



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PATOLOJİ KLİNİĞİ
Klinik Şefi Doç. Dr. Erol Rüştü Bozkurt

**KLİNİĞİMİZDE TRANSÜRETRAL
REZEKSİYON MATERYALLERİNDE
SAPTANAN MİKROPAPİLLER ÜROTELYAL
KARSİNOMUN HİSTOPATOLOJİK VE
KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

Dr. Ezgi Hacıhasanoğlu

**PATOLOJİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İstanbul
2017**

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. Mesanenin Embriyolojisi.....	3
2.2. Mesanenin Anatomisi.....	5
2.3. Mesanenin Histolojisi.....	6
2.4. Mesane Kanseri Epidemiyolojisi.....	9
2.5. Mesane Kanseri Etiyolojisi.....	10
2.6. Mesane Kanseri Genel Sınıflandırması.....	12
2.7. İnvaziv Ürotelyal Karsinom.....	13
2.7.1. Tanım.....	13
2.7.2. Klinik Özellikler.....	13
2.7.3. Makroskopik Özellikler.....	14
2.7.4. Histopatolojik Özellikler.....	14
2.7.5. İmmünofenotipik Özellikler.....	15
2.7.6. Ürotelyal Karsinomda Diferansiyasyon Çeşitleri.....	16
2.8. Ürotelyal Karsinomlarda Yayılım ve Evreleme.....	17
2.9. İnvaziv Ürotelyal Karsinom Varyantları.....	18
2.9.1. Nested Varyant Ürotelyal Karsinom.....	18
2.9.2. Mikrokistik Varyant Ürotelyal Karsinom.....	18
2.9.3. Lenfoepitelyoma Benzeri Ürotelyal Karsinom.....	19
2.9.4. Plazmatoid Varyant Ürotelyal Karsinom.....	19
2.9.5. Sarkomatoid Varyant Ürotelyal Karsinom.....	19
2.9.6. Dev Hücreli Ürotelyal Karsinom.....	20
2.9.7. Az Diferansiye Ürotelyal Karsinom.....	20
2.9.8. Yağdan Zengin Ürotelyal Karsinom.....	20
2.9.9. Berrak Hücreli Ürotelyal Karsinom.....	20
2.10. Mikropapiller Ürotelyal Karsinom.....	21
2.10.1. Genel Özellikler.....	21
2.10.2. Mikroskopik Özellikler.....	21
2.10.3. Patogenez.....	23
2.10.4. Ayırıcı Tanı.....	24
2.10.5. İmmünohistokimyasal Özellikler.....	24
2.10.6. Genetik ve Moleküler Özellikler.....	25
2.10.7. Prognoz ve Tedavi.....	25
3. Gereç ve Yöntem.....	29
4. Bulgular.....	31
5. Tartışma.....	40
6. Sonuçlar.....	45
7. Kaynaklar.....	47

KISALTMALAR

ÜK: Ürotelyal Karsinom

MPÜK: Mikropapiller Ürotelyal Karsinom

TUR: Transüretral rezeksiyon

CK: Sitokeratin

TERT: Telomeraz revers transkriptaz

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

BCG: Bacillus Calmette-Guérin

WHO: World Health Organization

hCG: Human Corionic Gonadotropin

CD: Cluster of Differentiation

EMA: Epithelial Membrane Antigen

CA-125: Cancer Antigen-125

TABLÖLÄR

Tablo 1: Mesane Tümörleri Dünya Sağlık Örgütü 2016 Sınıflaması.....	12
Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü 2016 sınıflamasına göre ürotelyal karsinomlarda T evrelemesi.....	17
Tablo 3: Çalışmamızda MPÜKlarda ve konvansiyonel ÜKlarda karşılaştırılan parametreler.....	30
Tablo 4: MPÜK olgularına eşlik eden ÜK varyantları ve diferansiasyon alanları.....	32
Tablo 5: MPÜK olguları ve konvansiyonel ÜK olgularının yaş ve cinsiyet dağılımının karşılaştırılması.....	35
Tablo 6: MPÜK olguları ve konvansiyonel ÜK olgularının patolojik evre dağılımının karşılaştırılması.....	36
Tablo 7: MPÜK olguları ve konvansiyonel ÜK olgularında in situ ÜK, lenfovasküler invazyon ve lenfoid yanıt sıklığının karşılaştırılması.....	37
Tablo 8: MPÜK olguları ve konvansiyonel ÜK olgularında nekroz varlığının karşılaştırılması.....	39

ŞEKİLLER

Şekil 1: Kloakanın önde ürogenital sinüs, arkada anal kanal olarak ikiye ayrılması. A. Beşinci haftanın sonu B. Yedinci hafta C. Sekizinci hafta.....	3
Şekil 2: Ürogenital sinüsün mesane ve erkeklerde penil üretra, prostat ve seminal vezikülleri oluşturması.....	4
Şekil 3: Gelişim esnasında mesane ile üreterler ve mesonefrik duktuslar arasındaki ilişkinin dorsalden görünümü. C ve D’de mesanenin trigon kısmının mezonefrik duktusların katkısı ile oluştuğu görülmektedir.....	5
Şekil 4: Mesane ve uretranın anatomik pozisyonu. A. Erkeklerde. B. Kadınlarda.....	6
Şekil 5: Ürotelyal karsinomlarda T evrelemesi.....	18
Şekil 6: MPÜK olguları ve konvansiyonel ÜK olgularının yaş ve cinsiyet dağılımının karşılaştırılması.....	36
Şekil 7: MPÜK olguları ve konvansiyonel ÜK olgularının patolojik evre dağılımının karşılaştırılması.....	37
Şekil 8A-B-C: MPÜK olguları ve konvansiyonel ÜK olgularında in situ ÜK, lenfovasküler invazyon ve lenfoid yanıt sıklığının karşılaştırılması.....	38
Şekil 9: MPÜK olguları ve konvansiyonel ÜK olgularında nekroz varlığının karşılaştırılması.....	39

RESİMLER

- Resim 1: Normal ürotelyum. Mukoza 7 hücre kalınlığına kadar erişebilir fakat kalınlık mesane distansiyonuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Şemsiye hücreleri geniş eozinofilik sitoplazmaya sahiptir.....7
- Resim 2: Normal ürotelyum. Şemsiye hücrelerinin geniş sitoplazması ve büyük nükleusu seçilebilmektedir.....7
- Resim 3: Muskularis mukoza küçük ve düzensiz kas demetleri halinde izlenmektedir.....8
- Resim 4: Mesane duvarı. Lamina propriada orta çaplı damarlara komşuluk gösteren küçük ve dağınık kas demetleri muskularis mukozayı oluşturmaktadır. En altta kalın demetler halinde muskularis propria izlenmektedir.....9
- Resim 5: Fibrovasküler koru olmayan sıkı paketlenmiş hücre kümeleri ve onları çevreleyen, küçük ve dilate lenfatik kanalları andıran boşluklar şeklinde izlenen MPÜK.....22
- Resim 6A-B: Atipi gösteren periferik yerleşimli nükleusa ve eozinofilik-berrak sitoplazmaya sahip, yüksek dereceli kabul edilen MPÜK hücreleri.....22
- Resim 7: Muskularis propria invazyonu gösteren (pT2) MPÜK olgularına bir örnek.....31
- Resim 8: İn situ MPÜK.....33
- Resim 9: A. Lenfovasküler invazyon B.CD34 immünohistokimyasal boyası ile lenfovasküler invazyonun gösterilmesi.....33
- Resim 10: A. Tümör stromasında 1+ lenfoid yanıt B. Tümör stromasında 2+ lenfoid yanıt C. Tümör stromasında 3+ lenfoid yanıt.....34

**KLİNİĞİMİZDE TRANSÜRETRAL REZEKSİYON MATERYALLERİNDE
SAPTANAN MİKROPAPİLLER ÜROTELYAL KARSİNOMUN
HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

ÖZET

İnvaziv ürotelyal karsinom, mesanede en sık görülen kanser tipi olup, gösterdiği yapısal çeşitlilik ile dikkat çekicidir. Yapısal paternlerden bazıları kendine özgü özellikleri nedeniyle varyant olarak isimlendirilmiştir. Bu varyantlardan biri olan mikropapiller ürotelyal karsinom (MPÜK), tüm ürotelyal karsinomların %0,6-2,2' sini oluşturmaktadır. MPÜK mikroskopik olarak fibrovasküler kovu olmayan sıkı paketlenmiş hücre kümeleri ve onları çevreleyen, küçük ve dilate lenfatik kanalları andıran boşluklar ile karakterizedir. Bu varyant genellikle ileri evrede prezente olmakta ve sıklıkla lenfovasküler invazyon yapmaktadır. MPÜK'un prognozu oldukça kötü olup mortalite riski artmıştır.

Bu çalışmada, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde Ocak 2010-Mart 2017 arasında 'İnvaziv Ürotelyal Karsinom' tanısı almış mesane transüretal rezeksiyon (TUR) materyallerine elektronik arşiv taranarak ulaşıldı. Bu materyallere ait hematoksilen-eozin boyalı preparatlar MPÜK açısından tekrar gözden geçirildi. Biyopsi alanında en az %5 oranında MPÜK izlenen olgular çalışmaya dahil edildi. Olgular yaş ve cinsiyet, derece, evre, MP varyant yüzdesi, eşlik eden konvasiyonel ÜK varlığı ve yüzdesi, diğer varyantların varlığı ve yüzdesi, in situ ÜK, in situ MPÜK, lenfovasküler invazyon, nekroz bakımından değerlendirildi. Ayrıca stromada tümöre karşı gelişen lenfoid yanıt 0-1-2-3 olarak derecelendirildi. Tüm bu parametreler, iki yıl içerisinde invaziv konvasiyonel ürotelyal karsinom tanısı almış, mikropapiller karsinom ve diğer varyantları içermeyen 50 adet olguda da değerlendirildi ve MPÜK olgularıyla karşılaştırıldı.

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde Ocak 2010-Mart 2017 arasında 'İnvaziv Ürotelyal Karsinom' tanısı almış 1440 adet TUR materyali içinden 59 olguda %5'ten fazla oranda MPÜK saptandı (%4,1). Oniki olgunun tekrarlayan TUR

materyalleri çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 47 MPÜK varyantı içeren olgunun 41'i erkek, 6'sı kadındı. Yaş aralığı 43-89 olup, yaş ortalaması 69 olarak saptandı. MPÜK olgularında evre dağılımı şu şekildeydi: 23 olgu pT1, 24 olgu pT2. Olguların tümü yüksek dereceli histolojik özellik göstermekteydi. Altı olgu saf MPÜK morfolojisi taşıırken, 41 olguda (%87,2) MPÜK'a konvansiyonel ÜK eşlik etmekteydi. MPÜK'a 13 olguda (%27,6) bir ya da birden çok ÜK varyantı eşlik ediyordu. İn situ ÜK 32 olguda, in situ MPÜK ise 2 olguda saptandı. Lenfovasküler invazyon 8 olguda, nekroz ise 9 olguda mevcuttu. Tümöre karşı gelişen lenfoid yanıt 0-1-2-3 olarak değerlendirildiğinde, 15 olguda lenfoid yanıt izlenmezken, 18 olguda 1+, 9 olguda 2+, 5 olguda 3+ lenfoid yanıt saptandı. İstatistiksel çalışmada, MPÜK ve kontrol konvansiyonel ÜK grubunda hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. MPÜK ve kontrol grubunda in situ ÜK pozitifliği ve nekroz açısından anlamlı farklılık izlenmedi. MPÜK grubunda PT2 oranı ve lenfovasküler invazyon sıklığı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Lenfoid yanıt varlığı ise, MPÜK olgularında kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü.

MPÜK un TUR materyallerinde tanınması, bu varyantın yaygın lenfovasküler invazyon, sık metastaz, ileri tümör evresi ve bunların sonucunda agresif klinik gidiş ve kısa sağkalım ile ilişkili olması nedeniyle önem taşımaktadır. MPÜKlarda tümör stromasında görülen lenfoid yanıtın konvansiyonel ÜKlara göre daha az olmasının nedeni, bu varyantın hastada immün yanıt gelişmesine izin vermeyecek kadar hızlı yayılması olabilmekle birlikte, bu konu daha ileri araştırmalara açıktır. TUR materyallerinde MPÜK varlığında, kas invazyonu ve lenfovasküler invazyon açısından dikkatli değerlendirme, tedavinin yönlendirilmesi için büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Mikropapiller, ürotelyal karsinom, lenfoid yanıt

HISTOPATHOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF MICROPAPILLARY UROTELIAL CARCINOMAS DETECTED IN TRANSURETHRAL RESECTION MATERIALS IN OUR CLINIC

ABSTRACT

Invasive urothelial carcinoma is the most common type of bladder cancer and it has striking structural diversity. Some of these structural patterns are called variants because of their specific properties. Micropapillary urothelial carcinoma (MPUC), one of these variants, constitutes 0.6-2.2% of all urothelial carcinomas. MPUC is microscopically characterized by tightly packed cell clusters without fibrovascular cores and cavities resembling small, dilated lymphatic channels surrounding them. This variant usually presents with advanced stage and frequently shows lymphovascular invasion. The prognosis for MPUC is very poor and the mortality risk is increased.

In this study, bladder transurethral resection (B-TUR) materials, which were diagnosed as 'invasive urothelial carcinoma' between January 2010 and March 2017 in Istanbul Training and Research Hospital Pathology Department, were reached by scanning electronic archive. Hematoxylin-eosin stained preparations of these materials were re-examined for MPUC. Cases with a minimum of 5% MPUC area were included in the study. The cases were evaluated for age, gender, grade, stage, MPUC percentage, concomitant conventional UC presence and percentage, presence and percentage of other UC variants, in situ UC, in situ MPUC, lymphovascular invasion and necrosis. In addition, the lymphoid response in the tumor stroma was rated as 0-1-2-3. All these parameters were evaluated in 50 cases with pure invasive conventional urothelial carcinoma diagnosed within two years and compared with MPUC cases.

Among the 1440 TUR materials that were diagnosed as 'invasive urothelial carcinoma' between January 2010 and March 2017 in Istanbul Training and Research Hospital Pathology Department, 59 cases (4,1%) had more than 5% MPUC. Twelve patients had

more than one TUR material with MPUC. Out of 47 cases with MPUC that were included in the study, 41 were male and 6 were female. The age range was 43-89 and the average age was 69. The stage distribution was as follows: 23 cases pT1, 24 cases pT2. All of the cases had high grade histological features. While six cases had pure MPUC morphology, 41 cases (87.2%) were accompanied with conventional UC. MPUC was accompanied by one or more UC variants in 13 cases (27.6%). In situ UC was found in 32 cases and in situ MPUC in 2 cases. Lymphovascular invasion was present in 8 cases and necrosis in 9 cases. When the lymphoid response to the tumor was evaluated as 0-1-2-3; no lymphoid response was observed in 15 cases, 1+ in 18 cases, 2+ in 9 cases, and 3+ in 5 cases. Statistically no significant difference was found between the age and gender distribution of patients in the MPUC and conventional UC group. There was also no significant difference in in situ UC positivity and necrosis in MPUC and control group. Advanced stage (pT2) ratio and lymphovascular invasion frequency were significantly higher in MPUC cases than conventional UC. Lymphoid response was significantly lower in the MPUC cases than in the control group.

The recognition of MPUC in TUR materials is important because this variant is associated with diffuse lymphovascular invasion, frequent metastasis, advanced tumor progression and consequent aggressive clinical course and short survival. The reason that the lymphoid response in the tumor stroma seen in MPUCs is less than in conventional UCs may be that this variant is spreading too fast to allow the patient to develop an immunological response, but this issue is open to further research. Careful assessment of muscle invasion and lymphovascular invasion in the presence of MPUC in TUR materials is of great importance for guiding the treatment.

Keywords: micropapillary, urothelial carcinoma, lymphoid response

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanserleri dünya genelinde 7. en sık görülen kanserdir (1). Mesane kanserinin en sık görülen tipi ürotelyal karsinomdur (1). Ürotelyal karsinom (ÜK) gelişmiş ülkelerde tüm mesane kanserlerinin %90'ını, diğer ülkelerde ise %80'ini oluşturmaktadır (2). Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom gibi diğer mesane kanserleri çok daha nadirdir (2, 3).

Ürotelyal karsinom değişik yapısal paternler içermeye eğiliminde olan bir tümördür. Bazı paternler, yanıtıcı olarak benign görünmesi, başka tümörleri taklit etmesi ya da prognostik veya terapötik öneme sahip olması gibi nedenlerden dolayı varyant olarak isimlendirilmiştir (4, 5).

Mikropapiller ürotelyal karsinom (MPÜK), 1994 yılında Amin ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan, tüm ürotelyal karsinomların %0,6-2,2' sini oluşturan histolojik bir varyanttır (6, 7). Genellikle ileri evrede saptanır ve bu nedenle agresif gidişlidir (1). MPÜK mikroskobik olarak, fibrovasküler kovu olmayan sıkı paketlenmiş hücre kümeleri ve onları çevreleyen, küçük ve dilate lenfatik kanalları andıran boşluklar ile karakterizedir (6, 8, 9). Lenfovasküler invazyon MPÜKlarda erken bir bulgu olarak görülmekte ve bu nedenle metastaz ile daha sık karşılaşılmaktadır (10, 11). Lenfovasküler invazyon görülen olgularda prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir (12). Tüm ürotelyal karsinomlar için olduğu gibi MPÜKlar için de tanı ve evrelemede kullanılan yöntem sistoskopi ile transüretal rezeksiyondur (1).

