T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

LAMİNA PROPRİAYA İNVAZİV (pT1) MESANE YERLEŞİMLİ ÜROTELYAL KARSİNOMLARDA TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Nuray DOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

LAMİNA PROPRİAYA İNVAZİV (pT1) MESANE YERLEŞİMLİ ÜROTELYAL KARSİNOMLARDA TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. Nuray DOĞAN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mehmet ZENGİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

İstanbul'da başlayıp Ankara'da son bulan asistanlık hayatımda hocam ve tez danışmanım olan Doç. Dr. Mehmet Zengin'e,

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım eğitim görevlimiz Uzm. Dr. Muzaffer Çaydere'ye,

Bana bilgi birikimlerini aktaran, patolojiyi sevdiren tüm hocalarıma ve uzmanlarımıza,

Birlikte çalıştığım, güzel anılar biriktirdiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Üroloji kliniği hocaları Prof. Dr. Berat Cem Özgür'e ve Prof. Dr. Ömer Gökhan Doluoğlu'na,

En büyük şansım ve destekçilerim olan canım annem, babam, ablam ve dedeme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nuray Doğan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR DİZİNİ iv
TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. MESANENİN EMBRİYOLOJİSİ 2
2.2. MESANENİN ANATOMİSİ 3
2.3. MESANENİN HİSTOLOJİSİ 5
2.4. ÜROTELYAL KARSİNOM 7
2.4.1. Epidemiyoloji 7
2.4.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri 7
2.4.3. Klinik 8
2.4.4. Görüntüleme 9
2.4.5. Makroskopi 9
2.4.6. Patogenez 9
2.4.7. DSÖ 2022'ye Göre Non-İnvaziv Ürotelyal Neoplaziler 12
2.4.7.i. Ürotelyal papillom 13
2.4.7.ii. İnvert ürotelyal papillom 14
2.4.7.iii. Malign potansiyeli düşük papiller ürotelyal neoplazm 15
2.4.7.iv. Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli 17
2.4.7.v. Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli 17
2.4.7.vi. Ürotelyal karsinoma in-situ 19
2.4.8. DSÖ 2022'ye Göre İnvaziv Ürotelyal Karsinom ve Alt Tipleri 21
2.4.8.i. Konvansiyonel ürotelyal karsinom 21
2.4.8.ii. Skuamöz diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom 23
2.4.8.iii. Glandüler diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom 24
2.4.8.iv. Trofoblastik diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom 24

2.4.8.v. Plazmositoid ürotelyal karsinom 24
2.4.8.vi. Nested ürotelyal karsinom 24
2.4.8.vii. Mikropapiller ürotelyal karsinom 25
2.4.8.viii. Mikrokistik ürotelyal karsinom 25
2.4.8.ix. Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom 25
2.4.8.x. Dev hücreli ürotelyal karsinom 26
2.4.8.xi. Lipidden zengin ürotelyal karsinom 26
2.4.8.xii. Sarkomatoid ürotelyal karsinom 26
2.4.8.xiii. Şeffaf hücreli ürotelyal karsinom 27
2.4.8.xiv. Az diferansiye ürotelyal karsinom 27
2.4.8.xv. Geniş nested ürotelyal karsinom 27
2.4.9. Evreleme 28
2.4.10. Prognostik Faktörler 29
2.5. TÜMÖR TOMURCUKLANMASI 30
3. GEREÇ VE YÖNTEM 32
3.1. OLGULARIN SEÇİMİ 32
3.2. HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ 32
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME 33
4. BULGULAR 34
4.1. DEMOGRAFİK ANALİZ 34
4.2. STUDENT T TESTİ VE MANN WHİTNEY U TESTİ KULLANILARAK TT İLE YAŞ VE BOYUT ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ANALİZİ 37
4.3. FİSHER' EXCAT TEST VE PEARSON Kİ-KARE TESTİ KULLANILARAK TT İLE CİNSİYET, FOKALİTE, TÜMÖR DERECESİ, KARSİNOMA İN-SİTU, LENFOVASKÜLER İNVAZYON VE T2'YE İLERLEME ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ANALİZİ 38
5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇLAR 55
7. KAYNAKLAR 56
8. ÖZGEÇMİŞ 69
9. EKLER 71
EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU 71
EK-2: ETİK KURUL ONAY FORMU 74

