

**Mesane Ürotelyal Karsinomlarında Laminin-5,
Matriks Metalloproteinaz 9, E-Kaderin, Beta
Katenin, VEGF Ekspresyonunun İnvazyon İle
İlişkisi**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Özlem Yüksel**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Fatma AKTEPE**

**PATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MESANE ÜROTELYAL KARSİNOMLARINDA
LAMİNİN-5, MATRİKS METALLOPROTEİNAZ 9,
E- KADERİN, BETA KATENİN, VEGF
EKSPRESYONUNUN İNVAZYON İLE İLİŞKİSİ

“UZMANLIK TEZİ”

Dr. Özlem YÜKSEL

Danışman : Doç. Dr. Fatma AKTEPE

AFYONKARAHİSAR 2009

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Mesane Ürotelyal Karsinomlarında Laminin-5,
Matriks Metalloproteinaz 9, E- Kaderin, Beta
Katenin, VEGF Ekspresyonunun İnvazyon İle
İlişkisi

Tezi Hazırlayan : Dr. Özlem Yüksel

Tez Savunma Tarihi :

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Fatma Aktepe

İş bu çalışma jürimiz tarafından PATOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ONAY

DEKAN

TEŞEKKÜR

Uçsuz bucaksız patoloji denizinde ışık olup yolumu aydınlatan, ellerimden tutup bana yol gösteren örnek akademisyen, değerli insan Doç. Dr. Fatma Aktepe hocama tez çalışmalarım ve uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı sonsuz teşekkür ederim.

Hayatta her şeyden üstün tuttuğum huzur ortamını bölümümüzde en güzel şekliyle bizlere sunan, yetişmemde büyük katkıları olan bölüm başkanımız değerli hocam Doç. Dr. F. Hüsniye Dilek'e eğitimime katkıları için teşekkür ederim.

Bizlere hep bir abla yakınlığında olup, sorduğumuz en anlamsız soruları bile sabırla cevaplayan değerli hocam Doç. Dr. Çiğdem Tokyol'a eğitimime katkıları için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarım ve tüm laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca olduğu gibi uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince de maddi manevi yardımlarını esirgemeyen, gereksinim duyduğum her an yanımda olan canım annem, biricik babam, dünya tatlısı abime sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER.....	VIII

I. GİRİŞ ve AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Mesanenin Embriyolojisi.....	2
2.2. Mesanenin Anatomisi.....	2
2.3. Mesanenin Histolojisi.....	4
2.3.1. Epitel (ürotelyum).....	4
2.3.2. Lamina Propria.....	5
2.3.3. Muskularis Propria.....	5
2.3.4. Seroza.....	6
2.4. Mesane Kanseri.....	6
2.4.1. Epidemiyoloji.....	6
2.4.2. Etyopatogenez.....	7
2.4.2.1. Sigara İçimi.....	8
2.4.2.2. Mesleki Maruziyet.....	8
2.4.2.3. Schistosoma haematobium.....	8
2.4.2.4. İlaçlar.....	9
2.4.2.5. Diyet.....	9
2.4.2.6. Genetik Yatkınlık	9
2.4.2.7. Papiller Mesane Tümörlerinin Moleküler Genetiği	10
2.4.2.7.1. Fibroblast Büyüme Faktör Reseptör 3.....	10
2.4.2.7.2. Ras Geni.....	10
2.4.2.7.3. PIK3CA ve TSC1	10
2.4.2.8. İnvaziv Tümörlerin Moleküler Genetiği.....	11
2.4.2.8.1. Rb yolu değişiklikleri.....	11
2.4.2.8.2. p53 yolu değişiklikleri.....	11

2.4.2.8.3 PTEN.....	12
2.4.3. Sınıflama.....	12
2.5. Flat İntraepitelyal Lezyonlar.....	13
2.5.1. Ürotelyal hiperplazi.....	14
2.5.2. Reaktif ürotelyal atipi.....	15
2.5.3. Önemi bilinmeyen atipi	15
2.5.4. Ürotelyal displazi.....	15
2.5.5. Ürotelyal karsinoma in situ.....	16
2.6. Noninvaziv Papiller Ürotelyal Lezyonlar.....	16
2.6.1. Ürotelyal Papillom.....	17
2.6.2. İnverted Papillom.....	17
2.6.3. Düşük Malignite Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazm	18
2.6.4. Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom.....	18
2.6.5. Yüksek Dereceli Non-invaziv Papiller Ürotelyal Karsinom	19
2.7. İnvaziv Ürotelyal Neoplaziler.....	20
2.7.1. Lamina Propria İnvazyonu.....	20
2.7.2. Muskularis Propria İnvazyonu.....	20
2.7.3. İnvaziv Ürotelyal Karsinomlarda Histopatoloji.....	20
2.7.3.1. Makroskopik Özellikler.....	20
2.7.3.2. Histopatolojik Özellikler.....	21
2.7.3.3. Histolojik Varyantlar.....	21
2.7.3.3.1.Skuamöz Diferansiyasyonlu İnvaziv Ürotelyal Karsinom...	22
2.7.3.3.2.Glandüler Diferansiyasyonlu İnvaziv Ürotelyal Karsinom...	22
2.7.3.3.3.Nested Varyant.....	22
2.7.3.3.4.Mikrokistik Varyant.....	23
2.7.3.3.5.Mikropapiller Varyant.....	23
2.7.3.3.6.Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom.....	24
2.7.3.3.7.Sarkomatoid Varyant.....	24
2.7.3.3.8. Dev Hücreli Ürotelyal Karsinom.....	25
2.7.3.3.9. Trofoblastik Diferansiyasyonlu Ürotelyal Karsinom....	25
2.7.3.3.10.Berrak Hücreli Varyant.....	25
2.7.3.3.11.Undiferansiye Karsinom.....	25

2.7.4.	Ürotelyal Karsinomlarda Derecelendirme.....	26
2.7.5.	Tümör Yayılımı ve Evreleme.....	28
2.7.5.1.	T Kategorisi.....	28
2.7.5.2.	N Kategorisi.....	28
2.7.5.3.	M Kategorisi.....	29
2.7.6.	Prognostik Faktörler.....	30
2.8.	İmmünohistokimyasal Belirleyiciler.....	31
2.8.1.	E-kaderin ve beta katenin.....	31
2.8.2.	Laminin.....	32
2.8.3.	Matriks Metalloproteinazlar.....	32
2.8.4.	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü.....	33
III. GEREÇ ve YÖNTEM.....		34
3.1.	Olgu Seçimi.....	34
3.2.	İmmünohistokimya.....	34
3.3.	Değerlendirme.....	36
3.4.	İstatistiksel Analiz.....	37
IV.BULGULAR.....		38
V.TARTIŞMA.....		59
VI.SONUÇLAR.....		69
VII.ÖZET.....		72
VIII.SUMMARY.....		74
IX.KAYNAKLAR.....		76

KISALTMALAR

VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
MMP-9	: Matriks Metalloproteinaz 9
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ISUP	: Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu
HE	: Hematoksilen-eozin
FGFR	: Fibroblast Büyüme Faktör Reseptörü
PIK3CA	: Fosfotidilinozitol 3 Kinaz
PDECGF	: Trombosit Kökenli Endotelyal Büyüme Faktörü
PTEN	: Fosfotaz ve Tensin Homolog
CIS	: Karsinoma in situ
EGFR	: Endotelial Büyüme Faktör Reseptörü
DMPPUN	: Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
DDUC	: Düşük dereceli ürotelyal karsinom
YDUC	: Yüksek dereceli ürotelyal karsinom
TUR	: Trans Üretral Rezeksiyon
BCG	: “Bacillus Calmette-Guerin”
NAT	: N Asetil Transferaz
GSTM1	: Glutasyon S Transferz M1
ERK	: Ekstrasellüler sinyal düzenleyen kinaz
MEK	: Ekstrasellüler sinyal düzenleyen kinaz kinaz
RAF	: Ekstrasellüler sinyal düzenleyen kinaz kinaz kinaz

TABLO LİSTESİ

Tablo I	: WHO/ISUP (2004) üriner kanal tümörlerinin histolojik sınıflaması.....	13
Tablo II	: WHO/ISUP (2004) mesane tümörlerinin histolojik sınıflaması.....	13
Tablo III	: Derece terminolojisinde WHO/ISUP 1998 ve WHO 1999 arasındaki uyum.....	27
Tablo IV	: Mesane Tümörlerinde Evreleme.....	29
Tablo V	: Primer antikorların klonları, dilüsyon oranları, inkübasyon süreleri.....	36
Tablo VI	: İmmünohistokimyasal boyama bulgularının değerlendirilmesi.....	36
Tablo VII	: WHO/ISUP 98 derecelendirme sistemine göre olgu sayısı ve yüzdeleri.....	39
Tablo VIII	: WHO/ISUP 98'e göre derece ile invazyon arasındaki ilişki.....	39
Tablo IX	: İnvazon ve lenfatik vasküler invazyon arasındaki ilişki.....	40
Tablo X	: WHO 73 derecelendirme sistemine göre derece ile lenfatik vasküler invazyon arasındaki ilişki.....	41
Tablo XI	: WHO/ISUP 98 derecelendirme sistemine göre derece ile lenfatik vasküler invazyon arasındaki ilişki....	41
Tablo XII	: WHO 99 derecelendirme sistemine göre derece ile lenfatik vasküler invazyon arasındaki ilişki.....	42
Tablo XIII	: Normal mukoza, tümör, invazyon varlığı, lenfatik vasküler invazyon , invazyon derinliği ve tümör derecesi ile beta katenin pozitifliğinin karşılaştırılması.....	44

Tablo XIV : Normal mukoza, tümör, invazyon varlığı, lenfatik vasküler invazyon, invazyon derinliği ve tümör derecesi ile E-kaderin pozitifliğinin karşılaştırılması	49
Tablo XV : Normal mukoza, tümör, invazyon varlığı, lenfatik vasküler invazyon, invazyon derinliği ve tümör derecesi ile laminin pozitifliğinin karşılaştırılması	52
Tablo XVI : Normal mukoza, tümör, invazyon varlığı, lenfatik vasküler invazyon, invazyon derinliği ve tümör derecesi ile VEGF pozitifliğinin karşılaştırılması.....	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Patolojik invazyon derinliği.....	29
--	----

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane karsinomları tüm malign tümörler arasında %3-7 oranında görülmektedir ve üriner sistemde en sık izlenen tümörlerdir. Tüm organ tümörleri arasında erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise sekizinci sırada yer alır (1-3). Ürotelyal karsinomlar, süperfisyel (lamina propriada sınırlı) ürotelyal karsinom ve invaziv (muskularis propria invazyonu olan) ürotelyal karsinom olarak sınıflandırılır. Mesane tümörlerinin yaklaşık %98'i epitelial orjinli olup bunların %90'ı ürotelyal (transizyonel hücreli) karsinomdur ve bu tümörlerin %75'i ilk saptandığında yüzeysel tümör olup %20'si invaziv, %5'i metastaz yapmıştır. İnvaziv ürotelyal karsinomlar sıklıkla metastaza neden olur ve kısa survival ile ilişkilidir. Bu nedenle agresif tedavi uygulamalarını gerektirir. Örneğin; total sistektomi, kemoterapi, radyoterapi ya da bunların kombinasyonları gibi. Süperfisyel ürotelyal karsinomlarda ise nüks sık olmasına karşılık metastaz oranı invaziv olanlara göre son derece az olup prognoz çok daha iyidir. Bu nedenle mesane koruyucu tedavi örneğin transuretral rezeksiyon (TUR), intravezikal kemoterapi ya da intravezikal "Bacillus Calmette-Guerin" (BCG) tedavisi gibi tedavi seçenekleri tercih edilir. Mesane ürotelyal karsinomlarında karsinogenezin anlaşılması erken tanı ve tedavi açısından önemlidir. Kas invazyonu yapma olasılığı yüksek tümörlerin önceden saptanması hastaya uygulanacak tedavi yaklaşımında, takip sürelerinin belirlenmesinde ve hasta yaşam sürelerinin tahmininde büyük önem taşımaktadır. Mesane ürotelyal karsinomlarının tedavi planında grade (tümör derecesi), önemli bir gösterge olmasına rağmen tümör progresyon olasılığı ve prognozu saptamada kesin bir prognostik gösterge bugün için yoktur. Çalışmamızda, mesane tümörlerinde Laminin-5, matriks metalloproteinaz 9, E-kaderin, β katenin, VEGF immünreaktivitesinin tümörde invazyona progresyon ile ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

II-GENEL BİLGİLER

2.1. Mesanenin Embriyolojisi

Kloaka, ürorektal septum ile dorsal rektum ve ventral ürogenital sinüse ayrılır. Kloakal membranın kaudale göçmesiyle ürogenital sinüsten mesanenin ana yapısı ortaya çıkar (4).

Mesanenin infraumblikal bölümünde karın duvarı bulunur. Mezonefrik duktusların kaudal kısmı genişleyerek ürogenital sinüsün arka tarafında orta hatta birleşir ve mesanenin trigon bölgesini oluşturur. Başlangıçta bu duktuslar trigon bölgesinin mukozasını oluştursa da daha sonra mukoza tamamen ürogenital sinüsün endodermal epiteli ile yer değiştirir. Mezonefrik duktusların kademeli genişlemesi trigon bölgesinde üreterlerin ayrı ayrı açılmasını sağlar. Embriyolojik gelişim esnasında allantois tamamen geriler, epitelle döşeli kalın bir tüp şeklindeki urakus mesane tepesinden umblikulusa uzanır. Doğumdan önce veya hemen sonra urakus geriler ve basit fibröz bir ligamente (medial umblikal ligamente) dönüşür (4).

Mesane epiteli ürogenital sinüsün endoderm tabakasından köken alırken lamina propria, muskularis propria ve adventisya splanknik mezenkimin etrafından gelişir (1).

2.2. Mesanenin Anatomisi

Mesane 400-500 mililitrelik idrar toplama ve gerilebilme kapasitesine sahip lümeni epitelle döşeli, istemsiz çalışan bir kas tabakası bulunan içi boş bir kesedir (4).

Yetişkin bir insanda peritonun altında pelvis minörün anteroinferior bölgesine uzanır. İnfant ve çocuklarda ise abdomen içinde lokalizedir. Pelvis minöre tam olarak puberte sonunda iner (4).

Mesane doluyken yuvarlak görünümlü boş olduğunda dört yüzeyli ters bir piramit şeklindedir. Mesane kubbesi olarak adlandırılan üst yüzey pelvik paryetal peritonla örtülüdür. Posterior yüzey mesane tabanı olarak adlandırılır. Posterior yüzey kadınlarda uterus serviksi ve vajina üst kısmı ile komşudur. Erkeklerde rektumla aralarında vezika seminalisler ve vas deferensin ampullaları bulunur. Mesane tümörlerinde bu anatomik yapıların tutulumu prognozu etkilediğinden posterior yüzeyin anatomik ilişkileri klinik açıdan önemlidir. Mesanenin her iki inferolateral yüzeyi obturator interna kası ve levator ani kası ile komşuluk gösterir. Mesane apeksi üst yüzey ile inferolateral yüzeylerin birleşim yeridir ve median umbilikal ligamentin başlangıç noktası olup urakal karsinomlar buradan gelişir. Trigon mesane tabanına lokalizedir ve mesane boynunun arkasına uzanır. Bu bölgede üreterler oblik olarak mesaneye girerler. Bu bölgenin kompleks anatomik yapısı nedeniyle mesane dolunca bir kapak vazifesi görerek idrarın tekrar üretere geçişi engellenir. Mesanenin en distal parçası mesane boynu olup erkeklerde prostat glandı ile birleşir (4,5).

Mesane arterlerini internal iliak arterin dalları olan a.vesikalis süperior ve a. vesikalis inferiordan alır. Mesane venleri esas olarak internal iliak vene açılır. Lenfatik drenaj internal ve eksternal iliak lenf nodlarına olurken mesane boyun bölgesinin drenajı sakral veya iliak komminus lenf bezlerine direne olurlar (4).

Mesane sempatik ve parasempatik sinirlerden uyarı alır. Sempatik lifler Torakal 11-12 ve lumbal 1-2 sinirlerinden kaynaklanır. Parasempatik sinirler sakral 2-4 segmentlerinden kaynaklanır ve hipogastrik pleksus ile birleşerek mesaneye ulaşır. Sempatik sinirler mesanenin ağrı, dokunma, ısı hissini taşıırken parasempatik lifler muskularis propriadaki kas lifleri ile ilişkili olup gerilme ve dolgunluk hissini taşıdıklarından miksiyonda görevlidir (4).

2.3. Mesanenin Histolojisi

Mesane, üreter, renal pelvisin döşeyici epitelleri ve lamina propria, muskularis propria ve adventisya yapıları birbirlerine benzer özelliktedir. Mesane duvarı 4 tabakadan oluşmuştur

a)Epitel (ürotelyum)

b)Lamina propria

c)Muskularis propria

d)Adventisya/seroza (4,1)

2.3.1. Epitel (ürotelyum):

Mesane, üreterler ve renal pelvis transizyonel epitel ile döşelidir (4). Bu isim epitelin histolojik görünümünün non-keratinize skuamöz ve pseudostratifiye kolumnar epitel arasında olması nedeniyle seçilmiştir. Değişici epitel terimi sinonazal kavite, kadın genital sistemi ve anorektal bölgedeki bazı lezyonları belirlemek için de kullanılır, nonspesifiktir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü/ Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu (WHO/ISUP) 1998 toplantısında çoğunluk “transizyonel hücre” terminolojisinin “ürotelyal hücre” olarak değiştirilmesi gerektiğini önermiş ancak “transizyonel hücre” teriminin de sinonim olarak kullanılabileceği kabul edilmiştir (6).

Ürotelyum kalınlığı gerilmenin derecesine ve anatomik lokalizasyona bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Minör kalikslerde epitel sadece 2 veya 3 hücre kalınlığında olurken kasılmış mesanede genellikle 6-7 hücre ve üreterlerde ise 3-5 hücre kalınlığında olmaktadır. Şişkin mesanede ürotelyum 2-3 hücre kalınlığındadır ve bazal membranın uzun eksenine horizontal uzanarak düzenlenmiştir. Epitelde yüzeysel hücreler, intermedier hücreler ve bazal hücreler olmak üzere 3 hücre tabakası bulunur (4).

Yüzeyel hücreler üriner boşluk ile ilişkili olup, büyük, eliptik ve şemsiye benzeri görünümündedirler. İntermedier hücrelerden daha küçük olan bu hücreler iki nukleus ile bol eozinofilik sitoplazmaya sahiptirler (4).

İntermedier hücre tabakası kontrakte mesanede 5 hücre kalınlığındadır ve bazal membranın uzun eksenine dik olarak dizilirler. Nukleusları yuvarlak olup ince granüler kromatine sahiptir. Nukleol küçük veya yoktur, sitoplazmaları geniştir ve vakuol içerebilir. Bu hücreler desmozomlar ile birbiriyle bağlantılı olup sitoplazmik membranları seçilebilmektedir. Gerilmiş bölgelerde ise bu tabaka seçilmeyebilir veya sadece bir hücre kalınlığında ve düzleşmiş olarak görülür (4). Bazal tabaka sadece kasılmış mesanede bulunan, kuboidal hücrelerden oluşan ince bir tabaka halinde uzanır (4).

2.3. 2. Lamina Propria

Lamina propria zengin vasküler ağ, lenfatik kanalları az sayıda elastik lifleri içeren gevşek bağ dokusundan meydana gelir ve bazal membran ile muskularis propria arasında uzanır. Lamina proprianın orta kısmında belirgin topluluk oluşturan arter ve venler bulunur ve lamina propriayı iç ve dış zona ayırır. Bu damar yapılarıyla ilişkili olarak, sıklıkla izole bantlar halinde bazen devamlılık göstermeyen ince bir tabaka halinde veya nadiren devamlılık gösteren düz kas hücreleri bulunur (Muskularis mukoza). Rezeksiyon ve biyopsi materyallerinde muskularis mukozanın kas lifleri ile muskularis propriayı ayırt etmek tümörün evre ve tedavisini etkilemesi nedeniyle çok önemlidir (4).

2.3.3. Muskularis propria

Muskularis propria, içte ve dışta longitudinal ortada sirküler üç tabaka halinde düz kas demetlerinden oluşur. Gerçekte bu tabakalar sadece mesane boynunda devamlılık gösterir. Diğer bölgelerde bu longitudinal ve sirküler tabakalar birbirine karışır ve uzanımları belirsizdir. Erkeklerde mesane boynunda muskularis propria demetleri, prostatın fibromuskuler dokusuna kadar devam ederken, kadınlarda üretra duvarı içinde kas fibrilleri ile devam eder. Diğer

tabakalarda olduğu gibi muskularis proprianın kalınlığı kişiden kişiyeye, yaşa ve gerilmenin derecesine bağlı olarak farklılık gösterir (4).

Evrelemede muskularis propria, yüzeysel ve derin olmak üzere iki tabakada incelenir. Bu tabakaların ayırımında kullanılan belirli bir anatomik belirteç yoktur (4).

2.3.4. Seroza

Mesanenin en dış tabakası damar ve sinirden zengin bağ dokusundan oluşan adventisyadır ve çevre bağ dokusu ile devam eder. Sadece mesanenin üst tarafı paryetal periton ile temas halindedir ve bundan dolayı bir serozaya sahiptir (4).

2.4. MESANE KANSERİ

2.4.1.Epidemiyoloji:

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

Mesane tümörlerinin görülme oranı ülkelere göre değişiklik gösterir. Ayrıca ülkelerin şehirleri ve kırsal kesimleri arasında farklılık gösterir ve bu mesane kanseri gelişiminde sosyal, mesleki, çevresel ve diyet faktörlerinin etkili olduğuna işaret eder (1). En sık Batı Avrupa ve ABD'de görülürken Japonlarda daha az görülür (7). ABD'de 2007 yılında 67160 yeni olgu tanımlanmış, mesane tümöründen ölümler ise 13750 olarak rapor edilmiştir (8).