Bu çalışmadaki amaç, transüretal rezeksiyon (TUR) materyallerinde tanı almış MPÜKların klinik ve histopatolojik özelliklerini ortaya koymak ve bu özellikleri

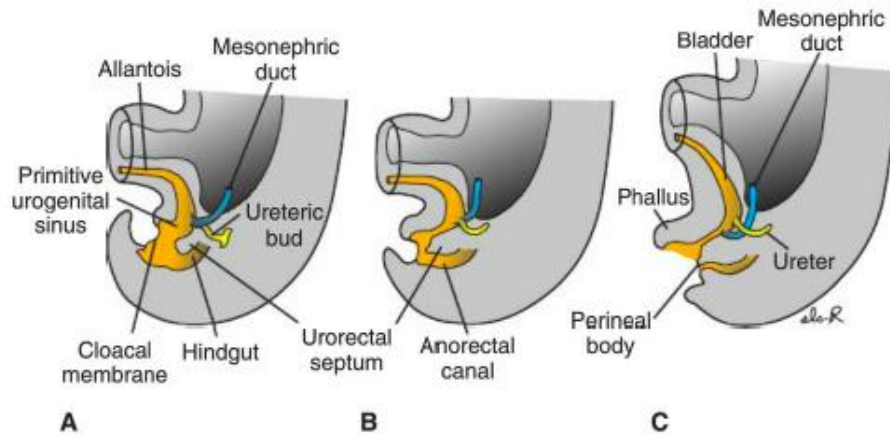
konvansiyonel ÜKlar ile karşılaştırmaktır. İncelenen klinik parametreler yaş ve cinsiyet; histopatolojik parametreler derece, evre, mikropapiller varyant yüzdesi, eşlik eden konvansiyonel ÜK varlığı ve yüzdesi, diğer varyantların varlığı ve yüzdesi, in situ ÜK, in situ MPÜK, lenfovasküler invazyon, nekroz ve tümör stromasında lenfoid yanıt varlığı ve derecesidir. Son parametre daha önce herhangi bir çalışmada araştırılmamış olup, MPÜKların agresif gidişine ve standart tedavilere yanıtınlığına ışık tutuyor olabilir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Mesanenin Embriyolojisi

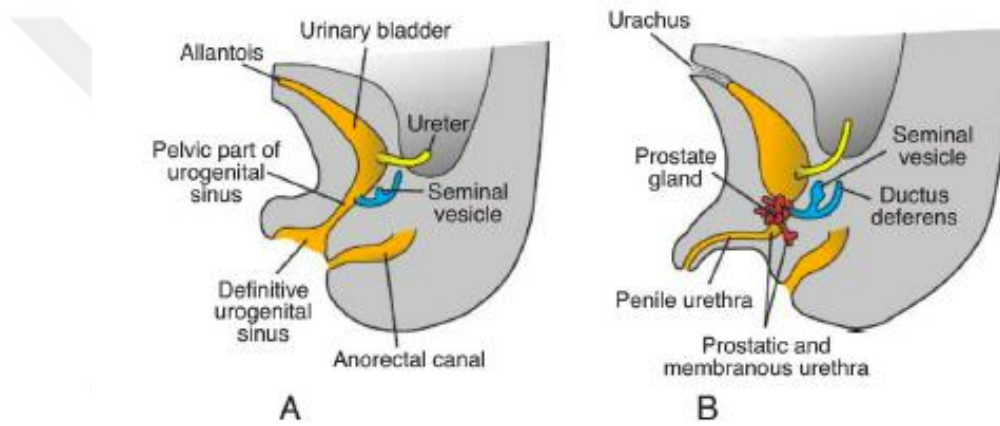
Gelişimin dördüncü-yedinci haftalarında kloaka önde ürogenital sinüs, arkada anal kanal olmak üzere ikiye ayrılır (Şekil 1)(13). İlkel anal kanal ve ürogenital sinüs arasında mezodermden oluşan ürorektal septum bulunmaktadır (13). Gestasyonun yedinci haftasında, kloakanın ürorektal septumu proktodeum ile birleşir ve bu sayede rektumu ürogenital sinüsten ayırır (14). Bu septumun ucu daha sonra perineal cismi oluşturur (13).



Şekil 1: Kloakanın önde ürogenital sinüs, arkada anal kanal olarak ikiye ayrılması. A. Beşinci haftanın sonu B. Yedinci hafta C. Sekizinci hafta (13)

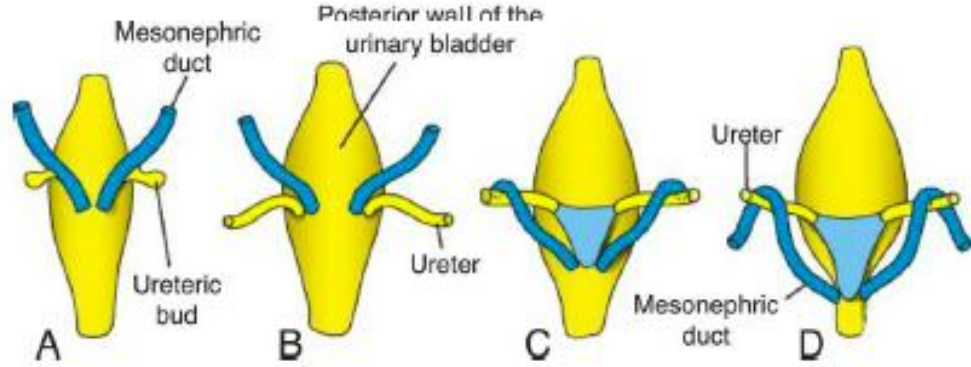
Ürogenital sinüs üç kısma ayrılabilir (Şekil 2) (13). En üstteki ve en geniş olan kısım mesanedir. Başlangıçta mesane allantois ile devamlılık göstermektedir. Embriyogenezin erken dönemlerinde allantois yolk saktan dışarıya doğru çıkıntı oluşturmaktadır. Allantois, yolk sakın kloakayı oluşturan bölümünden köken almaktadır. Mesane oluştuğça allantois

mesanenin apeksine bağlı olarak kalır. Zamanla allantois kord benzeri bir yapı halini alır ve bu yapı urakus adını alarak mesanenin apeksi ile umblikusu bağlamaya devam eder (13, 14). Urakus erişkinde median umblikal ligamanı oluşturur. Ürogenital sinüsün ikinci kısmı dar bir kanal olan pelvik kısımdır. Buradan erkeklerde üretranın prostatik ve membranöz kısımları oluşur. Ürogenital sinüsün son kısmı ise fallik kısımdır. Bu kısmın gelişimi cinsiyetler arasında büyük farklılık göstermektedir (13).



Şekil 2: Ürogenital sinüsün mesane ve erkeklerde penil üretra, prostat ve seminal vezikülleri oluşturması (13)

Kloakanın değişimi sırasında mezonefrik duktusların kaudal kısımları mesane duvarı içine doğru çekilirler ve sonuç olarak üreterler oluşur (Şekil 3) (13). Böbreklerin yukarı hareketi nedeniyle üreterlerin uçları yukarı doğru uzarken, mezonefrik duktusların uçları birbirine yaklaşarak prostatik üretraya girer ve erkeklerde ejakulatuar duktusları oluşturur. Mesanenin trigon kısmı mezonefrik duktuslar tarafından oluşturulduğu için mezodermal kökenlidir fakat zamanla bu bölge de endodermal epitel ile dōřenir. Bu sayede mesane tamamen endodermal epitel ile dōřeli hale gelir (13, 14).



Şekil 3: Gelişim esnasında mesane ile üreterler ve mesonefrik duktuslar arasındaki ilişkinin dorsalden görünümü. C ve D’de mesanenin trigon kısmının mezonefrik duktusların katkısı ile oluştuğu görülmektedir (13).

Üretranın epiteli her iki cinstede endodermden, bağ ve düz kas dokusu ise viseral mezodermden köken alır (15).

2.2.Mesanenin Anatomisi

Mesane küçük pelviste, peritonun altında yerleşmektedir. Dolu olduğunda abdomene doğru genişler ve umblikus hizasına kadar ulaşabilir. Altı yaşından önce mesane kısmen abdominal yerleşimli olup, bu yaştan sonra erişkindeki yerleşimine iner. Mesanenin boyun kısmı kadında pubovezikal ligamanlar, erkekte puboprostatik ligamanlar ile sabitlenmiştir. Diğer kısımlar ise yağ ve bağ dokusu tarafından gevşek biçimde sarılmıştır, bu sayede ihtiyaca göre genişleyebilir (14).

Boş mesane kabaca ters piramit şeklindedir. Kubbe adı verilen üst yüzeyi periton ile örtülüdür. En üst ve öndeki nokta olan apeks, median umblikal ligaman ve urakusun bağlantı noktasıdır. Arka yüzey aşağıya doğru uzanarak mesanenin tabanını oluşturmaktadır (14). Arka yüzey ile rektum arasında kadınlarda uterin serviks ve vajinanın üst ucu, erkeklerde ise vas deferensin alt kısmı ve seminal veziküller yer almaktadır (Şekil 4)(16). Her iki lateral yüzey levator ani kasının fasyası ile temas halindedir. Trigon mesanenin tabanında yer almakta olup, boyun kısmının arka sınırını oluşturmaktadır. (17). Trigonun yan köşelerinde üreteral ağızlar bulunur ve idrar buradan

mesaneye aktarılır (18). Trigon kısmının kası mesanenin detrusor kasından ve üreterlerin kasından köken almaktadır (19). Mesane duvarlarının birleşerek üretra ile bağlandığı bölüm mesane boynudur (20). Bu kısımda mesanenin, trigonun ve üretranın kasları birbirine karışır (19). İç sfinkter mesane boynundadır ve esas olarak detrusor kas liflerinden oluşmaktadır (21).



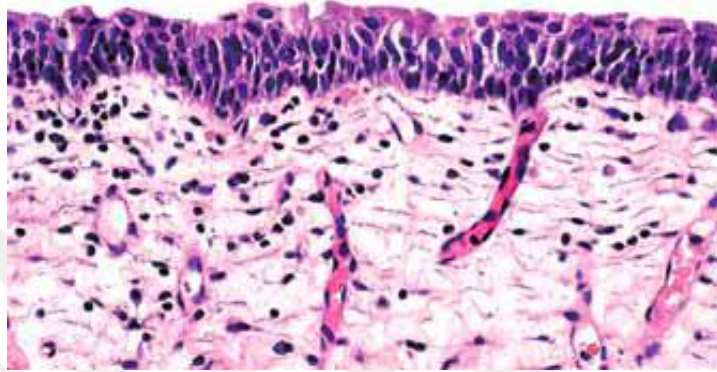
Şekil 4: Mesane ve üretranın anatomik pozisyonu. A. Erkeklerde. B. Kadınlarda. (16)

Mesane internal iliak arterin dalları olan süperior ve inferior vezikal arterler ile beslenmektedir (22, 23). Ön ve arka duvarın lenfatik damarları eksternal iliak lenf nodlarına drene olurken, trigonun lenfatik damarları hem eksternal iliak hem de hipogastrik lenf nodlarına drene olur (24).

2.3. Mesanenin Histolojisi

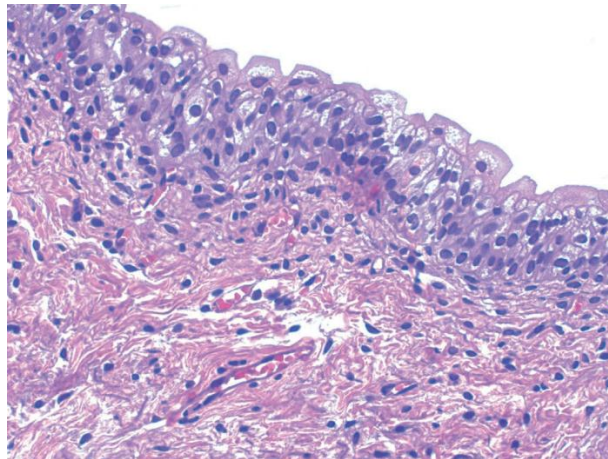
Mesane, ürotelyum olarak da adlandırılan özel bir tip epitel ile döşelidir. Bu epiteli oluşturan hücrelere skuamöz ve glandüler hücreler arasında geçiş yapıyor gibi görünmeleri nedeniyle transizyonel (değişici) epitel hücreleri adı da verilmektedir. İnsanlarda üriner trakt epiteli 3-6 kat hücreden oluşmaktadır. Ürotelyal hücrelerin iki alt tipi vardır: şemsiye hücreleri ve altındaki hücreler. Şemsiye hücreleri yüzeyi örterek idrarla doğrudan temas

halinde olan hücrelerdir. Şemsiye hücrelerinin altındaki hücreler ise diğer tabakaları oluşturmaktadır (Resim 1) (14, 15).



Resim 1: Normal ürotelyum. Mukoza 7 hücre kalınlığına kadar erişebilir fakat kalınlık mesane distansiyonuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Şemsiye hücreleri geniş eozinofilik sitoplazmaya sahiptir (15).

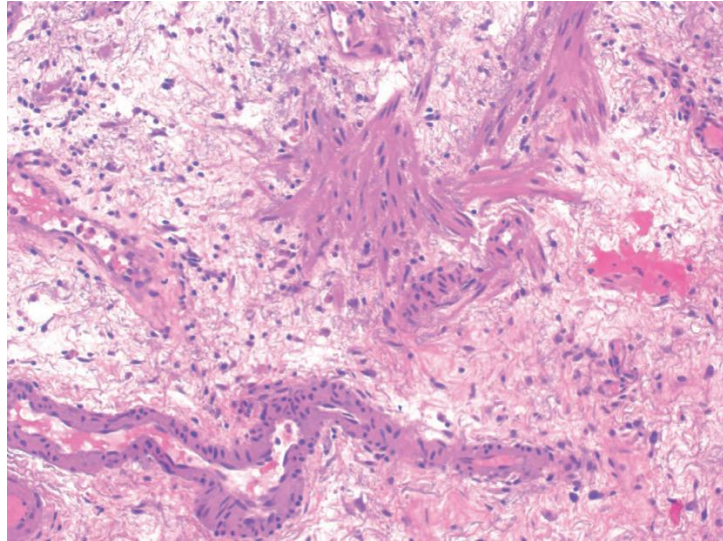
Şemsiye hücreleri ürotelyumun en geniş hücreleri olup, az miktarda müsin içerebilen eozinofilik sitoplazmaya, geniş nükleusa ve belli belirsiz nükleolusa sahiptir (Resim 2)(15). Asimetrik hücre membranı yapılanması ve içerdiği hücrelerarası bağlantı yapıları sayesinde şemsiye hücreleri kan-idrar bariyerini oluşturan oldukça dayanıklı hücrelerdir. (25).



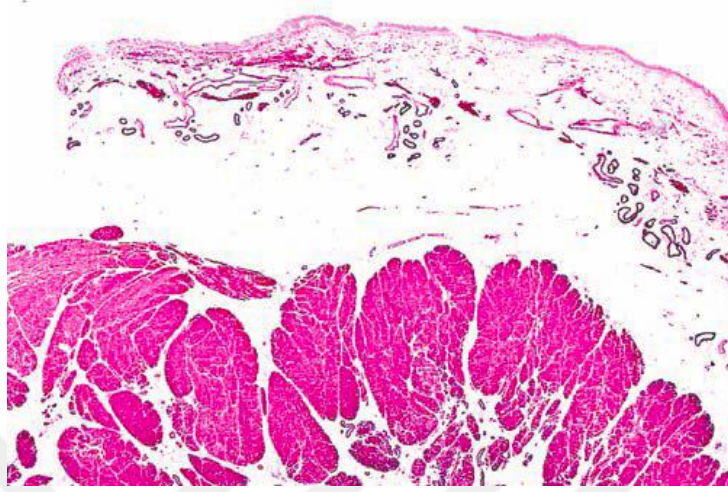
Resim 2: Normal ürotelyum. Şemsiye hücrelerinin geniş sitoplazması ve büyük nükleusu seçilebilmektedir (14).

Diğer tabakalardaki ürotelyal hücreler şemsiye hücrelerine göre daha küçük ve tek tiptir (25). Sitoplazmaları soluk, nükleusları merkezde ve genellikle oval, daha alt tabakalarda ise bazal membrana dik yerleşimlidir (26). Kromatini ince, nükleolusu küçük ve belirsizdir. Mitoz nadir görülür. Ürotelyum yaklaşık olarak yılda bir kez yenilenmektedir (15).

Ürotelyumun bazal tabakası bazal membran üzerine oturmaktadır. Bazal membranın altında, ince damarlar ve ince düz kas demetleri içeren gevşek bağ dokusundan oluşan lamina propria bulunur. Lamina propriadaki düz kas demetlerine muskularis mukoza adı verilir (Resim 3)(14). Muskularis mukozanın mesanedeki varlığı değişkendir, kimi alanlarda kesintisiz olarak devamlılık gösterirken kimi alanlarda atlamalı olarak bulunmaktadır (27-30). Muskularis mukozanın hemen altındaki bağ dokusunda geniş damarlar yer almaktadır. Bunların altında ise geniş kas demetleri içeren muskularis propria tabakası bulunmaktadır (Resim 4)(16). Mesanenin farklı bölgelerinde kas demetlerinin kalınlığı ve dizilim paterni değişiklik göstermektedir (15).



Resim 3: Muskularis mukoza küçük ve düzensiz kas demetleri halinde izlenmektedir (14).



Resim 4: Mesane duvarı. Lamina propriada orta çaplı damarlara komşuluk gösteren küçük ve dağınık kas demetleri muskularis mukozayı oluşturmaktadır. En altta kalın demetler halinde muskularis propria izlenmektedir (16).

2.4.Mesane Kanseri Epidemiyolojisi

Mesane kanseri dünya genelinde 7. en sık görülen kanserdir (1). Uluslararası kanser araştırmaları ajansı verilerine göre tahmini insidansı 2012 yılında 430.000 olarak bildirilmiştir (31). Ayrıca başka bir çalışmada 2012 yılında mesane kanserine bağlı 165.000 ölüm bildirilmiştir (32). Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar bazı ülkelerde mesane kanseri insidansında düşüş olduğunu ortaya koymaktadır ancak, mesane kanseri insidansı ve mortalitesinde dünya genelinde ciddi bölgesel farklılıklar olduğu bilinmektedir (3).

Mesane kanseri erkeklerde kadınlara göre 3-4 kat daha sıktır (1). Tanı anında median hasta yaşı 65-70 olmakla birlikte bu kanser çocuklar da dahil geniş bir yaş aralığını etkilemektedir (2). Mesane kanserinin erkeklerde daha sık görülmesi, bilinen risk faktörleri olan sigara ve mesleki maruziyet ile tam olarak açıklanamamaktadır (2). İki cins arasında mesane kanserine bağlı ölüm oranlarında da fark vardır. Erkeklerde ölüm oranı 2-10/100.000 iken kadınlarda 0.5-4/100.000'dir (1). Her iki cinste de en yüksek insidans Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'dadır. Gelişmiş ülkelerdeki mesane kanseri prevalansı gelişmekte olan ülkelerdekini yaklaşık 6 katıdır (2). Mesane kanserinin

insidansı, morbiditesi ve mortalitesi açısından ülkeler ve etnik gruplar arasında belirgin farklılıklar görülmektedir (2).