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC : American Journal of Cancer Committee
BBA : Büyük Büyütme Alanı
BCG : Bacille Calmette Guerin
CAP : College of American Pathologists
DNA : Deoksiribonükleik asit
DNPÜK : Düşük dereceli non-invaziv papiller ürotelyal karsinom
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
H&E : Hematoksilen Eozin
HPV : Human Papilloma Virüs
ICCR : International Collaboration on Cancer Reporting
ITBCC : Uluslararası Tümör Tomurcuklanma Konsensüs Konferansı
İTT : İntratümöral tomurcuklanma
İÜP : İnvert ürotelyal papillom
KHNK : Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
KİOÜK : Kas invaziv olmayan ürotelyal karsinom
KİS : Karsinoma in-situ
LBÜK : Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom
LVİ : Lenfovasküler invazyon
MPDPÜN : Malign Potansiyeli Düşük Papiller Ürotelyal Neoplazm
PTT : Peritümöral tomurcuklanma
SHK : Skuamöz Hücreli Karsinom
SPSS : Statistical Package for the Social Sciences
TCGA : The Cancer Genome Atlas
TT : Tümör tomurcuklanması
TUR : Transüretral Rezeksiyon
ÜK : Ürotelyal Karsinom
ÜP : Ürotelyal papillom
YNPÜK : Yüksek dereceli non-invaziv papiller ürotelyal karsinom

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DSÖ 2022'ye göre üriner trakt tümörleri. 13
Tablo 2. Ürotelyal Karsinom, diferansiasyonları ve subtipleri. 22
Tablo 3. TNM sınıflaması AJCC 8. Edisyon. 28
Tablo 4. Mesane kanseri evrelemesi. 29
Tablo 5. Farklı mikroskop türlerine göre tümör tomurcuklanması normalizasyon faktörü. 33
Tablo 6. Değişkenlere göre dağılım frekansları. 35
Tablo 7. Yaş, tümör tomurcuklanması ve boyut tanımlayıcı istatistikleri (n=117) 36
Tablo 8. Tümör tomurcuklanmasının düşük ve yüksek olmasına göre yaş ve boyut karşılaştırması. 37
Tablo 9. Cinsiyet, tümör fokalitesi, tümör derecesi, KİS, LVİ ve T2'ye ilerleme durumuna göre TT düşük ve yüksek olan grubun karşılaştırılması. 41
Tablo 10. Tümörde görülen ek özellikler ile TT gruplarının karşılaştırılması. 41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Mesane embriyolojisi. 2
Şekil 2. Kadında mesane ve komşulukları. 4
Şekil 3. Erkekte mesane ve komşulukları 4
Şekil 4. Normal Ürotelyum. 6
Şekil 5. Malign Potansiyeli Düşük Papiller Ürotelyal Neoplazm. 16
Şekil 6. Vakaların cinsiyetinin dağılımı. 34
Şekil 7. Vakaların fokalite ve tümör derecesi dağılımı 35
Şekil 8. Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom (H&E, x40) 36
Şekil 9. Cinsiyet ve tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki grafiği. 38
Şekil 10. Tümör fokalitesi ve tümör tomurcuklanması ilişkisi 39
Şekil 11. Tümör derecesi ve tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki grafiği. 39
Şekil 12. Karsinoma in-situ ve tümör tomurcuklanması ilişkisi. 40
Şekil 13. Lenfovasküler invazyon ve tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki grafiği. 40
Şekil 14. Nested subtip ürotelyal karsinom (H&E, x100) 42
Şekil 15. Skuamöz diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom (H&E, x200) 42
Şekil 16. Ürotelyal karsinomda glandüler diferansiasyon alanı (H&E, x100) 43
Şekil 17. Glandüler diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom (H&E, x100) 43
Şekil 18. Olgularda görülen ek özelliklerin dağılımı. 44
Şekil 19. Fibrin trombüsü ile birlikte tümörün lenfovasküler invazyonu (H&E, x200) 44
Şekil 20. Mikropapiller subtip ürotelyal karsinom (H&E, x200) 45
Şekil 21. Ürotelyal karsinomun sarkomatoid subtipi (H&E, x400) 45
Şekil 22. Sarkomatoid subtip ürotelyal karsinomda kondroid alanlar (H&E, x100) 46
Şekil 23. Yüksek tümör tomurcuklanmasına sahip ürotelyal karsinom (H&E, x200) 46
Şekil 24. Yüksek tümör tomurcuklanmasına sahip ürotelyal karsinom (H&E, x200) 47
Şekil 25. Düşük tümör tomurcuklanmasına sahip ürotelyal karsinom (H&E, x200) 47
Şekil 26. CK7 immünhistokimyası ile yüksek tümör tomurcuklanmasına sahip invaziv ürotelyal karsinomda invaziv odaklar (x100) 48