Mesane kanserlerinin endüstrileşme ve çevresel karsinogenezlerin etkisiyle insidansı her yıl artmaya devam etmektedir. ABD'de 1985-2000 yılları arasında teşhis edilen mesane kanseri sayısı %33 artış göstermiştir ve şaşırtıcı olarak bu artış kadın ve erkeklerde yaklaşık olarak eşit oranda olmuştur (3).

Mesane tümörlerinin yaklaşık %98'i epitelial orjinli olup bunların %90'ı ürotelyal (transizyonel hücreli) karsinomlardır. Bu tümörlerin %75'i ilk saptandığında yüzeysel tümör olup %20'si invaziv, %5'i metastaz yapmıştır. Skuamöz hücreli karsinom %5-7 oranında görülür ve sıklıkla schistosomiazis parazitinin endemik olarak görüldüğü Orta Doğu ve Afrika'da Nil vadisi boyunca görülür (1,7).

Ürotelyal karsinom ülkelere göre değişiklik göstermekle birlikte erkeklerde kadınlara oranla 3-4 kat fazla görülmektedir (1-3,7,9). Bu farklılığın sebebi muhtemelen sigara alışkanlığı ve mesleki maruziyetten doğan farklılıktandır (1,3). Mesane adenokarsinomunda erkek:kadın oranı 2,7:1 iken skuamöz hücreli karsinomda hemen hemen eşit oranda görülür (7).

Mesane tümörleri sıklıkla 50 yaş üstünde görülür ancak genç erişkin ve çocuklarda da görülür. Gençlerde görüldüğünde daha düşük dereceli ve daha iyi prognoz gösterme eğiliminde olmakla birlikte aşırı agresif tümörlerde bu yaş grubunda rapor edilmiştir (10). Otuz yaş altındaki kişilerde tümörlerin daha iyi prognoza sahip oldukları ancak 31-40 yaş arasındakilerin daha yaşlı bireylerden prognoz açısından bir farkı olmadığı düşünülmektedir (11).

2.4.2. Etyopatogenez

Mesane kanseri gelişiminde çevresel ve genetik faktörler rol oynamaktadır (10,11).

Mesane tümörleri, insanlarda akciğer kanserlerinden sonra çevresel faktörlerle en çok ilişkili olan ikinci malignite grubunu oluşturmaktadır. Sigara hariç mesane kanserlerinin en sık nedeni endüstride kullanılan maddelerdir. Endüstriyel maddelerden boya, petrokimya ürünleri ve alüminyum sanayiinde çalışanlar ile motorlu araçlardan çıkan gazlara maruz kalanların mesane tümörü için daha yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir (1).

2.4.2.1. Sigara içimi:

Sigara içimi mesane kanseri gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Erkeklerdeki mesane kanserlerinin %50-66'sı kadınlardaki mesane kanserlerinin %25'inin sigaranın etkisiyle oluştuğuna inanılmaktadır (11). Genel popülasyona göre risk 2-4 kat artmaktadır (1,9). Risk sigaranın miktarına ve kullanım miktarına bağlı olarak artar. Sigaranın içerdiği aromatik aminler artmış riskten sorumlu tutulan en olası faktördür (7,11). Sigara içimi ile sadece ürotelyal karsinom değil aynı zamanda adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomda da artmış risk söz konusudur (7). Sigara içiminin bırakılmasıyla mesane kanser riski azalır. Bu azalma 15 yıllık sürede içmeyenlerle eşitlenir. Riskin azalması her iki cinste de eşittir (12).

2.4.2.2. Mesleki maruziyet:

Sigaradan sonra mesane kanserlerinin gelişiminde en önemli risk faktörü endüstride kullanılan maddelerdir (1). Tüm mesane tümörlerinin yaklaşık %25'inden endüstriyel karsinojenler sorumlu tutulmaktadır (11). Bu maddelerin en önemlisi aromatik aminler; özellikle 2-naftilamin ve benzidindir. Özellikle boya, lastik, deri, alimünyum, petrokimya, tekstil sanayiinde risk artımı söz konusudur (7,9,13).

2.4.2.3. Schistosoma Haematobium:

Farklı çalışmalarda Schistosoma haematobium enfeksiyonu ile mesane karsinomu arasındaki ilişki gösterilmiş, özellikle bu parazitin endemik olduğu Nil nehri boyunca, Mısır'da ve Afrika'nın bazı bölgelerinde artmış skuamöz hücreli karsinom oranının yüksek olduğu izlenmiştir (7,11). Bu parazitin yumurtaları mesane duvarına yerleşir ve granülatöz bir inflamasyona neden olur. Ardından fibrozis ve kalsifikasyon ile birlikte skuamöz ve glandüler metaplazi meydana gelir. Metaplazi yanısıra displazi ve bazı olgularda neoplazi oluşumuna neden olur (7,14). Bu parazitin neden olduğu tümörlerin %75'i skuamöz hücreli karsinom, %6' sı adenokarsinom diğerleri ürotelyal ya da indiferansiye karsinomdur (7).

2.4.2.4. İlaçlar:

Uzun süreli fenasetin içeren analjezik kullanımı ve kemoteröpatik ajanlardan siklofosfamid kullanımı mesane kanseri riskini arttırmaktadır (9,10). Yapılan çalışmalarda fenobarbital tedavisi alan hastalarda, özellikle sigara içenlerde mesane kanseri riskinin azaldığı gösterilmiştir (9,15).

2.4.2.5. Diyet:

Mesane karsinogenezinde önemli faktörlerden biri de diyettir. Özellikle antioksidan içeren meyve ve sebzelerden zengin diyetin mesane kanserini azalttığına inanılmaktadır (9). Japonya'daki mesane kanserinin düşüklüğü yağdan fakir diyetle ilintili olabilir (1). Kahve tüketimi ve yapay tatlandırıcıların mesane kanseri riskini arttırdığını destekleyen yayınlar olmakla birlikte bu konudaki veriler yetersiz ve tartışmalıdır (1,9). Bol miktarda sıvı alımı miksiyon sıklığını artırarak mesane epiteli ile karsinojen maddelerin temasını azaltarak mesane kanseri riskini azaltır. İçme sularındaki klor ve arseniğin mesane kanserini arttırdığını öne süren yayınlar mevcuttur (9).

2.4.2.6. Genetik yatkınlık:

Aromatik aminleri detoksifiye eden N-asetiltransferaz enzimini kodlayan genlerdeki N-asetiltransferaz 1 ve 2 (NAT1, NAT2) genetik polimorfizmin glutatyon S-transferaz M1 (GSTM1) enzimini kodlayan genlerdeki fonksiyonel alelin yokluğunun mesane kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir (9).

Mesanenin ürotelyal karsinomlarında tümör progresyonuna yol açan bir seri genetik değişiklik izlenmektedir. Bu genetik değişiklikler esas olarak 2 ayrı yol izlemektedir. Bir kolda yüzeysel mesane tümörlerinin kromozom 9'da delesyon ve siklin D1 amplifikasyonu, artmış VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) ekspresyonuna sahip olduğu, diğer kolda ise invaziv mesane tümörlerinin p53 inaktivasyonu ve PDECGF (Trombosit Kökenli Endotelyal Hücre Büyüme Faktörü) ekspresyonu artışı ile geliştiği dikkati çekmektedir. Non-invaziv mesane tümörlerinde p53 inaktivasyonunun invaziv paterne geçişe neden olduğu görülmektedir (16).

Mesane tümörlerinin doğal gelişimi iki yolda yürür. Bu yollar papiller ve non papiller lezyonlar için farklıdır. Papiller lezyonlar hiperplastik epitelden oluşurken invaziv tümörler displastik epitelden gelişir. Bazı vakalarda bu iki yol üst üste gelir sonuçta süperfisiyel papiller tümörler yüksek derece invaziv karsinomlara progrese olur (17).

Papiller tümörler sıklıkla ekstrasellüler sinyal düzenleyen kinaz kinaz kinaz/ Ekstrasellüler sinyal düzenleyen kinaz kinaz/ Ekstrasellüler sinyal düzenleyen kinaz (RAF/MEK/ERK) yolu gen değişiklikleri (örn.FGFR3), fosfotidil inozitol 3 kinaz (PIK3CA) ile ilişkilidir. Non papiller invaziv tümörler sıklıkla p53 ve pRb yolu değişiklikleri ile ilişkilidir (17).

Mesane karsinomları monoklonal ya da oligoklonal olabilir. Günümüzde kabul gören düşünce; tümörlerin birçoğu monoklonaldır fakat % 30'dan fazlası oligoklonal olabilir (17).

2.4.2.7. Papiller Mesane Tümörlerinin Moleküler Genetiği:

2.4.2.7.1. Fibroblast Büyüme Faktör Reseptör 3

Fibroblast büyüme faktör reseptörleri (FGFR)'leri proliferasyon, diferansiyasyon, anjiogenez ve embriyonik gelişimde düzenleyicidir. Ürotelyal karsinomların %50-60'ında FGFR3 mutasyonu vardır ve bu mutasyon papiller düşük dereceli süperfisiyel tümörler ile ilişkilidir. FGFR3 mutasyonu süperfisiyel tümürlü hastalarda artmış rekürrens riski ile ilişkili olmasına rağmen düşük progresyon riski ile ilişkilidir. Bu nedenle tümörlerde iyi bir prognostik gösterge olduğu düşünülmektedir (17).

2.4.2.7.2. Ras Geni

Ürotelyal karsinomlarda % 10-20'nin üzerinde H-ras ve N-ras'ta kodon 12, 13 ve 61'de nokta mutasyonu tespit edilmiştir. Ras proteininde Raf1 gen kodu ileri evre, yüksek derece ve azalmış yaşam ömrü ile ilişkilidir (17).

2.4.2.7.3. PIK3CA ve TSC1

Fosfotidilinozitol-3-kinaz yolu birçok hücrenin büyümesi ve hayatta kalmasında çok önemlidir. Sınıf IA proteinler proliferasyon tümörögenizde en önemli gruptur. PIK3CA mutasyonları ürotelyal karsinomların %20'sinde rapor edilmiştir, FGFR3 mutasyonu düşük evre ve düşük derece tümörlerle ilişkilidir (17).

Siklin D1 overekspresyonu, düşük derece papiller tümörlerin büyümesiyle ilişkilidir (17).

2.4.2.8. İnvaziv Tümörlerin Moleküler Genetiği

2.4.2.8.1. Rb yolu değişiklikleri

G1'den S fazına geçişin düzenlenmesinde Rb yolu sorumludur. Ürotelyal karsinomda Rb1 gen mutasyonu tanımlanmıştır. Tümör dokusunda pRb ekspresyonunun prognostik değeri tartışmalıdır. p16, INK4A/ARF lokusunda kodlanır, pRb'nin fosforilasyonunda CDK4/6 inhibitördür. INK4A/ARF lokusu tümör süpresyonunda santral rol oynar ve insan kanserlerinin yaklaşık %50'sinde inaktivedir (17).

P16 protein düzeylerinin kaybı minimal invaziv mesane kanseri ile ilişkilidir. P16 ve p14 metilasyonu klinik gidiş, prognoz ve evrelemede biomarker olarak önerilir (17).

E2F1 ekspresyonu ürotelyal karsinomlarda proliferasyonla koreledir, büyümeyi ilerletici etkisi vardır (17).

E2F2 lokus invaziv tümörleri büyütür, ürotelyal karsinomların %33'ünde overeksprese edilir (17).

2.4.2.8.2. p53 yolu değişiklikleri

p53 yolu, DNA hasarına yanıtta, onkojenik strese ve diğer tip sellüler strese major rol oynar. p53, p21'in upregülasyonu ile hücre siklusunun G1'de durmasına, GADD45, 14-3-3 σ ve p21'in upregülasyonu ile G2'de durmasını

sağlayarak hücre DNA hasarının onarımına olanak sağlar. Eğer bu gerçekleşmezse Bax, NoXA, PUMA gibi genlerin upregülasyonu ile apoptozise neden olur. Ek olarak c-myc gibi genleri regrese ederek G1 arestini uyarır ve siklin D1 gibi genlerin regresyonu ile G2 arestini uyarır (17).

p53 geni ürotelyal karsinomlarda sıklıkla değişikliğe uğrar 270 farklı mutasyon tanımlanmıştır. p53 mutasyonu yüksek evre ve derece tümörlerde mevcuttur. Tp53 mutasyonları ve p53 nükleer overekspresyonu Ta G1/G2 tümörlerde nadirken yüksek derece, invaziv tümörlerde sık görülür (17).

p63 kaybı en çok invaziv tümörlerde görülür. p73 düzeylerinde azalma mesane kanserlerinde evre ile ilişkilidir. Kas invaziv tümörler, kas invaziv olmayanlarla kıyaslandığında kas invazivlerde p21 ekspresyonunda azalma görülür (17).

2.4.2.8.3. PTEN

PTEN, p53 stabilizasyonu ve artmış transkripsiyonel aktiviteye yol açar. İnvaziv mesane kanserlerinin %14'ünde PTEN mutasyonu mevcuttur. Mesane kanserlerinin %13'ünde PTEN downregülasyonu tanımlanmıştır, bu özellikle kas-invaziv tümörlerde görülür (17).

2.4.3. Sınıflama

Tablo I'de WHO/ISUP 2004 yılına ait üriner kanal tümörlerinin histolojik sınıflaması görülmektedir (18).

Tablo I. WHO/ISUP (2004) Üriner kanal tümörlerinin histolojik sınıflaması (18)

Ürotelyal Tümörler	
İnfiltratif Ürotelyal Karsinom	Glandüler Neoplazmlar
Skvamöz Diferansiyasyonlu	Adenokarsinom (enterik, müsinöz, şeffaf hücreli)
Glandüler Diferansiyasyonlu	Villöz Adenom
Trofoblastik Diferansiyasyonlu	Nöroendokrin Tümörler
Nested Varyant	Küçük Hücreli Karsinom
Mikrokistik Varyant	Karsinoid
Mikropapiller Varyant	Paraganglioma
Lenfoepitelyoma Benzeri Varyant	Melanositik Tümörler
Lenfoma Benzeri Varyant	Malign Melanom
Sarkomatoid	Nevüs
Dev Hücreli	Mezenkimal Tümörler
Andiferansiye	Rabdomyosarkom
Non invaziv Ürotelyal Karsinomlar	Leiomyosarkom
Ürotelyal Karsinoma İn Situ	Anjiosarkom
Non invaziv Papiller Ürotelyal Karsinom Yüksek Dereceli	Osteosarkom
Non invaziv Papiller Ürotelyal Karsinom Düşük Dereceli	Malign Fibröz Histiositom
Non İnvaziv Papiller Ürotelyal Karsinom Düşük Malign Potansiyelli	Leiomyom
Ürotelyal Papillom	Hemanjiom
İnverted Ürotelyal Papillom	Diğerleri
Skvamöz Neoplazmlar	Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler
Skvamöz Hücreli Karsinom	Lenfoma
Verriköz Karsinom	Plazmositom
Skvamöz Hücreli Papillom	Metastatik Tümörler

Tablo II’de WHO/ISUP 2004 yılına ait mesane tümörlerinin histolojik sınıflaması görülmektedir (18).

Tablo II. WHO/ISUP (2004) Mesane tümörlerinin histolojik sınıflaması (18)

Mesane Tümörleri	
Normal Epitel	Papiller Neoplazmlar
Hiperplazi	Papillom
Flat hiperplazi	Düşük malignite potansiyelli papiller neoplazm
Papiller hiperplazi	Papiller karsinom, düşük dereceli
Atipili flat lezyonlar	Papiller karsinom, yüksek dereceli
Reaktif (inflamatuvar) atipi	İnvaziv neoplazmlar
Önemi bilinmeyen atipi	Lamina propria invazyonu pozitif
Displazi (Düşük dereceli intraüretral neoplazi)	Muskularis propria (Detrüsrör kas) pozitif
Karsinoma in situ (Yüksek dereceli intraüretral neoplazi)	

2.5. FLAT İNTRAEPİTELYAL LEZYONLAR

Mesane, üreterler ve renal pelvisi döşeyen epitel; yüzeyde şemsiye (umbrella) hücreleri, altta uzun eksene paralel, nükleer yarıklar içeren intermedier hücreler ve en alttada bazal membrana dik olarak dizilen, daha küçük bazal hücreler bulunduran ürotelyumdan oluşur. Yüzeydeki şemsiye hücreleri trilaminar rijit bir membrana (asimetrik unit membran) sahiptirler. Bu membran üroplakinler

olarak adlandırılan proteinlere sahiptir. Mukozanın bu özel yapısı nedeniyle transizyonel teriminden ziyade ürotelyal terimi kullanılmalıdır (6).

Patologlar tarafından minimal yapısal bozukluk içeren normal sitolojideki flat lezyonlar için hafif displazi terimi sıkça kullanılmaktadır. Boyama ve tespit değişiklikleri benign nukleusları hiperkromatik gösterebilir. Benign sitoloji ve minimal bozukluk gösteren flat lezyonlar hafif displazi olarak değerlendirilmemelidir (19).

Flat lezyonlar (2004 WHO sınıflaması)

-Ürotelyal hiperplazi

-Reaktif ürotelyal atipi

-Önemi bilinmeyen atipi

-Displazi

-Karsinoma in situ

2.5.1. Ürotelyal hiperplazi

Sitolojik atipi olmaksızın belirgin mukozal kalınlaşma olarak tanımlanır. Eskiden ürotelyal hiperplazi, ürotelyumun 7 hücre katından daha fazla kalınlaşması olarak tanımlanmıştır. Pratikte ürotelyal hücrelerin birbiri üstüne saf diziler şeklinde dizilmediğinden dolayı ve tanjensiyel kesitlerde sayımların yanıltıcı olması nedeniyle bu veriler kolay kullanılmayabilir. Tek başına gözlendiğinde premalign bir lezyon olarak değerlendirilmemelidir (19,20). Ancak bazı moleküler çalışmalar, ürotelial hiperplazinin papiller mesane tümörleri ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (21).

Ürotelyal hiperplazi vakalarının % 71'inde düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomla aynı şekilde kromozom 9 delesyonu rapor edilmiştir. Ürotelyal hiperplazi ve düşük dereceli karsinomların % 8'inde 17p13 delesyonu

bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda hiperplaziye komşu normal görünümlü epitelde de aynı kromozomal anomali saptanmıştır (20,21).

Hiperplazi spektrumu içerisinde, papiller yapıda hiperplazi de görülebilir buna papiller ürotelyal hiperplazi denir. Papiller ürotelyal hiperplazi çadır şeklinde, tabanında bir ya da birkaç dilate vasküler yapı bulunan, ancak fibrovasküler kor içermeyen ve sitolojik atipi göstermeyen değişik kalınlıkta ürotelyal epitel ile döşeli papiller gelişim ile karakterizedir (10,21) .

2.5.2. Reaktif ürotelyal atipi

Reaktif-rejeneratif olaylarla ilişkilidir akut ya da kronik inflamatuvar epitelde görülür. Hücreler uniform olarak büyümüştür. Küçük belirgin nükleol olabilir, veziküler kromatin dağılımı mevcuttur. Mitoz gözlenebilir ancak atipik değildir. İnflamasyon epitelde ya da subepitelial alanda gözlenebilir (6,18,19).

2.5.3. Önemi bilinmeyen atipi

Tanı değil deskriptif bir tanımlamadır. Genellikle inflamatuvar bölgelerin kenarlarında ve displazinin dışlanamadığı durumlarda gözlenir. Hastalar yakın takip edilmeli ve inflamatuvar durumlar açığa çıkarılmalıdır (20).

2.5.4. Ürotelyal displazi

Displazi, sitolojik ve yapısal değişiklikleri ile preneoplastik hissi vermekle beraber, karsinoma in situ tanısı verilemeyen bir epitelial lezyondur. Displazinin morfolojisi genellikle hafif kromazi, fokal düzensiz nükleer kalabalıklaşma, hafif derecede nükleus/sitoplazma oranı artışıyla karakterizedir. Nükleol belirgin olabilir, mitoz yoktur, gözlenirse epitelin bazalinde lokalizedir. Şemsiye hücreleri genellikle gözlenir. Displazideki anormallikler genellikle bazal ve intermedier hücre tabakasına sınırlıdır. Hücre tabakası artmış olabilir. Nükleer ve yapısal özellikler, reaktif atipi ve displazi ayrımında yardımcı olur (20).

2.5.5. Ürotelyal karsinoma in situ

Karsinoma in situ (CIS), ürotelyal epitel içerisindeki sitolojik olarak malign hücrelerin oluşturduğu non-papiller flat lezyonlardır. CIS' nun morfolojik tanısı, sitolojik atipi ve anaplazinin olmasını gerektirir. Epitelin tam kalınlığını tutması gerekmez ancak genellikle tam kat tutulumu gözlenir. Polarite ve kohezyon kaybı gösteren hücrelerin belirgin bir disorganizasyonu mevcuttur. Tümöral hücreler iri ve pleomorfik olup, geniş sitoplazmaya sahiptirler. Ancak bazen nükleus/sitoplazma oranı artmış küçük hücreler gözlenir. Kromatin yoğun, kaba ve kümelenmiştir. Nükleolus genellikle büyük, belirgin ve bazen çok sayıdadır. Mitotik figürler genellikle atipiktir ve üst tabakalarda gözlenir (10,18,19,21).

CIS' nun içerisinde geniş bir sitolojik atipi spektrumunu mevcut olup, grade'e göre CIS alt sınıflamaya tabi tutulmamalıdır. Çünkü bütün CIS' lar yüksek grade' li lezyonlardır. Geçmişte çoğunlukla tam kat tutulumun olması gerekliliği düşünülerek orta derecede displazi olarak tanımlanmıştır. Oysa CIS tanısı için tam kat tutulum gerekmemektedir (10,18,19,21).

Primer (de novo) CIS ürotelyal neoplazmların %1-3 ünü oluşturur ve en sık mesanede gözlenir. CIS' lu hastaların %50 sinden fazlasında, irritatif semptomlar ve hematüri gözlenir. Hücrelerdeki kohezyon kaybı nedeniyle tanısında idrar sitolojisi oldukça değerlidir. Sistoskopik incelemede mukoza eritemli ve ödemlidir. Normal olarak da görülebilir (10,18,19)

Primer CIS, sekonder olanlardan daha fazla invazyon ve progresyon gösterme eğilimindedir. Eş zamanlı invaziv tümörü olanların ölüm oranı %45-65 iken, aynı oran eş zamanlı non-invaziv papiller lezyonu olanlarda %7-15 tir. Yaygın lezyonu olanların prognozu kötüdür (18).

