgularının tespitinde dosya bilgileri yanı sıra hastaların ilk tanı almalarının ardından ilk 3 ay içinde yapılmış olan radikal sistektomi materyalleri değerlendirdi. Olguların 206 (%61.86)'sı noninvaziv (pTa), 64 (%19.22)'ü epitel altı bağ dokusu invazyonu gösteren olgular (pT1), 53 (%15.92)'ü muskularis propria invazyonu gösteren olgular (pT2), 7 (%2,10)'si evre pT3, 3 (%0,90)'ü ise evre pT4 olgularından oluşmaktadır. Olguların histopatolojik dereceleri ve evreleri tablo 18'da gösterilmiştir.

Tablo 18: Olgularımızın evre ve histopatolojik dereceleri arasındaki ilişki

Tümör derecesi (WHO/ISUP 1998)	Tümör evresi (TNM 1997)					
	pTa		pT1		pT2+	
	n	%	n	%	n	%
Papillom	9	4.37	0	0	0	0
DMPPUN	77	37,37	0	0	0	0
DDPUK	89	43,20	37	57.81	3	4.76
YDPUK	31	15.04	27	42.18	60	95.24
Toplam	206	100.0	64	100.0	63	100

Tablodan da anlaşılacağı üzere kas invaziv tümörlerin (pT2) çok büyük bir kısmını (%95,24) YDPUK olguları meydana getirmektedir.

Noninvaziv papiller ürotelyal tümörlü olgularımızın rekürrens ve progresyon oranını değerlendirmek için 5 yıllık hasta izlemide göz önünde bulundurularak ayrı bir grup oluşturuldu. 1996-2001 yılları arasındaki invazyon yapmamış (Evre pTa) 122 olgunun hasta takip dosyaları hastane arşivinden çıkarılarak incelendi. İzlem dışı kalan yada dosyalarına ulaşamayan hastalar takip dışı bırakıldı. Ayrıca ilk 3 ay içinde nüks

görülen hastalar rezidüel tümör olasılığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Toplam 92 hasta değerlendirmeye alınarak 60 aylık süre içindeki ilk nüksleri ve evre progresyonları belirlendi.

Değerlendirmeye alınan 92 olgunun tümü TUR materyalinden oluşmaktaydı. Olguların yaş ortalaması 59.31 (20-82) olup 11 olgu kadın, 81 olgu erkek hastadan oluşmaktadır.

Olguların 4 tanesi ilk tanı esnasında papillom olarak değerlendirilen hastalardan oluşmaktadır. Bu olguların yaş ortalamaları 37 (20-64) olup olguların hiçbirinde nüks ve progresyon izlenmedi.

Değerlendirmeye alınan DMPPUN sayısı 35 olup olguların yaş ortalaması 56.2 (27-82) idi. DMPPUN olgularının 9 tanesinde ortalama 24 ay (6-60) içinde nüks izlenirken hiçbir olguda progresyon izlenmedi.

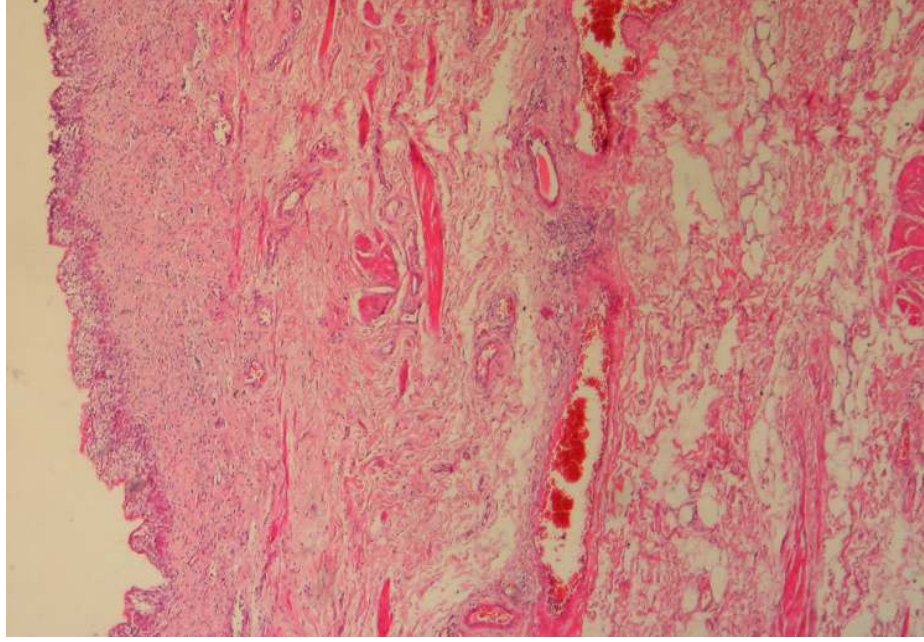
DDPUK olgu sayısı 36 olup olguların yaş ortalaması 63.14 (30-80) idi. DDPUK olgularının 17'sinde ortalama 18 ay (6-48) içinde nüks görülürken 2 olguda 12. ve 48. aylarda evre progresyonu izlenmiştir. Evre progresyonu gösteren 2 olguda evre pT1'e progresyon izlenmiştir.

YDPUK olgu sayısı 18 olup yaş ortalamaları 63.05 (50-80) di. YDPUK olgularının 11'inde ortalama 14 ay (4-36) içinde nüks saptanmış olup 4 olguda ortalama 18ay (12-36) içinde evre progresyonu izlenmiştir. Evre progresyonu gösteren olguların 2'si evre pT1'e 2 olgu ise evre pT2'ye progresyon göstermiştir.

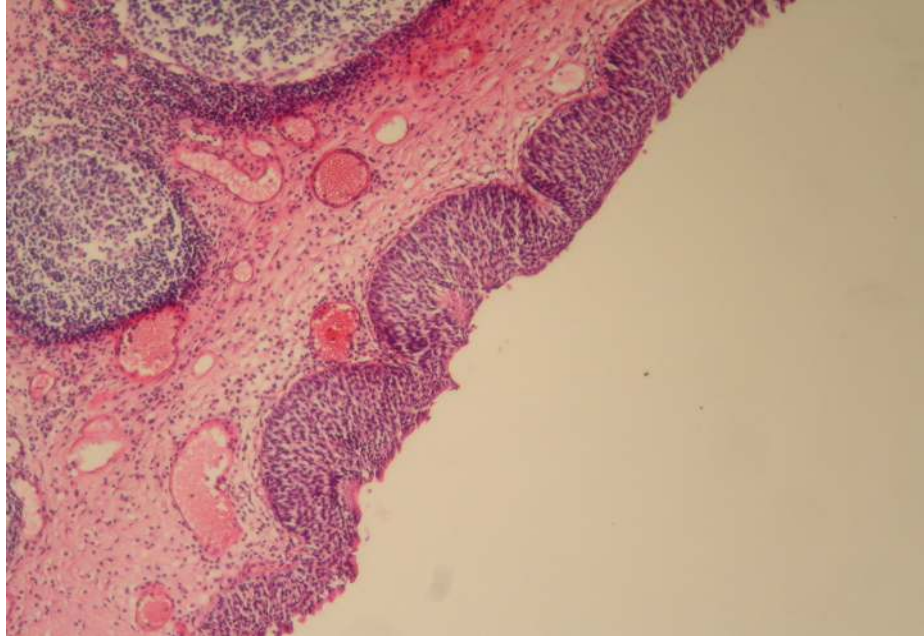
DMPPUN, DDPUK ve YDPUK'un nüks etme olasılıkları karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Ki-Kare=9.23 p<0.01). Tablo 19'de olguların nüks ve progresyon oranları karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo 19: 5 yıllık takibi olan evre pTa hastaların nüks ve progresyon oranlarının WHO/ISUP 1998 sistemine göre değerlendirilmesi

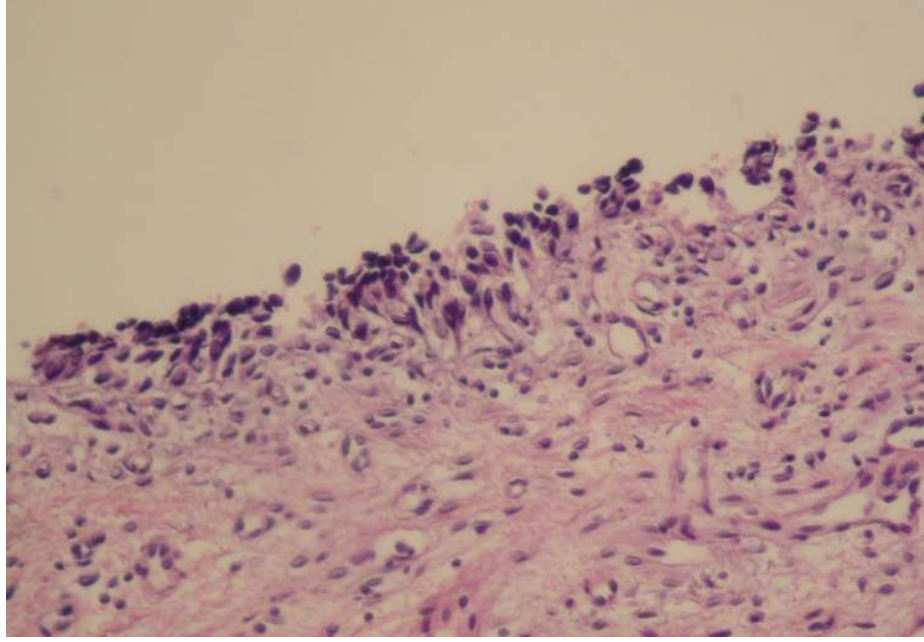
Tümör derecesi (1998 WHO/ISUP)	Olgu sayısı	Nüks		Progresyon	
		n	%	n	%
Papillom	4	0	0	0	0
DMPPUN	35	9	25.71	0	0
DDPUK	36	17	58.33	2	5.55
YDPUK	18	11	61.11	4	22.22