ÖZET

LAMİNA PROPRİA'YA İNVAZİV (pT1) MESANE YERLEŞİMLİ ÜROTELYAL KARSİNOMLARDA TÜMÖR TOMURCUKLANMASININ PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Amaç: Mesane kanseri dünya genelinde görülen en sık 9. kanserdir. Mesane kanserinin en sık görülen türü, yüksek gelirli ülkelerdeki tüm mesane kanserlerinin %90'ından fazlasını oluşturan ürotelyal karsinomdur. Dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde 13. sıradadır. Tanı anında ürotelyal karsinomların büyük çoğunluğu kasa invaziv değildir. Kasa invaziv tümörler için radikal sistektomi uygulanırken, kasa invaziv olmayan tümörler için aktif izlem ve BCG tedavisi uygulanmaktadır. Kasa invaziv olmayan tümörlerde progresyonu ve agresif klinik seyri belirlemek için histopatolojik, moleküler ve immünhistokimyasal belirteçler çalışılmaktadır. Tümör tomurcuklanması, tümörün invaziv yüzünde beş hücreden az veya tek tek dağılan tümör hücre gruplarının bulunması olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda tümör tomurcuklanmasının özellikle kolorektal kanserde bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Mesane yerleşimli pT1 ürotelyal karsinom tanısı almış olgular ile yaptığımız çalışmada tümör tomurcuklanmasının histopatolojik olarak değerlendirilmesi, prognostik ve prediktif parametrelerle ilişkisinin saptanması ve literatürdeki verilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2013 ve Ocak 2024 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Bölümü'nde incelenmiş olan, mesane TUR materyallerinden lamina propriaya invaziv (pT1) ürotelyal karsinom tanısı almış olan 117 vaka çalışmaya dahil edildi. Olgular H&E boyalı kesitlerde ve x20'lik büyütme alanında değerlendirildi. Tümör tomurcuklanması için en yoğun olan alanlar seçildi. Mikroskopun büyütme alanına uygun tümör tomurcuklanması normalizasyon faktörü olan 1.210'a bölündü. ≤ 9 olan vakalar tümör tomurcuklanması düşük, ≥10 olan olgular tümör tomurcuklanması yüksek olarak kabul edildi. Tümör tomurcuklanması histopatolojik olarak değerlendirildi ve diğer prognostik ve prediktif faktörlerle ilişkisi saptandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 117 olgunun %77,7'sinde tümör tomurcuklanması düşük, %22,3'ünde tümör tomurcuklanması yüksek olarak saptandı. 117 hastanın %87,2'si erkek %12,8'i kadındı. Olguların yaş dağılımı 35-91 arası olup ortalama yaş 67 idi. Hastaların %36,8'inde tümör unifokal, %63,2'sinde multifokaldi. Hastaların %38,5'inde tümör düşük, %61,5'inde tümör yüksek dereceliydi. Düşük dereceli tümörü olan olgularda tümör tomurcuklanması saptanmadı. Tomurcuklanma düşük (9≤) ve yüksek (10≥) olmasına göre yaş değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=0.052). Tümör tomurcuklanmasının düşük ve yüksek olmasına göre boyut değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0.001). Tümör tomurcuklanması düşük olan grup ile yüksek olan grup, karsinoma in-situ, lenfovasküler invazyon ve tümörün kasa invazyon yapması bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla p=0,003, p=0,034, p=0,042). Tümör tomurcuklanması düşük ve yüksek grup fokalite ve tümör derecesi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla p=0,01, p<0,001). Diferansiasyon ve subtipler az sayıda vakada izlenmiş olup tümör tomurcuklanması ile arasındaki ilişki açısından sağlıklı değerlendirme yapılamamıştır.