2.6. NONİNVAZİV PAPİLLER ÜROTELYAL LEZYONLAR

Bu gruba papillom, inverted papillom, düşük malignite potansiyelli papiller neoplazm, düşük dereceli non-invaziv papiller karsinom ve yüksek dereceli non-invaziv papiller karsinom girer (6,10,18) .

2.6.1. Ürotelyal papillom

WHO/ISUP(2004) sınıflamasına göre papillomlar normal ürotelyal epitelle döşeli ekzofitik papiller lezyonlardır. Genellikle küçük çaplı, tek lezyonlar olarak görülürler. Büyük çaplı ve multifokal de olabilirler. Görülme insidansı %1-4 arasındadır. Erkek/kadın oranı 1.9/1 dir. Yaş olarak daha gençlerde görülme eğiliminde olup çocuklarda da görülebilirler. Ortalama görülme yaşı 46 dır. Transüretral komplet rezeksiyon tedavi edici olup, rekürrens düşüktür (10,18). Papillomlar tekrarlayabilir ancak progresyon göstermezler (19). Histopatolojik olarak, ince fibrovasküler bir sap etrafında, minimal dallanmalar gösteren, basit ekzofitik papiller yapılardır. Bazı olgularda anostomozlaşan papiller yapılar gözlenebilir. Stroma ödemli ve inflamatuvar hücre kümeleri içerebilir. Epitelde atipi yoktur, şemsiye hücreler bulunur. Mitoz genellikle yoktur, varsa bazalde lokalize olup atipik değildir (19). Bazı vakalarda epitelde odaksal kohezyon kaybı ve yüzeysel hücrelerde nükleer irileşme, geniş eozinofilik sitoplazma, sitoplazmik vakuolizasyonlar ve dejeneratif değişiklikler izlenebilir. Yüzeysel hücrelerde izlenebilen bu değişiklikler dışındaki her türlü atipi bulgusu papillom tanısından uzaklaştırılmalıdır (19).

2.6.2. İverted papillom

Mesane tümörlerinin % 1 inden daha azını oluşturan bu lezyon, yüzeysel kabarıklık, soliter, bazen saplı olabilen polipoid görünümlü, 3-8 cm çaplı kitleler şeklindedir.

En sık 6-7. dekadlarda gözlenir. Erkek kadın oranı 4-5/1 dir. Sıklıkla mesane trigonunda yerleşir. Histopatolojik olarak lamina propriaya invajinasyon gösteren, ancak kas tabakasına geçmeyen, hücre kordonları ve trabeküllerinden oluşur (18,19).

Trabeküllerin periferi bazal hücrelerden, santrali ise matür hücrelerden oluşur. Çevreleyen stroma fibrotiktir inflamasyon ise genellikle yoktur. Trabeküller ve glandüler iki ayrı tip tanımlanmıştır. Ürotelyal hücreler normal

görünümde olmakla birlikte nadiren minimal atipi gözlenebilir. Mitoz oldukça nadir ya da yoktur.

Vakaların çok az bir kısmında, aynı anda ya da inverted papillomu takiben ürotelyal karsinom gözlenebilir. Yine vakaların % 1 inden daha azında rekürrensler bildirilmiştir (18,19).

2.6.3. Düşük Malignite Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazm

Sitolojik düzeyde belirgin malignite bulguları göstermemekle birlikte, ürotelyumda artmış hücre kat sayısı ile karakterli lezyonlardır. Ancak benign bir lezyon kabul edilmeyip, hastaların yakın takibini gerektirmektedir. Sıklıkla 50-60 yaşlarında gözlenir. Erkek/kadın oranı 5/1 dir. İdrar sitolojisi genellikle negatif olup, sistoskopide 1-2 cm kitle izlenebilir (18,19).

Histopatolojik olarak ürotelyumda kalınlaşma önemli bir özellik olup, papillomdan ayırıcı tanıda önemlidir. Normal ürotelyumla karşılaştırıldığında, nükleuslarda hafif irileşme ve sayıca artış gözlenir. Şemsiye hücreler genellikle korunmuştur. Normal ürotelyumda gözlenen nükleer yarıklanmalar gözlenebilir. Nükleoller seçilmez kromatin dağılımı üniformdur (19).

Düşük dereceli papiller karsinomlarda gözlenen, aralarda serpiştirilmiş hiperkromatik nükleuslar bunlarda görülmez, papiller yapılarda füzyon izlenmez. Mitoz oldukça nadir olup, genellikle bazal tabakada sınırlıdır (19).

Lezyon, nadir vakalar dışında, invazyon ve progresyonla ilişkili değildir. Ancak bu hastalarda rekürrens ve yeni papiller lezyon gelişme riski % 48-71 oranında artmıştır (19).

2.6.4. Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

WHO/ISUP(2004) sisteminde, papiller ürotelyal karsinomlar, düşük dereceli ve yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomlar olarak ayrılmıştır (18,19). Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlar, genel olarak düzenli bir

görünüm sergilemekle birlikte, küçük büyütmelerde de rahatlıkla ayırt edilebilen, minimal yapısal ve sitolojik farklılıklar gösterirler. Ürotelyumun yapısal özelliklerini doğru değerlendirebilmek için, kesitlerin papiller yapıların uzun eksenine paralel olarak alınması gereklidir. Tanjensiyel kesitler yanıltıcıdır (18,19).

Histolojik olarak sık dallanan ve az füzyon gösteren papiller bir lezyondur. Papiller yapılar nükleer polarite, boyut, yapı ve kromatin değişikliklerini içerir. Nükleus uniform büyümüşür kromatin dağılımında ve nükleer konturlarda hafif değişiklikler mevcuttur. Nükleol belirgindir. Mitotik figürler seyrek olup, genellikle epitelin alt yarısında lokalizedir. Fakat tüm katlarda da gözlenebilir. Epitel içerisinde serpiştirilmiş, iri, hiperkromatik nükleuslu hücreler mevcuttur (18,19).

Erkek/kadın oranı 2.9/1 dir. Yaş ortalaması 70 civarındadır. Hastaların çoğunluğu posterior ya da yan duvarda tek bir tümörle gelmelerine karşın % 22 vakada birden çok tümör mevcuttur. Rekürrens (%50), progresyon (%10) ve tümör ilişkili ölüm (%5) oranları yüksektir (19).

2.6.5. Yüksek Dereceli Non-invaziv Papiller Ürotelyal Karsinom

Belirgin ya da orta derecede yapısal ve sitolojik atipi içeren ürotelyal epitelle döşeli, çok sayıda dallanma ve füzyonlar gösteren papiller lezyonlardır. Klinik bulgu makroskopik ve mikroskopik hematüridir. Sistoskopide papiller veya nodüler, sapsız, tek veya multipl lezyonlar gözlenir (18,19).

Histolojik olarak papillalar sık dallanma ve füzyon gösterir. Yapısal ve sitolojik düzensizlikler tarama objektifinde farkedilebilir. Bu durum düşük grade neoplazilerde yoktur. Nükleus sıklıkla pleomorfik, boyutları artmış, kromatin dağılımı düzensiz olup, nükleol belirgindir. Mitoz sıktır ve atipik formlarda herhangi bir seviyede gözlenir. Epitel kalınlığı değişkendir. Doğru değerlendirme ve invazyonu tespit için papiller yapıların uzun eksenine paralel kesit alınması önerilir (19).

Bu tümörler invaziv tümör geliştirme açısından yüksek risk taşırlar. Sitokeratin 20, p53 ve p63 ekspresyonu yüksektir. İnvaziv tümörlerde gözlenen p53, p21, p27, HER-2/neu, EGFR ekspresyon oranlarına yakın değışiklikler gösterirler. % 15-40 gibi yüksek rekürrens ve progresyon oranlarına sahiptirler (18,19).

2.7. İNVAZİV ÜROTELYAL NEOPLAZİLER

2.7.1. Lamina Propria İnvazyonu

Lamina propria invazyonu, invaziv ürotelyal hücrelerin tek tek, adalar ve kümeler halinde lamina propria içerisinde gözlenmesi ve retraksiyon alanları ile karakterizedir. İnvaziv adaların kenarındaki hücreler, geniş eozinofilik sitoplazma gösterirler. Bir diğer özellik ise tümör adalarının etrafında desmoplastik reaksiyon ve inflamatuvar infiltrasyon izlenmesidir. Lamina propria içerisinde infiltratif adalar etrafındaki belirgin çekilme artefaktları, yanlışlıkla vasküler invazyon olarak değerlendirilebilir. Lamina propria invazyonlu vakalarda vasküler invazyon sık değildir. Bu durum immünohistokimya ile doğrulanmalıdır (6,10,18).

2.7.2. Muskularis Propria İnvazyonu

Transüretal rezeksiyon örneklerinde muskularis mukoza ve muskularis propria ayrımı çoğu zaman zordur. Muskularis propria invazyonu yaygın tümöral adaların kas lifleri arasında görülmesi ile tanı alır. Kas dokusunun belirlenmesinde Masson Trikrom ve düz kas aktini kullanılabilir (6,10,18).

2.7.3. İnvaziv Ürotelyal Karsinomlarda Histopatoloji

2.7.3.1. Makroskopik özellikler:

İnfiltratif karsinomlar, makroskopik olarak papiller, polipoid, nodüler, solid ya da transmural diffüz yayılım gösterirler. Soliter ya da multifokal olabilirler. Tümör dışı mukozal alanlar normal görünümde ya da eritamatöz olabilirler. Bu alanlarda mikroskopik olarak karsinoma in situ alanları izlenebilir (10,18).

2.7.3.2. Histopatolojik özellikler:

İnfiltratif karsinomların histolojisi değişkendir. pT1 tümörlerin çoğunluğu, papiller düşük ya da yüksek grade iken pT2-4 tümörlerin çoğu nonpapiller ve yüksek derecelidir (6,18). Bazı tümörler karışık sitolojik yapı içerebilir (18).

Ürotelyal karsinomların patolojik değerlendirmesinde en önemli nokta, invazyonun varlığı ve uzanımının tanınmasıdır. Erken invaziv ürotelyal karsinomlarda (pT1) invazyon odakları, yuvalar, kümelenmeler, lamina propria veya papillar kordlarda tekli hücreler ile karakterizedir (18).

İnfiltratif ürotelyal karsinomlar spesifik özelliklere sahip olmayıp, geniş hiperkromatik nükleuslu, geniş amfofilik sitoplazmalı infiltratif koheziv hücre gruplarından oluşur (18).

Geniş tümör kümelerinde, kümelerin kenarında nükleusların palizatlanması izlenebilir. Nükleus sıklıkla düzensiz konturlu, açılanma gösteren tipik pleomorfik özelliktedir. Nükleolus değişik sayıda ve özellikte olabilir. Bazı hücreler tek ya da çok sayıda nükleolus içerirken, bazı hücreler geniş eozinofilik nükleolusa sahip bizaar ve multinükleer tümör hücreleri içeren belirgin pleomorfizm odakları izlenebilir. Mitotik figürler sık olup, çoğu anormal yapıdadır (18).

Çoğu vaka, değişik oranda plazma hücresi de bulunduran lenfositik infiltrasyon içerir. İnflamasyon genellikle hafif ya da ağır derecededir, fokal olabileceği gibi yaygın da olabilir (18).

2.7.3.3. Histolojik varyantlar:

Ürotelyal karsinomlar oldukça farklı diferansiyasyon alanları gösterme eğilimindedir. En sık skuamöz diferansiyasyon ve ikinci sırada glandüler diferansiyasyon gözlenir. Bazı diferansiyasyonlar yüksek derece ve yüksek evre ile paralellik gösterir. Küçük hücreli diferansiyasyonlar, genelde fokaldır ve kötü prognoz göstergesidir (10,18,19).

2.7.3.3.1. Skuamöz Diferansiyasyonlu İnvaziv Ürotelyal Karsinom

Skuamöz diferansiyasyon, intrasellüler köprüler ve keratinizasyonun varlığı ile tanınır. Mesane ürotelyal karsinomlarının %21'i, renal pelvis tümörlerinin %44'ünde izlenir . Sıklıkla ileri derece ve evre ile ilişkilidir (18). Skuamöz hücreli karsinom tanısı yalnızca pür olgular için, karsinoma in situyu da içeren hiçbir ürotelyal komponenti olmayan vakalar için kullanılmalıdır (1,18). Skuamöz diferansiyasyon alanları için sitokeratin 14 ve L1 antijen immünohistokimyasal marker olarak belirlenmiştir (18). Skuamöz diferansiyasyonun klinik önemi tam olarak bilinmemekle birlikte, kötü prognostik özellik olarak, yüksek dereceli tümörlerde görülmektedir. Radyasyon terapisine ve muhtemelen sistemik kemoterapiye de kötü cevap alınmasından sorumludur (18).

2.7.3.3.2. Glandüler Diferansiyasyonlu İnvaziv Ürotelyal Karsinom

Glandüler diferansiyasyonlu ürotelyal karsinom, skuamöz diferansiyasyondan daha az sıklıktadır ve % 6 vakada görülür (18). Glandüler diferansiyasyon, tümör içerisinde gerçek glandüler boşluk şeklinde yapıların varlığı ile belirlenir. Bunlar tubuler yapıda ya da müsin sekrete eden enterik glandların benzeridir. Kolloid müsinöz patern, ekstrasellüler müsin içerisinde yüzen hücre kümeleri ve bazen de taşlı yüzük hücreleri içeren hücre kümeleri ile karakterizedir (10,18).

Nekroz ya da artefaktın neden olduğu yalancı boşluklar, glandüler diferansiyasyon olarak değerlendirilmemelidir. Tipik ürotelyal karsinomların % 14-63' ünde sitoplazmik müsin içeren hücreler bulunabilir, bunlar glandüler diferansiyasyon olarak değerlendirilmemelidir. Adenokarsinom tanısı pür tümörler için kullanılmalıdır (18).

2.7.3.3.3. Nested Varyant

Nested varyant agresif bir tümör olup 50 den daha az vaka rapor edilmiştir. Erkek predominansı mevcut olup vakaların % 70'i tanıdan sonra 4-40 ay içerisinde tedaviye rağmen ölümler (18).

Nukleus çok az yada hiç atipi göstermez, ancak tümör içerisinde ileri derecede irileşme ve kaba kromatin özellikleri gösteren anaplastik hücrelerden oluşan odaklar bulunur. Bu özellik tümörün derin alanlarında daha belirgindir (18).

Bu lezyonun malign olarak tanımlanabilmesinde lezyonun derininde artmış anaplastik özellikler içermesi, onun infiltratif ve sıklıkla kas invaziv bir tümör özelliğini göstermede faydalı bir göstergedir (18).

2.7.3.3.4. Mikrokistik Varyant

Ürotelyal karsinomlar çapları 1-2 mm olabildiği gibi, makroskopik olarak görülebilen kistik yapılar da içerebilir. Kistler yuvarlak ya da ovaldir. Bazen elonge olabilir ve içlerinde nekrotik materyal veya soluk görülen sekresyon içerebilir. Nadiren müsinöz hücrelere diferansiyasyon vardır (18).

2.7.3.3.5. Mikropapiller Varyant

Mikropapiller varyant, overin seröz papiller karsinomuna benzer ve literatürde 60 kadar yayınlanmış vaka bulunan farklı bir ürotelyal karsinom varyantıdır (18)

Mikropapiller patern iki farklı morfoloji gösterir. Sıklıkla ortada vasküler bir sap etrafında, ince papillalar ve filiform oluşumlar tümörün yüzeyinde gözlenir. Çapraz kesitlerde glomeruloid bir görünüm sergiler. İnvaziv kısımlarda lenfatik boşlulara benzer, etraftan çekilme gösteren yapılar içerisinde nestler ya da ince papiller yapılar ile karakterizedir. Bununla birlikte vakaların çoğunda vasküler ve lenfatik invazyon gözlenir. Mikropapiller karsinomanın hücreleri, düzensiz dağılmış kromatin ve belirgin nukleol bol eozinofilik ya da berrak sitoplazma içerir. Mitoz birkaç tane olabildiği gibi çok sayıda da olabilir. Tümörler genellikle kasa invazidir. Mikropapiller karsinom yüksek derece ve evre olup, metastaz ve morbidite oranı yüksektir (18).

2.7.3.3.6. Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom

Histopatolojik olarak nazofarenksin lenfoepitelyomasına benzer. Tanı esnasında pT2-pT3 evrelerindedir. Tümör soliter ve sapsız olup genellikle kubbe, posterior duvar ya da trigonda yerleşir. Lenfoepitelyoma benzeri karsinom pür predominant ya da tipik ürotelyal karsinomun içerisinde bulunabilir. Bazı vakalar adeno ya da skuamöz karsinomun komponenti olabilir (18).

Histolojik olarak tümör belirgin nukleollü, büyük plemorfik nukleuslu, undiferansiye hücrelerin yuvalar, kordonlar şeklinde diziliminden oluşur. Sitoplazmik sınırlar belirsiz ve sinsityal görünüm gösterir. Tümör tabanında belirgin lenfoid stroma içerisinde T ve B lenfositler, plazma hücreleri, histiyositler, bazen nötrofiller eozinofiller gözlenir. Pür ya da predominant vakalar daha iyi prognoza sahipken tipik ürotelyal karsinomun bir komponenti olduğu durumlarda, ürotelyal karsinomun derece ve evresiyle aynı özelliği gösterir (18).

2.7.3.3.7. Sarkomatoid Varyant

Sarkomatoid varyant terimi morfolojik ve immünohistokimyasal olarak epitelial ve mezenkimal elemanların varlığı tespit edildiğinde kullanılmalı ve heterolog eleman varlığı belirtilmelidir (18).

Makroskopik olarak kenarları düzensiz, polipoid, intraluminal büyük bir kitle şeklindedir. Mikroskopik olarak sarkomatoid karsinomlar değişik miktarlarda ürotelyal, glandüler veya küçük hücre komponentlerinin değişik derecelerde diferansiyasyon alanlarını içerir. Sarkomatoid karsinomların çok az bir kısmında belirgin miksoid bir stroma vardır (18).

Mezenkimal komponent undiferansiye spinle hücreli neoplazmlarda sık gözlenir. En sık izlenen heterolog elemanlar osteosarkom ve onu takiben kondrosarkom, rabdomyosarkom, leiomyosarkom, liposarkom, anjiosarkom veya diğer multipl heterolog elemanlardır. İmmünohistokimyasal olarak epitelial elemanlar sitokeratin ile pozitif reaktivite verirken, stromal elemanlar vimentin ya

da mezenkimal diferansiyasyona karşılık gelen spesifik boyalarla reaktivite verirler (18). Tanı esnasında nodal ve uzak metastaz sıktır ve hastaların %70'i 1-48 ay içerisinde ölürler (10,18).

2.7.3.3.8. Dev Hücreli Ürotelyal Karsinom

Yüksek derece ürotelyal karsinomlar dev hücreler içerebilir veya akciğerin andiferansiye dev hücreli tümörüne benzeyebilir. Bu tümör oldukça nadirdir. Trofoblastik diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom ya da stromada osteoklastik veya yabancı cisim tipi dev hücreler görülen, diğer nadir tümörlerden ayrılmalıdır. Bazı vakalarda kemiğin dev hücreli tümörünü andıracak kadar yaygın dev hücre görülebilir (18).

2.7.3.3.9. Trofoblastik Diferansiyasyonlu Ürotelyal Karsinom

Trofoblastik diferansiyasyon farklı düzeylerde ürotelyal karsinomlarda görülür. Yüksek derece invaziv ürotelyal karsinomlarda ektopik HCG ve diğer plasental glukoproteinleri immünohistokimyasal olarak ekspres edebilir ve çok sayıda sinsityotrofoblastik dev hücreler içerebilir. Nadir olarak koryokarsinomatöz diferansiyasyon rapor edilmiştir (18).

2.7.3.3.10. Berrak Hücreli Varyant

Berrak hücreli varyant sitoplazmasında yoğun glikojen içeren hücrelerin varlığı ile belirlenir. Bu paternin tespit edilmesi mesanenin berrak hücreli adenokarsinomlarından ve böbrek yada prostatın metastatik karsinomlarından ayırt edilmesi ayırıcı tanıda önemlidir. Berrak hücreli patern tipik papiller karsinomlarda veya in situ karsinomlarda gözlenebilir. Özellikle kötü diferansiye karsinomlarda nispeten daha sıktır (18).

2.7.3.3.11. Undiferansiye Karsinom

Bu kategoride diğer sınıflara sokulamayan tümörler yer alır. Oldukça nadirdir. Literatürde eskiden küçük hücreli karsinom, dev hücreli karsinom ve lenfoepitelyoma benzeri tümörler bu kategoride sınıflandırılmıştır. Akciğerdeki

gibi undiferansiye karsinom, mesanede de nadirdir ve nöroendokrin özellikler içerenleri ayrı spesifik varyant olarak tanılanmalıdır (18).

2.7.4. Ürotelyal Karsinomlarda Derecelendirme

Neoplazmların malignensi derecelemesi eskiden beri subjektif bir çalışma olmuştur. Ürotelyal karsinomlarda yapısal ve hücrel ayrıntılar birçok diğer tümöre göre, görsel ve morfometrik olarak daha kolay elde edilebilir (22).

Mesane karsinomlarının derecelendirilmesi kronolojik sıraya göre aşağıda belirtilmiştir.

Borders (1920) sınıflamasında tümör, diferansiye ve andiferansiye epitelin oranına, tümörün büyüklüğüne ve lokalizasyonuna göre sınıflandırılmıştır (22).

Ash (1940) 4 dereceli sistemi kullanmıştır (22).

Franksson (1950) tümörleri 7 sınıfa ayırmış ve lamina propria invazyonu olanlar malign kabul edilmiştir (22).

Bergkvist ve arkadaşlarının (1965) yaptığı sınıflama yaygın olarak kullanılmıştır. Bu sınıflamada sellüler atipi derecesine göre tümörler 4 gruba ayrılmıştır (22).

