

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

MESANENİN ÜROTELYAL TÜMÖRLERİNDE  
p53, MASPİN, KI67  
İMMÜNHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONU

Dr. Gülcan YAVUZ

UZMANLIK TEZİ  
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Sema BİRCAN

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu Tarafından 2086-TU-10  
Proje numarası ile desteklenmiştir.

ISPARTA - 2011

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, benim yetişmemde emeği olan, değerli hocalarım Prof. Dr. Nilgün Kapucuoğlu, Doç. Dr. Sema Bircan, Doç. Dr. Nermin Karahan, Yrd. Doç. Dr. Metin Çiriş, Yrd. Doç. Dr. Şirin Başpınar, Uzm. Dr. Kemal Kürşat Bozkurt'a; ayrıca tez çalışmam boyunca bana destek olup, yardımını benden esirgemeyen tez danışman hocam Doç. Dr. Sema Bircan'a; vakaların immünohistokimyasal boyanmasında yardım ve emekleri için teknisyen Vasfi Baran'a ve diğer laboratuvar çalışanlarına, birlikte çalıştığım ve dostluklarını esirgemeyen, değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma; Gülsün İnan, Sevda Sert, Mustafa Kızmaz, Tuba Devrim, Eylem Çaloğlu, Raşit Akdeniz, Sevda Çelikden'e, maddi ve manevi destekleri ile ve sonsuz sevgileri ile beni bugünlere getiren ve yetiştiren kıymetli annem Yüksel Şahin, babam Cenap Şahin ve kardeşlerim Nurcan Çavlı, Işıl Çimen, Deniz Şahin'e; büyük özveri destek ve sevgisini benden esirgemeyen sevgili eşim ve hayat arkadaşım Rasim Yavuz, biricik kızım A. İlayda Yavuz'a teşekkür ederim.

Ayrıca 2086-TU-10 No'lu Proje ile tezime maddi destek sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı'na teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>ii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>iii</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....	<b>iv</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Mesanenin Embriyolojisi .....	3
2.2. Mesanenin Anatomisi .....	4
2.3. Mesanenin Histolojisi .....	7
2.4. Mesane Tümörleri .....	8
2.4.1. Ürotelyal Karsinom .....	8
2.4.2. Lokalizasyonu .....	9
2.4.3. Etyoloji .....	9
2.4.4. Klinik Bulgular .....	10
2.4.5. Görüntüleme Yöntemleri .....	10
2.4.6. Makroskopik Görünüm .....	11
2.4.7. Mikroskopik Görünüm .....	12
2.5. Ürotelyal Karsinomun Derecelenmesi .....	13
2.6. Ürotelyal Karsinomu Evrelendirilmesi .....	16
2.7. Ürotelyal Karsinomun Histolojik Varyantları .....	19
2.8. İmmünohistokimyasal Özellikler .....	21
2.9. Prognostik Faktörler .....	22
2.10. Tedavi .....	23
2.11. Moleküler ve Genetik Değişiklikler .....	24
2.12. P53 .....	27
2.13. Ki67 .....	30
2.14. Maspın .....	31
<b>3. MATERYAL ve METOD</b> .....	<b>34</b>
3.1. Olgular .....	34
3.1.1. Doku Mikroarray Tekniği-DMA .....	34

3.1.2. İmmünohistokimyasal İnceleme ve Değerlendirme .....	34
3.2. İstatistiksel Analiz .....	35
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>36</b>
4.1. Klinik ve Histopatolojik Bulgular .....	36
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular .....	39
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>54</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>69</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>70</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>71</b>

**KISALTMALAR DİZİNİ**

<b>BCG</b>	: Bacillus Calmette-Guerin
<b>Bcl-2</b>	: B hücreli lenfoma-2
<b>BT</b>	: Bigisyarlı Tomografi
<b>CDKN2A</b>	: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A
<b>DDPÜK</b>	: Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>DMA</b>	: Doku mikroarray
<b>DMPPÜN</b>	: Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
<b>FGFR3</b>	: Fibroblast büyüme faktör resöptör 3
<b>FISH</b>	: Floresan in situ hibridizasyon
<b>EGF</b>	: Epidermal büyüme faktör
<b>GADD45</b>	: Büyümenin durması DNA hasarı (Growth Arrest and DNA Damage 45)
<b>HA</b>	: Hyolironik asit
<b>HMWK</b>	: Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin
<b>LOH</b>	: Heterozigotluğun kaybı (loss of heterozygosity)
<b>MAP kinaz</b>	: Mitojeni aktive eden proteinkinaz
<b>MDM2/HDM2</b>	: Murine double minute 2
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>PIK3CA</b>	: Fosfotidil inositol kinaz 3 katelitik alfa polipeptit
<b>RB</b>	: Retinoblastom
<b>pRB</b>	: Retinoblastom-protein
<b>TNM</b>	: Primer tümör, bölgesel lenf nodu, uzak metastaz
<b>TSC1</b>	: Tubero skleroz gen1
<b>YDPÜK</b>	: Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> DSÖ 1973 ve daha sonraki sınıflamaların karşılaştırılması .....	14
<b>Tablo 2.</b> Ürotelyal papiller lezyonların histolojik özellikleri .....	15
<b>Tablo 3.</b> Mesane ürotelyal karsinom olgularının klinikopatolojik özelliklerinin dağılımı. ....	37
<b>Tablo 4.</b> Ürotelyal karsinomlarda cinsiyet ile histopatolojik parametrelerin ilişkisi	38
<b>Tablo 5.</b> DSÖ 2004 dereceleme sistemi ile invazyon arasındaki ilişki. ....	38
<b>Tablo 6.</b> Histolojik dereceleme sistemi ile pT evreleme arasındaki ilişki.....	39
<b>Tablo 7.</b> Ürotelyal karsinomlar ile nontümöral olgularda maspin ekspresyonu .....	40
<b>Tablo 8.</b> Ürotelyal karsinomlarda maspin ekspresyonu ile histopatolojik parametrelerin ilişkisi.....	41
<b>Tablo 9.</b> Ürotelyal karsinomlarda cinsiyet ile maspin ekspresyon skoru ilişkisi .....	41
<b>Tablo 10.</b> Ürotelyal karsinomlarda histolojik derece ile maspin ekspresyon skoru ilişkisi .....	42
<b>Tablo 11.</b> Ürotelyal karsinomlarda invazyon ile maspin ekspresyon skoru ilişkisi ..	43
<b>Tablo 12.</b> Ürotelyal karsinomlarda pT evreleme ile maspin ekspresyon skoru ilişkisi .....	43
<b>Tablo 13.</b> Ürotelyal karsinomlar ile nontümöral olgularda p53 ekspresyonu .....	45
<b>Tablo 14.</b> Ürotelyal karsinomlarda p53 ekspresyonu ile histopatolojik parametrelerin ilişkisi.....	47
<b>Tablo 15.</b> Ürotelyal karsinomlar ile nontümöral olgularda Ki67 ekspresyonu .....	48
<b>Tablo 16.</b> Ürotelyal karsinomlarda Ki67 ekspresyonu ile histopatolojik parametrelerin ilişkisi.....	50
<b>Tablo 17.</b> Ürotelyal karsinomlarda maspin ekspresyonu ile p53 ekspresyonu ilişkisi. ....	52
<b>Tablo 18.</b> Ürotelyal karsinomlarda maspin ekspresyon skoru ile p53 ekspresyonu ilişkisi .....	52
<b>Tablo 19.</b> Ürotelyal karsinomlarda maspin ekspresyonu ile Ki67 ekspresyonu ilişkisi. ....	52
<b>Tablo 20.</b> Ürotelyal karsinomlarda maspin ekspresyon skoru ile Ki67 ekspresyonu ilişkisi .....	53
<b>Tablo 21.</b> P53 ekspresyonu ile Ki67 ekspresyonu arasındaki ilişki. ....	53

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Kloakanın ürogenital sinüs ve rektuma bölünmesi görülmektedir .....	4
<b>Şekil 2.</b> Erkeklerde ve kadınlarda mesanenin anatomik pozisyonu.....	5
<b>Şekil 3.</b> Mesane tümörlerinde dört morfolojik patern.....	12
<b>Şekil 4.</b> Mesane karsinomunda TNM Evreleme sistemi.....	17
<b>Şekil 5.</b> P53 geni fonksiyonu çizelgesi.....	30

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> Normal mesane dokusunda ürotelyumda maspin ile yaygın sitoplazmik pozitiflik .....	44
<b>Resim 2.</b> Düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinomda maspin ile yaygın sitoplazmik ve yer yer nükleer pozitifliği .....	44
<b>Resim 3.</b> Düşük dereceli noninvaziv ürotelyal karsinomda maspin ile yaygın sitoplazmik ve arada nükleer pozitifliği .....	45
<b>Resim 4.</b> Normal mesane dokusunda p53 negatifliği .....	47
<b>Resim 5.</b> Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinomda yaygın nükleer p53 pozitifliği .....	48
<b>Resim 6.</b> Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinomda yaygın nükleer Ki67 pozitifliği .....	50
<b>Resim 7.</b> Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinomda yaygın nükleer Ki67 pozitifliği .....	51



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mesane kanseri ürogenital sistemin en sık görülen ikinci malign hastalığıdır (1). Mesanenin ürotelyal karsinomları ‘transizyonel hücreli karsinom’ olarak da bilinmektedir ve mesanenin primer tümörlerinin %90-95’ini oluşturmaktadır (2,3,4). Olguların çoğu 50 yaş üzerinde ortalama 70’li yaşlarda görülmektedir. Erkeklerde kadınlara (E:K 4:1) göre daha sık görülür (5). Mesane tümörlerinin sıklığı bölgelere ve ülkelere göre değişiklik göstermektedir (6). Endüstriyel ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre, kentsel toplumlarda kırsal toplumlara göre daha sıktır (7).

Mesanenin invaziv ürotelyal karsinomunun iki ayrı öncü lezyonu vardır. Daha sık olanı papiller ürotelyal hiperplaziden geliştiği düşünülen noninvaziv papiller tümörler, diğeri ise karsinoma in situ olarak adlandırılan yassı ürotelyal karsinomdur. Ürotelyal tümörler 1973 yılındaki Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre benign papillom ile derece I, II, III transizyonel hücreli karsinom olarak sınıflanmıştır. Daha sonra 1998’deki Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği konferansı bu tümörleri benign papillom, düşük malignite potansiyelli neoplazm ve iki dereceli (düşük ve yüksek dereceli) ürotelyal karsinom şeklinde sınıflandırmış, bu sınıflama DSÖ 2004’de benimsenmiştir (7).

Mesane kanserinde tedavi tümörün düz ya da papiller olması ile evre ve derecesine bağlıdır. Bu nedenle prognoz ve tedaviyi belirlemede tümör derecesi ve evresi esas alınmalıdır (1,8). İlk tanıda noninvaziv olan tümörlerin %50’si tekrarlamakta ve bunların da %5-10’u invaziv karsinoma dönüşmektedir (1).

Morfoloji tek başına mesane tümörlerinin davranışını belirlemede yetersizdir. Bu nedenle morfolojik özellikleri tarif etmek, davranışını daha iyi açıklayabilmek ve yeni belirleyiciler tespit etmek için moleküler çalışmalar başlatılmıştır. Moleküler analizler mesane tümörlerinin histopatolojik değerlendirmesinin yerini almamıştır tam tersine morfolojik değişikliklerin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuştur (9).

Mesane kanserinde p53 en çok araştırılan ve prediktif değeri en iyi bilinen moleküler belirleyicidir. Rekürrens, progresyon ve mortaliteyi zayıf olarak öngördüğü görülmüştür (10). P53 geninin immünhistokimyasal ekspresyonu p53’ün

genetik değişikliklerini yansıtır ve mesane kanserinin derecesi ve evresi ile yakından ilişkilidir. P53 negatif tümörler pozitif tümörlere göre daha fazla oranda organa sınırlı ve daha düşük derecelidir (11). Mesanenin ürotelyal karsinomlarında hastalıksız sağ kalımda, Ki67 bağımsız bir belirleyicidir (12). İleri evre metastatik mesane kanseri olgularında Ki67 proliferatif aktivitesinin tümör metastazı ve lokal ilerleyişinde ve rekürrensinde prognostik öneme sahip bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (13).

Maspin (serpin B5) ilk kez insan meme kanser hücrelerinde tümör süpresör kaybı olarak tanımlanmış, moleküler fonksiyonu tam bilinmeyen 42 kilodaktonluk, serin proteaz inhibitörü serpin ailesinin bir üyesidir. Bazı tümör tiplerinde klinik olarak kullanımının uygun olduğu yakın zamanda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (14,15). İn vitro ve hayvan modellerinde maspinin tümör hücre motilitesini ve invazyonunu inhibe ettiği, kanser hücrelerinde tümör oluşumunu ve metastazın başlamasını azalttığı gösterilmiştir. Maspin normal epitel hücrelerinde eksprese edilirken tümör hücrelerinde eksprese edilmemektedir. Bunun altında yatan mekanizma tartışmalıdır. Fakat anjiogenez inhibitörü olarak görev alıp tümör büyümesini ve metastazı baskıladığı gösterilmiştir (15). Mesane kanserlerinde maspin ekspresyonu ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Bunların bir kısmında agresif fenotipin yüksek evre ile korele olduğu, bir kısmında ise düşük derece ile ilişkili olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Mesane kanserlerinde maspinin işlevlerini aydınlatacak daha fazla çalışmaya gereksinim vardır (16,17).

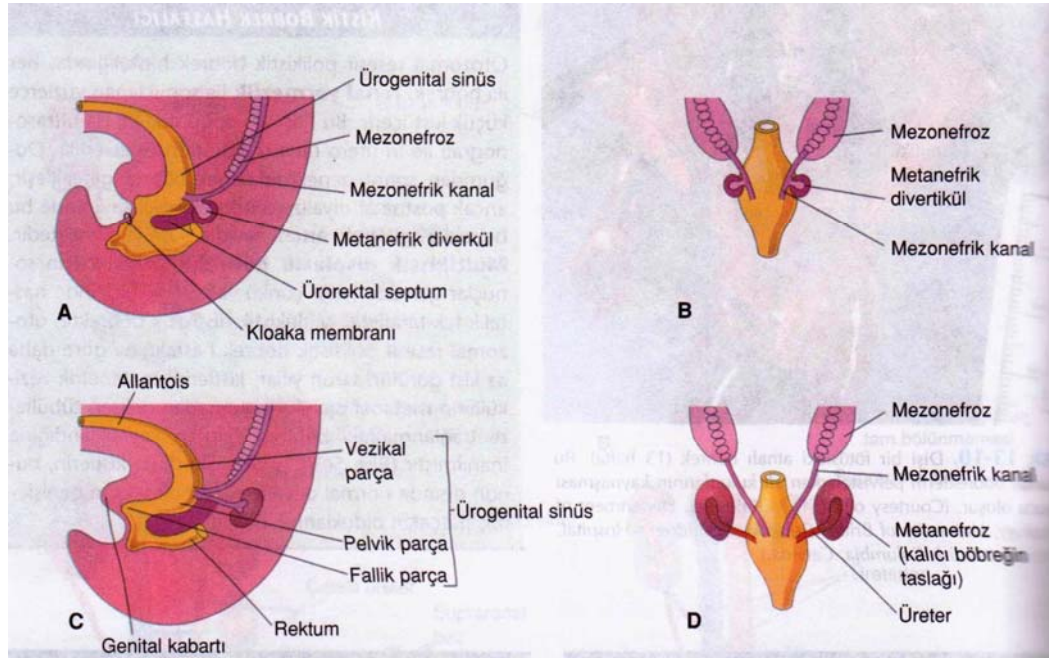
Günümüzde mesanenin ürotelyal tümörlerinde histolojik tümör derecesi ve evresi hasta tedavisi ve prognozunda kullanılan en önemli parametrelerdir. Bunun yanı sıra tümörün biyolojik özelliklerini belirlemede kullanışlı olabilecek belirleyicileri araştıran çalışmalar devam etmektedir. Literatürde mesanenin ürotelyal tümörlerinde p53 ve Ki67 ekspresyonunu araştıran çalışmalar bulunmakla birlikte maspin ile mesanede yapılmış çok az sayıda çalışma vardır. Ayrıca p53, maspin ve Ki67 ilişkisini araştıran bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesinde tanı almış farklı derece ve evredeki mesane tümürlü olgularında p53, maspin, Ki67 ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemle belirlenmesi ve tümör prognozunda önemli göstergeler olan derece ve evre ile ve ayrıca birbirleri ile olabilecek ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

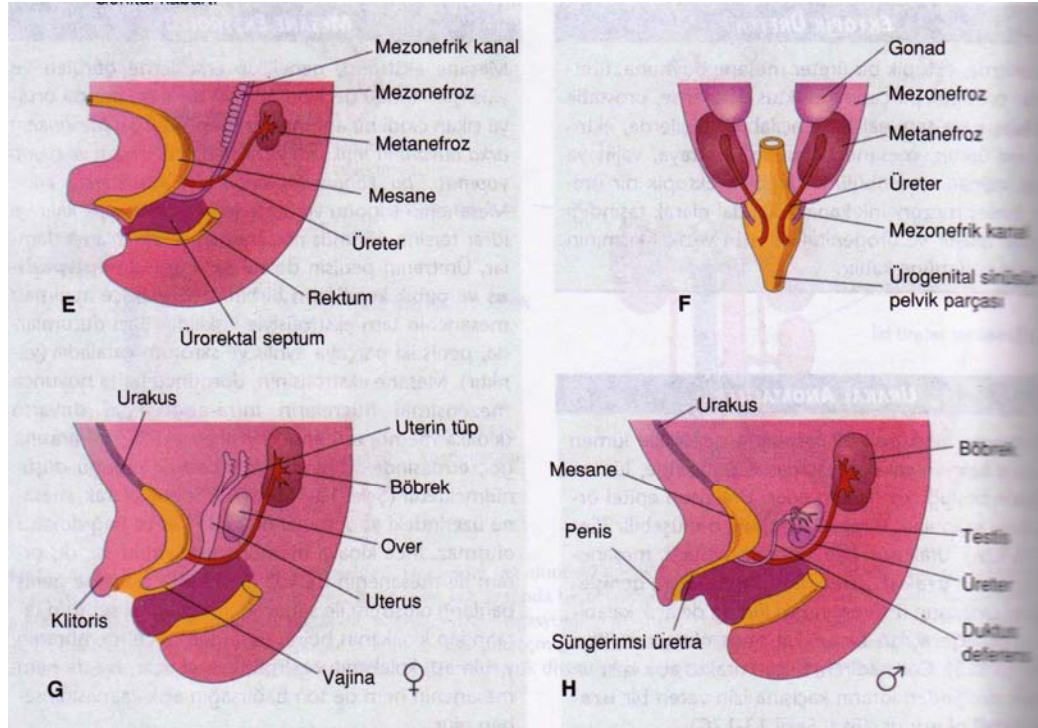
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Mesanenin Embriyolojisi

Embriyolojik gelişimin dört ve yedinci haftaları arasında kloaka olarak isimlendirilen embriyonun kaudal ucu ürorektal septum tarafından arkada anorektal kanala, önde primitif ürogenital sinüs olmak üzere ikiye bölünür (18, 19) (Şekil 1). Ürorektal septum primitif anal kanalla ürogenital sinüs arasında yer alan mezodermal bir dokudur. Bu septumun en uç noktası perineal cismi oluşturacaktır. Primitif ürogenital sinüs üç kısımdan meydana gelmiştir. En üstteki ve en büyük parça mesanedir. Başlangıçta mesane allantois ile devam eder. Allantoisin oblitere olmasının ardından geride mesanenin tepesini göbeğe bağlayan urakus adı verilen fibröz bir kordon kalır. Erişkinde buna median umbilikal ligaman denir (18).

Ortadaki ikinci parça, erkeklerde üretranın prostatik ve membranöz parçalarının geliştiği nispeten daha dar bir kanal halindeki ürogenital sinüsün pelvik parçasıdır. Son parça ürogenital sinüsün fallik parçasıdır ve bu kalıcı ürogenital sinüştür. Bu parça dışta ürogenital membranla ayrılan yassılaştırmış bir yapıdır (18).



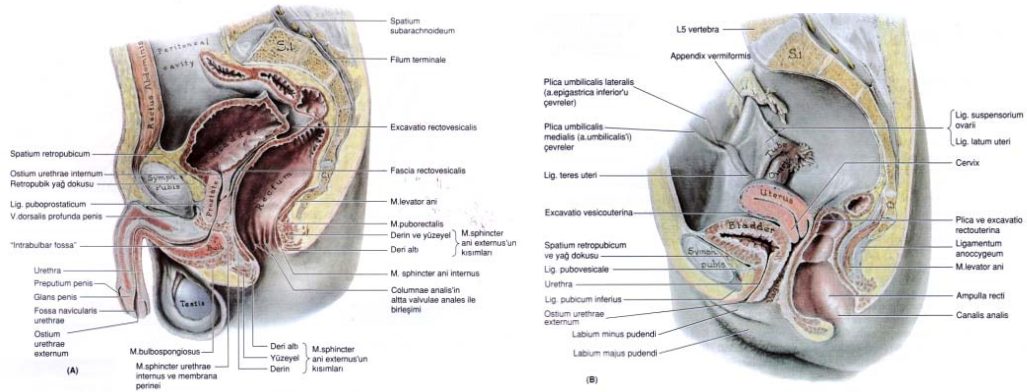


Şekil 1. Kloakanın ürogenital sinüs ve rektuma bölünmesi görülme durumu (19).

Mesane epiteli ürogenital sinüsün endoderminden köken alır. Mesane duvarının diğer tabakaları olan lamina propria, muskularis propria ve adventisya ise splanchnik mezenteriyumdan meydana gelir. Mesane büyüdükçe mezonefrik kanallar organın duvarına dahil olurlar ve üreterler mesaneye ayrı ayrı açılırlar. Böbreklerin yukarı doğru yükselmesi ile üreterlerin açılma yeri yukarı ve yanlara kayarak mesaneye oblik hale gelirler. Mezonefrik kanalların ağızları birbirine yaklaşır ve bu kanalların kaudal sonları ejakulator kanallara dönüşerek üretranın prostatik parçasına girerler. Kadınlarda ise mezonefrik kanalın distal uçları regrese olur (18, 19).

## 2.2. Mesanenin Anatomisi

Mesane aşırı genişleme yeteneğine sahip güçlü kas yapısında duvarı bulunan içi boş bir organdır. Geçici olarak içerdiği idrar miktarı ve komşu olduğu organların durumuna göre şekil, boyut, pozisyonu ve komşulukları değişir (20). Doğumda karın ön duvarının alt kesimlerinde ekstrapéritoneal yerleşimli bir karın içi organ iken beş altı yaş civarında yavaş yavaş minör pelvis bölgesine inerek buraya tamamen yerleşmesi pubertede gerçekleşir (20, 21).



**Şekil 2.** Erkeklerde ve kadınlarda mesanenin anatomik pozisyonu (20).

Erişkin mesanesi boşken pelvis minörde os pubisin hafifçe üst ve arka tarafında yer alır. Os pubisten spatium retropubikum ile ayrılır. Peritonun altında ve pelvis döşemesinin üzerinde bulunur (21) (Şekil 2). Mesane tepesi önde ve yukarda, tabanında arkada ve aşağıda olan bir üçgen piramit şeklindedir ve apeks, korpus, fundus, kollum ve uvuladan oluşan bölümleri vardır (20, 21).

Mesane yanlarda os pubis, muskulus obturatorius internus ve muskulus levator ani, arkada rektum ya da vajinanın oluşturduğu mesane yatağı içersindedir. Mesane duvarını esas olarak detrüsör vezikanın bulunduğu kas tabakası oluşturur (20). Erkekte kollum vezikaya doğru ilerledikçe kas lifleri istemsiz çalışan iç sifinkteri oluştururlar. Bazı lifler ışınsal tarzda ilerleyerek ostium uretra interniumun açılmasına yardımcı olur. Erkekte kollum vezika içersinde kas lifleri prostatın fibromusküler dokusu ile devam ederken kadında bu lifler uretra duvarı içersindeki kas lifleri ile devamlıdır. Üreterler mesane içinde oblik olarak alt mediale doğru seyrettiğinden mesane içi basınç artışında duvar içinde seyreden üreterlere bası sonucu mesanedeki idrarın üretere geri dönmesi önlenir (20). Ayrıca mesane tabanında yer alan sağ ve sol üretrovezikal orifisler ve mesane boynundaki internal üretral meatusun oluşturduğu düzgün yüzeyli bölgeye trigon adı verilir (21). Mesanenin üst, arka ve iki alt dış yan yüzleri olmak üzere dört yüzü vardır (20).

Mesane üst yüzü tepesi önde tabanı arkada üçgen piramit şeklindedir (6). Erkeklerde mesane üst yüzü tamamen peritonla kaplıdır sigmoid kolon ve ince barsak ile komşuluğu vardır. Kadınlarda ise arka tarafta kalan az bir kısmı peritonsuzdur. Mesanenin periton ile kaplı büyük bir kısmı uterus ile ön tarafta kalan

küçük bir kısmı ince barsak ile komşudur (6, 20, 22, 23). Mesanenin yan ve alt yüzleri biraz daha ön tarafa bakar ve burası periton ile örtülü değildir (6, 22).

Mesanenin arka üst yüzü periton ile örtülüdür ve mesanenin arka kısmı ekskavasyo rektovezikalis ile rektum, ön kısmı da ince barsak ile komşuluk yapmaktadır. Mesane fundusu ise erkeklerde rektuma fascia rektovezikalis ile tutunur. Bu alan aşağıda prostat, yukarda pilika rektovezikalis, yan taraflarda duktus deferensler ile sınırlandırılmıştır. Peritonun rektumdan mesaneye geçişi ile pilika rektovezikalis, burada oluşan çıkmaza da ekskavasyo rektovezikalis olarak isimlendirilir (22).

Kadınlarda ise mesane arka üst yüzü uterus ve vajinaya gevşek bir bağ doku aracılığı ile tutunmuş olup burada periton bulunmaz ve uterus ile aralarında ekskavasyo vezikouterina denilen periton çıkmazı bulunur (22, 23).

### **Mesanenin Komşulukları**

Anteriorda: Mesaneden Retriuz boşluğuyla ayrılan symphysis pubis ve pubik kemikler vardır. Superior yüzeyi (kubbe) ve inferioposterior yüzeyin üst kısmı (fundus) peritonla kaplıdır. Posteriorda: Seminal vezikül, duktus deferens, rektovezikal boşluk, prostatik fasya, erkekte rektum, kadında ise vajina ön duvarı ve serviks ile komşudur. Laterelde: Pubik kemik, obturator internus (sağ ve sol) ve levator ani kasları ile komşu olup mesanenin yan-alt yüzleri periton ile örtülü değildir (21, 22). Tabanda: Kadınlarda mesanenin tabanı anterior vajinal duvar ve serviksle ilişkilidir. Normal koşullarda anteverte ve antefleks uterusun fundusu ve cismi mesanenin tabanında ve superior yüzeyinde durur (21).

Mesaneyi besleyen ana arter arteria iliaca internanın dallarıdır. A. Vesikalis inferior mesanenin ön üst kısmını besler (20). Mesanenin çevresi adventisyanın derinliğinde yerleşmiş çok zengin bir venöz ağ ile sarılıdır. Bu venöz ağ birkaç ven aracılığı ile internal iliyak vene drene olur (20, 21).