Sonuç: Bulgularımız tümör tomurcuklanmasının, mesane yerleşimli pT1 ürotelyal karsinom olgularında agresif klinik seyri ve progresyonu öngörmek için kullanışlı bir histopatolojik belirteç olabileceği yönündedir. Bu belirteç kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinde daha kötü seyirli hastaların seçiminde yararlı bir parametre olabilir.

Anahtar Kelimeler: Ürotelyal karsinom, tümör tomurcuklanması, evre, prognostik faktörler

ABSTRACT

THE ASSOCIATION OF TUMOR BUDDING WITH PROGNOSTIC PARAMETERS IN LAMINA PROPRIA-INVASIVE (pT1) UROTHELIAL CARCINOMAS OF THE BLADDER

Aim: Bladder cancer is the 9th most common cancer worldwide. The most prevalent type of bladder cancer is urothelial carcinoma, which accounts for more than 90% of all bladder cancers in high-income countries. Globally, it ranks 13th among cancer-related deaths. At the time of diagnosis, the vast majority of urothelial carcinomas are non–muscle-invasive. While radical cystectomy is the standard treatment for muscle-invasive tumors, active surveillance and BCG therapy are commonly employed for non–muscle-invasive tumors. In cases of non–muscle-invasive tumors, histopathological, molecular, and immunohistochemical markers are being studied to predict progression and aggressive clinical behavior. Tumor budding is defined as the presence of isolated single tumor cells or small clusters of fewer than five cells at the invasive front of the tumor. In recent years, tumor budding has been reported as an independent prognostic factor, particularly in colorectal cancer. In our study involving 117 cases diagnosed with pT1 urothelial carcinoma of the bladder, we aimed to evaluate tumor budding histopathologically, determine its association with prognostic and predictive parameters, and compare our findings with the existing literature.

Materials and Methods: Between January 2013 and January 2024, a total of 117 cases diagnosed with lamina propria-invasive (pT1) urothelial carcinoma in transurethral resection specimens of the bladder were included in this study. These cases were reviewed at the Department of Medical Pathology, Ministry of Health Ankara Health Sciences University Training and Research Center. Hematoxylin and eosin-stained sections were evaluated under ×20 magnification. Areas with the highest density of tumor budding were selected. The number of tumor buds per field was normalized by dividing by 1.210, the normalization factor corresponding to the microscopic field area. Cases with ≤9 tumor buds were classified as low tumor budding, and those with ≥ 10 buds were classified as high tumor budding. Tumor

budding was assessed histopathologically, and its association with other prognostic and predictive factors was investigated.

Results: Tumor budding was identified as low in 77.7% and high in 22.3% of the 117 cases included in the study. Of the 117 patients, 87.2% were male and 12.8% were female. The age distribution of the cases ranged from 35 to 91 years, with a mean age of 67 years. In 36.8% of the patients, the tumor was unifocal, whereas it was multifocal in 63.2%. Low-grade tumors were observed in 38.5% of the patients, while 61.5% had high-grade tumors. No tumor budding was observed in cases with low-grade tumors. When age values were compared between the low budding group (≤9 buds) and the high budding group (≥10 buds), no statistically significant difference was found ($p = 0.052$). However, when tumor size was compared between the low and high budding groups a statistically significant difference was observed ($p = 0.001$). When the low and high tumor budding groups were compared in terms of the presence of carcinoma in situ, lymphovascular invasion, and muscularis propria invasion, statistically significant differences were found ($p = 0.003$, $p = 0.034$, and $p = 0.042$, respectively). Additionally, when tumor budding status (low vs. high) was compared in terms of tumor focality and tumor grade, statistically significant differences were noted ($p = 0.01$ and $p < 0.001$, respectively).

Due to the limited number of cases, differentiation patterns and histological subtypes could not be adequately assessed in relation to tumor budding.

Conclusion: Our findings suggest that tumor budding may serve as a useful histopathological marker for predicting aggressive clinical behavior and disease progression in patients with stage pT1 urothelial carcinoma of the bladder. However, due to the limited number of cases in our cohort, further studies with larger series are warranted.