Mesane kanserinin en sık görülen tipi ürotelyal karsinomdur (1, 2). Ürotelyal karsinom gelişmiş ülkelerde tüm mesane kanserlerinin %90'ını, diğer ülkelerde ise %80'ini oluşturmaktadır (2). Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom gibi diğer mesane kanserleri çok daha nadirdir. Mesanenin primer adenokarsinomu tüm mesane kanserlerinin %0,5-2'sini oluşturmaktadır (2, 3). Skuamöz hücreli karsinom ise gelişmiş ülkelerde tüm mesane kanserleri arasında %1-7 oranında görülmektedir (2, 3).

Yeni tanı almış mesane kanserli olguların yaklaşık %70-80'inde tümör invaziv değildir veya invazyonun erken dönemindedir (Ta, Tis, T1 evreleri). Bu olgularda nüks %50-70 oranında görülmektedir ancak hastalık yalnızca %15-25 olguda ilerleme göstermektedir (2).

2.5.Mesane Kanserleri Etiyolojisi

Üst ve alt üriner trakt karsinogenezinde rol alan çevresel faktörler içinde vücuda hava ya da ağız yoluyla giren birçok kimyasal sayılabilir.

Sigara, ürotelyal karsinom için oldukça iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür (33). Mesane kanseri riski sigara içme süresi ve yoğunluğu arttıkça artar, sigarayı bırakmak ise zamanla mesane kanseri riskinde azalma sağlar. Sigaranın etkileri birden fazla kimyasal ajan ile ilişkilendirilmektedir. Bunların başında 2-naftilamin ve 4-aminobifenil gibi aromatik aminler gelmektedir. Bu maddeler vücutta metabolize olur ve DNA'nın yapısına zarar vererek karsinogeneze yol açar (34).

Yapılan çalışmalarda, otobüs, araba, kamyon sürücülerinde ve boya işçilerinde aromatik aminlere mesleki maruziyet sonucu mesane kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (35).

Bangladeř, Hindistan, Çin ve Macaristan'da içme suyu ve toprakta arsenik olması çevresel bir risk faktörüdür. Litrede 300 mikrogramı aşan arsenik derişiminin mesane kanseri ile kuvvetli bir biçimde ilişkili olduğu gösterilmiştir (36).

Fenasetinin uzun süreli kullanımının ürotelyal karsinom riskini artırdığı bilinmektedir (37). Günümüzde fenasetin yerine başka analjeziklerin kullanılmasıyla bu risk büyük ölçüde azaltılmaktadır.

Pelvik radyasyona bağlı mutajenik etkiler hem ürotelyal karsinom hem de skuamöz hücreli karsinom riskinde artışa neden olmaktadır (38).

Üriner traktta kronik inflamasyon mesane kanseri riskini artırmaktadır (39). Bu durumda ürotelyal karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom için artmış risk söz konusudur. Mesane karsinogenezinde bunun en önemli örneği schistosoma haematobium infeksiyonudur (39). S. haematobium yumurtalarının mesanenin lamina propria ve muskularis propria tabakalarında bulunması kronik inflamasyon ve fibrozise, bu yolla da ürotelyal hiperplazi ve skuamöz metaplaziye neden olmaktadır (40). Tüm bu değişiklikler mesanede kanser riskini artırmaktadır (41).

Doęumsal mesane ekstrofisi mukozada çeşitli patolojik değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler arasında kronik inflamasyon, subepitelyal fibrozis, skuamöz metaplazi, sistitis sistika ve sistitis glandularis sayılabilir (42). Bu hastalar erken dönemde ameliyatla tedavi edilseler bile mesane kalıntısında ürotelyal karsinom, adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom riski artmıştır (43).

Kalıtımsal kanser sendromları, özellikle Lynch sendromu, herediter retinoblastom ve Costello sendromunda mesane kanseri riski artmaktadır (44).

2.6.Mesane Kanseri Genel Sınıflandırması

Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılında mesane tümörlerini aşağıdaki şekilde sınıflandırmıştır (1).

Tablo 1: Mesane Tümörleri Dünya Sağlık Örgütü 2016 Sınıflaması

Ürotelyal Tümörler

*İnvaziv Ürotelyal Karsinom

- Nested
- Mikrokistik
- Mikropapiller
- Lenfoepitelyoma benzeri
- Plazmasitoid/taşlı yüzük hücreli/diffüz
- Sarkomatoid
- Dev hücreli
- Az diferansiye
- Yağdan zengin
- Berrak hücreli

*İnvaziv olmayan ürotelyal lezyonlar

- Ürotelyal karsinoma in situ
- İnvaziv olmayan papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli
- İnvaziv olmayan papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli
- Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
- Ürotelyal papillom
- İnverted ürotelyal papillom
- Malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon
- Ürotelyal displazi

Skvamöz Hücreli Neoplaziler

*Saf Skvamöz Hücreli karsinom

*Verrüköz Karsinom

*Skvamöz Hücreli Papillom

Glandüler Neoplaziler

*Adenokarsinom

- Enterik
- Müsinöz
- Mikst

*Villöz Adenom

Urakal Karsinom

Mülleryen Kökenli Tümörler

- *Berrak Hücreli Karsinom
- *Endometrioid karsinom

Nöroendokrin Tümörler

- *Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
- *Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
- *İyi diferansiye nöroendokrin tümör
- *Paraganglioma

Melanositik Tümörler

- *Malign melanom
- *Nevus
- *Melanozis

Mezenkimal Tümörler

- *Rabdomyosarkom
 - *Leiomyosarkom
 - *Anjiosarkom
 - *İnflamatuvar myofibroblastik tümör
 - *Perivasküler epiteloid hücreli tümör
 - benign
 - malign
 - *Soliter fibröz tümör
 - *Leiomyoma
 - *Hemanjiom
 - *Granüler hücreli tümör
 - *Nörofibrom
-

2.7.İnvaziv Ürotelyal Karsinom

2.7.1. Tanım

İnvaziv ürotelyal karsinom üriner traktta en sık görülen malign neoplazidir. Değişik diferansiasyonlar bulundurma eğilimi dikkat çekicidir. Asıl tanımlayıcı kriteri bazal membran ötesine invazyon olmasıdır (1).

2.7.2. Klinik özellikler

Hastaların çoğunda mikroskopik hematüri görülmektedir (44). Semptomların şiddeti tümörün evresi ile paralellik göstermektedir. En sık görülen klinik semptom ağrısız gros

hematüridir, bunu sıkışma hissi, noktüri ve dizüri takip eder. Kadınlarda dizüri daha sık görülür ve öncelikle üriner trakt infeksiyonu tedavisi yapıldığı için tanı gecikir (45). Mesanede yaygın tümör varlığı, mesane boynu lokalizasyonu ve/veya yaygın in situ ürotelyal karsinom varlığı daha çok iritatif semptomlara yol açar. Geniş tümör kitlesi varlığında obstruktif semptomlar görülebilir. En sık metastaz bölgeleri karaciğer, akciğer ve kemiktir (46, 47).

Ürotelyal karsinomların tanısında ve evrelemede en iyi yöntem sistoskopi eşliğinde transüretal rezeksiyondur (1).

2.7.3. Makroskopik Özellikler

İnvaziv ürotelyal karsinomlar tek odaklı ya da çok odaklı olabilir. Genellikle polipoid, sesil ya da ülseroinfiltratif görünümündedirler. Papiller yapılar bazen mevcuttur. İn situ ürotelyal karsinom ise genellikle eritemli alanlar şeklinde görülmektedir (1).

2.7.4. Histopatolojik Özellikler

İnvaziv ürotelyal karsinom gösterdiği yapısal çeşitlilik ile dikkat çekicidir. Bu yapısal paternlerden bazıları, diğerlerinden oldukça farklı kendine özgü özellikleri nedeniyle varyant olarak isimlendirilmiştir (4, 5). Genel olarak bir tümörün varyant olarak sınıflandırılmasının nedeni yanıltıcı olarak benign görünmesi, başka tümörleri taklit etmesi ya da prognostik veya terapötik öneme sahip olmasıdır. Çeşitli varyantlara ait histolojik özellikler gösteren tümörler genellikle yüksek derecelidir ve bu nedenle kötü prognoz gösterirler (48, 49). Tedavi algoritmalarında bazı varyantların özel yeri bulunmaktadır, örneğin mikropapiller varyant bunlardan biridir. Çoğu histolojik varyant patologlar tarafından az tanınmaktadır.

İnvaziv ürotelyal karsinom oldukça çeşitli yapısal paternler sergileyebilir. Düzgün sınırlı değişik boyutta adalar, tabakalar, trabeküller, kordonlar ve tek hücreler şeklinde görülebilir. Genellikle tüm bu paternler bir arada görülür (50, 51).

İnvaziv ürotelyal karsinomların çok büyük bir kısmı yüksek dereceli tümörlerdir (52). Karakteristik olarak belirgin nükleer pleomorfizm görülür. Nükleuslar iri ve hiperkromatik, nükleer sınırlar düzensizdir. Mitoz boldur, anormal mitotik figürler de görülebilir. Sitoplazma genellikle soluk ya da eozinofilik ve orta miktardadır (1, 14, 16).

İnvaziv ürotelyal karsinom hemen her olguda stromal yanıtı neden olmaktadır. Retraksiyon artefaktı genellikle subepitelyal bağ dokusu invazyonu gelişmekte olan olgularda görülmektedir (53). Bu durum lenfovasküler invazyon ile karıştırılmamalıdır. Bazı invaziv karsinomlar lenfoplazmasitik inflamatuvar yanıtı neden olabilir (54). ÜKda inflamatuvar yanıt varlığının daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (55).

2.7.5. İmmünofenotipik Özellikler

İmmünohistokimya invaziv ürotelyal karsinom tanısı için önemli bir yardımcı yöntemdir. Özellikle primer tümör-metastaz ayırımında, örneğin ürotelyal karsinom-prostatik adenokarsinom ayırıcı tanısı gibi durumlarda İHKsal çalışmalar oldukça faydalıdır. Fakat bazı durumlarda, örneğin skuamöz diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom ile skuamöz hücreli karsinom ayırımında olduğu gibi, tanıya katkı sağlayamayabilir. Ayrıca başka bir önemli nokta da yüksek ve düşük dereceli tümörler arasında İHKsal belirteçler açısından belirgin ekspresyon farkı olmasıdır (1, 56).

Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği (ISUP) 2014 yılında sık olarak kullanılan İHKsal belirteçler üzerine bir derleme yayınlamıştır (56). Buna göre üroplakin III ürotelyal diferansiasyon için en spesifik belirteç olmasına rağmen sensitivitesi düşüktür (%19-60). Son zamanlarda üroplakin II'nin daha yüksek sensitiviteye (%63-77) sahip olduğu öne sürülmüştür (57). GATA 3 ürotelyal karsinomların %67-90'ından eksprese edilen bir belirteçtir, fakat diğer birçok karsinomda da eksprese edilebilir (58). Ürotelyal karsinomlar neredeyse %100 oranında CK7 ve %67 oranında CK20 eksprese ederler (59). Yüksek dereceli ürotelyal karsinomların %14'ünde CK7 veya CK20 ekspresyonu görülmez (59). Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinler (34βE12 ve CK5/6) ise yüksek dereceli ürotelyal

karsinomların önemli bir bölümünde eksprese edilir (60). P63 proteini, olguların %81-92'sinde eksprese edilen ve ayırıcı tanıda önemli yeri olan bir belirteçtir (61).

2.7.6. Ürotelyal karsinomda diferansiasyon çeşitleri

Ürotelyal karsinomun oldukça çeşitli diferansiasyon gösterme eğiliminde olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bunlar skuamöz, glandüler, küçük hücreli ve trofoblastik diferansiasyon olarak sayılabilir (1).

Skuamöz diferansiasyon hücrelerarası köprüler ve/veya keratinizasyonun varlığı ile tanımlanır. En sık görülen diferansiasyon tipi olup, ürotelyal karsinom olgularının yaklaşık %40'ında görülmektedir (62, 63). Skuamöz diferansiasyonun HPV ile ilişkili olmadığı öne sürülmektedir (64). Bu diferansiasyon tipinin görüldüğü olgularda radyoterapi ve kemoterapiye yanıtın azaldığına dair az sayıda çalışma vardır (65, 66).

Glandüler diferansiasyon tümör içinde gland oluşumu olarak tanımlanır. İnvaziv ürotelyal karsinomların %18'inde görüldüğü bildirilmiştir (62). Glandüler diferansiasyon alanları kolonik adenokarsinoma benzemektedir. Taşlı yüzük hücreleri içeren ya da içermeyen müsinöz adenokarsinom da görülebilir (48). Glandüler diferansiasyon, ürotelyal karsinomda görülebilen psödoglandüler boşluklar ile karıştırılmamalıdır (1, 62). İmmünohistokimyasal olarak glandüler diferansiasyon alanlarında enterik belirteçler olan CDX2 ve CK20 ile pozitif boyanma görülür. Bazı olgularda ürotelyal belirteçler (p63, GATA3 ve yüksek molekül ağırlıklı keratin) ile pozitif boyanma görülebilirse de, bu belirteçler ile hiç boyanma da olmayabilir (48). Glandüler diferansiasyonun prognostik önemi halen belirsizdir. Çeşitli çalışmalarda bu tümörlerin daha ileri evrede saptandığı öne sürülmüştür fakat olumsuz bir prognostik etken olduğu kanıtlanamamıştır (48, 62). Bir çalışmada ise kemoterapiye yanıtın azaldığı bildirilmiştir (67).

Trofoblastik diferansiasyon genellikle sinsityotrofoblastik dev hücreleri andıran tümör dev hücreleri ile tanınır (68). Nadiren tümör koryokarsinomdan ayırt edilemeyebilir. Morfolojik olarak trofoblastik diferansiasyon göstermeyen olguların %35'inde

immünohistokimyasal olarak β -hCG pozitifliği görülebilir (69). Beta hCG pozitifliği tümörde yüksek derece ve ileri evre ile birliktelik göstermektedir (69).

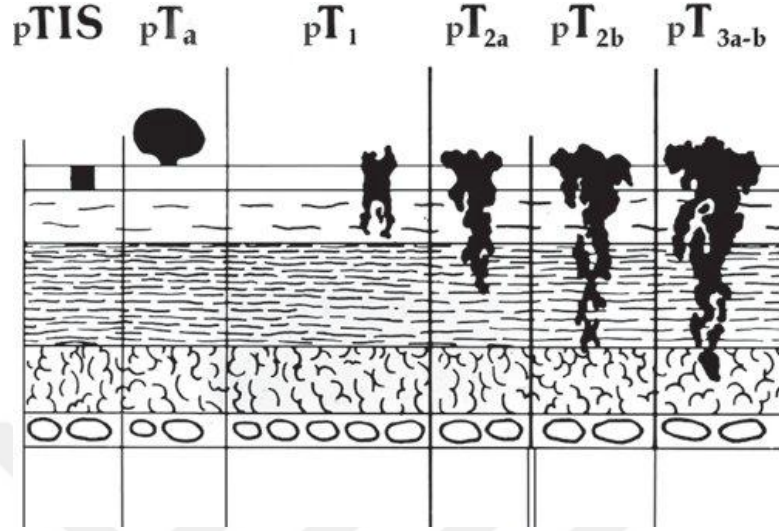
Ürotelyal karsinomlarda nadiren Müllerian diferansiasyon görülebilir. Bu durum en sık berrak hücreli adenokarsinom şeklinde kendisini gösterir (70).

2.8. Ürotelyal Karsinomlarda Yayılım ve Evreleme

Mesane tümörlerinin evrelemede ilk basamak sistoskopik incelemedir (1). Tümör saptandığında, biyopsi veya TUR yapılarak histopatolojik tanı konur ve tümör yayılımı saptanır (71-74). TUR tümör yayılımını saptamada ve operasyon kararı vermede önemli bir yere sahiptir. Yeterli bir transüretal rezeksiyonda tüm tümör ve tümör altındaki muskularis propria örneklenmelidir (75). TUR materyalinin tamamı histopatolojik olarak incelenerek tümör Ta, Tis, T1 ve T2 olarak kategorize edilir (1). Ürotelyal karsinomlardaki T evrelemesi Tablo 2’de ve Şekil 5’te detaylı olarak görülmektedir (1, 15). Muskularis mukoza invazyonu ile muskularis propria invazyonunu birbirinden ayırmak önemlidir. Muskularis mukozadaki düz kas demetleri küçük, ince, zayıf ve aralıklıdır; muskularis propriada ise geniş ve kompakt kas demetleri izlenir (27, 76).

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü 2016 sınıflamasına göre ürotelyal karsinomlarda T evrelemesi

Tis	İn situ ürotelyal karsinom
Ta	Noninvaziv papiller karsinom
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu infiltre eder.
T2	Tümör muskularis propriayı infiltre eder.
T2a	Tümör yüzeysel (iç ½) muskularis propriayı infiltre eder.
T2b	Tümör derin (dış ½) muskularis propriayı infiltre eder.
T3	Tümör perivezikal dokuları infiltre eder.
T3a	Mikroskopik olarak
T3b	Makroskopik ekstrevezikal kitle olarak
T4	Tümör prostatik stroma, seminal vezikül, uterus, vajina, pelvik duvar veya abdominal duvar invazyonu yapar.
T4a	Tümör prostatic stroma, seminal vezikül, uterus veya vajina invazyonu yapar.
T4b	Tümör pelvik duvar veya abdominal duvar invazyonu yapar.