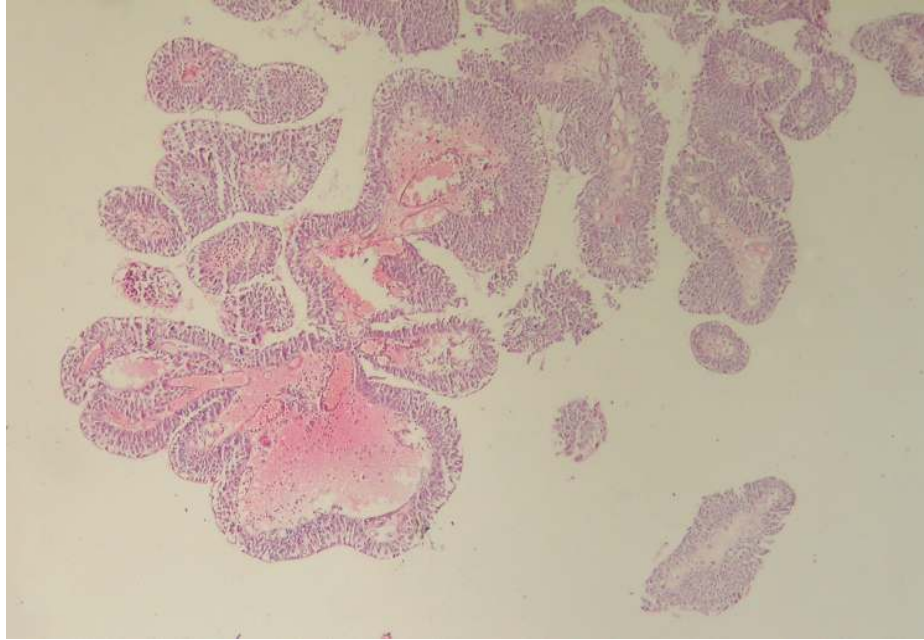
Resim 1: Normal mesane mukozası. Birkaç sıralı ürotelyum epitelinin altında submukoza kesintili olarak izlenen etrafında değişik büyüklükte damar kesitleri izlenen muskularis mukoza izlenmekte (H&E).



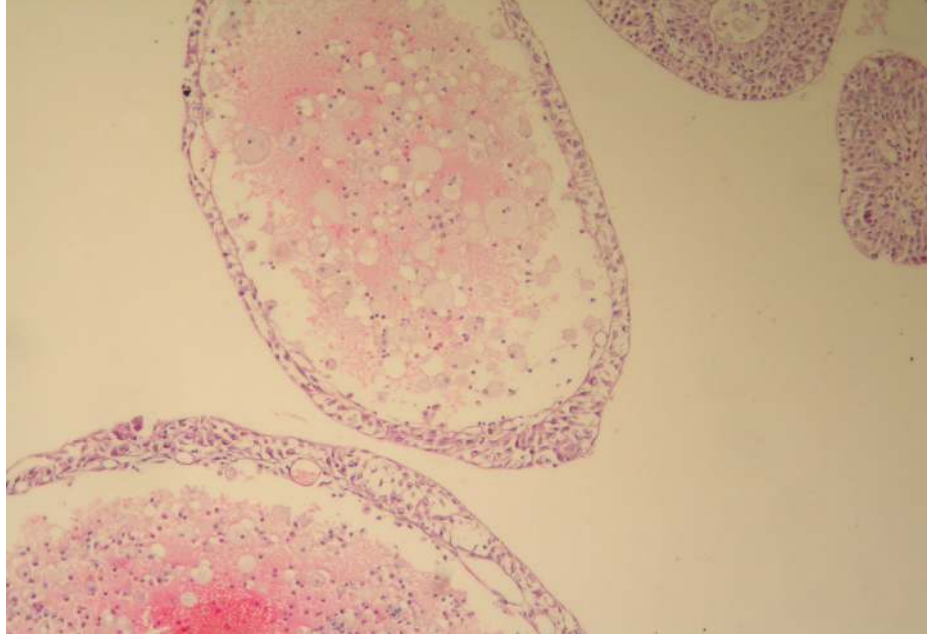
Resim 2: Flat hiperplazi. Sıralanma artışı gösteren ürotelyum izlenmekte (H&E).



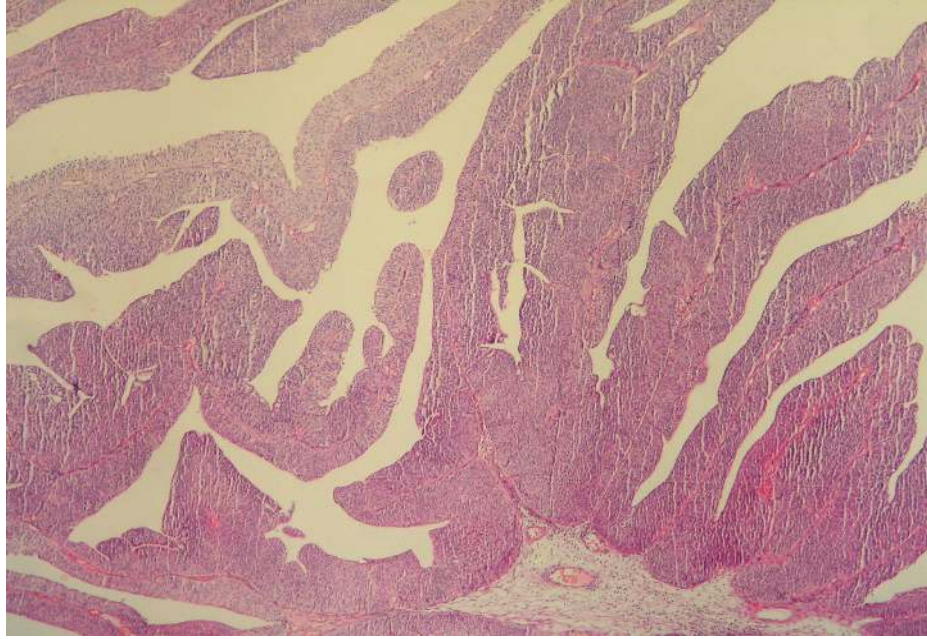
Resim 3: Karsinoma in situ. Mesane yüzeyini örten hiperkromatik nüveli, şekil büyüklük farkı ve polarite kaybı gösteren atipik ürotelyal hücreler izlenmekte (H&E).



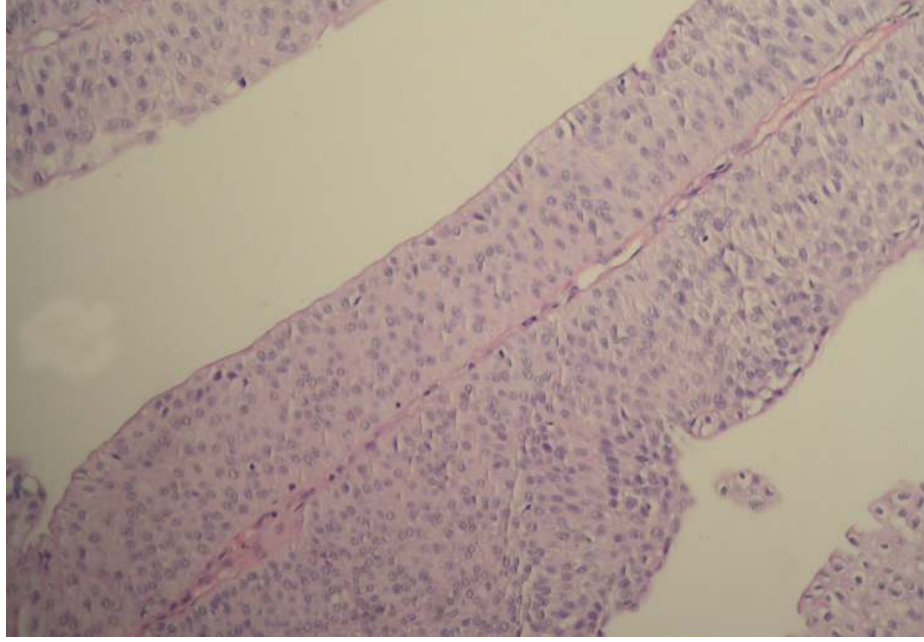
Resim 4: Papillom. Bir kısmının lenfatikleri genişlemiş fibrovasküler kor etrafında dizilim gösteren ürotelyal hücrelerden meydana gelen birleşme eğilimi göstermeyen papiller yapılar izlenmekte (H&E).



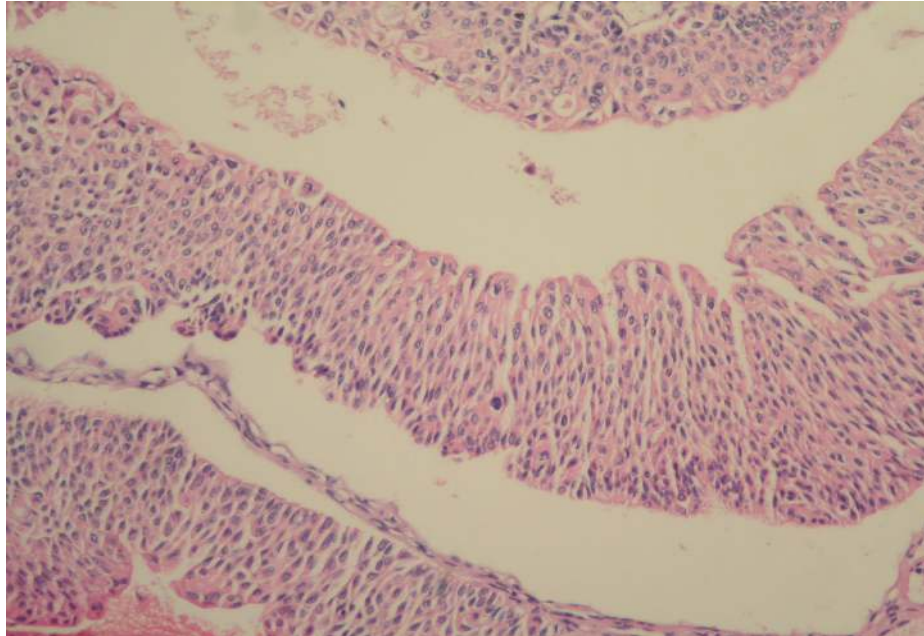
Resim 5: Papillom. Papiller yapıları döşeyen hücreler normal ürotelyal hücrelerle aynı. Sıralanmada artış yok. Papiller kor içinde yoğun köpüksü histiyositler izlenmekte (H&E).



