

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

**KLİNİĞİMİZDE 2008-2018 YILLARI ARASINDA
TANI ALAN MESANE KARSİNOMU OLGULARININ
YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÜROTELYAL
KARSİNOM SUBTİPLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. EMEL CIVAŞ

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR.FATMA HÜSNIYE DİLEK

İZMİR

NİSAN – 2019

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

**KLİNİĞİMİZDE 2008-2018 YILLARI ARASINDA
TANI ALAN MESANE KARSİNOMU OLGULARININ
YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÜROTELYAL
KARSİNOM SUBTİPLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.EMEL CIVAŞ

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR.FATMA HÜSNİYE DİLEK

İZMİR

NİSAN – 2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma tarafımızca incelenerek her yönü ile 'Tıpta Uzmanlık' tezi olarak uygun uygun ve yeterli bulunmuştur.

Tez Savunma Tarihi :11/04/2019

Jüri Başkanı ve Tez Danışmanı üye Prof. Dr. F. Hüsniye DİLEK

İKÇÜ Tıbbi Patoloji A.D.



Üye Prof. Dr. Fulya ÇAKALAĞAOĞLU



İKÇÜ ATATÜRK VE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ Tıbbi Patoloji Kliniği

Üye Prof. Dr. Nil ÇULHACI



AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ Tıbbi Patoloji A.D.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamın hazırlanmasındaki her aşamada kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli hocam Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatma Hüsniye DİLEK'e,

Dört yıl boyunca hoşgörü ve sabırla bizlerle tecrübelerini paylaşan, donanımlı bireyler olarak yetişmemiz için çaba gösteren ve her konuda bizlere destek olan başta Prof. Dr. Fulya ÇAKALAĞAOĞLU olmak üzere tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Her zaman yanımda olduklarını hissettiren, birlikte keyifle çalıştığım ve onlardan çok şey öğrendiğim değerli asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, kliniğimizde çalışan tüm laboratuvar çalışanlarımıza,

Tezimin istatistiksel analiz kısmının hazırlanması ve yorumlanmasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Seval KUL'a,

Yaşamımın her anında desteğini yanımda hissettiğim, bana her zaman sevgi ve huzur veren aileme,

Tüm sevgisi ve sonsuz sabrı ile en büyük destekçim olan eşim Cem CIVAŞ'a ve biricik oğlum Toprak'a,

Sonsuz teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

<u>KABUL VE ONAY SAYFASI.....</u>	<u>i</u>
<u>ÖNSÖZ.....</u>	<u>ii</u>
<u>İÇİNDEKİLER</u>	<u>iii</u>
<u>TABLO DİZİNİ.....</u>	<u>vii</u>
<u>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</u>	<u>viii</u>
<u>KISALTMALAR</u>	<u>x</u>
<u>1. GİRİŞ ve AMAC</u>	<u>1</u>
<u>2.GENEL BİLGİLER.....</u>	<u>7</u>
2.1. Mesanenin Normal Histolojisi.....	7
Mesane duvarı, dört tabakadan oluşmaktadır.....	7
2.2.Mesane Kanseri	8
2.2.1. Epidemiyoloji	8
2.2.2. Risk Faktörleri.....	8
2.2.3. Mesane Kanserinin Moleküler Patolojisi	10
2.2.3.1.Kromozom 9 Delesyonu.....	12
2.2.3.2. FGFR3 Yolağı	13
2.2.3.3. H-RAS	14
2.2.3.4. TP53 Yolağı	15
2.2.3.5. RB Yolağı (retinoblastom)	16

2.2.4. Mesane Kanserinde Derecelendirme	17
2.2.4.1. 1973 DSÖ Sınıflamasına Göre Histolojik Derecelendirme	18
2.2.4.2. 1999 DSÖ Sınıflamasına Göre Histolojik Derecelendirme	18
2.2.4.3. 1998 ISUP/2004 DSÖ Sınıflamasına Göre Histolojik Derecelendirme.....	18
2.2.4.4. 2016 WHO Sınıflamasına Göre Histolojik Derecelendirme	19
2.2.5. Ürotelyal Karsinomların Histolojik Varyantları.....	19
2.2.5.1. İnfiltratif Ürotelyal Karsinom	21
2.2.5.1.1. Skuamöz Diferansiyasyon Gösteren İnvaziv Ürotelyal Karsinom.....	21
2.2.5.1.2. Glandüler Diferansiyasyon Gösteren İnvaziv Ürotelyal Karsinom	21
2.2.5.1.3. Nested Varyant (büyük nestler dahil).....	23
2.2.5.1.4. Ürotelyal Karsinom, Mikrokistik Varyant	24
2.2.5.1.5. Ürotelyal Karsinom, Mikropapiller Varyant	24
2.2.5.1.6. Ürotelyal Karsinom, Lipid Hücreli Varyant.....	25
2.2.5.1.7. Ürotelyal Karsinom, Plazmasitoid Varyant.....	26
2.2.5.1.8. Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom	26
2.2.5.1.9. Ürotelyal Karsinom, Şeffaf Hücreli (glikojenden zengin) Varyant	27
2.2.5.1.10. Trofoblastik Diferansiyasyon	27
2.2.5.1.11. Sarkomatoid Ürotelyal Karsinom.....	27
2.2.5.1.12. Köttü Diferansiye Karsinom.....	28
2.2.5.2. Skuamöz Hücreli Karsinom	29
2.2.5.3. Adenokarsinom	30

2.2.5.4.Nöroendokrin Tümörler	31
2.2.5.4.1. Küçük Hücreli nöroendokrin karsinom	31
2.2.5.4.2. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	31
2.2.5.4.3. İyi diferansiye nöroendokrin tümör	31
2.2.5.4.4. Paragangliom	31
2.2.6.Mesane Kanserinde Klinik	32
2.2.7. Mesane Kanserinde Evreleme	32
Patolojik evre, mesane kanserinde prognoz ve tedavide en önemli etkidir (94,95,96). Düşük dereceli non-invaziv papiller karsinomda eksizyon ve sonrası takip yapılırken karsinoma in situ ve lamina propria invazyonu bulununan kanserlerde intrakaviter BCG veya diğer ajanlar uygulanır. Muskularis propria invazyonu mevcutsa ise radikal sistektomi ile tedavi edilir. Metastatik kanserlerde platin bazlı KT ajanları kullanılır.	32
2.2.7.1. Mesane tümörlerinde Amerikan Kanser Komitesi Birliği (AJCC) TNM sınıflaması (97)	33
2.2.8. Mesane Kanserinde Prognoz	36
<u>3. GEREK VE YÖNTEM.....</u>	38
3.1. Hastalar ve Doku Örnekleri	38
3.2. İstatistiksel Analiz	40
<u>4. BULGULAR.....</u>	41
4.1. Demografik Bulgular	41
4.2. Genel Hasta Popülasyonunun Histopatolojik Özellikleri	41
4.3. Pür Ürotelyal Karsinom İle Histolojik Varyant Gruplarının Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması	44
4.4. Pür Ürotelyal Karsinom ile Skuamöz Diferansiyasyon Gruplarının Karşılaştırılması	51

4.5. Pür Ürotelyal Karsinom ile Histolojik Varyant Grubunun Genel Sağkalım, Hastalıkla İlişkili Sağkalım, Nüksüz Sağkalım Analizleri ve Sağkalıma Etki Eden Faktörler..... 54

7. TARTIŞMA..... 71

8. SONUÇ VE ÖNERİLER..... 92

ÖZET..... 95

ABSTRACT..... 97

9. KAYNAKLAR..... 99



TABLO DİZİNİ

Tablo 1:DSÖ 2016 Üriner Sistem Tümörleri Sınıflaması

Tablo 2:Amerikan Kanser Komitesi Birliği (AJCC) TNM Sınıflaması - Evre Gruplanması ‘‘Stage Grouping’’

Tablo 3. Genel Hasta Grubunun Demografik ve Histopatolojik Verileri 1

Tablo 4. Genel Hasta Grubunun Histopatolojik Verileri 2

Tablo5: Histolojik Varyant Subtiplerinin Dağılımı

Tablo 6:Pür Ürotelyal Karsinom ile Histolojik Varyant Olgularının Demografik ve Histopatolojik Veriler Açısından Karşılaştırılması 1

Tablo 7. Pür Ürotelyal Karsinom ile Histolojik Varyant Olgularının Demografik ve Histopatolojik Veriler Açısından Karşılaştırılması 2

Tablo 8:Pür Ürotelyal Karsinom ile Skuamöz Diferansiyasyon Grubunun Demografik ve Histopatolojik Veriler Açısından Karşılaştırılması 1

Tablo 9: Pür Ürotelyal Karsinom ile Skuamöz Diferansiyasyon Grubunun Demografik ve Histopatolojik Veriler Açısından Karşılaştırılması 2

Tablo 10:Pür Ürotelyal Karsinom ile Histolojik Varyant Grubunun Sağkalım Analizleri

Tablo 11:Genel Hasta Grubunda Hastalıkla İlişkili Sağkalım İçin Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları

Tablo12:Pür Ürotelyal Karsinom ile Skuamöz Diferansiyasyon Grubunun Sağkalım Analizleri

Tablo 13:Skuamöz Diferansiyasyon ve Pür Ürotelyal Karsinom Grubunda Hastalıkla İlişkili Sağkalım İçin Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları

Tablo 14:Transmural Prostat Tutulumu Olan Olguların Demografik ve Histopatolojik Verilerle İlişkisi

Tablo 15:Prostatik Üretra Tutulumu Olan Olgularının Demografik ve Histopatolojik Verilerle İlişkisi

Tablo 16:Transmural ve prostatik üretra tutulumu olan hastaların sağkalım analizleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ürotelyal Karsinom Olgularının Histolojik Dağılımı

Şekil 2: 1.Resim ve 2. Resim: Skuamöz diferansiyasyon

Şekil 3: 1.Resim ve 2. Resim: Mikropapiller varyant

Şekil 4: 1.Resim ve 2. Resim: Sarkomatoid varyant

Şekil5: 1.Resim ve 2. Resim: Trofoblastik varyant

Şekil 6: 1.Resim ve 2. Resim: Plazmositoid varyant

Şekil 7: 1.Resim ve 2. Resim: Nested varyant

Şekil 8. Pür Ürotelyal Karsinom Olgularının Patolojik Evre Dağılımı

Şekil 9. Histolojik Varyant Olgularının Patolojik Evre Dağılımı

Şekil 10. Skuamöz Diferansiyasyon Olgularının Patolojik Evre Dağılımı

Şekil 11. Pür Ürotelyal Karsinom Olgularının Patolojik Evre Dağılımı

Şekil 12. Pür ürotelyal karsinom ile histolojik varyant olgularının genel sağkalım eğrisi

Şekil 13. Pür ürotelyal karsinom ile histolojik varyant olgularının hastalıkla ilişkili sağkalım eğrisi

Şekil 14. Pür ürotelyal karsinom ile histolojik varyant olgularının nüksüz sağkalım eğrisi

Şekil 15. Pür ürotelyal karsinom olgularının, pT2 ve pT3-4 evreleri arasındaki hastalıkla ilişkili sağkalım eğrisi

Şekil 16. Histolojik varyant olgularının, pT2 ve pT3-4 evreleri arasındaki hastalıkla ilişkili sağkalım eğrisi

Şekil 17. Pür ürotelyal karsinom ile histolojik varyant olgularının, pT2 ve pT3-4 evresinde hastalıkla ilişkili sağkalım eğrisi

Şekil 18. Pür ürotelyal karsinom ile skuamöz diferansiyasyon olgularının genel sağkalım eğrisi

Şekil 19. Pür ürotelyal karsinom ile skuamöz diferansiyasyon olgularının hastalıkla ilişkili sağkalım eğrisi

Şekil 20. Pür ürotelyal karsinom ile skuamöz diferansiyasyon olgularının nüksüz sağkalım eğrisi

Şekil 21. Pür ürotelyal karsinom ile skuamöz diferansiyasyon olgularının, pT2 ve pT3-4 evrelerinde hastalıkla ilişkili sağkalım eğrisi

Şekil 22: Olguların, prostatik üretra tutulum seviyelerinin grafiği

Şekil 23: Transüretal prostat tutulumu, 1.Resim. Karsinoma in situ, 2. Resim: Prostatik duktuslar boyunca yayılım

Şekil 24: 1.Resim ve 2. Resim: Transmural prostat tutulumu



KISALTMALAR

ÜK: Ürotelyal karsinom

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

SHK: Skuamöz hücreli karsinom

HPV: Human papilloma virüs

FGFR3: Fibroblast growth factor reseptör 3

TP53: Tumor protein 53

KİO-DDÜK: Kas invazyonu olmayan düşük dereceli ürotelyal karsinom

Kİ-YDÜK: Kas invazyonlu yüksek dereceli ürotelyal karsinom

TUR: Trans-üretal rezeksiyon

BCG: Bacille Calmette-Guerin

Rb: Retinoblastom

PI3-K: Phosphotidylinositol 3 kinase

RAS-MAPK: Ras- mitogen activated protein kinase

PUNLMP: Papillary urethelial neplasm of low malign potential

ISUP: International Society of Urological Pathology

PAS: Periodic asid schiff

d-PAS: Diastase periodic asid schiff

PSA: Prostate specific antigen

PSAP: Prostate specific asid phosphatase

İHK: İmmunohistokimya

EBV: Epstein-Barr Virus

Beta-HCG: Beta human chorionic gonadotropin

KHK: Küçük hücreli karsinom

TTF-1: Tiroid transkripsiyon faktör

NSE: Nöron spesifik enolaz

AJCC/UICC: American Joint Committee on Cancer/International Union

Against Cancer/Union Internationale Contre le Cancer

H&E: Hematoksilen Eozin

TNM: Tümör, lenf nodu, metastaz

HK: Histokimya
RS: Radikal sistektomi
KÜK: Konvansiyonel ürotelyal karsinom
DD: Düşük dereceli
YD: Yüksek dereceli
HV: Histolojik varyant
KT: Kemoterapi
LN: Lenf nodu
TERT: Telomerase Reverse Transcriptase
FİSH: Floresans in-situ Hibridizasyon
LOH: Loss of heterozygosity
CTC: Circulating Tumor Cell
TCGA: The Cancer Genome Atlas
MDM2: Mouse double minute 2 homolog
EGF: Epidermal Growth Factor
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
PNİ: Perinöral İnvazyon
LVI: Lenfovasküler İnvazyon

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mesane kanseri dünyada en sık görülen yedinci kanserdir (1). Türkiye'de ise erkek nüfusta üçüncü sıklıkla görülen kanser olup, genitoüriner sistem kanserlerinin arasında prostat kanserinden sonra ikinci sırada görülmektedir (2). Mesane kanseri çocukluk dahil her yaşta görülebilir. İleri yaşta (6-7. dekat) daha sık rastlanan bu tümörler, erkeklerde kadınlara göre 3-4 kat daha sık izlenmektedir (3). Mesane kanserinin sıklığı ülkeler arasında, farklı bölgelerde, aynı ülkenin farklı illerinde, şehir ve kırsal alanlarda farklılık göstermektedir (4). Etyolojide gastrointestinal sistem ve solunum sistemi ile vücuda alınan değişik kimyasal bileşenler rol oynamaktadır. Sigara çok önemli bir etyolojik ajandır. Sigara ve değişik endüstriyel alanlarda maruz kalınan aromatik aminler, arsenik, uzun süreli fenasetin gibi analjeziklerin kullanımı, farklı kanserlerde uygulanan eksternal radyoterapi, kronik schistosoma enfeksiyonları mesane kanserinin gelişimindeki başlıca etyolojik nedenlerdir (4).

Klinik olarak hastalarda ağrısız belirgin hematüri, sık idrara çıkma, idrara sıkışma ve dizüri gibi mesane rahatsızlık semptomları görülmektedir (3).

Sistoskopik olarak mesaneden biyopsi/transüretral rezeksiyon yapılması ve bu örneklerin histopatolojik değerlendirilmesi tanıda esastır. Trans-üretral mesane rezeksiyonu (TUR) evreleme ve tedavi amacıyla da kullanılmaktadır.

Mesane kanserlerinin %75'i yüzeyledir veya lamina propriaya sınırlı invazyon gösterir. Vakaların %20'sinde muskularis propria veya perivezikal yağ dokuya invazyon, %5'inde ilk tanı anında metastatik kanser bulunmaktadır. Muskularis propriaya invaze olmayan vakalarda tedavinin amacı; kansere bağlı mortaliteyi azaltmak için rekürrensi ve progresyonu önlemektir. Rekürrens riskini azaltmak için TUR sonrası intravezikal kemoterapi uygulanmaktadır ve tedavi sonrası hastaların yakın takibi gereklidir. Muskularis propria invazyonu bulunan ve radikal sistektomi ameliyatına uygun olduğu düşünülen hastalara, gerekli klinik ve radyolojik incelemeler sonrasında radikal sistektomi ameliyatı uygulanır. Ayrıca radyografik yöntemlerle lenf nodu metastazlarının tespiti klinik evreleme ve tedavi açısından önemlidir (3,4).

Histopatolojik tip ile birlikte prognozu etkileyen histopatolojik özellikler; histolojik derece, mikroskopik tümör yayılımı (evre), eşlik eden karsinoma in situ, prostatik tutulum, multifokal hastalık, histolojik varyant bulunması, cerrahi sınırların durumu ve lenfovasküler invazyon olarak bildirilmektedir (3,5,6).

Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılındaki sınıflamasında mesane tümörlerini; ürotelyal tümörler ve ürotelyal dışı tümörler olarak sınıflandırmıştır. Ürotelyal tümörler; infiltratif ürotelyal karsinomlar ve invaziv olmayan ürotelyal lezyonlar olarak alt gruba ayrılırlar. Ürotelyal dışı tümörler ise; skuamöz hücreli neoplazmlar, glandüler neoplazmlar, nöroendokrin tümörler ve diğerleri olmak üzere hiç ürotelyal komponent bulunmayan tümörleri ifade eder (3).

Mesane kanserleri farklı morfoloji ve klinik seyir gösteren heterojen bir tümör grubudur. Mesanenin primer tümörlerinin %90'ını ürotelyal karsinomlar oluşturur (5,7). Bunların %75'i pür ürotelyal karsinomlardan meydana gelirken, %25'i skuamöz, glandüler, mikropapiller, sarkomatoid, küçük hücreli, lenfoepitelyoma benzeri ve şeffaf hücreli varyant gibi değişik histolojik varyantlardan oluşur. Diğer yandan, ürotelyal karsinom komponenti içermeyen, primer skuamöz hücreli karsinom (SHK), adenokarsinom, küçük hücreli nöroendokrin karsinomlar gibi ürotelyal karsinom dışı kanserler nadir olarak görülürler (8).

Ürotelyal karsinomların farklı diferansiyasyon gösterme eğilimi uzun zamandır bilinmektedir. Skuamöz diferansiyasyon, intersellüler köprüler ve/veya keratinizasyonla karakterizedir. En sık izlenen diferansiyasyon tipidir ve ürotelyal karsinomların %40'ında görüldüğü bildirilmiştir (3,9,10,11). Birçok çalışmada, skuamöz diferansiyasyonun çok değişkenli modellerde ileri evrede tanı alması kötü klinik seyirli olduğunu düşündürmektedir (12,13).

Glandüler diferansiyasyon, tümör içinde gerçek glandüler boşluklar bulunması şeklinde görülür (3). Daha çok yüksek dereceli tümörlerde görülür ve kötü prognozla ilişkilidir (14).

Nested varyant, sitolojik olarak sakin bir varyanttır. Bu nedenle, von Brunn adaları, sistitis sistika gibi benign antiteler ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Baskın olarak; ayrı ayrı, küçük, değişik boyutlarda ve fokal olarak bitişik yuvalar şeklinde görülür. Tümör, değişik boyutlarda infiltratif adalar içermektedir (3). Bu varyant genelde ileri evrede tanı alır ve pür ürotelyal karsinoma göre düşük sağkalım ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (15,16,17,18).

Mikrokistik varyant; mikroskobik boyutlar ile 1-2mm arasında değişen mikrokistler, makrokistler ve tübüler yapılar oluşturan nadir bir varyanttır (3,14).

Mikropapiller varyant, non-invaziv papiller ürotelyal karsinom ile ilişkili olduğunda; belirgin retraksiyon artefaktı gösteren ince filiform çıkıntılar veya küçük papiller kümeler oluşturan tümör hücrelerinden oluşur. İnvaziv karsinom olarak ise; daha çok boşluk içinde mikropapiller agregatlar meydana getiren, kompakt infiltratif kümelerden oluşur (3). Birçok çalışmada, kas invaziv mikropapiller varyantın, yüksek lokal ileri ve metastatik hastalık oranları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (19,20,21).

Lipid hücreli varyant, solid ekspansif veya infiltratif yuvalar oluşturur. Büyük epitelyal tümör hücreleri; ekzantrik nükleuslu, taşlı yüzük hücreli, lipoblasta benzer şekilde yoğun vakuolize sitoplazmalıdır (3).

Plazmasitoid varyant; kötü prognozlu, nadir bir varyanttır. Tümör hücreleri; orta boyutlarda, eozinofilik sitoplazmalı, plazmasitoid görünümde ekzantrik nükleuslu hücrelerdir (3,9).

Lenfoepitelyoma benzeri varyantta epitelyal komponent; kordlar, yuvalar ve tabakalar oluşturmuş, belirgin nükleoluslu, büyük pleomorfik nükleuslu, andiferansiye hücrelerden oluşur. Bu hücrelerin sitoplazmik sınırları belirsizdir ve sinsisyal görünüm oluşturlar (3,9).

Şeffaf hücreli varyant; glikojenden zengin sitoplazmalı, şeffaf hücreli patern gösterir. Bu varyantın mesanenin şeffaf hücreli adenokarsinomu ve böbrek veya

diğer organların metastatik şeffaf hücreli karsinomu ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (3,9).

Trofoblastik diferansiyasyon, rutinde nadir görülmektedir. Tümör içinde sinsityotrofoblastik dev hücrelere benzeyen iri hücreler bulunur ve koryokarsinom ile ayırt edilmeleri çok zordur (3,9).

Sarkomatoid varyant, yüksek dereceli işsi veya pleomorfik hücrelerden oluşmaktadır. Osteosarkom, kondrosarkom, rabdomiyosarkom, leiomyosarkom, liposarkom ve anjosarkom gibi heterolog komponentler içerebilir (3,9).

Kötü diferansiye karsinom (osteoklast benzeri dev hücreler de içeren), mononükleer malign andiferansiye hücreler ve multinükleer malign andiferansiye hücrelerden oluşmaktadır. Şimdiye kadar birkaç vaka rapor edilmiştir ve kötü klinik seyir gösterir(3).

Dev hücreli ürotelyal karsinom; genellikle konvansiyonel ürotelyal karsinoma eşlik eden, nadir görülen agresif bir karsinomdur. Pleomorfik dev hücreli karsinom komponenti, akciğerin dev hücreli karsinomuna benzer şekilde oldukça bizaar pleomorfik tümör dev hücrelerinden oluşmaktadır (3).

Farklı morfolojiler gösteren bu varyantlar, birçok antiteyle karışma potansiyeli taşıdıkları için ayırıcı tanıda zorluk yaratmaktadır. Bunun yanında, birçok çalışmada sağkalıma olan etkilerinin pür ürotelyal karsinoma göre farklılık gösterdiği vurgulanmaktadır. Yapılan çalışmalardaki ortak görüş; daha ileri evrede tanı aldıkları yönündedir. Örneğin, Monn ve ark. tarafından yapılan çalışmada histolojik varyantların %67,9'unda, pür ürotelyal karsinomların ise %28,6'sında pT3-4 hastalık tespit edilmiştir (22). Farklı çalışmalarda, bu oranlar yine aynı sırayla; %59,7; %41,2 ve %56,5; %34,9 olarak belirlenmiştir (23,24). Bu çalışmalar, histolojik varyantların daha yüksek oranda ekstrevezikal hastalıkla ilişkili olduklarını göstermektedir.

Literatüre baktığımızda, hastalıkla ilgili sağkalım,sıklıkla değerlendirilen sağkalım analiz tipidir. Histolojik varyantların sağkalıma etkisi konusundaki görüşler; çalışmanın içerdiği varyant tipine, mevcut varyantların pür formda ya

daütrotelyal karsinomla birlikte olup olmamasına veya çalışma gruplarının içerdiği vaka sayısına bağlı olarak farklılık göstermektedir. Büyük ve ark. nın çalışmasında, pür ütrotelyal karsinom hastalarının histolojik varyant hastalarına göre anlamlı derece daha uzun yaşadığı gösterildi ($P<0,001$) (25). Abufaraj ve ark. histolojik varyant hastalarında daha düşük nüksüz ve hastalıkla ilişkili sağkalım saptadıklarını belirttiler (26). Ku ve ark. nın çalışmasında skuamöz diferansiasyon dışındaki varyantlarda, genel ve hastalıkla ilişkili sağkalım açısından anlamlı fark izlendi (27). Bunun tersine, Moschini ve ark. geniş serili çalışmalarında, küçük hücreli varyant dışındaki diğer varyantların, pür ütrotelyal karsinoma göre benzer hastalık nüksü, hastalıkla ilişkili mortalite ve genel mortalite gösterdiğini belirlediler (28). Soave ve ark. da aynı şekilde, hastalıkla ilişkili sağkalım açısından pür ütrotelyal karsinom ve histolojik varyant grupları arasında farklılık izlemediklerini belirtti (23). Ayrıca, histolojik varyantların hastalıkla ilişkili sağkalım açısından bağımsız prognostik belirteç olduğunu belirten çalışmaların yanında (27,29) tam tersini savunan çalışmalar da mevcuttur (23,30).

Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılındaki sınıflamasında, histolojik varyantlar ve ütrotelyal karsinom beraber bulunuyorsa "....." diferansiyasyon gösteren ütrotelyal karsinom ya da mikst histolojik bulgulara sahip ütrotelyal karsinom" olarak belirtilmesi önerilmiştir. Ek olarak, bu farklı diferansiyasyon gösteren tümör komponentinin yüzdeliğinin, patoloji raporundabelirtilmesi gerekliliği vurgulanmıştır (3). Tümör içinde ütrotelyal karsinom komponenti yoksa; pür histolojik varyant olarak kategorize edilir.

Histolojik varyantların tespit edilmesi terapötik kararları ve erken evre mesane kanseri yönetimini etkileyebileceğinden, patolojik spesimenlerde bu farklı varyantların tanımlanması ve yüzdeliğinin belirtilmesi gerekmektedir.

Yukarıda belirtildiği gibi; histolojik varyantların daha agresif klinik gidiş gösterdiğini söyleyen birçok çalışma mevcuttur ancak vakaların azlığı nedeniyle sağkalıma etkileri hakkında çalışmalar arasında farklılıklar izlenmektedir.

Raporlanmaları, primer tümörün biyolojisinin anlaşılmasının ve kişiye özel tedavi seçimlerinin gelişebilmesi için önem taşımaktadır. Varyantların klinik önemi ve tedavi değişikliği yapıp yapmayacakları, prognoza olan etkileri bundan sonra yapılacak çalışmalarla netlik kazanacaktır.

Bu nedenle çalışmamızda, 2008-2018 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği tarafından radikal sistektomi uygulanan, Tıbbi Patoloji Kliniği tarafından mesane karsinomu tanısı alan ve takibi yapılan hastaların; demografik (yaş, cinsiyet), klinik bilgilerini retrospektif olarak tarayıp, pür ürotelyal karsinom ve ürotelyal karsinomla beraber görülen histolojik varyantların bizim kliniğimizde görülme sıklıklarını, diğer histopatolojik parametrelerle ilişkilerini ve sağkalıma olan etkilerini belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Mesanenin Normal Histolojisi

Mesane duvarı, dört tabakadan oluşmaktadır.

- a) Epitel (ürotelyum)
- b) Lamina propria
- c) Muskularis propria
- d) Adventisya

Anatomik yerine bağlı olarak bu tabakalar perivezikal yağ dokusu ile çevrili olabilir. Ürotelyumun kalınlığı ve epitelyal hücrelerin şekilleri mesanenin doluluğuna bağlı olarak değişebilir.

Ürotelyum; bazal, intermediate ve yüzeysel olmak üzere 3 tabakadan oluşur.En derindeki (bazal) hücreler küboidal ya da kolumnar şekillidir. Bunun üzerindeki intermedier tabakadaki hücreler daha çok polihedraldir.Yüzeyledeki hücreler, umbrella hücreleri diye de adlandırılır; geniş veya ovoid, yuvarlak nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı olup bazılarında iki nükleus bulunabilir (5,31,32).

İnce bir bazal membran, epiteli altındaki lamina propriadan ayırır. Lamina propria zengin vasküler ağa sahip, lenfatik kanallar, sinir sonlanmaları ve elastik fiberler içeren bağ dokudan oluşur. Lamina propriada yağ dokusuna rastlanabilir (31). Lamina proprianın kalınlığı mesanenin boş ve dolu oluşuna göre değişir, fakat genellikle boyun ve trigon kısmı daha incedir. Muskularis mukozanın kas demetleri, muskularis proprianın kas demetleri ile karıştırılmamalıdır (31). Muskularis propria internal ve eksternal longitudinal tabakalar ile daha belirgin sirküler orta kas tabakasından oluşmuştur. Muskularis propria mesane boynunda erkekte prostatın fibromusküler dokusuyla; kadında ise üretra duvarının kas demetleri şeklinde devam eder. En dış tabaka adventisya'dır. Mesanenin yalnızca üst yüzeyi pelvik peritonun ile kaplıdır (31).

2.2.Mesane Kanseri

2.2.1. Epidemiyoloji

Mesane kanseri dünyada en sık görülen yedinci kanserdir (1). Her yıl 386.300 yeni mesane kanseri tanısı konulmakta olup, mesane kanserinden 150.200 ölüm gerçekleşmektedir(33,34).Erkeklerde daha sık görülmesine karşın kadınlarda giderek artış göstermektedir.

Türkiye'de ise erkek nüfusta üçüncü sıklıkla görülen kanser olup, genitoüriner sistem kanserlerinin arasında prostat kanserinden sonra ikinci sırada görülmektedir(2). Mesanekanseri çocuklukdahilheryaşta görülebilir.Bununla birlikte genellikle ortave ileri yaşınhastalığıdır. 2012yılında tahmin edilen ölüm oranı, en yüksek Türkiye'de bildirilmiştir ve bu oran Avrupa'daki en yüksek oranın 1,5 katı, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki oranın 3 katı olarak raporlanmıştır (2).

2.2.2. Risk Faktörleri

Mesane kanserinin insidansı bölgesel ve ulusal farklılıklar gösterir. Bu yüzden mesane kanseri gelişiminde sosyal, çevresel, mesleki ve beslenme alışkanlıklarının rolü olduğu düşünülmektedir (35).

1895 yılında Rehn tarafından boya endüstrisinde çalışanlar arasında mesane kanser insidansının yükseldiği gösterilmiştir. Bu boyaların içerdiği anilin dışında, 2-naftilamin, 4- aminobifenil, 4-nitrobifenil, 4-4 diaminobifenil, 2-amino-1-naftol ve bazı yanıcı gazların karsinojen oldukları gösterilmiştir (31). Bu karsinojenlere boya endüstrisi dışında deri, ilaç, kauçuk, matbaa, tekstil endüstrisinde çalışanlar da maruz kalabilir.