Şekil 5: Ürotelyal karsinomlarda T evrelemesi (15)

2.9.İnvaziv Ürotelyal Karsinom Varyantları

2.9.1. Nested Varyant Ürotelyal Karsinom

Nested varyant ÜK sitolojik olarak düşük dereceli özellikler gösteren bir ÜK varyantıdır (1, 77). Tipik paterni, ürotelyumun altında ayrık biçimde ya da birleşme eğilimi gösteren, kalabalık görünüm oluşturan küçük nestlerin düzensiz proliferasyonudur. Nükleuslar genellikle atipi göstermez, ya da minimal atipiyeye sahiptir. Ayırıcı tanıda nefrojenik adenom ve von Brunn nestleri yer almaktadır. Nested varyant ÜKlar daha ileri evrede prezente oldukları için konvansiyonel ÜKlara göre daha kötü klinik gidiş göstermektedir (77).

2.9.2. Mikrokistik Varyant Ürotelyal Karsinom

Mikrokistik varyant ÜK genellikle ileri evrede prezente olan, yanıltıcı olarak benign görünen bir ÜK varyantıdır (1, 78). Klasik paternini özelliksiz ya da dökülmüş görünümde epitelle döşeli, yuvarlak-oval şekilli, 1-2 mm çapında mikrokistler oluşturmaktadır. Lümen içi sekresyon ve kalsifikasyon görülebilir. Stromal cevap genellikle yoktur fakat kistler infiltratif görünümündedir, muskularis propria invazyonu görülebilir. Ayırıcı tanıda sistitis sistika ve sistitis glandularis gibi benign lezyonlara dikkat edilmelidir (78).

2.9.3. Lenfoepitelyoma Benzeri Ürotelyal Karsinom

Lenfoepitelyoma benzeri ÜK morfolojik olarak nazofarenksin lenfoepitelyomasına benzemektedir. Histolojik olarak tümör, geniş pleomorfik nükleus, belirgin nükleol, belirsiz sitoplazmik sınırlar ve sinsityal görünümüne sahip, adalar, kordonlar ve tabakalar oluşturan andiferansiye hücrelerden oluşmaktadır. Zeminde T ve B lenfositler, plazma hücreleri, histiositler, nadir nötrofiller ve eozinofiller izlenmektedir. Lenfoepitelyoma benzeri komponenti baskın ÜKların daha iyi klinik gidiş gösterdiği ve kemoterapiye yanıt verdiği yönünde çalışmalar mevcuttur fakat daha güncel bir çalışmada bu varyantın konvansiyonel ÜK ile benzer klinik gidişe sahip olduğu gösterilmiştir (79, 80).

2.9.4. Plazmasitoid Varyant Ürotelyal Karsinom

Plazmasitoid varyant ÜKlar, gevşek veya miksoid stromada plazma hücrelerine benzeyen tek diskoheziv malign hücrelerin bulunması ile karakterizedir (1). Tümör hücreleri berrak veya eozinofilik sitoplazmaya, eksantrik yerleşmiş geniş hiperkromatik nükleusa ve küçük nükleole sahiptir. Sitolojik atipi minimal olabilir. Ek olarak, intrasitoplazmik müsin içeren ya da içermeyen taşlı yüzük hücrelerine benzeyen hücreler de görülebilir. Müsinöz adenokarsinomun aksine bunlarda ekstraselüler müsin görülmez. Bu tümörlerin çoğunda E-kaderin ekspresyon kaybı izlenir (81). Lenfoid belirteçler negatif olmasına rağmen CD138 ile pozitif boyanma mevcuttur (81, 82). Plazmasitoid varyant ÜKların çoğu ileri evrede prezente olmaktadır. Genellikle yaygın ve derin tutulum yaptıkları için peritoneal yayılım riski ve cerrahi sınır pozitifliği oranı yüksektir (83, 84).

2.9.5. Sarkomatoid Varyant Ürotelyal Karsinom

Sarkomatoid ÜK morfolojik olarak sarkom ile birebir benzerdir (1). Radyasyon ve siklofosamid tedavisi risk faktörleridir (85, 86). Makroskopik olarak infiltratif sınırlı, kanama ve nekroz alanları içerebilen, büyük polipoid kitleler halinde görülürler. Bu varyant, yüksek dereceli iğsi hücreler ya da pleomorfik hücrelerden oluşmaktadır. Heterolog komponent olarak osteosarkom, kondrosarkom, rabdomyosarkom, leiomyosarkom, liposarkom ve anjiosarkom görülebilmektedir. Heterolog eleman içeren tümörler, içermeyenlere göre daha kötü prognoza sahiptir (87).

2.9.6. Dev Hücreli Ürotelyal Karsinom

Dev hücreli ÜK, genellikle konvansiyonel ÜK ile birlikte görülen, nadir ve agresif bir ÜK varyantıdır (1, 88). Muskularis propria invazyon, mitoz ve nekroz sık görülür. Prognozu kötüdür (88). Bu varyantta görülen dev hücreler, trofoblastik diferansiasyonda görülen dev hücreler ve osteoklast benzeri özellikler gösteren dev hücreler ile karıştırılmamalıdır (1).

2.9.7. Az Diferansiye Ürotelyal Karsinom

Az diferansiye tümörler grubu karışık morfoloji sergileyen tümörlerden oluşan bir spektrumdur (1). Bu gruba osteoklast benzeri dev hücreler içeren tümörler, küçük hücreli andiferansiye karsinom, sarkomatoid karsinom, dev hücreli karsinom ve andiferansiye karsinom, NOS dahil edilmiştir (89, 90). Tüm az diferansiye karsinomlar konvansiyonel ÜK, diğer ÜK varyantları ve değişik diferansiasyon formları ile birlikte olabilir ya da birbirleriyle karışık halde bulunabilir. Az sayıda olgu bildirilmiş olup, klinik gidiş kötüdür (88, 90).

2.9.8. Yağdan Zengin Ürotelyal Karsinom

Yağdan zengin ÜK büyük lipoblast benzeri hücrelerin varlığıyla karakterizedir. Bu hücrelerde, nükleusta indentasyonlar oluşturan bir/birkaç berrak sitoplazmik vakuol mevcuttur (91-93). Literatürde günümüze dek sadece 43 olgu bildirilmiştir (1, 91-95). Bu varyant genellikle ileri evrede prezente olmaktadır, bu nedenle kötü klinik gidişe sahiptir (1).

2.9.9. Berrak Hücreli Ürotelyal Karsinom

Berrak hücreli (glikojenden zengin) ÜK oldukça nadir görülen bir varyanttır. Literatürde 25'ten az sayıda olgu bildirilmiştir (1). Berrak görünüme yol açan polisakkarit içeriği periodik asit-Schiff boyasıyla boyanmakta olup diastaz ile solmaktadır (96). Berrak hücreler, konvansiyonel ÜK ile aynı immünohistokimyasal profile sahiptir (97). Bu varyantın klinik önemi henüz belirsizdir (1).

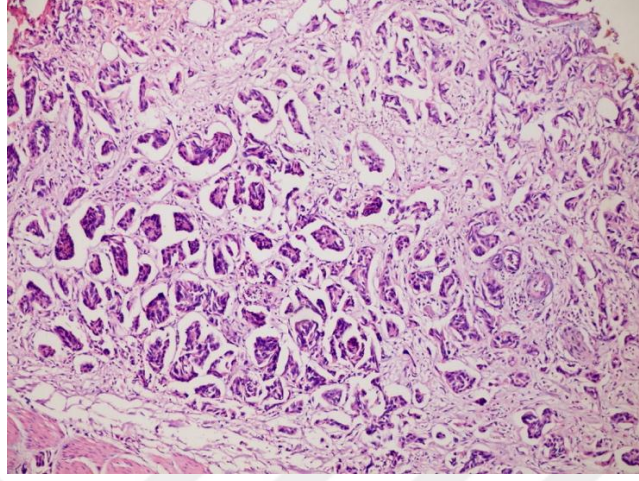
2.10. Mikropapiller Ürotelyal Karsinom

2.10.1. Genel Özellikler

Mikropapiller ürotelyal karsinom (MPÜK), tüm ürotelyal karsinomların %0,6-2,2' sini oluşturan histolojik bir varyanttır (6, 7). Bazı olgu serilerinde ÜKlar içindeki sıklığının %6-10'a vardığı bildirilmiştir (98). MPÜK 1994 yılında Amin ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (6). Genellikle ileri evrede saptanır ve bu nedenle agresif gidişlidir (1). Erkek/kadın oranı 3/1 olup, en sık 6. dekatta görülmektedir (1). Konvansiyonel ürotelyal karsinomlar gibi MPÜK'un da en sık semptomu hematüridir (6).

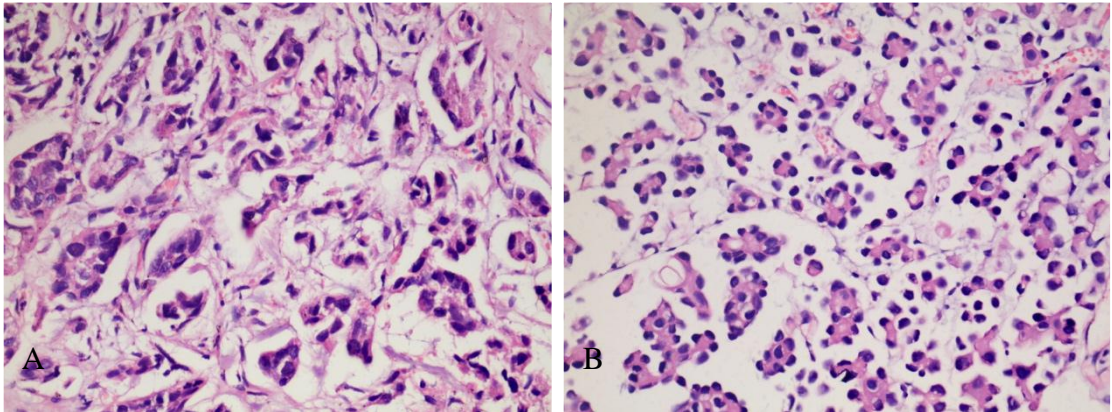
2.10.2. Mikroskopik Özellikler

MPÜK mikroskopik olarak, diğer organlarda görülen mikropapiller karsinomlara benzer şekilde, fibrovasküler koru olmayan sıkı paketlenmiş hücre kümeleri ve onları çevreleyen, küçük ve dilate lenfatik kanalları andıran boşluklar ile karakterizedir (Resim 5) (6, 8, 9). Aynı boşluk içinde vasküler korları olmayan birkaç küçük adacık bu tümörler için karakteristik bulgudur (6). Bu boşlukların vasküler kökenli olmadığı immünohistokimyasal olarak endotelyal belirteçler (CD31 ve FaktörVIII) ile negatif boyanmaları ile kanıtlanmıştır (99). Mikropapiller karsinom için tanımlayıcı bir özellik olan bu boşluklar fiksasyon artefaktıdır ve frozen kesitlerde izlenmemektedir (100). Stroma genellikle "köpüksü" (spongy) olarak tanımlanmakta, çevre dokuda desmoplazi çok nadiren görülmektedir (101).



Resim 5: Fibrovasküler koru olmayan sıkı paketlenmiş hücre kümeleri ve onları çevreleyen, küçük ve dilate lenfatik kanalları andıran boşluklar şeklinde izlenen MPÜK.

MPÜK hücreleri yüksek dereceli kabul edilmekte olup, atipi gösteren periferik yerleşimli nükleusa ve eozinofilik-berrak sitoplazmaya sahiptir (Resim 6A-B) (6). Nükleer kontur düzensizleşmesi ile birlikte sitoplazmik vakuoller de karakteristik özelliklerindedir. İn situ karsinom olguların %50'sinden çoğunda mevcuttur (102).



Resim 6A-B: Atipi gösteren periferik yerleşimli nükleusa ve eozinofilik-berrak sitoplazmaya sahip, yüksek dereceli kabul edilen MPÜK hücreleri.

Lenfovasküler invazyon olguların çoğunda mevcut olup özellikle de tümör kitlesinin periferinde saptanmaktadır (6). Çeşitli çalışmalar bir araya getirildiğinde, MPÜKlarda

%70'e varan lenfovasküler invazyon oranları saptanmaktadır (6, 9, 103-105). İmmünohistokimyasal yöntemlerden de destek alınan 2012 yılına ait bir çalışmada MPÜK olgularının %95'inde lenfovasküler invazyon olduğu bildirilmiştir (106). Lenfovasküler invazyon MPÜKlarda erken bir bulgu olarak görülmekte ve bu nedenle metastaz ile daha sık karşılaşılmaktadır (10, 11). Lenfovasküler invazyon görülen olgularda prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir (12).

2.10.3. Patogenez

Mikropapiller varyant ürotelyal karsinomun kendine özgü morfolojisini oluşturan önemli faktörlerden biri neoplastik hücrelerin ters polarizasyon göstermesidir (107). Ters polarizasyon, tümör hücrelerinin stromaya bakan yüzlerinde apikal sekretuar özelliklerin görülmesidir (107, 108). Hücre polarizasyonundaki bu değişiklik, elektron mikroskopik olarak hücrelerin stromal yüzlerinde çok sayıda mikrovillus varlığının gösterilmesi ile ortaya konmuştur (101). Ayrıca, normal epitelyal hücrelerin apikal yüzeyinde eksprese edilen bir glikoprotein olan MUC1 ile yapılan immünohistokimyasal boyamada mikropapiller karsinom hücrelerinin stromaya bakan yüzlerinde pozitif boyanma görülmüştür (107). Konvansiyonel karsinomların ise hiçbirinde MUC1 ile stromal yüzde boyanma görülmemiştir (107). Bu bulgular da ters polarizasyonun mikropapiller karsinomun karakteristik bir özelliği olduğunu doğrulamaktadır.

Ters polarizasyon özelliğinin aynı zamanda hücrelerin stromadan ayrılmasını kolaylaştırdığı ve bu yolla lenfovasküler invazyonu ve lenf nodu metastazını artırdığı öne sürülmektedir (107). Bu düşünce, invaziv mikropapiller komponentin genellikle tümörün invaziv ucunda yer alması ile de desteklenmektedir. Ayrıca, küçük bir alanda da olsa invaziv mikropapiller morfoloji gösteren tümörlerin, aynı boyutlardaki konvansiyonel karsinomlardan daha yüksek oranda lenf nodu metastazı göstermesi de bu özellikler ile açıklanmaktadır (108).

2.10.4. Ayırıcı Tanı

MPÜK tanısının gözlemciler arasında tekrarlanabilirliği orta düzeydedir (1). Bu nedenle tanı kriterlerinin gözden geçirilmesi ve sadeleştirilmesi gerekmektedir. Bu konudaki önemli çalışmalardan birinde, üzerinde en yüksek oranda fikir birliğine varılan kriterin aynı laküner boşlukta birden fazla adacık yapısının olması olarak bildirilmiştir (109).

MPÜKun ayırıcı tanısında en zorlayıcı olgu retraksiyon artefaktı gösteren konvansiyonel ürotelyal karsinomdur (107). Konvansiyonel ürotelyal karsinom tipik olarak nükleusların gelişigüzel dağıldığı, değişik boyut ve şekillerde, çok katmanlı yuva yapıları ile karakterizedir (1). MPÜK'da ise hücre kümeleri çok daha küçüktür, genellikle papiller görüntü hakimdir ve nükleuslar yuva yapılarının dış kısmına polarizedir. Retraksiyon artefaktı MPÜKda çok daha belirgindir.

Olguların çoğunda MPÜK diğer mesane kanseri formları ile birliktelik göstermektedir fakat fokal bile olsa mikropapiller komponentin varlığı raporda bildirilmelidir (12, 98, 102).

Mesanede sekonder olarak gelişen mikropapiller karsinomlar nadir de olsa görülmektedir. Metastaz şüphesi mevcut ise immunohistokimyasal boyalar tanıda yardımcı olabilir (110).

2.10.5. İmmünohistokimyasal Özellikler

MPÜK için en sensitif belirteç olguların %92'sinde membranöz ve/veya sitoplazmik boyanma gösteren pan-üroplakindir (110). Konvansiyonel ürotelyal karsinomlarda olduğu gibi MPÜK'larda da CK7, CK20, EMA ve Leu-M1 ile pozitif boyanma izlenmektedir (9, 12, 110-112). Bunun yanında, bazı çalışmalarda MPÜKların genellikle adenokarsinomlarla ilişkili olan CA125 ile pozitif boyanma gösterdiği bildirilmiştir (12, 113). Bazı yazarlar bu bulguları ve 34βE12'nin genellikle pozitif boyanmasını göz önüne alarak, MPÜKun, glanduler diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinomun özel bir formu olduğunu öne sürmüşlerdir (12, 112). MPÜKda ayrıca GATA 3 (%88), S100P (%96), üroplakin II

(%91), üroplakin III (%33), trombomodulin (%49), CK7 (%95), CK20 (%61), p63 (%69) ve yüksek molekül ağırlıklı keratin (%96) de eksprese edilmektedir (97, 114).

2.10.6. Genetik ve Moleküler Özellikler

ÜKlarda en sık görülen genetik mutasyon olan *TERT* (telomeraz revers transkriptaz) mutasyonu MPÜKlarda da yüksek oranda saptanmaktadır (115). Kinde ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kasa invaze ÜKların % 66'sında, kasa invaze olmayan ÜKların % 74'ünde *TERT* mutasyonu saptanmıştır (116). Nguyen ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan çalışmalarında 33 MPÜK olgusunda *TERT* mutasyonu araştırılmış ve tüm olgularda bu mutasyon saptanmıştır (115).

HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor, ERBB2) aşırı ekspresyonu ya da amplifikasyonu bu varyantta konvansiyonel ürotelyal karsinoma göre daha sık görülmektedir (117). MPÜK olgularının %40'ından fazlasında HER2 amplifikasyonu olduğu bildirilmektedir (117-119)

MPÜKda konvansiyonel ÜKda olmayan moleküler değişiklikler bildirilmiştir. Bunlara örnek olarak p53, Aurora A, MIB-1, survivin ve MUC-1 aşırı ekspresyonu verilebilir (4, 102, 117, 120). Direkt sekanslama yöntemi ile MPÜKlarda, konvansiyonel ÜKlara göre anlamlı şekilde daha sık olarak, H-Ras ve KRAS nokta mutasyonları saptanmıştır (121).