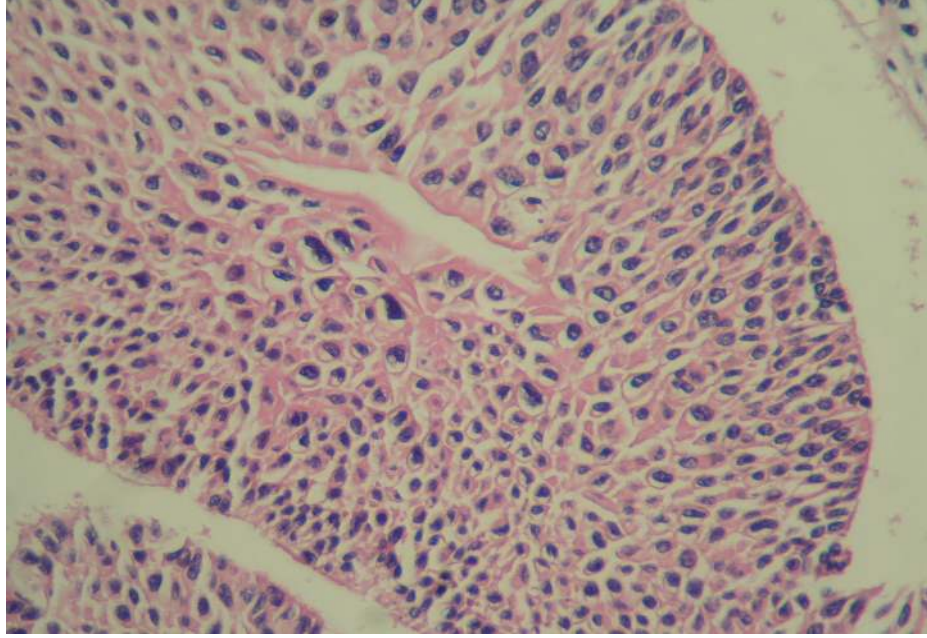
Resim 6: Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm. Fibrovasküler septalar etrafında dizilim gösteren, epiteli normal ürotelyuma göre kalın, papiller yapılar izlenmekte (H&E).



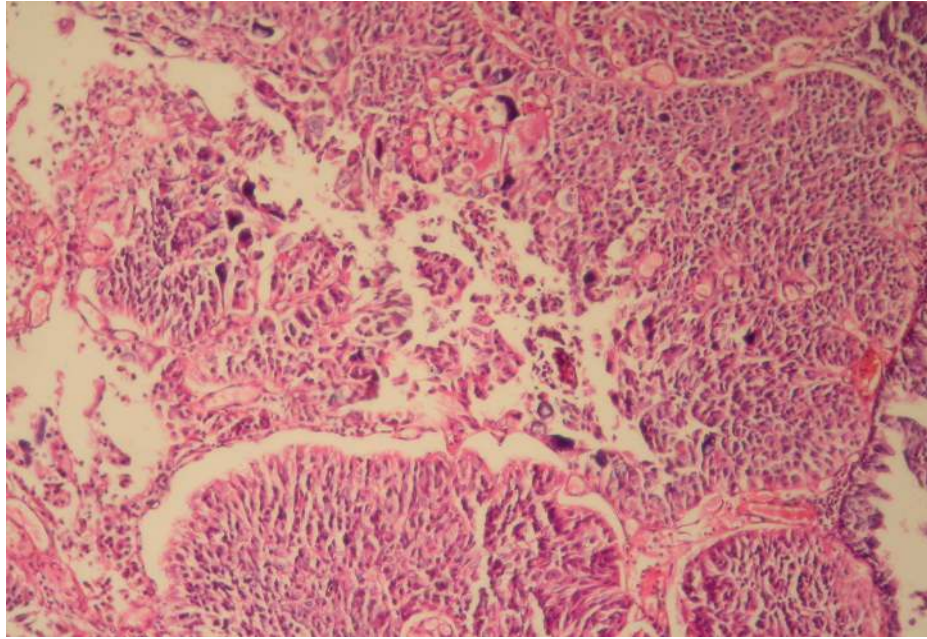
Resim 7: Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi. Polarite kaybı göstermeyen nükleuslarda hafif irileşme izlenen epitel hücreleri izlenmekte (H&E).



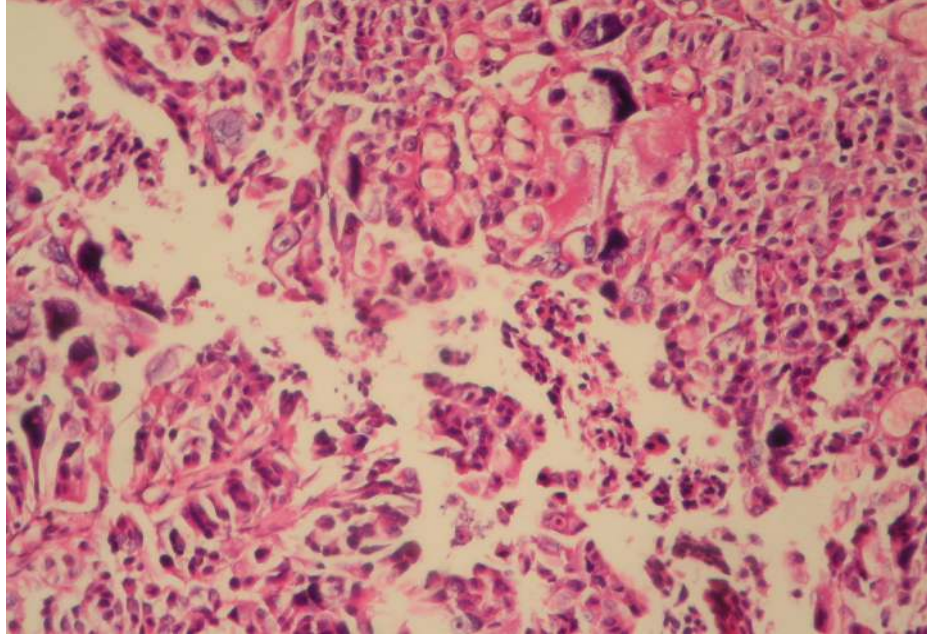
Resim 8: Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom. Papiller yapıları döşeyen hücrelerde hafif polarite kaybı ile arada serpiştirilmiş tarzda hiperkromatik pleomorfik hücreler izlenmekte (H&E).



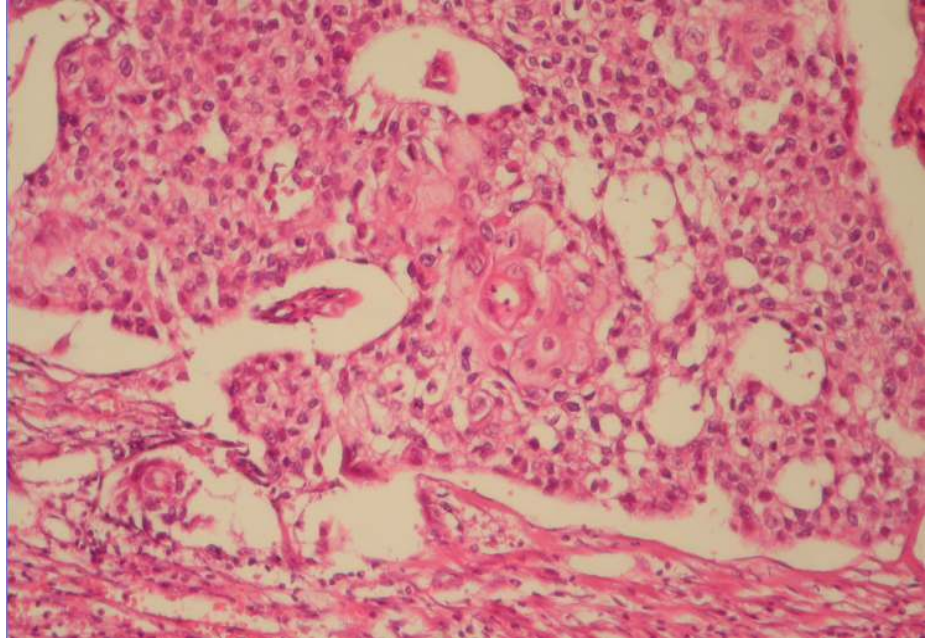
Resim 9: Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom. Nükleer irileşme hafif pleomorfizm ve polarite kaybı gösteren hücreler arasında ileri derecede pleomorfik, hiperkromatik hücreler dağınık halde izlenmekte (H&E).