Sigara içenlerde içmeyenlere göre mesane kanseri görülme riski dört kat artmıştır. Risk, içilen sigaranın sayısı, içilen süre ve dumanının inhalasyon miktarıyla koreledir. Risk her iki cinsiyetiçin saptanmıştır. Bazı çalışmalarda, aynı süre ve yoğunlukta sigara içen kadınlarda, erkeklere oranla riskin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (36).

Sigara içme ile kanser gelişme riskinin arttığı bilinmekle birlikte puro ve pipo içenlerde bu konu açık değildir. Sigarada bulunan ve karsinojen olarak şüphelenilen maddeler; 2-naftilamin, 4-aminobifenil, nitrozaminler ve triptofan metabolitleridir (31).

Uzun süredir çevresel karsinojenlerin mesane karsinomu geliştirme risklerinin değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (mesleki maruziyet ya da sigara içimi). Çalışmalar, bu çevresel etkenlerin sadece tespit edilmesine değil, bu ajanların hangi mekanizmalarla karsinojen hale geldiğine, mesaneye nasıl ulaştıklarını ve insanların bunları nasıl aktive ya da detoksifiye ettiğine odaklanmıştır. 4-aminobifenil üzerinde daha çok çalışılmıştır; çünkü bu madde birçok sanayi kimyasalında ve sigara dumanında bulunmaktadır.

Kahve ve çay tüketimi bazı çalışmalarda mesane kanseri oluşumundan sorumlu tutulmuştur (31,37).Sakkarin gibi yapay tatlandırıcıların kullanımı ile mesane kanseri riskinde artış arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (31).

Mesleki ve çevresel faktörler mesane kanseri gelişiminde önemli olmasına rağmen mesane tümörlerinin büyük bir kısmı sigara içmeyenler ve mesleki maruziyet dışındakilerde görülür. Bu bulgular belki de diyet gibi diğer faktörlerin mesane kanseri gelişimiyle ilgili olabileceğini akla getirmektedir. Armstrong ve Doll yüksek yağlı diyetin mesane kanseri ile yüksek ilişkili insidansını göstermişler ve Japon popülasyonunda düşük mesane kanser insidansının yağdan fakir diyetle bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (31).

Kalıcı kateter ya da taş varlığında, kronik sistitin, mesanenin skuamöz hücreli karsinomunda artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sistitle indüklenmiş mesane kanserleri ana etken ne olursa olsun, çoğunlukla uzun süreli ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir. Karsinojenez mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır; fakat mesanede nitrit ve o-nitroso bileşiklerinin oluşumuyla ilişkili olabilir; ki bu bileşikler normal üriner komponentlerinin parazitik ya da mikrobiyal metabolizması sonucunda oluşmaktadır. Humanpapilloma virüsün (HPV) mesane kanserindeki rolü pek çok çalışma grubunca incelenmiş ve çok çelişkili sonuçlar elde

edilmiştir. Araştırmalar, HPV DNA'sı ile kontamine mesane kanseri olgularının %2 ile %35 arasında değiştiğini göstermektedir.

Mukozanın uzamış lokal irritasyonu mesane kanseri nedenlerinden düşünülmesi gereken diğer bir faktördür. Hastalarda bulunan mesane divertikül, taş, ekstrofi ve şistosoma hematobium sistiti mesane kanseri gelişiminde rol oynayabilir (31,36).

Fenasetin (anilin boyalarına kimyasal yapı açısından benzerlik gösterir) gibi analjezik preparatlarından çok miktarda tüketmek 5-10 yıllık bir periyod içinde 5-15 kg, renal pelvis ve mesane ürotelyal karsinomları ile ilişkilendirilmiştir (10).

Siklofosomid tedavisi almış hastalarda da mesane kanseri riski yaklaşık 9 kat artmasına karşın olgu-kontrollü epidemiyolojik çalışmalarda bu ilişki net olarak gösterilememiştir. Bu tümörlerin çoğu tanı anında müsküler tabakaya infiltre olmuş yüksek dereceli tümörler olup, olgular sporadik ürotelyal karsinomlu hastalara göre daha genç bir yaş ortalamasına sahiptir ve her iki cinsiyet içinde dağılımları eşittir. Siklofosfamidin üriner bir metaboliti olan akrolein hem hemorajik sistitten hem de mesane kanserinden sorumlu tutulmaktadır (31,36).

2.2.3. Mesane Kanserin Moleküler Patolojisi

İnsan genom projesinin tamamlanmasından sonra pek çok kanserin temelinde yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılmaya başlaması hastaların tanı, tedavi ve klinik takiplerinde moleküler testlerin giderek artan oranlarda kullanımını getirmiştir.

Birçok kanser tipinin neoplastik gelişimine ışık tutan moleküler mekanizmalar ortaya konulmuştur. Bu moleküler mekanizmalar genetik ve epigenetik olmak üzere iki şekilde oluşmaktadır.

Mesanenin ürotelyal kanserlerinde, kromozomal düzeydeki mutasyonlar; sayısal ve yapısal kromozomal anomalileri şeklinde meydana gelir. Bunlardan sayısal olanları en sık olarak 1,8,9,10,11,13.ve 14. kromozomlarda saptanmıştır(38).

Yapısal kromozom anomalileri ise kromozom gen loküslerindeki translokasyonlar, delesyon ve insersiyon gibi DNA kopya sayısında değişikliklere neden olarak meydana gelmektedir (39).

Mesane ürotelyumunun malign transformasyon süreci, hücre sel hemostazın korunmasından sorumlu olan moleküler yollardaki değişikliklerden kaynaklanır.

Bu süreçte rol alan çeşitli moleküller ve yollar tanımlanmıştır. Bunlar dış karsinojenik uyarılara cevap verebilen ve genetik değişikliklere bağlı olarak düzenlenen beş intrensek süreçten oluşur. Bu beş intrensek yol; hücre siklus regülasyonu, hücre ölümü, hücre büyümesi, sinyal iletimi ve gen düzenlenmesinden oluşur.

Ayrıca burda iki ekstrensek süreç olan anjiyogenez ve tümör hücre invazyonu da tümörün ilerlemesinde önem taşır.

Bu genetik ve moleküler değişikliklerin tümör progresyonu ve prognozu üzerindeki etkisi ürotelyal karsinomun erken tanısında yardımcı olabilir.

Ürotelyal neoplazilerinde doğal seyri, mesane kanserinin aslında farklı klinik fenotip gösteren iki ayrı hastalık grubundan oluştuğunu göstermiştir. Bu iki farklı klinik fenotip iki farklı moleküler yoldan gelişmektedir. Bu yolların FGFR3 (Fibroblast growth factor reseptör 3) ve TP53 (tumor protein 53) ile ilişkili yollar olduğu gösterilmiştir.

Bu iki yolak farklı genetik, epigenetik ve gen ekspresyon değişiklikleri göstermektedir. Bu yollardaki moleküler değişiklikler, tümörün derecesi, rekürrensi, prognozu ve klinik fenotiple ilişkili bulunmuştur (40).

Bunlar; kas invazyonu olmayan düşük dereceli ürotelyal karsinom (KİÖ-DDÜK) ve kas invazyonlu yüksek dereceli ürotelyal karsinom (Kİ-YDÜK)'dur.

Kas invazyonu olmayan düşük dereceli ürotelyal karsinom (KİO-DDÜK)

Bu grup tüm vakaların dörtte üçünü meydana getirir. Benign ürotelyumdan gelişen ürotelyal hiperplaziden köken almaktadır. 9. kromozom alterasyonları sıktır. HRAS ve FGFR3 geninde aktive edici mutasyonlar sergileyen yapısal olarak aktif tirozin kinaz-ras yoluna sahiptir. Yüksek rekürrens eğilimleri vardır; ancak invazyon ve metastazları nadirdir. Hastaların yakın takibi ve periyodik sistoskopik değerlendirilmeleri gerekmektedir. Yüzeysel tümörlerin tedavisinde genellikle TUR ve Bacille Calmette-Guerin (BCG) uygulanır.

Kas invazyonlu yüksek dereceli ürotelyal karsinom (Kİ-YDÜK)

Tüm ürotelyal karsinomların %20-30'unu meydana getirir.Çoğunluğu ürotelyal displaziden köken alır ve in situ karsinom ve yüksek dereceli non-invaziv lezyonlar üzerinden gelişir. Sistektomi ve kemoterapi gibi kombine tedavilere rağmen metastaz oranları yüksektir.Bunlar, TP53ve Rb (retinoblastom)gibi tümör supresör genlerinde sık mutasyon içermektedir.

Burada en sık rastlanan yollardan bahsedilecektir. Ancak bunların dışında da pek çok genetik alterasyonlar mevcuttur (40,41,42,43).

2.2.3.1.Kromozom 9 Delesyonu

Kromozom 9'un heterozigote (LOH) kaybı ürotelyal tümör oluşumunda görülen en erken genetik değişikliktir. Bu değişikliklerin, sonraki genetik defektlerin birikmesine izin veren genetik instabilite ortamını yarattığı düşünülmektedir.

Diğer yaygın kromozomal kazanım ve delesyonlar arasında, 3q,7p,17q ve 9p21 delesyonları yer almaktadır(44,45).

KİO-DDÜK'lerde, flat karsinoma in situ invaziv tümörlere göre daha yaygın görülmektedir. Hem karsinoma in situ hem de displastik ürotelyumda kromozom 9 delesyonu bulunmuştur. 9. kromozom anomalileri, her iki fenotipik yolla ürotelyal tümör oluşumu için bir basamaktır (45).

2.2.3.2. FGFR3 Yolağı

FGFR3 mutasyonları başlangıçta akondroplazi gibi insan iskelet gelişim hastalıklarında tanımlanmıştır(45). Mesane kanserlerinde ise ilk olarak 1999 yılında Cappellen ve ark. tarafından bildirilmiştir(46).

FGFR3, iyi korunan ve yapısal olarak birbiriyle ilişkili 4 tirozin kinaz reseptör gen ailesinin bir üyesidir. Kromozom, 4p16.3'te lokalizedir ve 16,5 kb büyüklüğünde 19 ekzondan oluşur. Tirozin kinaz reseptör ailesinin, embriyolojik gelişim, hücre büyümesi, farklılaşması, proliferasyonu ve anjiyogenez gibi çok önemli fonksiyonları vardır(47,48).

FGFR3'ün membran dışına uzanan ligand ünitesinde, üç adet immünoglobulin benzeri ünite (Ig I, Ig II ve IgIII), heliks yapısında olan tek bir hidrofobik transmembran ünitesi ve hücre içine uzanan tirozin kinaz aktivitesi gösteren intrasellüler ünitesi vardır(49).

Mutasyonlar en sık ekstrasellüler immünoglobulin benzeri üniteyi etkileyen 7. ekzonda görülür. Tüm *FGFR3* mutasyonlarının %50-80'ini 7. ekzon mutasyonları oluşturur (49). *FGFR3*'ün mutasyonlarının, kondrositlerin proliferasyonu ve diferansiyasyonunda inhibitör rolü olduğu görülmektedir (45).

KİO-DDÜK'lerin %70'ten fazlası *FGFR3* mutasyonu içerirken, invaziv tümörlerin sadece %10-20'si içermektedir. *FGFR3* mutasyonunun bulunması, genelde düşük tümör derecesi, düşüktümör evresi ve düşük rekürrens oranı gibi daha olumlu prognostik parametrelerle ilişkili bulunmuştur. Yüzeysel ürotelyal karsinomların patogenez yolağı, öncelikle tirozin kinaz reseptörü olan *FGFR3* ve *HRAS* onkogeninde değişikliklere dayanır.

Kİ-YDÜK'lerde ise; TP53, p16, Rb gibi tümör supresör genlerinde değişiklikler izlenmektedir. Kİ-YDÜK'lere yol açan yüzeysel lezyonların progresyonu için de TP53 ve Rb değişiklikleri gereklidir(50).

FGFR3 aktivasyonu çok sayıda kinaz yolağını aktive etmektedir. Bunlardan en önemlisi mitojenik sinyalleri uyaran, hücre yenilenme ve çoğalmasında anahtar rol oynayan RAS hücre siklus regülasyon yolağıdır. FGFR3 mutasyonu ve RAS mutasyonu birarada bulunmazlar; ancak benzer fenotipe yol açarlar (51). Diğer yandan FGFR3 genindeki aktive edici mutasyonlar fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3-K) yolağını aktive edebilir. Bu yolak; hücre büyümesi, proliferasyonu, yaşam süresi, diferansiyasyonu ve sitoskeletal değişiklikleri düzenleyen spesifik inositol lipidlerinin üretimini sağlar.

RAS-MAPK (ras-mitogen activated protein kinase) ve PI3K-Akt yollarındaki değişiklikler, neoplastik hücrelerin büyümesini teşvik etmekten sorumludur (52).

Aktive olmuş *FGFR3* aynı zamanda sinyal üretimini ve aktivasyonunu sağlayan transkripsiyon yolağını da tetikler(51). *FGFR3* mutasyonu *RAS-MAPK* yolağında aktivasyon yaratır; ancak bu durum tüm *FGFR3* mutasyonu olan tümörlerde görülmez (52). Çoğu *FGFR3* mutasyonunda reseptörde aktivasyon oluşur. Bu durum etkilenen hücrelerde büyüme avantajı oluşturur; ancak hücre siklus regülasyonu ve apoptoz mekanizmaları halen sağlamdır. Bu durum iyi gidişli ve agresif ürotelyal kanserler arasındaki davranış farkını açıklamaktadır; çünkü agresif kanserlerde apoptozu engelleyen ve genetik instabiliteye yol açan *TP53* mutasyonu mevcuttur(53).

2.2.3.3. H-RAS

Ürotelyal karsinomlarda tanımlanan ilk insan onkogeni olan HRAS, en sık olarak 12,13 ve 61. kodonlarda mutasyona uğramıştır.

Bu mutasyonlar, HRAS proteinini yapısal olarak aktive eder ve NIH-3T3 hücrelerini dönüştürmesini sağlar. Yapılan çalışmalar, ürotelyal karsinomlarda HRAS mutasyonlarının %30-40 oranında görüldüğünü göstermektedir(45).

2.2.3.4. TP53 Yolağı

TP53 tümör supresör genindeki alterasyonlar mesane ürotelyal kanserini de kapsayan birçok tümörde kritik rol oynamaktadır. *TP53* geni 17. kromozomun kısa kolunda (17p131) lokalizedir, 19,2 kb büyüklüğünde ve 11 ekzondan oluşmaktadır. *TP53* geni, hücre siklusu, DNA tamiri ve apoptozu düzenleyen 393 aminoasitlik bir protein (P53) kodlar. P53'ün n-terminal transkripsiyon aktivasyonu, apoptotik aktivite gibi çok sayıda fonksiyonel kısımlar içerir (14).

Hücre döngüsünde G1-S ilerlemesinin kontrol noktasında anahtar bekçi olarak görev alan p53, ürotelyal büyümeyi kontrol eder ve ürotelyal genomu stabil tutar.

TP53'ün yapısal ve sayısal defektleri, insan ürotelyal karsinomlarının yarısından fazlasında bulunur ve bunlar genomik instabiliteye ve dolayısıyla sayısız kromozomal anomaliye neden olur.

Yapılan çalışmalar, KİO-DDÜK'lerde TP53 mutasyonlarının nadir olduğunu, Kİ-YDÜK'lerde ise çok yaygın (>%50) olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, karsinoma in situ ve invaziv tümörlerin prekürsörlerinde de TP53 mutasyonu taşıyan hastalar daha fazla hastalık progresyonu göstermekte ve daha kötü prognoza sahip olmaktadır. p21 ekspresyon kaybı da hastalık progresyonu ile ilişkili bulunmuştur(45).

TP53 mutasyonları yüksek tümör derecesi, invaziv davranış, rekürrens riski, kötü klinik gidiş ile kuvvetli ilişki gösterir(43). *TP53* mutasyonları genellikle *FGFR3* mutasyonu ile aynı anda bulunmaz ve yüksek dereceli tümörlerde daha sık görülür (54,55). Ancak yüksek dereceli kas invazyonu yapmayan tümörlerde her iki mutasyon da bir arada bulunabilmektedir. Bu durumun, düşük dereceden yüksek dereceye progresyona neden olduğu düşünülmektedir(56). Bir başka görüş ise yüksek dereceli tümöre yol açan üçüncü bir yolak olabileceği yönündedir (57).

2.2.3.5. RB Yolağı (retinoblastom)

RB geninin ürünü olan RB'nin gelişim, diferansiyasyon, hücre döngüsü kısıtlaması, yaşlanma ve apoptozda çeşitli rolleri vardır. RB1'in heterozigosite kaybı (LOH) gibi somatik defektleri, ÜK'lerde yaygındır ve esas olarak invaziv tümör varyantları ile ilişkilidir.

Genel olarak, RB ekspresyon kaybı ve proteinin hiperfosforile formunun overekspresyonu vardır. Her iki durumda da RB muhtemelen işlevsizdir ve bu nedenle E2F transkripsiyon faktörleri ailesini inhibe edemez, bu da hücre proliferasyonunda artışa neden olur.

Hem p53 hem de RB tümör baskılayıcı genlerin eş zamanlı disfonksiyonu, Kİ-YDÜK'lerin %50'sinden fazlasında bulunur. Bunların beraber disfonksiyon göstermesi hastalarda daha yüksek nüks ve progresyon oranlarına ve genel sağkalımın daha kötü olmasına yol açar(45).

Yukarıda bahsedildiği gibi, mesane kanserlerinin çok farklı etkileri olan iki “yolak” boyunca ilerlediği uzun zaman önce kabul edilmiştir. Bununla birlikte, büyük ölçekli mRNA ekspresyon profili oluşturma çalışmaları, daha yüksek seviyelerde insan kanserlerinin, koordine edilmiş gen ekspresyonu modellerini ve biyolojik özellikleri paylaşan moleküler alt tiplere ayrılabilirliğini göstermiştir. Temel olarak Kanser Genom Atlası (TCGA) tarafından yürütülen tüm projeler dahil olmak üzere son çalışmalar, moleküler alt tiplerin çoğu insan kanserinde tanımlanabileceğini göstermiştir (58).

Lenfoma ve meme kanseri ile çalışan araştırmacıların öncülüğünü takiben birkaç grup, mesane kanseri kohortlarında moleküler alt tipleri aramak için büyük ölçekli mRNA ekspresyon profili kullandı (59,60). Çalışmalar ilk olarak, kas invazyonu gösteren mesane kanserlerinde yürütüldü; ancak kas invazyonu göstermeyen mesane kanserleri ile ilgili çalışmalar hala sürmektedir.

Farklı 3 çalışmada araştırmacılar kas invazyonu gösteren mesane kanserlerinde, birbiri ile örtüşen subtipler tanımladılar (61,62).

İlk grup; meme kanseri alt tipleri ile benzerlik gösteren; 2 ana 'bazal' ve 'luminal' alt tipler tanımladı. Bu çalışmalardan sonra, Choi ve ark. miyofibroblast ve ekstrasellüler matriks belirteçleri ile zenginleştirilmiş, 'p53-benzeri' olarak tanımladıkları bir luminal alt tip tarif ettiler (62).

İkinci grup; Hoöglund ve Lund Üniversitesi'ndeki meslektaşları tarafından yapılan öncü çalışmalar, biyolojik olarak bilgilendirici gen ekspresyonu imzaları sergileyen 5 farklı kas invaziv kanser alt tipini tanımladı. Skuamöz hücreli karsinom benzeri tip; skuamöz histopatolojik özellikler ve biyobelirteçler yönünden zengindir ve kötü klinik seyir gösterir. Diğer ikisi; ürobazal A ve ürobazal B'dir. Bunlar, FGFR-3 ilişkili gen ekspresyon imzası taşır. Bir diğeri; genomik olarak anstabil, bu alt tip homojen E-kadherin ekspresyonu gösterir. Sonuncusu da 'infiltratif' tip olmak üzere 5 grup oluşturuldu (63).

Sonuncusu ise; bazal, luminal ve claudin-düşük olarak gruplandırmıştır (64). Birçok histolojik varyantın moleküler alt tipleri belirlenmiştir. Skuamöz diferansiyasyon ve sarkomatoid karsinom; bazal, glandüler diferansiyasyon ve plazmositoid-taşlı yüzük hücreli ve mikropapiller varyant; lüminal, nested ve mikrokistik varyant; lüminal veya bazal alt tiplerini göstermektedir (65).

2.2.4. Mesane Kanserinde Derecelendirme

Mesanenin ürotelyal karsinomu, genitoüriner sistemde prostat kanserinden sonra en sık görülen ikinci malignitedir(33). Çeşitli morfolojik görünümlere sahip bir grup hastalığı temsil eder.

Mesane kanserlerinin büyük kısmını yüzeysel, mukozaya sınırlı, düşük dereceli, yavaş seyirli tümörler oluşturmaktadır. Yavaş seyirli olmasına rağmen bu tümörlerde rekürrens oranları %70'e kadar çıkabilmektedir. Bu nedenle de uzun süreli izlem gerektirmektedir. Bu rekürren tümörlerin de üçte biri sonunda daha yüksek dereceye ve evreye progresyon göstermektedir.

Progresyonun en önemli belirleyicileri; histolojik derece (grade), multisentrisite, erken rekürrens ve tümör boyutudur. Komşu ürotelyal epitelde displazi veya karsinoma in situ varlığı da kötü prognoz göstergeleridir (66,67).

Histolojik derecelendirme, mesane kanserlerinde en önemli prognostik faktörlerden birisidir. Mesanenin ürotelyal karsinomunun derecelendirmesi geçmişten beri tartışmalı bir konu olmuştur. Günümüze kadar dört ayrı derecelendirme şeması kabul edilmiştir.

2.2.4.1. 1973 DSÖ Sınıflamasına Göre Histolojik Derecelendirme

Papiller ürotelyal neoplaziler için ilk kabul gören derecelendirme (grade) sistemi 1973 DSÖ derecelendirme sistemidir. Bu sistem ürotelyal karsinomları 4 grup altında toplamıştır(68).

- Papillom
- Derece 1 karsinom
- Derece 2 karsinom
- Derece 3 karsinom

2.2.4.2. 1999 DSÖ Sınıflamasına Göre Histolojik Derecelendirme

1999'da DSÖ yeni bir derecelendirme şeması getirmiştir (69). Bu yeni sınıflama üç tane sıralı numara sistemi getirmiştir: Derece1, Derece2, Derece3.

2.2.4.3. 1998 ISUP/2004 DSÖ Sınıflamasına Göre Histolojik Derecelendirme

Papiller ürotelyal mesane kanseri sınıflaması için 1998 yılında revize bir sistem önerilmiştir (70).

2004 yılında 1998 DSÖ/ISUP sınıflama sisteminin aynısı DSÖ tarafından kabul edilmiştir(62). Bu yeni sistem non-invaziv papiller ürotelyal neoplazileri dört gruba ayırmıştır:

- Papillom
- PUNLMP (Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi)
- Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
- Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

2.2.4.4. 2016 WHO Sınıflamasına Göre Histolojik Derecelendirme

- Papillom
- PUNLMP (Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi)
- Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
- Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

2.2.5. Ürotelyal Karsinomların Histolojik Varyantları

Ürotelyal karsinom oldukça geniş morfolojik çeşitlilik gösterir. Aynı tümör içinde diğer maligniteleri de taklit eden çeşitli histolojik paternler yer alır(14).En sık skuamöz diferansiyasyon, ikinci olarak glandüler diferansiyasyon izlenir.Bu varyantlara değişik oranlarda tipik ürotelyal karsinom eşlik eder. Farklı diferansiyasyonlar genellikle yüksek dereceli ve ileri evre ürotelyal kanserlerle birlikte(3).

DSÖ 2016 üriner sistem tümörlerinin sınıflamasında histolojik varyant subtipleri, infiltratif ürotelyal karsinomların altında tartışılmıştır(Tablo 1). Histolojik varyantlar, "farklı diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom" başlığı altında irdelenmiştir. Bu terminoloji bu baskıda ilk kez yer almıştır.

Sınıflandırma şemasından farklı olarak, skuamöz ve glandüler diferansiyasyonla ilgili tanımlamalar da metin içinde aynı başlık altında yer almaktadır (3).

Tablo 1: DSÖ 2016 Üriner Sistem Tümörleri Sınıflaması (3)

Ürotelyal Tümörler	
<u>İnfiltratif ürotelyal karsinom</u>	Ürotelyal papillom
Nested, büyük nestler de içeren	Inverted ürotelyal papillom
Mikrokistik	Belirsiz malign potansiyelli ürotelyal proliferasyon
Mikropapiller	Ürotelyal displazi
Lenfoepitelyoma benzeri	Skvamöz hücreli neoplazmlar
Plazmasitoid/ taşlı yüzük hücreli/ diffüz	Pür skuamöz hücreli karsinom
Sarkomatid	Verrüköz karsinom
Dev hücreli	Skvamöz hücreli papillom
Kötü diferansiye	Glandüler neoplazmlar
Lipidten zengin	Adenokarsinom, NOS
Şeffaf hücreli	Enterik
<u>Non-invaziv ürotelyal lezyonlar</u>	Müsinöz
Ürotelyal karsinoma in situ	Mikst
Düşük dereceli non invaziv papiller ÜK	Villöz adenom
Yüksek dereceli non invaziv papiller ÜK	Nöroendokrin Tümörler
Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm

2.2.5.1. İnfiltratif Ürotelyal Karsinom

2.2.5.1.1.Skuamöz Diferansiyasyon Gösteren İnvaziv Ürotelyal Karsinom

Skuamöz diferansiyasyon, intersellüler köprüler ve/veya keratinizasyonla karakterizedir. İnvaziv ürotelyal karsinomların %40 kadarında bulunur ve farklı diferansiyasyon gösteren grup altındaki en sık tiptir. HPV enfeksiyonu ile ilişkisi bulunmamıştır. Biyopsi veya TUR'da skuamöz diferansiyasyonun daha yüksek olasılıkla lokal ileri hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir; ancak sistektomide, kanser spesifik sürvi açısından pür ürotelyal karsinomla fark izlenmemiştir. Skuamöz diferansiyasyon oranı,tümör evre ve derecesi arttıkça genellikle artar. Skuamöz diferansiyasyon, ürotelyal karsinom içinde değişik oranlarda bulunur, bazı vakalarda ürotelyal karsinoma in situ dışında ürotelyal komponent bulunmaz. Skuamöz hücreli karsinom ise, ürotelyal karsinoma in situ dahil hiçbir ürotelyal komponenti bulunmayan pür tümörü ifade eder. Tümör herhangi bir miktar ürotelyal komponent içeriyorsa; " skuamöz diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom" olarak isimlendirilir.

Keratinize ve non-keratinize skuamöz diferansiyasyon, morfolojik olarak diskeratoz içeren geniş yuvalar,kordlar, intersellüler köprüler, keratin incileri içerir. Ayrıca ek olarak koilositozu düşündüren özellikler gösterirler ve fokal olarak bulunan skuamöz yuvalar içinde intrasitoplazmik lümenler içerirler. Skuamöz diferansiyasyon bazaloid veya şeffaf hücreli değişiklikler gösterebilir. Klinik önemi belirsiz olmakla birlikte yüksek dereceli tümörlerle ilişkisi nedeniyle radikal sistektomi uygulanan bu hastalarda kötü prognostik belirteç gibi görünmektedir (3,14).

Radyoterapi ve sistemik kemoterapiye kötü yanıt verdiğini söyleyen sınırlı sayıda yayın mevcuttur (14).

2.2.5.1.2. Glandüler Diferansiyasyon Gösteren İnvaziv Ürotelyal Karsinom

Glandüler diferansiyasyon, skuamöz diferansiyasyondan daha az sıklıkta görülür. İnvaziv ürotelyal karsinomlarda %18 kadar bildirilmiştir. Daha çok yüksek

dereceli tümörlerde görülür ve kötü prognozla ilişkilidir (14). Glandüler diferansiyasyon, tümör içinde gerçek glandüler boşluklar bulunması şeklinde görülür. Glandüler diferansiyasyon, en sık enterik görünümündedir ve glandülleri klasik kolonik adenokarsinoma benzemektedir(3).

Glandüler diferansiyasyon, klasik ürotelyal karsinomda bulunan psödoglandüler boşluklardan ayrılmalıdır. Tipik ürotelyal karsinom içindeki sitoplazmik müsin içeren birkaç hücre glandüler diferansiyasyon olarak kabul edilmez(14). İHK'sal (immunohistokimyasal) olarak glandüler diferansiyasyon alanlarında enterik ekspresyon paterni (CDX2 ve CK20) gösterir. Bazı vakalar, ürotelyal (p63, GATA3, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin) markırları ekspresyon ederler; fakat bunların ekspresyonu tamamen kaybolabilir. Glandüler diferansiyasyonun prognostik önemi belisizdir.

Bazı sınırlı çalışmalar, glandüler diferansiyasyon gösteren vakaların daha ileri evre olduğunu göstermişken, evrelerin eşitlendiği vakalarda negatif prognostik belirteç olarak kabul edilmemektedir. Nekroza ve artefaktlara bağlı oluşan psödoglandüler boşluklar glandüler diferansiyasyon olarak yorumlanmamalıdır. Sitoplazmik müsin içeren hücreler, tipik ürotelyal karsinomların %14-63'ünde görülür ve glandüler diferansiyasyon olarak değerlendirilmemelidir.

Adenokarsinom terimi, pür tümörleri ifade eder. Eğer bir tümör, klasik ürotelyal karsinom morfolojisinde olup glandüler diferansiyasyon gösteriyorsa, "glandüler diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom" olarak tanımlanmalı ve diferansiyasyon oranı belirtilmelidir. MUC5AC-Apomüsin ekspresyonu glandüler diferansiyasyonda kullanılan immunohistokimyasal markırdır. Glandüler diferansiyasyon içeren ÜK ile kolonik adenokarsinom ayırımında SK7, SK20, villin kullanılır. İlkinde; SK7(+), SK20(+), Villin(-), ikincisinde ise; SK20(+), Villin(+), SK7(-)' tir. CDX-2 ve villin immünoreaktivite varlığı kolon kaynaklı adenokarsinomu desteklemektedir. Ancak, primer mesane adenokarsinomunda da nadir olarak görülür (3,14).

Son zamanlarda, TERT mutasyonları glandüler diferansiyasyonlarda %70

oranında görülmektedir. Mesanenin adenokarsinomunda ise bu mutasyon izlenmediğinden 2 antitenin ayırımında kullanılabilir (65).

2.2.5.1.3. Nested Varyant (büyük nestler dahil)

Nested varyant, invaziv ürotelyal karsinomun sitolojik olarak sakin bir varyantıdır. En sık mesanede görülür; renal pelvisteve ureterde birkaç vaka tanımlanmıştır. İlk tanımlandıklarında lamina propriayı infiltre eden von Brunn adalarına benzeliklerinden dolayı "benign görünümlü tümör" olarak tanımlanmıştır.