2.10.7. Prognoz ve Tedavi

MPÜK genellikle ileri evrede prezente olmaktadır, tanı anında olguların %50'sinden fazlası evre pT3 veya pT4'tür (9, 12, 122). Lenf nodu metastazı sıklığı fazladır. Sistektomi yapılan olguların %27,3 ünde lenf nodunda tümör infiltrasyonu bildirilmiştir (123). Mikropapiller komponentin fokal olarak izlendiği tümörlerde bile metastatik lenf nodlarında genellikle mikropapiller morfoloji izlenmiştir (123).

MPÜKun prognozu oldukça kötü olup mortalite riski artmıştır (124). Kamat ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 5 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %54 ve %27 oranında

bulunmuştur (123). Patolojik evrenin sağkalım için önemli bir prediktif faktör olduğu bildirilmiştir (102).

MPÜK genellikle konvansiyonel ÜK ya da diğer ÜK varyantları ile bir arada bulunur (1). Bir olguyu mikropapiller karsinom olarak tanımlamak için gereken eşik değer tanımlanmamıştır fakat herhangi bir miktardaki MPÜKun (%10'dan az bile olsa) raporlanması gerektiği bildirilmiştir (12, 98, 102).

Tümördeki MPÜK oranının prognoza etkisinin araştırıldığı 38 olguluk bir çalışmada, MPÜKun tümörün %50'sinden fazlasını oluşturduğu hastaların rölatif mortalite riskinin, MPÜK komponenti %50'den az olan hastalarla karşılaştırıldığında 2,4 kat fazla olduğu ortaya konmuştur (122).

Bertz ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada, %30'dan fazla oranda mikropapiller komponent içeren ÜK hastaları ile konvansiyonel ÜK hastalarının sağkalımını karşılaştırmıştır. Buna göre %30'dan fazla mikropapiller komponent içeren hastalarda ortalama sağkalım 97 ay, konvansiyonel ÜK hastalarında ortalama sağkalım 229 ay bulunmuştur (p=0.002). Bu çalışmada %30'dan az oranda mikropapiller komponent varlığının sağkalım üzerine olumsuz etkisi tespit edilmemiştir (125).

Son yıllardaki çalışmalarda, mesane kanserinin agresif bir formu olan MPÜKun tedavisine erken başlanmasının hastalarda sağkalımı artırdığı ortaya konmuştur (7, 123). Günümüzde kas invazyonu göstermeyen ürotelyal karsinom için uygulanan tedavi protokolü intravezikal BCG (Bacillus Calmette-Guérin) terapisi veya kemoterapi sonrası takiptir. Fakat MPÜKun bu ajanlara yanıtının az olması ve hatta hiç olmaması nedeniyle bu tedavi protokolü cerrahi tedaviyi geciktirmekte ve sağkalımı azaltmaktadır (126). Diğer organlarda görülen mikropapiller karsinomlara benzer şekilde MPÜKun da kemoterapiye ve intravezikal BCG tedavisine yanıtının az olduğu bildirilmektedir (123). Neoadjuvan tedaviden fayda görülmemesinin nedenleri lenfovasküler invazyonun ve okült nodal metastazların MPÜKlarda sık görülmesi olabilir (123). Fakat bazı MPÜKların da

neoadjuvan kemoterapiye yanıt verdiği ve sistektomi esnasında ypT0 evresine düşürüldüğü bildirilmiştir (127). Meeks ve arkadaşları 2013 yılında yayınlanan çalışmalarında MPÜKun neoadjuvan kemoterapiye yanıtının %45 oranında olduğunu ortaya koymuştur (127). İleri evre (T2 ve ilerisi) MPÜKlarda neoadjuvan kemoterapinin kullanımının araştırıldığı 2016 yılına ait bir çalışmada, neoadjuvan kemoterapinin konvansiyonel UKlarda sağkalımı olumlu etkilediği, fakat MPÜKlarda sağkalım üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (128).

Kamat ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, tanıdan hemen sonra sistektomi uygulanan kas invazyonu göstermeyen MPÜK olgularının 10 yıllık sağkalımının %72 olduğunu göstermiştir (7, 123). Bu oran, intravezikal BCG terapisi sonrası sistektomi yapılan hastalarda %0'dır (7, 123). Sonuç olarak Kamat ve arkadaşları bu bulguları göz önüne alarak, kas invazyonu olup olmadığına bakılmaksızın tüm MPÜK olgularına hemen radikal sistektomi uygulanması gerektiğini önermektedirler (7, 123). Güncel çalışmaların bir kısmı T1 evresindeki hastaların erken radikal sistektomi ile tedavi edildiklerinde daha iyi klinik gidiş gösterdiğini desteklemektedir (129). Willis ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada, tanıdan hemen sonra radikal sistektomi uygulanan T1 evre MPÜK hastalarında 5 yıllık sağkalım %100 iken, önce BCG tedavisi alan hastalarda 5 yıllık sağkalım %62'dir (129). Fakat yine 2014 yılında Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nde 36 'kasa invaze olmayan MPÜK' hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, erken radikal sistektomi uygulanan hastalar ile konservatif tedavi alan hastalar arasında 5 yıllık mortalite ve 5 yıllık metastaz insidansı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (130).

Son yıllarda ÜKlarda HER2 amplifikasyonu üzerine çalışmalar yapılmakta ve HER2 amplifikasyonu görülen ürotelyal karsinom hastalarının hedefe yönelik tedaviden faydalanması amaçlanmaktadır. Çalışmalar HER2 gen amplifikasyonu ya da protein aşırı üretimi olan ÜKların önemli bir bölümünün MPÜK olduğunu ortaya koymuştur (117, 118). Tschui ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HER2 amplifikasyonu görülen ürotelyal karsinomların %77'sinde mikropapiller büyüme paternine rastlanmıştır. Bunların %31'i saf veya ağırlıklı olarak mikropapiller morfoloji gösterirken diğerlerinde

mikropapiller varyant minör komponent olarak izlenmiştir (118). Ching ve arkadaşları MPÜKlarda HER2 ekspresyonunu araştırmış ve %68 olguda HER2 protein aşırı üretimi ve %42 olguda HER2 gen amplifikasyonu olduğunu bildirmişlerdir (117). Schneider ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada, HER2 amplifikasyonu gösteren MPÜK olgularının 5 yıllık sağkalımı %0 iken, HER2 amplifikasyonu göstermeyen MPÜK olgularında 5 yıllık sağkalımın %40 olduğu ortaya konmuştur (131). Bu son çalışmalar, HER2'nin MPÜKun hedefe yönelik tedavisinde aday olabileceğini göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde Ocak 2010-Mart 2017 arasında 'İnvaziv Ürotelyal Karsinom' tanısı almış mesane TUR materyallerine elektronik arşiv taranarak ulaşıldı. Bu materyallere ait hematoksilen-eozin boyalı preparatlar lam arşivinden sağlanarak tümü mikropapiller varyant ürotelyal karsinom açısından tekrar gözden geçirildi. Çalışmada her hastanın ilk tanı aldığı TUR materyali kullanıldı. Birden çok TUR materyaline sahip hastaların MPÜK içeren daha sonraki biyopsileri çalışmaya dahil edilmedi. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'ne konsültasyon amacıyla gönderilmiş materyaller de çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait demografik ve klinik bilgiler hastane elektronik veri tabanından elde edildi.

Tüm olgularda histolojik derecelendirme ve evreleme WHO 2016 sınıflamasına göre yapıldı. Biyopsi alanında en az %5 oranında MPÜK izlenen olgular çalışmaya dahil edildi. Olgular yaş, cinsiyet ve histopatolojik olarak derece, evre, MPÜK yüzdesi, eşlik eden konvansiyonel ÜK varlığı ve yüzdesi, diğer varyantların varlığı ve yüzdesi, in situ ÜK, in situ MPÜK, lenfovasküler invazyon, nekroz bakımından değerlendirildi (Tablo 3). Ayrıca stromada tümöre karşı gelişen lenfoid yanıt 0-1-2-3 olarak derecelendirildi. Tüm bu parametreler, iki yıl içerisinde invaziv konvansiyonel ÜK tanısı almış, MPÜK ve diğer varyantları içermeyen 50 adet olguda da değerlendirildi ve MPÜK olgularıyla karşılaştırıldı.

Tablo 3: Çalışmamızda MPÜKlarda ve konvansiyonel ÜKlarda karşılaştırılan parametreler

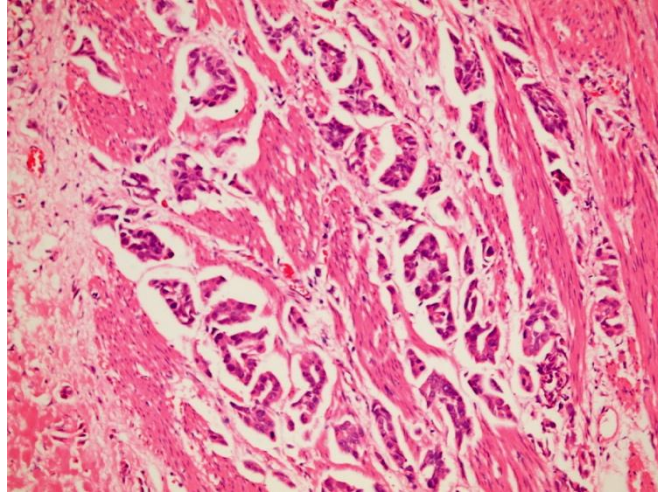
Demografik özellikler	Yaş
	Cinsiyet
Histopatolojik özellikler	Derece
	Evre
	MP varyant yüzdesi
	Eşlik eden konvansiyonel ÜK ve diğer varyantlar
	İn situ ÜK
	İn situ MPÜK
	Lenfovasküler invazyon
	Nekroz
	Lenfoid yanıt

İstatistiksel yöntem olarak, verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t-test, Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde Ocak 2010-Mart 2017 arasında 'İnvaziv Ürotelyal Karsinom' tanısı almış 1440 adet TUR materyali incelendi. Bunlar içinden 59 olguda %5'ten fazla oranda MPÜK saptandı (%4,1). On iki adet hastanın birden çok TUR materyalinde MPÜK saptandığından, bu hastalara ait sadece ilk biyopsi örnekleri çalışmaya dahil edildi, takip eden biyopsi örnekleri çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 47 MPÜK olgusu ile devam edildi. Olgulardan birinin lam ve blokları kliniğimize konsültasyon amacıyla gönderilmişti.

MPÜK içeren olguların 41'i erkek, 6'sı kadındı. Yaş aralığı 43-89 olup, yaş ortalaması 69, median 69 olarak saptandı. MPÜK içeren olgularda evre dağılımı şu şekildeydi: 23 olgu pT1, 24 olgu pT2 (Resim 7). Olguların tümü yüksek dereceli histolojik özellik göstermekteydi.



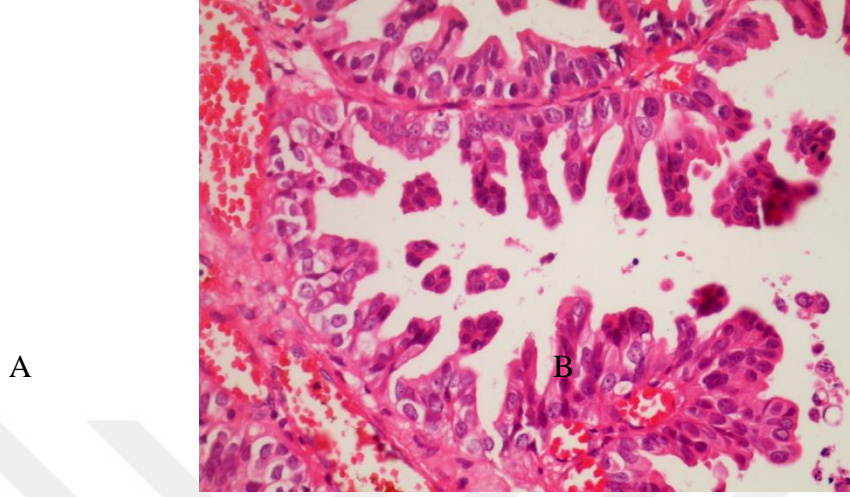
Resim 7: Muskularis propria invazyonu gösteren (pT2) MPÜK olgularına bir örnek.

MPÜK yüzdesi %5-100 aralığında değişmekte olup, ortalama %37,8 olarak bulundu. Altı olgu saf MPÜK morfolojisi taşıyordu. Olguların 41'inde (%87,2) MPÜK'a konvansiyonel ÜK eşlik etmekteydi. MPÜK'a 13 olguda (%27,6) bir ya da birden çok ÜK varyantı eşlik ediyordu. MPÜK olgularına en sık eşlik eden ÜK varyantı nested varyanttı (6 olgu). Eşlik eden diğer ÜK varyantları ve olgu sayıları şu şekildeydi: az diferansiye varyant (3 olgu), sarkomatoid varyant (1 olgu), yağdan zengin varyant (1 olgu) ve psödoanjimatöz varyant (1 olgu) (Tablo 4). Yedi olguda MPÜKa glandüler diferansiyasyon alanları eşlik ederken, 2şer olguda ise skuamöz ve trofoblastik diferansiyasyon alanları izlenmekteydi.

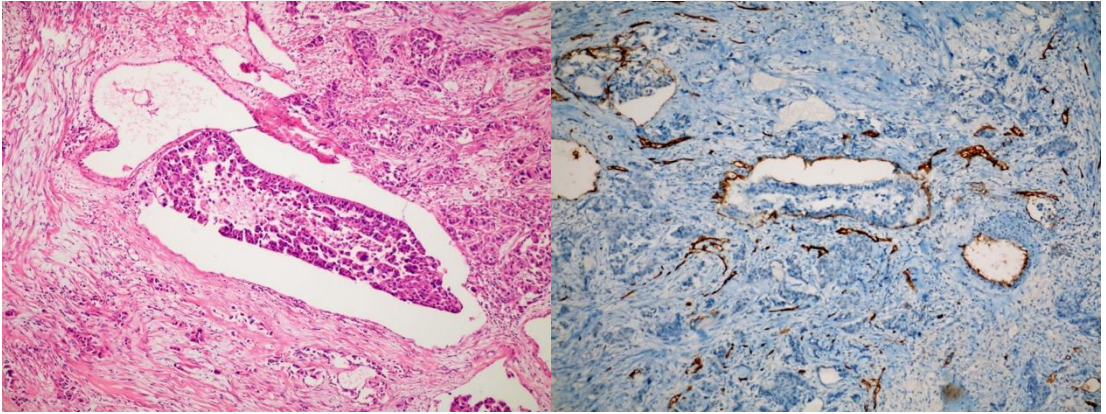
Tablo 4: MPÜK olgularına eşlik eden ÜK varyantları ve diferansiyasyon alanları

<i>Varyantlar</i>	
Nested varyant ÜK	6
Az diferansiye varyant ÜK	3
Sarkomatoid varyant ÜK	1
Yağdan zengin varyant ÜK	1
Psödoanjimatöz varyant ÜK	1
<i>Diferansiyasyonlar</i>	
Glandüler diferansiyasyon	7
Skuamöz diferansiyasyon	2
Trofoblastik diferansiyasyon	2

İn situ ÜK 32 olguda, in situ MPÜK ise 2 olguda saptandı (Resim 8). Lenfovasküler invazyon 8 olguda, nekroz ise 9 olguda mevcuttu (Resim 9A-B).

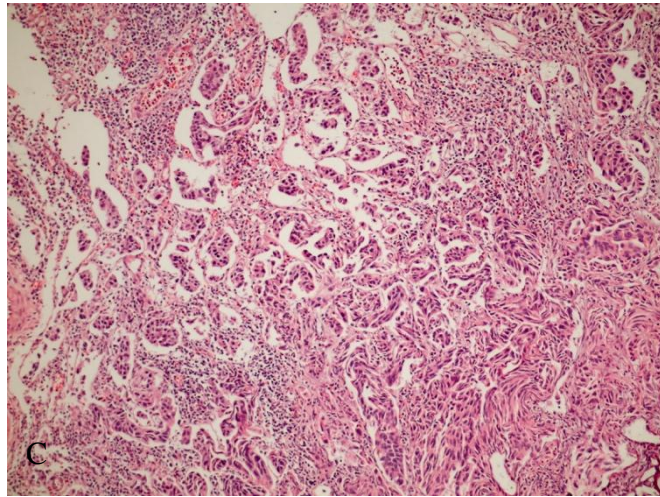
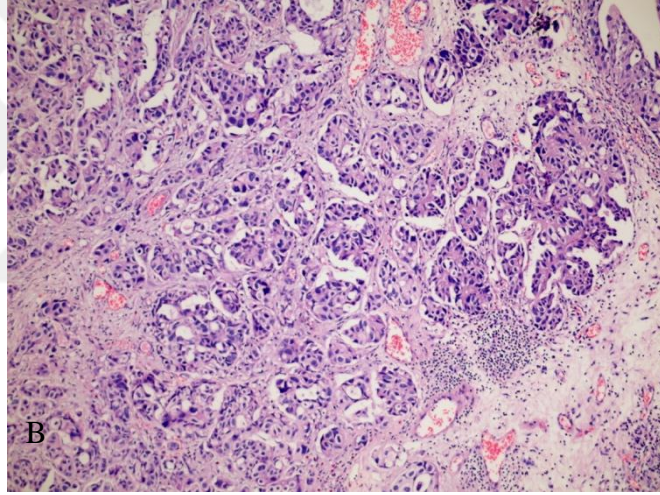
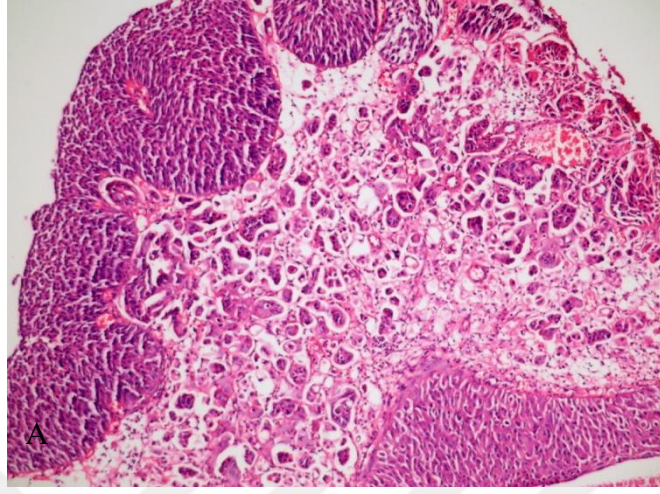


Resim 8: İn situ MPÜK



Resim 9: A. Lenfovasküler invazyon B. CD34 immünohistokimyasal boyası ile lenfovasküler invazyonun gösterilmesi.