WHO (1973); mesanenin ürotelyal karsinomlarını sellüler anaplaziye göre 3 derecede değerlendirmiştir (22). Bu sistemde dereceler arası kesin olmayan kriterler nedeniyle derece I ve II ile derece II ve III arasında olgu birikimine yol açmış, ayrıca araştırmacılar arası uyumun kötü olması nedeniyle WHO 1973 derecelendirme sistemi terk edilmiştir (22).

Malmstrom ve arkadaşları (1986) Bergkvist ve arkadaşlarının sisteminin modifiye edilmiş halini derecelendirmiştir (22).

Dr. F.K. Mostofi, 1997 yılı ekim ayında Washington'da mesane neoplazisi ile ilgilenen bir grup araştırıcı bir araya getirmiştir. Katılımcılar ürolojik patologlar, ürologlar, ürolojik onkologlar ve mesane neoplazisi ile ilgilenen temel bilimcilerden oluşmuştur. Bu toplantının amacı mesane terminolojisini tartişmak ve değişici epitel hücreli karsinomlar hakkında WHO'ya tavsiyelerde bulunmaktır. Bu toplantıyı takiben Washington'daki toplantıya katılan bir grup ürolojik patolog grubun ifadesini genişletmeye karar vermiş ve öncelikle Bostonda yapılan Kanada Patoloji Akademisi toplantısı ve 1998- ABD uluslar arası ürolojik patologlar derneği (ISUP) üyelerini içeren bir toplantı düzenlemişlerdir. Bu toplantıda mesane lezyonlarının terminolojisi hakkındaki, özellikle neoplastik ve preneoplastik kabul edilen lezyonlar, tartişılmış ve ortak bir kararla sonuçlanmıştır.

Bu başlangıçtan ancak 18 ay sonra, 1998 yılı aralık ayında; mesane değişici epitel hücreli neoplazmlarının WHO/ISUP ortak sınıflaması yayınlanmıştır. Amaç patologlar, ürologlar, onkologlar tarafından efektif olarak kullanılabilen uluslararası kabul edilebilir bir mesane neoplazisi klasifikasyon sistemi geliştirebilmektir (6,23).

WHO/ISUP 1998 sınıflamasından farklı olarak. WHO 1999 yılı ağustos ayında; yüksek dereceyi derece II ve III alt gruplarına ayırmıştır. WHO/ISUP 1998 ve WHO 1999 arasındaki ilişki tablo III' de gösterilmiştir.

Tablo III. Derece Terminolojisinde WHO/ISUP 1998 ve WHO 1999 Arasındaki Uyum (22)

WHO/ISUP 1998	WHO 1999
Papillom	Papillom
Düşük Malign Potansiyelli Papiller Urotelyal Neoplazm	Düşük Malign Potansiyelli Papiller Urotelyal Neoplazm
Düşük Derece Karsinom	Düşük Derece Karsinom, Derece I
Yüksek Derece Karsinom	Yüksek Derece Karsinom, Derece II
Yüksek Derece Karsinom	Yüksek Derece Karsinom, Derece III

2.7.5. Tümör Yayılımı ve Evreleme

2.7.5.1. T Kategorisi

Lezyonlarda invazyon derinliğini doğru değerlendirebilmek için TUR (Trans Uretral Rezeksiyon) gereklidir. pT1 ve pT2 lezyonlarda TUR yeterli bilgi sağlarken daha ileri pT kategorizasyonu için sistektomi materyali gereklidir (Şekil 1)(10,18,19). Kas içerisine tümör infiltrasyonu tayini bazı olgularda TUR materyalinde olanaksız olabilir. Bu olgularda evreleme için sistektomi materyali gereklidir. Kas içerisine tümör infiltrasyonu, muskularis propria invazyonuna eşit değildir. Çünkü lamina propriada (muskularis mukoza) küçük, yuvarlak kas lifleri sıklıkla gözlenir. Bu nedenle kas invazyonu görüldüğünde görülen kasın muskularis mukoza mı yoksa muskularis propria mı olduğunun ayırt edilmesi gerekir (10,18,19).

Tümörün yağ dokusu içerisinde olması da her zaman ekstrevezikal tutulumu göstermez. Çünkü mesanenin tabakaları arasında normal olarak da yağ dokusu gözlenebilir (10,18).

Görüntüleme teknikleri (CT, MRI, PET)'nin T kategorizasyonunun tespitinde doğruluk değeri sınırlıdır (18).

II.7.5.2. N kategorisi

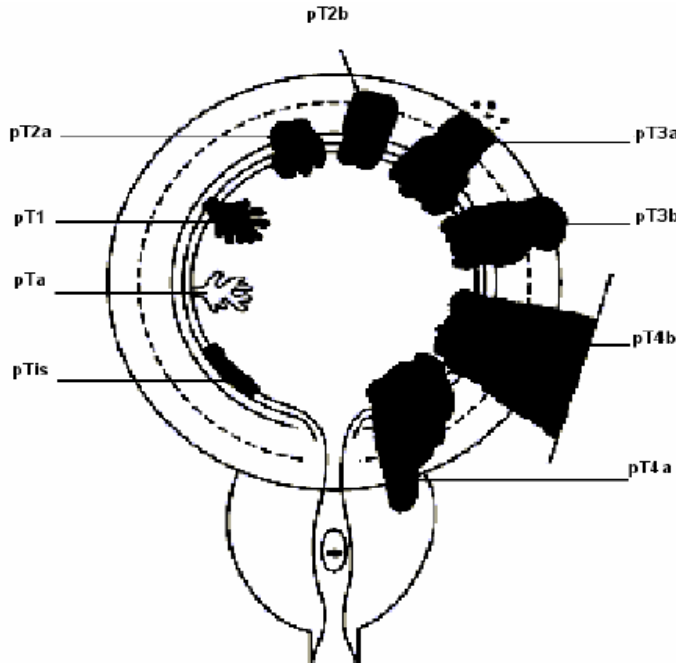
CT ve MRI etkisi çok sayıda çalışmada araştırılmış ancak bu tekniklerin spesifitesi ve sensitivitesi sınırlı kalmıştır. Bununla beraber lenf nodu büyümesi metastatik hastalık hakkında çok önemli ön bilgi sağlar. CT klavuzluğunda lenf nodu iğne biyopsisi yapılması da rapor edilmiştir (18).

Aortik bifurkasyon üzerinde, pelvik lenf nodu diseksiyonu potansiyel terapötik etki hedeflenerek yapılır. N evre için laparoskopik lenf nodu diseksiyonu, sentinel lenf nodu diseksiyonu gibi modifiye teknikler deneysel olarak yapılmaktadır (18).

2.7.5.3. M kategori

Kas invaziv tümörlerde karaciğer, akciğer ve kemik taramaları değişik yöntemlerle yapılmalıdır. Kemik metastazları pT1 hastalarda M-evre için sistektomiden önce sintigrafi ile taranmalıdır (18).

Şekil I. Patolojik İnvazyon Derinliği (24)



Tablo IV. Mesane Tümörlerinde Evreleme (18)

Evre 0a	Ta	N0	M0
Evre 0is	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2a,b	N0	M0
Evre III	T3a,b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Evre IV	T4b	N0	M0
	Herhangibir T	N1,N2,N3	M0
	Herhangibir T	Herhangibir N	M1

2.7.6. Prognostik Faktörler

Genelde mesane tümörlerinden infiltratif olanların kötü prognozla seyredeceği söylenebilir. Multifokal, 3 cm den büyük tümör boyutu ve aynı zamanda in situ karsinom varlığı, tümör rekürrensi ve ilerlemesi açısından risk oluşturur (18).

Morfolojik prognostik faktörler, diğer spesifik morfolojik özellikler ile evre ve dereceyi içerir. Histoloji derece pT1 tümörlerde muhtemelen prognostik öneme sahiptir. pT2 tümörlerin çoğu ve daha yüksek evre tümörler yüksek derecededir. Tümör muskularis mukozanın ilerisine aşmışsa bu durum yüksek progresyon hızına sahiptir (18).

Evre T1 sıklıkla yüksek derece tümörlerde gözlenir. Evre T1 yüksek derece tümörler % 80 oranında rekürrens ve % 60 oranında progresyon ve % 35 oranında 10 yıllık yaşam ömrüne sahiptirler (18).

Lenfatik ve/veya vasküler invazyon pT2-4 tümörlerde azalmış yaşam ömrü ile birlikte (5 yıllık yaşam ömrü % 44). Spesifik subtipler ya da histolojik varyantlar küçük hücreli karsinom, sarkomotoid karsinom, nested varyant, mikropapiller karsinom ve lenfoepitelyoma benzeri karsinomlar hastanın prognozu açısından önemli olabilir. Sistektomi sonrası cerrahi sınırların durumu prognoz açısından oldukça önemlidir (18).

Genetik prognostik faktörlere bakıldığında p53 tümör supressor geni potansiyel prognostik faktör olarak oldukça yaygın olarak incelenmiştir. Çalışmalarda pT1 ve pT2-4 tümörlerde immünohistokimyasal olarak tespit edilebilen nükleer p53 protein birikiminin güçlü prognostik değeri olduğu ileri sürülmüştür ve çalışmalar sonrası invaziv mesane kanserlerinde p53 rutin olarak kullanılmıştır (10,18).

p27 ve siklin E hücre siklus regülatörleridir ve bu iki regülatörün kaybı artmış histolojik agresivite ve azalmış yaşam ömrü ile koreledir (10). Sistektomi

ve adjuvan kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda p27 protein ekspresyonu önemli bir göstergedir. p27 pozitif tümörlü 25 hastanın % 60'ında daha uzun yaşam süresi gözlenirken, p27 negatif tümörlü hastalarda bu oran %0 olarak tespit edilmiştir (18).

Retinoblastom geninin inaktivasyonu mesane kanserli hastaların % 30-80'inde görülür. Birçok araştırmacı Rb ekspresyonunun değişmesiyle kasa invaze mesane kanserli hastaların yaşam sürelerinin azalması arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (18).

Mikrodamar dansitesinin bağımsız bir prognostik faktör olduğu ileri sürülmektedir. Ancak bu konuyla ilgili daha birçok araştırmaya gereksinim vardır (10).

EGFR invaziv mesane tümörlerinin % 30-50'sinde overeksprese edilir. EGFR ekspresyonunun azalmış yaşam süresi, artmış tümör rekürrensi ve progresyonu ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (18).

HER2/neu overekspresyonu invaziv mesane kanserli hastaların % 30-70'inde gözlenir (10).

Bir çalışmada E- kaderin kaybı gösteren mesane tümörlerinin kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir (25).

2.8.İmmünohistokimyasal Belirleyiciler

2.8.1. E- kaderin ve beta katenin

Kaderinler, kalsiyum bağımlı hücreler arası adezyonu sağlayan homofilik hücre yüzey proteinleridir (26). Kaderinler fonksiyonlarını katenin proteinleri ve aktin filament zinciri ile kompleks halinde yerine getirir. Klasik kaderinler E, P, N kaderinler intrasitoplazmik alandaki beta katenin ya da gama katenin (plakoglobin) ile etkileşirler. Beta veya gama katenin bağlanması alfa katenin aktin mikroflaman kompleksine dönüştürerek adezyonu sağlar (26,27). Beta

katenin E- kaderinlerinin direk sitoplazmik bölgesine bağlanır ve adezyonu düzenler (28).

Kaderinler doku morfolojisinin oluşturulması ve sürdürülmesinde temel elemanlar olup embriyoda kaderin ekspresyonu, morfogenizisin moleküler temelini oluşturur. Yetişkinlerde kaderinler spesifik doku dağılımına sahiptirler. E- kaderin epitele sınırlı olup tüm epitelial dokularda salgılanır. N-kaderin ağırlıklı olarak nöral dokularda salgılanır. Ancak fibroblastlarda, iskelet kasında, endotelial hücrelerde de bulunur. P kaderin ise pseudostratifite epitel ve ürotelyumun bazal tabakasında sınırlıdır (26,27,29)

E-kaderin geni invazyonu baskılayan gen olarak fonksiyon görür. İnvaziv ve yüksek dereceli tümörlerde E- kaderin ve katenin ekspresyonu azalır. Az diferansiyasyon ve kas invazyonu bulunan mesane kanserlerinde anormal E-kaderin ve katenin ekspresyonu mevcuttur (26).

2.8.2.Laminin

Laminin bazal membranın kantitatif en önemli non-kollajenöz matriks proteindir. Migrasyon, adezyon ve hücre diferansiyasyonunda önemli rol oynar. Glukoprotein yapısındadır. Yapısal olarak çapraz şekilli heterotrimerik proteindir. Ağır zincir (alfa1 ve alfa5) ve 2 hafif zincirden (beta1-3 ve gama1- gama2) oluşmaktadır. Şimdiye kadar 15 laminin izoformu saptanmış, laminin zincirlerinin varyantlarının farklı kombinasyonlarıyla yaratılmıştır (AH). Laminin 5-Gama 2 zincirin ekstrasellüler matriks regülasyonu, hücre adezyon ve migrasyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Laminin 5-Gama 2 zincirin bazal membrandan kaybı, intrasellüler ya da ekstrasellüler birikimi invazyon ile ilişkilidir (30).

2.8.3. Matriks Metalloproteinazlar

Matriks metalloproteinaz ailesi çinko bağımlı endopeptidazlardır. Tümör hücrelerinin lokal invazyon süreci ve metastazla yakın ilişkilidir. Primer tümör ve metastatik alanlarda, azalmış ekstrasellüler matriks ve matriks metalloproteinazlar

lokal çevre ortamını desteklemede anahtar rol oynar. Tümör hücrelerinin invazyon sürecinde erken basamak bazal membranın aşılmasıdır. MMP-9'un bazal membranın önemli komponenti olan Tip IV kollajeni azaltma yetenekleri vardır. Birçok deneysel çalışma tümör progresyonu ve jelatinlerin (MMP-9 v.b.) artmış ekspresyonu arasında önemli ilişki olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda artmış jelatinolitik aktivitenin mesane tümörlerinin ilerlemiş evre ve derecesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (31).

2.8.4. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

Anjiogenez tümör büyümesi ve metastaz oluşumunda çok önemlidir. Damarlanmada artış, bir çok tümörde, metatazin yüksek insidansı ve kötü prognozla koreledir. VEGF, endotelial hücreler için spesifik mitojendir. Endotelden salınan çeşitli büyüme faktörleri yoluyla tümör büyümesi indüklenir. VEGF anjiogenezis yoluyla tümör progresyonuna ve metastaza neden olur (32).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Olgu Seçimi

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde 2000-2008 yılları arasında ürotelyal karsinom tanısı alan 92 adet TUR ve bir adet sistektomi materyaline ait HE boyalı preparatlar ile bloklar arşivden çıkarılarak yeniden gözden geçirildi. Doksanüç olgunun 7 tanesi immünohistokimyasal inceleme için yeterli büyüklükte ve nitelikte olmaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya 86 ürotelyal karsinom olgusu ve 15 otopsiye ait normal histomorfolojiye sahip mesane doku örneği ile devam edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, nüks varlığı ve nüks sayısı patoloji rapor kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Olgulara ait arşivden çıkarılan HE boyalı preparatlar tekrar incelenerek tümörde invazyon olup olmadığı, varsa invazyon derinliği, lenfatik vasküler invazyon, komşu mukoza değişikliği değerlendirildi. Tüm olgular Dünya Sağlık Örgütü'nün 1973, 1998 ve 1999 yıllarında yaptığı derecelendirme sistemlerine göre tekrar derecelendirildi.

3. 2. İmmünohistokimya

Primer antikor olarak beta katenin, E- kaderin, laminin-5, MMP-9, VEGF uygulandı (Tablo V).

- Seçilen bloklardan 2 mikronluk kesitler alındı, kesitler deparafinize edildi.
- Antijen retrievel aşamasında beta katenin için citrate buffer pH 6 (DAKO, USA) kullanılırken, E- kaderin , laminin-5, VEGF, MMP-9, için EDTA buffer pH 9 (DAKO, USA) kullanılarak mikrodalga fırında maksimum güçte kaynamaya başladıktan sonra 90 watt' ta 25 dakika kaynatıldı ve oda ısısında 20 dakika soğutuldu.
- MMP-9 için antijen retrievel aşamasının ardından 38 C°' de 5 dakika tripsin enzimi uygulandı.

- Distile suda yıkandı.
- “Tris Buffered Saline and Tween 20” (DAKO, USA) solusyonunda 3 defa, 5 er dakika yıkandı.
- Hidrojen peroksit (DAKO,USA) ile 10 dakika muamele edildi.
- Tris Buffered Saline and Tween 20” (DAKO, USA) solusyonunda 3 defa, 5 er dakika yıkandı.
- Ultra V blok (Labvision, USA) ile 5 dakika muamele edildi
- Tablo V deki inkübasyon sürelerine göre primer antikor uygulandı
- Tris Buffered Saline and Tween 20” (DAKO, USA) solusyonunda 3 defa, 5 er dakika yıkandı.
- Biotinylated link universal solusyonda 15 dakika inkübe edildi.
- Tris Buffered Saline and Tween 20” (DAKO, USA) solusyonunda 3 defa, 5 er dakika yıkandı.
- Streptavidin –HRP (DAKO, USA) solusyonunda 15 dakika inkübe edildi
- Tris Buffered Saline and Tween 20” (DAKO, USA) solusyonunda 3 defa, 5 er dakika yıkandı.
- AEC + subsrate chromogen (DAKO, USA) solüsyonunda 15- 30 dakika bekletildi

- Distile su ile yıkandı.
- Mayers Hemotoksilen (DAKO,USA) ile 1 dakika karşıt boyama yapıldı.
- Çeşme suyunda yıkandı.
- Kurutuldu ve Faramount (DAKO, USA) ile montaj yapıldı.

Tablo V. Primer antikorların klonları, dilüsyon oranları, inkubasyon süreleri

Prime Antikor	Klon	Dilüsyon	İnkübasyon Süresi
Beta katenin (Spring Bioscience)		1;100	RT 10 dk
E- kaderin (DAKO,USA)	NCH -38	1;50	+ 4 °C 1gece
Laminin-5 Gamma-2 chain (DAKO,USA)	4G1	1;40	+ 4 °C 1gece
VEGF (DAKO,USA)	VG1	1;25	+ 4 °C 1gece
MMP-9 (DAKO,USA)		1;50	+ 4 °C 1gece

3. 3. Değerlendirme

E-kaderin ve beta katenin immünohistokimyasal boyamalarında membranöz ve sitoplazmik boyanma, laminin-5, VEGF, MMP-9 boyalarında sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi.

E-kaderin , beta katenin,VEGF, MMP-9 boyanma yüzdesine göre yaygınlık ve boyanma şiddetine göre yoğunluk olarak değerlendirilerek (Tablo VI), bu iki değer çarpılarak 9 üzerinden skorlandı.

Tablo VI. İmmünohistokimyasal Boyama Bulgularının Değerlendirilmesi

Boyanma Derecesi	Boyanma Yaygınlığı	Boyanma Yoğunluğu
0	Boyanma Yok	Boyanma Yok
1	% 10'dan az dağınık hücrede	Hafif boyanma sitoplazmik ve/veya membranöz
2	% 10- % 50 arası	Orta düzeyde sitoplazmik ve/veya membranöz
3	% 50'den fazla homojen boyanma	Şiddetli sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma

Laminin skorlamasında yukarıdaki skorlama (LS1)'ya ek olarak 3'lü skorlama sistemi de kullanıldı (LS2).

0- Boyanma yok ya da birkaç dağınık, seyrek tümör hücresi boyanmış

1- %30 dan daha az tümör hücresi pozitif, küme ya da kümeler şeklinde pozitiflik

2- Kümeler şeklinde %30'dan daha fazla tümör hücresi pozitif.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde 'Windows XP' yazılımında SPSS 13.00 versiyonu ile Kruskal Wallis, 'Mann-Whitney U' testi, Pearson Korelasyon testi ve Ki kare testi kullanıldı. $p \leq 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

IV.BULGULAR

Çalışmaya alınan 86 ürotelyal karsinom olgusunun 12'sinde, 1 ile 3 arasında değişen nüks varlığı gözönünde bulundurulduğunda 58 (%85,3) erkek ve 10 (%14,7) kadın hastanın çalışmaya alındığı görüldü. Erkek/ kadın oranı 5,8 olarak hesaplandı. Çalışmamızda hastaların yaş aralığı 40 ile 83 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması $65,63 \pm 9,45$ olarak hesaplandı.

Olgulara ait HE boyalı preparatlar ışık mikroskobu ile yeniden gözden geçirildi WHO 73, WHO/ISUP 98, WHO 99 derecelendirme sistemlerine göre yeniden derecelendirildi, invazyon derinliği, lenfatik vasküler invazyon, komşu mukoza değişiklikleri açısından yeniden değerlendirildi.

Arşimizde bulunan raporlardaki derecelendirilmeler “eski”, tekrar değerlendirme sonuçlarımız ise “yeni” olarak kodlandı.

İncelenen 86 olgunun 85 (%98,8)'i transüretal rezeksiyon, 1 (%1,2)'i radikal sistektomi materyalinden oluşmaktaydı. Bu olgulardan 2'si skuamöz diferansiyasyon göstermekteydi.

Olgular WHO/ISUP 98 derecelendirme sistemine göre değerlendirildiğinde 7 (%8,1) olgu düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi, 42 (%48,8) olgu düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, 37 (%43) olgu yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom olarak derecelendirildi (Tablo VII).

Tablo VII. WHO/ISUP 98 derecelendirme sistemine göre olgu sayısı ve yüzdeleri

WHO/ISUP 98 DERECE	Olgu Sayısı	%
DMPPUN*	7	8,14
Düşük dereceli	42	48,84
Yüksek dereceli	37	43,02
TOPLAM	86	100

*DMPPUN: Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm

Seksenaltı ürotelyal karsinom olgusunun 51 (%59,3)'i invazyon göstermezken, 35 (%40,7) olguda invazyon izlenmekteydi (Tablo VIII).