Mesaneyi inerve eden sinirler hem sempatik hem parasempatik lifler içeren plexus vesikalisten gelir. Sempatik lifler mesaneye torakal 11 ve 12, lumbal 1 ve 2 seviyelerinde spinal sinirler aracılığı ile gelir (20). Sempatik sinirler mesane kaslarını inhibe ederler musculus sfinkter vezikayı da inerve ederler (22). Parasempatik lifler nn. Splanchnici pelvisi ile mesaneyi inerve ederler (20).

### 2.3. Mesanenin Histolojisi

Mesane iç yüzeyi ürotelyum (transizyonel) epiteli ile döşelidir. Epitelin altında sırası ile lamina propria, muskularis propria ve adventisya (seroza ) vardır (21, 24) .

Ürotelyum (transizyonel epitel): Mesane, üreter ve renal pelvis ürotelyal epitelle döşelidir (24,25). Ürotelyum nonkeratinize skuamöz epitel ile psödostratifiye kolumnar epitel arasında histolojik görünümüne sahip olduğu için bu şekilde isimlendirilmiştir (24,25). Ürotelyumun kalınlığı anatomik lokalizasyonuna ve distansiyon derecesine göre değişir. Minör kalikslerde iki veya üç sıralıdır. Kasılmış mesanede 6-7 sıralı iken dolu mesanede üç sıralı görülebilir (24,25). Ürotelyum üç bölümden oluşmuştur; süperfisial hücreler, intermedier hücreler, bazal hücreler (24, 25).

Süperfisial hücreler, üriner yüzeyi örten, büyük, eliptik, eozinofilik sitoplazmalı bazen binükleuslu olabilen, şemsiye hücresi olarakta bilinen hücrelerdir (24). Dolu mesanede bu hücrelerin düzleştiği görülür. Süperfisial hücreler normal mesane epiteli göstergesi olduğu gibi karsinomda da görülebilir, bu hücrelerin varlığı veya yokluğu malignensiyi belirlemede bir faktör değildir (24).

İntermedier hücreler, kontrakte mesanede beş hücre kalınlığında olabilirler. Bol vakuollü sitoplazmalı, nukleusu oval ince kromatinli, nukleolü küçük ya da olmayan hücrelerdir. Sitoplazmaları belirgin bu hücreler birbirlerine desmozomlar ile bağlıdır. Dolu mesanede bu tabaka belirsiz olabilir ya da tek sıralı görülebilir (24, 25). Bazal hücre tabakası sadece kontrakte mesanede belirgindir ve tek sıralı kübik hücrelerden oluşur. Bütün normal ürotel hücreleri glikojen içerebilir fakat sadece süperfisial hücreler müsikarminofiliktir (24,25).

Submukozal tabaka: Trigon dışında mesanenin her yerinde mevcuttur (21).

Lamina propria; bazal membran ile muskularis propria arasındadır yer almaktadır. Zengin vasküler ağ, lenfatik kanallar, duyuşal sinir uçları, birkaç elastik liflerin bulunduğu yoğun bir bağ dokudan oluşur. Lamina propriadaki orta çaplı arterler ve venlerle birlikte ince düz kas demetleri seyretmektedir, bu düz kas demetleri muskularis propria ile devamlılık göstermemektedir. Bazen bu kas

demetleri lamina propriada devamlılık gösterip, patologlar tarafından transizyonel hücreli karsinomda kas invazyonunun yanlış değerlendirilmesine sebep olabilir (24).

Musküler propria: Bu tabaka detrüör kası oluşturur. İtçe longitudinal, ortada sirküler, dışta longitudinal olmak üzere üç tabakanın ayırt edildiği; trigon, mesane boynunda sarmal şekilde düzenlenmiş bir düz kastır (21). Orta tabakadaki lifler mesane boynunda yoğunlaşarak musküler sfinkter uretra internusu oluşturur ve musküler sfinkter eksternus ise musculus perinei profundusun bir dalıdır ve çizgili bir kastır (22). Kontrakte mesanede kas lifleri kaba bantlar şeklinde olabilir ve bu kas lifleri birbirinden bağ dokusu ile ayrılır. Bağ dokusu içinde kan damarları, lenfatikler ve sinirler vardır (24). Bu bağ dokusu içinde paraganglia adaları bulunabilir (2, 24). Bu hücreler adalar ve kordonlar yapmış, berrak ya da granüler sitoplazmalı, küçük veziküler nükleuslu hücrelerdir ve invaziv karsinom ile karıştırılmamalıdır (24).

Seröz tabaka: Mesaneyi kısmen kaplayan peritondur. Mesanenin peritonsuz kısımlarını da fibröz stroma örter (21). Erkeklerde mesanenin üst yüzünün tamamı ve arka yüzün üst bölümü, kadınlarda ise mesane üst yüzü periton ile kaplıdır (22).

## **2.4. Mesane Tümörleri**

Batı dünyasında mesane kanserleri erkeklerde prostat, akciğer ve kolon kanserlerini takiben 4. sıklıkta, kadınlarda 8.ve 9. en yaygın tümörlerdir (26, 27). Avrupa ve Amerika'da erkeklerde görülen tüm malignitelerin %5-10'unu oluşturur (26). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı 2005 yılı kanser istatistiklerine göre mesane kanseri erkeklerde 2952 (%8,6) iken kadınlarda 518 (%1,5) insidansa sahip olduğu gösterilmiş (28). Isparta ilinde yapılan bir çalışmada 1998-2006 yılları arasında erkek ve kadınlarda tüm kanserler içerisinde mesanenin ürotelyal hücreli kanserinin üçüncü sıklıkta görüldüğu saptanmıştır (29).

### **2.4.1. Ürotelyal Karsinom**

Mesane tümörlerinin %90-95'i epitelyal kökenli olup primer epitelyal mesane tümörlerinin %90'ı ürotelyal (transizyonel hücreli) karsinomdur (2, 6, 30, 31, 32, 33).



Erkeklerde kadınlara göre 3-4: 1 oranında fazla izlenmektedir (2, 5, 7). Ancak bu oran genetik ve çevresel faktörler nedeni ile coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir (2, 6, 8). Erkeklerde kadınlardan daha çok görülmesi sigara içme alışkanlığı veya iş faktörü ile tamamen açıklanamaz (26). Endüstriyel ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre, kentsel toplumlarda kırsal toplumlara göre daha sıktır. Kuzey Amerika ve Avustralya'da batı Avrupa'ya göre her iki cinste de yüksek oranda görülür (2, 7, 8). Diğer taraftan kadınlarda hastalığa bağlı sağ kalımın karşılaştırılan her evre düzeyinde erkeklere oranla kadınlarda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Mesane kanseri daha çok 6. ve 7. dekatlarda görülmekte olup ortalama görülme yaşı 65-70'tir (6, 26, 34). Mesane kanser insidansı ve mortalitesinin çocuklu kadınlarda çocuksuz kadınlara oranla daha düşük olduğu ve bunun hamilelikteki hormonal değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (26).

#### **2.4.2. Lokalizasyonu**

Ürotelyal karsinom daha çok trigonda, üreter orifislerinde ya da mesane yan duvarlarda daha fazla görülmekle birlikte herhangi bir bölgede görülebilir (31, 35). Yapılan bir çalışmada 1000 vakada mesanenin ürotelyal karsinomunun lokalizasyonu şöyle sıralanmıştır: %37 yan duvarlar, %18 arka duvarlar, %12 trigon, %11 boyun, %10 üreter orifisi, %8 tavan, %4 ön duvarlar (2).

#### **2.4.3. Etyoloji**

Mesane kanserleri ile ilgili pek çok potansiyel risk faktörleri bilinmektedir. Bunlar arasında sigara ve aromatik aminler en iyi bilinenleridir (30, 31, 32).

**Sigara Kullanımı:** Sigara mesane kanserlerinin bilinen en önemli etiyolojik faktörüdür (5, 6, 8). Mesane kanseri olgularının %40'dan sorumludur (36). Tütünde mesane kanserine neden olan karsinojenler nitrozaminler ve 2 naftilamindir (6, 31, 32).

**Mesleki Maruziyet:** Boya, lastik, kağıt, deri sanayi, ilaç sanayi, tekstil endüstrisi, petrokimya tesislerinde çalışanlar mesane kanseri açısından risk altındadır (6, 30). Bu karsinojenler ilk olarak 1895'te Rehn tarafından anilin boya işçilerinde

tanımlanmıştır (8). Bunların başlıcaları anilin boyaları, 2 naftilamin, 4-aminobifenil, benzydindir (6, 30).

Fenasitin İçeren İlaçlar: Kronik olarak bu maddeyi içeren ilaçların tüketimi renal pelvis, üreter ve mesane kanser gelişiminde risk faktörüdür ve bir aromatik amin ürünüdür (6, 8, 30, 36). Bunun yanında klornazepin, siklofosfamid gibi ilaçlarda mesane kanseri gelişiminde rol almaktadır (26).

Kronik iritanlar: Uzun süren taş hastalığı, kateterizasyon ve bunlara bağlı tekrarlayan enfeksiyonlar mesanede mukozal hasara sebep olup mesane tümörüne zemin hazırlarlar (2, 6, 30).

Suni Tatlandırıcılar: Bunlardan Sakkarin ve Siklamid gibi suni tatlandırıcılar tümör oluşumunda katkısı olduğu düşünülmektedir (6, 8, 30).

Kahve: Mesane kanser riski ile kahve arasındaki ilişki sıklıkla çalışılmıştır ve ikisi arasında zayıf pozitif bir ilişki bulunmuştur (37).

Arsenik: İçme suyunda bulunan arsenikte mesane kanseri için risk faktörüdür (8, 30, 36).

Radyoterapi: Mesane kanserinde genellikle bir risk faktörü olarak bilinir (27). Radyoterapinin kemoterapi ile birlikte verilmesi riski artırır (6, 30).

#### **2.4.4. Klinik Bulgular**

Mesane tümörlerinin en önemli belirtisi ağrısız hematürüdür (7). Bu baskın ve bazen tek klinik bulgudur. Hastaların %85'inde vardır (7, 8, 38). Makroskopik veya mikroskopik hematüri şeklinde olabilir. İleri yaş erkek hastada ağrısız hematüri öncelikle akla mesane tümörünü getirmelidir. Bunun yanında sık idrara çıkma ve disüri hematüriye eşlik edebilir (7, 39). Eğer çok büyük invaziv bir tümör varsa suprapubik bölgede palpe edilebilir. Şüpheli hastalarda rektal muayene mutlaka yapılmalıdır (6).

#### **2.4.5. Görüntüleme Yöntemleri**

Mesane tümörleri çeşitli görüntüleme teknikleri ile saptanmasına rağmen mesane tümörünün varlığı sistoskopi ve biyopsi ile kanıtlanabilir. Hematürinin

değerlendirilmesinde intravenöz ürografi hala en sık kullanılan görüntüleme tekniğidir. Ancak intravenöz piyelografi yerine giderek artan oranda bilgisayarlı tomografik (BT) ürografi kullanılmaktadır (32).

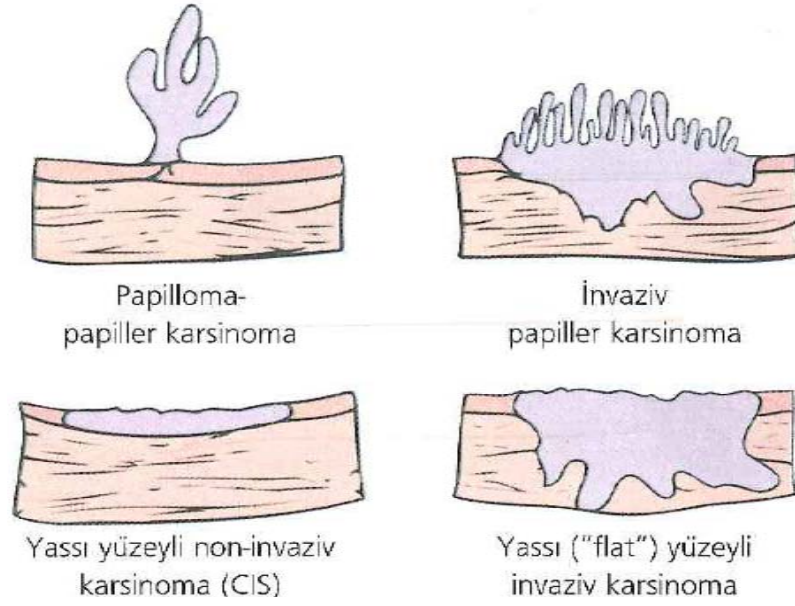
Mesane duvarı tutulumunun yaygınlığını belirlemek ve büyük pelvik lenf düğümlerini saptamak için kullanılan BT ve manyetik rezonans (MRI) ile evrelendirmenin genel doğruluk dereceleri sırasıyla %40-85 ile %50-90 düzeyindedir (32). HA-Haase testleri idrarda hyalürik asit düzeylerini ölçen testlerdir. Hyalürik asit (HA) tümör metastazını artıran bir glikozamino glikandır. Çeşitli tümörlerde düzeyi artar ve mesane tümöründe de tümör büyümesini ve invazyonunu gösteren bir testtir (35).

### **Sistoüretroskopi ve tümör rezeksiyonu;**

Mesane tümörlerinin tanı ve başlangıç evrelendirilmesi sistoskopi ve transüretal rezeksiyon (TUR) ile yapılır. Yüzeysel ve düşük dereceli tümörler genellikle tek ve çoğul papiller lezyonlar halinde görülürler. Yüksek dereceli lezyonlar daha büyük ve daha geniş tabanlıdır. Karsinoma in situ düz eritomatöz alanlar ve mukozal düzensizlikler şeklinde görülebilir. Tümör görüntüleniyor ve tümörden kuşkulaniyor ise TUR yapılır. TUR ile mesane duvarının tutulumunun derecesini belirlenebilir ve tedavi edilebilen düşük evreli lezyonları tam olarak çıkarılabilir. Bazı klinisyenler rutin olarak tümör yakını ve uzağındaki normal görünümlü ürotelyumdan rastgele biyopsi alırlar. Bunun tanısai değeri tartışmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda düşük riskli hastaların yalnızca %1,5'u ve yüksek riskli hastaların %3,5'u biyopsi numunelerinde tümör saptanabildiğini ileri sürmektedir (32).

### **2.4.6. Makroskopik Görünüm**

Mesanenin infiltratif tümörleri makroskopik olarak ekzofitik ve endofitik büyüme gösterirler. Tümör ekzofitik büyüme paterninde papiller (santral fibrovasküler korlu), endofitik büyüme paterninde ise solid ( nodüler) gelişim gösterir (2). Bunun yanında ülseratif, transmural ve diffüz de gelişebilirler (8). Papiller lezyonlar 1 santimetreden küçük 5 santimetreden büyük kitlelere kadar değişen boyutta kırmızı kabarık lezyonlar şeklinde görülür (7) (Şekil 3).



**Şekil 3.** Mesane tümörlerinde dört morfolojik patern (7).

#### 2.4.7. Mikroskopik Görünüm

Mesanenin invaziv tümörleri için lamina propria invazyonunun olup olmadığı tanımlanmalıdır. Lamina propria invazyonu gösteren tümörler (pT1) genelde papiller özellik göstermekte olup düşük derecelidir. Muskularis propria veya daha derine invazyon gösteren tümörler (pT2-pT4) yüksek dereceli tümörlerdir (8).

Ürotelyal invaziv karsinomda mikroskopik olarak orta veya belirgin amfofilik sitoplazmalı, büyük hiperkromatik nükleuslu hücrelerin oluşturduğu infiltratif koheziv adalar izlenir. Büyük yuvalanmalar ve etrafında palizatlaşan nükleuslar görülebilir. Nükleus genellikle pleomorfik ve düzensiz kontürdür. Nükleoller oldukça değişken görünümlere sahip olup, bazıları küçük nükleol içerirken, diğerleri büyük ve eozinofilik nükleol içerir. Bizar ve multinükleer tümör hücreleri içeren alanlar gözlenebilir. Mitoz sıkıdır, anormal mitozlar görülebilir. İnvaziv yuvalar genelde desmoplastik stromal reaksiyon oluşturabilir ve malign işi komponent izlenimi oluşturabilir. Bu özellik psödosarkomatöz stromal reaksiyon olarak bilinir (8). Birçok olguda stroma değişik sayıda plazma hücresi ile birlikte lenfositik infiltrasyon içerir nadiren nötrofil ve eozinofiller baskındır (7, 8). Tümör hücrelerinin çevresinde retraksiyon artefaktları sıklıkla bulunur ve vasküler invazyonla karışabilir (7).

## 2.5. Ürotelyal Karsinomun Derecelenmesi

Mesane kanseri için histolojik sınıflama en önemli prognostik faktördür (31). Mesane tümörleri için farklı derecelendirme sistemleri kullanılmıştır. Albert C. Broders 1925’de Broders Sınıflaması ile 1’den 4’e kadar derecelendirme yapmıştır (40). 1940 yılında Ash tarafından yeni bir derecelendirme sistemi kullanılmıştır ve 1960’da ise Mostofi iyi diferansiye papiller tümörleri ve papillomu tanımlamıştır (2).

İlk geniş çaplı kabul edilmiş papiller ürotelyal neoplazm sınıflandırması DSÖ’nün 1973’de kabul ettiği sınıflamadır (31). Bu sınıflama ile tümörler 4 kategoriye ayrılır; papillom, derece 1, derece 2 ve derece 3 karsinomlardır. Histolojik sınıflandırma hücrel anaplazinin derecesine göre yapılmıştır. Anaplazi, artmış hücrelilik, nükleer kalabalıklaşma, hücrel polaritede azalma tabandan yüzeye diferansiyasyon kusuru, hücrel boyutta düzensizlik, nükleer şekil değişiklikleri, nükleer pleomorfizm, anormal mitotik şekil ve dev hücreler olarak tarif edilmiştir (31).

Derece 1 tümörler; ürotelyal hücrelerde, papillaları düzgün organize olmuş, minimum hücrel anormallikler ve minimum nükleer atipi izlenir. Bunun yanında nükleer grooveler da izlenebilir. Mitotik figürler çok az ya da hiç yoktur. Derece 1 tümörlerin benign bir ürotelyal lezyon olan ürotelyal papillomdan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Derece 1 tümörler %69 oranında üreter orifisinde yerleşim gösterir. Bu tümörlerin rekürrens riski yüksektir (31).

Derece 2; Düzgün mimarisi ile grade 1 tümörlere benzer. Derece 2 tümörler orta derecede nükleer kalabalıklaşma, hücrel polaritede orta derecede azalma, nükleer hiperkromazi içerir. Derece 2 tümörlerin rekürrens riski %45-67’ dir. (31).

Derece 3; Papiller ürotelyal tümörler içinde en fazla nükleer anormalliklere içerendir. Hücrel anaplazi, artmış sellülarite, nükleer kalabalıklaşma, nükleer pleomorfizm, artmış mitotik aktivite ve neoplastik dev hücreler ile karakterizedir. Lamina propria invazyonlu hastalarda cerrahi tedaviyi takiben % 46-71 rekürrens görülür. Bu hastalarda agresif tedaviye ihtiyaç vardır (31).

DSÖ’nün 1973’ te kabul ettiği bu sınıflama diğer sınıflamalar içersinde en başarılı olanıdır. Sınıflamanın basit oluşu ve prognoz tahminindeki yüksek başarısı

ürologlar tarafından kabul edilmesine ve uygulanacak tedavinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (31).

Papiller ürotelyal neoplazm ile ilgili ilk derecelendirme 1973’de yapılmakla birlikte, 1998 yılında “The Bladder Consensus Conference Committee” patoloğlar, ürologlar ve onkologlar, tarafından efektif olarak kullanılabilir mesane neoplazileri için evrensel olarak kabul edilebilir ortak bir terminoloji geliştirmek amacı ile mesanenin noninvaziv papiller ürotelyal neoplazileri için DSÖ/ISUP (The World Health Organization / International Society of Urologic Pathology Consensus Classification) yeni bir sınıflama geliştirdi. 2004’de bu sınıflama kabul edilerek DSÖ’nün mavi kitapları serisinde “Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs”da yayınlandı. Bu yeni sistem noninvaziv papiller ürotelyal neoplazmları 4 katogoriye ayırmıştır. 1) papillom, 2) Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi, 3) Düşük dereceli karsinom, 4) Yüksek dereceli karsinom. Bu kitaptaki bu tavsiyeler 22 Aralıkta Fransa’da toplanan üropatologlar çalışma grubunun görüşlerini yansıtmaktadır. Bu çalışma ve tavsiyelerin daha geliştirilmesi ümit edilmektedir (31, 40).

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

DSÖ 1973	DSÖ/ISUP 1998	DSÖ 1999	DSÖ /ISUP 2004
Papillom	Papillom	Papillom	Papillom
Derece 1 Karsinom	DMPPÜN	DMPPÜN	DMPPÜN
Derece 2 Karsinom	DDPÜK	Düşük Dereceli Karsinom (DSÖ1)	DDPÜK
Derece 3 Karsinom	YDPÜK	Yüksek Dereceli Karsinom (DSÖ2) Yüksek Dereceli Karsinom (DSÖ3)	YDPÜK

#### **Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPPÜN)**

Normal ürotelyal hücre kalınlığında sıralanma artışı olan ekzofitik ürotelyal papilloma benzeyen noninvaziv papiller bir neoplazmdır (8, 37). Histolojik olarak hücre yoğunluğunun artmış olduğu ve polaritenin korunduğu, bazal katmanlarda palizatlanma olup buralarda mitoz izlenebildiği görülür (8, 37, 40). Bu lezyonların açık olarak neoplazi olduğu ancak ürotelyal karsinom olmadığı belirtilmiştir (40).

### **Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom (DDPÜK)**

Genel olarak düzenli bir görünüme sahip olup küçük büyütmelemlerle bile rahatlıkla tanınabilen minimal yapısal ve sitolojik özellikler görülür (8). Histolojik olarak dallanmalar gösteren papiller yapılar, nükleer polarite şekil ve boyut farklılıkları, kromatin dağılımında düzensizlik görülür. Hücre katmanlarında herhangi bir yerde mitoz görülebilir fakat daha çok bazal tabakadadır (7, 8).

### **Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom (YDPÜK)**

Küçük büyütmede bile kolayca görülebilen belirgin yapısal ve sitolojik düzensizlik içeren görüntüyle karakterize tümörlerdir (40). Histolojik olarak nukleuslarda polarite kaybı, kromatinde kabalaşma, nükleol belirginliği ve pleomorfizm görülür (8, 37). Ürotelyumun her seviyesinde tipik ve atipik mitozlar izlenir. Farklı diferansiyasyon alanları içeren yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomda ise derecelendirme en yüksek dereceli alana göre yapılır (8).

**Tablo 2.** Ürotelyal papiller lezyonların histolojik özellikleri (33).

	<b>Papilom</b>	<b>DMPPÜN</b>	<b>DDPÜK</b>	<b>YDPÜK</b>
<b>Papiller yapı</b>	İnce	Birleşmiş	Dallanmış, birleşmiş	İnce yapışmış ve dallanmış
<b>Hücrelerin organizasyonu</b>	İnce	Normal polarite herhangi bir kalınlıkta	Minimal kalabalıklaşma, polarite kaybı	Hücrelerde kalabalıklaşma, belirgin polarite kaybı
<b>Sitoloji;</b>				
<b>Nükleus büyüklüğü</b>	Çoğunlukla normal	Uniform genişlemiş	Çeşitli büyüklüklerde, genişlemiş nukleus	Çeşitli büyüklüklerde genişlemiş nukleus
<b>Nükleus</b>	Normale yakın	Genişlemiş yuvarlak oval uniform	Yuvarlak oval	Yoğun, belirgin pleomorfik
<b>Nükleer kromatin</b>	İnce	İnce	İnce kromatinli	Belirgin kaba kromatinli
<b>Nükleolus</b>	Yok	Yok ya da genellikle belirsiz	Genellikle belirsiz	Çok sayıda belirgin nükleolus
<b>Mitoz</b>	Yok	Nadir, bazalde	Aralarda herhangi bir düzeyde	Genellikle herhangi bir düzeyde mitoz
<b>Şemsiye hücreleri</b>	Uniform bir şekilde var	Var	Genellikle var	Olmayabilir

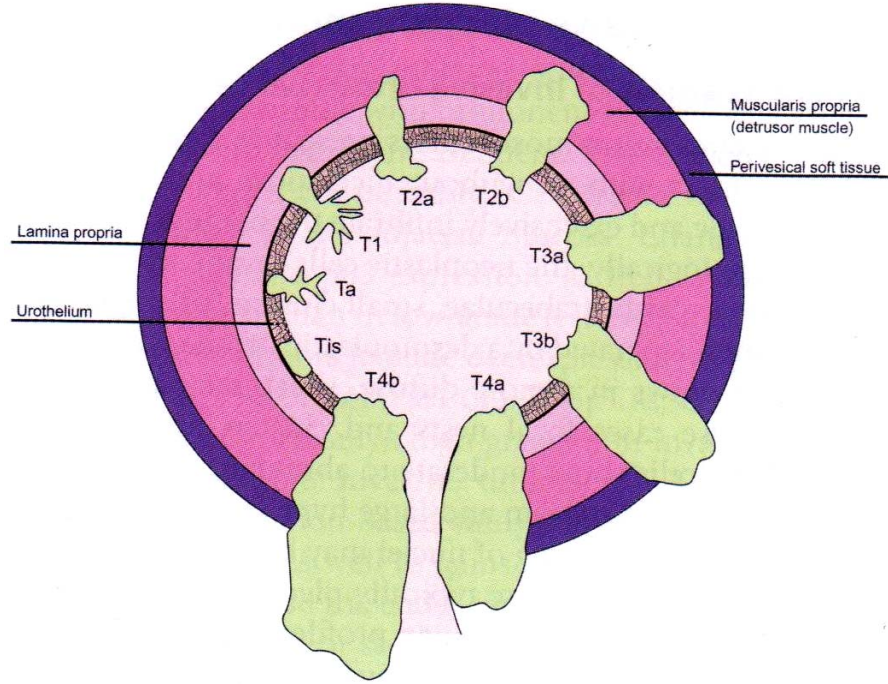
## 2.6. Ürotelyal Karsinomu Evrelendirilmesi

Mesane karsinomlarında evrelendirme tedavi ve prognozun değerlendirilmesinde önemli bir faktördür (3,31). Evrelendirme ürotelyal karsinomun stromal invazyon yapıp yapmamasına ve bu invazyonun derinliğine göre yapılmaktadır (2). Papiller gelişim paterni gösteren noninvaziv tümör, pTa; lamina propria invazyonu yapanlar, pT1; muskularis propria invazyonu yapanlar, pT2; perivezikal yağ dokusu invazyonu, pT3; prostat, uterus, pelvik veya karın duvar invazyonu pT4 olarak evrelendirilmektedir (1, 7, 8, 39) (Şekil 4). American Joint Committee on Cancer/Tumor Metastasis Nodes Classification (AJCC/TMN) yüzeysel tümörlerin (Ta, T1) prognozunun derin invaziv tümörlere göre daha iyi prognoza sahip olduklarını bildirmektedir (3). Birçok araştırmacı kas invaziv tümörler ile noninvaziv ve lamina propria invazyonu olan tümörler arasında yaşam süresi olarak istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılıklar olduğunu bulmuşlardır (1,2). Noninvaziv ürotelyal tümörler TUR ve intravezikal kemoterapi ile tedavi edilirken kas invaziv tümörlerde ise radikal sistektomi yapılmaktadır. Bu nedenle tümörün invazyon derinliğini doğru belirlemek çok önemlidir (1,25).