Tümöre karşı gelişen lenfoid yanıt 0-1-2-3 olarak değerlendirildiğinde, 15 olguda lenfoid yanıt izlenmezken, 18 olguda 1+, 9 olguda 2+, 5 olguda 3+ lenfoid yanıt saptandı (Resim 10A-B-C).



Resim 10: A. Tümör stromasında 1+ lenfoid yanıt B. Tümör stromasında 2+ lenfoid yanıt C. Tümör stromasında 3+ lenfoid yanıt

Kontrol olarak kullanılan 50 adet konvansiyonel ÜK olgusunda ise yaş aralığı 48-89 idi. Yaş ortalaması 66,9, median yaş 66 olarak saptandı. Olguların 43'ü erkek, 7'si kadındı. Tüm olgular invaziv ÜK (pT1 ve pT2) idi ve yüksek dereceli histolojik özellikler göstermekteydi. Kırkbeş olgu pT1 evresinde, 5 olgu ise pT2 evresindeydi.

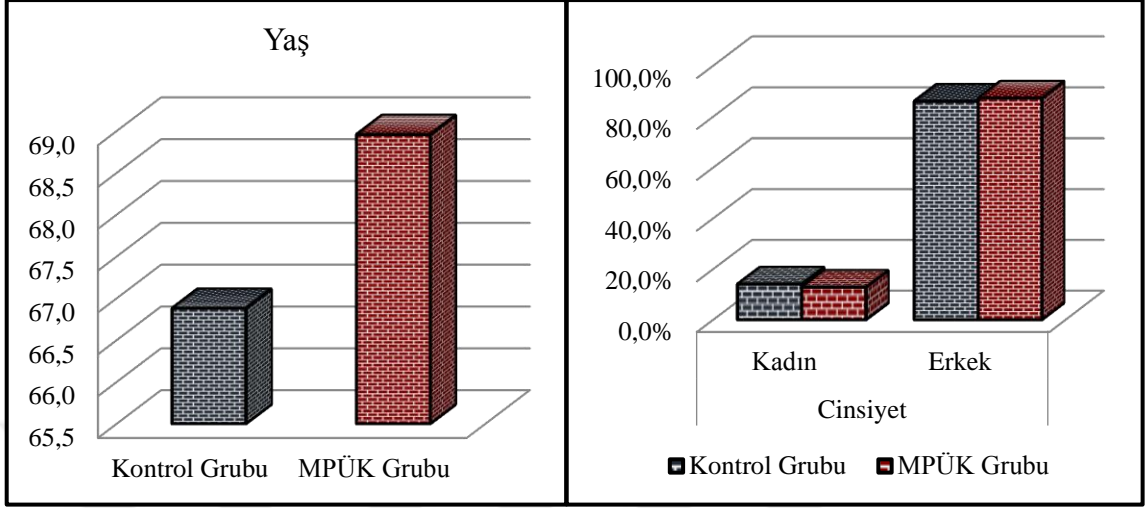
Konvansiyonel ÜK olgularının 30'unda (%60) in situ ÜK mevcuttu. Lenfovasküler invazyon hiçbir olguda saptanmazken, nekroz 8 olguda mevcuttu. İki olguda tümöre karşı lenfoid yanıt gelişimi görülmedi. Otuz üç olguda 1+, 11 olguda 2+, 4 olguda 3+ lenfoid yanıt saptandı.

İstatistiksel çalışmada, MPÜK ve kontrol konvansiyonel ÜK grubunda hastaların yaşları arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmadı. Aynı şekilde MPÜK ve kontrol konvansiyonel ÜK grubunda cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 5, Şekil 6).

Tablo 5: MPÜK olguları ve konvansiyonel ÜK olgularının yaş ve cinsiyet dağılımının karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		MPÜK Grubu		P
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş	66,9 ± 9,7	66,0	69,0 ± 10,4	69,0	0,310 ^t
Cinsiyet	Kadın	7 14,0%	6 12,8%		0,858 ^{x²}
	Erkek	43 86,0%	41 87,2%		

^t t-test / ^{x²} Ki-kare test



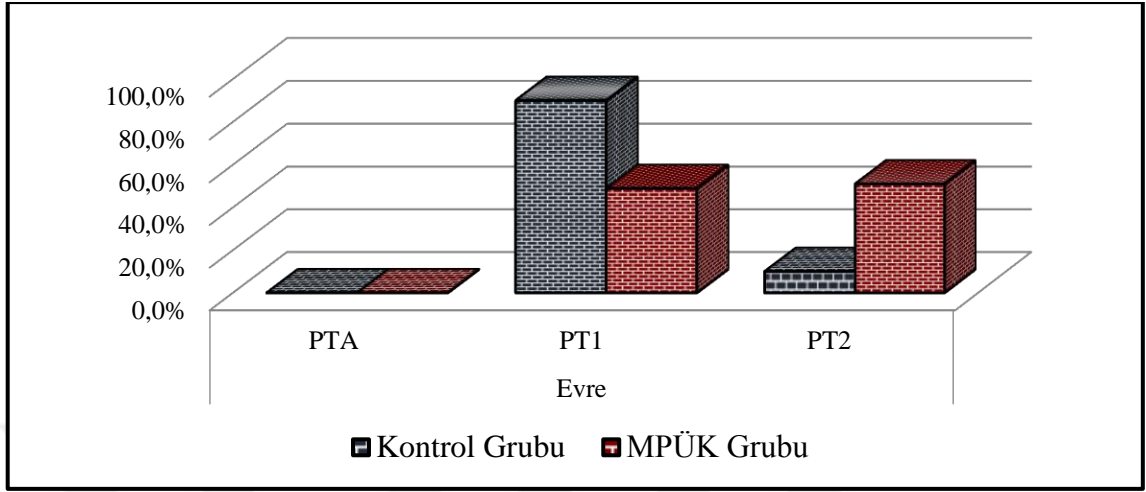
Şekil 6: MPÜK olguları ve konvansiyonel ÜK olgularının yaş ve cinsiyet dağılımının karşılaştırılması

MPÜK grubunda PT2 oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 6, Şekil 7).

Tablo 6: MPÜK olguları ve konvansiyonel ÜK olgularının patolojik evre dağılımının karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		MPÜK Grubu		P
		n	%	n	%	
Evre	PTA	0	0,0%	0	0,0%	0,000 ^{X²}
	PT1	45	90,0%	23	48,9%	
	PT2	5	10,0%	24	51,1%	

^{X²} Ki-kare test



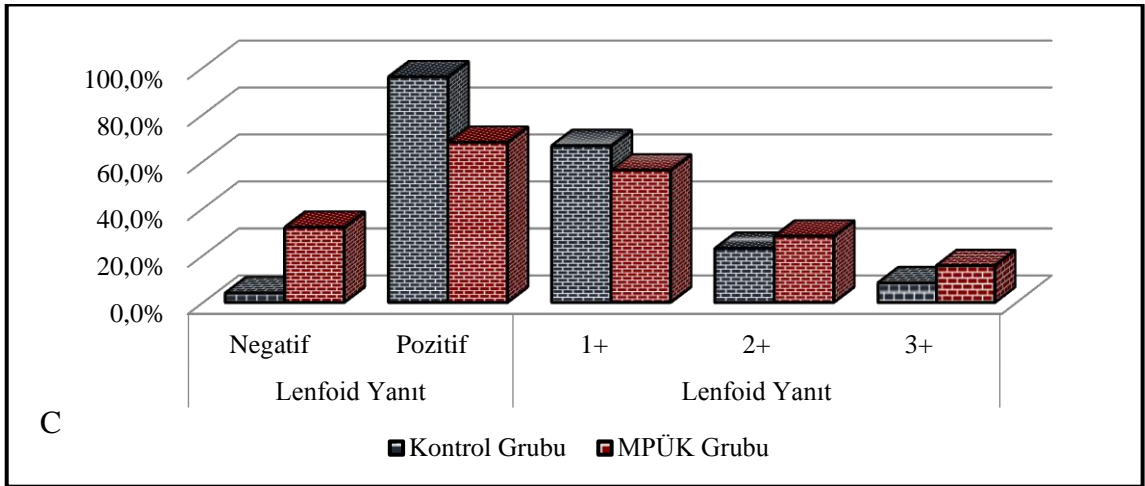
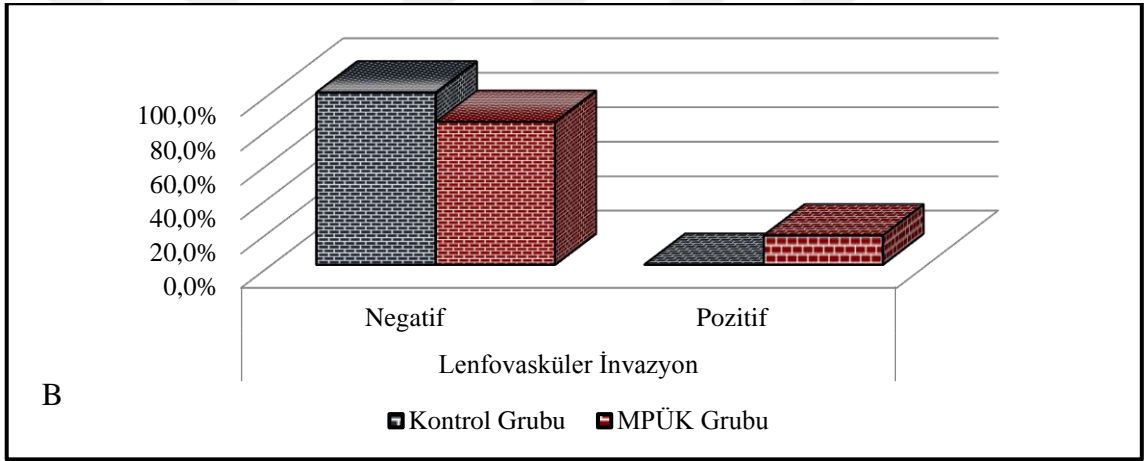
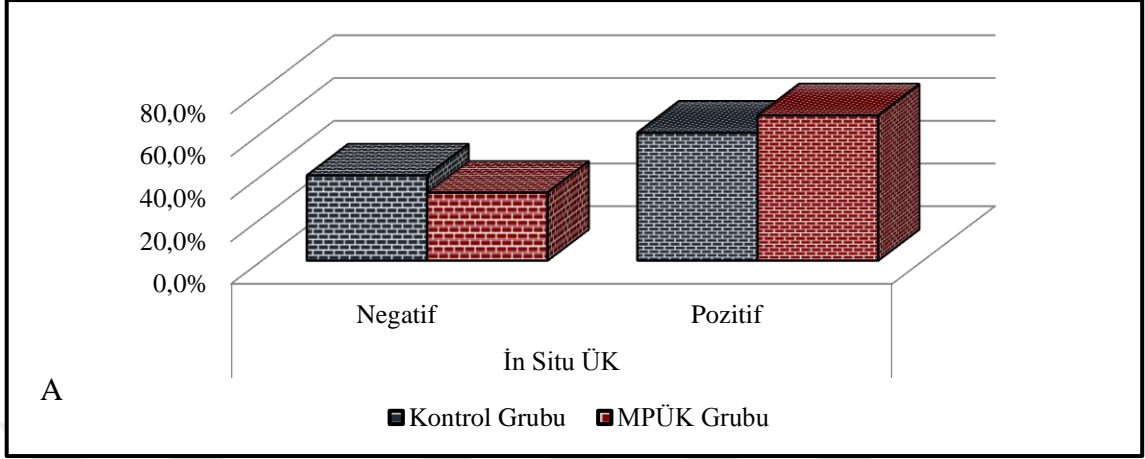
Şekil 7: MPÜK olguları ve konvansiyonel ÜK olgularının patolojik evre dağılımının karşılaştırılması

İstatistiksel olarak MPÜK ve kontrol grubunda in situ ÜK pozitifliği açısından anlamlı ($p > 0.05$) farklılık izlenmedi. MPÜK olgularında lenfovasküler invazyon pozitifliği kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Lenfoid yanıt varlığı ise, MPÜK olgularında kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 7, Şekil 8A-B-C).

Tablo 7: MPÜK olguları ve konvansiyonel ÜK olgularında in situ ÜK, lenfovasküler invazyon ve lenfoid yanıt sıklığının karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		MPÜK Grubu		p	
		n	%	n	%		
İn Situ ÜK	Negatif	20	40,0%	15	31,9%	0,407	χ^2
	Pozitif	30	60,0%	32	68,1%		
Lenfovasküler İnvazyon	Negatif	50	100,0%	39	83,0%	0,002	χ^2
	Pozitif	0	0,0%	8	17,0%		
Lenfoid Yanıt	Negatif	2	4,0%	15	31,9%	0,000	χ^2
	Pozitif	48	96,0%	32	68,1%		
Lenfoid Yanıt	1+	33	68,8%	18	56,3%		
	2+	11	22,9%	9	28,1%		
	3+	4	8,3%	5	15,6%		

χ^2 Ki-kare test



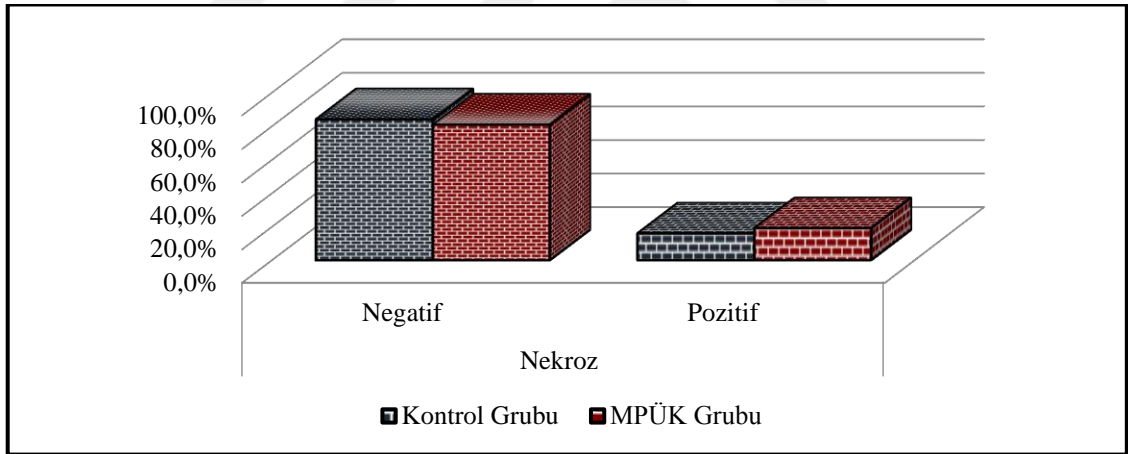
Şekil 8A-B-C: MPÜK olguları ve konvansiyonel ÜK olgularında in situ ÜK, lenfovasküler invazyon ve lenfoid yanıt sıklığının karşılaştırılması

MPÜK ve kontrol grubunda nekroz pozitifliği açısından anlamlı ($p > 0.05$) farklılık bulunmadı (Tablo 8, Şekil 9).

Tablo 8: MPÜK olguları ve konvansiyonel ÜK olgularında nekroz varlığının karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		MPÜK Grubu		P
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Nekroz	Negatif	42	84,0%	38	80,9%	0,684 ^{x²}
	Pozitif	8	16,0%	9	19,1%	
Nekroz		0,24 ± 0,20	0,15	0,15 ± 0,25	0,05	0,085 ^m

^m Mann-whitney U test / ^{x²} Ki-kare test



Şekil 9: MPÜK olguları ve konvansiyonel ÜK olgularında nekroz varlığının karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Mesane kanserleri dünya genelinde 7. en sık görülen kanserdir. Tahmini insidansı 2012 yılında 430.000 olarak bildirilmiştir (31). Mesane kanseri erkeklerde kadınlara göre 3-4 kat daha sıktır. Tanı anında median hasta yaşı 65-70 tir (1). Mesane kanserinin en sık görülen tipi ürotelyal karsinomdur. İnvaziv ürotelyal karsinom belirgin yapısal çeşitlilik göstermektedir. Bu yapısal paternlerden bazıları, kendine özgü özellikleri nedeniyle varyant olarak isimlendirilmiştir (4, 5). Bir tümörün varyant olarak sınıflandırılması için yanıtıcı olarak benign görünmesi, başka tümörleri taklit etmesi ya da prognostik veya terapötik öneme sahip olması gerekmektedir. Çeşitli varyantlara ait histolojik özellikler gösteren tümörler genellikle yüksek derecelidir ve bu nedenle kötü prognoz gösterirler (48, 49). Ayrıca, MPÜK gibi bazı varyantların tedavi algoritmalarında ayrı yeri bulunmaktadır.

MPÜK, konvansiyonel ÜKa göre daha kötü bir prognoza ve daha agresif klinik gidişe sahip nadir görülen bir histolojik varyanttır. Tüm ürotelyal karsinomlar içindeki sıklığı %0,6-2,2 olan MPÜK genellikle yüksek dereceli histoloji gösterir ve tanı anında ileri evrededir (126). Bazı olgu serilerinde ÜKlar içindeki sıklığının %6-10'a vardığı bildirilmiştir (98). Çalışmamızda MPÜKun tüm ÜKlar içindeki sıklığı %4,1 olarak saptanmıştır.

MPÜK yaşlı popülasyonda ve erkeklerde daha sık görülmektedir. WHO verilerine göre erkek/kadın oranı 3/1 olup, bu hastalık en sık 6. dekatta görülmektedir (1). Ancak bazı çalışmalarda 6,2/1'e varan erkek/kadın oranları bildirilmiştir (102). MPÜKun ilk tanımlandığı çalışma olan Amin ve arkadaşlarının çalışmasında da erkek/kadın oranı

5/1'dir (6). Çalışmamızda erkek/kadın oranı 6,8/1 olup ortalamadan hafifçe yüksektir. Yaş ortalaması ise 69 olup literatürle uyumludur.