Key Words: Urothelial carcinoma, tumor budding, stage, prognostic factors

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2022 yılındaki verilerine göre mesane kanseri dünya genelinde görülen en sık 9. kanserdir (13). Mesane kanserinin en sık görülen türü, yüksek gelirli ülkelerdeki tüm mesane kanserlerinin %90'ından fazlasını oluşturan ürotelyal karsinomdur; saf skuamöz hücreli karsinom (SHK) veya saf adenokarsinomdan çok daha yaygındır (1). Dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde 13. sıradadır (13). Vakaların %75'i tanı anında kasa invaziv değildir (138). pT1 ürotelyal karsinomlu hastaların yönetimindeki en önemli faktör progresyon ve hastalığa bağlı ölüm riski yüksek olan hastaları belirlemektir. Kasa invaziv olmayan ürotelyal karsinomlarda prognozu belirleyen çok sayıda paramtetre tanımlanmıştır: yaş, cinsiyet, tümör boyutu, tümör fokalitesi, eşlik eden lenfovasküler invazyon (LVİ), karsinoma in-situ (KİS), prostatik üretrada karsinoma in-situ varlığı (136).

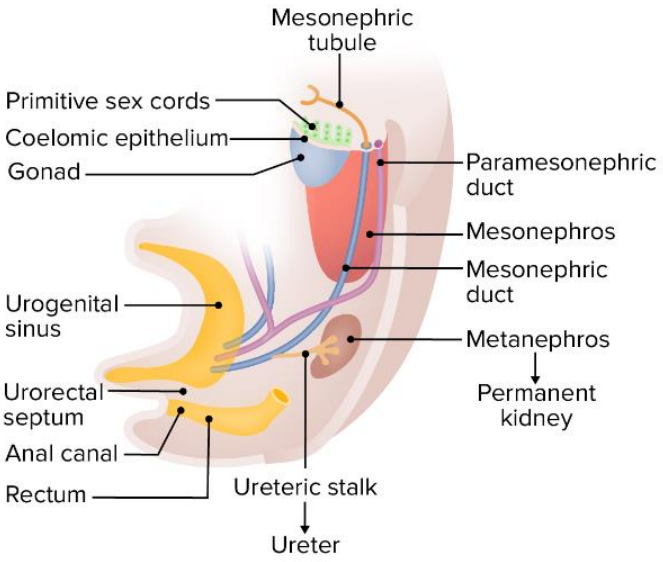
Tümör tomurcuklanması (TT) özellikle kolorektal kanserde çalışılmış ve önemli bir prognostik parametre olarak kabul edilmiştir. Tümör tomurcuklanması yüksek olan kolorektal kanser olgularında lokal ve uzak metastaz riski yüksek bulunmuş ve 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları daha düşük bulunmuştur. TT, tümörün invazyon yaptığı alanda izole tümör hücreleri veya 4 ila daha az hücreden oluşan küçük gruplar olarak tanımlanmıştır (6). Biyolojik olarak tümör tomurcuklanması epitelyal mezenkimal geçişle yakından ilişkilidir. Tümör tomurcuklanması tümör hücrelerinin artmış disosiasyon, göç etme ve infiltrasyon kapasitesi ile ilişkilidir (140).

Bu çalışmada bölümümüzde tanı almış mesane yerleşimli ürotelyal karsinom olguları gözden geçirilerek histopatolojik olarak tümör tomurcuklanması ve tümör tomurcuklanmasının prognostik ve prediktif parametrelerle ilişkisi araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MESANENİN EMBRİYOLOJİSİ

Kloaka, ürorektal septum tarafından dorsalde rektum ve ventral ürogenital sinüs olarak ikiye ayrılır. Ürogenital sinüs, mesanenin büyük kısmını oluşturacak olan yapıdır ve bu süreçte kloakal membranın kaudal göçü, abdominal duvarın infraumbilikal kısmını kapatarak yardımcı olur. Mezonefrik kanalların kaudal kısımları genişler ve nihayetinde ürogenital sinüsle dorsalde orta hatta birleşir, böylece mesane trigonu oluşumuna katkı sağlar. Bu kanallar başlangıçta trigonu oluşturan mukozanın oluşumuna katkıda bulunsa da, bu kısım daha sonra tamamen ürogenital sinüsün endodermal epitelini tarafından yer değiştirilir. Mezonefrik kanalların kademeli olarak emilmesi, üreterlerin idrar kesesine trigonda ayrı bir şekilde açılmasına yol açar. Embriyonik gelişim sırasında, allantois tamamen gerileyerek kalın bir tüp olan urakusu oluşturur. Urakus, göbek deliğinden mesanenin apeksine (kubbesine) kadar uzanır (4). Gebeliğin altıncı ayında, urakus, göbek deliği ile mesanenin kubbesi arasında çapı 1 mm'den fazla olmayan, kordon şeklinde bir yapıya dönüşür (3). Mesane epitel tabakası, allantois ile devamlılık gösteren ürogenital sinüsün kranial kısmından endodermal kökenlidir. Lamina propria, muskularis propria ve adventisya, komşu splanknik mezoderminden gelişir (4).