Noninvaziv tümörlerde bazal membran sınırları düzenlidir, bazal membrana paralel proliferen damar yapılarının olması karakteristiktir ve bu özellik invaziv tümörlerde görülmez (25). Stromaya bakıldığında ise noninvaziv tümörlerde miksoid değişiklikler, fibroblastik stromal proliferasyon, stromal sellülaritede ve fibroblastlarda proliferasyon görülebilirken invaziv tümörlerde tümör etrafında inflamatuvar bir reaksiyon ve kollojen içeren dezmozoplastik bir reaksiyon olabilir (3, 25).

Ürotelyal karsinom kalın düz kas demetlerini invaze ettiğinde muskularis propria invazyonu tanısı konur. TUR materyallerinde muskularis mukoza ve muskularis propria invazyon ayrımı zor olabilir (25).





**Şekil 4.** Mesane karsinomunda TNM Evreleme sistemi (31).

Mesane kanserinde 2010 TNM evrelemesi (41).

### **T- Primer Tümör**

**TX** Primer tümör değerlendirilemiyor

**T0** Primer tümör bulgusu yok

**Ta** Noninvaziv papiller karsinom

**Tis** Karsinoma in situ “flat tümör”

**T1** Tümör subepitelyal bağ dokuya invaze

**T2** Kas invaziv tümör

**T2a** Tümör yüzeysel kas tabakasına invaze (iç yarısı)

**T2b** Tümör derin kas tabakasına invaze (dış yarısı)

**T3** Tümör perivezikal yağ dokusuna invaze

**T3a** Mikroskopik perivezikal yağ dokusuna invaze

**T3b** Makroskopik perivezikal yağ dokusuna invaze (ekstravezikal kitle)

**T4** Prostat stroması, veziküla seminalis, uterus, vajina, pelvik duvar veya karın duvarlarından herhangi birine invaze

**T4a** Tümör prostat stroması, vezikula seminalis, uterus veya vajina invazyonu

**T4b** Tümör pelvik duvar ve karın duvarına invaze

#### **N- Bölgesel lenf nodları**

**NX** Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

**N0** Bölgesel lenf nodları metastazı yok

**N1** Gerçek pelviste tek bir lenf nodu metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)

**N2** Gerçek pelviste multibl lenf noduna metastaz (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)

**N3** Kammon iliak lenf nodlarına metastaz

#### **M- Uzak metastaz**

**M0** Uzak metastaz yok

**M1** Uzak metastaz var (41).

#### **G-Histopatolojik derecelendirme**

**GX** Diferansiyasyonun derecesi değerlendirilemiyor

**G1** İyi diferansiye

**G2** Orta derecede diferansiye

**G3-4** Kötü diferansiye/undiferansiye (41).

#### **Tümörde T Evre**

TNM sınıflaması karsinomlarda uygulanır. Mesanenin bu klasifikasyonunda papillom dışlanmıştır. Tümörün histolojik ve sitolojik tanımlanması yapılmıştır (41). Mesane kanserinin prognoz ve tedavisinde patolojik evreleme en önemli belirleyicidir. İdeal evreleme sistemi kanserin doğal hikayesini doğru olarak yansıtmalıdır. Tanı anındaki yayılım sahası ile beraber total kanser yükü tanımlanmalıdır ve hastalar tedavi planı için prognostik gruplara ayrılabilmelidir (42).

Mesane tümörlerinde invazyon derinliğini (pT1, pT2 tümörlerde) doğru değerlendirmek için TUR gereklidir (8). Yüzeyel mesane kanseri terimi muskularis propriaya invaze olmamış tüm tümörleri kapsar (pTa, pTis, pT1). Evre pT0 biyopside ya da TUR'da tümör tanısı almış sistektomide rezidüsü bulunmayan tümörlere denir. Evre pTa karsinomlar noninvaziv papiller karsinom olarak belirtilmiştir. Lamina propria invaziv olan pT1 kanserlerden ayrılmalıdır (42).

Lamina propriaya invaze tümörlerde invazyon tespiti zordur. Patologlar tanjansiyel kesitleri, zayıf spesmen oryantasyonu, inflamasyon ile kapatılma, ısı etkisi, benign ürotelyal hücrelerin psödoinvaziv adacıkları konusunda uyanık olmalıdır (42). Daha ileri pT tümörlerde ise TUR tek başına yeterli değildir. Bunun için rezeksiyon gereklidir. Muskularis propria invazyonu içerisinde tümör görmek her zaman yeterli değildir. Çünkü muskularis mukozada küçük kas liflerini ile karışabilir (2, 8, 31, 43). Tümörün mesane yağ dokusu invazyonu kesin ekstrasvezikal invazyon olduğunu göstermez normalde mesane tabakaları arasında yağ dokusu olabilir (38).

### **Tümörde N Evre**

Hasta sağkalımında lenf nodu metastazı bağımsız bir prognostik faktördür. Stein ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada pozitif lenf nodunun toplam lenf nodu sayısına oranının sağkalım için prediktif faktör olarak bulunmuştur (4). Tümörde N evresi için laparoskopik lenf nodu diseksiyonunda sentinel lenf nodu diseksiyonu gibi modifiye teknikler deneysel olarak yapılmaktadır (8).

### **Tümörde M Evre**

Kas invaziv tümörler akciğer karaciğer ve kemik tutulumları tespiti için çeşitli yöntemlerle taranmalıdır. Semptomatik olgularda kemik sintigrafisi yapılmalıdır (8).

## **2.7. Ürotelyal Karsinomun Histolojik Varyantları**

### **Skvamöz diferansiyasyon gösteren infiltratif ürotelyal karsinom**

Bu histolojik varyant hücreler arası köprüler ve keratinizasyon ile tanısı konur (8). Derece ve evreye bağlı olarak sıklığı artmaktadır. Ürotelyal karsinomlarının

%21’inde bu diferansiyasyon görülebilir. Ayrıca skuamöz diferansiyasyon bazoloid ve berrak hücreli özellikte gösterebilir (8, 31). Skuamöz diferansiyasyon ürotelyal karsinomlarda kötü prognostik faktördür (8).

### **Glandüler diferansiyasyon gösteren infiltratif ürotelyal karsinom**

Glandüler diferansiyasyon ürotelyal karsinomlarda %6 oranı gibi daha az bir oranda görülür. Glandüler diferansiyasyonda tümör içinde tübüler ya da müsün sekrete eden enterik glandlar şeklinde glandüler yapılar izlenir (8, 31).

### **Yuvalanmalar yapan varyant**

Bu varyant 50’den az vakada bildirilmiştir. Erkeklerde daha sık görülür ve vakaların %70’i tanıdan 4-40 ay sonra kaybedilir. Bu varyant lamina propiada yuvalanmalar yapan Brunn adaları ile karışabilir (31).

### **Mikrokistik varyant**

Mikrokistik varyantta mikroskopik boyuttan 2 cm’ye kadar değişen makrokistik veya mikrokistik yapılar ya da kistler, tübüler yapılar ile karakterizedir. Ürotelyal karsinomun bu varyantının sistitis sistika, sistitis glandularis, nefrojenik metaplazi gibi benign proliferatif lezyonlardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır (31).

### **Mikropapiller varyant**

Ürotelyal karsinomun mikropapiller varyantı, overin seröz papiller karsinomu ile benzerlik gösterir. Literatürde 60 vaka bildirilmiştir 6. ve 7. dekatta erkeklerde daha sık görülmektedir. Morfolojik olarak tümör yüzeyinde bulunan santral korlu ince papiller ve filiform yapılar vardır. Ürotelyal karsinomun mikropapiller varyantı yüksek derece ve evreye sahip tümörlerdir (8).

### **Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom**

Ürotelyal karsinomun bu varyantı 40 vakadan az sayıda olguda bildirilmiş olup nazofarinksin lenfoepitelyomasına benzer. Bu tümör histolojik olarak yuvalanmalar, tabakalar ve kordonlar yapan, belirgin nükleollü, büyük nükleuslu indiferansiye hücrelerden oluşmaktadır (8, 31).

### **Lenfoma benzeri ve plazmositoid varyant**

Bu varyant malign lenfoma veya plazmositomaya benzer, 10'dan az vakada bildirilmiştir (8).

### **Sarkomatoid varyant**

Mesanein ürotelyal karsinomunun sarkomatoid varyantı iğsi hücreler içeren yani morfolojik ve immünohistokimyasal olarak epitelyal ve mezankimal diferansiyasyon gösteren bifazik malign bir tümördür (8, 31, 44).

### **Berrak hücreli varyant**

Glikojenden zengin sitoplazmalı berrak hücre paternine sahiptir. Bu varyant böbreğin ve prostatın berrak hücreli metastatik karsinomu ile karışır (31).

### **Trofoblastik diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom**

Mesanein ürotelyal karsinomları human koryonik gonadotropin (HCG) ve çeşitli plasental laktojenler salgılayabilirler, bunlar immünohistokimyasal düzeyde olabilir ve bir araya gelmiş sinsityotrofoblastik dev hücreler de içerebilirler (8).

## **2.8. İmmünohistokimyasal Özellikler**

Ürotelyumun farklı tabakalarındaki epitelyal hücreler farklı belirleyiciler eksprese ederler. Bunların içinde kan grubu antijenleri, p63, üroplakinler, sitokeratinler vardır. Son zamanlarda ürotelyal diferansiyasyonun derideki epidermisin diferansiyasyon paterni ile benzerlik gösterdiği düşünülmektedir. Bu organda bazal epitel hücreleri progenitör hücreler olarak tanımlanıp erken diferansiyasyon hücreleri olarak düşünülmektedir (45). Bunların matüre hali intermedier hücreler olup en matür formu yüzeyel (umbrella) hücrelerdir. Ürotelyal tabakaların tümü homojen CK7 eksprese eder (46).

Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMWK (CK5, CK14, CK10)) ürotelyumun bazal ve/veya intermedier tabakalarında eksprese olurken yüzeyel (umbrella) hücrelerinde eksprese olmaz. CK18, CK20 sadece yüzeyel hücrelerde çok azda intermedier hücrelerde eksprese edilir (47, 48). Matür A ve B kan grubu antijenleri bazal intermedier hücrelerde eksprese olurken yüzeyel hücrelerde eksprese olmaz. Lewis X proteini yüzeyel hücrelerde pozitif boyanırken, intermedier

ve bazal hücrelerde pozitif boyanma yoktur (47). P63 ve p53 homologlarının farklı ekspresyonu tanımlanmıştır. p63 hem bazal hem de intermedier hücrelerde pozitif boyanırken yüzeyel hücrelerde negatiftir. Ki67 sadece bazal tabakada değil her üç tabakada da pozitif eksprese edilir (47).

## 2.9. Prognostik Faktörler

İnvaziv mesane kanseri potansiyel ölümcül bir hastalıktır (4). Mesane kanserinin progresyonunda ve sağ kalımda tümörün evresi, derecesi, büyüklüğü, lenf nodu tutulumu önemli faktörlerdir (10).

**Lenf nodu ve vasküler invazyonu:** Lenfovasküler ve perinöral invazyon mesane tümör prognozunda ve sağ kalımda önemli role sahiptir (4).

**Mikroskopik derece:** Düşük dereceli tümörler daha çok yüzeyel olma eğilimi gösterirken yüksek dereceli tümörler invaziv özellik gösterirler (2).

**Yaş:** Hastanın yaşı tümör nüksünde önemli bir prognostik faktördür (2).

**Lokalizasyon:** Mesane boynu yerleşimli tümörler kötü prognoza sahiptir. Mesane kubbe yerleşimli tümörler daha yüksek dereceli iken, üreter orifisine ve mesane yan duvarlarına yerleşen tümörler düşük derecelidir (2).

**Tümör çevresi ve inflamatuvar yanıt:** İtici şekilde büyüyen tümörler lenfositik reaksiyon ile ilişkilidir ve daha iyi prognoza sahiptirler (2).

**Tümörün büyüklüğü:** Tümör büyüklüğü kas invaziv tümörler ile kıyaslandığında metastaz yapma riski daha yüksektir. Küçük tümörler daha az oranda metastaz yapar ve nüks oranı da azalır (2).

**Tümörü infiltre eden lenfositler:** Ta ve T1 tümörlerde tümörü infiltre eden lenfositlerin tümör derecesi ve progresyonu ile ilişkisi vardır (2).

**Kan grubu antijenleri;** ABH ve Lewis antijenleri normal ürotelyumdan salgılanmaktadır. Mesanenin yüksek dereceli tümörlerinde bu antijenler azalır ya da tamamen ortadan kaybolur (2).

**Hücre proliferasyonu;** Hücre proliferasyon belirleyicileri tümörün derecesi ile korelasyon gösterirken evre ile korelasyon göstermez (2).

**P53 yüksekliği;** Ürolojik kanserlerin çoğunda tümör süpresör genlerde değişiklikler tespit edilmiştir. P53 ekspresyonunun prediktif değerini ilk keşfeden Esring ve arkadaşlarıdır (49). Tümör hücrelerinde p53 birikiminin rekürrens ve mortalite olasılığını tümörün evresi, derecesi ve lenf nodu durumundan bağımsız olarak gösterdiği tespit edilmiştir (10). P53 yüksek ekspresyonunun T1 ve T2a mesane kanserleri progresyonunda yüksek oranda ilişki saptanmıştır (2). Schrier ve arkadaşları yüzeysel karsinomlarda kas invaziv mesane kanserine ilerlemesinde p53, p27 ve alfa-katenin çalışmışlar. Yüzeysel mesane kanserinde invazyona ilerleyen 41 hasta ile nonprogresif karsinomu olan hastalar eşleştirilmiş ve karşılaştırılmıştır. p53 ve alfa-kateninin prognostik değeri olduğunu doğrulamışlardır (50).

Ayrıca rekürrens ve progresyonda kullanılan bazı belirleyiciler daha vardır (10). Bunlar onkogenler (c-myc, c-erbB2, H-ras ve MDM2), kromozom alterasyonları (Kromozom 9, 13, 17), hücre döngüsünü düzenleyici proteinler (pRb, p53, p21, p27), proliferasyon ile ilişkili antijenler (Ki67, PCNA ve MCMs) , anjiogenik faktörler (FGFR, EGF, VEGF, interlökin, CD34), hücre adhezyon molekülleri (e-kaderin, p120, CD44, beta ve gama katenin, koksaki ve adenovirüs resöptörleri), sitokeratinler, nükleer matriks proteini 22, telomeraz, HSP70, matriks metalloproteinazlar, hyalüronik asit ve hyalüronidaz (10).

**Sitokeratin 20;** Sitokeratin 20 pozitif tümörlerde diğer tümörlere oranla nüks olasılığının daha fazla olduğunu gösteren bir çalışma yapılmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (2).

## 2.10. Tedavi

Mesane kanserlerinde tümörün evresi ve davranışı farklılık gösterdiği için yapılacak tedaviler de çok çeşitlidir. Tümörün klinik ve histopatolojik evresi genelde paralellik gösterdiği için tedavi planı çizilirken hastalığın klinik evresi göz önüne alınır (6).

### A. İntravezikal Kemoterapi

Tümörü tamamen rezeke edilmiş hastalarda intravezikal tedavinin profilaktik veya teropatik değerı vardır. Yüzeysel tümörlerde tedavi amacı ile nüks ve hastalığın

ilerleme riskini azaltmak için de kullanılabilir. Sık kullanılan ajanlar; mitomisin C, tiyotepa, doksorubisin ve Calmette-Guérin (BCG) aşısıdır (32).

## **B. Cerrahi Tedavi**

**1. Transüretral rezeksiyon (TUR) ;** Tüm mesane kanserlerinin başlangıç tedavisidir. Tümör evre ve derecelendirmesinin ve ilave tedavi gerekliliğinin makul derecede doğru biçimde tahminine olanak tanır (32).

**2. Parsiyel sistektomi;** TUR ile temizlenemeyen kas infiltratif tümörlerde uygulanan yöntemlerden biridir (6). Mesanenin posterior lateral duvarı veya kubbesine lokalize soliter, infiltran tümörler, divertikül içi kanserler parsiyel sistektomi adaylarıdır (32).

**3. Radikal Sistektomi;** radikal sistektomi anterior pelvik organların çıkartılmasını gerektirir. Erkeklerde çevre yağ ve peritoneal bağlantılar, prostat ve seminal veziküller ve kadında ise mesane, çevredeki yağ ve peritoneal bağlantılar, serviks, uterus, anterior vajinal çıkamaz, üretra ve overler çıkartılır (32).

**C. Radyoterapi ve Kemoterapi;** İnfiltratif mesane kanserli hastalarda radikal sistektomiye bir alternatif olarak radyoterapide uygulanabilir. İnvaziv mesane kanserli bireylerin %30-40'ında radikal sistektomi ve radyoterapiye rağmen uzak metastazlar gelişmektedir. Yanlızca kemoterapi ile tedavi edilen metastatik mesane kanserinde parsiyel veya tama yakın bir iyileşme sağlanmaktadır (32).

## **2.11. Moleküler ve Genetik Değişiklikler**

Mesane kanseri papiller noninvaziv tümörden solid, kas infiltratif, yüksek dereceli tümöre kadar değişen heterojen hastalıklar gurubudur (51). Bu sahip oldukları moleküler genetik değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Yüksek dereceli noninvaziv papiller tümörlerin ve T1 tümörlerin moleküler patogenezi tam net değildir (52). Sitogenetik ve moleküler değişiklikler heterojendir (7). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda birinci derece akrabalarda 1,5-2 kat artmış risk ile ürotelyal karsinomların ailesel komponenti olabileceği gösterilmiştir. Ürotelyal karsinomlu bir ailede t(5;20) (p15;q11) translokasyonu gösteren tek bir genetik değişiklik gösterilmiştir. Sporadik ürotelyal karsinomlu hastalarda daha yüksek



mutajen sensitivitesi gösterirken, herediter mesane kanserli hastalarda sensitivitede artış olmamıştır (8, 31, 32).

Noninvaziv düşük dereceli papiller tümörler üzerinde pek çok moleküler çalışma yapılmıştır. Bu tümörlerde en yaygın genetik değişiklik kromozom 9 delesyonu, FGFR3 nokta mutasyonları ve PIK3CA2'dir. Kromozom 9 delesyonları sitogenetik olarak mesane tümörlerinde ilk değişikliklerden biridir. Kromozom 9'da tanımlanmış 3 mutasyon vardır: 1-) CDKN2A p16 ve p14 proteinlerinin bulunduğu alan, 2-) 9p delesyonu ve PTCH1 Gorlin Sendromu gen (9q22'de LOH), 3-) Knutson'un iki vuruş teorisi ile belirlenmiş Tuberoz Skleroz Gen'dir (TSC1). Kromozom 9'daki LOH'ların mesane tümörlerinin tüm evre ve derecelerinde görülebilsede 9q kayıpları düşük dereceli ve düşük evreli tümörlerde daha sıktır. Oysa 9p kayıpları ve CDKN2A'nın homozigot delesyonları yüksek dereceli ve yüksek evreli tümörlerde daha sıktır (52).

Fibroblast büyüme faktörü reseptör 3'deki (FGFR3) aktive mutasyonlar mesane kanserlerindeki en sık genetik değişiklikler olarak tanımlanmıştır. Düşük dereceli Ta tümörlerde (%80'den fazla) daha yaygındır. T2-T4 tümörlerde yalnızca %0-34 sıklıktadır. Mutasyonlar 7, 10 ve 15. ekzonlarda izlenmektedir. En yaygın mutasyonlar S249C (mutasyonların %67'si) ve S375C'dir. FGFR3 aktivasyonu MAP kinaz yolağındaki sinyal iletiminden sorumludur. Ayrıca KRAS mutasyonları da izlenir ve RAS mutasyon sıklığı %15 civarındadır. Tümörlerin evre ve derecesi ile ilişkilendirilememiştir. Ta tümörlerin %80'den fazlası RAS ya da FGFR3 gen mutasyonu içerir. FGFR3 ve RAS gen mutasyon birlikteliği Ta tümörlerinde çok az izlenirken RAS mutasyonları Ta ve invaziv grupta eşit sıklıkta görülmektedir (52).

### **Kas İnvaziv Tümörler**

Çeşitli p53 mutasyonları tanımlansada özellikle iki yolak tariflenir. HDM2 aşırı ekspresyonu ve p21 ekspresyon kaybı yüksek dereceli invaziv mesane tümörlerinde tanımlanmıştır. RB yolağı da kas invaziv tümörlerde sıklıkla değişmiştir. RB1 locusda LOH invaziv vakaların %50'den fazlasında pozitifdir. RB1 gen değişiklikleri p16 tümör süpresör gen kaybına bağlıdır. Ayrıca invaziv tümörlerde 10q LOH sıktır (%24-58). LOH paterni yalnız invaziv tümörlere yansıyan fenotiptir. Ayrıca PTEN geninin invaziv tümörlerde rol oynadığı belirtilmektedir.

Bazı mesane tümörlerinde ERBB2 resöptör kinaz amplifiye ve/veya aşırı ekspresyon gösterir. DNA amplifikasyonu sık olmamakla beraber olduğu zaman yüksek derece ve evre ile ilintilidir. Kas invaziv mesane tümörleri genomik instabilite sergilerler ve bunlarda çeşitli kromozomal düzenleme ve değişiklikler tanımlanmıştır (52).

### **Yüksek Dereceli Noninvaziv Tümörler**

Yüksek dereceli pTa (TaG3) tümörler progresyon için yüksek risk gösterirler. Çok yaygın değildirler ve diğer histomorfolojik gruplar ile karşılaştırılan birkaç çalışma vardır. Seksenkiz TaG3 tümörün çalışıldığı bir seride FGFR3 ve FGFR2 mutasyon sıklığı TaG3 tümörlerde %34 bulunmuştur, TaG2 ve T1G3 tümörlerde sırasıyla %58 ve %17 FGFR3 mutasyon sıklığı izlenmiştir. Rekürrens, progresyon ve tümör spesifik mortalitede belirleyici bulunmamıştır. Bu grup tümörlerde daha açıklayıcı geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır (52).

### **T1 Tümörler**

T1 tümörler araştırıldığında Ta ve T3'e göre orta sıklıkta moleküler değişiklikler göstermiştir. Ta'ların çoğu gibi T1 tümörler de papiller yapılardan gelişmektedir. T1G3 tümörler yüksek riskli tümörlerdir, Ta ve T2'lere kıyasla orta derecede FGFR3 mutasyonları rapor edilmiştir. Bazı araştırmacılar Ta-T1 tümörler arasında 2q, 8p, 11p delesyonları, 1q ve 8q kazanımları gibi spesifik genetik farklılıklar ortaya koymuştur (52).

### **Moleküler Patogenez**

Mesane kanseri gelişimindeki diğer bir görüş tümör gelişimi sırasında oluşan değişik genetik olayların mesane kanserinde itici rol oynadığı yönündedir. Bu da normal ürotelyumun, hiperplastik ürotelyumun ve papillom/inverted papillomun mesane tümör gelişiminde öncü lezyonlar olabileceğini düşündürüyor (52). Altı sistektomili hastanın normal ürotelyum örneklerinin %77'sinde (5 hastada) LOH (3p, 4p, 8p, 9p, 9q ve/veya 13q bulunmuştur. Beş vakanın 4'ünde 3p LOH, diğerlerinde 9p ve/veya 9q LOH göstermiş. Tüm vakaların multifokal oluşu ve 5'inde tümör invazyonu saptanmış olması normal dokudan ileri evre tümöre geçişi gösteriyor olabilirken tümörde pagetoid yayılım tamamen dışlanmamıştır (52). Minimal değişiklik izlenen hücrelerde karsinogen bulunmakla beraber tümör haline gelmeleri potent büyüme stimülasyonlu hücrelere göre daha uzun sürmektedir. Bu

çalışmalarda kromozom 9 değişiklikleri ve FGFR3 mutasyonları erken olaylarda izlenmekle beraber tanımlanmış en erken olaylar değildir (52).

LOH ve CGH karyotipik ipuçlar alternatif yaklaşım; farklı bireylerden geniş tümör panellerinden elde edilmiştir. Hemen hepsinde 9p/9q kayıpları erken olaylar olarak değerlendirilmiştir. Bir çalışmada -9'u takiben 11p ve 1q ile +7'i takiben 8p-,+8q olan iki yolak bulunmuştur. İkinci yolağı takip eden tümörler daha agresif tümörlerdir (T1-T3) (52).

Flat ya da papiller ürotelyal hiperplazinin düşük dereceli tümör öncülü olabileceği düşünölmekle beraber kesin bulgular yoktur. Hiperplazi örneklerinde FISH veya LOH analizleri ile kromozom 9 kaybı yaygın bildirilmektedir. Flat hiperplazilerde FGFR3 mutasyonu %23, kromozom 9 kayıpları %37 tespit edilmiştir. Birkaç çalışmada ürotelyal papillomda FGFR3 mutasyonu saptanmıştır. İverted papiller ürotelyal kanserlerde yüksek LOH 9q ve FGFR3 mutasyonu sıklığına rağmen inverted papilomdaki düşük oranlar; bu lezyonların ayrı bir antite olduğunu ve inverted patern ürotelyal kanserleri ile çok da ilişkilendirilemeyeceğini ortaya koymuştur (52).

## 2.12. P53

Mesane kanseri sık görölen malignitelere biridir (53). P53 tümör süpresör genindeki mutasyon mesanenin ürotelyal karsinomunun lokal infiltrasyon evresi, hücresele dediferansiyasyon derecesi, rekürrensi ve tümör progresyonu ile ilgilidir. Ayrıca non-mutant p53 ile çoğu tümörde muhtemelen p53 fonksiyonu veya p53 aracılı bir yanıt üreten alternatif yollar vardır. İlk başlarda tahmin edildiğinden çok fazla insan tümörlerinde p53 anormalliği vardır (54). Bu tümörlerin DNA hasarı devam eden bölünme ve proliferasyon ile ilgili geri dönüşümü olmayan hasarların sonucunda geliştiğine inanılmaktadır (55).

Neoplazi oluşumu için bir veya daha fazla ajanın etkisi gereklidir. Mesane kanserinin moleküler genetik ve immünopatolojik analizi bu tümörlerin gelişimi ve ilerlemesinde etkili olabilecek, özellikle p53 metabolik yolu üzerinde bazı gen ve proteinlerin anomalikleri tanımlanmıştır (55). Kromozom 17p13.1'de lokalize p53 geni insan tümörlerinde genetik mutasyonların en sık hedefidir (7, 56). Tümörlerin

%50'den fazlası bu gende mutasyon taşır. Kansere bağlı ölümlerin üç önde gelen nedenlerinden olan akciğer, meme, kolon karsinomları dahil olmak üzere hemen her kanserde p53 gen aktivitesinde homozigot kayıp bulunur. P53 mutasyonlarının çeşitli insan tümörlerinde sık görülmesi p53 proteininin kanser oluşumuna karşı kritik bir bekçi (gatekeeper) fonksiyonu olduğunu desteklemektedir. P53 hasar görmüş hücrelerin yayılmasını engelleyen bir moleküler polis gibi davranmaktadır. P53 proteini nukleusa lokalize DNA bağlayıcı bir proteindir. Çok sayıda genin transkripsiyonunu kontrol etmek suretiyle fonksiyon görür (7).