MPÜK agresif davranışlı bir varyant olup genellikle ileri evrede tanı alır. MPÜK olgularının çoğunda kas invazyonu ve pelvik lenf nodu metastazı saptanır. Lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognozu gösterir (4). Radikal sistektomi uygulanan hastaların çoğunda lenf nodu metastazı olduğu gösterilmiştir (132). Güncel bir çalışmada MPÜKlarda %56.1 oranında kas invazyonu bildirilmiştir (133). Çalışmamızda yer alan 47 MPÜK olgusunun 23'ü pT1, 24'ü ise pT2 evresindedir. Karşılaştırmak açısından saf konvansiyonel ÜK tanısı alan hastalara bakıldığında, 45 olgunun pT1 ve sadece 5 olgunun pT2 evresinde olduğu görülmektedir. Çalışmamızda MPÜKlarda ileri evrede tanı alma oranı, literatürle de uyumlu olarak yüksek bulunmuştur.

MPÜK diğer organlarda görülen mikropapiller karsinomlara benzer şekilde, sıkıca paketlenmiş, çevrelerinde belirgin retraksiyon artefaktı bulunan neoplastik hücre kümeleri şeklinde tarif edilmektedir (6). Tümör hücreleri atipi gösteren periferik yerleşimli nükleusa, eozinofilik-berrak sitoplazmaya sahiptir ve yüksek dereceli olarak tanımlanır (6). Nükleer kontur düzensizleşmesi ve sitoplazmik vakuoller izlenebilmektedir.

MPÜK için en sensitif belirteçin, olguların %92'sinde membranöz ve/veya sitoplazmik boyanma gösteren pan-üroplakin olduğu bildirilmiştir (110). Konvansiyonel ürotelyal karsinomlarda olduğu gibi MPÜKlarda da CK7, CK20, EMA ve Leu-M1 ile pozitif boyanma izlenmektedir (9, 12, 110, 112, 123).

MPÜKda çeşitli moleküler değişiklikler bildirilmiştir. Bunlara örnek olarak TERT, p53, Aurora A, MIB-1, survivin, MUC-1 ve HER2 aşırı ekspresyonu verilebilir (4, 102, 115, 117, 120). Ayrıca MPÜKlarda, konvansiyonel ÜKlara göre anlamlı şekilde daha sık olarak, H-ras ve KRAS nokta mutasyonları saptanmıştır (121).

MPÜKun saf halde görülmesi oldukça nadirdir, en sık konvansiyonel ürotelyal karsinom ile birliktelik göstermektedir. Bunun dışında adenokarsinom, küçük hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, sarkomatoid karsinom ve andiferansiye karsinoma da eşlik ettiği olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir (9, 79, 122, 134). Çalışmamızda MPÜK olgularının %27,6'sına bir ya da birden fazla ÜK varyantı eşlik etmekteydi. Bunlar arasında en sık karşılaşılan ise 6 (%12,7) olguya eşlik eden nested varyanttı. MPÜK olgularına en sık eşlik eden diferansiasyon tipi ise glandüler diferansiasyondur (7 olgu). Olguların %87,2'sinde ise MPÜK konvansiyonel ÜK ile birlikte izlenmekteydi.

İn situ ÜK, sitolojik olarak malign hücrelerden oluşan, papiller yapılar oluşturmayan, değişen kalınlıklarda görülebilen, düz bir ürotelyal lezyondur (135). İn situ ÜKun yeni tanı alan ürotelyal neoplazilerin %1-3'ünü oluşturduğu ve invaziv ÜKların %45-65'ine eşlik ettiği bildirilmiştir (135). MPÜK olgularının çoğuna in situ ÜK eşlik etmektedir (136). Çalışmamızda in situ ÜK, MPÜK olgularının %68,1'inde saptanmıştır. Fakat in situ ÜKun varyanttan bağımsız olarak tüm invaziv ÜKlara yüksek sıklıkta eşlik ettiği bilinmektedir. Konvansiyonel ÜK grubunda in situ ÜK sıklığı %60 olup, MPÜK grubu ile arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Epitelyal malignitelerin hemen hepsinde olduğu gibi ÜKlarda da tümör boyutu arttıkça nekroz görülme sıklığı artmaktadır (137). Büyük tümör boyutu ve tümör nekrozu varlığının ÜKlarda ileri evre, yüksek histolojik evre, artmış lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ve bunların sonucu olarak kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (137). Çalışmamızda MPÜK olgularında nekroz sıklığı (%19,1), konvansiyonel ÜK olgularından (%16) hafifçe daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Aradaki fark MPÜKların hızlı ilerleyen agresif kitleler halinde görülmesine bağlanabilir.

MPÜK olgularında lenfovasküler invazyon ile sık karşılaşılmakta olup özellikle de tümör kitlesinin periferinde saptanmaktadır (6). MPÜKlarda %70 e varan lenfovasküler invazyon oranları saptanmaktadır (6, 9, 103-105). Fakat bu çalışmaların bir çoğunda rezeksiyon

materyalleri kullanılmıştır. İmmünohistokimyasal yöntemlerden de destek alınan bir çalışmada MPÜK olgularının %95'inde lenfovasküler invazyon olduğu bildirilmiştir (106). Lenfovasküler invazyon MPÜKlarda erken bir bulgu olarak görülmektedir (10, 11). Lenfovasküler invazyon görülen olgularda hastalığın daha hızlı ilerlediği ve sağkalımın daha az olduğu bildirilmiştir (12). Sistektomi materyallerinin incelendiği 283 olguluk bir çalışmada, sağkalımı belirleyen bağımsız faktörlerin patolojik evre, lenf nodu metastazı ve lenfovasküler invazyon olduğu bildirilmiştir (138). Çalışmamızda TUR materyallerinde karşılaşılan MPÜK olgularının %17'sinde lenfovasküler invazyon saptanmıştır. TUR materyallerinde kas ve damar invazyonunun değerlendirilmesi koter artefaktı nedeniyle rezeksiyon materyallerine kıyasla daha zor olmaktadır. Ayrıca MPÜKlarda görülen yaygın ve belirgin retraksiyon artefaktı, lenfovasküler invazyon tanısını zorlaştırmaktadır. MPÜK saptanan hastalarda kas invazyonu için olduğu kadar lenfovasküler invazyon için de dikkatli bir tarama yapılması ve gerekirse immünohistokimyasal yöntemlere başvurulması, hastada tedavinin yönlendirilmesinde önem taşımaktadır.

Kronik inflamasyon, diğer bir çok malignitede olduğu gibi, mesane kanserlerinin de etyopatogenezinde yer almaktadır (39). Mesane ürotelyal karsinomunda, inflamasyonun çift taraflı rolü vardır. Bir taraftan, kronik inflamasyon mesane kanseri gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Mesane karsinogenezinde bunun en önemli örneği schistosoma haematobium infeksiyonudur (1). Diğer taraftan ise, mesane kanseri tedavisinde intravezikal BCG ile inflamasyon tetiklenmekte ve bu yolla kanser rekürrensi engellenmektedir (39). İnsan vücudundaki çoğu kansere karşı olduğu gibi ÜK a karşı da inflamatuvar bir yanıt gelişmektedir. Kendisine karşı inflamatuvar yanıt gelişen bazı kanserlerin daha iyi seyrettiği ve bu hastalarda sağkalımın daha uzun olduğu bilinmektedir (54, 55). ÜK oldukça immünojenik bir malignitedir (39). Bu yanıt genellikle lenfoid ve makrofaj kökenli hücre artışı şeklinde izlenmektedir (39).

Çalışmamızda konvansiyonel ÜKlarda lenfoid yanıt oranı %96 iken, MPÜK olgularında bu oran %68,1 olarak saptanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. Bu durum, MPÜK komponenti olan tümörlerin, dokuda lenfoid yanıt gelişmesine izin vermeyecek kadar hızlı ilerlemesi veya özel bir takım kimyasal

mediatörler salgılayarak lenfoid yanıtın gelişmesini engellemesi ile açıklanabilir. Bunun sonucu olarak bu tümörler daha agresif seyretmekte ve hastalarda sağkalım daha düşük olmaktadır. MPÜKlarda daha az lenfoid yanıt gelişmesi aynı zamanda bu tümörlerin standart ÜK tedavisine daha az yanıt veriyor olması ile de ilişkilendirilebilir. İngilizce literatürde, MPÜK ile lenfoid yanıt ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. MPÜKlarda lenfoid yanıtın daha az gelişmesine neden olan mekanizma henüz aydınlatılamamıştır.

Sonuç olarak, MPÜKun TUR materyallerinde tanınması, bu varyantın yaygın lenfovasküler invazyon, sık metastaz, ileri tümör evresi ve bunların sonucunda agresif klinik gidiş ve kısa sağkalım ile ilişkili olması nedeniyle önem taşımaktadır. Bu varyant, sıklıkla konvansiyonel ÜK ve diğer ÜK varyantları ile birarada bulunmakla birlikte, metastatik lezyonlarda sıklıkla mikropapiller morfoloji ile karşılaşılmaktadır. MPÜKlarda tümör stromasında görülen lenfoid yanıtın konvansiyonel ÜKlara göre daha az olmasının nedeni, bu varyantın hastada immün yanıt gelişmesine izin vermeyecek kadar hızlı yayılması olabilmekle birlikte, bu konu daha ileri araştırmalara açıktır. TUR materyallerinde agresif gidişli bir varyant olan MPÜK ile karşılaşıldığında, kas invazyonu ve lenfovasküler invazyon açısından dikkatli değerlendirme, tedavinin yönlendirilmesi için büyük önem taşımaktadır.

6. SONUÇLAR

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde Ocak 2010-Mart 2017 arasında 'İnvaziv Ürotelyal Karsinom' tanısı almış 1440 adet TUR materyalinin incelenmesi sonucunda 59 olguda %5'ten fazla oranda MPÜK saptandı. MPÜKun tüm ÜKlar içindeki sıklığı %4,1 olarak bulundu.

Çalışmaya dahl edilen MPÜK içeren 47 olgudan 41'i erkek, 6'sı kadındı. Yaş aralığı 43-89 olup, yaş ortalaması 69 olarak saptandı. MPÜK içeren olgularda evre dağılımı şu şekildeydi: 23 olgu pT1, 24 olgu pT2. Olguların tümü yüksek dereceli histolojik özellik göstermekteydi.

MPÜK olgularının 41'inde (%87,2) MPÜK'a konvansiyonel ÜK eşlik etmekteydi. MPÜK'a 13 olguda (%27,6) bir ya da birden çok ÜK varyantı eşlik ediyordu. MPÜK olgularına en sık eşlik eden ÜK varyantı nested varyantı (6 olgu).

İn situ ÜK 32 olguda, in situ MPÜK ise 2 olguda saptandı. Lenfovasküler invazyon 8 olguda, nekroz ise 9 olguda mevcuttu. Tümöre karşı gelişen lenfoid yanıt 0-1-2-3 olarak değerlendirildiğinde, 15 olguda lenfoid yanıt izlenmezken, 18 olguda 1+, 9 olguda 2+, 5 olguda 3+ lenfoid yanıt saptandı.

İstatistiksel çalışmada, MPÜK ve kontrol konvansiyonel ÜK grubunda hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İstatistiksel olarak MPÜK ve kontrol grubunda in situ ÜK pozitifliği ve nekroz açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

MPÜK grubunda ileri evre (pT2) oranı ve lenfovasküler invazyon varlığı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti.

Lenfoid yanıt varlığı ise, MPÜK olgularında kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. Bu durum MPÜK komponenti olan tümörlerin, dokuda lenfoid yanıt gelişmesine izin vermeyecek kadar hızlı ilerlemesi veya özel bir takım kimyasal mediatörler salgılayarak lenfoid yanıtın gelişmesini engellemesi ile açıklanabilir. Ayrıca lenfoid yanıtın konvansiyonel ÜKlara göre daha az olması bu tümörlerin standart ÜK tedavisine daha az yanıt veriyor olması ile de ilişkili olabilir. Bunun sonucu olarak bu tümörler daha agresif seyretmekte ve hastalarda sağkalım daha düşük olmaktadır. İngilizce literatürde, MPÜK ile lenfoid yanıt ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. MPÜKlarda lenfoid yanıtın daha az gelişmesine neden olan mekanizma henüz aydınlatılmamış olup bu konu ileri çalışmalara açıktır.

7. KAYNAKLAR

1. Grignon D, Al-Ahmadie, H., Algaba, F., et al. Tumours of the Urinary Tract. Lyon: IARC; 2016.
2. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66(6 Suppl 1):4-34.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9-29.
4. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol*. 2009;22 Suppl 2:S96-S118.
5. Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol*. 2006;37(11):1371-88.
6. Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T, Lee KM, Troncoso P, Silva EG, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(12):1224-32.
7. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, Grossman HB, Swanson DA, Millikan RE, et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. *The Journal of urology*. 2006;175(3 Pt 1):881-5.
8. Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol*. 1993;6(6):660-2.

9. Johansson SL, Borghede G, Holmang S. Micropapillary bladder carcinoma: a clinicopathological study of 20 cases. *The Journal of urology*. 1999;161(6):1798-802.
10. Heudel P, El Karak F, Ismaili N, Droz JP, Flechon A. Micropapillary bladder cancer: a review of Leon Berard Cancer Center experience. *BMC Urol*. 2009;9:5.
11. Comperat E, Roupret M, Conort P, Chartier-Kastler E, Bitker MO, Richard F, et al. Aurora-A/STK-15 is differentially expressed in the micropapillary variant of bladder cancer. *Urol Int*. 2009;82(3):312-7.
12. Samaratunga H, Khoo K. Micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder; a clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology*. 2004;45(1):55-64.
13. Sadler T. *Langman's Medical Embryology*. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
14. Bostwick DC, Liang. *Urologic Surgical Pathology*: Saunders; 2014. 976 p.
15. Reuter VE, Al-Ahmadie, H., Tickoo S.K. *Histology for Pathologists*. Mills SE, editor. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2012.
16. Reuter VE. *The Urothelial Tract: Renal Pelvis, Ureter, Urinary Bladder and Urethra*. Mills SE, editor. Baltimore: Lippincott Williams Wilkins; 2010.
17. Tanagho EA, Smith DR, Meyers FH. The trigone: anatomical and physiological considerations. 2. In relation to the bladder neck. *The Journal of urology*. 1968;100(5):633-9.
18. Tanagho EA, Meyers FH, Smith DR. The trigone: anatomical and physiological considerations. I. In relation to the ureterovesical junction. *The Journal of urology*. 1968;100(5):623-32.
19. Woodburne RT. Anatomy of the bladder and bladder outlet. *The Journal of urology*. 1968;100(4):474-87.
20. Tanagho EA, Smith DR. The anatomy and function of the bladder neck. *Br J Urol*. 1966;38(1):54-71.
21. Hutch JA, Rambo OS, Jr. A study of the anatomy of the prostate, prostatic urethra and the urinary sphincter system. *The Journal of urology*. 1970;104(3):443-52.

22. Shehata R. The arterial supply of the urinary bladder. *Acta Anat (Basel)*. 1976;96(1):128-34.
23. Braithwaite JL. The arterial supply of the male urinary bladder. *Br J Urol*. 1952;24(1):64-71.
24. Parker AE. The lymph collectors from the urinary bladder and their connections with the main posterior lymph channels of the abdomen. *Anat Rec*. 1936;65:443-60.
25. Koss LG. The asymmetric unit membranes of the epithelium of the urinary bladder of the rat. An electron microscopic study of a mechanism of epithelial maturation and function. *Lab Invest*. 1969;21(2):154-68.
26. Alroy J, Gould VE. Epithelial-stromal interface in normal and neoplastic human bladder epithelium. *Ultrastruct Pathol*. 1980;1(2):201-10.
27. Ro JY, Ayala AG, el-Naggar A. Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment. *Am J Surg Pathol*. 1987;11(9):668-73.
28. Keep JC, Piehl M, Miller A, Oyasu R. Invasive carcinomas of the urinary bladder. Evaluation of tunica muscularis mucosae involvement. *Am J Clin Pathol*. 1989;91(5):575-9.
29. Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*. 1990;66(3):543-8.
30. Hasui Y, Osada Y, Kitada S, Nishi S. Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer. *Urology*. 1994;43(6):782-6.
31. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
32. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(1):11-30.
33. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*. 2000;89(3):630-9.

34. Besaratinia A, Tommasi S. Genotoxicity of tobacco smoke-derived aromatic amines and bladder cancer: current state of knowledge and future research directions. *FASEB J.* 2013;27(6):2090-100.
35. Zeegers MP, Swaen GM, Kant I, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands. *Occup Environ Med.* 2001;58(9):590-6.
36. Navarro Silvera SA, Rohan TE. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control.* 2007;18(1):7-27.
37. McCredie M, Stewart JH, Day NE. Different roles for phenacetin and paracetamol in cancer of the kidney and renal pelvis. *Int J Cancer.* 1993;53(2):245-9.
38. Abern MR, Dude AM, Tsivian M, Coogan CL. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol.* 2013;31(8):1628-34.
39. Nesi G, Nobili S, Cai T, Caini S, Santi R. Chronic inflammation in urothelial bladder cancer. *Virchows Arch.* 2015;467(6):623-33.
40. Smith JH, Christie JD. The pathobiology of *Schistosoma haematobium* infection in humans. *Hum Pathol.* 1986;17(4):333-45.
41. El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, Hussein MH. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer.* 1981;48(12):2643-8.
42. Rubenwolf PC, Eder F, Ebert AK, Hofstaedter F, Woodhouse CR, Roesch WH. Persistent histological changes in the exstrophic bladder after primary closure-a cause for concern? *The Journal of urology.* 2013;189(2):671-7.
43. Smeulders N, Woodhouse CR. Neoplasia in adult exstrophy patients. *BJU Int.* 2001;87(7):623-8.
44. Mueller CM, Caporaso N, Greene MH. Familial and genetic risk of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urol Oncol.* 2008;26(5):451-64.
45. Henning A, Wehrberger M, Madersbacher S, Pycha A, Martini T, Comploj E, et al. Do differences in clinical symptoms and referral patterns contribute to the gender gap in bladder cancer? *BJU Int.* 2013;112(1):68-73.