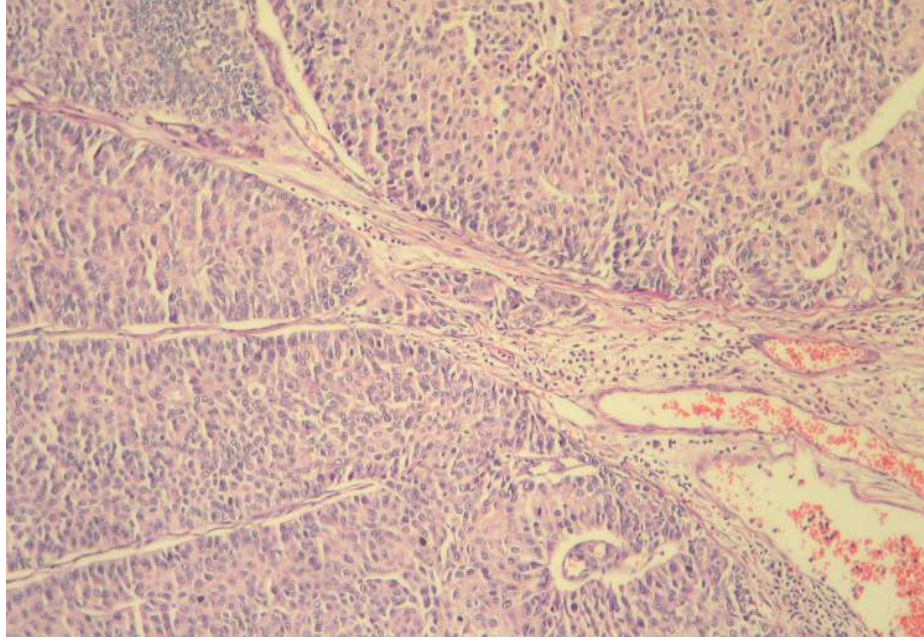
Resim 10: Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom. Hücrelerde belirgin hiperkromazi, polarite kaybı ve pleomorfizm izlenmekte (H&E).



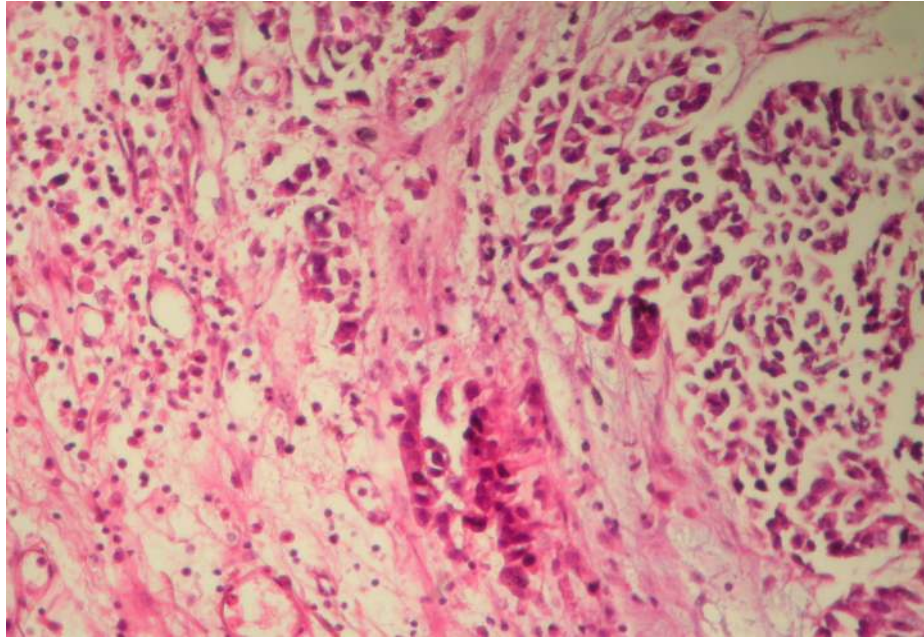
Resim 11: Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom. Hücrelerde belirgin pleomorfizm, hiperkromazi, polarite kaybı ve bir kısım hücrelerde belirgin nükleoller izlenmekte (H&E).



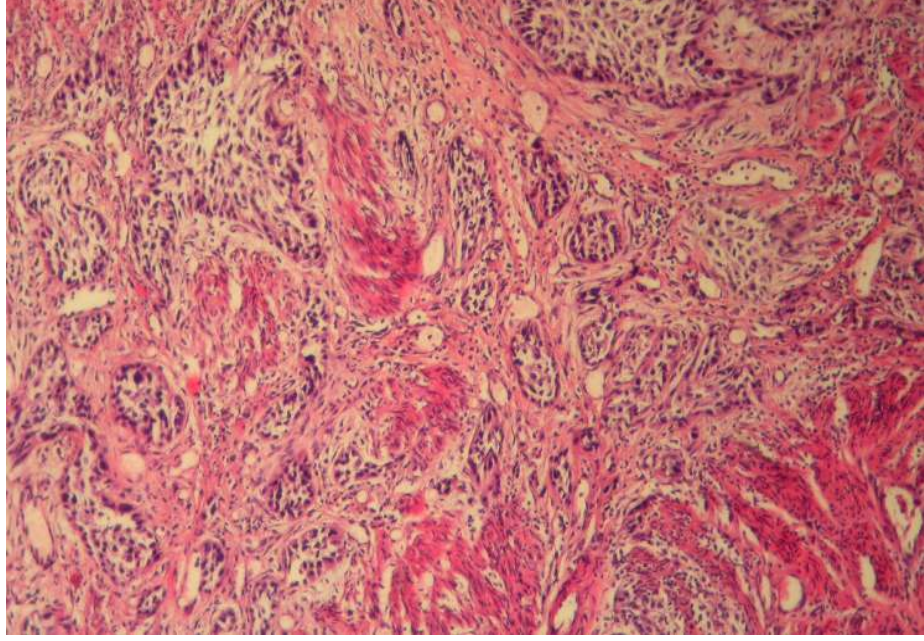
Resim 12:Yüksek dereceli papiller karsinomda skuamöz metaplazi. Bir kısmının nükleolleri belirgin, geniş eozinofilik sitoplazmalı, hücre sınırları seçilebilen yer yer tek hücre keratinizasyonu içeren alanlar izlenmekte (H&E).



Resim 13: İnvaziv ürotelyal karsinom. Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomda papiller yapılar arasında lamina propriaya mikroinvazyon alanı izlenmekte (H&E).



Resim 14: İnvaziv ürotelyal karsinom. Lamina propriada etrafında çekilme artefaktı izlenen küçük yuvalanmalar gösteren tümör hücreleri izlenmekte (H&E).



Resim 15: İnvaziv ürotelyal karsinom. Muskularis propria invazyonu. Kalın kas demetleri arasında tümör infiltrasyonu izlenmekte (H&E).

TARTIŞMA

Mesane karsinomları tüm malign tümörler içinde %3-7 oranında bildirilmektedir ve üriner sistemin en sık izlenen tümörleridir (1). Mesane tümörlerinin yaklaşık %98'i epitelial orijinli olup bunların %90'ı ürotelyal karsinomdur. Tüm organ tümörleri arasında sıklık sıralaması bakımından erkeklerde dördüncü kadınlarda ise sekizinci sırada yer alır (2, 11).

Mesane tümörlerinin görülme oranı ülkelere göre değişiklik gösterir. Ayrıca bu ülkelerdeki bölgeler, şehirler ve kırsal kesimlerde farklılık gösterir ve bu durum mesane kanseri gelişiminde sosyal, mesleki, çevresel ve diyet gibi faktörlerin etkili olduğuna işaret etmektedir (2).

Sağlık bakanlığı 1993-1994 yılları arasındaki kanser istatistikleri verilerine göre sıklık bakımından ülkemizde mesane kanserleri 3. sırada yer almaktadır (16). Mesane tümürlü olguların ülkemizde en sık Karadeniz bölgesinde gözlendiği bildirilmiştir (17). Mesane tümörleri bölgemizde de önemli bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Üniversitemiz Patoloji Anabilim dalı bünyesinde yapılan epidemiolojik bir çalışmada 1991-2000 yılları arasındaki kanser sıklığı açısından mesane tümörleri tüm organ kanserleri arasında beşinci sırada yer aldığı gösterilmiştir (14).

Mesane kanserleri endüstrileşme ve çevresel karsinogenezlerin etkisiyle insidansı her yıl artmaya devam etmektedir. ABD'de 1985-2000 yılları arasında teşhis edilen mesane kanseri sayısı %33 artış göstermiştir (11). Ülkemizde bu konuda yapılmış yeterli veri bulunmamaktadır.