Tümör, değişik boyutlarda infiltratif adalar içermektedir. Nested varyant; baskın olarak ayrı ayrı, küçük, değişik boyutlarda yuvalar ve fokal olarak bitişik yuvalar şeklinde arşitektür gösterir. Genel sakin sitolojik atipiyeye rağmen fokal yüksek dereceli sitolojik atipi içerebilir. Hücre nükleusları az atipili ya da atipisizdir; fakat tümör değişken miktarlarda geniş nükleoluslu, kaba nükleer kromatinli anaplastik hücre odakları içerir. Bu odaklar daha çok tümörün derinlerinde bulunur. Tümörün kas invazyonu göstermesi, infiltratif yapısı ve tümörün derinliklerindeki artmış anaplastik görünüm, tümörün malign olduğunu destekler özelliklerdir. Stroma tipik olarak miksoid, fokal desmoplastik veya tamamen yanıtız olabilir. Tümör pür formda ya da klasik ürotelyal karsinomun komponenti şeklinde bulunur ve kötü prognozludur.

Tümör ayırıcı tanısında; von Brunn adaları, sistitis sistika, sistitis glandularis, inverted papillom, nefrojenik metaplazi, karsinoid tümör, paraganglionik doku ve paraganglioma yer alır. Benign proliferatif lezyonlardan ayırıda en önemli özellik derin invazyonun bulunmasıdır. Kompakt yapıda paketlenmiş ve irregüler yerleşmiş tümör hücreleri karsinomun özellikleridir. Ayrıca inverted papillomda yuva yapılanması izlenmez. Nefrojenik adenom ise tübüler, papiller ve diğer komponentleri içeren mikst patern gösterir ve ender olarak kasa invazyon da gözlenebilir. Paragangliomda izlenen tümör hücreleriyle çevrelenen belirgin damar ağı ise nested varyantta pek bulunmaz. Tübüllerin, mikrokistik özellikler gösteren ve büyük nestler içeren varyasyonları vardır. Üreter ve renal pelviste von Brunn adaları, nested karsinoma benzemektedir. O yüzden bu bölgelerde küçük biyopsiden pür

nested karsinom tanısı verilmemelidir. Büyük boyutlu nested karsinomun muskularis propria invazyonu infiltratif nestleri veya stromal reaksiyonu ile non-invaziv ürotelyal karsinomun inverted büyüme paterninden ayrılmalıdır. GATA3, 34BE12, p63, CK7, CK20 sınırlı ekspresyon gösterirler. Özellikle benign taklitçilerinden ayırmada TERT promoter mutasyonu yardımcı olabilir (65). Aynı evrede nested ürotelyal karsinom, pür ürotelyal karsinom ile aynı prognozu gösterirken, daha yüksek evre hastalık ile başvurma eğilimlerinden dolayı daha kötü prognoza sahiptirler(3,14).

2.2.5.1.4. Ürotelyal Karsinom, Mikrokistik Varyant

Mikrokistik varyant; mikroskopik boyutlar ile 1-2mm arasında değişen mikrokistler, makrokistler ve tübüler yapılar oluşturan nadir bir varyanttır(3,14).

Kistik yapılar oval, yuvarlak, bazen elongedir ve nekrotik materyal veya soluk pembe sekresyon içerebilir. Bu sekresyon, diastaza rezistan periyodik asit schiff (d-PAS) ile boyanır. Kistler; flat ürotelyal epitelle veya müsinoz diferansiyasyon gösteren epitelle döşeli olabilir.

Sistitis sistika, sistitis glandularis ve nefrojenik adenom ile ayırıcı tanıya girer. Benign proliferasyonlarla ayırmda mesane duvarına infiltrasyon önemli bir özelliktir. Ayrıca prostatik adenokarsinom gleason patern 3, mikrokistik varyant ile karışabilir.

İmmünohistokimyasal olarak, mikrokistik varyant; prostat spesifik antijen (PSA) ve prostat spesifik asit fosfataz (PSAP) negatif, fakat SK7, SK20, YMA-SK ve trombomodulin pozitifdir (3,14). Özellikle benign taklitçilerinden ayırmada TERT promoter mutasyonu yardımcı olabilir (65).

2.2.5.1.5. Ürotelyal Karsinom, Mikropapiller Varyant

Overin papiller seröz karsinomuna benzer, nadir rastlanır ve kötü prognozludur. Mikropapiller komponent, non-invaziv papiller ürotelyal karsinom ile ilişkili olduğunda; belirgin retraksiyon artefaktı gösteren ince filiform çıkıntılar veya

küçük papiller kümeler oluşturan tümör hücrelerinden oluşur. İnvaziv karsinom olarak ise; daha çok lakün içinde mikropapiller agregatlar meydana getiren, kompakt infiltratif kümelerden oluşur; ancak retraksiyon artefaktı veya belirgin yarıklar pür ürotelyal karsinomda da bulunur ve bu varyantın tanısını koyarken ek özellikleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Vasküler veya lenfatik invazyon sıktır ve çoğu olguda derin veya muskularis propria invazyonu, metastaz sıklıkla bulunur.

Psammom kalsifikasyonları, overin seröz karsinomunun tersine nadir bulunur. Tümör; yoğun eozinofilik sitoplazmalı, belirgin nükleoluslu, düzensiz kromatin dağılımı olan sık mitoz içeren hücrelerden oluşur. Hücrelerin çoğu; düşük intermediate grade nükleuslu ve az nükleer pleomorfizm gösterir (3,14).

Mikropapiller varyantın, luminal subtip gösterdiği ve luminal fenotipin bir belirteci olan FoxA1'i eksprese ettikleri bildirilmiştir. Luminal tümörlerin, wild tip p53 içerebilecekleri ve KT'ye dirençli olabilecekleri belirtilmektedir (21,72,73,74,75,76,77,78).

2.2.5.1.6. Ürotelyal Karsinom, Lipid Hücreli Varyant

Taşlı yüzük hücreli, lipoblastlara benzer hücreler içeren, nadir görülen bir varyanttır. Tümör hücreleri, nükleusu kenara iten bir veya birden fazla sitoplazmik vakuol içerir (79). Leroy ve ark. nın 5 vakalık çalışmasında, tüm vakalar hematüri ile gelen erkek hastalarda TUR materyalinde tanı almış ve tümü SK7, SK20 ve EMA ile pozitif, S-100 ile negatif immunreaksiyon göstermektedir (80). Çok merkezli birr çalışmada, 58 ay içinde 27 hastanın %60'ının öldüğü bildirilmiştir. Bu varyant; ileri evrede tanı alır ve kötü prognoz gösterir (81). Yapısal paterni; solid ekspanzif veya infiltratif nestler şeklindedir. Büyük epitelyal tümör hücreleri; ekzantrik nükleuslu, taşlı yüzük hücreli lipoblasta benzer şekilde yoğun vakuolize sitoplazmalıdır. Müsin boyaları negatiftir. İmmünohistokimyasal olarak; SK7,20,CAM5,2, YMASK, SKAE1/AE3,EMA ve trombomodulin pozitif, vimentin ve S100 ise negatiftir (3,14).

2.2.5.1.7. Ürotelyal Karsinom, Plazmasitoid Varyant

Tümör hücreleri; orta boyutlarda, eozinofilik sitoplazmalı, plazmasitoid görünümde ekzantrik nükleuslu hücrelerdir. Plazmasitoid morfolojisine ek olarak, tipik olarak taşlı yüzük hücreli görünümü veren, müsin içeren veya içermeyen, sitoplazmik vakuollu taşlı yüzük hücrelerinden oluşur. Çoğu hücre düşük, intermedier nükleer dereceli ve az nükleer pleomorfizm gösterir (3). Büyüme paterni tipik olarak solid, geniş yayımlı yuvalar veya kohezyon göstermeyen hücrelerden oluşan alveolar yapılar şeklindedir (65). Klinik olarak agresiftir ve vakaların yaklaşık % 90'ı tanı sırasında ekstra-vezikal yayılım gösterir. 5 yıllık sağkalım oranı <% 30'dur (82). Bu varyant periton yayılması için benzersiz bir eğilime sahiptir (83). Başka bir çalışmada, tümör evresi ve nodal durumu eşitlendikten sonra bile pür ürotelyal karsinom ile karşılaştırıldığında daha kötü hastalıklı ve genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (84). CDH1 gen tarafından kodlanan E-kadherin kaybı, son zamanlarda plazmasitoid ürotelyal karsinoması olan büyük bir hasta kohortunda tanımlanmıştır ve bu durum malign hücrelerin belirgin bir şekilde kohezyon kaybı göstermesine neden olur (85).

Ayırıcı tanıda; lenfoid reaksiyon, lenfoma, multipl myelom, rabdoid özellikler gösteren ürotelyal karsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, paragangliom, nöroendokrin karsinom, melanom ve rabdomyosarkom yer alır. SK ve CEA pozitif ve lenfoid markırların negatif olması epitelyal orjini destekler (3,14).

2.2.5.1.8. Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom

Nazofarenksin lenfoepitelyoma benzeri karsinomuna benzeyen, mesanede tanımlanmış nadir bir neoplazmdir. Tümör, pür şeklide ya da klasik ürotelyal karsinom ile karışık halde bulunabilir. Epitelyal komponent; kordlar, yuvalar ve tabakalar oluşturmuş, belirgin nükleoluslu, büyük pleomorfik nükleuslu, andiferansiye hücrelerden oluşur. Bu hücrelerin sitoplazmik sınırları belirsizdir ve sinsisyal görünüm oluşturur. Zeminde ise; Tve B lenfositler, plazma hücreleri, histiyositler ve ender olarak nötrofil, eozinofillerin oluşturduğu belirgin poliklonal hücreler içeren stroma bulunur. EBV'nin (Epstein-Barr Virus) mesanenin

lenfoepitelyoma benzeri tümörünün etyolojisinde yeri yoktur. Pür formu kemoterapiye duyarlıdır.

Lenfoid stroması olan kötü diferansiye ürotelyal karsinom, kötü diferansiye SHK, lenfoma ile ayrımı yapılmalıdır. Lenfomadan ayırmada, büyük hücrelerin sinsisyal patern göstermesi ve dens polimorföz lenfoid zemin önemlidir (3,14).

2.2.5.1.9. Ürotelyal Karsinom, Şeffaf Hücreli (glikojenden zengin) Varyant

Ürotelyal karsinom vakalarının üçte ikisi kadarında, PAS boyası ile pozitif, bol miktarda sitoplazmik glikojen içeren şeffaf hücre odakları vardır. Bu varyant, ileri evrede tanı alır ve bu nedenle kötü klinik gidişle ilişkili olabileceğini düşünülmektedir (65). Bu varyantın mesanenin şeffaf hücreli adenokarsinomu ve böbrek veya diğer organların metastatik şeffaf hücreli karsinomu ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (3,14).

2.2.5.1.10. Trofoblastik Diferansiyasyon

Rutinde nadir rastlanmaktadır. Sinsityotrofoblastik dev hücelere benzeyen mevcut tümör dev hücreleri ile tanınırlar. Morfolojik olarak trofoblastik diferansiyasyon göstermeyen %35 kadar vakada Beta-HCG (beta-subunit of human chorionic gonadotropin) İHK'sal olarak tespit edilir. Beta-HCG ekspresyonu, yüksek evre ve derece ile korelasyon göstermektedir. Çalışmalar, %20-76 metastatik ürotelyal karsinomda yüksek Beta-HCG serum seviyesi bildirmişlerdir; kemoterapiye yanıt markır seviyesinin azalması ile korelasyon göstermektedir (3,14). Floresan in situ hibriditasyon (FISH9 ile izokromozom 12p'de yüksek kopya sayısı, germ hücre diferansiyasyonunu destekler ve koryokarsinom tanısını destekler (86).

2.2.5.1.11. Sarkomatoid Ürotelyal Karsinom

Sarkomdan ayırt edilemeyen morfolojik özellikler gösteren tümörler olarak tanımlanmaktadır. Tüm mesane tümörlerinin %0,6'sını oluştururlar. Erkeklerde 3 kat sık gözlenir ve ortalama yaş 66'dır. Radyasyon ve siklofosfamid terapisi bilinen

iki risk faktörüdür. Makroskopik olarak, büyük, polipoid, infiltratif kenarları olan ve etli görünümlü, hemoraji, nekroz ve kavitasyon içermektedir. Mikroskopik olarak, konvansiyonel ürotelyal, skuamöz, glandüler veya küçük hücreli komponentler sarkomatoid alanlarla karışık şekilde bulunabilir. Sarkomatoid komponent, yüksek dereceli iğsi veya pleomorfik hücrelerden oluşmaktadır. Osteosarkom, kondrosarkom, rabdomiyosarkom, leiomyosarkom, liposarkom ve anjiyosarkom gibi heterolog komponentler içerebilir. Sınırlı sayıda vaka içeren çalışmalarda, heterolog komponent bulunan vakaların bulunmayanlardan daha kötü prognoz gösterdiği bildirilmiştir. Epitleyal komponent %80 vakada vimentin ekspresyonu göstermektedir. Sarkomatoid komponent en az fokal olmak üzere, daha sıklıkla yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin gibi epitleyal markır ekspresyonu göstermelidir. Ayrıca p63 ve GATA3 ekspresyonu da gösterebilirler.

Ayırıcı tanıda; postoperatif iğsi hücreli nodül, psödosarkomatöz stroma içeren ürotelyal karsinom, inflamatuvar miyofibroblastik tümör ve primer sarkom yer almaktadır. Tanı anında sıklıkla nodal ve visseral metastaz göstermektedirler. Sistektomi sonrası kanser ilişkili sağkalım %20'dir (3,87). Bir çalışmada, hastaların %35'inde TERT mutasyonu izlenmiş ve bu mutasyonu taşıyan hastaların tümü ameliyattan 2 yıl sonra kanserden ölmüştür (88).

2.2.5.1.12.Kötü Diferansiye Karsinom

Mikst morfolojide; sarkomatoid karsinom, dev hücreli karsinom, andiferansiye karsinom,NOS gibi tümörleri içeren bir spektrumdur.

Bu tümörlerin bir altgrubu olan osteoklasttan zengin andiferansiye karsinom belirgin osteoklast reaksiyonu gösterir. Bu reaksiyonun morfolojisi kemiğin dev hücreli tümörüne benzemektedir. Bu tümör, mononükleer malign andiferansiye hücreler ve multinükleer malign andiferansiye hücrelerden oluşmaktadır. Şu ana kadar birkaç vaka rapor edilmiştir ve klinik gidişi kötü olduğu belirtilmiştir (3,14).

2.2.5.2.Skuamöz Hücreli Karsinom

Mesanenin skuamöz hücreli karsinomunun prevalansı değişiklik göstermektedir. Tüm mesane kanserlerinin yaklaşık %3'ünden daha azını oluşturmaktadır. Bu tanı, sadece keratin incileri ve intersellüler köprüler gibi pür skuamöz elemanlar içeren tümörler için kullanılmalıdır. Eğer ürotelyal karsinoma in situ veya herhangi bir konvansiyonel ürotelyal karsinom komponenti tanımlanmışsa “skuamöz diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom” tanımlaması daha doğrudur.

Komşu flat epitelde keratinize skuamöz metaplazi bulunuyorsa ve özellikle displazi izleniyorsa, bu durum SHK tanısını desteklemektedir. Skuamöz metaplazi ise komşu epitelde %17-62 oranında tanımlanmıştır.

Mesane skuamöz karsinomlarının büyük kısmı tanı konduğunda orta veya azdiferansiye karakterde, derin invazyon gösteren tümörlerdir (3,11,89,90).

İyi diferansiye SHK, belirgin intersellüler köprüler içeren, minimal nükleer pleomorfizmli, keratinizasyon gösteren hücre adaları ve nestlerinden oluşmaktadır.

Kötü diferansiye SHK ise, fokal skuamöz diferansiyasyon gösteren, yüksek mitotik aktiviteli, şiddetli nükleer pleomorfizmli, yüksek nükleo-sitoplazmik oran gösteren tümör hücreleri ile karakterizedir(3).

Bu tümörlerden bazıları kronik sistite bağlı skuamöz metaplazi zemininden gelişir.Ayrıca ekstrofi, mesane fonksiyon kaybı, kronik inflamasyon, taşlar, kronik kateter kullanımı, uzun süreli siklofosfamid kullanımı gibi durumlarda görülebildiği rapor edilmiştir. Diğer iyi bilinen ilişkili olduğu durum; Mısır, Sudan gibi ülkelerde görülen endemik şistosomiazisdir. Bu tür kanserler ürotelyal karsinoma yakalanmış kişilere oranla ortalama 10 ile 20 yaş daha genç kimselerde görülmektedir. Ş. Haematobium enfeksiyonuna bağlı kanserler ekzofitik, nodüler ve dallanan lezyonlar olup genellikle iyi differansiyedirler. Lenf nodu ve uzak metastaz oranları (%8-10) daha düşüktür (3,87).

Radikal sistektomi uygulanan hastaların sürvisi, radyoterapi, kemoterapi ve neoadjuvan radyasyon alan lokal ileri tümörlere göre artmış gibi görünmektedir (3).

2.2.5.3.Adenokarsinom

Histolojik olarak pür glandüler fenotip gösteren, ürotelyumdan gelişen malign neoplazmdır. Mesane malignitelerinin yaklaşık %0,5-2'sini oluşturmaktadırlar. Özellikle yetişkinleri etkiler ve 6. dekatta pik yapmaktadır. Uzun süreli intestinal metaplazi ve özellikle üriner mesane ekstrofisi olan hastalarda görülmektedir. Enterik tip adenokarsinom, gastrointestinal karşılığı ile identiktir. Glandlar, santral nekroz içeren, değişen derecede pleomorfizm gösteren, müsin sekrete eden psödostratifiye epitelle döşelidirler.

Müsinöz adenokarsinomda tümör hücreleri, yoğun ektravaze müsin içinde yüzen nestlerden oluşmaktadırlar. Bazen müsin içeren tek hücreler taşı yüzük morfolojisinde olmaktadır.

Mikst adenokarsinom; enterik ve müsinöz paternin karışımı ile oluşan, en sık izlenen adenokarsinom morfolojisidir (3). İHK'sal profil gastrointestinal adenokarsinom ile çakışmaktadır. Tümör, CDX2 ve CK20 eksprese etmektedir. Beta-kateninin nükleer ekspesyonu kolonik orjini yansıtırken nadir olarak primer mesane tümörlerinde de görülebilir. Kesin tanı için klinik korelasyon şarttır. Prognozu kötüdür(3).

2.2.5.4.Nöroendokrin Tümörler

2.2.5.4.1. Küçük Hücreli nöroendokrin karsinom

2.2.5.4.2. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

2.2.5.4.3. İyi diferansiye nöroendokrin tümör

2.2.5.4.4. Paragangliom

Mesanein küçük hücreli karsinomu (KHK), tüm mesane tümörleri içinde %1'den az görülmektedir.

Genellikle en az muskularis propria seviyesinde olmak üzere çoğunlukla invazivdirler. Tümör, az stroma ile birbirinden ayrılan küçük hücrelerin oluşturduğu tabakalardan meydana gelmektedir. Tümör hücreleri, küçük, oval yuvarlak arasında değişen, belirsiz nükleer detay ile üstüste binen nükleuslar ve belirgin nükleoluslu hücrelerden oluşmaktadır. Sitoplazma az ve mitoz çok sayıda izlenmektedir. Nekroz sık ve koagülatif nekroz veya apoptotik cisimler şeklindedir. Küçük hücreli karsinomda karakteristik nöroendokrin diferansiyasyon, elektron mikroskopisi veya histokimyasal olarak konur; ancak çoğu vakada İHK kullanılmaktadır. Tipik olarak sinaptofizin, kromogranin ve NSE (nöron spesifik enolaz) pozitifken, bu markırların negatif olması tanıyı dışlamaz. TTF1 (tiroid transkripsiyon faktör 1) tiroid ve akciğer karsinomu için tanısaldır; ancak ürotelyal küçük hücreli karsinomda da sıklıkla eksprese olmaktadır.

Ayırıcı tanıya, diğer bölgelerdeki küçük hücreli karsinomlar, malign lenfoma ve kötü diferansiye ürotelyal karsinom girmektedir. Küçük hücreli karsinomlar agresif klinik gidiş gösterirler. genellikle ileri evrede tanı alırlar ve yüksek oranda metastaz yapma eğilimindedirler. Hastaların yarısından fazlasında tanı anında azalan sıklıktaki başta bölgesel lenf nodları olmak üzere kemik, karaciğer, akciğer gibi bölgelere metastaz vardır. Mesanein küçük hücreli tümörlerinin prognozu kötüdür (3,89,91,92,93).

2.2.6.Mesane Kanserinde Klinik

Mesane kanserinin en sık görülen semptomu ağrısız hematüridir ve hastaların yaklaşık %85'inde görülür.Gerçekte, sistoskopik olarak belirlenebilecek mesane kanseri olan hastaların tamamına yakınında, idrar örnekleri incelendiğinde en azından mikrohematüri görülür. Sık idrara çıkma, idrara sıkışma ve dizüriden oluşan semptom kompleks iikinci en sık klinik prezantasyondur. Mesane kanserinin diğer bulgu ve belirtileri arasında üreteral obstrüksiyona bağlı kuşak tarzında ağrı, alt ekstremitte ödemi ve pelvik kitle sayılabilir. Çok nadir olarak da hastalar başvuru anında ilerlemiş hastalık belirtileri olan kilo kaybı, abdominal ağrıyada kemik ağrısı ile başvurabilirler (3,31).

2.2.7. Mesane Kanserinde Evreleme

Patolojik evre, mesane kanserinde prognoz ve tedavide en önemli etkindir (94,95,96). Düşük dereceli non-invaziv papiller karsinomda eksizyon ve sonrası takip yapılırken karsinoma in situ ve lamina propria invazyonu bulunan kanserlerde intrakaviter BCG veya diğer ajanlar uygulanır. Muskularis propria invazyonu mevcutsa ise radikal sistektomi ile tedavi edilir. Metastatik kanserlerde platin bazlı KT ajanları kullanılır.

İdeal evreleme sistemi kanserin doğal seyrini doğru olarak göstermeli, total kanser yükünü tanımlamalı, tanı anında yayılım derecesini açıklamalı ve tedavi planlaması için hastaları gruplara ayırabilmelidir.

TNM evrelemesi için;Amerikan Kanseri Komitesi Birliği (AJCC) 8. baskısı (2017 revizyonu), tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) sistemi önerilmektedir (97).

**2.2.7.1. Mesane tümörlerinde Amerikan Kanser Komitesi Birliği (AJCC)
TNM sınıflaması (97)**

Primer Tümör (pT)

Tx: Primer tümör değerlendirilemedi

T0: Primer tümör kanıtı yok

Ta: Non-invaziv papiller karsinom

Tis: Karsinoma insitu 'flat tümör'

T1: Subepitelyal bağ dokusu (L.Propria) invazyonu

T2: Muskularis propria invazyonu

T2a: Süperfisyal muskularis propria invazyonu

T2b: Derin muskularis propria invazyonu

T3: Perivezikal yumuşak doku invazyonu

T3a: Mikroskopik

T3b: Makroskopik (ekstravezikal kitle)

T4: Komşu organ invazyon

T4a: Ekstravezikal tümör direkt yolla ivazyon yapıyorsa; prostatik stroma, seminal vezikül, uterus veya vajina

T4b: Pelvik veya abdominal duvar invazyonu

Bölgesel Lenf Nodları (pN)

Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Gerçek pelviste sadece 1 lenf nodunda metastaz var

N2: Büyük gerçek pelviste çoklu metastaz var

N3: Kommon iliak lenf noduna ya da lenf nodlarına metastaz var

Uzak Metastaz (pM)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Transmural prostat yayılımı, pT4a olarak değerlendirilirken, transmural prostat yayılımı olmadan transüretal yolla prostatik stroma invazyonu yapan mesane kanseri, pT2 olarak sınıflandırılır ve eşlik eden mesane kanserine ise; mesane kanseri evrelendirilmesine göre ayrı bir evre kategorisi verilir (97).

Tablo 2: Amerikan Kanser Komitesi Birliği (AJCC) TNM Sınıflaması - Evre Gruplanması ‘‘Stage Grouping’’

<u>Evre 0a</u>	Ta	N0	M0
<u>Evre 0is</u>	Tis	N0	M0
<u>Evre I</u>	T1	N0	M0
<u>Evre II</u>	T2	N0	M0
<u>Evre III</u>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<u>Evre IV</u>	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Herhangi bir T	N2	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

TNM: T: tümör, N: nod, M: metastaz.

2.2.8. Mesane Kanserinde Prognoz

Prognostik Özellikler

Mesane kanserinin prognostik özellikleri birçok klinik, patolojik ve moleküler özelliği içermektedir. Primer tümörün evresi ve derecesi, tümör seyri ve progresyonu açısından bağımsız belirteçlerdir. Lenfovasküler invazyon bulunması, mikropapiller ve nested varyantlar gibi bazı varyantların varlığı gibi faktörler morfolojik prognostik faktörler altında yer almaktadır. Lenf nodu durumu, hasta sağkalımı ve tümör nüks riski üzerine etkiye sahiptir. Prognostik önem gösteren farklı lenf nodu parametreleri, eksize edilen toplam lenf nodu sayısı, pozitif lenf nodu sayısı, ektranodal tümör yayılımı ve çıkarılan total lenf nodu sayısının pozitif lenf nodu sayısına oranıdır (3, 97).

Mesane kanseri için prognostik öneme sahip pek çok moleküler faktör tanımlanmıştır. Bu belirteçler hücre döngüsünün düzenlenmesi, programlanmış hücre ölümü, büyüme faktör sinyalizasyonu ve anjiyogeneze rol almaktadır.

Mesane tümör progresyonunun iki farklı moleküler yolağı belirlenmiştir. Non-invaziv tümörler sıklıkla 9. kromozomun uzun kolunun (9q) delesyonu sonucu meydana gelen bir yolla ortaya çıkar. Diğer taraftan, yüksek dereceli tümörler 17p, 14q, 5q, 3p kromozomlarında heterozigote kaybı ile ilişkilidir. TP53 ve RB yolakları yüksek dereceli mesane kanserinin progresyonunda merkezi bir rol oynar (3).

Ek olarak aralarında p21/WAF1, p16, p14ARF ve MDM2'nin bulunduğu düzenleyici proteinlerin TP53/RB-bağımlı veya bağımsız yolaklar üzerinden hücre büyümesini disregüle eder. HER2/neu, vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) ve epidermal büyüme faktörleri (EGF) gibi bazı büyüme faktörlerinin sinyal iletimini etkileyen tirozin kinazların aşırı ekspresyonu, mesane kanserinde prognostik faktörler arasında tanımlanmıştır (3, 97).

Mesane 577 Ploidi bir prognostik faktör olarak araştırılmıştır. Yüzeyel hastalıkta anaploid DNA içeriği kısa nüksüz sağkalım ve artmış yüksek dereceli hastalığa progresyon riskiyle ilişkilidir; ancak invaziv ve metastatik hastalıklarda vakaların çoğu anaploiddir ve bu nedenle anaploid DNA içeriğinin hastalık seyrini belirlemedeki rolü azalmıştır. İlerlemiş hastalık düzeninde, hastanın performansı, viseral metastaz varlığı ve artmış serum alkalen fosfataz düzeyi sistemik tedaviye yanıtın ve sağkalımın önemli göstergeleridir (3,97).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Doku Örnekleri

İKÇÜAEAH'de Ocak 2008-Kasım 2018 tarihleri arasında, Üroloji Kliniği tarafından radikal sistektomi ameliyatı yapılmış 223 olgu içerisinde; 200 ürotelyal karsinom, 9 ürotelyal dışı karsinom (ürotelyal histoloji içermeyen), 1 üretral malign melanom ve 1 üretral papiller ürotelyal karsinom tanılı olgu yer almaktadır. 223 mesane kanseri olgusu, çalışmaya dahil edilmiş olup histolojik preparatlarına ulaşılamayan 12 olgu çalışmadan çıkarılarak, 211 olgu değerlendirmeye alındı. Mikroskopik değerlendirme esnasında, 9 olgunun ürotelyal dışı karsinom olması ve 2 olgunun üretral kaynaklı olarak değerlendirilmesi sebebiyle çalışma dışı bırakılırken, toplam 200 olgu çalışmaya dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri; pelvis tümörü, üreter tümörü ve pür ürotelyal dışı karsinom olguları, arşivimizde preparatlarına ulaşılamayan vakalar ve Üroloji Kliniği tarafından takibi yapılmayan hastalar şeklinde belirlenmiştir.

Olgulara ait demografik (yaş, cinsiyet) ve klinik (ameliyat sonrası takip süresi, ölüm tarihleri) özellikler hastane elektronik bilgi sisteminden (Probel Yazılım, www.probel.com.tr) araştırılarak not edildi.

Olguların Hematoksilen Eozin (H&E) boyalı, İHK ve HK uygulanmış preparatları, kliniğimizin lam arşivinden çıkartılarak retrospektif olarak mikroskop başında tekrar incelendi. Mikroskopik inceleme esnasında tümörler, DSÖ 2016 Üriner Sistem tümörlerinin sınıflandırma şeması'na göre değerlendirildi.

Tümör, sadece ürotelyal komponentten oluşuyorsa; pür ürotelyal karsinom, ürotelyal ve ürotelyal dışı (farklı diferansiyasyon) komponent beraber bulunuyorsa; histolojik varyant olarak sınıflandırıldı. Ayrıca birden fazla histolojik varyant subtipi içeren tümörlerde, dominant olan histolojik varyant tipi esas alındı.

DSÖ 2016 sınıflamasında, farklı diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom başlığının altında nöroendokrin diferansiyasyon (küçük hücreli) terimi geçmekle

beraber bu başlık altında tam bir tanımlama yapılmamış ve küçük hücreli nöroendokrin karsinom kısmında bu konudan bahsedildiği belirtilmiştir. Nöroendokrin karsinom başlığı altında ise; bir tümörün küçük hücreli nöroendokrin karsinom olarak sınıflandırılması için tümörün çoğunun küçük hücreli histolojisinde olması gerektiği anlatılmıştır. Ayrıca, ürotelyal karsinom, sarkomatoid, skuamöz, glandüler morfolojide başka bir tümör histolojisiyle beraber de bulunabileceği de vurgulanmaktadır. Yine de, kullanılacak terminoloji hakkında net detaylandırma yapılmamıştır (3). Bu nedenle, oldukça nadir görülmekle beraber ürotelyal karsinomla beraber bulunan küçük hücreli morfolojiyi belirtmek için literatürde de aynı şekilde örnekleri olan 'küçük hücreli diferansiyasyon' terminolojisine çalışmamızda yer verdik (7,28).

İnceleme esnasında olgular, makroskobik ve mikroskobik özellikleri yanısıra hastane elektronik bilgi sistemindeki klinik bulguları ve sistoskopik görüntüleme ile birlikte diğer görüntüleme yöntemlerine ait raporları ile birlikte değerlendirildi. İnceleme esnasında; patolojik evre (pT), histolojik derece, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu, histolojik varyant varlığı ve tipi, eşlik eden karsinoma in situ varlığı, transmural prostat ve prostatik üretra tutulumu tekrar değerlendirildi. Histolojik varyantların oranları, tüm lamalar %100 kabul edilerek hesaplandı. Yaş ortalaması yanında olguların yaşı; 65 yaş/65 yaş üstü ile 65 yaş altı olmak üzere iki grupta incelendi. Patolojik evreleme, Amerikan Kanser Komitesi Birliği (AJCC) 8.baskı Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sınıflamasına göre yapıldı (97).