İnsan kanserlerindeki p53 nokta mutasyonlarının yaklaşık %80'i proteinin DNA'ya bağlı kısmında lokalizedir. DNA'ya bağlı olmayan mutant p53, normal proteinin aksine bloke eden defektif bir protein üretir (7). P53 proteinin majör fonksiyonel etkinliği DNA hasarına yanıt olarak hücre siklusunu durdurması yani büyümenin durdurulması ve apoptozisin başlatılmasıdır (7, 56). DNA hasarı olduğunda p53 acil olarak fren yapması için çağrılır. DNA hasarını takiben p53'te acil yükseliş olur. Aynı zamanda DNA bağımlı protein kinaz ve ATM (ataksi-telanjektazi-mutant) gibi kinazlar DNA hasarına yanıt olarak aktive olur. P53 bu enzimleri fosforile eder ve protein açılır. DNA'ya bağlanma yeteneği kazanır ve aktif bir transkripsiyon faktörü haline gelir (7).

P53 hücre siklusunun durdurulmasına ve apoptozise aracılık eden çeşitli genlerin transkripsiyonunu uyarır. Hücre siklusunun durdurulması geç G1 fazında gerçekleşir ve buna CDK inhibitörü p21'in p53 bağımlı transkripsiyonu neden olur. Hücre siklusuna ara verilmesi ile mutajenik ajan tarafından oluşturulan DNA hasarının onarılması için hücrelere yeterince zaman tanınır. Fizyolojik koşullar altında ubiquitin aracılı proteoliz nedeni ile p53 yarılanma ömrü (20 dakika) kısadır. P53 onarım sürecine DNA onarımı ile ilgili proteini kodlayan GADD45'in ('growth arrest and DNA damage (büyümenin durması ve DNA hasarı) transkripsiyonun direkt olarak uyararak katkı sağlar. Eğer hasar başarı ile onarırsa p53 büyük bir ustalıkla MDM2'yi aktive eder. MDM2'nin ürünü ise p53'e bağlanarak p53'ü degrade eder ve böylece hücre siklusunu bloke olmaktan kurtarır. Eğer hücre bölünmesi sırasında DNA hasarı başarı ile onarılmaz ise normal p53, son bir hareketle BAX gibi apoptozisi uyarıcı genleri aktive ederek hücreyi ölüme gönderir.

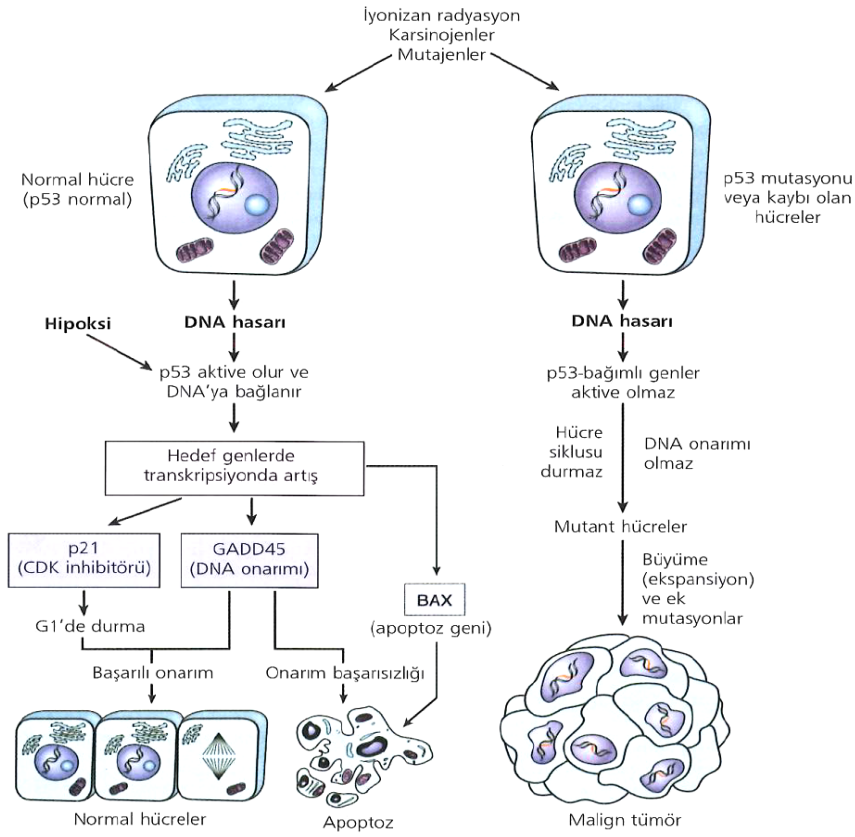
BAX apoptozisi inhibe eden BCL-2 proteinine bağlanır ve onu antagonize eder; BAX hücre ölümünü uyarır (7) (Şekil 5).

Özet olarak p53, DNA onarımı, hücre siklusunun durdurulması ve apoptoz arasında bağlantı kurar. DNA hasarına yanıt olarak hasara duyarlı olan ve DNA onarımında görev alan genler aracılığı ile fosforile olur. P53 siklusun G1'de durmasına yol açarak DNA onarım genlerini uyararak DNA onarımına yardımcı olur. Onarılmayacak kadar hasara uğramış DNA p53 tarafından apoptozise yönlendirilir. Bu aktiviteleri göz önüne alındığında haklı olarak p53 'genomun gardiyanı' olarak isimlendirilir. P53'ün homozigot kaybı olduğunda DNA hasarı onarılamaz. Bölünen hücrelerde mutasyonlar kalıcı olur ve hücre malign transformasyona giden tek yönlü bir yola girer (7).

P53'ün DNA hasarına yanıt olarak apoptozu kontrol etmesi önemli pratik ve terapötik anlam taşır. Kanser tedavisinde en sık kullanılan yöntem olan radyoterapi ve kemoterapi etkilerini DNA hasarını uyararak ve takiben apoptozu uyararak gösterir. Genin mutant allellerini taşıyan tümörlere göre normal p53 içeren tümörlerin bu tedavilere yanıt vermesi olasıdır (7).

Transkripsiyon faktörü p53, hem mitokondriyal hem de iç metabolik yollarda rol alan çok sayıda apoptozisi düzenleyici genlerin ekspresyonlarını ve dış apoptotik yol olarakta bilinen reseptörlerin ölümü tetikleyici sinyal kompleksini kontrol eder. P53'ün transkripsiyonel hedefleri arasında BAX, NOXA ve PUMA gibi apoptotik düzenleyiciler vardır. P53'ün transkripsiyondan bağımsız şekilde apoptozis başlatabileceğini ortaya koymaktadır. Böyle bir süreç sitoplazmada başlatılabilir ve sitokrom c salınımını başlatmak için mitokondride p53 lokalizasyonuna gerek duyar. p53'ün mitokondriyal lokalizasyonu BAX oligomerizasyonunu tetikler ve bu sitokrom c salınımına neden olarak apoptozise yol açar. BAX proapoptotik işlevine karşı bir antagonist olan BCL2'nin mesane kanseri dahil çoğu tümörde aşırı eksprese edildiği ve klinik agresiflik ile ilişkili olduğu bulunmuştur (57). Bazı ön çalışmalar bir grup ileri ürotelyal hücreli karsinomda düşük ve tespit edilemeyen seviyede BAX ve yüksek seviyede BCL-2 eksprese ettiğini göstermiştir. P53'e bağımlı apoptotik tepkilerin temelini ve mesane kanserinde işleme mekanizmalarını aydınlatmak çok

büyük klinik öneme sahiptir (58). P53'ün aşırı ekspresyonu mesane kanserinin derecesi ile ilişkilendirilmiştir (55).



Şekil 5. P53 geni fonkiyonu çizelgesi (7).

### 2.13. Ki67

İlk kez 1983'de Ki67 monoklonal antikoru taze donmuş materyallerde proliferasyonun histolojik olarak değerlendirilmesi için kullanılmıştır (59). Bu antikor hücre siklusunda G1, G2, M ve S fazında (G0 fazı hariç) eksprese edilen 345-395 kilodalton ağırlığında kromozom 10'da lokalize nonhiston bir nükleer proteindir (59, 60, 61, 62). Ki67 antikorunun rekombinant parçası immünojen olarak kullanılarak yeni monoklonal MIB1 üretilmiştir (59). Orijinal antikorumları sadece frozen kesitlerinde pozitif olabilir. Monoklonal antikorumları formaline dirençli epitoplardan geliştirilmiştir (MIB1, MIB2). Genel olarak Ki67 boyanması ile mitoz arasında iyi bir korelasyon vardır (2).

Bazı otörler MIB1 boyasının mesane tümörlerinde kullanımının evre ve derece ile ilişkilendirilmesini tanımlamışlardır. Proliferasyon fraksiyonunun sayılabilir

olması nedeni ile evre ve dereceye göre daha objektif olabileceği düşünülmüştür (59). Von Brunn adaları ile ürotelyal karsinomun yuvalanmalar yapan varyantlarını birbirinden ayırmak için Ki67 ve p53 ekspresyonu kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada 11 vakalık ürotelyal karsinom yuvalanmalar yapan varyantı ve 21 vakalık von Brunn adaları sadece karsinomda Ki67 %7'nin üzerinde ve p53 %3'ün üzerinde pozitif bulunmuştur (60).

Çok sayıdaki çalışmalarda yapılan çok değişkenli analizler Ki67'yi mesane kanseri ilerleyişi ve tekrarlamasında bağımsız bir prognostik belirleyicisi olarak tanımlamıştır. Ta veya T1 mesane kanseri olan 159 hastada yüksek Ki67 seviyesi ile multifokalite, tekrarlamasız ve ilerlemesiz hayatta kalma ile ilişkili olup çok değişkenli analizlerde bağımsız prognostik faktördür (63).

Daha önceden radikal sistektomi yapılan mesane ürotelyal tümürlü 226 hastadan oluşan bir çalışmada Ki67'nin pozitif veya negatifliğinin rutinde kullanılan tümör evresi, derecesi, lenfovasküler invazyonu ve nodal tutulum gibi parametreleri belirlemede anlamlı derecede etkili olduğunu göstermişlerdir (64). Yüzeysel mesane kanserleri sık rekürrensler ve ileri evrelere ilerleyebilmeleri ile karakterize kanserlerdir (65). Ortalama tümörsüz dönem 36 ay olan 88 adet T1 tümörün %58'i haftada bir BCG tedavisi almış. Rekürrens oranları %31 ve evre progresyonu %3'tür. Ki67 ekspresyonu derece ve lenfatik yayılım ile korele bulunmuştur (65). Mhaweck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Ki67 ekspresyonu yalnızca yüzeysel ve düşük dereceli mesane tümürlü hastalarda, nüksü ve hastaliksız progresyonu tahmin etmede faydalı olduğu saptamıştır (66).

#### **2.14. Maspin**

Maspin ya da serpin B5 (meme serin proteaz inhibitörü) tümör süpresör bir gen olup serpin ailesinin bir üyesidir (17, 67, 68). İntrasellüler rol oynadığı düşünülen serpin ailesinin inhibitör olmayan bir üyesidir (14). İnsan kromozomunda 18q21.3 –q23 de lokalize 42 kilodaltonluk (376 aminoasite sahip) bir serpindir (14, 17, 68). Serpinler intra ve ekstrasellüler inhibitörlerin noninhibitör fonksiyonlu küçük bir grubunu kapsar. İnhibitör serpinler moleküler fare kapanı mekanizması ile hedef proteazları inaktive ederek serpin ve proteaz arası bir kompleks oluşturmalarını sağlar. Bu olaylar sırasında serpin dramatik konformasyonel değişikliğe uğrar (14).

Diğer serpin genleri gibi skuamöz hücreli karsinom antijen I ve II, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-2) ve head ve neck serpin (neadpin) gibi onlarla birlikte bulunur. Northern, southern ve western blot ve immünohistokimyasal boyalar ile maspin mRNA ve proteini normal meme epitel hücrelerinde tespit edilmiştir. Ama meme karsinomunda eksprese edilmemektedir (17, 69). Hücre yüzeyi biotinyasyon çalışmaları maspinin hücre yüzeyinde bulunmadığını göstermiştir (68). Meme (MCF-10A floresan in situ ile tespit edilen) hücrelerinin üç boyutlu asini içine diferansiyasyon sonuçları maspinin nukleustan sitoplazmaya doğru bir redistribüsyon gösterdiğini ortaya koymakla beraber bu bir sekresyon olayının sonucu değildir. Ayrıca maspini sekretuar yolağa yönlendiren etki konvensiyonel sinyal peptid sekresyonu değil glikozilasyonu işaret etmektedir. Bunun da ötesinde MCF-10A hücrelerinin sitoplazmasında maspin; hücre iskelet ya da diğer komponentlerle ilişkilendirilmeyen çözümlü monomerik bir proteindir. Beraber düşünüldüğünde maspinin intrasellüler (muhtemelen nükleer) hücre matris ilişkilerini indirekt etkileyen bir role sahip olduğunu gösterir. Muhtemelen yalnızca hücre hasarı ya da nekrozda salgılanmaktadır. Tümör hücrelerinde maspin büyümeyi, hücre migrasyonunu, invazyonu ve anjiogenezi inhibe eden ve hücre adhezyonunu artıran tümör süpresörlerin özelliklerini gösterir. Birçok karsinomda maspin kaybının (özellikle meme ve prostat) gösterilmesi maspin ekspresyonunun iyi prognostik ilişkisini açıklar (14).

Maspin meme, prostat, plasenta, ince barsak, uterus, böbrek, timus, testis, deri ve kornea gibi normal epitelyal dokularda bulunmaktadır (17, 68). Maspin ekspresyonunun azalması meme ve prostat kanserlerinde progresyon ve prognozu ile koreledir. Malign melanom, akciğer ve kolorektal kanserlerde, over ve oral skuamöz hücreli kanserlerde metastaz için bir belirteçtir (69, 70, 71). Kolon, gastrik ve oral kanserlerde metastaz ve prognoz kötüleştikçe maspin ekspresyonu azalmaktadır. Bunun yanında pankreas, akciğer, tiroid, over ve endometrium kanserlerinde bu dokuların normal hücrelerine göre maspin ekspresyonu artmaktadır (17). Solomon ve arkadaşları overin seröz kanserinde anjiogenez belirleyicilerinin hücresel lokalizasyonu ve maspin ekspresyonu arasındaki bağlantıyı değerlendirmişlerdir (72). Maspin ekspresyonunun over kanseri anjiogenezinde ve progresyonunda rol oynadığı bulunmuştur (72). Li ve arkadaşları endometrioid adenokarsinomda



maspinin upregüle olduğunu tespit etmişlerdir (73). Endometrium karsinomunda maspinin sitoplazmik immünreaktivitesi görülmüş, maspinin insan endometrium dokusunun malign transformasyonunda rol alabileceği belirtilmiştir (73). Kim Seong Man ve arkadaşlarının çalışmasında mide kanserlerinde maspin belirleyicisinin eksprese edildiği ve bu belirleyicinin intestinal tip mide kanseri tümörögenezi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (74).

### 3. MATERYAL ve METOD

#### 3.1. Olgular

Çalışmaya alınan olgular 2007-2010 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda mesanenin ürotelyal tümörü tanısı almış vakalardan retrospektif olarak patoloji arşiv materyalinden taranarak seçilmiştir. Tümör içeren radikal sistektomi materyallerinin tamamı çalışmaya dahil edildi. Buna göre çalışmamıza 30 radikal sistektomi ve 54 transüretal rezeksiyon (TUR) materyalinden oluşan 84 mesane tümörü ve 10 tümörsüz mesane biyopsisi alındı. Tüm vakalar %10'luk tamponlu formaldehitte fikse edilmiş parafin materyali idi.

Olgulara ait hematoksilen eozin (H-E) kesitler mikroskopik olarak tekrar değerlendirildi ve DSÖ 2004 sınıflamasına göre tekrar sınıflandırıldı (1). Olgulara TNM sistemine göre patolojik tümör (pT) evrelemesi yapıldı (1). H-E kesitlerin incelenmesi sırasında tümörün derecesini gösteren alanlar daha sonra yapılacak olan doku mikroarray incelemesi için işaretlendi.

#### 3.1.1. Doku Mikroarray Tekniği-DMA

Doku mikroarray tekniği kullanılarak tek bir preparatta multipl doku örneklerinin paralel analizini yapmak amacıyla önce her vakada H-E preparatlarda tümöral alanlar işaretlendi. İşaretlenen preparatlar ile bloklar karşılaştırılarak işaretli alanları içerecek şekilde her biri 2 mm boyutunda olan 2 ayrı kor doku arrayi kullanılarak bloktan çıkartıldı ve yeni bloğa yerleştirildi (LABVISION Tissue Microarray Builder LOT 80428 Fremont CA 94539 USA). Oluşturulan bu yeni bloklardan lizinli lamlara kesitler alınarak immünohistokimyasal boyama yapıldı.

#### 3.1.2. İmmünohistokimyasal İnceleme ve Değerlendirme

DMA yöntemi kullanılarak hazırlanan bloklardan immünohistokimyasal inceleme için lizinli lamlara 5 µm kalınlıkta kesitler alındı. Çalışmamızda Maspin (Mouse Monoclonal, Clone EAW24, Neomarkers, Kat. No: MS-1767-S1, Fremont – CA USA), P53(Rabbit Monoclonal, Clone SP5, Neomarkers, Kat. No: RM-9105-S1)

ve Ki67 (Rabbit MAb Clone SP6, Neomarkers, Fremont CA, Kat. No: RM-9106-S1) antikorları kullanılarak streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi ile immünohistokimyasal boyama yapıldı. İmmünohistokimyasal boyamalar Ventana Benchmark XT cihazı kullanılarak uygulandı. Antijen retrieval için PT modül cihazında pH=6'da sitrat buffer içerisinde 98 C°'de 20 dakika ısıtıldı. Primer antikor uygulamaları Ki67 için 1/150, p53 için 1/100 dilüsyonda, 30'ar dakika, maspin için 1/15 dilüsyonda 60 dakika inkübasyon uygulandı. Kromojen boyama Diamino benzidin (DAB) uygulanarak yapıldı. Son olarak kesitler Mayer Hematoksileni ile zıt boya yapılarak Mounting medium kullanılarak kapatıldı.

İmmünohistokimyasal boyamalar ışık mikroskopunda değerlendirildi. P53 ve Ki67 için tümör hücrelerinde nükleer boyanma olması pozitif olarak kabul edildi. Bu belirleyicilerin değerlendirilmesinde %10 eşik değer olarak kabul edildi. İmmünopozitif tümör hücreleri %10'nun üstünde ise pozitif olarak değerlendirildi (17, 62, 66, 75, 76).

Maspin boyamalarında sitoplazmik, nükleer ve hem nükleer hem sitoplazmik boyanma paternleri pozitif olarak değerlendirildi. Ayrıca pozitif boyanan tümör hücrelerin oranı dikkate alınarak aşağıdaki şekilde gruplandırıldı. Buna göre negatif (0), boyanma olmayan; +1, <%10 hücrede pozitiflik; +2, %10-50 hücrede boyanma; +3, >%50 hücrede boyanma olarak skorlandı (15, 16, 17, 68). Değerlendirilmelerin tamamı sadece tümör hücrelerinde yapıldı.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizde SPSS 15 Version kullanıldı. Maspin, p53 ve Ki67 verileri ile klinikopatolojik parametrelerle arasındaki ilişki Pearson ki-kare ve Spearman korelasyon testleri ile değerlendirildi. Maspin, p53 ve Ki67 ekspresyonu arasındaki ilişki Pearson ki-kare analizi ile incelenmiştir.  $p < 0,05$  değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik ve Histopatolojik Bulgular

Çalışmamız 84 mesane ürotelyal tümörü olgusu ile 10 tümörsüz mesane olgusunu kapsadı. Tümörlü olgularda ortalama yaş  $68,7 \pm 11,1$  (37-90) iken, nontümöral olgularda ortalama  $60 \pm 12,1$  (47-83) idi.

Tablo 3'de görüldüğü üzere ürotelyal karsinomların 76'sı (%90,5) erkek, 8'si (%9,5) kadın, tümörsüz olguların 4'ü (%40) erkek 6'sı (%60) kadın idi. Materyal tipi olarak ürotelyal tümör olgularının 30'u (%35,7) radikal sistektomi, 54'ü (%64,3) TUR olgularına ait idi. Kontrol grubunun tamamı mesane biyopsisinden oluşmaktaydı.

Ürotelyal tümör olgularımız DSÖ 2004 histolojik derecelendirme sistemine göre 6 (%7,1) olgu DMPPÜN, 38 (%45,2) olgu DDÜK, 40 (%47,6) olgu YDÜK şeklinde dağılım gösterdi. Olguların 30'u (%35,7) noninvaziv özellikte olup, 54'ü (%64,3) invaziv karsinom idi. Patolojik tümör evreleme sistemine göre 30'u (%35,7) pTa, 17'si (%20,2) pT1, 18'i (%21,4) pT2, 15'i (%17,9) pT3, 4'ü (%4,8) pT4 olgularından oluşmakta idi (Tablo 3).

Ürotelyal karsinomlarda cinsiyet ile histopatolojik parametreler incelenmiştir (Tablo 4). 76 erkek hastanın 5'i (%6,6), 36'sı (%47,4) ve 35'i (%46,1), 8 kadın hastanın 1'i (%12,5), 2'si (%25), 5'i (%62,5) sırasıyla DMPPÜN, DDÜK ve YDÜK şeklinde dağılım gösterdi. Histolojik derece ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Pearson  $\chi^2$ ,  $p = 0,45$ ). Cinsiyet ile tümör invazyonu karşılaştırıldığında, erkek hastaların 27'si (%35,5) noninvaziv 49'u (%64,5) invaziv özellikteydi, kadın hastaların 5'i (%62,5) invaziv tümördü. Cinsiyet ile invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Fisher's Exact Test,  $p = 0,59$ ). Tablo 4'de pT evrelemenin cinsiyete göre dağılımı görülmektedir. Cinsiyet ile pT evreleme arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (Pearson  $\chi^2$ ,  $p = 0,89$ ).

**Tablo 3.** Mesane ürotelyal karsinom olgularının klinikopatolojik özelliklerinin dağılımı.

<b>Ürotelyal karsinom</b>	<b>n=84 (%)</b>
<b>Yaş</b> (ortalama±S.Sapma)	68,7 ± 11,1
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	76 (90,5)
Kadın	8 (9,5)
<b>Materyal tipi</b>	
Radikal sistektomi	30 (35,7)
TUR	54 (64,3)
<b>DSÖ 2004 Dereceleme</b>	
DMPPÜN	6 (7,1)
DDÜK	38 (45,2)
YDÜK	40 (47,6)
<b>İnvazyon</b>	
Noninvaziv tümörler	30 (35,7)
İnvaziv tümörler	54 (64,3)
<b>pT Evre</b>	
pTa	30 (35,7)
pT1	17 (20,2)
pT2	18 (21,4)
pT3	15 (17,9)
pT4	4 (4,8)

**Tablo 4.** Ürotelyal karsinomlarda cinsiyet ile histopatolojik parametrelerin ilişkisi

	<b>Kadın n= 8 (%)</b>	<b>Erkek n=76 (%)</b>	<b>p</b>
<b>Histolojik derece</b>			p=0,45
DMPPÜN	1 (12,5)	5 (6,6)	
DDÜK	2 (25)	36 (47,4)	
YDÜK	5 (62,5)	35 (46,1)	
<b>İnvazyon</b>			p=0.59
Noninvaziv	3 (37,5)	27 (35,5)	
İnvaziv	5 (62,5)	49 (64,5)	
<b>pT</b>			p=0,89
pTa	3 (37,5)	27 (35,5)	
pT1	2 (25)	15 (19,7)	
pT2	1 (12,5)	17 (22,4)	
pT3	2 (25)	13 (17,1)	
pT4	0 (0)	4 (5,3)	

Ürotelyal karsinomlarda DSÖ 2004 histolojik derecelendirme ile invaziv ve noninvaziv tümörler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Pearson  $\chi^2$ ,  $p<0,0001$ ). DMPPÜN'li olguların tamamı (%100), DDÜK'li olguların 23'ü (%60,5) ve YDÜK'li olguların 1'i (%2,5) noninvaziv özellikte iken, DDÜK'ların 15'i (%39,5) ve YDÜK'ların 39'u (%97,5) invaziv tümürlü olgulardan oluşmakta idi (Tablo 5).

**Tablo 5.** DSÖ 2004 dereceleme sistemi ile invazyon arasındaki ilişki.

<b>Histolojik Derece</b>	<b>n</b>	<b>Noninvaziv Tümörler n (%)</b>	<b>İnvaziv Tümörler n (%)</b>	<b>p</b>
<b>DMPPÜN</b>	<b>6</b>	6 (100)	0 (0)	<b>p&lt;0,0001</b>
<b>DDÜK</b>	<b>38</b>	23 (60,5)	15 (39,5)	
<b>YDÜK</b>	<b>40</b>	1 (2,5)	39 (97,5)	

Histolojik dereceleme ile pT patolojik evreleme sistemi karşılaştırıldığında Tablo 6'de görüldüğü gibi 6 (%100) DMPPÜN, 23 (%60,5) DDÜK ve 1 (%2,5) YDÜK pTa tümörlerdir. DDÜK'larda 7 (%18,4), 5 (%13,2), 2 (%5,3) ve 1 (%2,6) olgu sırasıyla pT1, pT2, pT3 ve pT4 tümörlerdir. YDÜK'larda ise 10 (%25) pT1, 13 (%32,5) pT2, 13 (%32,5) pT3, 3 (%7,5) pT4 tümör vardır. Histolojik derecelendirme sistemi ile pT evreleme sistemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Pearson  $\chi^2$ ,  $p<0,0001$ ). Spearman korelasyon testinde histolojik derece ile pT evreleme arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p<0,0001$ ,  $r=0,667$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Histolojik dereceleme sistemi ile pT evreleme arasındaki ilişki

Histolojik Derece	n	pTa n (%)	pT1 n (%)	pT2 n (%)	pT3 n (%)	pT4 n (%)	P
DMPPÜN	6	6 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>p&lt;0,0001</b>
DDÜK	38	23 (60,5)	7 (18,4)	5 (13,2)	2 (5,3)	1 (2,6)	
YDÜK	40	1 (2,5)	10 (25)	13 (32,5)	13 (32,5)	3 (7,5)	

## 4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

### Maspin Ekspresyonu

Maspin ekspresyonu hücrelerin çoğunda sitoplazmik immünoekspresyon olarak saptandı. Sadece birkaç olguda nükleer boyanma eşlik etti. Maspin ekspresyonu nontümöral 10 olgunun 3'ünde (%30) pozitif, 7'sinde (%70) negatif idi (Resim 1). Tümör olgularının 31'inde (%36,9) maspin negatif iken, 53'ünde (%63,1) immünpozitiflik tespit edildi (Resim 2, 3). Tümöral ve nontümöral olgulardaki maspin ekspresyonu yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Fisher's Exact Test,  $p=0.048$ ) (Tablo 7).