Tablo VIII. WHO/ISUP 98'e göre derece ile invazyon arasındaki ilişki

WHO/ISUP 98	İnvazyon				Toplam (%)
	Var	(%)	Yok	(%)	
DMPPUN*	0	(0)	7	(13,7)	7 (8,2)**
Düşük Derece	4	(11,4)	38	(74,5)	42 (48,8)**
Yüksek Derece	31	(88,6)	6	(11,8)	37 (43)**
Toplam	35	(100)	51	(100)	86 (100)

*DMPPUN: Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm

**P<0,001, Ki kare

İnvazyon göstermeyen 51 olgudan; WHO 73 derecelendirme sistemine göre 7 (%13,7) olgu derece I, 44 (%86,3) olgu derece II, WHO/ISUP 98 derecelendirme sistemine göre 7 (%13,7) olgu DMPPUN (Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelial neoplazm), 38 (%74,5) olgu DDUC (Düşük dereceli ürotelyal karsinom), 6 (%11,8) olgu YDUC (Yüksek dereceli ürotelyal karsinom), WHO 99 derecelendirme sistemine göre 7 (%13,7) olgu DMPPUN, 32 (%62,7) olgu derece I, 12 (%23,5) olgu derece II, invazyon gösteren 35 olgudan, WHO 73 derecelendirme sistemine göre 17 (%48,6) olgu derece II, 18 (%51,4) olgu derece III, WHO/ISUP 98 derecelendirme sistemine göre 4 (%11,4) olgu DDUC, 31 (%88,6) olgu YDUC, WHO 99 derecelendirme sistemine göre 3 (%8,6) olgu derece I, 14 (%40) olgu derece II, 18 (%51,4) olgu derece III olarak değerlendirildi.

Her üç derecelendirme sisteminde tümör derecesi ile invazyon arasındaki ilişki incelendiğinde tümör derecesi daha yüksek olanlarda invazyonun anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p<0,001$) (Tablo VIII).

İnvazyon yapmamış 51 tümörün hiç birisinde lenfatik-vasküler invazyon izlenmedi, invazyon yapmış 31 tümörün 24 (%68,6) tanesinde lenfatik-vasküler invazyon izlenmezken, 11 (%31,4) tanesinde lenfatik-vasküler invazyon görüldü. İnvazyon yapan tümörlerde lenfatik vasküler invazyon yapma oranının yüksek olduğu görüldü. İnvazyon ile lenfatik-vasküler invazyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo IX).

Tablo IX. İnvazyon ve Lenfatik-Vasküler İnvazyon Arasındaki İlişki

İnvazyon	Lenfatik vasküler invazyon		Toplam (%)
	Var (%)	Yok (%)	
Var	11 (31,4) *	24 (68,6) *	35 (100)
Yok	0 (0)	51 (100)	51 (100)
Toplam	11 (12,8)	75 (87,7)	86 (100)

* $p<0,001$, Ki kare

İnvazyon ile nüks arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

İnvazyon ile nüks sayısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

HE boyalı preparatları yeniden değerlendirmemiz sonucunda WHO 73, WHO/ISUP 98, WHO 99 derecelendirme sistemleri arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu (WHO 73-WHO/ISUP 98 $p<0,01$ $r=0,709$, WHO 73-WHO 99 $p<0,01$ $r=0,841$, WHO/ISUP 98- WHO 99 $p<0,01$ $r=0,889$).

WHO 73 derecelendirme sistemine göre derece I tümörlerden hiç birinde lenfatik vasküler invazyon görülmezken derece arttıkça lenfatik vasküler invazyonun arttığı görüldü. Derece ile lenfatik vasküler invazyon arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,005$) (Tablo X).

Tablo X. WHO 73 derecelendirme sistemine göre derece ile lenfatik vasküler invazyon arasındaki ilişki.

WHO 73	Lenfatik vasküler invazyon			
	Var (%)	Yok (%)	Toplam (%)	
Derece I	0 (0) ^{*,#}	7 (9,3)	7	(8,2)
Derece II	4 (36,4) ^{*,§}	57 (76)	61	(70,9)
Derece III	7 (63,6) ^{#,§}	11 (14,7)	18	(20,9)
Toplam	11 (100)	75 (100)	86	(100)

^{*}, [#], [§], $p<0,005$, Ki kare

WHO/ISUP 98 derecelendirme sistemine göre DMPPUN'lerden hiçbirinde lenfatik vasküler invazyon izlenmezken derece arttıkça lenfatik vasküler invazyonun arttığı görüldü. Yüksek dereceli tümörlerin daha fazla lenfatik vasküler invazyon yaptıkları izlendi. Derece ile lenfatik vasküler invazyon arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,005$) (Tablo XI).

Tablo XI. WHO/ISUP 98 derecelendirme sistemine göre derece ile lenfatik vasküler invazyon arasındaki ilişki

WHO/ISUP 98	Lenfatik Vasküler İnvazyon			
	Var (%)	Yok (%)	Toplam (%)	
DMPPUN*	0 (0)	7 (9,3)	7	(8,2)
Düşük Derece	1 (9,1) ^{**}	41 (54,7)	42	(48,8)
Yüksek Derece	10 (90,9) ^{**}	27 (36)	37	(43)
Toplam	11 (100)	75 (100)	86	(100)

* DMPPUN: Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm

** $P<0,005$, Ki kare

WHO 99 derecelendirme sistemine göre DMPUN ve derece I tümörlerden hiçbirinde lenfatik vasküler invazyon izlenmezken derece arttıkça lenfatik vasküler invazyonun arttığı görüldü. Derece ile lenfatik vasküler invazyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,005$) (Tablo XII).

Tablo XII. WHO 99 derecelendirme sistemine göre derece ile lenfatik vasküler invazyon arasındaki ilişki

WHO 99	Lenfatik vasküler invazyon				Toplam (%)
	Var (%)	Yok (%)	Toplam (%)	Toplam (%)	
DMPPUN*	0 (0)	7 (9,3)	7 (8,1)	7 (8,1)	
Derece I	0 (0)	35 (46,7)	35 (40,7)	35 (40,7)	
Derece II	4 (36,4)**	22 (29,3)	26 (30,2)	26 (30,2)	
Derece III	7 (63,6)**	11 (14,7)	18 (20,9)	18 (20,9)	
Toplam	11 (100)	75 (100)	86 (100)	86 (100)	

*DMPPUN: Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm

**p<0,005, Ki kare

WHO 73, WHO/ISUP 98, WHO 99 derecelendirme sistemlerine göre tümör derecesi ile nüks varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

WHO 73, WHO/ISUP 98, WHO 99 derecelendirme sistemlerine göre tümör derecesi ile nüks sayısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Lenfatik vasküler invazyon ile nüks sayısı arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Beta katenin: Onbeş normal mesane mukoza örneğinin 1'inde (%6,7) hafif boyanma izlenirken , 14'ünde (%93,3) şiddetli boyanma izlendi. 86 tümör örneğinin 1'i (%1,2) boyanmazken, 33'ü (%38,4) hafif, 52'si (%60,5) şiddetli boyanma gösterdi. Beta kateninin normal mukozada daha çok olguda şiddetli boyandığı görüldü. Tümörlerde beta katenin ekspresyon kaybı mevcuttu. Tümör ve normal mukoza beta katenin boyanması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05) (Tablo XIII).

İnvazyon yapmayan 51 olgunun 1 (%2) tanesinde boyanma izlenmezken 11'inde (%21,6) hafif, 39'unda (%76,5) şiddetli boyanma izlendi. İnvazyon gösteren 35 olgunun 22'sinde (%62,9) hafif, 13'ünde (%37,1) şiddetli boyanma izlendi. İnvazyon yapmayan tümörlerde boyanma skoru daha yüksekti, invazyon yapan

tümörlerde beta katenin kaybı daha fazla görüldü (Resim3,5). Beta katenin kaybı ve invazyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo XIII).

İnvazyon derinliği arttıkça beta katenin boyanma skorunun azaldığı görüldü. İnvaziv davranış gösteren tümörlerde beta katenin ekspresyon kaybı mevcuttu. İnvazyon derinliği ile beta katenin arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo XIII).

WHO 73 derecelendirme sistemine göre tümör derecesi arttıkça beta katenin boyanma skoru azaldı. Yüksek derece tümörlerde beta katenin kaybı görüldü. Tümör derecesi ile beta katenin boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo XIII).

WHO/ISUP 98 derecelendirme sistemine göre tümör derecesi arttıkça beta katenin boyanma skoru azaldı (Resim1,2,4). Yüksek derece tümörlerde beta katenin kaybı görüldü. Tümör derecesi ile beta katenin boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$) (Tablo XIII).

WHO 99 derecelendirme sistemine göre tümör derecesi arttıkça beta katenin boyanma skoru azaldı. Yüksek derece tümörlerde beta katenin kaybı görüldü. Tümör derecesi ile beta katenin boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo XIII).

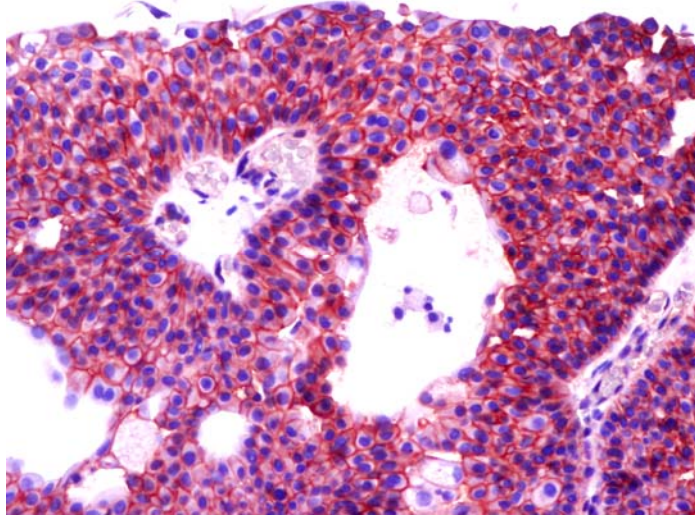
Lenfatik vasküler invazyon göstermeyen tümörler, lenfatik vasküler invazyon gösterenlere göre beta katenin ile daha çok boyandı, lenfatik vasküler invazyon izlenen tümörlerde beta katenin ekspresyon kaybı mevcuttu. Beta katenin boyanma skoru ve lenfatik vasküler invazyon karşılaştırıldığında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo XIII).

Tablo XIII. Normal mukoza, tümör, invazyon varlığı, lenfatik vasküler invazyon , invazyon derinliği ve tümör derecesi ile beta katenin pozitifliğinin karşılaştırılması

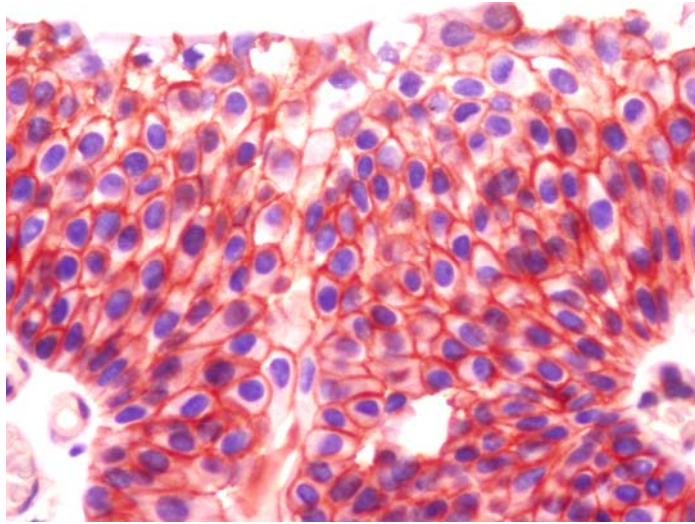
Beta Katenin Pozitifliği					
	Yok (%)	Hafif (%)	Şiddetli (%)	Toplam (%)	
Normal Mukoza		1 (6,7)	14 (93,3) **	15 (100)	
Tümör	1 (1,2)	33 (38,4)	52 (60,5) **	86 (100)	
İnvazyon					
Var		22 (62,9)	13 (37,1) §	35 (100)	
Yok	1 (2)	11 (21,6)	39 (76,5) §	51 (100)	
Lenfatik Vasküler İnvazyon					
Var		8 (72,7)	3 (27,3) #	11 (100)	
Yok	1 (1,3)	25 (33,3)	49 (65,4) #	75 (100)	
İnvazyon Derinliği					
T0	1 (2)	11 (21,5)	39 (76,5) ¥, □	51 (100)	
T1		9 (64,3)	5 (35,7) ¥, †	14 (100)	
T2		12 (60)	8 (40) □	20 (100)	
T4		1 (100)		1 (100)	
WHO 73					
Derece I			7 (100) ©, x	7 (100)	
Derece II	1 (1,6)	21 (34,5)	39 (63,9) ©, †	61 (100)	
Derece III		12 (66,7)	6 (33,3) x, †	18 (100)	
WHO/ISUP 98					
DMPPUN*			7 (100) ©, x	7 (100)	
Düşük Derece	1 (2,4)	11 (26,2)	30 (71,4) ©, †	42 (100)	
Yüksek Derece		22 (59,5)	15 (40,5) x, †	37 (100)	
WHO 99					
DMPPUN			7 (100) ©, x, δ	7 (100)	
Derece I	1 (2,9)	9 (25,7)	25 (71,4) ©, †	35 (100)	
Derece II		12 (46,2)	14 (53,8) x, †	26 (100)	
Derece III		12 (66,7)	6 (33,7) δ	18 (100)	

* DMPPUN: Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelial neoplazm

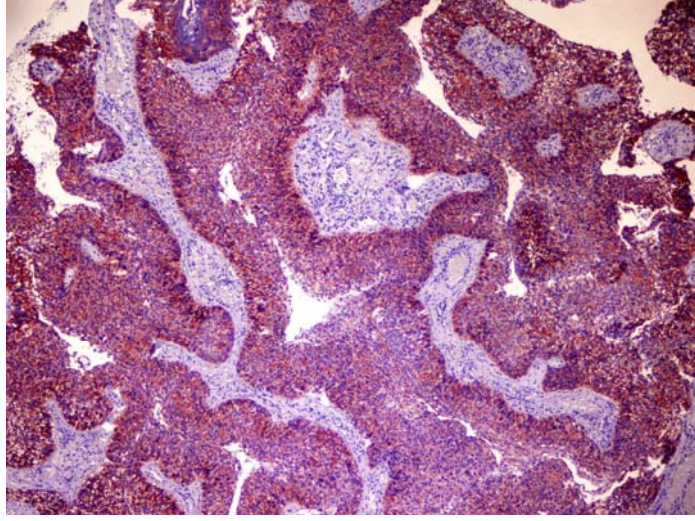
** , # , ¥, □, p<0,05, § p<0,001, ©, x, †, δ p<0,01



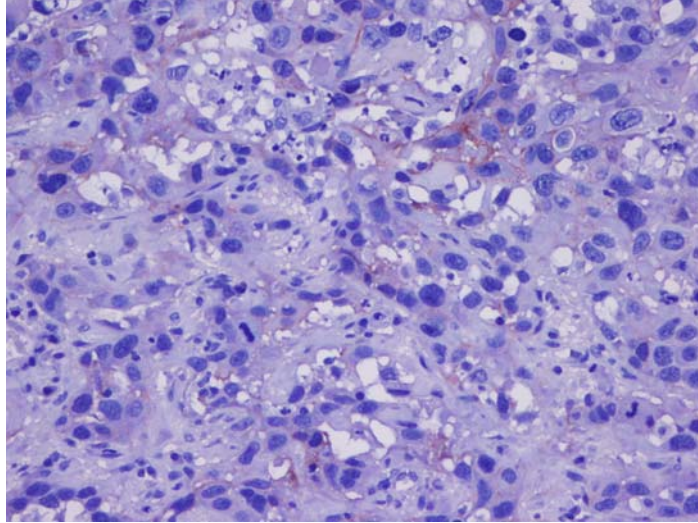
Resim 1: Düşük derece ürotelyal karsinomda membranöz beta katenin pozitifliği (x200).



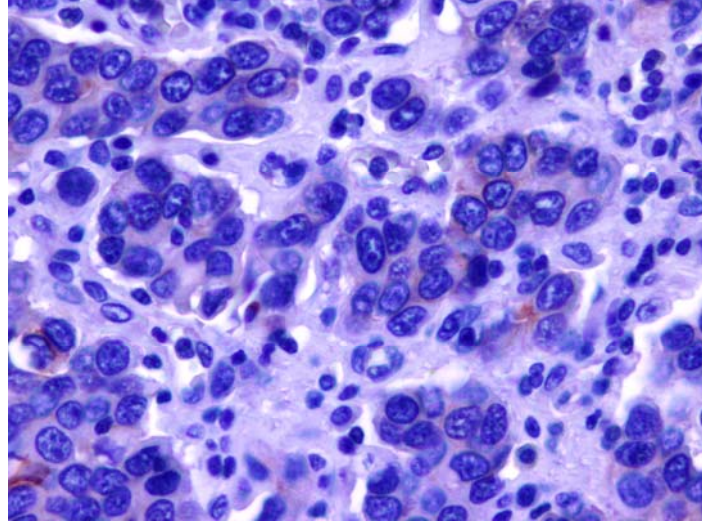
Resim 2 : Düşük derece ürotelyal karsinomda membranöz beta katenin pozitifliği (x400).



Resim 3: İnvazyon göstermeyen ürotelyal karsinomda membranöz beta katenin pozitifliği (x40).



Resim 4: Yüksek derece ürotelyal karsinomda beta katenin pozitifliği (x200).



Resim 5: Kasa invazyon gösteren tütelyal karsinomda beta katenin pozitifliği (x400).

E-kaderin: Normal mukoza örneklerinde E-kaderin ekspresyonu tümöre kıyasla daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo XIV).

İnvazyon yapmayan 51 olgunun 12'sinde (%23,5) hafif boyanma, 39'unda (%76,5) şiddetli boyanma izlendi. İnvazyon gösteren 35 olgunun 22'sinde (62,9) hafif, 13'ünde (37,1) şiddetli boyanma izlendi. İnvazyon yapmayan tümörlerde E-kaderin boyanma skoru daha yüksekti, invazyon yapan tümörlerde E-kaderin ekspresyon kaybı izlendi. E-kaderin boyanma skoru ve invazyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo XIV) (Resim7,9).

İnvazyon derinliği arttıkça E-kaderin boyanma skorunun azaldığı görüldü. İnvaziv tümörlerde E-kaderin ekspresyon kaybı mevcuttu. İnvazyon derinliği ile E-kaderin arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.005$) (Tablo XIV).

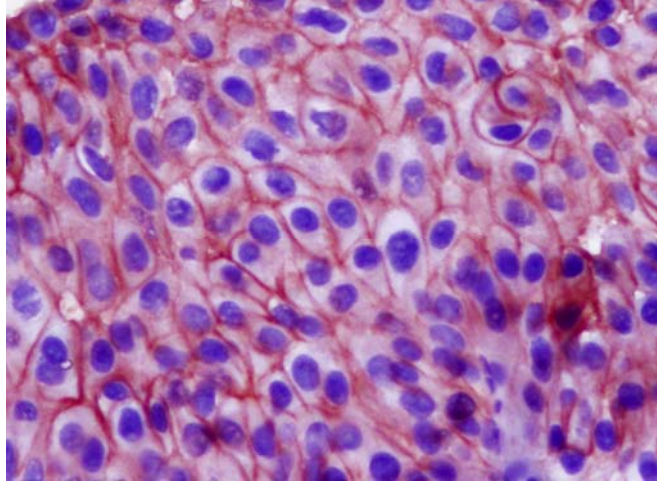
WHO 73 derecelendirme sistemine göre düşük derece tümörler E- kaderin ile daha çok boyanırken, yüksek derece tümörlerde E-kaderin ekspresyon kaybı

mevcuttu. Tümör derecesi ile E-kaderin boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,005$) (Tablo XIV).

WHO/ISUP 98 derecelendirme sistemine göre düşük derece tümörler E-kaderin ile daha çok boyanırken, yüksek derece tümörlerde E-kaderin ekspresyon kaybı mevcuttu. Tümör derecesi ile E-kaderin boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,005$) (Tablo XIV) (Resim 6,8).

WHO 99 derecelendirme sistemine göre düşük derece tümörler e- kaderin ile daha çok boyanırken, yüksek derece tümörlerde E-kaderin ekspresyon kaybı mevcuttu. Tümör derecesi ile E-kaderin boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$) (Tablo XIV).

E-kaderin kaybı olan tümörlerin daha çok lenfatik vasküler invazyon yaptığı görüldü. E-kaderin boyanma skoru ve lenfatik vasküler invazyon karşılaştırıldığında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo XIV).



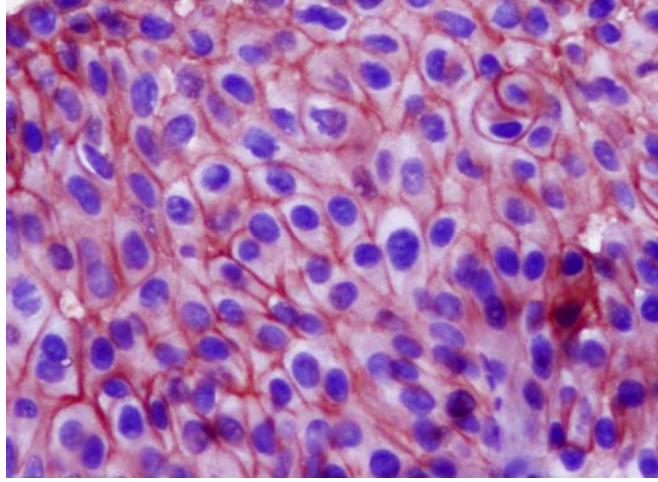
Resim 6: Düşük derece ürotelyal karsinomda membranöz E-kaderin pozitifliği (x400).