46. Tanaka N, Kikuchi E, Kanao K, Matsumoto K, Kobayashi H, Ide H, et al. Metastatic behavior of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: association with primary tumor location. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):1038-45.
47. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, Mihatsch MJ. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. *Urol Int*. 1999;62(2):69-75.
48. Kim SP, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Weight CJ, Thapa P, et al. The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *The Journal of urology*. 2012;188(2):405-9.
49. Xylinas E, Rink M, Robinson BD, Lotan Y, Babjuk M, Brisuda A, et al. Impact of histological variants on oncological outcomes of patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Eur J Cancer*. 2013;49(8):1889-97.
50. Denzinger S, Burger M, Fritsche HM, Bertz S, Hofstadter F, Wieland WF, et al. Prognostic value of histopathological tumour growth patterns at the invasion front of T1G3 urothelial carcinoma of the bladder. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(4):282-7.
51. Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, Tiguert R, Sakr W, Wood DP, Jr., et al. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression-free survival. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(7):980-7.
52. Nishiyama N, Kitamura H, Maeda T, Takahashi S, Masumori N, Hasegawa T, et al. Clinicopathological analysis of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: prognostic value and clinical reliability of the 2004 WHO classification system. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(11):1124-31.
53. Samarutunga H, Fairweather P, Purdie D. Significance of stromal reaction patterns in invasive urothelial carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(6):851-7.
54. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-99.
55. Cai T, Nesi G, Boddi V, Mazzoli S, Dal Canto M, Bartoletti R. Prognostic role of the tumor-associated tissue inflammatory reaction in transitional bladder cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2006;16(2):329-34.

56. Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Grignon D, Members of the IiDUPG. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(8):e20-34.
57. Tian W, Guner G, Miyamoto H, Cimino-Mathews A, Gonzalez-Roibon N, Argani P, et al. Utility of uroplakin II expression as a marker of urothelial carcinoma. *Hum Pathol*. 2015;46(1):58-64.
58. Zhao L, Antic T, Witten D, Paner GP, Taxy JB, Husain A, et al. Is GATA3 expression maintained in regional metastases?: a study of paired primary and metastatic urothelial carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(12):1876-81.
59. McKenney JK, Amin MB. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of urinary bladder neoplasms. *Semin Diagn Pathol*. 2005;22(1):69-87.
60. Parker DC, Folpe AL, Bell J, Oliva E, Young RH, Cohen C, et al. Potential utility of uroplakin III, thrombomodulin, high molecular weight cytokeratin, and cytokeratin 20 in noninvasive, invasive, and metastatic urothelial (transitional cell) carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(1):1-10.
61. Kunju LP, Mehra R, Snyder M, Shah RB. Prostate-specific antigen, high-molecular-weight cytokeratin (clone 34betaE12), and/or p63: an optimal immunohistochemical panel to distinguish poorly differentiated prostate adenocarcinoma from urothelial carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(5):675-81.
62. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, Kunju LP, Kinnaman M, Braun T, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology*. 2007;70(1):69-74.
63. Lopez-Beltran A, Requena MJ, Alvarez-Kindelan J, Quintero A, Blanca A, Montironi R. Squamous differentiation in primary urothelial carcinoma of the urinary tract as seen by MAC387 immunohistochemistry. *J Clin Pathol*. 2007;60(3):332-5.
64. Alexander RE, Hu Y, Kum JB, Montironi R, Lopez-Beltran A, Maclennan GT, et al. p16 expression is not associated with human papillomavirus in urinary bladder squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2012;25(11):1526-33.

65. Akdas A, Turkeri L. The impact of squamous metaplasia in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int Urol Nephrol*. 1991;23(4):333-6.
66. Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ, Blandy JP, Baithun SI. Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol*. 1989;42(3):250-3.
67. Logothetis CJ, Dexeus FH, Chong C, Sella A, Ayala AG, Ro JY, et al. Cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy for unresectable urothelial tumors: the M.D. Anderson experience. *The Journal of urology*. 1989;141(1):33-7.
68. Regalado JJ. Mixed micropapillary and trophoblastic carcinoma of bladder: report of a first case with new immunohistochemical evidence of urothelial origin. *Hum Pathol*. 2004;35(3):382-4.
69. Grammatico D, Grignon DJ, Eberwein P, Shepherd RR, Hearn SA, Walton JC. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis with choriocarcinomatous differentiation. Immunohistochemical and immunoelectron microscopic assessment of human chorionic gonadotropin production by transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*. 1993;71(5):1835-41.
70. Oliva E, Amin MB, Jimenez R, Young RH. Clear cell carcinoma of the urinary bladder: a report and comparison of four tumors of mullerian origin and nine of probable urothelial origin with discussion of histogenesis and diagnostic problems. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(2):190-7.
71. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Comperat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*. 2013;64(4):639-53.
72. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, Persad R, Palou J, Colombel M, et al. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. *The Journal of urology*. 2011;186(6):2158-67.
73. Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, Eisenberger MA, Greenberg RE, Herr HW, et al. Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(4):446-75.

74. Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR, Clark PE, Svatek RS, Hegarty N, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Screening, diagnosis, and molecular markers. *Eur Urol*. 2013;63(1):4-15.
75. Ramirez-Backhaus M, Dominguez-Escrig J, Collado A, Rubio-Briones J, Solsona E. Restaging transurethral resection of bladder tumor for high-risk stage Ta and T1 bladder cancer. *Curr Urol Rep*. 2012;13(2):109-14.
76. Paner GP, Ro JY, Wojcik EM, Venkataraman G, Datta MW, Amin MB. Further characterization of the muscle layers and lamina propria of the urinary bladder by systematic histologic mapping: implications for pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(9):1420-9.
77. Beltran AL, Cheng L, Montironi R, Blanca A, Leva M, Roupret M, et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch*. 2014;465(2):199-205.
78. Venyo AK. Microcystic variant of urothelial carcinoma. *Adv Urol*. 2013;2013:654751.
79. Holmang S, Johansson SL. The nested variant of transitional cell carcinoma--a rare neoplasm with poor prognosis. *Scand J Urol Nephrol*. 2001;35(2):102-5.
80. Tamas EF, Nielsen ME, Schoenberg MP, Epstein JI. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary tract: a clinicopathological study of 30 pure and mixed cases. *Mod Pathol*. 2007;20(8):828-34.
81. Mai KT, Park PC, Yazdi HM, Saltel E, Erdogan S, Stinson WA, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder report of seven new cases. *Eur Urol*. 2006;50(5):1111-4.
82. Lopez-Beltran A, Requena MJ, Montironi R, Blanca A, Cheng L. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol*. 2009;40(7):1023-8.
83. Dayyani F, Czerniak BA, Sircar K, Munsell MF, Millikan RE, Dinney CP, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma, a chemosensitive cancer with poor prognosis, and peritoneal carcinomatosis. *The Journal of urology*. 2013;189(5):1656-61.

84. Ricardo-Gonzalez RR, Nguyen M, Gokden N, Sangoi AR, Presti JC, Jr., McKenney JK. Plasmacytoid carcinoma of the bladder: a urothelial carcinoma variant with a predilection for intraperitoneal spread. *The Journal of urology*. 2012;187(3):852-5.
85. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Montironi R. Changes produced in the urothelium by traditional and newer therapeutic procedures for bladder cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(9):641-7.
86. Mukhopadhyay S, Shrimpton AE, Jones LA, Nsouli IS, Abraham NZ, Jr. Carcinosarcoma of the urinary bladder following cyclophosphamide therapy: evidence for monoclonal origin and chromosome 9p allelic loss. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(1):e8-11.
87. Wright JL, Black PC, Brown GA, Porter MP, Kamat AM, Dinney CP, et al. Differences in survival among patients with sarcomatoid carcinoma, carcinosarcoma and urothelial carcinoma of the bladder. *The Journal of urology*. 2007;178(6):2302-6; discussion 7.
88. Samaratunga H, Delahunt B. Recently described and unusual variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Pathology*. 2012;44(5):407-18.
89. Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, Grignon DJ, Montironi R, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *Eur Urol*. 2013;63(1):16-35.
90. Baydar D, Amin MB, Epstein JI. Osteoclast-rich undifferentiated carcinomas of the urinary tract. *Mod Pathol*. 2006;19(2):161-71.
91. Leroy X, Gonzalez S, Zini L, Aubert S. Lipoid-cell variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(5):770-3.
92. Lopez-Beltran A, Amin MB, Oliveira PS, Montironi R, Algaba F, McKenney JK, et al. Urothelial carcinoma of the bladder, lipid cell variant: clinicopathologic findings and LOH analysis. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(3):371-6.
93. Soylu A, Aydin NE, Yilmaz U, Kutlu R, Gunes A. Urothelial carcinoma featuring lipid cell and plasmacytoid morphology with poor prognostic outcome. *Urology*. 2005;65(4):797.

94. Behzatoglu K. Urothelial Carcinoma with shadow cell, lipid cell and sebaceous (skin adnexal) differentiation: Clinicopathological and immunohistochemical study of 10 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2015;19(5):314-9.
95. McPherson VA, Ott M, Tweedie EJ, Izawa JI. Case report and review of the literature: Rectal linitis plastica secondary to the lipoid cell variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Can Urol Assoc J.* 2012;6(6):431-4.
96. Knez VM, Barrow W, Lucia MS, Wilson S, La Rosa FG. Clear cell urothelial carcinoma of the urinary bladder: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2014;8:275.
97. Paner GP, Annaiah C, Gulmann C, Rao P, Ro JY, Hansel DE, et al. Immunohistochemical evaluation of novel and traditional markers associated with urothelial differentiation in a spectrum of variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol.* 2014;45(7):1473-82.
98. Fernandez MI, Williams SB, Willis DL, Slack RS, Dickstein RJ, Parikh S, et al. Clinical risk stratification in patients with surgically resectable micropapillary bladder cancer. *BJU Int.* 2017;119(5):684-91.
99. De la Cruz C, Moriya T, Endoh M, Watanabe M, Takeyama J, Yang M, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathological and immunohistochemical study. *Pathol Int.* 2004;54(2):90-6.
100. Tresserra F, Grases PJ, Fabregas R, Fernandez-Cid A, Dexeus S. Invasive micropapillary carcinoma. Distinct features of a poorly recognized variant of breast carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999;20(3):205-8.
101. Luna-More S, Gonzalez B, Acedo C, Rodrigo I, Luna C. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A new special type of invasive mammary carcinoma. *Pathol Res Pract.* 1994;190(7):668-74.
102. Comperat E, Roupert M, Yaxley J, Reynolds J, Varinot J, Ouzaid I, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology.* 2010;42(7):650-4.

103. Maranchie JK, Bouyounes BT, Zhang PL, O'Donnell MA, Summerhayes IC, DeWolf WC. Clinical and pathological characteristics of micropapillary transitional cell carcinoma: a highly aggressive variant. *The Journal of urology*. 2000;163(3):748-51.
104. Oh YL, Kim KR. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the ureter. *Pathol Int*. 2000;50(1):52-6.
105. Vera J, Marigil M, Garcia MD, Abascal M, Sanz JI. Micropapillary bladder carcinoma. *Virchows Arch*. 2002;441(4):412-3.
106. McQuitty E, Ro JY, Truong LD, Shen SS, Zhai Q, Ayala AG. Lymphovascular invasion in micropapillary urothelial carcinoma: a study of 22 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(6):635-9.
107. Nassar H, Pansare V, Zhang H, Che M, Sakr W, Ali-Fehmi R, et al. Pathogenesis of invasive micropapillary carcinoma: role of MUC1 glycoprotein. *Mod Pathol*. 2004;17(9):1045-50.
108. Nassar H. Carcinomas with micropapillary morphology: clinical significance and current concepts. *Adv Anat Pathol*. 2004;11(6):297-303.
109. Sangoi AR, Beck AH, Amin MB, Cheng L, Epstein JI, Hansel DE, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of invasive micropapillary carcinoma of the urinary tract among urologic pathologists. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(9):1367-76.
110. Lotan TL, Ye H, Melamed J, Wu XR, Shih Ie M, Epstein JI. Immunohistochemical panel to identify the primary site of invasive micropapillary carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(7):1037-41.
111. Perez-Montiel D, Hes O, Michal M, Suster S. Micropapillary urothelial carcinoma of the upper urinary tract: Clinicopathologic study of five cases. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(1):86-92.
112. Kuroda N, Tamura M, Ohara M, Hirouchi T, Mizuno K, Miyazaki E. Invasive micropapillary carcinoma of the urinary bladder: an immunohistochemical study of neoplastic and stromal cells. *Int J Urol*. 2006;13(7):1015-8.
113. Sangoi AR, Higgins JP, Rouse RV, Schneider AG, McKenney JK. Immunohistochemical comparison of MUC1, CA125, and Her2Neu in invasive

- micropapillary carcinoma of the urinary tract and typical invasive urothelial carcinoma with retraction artifact. *Mod Pathol.* 2009;22(5):660-7.
114. Li W, Liang Y, Deavers MT, Kamat AM, Matin SF, Dinney CP, et al. Uroplakin II is a more sensitive immunohistochemical marker than uroplakin III in urothelial carcinoma and its variants. *Am J Clin Pathol.* 2014;142(6):864-71.
115. Nguyen D, Taheri D, Springer S, Cowan M, Guner G, Mendoza Rodriguez MA, et al. High prevalence of TERT promoter mutations in micropapillary urothelial carcinoma. *Virchows Arch.* 2016;469(4):427-34.
116. Kinde I, Munari E, Faraj SF, Hruban RH, Schoenberg M, Bivalacqua T, et al. TERT promoter mutations occur early in urothelial neoplasia and are biomarkers of early disease and disease recurrence in urine. *Cancer Res.* 2013;73(24):7162-7.
117. Ching CB, Amin MB, Tubbs RR, Elson P, Platt E, Dreicer R, et al. HER2 gene amplification occurs frequently in the micropapillary variant of urothelial carcinoma: analysis by dual-color in situ hybridization. *Mod Pathol.* 2011;24(8):1111-9.
118. Tschui J, Vassella E, Bandi N, Baumgartner U, Genitsch V, Rotzer D, et al. Morphological and molecular characteristics of HER2 amplified urothelial bladder cancer. *Virchows Arch.* 2015;466(6):703-10.
119. Behzatoglu K YK, Demir H, Bal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Overexpression in Micropapillary and Other Variants of Urothelial Carcinoma. *European Urology Focus.* 2016.
120. Guo CC, Dadhania V, Zhang L, Majewski T, Bondaruk J, Sykulski M, et al. Gene Expression Profile of the Clinically Aggressive Micropapillary Variant of Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2016;70(4):611-20.
121. Ishii S, Ohbu M, Toomine Y, Nishimura Y, Hattori M, Yokoyama M, et al. Immunohistochemical, molecular, and clinicopathological analyses of urothelial carcinoma, micropapillary variant. *Pathol Int.* 2011;61(12):723-30.
122. Alvarado-Cabrero I, Sierra-Santiesteban FI, Mantilla-Morales A, Hernandez-Hernandez DM. Micropapillary carcinoma of the urothelial tract. A clinicopathologic study of 38 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2005;9(1):1-5.

123. Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, Grossman HB, Siefker-Radtke AO, Tamboli P, et al. Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer*. 2007;110(1):62-7.
124. Monn MF, Kaimakliotis HZ, Pedrosa JA, Cary KC, Bihrlé R, Cheng L, et al. Contemporary bladder cancer: variant histology may be a significant driver of disease. *Urol Oncol*. 2015;33(1):18 e5- e20.
125. Bertz S, Wach S, Taubert H, Merten R, Krause FS, Schick S, et al. Micropapillary morphology is an indicator of poor prognosis in patients with urothelial carcinoma treated with transurethral resection and radiochemotherapy. *Virchows Arch*. 2016;469(3):339-44.
126. Watts KE, Hansel DE. Emerging concepts in micropapillary urothelial carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 2010;17(3):182-6.
127. Meeks JJ, Taylor JM, Matsushita K, Herr HW, Donat SM, Bochner BH, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive micropapillary bladder cancer. *BJU Int*. 2013;111(8):E325-30.
128. Sui W, Matulay JT, James MB, Onyeji IC, Theofanides MC, RoyChoudhury A, et al. Micropapillary Bladder Cancer: Insights from the National Cancer Database. *Bladder Cancer*. 2016;2(4):415-23.
129. Willis DL, Fernandez MI, Dickstein RJ, Parikh S, Shah JB, Pisters LL, et al. Clinical outcomes of cT1 micropapillary bladder cancer. *The Journal of urology*. 2015;193(4):1129-34.
130. Spaliviero M, Dalbagni G, Bochner BH, Poon BY, Huang H, Al-Ahmadie HA, et al. Clinical outcome of patients with T1 micropapillary urothelial carcinoma of the bladder. *The Journal of urology*. 2014;192(3):702-7.
131. Schneider SA, Sukov WR, Frank I, Boorjian SA, Costello BA, Tarrell RF, et al. Outcome of patients with micropapillary urothelial carcinoma following radical cystectomy: ERBB2 (HER2) amplification identifies patients with poor outcome. *Mod Pathol*. 2014;27(5):758-64.
132. Humphrey PA. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary tract. *The Journal of urology*. 2011;186(3):1071-2.

133. Wang J, Wang FW. The Natural History, Treatment Pattern, and Outcomes of Patients With Micropapillary Bladder Carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2015;38(5):472-8.
134. Baschinsky DY, Chen JH, Vadmal MS, Lucas JG, Bahnson RR, Niemann TH. Carcinosarcoma of the urinary bladder--an aggressive tumor with diverse histogenesis. A clinicopathologic study of 4 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(8):1172-8.
135. Reuter VE, Algaba, F., Amin, M. B., et al. *Non-invasive Urothelial Lesions*. Lyon: IARC; 2016.
136. Kwon GY, Ro JY. Micropapillary variant of urothelial carcinoma. *Adv Urol*. 2011;2011:217153.
137. Soave A, John LM, Dahlem R, Minner S, Engel O, Schmidt S, et al. The Impact of Tumor Diameter and Tumor Necrosis on Oncologic Outcomes in Patients With Urothelial Carcinoma of the Bladder Treated With Radical Cystectomy. *Urology*. 2015;86(1):92-8.
138. Leissner J, Koeppen C, Wolf HK. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in urothelial bladder cancer treated with radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2003;169(3):955-60.