Maspin ekspresyonu tümör hücrelerinde %1-90 arasında dağılım gösterdi ve boyanma skoruna göre olgular; 8 olgu (%9,5) +1, 21 olgu (%25) +2, 24 olgu (%28,6) +3 olarak dağılım gösterdi. Nontümöral olgularda ise 2 olgu +2, 1 olgu +3

boyanma skoru gösterdi. Maspin boyanma skoru yönünden tümöral ve nontümöral olgular arasında anlamlı fark saptanmadı (Pearson  $\chi^2$ ,  $p=0,202$ ).

**Tablo 7.** Ürotelyal karsinomlar ile nontümöral olgularda maspin ekspresyonu

	<b>n (%)</b>	<b>Maspin (-) n (%)</b>	<b>Maspin (+) n (%)</b>	<b>P</b>
<b>Tümör</b>	<b>84 (100)</b>	31 (36,9)	53 (63,1)	<b>p=0,048</b>
<b>Nontümör</b>	<b>10 (100)</b>	7 (70)	3 (30)	

Ürotelyal karsinomlarda maspin ekspresyonu ile histopatolojik parametreler arasındaki ilişki incelenmiş Tablo 8’de genel olarak özetlenmiştir. Maspin ekspresyonu cinsiyete göre incelendiğinde erkeklerin 28’inde (%36,8) ve kadınların 3’ünde (%37,5) maspin negatif iken, erkeklerin 48’inde (%63,5), kadınların 5’inde (%62,5) maspin pozitif bulunmuştur. Cinsiyet ile maspin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Fisher’s Exact Test,  $p=0.625$ ). Ayrıca maspin ekspresyon skoru dikkate alındığında cinsiyet ile maspin skoru arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (Pearson  $\chi^2$ ,  $p=0.830$ ) (Tablo 9).



**Tablo 8.** Ürotelyal karsinomlarda maspin ekspresyonu ile histopatolojik parametrelerin ilişkisi

	<i>N</i>	<i>Maspin (-)</i> <i>n (%)</i>	<i>Maspin (+)</i> <i>n (%)</i>	<i>P</i>
<b>Cinsiyet</b>				p=0.625
Erkek	<b>76</b>	28 (36,8)	48 (63,5)	
Kadın	<b>8</b>	3 (37,5)	5 (62,5)	
<b>DSÖ 2004</b>				p =0,134
DMPPÜN	<b>6</b>	1 (16,7)	5 (83,3)	
DDÜK	<b>38</b>	11 (28,9)	27 (71,1)	
YDÜK	<b>40</b>	19 (47,5)	21 (52,5)	
<b>İnvazyon</b>				p=0.112
Noninvaziv	<b>30</b>	8 (26,7)	22 (73,3)	
İnvaziv	<b>54</b>	23 (42,6)	31 (57,4)	
<b>pT Evre</b>				p =0,145
pTa	<b>30</b>	8 (26,7)	22 (73,3)	
pT1	<b>17</b>	4 (23,5)	13 (76,5)	
pT2	<b>18</b>	8 (44,4)	10 (55,6)	
pT3	<b>15</b>	9 (60)	6 (40)	
pT4	<b>4</b>	2 (50)	2 (50)	

**Tablo 9.** Ürotelyal karsinomlarda cinsiyet ile maspin ekspresyon skoru ilişkisi

<b>Cinsiyet</b>	<b>n</b>	<b>Maspin (-)</b> <b>n (%)</b>	<b>Maspin 1+</b> <b>n (%)</b>	<b>Maspin 2+</b> <b>n (%)</b>	<b>Maspin 3+</b> <b>n (%)</b>	<b>P</b>
<b>Erkek</b>	<b>76</b>	28 (36,8)	7 (9,2)	20 (26,3)	21 (27,6)	p=0.830
<b>Kadın</b>	<b>8</b>	3 (37,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	3 (37,5)	

Histolojik dereceleme ile maspin ekspresyonu karşılaştırıldığında; DMPPÜN'nin 1'inde (%16,7), DDÜK'nın 11'inde (%28,9), YDÜK'nın 19'unda (%47,5) maspin ekspresyonu yoktu, DMPPÜN'nin 5'inde (%83,3), DDÜK'nın 27'sinde (%71,1) ve YDÜK'nın 21'inde (%52,5) maspin ekspresyonu vardı. DSÖ

histolojik dereceleme ile maspin ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Pearson  $\chi^2$ ,  $p=0,134$ ) (Tablo 8).

Maspin ekspresyon skoruna göre DMPPÜN'larda 4 (%66,7) olgu +2, 1 (%16,7) olgu +3; DDÜK'ların 6'sında (%15,8) +1, 6'sında (%15,8) +2, 15'inde (%39,5) +3 skor izlendi. YDÜK'larda ise 2 (%5,0) olgu +1, 11 (%27,5) olgu +2, 8 (%20) olgu +3 skor saptandı. Maspin ekspresyon seviyesi ile histolojik derece arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (Pearson  $\chi^2$ ,  $p=0,030$ ) (Tablo 10). Spearman korelasyon testi ile maspin boyanma skoru ve DSÖ 2004 dereceleme arasında anlamlı olmamakla birlikte negatif korelasyon eğilimi saptandı ( $p=0,071$ ,  $r=-0,198$ ).

**Tablo 10.** Ürotelyal karsinomlarda histolojik derece ile maspin ekspresyon skoru ilişkisi

Histolojik Derece	n	Maspin (-) n (%)	Maspin 1+ N (%)	Maspin 2+ n (%)	Maspin 3+ n (%)	P
DMPPÜN	6	1 (16,7)	0 (0)	4 (66,7)	1 (16,7)	<b>p =0,030</b>
DDÜK	38	11 (28,9)	6 (15,8)	6 (15,8)	15 (39,5)	
YDÜK	40	19 (47,5)	2 (5)	11 (27,5)	8 (20)	

Maspin ekspresyonu ile invaziv ve noninvaziv tümörlü olgular karşılaştırıldığında; noninvaziv tümörlerin 8'inde (%26,7) maspin negatif, 22'sinde (%73,3) pozitif saptandı. İnvaziv tümörlerin 23'ünde (%42,6) maspin negatif olup 31'inde (%57,4) pozitif bulundu. İnvaziv ve noninvaziv tümörler arasında maspin ekspresyonu yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Fisher's Exact Test,  $p=0,112$ ) (Tablo 8). Ayrıca maspin pozitifliği skoruna göre noninvaziv tümörlü 3 (%10,0) olgu +1, 8 (%26,7) olgu +2, 11 (%36,7) olgu +3 skoru gösterdi. İnvaziv tümörlü 5 (%9,3), 13 (%24,1), 13 (%24,1) olguda +1, +2 ve +3 skor izlendi. Maspin boyanma yaygınlığı ile invazyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Pearson  $\chi^2$ ,  $p=0,483$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Ürotelyal karsinomlarda invazyon ile maspin ekspresyon skoru ilişkisi

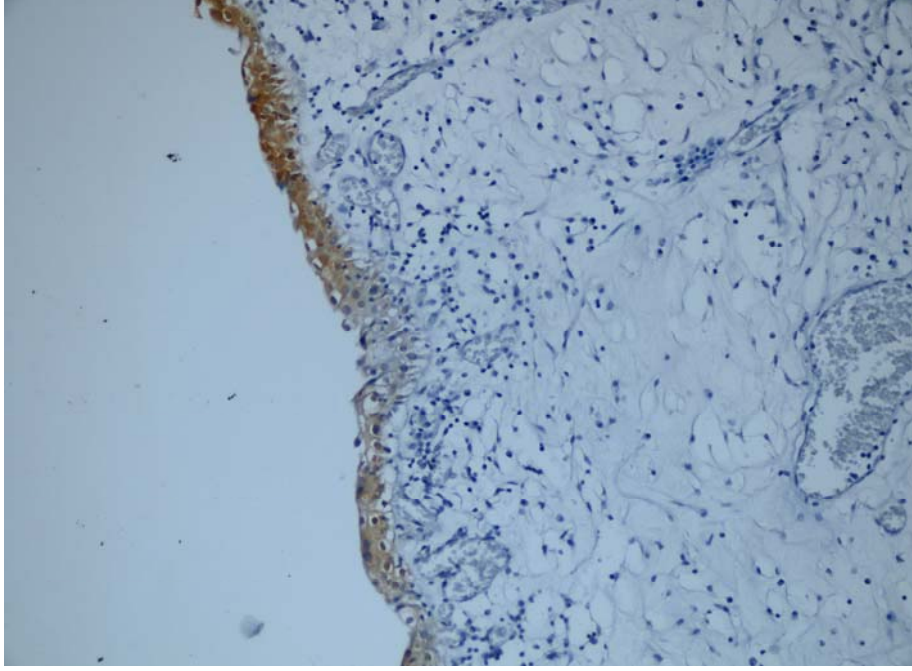
İnvazyon	N	Maspin (-) n (%)	Maspin 1+ n (%)	Maspin 2+ n (%)	Maspin 3+ n (%)	P
Noninvaziv	30	8 (26,7)	3 (10)	8 (26,7)	11 (36,7)	p=0,483
İnvaziv	54	23 (42,6)	5 (9,3)	13 (24,1)	13 (24,1)	

Patolojik evreleme ile maspin ekspresyonu incelendiğinde; pTa tümörlerin 8'i (%26,7), pT1 tümörlerin 4'ü (%23,5), pT2 tümörlerin 8'i (%44,4), pT3 tümörlerin 9'u (%60), pT4 tümörlerin 2'si (%50) maspin negatifliği gösterdi. pT evreye göre sırasıyla 22 (%73,3), 13 (%76,5), 10 (%55,6), 6 (%40) ve 2 olgu (%50) ise maspin pozitifliği gösterdiler. Maspin ekspresyonu ile pT evreleme sistemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Pearson  $\chi^2$ , p=0,145) (Tablo 8).

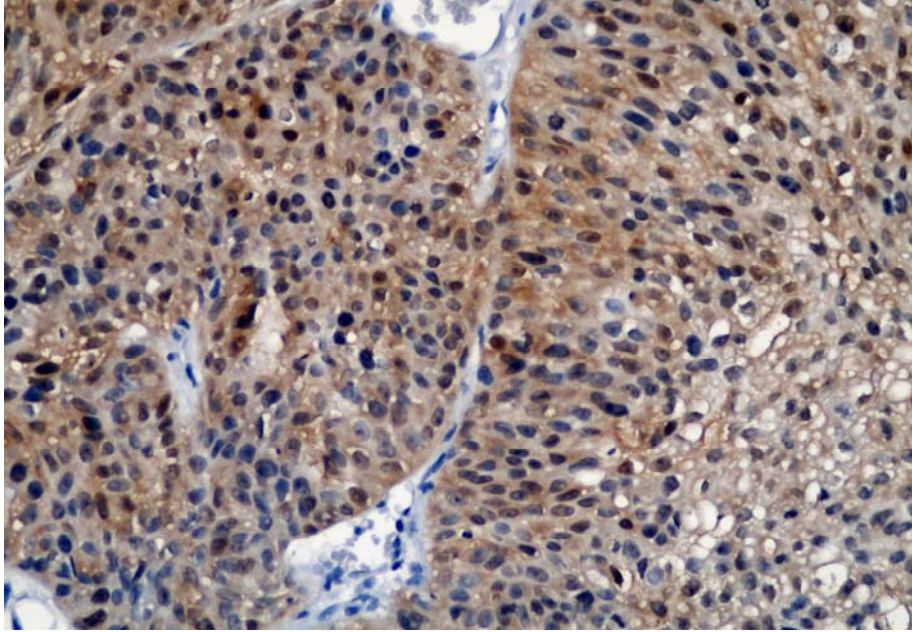
Maspin pozitifliği skoruna göre pTa olgularında 3 (%10) olgu +1, 8 (%26,7) olgu +2, 11 (%36,7) olgu +3 skoru gösterdi. pT1 olgularının 3'ünde (%17,6) +1, 1'inde (%5,9) +2, 9'unda (%52,9) +3 skoru saptandı. pT2 olgularında 1 (%5,6), 6 (%33,3) ve 3 (%16,7) olguda ve pT3 olgularında 1 (%6,7), 4 (%26,7) ve 1 (%6,7) olguda sırasıyla +1, +2, +3 skoru saptandı. pT4 olgularında 2 (%50,0) olgu +2 skoru gösterdi. Maspin boyanma yaygınlığı ile pT evreleme arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Pearson  $\chi^2$ , p=0.086) (Tablo 12). Spearman korelasyon analizinde ise maspin ekspresyon skoru ile pT evreleme arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (p=0,008, r= -0,289).

**Tablo 12.** Ürotelyal karsinomlarda pT evreleme ile maspin ekspresyon skoru ilişkisi

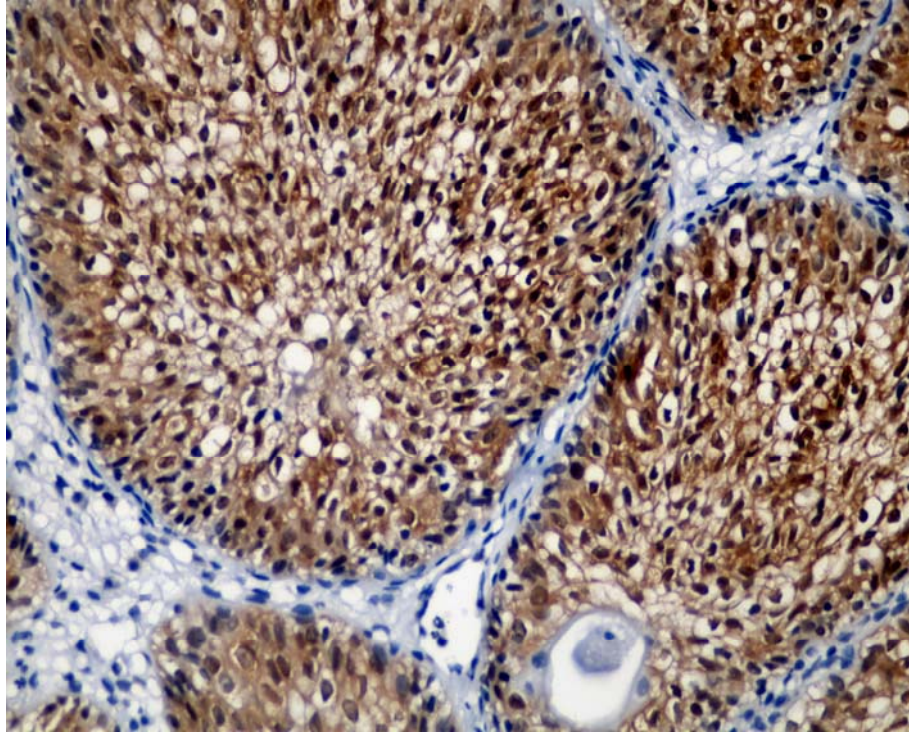
Patolojik Evre	n	Maspin (-) n (%)	Maspin 1+ n (%)	Maspin 2+ n (%)	Maspin 3+ n (%)	P
pTa	30	8 (26,7)	3 (10)	8 (26,7)	11 (36,7)	p=0.086
pT1	17	4 (23,5)	3 (17,6)	1 (5,9)	9 (52,9)	
pT2	18	8 (44,4)	1 (5,6)	6 (33,3)	3 (16,7)	
pT3	15	9 (60)	1 (6,7)	4 (26,7)	1 (6,7)	
pT4	4	2 (50)	0 (0)	2 (50)	0 (0)	



**Resim 1.** Normal mesane dokusunda ürotelyumda maspin ile yaygın sitoplazmik pozitiflik (DAB X 200).



**Resim 2.** Düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinomda maspin ile yaygın sitoplazmik ve yer yer nükleer pozitifliği (DAB X 400).



**Resim 3.** Düşük dereceli noninvaziv ürotelyal karsinomda maspin ile yaygın sitoplazmik ve arada nükleer pozitifliği (DAB X 400).

### **p53 Ekspresyonu**

Nükleer p53 ekspresyonu nontümöral olguların tamamında negatif saptandı (Resim 4). Ürotelyal tümörlerin 64'ünde (%76,2) p53 negatif, 20'sinde (%23,8) pozitif saptandı (Resim 5). Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Fisher's Exact Test  $p=0.079$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Ürotelyal karsinomlar ile nontümöral olgularda p53 ekspresyonu

	<b>n (%)</b>	<b>P53 (-)</b> <b>n (%)</b>	<b>P53 (+)</b> <b>n (%)</b>	<b>P</b>
<b>Tümör</b>	<b>84 (100)</b>	64 (76,2)	20 (23,8)	$p=0.079$
<b>Nontümör</b>	<b>10 (100)</b>	10 (100)	0 (0)	

P53 ekspresyonu ile histopatolojik parametreler arasındaki ilişki incelenmiş Tablo 16'da özetlenmiştir. p53 ekspresyonu erkeklerin 57'sinde (%75) negatif, 19'ünde (%25) pozitif saptanırken, kadınların 7'sinde (%87,5) p53 negatif 1 olguda (%12,5) pozitif bulunmuştur. Bu bulgulara göre p53 ekspresyonu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Fisher's Exact Test,  $p=0.387$ ) (Tablo 14).

P53 ile DSÖ 2004 histolojik derecelendirme sistemi incelendiğinde 6 DMPPÜN olgunun tamamında (%100), DDÜK'ların 36'sında (%94,7) ve YDÜK'ların 22'sinde (%55) p53 negatif saptandı. 2 (%5,3) DDÜK ve 18 (%45) YDÜK'da p53 ekspresyonu tespit edildi. Bu bulgular göre p53 ekspresyonu ile histolojik derecelendirme sistemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Pearson  $\chi^2$ ,  $p < 0,0001$ ) (Tablo 14).

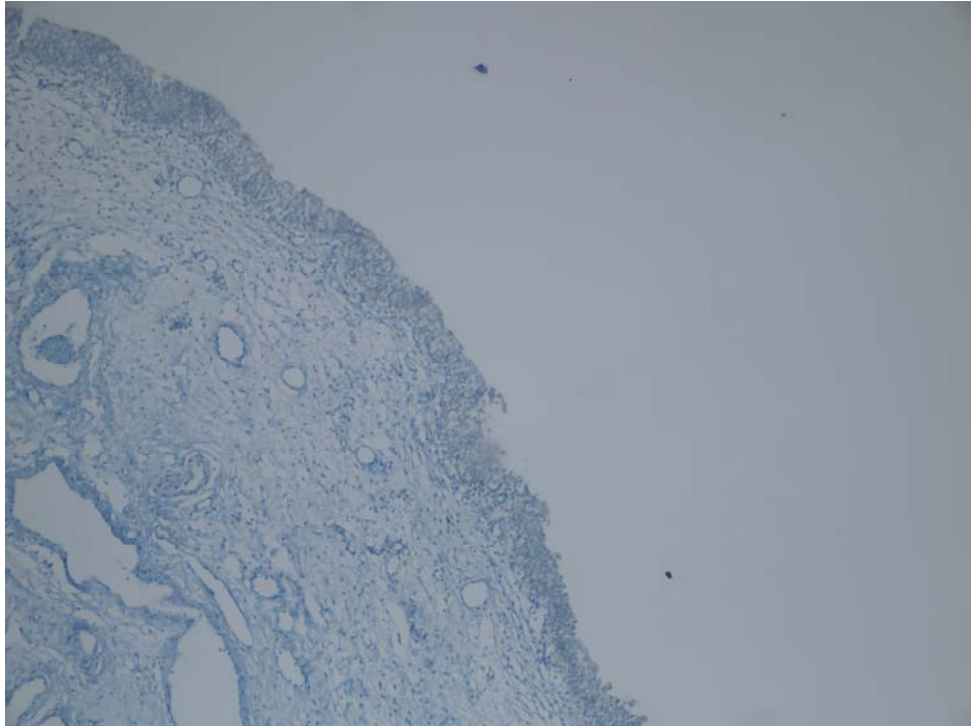
İnvaziv ve noninvaziv tümörlerde p53 ekspresyonu incelendiğinde 30 noninvaziv tümörün tamamında (%100) p53 negatif saptandı. 54 invaziv tümörün 34'ünde (%63) p53 negatif 20'sinde (%37) pozitiflik gösterdi. Bu bulgulara göre p53 ekspresyonu ile invaziv ve noninvaziv tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( Fisher's Exact Test,  $p < 0.0001$ ) (Tablo 14).

P53 ekspresyonu ile pT patolojik evreleme sistemi karşılaştırıldığında; pTa tümörlerin tamamı p53 negatifti. pT1 tümörlerin 13'ünde (%76,5) p53 negatif, 4'ünde (%23,5) pozitif idi. pT2 tümörlerin ise 11'inde (%61,1) p53 negatif, 7'sinde (%38,9) pozitif idi. pT3 tümörlerin 7'sinde (%46,7) negatif, 8'inde (%53,3) pozitif olup, pT4 tümörlerin 3'ünde (%75) negatif, 1'inde (%25) pozitif idi. Bu bulgulara göre p53 ekspresyonu ile pT patolojik evreleme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Pearson  $\chi^2$ ,  $p = 0,001$ ) (Tablo 14).

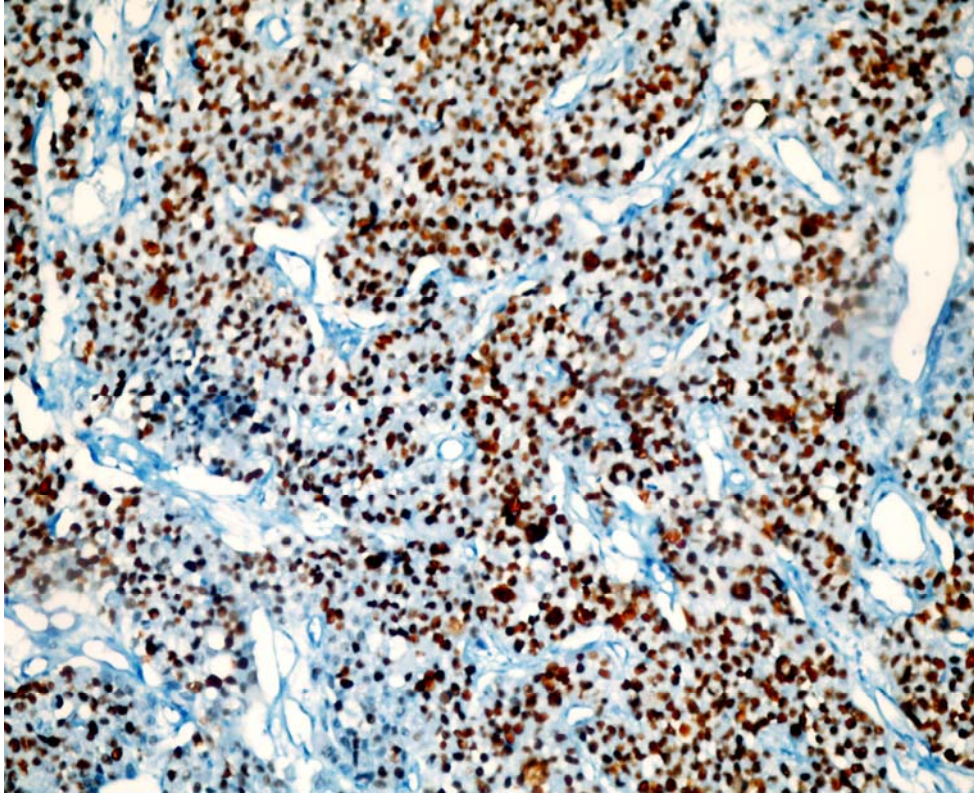


**Tablo 14.** Ürotelyal karsinomlarda p53 ekspresyonu ile histopatolojik parametrelerin ilişkisi

	<i>n</i>	<i>P53 (-)</i> <i>n (%)</i>	<i>P53 (+)</i> <i>n (%)</i>	<i>P</i>
<b>Cinsiyet</b>				p=0.387
Erkek	<b>76</b>	57 (75)	19 (25)	
Kadın	<b>8</b>	7 (87,5)	1 (12,5)	
<b>DSÖ 2004</b>				<b>P&lt;0,0001</b>
DMPPÜN	<b>6</b>	6 (100)	0 (0)	
DDÜK	<b>38</b>	36 (94,7)	2 (5,3)	
YDÜK	<b>40</b>	22 (55)	18 (45)	
<b>İnvazyon</b>				<b>P&lt;0.0001</b>
Noninvaziv	<b>30</b>	30 (100)	0 (0)	
İnvaziv	<b>54</b>	34 (63)	20 (37)	
<b>pT Evre</b>				<b>p=0,001</b>
pTa	<b>30</b>	30 (100)	0 (0)	
pT1	<b>17</b>	13 (76,5)	4 (23,5)	
pT2	<b>18</b>	11 (61,1)	7 (38,9)	
pT3	<b>15</b>	7 (46,7)	8 (53,3)	
pT4	<b>4</b>	3 (75)	1 (25)	



**Resim 4.** Normal mesane dokusunda p53 negatifliği (DAB X 100).



**Resim 5.** Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinomda yaygın nükleer p53 pozitifliği (DABX 200).

### **Ki67 Ekspresyonu**

Nükleer Ki67 ekspresyonu tümürlü olguların 34'ünde (%40,5) negatif, 50'sinde (%59,5) pozitif saptandı (Resim 6,7). Nontümöral olguların 6'sında (%60) Ki67 negatif saptanırken, 4'ünde (%40) pozitif bulundu. İki grup arasında Ki67 ekspresyonu yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Fisher's Exact Test,  $p=0.199$ ) (Tablo15).

**Tablo 15.** Ürotelyal karsinomlar ile nontümöral olgularda Ki67 ekspresyonu

	<b>n (%)</b>	<b>Ki67 (-)</b> <b>n (%)</b>	<b>Ki67 (+)</b> <b>n (%)</b>	<b>P</b>
<b>Tümör</b>	<b>84 (100)</b>	34 (40,5)	50 (59,5)	p=0.199
<b>Nontümör</b>	<b>10 (100)</b>	6 (60)	4 (40)	

Çalışmamızda Ki67 ekspresyonu ile cinsiyet karşılaştırıldığında erkeklerin 30'unda Ki67 negatif (%39,5), 46'sında (%60,5) pozitif idi. Kadınlarda ise 4'er olguda (%50) Ki67 negatif ve pozitif bulunmuştur. Bu bulgulara göre cinsiyet ile



Ki67 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Fisher's Exact Test  $p=0.414$ ) (Tablo 16).