Şekil 1. Mesane embriyolojisi.

(-lecturio.com adresinden.)

2.2. MESANENİN ANATOMİSİ

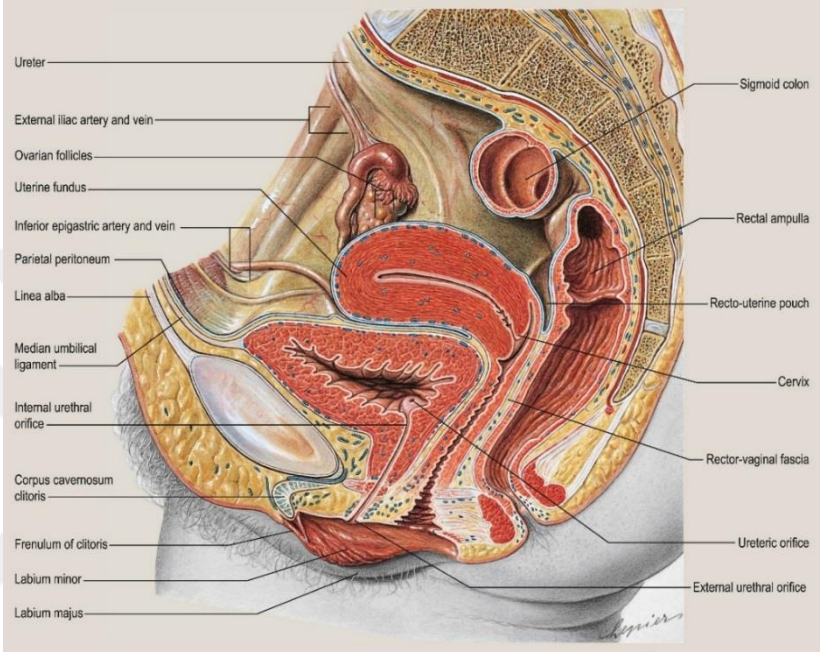
Erişkinde boş mesane ters çevrilmiş dört kenarlı piramit şeklindedir ve vezikal fasya ile kaplıdır (8). Mesane, pelvik bölgedeki fibroadipöz dokularda nispeten serbest bir şekilde yer alır, mesane boynu bölgesinde, kadınlarda pubovezikal bağlar ve erkeklerde puboprostatik bağlar tarafından sıkıca sabitlenir. Mesanenin geri kalan kısmının nispeten serbestliği, idrarla dolmasıyla yukarıya doğru genişlemesine olanak tanır (4). Üst yüzey yukarı bakar ve pelvik periton ile örtülüdür. Posterior yüzey mesane bazisi olarak bilinir. Rektumdan kadında serviks uteri ve proksimal vajina, erkekte seminal veziküller vaz deferenslerin ampullası ile ayrılır. Mesanenin en üst-ön noktası apeks veya kubbe olarak bilinir (5).

Trigon, mesanenin tabanında yer alan ve posterior mesane boynuna kadar uzanan kompleks bir anatomik yapıdır. Trigonun proksimal ve lateral kısımlarında, üreterler mesaneye (üreteral orifisler) eğik bir şekilde girer. Bu bölgede mukozanın altındaki kas, intramural üreterin longitudinal tabakasının düz kasları ile detrusör kasının bir kombinasyonudur. Mesanenin en distal kısmı mesane boynu olarak adlandırılır ve posterior ile inferolateral duvarların birleşip üretraya açıldığı alanla belirlenir. Erkeklerde, mesane boynu prostatla birleşir ve bu bölgede zaman zaman birkaç prostat glandı gözlemlenebilir (4).