Farklı çalışmalarda istatistiksel analizi kolaylaştırmak için patolojik evrelemede farklı kategoriler oluşturulmuştur. Örneğin, Büyük ve ark. nin çalışmasında; pT0-2, pT3-4 olmak üzere 2 grup oluşturuldu (25). Moschini v ark. çalışmasında ise;pT0-2, pT3 ve pT4 şeklinde kategorize edildi (28).Bizim çalışmamızda vakaların patolojik evreleri; pT0-1, pT2, pT3-4 olmak üzere 3 kategoriye ayrıldı. Pür ürotelyal karsinom ve histolojik varyant olguları ile pür ürotelyal karsinom ve skuamöz diferansiyasyon olguları kendi aralarında histopatolojik ve prognostik özellikleri yönünden karşılaştırıldı.

Son yıllarda, Amerikan Kanser Komitesi Birliği (AJCC) TNM sınıflamasında mesane tümörlerinin prostat tutulumu daha iyi detaylandırılmıştır. Transmural prostat tutulumunun transüretral prostat tutulumundan oldukça farklı prognoz gösterdiği yıllar içinde çalışmalarla desteklenmiştir ve bu yüzden transmural prostat yayılımı pT4a olarak değerlendirilirken, transmural prostat yayılımı olmadan transüretral yolla prostatik stroma invazyonu yapan mesane kanseri, pT2 olarak sınıflandırılır ve eşlik eden mesane kanserine ise; mesane kanseri evrelendirilmesine göre ayrı bir evre kategorisi verilir (97). Bunun devamında ise; bu sınıflandırmadaki transüretral tutulum seviyelerinin farklı prognozları olduğunu belirlemek amaçlı farklı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan, Moschini ve ark. nın çalışmasında, prostatik üretra tutulum seviyelerini; prostatik üretral karsinoma in situ, duktuslar yoluyla karsinoma in situ, lamina propria invazyonu ve prostatik stromal invazyon olarak 4 kategoriye ayırdılar (98).

Çalışmamızda, erkek hastalarda olguların prostatik tutulumları; transmural ve prostatik üretra tutulumu olmak üzere 2 grup halinde incelendi. Moschini ve ark.nın çalışmasına benzer olarak, transmural prostat ve prostatik üretra tutulumu yüzdelerini değerlendirmeyi, diğer histopatolojik değişkenlerle ilişkisini incelemeyi ve farklı prostatik üretra tutulum seviyelerinin farklı prognoz gösterip göstermediğini belirlemeyi amaçladık. Bu sebeple, 3 farklı prostatik üretra tutulum seviyesi belirledik. Prostatik üretra tutulum seviyelerini; prostatik üretra ve prostatik duktuslarda karsinoma in situ, lamina propria invazyonu ve prostatik stromal invazyon olarak ele aldık.

3.2. İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin test edilmesinde Ki-kare testi ve Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Yaşam süreleri Kaplan-Meier yöntemi ile tahmin edilmiş ve Log-rank testi ile karşılaştırılmıştır. Sağkalıma etkili faktörlerin çok değişkenli analiziCox regresyon analizi ile yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 24.0 paket programı kullanıldı. Çalışma %95 güven düzeyinde yapıldı. Tüm istatistik testleri çift yönlü olarak yapıldı. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2008-Kasım 2018 tarihleri arasında İKÇÜAEAH'de radikal sistektomi ameliyatı yapılmış ve ürotelyal karsinom tanısı almış 200 olgu incelendi.

4.1. Demografik Bulgular

Genel hasta grubunun (n = 200) yaş ortalaması 62 (43-83) olup; bu hastaların 185'i (% 92,5) erkek, 15'i (%7,5) kadın idi.

4.2. Genel Hasta Popülasyonunun Histopatolojik Özellikleri

Çalışmamızda, genel hasta grubunun patolojik evreleri değerlendirildiğinde; en sık pT3 (%32) , en az pTis (karsinoma in situ) (%1,5) izlendi. Üçlü patolojik evre grubunda ise; en sık pT3-4 (%46,5) saptandı.

Olguların %80'i yüksek dereceliydi. Lenfovasküler invazyon olguların %37,5'inde, perinöral invazyon olguların %26,5'inde ve karsinoma in situ olguların %34,5'inde dikkati çekti. Ayrıca olguların %14,5'inde transmural ve %12,4'ünde prostatik üretra tutulumu izlendi. Lenf nodu diseksiyonu uygulanmış 156 olgudan %28,8'inde metastaz tespit edildi.

Olguların genel hasta grubundaki demografik ve histopatolojik verileri **Tablo 3 ve 4**'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Genel Hasta Grubunun Demografik ve Histopatolojik Verileri1eri 1

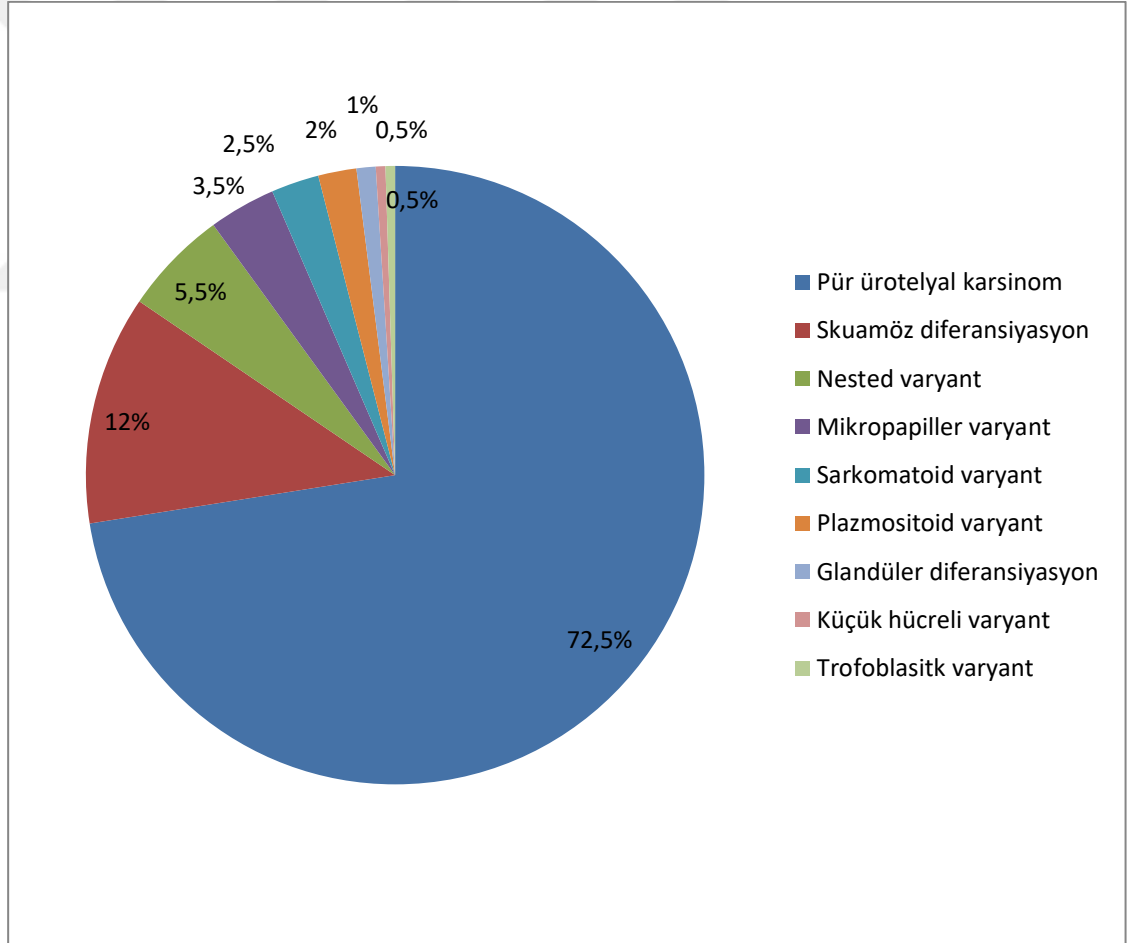
Hasta Sayısı (n)	200	%100
Ortalama Yaş	62,14±8,55	
<u>Cinsiyet</u>		
Erkek	185	%92,5
Kadın	15	%7,5
<u>Tümörün Histolojik Tipi</u>		
Pür ürotelyal karsinom	145	%72,5
Histolojik varyant	55	%27,5
<u>Patolojik Evre (pT)</u>		
pTis	3	%1,5
pTa	17	%8,5
pT1	36	%18
pT2	51	%25,5
pT3	64	%32
pT4	29	%14,5
<u>Patolojik Evre Grupları</u>		
pT0-1	56	%28
pT2	51	%25,5
pT3-4	94	%46,5
<u>Histolojik Derece</u>		
Düşük dereceli	20	%10
Yüksek dereceli	180	%90

Tablo 4. Genel Hasta Grubunun Histopatolojik Verileri 2

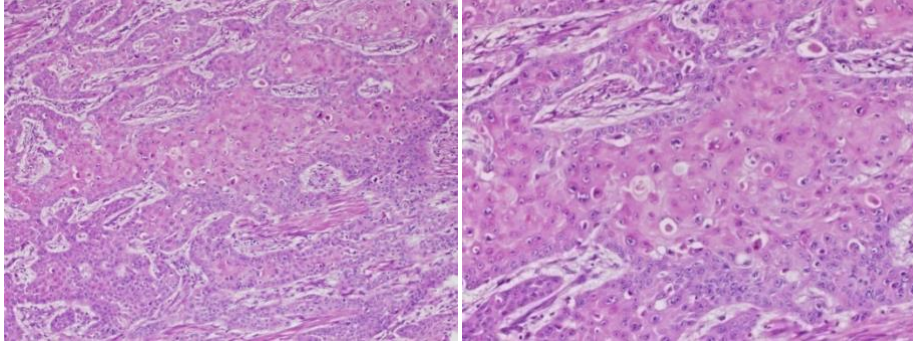
Hasta Sayısı (n)	200	%100
<u>LVI</u>		
Var	75	%37,5
Yok	125	%62,5
<u>PNI</u>		
Var	53	%26,5
Yok	147	%73,5
<u>Karsinoma in situ</u>		
Var	69	%34,5
Yok	131	%65,5
<u>Lenf Nodu Metastazı</u>		
Var	45	%28,8
Yok	111	%71,2
<u>Transmural prostat tutumu</u>		
Var	27	%14,5
Yok	158	%85,5
<u>Prostatik üretra tutulumu</u>		
Var	23	%12,4
Yok	162	%87,6
<u>Lokal nüks</u>		
Var	60	%30
Yok	140	%70
<u>Sistemik nüks</u>		
Var	80	%40
Yok	120	%60
<u>Ölüm</u>		
Var	133	%66,5
Yok	67	%33,5

4.3. Pür Ürotelyal Karsinom İle Histolojik Varyant Gruplarının Histopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması

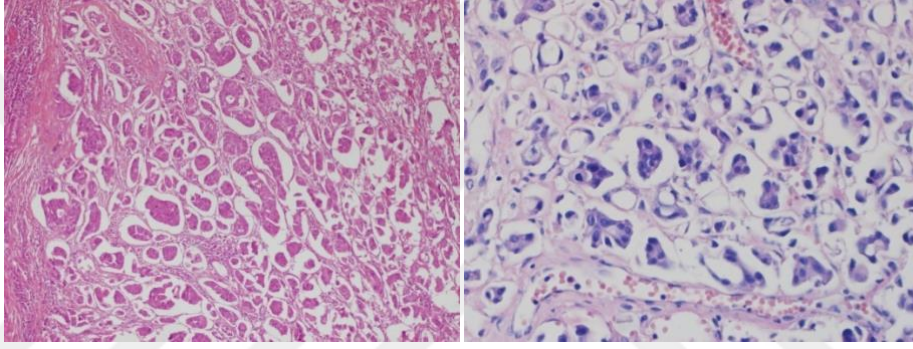
Hasta grubundaki 200 vakanın 145'i (% 72,5) pür ürotelyal karsinom ve 55'i (% 27,5) histolojik varyant olarak tespit edildi. Histolojik varyantların genel popülasyon içindeki oranları; en sık görüleni skuamöz diferansiyasyon (%12) olmak üzere azalan sırayla nested varyant (%5,5), mikropapiller varyant (%3,5), sarkomatoid varyant (%2,5), plazmositoid varyant (%2), glandüler diferansiyasyon (%1), trofoblastik varyant (%0,5) ve küçük hücreli varyant (%0,5) olarak izlendi (Şekil 1, Şekil 2, Şekil 3, Şekil 4 ve Şekil 5, Şekil 6, Şekil 7).



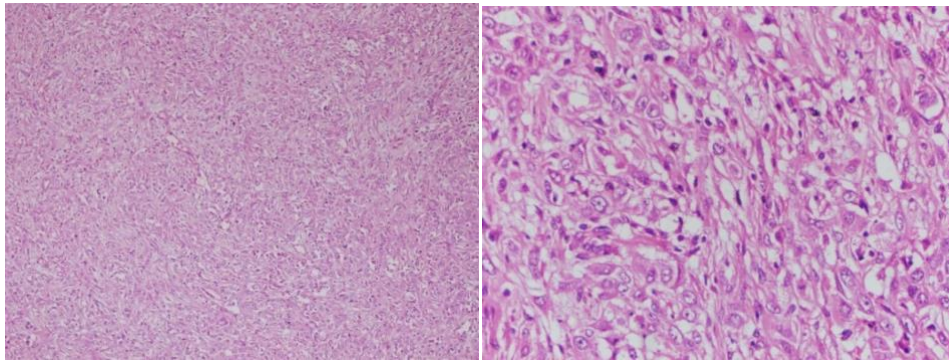
Şekil 1. Ürotelyal Karsinom Olgularının Histolojik Dağılım



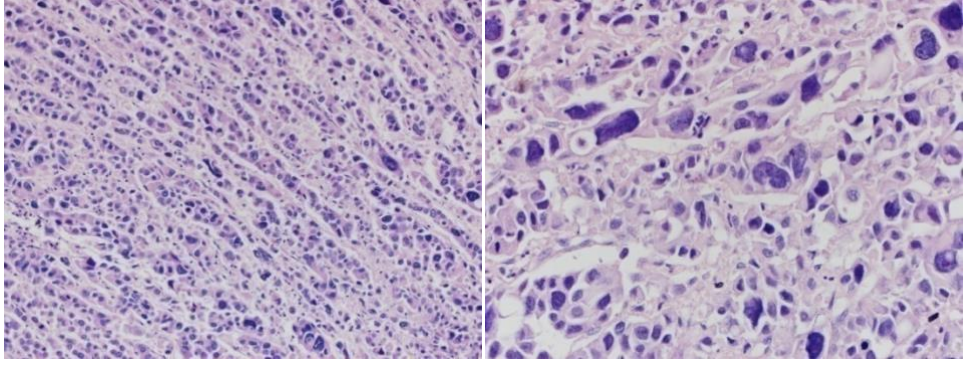
Şekil 2: 1. Resim ve 2. Resim:Skvamöz diferansiyasyon



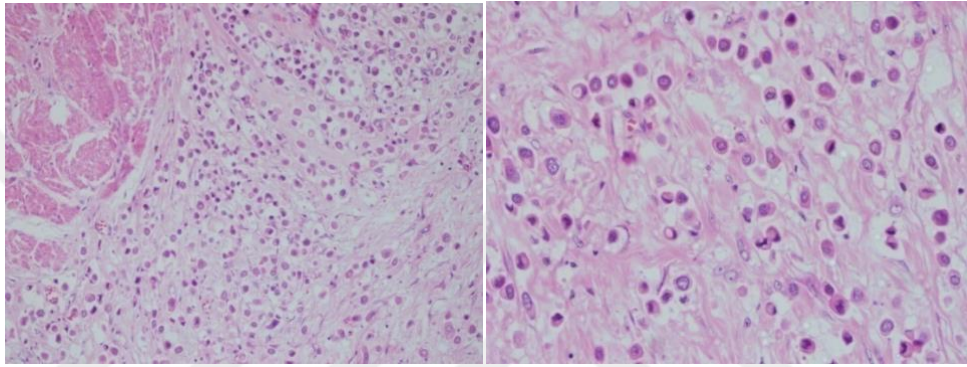
Şekil 3:1. Resim ve 2. Resim: Mikropapiller varyant



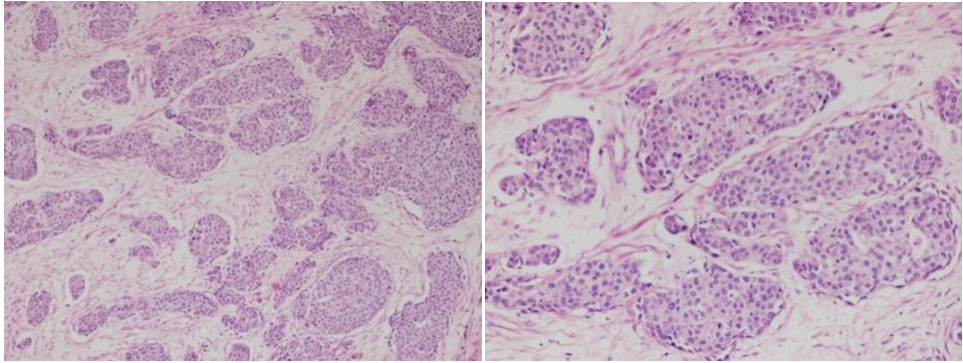
Şekil 4:1. Resim ve 2. Resim: Sarkomatoid varyant



Şekil5: 1. Resim ve 2. Resim:Trofoblastik varyant



Şekil 6:1. Resim ve 2. Resim:Plazmositoid varyant



Şekil 7: 1. Resim ve 2. Resim:Nested varyant

Histolojik varyant subtiplerinin dağılımı ve kendi içlerindeki sıklıkları **Tablo 5**'te belirtilmiştir.

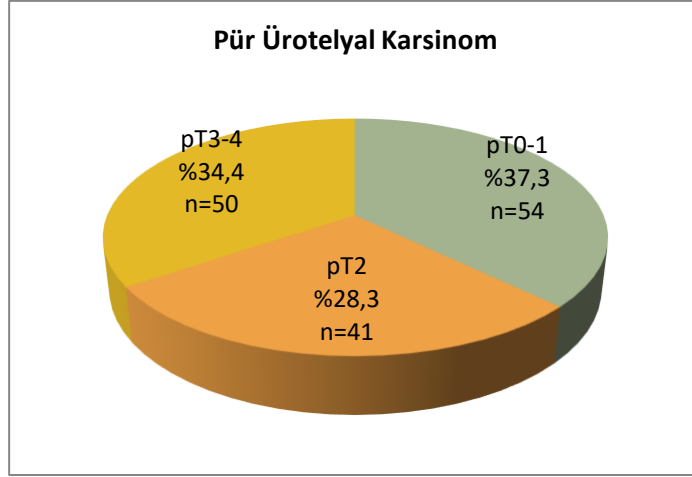
Tablo 5. Histolojik Varyant Subtiplerinin Dağılımı

Değişken	Sayı	%	
Histolojik varyant subtipleri	Skvamöz diferansiyasyon	24	43,7
	Nested varyant	11	20
	Mikropapiller varyant	7	12,7
	Sarkomatoid varyant	5	9
	Plazmositoid varyant	4	7,3
	Glandüler diferansiyasyon	2	3,7
	Küçük hücreli varyant	1	1,8
	Trofoblastik varyant	1	1,8
	Total	55	100

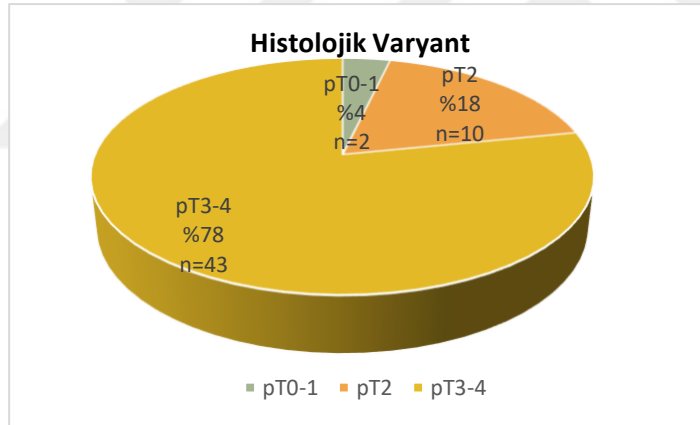
Pür ürotelyal karsinom grubunda; en sık pT0-1 (%37,3), en az pT2 (% 28,3) izlendi. Vakaların 28'inde lenf nodu tutulumu (%25) mevcuttu. Histolojik varyantlarda ise; en sık pT3-4 (%78), en az pT0-1 (%4) izlendi (**Şekil 8 ve Şekil 9**). Vakaların 17'sinde lenf nodu tutulumu (%36) tespit edildi. Pür ürotelyal karsinomda, pT0-T1 ve pT2 evresinin görülme sıklığı, pT3-pT4 evresinin görülme sıklığına göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$, ikisinde de aynı). Histolojik varyantlarda ise; pT3-pT4 evresinin görülme oranı, pT0-T1 ve pT2 evresinin görülmesine göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$, $p=0,008$, sırasıyla).

Pür ürotelyal karsinomda, pT0-1, histolojik varyantlarda pT3-4 evrelerinin tanı anında saptanma yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$, ikisi de).

LN metastaz oranları bakımından pür ürotelyal karsinom ve histolojik varyantlar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,287$).



Şekil 8. Pür Ürotelyal Karsinom Olgularının Patolojik Evre Dağılımı



Şekil 9. Histolojik Varyant Olgularının Patolojik Evre Dağılımı

İki grup arasındaki diğer demografik ve histopatolojik faktörlere baktığımızda; pür ürotelyal karsinom erkeklerde anlamlı yüksek olarak izlendi ($p=0,037$). Pür ürotelyal karsinomda prostatik üretra tutulumu yüksekliği, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$). Histolojik varyant vakalarında, yüksek histolojik derece ve LVİ oranı daha fazla izlenmiş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0,034$, $p=0,015$). Yaş, transmural prostat tutulumu,

karsinoma in situ varlığı, LN metastaz varlığı, lokal, sistemik nüks ve ölüm oranları açısından iki grup arasında istatistiksel fark gözlenmedi.

Genel kohortta 157 (%79,4) hastaya, sınırlı veya standart LND diseksiyonu uygulandı. Pür ürotelyal karsinomların %25'inde, histolojik varyantların %36'sında lenf nodu metastazı izlendi. Pür ürotelyal karsinom ve histolojik varyantlar arasında lenf nodu tutulumu açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,259$).

Pür ürotelyal karsinom ile histolojik varyant olgularının demografik ve histopatolojik verileri **Tablo 6 ve 7**'de verilmiştir.



Tablo 6. Pür Ürotelyal Karsinom ile Histolojik Varyant Olgularının Demografik ve Histopatolojik Veriler Açısından Karşılaştırılması 1

Değişken	Pür ürotelyal karsinom (n=145)	Histolojik varyant (n=55)	p değeri
<u>Yaş</u> <65 ≥65	85 (%58,6) 60 (41,4)	38 (%69) 17(%31)	0,243
<u>Cinsiyet</u> Kadın Erkek	8 (%5,5) 137 (%94,5)	7 (%12,7) 48 (%87,3)	0,037*
<u>Histolojik Derece</u> Düşük derece Yüksek derece	20 (%13,7) 125 (%86,3)	0 (%0) 55 (%100)	0,034*
<u>Patolojik Evre (pT)</u> pTis pTa pT1 pT2 pT3 pT4	3 (%2) 17 (%11,7) 34 (%23,5) 41 (%28,3) 33 (%22,7) 17 (%11,7)	0 (%0) 0 (%0) 2 (%5,6) 10 (%19,2) 31 (%45,6) 12 (%38,7)	Hesaplanmadı
<u>Patolojik Evre Grupları(pT)</u> pT0-T1 pT2 pT3-pT4	54 (%37,3) 41 (%28,3) 50 (%34,4)	2 (%4) 10 (%18) 43 (%78)	0,001*

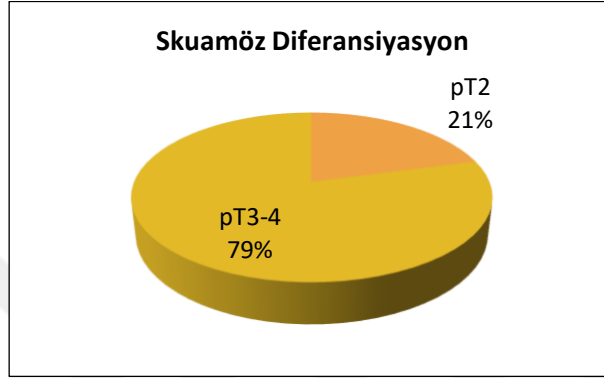
Tablo 7. Pür Ürotelyal Karsinom ile Histolojik Varyant Olgularının Demografik ve Histopatolojik Veriler Açısından Karşılaştırılması 2

Değişken	Pür ürotelyal karsinom (n=145)	Histolojik varyant (n=55)	p değeri
<u>LVİ (+)</u>	46 (%31,7)	29 (%52,7)	0,015*
<u>PNİ (+)</u>	28 (%19,3)	25 (%45,5)	0,246
<u>Karsinoma in situ</u>	44 (%30,3)	25 (%45,5)	0,098
<u>Lenf nodu metastazi</u>	28 (%25)	17 (%36)	0,259
<u>Transmural prostat tutumu</u>	16 (%11)	10 (%18,2)	0,292
<u>Prostatik üretra tutulumu</u>	22 (%15,2)	1 (%1,8)	0,006*
<u>Lokal nüks</u>	13 (%9)	47 (%14,6)	0,516
<u>Sistemik nüks</u>	51 (%35,2)	29 (%53)	0,071
<u>Ölüm</u>	90 (%62)	43 (%78,2)	0,098

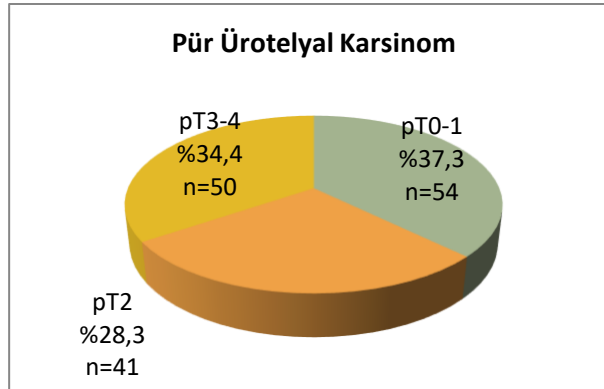
4.4. Pür Ürotelyal Karsinom ile Skuamöz Diferansiyasyon Gruplarının Karşılaştırılması

Çalışmamızda, skuamöz diferansiyasyon gösteren toplam 24 olgu mevcuttu. Hastaların; 15'i 65 yaş altı, 9'u 65 yaş ve üstü idi. Bu hastaların 23'ü (%95,8) erkekti. Skuamöz diferansiyasyongösteren hastaların 5'inde (%21) pT2, 19'unda (%79) pT3-4 ve 5'inde (%21) LN pozitif hastalığı vardı (**Şekil 10 ve 11**).

pT0-1 evresinin görülmesi, pür ürotelyal karsinom olgularında skuamöz diferansiyasyon olgularına göre daha sıktı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi ($p=0,001$). Skuamöz diferansiyasyon olgularında ise; pT3-4 evresinin görülme sıklığı fazlaydı ve pür ürotelyal karsinomdan istatistiksel olarak farklıydı ($p=0,001$). LN tutulumu bakımından, pür ürotelyal karsinom ve skuamöz diferansiyasyon grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,150$).



Şekil 10. Skuamöz Diferansiyasyon Olgularının Patolojik Evre Dağılımı



Şekil 11. Pür Ürotelyal Karsinom Olgularının Patolojik Evre Dağılımı

Skuamöz diferansiyasyonda, yüksek histolojik derece ve PNI görülmesi pür ürotelyal karsinoma göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,024$, $p=0,003$, sırasıyla). Yaş, transmural prostat tutulumu, LVI, karsinoma in situ varlığı, LN tutulum varlığı, ölüm oranları, lokal ve sistemik nüks açısından iki grup arasında istatistiksel fark gözlenmedi.

Pür ürotelyal karsinom ile skuamöz diferansiyasyon grubunun demografik ve histopatolojik veriler açısından karşılaştırılması **Tablo 8 ve 9**'da özetlenmiştir.

Tablo 8. Pür Ürotelyal Karsinom ile Skuamöz Diferansiyasyon Grubunun Demografik ve Histopatolojik Veriler Açısından Karşılaştırılması 1

Değişken	Pür ürotelyal karsinom (n=145)	Skuamöz diferansiyasyon (n=24)	p değeri
Yaş			
<65	85 (%58,6)	15 (%62,5)	0,598
≥ 65	60 (%41,4)	9(%37,5)	
Cinsiyet			
Kadın	8 (%5,5)	1 (%4,2)	0,535
Erkek	137 (%94,5)	23 (%95,8)	
Histolojik Derece			
Düşük derece	20 (%13,7)	0 (%0)	0,024*
Yüksek derece	125 (%86,3)	24 (%100)	
Patolojik Evre (pT)			
pTis	3 (%2)	0 (%0)	Hesaplanm adı
pTa	17 (%11,7)	0 (%0)	
pT1	34 (%23,5)	0 (%0)	
pT2	41 (%28,3)	5 (%20,8)	
pT3	33 (%22,8)	15 (%62,5)	
pT4	17 (%11,7)	4 (%16,7)	
Patolojik Evre Grupları(pT)			
pT0-T1	54 (%37,3)	0 (%0)	0,001*
pT2	41 (%28,3)	5 (%21)	
pT3-pT4	50 (%34,4)	19 (%79)	

Tablo 9. Pür Ürotelyal Karsinom ile Skuamöz Diferansiyasyon Grubunun Demografik ve Histopatolojik Veriler Açısından Karşılaştırılması 2

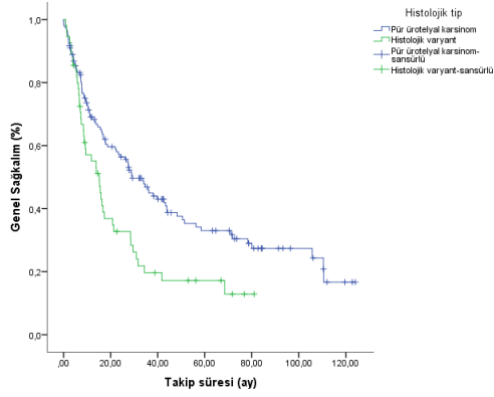
Değişken	Pür ürotelyal karsinom (n=145)	Skuamöz diferansiyasyon (n=24)	p değeri
LVİ (+)	46 (%31,7)	12 (%50)	0,755
PNİ (+)	28 (%19,3)	12 (%50)	0,003*
Karsinoma in situ	44 (%30,3)	10 (%42)	0,994
Lenf nodu metastazı (+)	28 (%25)	5 (%20,8)	0,150
Transmural prostat tutulumu	16 (%11)	4 (%16,7)	0,346
Prostatik üretra tutulumu	22 (%15,2)	1 (%4,2)	0,070
Lokal nüks	13 (%9)	3 (%12,5)	0,676
Sistemik nüks	51 (%35,2)	12 (%50)	0,731
Ölüm	90 (%62)	14 (%58,3)	0,621

4.5. Pür Ürotelyal Karsinom ile Histolojik Varyant Grubunun Genel Sağkalım, Hastalıkla İlişkili Sağkalım, Nüksüz Sağkalım Analizleri ve Sağkalıma Etki Eden Faktörler

Hasta kohortunun medyan takip süresi 23,918 (ortalama 44,142) aydı. Takip süresince, 200 hastanın 133'ü (%66,5) mesane kanserinden öldü.