Emekçioğlu ve ark.(71) 1976-1999 yılları arasında Erciyes üniversitesi Üroloji Anabilim dalı'nda teşhis edilmiş toplam 497 mesane ürotelyal karsinom olgusunu incelemişler ve yıllar içinde tanı alan olgu sayısında belirgin artış saptamışlardır. Bizim çalışmamızda 1996-2005 yılları arasında yeni tanı alan toplam 333 olgunun ikişerli yıllara göre dağılımı yapıldığında 1996-1997 yılları arasındaki olgu sayısı 56 (%16.8) iken bu oran yıllar içinde artış göstererek 2004-2005 yılları arasında yeni tanı alan olgu sayısı 91 (%27,3)'e yükselmiştir. Çalışmanın retrospektif olması ve sigara alışkanlığı, çevresel etkenler gibi bilgileri içeren sorgulamaların şimdiye kadar yetersiz yapılmış olması gerçek anlamda etiolojiye yönelik değerlendirme yapma olanağımızı kısıtlamıştır. Bu artışın gerçek nedeni bilinmemekle birlikte son yıllarda bölümümüze gelen toplam biyopsi sayısındaki artışla paralellik göstermektedir. Buda mesane tümörlerinde gerçek

bir artıştan ziyade tanısal girişimlerin artışına bağlı olarak tanı konulan hasta sayısındaki artışa bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Ürotelyal karsinom ülkelere göre değişiklik göstermekle birlikte erkeklerde kadınlara oranla 3-4 kat fazla görülmektedir. Ancak bu oran ülkelere ve yerleşim bölgelerine göre değişiklik göstermektedir. İtalya'da bu oran 7:1 iken yerli Amerikalılarda 10:1'dir (2, 11, 12, 15). Sağlık bakanlığı 1993-1994 yılları arasındaki kanser istatistikleri verilerine göre erkek kadın oranı 7,5:1 olarak saptanmıştır (16). Tuncer ve ark. (17) 1985-1990 arası Türkiye'de 16 merkezde yaptıkları çalışmada erkeklerde bütün malign tümörler içerisinde % 7.4'lük oranla mesane tümörü 3. sıradayken kadınlarda ilk 10'a girmemiştir. Tüm tümör olguları içerisinde mesane tümörü erkeklerde %7.4, kadınlarda %1.26 olarak belirlenmiştir (17). Kandillioğlu ve Postacı'nın (72) 1991-1992 yılları arasında Ege bölgesinde yapmış oldukları araştırmada bu oran 10:1 olarak bulunmuştur. Emekçioğlu ve ark. (71) yapmış oldukları çalışmada ise erkek kadın oranı 6.9/1 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda olguların 296'sı erkek 37'si kadın olup erkek kadın oranı 8/1 olarak bulunmuştur. Bu durum diğer ülkelerde olduğu gibi bizde de bölgeler arasında farklılıklar olabileceğini göstermektedir.

Ürotelyal karsinomların yaklaşık %80'i 50-80 yaş arasındadır. En sık 6. ve 7. dekatda izlenir (1, 21, 64). Emekçioğlu ve ark. (71) çalışmalarında olguların yaş ortalaması erkek hastaların yaş ortalaması 61.4, kadın hastalarının 61.4 olarak tespit edilmiş 1990-1999 yılları arasında en sık olguların görüldüğü yaş aralığı 60-64 olarak bildirilmiştir. Kandillioğlu ve Postacı'nın (72) çalışmasında erkek hastaların yaş ortalaması 61.3 kadınlarınki 62.9 olarak tespit edilmiştir. Yine Tuncer ve ark. (17) 16 merkezli çalışmalarında olguların en sık 60-64 yaşları arasında bildirilmişlerdir. Bizim çalışmamızda kadın ve erkek olgular en sık 60-69 yaşları arasında görülmüş olup erkeklerdeki yaş ortalaması 61,62 (20-90), kadınlardaki yaş ortalaması 55.41 (20-80)dir. Genel olarak olgularımızın yaş ortalaması ve en sık görüldüğü yaş aralıkları literatür bulguları ile uyumludur.

Olgularımız tümörün mesanedeki lokalizasyonuna göre dağılımı incelediğimizde lokalizasyon yeri belirlenebilen 204 olgunun 44 (%21,5)'ünü multipl tümör oluşturmaktadır. Lateral duvarlar 180 (%88,2) olguyla en yüksek oranda görülen yerleşim bölgesidir. En az görülen yerleşim bölgesi ise 25 (%12,2) olguyla anterior duvardır. Sciarra ve ark. (64)'nın yapmış olduğu 3733 vaka sayısı bulunduran bir seride

multipl tümör oranı %31.7 bulunmuş, olguların en sık yerleşim yeri 1072 (%85,8) olgu sayısı ile lateral duvarlar, en az yerleşim yeri ise 355 (%14,8) olgu sayısı ile tavan bulunmuştur. Bu serideki oranlar bizim çalışmamızdaki oranlarla yakın değerler içermektedir (Tablo 20)

Tablo 20: Çalışmamızda ve başka bir seride tümör lokalizasyon dağılımı

	Sciarra ve ark. (64) %	Olgularımız %
Lateral duvarlar	85,8	88.23
Arka duvar	25,2	33.82
Trigon	21,5	31.37
Boyun	28,7	29.41
Tavan	14,8	18.62
Ön duvar	17,5	12.25
Tespit edilemeyenler	35,6	38.73

Olguların TNM sistemine göre derecelendirilmesi yapıldığında büyük çoğunluğunun evre pTa (%61,8) olduğu izlendi. Sırasıyla evre pT1 (%19,2), evre pT2 (%15,9), evre pT3 (%2,1), evre pT4 (%0,9) azalan oranlarda izlendi. Sciarra ve ark. (64)'nın 3733 olguluk serisinde bu oranlar evre pT1 (%52,2), evre pT2 (%15,9), evre pT3 (%4,2), evre pT4 (%2) olarak bulunmuştur. Bu oranlar çalışmamızdaki oranlarla uyumludur.

Histolojik grade günümüzde evre ile birlikte mesane tümörlerinin prognozunu belirleyen temel parametrelerden biri sayılmaktadır (2, 3). Mesane tümörlerinde uzun yıllar boyunca çok sayıda derecelendirme sistemleri önerilmiştir (3, 4). Ancak diğer tümörlerde olduğu gibi mesane tümörlerinde grade'lemede oldukça subjektif kriterlere dayanmaktadır. Mesane tümörlerinin histolojik grade'lemesinde en yaygın olarak kullanılan sistem 1973'te önerilen WHO sistemidir. Bu sistemin tanı kriterlerinin net olmadığı, değerlendirmede gözlemciler arasında belirgin farklılık gösterdiği ileri sürülmektedir (4, 6). Ayrıca bu sistemde temel sorunlardan biride farklı dereceler arası net olmayan kriterlerdir. Bu yüzden grade 2 tümörlerin insidansı %13 ile %69 arasında değişim göstermektedir (42). Bu durum derece 1 ve derece 2 ile derece 2 ve derece 3 arasında olgu birikimine yol açmıştır. 1998 yılında, "The Bladder Consensus Conference Committee" ortak bir terminoloji geliştirmek amacı ile "The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology Consensus Classification"

(WHO/ISUP 1998) adı altında yeni bir sınıflama önermişlerdir. Amaç patologlar, ürologlar ve onkologlar tarafından efektif olarak kullanabilecek, uluslararası bir derecelendirme sistemi geliştirmektir (5) WHO/ISUP klasifikasyon ile yüzeysel mesane tümörü kavramı tümüyle ortadan kalkmıştır. Bu klasifikasyon pTa ve pT1 tümörlerin progresyon oranları sırasıyla %4 ve %30 olması nedeniyle, ikisini aynı grup içinde değerlendirmemiştir. pTa tümörleri, “noninvaziv papiller ürotelyal neoplazm başlığı altında toplayarak histomorfolojiye dayanan 4 alt grup oluşturmuştur (73).

Olgularımız WHO/ISUP 1998 konsensus sınıflaması kriterlerine dayanarak sınıflandırıldığında noninvaziv papiller ürotelyal neoplazi olgularımız tüm olgularımızın %61.86’sını meydana getirmektedir. Noninvaziv ve invaziv olgularımız arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

İnvaziv olguların %68,5’ini yüksek dereceli, %31,5’i düşük dereceli tümörlerden oluşmakta, kas invaziv tümörlerin büyük bir kısmını %95,24’ünü yüksek dereceli tümörler oluşturmaktadır.

Noninvaziv tümörler ayrı olarak incelendiğinde en yüksek oranı (%43) DDPUK’lar oluşturmaktadır. Daha az oranlarda DMPPUN (%37) , YDPUK (%15) izlenmiş olup en az oranı (%4) papillomlar oluşturmaktadır. Olguların yaş aralıkları incelendiğinde papillomların genellikle daha genç yaşlarda (ort. 40,75) görüldüğü ve diğer derecelerle arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar içerdiği izlendi (F=7.27 P<0.001). DMPPUN olgularının yaş ortalaması 59.88, DDPUK olgularının 61,02 ve YDPUK olgularının yaş ortalaması 62,80 olarak bulundu. Son üç grup arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi. Tablo 21’de değişik serilerdeki noninvaziv papiller ürotelyal tümörlerin oranları karşılaştırılmaktadır.

Tablo 21: WHO/ISUP 1998 konsensus sınıflamasına göre noninvaziv papiller ürotelyal tümörlerin değişik serilerdeki oranları

	Papillom		DMPPUN		DDPUK		YDPUK		Toplam
	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Oosterhuis ve ark⁽⁶⁵⁾	18	5	116	36	141	44	45	14	320
Samaturanga ve ark⁽⁶⁾	3	2	29	22	73	54	29	22	134
Çalışmamız	9	4	77	37	89	43	31	15	206

Bizim çalışmamızla Oosterhuis ve ark. (65)'nin çalışması tam bir uyumluluk içinde, Samaturanga ve ark (6)'nin çalışması ile yakın değerler içermektedir. WHO/ISUP 1998 konsensus sınıflaması derecelendirmede net kriterler getirmektedir. Bu nedenle sınıflama sisteminin en azından daha önceki derecelendirme sisteminde olduğu gibi dereceler arasında olgu birikimlerine yol açmayacağı açıktır.

Mesanenin ürotelyal hücreli neoplazmları, farklı özgü biyolojik davranışları klinik sonuçları olan tümörlerdir (1) Mesanenin düşük dereceli papiller ürotelyal neoplazmlarının biyolojik davranışları ile ilgili tartışmalar 19. yüzyılın sonlarından buyana devam etmektedir. Rokitansky mesanenin tüm papiller lezyonlarının malign olduğunu söylerken, Wirchow benign papillom varlığını kabul etmiştir (56) Mesane tümörlerinin prognozunda en önemli belirleyicilerden biride histolojik derece'dir. Histolojik bulgular üzerine kurulu pek çok sınıflandırmanın varlığı, klinik sonucun tahminini zorlaştırmaktadır. Çok yaygın olarak kullanılan WHO 73 sisteminin dereceleri belirleyen kriterlerinin net olmadığı ve bu sistemde grade 1 ürotelyal karsinom olarak değerlendirilen olguların %5'den azının progresyon gösterdiği, benign seyirli olduğu bu nedenle karsinom olarak adlandırılmaması gerektiği belirtilmiştir. WHO/ISUP 1998 derecelendirme sisteminin amaçlarından biride bu sorunlara çözüm aramaktır (4, 42, 73).