Tablo XIV. Normal mukoza, tümör, invazyon varlığı, lenfatik vasküler invazyon, invazyon derinliği ve tümör derecesi ile E-kaderin pozitifliğinin karşılaştırılması

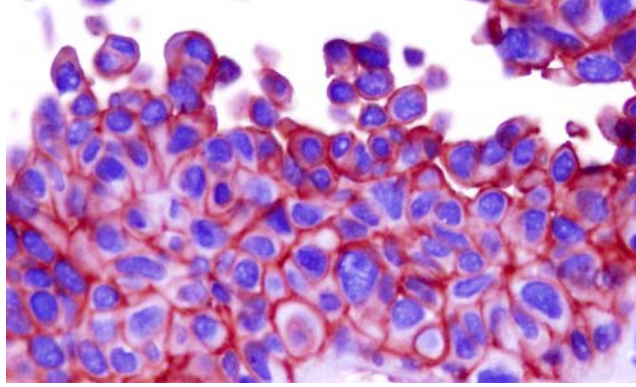
E-kaderin Pozitifliği			
	Hafif (%)	Şiddetli (%)	Toplam (%)
Normal Mukoza	4 (26,7)	11 (73,3)	15 (100)
Tümör	34 (39,5)	52 (60,5)	86 (100)
İnvazyon			
Var	22 (62,9)	13 (37,1) **	35 (100)
Yok	12 (23,5)	39 (76,5) **	51 (100)
Lenfatik Vasküler İnvazyon			
Var	8 (72,7)	3 (27,3) #	11 (100)
Yok	26 (34,7)	49 (65,3) #	75 (100)
İnvazyon Derinliği			
T0	12 (23,5)	39 (76,5) ¥, □, §	51 (100)
T1	7 (50)	7 (50) §	14 (100)
T2	14 (70)	6 (30) ¥	20 (100)
T4		1 (100) □, §	1 (100)
WHO 73			
Derece I	1 (14,3)	6 (85,7) ©	7 (100)
Derece II	20 (32,8)	41 (67,2) χ	61 (100)
Derece III	13 (72,2)	5 (27,8) ©, χ	18 (100)
WHO/ISUP 98			
DMPPUN *	1 (14,3)	6 (85,7) †	7 (100)
Düşük Derece	10 (23,8)	32 (76,2) δ	42 (100)
Yüksek Derece	23 (62,2)	14 (37,8) †, δ	37 (100)
WHO 99			
DMPPUN	1 (14,3)	6 (85,7) ***	7 (100)
Derece I	9 (25,7)	26 (74,3) ξ	35 (100)
Derece II	11 (42,3)	15 (57,7) Δ	26 (100)
Derece III	13 (72,2)	5 (27,8) ***, ξ, Δ	18 (100)

* Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelial neoplazm

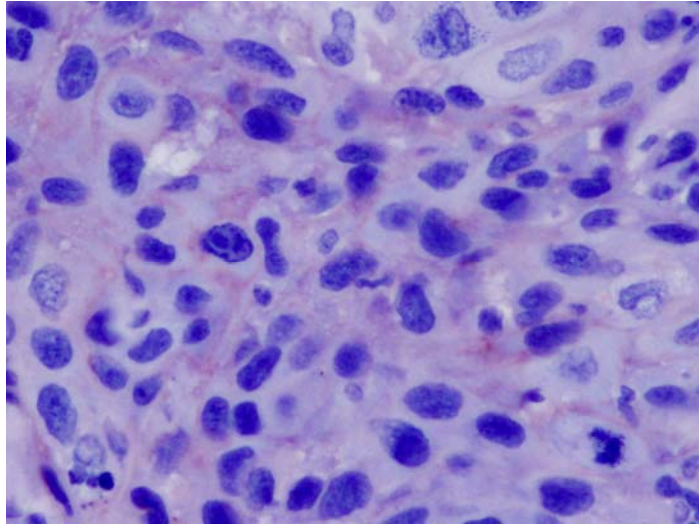
** p<0,001, # p<0,05, ¥, □, §, χ, ©, δ, † p<0,005, ***, ξ, Δ p<0,01



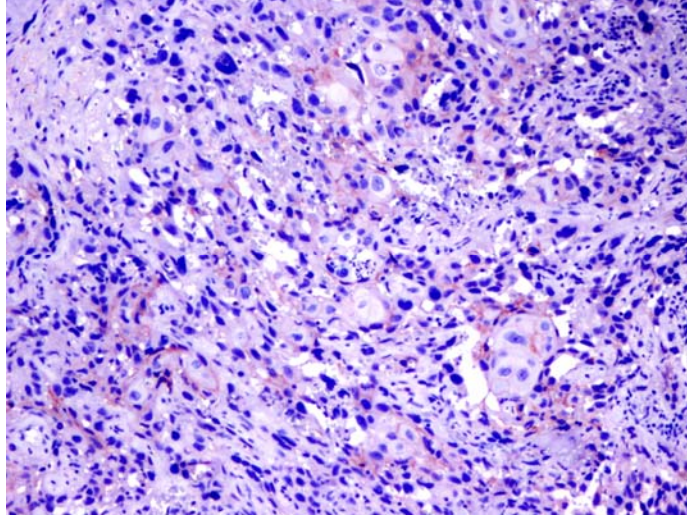
Resim 6: Düşük derece ürotelyal karsinomda membranöz E-kaderin pozitifliği (x400).



Resim 7: İnvazyon göstermeyen ürotelyal karsinomda membranöz E-kaderin pozitifliği (x400).



Resim 8: Yüksek derece ürotelyal karsinomda E-kaderin pozitifliği (x400).



Resim 9: Kasa invazyon gösteren ürotelyal karsinomda E-kaderin pozitifliği (x100).

Laminin: Tümör ve normal mukoza laminin boyanması açısından karşılaştırıldığında lamininin normal mukozaya kıyasla tümör dokusunda daha çok boyandığı görüldü (Resim10,11). Tümör ve normal mukoza laminin boyanması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (LS1 ve LS2 için değerler sırasıyla $p<0,01$, $p<0,05$) (Tablo XV).

İnvazyon ile laminin boyanması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

İnvazyon derinliği ile laminin boyanması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Her üç derecelendirme sistemine göre de tümör derecesi ve laminin boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

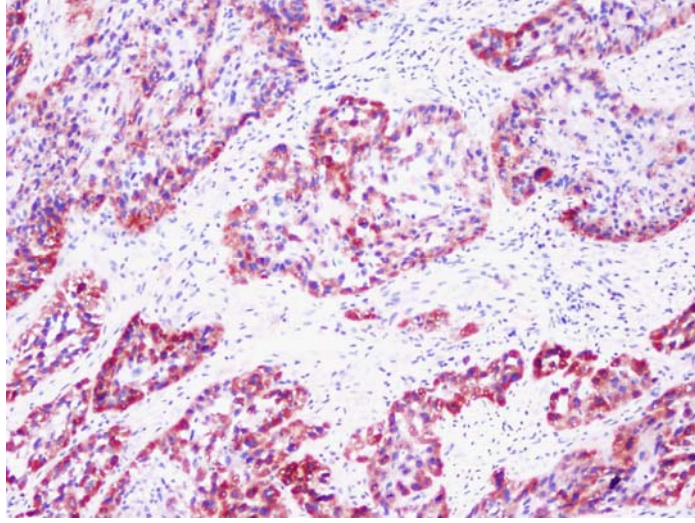
Laminin boyanma skoru yüksek olan tümörlerin daha fazla lenfatik vasküler invazyon yaptığı görüldü. Laminin boyanma skoru ve lenfatik vasküler invazyon karşılaştırıldığında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Laminin skor 1 ve 2 ye göre sırası ile $p<0,005$, $p<0,05$) (Tablo XV).

Tablo XV. Normal mukoza, tümör, invazyon varlığı, lenfatik vasküler invazyon , invazyon derinliği ve tümör derecesi ile laminin pozitifliğinin karşılaştırılması

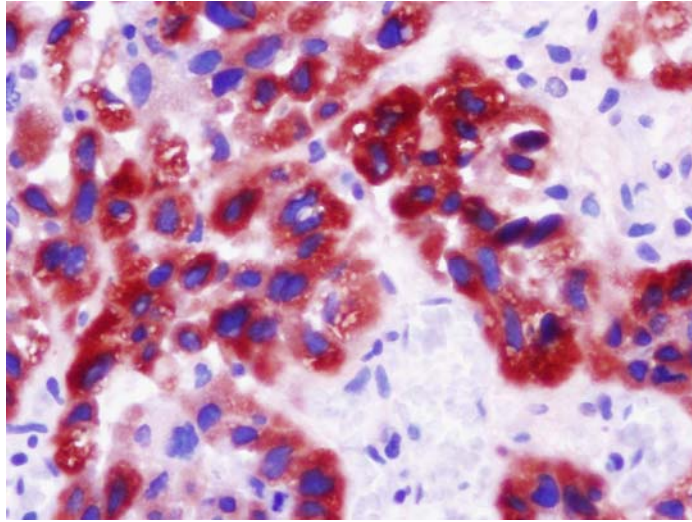
Laminin Pozitifliği				
	Yok (%)	Hafif (%)	Şiddetli (%)	Toplam (%)
Normal Mukoza	12 (80)**	1 (6,7)	2 (13,3)	15 (100)
Tümör	35 (40,7)**	43 (50)	8 (9,3)	86 (100)
İnvazyon				
Var	12 (34,3)	18 (1,4)	5 (14,3)	35 (100)
Yok	23 (45,1)	25 (49)	3 (5,9)	51 (100)
Lenfatik Vasküler İnvazyon				
Var	3 (27,3)	4 (36,4)	4 (36,4)‡	11 (100)
Yok	32 (42,7)	39 (52)	4 (5,3)‡	75 (100)
İnvazyon Derinliği				
T0	23 (45,1)	25 (49)	3 (5,9)	51 (100)
T1	5 (35,7)	8 (57;1)	1 (7,1)	14 (100)
T2	7 (35)	9 (45)	4 (20)	20 (100)
T4		1 (100)		1 (100)
WHO 73				
Derece I	4 (57,1)	3 (42,9)		7 (100)
Derece II	24 (39,3)	30 (49,2)	7 (11,5)	61 (100)
Derece III	7 (38,9)	10 (55,6)	1 (5,6)	18 (100)
WHO/ISUP 98				
DMPPUN*	4 (57,1)	3 (42,9)		7 (100)
Düşük Derece	19 (45,2)	20 (47,6)	3 (7,1)	42 (100)
Yüksek Derece	12 (32,4)	20 (54,1)	5 (13,5)	37 (100)
WHO 99				
DMPPUN	4 (57,1)	3 (42,9)		7 (100)
Derece I	16 (45,7)	17 (48,6)	2 (5,7)	35 (100)
Derece II	8 (30,8)	13 (50)	5 (19,2)	26 (100)
Derece III	7 (38,9)	10 (55,6)	1 (5,6)	18 (100)

* DMPPUN:Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelial neoplazm

** p<0,01 (LS1), p<0,05 (LS2), ‡ p<0,005 (LS1), p<0,05 (LS2)



Resim 10: Tümör dokusunda sitoplazmik laminin boyanması (x100).



Resim 11: Tümör dokusunda sitoplazmik laminin boyanması (x400).

VEGF: 15 normal mukoza örneğinin 13'ünde (%86,7) hafif boyanma izlenirken, 2'sinde (%13,3) boyanma izlenmedi. 86 ürotelyal karsinom olgusunun 37'si (%43) şiddetli boyanma gösterirken, 41'inde (%47,7) hafif boyanma izlendi, 8'inde (%9,3) boyanma izlenmedi. VEGF boyanma skorunun tümörlerde daha yüksek olduğu görüldü. Tümör ve normal mukoza VEGF boyanması açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$) (TabloXVI).

İnvazyon göstermeyen 51 olgunun 6 (%11,8)'sında boyanma izlenmezken 29 (56,9)'unda hafif şiddette boyanma, 16 (%31,4)'sında şiddetli boyanma izlenmiştir. İnvazyon yapan 35 olgunun 2 (% 5,7)'sinde boyanma izlenmezken 12 (%34,3)'sinde hafif şiddette, 21 (%60)'ide şiddetli boyanma izlenmiştir. İnvazyon yapan tümörlerde VEGF boyanma skoru daha yüksek olarak bulunmuştur. VEGF ve invazyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (TabloXVI).

İnvazyon derinliği ile VEGF boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (TabloXVI).

WHO 73 derecelendirme sistemine göre yüksek derece tümörlerde VEGF ekspresyonu daha fazla görüldü. Tümör derecesi ile VEGF boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (TabloXVI).

WHO/ISUP 98 derecelendirme sistemine göre yüksek derece tümörlerde VEGF ekspresyonu daha fazla görüldü (Resim12,13). Tümör derecesi ile VEGF boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (TabloXVI).

WHO 99 derecelendirme sistemine göre yüksek derece tümörlerde VEGF ekspresyonu daha fazla görüldü tümör derecesi ile VEGF boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (TabloXVI).

VEGF boyanma skoru ve lenfatik vasküler invazyon karşılaştırıldığında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

VEGF boyanma skoru, nüks varlığı ile karşılaştırıldığında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

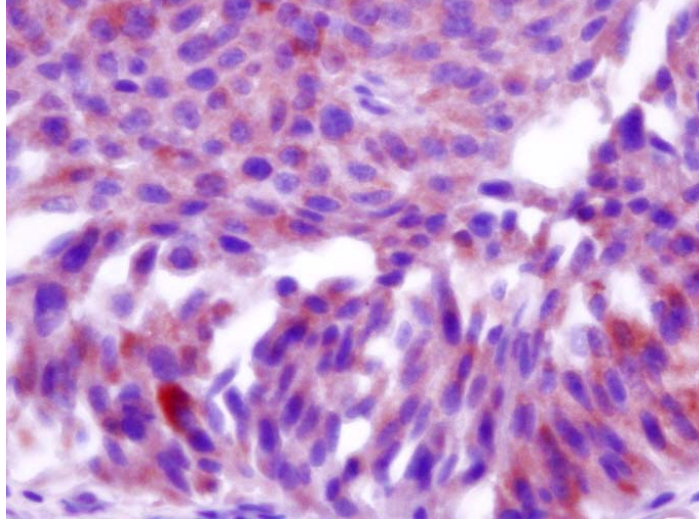
VEGF boyanma skoru nüks sayısı ile karşılaştırıldığında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo XVI. Normal mukoza, tümör, invazyon varlığı, lenfatik vasküler invazyon , invazyon derinliği ve tümör derecesi ile VEGF pozitifliğinin karşılaştırılması

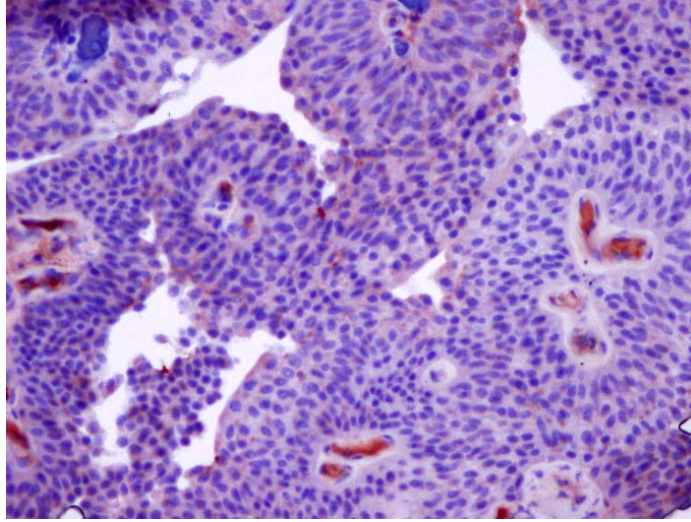
VEGF Pozitifliği				
	Yok (%)	Hafif (%)	Şiddetli (%)	Toplam (%)
Normal	2 (13,3)	13 (86,7) **		15 (100)
Mukoza	8 (9,3)	41 (47,7) **	37 (43)	86 (100)
İnvazyon				
Var	2 (5,7)	12 (34,3)	21 (60) #	35 (100)
Yok	6 (11,8)	29 (59,9)	16 (31,3) #	51 (100)
Lenfatik Vasküler İnvazyon				
Var		3 (27,3)	8 (72,7)	11 (100)
Yok	8 (10,7)	38 (50,7)	29 (38,6)	75 (100)
İnvazyon Derinliği				
T0	6 (11,8)	29 (56,9)	16 (31,4)	51 (100)
T1	1 (7,1)	5 (35,7)	8 (57,1)	14 (100)
T2	1 (5)	7 (35)	12 (60)	20 (100)
T4			1 (100)	1 (100)
WHO 73				
Derece I	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3) §, ¥	7 (100)
Derece II	6 (9,8)	32 (52,5)	23 (37,7) §, ¤, ¤	61 (100)
Derece III		5 (27,8)	14 (72,2) ¥, ¤	18 (100)
WHO/ISUP 98				
DMPPUN*	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3) §, ¥	7 (100)
Düşük Derece	4 (9,5)	24 (58,5)	14 (37,8) §, ¤, ¤	42 (100)
Yüksek Derece	2 (5,4)	13 (35,1)	22 (59,5) ¥, ¤	37 (100)
WHO 99				
DMPPUN	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3) §, ¥, ¤	7 (100)
Derece I	3 (8,6)	21 (60)	11 (31,4) §, ¤, ¤	35 (100)
Derece II	3 (11,5)	11 (42,3)	12 (46,2) ¥	26 (100)
Derece III		5 (27,8)	13 (72,2) ¤, ¤	18 (100)

* Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelial neoplazm

** $p<0,01$, #, §, ¥, ¤, ¤ $p<0,05$



Resim 12: Yüksek derece ürotelyal karsinomda sitoplazmik VEGF pozitifliği (x400).



Resim 13: Düşük derece ürotelyal karsinomda sitoplazmik VEGF pozitifliği (x200).

MMP-9: 15 normal mukoza örneğinin hepsinde (%100) şiddetli boyanma izlendi. 86 tümör örneğinin 3 (%3,5)'ünde boyanma izlenmezken, 38 (%44,2)'inde hafif şiddette, 45(%52,3)'inde şiddetli boyanma gösterdi. Normal mukoza örneklerinde tümör hücrelerine kıyasla MMP-9 boyanma skoru daha yüksek bulundu. Tümör ve normal mukoza MMP-9 boyanma skoru açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,005$).

İnvazyon ile MMP-9 boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

İnvazyon derinliği ile MMP-9 boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

WHO 73 derecelendirme sistemine göre yüksek derece tümörlerde MMP-9 ekspresyon kaybı görüldü. Tümör derecesi ile MMP-9 boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

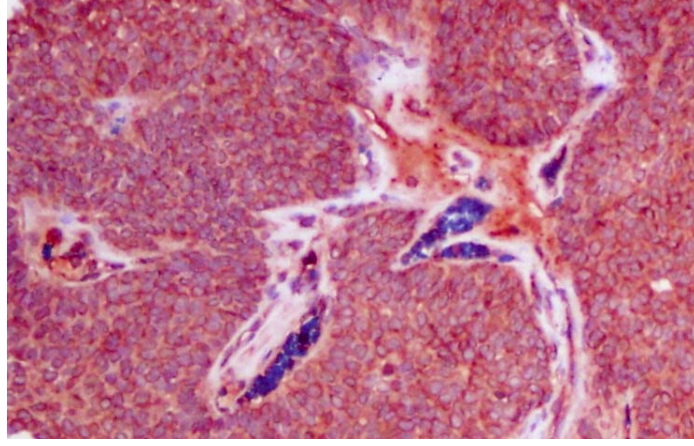
WHO/ISUP 98 derecelendirme sistemine göre yüksek derece tümörlerde MMP-9 ekspresyon kaybı görüldü (Resim14,15). Tümör derecesi ile MMP-9 boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,005$),

WHO 99 derecelendirme sistemine göre yüksek derece tümörlerde MMP-9 ekspresyon kaybı görüldü. Tümör derecesi ile MMP-9 boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,005$).

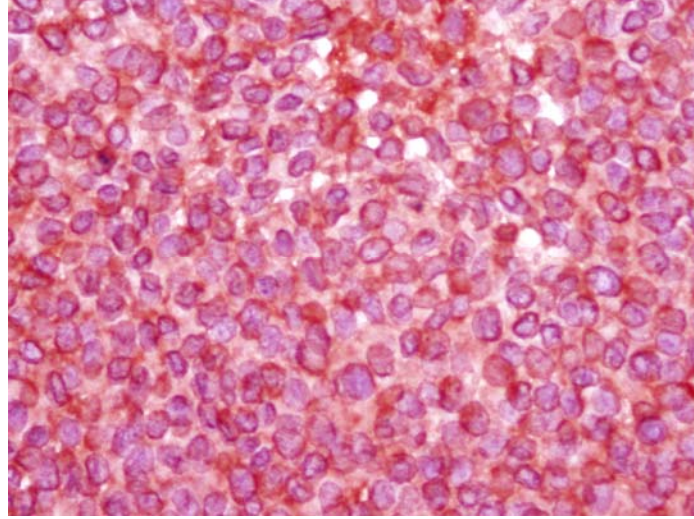
MMP-9 boyanma kaybı olan tümörlerde lenfatik vasküler invazyon daha fazla görüldü. MMP-9 boyanma skoru ve lenfatik vasküler invazyon karşılaştırıldığında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

MMP-9 boyanma skoru, nüks varlığı ile karşılaştırıldığında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

MMP-9 boyanma skoru nüks sayısı ile karşılaştırıldığında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).



Resim 14: Düşük derece ürotelyal kasinomda sitoplazmik MMP-9 pozitifliği (x100).



Resim 15: Yüksek derece ürotelyal kasinomda sitoplazmik MMP-9 pozitifliği (x400).

Yapılan çalışmada, ürotelyal karsinomlarda beta katenin ile E- kaderin ($p=0,000$ $r=0,360$), beta katenin ile MMP-9 ($p=0,001$ $r=0,313$), E- kaderin ile MMP-9 ($p=0,002$, $r=0,310$), laminin 5 ile VEGF ($p=0,001$, $r=0,326$) boyaları arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

V.TARTIŞMA

Dünyada her yıl yaklaşık 260.000 yeni mesane kanseri vakası tespit edilmektedir. Bu vakaların erken teşhis ve tedavi edilmesi ile 5 yıllık yaşam sürelerinin %60- 80' lerin üzerine çıkarılması sağlanacaktır (18).