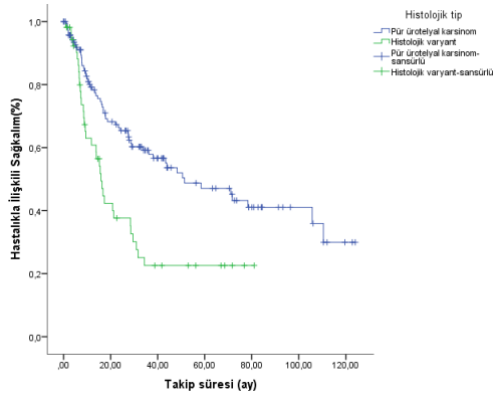
Pür ürotelyal karsinom ve histolojik varyant olgularının medyan takip süresi sırasıyla 29,043 (ortalama 49,78) ve 15,179 (ortalama 24,82) aydı ve takip süresince pür ürotelyal karsinomlu 145 hastanın 90'ı (%62,1), histolojik varyantlı 55 hastanın 43'ü (%78,2) öldü. Bu iki grup arasında yaşam süresi bakımından anlamlı farklılık izlenmiştir (p=0,002).

Pür ürotelyal karsinom ve histolojik varyant hastalarında, 2 ve 4 yıllık tahmin edilen genel sağkalım oranları sırasıyla %56,4 ve %38,7; %32,7 ve %17,2 olarak hesaplandı. Kaplan-Meier sağkalım analizi; pür ürotelyal karsinom hastalarının, histolojik varyant hastalarından anlamlı derecede daha uzun yaşadıklarını göstermiştir (p=0,002) (Şekil 12).



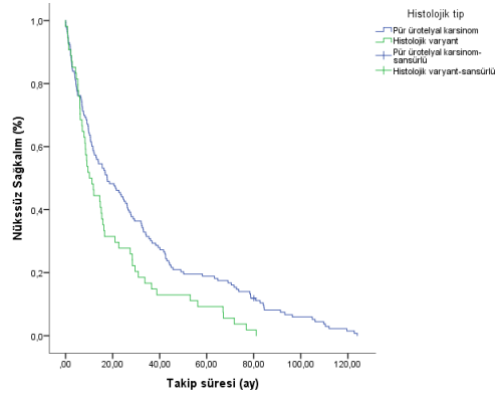
Şekil 12. Pür ürotelyal karsinom ile histolojik varyant olgularının genel sağkalım eğrisi.

Ayrıca aynı hasta grupları için 2 ve 4 yıllık hastalıkla ilişkili sağkalım oranları sırasıyla %65,4 ve %53,6; %65,1 ve %22,6 olarak saptandı. Bu iki grup arasında yaşam süresi bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,001) (Şekil 13).



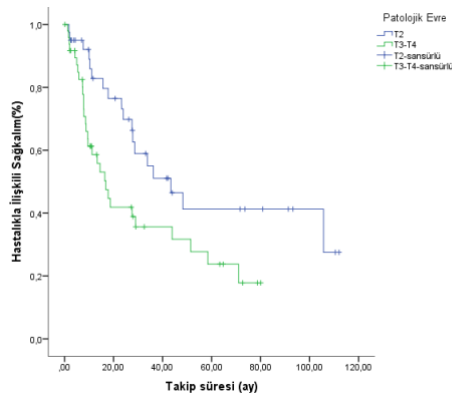
Şekil 13. Pür ürotelyal karsinom ile histolojik varyant olgularının hastalıkla ilişkili sağkalım eğrisi.

Yine bu iki grup arasında, aynı sırayla 2 ve 4 yıllık nüksüz sağkalım oranları; %44,1 ve %21; %55,6 ve %11,1 olarak izlenmiştir ve 2 grup arasında nüksüz sağkalım oranları bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,007$) (Şekil 14).



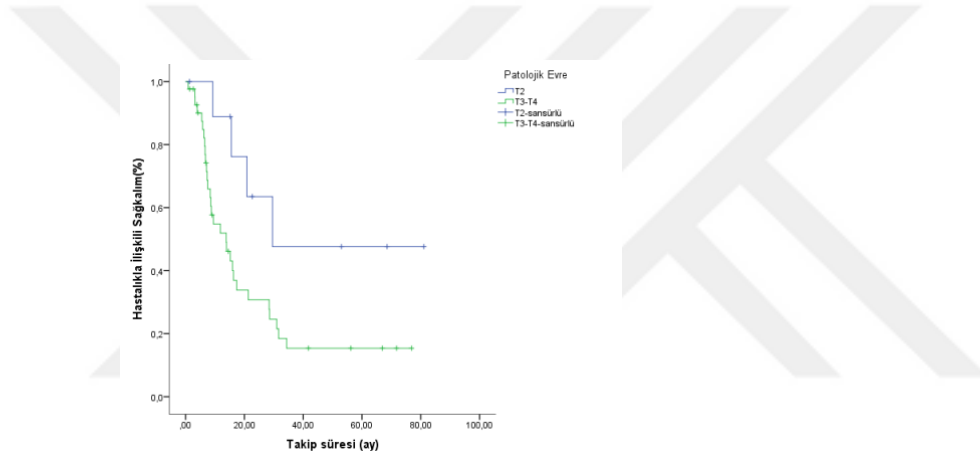
Şekil 14. Pür ürotelyal karsinom ile histolojik varyant olgularının nüksüz sağkalım eğrisi

Pür ürotelyal karsinom olgularının sağkalımları, hastalık evrelerine göre karşılaştırıldığında; pT2 hastalarında 2 ve 4 yıl hastalıkla ilişkili sağkalım oranları, %69,8 ve %46,4 iken, pT3-4 hastalarında %41,9 ve %31,7 olarak bulundu. Pür ürotelyal karsinom olgularının, pT2 ve pT3-4 evreleri arasında yaşam süresi bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,017$) (Şekil 15).



Şekil 15. Pür ürotelyal karsinom olgularının, pT2 ve pT3-4 evreleri arasındaki hastalıkla ilişkili sağkalım eğrisi.

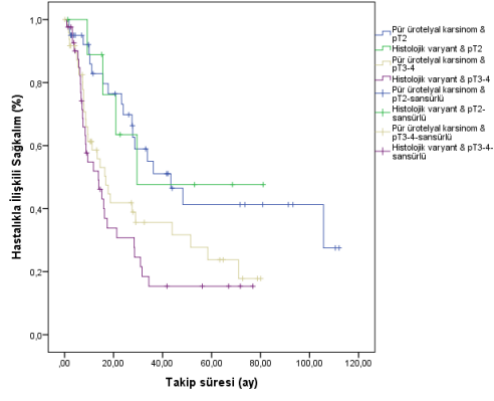
Histolojik varyant olgularının sağkalımları, hastalık evrelerine göre karşılaştırıldığında; pT2 hastalarında 2 ve 4 yıllık hastalıkla ilişkili sağkalım oranları, %63,5 ve %47,6 iken, pT3-4 hastalarında %30,8 ve %15,4 olarak bulundu. Histolojik varyant olgularının, pT2 ve pT3-4 evreleri arasında yaşam süresi bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,039$) (**Şekil 16**).



Şekil 16. Histolojik varyant olgularının, pT2 ve pT3-4 evreleri arasındaki hastalıkla ilişkili sağkalım eğrisi.

Aynı evredeki pür ürotelyal karsinom ve histolojik varyant grupları, hastalıkla ilişkili sağkalım açısından karşılaştırıldığında; ne pT2 evresinde ne de pT3-4 evresinde, 2 grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p değerleri: $p=0,950$; $p=0,285$) (**Şekil 17**).

pT0-1 evresinde, karşılaştırılan 2 grupta yeterli sayıda hasta bulunmadığından bu evre grubunda analiz yapılamadı.



Şekil 17. Pür ürotelyal karsinom ile histolojik varyant olgularının, pT2 ve pT3-4 evresinde hastalıkla ilişkili sağkalım eğrisi.



Pür ürotelyal karsinom ile histolojik varyant grubunun sağkalım analizleri **Tablo 10**'de verilmiştir.

Tablo 10. Pür Ürotelyal Karsinom ile Histolojik Varyant Grubunun Sağkalım Analizleri

Değişken	Pür ürotelyal karsinom (n=145)	Histolojik varyant (n=55)	P değeri
<u>Genel Sağkalım (%)</u>			
2 yıllık	%56,4	%32,7	0,002*
4 yıllık	%38,7	%17,2	
<u>Hastalıkla ilişkili sağkalım (%)</u>			
2 yıllık	%65,4	%65,1	0,001*
4 yıllık	%53,6	%22,6	
<u>Nüksüz sağkalım (%)</u>			
2 yıllık	%44,1	%55,6	0,007*
4 yıllık	%21	%11,1	
<u>Hastalıkla ilişkili sağkalım (%)</u>			
<u>pT2 evresinde</u>			
2 yıllık	% 69,8	%63,5	0,950
4 yıllık	% 46,4	%47,6	
<u>pT3-4 evresinde</u>			
2 yıllık	%41,9	%30,8	0,285
4 yıllık	%31,7	%15,4	

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde; patolojik evre (pT0-T1'e karşı T3-4 hastalığı) ve LN tutulum durumu (LN metastatik olanlara karşı LN metastazı olmayanlar) hastalıkla ilişkili sağkalım açısından bağımsız prognostik belirteç olarak saptandı. Cinsiyet, yaş (65 altı ve 65 üstü) ve histolojik varyant varlığının ise hastalıkla ilişkili sağkalıma etkisi olmadığı izlendi.

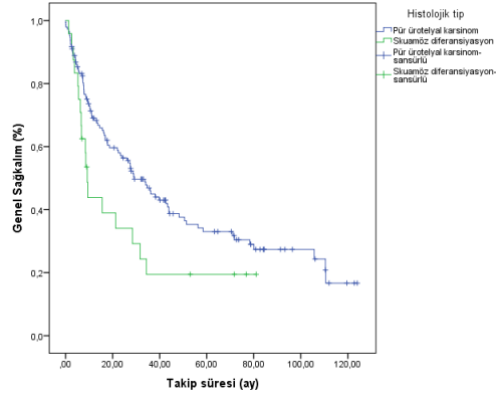
Genel hasta grubunda hastalıkla ilişkili sağkalım için çok değişkenli cox regresyon analizi sonuçları **Tablo 11**'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Genel Hasta Grubunda Hastalıkla İlişkili Sağkalım İçin Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları

Değişken	P	HR	95,0% CI for HR	
			Lower	Upper
Cinsiyet (kadınlara karşı erkekler)	0,550	1,302	,549	3,089
Yaş (<65'e karşı ≥ 65)	0,366	0,785	,465	1,326
pT0-1'e karşı pT2	0,073	2,165	,931	5,032
pT0-1'e karşı pT3-4	0,007*	3,226	1,378	7,548
LN tutulumu	0,010*	2,108	1,195	3,720
LVİ	0,841	0,943	,531	1,675
PNİ	0,484	1,237	,682	2,244
Histolojik varyant varlığına karşı pür ürotelyal karsinom	0,127	0,669	,399	1,121

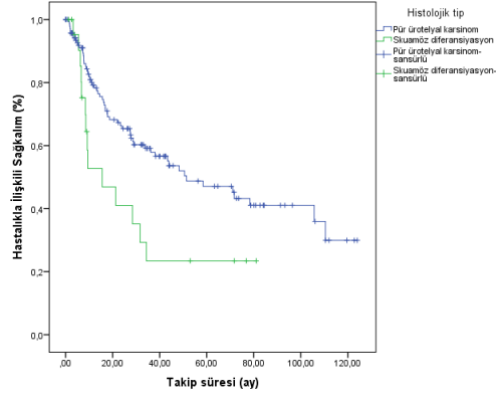
4.6. Pür Ürotelyal Karsinom ile Skuamöz Diferansiyasyon Grubunun Genel Sağkalım, Hastalıkla İlişkili Sağkalım, Nüksüz Sağkalım Analizleri ve Sağkalıma Etki Eden Faktörler

Skuamöz diferansiyasyon vakalarının medyan takip süresi 9,2 aydı (ortalama 25,5) ve bu süre boyunca 18 hasta (%75) mesane kanserinden öldü. Pür Ürotelyal Karsinom olgularının medyan takip süresi 29,0 ay (ortalama 49,7) ve takip süresince 145 hastanın 90'ı (%62,1) öldü. Pür ürotelyal karsinom ile skuamöz diferansiyasyon arasında yaşam süreleri bakımından anlamlı farklılık bulundu ($p=0,040$) (Şekil 18).



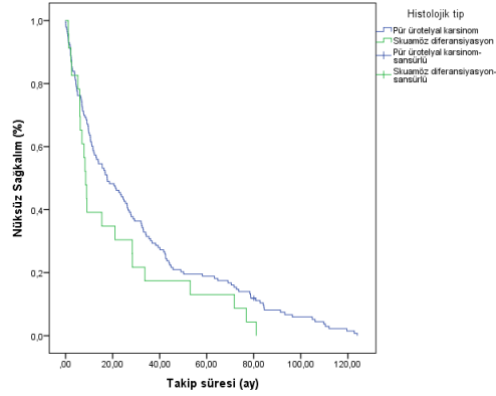
Şekil 18. Pür ürotelyal karsinom ile skuamöz diferansiyasyon olgularının genel sağkalım eğrisi.

İki ve 4 yıllık hastalıkla ilişkili sağkalım oranları, pür ürotelyal karsinom olgularında ve skuamöz diferansiyasyon olgularında sırasıyla; %65,4 ve %53,6; %41 ve %23,4 olarak hesaplandı ve bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p=0,016$) (Şekil 19).



Şekil 19.Pür ürotelyal karsinom ile skuamöz diferansiyasyon olgularının hastalıkla ilişkili sağkalım eğrisi.

Yine bu iki grup arasında, aynı sırayla 2 ve 4 yıllık nüksüz sağkalım oranları; %44,1 ve %21; %30,4 ve %17,4 olarak izlenmiştir ve ve 2 grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,090$) (**Şekil 20**).

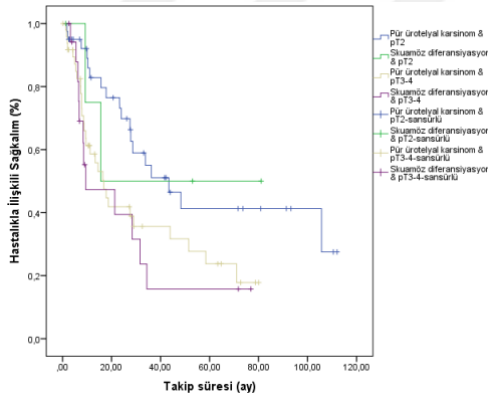


Şekil 20.Pür ürotelyal karsinom ile skuamöz diferansiyasyon olgularının nüksüz sağkalım eğrisi.

Skumöz diferansiyasyon olguları, hastalık evrelerine göre karşılaştırıldığında; pT2 evresindeki olgularda 2 ve 4 yıllık hastalıkla ilişkili sağkalım oranları; %50 ve %50 iken, pT3-4 evresindeki olgularda; %39,4 ve %15,8 olarak bulundu.

Pür ürotelyal karsinom olguları, hastalık evrelerine göre karşılaştırıldığında; pT2 evresindeki olgularda 2 ve 4 yıllık hastalıkla ilişkili sağkalım oranları; %69,8 ve %46,4 iken, pT3-4 evresindeki olgularda; %41,9 ve %31,7 olarak izlendi.

pT2 ve T3-T4 evresinde, bu iki grup arasında hastalıkla ilişkili sağkalım oranları açısından anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla, $p=0,797$ ve $p=0,595$) (**Şekil 21**).



Şekil 21. Pür ürotelyal karsinom ile skumöz diferansiyasyon olgularının, pT2 ve pT3-4 evrelerinde hastalıkla ilişkili sağkalım eğrisi.

Pür ürotelyal karsinom ile skumöz diferansiyasyon grubunun sağkalım analizleri **Tablo 12**'da verilmiştir.

Tablo 12. Pür Ürotelyal Karsinom ile Skuamöz Diferansiyasyon Grubunun Sağkalım Analizleri

Değişken	Pür ürotelyal karsinom (n=145)	Skuamöz diferansiyasyon (n=24)	p değeri
<u>Genel Sağkalım (%)</u>			
2 yıllık	%56,4	%34,1	0,040*
4 yıllık	%38,7	%19,5	
<u>Hastalıkla ilişkili sağkalım (%)</u>			
2 yıllık	%65,4	%41,0	0,016*
4 yıllık	%53,6	%23,4	
<u>Nüksüz Sağkalım (%)</u>			
2 yıllık	%44,1	%30,4	0,090
4 yıllık	%21	%17,4	
<u>Hastalıkla ilişkili sağkalım (%)</u>			
<u>pT2 evresinde</u>			
2 yıllık	%69,8	%50	0,797
4 yıllık	%46,4	%50	
<u>pT3-4 evresinde</u>			
2 yıllık	%41,9	%39,4	0,595
4 yıllık	%31,7	%15,8	

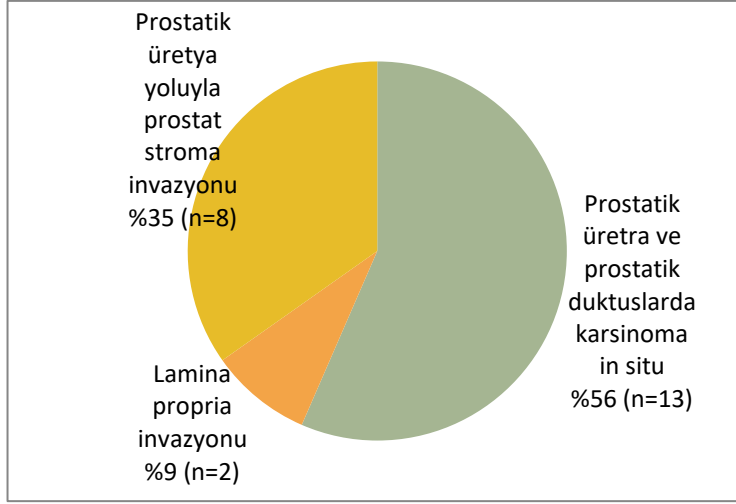
Çok değişkenli Cox regresyon analizinde; patolojik evre (pT0-T1'e karşı T3-4 hastalığı) ve LN tutulum durumu (LN metastatik olanlara karşı LN metastazı olmayanlar) hastalıkla ilişkili sağkalım açısından bağımsız prognostik belirteç olarak saptandı. Cinsiyet, yaş (65 altı ve 65 üstü) ve skuamöz diferansiyasyon varlığının ise hastalıkla ilişkili sağkalıma etkisi olmadığı izlendi (**Tablo13**).

Tablo 13. Skuamöz Diferansiyasyon ve Pür Ürotelyal Karsinom Grubunda Hastalıkla İlişkili Sağkalım İçin Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları

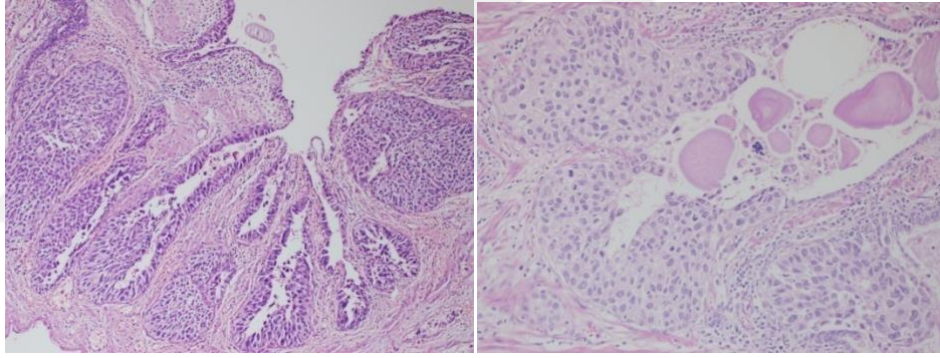
Değişken	P	HR	95,0% CI for HR	
			Lower	Upper
Cinsiyet (kadınlara karşı erkekler)	0,373	1,921	0,457	8,073
Yaş (<65'e karşı ≥65)	0,555	0,835	0,458	1,521
pT0-1'e karşı pT2	0,068	2,296	0,940	5,612
pT0-1'e karşı pT3-4	0,016*	3,273	1,246	8,598
LN	0,355	1,381	0,697	2,737
Skuamöz diferansiyasyonvarlığına karşı pür ürotelyal karsinom	0,302	1,436	0,722	2,856
LVİ	0,418	1,309	0,682	2,513
PNİ	0,421	0,759	0,389	1,484

4.7. Transmural Prostat Tutulumu ve Prostatik Üretra Tutulumu Olan Olgularının Demografik ve Histopatolojik Veriler Açısından Karşılaştırılması

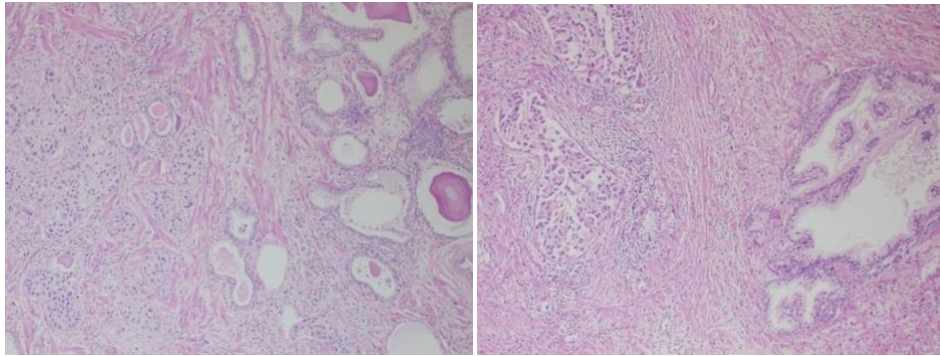
Mevcut kohortumuzun erkek popülasyonunda (n=185), transmural prostat tutulumu ve prostatik üretra tutulumu değerlendirildi. Toplam 27 hastada transmural prostat tutulumu izlendi. Hepsi pT4 (n=27, %100) evresindeydi. Toplam 23 hastada, prostatik üretra tutulum seviyelerini; prostatik üretra ve prostatik duktuslarda karsinoma in situ, lamina propria invazyonu ve prostatik stromal invazyon olarak ele aldık ve sırasıyla genel hasta kohortunun; %7, %1 ve %4,3'ünde tespit ettik (**Şekil 22, Şekil 23, Şekil 24**). Patolojik evreler pTa (n=3; %13), pT1 (n=4; %17), pT2 (n=3; %13), pT3 (n=5; %22) ve pT4 (n=8; %35) idi.



Şekil 22: Olguların prostatik üretra tutulumu seviyelerinin grafiği.



Şekil 23: Transüretral prostat tutulumu, **1. Resim:** Karsinoma in situ, **2. Resim:** Prostatik duktuslar boyunca yayılım



Şekil 24: **1. Resim ve 2. Resim:** Transmural prostat tutulumu

Transmural prostat ve prostatik üretra tutulumu olan hastaların histopatolojik parametrelerle ilişkisine baktığımızda; transmural prostat tutulumu olan grupta, lenf nodu tutulumu, LVI, PNI, lokal nüks varlığı daha yüksek olarak izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p değerleri; $p=0,003$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,03$).

Prostatik üretra tutulumu ile karsinoma in situ varlığı ve PNI oranlarının yüksekliği ile istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p değerleri; $p= 0,035$ ve $p=0,009$).

Transmural prostat tutulumu olan olguların demografik ve histopatolojik verilerle ilişkisi **Tablo 14'**de veilmiştir.

Prostatik üretra tutulumu olan olguların demografik ve histopatolojik verilerle ilişkisi **Tablo 15'**de veilmiştir.

Tablo 14. Transmural Prostat Tutulumu Olan Olguların Demografik ve Histopatolojik Verilerle İlişkisi

Değişken	Transmural prostat tutulumu (n=27)	P değeri
Yaş <65 ≥65	19 (%70,4) 8 (%29,6)	0,362
<u>Histolojik Derece</u> Düşük derece Yüksek derece	0 (%0) 27 (%100)	0,001*
<u>Patolojik Evre</u> <u>Grupları(pT)</u> pT0-T1 pT2 pT3-pT4	0 (%0) 0 (%0) 27 (%100)	0,001*
LVI (+)	19 (%70,4)	0,001*
PNİ (+)	14 (%51,9)	0,001*
Karsinoma in situ	13 (%48,1)	0,067
Lenf nodu tutulumu (+)	11 (%57,9)	0,003*
Lokal nüks	6 (%22,2)	0,030*
Sistemik nüks	14(%51,9)	0,179
Ölüm	22 (%81,5)	0,098

*0,05 düzeyinde anlamlı; Ki-kare testi.

Tablo 15. Prostatik Üretra Tutulumu Olan Olgularının Demografik ve Histopatolojik Verilerle İlişkisi

Değişken	Prostatik üretra tutulumu (n=23)	P değeri
Yaş <65 ≥65	13 (%56,5) 10 (%43,5)	0,528
<u>Histolojik Derece</u> Düşük derece Yüksek derece	0 (%0) 23 (%100)	0,001*
<u>Patolojik Evre</u> <u>Grupları(pT)</u> pT0-T1 pT2 pT3-pT4	2 (%4) 10 (%18) 43 (%78)	0,001*
LVİ (+)	12 (%52,2)	0,121
PNİ (+)	12 (%52,2)	0,035*
Karsinoma in situ	12 (%52,2)	0,009*
Lenf nodu metastazı	5 (%31,3)	0,816
Lokal nüks	0 (%0)	0,081
Sistemik nüks	11 (%47,8)	0,421
Ölüm	15 (%65,2)	0,830

*0,05 düzeyinde anlamlı; Ki-kare testi.

Transmural ve prostatik üretra tutulumu olan hastaların sağkalım analizlerine baktığımızda; transmural prostat tutulumu olan hastaların pT3-4 evresindeki 2 ve 4 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %29,2; %19,4 idi.

Prostatik üretra tutulumu olan hastaların ise, pT3-4 evresindeki 2 ve 4 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla; %23; %15,4 idi.

pT3-4 evrelerinde, prostatik üretra tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında yaşam süreleri bakımından anlamlı farklılık bulunmadı (P=0,339).

Hasta sayısı, aynı evrelerde transmural prostat ve prostatik üretra tutulumu arasında sağkalım karşılaştırması yapacak kadar yeterli değildi.

Transmural ve prostatik üretra tutulumu olan hastaların genel sağkalım analizleri **Tablo 16**'te verilmiştir.

Tablo 16.Transmural ve prostatik üretra tutulumu Olan Hastaların Sağkalım Analizleri

Değişken	Transmural prostat tutulumu (n=27)	Prostatik üretra tutulumu (n=23)	P değeri
<u>Genel sağkalım (%)</u>			
<u>pT3-4 evresinde</u>			Hesa planamadı
<u>2 yıllık</u>	% 29,2	% 23,1	
<u>4 yıllık</u>	% 19,4	% 15,4	

7. TARTIŞMA

Mesane kanserleri, farklı morfoloji ve klinik seyir gösteren heterojen bir tümör grubudur. DSÖ 2016 üriner sistem tümörleri sınıflamasında mesane tümörleri; ürotelyal ve ürotelyal dışı tümörler olarak sınıflandırılmıştır (3). Mesanenin primer tümörlerinin %90'ını ürotelyal karsinomlar oluşturur. Bunların %75'i pür ürotelyal karsinomdan meydana gelirken, %25'ini diğer histolojik varyantlar oluşturur (3,7,8).

Ürotelyal karsinomlar en sık 65-70 yaş aralığında görülmektedir (3,99,100,101). Çalışmamızda ele aldığımız, 200 mesane karsinomu olgusunda ortalama yaş $62,15 \pm 8,65$ olarak izlenirken; Xylinas ve ark.'nın çalışmasında olguların yaş ortalaması 67, Moschini ve ark. nın çalışmasında 68 olarak saptanmıştır (28,99,100).

Olguların cinsiyet dağılımı yönünden literatür incelendiğinde, ürotelyal tümörlerin erkeklerde daha sık görüldüğü dikkati çekti (25, 27,101). Büyük ve ark. nın 223 olgudan oluşan çalışmasında, olguların 204 (%91,5)'ü erkek, 19 (%8,5)'ü kadın iken (25); bizim çalışmamızda, olgularımızın 185'i (% 92,5) erkek, 15'i (%7,5) kadın idi.

Ürotelyal karsinomlar, farklı diferansiyasyon (histolojik varyant) gösterme eğilimde olan oldukça heterojen tümörlerdir. Histolojik varyantlar, değişken oranlarda ürotelyal karsinomla birlikte veya pür formlarda görülebilirler (8,101). Ürotelyal karsinom ile bulduklarında; skuamöz, glandüler, mikropapiller, sarkomatoid, küçük hücreli, şeffaf hücreli ve lenfoepitelyoma benzeri gibi morfolojilerde görünen 'farklı histolojik diferansiyasyon' kapasitesi gösterirler (3). Farklı çalışmalarda, ürotelyal karsinom ile birlikte görünen bu farklı diferansiyasyonlar; mikst diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom, histolojik varyant (HV), mikst histolojik özellik gösteren ürotelyal karsinom veya mikst varyant olarak isimlendirilmiştir (7,27,28). Bu farklı diferansiyasyon formları, ürotelyal karsinom ile birlikte değilse, yani pür formdaysa (SHK, adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom gibi); ürotelyal dışı varyantlar olarak kullanılmıştır (102).

Histolojik varyantların patolojik özelliklerini ve sağkalım açısından pür ürotelyal karsinoma göre farklılıklarını değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Literatürde, histolojik varyantlar tek bir grup altında birlikte ya da tek tek, ayrı antiteler olarak incelenirler.

Histolojik varyantların sağkalım sonuçları üzerindeki etkisini doğru şekilde, her biri için tek tek gösterebilmek için bu varyantların ayrı ayrı ele alınması gerekmektedir. Ancak, skuamöz diferansiyasyon dışındaki varyantların çok nadir görülmeleri nedeniyle bu çoğu zaman mümkün olmamaktadır.