Çalışmamızda olguların 1996-2001 yılları arasındaki 5 yıllık takibi olan evre pTa ürotelyal karsinom olguları WHO/ISUP derecelendirme sistemine göre gruplandırılarak nüks ve progresyon oranları saptandı.

Papillom tanısı alan toplam 4 hastamızın 5 yıllık takibi sırasında olguların hiçbirinde nüks ve progresyon gözlenmemiştir. Cheng ve ark. (54) 1914 ve 1998 yılları arasındaki 70 yıllık dönemde Mayo kliniğinde tanı alan toplam 52 papillom hastasının 10 yıllık takibi yapılmış ve 4 hastada ortalama 3.3 yıllık periyotta nüks saptanmış, 1 hastada 6 yıl sonra DMPPUN gelişmiştir. Galuzzi ve Epstein'in çalışmasında (74) 1989-2002 yılları arasında papillom tanısı alan 34 hasta izlenmiş olguların 3 (%8,8)'ünde nüks saptanırken, 3 (%8,8)olguda derece progresyonu saptanmıştır. Her iki seride de evre progresyonu saptanmamıştır.

WHO/ISUP 1998 sınıflaması önerildikten sonra en önemli tartışmalardan biride DMPPUN terimidir. Bu tartışma kapsamında bazı yazarlar, Noninvaziv papiller neoplazilerin minimal sitolojik atipi ve progresyon riskine sahip olmaları ve invazyon olmaması nedeni ile benign olarak kabul edilmeleri gerektiğini belirtmektedir (4, 5, 55,

60). Bu gerekçeyle de papiller ürotelyal karsinom yerine DMPPUN teriminin kullanılması gerektiğini söylemektedirler. Murphy, bu terminoloji ile hastaların kansere sahip olmadıklarını öğreneceklerini, normal popülasyona göre risk daha yüksek olmasına karşın olasılıkla hiçbir zaman kanser gelişmeyeceğini ve daha ucuz ve daha az agresif yöntemlerle takip edilebileceklerini vurgulamaktadır (55). Diğer tarafta, Cheng ve ark. bu gruptaki olgularda nüks riskinin yüksek, progresyon riskinin düşük ama istatistiki olarak anlamlı olması ve derecelendirmenin tekrarlanabilirliğinin düşüklüğü nedeni ile bu tümörlerin malign olarak kabul edilmeye devam edilmesi gerektiği görüşünü savunmaktadırlar (56).

Çalışmamızda 5 yıllık takibi yapılan toplam 35 DMPPUN olgularının 9 (%25.71)'unda nüks saptanırken olguların hiçbirinde progresyon izlenmemiştir. Cheng ve ark. (56) 1958-1963 yılları arasında tanı alan ürotelyal karsinom olgularını incelemişler bunlardan DMPPUN olgusunun nüks ve progresyon oranlarını değerlendirmişlerdir. Toplam 112 DMPPUN olgusunun ortalama 12.8 yıl (0.1-35 yıl) takibi sonucunda olguların %29'unda nüks, %4'ünde evre progresyonu saptamışlardır. Nüks oranı bizim çalışmamızla uyumludur. Bu çalışmada progresyon gösteren olgular ilk tanı aldıktan 10-14 yıl sonra saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki olgular ise 5 yıllık takibi olan hastalardan oluşmaktadır. Alvarez ve ark. (57) 1990-1995 yılları arasındaki ürotelyal karsinom tanılı olguları tekrar incelemiş ve DMPPUN olarak tanı verdikleri toplam 50 hastanın 10 yıl takip sonucu değerlendirmişlerdir. 17 (%34) olguda nüks, 2 (%4) olguda progresyon izlemişlerdir. Bu çalışmadaki progresyon gösteren olgular yine bizim çalışmamızdan farklı olarak 10 yıllık takibi olan hastalardan oluşmaktadır. Holmang ve ark. (58) 1987-1988 yılları arasındaki noninvaziv (evre pTa) ürotelyal karsinom olgusunu incelemiş bunlardan DMPPUN ve DDPUK olarak tanı verdikleri olguların 5 yıllık takibi sonucundaki nüks ve progresyon oranlarını saptamışlardır. 95 olgu DMPPUN olarak değerlendirilmiş bu olgularının %35'inde nüks saptarken bu grupta progresyon görülmemiştir. Bu çalışma daha geniş bir seriyi içermekle birlikte bizim çalışmamıza yakın değerler içermektedir. Alsheikh ve ark. (59) 1984-1993 yılları arasındaki noninvaziv (evre pTa) ürotelyal karsinomlarını incelemişler, bunlardan DMPPUN ve DDPUK olarak değerlendirdikleri olguları 1999 yılına kadar takip ederek nüks ve progresyon oranını saptamışlardır. Çalışmalarında toplam 20 DMPPUN olgusunun 5 (%25)'inde nüks saptarken progresyon saptanmamıştır. Bu bulgular bizim çalışmamızdaki bulgularla uyumludur. Pich ve ark. (60) 1992-1996 yılları arasındaki 62

noninvaziv (evre pTa) ürotelyal karsinom olgusunu tekrar incelemişler, bunlardan DMPPUN ve DDPUK olarak değerlendirdikleri olguları ortalama 69 ay (21-97) takibi sonucunda nüks ve progresyon oranını belirlemişlerdir. 19 DMPPUN olgusunun 9 (%47)'unda nüks saptarken progresyon izlenmemiştir. Nüks oranları bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında bu çalışmada daha yüksek oranlar izlenmiştir. Campbell ve ark. (61) 1990 yılındaki 10 yıllık takibi olan noninvaziv (evre pTa) mesane tümörlü olguyu incelemiş bunlardan DMPPUN DDPUK ve YDPUK olgularının nüks ve progresyon oranlarını saptamışlardır. Değerlendirmeye alınan toplam 12 DMPPUN olgusundan 3 (%25) tanesinde nüks saptarken progresyon saptamamışlardır. Bu çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu bulgular içermektedir. Gülçiftçi ve ark. (73) 1995-1999 yılları arasındaki en az 2 yıllık izlemi bulunan 48 noninvaziv mesane tümörünü tekrar değerlendirmişler ve olguları WHO/ISUP 98 sistemine göre tekrar derecelendirerek tüm gruplardaki nüks ve progresyon oranını saptamışlardır. Bunlardan 16 DMPPUN olgusunun 1 (%6,25)'inde nüks saptanmış bu grupta progresyon saptanmamıştır. Bu çalışmadaki DMPPUN olgularının nüks oranı bizimkine oranla nispeten düşük düzeydedir. Oosterhuis ve ark. (65) 1979-2000 yılları arasındaki ortalama 79 aylık takibi olan noninvaziv (evre pTa) mesane tümörlü olguyu WHO/ISUP 98 sistemine göre tekrar derecelendirerek tüm gruplardaki nüks ve progresyon oranını saptamışlardır. DMPPUN olarak değerlendirilen toplam 116 olgunun 30 (%25)'unda nüks saptanırken, 3 (%2) hastada progresyon saptanmıştır. Nüks oranı çalışmamızla uyum içindedir.

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan toplam 36 DDPUK olgusunun 17 (%58,33)'sinde nüks saptanırken 2 (%5,55) olguda progresyon izlenmiştir. Holmang ve ark. (58) çalışmalarında değerlendirmeye aldıkları 160 olguyu DDPUK olarak değerlendirilerek 5 yıllık takibi sonucundaki veriler saptanmıştır. DDPUK olgularında ise %71 nüks %4 progresyon saptanmıştır. Bu çalışma daha geniş bir seriyi içermekle birlikte bizim çalışmamıza yakın değerler içermektedir. Alsheikh ve ark. (59)'nın çalışmasında DDPUK olarak değerlendirilen toplam 29 olgunun 14 (%48)'ünde nüks saptanırken 2 (%7) olguda evre ve derece progresyonu saptanmıştır. Bu bulgular bizim çalışmamızdaki bulgularla uyumludur. Pich ve ark. (60)'nın çalışmasında toplam 43 DDPUK olgusunun 33 (%77)'ünde nüks, 5 (%12) olguda ise progresyon saptanmıştır. Nüks ve progresyon oranları bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında bu çalışmada daha yüksek oranlar izlenmiştir. Campbell ve ark. (61)'nin çalışmalarında. 28 DDPUK

olgusunun 21 (%75)'inde nüks saptarken 1 (%4) hastada evre progresyonu saptamışlardır. Bu çalışmada da nüks oranı bizim çalışmamıza oranla daha yüksektir. Gülçiftçi ve ark. (73)'nın çalışmasında 14 DDPUK olgusunun 8 (%57,14)'inde nüks, 1 (%7,14) olguda progresyon saptanmışlardır. Bulgular çalışmamızla uyumludur. Oosterhuis ve ark. (65)'nin çalışmasında 141 DDPUK olgusunun 43 (%30)'ünde nüks saptanırken, 5 (%3,5) olguda evre progresyonu saptanmıştır. oranlar çalışmamıza kıyasla daha düşüktür.

Çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız toplam 18 YDPUK olgusunun 11 (%61.11)'inde nüks saptanırken, 4 (%22.22) olguda progresyon saptanmıştır. Campbell ve ark. (61)'nin çalışmasında 9 YDPUK olgusunun 6 (%67)'sında nüks 2 (%22)'sinde progresyon saptanmıştır. Bu çalışmadaki bulgular bizimkiyle uyum içindedir. Gülçiftçi ve ark. (73)'nın çalışmasında 11 YDPUK olgusunun 8 (%72,72)'sinde nüks 2 (%18,18) olguda progresyon saptamışlardır. Bu çalışmadaki bulgulara bizim çalışmamıza yakın değerler içermektedir. Oosterhuis ve ark. (65) 45 YDPUK olgusunun 18 (%40)'inde nüks saptanırken 2 (%4) olguda progresyon saptanmıştır. Bu serideki progresyon oranı bizim çalışmamıza göre düşük bulunmuştur.

Tablo 22 : Noninvaziv papiller ürotelyal tümörlerin değişik serilerdeki nüks ve progresyon oranları

	Papillom			DMPPUN			DDPUK			YDPUK		
	n	%N	%P	n	%N	%P	n	%N	%P	n	%N	%P
Cheng ve ark ⁽⁵⁶⁾	-	-	-	112	29	4	-	-	-	-	-	-
Alvarez ve ark ⁽⁵⁷⁾	-	-	-	50	34	4	-	-	-	-	-	-
Holmang ve ark ⁽⁵⁸⁾	-	-	-	95	35	0	160	71	4	-	-	-
Alsheikh ve ark ⁽⁵⁹⁾	-	-	-	20	25	0	29	48	7	-	-	-
Pich ve ark ⁽⁶⁰⁾				19	47	0	43	77	12			
Campbell ve ark ⁽⁶¹⁾	-	-	-	12	25	0	28	75	4	9	67	22
Gülçiftçi ve ark ⁽⁷³⁾	7	0	0	16	6	0	14	57	7	11	73	18
Oosterhuis ve ark ⁽⁶⁵⁾	18	3	0	116	25	2	141	30	4	45	40	4
Galluzzi ve Epstein ⁽⁷⁴⁾	34	9	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cheng ve ark ⁽⁵⁴⁾	52	8	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Çalışmamız	4	0	0	35	26	0	36	58	6	18	61	22

N: Nüks P: Progresyon

Dereceler arasındaki nüks ve progresyon oranları değişik çalışmalarda farklı sonuçlar verse de tüm çalışmalarda nüks ve progresyon oranlarının derece arttıkça nüks

etme olasılığının da arttığını görmekteyiz. Çalışmamızda DMPPUN, DDPUK ve YDPUK olguları arasındaki nüks oranları istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (Ki-Kare= 9.23 $p<0.01$). Bu nedenle yeni derecelendirme sistemi önemli bir prognostik kriterdir. Ancak yeterli değildir. Çünkü hangi olguların nüks ve progresyon göstereceği tek başına derecelendirme sistemi ile açıklanamaz. Bu nedenle derecelendirme sistemi yanı sıra farklı prognostik kriterlere ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1-Çalışmamızda mesane ürotelyal tümörleri en sık 6. ve 7. dekatlarda görüldüğü izlenmiş olup literatür bulguları ile uyumludur. Erkek/Kadın oranı 8/1 olarak tespit edilmiş olup ülkemizdeki literatür bulguları ile uyumludur.

2-Çalışmamızdaki yeni tanı alan mesane ürotelyal tümörlü olguların sayısı yıllar içinde artış göstermektedir. Bu artışın gerçek nedeni tespit edilememekle birlikte yıllar içinde artan tanısız girişimlerin ve alınan biyopsi sayısındaki artışa bağlı olabilir.

3- Olguların % 21,5'i multipl tümör olup yüksek sıklıkta mesane lateral duvar yerleşimlidir. Bulgular literatür bulguları ile uyumludur.

4-Olgularımızın %38,1'ünde invazyon izlenmiş olup, kas invaziv tümörlerin çok büyük bir kısmını (%95,2) yüksek dereceli tümörler meydana getirmektedir.

5-İnvazyon göstermeyen papiller neoplazi olgularımız en yüksek oranı (%43) düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom oluşturmaktadır. Daha az oranlarda düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (%37) , ve yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom (%15) izlenmiş olup en az oranı (%4) papillomlar oluşturmaktadır. Sonuçlar diğer serilerle uyumlu olup WHO/ISUP 1998 derecelendirme sisteminin net kriterlere sahip olduğunu göstermektedir.

6-5 yıllık takibi olan toplam 96 papiller ürotelyal neoplazi (evre pTa) olgusunun nüks ve progresyon oranları değerlendirildiğinde papillom olgularında nüks ve progresyon izlenmezken, düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmda %26 nüks, %0 progresyon, düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomda %58 nüks, %6 progresyon, yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomda %61 nüks, %22 progresyon izlenmiştir. Papillom dışındaki gruplar arasındaki nüks oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer serilerle karşılaştırıldığında WHO/ISUP derecelendirme sistemi önemli bir prognostik kriter olduğu ancak tek başına yeterli olmadığını düşünmekteyiz

ÖZET

1996-2005 yılları arasında yeni tanı alan 333 mesane ürotelyal neoplazm olgusu WHO/ISUP konsensus sınıflamasına göre yeniden sınıflandırıldı ve olguların yaşı, cinsiyeti ve tümör lokalizasyonu ve TNM sınıflaması geriye dönük olarak değerlendirildi. Ayrıca 5 yıllık takibi olan 1996-2001 yılları arasındaki evre pTa papiller neoplazi olgularının nüks ve progresyon oranları değerlendirildi.

Olgularımızın en sık 6-7 dekatta görüldüğü, erkek/kadın oranı 8/1 olduğu izlendi. Tümör yerleşimi olarak en sık mesane yan duvarlarının tutulduğu izlendi. Yeni tanı alan olgu sayısında yıllar içinde artış tesbit edildi. Noninvaziv ürotelyal neoplazi olgularımızın en sık düşük dereceli papiller karsinom en az papillomlardan oluştuğu izlendi.

Olgularımızın nüks oranları incelendiğinde papillom dışındaki gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlendi. Progresyon düşük ve yüksek dereceli papiller karsinomda artan oranlarda izlenirken diğer gruplarda izlenmedi.

KAYNAKLAR

- 1-Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. **Urology**. 2005; 66: 4-34.
- 2-Reuter VE. The Urothelial Tract. Stenberg SS, Mills SE, Carter D, Greenson JK. **Diagnostic Surgical Pathology**, 4. baskı Philadelphia: Lippincott Williams, 2004: 2035-2081.
- 3-Ordenez GN, Rosai J. Urinary Tract. **Rosai and Ackerman's Surgical Pathology**. 9. baskı. Edinburgh: Mosby, 2004: 1163-1359.
- 4-Bush C, Algaba F. The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems. **Virchows Arch** 2002; 441: 105-108.
- 5-Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. **Am J Surg Pathol**. 1998; 22 (12): 1435-48.
- 6-Samaratunga H, Makarov DV, Epstein JI. Compration of WHO/ISUP and WHO classification of noninvazive papillary ürothelial neoplasms for risk of progression. **Urology** 2002; 60 (2): 315-319
- 7-Şeftalioğlu A. Ürogenital sistem gelişmesi. **Genel & Özel İnsan Embriyolojisi**. 3. baskı. Ankara 1998; 335-337
- 8-Reuter VE. Urinary bladder, ureter, and renal pelvis. In Sternberg SS: **Histology for pathologists**. 2. baskı Philadelphia, Lippincott-Raven. 1997; 835-847.
- 9-Arancı K, Elhan A. **İç organlar, Mesane, Anatomi**. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1997; 401-406.
- 10-Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO. Üriner sistem. **Temel Histoloji**. Aytekin Y. (Çeviri editörü). 8. baskı. Barış kitabevi, 1998; 375-377.
- 11- Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. **Urol Oncol**. 2004; 22 (2): 86-92.
- 12-Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and Etiology of Bladder Cancer . **Semin Surg Oncol**. 1997; 13 (5): 291-8.
- 13-Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ, Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer Statistics, 2005: **CA Cancer J Clin** 2005; 55 (1): 10-30.
- 14-Özekinci S. Patoloji arşivindeki 10 yıllık kanser (1991-2000) olgularının genel değerlendirilmesi. D. Ü Tıp fakültesi Patoloji ABD. **Uzmanlık tezi**. Diyarbakır: 2003.
- 15-Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. **Eur J Cancer Prev**. 2001; 10 (1): 7-14.
- 16-Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı. **Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994** . Yayın no: 582, Ankara 1997.
- 17-Tuncer İ, Burgut R, Bozdemir N, Coşar EF: **Türkiye'de kanser sıklığı**. Adana 1994.
- 18-Pashos LC, Botteman MF, Laskin LB, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. **Cancer Pract**. 2002; 10 (6): 311-22.