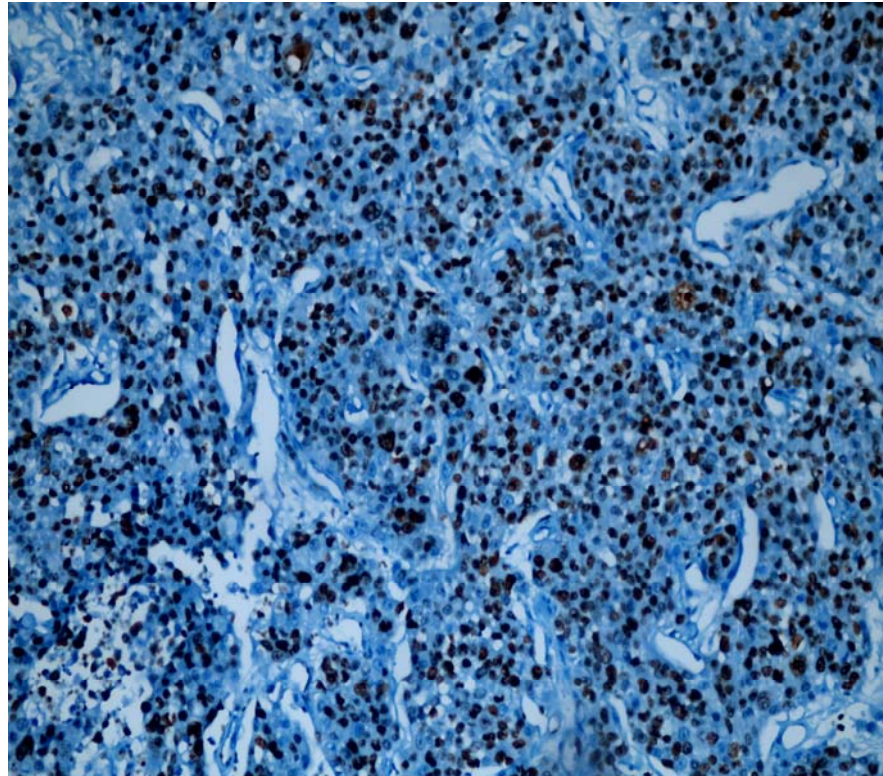
Ki67 ekspresyonu ile histolojik dereceleme sistemi karşılaştırıldığında DMPPÜN olgularının 4'ünde (%66,7) Ki67 negatif, 2'sinde (%33,3) pozitif. DDÜK'un 19'unda (%50,0) Ki67 negatif, 19'unda (%50,0) Ki67 pozitif olup, YDÜK'ların 11'inde (%27,5) Ki67 negatif, 29'unda (%72,5) pozitif saptandı. Bu bulgular göre Ki67 ekspresyonu ile DSÖ 2004 derecelendirme sistemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Pearson  $\chi^2$ ,  $p =0,051$ ) (Tablo 16).

Ki67 ekspresyonu ile invaziv ve noninvaziv tümörlü olgular karşılaştırıldığında; noninvaziv tümörlerin 16'sında (%53,3) Ki67 negatif, 14'ünde (%46,7) pozitif olup, invaziv tümörlerin 18'inde (%33,3) Ki67 negatif, 36'sında (%66,7) pozitif saptandı. Ki67 ekspresyonu ile invaziv ve noninvaziv tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Fisher's Exact Test  $p=0.060$ ) (Tablo 16).

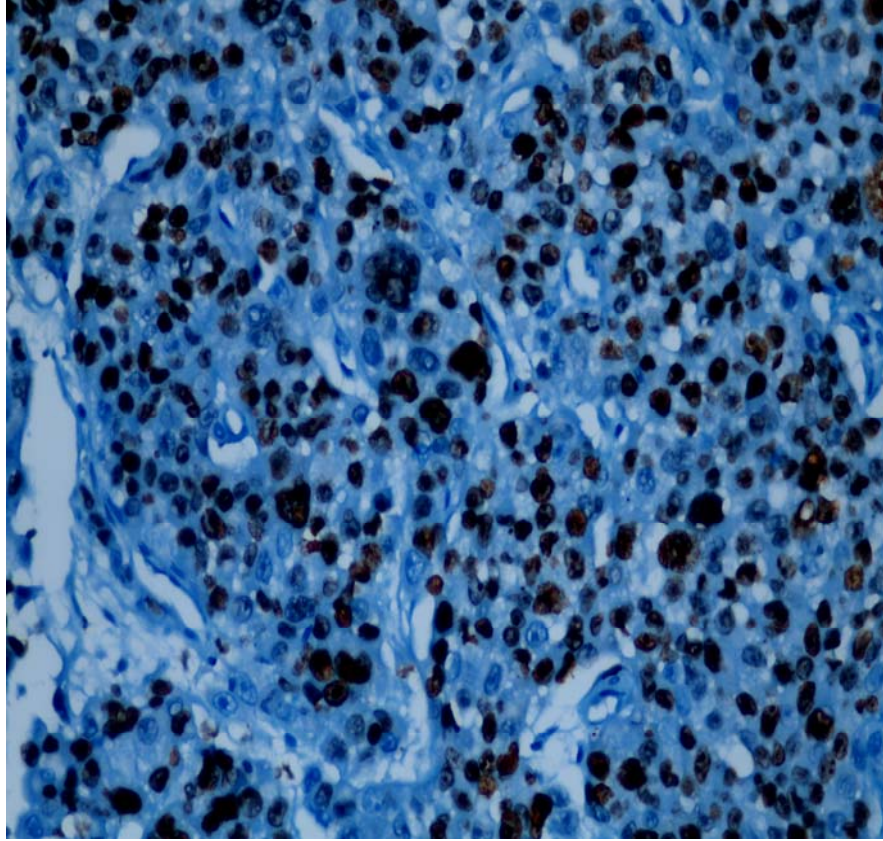
Ki67 ekspresyonu ile pT patolojik evreleme sistemi karşılaştırıldığında, pTa tümörlerin 16'sı (%53,3) Ki67 negatif, 14'ü (%46,7) Ki67 pozitif idi. PT1 tümörlerin 3'ü (%17,6) Ki67 negatif, 14'ü (%82,4) Ki67 pozitif idi. PT2 tümörlerin 7'si (%38,9) Ki67 negatif, 11'i (%61,1) Ki67 pozitif idi. PT3 tümörlerin 5'i (%33,3) Ki67 negatif, 10'u (%66,7) pozitif idi. PT4 tümörlerin 3'ü (%75) Ki67 negatif, 1'i (%25) Ki67 pozitif tümörler idi, bu bulgulara göre Ki67 ekspresyonu ile pT patolojik evreleme sistemi arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Pearson  $\chi^2$ ,  $p =0,090$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** Ürotelyal karsinomlarda Ki67 ekspresyonu ile histopatolojik parametrelerin ilişkisi

	<i>n</i>	<i>Ki67</i> (-) <i>n</i> (%)	<i>Ki67</i> (+) <i>n</i> (%)	<i>P</i>
<b>Cinsiyet</b>				p=0.414
Erkek	<b>76</b>	30 (39,5)	46 (60,5)	
Kadın	<b>8</b>	4 (50)	4 (50)	
<b>DSÖ 2004</b>				p=0,051
DMPPÜN	<b>6</b>	4 (66,7)	2 (33,3)	
DDÜK	<b>38</b>	19 (50,0)	19 (50,0)	
YDÜK	<b>40</b>	11 (27,5)	29 (72,5)	
<b>İnvazyon</b>				p=0.060
Noninvaziv	<b>30</b>	16 (53,3)	14 (46,7)	
İnvaziv	<b>54</b>	18 (33,3)	36 (66,7)	
<b>pT Evre</b>				p =0,090
pTa	<b>30</b>	16 (53,3)	14 (46,7)	
pT1	<b>17</b>	3 (17,6)	14 (82,4)	
pT2	<b>18</b>	7 (38,9)	11 (61,1)	
pT3	<b>15</b>	5 (33,3)	10 (66,7)	
pT4	<b>4</b>	3 (75)	1 (25)	



**Resim 6.** Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinomda yaygın nükleer Ki67 pozitifliği (DAB X 400).



**Resim 7.** Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinomda yaygın nükleer Ki67 pozitifliği (DAB X 400).

#### **İmmünohistokimyasal belirleyicilerin birbirleri ile ilişkisi;**

Maspin ile p53 ekspresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde maspin ekspresyonu olmayan 31 olgunun 19'unda (%61,3) p53 de negatif, 12'sinde (%38,7) p53 ekspresyonu pozitif. Maspin pozitifliği gösteren 53 olgunun 45'inde (%84,9) p53 negatif, 8'inde (%15,1) pozitif saptandı. Bu bulgulara göre maspin ekspresyonu ile p53 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Fisher's Exact Test,  $p=0.015$ ) (Tablo 17).

Maspin pozitifliği skoru dikkate alındığında p53 negatif olguların 6'sında (%75,0) maspin +1, 16'sında (%76,2) +2, 23'ünde (%95,8) +3 boyanma skoru izlendi. P53 pozitif olan olguların 2'sinde (%25), 5'inde (%23,8), 1'inde (%4,2) sırasıyla +1, +2, +3 maspin boyanma skoru saptandı. Maspin boyanma skoru ile p53 pozitifliği negatifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Pearson  $\chi^2$ ,  $p=0,031$ ) (Tablo 18).

**Tablo 17.** Ürotelyal karsinomlarda maspin ekspresyonu ile p53 ekspresyonu ilişkisi.

	<b>Maspin (-)</b> <b>N=31 (%)</b>	<b>Maspin (+)</b> <b>n= 53 (%)</b>	<b>P</b>
<b>P53 (-)</b>	19 (61,3)	45 (84,9)	<b>p=0,015</b>
<b>P53 (+)</b>	12 (38,7)	8 (15,1)	

**Tablo 18.** Ürotelyal karsinomlarda maspin ekspresyon skoru ile p53 ekspresyonu ilişkisi

	<b>Maspin (-)</b> <b>n=31 (%)</b>	<b>Maspin 1+</b> <b>n=8 (%)</b>	<b>Maspin 2+</b> <b>n= 21 (%)</b>	<b>Maspin 3+</b> <b>n=24 (%)</b>	<b>P</b>
<b>P53 (-)</b>	19 (61,3)	6 (75)	16 (76,2)	23 (95,8)	<b>p=0,031</b>
<b>P53 (+)</b>	12 (38,7)	2 (25)	5 (23,8)	1 (4,2)	

Maspin ekspresyonu ile Ki67 ekspresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde maspin negatif olan 31 olgunun 14'ü (%45,2) Ki67 negatif, 17'si (%54,8) pozitif. Maspin pozitifliği gösteren olguların 20'sinde (%37,7) Ki67 negatif, 33'ünde (%62,3) pozitif. Bu bulgulara göre maspin ekspresyonu ile Ki67 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( Fisher's Exact Test  $p=0.645$ ) (Tablo 19).

Maspin pozitifliği skoru ile Ki67 ile karşılaştırıldığında Ki67 negatif olguların 3'ünde (%37,5) +1, 6'sında (%28,6) +2 ve 11'inde (%45,8) +3 maspin boyanma skoru izlendi. Ki67 pozitifliği gösteren olguların 5'inde (%62,5) +1, 15'inde (%71,5) +2, 13'ünde (%54,2) +3 maspin skoru saptandı. Bu bulgularla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Pearson  $\chi^2$ ,  $p=0,608$ ) (Tablo 20).

**Tablo 19.** Ürotelyal karsinomlarda maspin ekspresyonu ile Ki67 ekspresyonu ilişkisi.

	<b>Maspin (-)</b> <b>n=31 (%)</b>	<b>Maspin (+)</b> <b>n= 53 (%)</b>	<b>P</b>
<b>Ki67 (-)</b>	14 (45,2)	20 (37,7)	<b>p=0.645</b>
<b>Ki67 (+)</b>	17 (54,8)	33 (62,3)	

**Tablo 20.** Ürotelyal karsinomlarda maspin ekspresyon skoru ile Ki67 ekspresyonu ilişkisi

	<b>Maspin (-)</b> <b>n=31 (%)</b>	<b>Maspin 1+</b> <b>n=8 (%)</b>	<b>Maspin 2+</b> <b>n= 21 (%)</b>	<b>Maspin 3+</b> <b>n=24 (%)</b>	<b>P</b>
<b>Ki67 (-)</b>	14 (45,2)	3 (37,5)	6 (28,6)	11 (45,8)	p =0,608
<b>Ki67 (+)</b>	17 (54,8)	5 (62,5)	15 (71,5)	13 (54,2)	

P53 ekspresyonu ile Ki67 ekspresyonu birbiriyle karşılaştırıldığında; p53 negatif olguların 29'unda (%45,3) Ki67 negatif, 35'inde (%54,7) pozitif. P53 pozitif olguların 5'inde (%25,0) Ki67 negatif, 15'inde (%75) pozitif. p53 ekspresyonu ile Ki67 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Fisher's Exact Test, p=0.086) (Tablo 21).

**Tablo 21.** P53 ekspresyonu ile Ki67 ekspresyonu arasındaki ilişki.

	<b>n</b>	<b>Ki67 (-)</b> <b>n (%)</b>	<b>Ki67 (+)</b> <b>n (%)</b>	<b>P</b>
<b>P53 (-)</b>	64	29 (45,3)	35 (54,7)	p=0.086
<b>P53 (+)</b>	20	5 (25)	15 (75)	

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Mesane kanseri insan kanserleri içerisinde beşinci sıklıkta, genitoüriner tümörler içerisinde prostat kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülür (47). Olguların çoğu 50 yaş üzerindedir, ortalama 70’li yaşlarda görülmektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (5). Mesanenin majör tümörü %90 oranında ürotelyal karsinom histolojisinde olup “transizyonel karsinom” olarak da adlandırılır (47). Ürotelyal karsinomlarda spektrumun bir ucunda düşük progresyon oranlı, başlangıç olarak endoskopik tedavi edilebilen ve nadiren hayati risk oluşturması ile bilinen düşük dereceli tümörler vardır. Diğer uçta yüksek malign potansiyelli, belirgin progresyon ve kanser ölüm oranlarına sahip yüksek dereceli tümörler vardır (26). Bizim çalışmamızda 84 vakanın 76’sı erkek, 8’i kadın hastadan oluşmakta idi. Önceki çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda erkek baskınlığı vardı (17, 62, 66, 76). Ayrıca çalışmamızda diğer çalışmalardaki gibi cinsiyet ile histolojik derece, patolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bununla birlikte erkeklerde kadınlara oranla DMPPÜN, DDÜK, YDÜK görülme oranı daha fazla sıklıkta idi (76).

Mesane kanseri papiller noninvaziv tümörden solid, kas infiltratif, yüksek dereceli tümöre kadar değişen heterojen hastalıklar gurubudur (51). Mesane kanserinin prognoz ve tedavisinde patolojik evre en önemli belirleyicidir (5). İlk değerlendirmeden sonra üç ana problem vardır. Bunlar rekürrens, yüksek evreye progresyon ve metastazlardır. Her evre için risk bilinmekle beraber bireysel risk değerlendirmesi için yeterli değildir (51). Klinik olarak neoplazmların %75-85’i yüzeysel mesane tümörleri (evre Ta, Tis), %15-25’i invaziv (T1, T2-T4) veya metastatik lezyon olarak tanı alır (47). PT1 tümörlerin tanısı sıklıkla zordur, çünkü gözlemciler arası ve gözlemcinin kendi içindeki karşılaştırmaları değişkenlik göstermektedir (77). Yapılan bir çalışmada 7 deneyimli patolojik uzman üç ayrı değerlendirme yaptıktan sonra lamina propria invaziv tümörün %61’inde fikir birliğine varmışlardır (78). Tosoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başlangıçta pT1 tanısı almış tümörlerin %35’i pTa’ya düşürülmüş, %3’ü pT2’den pT4’lere çıkartılmıştır (79). Gözlemciler arasında fikir birliği %80’lerde kalmış, bu vakalar ikinci bir gözden geçirme ile bu oran %88’e çıkartılmıştır (79). PT2a ve pT2b

tümörlerin klinik sonuçları karşılaştırılarak iki tümör arasında 5 yıllık sağkalım bakımından farklılık bulunmamıştır (80). PT3 tümörler mikroskopik olarak ekstrevezikal tümör olanlar (pT3a) ile makroskopik olarak ekstrevezikal tümör (pT3b) olanlar şeklinde sınıflanmaktadır (26). Quek ve arkadaşları pT3 tümürlü hastada yaptıkları çalışmada 8,9 yıllık bir takip sonucu pT3a ve pT3b hastalar arasında tümör rekürrensi ve sağ kalım açısından fark bulunmamıştır (81). Lenf nodu ve cerrahi sınır durumu hasta prognozunu etkileyen faktörler olarak bulunmuştur (81). PT4 tümörler ise prostat gibi komşu organlara invazyonu olan tümörlerdir. Esring ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada mesane tümürlü olguları mesaneyi tam kat invaze ederek prostati invaze edenler ve prostatik üretra ile prostati invaze edenler diye sınıflandırılmışlar (82). Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım ilk grupta %21, diğerinde %55 bulunmuştur (82).

Mesane tümörlerinin agresifliğini gösteren daha güvenilir göstergeler gereklidir. Halen tümör evresi prognoz için önemli parametredir (12). Çoğu mesane ürotelyal tümörü (%80) noninvazivdir (pTa), %20'si tanı anında lamina propriayı invaze etmiştir (pT1). Evre pTa tümörlerde yüksek rekürrens (%50-70), düşük progresyon oranı vardır. Evre pT1 tümörlerde de yüksek progresyon oranı (%30-50) vardır (12). Bizim çalışmamızda olguların 30'u (%35,7) noninvaziv özellikte, 54'ü (%64,3) invaziv karsinom idi. Patolojik tümör evrelemesine göre 30'u pTa, 17'si pT1, 18'i pT2, 15'i pT3, 4'ü pT4 olarak sınıflanmıştır. Ancak çalışmamızda prognoz değerlendirilmemiştir.

Histolojik derecelendirme, tümörün biyolojik potansiyelini tahmin etmek için patolojik derecelendirme sistemi mesane kanserinde önemli bir prognostik faktördür. Doğru derecelendirme hasta takibinde kritik role sahiptir (26). Bunun için değişik derecelendirme şemaları geliştirilmiştir. En çok kullanılan ve bilinen DSÖ 1973 sınıflamasıdır. Bu sınıflama DSÖ/ISUP değişikliği dikkate alınarak 2004'de revize edilmiştir. Tüm bu sınıflamalarda tümörler normal ürotelyuma benzeyen sitolojili tümörler ile anaplastik yüksek dereceli karsinoma kadar değişmektedir. Bircan ve arkadaşları çalışmalarında DSÖ 1999 sisteminin mesane kanserinin histopatolojisini değerlendirmede DSÖ 1973 ve DSÖ 1998 sistemine göre daha kullanışlı olduğunu saptamışlardır (83). Çalışmamızda ürotelyal tümör olgularımız DSÖ 2004 histolojik

derecelendirme sistemine göre 6 (%7,1) olgu DMPPÜN, 38 (%45,2) olgu DDÜK, 40 (%47,6) olgu YDÜK şeklinde dağılım gösterdi. Çalışmamızda histolojik derece ile invazyon ve pT evreleme arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Histolojik derece arttıkça invazyon olasılığı ile invazyon derinliği yani pT tümör evresi anlamlı olarak artış göstermekteydi. DMPPÜN'in tamamı ile DDÜK'ların %60,5'u ve YDÜK'ların %25'i pTa tümörlerdir. Derece arttıkça ürotelyal tümörlerde pT tümör evresi de artış göstermektedir. Bu bulgular histolojik dereceleme ile pT evrelemenin önemini vurgulamaktadır.

Mesane kanserini kontrol altına almak için prognostik belirleyicilerin geliştirilmesi gerekmektedir (15). Maspin (serpin B5) tümör baskılayıcı işlevi ile serin proteaz inhibitör ailesinin özgün bir üyesidir (16). Maspin apoptoz, angiogenez, hücre migrasyonu ve invazyonu gibi metastaz ve tümör büyümesini içeren bir kısım antitümör etkilerde rol aldığı düşünülmektedir (14, 17). Bunun yanında ekstrasellüler matriks komponentlerinin bazal membrana hücre adhezyonlarını kolaylaştırmaktadır (17). Farklı tümör tiplerinde maspinin paradoksal ekspresyonu tümör progresyonunda maspinin rolü ve tedavi stratejileri ile ilgili fikirler verebilir (17). Çalışmalarda maspinin invivo ve invitro olarak angiogenezin inhibitörü olduğu tanımlanmıştır (15). Zhang ve arkadaşları doğrudan kültür edilmiş endotel hücrelerine etki ederek fibroblast büyüme faktörü ve vasküler endotelyal büyüme faktörüne doğru göçü engelleyerek mitogenezi sınırlandırdığını göstermişlerdir (84). Buna ek olarak sıçan kornea modelinde in vivo olarak neovaskülarizasyonu engellediğini ortaya koymuşlardır (84).

Ürotelyal karsinomlarda maspin ekspresyonu ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Friedrich ve arkadaşlarının çalışmalarında pTa ve pT1 ürotelyal karsinomu içeren 110 TUR materyalinde maspin ekspresyonunu incelemiş, 27 olgu (%24,5) tümüyle maspin negatif iken, 83 (%75,5) olguda maspin pozitif bulunmuştur (15). Maspin ekspresyonunun seviyesine göre 84 pTa tümürlü olgunun 23'ü (%27,3) maspin negatif, 35'inde (%41,6) maspin (+) pozitif, 21'inde (%25) maspin (++) pozitif, 5'inde (%5,9) maspin (+++) pozitif bulunmuştur. Normal ürotelyum sitoplazması maspin için negatif veya hafif boyanma göstermiş, erken mesane kanserinde ve yüzeysel kanseri olan hastaların çoğunluğunda (%66,4) maspin ekspresyonunun korunmuş olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada normal veya maspin



eksprese eden hastalar arasında rekürrens oranı ve hastaliksız sağ kalım açısından bir fark bulunmamıştır (15).

EL-Maqsoud ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 78 değişici epitel hücreli karsinom, 56 skuamöz hücreli karsinomda maspin ile klinikopatolojik özellikler ve p53 arasındaki ilişkiye bakılmıştır (17). Düşük dereceli 54 ürotelyal mesane kanserinin 44'ünde (%91,7), yüksek dereceli 24 olgunun 4'ünde (%8,3) maspin pozitif bulunmuştur. Yüksek maspin ekspresyonunun düşük dereceli tümörlerde daha fazla olduğu bulunmuş, buna göre maspin ekspresyonunun mesane kanserinde daha iyi prognozu işaret ettiği düşünülmüştür. Fakat cinsiyet, klinik gibi klinikopatolojik parametreler ile maspin ekspresyonu arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (17).

Bizim çalışmamızda 84 ürotelyal tümörün 31'inde (%36,9) maspin negatif, 53'ünde (%63,1) pozitif bulunmuştur. Diğer çalışmalara benzer şekilde tümörsüz olguların çoğunda (%70) ürotelyumda maspin negatifti. Tümöral olgularda maspin pozitiflik oranı nontümöral olgulara göre anlamlı daha fazla saptandı. Histolojik derece ile maspin ekspresyonu incelendiğinde DMPPÜN'in 5'i (%83,3), DDÜK'ların 27'si (%71,1), YDÜK'ların 21'inde (%52,5) maspin pozitif bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte maspin ekspresyonu histolojik derece attıkça azalma göstermekteydi. Bu durum olgu sayımızın azlığından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca, maspin pozitifliği seviyesi dikkate alındığında histolojik derece ile maspin skoru arasında negatif korelasyon eğilimi saptandı. DMPPÜN'de 4 (%66,7) hastada +2, 1 (%16,7) hastada +3 skor izlendi. DDÜK'da 6 (%15,8) hastada +1, 6 (%15,8) hastada +2, 15 (%39,5) hastada +3 skor izlendi. YDÜK'lı 2 (%5,0) hastada +1, 11 (%27,5) hastada +2, 8 (%20) hastada +3 skor saptandı. Histolojik derece arttıkça maspin ekspresyonu azalma göstermekteydi. Tersine düşük dereceli tümörlerde maspin ekspresyon seviyesi daha fazla idi. Diğer taraftan EL-Maqsoud ve arkadaşlarının (17) ve Sugimoto ve arkadaşlarının (16) çalışmasındaki gibi cinsiyet, yaş gibi klinik bulgular ile maspin ekspresyonu arasındaki anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda maspin ekspresyonu ile invazyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamakla birlikte noninvaziv tümörlerin 8'inde (%26,7) maspin negatif, 22'sinde (%73,3) pozitif saptanırken, invaziv tümörlerin 23'ünde (%42,6) maspin

negatif 31'inde (%57,4) pozitif bulundu. Noninvaziv olgularda anlamlı olmamakla birlikte maspin pozitifliği daha fazla idi. Bu durum olgu sayımızın azlığından kaynaklanmış olabilir. PT evrelemeye göre maspin ekspresyonu incelendiğinde pT ile maspin pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak maspin ekspresyon skoru dikkate alındığında pT evre ile arasında anlamlı negatif korelasyon olması dikkat çekici bir bulgudur. Maspin pozitifliğinin yaygınlığı arttıkça olguların evreleri azalma göstermekteydi.

Mesane kanserinin prognoz ve tedavisinde patolojik evreleme en önemli belirleyicidir (42). Maspin invaziv aktiviteyi, motiliteyi, tümör büyümesini ve metastazı inhibe eden bir tümör baskılayıcı gen olarak bildirilmiştir (16). Çalışmalar maspinin kas invaziv mesane kanserinin gelişimine katkı yapıyor olabileceğini düşündürmektedir (16). EL-Mağsoud ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pTa tümörlerin 12'sinde (%25), pT1 tümörlerin 9'unda (%18,8), pT2 tümörlerin 25'inde (%52,1), pT3 tümörlerin 2'sinde (%4,2) maspin pozitif bulunmuş, maspin ekspresyonunun mesane kanserinde daha iyi prognoza işaret edebileceği düşünülmüştür (17). Diğer taraftan bu bulgulara ters olarak Sugimoto ve arkadaşları maspin ekspresyonu ile kas invaziv mesane kanseri gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bildirmişlerdir (16). Otuziki kas invaziv mesane kanserinden 22'si (%66,8) maspin pozitifliği gösterirken kas invazivliği olmayan kanserlerde maspin negatif saptanmıştır. Bununla birlikte maspin ekspresyonu ile tümörün evresi, derecesi, mikrodamar invazyonu, lenfovasküler invazyon, hastanın yaşı ve cinsiyeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca normal ürotelyal hücrelerde maspin ekspresyonu izlenmemiştir (16). Bu sonuç bizim çalışmamıza ve diğer bazı çalışmalara ters düşmektedir. Bizim çalışmamızda maspin ekspresyon skoru ile histolojik derece ve pT evre arasında negatif korelasyon saptanmış, invaziv tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da maspin pozitifliği azalma eğiliminde bulunmuştur.

Blandamura ve arkadaşları 111 pTa/T1 papiller neoplazm ile 14 adet neoplazisiz örnekte maspin boyanma paternleri değerlendirmiş, maspin boyanma paternlerinin pT evre, histolojik derece ile anlamlı ilişkili olduğunu bulmuştur (68). Papiller ürotelyal neoplazmlarda maspin boyanma paternlerinin düşük ve yüksek dereceli tümörleri belirlemede yararlı olabileceği ve bu vakalardaki relapsta, uzun

hastaliksız dönem ile ilgili tümör davranışlarında önemli olduğunu bildirmişlerdir (68). Lockett ve arkadaşları maspinin epitelyal hemostazda ve tümör progresyon yolağında rol aldığını göstermiştir (85). Burada maspin nükleer ve sitoplazmik salgılanan aynı zamanda hücre yüzey proteini olan bir monomer olarak gösterilmiştir (85). İnsan malignitelerinde maspinin subsellüler dağılımının önemi üzerine olan çalışmalarda maspinin mesane kanserlerindeki pozitifitesinin öneminden ziyade subsellüler dağılımına dikkat çekilmektedir. Bu bulgular maspinin subsellüler lokalizasyonunun hücrel hemostazdan farklı rollere sahip olduğunu göstermektedir (68). Özellikle maspinin nükleer lokalizasyonu hastanın hastaliksız sağkalımı ile ilintili en güçlü öngörü faktörü gibi görünmektedir. Son zamanlardaki çalışmalar spesifik maspin paternlerinin diferansiyasyonu değişik histolojik dereceler ile ilintili olduğunu ve nükleer boyanmanın da düşük histolojik derece ile bağlantılı olduğunu ortaya koymuşlardır (68).