Çalışmamızda; ürotelyal karsinom ile birlikte görülen varyantları, skuamöz diferansiyasyon dışındaki varyantların azlığı nedeniyle, değerlendirme yaparken 'histolojik varyant' grubu olarak tek başlık altında inceledik. Ayrıca, skuamöz diferansiyasyon gösteren vakaları, pür ürotelyal karsinom grubu ile patolojik özellikler ve sağkalım oranları açısından karşılaştırdık.

Varyantları tanımak; tanımlama kriterlerinin eksiklikleri ve zaman zaman benign süreçlerle ayırmda görülen zorluklar nedeniyle zorlayıcı olabilmektedir. Ayrıca, histolojik varyantların sıklığı, geçmişten günümüze tanımlamaları netleştikçe ve bu konudaki farkındalık arttıkça artmaktadır. Bu nedenle, farklı çalışmalarda, TUR ve RS spesmenlerindeki tespit edilme sıklıkları oldukça değişkenlik göstermektedir.

Literatürde, histolojik varyantların sıklığı %10 ile %40-53 arasında değişmektedir (9). Shah ve ark. nın sevk hastanesi (referans hastanesi) ve devlet hastanesinin (dış merkez) histolojik varyant tanı uyumunu değerlendirdikleri çalışmalarında, 589 vakalık kohortta TUR materyalinde, devlet hastanesi patoloğları, histolojik varyant oranını %19,5, referans merkezi patoloğları %27 olarak belirlemiştir. Ayrıca, en sık varyant skuamöz diferansiyasyon (%32) olmak üzere sırasıyla küçük hücreli (%16), glandüler (%13), mikropapiller (%12), nested (%8), sarkomatoid(%6), lenfoepitelyoma benzeri (%3) ve plazmositoid (%1) varyant olarak tespit edilmiştir .Bu çalışmadan, varyantlarla ilgili farkındalık oranı arttıkça tespit edilme oranlarının da arttığı sonucu çıkarılabilir (103).

Monn ve ark. 624 vakalılık hasta gruplarında RS materyalinde, histolojik varyant oranını %26 olarak saptamış ve en sık varyantı ise skuamöz diferansiyasyon (%10,9) olarak belirlemiştir (22). Soeve ve ark. RS materyalinde, histolojik varyant oranı %25 olarak tespit edilmiş ve en sık varyant %16,5 oranıyla skuamöz diferansiyasyon olarak ifade edilmiştir (23).

Xylinas ve ark. nın geniş serisinde, yine rezeksiyon materyalinde, %24,6 (n=488) oranında histolojik varyant belirlenmiş ve en sık varyant %46,5 ile skuamöz diferansiyasyon, ikinci sıklıkla glandüler diferansiyasyon (%15,3) tespit edilmiştir (100).

Farklı çalışmalarda, RS materyelinde, Moschini ve ark. nın 1067, Büyük ve ark. nın 233 ve Ku ve ark.nın 365 vakalılık çalışmalarında, histolojik varyantların oranlarını sırasıyla; %31,7, %32,3 ve %12,8 olarak belirlemiş ve her 3 çalışmada da en sık varyant skuamöz diferansiyasyon olarak tespit edilmiştir (25,27,28). Minato ve ark. nın 101 vakalılık grubunda %19,8, Liu ve ark.'nın 353 vaka sayılı grubunda ise %19,3 olarak tespit edilmiştir (104,105).Literatürde, bu konudaki farkındalık düzeyine ve bölgesel farklılıklara bağlı olarak varyantların oldukça geniş bir spektrumda ortaya çıktığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak; histolojik varyant oranını %27,5, en sık varyantı ise %12 oranıyla skuamöz diferansiyasyon olarak tespit ettik.

DSÖ 2016 üriner sistem tümörlerinin sınıflamasında; glandüler diferansiyasyon, skuamöz diferansiyasyondan sonra %18 oranıyla en sık görülen 2. varyant olarak tanımlanmaktadır (3). Xylinas ve ark. nın çalışmasında da en sık 2. varyant glandüler diferansiyasyon tespit edilmiştir (100). Ancak, bizim çalışmamızda glandüler diferansiyasyon oldukça nadir olarak(55 HV'nin sadece 2'si) izlendi. Tanımlamada titiz davranmamız, yüksek dereceli ürotelyal karsinomlarda gland benzeri yapıları glandüler diferansiyasyon olarak kabul etmememiz de etkili olabilir. En sık 2. varyant %5,5 oranıyla nested varyant idi. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada; en sık 2.varyant %8,3, %4,5 ve %2,5 oranlarıyla mikropapiller varyant olarak tespit edilmiştir (22,28,106).Bizim çalışmamızda mikropapiller varyant 3. sıklıkta izlendi ve %3,5 oranıyla literatürle uyumlu olarak izlendi. Birçok kanser tipi

gibi, çevresel karsinojenlere maruziyetin artışı gibi nedenlerle, mesane tümörlerinin histolojik tiplerinin sıklığı değişebilir ve bu da tümörlerin sıklığında bölgesel farklılıklar oluşmasına neden olabilir. Bu durum, farklı varyant türlerindeki farklı oranlarının, literatürdeki uyumsuzluğunu açıklayabilir.

Farklı çalışmalarda, sarkomatoid varyantın invaziv ürotelyal karsinomdaki sıklığı %0,2-4 arasında değişmektedir (22,106,107). Bizim çalışmamızda 55 HV'nin 5'ini (%2,5) sarkomatoid varyant oluşturmaktaydı ve bu oran literatürle uyumlu idi.

Literatürde, plazmositoid varyant oldukça nadir görülmektedir ve oldukça agresif bir varyanttır (108).Plazma hücrelerine benzeyen, tek tek hücrelerin infiltrasyonu şeklinde izlenir (65). Biz çalışmamızda, 55 vakadan 4'ünü (%2) plazmositoid varyant olarak değerlendirdik.

Küçük hücreli karsinom ile ürotelyal karsinom birlikte bulunduğu, hangi terminolojinin kullanılması gerektiği ile ilgili belirsizlik, DSÖ 2016 sınıflanmasında hala aynı şekilde sürmektedir. Küçük hücreli karsinom, %1'den az görülmekte ve pür formda veya en sık ürotelyal karsinom ile birlikte olmak üzere diğer farklı histolojili tümörlerle birlikte görülebilir (3). Moschini ve ark. nın çalışmasında, ürotelyal karsinom ile birlikte bulunan küçük hücreli komponent, küçük hücreli diferansiyasyon olarak belirtilmiş ve %1,8 oranında saptanmıştır (28). Wasco ve ark. tarafından yapılan çalışmada, mikst histoloji terminolojisi kullanılmış ve ürotelyal karsinom ile birlikte olan küçük hücreli varyant; %2.2 oranında izlenmiştir (7). Altmış dört küçük hücreli karsinom olgusunu değerlendirdikleri çalışmalarında, Cheng ve ark. pür formda veya başka herhangi histoloji ile beraber bulunan küçük hücreli morfolojideki tümörler için, küçük hücreli karsinom terminolojisini tercih ettiler. Bu çalışmada, küçük hücreli karsinomların çoğunun (%69), diğer histolojik tiplerle beraber bulunduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, küçük hücreli karsinom dışındaki bileşenlerin, tümörün sadece küçük bir yüzdeliğini oluşturduğunu ve diğer bileşenlerden bağımsız olarak küçük hücreli karsinomun daha kötü klinik seyir gösterdiği belirtilmiştir.Pür formdaki küçük hücreli karsinom ile mikst histolojide olanlar arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı bir fark izlemediler (p=0,40). Bu nedenle, diğer histolojik subtiplerle birlikte bulunan küçük hücreli karsinom

olguları için; nöroendokrin diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom ya da adenokarsinom gibi terminolojiler kullanmak yerine küçük hücreli karsinom terminolojisini kullanmayı önermektedirler (102). Klaile ve ark. tarafından yapılan çalışmada, küçük hücreli karsinomun akciğerdeki karşılığı gibi daha düşük sağkalımla ilişkili olduğu ve aynı tedavi rejimleri ile tedavi edildiği belirtildi. Bu nedenle, herhangi bir orandaki küçük hücreli morfolojinin küçük hücreli karsinom olarak tanı alması gerektiği belirtildi (109). Farklı çalışmalarda, tedavide ürotelyal karsinomdan farklı kemoterapötik ajanların kullanıldığı konusuna vurgu yapılmış ve küçük hücreli karsinom tanısının belirtilmesinin önemine üzerinde durulmuştur (82,110). Biz değerlendirdiğimiz 200 RS materyalinde, 2 pür formda ve 1 ürotelyal karsinom ile birlikte olmak üzere toplam 3 (%1,5) küçük hücreli karsinom olgusu tespit ettik. Ayrıca, ürotelyal karsinom ile birlikte bulunan küçük hücreli karsinom için, küçük hücreli varyant terminolojisini kullandık. Bu tümörün çalışmadaki görülme sıklığı, literatürle uyumluluk göstermektedir.

Histolojik varyant içeren mesane tümörlerinin, ileri tümör evresi gösteren ve yüksek lenf nodu metastaz oranları olan agresif tümörler olduklarını gösteren çalışmalar vardır (24,111,112,113). Monn ve ark. nın histolojik varyant olgularında histopatolojik bulguları ve sağkalım sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, histolojik varyantların ileri patolojik evre ile ilişkili olduğunu saptadılar. Pür ürotelyal karsinomların %28,6'sında, histolojik varyantların ise %67,9'unda pT3-4 evresinde (ekstravezikal hastalık) hastalık tespit ettiklerini belirttiler. Ayrıca, histolojik varyant alt tipleri olan plazmositoid ve mikropapiller varyantın, pür ürotelyal karsinom ile karşılaştırıldığında (%72 ve %64' e karşı %18,4) daha yüksek lenf nodu metastaz oranları gösterdiği belirlenmiştir ($p < 0,001$) (22).

Wasco ve ark. da çalışmalarında TUR materyalinde, histolojik varyant varlığının lokal ileri hastalık ve metastaz olasılığını arttırdığını belirttiler (7). Moschini ve ark.'nın, mikst histolojik varyant ve pür histolojik varyantları, pür ürotelyal karsinomlar ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, varyant gösteren grupların daha ileri ekstravezikal hastalık (%75,1 ve %62,1'e karşı %57,7; $p < 0,001$) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aynı çalışmanın genişletilmiş halinde, lenf nodu

metastaz oranları ve eşlik eden karsinoma in situ açısından da 2 grup arasında farklılık izlendiği belirtildi ($p<0,03$) (28,99).

Abufaraj ve ark.nın çalışmasında, histolojik varyant varlığını, ekstrevezikal hastalık ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olarak değerlendirdiler (26). Soave ve ark.'nın, RS materyalinde, histolojik varyantları pür ürotelyal karsinomla kıyasladıkları çalışmalarında, ekstrevezikal hastalık oranı; %59,7'ye %41,2 ($p=0,005$), Sefik ve ark.'nın çalışmasında; %56,5'e %34,9 ($p=0,035$) olarak tespit edilmiştir (23,24). Ayrıca Sefik ve ark. aynı iki grubu LN metastazı varlığı açısından kıyasladıklarında, 2 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlemediler ($p=0,160$) (24).

Böyük ve ark. ekstrevezikal hastalık oranını, pür ürotelyal karsinoma kıyasla histolojik varyant grubundaki hastalarda anlamlı olarak yüksek bulmuşken, bu iki grup açısından ortalama LN metastazı açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,82$) (25).

Yine Marks ve ark.da, LN metastazı varlığı ile bu iki grup arasında ilişki izlenmemiştir ($p=0,47$) (30). Ku ve ark. histolojik varyantların pür ürotelyal karsinoma göre daha ileri patolojik T evresi ($p=0,005$) ve daha yüksek tümör derecesi gösterdiğini belirtmiştir ($p<0,005$) (27).

Bizim çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak histolojik varyantlarda ekstrevezikal hastalık (pT3-4) görülme oranının yüksekliği, pür ürotelyal karsinoma göre istatistiksel olarak anlamlıydı (%78'e %34,4) ($p=0,001$). LN metastaz varlığı açısından bu iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,287$). Literatürdeki birçok çalışma gibi bizim çalışmamız da, RS'de histolojik varyant olgularının pür ürotelyal karsinom olgularına kıyasla daha ileri patolojik evrede bulunduğunu göstermiştir.

Literatürde, histolojik varyantlar ayrı antiteler olarak alıp, her birinin klinik seyre olan etkisini tek tek inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Örneğin; skuamöz diferansiyasyonun, ürotelyal karsinom için kanıtlanmış prognostik faktörler olan; ileri tümör evresi ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu çalışmalarda

gösterilmiştir. Bu faktörlerin, skuamöz diferansiyasyonun agresif klinik davranışının sebebi olabileceğini söyleyen yayınlar mevcuttur (114,115,116). Mikropapiller varyantın da klinik olarak agresif olduğunu, ileri tümör evresi ve yüksek LN metastaz oranları gösterdiği bildirilmektedir (117,118,119). Plazmositoid varyant, morfolojik olarak lobüler meme kanseri ve midenin taşlı yüzük hücreli kanserine benzeyen, kohezyon kaybı gösteren, tek tek dağılmış infiltratif hücrelerden meydana gelir. Tanı sırasında %90'ının ekstrevezikal yayılım gösterdiği ve oldukça yüksek oranda periton yayılımı eğiliminde olduğu bildirilmektedir (120,121,122). Birçok çalışmada, sarkomatoid varyant, lenfoepitelyoma benzeri varyant, nested varyant, küçük hücreli varyant ve glandüler diferansiyasyon gibi histolojik varyant subtiplerinin, ileri evre hastalıkla ilişkili oldukları ve tanı anında genelde ekstrevezikal hastalık gösterdikleri vurgulanmaktadır (65,123,124,125,126,127,128,129,130).

Hastalıkla ilişkili sağkalım ve nüksüz sağkalım, değerlendirmeyi amaçladığımız asıl sağkalım parametreleri idi. Birçok çalışma, histolojik varyantların daha kötü klinik seyir gösterdiğini belirtmiştir. Büyük ve ark. nın, pür ürotelyal karsinom ve histolojik varyantları karşılaştırdıkları çalışmalarında, sırasıyla 20 ay ve 16,5 ay olan medyan takip süresince pür ürotelyal karsinom hastalarının %25,8'inin, histolojik varyant hastalarının ise %51,4'nin öldüğü bildirildi ($p<0,0001$). Bu çalışma, pür ürotelyal karsinomlu hastaların, histolojik varyant hastalarından anlamlı derecede daha uzun yaşadıklarını göstermiştir ($p<0,001$). Yine bu çalışmada, pür ürotelyal karsinom ve histolojik varyant grupları için 1 ve 4 yıllık tahmin edilen hastalıkla ilişkili sağkalım oranlarını sırasıyla; %76 ve %67 ile %53 ve %43 olarak hesaplandı. Cox çok değişkenli regresyon analizi, histolojik varyant varlığının 1,7 kat daha kötü hastalıkla ilişkili sağkalım ile ilişkili olduğunu gösterdi ($p=0,029$) (25).

Abufaraj ve ark.'nın çalışmasında; histolojik varyantlarda, pür ürotelyal karsinoma göre daha düşük nüksüz sağkalım ve hastalıkla ilişkili sağkalım oranları izlenmiş ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,02$ ve $p=0,05$, sırasıyla); ancak genel sağkalım açısından istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p=0,10$). Ayrıca tek değişkenli Cox regresyon analizinde, hidronefroz, ileri klinik evre, LVI,

histolojik varyant varlığı, hastaliksız sağkalım ile anlamlı derecede ilişkili izlenmiştir (26).

Ku ve ark. tarafından, histolojik varyantlar; skuamöz diferansiyasyon ve skuamöz diferansiyasyon dışı varyantlar olarak gruplandırıp, pür ürotelyal karsinom ile karşılaştırıldı. Pür ürotelyal karsinom ile skuamöz diferansiyasyon dışındaki varyantların, sağkalım eğrilerinin analizi istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterdi (hastalıkla ilişkili sağkalım için $p=0,005$ ve genel sağkalım için $p=0,01$). Tek değişkenli analizde; yaş, patolojik T evresi, patolojik LN evresi, cerrahi sınır durumu, histolojik varyant varlığının hastalıkla ilişkili sağkalım ve genel sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciler olduğunu gösterdi. Çok değişkenli analizde ise; yaş, patolojik T evresi, patolojik LN evresi, cerrahi sınır durumu, histolojik varyant varlığının hastalıkla ilişkili sağkalım için bağımsız belirleyiciler olduğu belirtildi (27).

Kassouf ve ark.'nın, neoadjuvan KT almış ve metastatik LN içeren hastalardan oluşan çalışmasında, spesifik histolojik varyant alt tiplerinin, genel sağkalım ve nüksüz sağkalım için önemli bağımsız belirleyici olduğu belirtildi (131).

Bizim çalışmamızda, pür ürotelyal karsinom ve histolojik varyant hastalarının medyan takip süresi sırasıyla; 29,043 ve 15,179 aydı. Takip süresince pür ürotelyal karsinomlu hastaların %62,1'i, histolojik varyantlı hastaların %78,2'si öldü. Bu iki grup arasında yaşam süresi bakımından anlamlı farklılık izlenmiştir ($p=0,002$). Biz, histolojik varyantlı olguların daha kısa yaşadığını, hastalıkla ilişkili sağkalım oranlarının da yine bu grupta daha kısa olduğunu belirledik ($p=0,001$). Ancak, gruplar aynı evrelerde karşılaştırıldığında, sağkalımdaki bu fark ortadan kalktı. Biz çalışmamızda, yaşam süresi bakımından Ku ile Büyük ve ark. nın çalışmalarına benzer sonuçlar elde ettik (25,27).

Son zamanlarda, Soave ve ark. RS uygulanmış, pür ürotelyal karsinom ve histolojik varyant olarak gruplandıkları 188 vaka üzerinde preoperatif dolaşımdaki tümör hücrelerinin (CTC) sayısı, mesane kanseri histopatolojisi ve sağkalımı

arasındaki ilişkiyi bildirmiştir. Bu gruplar arasında, nüksüz sağkalım ve hastalıkla ilişkili sağkalım açısından anlamlı fark izlenmedi (p'lerin tümü anlamsız). Ayrıca histolojik varyantları; skuamöz diferansiyasyon ve skuamöz diferansiyasyon dışı varyantlar olarak grupladıklarında, skuamöz diferansiyasyon dışı varyantlı hastalarda, pür ürotelyal karsinom ve skuamöz diferansiyasyon hastalarına kıyasla daha düşük nüksüz sağkalım izlendi ($p < 0,014$). Skuamöz diferansiyasyon dışı varyantlı olguların, skuamöz diferansiyasyon hastalarına göre azalmış hastalıkla ilişkili sağkalım gösterdiği belirtildi ($p = 0,016$). Ayrıca Cox çok değişkenli regresyon analizinde, histolojik varyant varlığının, nüksüz sağkalım ve hastalıkla ilişkili sağkalım için bağımsız belirleyici olmadığı belirtildi (23).

Moschini ve ark.'nın 1067 vaka içeren, medyan takip süresi 6,5 yıl olan çalışmalarında, takip süresi boyunca 343 nüks, 365 kanserle ilişkili mortalite ve 451 ölüm olduğu belirtildi. Bu çalışmada, küçük hücreli varyant tek nüks belirleyicisi idi ve diğer histolojik varyantlar arasında (küçük hücreli varyant dışında), hastalık nüksü, kanserle ilişkili mortalite ve genel mortalite açısından fark bulunmadı. Aynı hasta grubunu kullandıkları bir başka çalışmada, histolojik varyantları; mikst varyant (MV-ürotelyal komponent içeren) ve pür varyant (sadece ürotelyal dışı komponentten oluşan; pür mikropapiller varyant, pür küçük hücreli varyant gibi) olarak tekrar gruplandılar. Bu çalışmada; pür varyant hastalarının, pür ürotelyal karsinom hastalarına göre daha düşük genel sağkalım gösterdiği belirtildi. Mikst varyant ve pür ürotelyal karsinom hastaları arasında sağkalım farkı bulunmadı. Böylece bu çalışmada, skuamöz diferansiyasyon dışındaki diğer varyantların, pür halde bulduklarında daha kötü genel sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (28,99).

Mikropapiller varyant ve plazmositoid varyant, sıklıkla kötü klinik seyirle ilişkili agresif varyantlardır (117,122,132). Monn ve ark.'nın, RS materyalinde histolojik varyant alt tiplerinin önemini araştırdıkları çalışmada; genel medyan sağkalım süresi, skuamöz diferansiyasyon için 68 ay, mikropapiller varyant için 24 ay ve plazmositoid varyant için 22 ay olarak saptanmıştır. Mikropapiller varyant ve plazmositoid varyantın genel sağkalım oranları, pür ürotelyal karsinomdan önemli ölçüde farklıydı ($p < 0,001$). Sarkomatoid varyant ve skuamöz diferansiyasyonun ise;

pür ürotelyal karsinomla benzer genel sağkalım gösterdiğini tespit ettiler ($p=0,273$, $p=0,213$, sırasıyla) Ancak bu durumun, sarkomatoid varyantın bu çalışmada (%2,4) olduğu gibi farklı çalışmalarda da çok nadir görüldüğü ve çalışmaların çok az vaka üzerinden yürütülmesine bağlı olabileceği vurgulandı (22,106).

Literatürde, histolojik varyant ve sağkalım arasındaki ilişkiyi ele alan bu kanıtlara rağmen, bazı çalışmalar histolojik varyantların, hastalıkla ilişkili sağkalım dezavantajını doğrulamamıştır. Martin ve ark.'nın çalışmasında, 5 yıllık nüksüz sağkalım oranları, pür ürotelyal karsinom ve histolojik varyant olguları için sırasıyla; %64 ve %62,5 olarak izlendi ve istatistiksel fark izlenmedi ($p>0,05$) (10).

Marks ve ark. LN tutulumu olan hasta gruplarında, pür ürotelyal karsinom ve histolojik varyant olguları arasında, hastalıkla ilişkili sağkalım ve nüksüz sağkalım açısından istatistiksel fark olmadığını belirttiler (30).

Cheng ve ark.'nın sistematik gözden geçirme analizinde, çalışmaya ürotelyal mesane kanseri olan 9533 vaka dahil oldu ve bu olguların 1823'ünde histolojik varyant saptandı. Toplanan sonuçlar, histolojik varyant varlığının daha düşük genel sağkalım ve hastalıkla ilişkili sağkalım ile korele olmadığını göstermiştir ($p=0,306$) (14).

Sefik ve ark. 178 RS içeren çalışmasında, pür ürotelyal karsinom ve histolojik varyant olguları arasında genel sağkalım ve hastalıkla ilişkili sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlemedi ($p=0,626$ ve $p=0,743$, sırasıyla) (24).

Wasco ve ark. 295 RS hastasının onkolojik sonuçlarını değerlendirdi ve histolojik varyant varlığının çok değişkenli ve tek değişkenli analizlerde, hastalıkla ilişkili sağkalım için belirleyici olmadığını bildirdi ($p=0,68$ ve $p=0,17$). Medyan takip süresi boyunca (2,4 yıl), 3 yıllık hastalıkla ilişkili sağkalım oranlarını; histolojik varyantlarda %69, pür ürotelyal karsinom olgularında %77 olarak saptadılar (7).

Black ve ark. da sağkalım açısından, sarkomatoid varyantın ile pür ürotelyal karsinom arasında fark olmadığını bildirdiler (106).

Xylinas ve ark. 2000-2008 yılları arasında, RS ile tedavi edilen, 1984 hastadan oluşan çok merkezli bir veritabanı kullanarak yaptıkları çalışmada, çok değişkenli analizlerle histolojik varyantların sağkalım sonuçları üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını belirttiler (100).

Histolojik varyantların, sağkalıma etkisi konusundaki çalışmaların sonuçları oldukça farklılık göstermektedir. Bu farklılığın en önemli nedeni; pür ürotelyal karsinom gibi oldukça homojen bir grupla farklı morfolojide ve davranış paterninde çok sayıda değişik tümör içeren (histolojik varyant) bir grubun karşılaştırılması olabilir. Nitekim, bazı çalışmalarda histolojik varyant grubu; skuamöz ve skuamöz dışı varyantlar olarak ele alınıp, pür ürotelyal karsinomla karşılaştırılmış ve bu çalışmalarda, skuamöz diferansiyasyon pür ürotelyal karsinomla benzer sağkalım sonuçları gösterirken, skuamöz dışı varyantların daha düşük sağkalım gösterdikleri belirtilmektedir (23,27). Ayrıca, yukarıda bahsedildiği gibi, histolojik varyantları tek grup altında ele alan çalışmalarda genellikle pür ürotelyal karsinomla benzer sağkalım sonuçları elde edilmiş ve farklı sağkalım sonuçları elde edilen çalışmalarda histolojik varyantlar genellikle spesifik subtipler şeklinde ele alınmıştır. Biz de çalışmamızda birçok çalışmada olduğu gibi, skuamöz diferansiyasyon dışındaki varyantların azlığı nedeniyle tüm varyantları tek grup altında toplayıp o şekilde karşılaştırdık.

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde, histolojik varyant varlığı 0,6 kat daha fazla hastalıkla ilişkili sağkalım gösterdi; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,127$). Bu konuda da literatürde çok farklı sonuçlar elde edilmektedir. Histolojik varyantların, tek başlıkta ele alındığı için meydana gelen heterojenite ve spesifik varyantların çok az sayıda bulunmaları nedeniyle, histolojik varyantların sağkalım için prognostik belirteç olup olmadığı ile ilgili farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Biz çalışmamızda, histolojik varyantları sağkalım için bağımsız prognostik belirteç olarak tespit etmemiş olan grupta yer aldık.

Farklı çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da; histolojik varyantlar, pür ürotelyal karsinoma göre daha ileri patolojik evreye sahiptirler (22). Bu nedenle çalışmaların çoğunda bu iki grubu sağkalım açısından karşılaştırırken,

aslında daha düşük evrede görülme oranı yüksek olan grupla (pür ürotelyal karsinom), daha ileri patolojik evrede (histolojik varyant) ortaya çıkan grubu karşılaştırmış oluyoruz. Bu yüzden iki grup arasında, yanıtıcı sağkalım farklılıkları bulmak mümkün olabilmektedir. Bu nedenle biz, analizlerimizi yaparken aynı patolojik evrelerdeki pür ürotelyal karsinom ve histolojik varyant gruplarının verilerini de ayrıca karşılaştırdık.

Bizim çalışmamızda; pür ürotelyal karsinom olgularının sağkalımları, hastalık evrelerine göre karşılaştırıldığında; pT2 hastalarında 2 ve 4 yıllık hastalıkla ilişkili sağkalım oranları, %69,8 ve %46,4 iken, pT3-4 hastalarında %41,9 ve %31,7 olarak bulundu. Histolojik varyant olgularının sağkalımları hastalık evrelerine göre karşılaştırıldığında ise; pT2 hastalarında 2 ve 4 yıl hastalıkla ilişkili sağkalım oranları, %63,5 ve %47,6 iken, pT3-4 hastalarında %30,8 ve %15,4 olarak bulundu. Pür ürotelyal karsinom ve histolojik varyant gruplarında, pT2 ve pT3-4 evresindeki hastaların hastalıkla ilişkili sağkalım oranları arasında anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p değerleri: p=0,950; p=0,285).

Böyük ve ark. nın çalışmasında; pür ürotelyal karsinom olgularının sağkalımları hastalık evrelerine göre karşılaştırıldığında; pT0-2 (organa sınırlı hastalık) olan hastalarda 1 ve 4 hastalıkla ilişkili sağkalım oranları; %92 ve %77 iken, pT3-4 ve/veya LN tutulumu olan (organa sınırlı olmayan hastalık) hastalarda; %78 ve %50 olarak bulundu. Histolojik varyant olgularında, 1 ve 4 yıllık hastalıkla ilişkili sağkalım, organ sınırlı hastalığı olan hastalarda %86 ve %64 olarak bulundu; organa sınırlı olmayan hastalığı olan grupta bu oranlar %60 ve %36 idi. Wilcoxon rütbe toplamı testi ile ikili karşılaştırmalarda; hastalıkla ilişkili sağkalım, ekstrevezikal hastalık grubunda, histolojik varyant olgularına kıyasla pür ürotelyal karsinom olgularında anlamlı olarak daha iyiydi (p=0,038). Bu arada, organa sınırlı hastalığı olan hastaların sağkalımları arasında pür ürotelyal karsinom veya histolojik varyant arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,161)(25).

Monn ve ark. nın, RS materyalinde, histolojik varyant alt tiplerinin önemini araştırdıkları çalışmada; mikropapiller varyant ve plazmositoid varyantın, pür ürotelyal karsinoma göre, yüksek ölüm riski taşıdıkları, hatta evreler sabitlendiğinde

bile bu varyantların 2 kat fazla ölüm riski ile ilişkili olduğunu bildirdi ($p<0,01$) (22). Linder ve ark.'nın, 52 nested varyant vakasını, patolojik evre eşleşmesi yapılan pür ürotelyal karsinom ile karşılaştırdılar ve nüks ve hastalıkla ilişkili ölüm açısından fark tespit etmediler (133). Bu sonuç, nested varyantın daha agresif olduğunu savunan diğer çalışmalarla çelişmektedir (18,134).

Biz çalışmamızda; histolojik varyantların bir grup halinde ele alındıklarında bile, daha ileri evrede ortaya çıktıklarını ve daha kötü hastalıkla ilişkili sağkalım gösterdiklerini ortaya koyduk. Ancak, gruplar aynı evrelerde karşılaştırıldığında, sağkalımdaki bu fark ortadan kalktı. Bu nedenle, histolojik varyantların daha kötü sağkalım göstermesinin, daha yüksek evrede ortaya çıkmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Sonuç olarak, histolojik varyantların sağkalım parametreleri üzerindeki etkisi tartışmalıdır ve istatistiksel karşılaştırmalar için bazı alt tiplerin nadir görülmesinin üstesinden gelmek için ileriye dönük çok kurumsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Histolojik varyantların diğer histopatolojik değişkenlerle ilişkisi çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Xylinas ve ark. HV'ların ileri tümör evresi, yüksek LN metastaz oranı, LVİ varlığı, pozitif yumuşak doku cerrahi sınır, yüksek nüks riski ve kanserle ilişkili mortalite (CSM) ile korele olduğunu bildirmiştir (100).

Moschini ve ark. RS uygulanmış 1067 hastada; charlson komorbidite skoru, evre, pozitif lenf nodu sayısı ve küçük hücreli varyantın, hastalık nüksü, genel mortalite, kanserle ilişkili ölüm ile ilişkisini değerlendirdiler. Farklı histolojik varyantlar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi arasında fark izlenmediği belirtildi ($p>0,2$) (28,99).

Çalışmamızdaki histolojik varyantların diğer histopatolojik değişkenlerle ilişkisine baktığımızda; histolojik varyantların; yüksek histolojik dereceli olmaları, yüksek LVİ ve prostatik üretra tutulumu göstermeleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,034,p=0,004,p=0,006$, sırasıyla). Histolojik varyantların bir subtipi olan skuamöz diferansiyasyonunda ise; yüksek histolojik derece ve PNI görülme oranı anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,024,p=0,003$,sırasıyla). Yaş, transmural prostat

tutulumu, karsinoma in situ varlığı, LN metastaz varlığı, ölüm oranları, lokal ve sistemik nüks açısından iki grup arasında istatistiksel fark gözlenmedi.