- 19-Auerbach O, Garfinkel L. Histologic changes in the urinary bladder in relation to cigarette smoking and use of artificial sweeteners. **Cancer** 1989; 64 (5): 983-7
- 20-Talaska G. Aromatic Amines and Human Urinary Bladder Cancer: Exposure Sources and Epidemiology. **Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.** 2003 ; 21 (1): 29-43
- 21-Cotran RS, Kumar V, Collins T. The lower urinary tract. **Robbins pathologic basis of disease.** 6th ed. Philadelphia. WB Saunders company. 1999: 997-1010.
- 22-Habel LA, Bull SA, Friedman GD. Barbiturates, smoking and bladder cancer risk. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 1998; 7 (11): 1049-50.
- 23-Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. **Int J Cancer.** 1975; 15 (4): 617-631.
- 24-Droller MJ. Bladder cancer: State-of-the-art care. **CA Cancer J Clin.** 1998; 48 (5): 269-284.
- 25-Reznikoff CA, Belair CD, Yeager TR, Savelieva E, Belloch RH, Puthenveetil JA, et al. A molecular genetic model of human bladder cancer pathogenesis. **Semin Oncol.** 1996; 23 (5): 571-584.
- 26-Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn A (ed.). **Histological typing of urinary bladder tumours.** 2. baskı, Berlin. Springer Verlag; 1999.
- 27-Shokeir AA. Squamous cell carcinoma of the bladder: pathology, diagnosis and treatment. **BJU Int.** 2004; 93 (2): 216-220
- 28-Zaghloul MS, Nouh A, Nazmi M, Ramzi S, Zaghloul AS, Sedira MA, Khalil E, Long-term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: A report on 192 patients. **Urol Oncol.** 2006; 24 (1): 13-20
- 29-Taylor G, Jordan M, Churchill B, Mancer K. Yolk sac tumor of the bladder. **J Urol.** 1983; 129: 591-594.
- 30-Savaş Ş, Çağatay G, Orhan G. Mesane tümörlerinde tümör belirleyicileri. **Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.** 2003; 56 (3): 171-178
- 31-Wiener HG, Mian C, Haitel A, Pycha A, Schatzl G, Marberger M. Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? **J Urol** 1998; 159 (6): 1876-1880.
- 32-Stephenson WT, Holmes FF, Noble MJ, Geraad KB. Analysis of bladder carcinoma by subsite. Cystoscopic location may have prognostic value. **Cancer** 1990; 66 (7): 1630-1635.
- 33-Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, Tiguert R, Sakr W, Wood DP . Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. **Am J Surg Pathol.** 2000; 24 (7): 980-987
- 34-Lapham RL, Grignon D, Ro JY. Pathologic prognostic parameters in bladder urothelial biopsy, transurethral resection, and cystectomy specimens. **Semin Diagn Pathol.** 1997; 14 (2): 109-122
- 35-Kaçar F, Selek E, Yenyol C, Çiçek S: Transizyonel hücreli mesane karsinomlarında skuamöz diferansiyasyonun evre, derece, dna içeriği ve prognozla ilişkisi. **ADÜ Tıp Fakültesi dergisi.** 2001; 2 (1): 17-20
- 36-Guresci S, Doganay L, Altaner S, Atakan HI, Kutlu K. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: a case report and discussion of differential diagnosis. **Int Urol Nephrol.** 2005; 37 (1): 65-68.

- 37-Samaratunga H, Khoo K. Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder; a clinicopathological and immunohistochemical study. **Histopathology**. 2004; 45 (1): 55-64.
- 38-Eble J, Young H. Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology. **Seminars in Diagnostic Pathology** 1997; 14: 98-108.
- 39-Amarapurkar AD, Sangle N, Pandya JS, Jain A. Unusual histological variant of giant cell gall bladder carcinoma. **J Postgrad Med**. 2005; 51 (2): 133-4
- 40-Baldwin L, Lee AH, Al-Talib RK, Theaker JM. Transitional cell carcinoma of the bladder mimicking lobular carcinoma of the breast: a discohesive variant of urothelial carcinoma. **Histopathology**. 2005; 46 (1): 50-6.
- 41-Lopez-Beltran A, Luque RJ, Moreno A, Bollito E, Carmona E, Montironi R. The pagetoid variant of bladder urothelial carcinoma in situ A clinicopathological study of 11 cases. **Virchows Arch**. 2002; 441 (2): 148-53.
- 42-Yorukoglu K, Tuna B, Dikicioglu E, Duzcan E, Isisag A, Sen S et al. Reproducibility of the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder. **Virchows Arch** 2003; 443 (6): 734-40.
- 43-Broders AC. Epithelioma of the genitourinary organs. **Ann Surg**. 1922; 75: 574–604
- 44-Ash JE. Epithelial tumors of the bladder. **J Urol** 1940; 44: 135-145.
- 45-Franksson C. Tumors of the urinary bladder. **Acta Chir Scand**. 1950; 151: 1–203.
- 46-Mostofi FK. Standardization of nomenclature and criteria for diagnosis of pithelial tumors of urinary Bladder. **Acta Unio Int Contra Cancer** 1960; 16: 310-314.
- 47-Carbin B. E, Ekman P, Gustafson H, Christensen NJ, Sandstedt B, Silfversward C: Grading of human urothelial carcinoma based on nuclear atypia and mitotic frequency. Histological description. **J Urol** 1991; 145: 968-971.
- 48-Bergkvist A, Ljungquist A, Moberger G. Classification of bladder tumours based on the cellular pattern. **Acta Chir Scand** 1965; 130: 371–378.
- 49-World Health Organization . Histological typing of urinary bladder tumours. **International histological Classification of tumours**, no. 10. Geneva; 1973.
- 50-Kapucuoğlu N, Karahan N, Serel TA, Çandır Ö. Mesane değişici epitel hücreli tümörlerinde Agnor skorunun Who 1973, Who/Isup 1998 ve Who 1999 sistemleri ile ilişkisi. **Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi** 2002; 9 (3): 1 – 6.
- 51-Malmstrom PU, Busch C, Norlen BJ. Recurrence progression and survival in bladder cancer. **Scand J Urol Nephrol** 1987; 21: 185–195.
- 52-Reuter VE, Epstein JI, Amin MB, Mostofi FK. The “WHO ISUP Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms” continued discussion. **Hum Pathol**. 1999; 30 (7): 879-880.
- 53-Amin MB, McKenney JK. An Approach to the Diagnosis of Flat Intraepithelial Lesions of the Urinary Bladder Using the World Health Organization/ International Society of Urological Pathology Consensus Classification System. **Adv Anat Pathol**. 2002; 9 (4): 222-32.
- 54-Cheng L, Darson M, Cheville JC, Neumann RM, Zincke H, Nehra A et al. Urothelial papilloma of the bladder. Clinical and biologic implications. **Cancer**. 1999; 86: 2098-2101.

- 55-Murphy WM. Bladder cancer redefined. **Cancer**. 1999; 86 (10): 1890-1892.
- 56-Cheng L, Neumann RM, Bostwick DG. Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential: clinical and biological implications. **Cancer** 1999; 86: 2102–2108.
- 57-Alvarez KJ, Lopez BA, Requena TM. Urothelial papillary neoplasm of low malignant potential. Retrospective studies. **Actas Urol Esp**. 2000; 24: 743–748.
- 58-Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Busch C, Johansson SL. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumours. **J Urol** 1999; 162: 702–707.
- 59-Alsheikh A, Mohamedali Z, Jones E, Masterson J, Gilks CB. Comparison of the WHO/ISUP classification and cytokeratin 20 expression in predicting the behaviour of low-grade papillary urothelial tumours. **Mod Pathol** 2001; 14: 267-272.
- 60-Pich A, Chiusa L, Formiconi A, Galliano D, Bortolin P, Navone R. Biologic differences between noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and low-grade (grade 1) papillary carcinomas of the bladder. **Am J Surg Pathol**. 2001; 25 (12): 1528-1533.
- 61-Campbell PA, Conrad RJ, Campbell CM, Nicol DL, Mactaggart P. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: reliability of diagnosis and outcome. **BJU int**. 2004; 93: 1228-1231.
- 62-Cheng L, Neumann RM, Nehra A, Spotts BE, Weaver AL, Bostwick DG. Cancer heterogeneity and its biologic implications in the grading of urothelial carcinoma. **Cancer**. 2000; 88 (7): 1663-1670.
- 63-Holmang S, Andius P, Hedelin H, Wester K, Busch C, Johansson SJ. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: Relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. **J Urol**. 2001; 165: 1124-1130
- 64-Sciarra A, De Matteis A, Mariotti G, Voria G, Lucera R, Di Silverio F. Histopathological aspects of transitional cell carcinoma of the bladder: analysis of 20 years experience. **Int J Urol**. 2004; 11 (7): 467-475.
- 65-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. **J Clin Pathol**. 2002; 55 (12): 900-905.
- 66-Amin MB, Srigley JR, Grignon DJ, Reuter VE, Humphrey PA, Cohen MB et al. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. **Arch Pathol Lab Med**. 2003; 127 (10): 1263-1279.
- 67-Heney NM. Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. **Urol Clin North Am**. 1992; 19: 429-433.
- 68-Kurth KH, Denis L, Bouffieux Ch, Sylvester R, Debruyne FMJ, Pavone-Macaluso M et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. **Eur J Cancer**. 1995; 31: 1840-1846
- 69-Lopez-Beltran A, Bassi PF, Pavone-Macaluso, Montironi R. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. **Eur Urol** 2004; 45: 257-266
- 70-Stein JP, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Esrig D, Freeman JA, Figueroa AJ et al. Prognostic markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature. **J Urol**. 1998; 160: 645-659.

- 71-**Ekmekçioğlu O, Demirci D, Tatlışen A. Değişici epitel hücreli mesane tümörlü olgularımız: yaş, cinsiyet ve tümör derecesi dağılımı. **Türk Üroloji Dergisi**. 2001; 27 (3): 295-299.
- 72-**Kandillioğlu AR, Postacı H. SSK Buca Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümünde incelenen materyal içerisinde kanser sıklığı ve dağılımı. **Ankara Patoloji Bülteni**. 1995; 12: 74-78, 1995.
- 73-**Gülçiftçi Z, İğdem AA, Tuzlalı P, Sarı R, Arat C, Erdoğan N. Mesanenin noninvaziv papiller ürotelyal tümörlerinin WHO/ISUP konsensus sınıflamasına göre yeniden adlandırılması ve alt grupların p53 ve Ki-67 ekspresyonu ile korelasyonu. **Türk Patoloji Dergisi**. 2000; 16: 106-112.
- 74-**Maggi-Galluzzi C, Epstein JI. Urothelial papilloma of the bladder: a review of 34 de novo cases. **Am J Surg Pathol** 2004; 28: 1615–1620