Mesane ürotelyal karsinomlarında histopatolojik derece, evre, tümöre eşlik eden karsinoma in situ varlığı, lenfatik vasküler invazyon ve histolojik tip prognozu belirleyen en önemli faktörlerdir (1). Bu tümörlerin büyük çoğunluğu yüzeysel ve derece I tümörler olup tedavi sonrası nüks etmektedir. Nüks eden tümörlerin de bir kısmı daha yüksek histopatolojik dereceye ve ileri evreye ilerlemektedir (1). Bu nedenle ürotelyal karsinomlarda prognostik faktörlerin araştırılmasına yönelik birçok çalışma yapılmıştır (25,27,30-33).

Mesane kanseri farklı doğal gelişime sahip heterojen bir hastalıktır. Genel olarak yüzeysel ve invaziv ürotelyal karsinom olarak iki gruba ayrılır. İki grubun seyri ve tedavi seçenekleri farklıdır. Yüzeysel tümörler endoskopik tedaviyi takiben iyi prognoz gösterirler. İnvaziv tümörler ise radikal sistektomi, kemoterapi, radyoterapi tedavilerine rağmen kötü prognoz ve yüksek ölüm hızına sahiptirler. Bu nedenle kas invazyonu yapma olasılığı yüksek tümörlerin önceden saptanması son derece önemlidir (2,33).

Çalışmamızda erkek/ kadın oranı 5,8 olarak hesaplandı. Dünya genelinde yaklaşık 3,5 olan erkek/ kadın oranınının (18) çalışmamızda erkek lehine nispeten yüksek olduğu görüldü. Mesane kanseri her yaşta görülebilmekle birlikte sıklıkla 50 yaş üzerinde görülür, en sık 6, 7. dekatta görülmektedir (10,11,18). Çalışmamızda yaş ortalaması 65 olup literatür ile uyumludur.

Genel olarak daha agresiv, daha hızlı büyüyen ve daha büyük primer neoplazmlar daha çok metastatik yayılım yapma özelliğindedir. Malign özellikteki tümörler çevre dokulara ilerleyici invazyon, destrüksiyon ve penetrasyonla büyürler (14,34). Bu özellikle uyumlu olarak çalışmamızda yüksek dereceli

tümörlerde invazyon ve lenfatik vasküler invazyonun daha yüksek oranda görüldüğü izlendi. Yine invazyon gösteren tümörlerde lenfatik vaküler invazyon daha sık görüldü.

Kaderinler, kalsiyum bağımlı hücreler arası adezyonu sağlayan homofilik hücre yüzey proteinleridir (26,35). Kaderinler fonksiyonlarını katenin proteinleri ve aktin filament zinciri ile kompleks halinde yerine getirir (26,27,36). Beta katenin E- kaderinlerin direk sitoplazmik bölgesine bağlanır ve adezyonu düzenler (28,36). E-kaderin- catenin kompleks immünreaktivitesinin kaybı sıklıkla epitelial karsinomlarda meydana gelir ve yüksek derece, ileri evre ve kötü prognozla ilişkilidir (28). Yapılan in vitro çalışmalarda E-kaderinin invazyon süpresyon fonksiyonuna sahip olduğu gösterilmiştir. Kanser progresyonu E-kaderin ve katenin ekspresyon kaybı ile ilişkilidir, bir çok insan kanserinde hücre-hücre adezyon kaybına bağlı olarak agresiv davranışa neden olur. (37).

Hücreler arası adezyon molekülü olan E- kaderin ile ilgili yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda meme, özofagus, kolon, prostat, mide karsinomları gibi birçok malignitede E- kaderin salınımında azalma ile invazyonda artış görülmüştür (38). E- kaderinin mesane ürotelyal karsinomlarında önemli bir prognostik faktör olabileceği düşünülmektedir. Birçok çalışmada mesane ürotelyal karsinomlarında E- kaderin pozitifliğinin histopatolojik derece ile ilişkili olarak azaldığı belirtilmiştir (26). Byrne ve arkadaşları (39) yaptıkları çalışmada anormal (negatif, sitoplazmik veya heterojen) E- kaderin pozitifliğini kas invazyonu ve lenf düğümü metastazı ile ilişkili bulmuşlardır . Christ ve arkadaşları (40) G1 ürotelyal karsinomlarında E-kaderinin tüm olgularda %100 boyanma gösterdiğini ancak bu oranın G2 tümörlerde %92 ve G3 tümörlerde %44 olduğunu saptamışlardır.

E-kaderin ekspresyonunun azalması hücre diferansiyasyonu ve tümör invazyonu ile yakın ilişkilidir. Kateninlerin E-kaderinle birlikteliği dokuda hücre adezyonunda temel rol oynar (41). Kashibuchi ve arkadaşlarının (41) çalışmasında radikal sistektomi spesmenleri kullanılmış, immünohistokimyasal olarak E-

kaderin ve alfa, beta ve gama katenin çalışılmıştır. E-kaderin ve katenin ekspresyonunun azalmasının mesane kanserinde kötü prognozla korele olduğu ve bu dört belirleyiciden de en iyi prognostik göstergenin alfa katenin olduğu gösterilmiştir.

Tetsuya ve arkadaşlarının (33) yaptığı bir çalışmada E- kaderin ekspresyon kaybının mesane kanseri progresyonunda predominant faktör olduğu gösterilmiş, yine aynı çalışmada matriks metalloproteinazların metastazda risk faktörü olabileceği söylenmiştir.

Arisan ve arkadaşları (42) immünohistokimyasal olarak invaziv tümörlerde süperfisiyel tümörlere göre E-kaderin boyanmasının azaldığını göstermişler, patolojik tümör evresi arttıkça E-kaderin boyanmasının azaldığını söylemişlerdir. P53 ve E-kaderin ekspresyonunun tümör agresivitesini öngörebilmede kullanılabileceği ileri sürülmüştür.

Bir çalışmada E-kaderin ve beta katenin ekspresyon kaybı ile mesane kanserinde invazyon ve tümör derecesi ile istatistiksel olarak önemli derecede ilişkili bulunmuştur (36) . E-kaderin ve beta catherinin immünreaktivite kaybının ileri evre ve prognozla ilişkili olduğu ve E-kaderinin prognostik marker olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (36).

Fauceglia ve arkadaşlarının çalışmasında (43), E-kaderin ekspresyon azalması ya da kaybı derin invaziv, yüksek dereceli ve ileri evre mesane kanseri ile ilişkili bulunmuş, pTa/pT1 tümörlerin kas invazyonu yapma olasılığını öngöründe kullanılabileceği ileri sürülmüştür.

Diğer bir çalışmada, E-kaderin ekspresyon kaybının yüksek derece ve invazyon derinliği ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve prognostik faktör olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (44).

Üst üriner sistem ürotelyal kanserli 61 olgunun alındığı bir çalışmada E-kaderinin iyi bir prognostik belirleyici olduğu belirtilmiştir (45).

Ağız tabanı skuamöz hücreli karsinom tanısı almış 85 olgunun ele alındığı bir çalışmada, beta katenin ekspresyon artışı, artmış yaşam ömrü ile korele bulunmuş ve beta kateninin pozitif prognostik değerinin olduğu ileri sürülmüştür (46).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak invazyon gösteren tümörlerde invaziv olmayanlara göre E-kaderin ve beta katenin ekspresyonunun azaldığı, invazyon derinliği arttıkça E-kaderin ve beta katenin ekspresyonunun kaybı olduğu görüldü ve yüksek dereceli tümörlerde E-kaderin ve beta katenin ekspresyon kaybı izlendi. Bu sonuç bize mesane ürotelyal karsinomlarında E-kaderin ve beta kateninin iyi bir prognostik belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürdü.

Yapılan bir çalışmada E-kaderin pozitifliği normal ürotelyumda %87,9 bulunurken invaziv ürotelyal karsinomda %42,9 olarak saptanmıştır (47). Çalışmamızda normal mesane mukozası ve ürotelyal karsinom olguları E-kaderin ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen invazyon gösteren tümörlerde anlamlı farklılık saptanmıştır.

Lamininler, hücre diferansiyasyon, adezyon ve migrasyonunda fonksiyon gören bazal membran protein ailesidir, bazal membranda yapısal komponenttirler (48). Yapısal olarak çapraz şekilli heterotimerik bir proteindir. Alfa ağır zincir, beta ve gama hafif zincirlerinden oluşur (30,48,49). Gama 2 zincirin ekstrasellüler matriks regülasyonu, hücre adezyon ve migrasyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (30).

Pyke ve arkadaşlarının çalışmasına (48) 16 kolon adenokarsinomu, 7 duktal meme karsinomu, 4 skuamöz hücreli karsinom, 3 malign melanom ve 6 sarkom

olgusu dahil edilmiş, in situ hibridizasyon ile Laminin 5 gama 2 zinciri için mRNA aranmıştır. Gama 2 zincir geninin kanser dokularında aberan ekspresyonu izlenmiş ve kanser disseminasyonunda anahtar rol oynadığı söylenmiştir. Özellikle invazyon alanında kanser hücrelerinde gama 2 zinciri ekspresyonu bulunmuş, gama 2 zincir ekspresyonu ile tümörlerin invazyon potansiyeli arasında ilişki kurulmuştur. Gama 2 zincirinin bazı karsinomlarda progresyon markırı olarak kullanılabileceği önerilmiştir (48).

Başka bir çalışmada 23 kolon adenokarsinomu, 16 duktal meme kanseri, 9 malign melanom, 14 adet deri ve sevikse ait skuamöz hücreli karsinom, 10 sarkom olgusu çalışılmış ve kolon adenokarsinomu ve skuamöz hücreli karsinom olgularının tamamında gama 2 zincir reaktivitesi saptanırken sarkomların hiçbirinde reaktivite saptanmamıştır (49). Bu çalışmanın sonucunda laminin 5 proteininin epitelial orjinli hücreler için spesifik olduğu söylenmiştir. Gama 2 ile invaziv malign epitel hücrelerinde pozitiflik saptanırken, non invaziv bazı tümör hücrelerinde boyanma izlenmemiştir. Bu bulgularla laminin 5 gama 2 zincirinin bazı malignensilerde invaziv kanser hücre markırı olabileceği ve kanserlerin invaziv potansiyelini saptamada değerli bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (49).

Hindermann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (30) 64 invaziv, 36 non invaziv ürotelyal karsinom olgusu kullanılmış laminin 5 gama 2 zincirinin immünohistokimyasal olarak birikiminin invaziv karsinomlarda invaziv olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada derece I tümörlere kıyasla derece II ve III tümörlerde daha fazla birikim izlenmiştir. Sonuç olarak laminin 5 gama 2 zincirin bazal membrandan kaybı, ürotelyal karsinomlarda ekstrasellüler ya da intrasellüler birikimi tümörün invazyon kapasitesine işaret eder ve tümör evresine ek olarak en önemli prognostik parametredir sonucuna varılmıştır.

Takahashi ve arkadaşlarının çalışmasında (50) pankreasın duktal adenokarsinomlarında artmış sitoplazmik laminin gama 2 zincir ekspresyonunun

yüksek invazyon potansiyeli, hepatik metastaz ve kötü prognozla korele olduğu ileri sürülmüştür.

Biz çalışmamızda laminin 5 gama 2 zincir ekspresyonunun normal mukozaya kıyasla tümör dokusunda daha fazla olduğunu gösterdik bu sonuç diğer çalışmalarla uyumludur. Lenfatik vasküler invazyon yapan tümörlerde yapmayanlara göre laminin 5 gama 2 zincir ekspresyonunu yüksek bulduk bu sonuç da literatür bilgilerini desteklemektedir. İnvazyon, invazyon derinliği ve derece açısından değerlendirdiğimizde laminin 5 gama 2 zinciri ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Anjiogenez tümör büyümesi ve metastaz oluşumunda çok önemlidir (32, 51). Over, meme, mesane karsinomunu da içeren birçok solid tümörün büyümesi ve metastaz yeteneğini etkileyen ve bunlara yön veren faktör anjiogenezdir. VEGF en önemli anjiogenik faktörlerden birisidir (52). Damarlanmada artış, bir çok tümörde, metatazin yüksek insidansı ve kötü prognozla koreledir (53,32). VEGF, endotelial hücreler için spesifik bir mitojendir. VEGF anjiogenezis yoluyla tümör progresyonuna ve metastaza neden olur (32).

Ogura ve arkadaşlarının çalışmasında (54) ürotelyal karsinomlarda tümör hücre sitoplazmalarında immünohistokimyasal olarak VEGF saptanırken, komşu endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücrelerinde oldukça zayıf bir boyanma saptanmıştır ve normal ürotelyal hücrelerde boyanma olmadığı görülmüştür.

Sato ve arkadaşları çalışmalarında (55) invaziv transizyonel hücreli karsinomlarda non-invazivlere göre VEGF ekspresyonunun daha yüksek olduğunu göstermişler, VEGF aşırı ekspresyonu ile nüks ve progresyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Crew ve arkadaşlarının çalışmasında (56) 55 yüzeysel mesane kanseri (T1G1-T1G2), 12 normal mesane doku örneği kullanılmış ve VEGF ekspresyonu, tümörlerde normal mesane dokusuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Olguların

6 aylık takibinden sonra VEGF ekspresyonu yüksek olanlarda kas invazyonuna progresyon daha fazla görülmüştür. VEGF ekspresyonunun yüzeyel mesane kanserlerinde kas invazyonu yapma olasılığını önceden bildirmede güçlü bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür.

Yang ve arkadaşlarının çalışmasında (57), 69 süperfisiyel, 92 invaziv olmak üzere 161 transizyonel hücreli karsinom, 32 normal mesane doku örneği çalışılmış ve normal mesane mukozasının hiçbirinde immünohistokimyasal olarak VEGF boyanması izlemezken, 161 tümör olgusunun 88'inde pozitif boyanma saptanmış, transizyonel hücreli karsinomu ile VEGF pozitif ekspresyonu arasındaki ilişkinin çok açık olduğunu vurgulanmıştır. Aynı çalışmada invaziv tümörlerde invaziv olmayanlara göre VEGF boyanması 3 kat daha yüksek bulunmuş ve invazyon kapasitesinin önceden tahmininde VEGF ekspresyonunun önemli bir gösterge olabileceği öne sürülmüştür. Mesane kanserinin tanı ve pronozunda önemli rol oynayabileceği saptanmış ve transizyonel hücreli karsinomda prognostik belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür.

Zu ve arkadaşları 45 mesane transizyonel hücreli karsinom olgusunu dahil ettikleri çalışmalarında (58), tümör hücre sitoplazmalarında VEGF ekspresyonu saptarken, normal mesane epitelinde minimal ekspresyon gözlemlemiş ve VEGF ekspresyonu ile tümör büyüklüğü, evre, derece, lenfovasküler invazyon ve pelvik lenf nodu metastazı arasında önemli düzeyde ilişki olduğunu göstermişlerdir. Pelvik lenf nodu metastazı yapma olasılığı olan tümörlerin önceden saptanmasında VEGF'ün bağımsız bir faktör olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda VEGF boyanmasını normal mukozaya kıyasla tümörlerde daha yüksek bulduk. İnvazyon yapan tümörlerde invaziv olmayanlara göre VEGF ekspresyonu daha yüksekti ve yüksek dereceli tümörlerde VEGF boyanması düşük derece tümörlere göre daha yüksek bulundu. Tüm bu bilgiler literatürde bu konu ile ilişkili yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulundu.

Matriks metalloproteinazlar; temel fonksiyonu ekstrasellüler matriks proteinlerini azaltmak olan çinko içeren yapısal enzimlerdir (59). Tümör hücrelerinin lokal invazyon süreci ve metastazla yakın ilişkilidir (31,59). Primer tümör ve metastatik alanlarda, azalmış ekstrasellüler matriks ve matriks metalloproteinazlar lokal çevre ortamını desteklemede anahtar rol oynar. Tümör hücrelerinin invazyon sürecinde erken basamak bazal membranın aşılmasıdır. MMP-9'un bazal membranın önemli komponenti olan Tip IV kollajeni azaltma yetenekleri vardır (31). Artmış matriks metalloproteinaz aktivitesi kanserlerde tümör invazyonu ve metastazı kolaylaştıran bir faktördür (59).

Bir araştırmada (60) 41 süperfisiel, 19 invaziv karsinom olgusu çalışılmış ve MMP-9'un süperfisiel ürotelyal karsinomların invazyon basamağında anahtar rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

Durkan ve arkadaşlarının çalışmasında (31) artmış MMP-9 ekspresyonunun mesane kanserlerinde ileri evre ve tümör boyutu ile ilişkili bulunurken, nöks, tümör derecesi, progresyon ve yaşam ömrü ile ilişkili bulunmamıştır.

Illeman ve arkadaşlarının araştırmasında (61) 15 primer kolorektal adenokarsinomu, bunların hepsindeki karaciğer metastaz alanı, ve lenf nodu metastazı gösteren 7 tanesi ele alınmış in situ hibridizasyon ile mRNA ve immünohistokimyasal olarak MMP-9 çalışılmıştır. Bütün kolorektal adenokarsinomlarda invaziv alanda lokalize makrofajlarda MMP-9 immünreaktivitesi, MMP-9 mRNA saptanmış, 15 karaciğer metastazının sadece 3 tanesinde periferde dens desmoplastik stromada makrofajlarda ya da lenfositlerde MMP-9 mRNA ve immünreaktivitesi saptanırken, karaciğer metastazlarının hepsinde malign glandüler yapıların lümeninde ve santral nekrotik dokuda MMP-9 mRNA ve immünreaktivitesi görülmüştür. Yedi lenf nodu metastazının hepsinde metastazların çevresindeki stromal dokuda makrofajlarda MMP-9 mRNA ve immünreaktivitesi görülmüştür. Sonuçta, primer tümör ve lokal lenf nodunda tümör kenarında makrofajlarda MMP-9 mRNA ve imünreaktivitesi saptanırken karaciğer metastazlarında saptanamamıştır. Çalışmanın sonucunda

metastatik sürecin farklı basamaklarında invazyona neden olan farklı proteolitik mekanizmaların lokal mikroçevreye bağlı olarak farklılıklar gösterebileceği öne sürülmüştür.

Çalışmamızda MMP-9 ekspresyonunu düşük dereceli tümörlerde daha yüksek bulduk, MMP-9 ekspresyonu yüksek olan tümörlerde lenfatik vasküler invazyon daha az olarak görüldü. Literatürde MMP-9 ile yapılan çalışmalar idrar ve kan örneklerindedir. Doku çalışmaları çok azdır. Bu nedenle sağlıklı bir değerlendirmenin yapılarak, doğru sonuçlara varılabilmesi için daha çok sayıda immünohistokimyasal çalışmaya gereksinim vardır. Sonuçlardaki çelişkiler belki de kullanılan antikora bağlı olabilir.

Laminin-5, matriks metalloproteinaz 9, E-kaderin, β katenin, VEGF'ün mesane tümörlerinin progresyonu ile ilişkisinin ortaya konması erken tanı açısından önemlidir. Ayrıca elde edilen veriler belkide bu tümörlerde invazyonun öngörülebilmesi ve dolayısıyla tedavi seçeneklerinin daha sağlıklı belirlenerek hasta yaşam süresinin uzatılabilmesini sağlayabilecektir. Literatürde mesane ürotelyal karsinomlarında invazyona progresyonu irdeleyen makaleler olmasına karşın Laminin-5, matriks metalloproteinaz-9, E-kaderin, β katenin, VEGF'ün etkisini bir arada değerlendiren ve ilişkilendiren makale yoktur. Çalışmamızda invazyon gösteren tümörlerde invaziv olmayanlara göre E-kaderin ve beta katenin ekspresyonunun azaldığı, invazyon derinliği arttıkça E-kaderin ve beta katenin ekspresyonunun kaybı olduğu görüldü, lenfatik vasküler invazyon yapan tümörlerde yapmayanlara göre laminin 5 gama 2 zincir ekspresyonunu yüksek bulduk ancak invazyon, invazyon derinliği açısından değerlendirdiğimizde laminin 5 gama 2 zinciri ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı, invazyon yapan tümörlerde invaziv olmayanlara göre VEGF ekspresyonu daha yüksekti, MMP-9 ekspresyonu ile invazyon ve invazyon derinliği arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. E-kaderin, beta katenin, ekspresyon kaybı olan, VEGF ekspresyonu yüksek olan tümörlerde invazyona progresyonun daha çok olabileceğini düşündük. Laminin 5 gama 2 zinciri ekspresyonu invaziv olan tümörlerde artmış olmasına karşın invazyon

göstermeyen tümörlerle ilişki anlamlı bulunmadı ancak artış lenfatik vasküler invazyon ile ilişkili bulundu. Laminin 5 gama 2 zinciri ve MMP-9' un invazyon ile ilişkisini ortaya koymada daha çok sayıda ve daha fazla olgunun ele alındığı çalışmalara gereksinim olduğu sonucuna varıldı.

VI. SONUÇLAR

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar maddeler halinde aşağıda özetlenmiştir.

1- Tümör derecesi daha yüksek olan tümörlerde invazyonun anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p<0,001$).

2- İnvazyon yapan tümörlerde lenfatik vasküler invazyon yapma oranının yüksek olduğu görüldü. İnvazyon ile lenfatik-vasküler invazyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

3- Derece arttıkça lenfatik vasküler invazyonun arttığı görüldü. Derece ile lenfatik vasküler invazyon arasında ilişki her üç dereceleme sisteminde de istatistiksel olarak anlamlı bulundu (WHO 73 $p<0,005$, WHO/ISUP 98 $p<0,005$, WHO 99 $p<0,005$).

4- İnvazyon yapmayan tümörlerde beta katenin boyanma skoru daha yüksekti, invazyon yapan tümörlerde beta katenin kaybı daha fazla görüldü. Beta katenin kaybı ve invazyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

5- İnvazyon derinliği arttıkça beta katenin boyanma skorunun azaldığı görüldü. İnvaziv davranış gösteren tümörlerde beta katenin ekspresyon kaybı mevcuttu. İnvazyon derinliği ile beta katenin arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

6 - Yüksek derece tümörlerde beta katenin kaybı görüldü. Tümör derecesi ile beta katenin boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (WHO 73 $p<0,05$, WHO/ISUP 98 $p<0,01$, WHO 99 $p<0,05$).