Çalışmalarda maspin boyanma paterni genel olarak iki tip ekspresyon olarak değerlendirilmiş. Birincisi normal ürotelyum ile aynı olan paternde olanlar. Diğeri daha kuvvetli ve/veya diffüz boyanma ki yüksek dereceli karsinomlarla bağlantılı bulunmuştur (68). Blandamura ve arkadaşları kuvvetli maspin ekspresyonunun tümörlerde daha iyi davranışla bağlantılı olduğunu göstermiştir (68). Bu da maspin boyanmasında azalma ya da boyanma olmayan daha düşük histolojik derece ve pTa'lar göz önüne alınca tezat oluşturmaktadır. Bu otörler maspin boyanma yüzdesinden ziyade maspin dağılım paterninin daha kullanışlı olduğunu ortaya koymuşlar. Bununda maspinin subsellüler lokalizasyonunun farklı fonksiyonel aktiviteler yaratabilmesine bağlı olabileceğine ileri sürmüşlerdir (68). Bizim çalışmamızda normal ve tümöral epitelyal hücrelerde genelde sitoplazmik boyanma izlenmiştir. Sadece bir iki tümör olgusunda nükleer boyanma görülmüştür. Maspinin subsellüler lokalizasyonunun tam etkisinin anlaşılabilmesi ve hangi fonksiyonlarının hücredeki değişik lokalizasyonlarla bağlantılı olduğu açısından değerlendirilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (68).

P53, DNA bağlayıcı 53 kilodaltonluk bir fosfoproteindir ve kromozom 17'de lokalize olan tümör baskılayıcı bir gendir (86). "Wild" tip p53'ün işlevlerinin LOH ve/veya mutasyonlar ile baskılandığına inanılmaktadır. "Wild" tip p53'ün iyi bilinen işlevleri, büyümenin durdurulmasını ve apoptozu sağlamaktır. Akut DNA hasarı hızlı

bir p53 tepkisini tetikleyerek faza özgü hücre döngüsünün ilerlemesini (G1-S) engeller ve p21'in transkripsiyonel aktivasyonu yolu ile kontrol altına alınmasını sağlar. DNA hasarı meydana geldikten sonra p53 birikimi olur ve posttranslasyonel olarak transkripsiyone bağlı ve/veya bağlı olmayan yollar ile apoptozun başlatılmasının ardından değişikliğe uğrar. Apoptoziste rol oynayan genlerin transkripsiyonlarını başlatır. p53 aynı zamanda DNA onarımını ve redoks sistemlerini aktive ederek hücrenin yaşamasını sağlar. p53'ün DNA onarımındaki rolünün gerçek mekanizması henüz tümü ile ortaya konamamıştır (56). Sablina ve arkadaşları hiçbir genotoksik stres olmadığı durumda p53'ün ortadan kaldırılmasının mutasyon oranındaki artış ve kromozom kararsızlığı ile ilişkili olan intrasellüler reaktif oksijen türlerinde artışa neden olduğunu göstermişlerdir (87). Akut DNA hasarı her ne kadar p53'ü ve hücre döngüsünün durdurulmasını desteklese de p53, sırasıyla apoptozisin başlatılması ve DNA onarımı/antioksidanları yolları ile hem öldürücü hem iyileştirici etki yapar (56).

Mesanein yüzeyel ve invaziv kanserlerindeki moleküler olayların inceleyen çalışmalara dayanarak, mesane tümör genезisinin alt yapısını oluşturan iki farklı yol öne sürülmüştür. Bu yollardan biri düşük dereceli yüzeyel tümörlerin normal ürotelyumdan hiperplazi yolu ile geliştiği, diğeri ise normal ürotelyumun displazi yolu ile invaziv tümörlere, yüksek dereceli pTa tümörlere veya karsinoma in situya dönüştüğü yoldur. Böyle bir mesane karsinogenезindeki anahtar oyuncular, mesane kanserinde dokuların mutasyon analizi ve LOH analizi ile tespit edilir. LOH analizi ve mutasyon analizleri HRAS ve FGFR3 genlerinin yüzeyel papiller karsinom oluşumu ile ilişkili olduğunu, fakat p53 ve Rb genlerindeki değişimlerin invaziv mesane kanseri ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır (56). Tümör baskılayıcı genler ve onkogenler karsinogenезde rol alan mutasyonlar ile baskılanır veya aktive olurlar. p53 mutasyonlarının büyük çoğunluğu yanlış yer değiştirmelerden oluşur (%75) (88, 89). Diğeri değişimler ise eklenimler ve silinmeler gibi kromozom değişimleridir (89). Ürotelyal karsinomdaki mutasyonlar evre ve derece ile istatistiki önemde bağlantılı bulunmuştur (90).

P53 hücre büyümesini düzenler ve hücrenin S fazına girmesini engeller. P53'ün mutasyonları p53'ün daha uzun ömre sahip olmasını ve p53'ün kanser hücre çekirdeklerinde immünhistokimyasal olarak tespit edilebilecek derecede birikmesine

neden olur. Benign ürotelyum genellikle p53 ile boyanmaz veya çok az boyanır. Ürotelyal karsinomda nükleer p53 immün reaktivitesi, yüksek derece, yüksek evre, vasküler invazyon, kanserin tekrarlanması ve ilerlemesi, sağkalım, 17p delesyonu ve 17 polizomisi gibi p53 mutasyonları ile bağlantılıdır (86).

P53'ün yüzeysel mesane kanserlerindeki tümör rekürrens ve progresyonundaki tahmin değeri tartışmalıdır. Bazı çalışmalar iyi bir prediktif değere sahip derken bazı çalışmalar tersini bildirmektedir (66). Mhawech ve arkadaşları yaptıkları 101 hastayı (22 Ta, 34 T1a, 15 T1b ve 30 T2 spesmeni) içeren çalışmada p53 (%10 eşik değer) overekspresyonunun T1a-T1b tümörlerde davranışı tahmin etmede öneme sahip olmadığını bulmuşlardır (66). Ayrıca p53 ile tümör derecesi ve evresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (66). Halimi ve arkadaşları 100 ürotelyal karsinom (%42'si yüksek dereceli, %58 düşük dereceli) olgusunda p53 (%10 eşik değer) proteininin ekspresyonunu incelemiştir (55). Bu çalışmada p53 ekspresyonu, kadınlarda, 70 yaş ve üzeri hastalarda, yüksek dereceli tümörlerde anlamlı yüksek bulunmuştur. Pozitif boyanma gösteren olgularda ortalama yaş, negatif sonuç gösterenlere göre anlamlı daha yüksek bulunmuştur. P53 proteini agresif malign davranışı ve kötü prognoz olasılığına işaret eden bir prognostik belirleyici olarak kabul edilmiştir (55). Kalantari ve arkadaşları 10 DMPPÜN, invaziv 20 DDÜK ve 20 YDÜK olgusunda ve 10 tümörsüz kontrol vakasında p53 ekspresyonu araştırmışlar, invaziv YDÜK'larda noninvaziv DDÜK'lara göre daha fazla oranda eksprese edildiğini saptamışlardır (75). DMPPÜN'lı hastaların %10'da nükleer p53 akümüasyonu saptanmıştır (75).

p53 mutant olan hücrelerde, DNA hasarı olduğunda apoptozis gerçekleşmez (91). Gonzalez-Compora ve arkadaşları yüzeysel ürotelyal mesane kanserinde p53 (%5 eşik değer) ekspresyonuna bakmışlar, Tp53 overekspresyonu tümör derecesi, patolojik evre ile korele bulmuşlardır (91). Liu ve arkadaşları 112 TUR ve sistektomili mesanenin ürotelyal karsinomunda anjigenezde rol alan belirteçler ile p53'ü değerlendirmişler, p53 ekspresyonu 54 hastada (%48,2) pozitif bulunmuştur (92). İnvaziv mesane kanserli hastalarda yüzeysel mesane tümörlü hastalara göre yüksek bulunmuştur. Klinik evre ve derece ile anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir (92). Dalbagni ve arkadaşları yaptıkları çalışmada T1 kanserlerde p53 pozitifliğinin yüksek tümör derecesi ile anlamlı ilişkili olduğunu bulmuşlar, fakat

hastalık ilerlemesi ve sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (93). EL-Maqsoud ve arkadaşları ürotelyal karsinomun 36'sında (%46,1) p53 pozitifliği bulmuşlardır (17). Bunların 18'i (%50) düşük dereceli, 18'i (%50) yüksek dereceli tümörlerden oluşmaktadır. Evreye göre 2 (%5,6) pTa, 6 (%16,7) pT1, 21 (%58,3) pT2, 7 (%19,4) pT3 olgu p53 pozitif saptanmıştır. Bu bulgulara göre p53 pozitifliği yüksek dereceli tümörlerde ve ileri evre tümörlerde anlamlı fazladır (17).

P53, kaspaz aktivitelerini kapsayan apoptotik gen ürünlerinin eksprese edilmelerini sağlayan bir transkripsiyon faktördür (94). Karamitopoulou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 179 sistektomili mesane ürotelyal karsinomda ve 42 normal kontrol grubunda apoptozis ile ilgili belirteçler incelenmiş, tümörlerin %61,7'inde p53 nükleer boyanma gösterilmiştir (94). p53 immünreaktivitesi artmış tümör evresi ve kaspaz 3 pozitifliği ile belirgin korele bulunmuştur. Yüksek dereceli tümörlerde daha sık, düşük dereceli tümörlerde daha az oranda p53 pozitifliği bulunmuştur (94). Mudryji ve arkadaşları mesane tümörlerinde apoptotik ve proliferatif yolların temel kompenetleri arasındaki ilişkilere bakmışlardır (95). Evre, proliferasyon, apoptotik protein, bcl2, tümör süpresörler p53 ve Rb proteini/Rb, Rb alakalı protein p130, cyclin E seviyelerinin proliferatif indeks ile korele olduğunu saptamışlardır (95). P53 ekspresyonunda evre ile artış; Rb ve p27'de ise azalma izlenmiştir. Multivaryasyon analizi ile siklin E ve proliferatif indeks arasındaki korelasyon, p53/bcl2 arasındaki zayıf korelasyon, p27 ve Rb arasındaki zayıf korelasyon ortaya konmuştur. Evre 1 ve 3 tümörlerde p53 ve p130 ekspresyonu arasındaki kuvvetli korelasyon evre 2'de izlenememiştir. Bu çalışma mesane tümörlerinde p53/p130 arasında yeni bir bağlantı olabileceğini göstermiştir (95).

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada p53 ile hücre siklus regülatörleri (siklin D1, Rb ve p16) radikal sistektomili 103 hastada immünhistokimyasal olarak incelenmiştir (96). Hastaların 36'sında (%35) p53 pozitif boyanmıştır. Anormal p53 ve pRb ekspresyonu invazyon ile ( $p=0,040$  ve  $p=0,044$ ) korele bulunmuş, tümör evresi, lenf nodu metastazı ve p53/ pRb kombine ekspresyonu bağımsız risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir. Hücre siklusu düzenleyici genlerin immünhistokimyasal değerlendirilmesi, özellikle p53/pRb kombinasyonunun ileriye yönelik tedavide faydalı olabileceğini düşünmüşlerdir (96).

Salinas-Sanchez ve arkadaşları 94 ürotelyal mesane kanserinde p53 ekspresyonunu %52,1 olguda pozitif saptamıştır (97). Ayrıca %50'nin üzerinde p53 pozitif boyanan hastalarda sağkalım daha düşük bulunmuştur. Özellikle p53'ün ekzon 8'deki mutasyonu ve p53'ün immünohistokimyasal olarak yüksek oranda pozitif boyanması ürotelyal kanserli hastalarda kötü prognoz ve daha fazla rekürrens oranları ile korele bulunmuştur. Bununla birlikte klasik prognostik faktör olarak pTNM evresi hala hastaların takibinde en kullanışlı yöntem olarak öngörülmüştür (97).

Bizim çalışmamızda yukarıda bildirilen çalışmalara benzer şekilde p53 ekspresyonu nontümöral olguların tamamında negatif olarak saptandı. Ürotelyal karsinomların 20'sinde (%23,8) pozitif izlendi. Ürotelyal tümörlerimizde DSÖ 2004 dereceleme sistemine göre DMPPÜN'nin hiçbirinde p53 ekspresyonu saptanmadı. DDÜK'un 2'si (%5,3) ve YDÜK'nin 18'i (%45) p53 pozitif idi. Görüldüğü gibi histolojik derece arttıkça p53 ekspresyonu gösteren olgular anlamlı olarak artış gösterdi. p53 ekspresyonu ile invazyon karşılaştırıldığında, noninvaziv tümörlerde p53 negatif iken, invaziv tümörlerin 20'si (%37) p53 pozitifliği gösterdi. İnvaziv tümörlerde p53 ekspresyonu noninvazivlere göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazla saptandı. Benzer şekilde p53 ekspresyonu ile pT karşılaştırıldığında, pTa tümörlerde p53 negatifti. pT1 tümörlerin 4'ü (%23,5), pT2 tümörlerin 7'si (%38,9), pT3 tümörlerin 8'i (%53,3) ve pT4 tümörlerin 1'i (%25) p53 pozitif idi. PT evreleme arttıkça p53 ekspresyonu anlamlı artış göstermekteydi. Tüm bu bulgular artan histolojik derece ve pT evredeki p53 ekspresyonunun önemini vurgulamaktadır. Yüksek derece ve evredeki tümörlerde p53 ekspresyonunun düşük derece ve evreye göre daha fazla olması hasta takibinde önemli bir parametre olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda maspin ekspresyonu ile p53 ekspresyonu arasındaki ilişki karşılaştırıldığında, maspin negatif 31 olgunun 19'unda (%61,3) p53 negatif, 12'sinde (%38,7) p53 pozitif idi. Maspin pozitif 53 olgunun 45'inde (%84,9) p53 negatif, 8'inde (%15,1) p53 pozitif idi. Bu bulgulara göre maspin ekspresyonu p53 ekspresyonu ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon göstermekteydi. Maspin pozitifliği skoru dikkate alındığında benzer şekilde anlamlı negatif

korelasyon bulundu. Buna göre maspin pozitifliği gösteren olguların içerisinde p53 negatiflik oranı fazla idi.

P53 maspin ekspresyonunu regüle eder ve vahşi tip p53 içeren hücrelerde DNA hasarı onun ekspresyonunu indüklemektedir (17). Buradan hareketle maspinin kesin tümör süpresör mekanizması p53 ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte bu ilişki şöyle bir fikirle açıklanmaktadır. Maspin, p53 ile konsensus yapmış promotor bölgesine bağlanmakta ve p53 maspinin ekspresyonu indüklemektedir (17). Çalışmalarda maspin ekspresyonu düşük dereceli tümörlerde daha fazla bulunmuş ve maspin ve p53 ekspresyonu arasında ürotelyal karsinomlarda belirgin ilişki olmadığı düşünülmüştür (17). Ancak çalışmamızda ürotelyal tümörlerde p53 ve maspin ekspresyonu arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular ilk bulgulardır. Düşük dereceli ve evreli tümörlerde maspin ekspresyon skorunun fazla olması, yüksek dereceli ve evreli invaziv tümörlerde p53 ekspresyonunun fazla olması iki belirleyici arasında negatif bir korelasyonun varlığını doğrulamaktadır. Diğer taraftan nontümöral olgularda p53 ve maspin ekspresyonu çoğu olguda negatif iken tümöral olgularda daha fazla pozitif saptanmıştır. Tüm bu bulgular mesane tümörlerinde p53 ve maspinin birbirleriyle ilişkili olduğunu, kanserlerde ise ters bir ilişkinin varlığını öngörmektedir. Bu konuya ışık tutacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ki67 prognostik ve tanısal amaçlı sıklıkla kullanılan belirteçlerdendir. Hücre siklusunda G0 hariç G1, S, G2, M fazlarında hücre nükleusunda eksprese edilen bir proteindir. Bununla birlikte tüm proliferatif hücre fraksiyonlarında güvenilir değildir. G0'dan G1 fazına giren hücrelerde eksprese edilmeyebilir. Ayrıca ekspresyonu hücre siklusu boyunca farklılıklar gösterebilir. Böylece immünohistokimyasal sonuçlar çok farklılık gösterebilir. Bazı tümörlerde Ki67 tüm proliferatif hücrelerde görülmemektedir. Proliferasyon indeksi olan MIB-1 çoğalan hücrelerde Ki67 nükleer antijenini tanımlayan antikordur (98). MIB-1'in mesane ürotelyal karsinomda proliferatif fraksiyonu ölçmede hemen her laboratuarda kolaylıkla uygulanabilecek proliferatif bir metot olması önemlidir (59).

Çalışmalar Ki67 ekspresyonunun ürotelyal karsinomlarda tümör derecesi, kas invazyonu, evre ve rekürrens ile ilişki olduğunu göstermiştir (99). Ye ve



arkadaşlarının yaptığı çalışmada 154 insan mesane kanserinde Ki67 incelenmiş, mesane kanserinde prognoz ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi değerlendirilmiştir (100). Bu çalışmada kanserli dokular normal mesane dokularına göre daha fazla Ki67 immünohistokimyasal ekspresyonu gösterilmiştir. Kanserli dokuların %81,8'i pozitif iken normal dokuların %10'u pozitif bulunmuştur. Ayrıca Ki67 ekspresyonu ile tümör derecesi, uzak metastaz, TNM evresi ile anlamlı ilişki saptanmıştır (100). Oosterhuis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 301 mesane ürotelyal karsinomda MIB-1 ekspresyonu tümör derecesi, evresi, klinik ilerleme ile korele bulunmuştur (59). Multivaryant analizlerde proliferasyon fraksiyonunun pTa ve pT1 hastalarda prognostik öneme sahip olduğu anlaşılmıştır. Evre ve progresyonsuz sağkalımda öngörü faktörleri olarak gösterilmiştir. MIB-1 ile tümör derecesi arasında kuvvetli bir korelasyon olduğu bulunmuştur (59).

Çoğu mesane ürotelyal tümörü (%70-80) noninvazivdir. Tümörlerin %20'si tanı aşamasında lamina propria/submukozayı invaze etmiştir. Evre pTa tümörlerde yüksek rekürrens (%50-75), düşük progresyon (%5) oranı vardır. Evre pT1 tümörlerde ise yüksek progresyon oranları (%30-50) vardır. Konvansiyonel prognostik faktörler Ta, T1 mesane kanserinde sınırlıdır. Bu tümörlerin agresifliği gösteren daha güvenilir göstergeler gerekir. Tümör proliferasyonu tümör rekürrensine güçlü prognostik göstergesi olduğunu düşündürmektedir. Son çalışmalar p53 ve Ki67 üzerine yoğunlaşmıştır. Bunların tümör ilerlemesi ve rekürrens ile ilgili olabilecekleri ileri sürülmüştür. Ki67 MIB-1 etiketleme indeksi Ta,T1 ürotelyal kanserinde ilerlemenin olmadığı hastalıklı sağkalımda bağımsız bir prediktördür. Ki67'nin ürotelyal karsinomda rekürrens ve evre ilerlemesinde anlamlı belirteç olduğunu bulunmuş, ayrıca noninvaziv tümörler ve invaziv tümörler arasında Ki67 pozitifliği yönünden anlamlı farklılık bildirilmiştir (12).

İmmünohistokimyasal araştırmalar MIB-1 ve p53'ün mesane karsinomlu olgularda pozitifliğini belirtir. MIB-1 ile ilgili çalışmalar, özellikle DMPPÜN'da rekürrens oranlarının potansiyel prediktörü olduğunu göstermiştir. Artmış ve diffüz boyanma paterni noninvaziv yüksek derece ve invaziv yüksek derece papiller tümörlerde görülür. Birlikte düşünüldüğünde p53 ve MIB1 kas invaziv olmayan mesane karsinomlu olgularda kuvvetli prediktörlerdir (62).

Comperat ve arkadaşlarının çalışmasında MIB-1 (%10 eşik değer) ekspresyonu ürotelyal mesane kanserli 158 olguda doku mikroarray yöntemi ile incelenmiştir (62). Bu çalışmada p53 ekspresyonu ile birlikte MIB-1 ekspresyonu immünohistokimyasal olarak birbirleri ile karşılaştırılmıştır. MIB-1 normal ürotelyal epitelde ekspresyon edilmemiş, tümörlerin %47'sinde MIB-1 pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada MIB-1 ekspresyonu pTa, pT1, pT2 ve üzeri tümörlerde anlamlı farklı bulunmuştur. pT1 olguların %71'inde, pT2 ve üzeri olguların %79'unda boyanma görülmüş. pTa olguların ise sadece %8'inde boyanma izlenmiştir. Ayrıca DMPPÜN/noninvaziv düşük dereceli karsinom ile noninvaziv yüksek dereceli karsinom/pT1 arasında istatistiksel farklılık izlenmiştir. Ancak p53 ve MIB-1 ekspresyonu arasında bir korelasyon bulunmamıştır (62).

Moyano Calvo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüzeysel mesane kanserlerinde p53 ve Ki67'nin prognostik değeri incelenmiştir (101). Bu çalışmada tümörün rekürrens ihtimalini saptayabilmede Ki67'ye göre p53 proteinin ne kadar etkili olabileceğini araştırmışlardır. 36 ay boyunca tümörsüz olan T1 evre olgu alınmış; bunların %58'i 6 hafta boyunca haftada bir kez BCG protokolü uygulanmıştır. Ki67 ve p53 seviyeleri için %10 eşik değer alınmıştır. Sonuçta Ki67 ekspresyonunu derece ve lenfatik yayılım ile pozitif yönde korele olduğunu bulmuşlardır (101).

Shim ve arkadaşları 175 papiller ürotelyal tümörü DSÖ 2004'e göre klasifiye etmişler ve bu çalışmada p53 (%15 eşik değer) ve MIB (%15 eşik değer) ekspresyonuna bakmışlardır (102). Bir skorlama sistemi ile; mitoz, hücre kalınlık, atipi, papiller füzyona göre değerlendirme yapmışlar. 0-1 arası ürotelyal papillom, 2-4 arası düşük malignite potansiyelli (DMP), 5-7 arası düşük dereceli ürotelyal karsinom (DDÜK), 8-9 arası yüksek dereceli ürotelyal karsinom (YDÜK) diye sınıflandırılmıştır. Bu skorlama sistemine ilave olarak p53 indeksi ve MIB-1 klinik parametrelerle karşılaştırılmış. MIB-1 indeksi hastalık progresyonu ile kuvvetle korele bulunmuştur. DMP hastaların 4'ünde (%18,2) geç rekürrensler saptanmıştır. Bunların 2'si düşük dereceli (%9,1) kansere ilerlemiştir. MIB-1 indeksi düşük malignite potansiyelli hastalarda rekürrense bağlantılı bulunmuştur. MIB-1 indeksi rekürrenslilerde %16,5 nonrekürrenslilerde %8,1 bulunmuştur (102).

Maeng ve arkadaşlarının çalışmasında 55 kas invaziv olmayan (38 Ta,17 T1) ürotelyal karsinom incelenmiştir (76). DSÖ 2004'e göre sınıflandırma yapılan bu çalışmada Ki67 (%25 eşik değer), p53 (%10 eşik değer) değerlendirilmiş. Bu çalışmada yüksek Ki67 ekspresyonu yüksek tümör evresi, derecesi ve iki yıllık rekürrens ile pozitif anlamlı ilişki içinde olduğu bulunmuştur (76). Rammeh-Rommani ve arkadaşları yüzeysel mesane kanserleri 59 olguda (43 pTa, 16 pT1) Ki67 ve p53'ün prognostik önemini değerlendirmiş, Ki67 ekspresyonu histolojik derece ve evre ile korele olduğunu bulmuşlardır (103). P53 ise tümör rezeksiyonunu takiben rekürrens ile korele bulunmuştur. Sonuçlara göre primer tümör p53 ekspresyonu gösteriyorsa ilk yıl boyunca kontrol edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (103). Margulis ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada radikal sistektomili 713 hastada Ki67 ekspresyonu 344'ünde (%48,2) pozitif, 369'unda negatif saptamış, Ki67'nin patolojik evre, pN evresi, lenfovasküler invazyon ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (64).

Bizim çalışmamızda 84 mesane ürotelyal hücreli karsinomun 50'sinde (%59,5) Ki-67 ekspresyonu izlendi, nontümöral olguların 4'ünde (%40) pozitif saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla tümöral olgu Ki67 ekspresyonu göstermiştir. Histolojik derece ile Ki67 ekspresyonu incelendiğinde; DMPPÜN'in 2'si (%33,3), DDPÜK'un 19'u (%50,0), YDPÜK'ın 29'u (%72,5), Ki67 pozitifliği gösterdi. Histolojik derece arttıkça daha fazla olgu Ki67 ekspresyonu gösterdi (p=0,051). Ki67 ekspresyonu ile invaziv ve noninvaziv tümörlü olgular karşılaştırıldığında noninvaziv tümörlerin 14'ünde (%46,7) Ki67 pozitif iken, invaziv tümörlerin 36'sında (%66,7) Ki67 pozitifliği. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da invaziv olgularda daha fazla olgu Ki67 ekspresyonu gösterdi. Aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek pT evreli tümörlerde Ki67 ekspresyonu daha fazla saptandı. Ayrıca çalışmamızda p53 ekspresyonu ile Ki67 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunlar olgu sayısının azlığından kaynaklanmış olabilir.

Özet olarak bu çalışmada mesanenin ürotelyal tümörlerinde maspin, p53 ve Ki67 ekspresyonları immünohistokimyasal yöntemle araştırılmış, klinikopatolojik parametrelerle ilişkileri incelenmiştir. Maspin pozitifliği tümöral olgularda nontümöral olgulara kıyasla anlamlı daha fazla saptanmıştır. Çalışmamızda maspin

ekspresyonu ile cinsiyet, yaş arasındaki anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Diğer taraftan istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte düşük dereceli ve noninvaziv olgularda maspin pozitifliği daha fazla saptanmıştır. Maspin ekspresyon yaygınlığı dikkate alındığında ise, maspin ekspresyon skoru ile pT evre ve histolojik derece arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Buna göre maspin ekspresyon yaygınlığı arttıkça pT evre anlamlı olarak azalmakta ve ayrıca histolojik derece düşük dereceli olma eğilimi göstermekteydi. Tüm bu bulgulara göre maspin pozitifliği düşük histolojik derece, noninvazyon ve düşük evre ile ilişkili gibi gözükmektedir. Çalışmamızda p53 pozitifliği tümöral olgularda anlamlı olmasa da daha fazla saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi yüksek pT evreli ve yüksek dereceli olgular daha fazla p53 ve Ki67 ekspresyonları göstermiştir. Diğer taraftan çalışmamızda maspin ekspresyonu ile p53 arasında negatif korelasyonun saptanması mesane kanserlerinde birbirleriyle ilişkili olduklarını göstermesi bakımından önemlidir. Bu konuda net verilerin ortaya konması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

## ÖZET

### Mesane Ürotelyal Tümörlerinde p53, Maspin, Ki67 İmmünohistokimyasal Ekspresyonu

Mesane ürotelyal tümörlerinde en önemli prognostik parametreler halen patolojik evre ve derecelendirilmiştir. Çalışmamızda mesane ürotelyal tümörlerinde p53, maspin, Ki67'nin immünohistokimyasal yöntemle ekspresyonları araştırılmış, klinikopatolojik parametreler ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız 2007-2010 yılları arasında SDÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında tanı almış 84 mesane ürotelyal tümörü ve 10 normal mesane olgusunu içerdi. Olgular DSÖ 2004 derecelendirme sistemine göre 6'sı DMPPÜN, 38'i DDÜK, 40'ı YDÜK olarak sınıflandırıldı. Patolojik evreleme sistemine göre 30 pTa, 17 pT1, 18 pT2, 15 pT3, 4 pT4 vakadan oluşmakta idi. Çalışmamızda histolojik derece ile invazyon ve pT evre arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Histolojik derece arttıkça invazyon ve pT evre anlamlı olarak artış göstermekteydi ( $p < 0,0001$ ).