Skumöz diferansiyasyon, intersellüler köprüler, keratinizasyon gösteren ve ürotelyal karsinomların %20-40'ında görülen bir histolojik varyant subtipidir (7,11,135,136). Daha önce bahsedildiği gibi, birçok çalışmada skumöz diferansiyasyon en sık varyant olarak izlenmiştir (65,105,137). Büyük ve ark. nın çalışmasında; skumöz diferansiyasyonlu hastalardaki pT3-4 evre hastalık oranının anlamlı yüksek, pT0-2 oranının anlamlı düzeyde düşük olduğu belirtildi. Bu oranların, pür ürotelyal karsinomlu hastalardan istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği belirtildi ($p<0,001$) (25).

Sefik ve ark.'nın çalışmasında da en sık varyant skumöz diferansiyasyon (%73) olarak izlendi. Pür ürotelyal karsinom olguları ile karşılaştırıldığında skumöz diferansiyasyonda, tümör derecesi ve patolojik T evresi anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0,020$ ve $p=0,040$, sırasıyla). Sağkalım verileri incelendiğinde, skumöz diferansiyasyonlu hastalarda pür ürotelyal karsinomlu hastalara kıyasla; daha düşük genel ve hastalıkla ilişkili sağkalım oranları izlenmesine rağmen, 2 grup arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,626$ ve $p=0,743$, sırasıyla) (24).

Mitra ve ark. skumöz diferansiyasyon/glandüler diferansiyasyon grubu ile pür ürotelyal karsinomu karşılaştırdıkları çalışmalarında, iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark olmadığını belirtip, skumöz diferansiyasyon/glandüler diferansiyasyon grubunun agresif klinik seyrini, tanı anında daha ileri evrede olmalarına bağladılar (116).

Ku ve ark.'nın çalışmasında, pür ürotelyal karsinom ve skumöz diferansiyasyon arasında, hastalıkla ilişkili sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı farklılık olmadığı belirtildi (27).

Kim ve ark.da, skumöz diferansiyasyon/glandüler diferansiyasyon ile pür ürotelyal karsinomun benzer sağkalım sonucu gösterdikleri belirtildi (138).

Monn ve ark. skuamöz diferansiyasyon ve pür ürotelyal karsinom hastalarında benzer sağkalım oranları izlediklerini belirttiler (22). Cheng ve ark.'nın yaptığı sistematik gözden geçirme analizinde, 786 skuamöz diferansiyasyon (5070 kontrol vakası) ve 452 skuamöz diferansiyasyon dışı varyant (3440 kontrol vakası) ile yapılan 5 çalışmanın analizinde; skuamöz diferansiyasyon varlığının sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir ($p=0,306$) (14).

Benzer sonuçlar, 67 histolojik varyant olgusu ile pür ürotelyal karsinomlu 1,867 olguyu karşılaştıran Ehdäie ve ark. tarafından da bulunmuştur (12). Gruplar arasında hastalıkla ilişkili sağkalım açısından sağkalım analizinde bir fark bulunmadı ($p=0,17$) ve aynı zamanda skuamöz diferansiyasyonun, çok değişkenli bir modelde hastalıkla ilişkili sağkalım için belirleyici olmadığını gösterdi (19).

Skuamöz diferansiyasyon ile pür ürotelyal karsinomun benzer sağkalım gösterdiğini söyleyen çalışmaların aksine; Antunes ve ark. RS ile tedavi edilen mesane kanserli hastalarda skuamöz diferansiyasyonun, hastalıkla ilişkili sağkalım için bağımsız bir prognostik belirleyici olduğu sonucuna varmıştır (13).

Çalışmamızda, toplam 24 (%43,7) skuamöz diferansiyasyon olgusu mevcuttu ve literatürle uyumlu olarak en sık varyant olarak izlendi. Genel olarak, skuamöz diferansiyasyon olguların onkolojik sonuçları çelişkilidir. Farklı çalışmalarda, skuamöz diferansiyasyonun, ileri tümör evresi ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (12,105,112,116). Bizim çalışmamızda ise; skuamöz diferansiyasyon olgularında, pT3-4 evre hastalık oranının anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0,001$). LN pozitifliği oranları bakımından, pür ürotelyal karsinom ve skuamöz diferansiyasyon arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,180$). Bulgularımızdan, skuamöz diferansiyasyonun ileri patolojik evrede tanı alması literatürle uyumlu olarak izlenmiştir.

Yine Büyük ve ark. nın çalışmasında, 223 hastanın 48'i skuamöz diferansiyasyon göstermekteydi. 29,2 aylık medyan takip süresi sonrasında 23 (%47,9) hasta mesane kanserinden öldü. Bu fark, pür ürotelyal karsinom ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,007$). 1 ve 4 yıllık hastalıkla

ilişkili sağkalım, pür ürotelyal karsinom ve skuamöz diferansiyasyonlu hastalarda sırasıyla; %76 ve %67; %58 ve %47 olarak hesaplandı skuamöz diferansiyasyonun pür ürotelyal karsinoma göre daha kötü hastalıkla ilişkili sağkalım göstermesinin, istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtildi ($p < 0,001$). Çok değişkenli Cox regresyon analizinde, evrenin (pT0-2 ve pT3-4'e karşı LN (+) hastalık) hastalıkla ilişkili sağkalım ile ilişkili olduğu; cinsiyet, yaş (yetişkin ve yaşlılar), skuamöz diferansiyasyon ve LN durumun, sağkalım ile ilişkili olarak izlenmediği belirtildi. Skuamöz diferansiyasyon olgularının sağkalımları hastalık evrelerine göre karşılaştırıldığında, pT0-2 evresinde 1 ve 4 yıllık hastalıkla ilişkili sağkalım oranları %100 ve %67 iken pT3-4 evresinde %68 ve %42 olarak belirtildi. Kaplan-Meier testi ile pür ürotelyal karsinom ve skuamöz diferansiyasyon gruplarında pT0-2 ve pT3-4 evresindeki hastaların, hastalıkla ilişkili sağkalım oranları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p = 0,53$, ikisi için de aynı) (25).

Mitra ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; yaş, cinsiyet, patolojik evre gibi demografik faktörler eşleştikten sonra 2 grup arasında sağkalım sonuçları açısından bir fark görülmedi (116).

Bizim çalışmamızda, iki grup arasındaki 2 ve 4 yıllık hastalıkla ilişkili sağkalım oranları farklıydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p = 0,016$). Fakat iki grupta evreyi sabitleyerek tekrar değerlendirme yapıldığında, bu iki grup arasında hastalıkla ilişkili sağkalım oranları açısından anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p = 0,797$ ve $p = 0,595$).

Çalışmamızda, skuamöz diferansiyasyon olgularının sağkalım oranlarını, pür ürotelyal karsinom olgularına göre anlamlı derecede düşük bulduk. Bununla birlikte, çok değişkenli modelde, skuamöz diferansiyasyon, sağkalımı etkileyen bir değişken olarak bulunmadı. Bu nedenle, bizim fikrimize göre, skuamöz diferansiyasyonun, histolojik varyant grubu içinde daha hafif form olarak kabul edilmesi ve bu subtipi gösteren hastalar için klinik karar verme süreci pür ürotelyal karsinomlu hastalardan farklı olmamalıdır.

Tümör evresi, tümör derecesi ve LN durumu önemli prognostik faktörlerdir (3). Literatürdeki sağkalımı etkileyen diğer histopatolojik değişkenlere baktığımızda; Wasco ve ark. patolojik evre ve LN tutulumunun, hastalıkla ilişkili sağkalım için bağımsız belirleyici olduğunu belirttiler ($p < 0,0001$ ve $p = 0,0546$)(7).

Moschini ve ark. tarafından yapılan çalışmada, sağkalımın diğer belirleyicilerinin; yaş, ameliyat yılı, charlson komorbidite indeksi, patolojik evre, cerrahi sınır durumu, çıkarılan LN sayısı ve metastatik LN sayısı olduğu ifade edildi ($p < 0,05$) (28).

Marks ve ark. çok değişkenli Cox regresyon analizinde; yaş, patolojik T evresi, yumuşak doku cerrahi sınır durumu ve LN tutulumunu, genel sağkalım açısından bağımsız belirleyici faktörler olarak değerlendirdiler. Bununla beraber histolojik varyant varlığını; hastalıkla ilişkili sağkalım, nüksüz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili değerlendirmediler (30).

Ku ve ark. nin çalışmasında, tek değişkenli analizlerde; yaş, pT evresi, pN evresi, cerrahi sınır durumu ve histolojik varyant varlığı, hastalıkla ilişkili sağkalım ve genel sağkalım için istatistiksel olarak anlamlı belirleyiciler olarak tespit edildi. Çok değişkenli analizde; yaş, pT evresi, pN evresi, cerrahi sınır durumu ve histolojik varyant varlığı, hastalıkla ilişkili sağkalım için bağımsız prognostik belirteç olarak izlenmiştir. Yaş, pT evresi, pN evresi ve histolojik varyant varlığı genel sağkalım için bağımsız belirleyiciler olarak belirlendi (27).

Çalışmamızda, çok değişkenli Cox regresyon analizinde hastalıkla ilişkili sağkalımı etkileyen histopatolojik değişkenlere baktığımızda; patolojik T evresi (pT0-T1'e karşı T3-4 hastalığı) ve LN pozitiflik durumunun (LN negatif olanlara karşı LN pozitif olanlar) daha kötü hastalıkla ilişkili sağkalım ile ilişkili olduğu, cinsiyet, yaş (65 altı ve 65 üstü), histolojik varyant ve skuamöz diferansiyasyon varlığının ise; hastalıkla ilişkili sağkalım için bağımsız bir belirleyici olmadığı sonucuna varılmıştır. Genel olarak, literatürde sağkalıma etkili bağımsız prognostik faktörler; patolojik T evresi ve LN tutulumu olarak belirtilmektedir ve bizim çalışmamız bu anlamda literatürle benzerlik göstermektedir.

Amerikan Kanser Komitesi Birliği (AJCC) TNM sınıflaması 7. baskı (2010)'sında ilk kez mesane kanserinin prostat tutulumu; transmural yayılım ve transüretal yayılım olarak ikiye ayrılıp, transüretal prostatik stromal yayılım pT4a evresi kategorisinden çıkarılmıştır. Tanımlanan kriterlere göre; prostat bezinin tutulumu birkaç farklı şekilde ortaya çıkabilir (139). Mesane tümörleri (flat in situ karsinom, papiller veya invaziv karsinom); prostatik üretra mukozası ve prostat bezleri boyunca yayılabilir ve sonrasında prostatik stromaya invaze olur (transüretal mukozal yol-üretal prostat tutulumu) veya mesane duvarı ve prostat tabanından doğrudan prostat bezine yayılır ya da tümör ekstrevezikal yağ dokuya çıkıp oradan tekrar prostat bezine girebilir. Son iki yol, transmural yayılım olarak kabul edilir (97,140). Bununla birlikte, mesanede ve prostatik üretrada aynı anda meydana gelen ürotelyal karsinomun evrelendirilme yöntemi konusunda eksiklikler mevcuttur.

Transmural prostat yayılımı, pT4a olarak değerlendirilirken, transmural prostat yayılımı olmadan transüretal yolla prostatik stroma invazyonu yapan mesane kanseri, pT2 olarak sınıflandırılır ve eşlik eden mesane kanserine ise; mesane kanseri evrelendirilmesine göre ayrı bir evre kategorisi verilir. Bu noktada, farklı seviyelerdeki transüretal yayılımın prognoza etkisi konusunda bilgi eksiklikleri mevcuttur. Son zamanlarda, birkaç çalışma bu farklı seviye tutulumlarının prognoza etkisini değerlendirmeye çalışmıştır.

Moschini ve ark. bir çalışmada, prostatik üretal tutulum seviyelerini; prostatik üretal karsinoma in situ, duktuslar yoluyla karsinoma in situ, lamina propria invazyonu ve prostatik stromal invazyon olarak 4 kategoriye ayırdılar. Bu çalışmada; prostatik üretal karsinoma in situ %8,6, duktuslar yoluyla karsinoma in situ %3,7, lamina propria invazyonu %4 ve prostatik stromal invazyon %14,5 oranında tespit edildi. Farklı prostatik üretal tutulum seviyelerinin farklı sağkalım gösterdiğini belirttiler ($p < 0,001$). Bununla birlikte, prostatik stromal tutulumun en kötü prognoza sahip olduğu belirtildi. Ayrıca tüm prostatik üretra tutulum seviyelerinde artmış LN metastaz riski izlenmiş olup; multifokal mesane kanseri, LVİ, eşlik eden karsinoma in situnun ortaya çıkma olasılığının bu kategoride daha yüksek olduğu tespit edildi (98).

Koedler ve ark. da, prostatik üretra tutulum derinliğinin sağkalımla anlamlı derecede ilişkili olduğunu belirtti (141). Biz çalışmamızda; prostatik üretra tutulum seviyelerini; prostatik üretra ve prostatik duktuslarda karsinoma in situ, lamina propria invazyonu ve prostatik stromal invazyon olarak ele aldık ve sırasıyla genel hasta kohortunun; %7, %1 ve %4,3'ünde tespit ettik. Transmural prostat tutulumu ise, genel kohortun %14'ünde izlendi. Prostatik üretra tutulum ile eşlik eden karsinoma in situ ve PNI varlığı arasında ve transmural prostat tutulumu ile LN tutulumu, PNI, LVI ve lokal nüks varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlemlendi.

İki grubun aynı evredeki hasta sayılarının yetersizliği nedeniyle bu iki grup ve farklı prostatik üretra tutulumu seviyeleri arasında amaçladığımız sağkalım analizlerini gerçekleştiremedik. Ancak, farklı prostatik üretra tutulum seviyelerinin, farklı sağkalım oranları gösterdiğini belirten çalışmalar nedeniyle, biz çalışmamızda özellikle prostat tutulumu değerlendirirken bu noktalara dikkat edilmesi gerekliliğini vurgulamak istedik.

DSÖ 2016 Üriner Sistem Tümörlerinin sınıflamasında, histolojik varyantların tanımları daha da netleşmiştir ve tespit edilmelerinin gerekliliği konusu ayrıca vurgulanmıştır(3). Ayrıca farklı çalışmalarda, histolojik varyantların oranlarının prognoza etkisi değerlendirilmektedir. Bu noktada, histolojik varyant oranlarını da raporumuzda belirtmemiz gerektiği noktasına dikkat çekilmiştir (3). Biz çalışmamızda vaka azlığı nedeniyle histolojik varyantların oranlarının sağkalıma etkisini değerlendiremedik.

Biz histolojik varyantları belirlemenin, prognostik olabileceğinin ötesinde tedavi yönetimi konusundaki potansiyel gücünün önemini gösteren artan sayıdaki literatürün varlığı nedeniyle gerekli olduğunu düşünmekteyiz. Örneğin, yakın tarihte yapılan birkaç çalışmada; mikropapiller varyant olgularının patolojik evreden bağımsız olarak (erken evredeki hastalar da dahil) RS'den fayda görebileceklerini ve neoadjuvan KT uygulanması gibi nedenlerle radikal cerrahi tedavinin uygulanmasında yaşanılacak gecikmelerden kaçınılması gerektiği vurgulanmıştır (19,118). Willis ve ark.'nın, pT1 evreli mikropapiller varyant olgularıyla yaptıkları çalışmada, 5 yıllık hastalıkla ilişkili sağkalım oranları; erken sistektomi

uygulananlarda %100 iken konservatif tedavi uygulananlarda %60 olarak tespit edilmiştir (76). Buna ek olarak, mikropapiller varyantın, luminal subtip gösterdiği ve luminal fenotipin bir belirteci olan FoxA1'i ifade ettikleri bildirilmiştir. Luminal tümörlerin, Wild tip p53 içerebilecekleri ve KT'ye dirençli olabilecekleri belirtilmektedir (21,76,142,143,144,145,146). Mikropapiller varyantta, FISH ile ERBB2 (HER2) amplifikasyonu pür ürotelyal karsinoma göre daha sık görülür ve ERBB2 hedefli tedavi için bir potansiyel sağlayabileceği belirtilmektedir (78,82,147,148,149).

Küçük hücreli varyant, küçük hücreli akciğer karsinomuna benzer morfoloji gösterir ve tedavide yönetimi etkileyeceğinden, herhangi bir miktarda olsa bile rapor edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Neoadjuvan kemoterapiye çok iyi yanıt verdiği bilinmektedir ve o yüzden küçük hücreli akciğer karsinomunun tedavi protokolü uygulanmaktadır (82,106,128).

Skuamöz diferansiyasyonun, kemoterapi cevabı üzerindeki etkisine ilişkin veriler çelişkilidir. Eski çalışmalarda, mesanenin skuamöz hücreli karsinomunun, pür ürotelyal karsinom ile karşılaştırıldığında kemoterapiye zayıf yanıt verdiğini göstermiştir. Bu nedenle bir süre için, skuamöz diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinomlar, büyük ölçüde kemorezistan olarak kabul edildi. Bununla birlikte, daha yeni çalışmalar, skuamöz diferansiyasyon olgularının kemoterapiden yarar görebileceğini göstermiştir (100,138,150).

Williamson ve ark. 34 RS materyali ile yaptıkları çalışmada, lenfoepitelyoma benzeri varyantın kemosensitif olduğunu ifade ettiler (128).

Bazı çalışmalarda, plazmositoid varyantta neoadjuvan kemoterapinin daha az etkili olduğu belirtilmektedir. Konservatif tedavi yönetimi, yetersiz tedavi için büyük risk oluşturmaktadır ve erken RS uygulanması konusunda dikkatli karar verilmelidir (145). Bu varyantın kemosensitif olduğunu ortaya atan çalışmalar da mevcuttur (82).

Prognostik anlamda belirsizlikler bulunmasına rağmen, histolojik varyantların rolünü araştırmak için büyük çaba ve emek sergileniyor. Esas olarak, bu varyantların moleküler profilleri konusunda eksiklikler giderildikçe ve altta yatan karsinogenezin

bilinmeyen mekanizmaları aydınlatıldıkça birçok soru cevaplanacaktır. Bu yüzden histolojik varyantların insidansını ve sağkalım sonuçlarını değerlendiren yayınlar, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları gelişebilmesi açısından bir adım niteliğindedir. Ayrıca histolojik varyantlar ve onların klinik önemi konusundaki çalışmalar genellikle heterojen bir popülasyon ve küçük çalışma gruplarında yürütüldüğü için, bu konuda daha doğru ve anlamlı verilere ulaşmak ancak çok merkezli ve çok sayıda vakadan oluşan çalışmalarla mümkün olacaktır.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

•Mesane kanserleri, farklı morfoloji ve klinik seyir gösteren heterojen bir tümör grubudur. Mesane kanserlerinin büyük yüzdesini oluşturan ürotelyal karsinomlar, farklı diferansiyasyon (histolojik varyant) gösterme eğilimdedirler. Histolojik varyantların tanımları konusundaki eksiklikler ve farkındalık eksikliğinden dolayı tanı alma oranları oldukça düşüktür. Ayrıca farklı morfolojik görünümleri nedeniyle ayırıcı tanıda çoğu zaman zorluk yaşanmaktadır. Özellikle küçük biyopsilerde, nested varyant gibi daha sakin görünümlü subtipler benign antitelerle karışabilirler ve bu durum hasta açısından çok dramatik sonuçlar doğurabilir.

•Çalışmamızda, radikal sistektomi materyalinde her 3 hastadan birinde histolojik varyant tespit ettik. En sık varyant olarak skuamöz diferansiyasyonu belirledik. Bulgularımız bu konuyla ilgili önceki literatürü doğrulamaktadır (22,100).

•Literatürde, histolojik varyantların pür ürotelyal karsinoma göre daha ileri patolojik evrede ortaya çıktığı ve daha yüksek lenf nodu tutulumu gösterdiği belirtilmektedir. Bizçalışmamızda, literatürle uyumlu olarak; histolojik varyant grubundaki hastaların daha ileri patolojik evrede görüldüğünü teyit ettik. Histolojik varyantlarda ekstravezikal hastalık (pT3-4) görülme oranının yüksekliğini, pür ürotelyal karsinoma olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı bulduk.

•Histolojik varyantların, hasta prognozuna ve sağkalımına katkısı konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, histolojik varyantların daha agresif klinik seyir gösterdiği belirtilmiştir. Bazı çalışmalar, histolojik varyantların pür ürotelyal karsinoma kıyasla daha düşük sağkalım gösterdiği belirtirken, bazıları ise benzer sağkalıma sahip olduklarını söylemektedir. Biz, histolojik varyantların pür ürotelyal karsinoma kıyasla daha düşük genel ve hastalıkla ilişkili sağkalım gösterdiğini tespit ettik. Ancak, gruplar aynı evrelerde karşılaştırıldığında, sağkalımdaki bu fark ortadan kalktı. O yüzden histolojik varyantların daha düşük sağkalım göstermesinin, daha yüksek evrede ortaya çıkmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

- Çalışmamızda, pür ürotelyal karsinom olgularında; transmural prostat tutulumu yüksekliği, histolojik varyant grubunda ise; yüksek histolojik derece ve lenfovasküler invazyon yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

- Bir histolojik varyant subtipi olan skuamöz diferansiyasyonun da, pür ürotelyal karsinoma göre daha ileri evrede ortaya çıktığını ve daha düşük sağkalım oranları gösterdiğini belirledik. Ancak, aynı evrelerde karşılaştırıldığında, sağkalımdaki bu fark ortadan kalktı.

- Skuamöz diferansiyasyon gösteren vakalarda, yüksek histolojik derece ve perinöral invazyon yüksek oranda izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

- Çok değişkenli Cox regresyon analizinde, hastalıkla ilişkili sağkalım için patolojik evre ve lenf nodu durumu bağımsız prognostik belirteç olarak saptandı.

- Amerikan Kanser Komitesi Birliği (AJCC) TNM sınıflaması 7. baskısından bu yana; mesane kanserinin prostat tutulumu; transmural yayılım ve transüretal yayılım olarak ikiye ayrılmaktadır. Transmural prostat yayılımı pT4a olarak değerlendirilirken, transmural prostat yayılımı olmadan transüretal yolla prostatik stroma invazyonu yapan mesane kanseri, pT2 olarak sınıflandırılır ve eşlik eden mesane kanserine ise; mesane kanseri evrelendirilmesine göre ayrı bir evre kategorisi verilir. Bu noktada, farklı seviyelerdeki transüretal yayılımın prognoza etkisi konusunda bilgi eksiklikleri mevcuttur. Biz çalışmamızda; prostatik üretra tutulum seviyelerini; prostatik üretra ve prostatik duktuslarda karsinoma in situ, lamina propria invazyonu ve prostatik stromal invazyon olarak ele aldık. Bu tutulum seviyelerinin tutulum sıklıklarını belirledik; ancak 2 grupta aynı evrede görülen hastaların azlığı nedeniyle sağkalım açısından amaçladığımız verilere ulaşamadık. Ancak her iki şekilde prostat tutulumu oldukça sık izlenmekte ve prostat tutulumu değerlendirirken bu noktalara dikkat edilmesi gerekliliğini vurgulamak istedik.

- Hedefe yönelik ilaç tedavilerinin yoğun şekilde araştırıldığı ve klinik kullanıma girmeye başladığı bu dönemde, mesane kanseri hastalarında tümörlerin moleküler ve genetik özelliklerinin belirlenmesi çok önemlidir. Farklı histolojik varyant subtiplerini doğru şekilde belirlemek, genomik çalışmaların yapılabilmesi, biyolojik temellerinin ve histomoleküler subgruplarının araştırılması için ilk ve en

önemli basamaktır. Böylelikle mesane kanserinin doğal seyri ve uygulanan tedavilerin yanıtını öngörebilecek yeni belirteçler günlük kullanıma girebilecektir.

•Sonuç olarak, bu çalışmadaki asıl amacımız; histolojik varyantlar konusunda farkındalığı arttırmak, tespit edilmeleri gerekliliğinin önemi vurgulamak ve tümörün içindeki yüzdeliğinin belirlenmesi konusunun altını çizmektir.



ÖZET

Kliniğimizde 2008-2018 Yılları Arasında Tanı Alan Mesane Karsinomu Olgularının Yeniden Değerlendirilmesi ve Ürotelyal Karsinom Subtiplerinin Belirlenmesi

Giriş: Ürotelyal karsinomun ürotelyal morfoloji dışında farklı diferansiasyonlar göstermesiyle histolojik varyantlar meydana gelir.

Amaç: Histolojik varyantların bizim kliniğimizde görülme sıklıklarını belirlemek, histolojik varyant ve pür ürotelyal karsinom olgularının histopatolojik parametrelerle ilişkilerini incelemek ve sağkalıma olan etkilerini karşılaştırmak.

Materyal-Metod: Hastanemizde 10 yıllık süreç içerisinde yapılan radikal sistektomi materyalleri içerisinde (n=211), ürotelyal karsinom olguları (n=200) seçilmiş ve mikroskop başında, klinik, görüntüleme ve makroskopik bulguları ile olgular tekrar değerlendirilmiştir. Tümörler, histolojik varyantlar ve pür ürotelyal karsinomlar olmak üzere iki grup halinde ele alınarak histopatolojik özellikleri ve prognozları incelenmiştir.

Bulgular: İki yüz olgunun yaş ortalaması 62 (43-83) olup; bu hastaların 185'i (% 92,5) erkek, 15'i (%7,5) kadın; medyan sağkalımı ise 23,55 ay idi. Hasta grubundaki 200 vakanın, 145'i (% 69,4) pür ürotelyal karsinom ve 55'i (% 26,3) histolojik varyant olarak tespit edildi. En sık varyant skuamöz diferansiyasyon (%12) idi. Pür ürotelyal karsinom grubunda; en sık pT0-1 (%37,3), en az pT2 (% 28,3) evresi izlendi. Histolojik varyantlarda ise; en sık pT3-4 (%78), en az pT0-1 (%4) idi. Pür ürotelyal karsinomda pT0-1, histolojik varyantlarda pT3-4 evrelerinin tanı anında saptanma yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Pür ürotelyal karsinom ve histolojik varyant gruplarında 2 ve 4 yıllık hastalıkla ilişkili sağkalım oranları sırasıyla %65,4 ve %53,6; %65,1 ve %22,6 olarak saptandı. Histolojik varyant olgularının daha düşük hastalıkla ilişkili sağkalım gösterdikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Histolojik varyantların, pür ürotelyal karsinomlara göre ileri lokal evrede tanı aldıkları ve daha agresif klinik gidiş gösterdikleri çalışmamızla desteklenmiştir. Bu nedenle tespit edilmeleri elzemdir.

Anahtar kelimeler: Ürotelyal karsinom, histolojik varyant, radikal sistektomi, sağkalım, evre



ABSTRACT

Re-Evaluation of Bladder Carcinoma Cases and Determination of Urothelial Carcinoma Subtypes Diagnosed In Our Clinic Between 2008 and 2018

Introduction: Histological variants of urothelial carcinoma are formed as a result of divergent differentiation.

Objectives: Our aim is to determine the frequency of histological variants in our clinic, to investigate the relationship of histological variants and pure urothelial carcinoma with histopathological parameters and to compare their effects on survival.

Materials-Methods: Urothelial carcinoma cases (n = 200) were selected amongst radical cystectomy materials (n = 211) diagnosed in our clinic over a 10-year period. Clinical, imaging, macroscopic and microscopic findings of the cases were re-evaluated thoroughly. Tumors were grouped as histological variants and pure urothelial carcinomas, and histopathological features and prognosis of the tumors were evaluated among the groups.

Results: The mean age of 200 cases was 62 (43-83); 185 (92.5%) of these patients were male and 15 (7.5%) were female. Median survival was 23.55 months. Of the 200 patients in the patient group, 145 (69.4%) were pure urothelial carcinoma and 55 (26.3%) were histological variants. The most common variant was squamous differentiation (12%). The most commonly observed stages in the pure urothelial carcinoma group were pT0-1 (37.3%), while pT2 (28.3%) was the least common. In the histological variants group the most and the least common stages were pT3-4 (78%) and pT0-1 (4%), respectively. Detection frequency of PT0-1 in pure urothelial carcinoma and pT3-4 in histological variants at the time of diagnosis was statistically significant. Prostatic urethral involvement was found to be statistically significant in pure urothelial carcinoma. Two and 4 year disease specific survival rates of pure urothelial carcinoma and histological variant groups

were 65.4%, 53.6% and 65.1%, 22.6%, respectively. Histologic variants were associated with statistically significant lower disease specific survival rates.

Conclusion: Our results confirmed that histologic variants are diagnosed in advanced local stage and follow a more aggressive clinical course compared to pure urothelial carcinomas. Therefore, their identification is essential.

Key words: Urothelial carcinoma, histological variant, radical cystectomy, survival, staging



9. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics CA Cancer J Clin. 2011; 61: 69–90. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2014;61.
2. Eser S, Yakut C, Özdemir R, Karakiliç H, Özalın S, Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2010;11(6):1731-9.
3. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part B: prostate and bladder tumours. European urology. 2016 Jul 1;70(1):106-19.
4. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology Türkçe ,2016, 1. baskı vol 2; 2074-2097.
5. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Bladder and Male Urethra.St.Louis Mosby ,2011, 10th vol 1; 1247-1271.
6. Solomon JP, Hansel DE. Prognostic factors in urothelial carcinoma of the bladder: histologic and molecular correlates. Advances in anatomic pathology. 2015 Mar 1;22(2):102-12.
7. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, Kunju LP, Kinnaman M, Braun T, Lee CT, Shah RB. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. Urology. 2007 Jul 1;70(1):69-74.
8. Cai T, Tiscione D, Verze P, Pomara G, Racioppi M, Nesi G, Barbareschi M, Brausi M, Gacci M, Luciani LG, Liguori G. Concordance and clinical significance of uncommon variants of bladder urothelial carcinoma in transurethral resection and radical cystectomy specimens. Urology. 2014 Nov 1;84(5):1141-6.
9. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. Modern Pathology. 2009 May 29;22(S2):S96.
10. Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ, Blandy JP, Baithun SI. Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Journal of clinical pathology. 1989 Mar 1;42(3):250-3.

11. Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Human pathology*. 2006 Nov 1;37(11):1371-88.
12. Ehdai B, Maschino A, Shariat SF, Rioja J, Hamilton RJ, Lowrance WT, Poon SA, Al-Ahmadie HA, Herr HW. Comparative outcomes of pure squamous cell carcinoma and urothelial carcinoma with squamous differentiation in patients treated with radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2012 Jan;187(1):74-9.
13. Antunes AA, Nesrallah LJ, Dall'oglio MF, Maluf CE, Camara C, Leite KR, Srougi M. The role of squamous differentiation in patients with transitional cell carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *International braz j urol*. 2007 Jun;33(3):339-46.
14. Cheng L, Lopez-Beltran A, Bostwick DG. *Histologic Variants of Urothelial Carcinoma, Bladder Pathology*. New Jersey: Willey- Blackwell. 2012; 240-27
15. Beltran AL, Cheng L, Montironi R, Blanca A, Leva M, Rouprêt M, Fonseca J, Vidal A, Menendez CL, Pallares J, Bollito E. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Archiv*. 2014 Aug 1;465(2):199-205.
16. Cox R, Epstein JI. Large nested variant of urothelial carcinoma: 23 cases mimicking von Brunn nests and inverted growth pattern of noninvasive papillary urothelial carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2011 Sep 1;35(9):1337-42.
17. Holmäng S, Johansson SL. The nested variant of transitional cell carcinoma-a rare neoplasm with poor prognosis. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2001 Jan 1;35(2):102-5.
18. Wasco MJ, Daignault S, Bradley D, Shah RB. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Human pathology*. 2010 Feb 1;41(2):163-71.
19. Ghoneim IA, Miocinovic R, Stephenson AJ, Garcia JA, Gong MC, Campbell SC, Hansel DE, Fergany AF. Neoadjuvant systemic therapy or early cystectomy? Single-center analysis of outcomes after therapy for patients with clinically localized micropapillary urothelial carcinoma of the bladder. *Urology*. 2011 Apr 1;77(4):867-70.
20. Vourganti S, Harbin A, Singer EA, Shuch B, Metwalli AR, Agarwal PK. Low grade micropapillary urothelial carcinoma, does it exist?-Analysis of management and outcomes from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Database. *Journal of Cancer*. 2013;4(4):336.

21. Samaratunga H, Khoo K. Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder; a clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology*. 2004 Jul;45(1):55-64.
22. Monn MF, Kaimakliotis HZ, Pedrosa JA, Cary KC, Bihrlé R, Cheng L, Koch MO. Contemporary bladder cancer: variant histology may be a significant driver of disease. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2015 Jan 1 (Vol. 33, No. 1, pp. 18-e15). Elsevier
23. Soave A, Riethdorf S, Dahlem R, Minner S, Weisbach L, Engel O, Fisch M, Pantel K, Rink M. Detection and oncological effect of circulating tumour cells in patients with variant urothelial carcinoma histology treated with radical cystectomy. *BJU international*. 2017 Jun;119(6):854-61.
24. Sefik E, Celik S, Basmacı I, Yarımoglu S, Bozkurt IH, Yonguc T, Gunlusoy B. Effect of variant histology presence and squamous differentiation on oncological results and patient's survival after radical cystectomy. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2018 Sep 30;90(3):172-5.
25. Büyük A, Şanlı Ö, Erdem S, Tefik T, Özcan F, Özlük Y, Kılıçarslan I, Tunç M. The association between variant urothelial histologies, pathological stage and disease specific survival in patients with bladder cancer. *Turkish journal of urology*. 2018 Jan;44(1):24.
26. Abufaraj M, Foerster B, Schernhammer E, Moschini M, Kimura S, Hassler MR, Preston MA, Karakiewicz PI, Remzi M, Shariat SF. Micropapillary urothelial carcinoma of the bladder: A systematic review and meta-analysis of disease characteristics and treatment outcomes. *European urology*. 2018 Dec 13
27. Ku JH, Yuk HD, Godoy G, Amiel GE, Lerner SP. Prognostication in Patients Treated with Radical Cystectomy for Urothelial Bladder Carcinoma: A New Simplified Model Incorporating Histological Variants. *Bladder Cancer*. 2018 Jan 1;4(2):195-203.
28. Moschini M, Dell'Oglio P, Gandaglia G, Soria F, Mattei A, Klatte T, Damiano R, Shariat SF, Salonia A, Montorsi F, Briganti A. Incidence and effect of variant histology on oncological outcomes in patients with bladder cancer treated with radical cystectomy. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2017 Jun 1 (Vol. 35, No. 6, pp. 335-341). Elsevier.
29. Kassouf W, Agarwal PK, Grossman HB, Leibovici D, Munsell MF, Siefker-Radtke A, Pisters LL, Swanson DA, Dinney CP, Kamat AM. Outcome of patients with bladder cancer with pN+ disease after preoperative chemotherapy and radical cystectomy. *Urology*. 2009 Jan 1;73(1):147-52.
30. Marks P, Gild P, Soave A, Janisch F, Minner S, Engel O, Vetterlein MW, Shariat SF, Sauter G, Dahlem R, Fisch M. The impact of variant histological

differentiation on extranodal extension and survival in node positive bladder cancer treated with radical cystectomy. *Surgical Oncology*. 2019 Jan 30.

31. Sternberg SS, Mills SE, Carter D, editors. *Sternberg's diagnostic surgical pathology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
32. B.Young ,J.W.Heath .*Weather's Functional Histology* 2001 4th ed.286-309.
33. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*. 2011 Jul 1;61(4):212-36.
34. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *The Lancet*. 2009 Jul 18;374(9685):239-49.
35. Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *In Seminars in surgical oncology* 1997 Sep (Vol. 13, No. 5, pp. 291-298). New York: John Wiley & Sons, Inc...
36. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *Tumours of the urinary system and male genital organs. Pathology and genetics*. 2004.
37. Bento MJ, Barros H. Life style and occupational risk factors in bladder carcinoma. *Acta medica portuguesa*. 1997;10(1):39-45.
38. Houskova L, Zemanova Z, Babjuk M, Melichercikova J, Pesl M, Michalova K. Molecular cytogenetic characterization and diagnostics of bladder cancer. *Neoplasma*. 2007;54(6):511-6.
39. Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, Williamson SR, Lopez-Beltran A, Montironi R. Bladder cancer: translating molecular genetic insights into clinical practice. *Human pathology*. 2011 Apr 1;42(4):455-81.
40. Kucukodaci Z, Yorukoglu K. Diagnostic and Prognostic Molecular Features of Urothelial Bladder Cancer and New Treatment Approaches. *UROONKOLOJI BULTENI-BULLETIN OF UROONCOLOGY*. 2015 Dec 1;14(4):258-70.
41. Mikuz G. The reliability and reproducibility of the different classifications of bladder cancer. *Surgical pathology update*. 2001:114-5.
42. Yorukoglu K, Tuna B, Dikicioglu E, Duzcan E, Isisag A, Sen S, Mungan U, Kirkali Z. Reproducibility of the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder. *Virchows Archiv*. 2003 Dec 1;443(6):734-40.
43. Al Hussain TO, Akhtar M. Molecular basis of urinary bladder cancer. *Advances in anatomic pathology*. 2013 Jan 1;20(1):53-60..

44. Netto GJ. Molecular diagnostics in urologic malignancies: a work in progress. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011 May;135(5):610-21.
45. Wu XR. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. *Nature Reviews Cancer*. 2005 Sep;5(9):713.
46. Cappellen D, De Oliveira C, Ricol D, de Medina S, Bourdin J, Sastre-Garau X, Chopin D, Thiery JP, Radvanyi F. Frequent activating mutations of FGFR3 in human bladder and cervix carcinomas. *Nature genetics*. 1999 Sep;23(1):18.
47. Thompson LM, Plummer S, Schalling M, Altherr MR, Gusella JF, Housman DE, Wasmuth JJ. A gene encoding a fibroblast growth factor receptor isolated from the Huntington disease gene region of human chromosome 4. *Genomics*. 1991 Dec 1;11(4):1133-42.
48. Perez-Castro AV, Wilson J, Altherr MR. Genomic Organization of the Human Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) Gene and Comparative Sequence Analysis with the Mouse Fgfr3 Gene. *Genomics*. 1997 Apr 1;41(1):10-6.
49. Jaye M, Schlessinger J, Dionne CA. Fibroblast growth factor receptor tyrosine kinases: molecular analysis and signal transduction. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 1992 Jun 10;1135(2):185-99.
50. Larkin S, Kyprianou N. Molecular signatures in urologic tumors. *International journal of molecular sciences*. 2013 Sep;14(9):18421-36.
51. Jebar AH, Hurst CD, Tomlinson DC, Johnston C, Taylor CF, Knowles MA. FGFR3 and Ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma. *Oncogene*. 2005 Aug;24(33):5218.
52. Netto GJ. Clinical applications of recent molecular advances in urologic malignancies: no longer chasing a “mirage”? *Advances in anatomic pathology*. 2013 May 1;20(3):175-203.
53. Pandith AA, Shah ZA, Siddiqi MA. Oncogenic role of fibroblast growth factor receptor 3 in tumorigenesis of urinary bladder cancer. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2013 May 1 (Vol. 31, No. 4, pp. 398-406)*. Elsevier.
54. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Vis AN, Kirkels WJ, Boevé ER, Jöbsis AC, Zwarthoff EC. FGFR3 and P53 characterize alternative genetic pathways in the pathogenesis of urothelial cell carcinoma. *Cancer research*. 2004 Mar 15;64(6):1911-4.
55. Shariat SF, Ashfaq R, Sagalowsky AI, Lotan Y. Predictive value of cell cycle biomarkers in nonmuscle invasive bladder transitional cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2007 Feb 1;177(2):481-7.

56. Lopez-Beltran A, Cheng L, Mazzucchelli R, Bianconi M, Blanca A, Scarpelli M, Montironi R. Morphological and molecular profiles and pathways in bladder neoplasms. *Anticancer research*. 2008 Sep 1;28(5B):2893-900.
57. Knowles MA. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese?. *Carcinogenesis*. 2005 Dec 13;27(3):361-73.
58. McConkey DJ, Choi W, Ochoa A, Dinney CP. Intrinsic subtypes and bladder cancer metastasis. *Asian journal of urology*. 2016 Oct 1;3(4):260-7.
59. Lerner SP, Dinney C, Kamat A, Bivalacqua TJ, Nielsen M, O'Donnell M, Schoenberg MP, Steinberg G. Clarification of Bladder Cancer Disease States Following Treatment of Patients with Intravesical BCG. *Bladder cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2015 Mar;1(1):29-30.
60. Dinney CP, Fisher MB, Navai N, O'donnell MA, Cutler D, Abraham A, Young S, Hutchins B, Caceres M, Kishnani N, Sode G. Phase I trial of intravesical recombinant adenovirus mediated interferon- α 2b formulated in Syn3 for Bacillus Calmette-Guérin failures in nonmuscle invasive bladder cancer. *The Journal of urology*. 2013 Sep;190(3):850-6.
61. Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, Fan C, Tiganelli CJ, Wobker SE, Yeh JJ, Milowsky MI, Iyer G, Parker JS, Kim WY. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014 Feb 25;111(8):3110-5.
62. Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, Roth B, Cheng T, Tran M, Lee IL, Melquist J. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer cell*. 2014 Feb 10;25(2):152-65.
63. Sjö Dahl G, Lauss M, Lövgren K, Chebil G, Gudjonsson S, Veerla S, Patschan O, Aine M, Fernö M, Ringnér M, Månsson W. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clinical cancer research*. 2012 Jun 15;18(12):3377-86.
64. Aine M, Eriksson P, Liedberg F, Höglund M, Sjö Dahl G. On molecular classification of bladder cancer: out of one, many. *Eur Urol*. 2015 Dec 1;68(6):921-3.
65. Lopez-Beltran A, Henriques V, Montironi R, Cimadamore A, Raspollini MR, Cheng L. Variants and new entities of bladder cancer. *Histopathology*. 2019 Jan;74(1):77-96.
66. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Leibovich BC, Egan KS, Spotts BE, Bostwick DG. Survival of patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1999 Jun 1;85(11):2469-74.

67. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *The American journal of surgical pathology*. 1999 Apr 1;23(4):443-7.
68. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H, World Health Organization. Histological typing of urinary bladder tumours.
69. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Histological typing of urinary bladder tumours. Springer Science & Business Media; 2012 Dec 6.
70. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK, Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *The American journal of surgical pathology*. 1998 Dec 1;22(12):1435-48.
71. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. World Health Organization classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Genital Organs. Lyon, France: IARC Press, 2004.
72. Wang JK, Boorjian SA, Cheville JC, Kim SP, Tarrell RF, Thapa P, Frank I. Outcomes following radical cystectomy for micropapillary bladder cancer versus pure urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. *World journal of urology*. 2012 Dec 1;30(6):801-6.
73. Lopez-Beltran A, Montironi R, Blanca A, Cheng L. Invasive micropapillary urothelial carcinoma of the bladder. *Human pathology*. 2010 Aug 1;41(8):1159-64.
74. Sangoi AR, Beck AH, Amin MB, Cheng L, Epstein JI, Hansel DE, Iczkowski KA, Lopez-Beltran A, Oliva E, Paner GP, Reuter VE. Interobserver reproducibility in the diagnosis of invasive micropapillary carcinoma of the urinary tract among urologic pathologists. *The American journal of surgical pathology*. 2010 Sep 1;34(9):1367-76.
75. Amin A, Epstein JI. Noninvasive micropapillary urothelial carcinoma: a clinicopathologic study of 18 cases. *Human pathology*. 2012 Dec 1;43(12):2124-8.
76. Willis DL, Fernandez MI, Dickstein RJ, Parikh S, Shah JB, Pisters LL, Guo CC, Henderson S, Czerniak BA, Grossman HB, Dinney CP. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. *The Journal of urology*. 2015 Apr;193(4):1129-34.
77. Ching CB, Amin MB, Tubbs RR, Elson P, Platt E, Dreicer R, Fergany A, Hansel DE. HER2 gene amplification occurs frequently in the micropapillary variant of urothelial carcinoma: analysis by dual-color in situ hybridization. *Modern Pathology*. 2011 Aug;24(8):1111.

78. Schneider SA, Sukov WR, Frank I, Boorjian SA, Costello BA, Tarrell RF, Thapa P, Thompson RH, Tollefson MK, Karnes RJ, Cheville JC. Outcome of patients with micropapillary urothelial carcinoma following radical cystectomy: ERBB2 (HER2) amplification identifies patients with poor outcome. *Modern Pathology*. 2014 May;27(5):758.
79. Patel A, Velilla RE, Shurbaji MS. Lipid-Rich Variant of Urothelial Carcinoma Presenting as the Dominant Morphology in a Recurrent Tumor After Local Therapy. *The American journal of case reports*. 2018;19:478.
80. Leroy X, Gonzalez S, Zini L, Aubert S. Lipoid-cell variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *The American journal of surgical pathology*. 2007 May 1;31(5):770-3.
81. Lopez-Beltran A, Amin MB, Oliveira PS, Montironi R, Algaba F, McKenney JK, De Torres I, Mazerolles C, Wang M, Cheng L. Urothelial carcinoma of the bladder, lipid cell variant: clinicopathologic findings and LOH analysis. *The American journal of surgical pathology*. 2010 Mar 1;34(3):371-6.
82. Warrick JI. Clinical significance of histologic variants of bladder cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017 Oct 1;15(10):1268-74
83. Dayyani F, Czerniak BA, Sircar K, Munsell MF, Millikan RE, Dinney CP, Siefker-Radtke AO. Plasmacytoid urothelial carcinoma, a chemosensitive cancer with poor prognosis, and peritoneal carcinomatosis. *The Journal of urology*. 2013 May 1;189(5):1656-61.
84. Kaimakliotis HZ, Monn MF, Cheng L, Masterson TA, Cary KC, Pedrosa JA, Foster RS, Koch MO, Bihrlé R. Plasmacytoid bladder cancer: variant histology with aggressive behavior and a new mode of invasion along fascial planes. *Urology*. 2014 May 1;83(5):1112-6.
85. Al-Ahmadie HA, Iyer G, Lee BH, Scott SN, Mehra R, Bagrodia A, Jordan EJ, Gao SP, Ramirez R, Cha EK, Desai NB. Frequent somatic CDH1 loss-of-function mutations in plasmacytoid variant bladder cancer. *Nature genetics*. 2016 Apr;48(4):356.
86. Monn MF, Jaqua KR, Bihrlé R, Cheng L. Primary choriocarcinoma of the bladder: a case report and review of literature. *Clinical genitourinary cancer*. 2017 Apr 1;15(2):188-91.
87. Shokeir AA. Squamous cell carcinoma of the bladder: pathology, diagnosis and treatment. *BJU international*. 2004 Jan;93(2):216-20.
88. Wang X, Lopez-Beltran A, Osunkoya AO, Wang M, Zhang S, Davidson DD, Emerson RE, Williamson SR, Tan PH, Kaimakliotis HZ, Baldrige LA. TERT

promoter mutation status in sarcomatoid urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *Future Oncology*. 2017 Apr;13(8):705-14.

89. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, deVere White R, Sarosdy MF, Crawford ED. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *Journal of clinical oncology*. 2004 Jul 15;22(14):2781-9.
90. R.S.Cotran, V.Kumar, T. Collins. *Robbins Pathologic Basis of Disease* 8th ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company 2010; 971-1004.
91. Fairey AS, Daneshmand S, Wang L, Schuckman A, Lieskovsky G, Djaladat H, Cai J, Miranda G, Skinner EC. Impact of micropapillary urothelial carcinoma variant histology on survival after radical cystectomy. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2014 Feb 1 (Vol. 32, No. 2, pp. 110-116). Elsevier.
92. Bex A, Nieuwenhuijzen JA, Kerst M, Pos F, van Boven H, Meinhardt W, Horenblas S. Small cell carcinoma of bladder: a single-center prospective study of 25 cases treated in analogy to small cell lung cancer. *Urology*. 2005 Feb 1;65(2):295-9.
93. Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder: The Mayo Clinic experience. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005 Mar 15;103(6):1172-8.
94. Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, Cheville JC, Leibovich BC, Ramnani DM, Scherer BG, Nehra A, Zincke H, Bostwick DG. Grading and staging of bladder carcinoma in transurethral resection specimens: correlation with 105 matched cystectomy specimens. *American journal of clinical pathology*. 2000 Feb 1;113(2):275-9.
95. Cheng L, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Modern Pathology*. 2009 May 29;22(S2):S70.
96. Cheng L, Weaver AL, Leibovich BC, Ramnani DM, Neumann RM, Scherer BG, Nehra A, Zincke H, Bostwick DG. Predicting the survival of bladder carcinoma patients treated with radical cystectomy. *Cancer*. 2000 May 15;88(10):2326-32.
97. Amin MB, Edge SB, editors. *AJCC cancer staging manual*. Springer; 2017.
98. Moschini M, Shariat SF, Freschi M, Soria F, Abufaraj M, Gandaglia G, Dell'Oglio P, Mattei A, Damiano R, Salonia A, Montorsi F. Impact of Prostate Involvement on Outcomes in Patients Treated with Radical Cystoprostatectomy for Bladder Cancer. *Urologia internationalis*. 2017;98(3):290-7.
99. Moschini M, Shariat SF, Lucianò R, D'Andrea D, Foerster B, Abufaraj M, Bandini M, Dell'Oglio P, Damiano R, Salonia A, Montorsi F. Pure but not mixed

histologic variants are associated with poor survival at radical cystectomy in bladder cancer patients. *Clinical genitourinary cancer*. 2017 Aug 1;15(4):e603-7.

100. Xylinas E, Rink M, Robinson BD, Lotan Y, Babjuk M, Brisuda A, Green DA, Kluth LA, Pycha A, Fradet Y, Faison T. Impact of histological variants on oncological outcomes of patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *European Journal of Cancer*. 2013 May 1;49(8):1889-97.
101. Solomon JP, Lowenthal BM, Kader AK, Parsons JK, Flaig TW, Siefker-Radtke AO, Dyrskjöt L, Hansel DE. Challenges in the diagnosis of urothelial carcinoma variants: can emerging molecular data complement pathology review?. *Urology*. 2017 Apr 1;102:7-16.
102. Cheng L, Pan CX, Yang XJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Lin H, Kuzel TM, Papavero V, Tretiakova M, Nigro K, Koch MO. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer*. 2004 Sep 1;101(5):957-62.
103. Shah RB, Montgomery JS, Montie JE, Kunju LP. Variant (divergent) histologic differentiation in urothelial carcinoma is under-recognized in community practice: impact of mandatory central pathology review at a large referral hospital. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2013 Nov 1 (Vol. 31, No. 8, pp. 1650-1655). Elsevier.
104. Minato A, Noguchi H, Tomisaki I, Fukuda A, Kubo T, Nakayama T, Fujimoto N. Clinical Significance of Squamous Differentiation in Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Cancer Control*. 2018 Sep 12;25(1):1073274818800269.7
105. Liu Y, Bui MM, Xu B. Urothelial carcinoma with squamous differentiation is associated with high tumor stage and pelvic lymph-node metastasis.
106. Black PC, Brown GA, Dinney CP. The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2009 Jan 1 (Vol. 27, No. 1, pp. 3-7). Elsevier.
107. Kölükçü E, Kılıç Ş, Uluocak N, Atılgan D, Deresoy FA. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: A case report and short review of the literature.
108. Chung AD, Schieda N, Flood TA, Cagiannos I, Mai KT, Malone S, Morash C, Hakim SW, Breau RH. Plasmacytoid urothelial carcinoma (PUC): Imaging features with histopathological correlation. *Canadian Urological Association Journal*. 2017 Jan;11(1-2):E50.
109. Klaile Y, Schlack K, Boegemann M, Steinestel J, Schrader AJ, Krabbe LM. Variant histology in bladder cancer: how it should change the management in

non-muscle invasive and muscle invasive disease?. *Translational andrology and urology*. 2016 Oct;5(5):692.

110. Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, Clark PE, Downs TM, Efstathiou JA, Flaig TW, Friedlander T, Greenberg RE. Bladder cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017 Oct 1;15(10):1240-67.
111. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, Lotan Y, Rogers CG, Amiel GE, Vazina A, Gupta A, Bastian PJ, Sagalowsky AI, Schoenberg MP. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *The Journal of urology*. 2006 Dec;176(6):2414-22.
112. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, Skinner E, Bochner B, Thangathurai D, Mikhail M, Raghavan D. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *Journal of clinical oncology*. 2001 Feb 1;19(3):666-75.
113. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *European urology*. 2012 May 1;61(5):1039-47
114. Liu Y, Bui MM, Xu B. Urothelial carcinoma with squamous differentiation is associated with high tumor stage and pelvic lymph-node metastasis.
115. Izard JP, Siemens DR, Mackillop WJ, Wei X, Leveridge MJ, Berman DM, Peng Y, Booth CM. Outcomes of squamous histology in bladder cancer: a population-based study. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2015* Oct 1 (Vol. 33, No. 10, pp. 425-e7). Elsevier.
116. Mitra AP, Bartsch CC, Bartsch Jr G, Miranda G, Skinner EC, Daneshmand S. Does presence of squamous and glandular differentiation in urothelial carcinoma of the bladder at cystectomy portend poor prognosis? An intensive case-control analysis. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2014* Feb 1 (Vol. 32, No. 2, pp. 117-127). Elsevier.
117. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, Grossman HB, Swanson DA, Millikan RE, Detry MA, Robinson TL, Pisters LL. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *The Journal of urology*. 2006 Mar;175(3):881-5.
118. Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, Grossman HB, Siefker-Radtke AO, Tamboli P, Detry MA, Robinson TL, Pisters LL. Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas MD Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer*. 2007 Jul 1;110(1):62-7.

119. Mitra AP, Fairey AS, Skinner EC, Boorjian SA, Frank I, Schoenberg MP, Bivalacqua TJ, Hyndman ME, Reese AC, Steinberg GD, Large MC. Implications of micropapillary urothelial carcinoma variant on prognosis following radical cystectomy: A multi-institutional investigation. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2019 Jan 1 (Vol. 37, No. 1, pp. 48-56). Elsevier.
120. Ulbright TM, Amin MB, Balzer B, Berney DM, Epstein JI, Guo C, Idrees MT, Looijenga LH, Paner G, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 2016.
121. Mai KT, Park PC, Yazdi HM, Saltel E, Erdogan S, Stinson WA, Cagiannos I, Morash C. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder: report of seven new cases. *European urology*. 2006 Nov 1;50(5):1111-4.
122. Keck B, Stoehr R, Wach S, Rogler A, Hofstaedter F, Lehmann J, Montironi R, Sibonye M, Fritsche HM, Lopez-Beltran A, Epstein JI. The plasmacytoid carcinoma of the bladder—rare variant of aggressive urothelial carcinoma. *International journal of cancer*. 2011 Jul 15;129(2):346-54.
123. Wang X, Lopez-Beltran A, Osunkoya AO, Wang M, Zhang S, Davidson DD, Emerson RE, Williamson SR, Tan PH, Kaimakliotis HZ, Baldrige LA. TERT promoter mutation status in sarcomatoid urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *Future Oncology*. 2017 Apr;13(8):705-14.
124. Amin MB, Ro JY, Lee KM, Ordóñez NG, Dinney CP, Gulley ML, Ayala AG. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *The American journal of surgical pathology*. 1994 May;18(5):466-73.
125. HOLMANG S, BORGHEDE G, Johansson SL. Bladder carcinoma with lymphoepithelioma-like differentiation: a report of 9 cases. *The Journal of urology*. 1998 Mar;159(3):779-82.
126. Lopez-Beltrán A, Luque RJ, Vicioso L, Anglada F, Requena MJ, Quintero A, Montironi R. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 13 cases. *Virchows Archiv*. 2001 Jun 1;438(6):552-7.
127. Tamas EF, Nielsen ME, Schoenberg MP, Epstein JI. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary tract: a clinicopathological study of 30 pure and mixed cases. *Modern pathology*. 2007 Aug;20(8):828.
128. Williamson SR, Zhang S, Lopez-Beltran A, Shah RB, Montironi R, Tan PH, Wang M, Baldrige LA, MacLennan GT, Cheng L. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular features. *The American journal of surgical pathology*. 2011 Apr 1;35(4):474-83.

129. Volmar KE, Chan TY, De Marzo AM, Epstein JI. Florid von Brunn nests mimicking urothelial carcinoma: a morphologic and immunohistochemical comparison to the nested variant of urothelial carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2003 Sep 1;27(9):1243-52.
130. Trias I, Algaba F, Condom E, Español I, Seguí J, Orsola I, Villavicencio H, Del Muro XG. Small cell carcinoma of the urinary bladder. *European urology*. 2001;39(1):85-90.
131. Kassouf W, Agarwal PK, Grossman HB, Leibovici D, Munsell MF, Siefker-Radtke A, Pisters LL, Swanson DA, Dinney CP, Kamat AM. Outcome of patients with bladder cancer with pN+ disease after preoperative chemotherapy and radical cystectomy. *Urology*. 2009 Jan 1;73(1):147-52.
132. Kaimakliotis HZ, Monn MF, Cheng L, Masterson TA, Cary KC, Pedrosa JA, Foster RS, Koch MO, Bihle R. Plasmacytoid bladder cancer: variant histology with aggressive behavior and a new mode of invasion along fascial planes. *Urology*. 2014 May 1;83(5):1112-6.
133. Linder BJ, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Thapa P, Tarrell RF, Boorjian SA. Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. *The Journal of urology*. 2013 May;189(5):1670-5.
134. Lin O, Cardillo M, Dalbagni G, Linkov I, Hutchinson B, Reuter VE. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Modern pathology*. 2003 Dec;16(12):1289.
135. Lopez-Beltran A, Cheng L, Raspollini MR, Canas-Marques R, Scarpelli M, Cimadamore A, Gasparrini S, Montironi R. Variants of bladder cancer: the pathologist's point of view. *European Urology Supplements*. 2017 Dec 1;16(12):210-22.
136. Lopez-Beltran A, Martin J, Garcia J, Toro M. Squamous and glandular differentiation in urothelial bladder carcinomas. Histopathology, histochemistry and immunohistochemical expression of carcinoembryonic antigen. *Histol Histopathol*. 1988 Jan 1;3(1):63-8.
137. Minato A, Noguchi H, Tomisaki I, Fukuda A, Kubo T, Nakayama T, Fujimoto N. Clinical Significance of Squamous Differentiation in Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Cancer Control*. 2018 Sep 12;25(1):1073274818800269.7
138. Kim, S. P. *et al*. The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J. Urol*. 188, 405–409.
139. Edge SB. *AJCC cancer staging manual*. Springer. 2010;7:97-100.

140. Patel AR, Cohn JA, Abd El Latif A, Miocinovic R, Steinberg GD, Paner GP, Hansel DE. Validation of new AJCC exclusion criteria for subepithelial prostatic stromal invasion from pT4a bladder urothelial carcinoma. *The Journal of urology*. 2013 Jan;189(1):53-8.
141. Knoedler JJ, Boorjian SA, Tollefson MK, Cheville JC, Thapa P, Tarrell RF, Frank I. Urothelial carcinoma involving the prostate: the association of revised tumour stage and coexistent bladder cancer with survival after radical cystectomy. *BJU international*. 2014 Dec;114(6):832-6.
142. Sangoi AR, Beck AH, Amin MB, Cheng L, Epstein JI, Hansel DE, Iczkowski KA, Lopez-Beltran A, Oliva E, Paner GP, Reuter VE. Interobserver reproducibility in the diagnosis of invasive micropapillary carcinoma of the urinary tract among urologic pathologists. *The American journal of surgical pathology*. 2010 Sep 1;34(9):1367-76.
143. Amin A, Epstein JI. Noninvasive micropapillary urothelial carcinoma: a clinicopathologic study of 18 cases. *Human pathology*. 2012 Dec 1;43(12):2124-8.
144. Ching CB, Amin MB, Tubbs RR, Elson P, Platt E, Dreicer R, Fergany A, Hansel DE. HER2 gene amplification occurs frequently in the micropapillary variant of urothelial carcinoma: analysis by dual-color in situ hybridization. *Modern Pathology*. 2011 Aug;24(8):1111.
145. Baumeister P, Zamboni S, Mattei A, Antonelli A, Simeone C, Mordasini L, DiBona C, Moschini M. Histological variants in non-muscle invasive bladder cancer. *Translational Andrology and Urology*. 2019 Feb 18.
146. Moktefi A, Pouessel D, Liu J, Sirab N, Maille P, Soyeux P, Bergman CC, Auriault ML, Vordos D, De la Taille A, Culine S. Reappraisal of HER2 status in the spectrum of advanced urothelial carcinoma: a need of guidelines for treatment eligibility. *Modern Pathology*. 2018 Aug;31(8):1270.
147. Goodman AL, Osunkoya AO. Human epidermal growth factor receptor 2 expression in micropapillary urothelial carcinoma of the bladder: an analysis of 27 cases. *Human pathology*. 2016 Nov 1;57:160-4.
148. Nguyen D, Taheri D, Springer S, Cowan M, Guner G, Rodriguez MA, Wang Y, Kinde I, VandenBussche CJ, Olson MT, Ricardo BF. High prevalence of TERT promoter mutations in micropapillary urothelial carcinoma. *Virchows Archiv*. 2016 Oct 1;469(4):427-34.
149. Royce TJ, Lin CC, Gray PJ, Shipley WU, Jemal A, Efstathiou JA. Clinical characteristics and outcomes of nonurothelial cell carcinoma of the bladder: results from the National Cancer Data Base. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2018 Feb 1 (Vol. 36, No. 2, pp. 78-e1). Elsevier.

150.Scosyrev E, Messing EM. Do mixed histological features affect survival benefit from neoadjuvant platinum-based combination chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer?. *Bju international*. 2011 Sep 1;108(5):700-.