7- Lenfatik vasküler invazyon izlenen tümörlerde beta katenin ekspresyon kaybı mevcuttu. Beta katenin boyanma skoru ve lenfatik vasküler invazyon karşılaştırıldığında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

8- İnvazyon yapmayan tümörlerde E- kaderin boyanma skoru daha yüksekti, invazyon yapan tümörlerde E-kaderin ekspresyon kaybı izlendi. E-kaderin boyanma skoru ve invazyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

9- İnvazyon derinliği arttikça E-kaderin boyanma skorunun azaldığı görüldü. İnvaziv tümörlerde E-kaderin ekspresyon kaybı mevcuttu. İnvazyon derinliği ile E-kaderin arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,005$).

10- Düşük derece tümörler E- kaderin ile daha çok boyanırken, yüksek derece tümörlerde E-kaderin ekspresyon kaybı mevcuttu. Tümör derecesi ile E-kaderin boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (WHO 73 $p<0,005$, WHO/ISUP 98 $p<0,005$, WHO 99 $p<0,01$).

11- E-kaderin ekspresyon kaybı olan tümörlerin daha çok lenfatik vasküler invazyon yaptığı görüldü. E-kaderin boyanma skoru ve lenfatik vasküler invazyon karşılaştırıldığında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

12- İnvazyon, invazyon derinliği ve tümör derecesi ile laminin boyanması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

13- Laminin boyanma skoru yüksek olan tümörlerin daha fazla lenfatik vasküler invazyon yaptığı görüldü. Laminin boyanma skoru ve lenfatik vasküler invazyon karşılaştırıldığında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Laminin skor 1 ve 2 ye göre sırası ile $p<0,005$, $p<0,05$)

14- İnvazyon yapan tümörlerde VEGF boyanma skoru daha yüksek olarak bulundu VEGF ve invazyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

15- Yüksek derece tümörlerde VEGF ekspresyonu daha fazla görüldü. Tümör dereesi ile VEGF boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

16- VEGF boyanma skoru ile invazyon derinliği ve lenfatik vasküler invazyon karşılaştırıldığında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

17- İnvazyon ve invazyon derinliği ile MMP-9 boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

18- Yüksek derece tümörlerde MMP-9 ekspresyon kaybı görüldü. Tümör derecesi ile MMP-9 boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (WHO 73 $p<0,05$, WHO/ISUP 98 $p<0,005$, WHO 99 $p<0,005$).

19- MMP-9 boyanma kaybı olan tümörlerde lenfatik vasküler invazyon daha fazla görüldü. MMP-9 boyanma skoru ve lenfatik vasküler invazyon karşılaştırıldığında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

VII.ÖZET

Amaç: Mesane karsinomları tüm malign tümörler arasında %3-7 oranında görülmektedir ve üriner sistemde en sık izlenen tümörlerdir. Mesane ürotelyal karsinomlarında kas invazyonu yapma olasılığı yüksek tümörlerin önceden saptanması hastaya uygulanacak tedavi yaklaşımında, takip sürelerinin belirlenmesinde ve hasta yaşam sürelerinin tahmininde büyük önem taşımaktadır. Mesane ürotelyal karsinomlarının tedavi planında grade (tümör derecesi), önemli bir gösterge olmasına rağmen tümör progresyon olasılığı ve prognozu saptamada kesin bir prognostik gösterge bugün için yoktur. Çalışmamızda, mesane tümörlerinde laminin-5, matriks metalloproteinaz 9, E-kaderin, β katenin, VEGF immünreaktivitesinin tümörde invazyona progresyon ile ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2000-2008 yılları arasında ürotelyal karsinom tanısı alan 86 ürotelyal karsinom olgusu ve 15 otopsiye ait normal histomorfolojiye sahip mesane doku örneği kullanıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, nüks varlığı ve nüks sayısı patoloji rapor kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Olgulara ait arşivden çıkarılan HE boyalı preparatlar tekrar incelenerek tümörde invazyon olup olmadığı, varsa invazyon derinliği, lenfatik vasküler invazyon, komşu mukoza değişikliği değerlendirildi. Tüm olgular Dünya Sağlık Örgütü'nün 1973, 1998 ve 1999 yıllarında yaptığı derecelendirme sistemlerine göre tekrar derecelendirildi. Olgulara ait parafin bloklardan yapılan kesitlere immünohistokimyasal olarak beta katenin, E- kaderin, laminin-5, MMP-9, VEGF uygulandı. Boyanma bulguları yaygınlık ve yoğunluğa göre skorlanarak değerlendirildi.

Bulgular: Tümör derecesi arttıkça invazyon ve lenfatik vasküler invazyonun arttığı ve invaziv tümörlerde lenfatik vasküler invazyon olasılığının daha fazla olduğu görüldü.

İnvazyon gösteren tümörlerde beta katenin ekspresyon kaybı ve invazyon derinliği arttıkça ekspresyon kaybının arttığı görüldü. Yüksek dereceli ve lenfatik vasküler invazyon gösteren tümörlerde beta katenin ekspresyon kaybı mevcuttu.

İnvazyon gösteren tümörlerde beta katenin ile benzer şekilde E-kaderin ekspresyon kaybı ve invazyon derinliği arttıkça ekspresyon kaybının arttığı görüldü. Yüksek dereceli ve lenfatik vasküler invazyon gösteren tümörlerde E-kaderin ekspresyon kaybı mevcuttu.

İnvazyon, invazyon derinliği ve tümör derecesi ile laminin boyanması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Laminin boyanma skoru yüksek olan tümörlerin daha fazla lenfatik vasküler invazyon yaptığı görüldü.

İnvazyon gösteren ve yüksek dereceli tümörlerde VEGF ekspresyonun arttığı görüldü. VEGF boyanma skoru ile invazyon derinliği ve lenfatik vasküler invazyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

İnvazyon ve invazyon derinliği ile MMP-9 boyanma skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, ancak yüksek dereceli ve lenfatik vasküler invazyon gösteren tümörlerde MMP-9 ekspresyon kaybı görüldü.

Sonuç: E-kaderin, beta katenin ekspresyon kaybı olan, VEGF ekspresyonu yüksek olan tümörlerde invazyona progresyon olasılığının daha fazla olabileceğini düşündük. Laminin 5 gama 2 zinciri ekspresyonu invaziv olan tümörlerde artmış olmasına karşın invazyon göstermeyen tümörlerle arasındaki ilişki anlamlı bulunmadı ancak artış lenfatik vasküler invazyon ile ilişkili bulundu. Laminin 5 gama 2 zinciri ve MMP-9' un invazyon ile ilişkisini ortaya koymada daha çok sayıda ve daha fazla olgunun ele alındığı çalışmalara gereksinim olduğu sonucuna varıldı.

VIII. SUMMARY

Purpose: Bladder carcinomas are seen at 3-7 % of all malign tumors and constitute the most frequently observed tumors in urinary system. It is critical to diagnose early those urinary bladder carcinomas that have got a high risk of muscle invasion in determining treatment methods, and life expectancy. Although degree of tumors is an important indicator for the treatment , there is no certain prognostic indicator to determine the probability of tumor progression and prognosis. Given these facts, the present study aims to display the relationship between the immunoreactivity of Laminin-5, matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), E-cadherin, β catenin, and VEGF at bladder tumors and invasion progression.

Material and Method: Our study has used samples of bladder tissue derived from 86 cases diagnosed as urinary carcinoma and samples of bladder tissue with normal histomorphology derived from 15 autopsies made at the Hospital of Medicine Faculty, Afyon Kocatepe University, Turkey, for the period of 2000 – 2008. The following variables are determined through the retrospective examination of pathology reports: age and gender of the patients, availability and number of relapse. By re-examination of the related preparations taken from the archive, stained with hematoxylin - eosin, the following points are evaluated: presence of invasion at the tumor, if so, depth of invasion, lenfovacular invasion, and mucosal change. All samples are re-graded in accordance with the grading systems used by the World Health Organization in 1973, 1998 and 1999. Laminin-5, matrix metalloproteinase 9, E-cadherin, β catenin, and VEGF are stained as immunocytochemical to the sections. The findings as a result of the immunohistochemical stain are evaluated on the basis of scores given according to prevalence and intensity.

Results: It is seen that invasion, lenfovacular invasion, and the probability of lenfovacular invasion at invasive tumors increase as the grading of tumor. Loss of β catenin expression is seen at invasive tumors, whose amount increases in parallel to invasion depth. Loss of β catenin expression also exists at lenfovacular invasive tumors with high grade. Similarly, loss of E-cadherin expression is seen at invasive tumors, whose amount increases in parallel to invasion depth. Loss of

E-cadherin expression also exists at lenfovacular invasive tumors with high grade.

On the other hand, there is no statistically significant relationship between the laminin staining and invasion, depth of invasion, and grade of tumor. However, it is seen that tumors with a high score of laminin staining make more lenfovacular invasion.

As regards VEGF expression, it increases at invasive tumors with high grade, but there is no statistically significant relationship between the score of VEGF staining and depth of invasion as well as presence of lenfovacular invasion.

Similarly, there is no statistically significant relationship between the score of MMP-9 staining and invasion as well as depth of invasion. However, loss of MMP-9 expression is found at lenfovacular invasive tumors with high grade.

Conclusion: In the light of above given findings, it may be possible to think a higher probability of invasion progression at tumors with loss of E-cadherin expression and of β catenin expression but with high VEGF expression. Although an increase is found in Laminin 5 gamma 2 chain expression at invasive tumors, this is not statistically significant at noninvasive tumors. However, the increase is found to be in relation with lenfovacular invasion. The study comes to the conclusion that we need further studies with more samples to display the relationship between invasion on the one hand and Laminin 5 gamma 2 chain and MMP-9 on the other.

KAYNAKLAR

1. Reuter VE. The urotelial tract: Renal pelvis , Ureter,Urinary Bladder, and urethra In:Mills S, Carter D, Reuter V, Greenson J, Stoler M, Oberman H. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Philadelphia, Lippincott Williams& Wilkins; 2004;44:2035-2081.
2. Kirkali Z, Cihan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L at al. Bladder cancer:epidomiology, staging and grading and diagnosis. Urology 2005;66:4-34.
3. Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality.Urol Oncol 2004;22:86-92.
4. Reuter VE., Urinary Bladder,Ureter,and Renal Pelvis In: Stacey E.M., ed. Histology for Pathologists. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2007;909-921.
5. Arıncı K, Elhan A: Anatomi, 1.cilt, 2. Baskı Ankara: Güneş kitabevi 1997;401-406.
6. Ebstain JE, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK, The World Healt Organization / International Society of urological pathology consensus clasification urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder conferance commitee. Am J Surg Pathol 1998;22;1435-1448.
7. Johansson SL, Cohen SM, Epidemiology and Etiology of Bladder Cancer. Semin Surg Oncol. 1997;13:291-298.
8. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2007: CA Cancer J Clin 2007;57:43-66.
9. Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. Eur J Cancer Prev. 2001;10:7-14.
10. Rosai J. Urinary Tract. In: Rosai J, ed. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. New York: Mosby Edinburg, 2004:1317-1359.

11. Pashos LC, Botteman MF, Laskin LB, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract.* 2002;10:311-22.
12. Castela JE, Yuan JM, Skipper PL, Tannenbaum SR, Gago-Dominguez M, Crowder JS, Ross RK, Yu MC. Gender -and smoking-related bladder cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:538-45.
13. Talaksa G, Al-Zoughool M. Aromatic amines and biomarkers of human exposure. *J of Environmental science and health* 2003;21:133-164.
14. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005:1023-1058.
15. Habel LA, Bull SA, Freedman GD. Barbiturates, smoking and bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7:1049-50.
16. Droller MJ. Bladder cancer: State-of-the-art care. *CA Cancer J Clin* 1998;48: 269-284.
17. Luis NM, Knowles EL, Real FX. Molecular biology of bladder cancer. *Clin Transl Oncol* 2007;9:5-12.
18. Eble NJ, Sauter G, Epstein JI, Sesterhann IA. Pathology and genetics; Tumor of the urinary systems and male genital organs .WHO classification of tumors .IARC pres Lyon 2004:89-154.
19. Montironi R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Bostwick DG. Classification and grading of the non-invasive urothelial neoplasms: Recent advances and controversies. *J Clin Pathol* 2003; 56:91-95.
20. Lopez- Beltran A, Cheng L, Andersson L, Brausi M, de Matteis A, Montironi R, Sesterhenn I, van der Kwast KT, Mazorolles C. Preneoplastic nonpapillary lesions and conditions of the urinary bladder: An update based on the Ancona International Consiltation. *Virchows Arch* 2002; 440:3-11.
21. Hartmann A, Moser K, Krigmair M, Hofstetter A, Hofstaedter F, Knuechel R. Frequent genetic alterations in simple urothelial hyperplasias

of the bladder in patients with papillary urothelial carcinoma. *Am j Pathol* 1999;154:721-727.

22. Bush C, Ferran A: The WHO/ISUP 1998 and 1999 systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation to one another and previous systems. *Virchows Arch* 2002; 441:105-108.
23. Reuter V.E., Epstein J.I., Amin MB, Mostofi FK. "WHO/ISUP Consensus classifications of urothelial (Transitional cell) neoplasms" continued discussion. *Hum Pathol* 1999 Jul; 30: 879-880.
24. Amin MB, Srigley JR, Gridnon DJ, Reuter VE, Humphrey PA, Cohen MB et al. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127: 1263-1279.
25. Otto T, Bex A, Schmidt U, Raz A, Rubben H. Improved prognosis assessment for patients with bladder carcinoma. *Am J Pathol* 1997, 150:1919-1923.
26. Mialhe A, Levacher G, Champelovier P, Martel V, Serres M, Knudsen K, Seigneurin C. Expression of E-, P-, N-cadherins and catenins human bladder carcinoma cell lines. *The Journal of Urology* 2000; 164:826-835.
27. Girolodi LA, Bringuer PP, Shimazui T, Jansen K, Schalken J. Changes in cadherin-catenin complexes in the progression of human bladder carcinoma. *Int J Cancer* 1999;82:70-76.
28. Harington KJ, Syrigos KN. The Role of E-Cadherin-Catenin Complex: More Than an Intercellular Glue?. *Annals of Surgical Oncology* 2000;7:783-788.
29. Bryan RT, Hussain SA, James ND, Jankowski JA, Wallace A. Molecular pathways in bladder cancer: Part 2. *BJU International* 2005;95:491-496.
30. Hindermann W, Berndt A, Haas KM, Wunderlich H, Katenkamp D, Kosmehl H. Immunohistochemical demonstration of the γ 2 chain of laminin-5 in urinary bladder urothelial carcinoma. *Cancer Det and Prevention* 2003;27:109-115.

31. Durkan GC, Nutt JE, Marsh C, Rajjayabun PH, Robinson MC, Neal DE, Lunec J, Mellon JK. Alteration in Urinary Matrix Metalloproteinase-9 to Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Ratio Predicts Recurrence in Nonmuscle-invasive Bladder Cancer. *Clin Cancer Research* 2003;9:2576-2582.
32. Li NC, Kanda K, Fukumori T, Inoue Y, Nishitani M, Kanayama H, Kagawa S. Expression of vascular endothelial growth factor in bladder cancer. *Urol Oncol* 2000;6:10-15.
33. Tetsuya I, Kiyoshi K, Yoshio E, Tadao U, Takuma S, Mikio N. Dominant role of E-cadherin in the progression of bladder cancer. *The Journal of Urol* 1999;161:692-698.
34. Ersöz C, Ayhan A. Neoplazi. Kuzey GM, Temel Patoloji, Ankara, Güneş kitabevi, 2007;141-161.
35. Szekely E, Török V, Szekely T, Riesz P, Romics I. E-cadherin expression in transitional cell carcinomas. *Pathol Oncol Research* 2006;12:73-77.
36. Muro XG, Torregrosa A, Muñoz J, Castellsagué, Condom E, Vigués F, Arance A, Fabra A, Germá JR. Prognostic value of the expression of E-cadherin and β -catenin in bladder cancer. *European Journal of Cancer* 2000;36:357-362.
37. Papadavid E, Katsambas A. The interactions and role of epithelial cadherin and catenins in tumorigenicity. *Int Jour of Dermatology* 2001;40:254-257.
38. Lin Z, Zhang W. Cell adhesion reseptors and cancer. *Chinese Scien Bul* 1999;44:488-496.
39. Bryne RR, Shariat SF, Brown R, Kattan MW, Morton RA, Wheeler TM, Lerner SP. E-cadherin immünostaining of bladder transitional cell carcinoma, carcinoma in situ and lymph node metastases with long-term followup. *Journal of Urology* 2001; 165:1473-1479.
40. Christ KMR, Cain JW, Braasch JW, Dugan JM, Silverman ML, Summerhayes IC. Ekspresion of classic cadherins type I in urothelial

neoplastic progression. *Human Pathology* 2001;32:18-23.

41. Kashibuchi K, Tomita K, Schalken JA, Kume H, Takeuchi T, Kitamura T. The prognostic value of E-cadherin, α , β - and γ - catenin in bladder cancer patients who underwent radical cystectomy. *Int Journal of Urol* 2007;14:789-794.
42. Arisan S, Caskurlu T, Guney S, Sonmez NC, Keles B, Buyuktuncer ED, Ergenekon E. The prognostic importance of e-cadherin and p53 gene expression in transitional bladder carcinoma patients. *Int Urol and Nephrol* 2005;37:485-492.
43. Fauceglia PM, Fischer G, Beck A, Cheney RT, Herrmann FR. Raf1, Aurora-A/STK15 and E-cadherin biomarkers expression in patients with pTa/pT1 urothelial bladder carcinoma; a retrospective TMA study of 246 patients with long-term follow-up. *The Journal of Cancer Surgery* 2006;32:439-444.
44. Sun W, Herrera GA. E-cadherin expression in invasive urothelial carcinoma. *Annals of Diagnostic Pathology. E-cadherin expression in invasive urothelial carcinoma. Ann Diagn Pathol* 2004;8:17-22.
45. Kashibuchi K, Tomita K, Schalken JA, Kume H, Yamaguchi T, Muto S, Horie S, Kitamura T. The prognostic value of e-cadherin, α , β , γ catenin in urothelial cancer of the upper urinary tract. *European Association of Urology* 2006;49:839-845.
46. Fillies T, Buerger H, Gaertner C, August C, Brandt B, Joos U, Werkmeister R. Catenin expression in T1/2 carcinomas of the floor of the mouth. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34:907-911.
47. Sun W, Herrera GA. E-cadherin expression in urothelial carcinoma in situ, superficial papillary transitional cell carcinoma and invasive transitional cell carcinoma. *Human Pathology* 2002; 33:996-1000.
48. Pyke C, Romer J, Kallunki P, Lund LR, Ralfkiaer E, Dano K, Tryggvason K. The γ 2 chain of kalinin/laminin 5 is preferentially expressed in invading malignant cells in human cancers. *American journal of pathology*

1994;145:782-791.

49. Pyke C, Salo S, Ralfkiaer E, Romer J, Dano K, Tryggvason K. Laminin-5 is marker of invading cancer cells in some human carcinomas and is coexpressed with the receptor for urokinase plasminogen activator in budding cancer cells in colon adenocarcinomas. *Cancer Research* 1995;55:4132-4139.
50. Takahashi S, Hasebe T, Oda T, Sasaki S, Kinoshita T, Konishi M, Ochiai T, Ochiai A. Cytoplasmic expression of laminin γ 2 chain correlates with postoperative hepatic metastasis and poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *American Cancer Soc* 2002;94:1894-1901.
51. Shariat SF, Karam JA, Lerner SP. Molecular markers in bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2008;18:1-8.
52. Morgan BE, Salup R, Morgan MB. Differential C-erbB-2 and VEGF expression following BCG immunotherapy in superficial papillary transitional cell carcinoma of bladder. *Urol Oncol* 2002;7:67-72.
53. Bochner BH, Cote RJ, Groshen S, et al. Angiogenesis in bladder cancer: relationship between microvessel density and tumor prognosis. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1603-12.
54. Ogura Y, Sato K, Kato T, Saito K, Enomoto K. Immunohistochemical analysis of expression of angiogenic factors and tumor angiogenesis in superficial bladder cancer. *The Japanese Journ of Urol* 1998;89:529-537.
55. Sato K, Sasaki R, Ogura Y, Shimoda N, Togashi H, Terada K, Sugiyama T, Kakinuma H, Ogawa O, Kato T. Expression of vascular endothelial growth factor gene and its receptor (flt-1) gene in urinary bladder cancer. *Tohoku J. Exp. Med.* 1998;185:173-184.
56. Crew JP, Brien TO, Bradburn M, Fuggle S, Bicknell R, Cranston D, Harris AL. Vascular endothelial growth factor is a predictor of relapse and stage progression in superficial bladder cancer. *Cancer Research* 1997;57:5281-5285.

57. Yang CC, Chu KC, Yeh WM. The expression of vascular endothelial growth factor in transitional cell carcinoma of urinary bladder is correlated with cancer progression. *Uro Oncol* 2004;22:1-6.
58. Zu X, Tang Z, Li Y, Gao N, Ding J, Qi L. Vascular endothelial growth factor-C expression in bladder transitional cell cancer and its relationship to lymph node metastasis. *BJU International* 2006;98:1090-1093.
59. Brown PD. Matrix metalloproteinase inhibitors. *Angiogenesis* 1997;1:142-154.
60. Ozdemir E, Kakehi Y, Okuno H, Yoshida O. Role of matrix metalloproteinase-9 in the basement membrane destruction of superficial urothelial carcinomas. *The Journal of Urology* 1999;161:1359-1363.
61. Illeman M, Bird N, Majeed A, Sehested M, Laerum OD, Lund LR. et al. MMP 9 is differentially expressed in primary human colorectal adenocarcinomas and their metastases. *Mol Cancer Res* 2006;4:293-302.