Çalışmamızda 53 (%63,1), 20 (%23,8), 50 (%59,5) tümör olgusu sırasıyla maspin, p53 ve Ki67 pozitifliği gösterdi. Tümör olgular anlamlı olarak daha fazla maspin pozitifliği gösterdi ( $p=0,048$ ). Maspin ekspresyon seviyesine göre 8 olgu (%9,5) +1, 21 olgu (%25) +2, 24 olgu (%28,6) +3 olarak dağılım gösterdi. Maspin pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı olmasa da noninvaziv ve düşük dereceli olgularda daha fazla idi. Maspin ekspresyon seviyesi dikkate alındığında histolojik derece ile anlamlı ilişkili saptandı ( $p=0,030$ ). Maspin ekspresyon skoru pT evre ile anlamlı negatif korelasyon gösterirken, ayrıca tümör derecesi ile de negatif ilişkili olma eğiliminde idi ( $p=0,008$ ,  $r = -0,289$ ) ( $p=0,071$ ,  $r=-0,198$ ). Dahası, maspin ekspresyonu p53 ile anlamlı negatif korelasyon gösterdi ( $p=0,015$ ). P53 ekspresyonu yüksek histolojik derece, invazyon ve ileri pT ile anlamlı korele iken ( $p < 0,0001$   $p=0,001$ ); Ki67 ekspresyonu histolojik derece, invazyon ve pT ile anlamlı olma eğilimindeydi ( $p=0,051$   $p=0,060$   $p = 0,090$ ).

Sonuç olarak bulgularımıza göre mesane ürotelyal tümörlerinde maspin ekspresyonu düşük derece ve evre ile ilişkili gibi gözükmemektedir. Maspin ve p53 arasındaki ters ilişkinin varlığı mesane kanserlerinde birbirleriyle ilişkilerini göstermek bakımından önemlidir. Bulgularımız mesane ürotelyal tümörlerinde maspin negatifliği ile p53 pozitifliğinin kötü prognostik parametrelerden olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Mesane ürotelyal tümörü, maspin, p53, Ki67, immünohistokimya

## SUMMARY

### **Immunohistochemical Expression of p53, Maspin, Ki67 in Urothelial Tumors of the Bladder**

Pathologic staging and histologic grading are most important prognostic parameters in bladder urothelial tumors. In this study we aimed to investigate p53, maspin and Ki67 expressions by immunohistochemistry in bladder urothelial tumors and to examine the relationship with clinicopathologic parameters.

The study included 84 bladder urothelial tumors and 10 nontumoral bladder tissues which were selected from archives of department of pathology at SDU between the years 2007-2010. According to histologic grading the cases are classified as 6 PUNLMP, 38 LGUC, 40 HGUC. They are distributed as 30 pTa, 17 pT1, 18 pT2, 15 pT3, 4 pT4 according to pathologic staging. Histologic grading was significantly related with invasion and pT staging. As the histologic grade was increased, invasion and pT staging were increased significantly ( $p < 0,0001$ ).

In this study, 53 (%63,1), 20 (%23,8) and 50 (%59,5) tumoral cases were positive for maspin, p53 and Ki67. Maspin positivity was significantly higher in tumoral cases ( $p = 0,048$ ). According to maspin expression level, the cases were classified as 8 (%9,5) +1, 21 (%25) +2, 24 (%28,6) +3. Although it was not statistically significant, maspin positivity was higher in noninvasive and low grade tumors. Considering maspin expression level, it was significantly associated with histologic grading ( $p = 0,030$ ). Maspin expression score was significantly negatively correlated with pT staging and it was also tend to be negatively related with histologic grading ( $p = 0,008$ ,  $r = -0,289$ ) ( $p = 0,071$ ,  $r = -0,198$ ). Furthermore, maspin expression was significantly negatively correlated with p53 expression ( $p = 0,015$ ). P53 expression was significantly associated with higher grade, invasion and advanced stage ( $p < 0,0001$   $p < 0,0001$   $p = 0,001$ ). Ki67 expression tend to be related with grade, depth of invasion and also pT stage ( $p = 0,051$   $p = 0,060$   $p = 0,090$ ).

According to our results, maspin expression seems to be related with lower histologic grade and stage in bladder urothelial tumors. Moreover, the presence of inverse relation between maspin and p53 is an important finding in urothelial cancers. Our results suggest that the negativity of maspin and p53 positivity may be poor prognostic parameters in bladder urothelial tumors.

**Keywords:** Bladder urothelial tumor, Maspin, p53, Ki67, immunohistochemistry

## KAYNAKLAR

1. K. Lindemann-Docter, R. Knüchel-Clarke. Histopathologie des Harnblasenkarzinoms, institut für pathologie. Universitat klinikum Achen, *Urologe* 2008, 47: 627-638
2. Rosai J, Bladder in Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Volum I, Chapter 17, 9 nd Ed, Mosby, China, 2004: 1317-1359
3. Reuter E. Victor, The pathology of Bladder Cancer. *Urology* 2006; (67): 11-18
4. Thalmann George N, Prognostic Markers for Bladder Cancer –Are We There Yet. *European Urology* 2007; (51): 591-592
5. Sexton JW, Wiegand RL, Correa J J, Politis C, Dickinson IS, Kang CL. Bladder Cancer: A Review of Non-Muscle Invasive Disease. *Cancer Control* 2010; 17: 256-268
6. Anafarta Kadir, Bedük Yaşar, Arıdan Nihat, Temel Üroloji 3,bölüm1, Güneş Kitabevi, 2010: 7-14, 725-740, 680-682
7. Jonathan I. E.The Lower Urinary Tract and Male Genital System in: Robins & Cotran; Patologic Basis of Disease: Vinay Kumar, Abul K Abbas, Nelson Faust Jon Aster; Chapter 21, 8 nd Ed, China 2010: 986-981
8. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn AI; Pathology and Genetics Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Chapter: 2, Lyon France 2004: 90-157
9. Montironi R & Malmström P. Bladder cancer: pathogenesis. *Schandinavian Jurnal Urology and Nephrology* 2008; 42: 93-94
10. Egawa S, Kruma H. Search for Biomarkers of Aggressiveness in Bladder Cancer. *European Urology* 2006; 50: 20-22
11. Saint F, Le Frere Belda MA, Qintela R, Hoznek A, Patard JJ, Belot J, Papou Z, Zafrani ES, Abbou CC, Chopin K. Pretreatment p53 nuclear overexpression as a prognostic marker in superficial Bladder cancer treated with Bacillus Calmette-Guarin (BCG). *Eur Urol* 2004; 475-82
12. Quintero A, Alvarez Kindelan J, Lague RJ, Ganzales Campora R, Requena MJ, Montironi R, Lopez-Beltran A. Ki67, MIB1 Labelling Index and the prognosis of primary TaT1 urothelial cell carcinoma of the bladder. *J Clin. Pathol* 2006; 59: 83-88
13. Habuchi T, Marberger M, Droller MJ, Hemstreet III PG, Grossman HB, Schalken JA, Schmitz- Drager JB, Murphy William M, Bono AV, Goebel P, Getzenberg RH, Hautmann SH, Messing E, Fradet Y, Lokeshwar VB. Prognostic Markers for Bladder Cancer: International Concensus Panel on Bladder Tumor Markers. *Urology* 2005; 66: 64-74
14. Teoh SYS, Whisstock JC, Brid IP. Maspin (SERPINB5) Is an Obligate Intracellular Serpin. *J Biol Chem* 2010; 285(14): 10862-10869
15. Friedrich GM, Toma IM, Petri S, Cheng CJ, Hammerer P, Erbersdobler A, Huland H. Expression of Maspin in non-muscle invasive bladder carcinoma: correlation with tumor angiogenesis and prognosis. *European Urology* 2004; 45: 737-743
16. Sugimoto S, Mass N, Takimoto Y, Sato K, Minei S, Zhang M, Hoshikawa Y, Jünemann K P, Jonat W, Nogasaki K. Expression and regulation of tumor suppressor gene Maspin in human bladder cancer. *Cancer Letters* 2004; 203: 209-215

17. EL-Maqsoud Nehad M.R, Tawfik Ehab Rifat. Loss of Maspin Expression in Bladder Cancer: Its Relationship with p53 and Clinicopathological Parameters. *Journal of Egyptian Nat. Cancer Inst* 2010; 22: 1-12
18. Başaklar A.C, Langman Medikal Embiryoloji, 9. Baskı, Bölüm 14, Palme Yayıncılık, Ankara, 2004: 325-326
19. Atilla P, Kaymaz F, Müftüoğlu S, Embiryoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri, 7. Baskı, Bölüm13, Güneş Tıp kitabevi, Ankara S; 168-173
20. Şahinoğlu K, Kliniğe Yönelik Anatomi, 4. Baskı, Bölüm 3, Nobel Tıp Kitabevi, 2007: 358-363
21. Başaklar A.C, Skandalakis Cerrahi Anatomi Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri II, Bölüm: 24, Palme Yayıncılık, Ankara, 2008:1345-1377
22. Arıncı K, Elhan H, Anatomi cilt I, Güneş Kitabevi, Ankara 1997: 400-6
23. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collis P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ, Gay's Anatomy Churchill Livingstone 1995:1837-1845
24. Stacy E. M, Lippincott William & Wilkins, Histopathology for Ptahologists, 3 nd Ed, Philadelphia 2007: 910-921
25. Sternberg Stephen S, Mills Stacey E, Carter Darryl, Greenson Joel K, Reuter Victor E, Stoler Mark H. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology Volum II, 4 nd Ed, Chapter: 14, Philadelphia 2004: 2035-2066
26. Kırkali 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
27. Schned RA, Andrew A, Marsit JC, Kelsey TK, Zens SM, Karagas RM. Histological classification and stage of newly diagnosed bladder cancer in a population-based study from the Northeastern United States. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42(3): 237-242
28. Yalçın Eser S, Karaklınc H. Türkiyede kanser insidansı. Türkiyede kanserin kontrolü, Tuncer AM, Özgül N, Olcayto E, Gültekin M. bölüm 1.6. Koza Matbacılık, Ankara 2009: 45-50
29. Çiriş İM, Bozkurt K, Aydoğan B, İnan G, Sert S, Karahan N, Bircan S, Kapucuğlu FN. Cancer Incidence in the city of Isparta, 17. Ulusal Patoloji Kongresi Özet Kitabı, İstanbul, NP1-94, 2007 sayfa 27
30. Dorpvom F, Eisenhardt A, Goebell PJ, Jaeger T, Jakse D, Krege S, Lümnen G, Otto T, Rettenmeier A, Rödel C, Rübber H, Sauer R, Schenck M, Schmid K W, Stief C, Stöckle M, Zaak D. Uroonkologic II Harnblasenkarzinom, Kapital 19, p: 302-358
31. Bostwick GD, Cheng L. Urologic Surgical Pathology 2 nd Ed. Chapter 6, Mosby Elsevier, China 2008: 216-227, 274-275, 287-296
32. Kazancı G, Genel Üroloji, 17. Baskı, Bölüm 20, 2009: 308-320
33. Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Cheng L. Morphological classification and definition of benign preneoplastic and non-invasive neoplastic lesions of the urinary bladder. *Histopathology* 2008; 53: 621-633
34. Stoher R, Hartmann A. Histopathologie und Molekulargenetik des Harnblasenkarzinoms. *Onkologe* 2007; 13: 1058-1066
35. Sertçelik A, Alt Üriner Sistem Patolojisi, Temel Patoloji, Mocan G, Özdamar O. Ş, Zergeroğlu S. Güneş kitabevi, Ankara, 2007: 604-614



36. Lindemann-Docter K, Knüchel R. Aktuelles zur Histopathologie des Harnblasenkarzinom. Schwerpunkt: Uropathologie, *Pathologe* 2008; 29: 331-338
37. Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO Classification of Bladder Tumors: A Summary and Commentary. *International Journal of Surgical Pathology* 2005; 13(2): 143-153
38. Caterino M, Giunta S, Finocchi V, Giglio L, Mainiero G, Carpanese L, Crecco M. Primary cancer of the urinary bladder: CT evaluation of the T parameter with different techniques. *Abd Imaging* 2001; 26: 433-8
39. Creel Patricia. Bladder Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Seminer in Oncology Nursing* 2007; (23): 3-10
40. Seitz M, Zaak D, Knüchel-Clarke R, Stief C. Harnblasentumoren Die neu WHO-Klassifikation 2004. *Urology* 2005; 44: 1073-1086
41. Sobin Leslie, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, International Union Against Cancer, 7 nd Ed. Spain, Wiley-Blackwell 2010: 261-265
42. Cheng Liang, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Modern Pathology* 2009; 22: S70-S95
43. Montironi R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Bostwick D.G. Clasification and Grading of the non-invasive urothelial neoplasms; Recent advances and controversies. *J. Clin Pathol* 2003; 56: 91-95
44. Silverberg GS, De Lellis AR, Frable J.W, Li Volsi AV, Wick RM. Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology, Volume 2, 4nd Ed. Chapter 33, 2006: 1708-1728
45. Fuchs E, Horsley V. More than one way to skin Genes Dev 2008; 22: 976-85
46. Moll R, Divo M, Langbein L, The human keratins: Biology and pathology. *Histochem Cell Biol* 2008;129: 705-33
47. Castillo-Martin M, Domingo-Domenech J, Karni-Schmidt O, Matos T, Cordon-Cardo C. Molecular pathways of urothelial development and bladder tumorigenesis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2010; 28: 401-408
48. Romas D, Lopez-Guerrero JA, Ruiz A, Navarro S, Llombart-Bosch A. Prognostic markers in low-grade papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder. *Current Diagnostic Pathology* 2005; 11: 141-150
49. Esring D, Elmajian D and Groshen S, et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994; (331): 1259-1264
50. Schrier BP, Vrieseman J.L.J, Witjes JA, Kimeney L.A.L.M. and Schalken JA, The predictive value of p53 p21 and alfa-katenin for progression in superficial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2006; (50): 76-82
51. Diaz De Stahl T, Segersten U, Malmström PU. Molecular genetics of bladder cancer: an update. *Minerva Urol Nefrol* 2008; 60(4): 205-16
52. Knowels Margaret A, Molecular pathogenesis of bladder cancer. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 287-297

53. Jemal A, Sigel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T et al. Cancer Statistics CA Cancer. *J. Clil* 2008; 58: 71-96
54. Lorenzo Romero JG, Salinas Sanchez AS, Giménez Bachs JM, Sanchez Sanchez F, Escribano Martinez J, Hernández Millan IR, Segura Martin M, Virsedo Rodrigues JA: p53 Gene Mutations in Superficial Bladder Cancer. *Urol Int* 2004; 73: 212-218
55. Halimi M, Salehi A, Baybordi H, Nezami N, Immunohistochemical positive stained p53 protein in bladder transitional cell carcinoma. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 2009; 52(2): 155-158
56. Nishiyama H, Watanabe J, Ogawa O. P53 and Chemosensitivity in Bladder Cancer, *Int. J. Clin. Oncol* 2008; 13: 282-286
57. Maluf FC, Cordon-Cardo C, Verbel DA, Satagopan JM, Boyle MG, Herr H, et al. Assessing interactions between mdm-2, p53 and bcl2 as prognostic variables in muscle invasive Bladder cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by locoregional surgical treatment. *Ann Oncol* 2006; 17: 1677-86
58. Cordon-Cardo Carlos, Molecular alterations with bladder cancer initiation and progression. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 2008; 42 (218): 154-165
59. Oosterhuis J. Wolter A, Schapers Rene FM, Janssen-Heijnen Maryaska LG, Smeets A. Wim GB, Pauwels Ruud PE. MIB-1 as a Proliferative Marker in Transitional cell Carcinoma of the Bladder. Clinical Significance and Comparison with other Prognostic Factors. *Cancer* 2000; (88)11: 2598-2605
60. Volmar K, Chan T. De Marzo A, Epstein J. Florid von Brunn nests mimicking urothelial Carcinoma a morphologic and immunohistochemical comparison to the nested variant of urothelial carcinoma. *Am J. Surg Path* 2003; 23: 1243-52
61. Popov Z, Hoznek A, Clombel M, Bastuji-Garin S, Lefrere-Belda Marie-Aude, Bellot J, C Abbou Claude, Mazerolles Catherine, Chopin K. Dominique. The prognostic Value of p53 Nuclear Overexpression and MIB-1 as a Proliferative Marker in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Cancer* 1997; 15 (80): 1472-1481
62. Compérat E, Camparo P, Haus R, Kastler-Chartier E, Bart S, Delcourt A, Houlgatte A, François R, Capron F, Viellefond A. Immunohistochemical expression of p63, p53 and MIB-1 in urinary bladder carcinoma. A tissue microarray study of 158 cases. *Virchows Arch* 2006; 448: 319-324
63. Santos L, Amaro T, Costa C, et al. Ki-67 index enhances the prognostic accuracy of the urothelial superficial bladder carcinoma risk group classification. *Int. J. Cancer* 2003; 105: 267-272
64. Margulis V, Lotan Y, Karakiewicz IP, Fardet Y, Ashfaq R, Capitanio U, Mantorsi F, Bastian JB, Nilsen EM, Müller CS, Rigaud J, Heukamp CL, Netto G, Lerner PS, Sagalowsky IA, Shariat FS. Multi-Institutional Validation of the Predictive Value of Ki-67 Labeling Index in Patients With Urinary Bladder Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 114-119
65. Mayona Calvo JL, Blanco Palenciano E, Beato Moreno A, Gutiérrez Gonzalez M, Pérez-Lanzac Loraca A, Samaniego Torres A, Montano JA, Fernandez Castineiras J. Prognostic value of E-cadherina, beta-catenin, Ki-67 antigen and p53 protein in superficial bladder tumors. *Actas Urol Esp* 2006; 30(9): 871-8
66. Mhawech P, Greloz V, Oppikofer C, Szalay-Quinodoz I, Herrmann F. Expression of Cell Cycle Proteins in T1a and T1b Urothelial Bladder Carcinoma and Their Value in Predicting Tumor Progression. *Cancer* 2004: 2367-2375

67. Cao D, Zhang Q, Wu LS, Abruzzese JL, Maitra A, Ho L. Prognostic significance of maspin in pancreatic ductal adenocarcinoma: tissue microarray analysis of 223 Surgically resected cases. *Mod Pathol* 2007; 520(5): 570-8
68. Blandamura S, D'Alessandro E, Giacomelli L, Guzzardo V, Battanello W, Repele M, Ninfo V. Expression of Maspin in Papillary Ta/T1 Bladder Neoplasms. *Anticancer Research* 2008; 28: 471-478
69. Juengel E, Beecken C. W, Mundiyanapurath S, Engl T, Jonas D, Blaheta RA: Maspin modulates adhesion of bladder carcinoma cells to vascular endothelium. *World J Urol* 2010; 28: 465-471
70. Joensuu KM, Leidenius MH, Andersson LC, Heikkilae. High expression of maspin is associated with early tumor relaps in breast cancer. *Hum Pathol* 2009; 40: 1143-1151
71. Hall DC, Johnson-P TL, Grubbs B, Bernal R, Leach RJ, Padalecki SS. Maspin reduces prostatic cancer metastasis to bone. *Urol Oncol* 2008; 26: 652-658
72. Solomon LA, Munkarah AR, Schimp VL, Arabi MH, Morris RT, Nassar H, Ali-Fehmi R. Maspin expression and localization impact on angiogenesis and prognosis in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 101(3): 385-9
73. Li HW, Leung SW, Chan CS, Yu MM, Wang YF. Expression of maspin in endometrioid adenocarcinoma of endometrium. *Oncol Rep* 2007; 17(2) :393-8
74. Kim Seong Man, Cho Seong Jin, Jang Woo Young, Kim Duck Hwan, Shin Hyung S, Jang Myoung Kuk, Kim Hak Yang, Nam Eun Sook. Expression of Maspin is associated with the Intestinal Type of Gastric Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat* 2005; 37(4): 228-232
75. Kalantari M, Ahmadnia H. P53 Overexpression in Bladder Urothelial Neoplasms, New Aspect of World Health Organization/International Society of Urological Pathology Classification. *Urological J* 2007; (4): 230-233
76. Maeng H-Y, Eun SY, Huh JS. Expression of Fibroblast Growth Factor Receptor 3 in the Recurrence of Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Korean J Urol* 2010; 51: 94-100
77. Lopez Beltran A, Cheng L. Stage pT1 bladder Carcinoma: diagnostic criteria pitfalls and prognostic significance. *Pathology* 2003; 35: 484-491
78. Pathologists of the French Association of Urology Cancer Committee; Lamina propria microinvasion of bladder tumors, incidence on stage allocation (pTa vs pT1): recommended approach. *World J Urol* 1993; 11: 161-164
79. Tosoni I, Wagner U, Sauter G, et al: Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2000; 85: 48-53
80. Roehrborn CG, Sagalowsky AI and Peters PC, Longterm patient survival after cystectomy for regional metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1991; 146: 36-39
81. Quek ML, Stein JP, Clark PE, et al; Microscopic and gross extravesical extension in pathological staging of bladder cancer. *J. Urol* 2004; 171: 640-645
82. Estring D, Freeman JA, Elmajian DA, et al; Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion. *J Urol* 1996; 156: 1071-1076

83. Bircan Sema, Çandır Ö, Serel AT. Comparison of WHO 1973, WHO/ISUP 1998, WHO 1999 Grade and Combined Scoring Systems in Evaluation of Bladder Carcinoma. *Urol Int* 2004; 73: 201-208
84. Zhang M, Volpert O, Shi YH, Bouck N, Maspin is an angiogenesis inhibitor. *Nat Met* 2000; 6(2): 196-9
85. Lockett J, Yin S, LI X, Meng Y, Sheng S. Tumor suppressive maspin and epithelial homeostasis. *J Cell Biochem* 2006; 97: 651-660
86. Touloupidis S, Fatles G, Kalaitzis C, Giatromanolaki A, Sivridis E, Simopoulos K, Rombis V. The significance of p53 and bcl-2 overexpression and other prognostic factors in transitional cell carcinoma of the bladder. *International Urology and Nephrology* 2006; 38: 231-236
87. Sablina AA, Budanova AV, Ilyinskaya GV, et al. The antioxdant function of the p53 tumor suppressor. *Nat Med* 2005; 11: 1306-1313
88. Petitjean A. Achatz, Borresan –Dale et al. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcoms. *Oncogene* 2007; 26: 2157-2165
89. Oliver M. Eles R, Hollstein M. et al. The IARC TP53 database: new online Mutation analysis and recommendations to users. *Hum Mutat* 2002; 19: 607-614
90. Watanabe J, Nishiyama H Okubo K, et al. Clinical evaluation of p53 mutations in urothelial by IHC and FASAY. *Urology* 2004; 63: 989-993
91. Gonzalez- Compora R, Davalos-Casanova G, Beato-Moreno A, Garcia-Escudero A, Megia PJM, Montironi R, Lopez-Beltran A. BCL-2, TP53 and BAX protein expression in superficial urothelial Bladder Carcinoma. *Cancer Letters* 2007; 250: 292-299
92. Liu LuCheng, Zhu DeChun, Gao Ruijuan, Guo Hang. Expression of Vascular Endothelial Growht Factor, Receptor KDR and p53 Protein in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Urologia Internationaisl* 2008; 81: 72-76
93. Dalbagni G, Parekh JD, Ben-Porat L, Petonzoni M, Herr WH, Reuter E V. Prospective evaluation of p53 as a prognostic marker in T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urological Oncology* 2006; 99: 281-285
94. Karamitopoulou E, Rentsch AC, Markwalder R, Vallan C, Thalmann GN, Brunner T. Prognostic significance of apoptotic cell death in bladder cancer: a tissue microarray study on 179 urothelial carcinomas from cystectomy specimens. *Pathology* 2010; 42(1): 37-42
95. Mudryji M, Reay E, Beckett L, Dandekar S, White R deV, Gandour-Edwards R. Novel p53/p130 Axis in Bladder Tumors. *Urology* 2007; 70: 608-612
96. Lee Kyungji, Jung Sun E, Choi Young-Jin, Lee YK, Lee Ahwon. Expression of pRb, p53, p16 and Cyclin D1 and Their Clinical Implications in Urothelial Carcinoma. *J Korean Med Scl* 2010; 25: 1449-1455
97. Salinas-Sanchez SA, Lorenzo-Romero GJ, Gimenez-Bachs J, Sanchez- Sanchez F, Donate-Moreno JM, Rubio-del-Campo A, et al. Implications of p53 gene mutations on patient survival in transitional cell carcinoma of the bladder: A long-term study. *Urologic Oncology: Seminars and Orginal Investigations* 2008; 26: 620-626
98. Burger M, Denzinger S, Hartmann A, Wieland W-F, Stoehr R, Obermann EC. Mcm2 predicts recurrence hazard in stage Ta/T1 bladder cancer more accurately than CK20, Ki67 and histological grade. *British Journal of Cancer* 2007; 96(11): 1711-1715

99. Calabufò NA, Berardi F, Contino M, Ferorelli S, Niso M, Perrone R, Pagliarulo A, Saponaro P, Pagiarulo V. Correlation between sigma2 receptor protein expression and histopathologic grade in human bladder cancer. *Cancer Letters* 2006; 237: 83-88
100. Ye Yong-kang, Bi Xue-cheng, He Huii-chan, Han Zhao-dong, Dai Qi-shan, Liang Yu-xiang, Zeng Guo-hua, Qin Wei-jun, Chen Zhin-nan, Zhong Wei-de. CK20 and Ki-67 as significant prognostic factors in human bladder carcinoma. *Clin Exp Med* 2010; 10: 153-158
101. Moyano Calvo JL, Blanco PE, Beato Moreno A, Gutiérrez Gonzalez M, Pérez-Lanzac Lorca A, Samaniego Torrees A, Montano JA, Fernandez Castineiras J. Prognostic value of E-cadherina, beta-catenin, Ki-67 antigen and p53 protein in the superficial bladder tumors. *Acts Urol Esp* 2006; 30(9): 871-8
102. Shim JW, Cho KS, Choi YD, Park YW, Lee DW, Han WS, Shim SI, Kim HJ, Cho NH. Diagnostic algorithm for papillary urothelial tumors in the urinary bladder. *Virchows Arch* 2008; 452: 353-362
103. Rammeh-Rommani S, Zermani R, Sfaxi M, Chabchoub A, Zouari B, Ayed M, Ben Jilan-Baltagi S. Prognostic value of the immunohistochemical expression of: Ki67, p53, PCI, Bcl2 in the superficial Tumors of the bladder. *Tunis Med* 2007; 85(6): 509-1