Mesanenin ana arteriyel kan akışı, internal iliakların dalları olan inferior vezikal arterlerden gelir (9,10). Umbilikal arterler, dalları olan superior vezikal arterler aracılığıyla mesaneye kan sağlar; ayrıca obturator arterler, inferior gluteal arterler ve kadınlarda uterin ve vajinal arterler de mesaneyi besler. İdrar kesesinin venleri, internal iliak venlere drene olur ve vezikal venöz pleksusu oluşturur. Lenfatik drenaj, eksternal ve internal iliak lenf nodları aracılığıyla gerçekleşir, ancak mesane boynu bölgesinin bazı kısımlarının drenajı, sakral veya common iliak nodlar üzerinden olabilir (4).

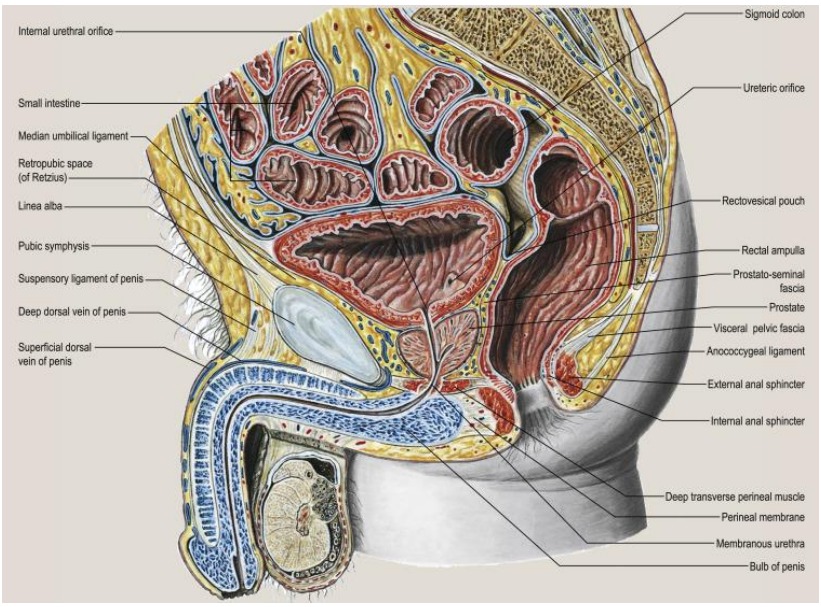
Mesaneyi innerve eden sempatik sinirler, T11–L2 segmentlerinden gelir ve idrar yapmada rol oynamazlar. Öte yandan, parasempatik sinirler S2–S4 seviyelerinden gelir ve pelvik sinir ile inferior hipogastrik pleksus aracılığıyla

mesaneye ulaşır. Bu sinirler, idrar yapmada önemli bir rol oynar çünkü muskulalis propria kas liflerini kasarak mesane boynunda gerilme oluşturur ve mesanenin iç sfinkterini açar (11,12). Mesane ayrıca, pelvik ve hipogastrik sinirler boyunca giden duyusal sinirlere sahiptir ve mesane fazla gerildiğinde ağrı hissinin oluşmasına neden olur (4).



Şekil 2. Kadında mesane ve komşulukları.

(-Netter Anatomi Atlası'ndan.)



Şekil 3. Erkekte mesane ve komşulukları

(-Netter Antomi Atlası'ndan.)

2.3. MESANENİN HİSTOLOJİSİ

Mesane, üreter ve renal pelvis büyük ölçüde benzer anatomik yapıya sahiptir; en iç katman epiteliyal bir örtü olup, bunu dışa doğru laminaya propria, düz kas (muskularis propria) ve adventisya takip eder. Mesanenin üst yüzeyi parietal periton ile temas halindedir ve dolayısıyla serozaya sahiptir. Mesane, üreterler ve renal pelvis, daha önce "transizyonel epitel" olarak adlandırılan ürotelyum tarafından kaplanmıştır (4).

Mesane doluluk derecesine bağlı olarak ürotelyumun kalınlığı ve epitel hücrelerinin şekilleri değişkendir. Boş bir mesanede epitel yedi hücre kalınlığına çıkabilir (5). Üç hücre tipi tanımlanır: Mesane boşluğu ile temas halinde olan yüzeysel hücreler, intermediyer hücreler ve bazal hücreler (15,16).

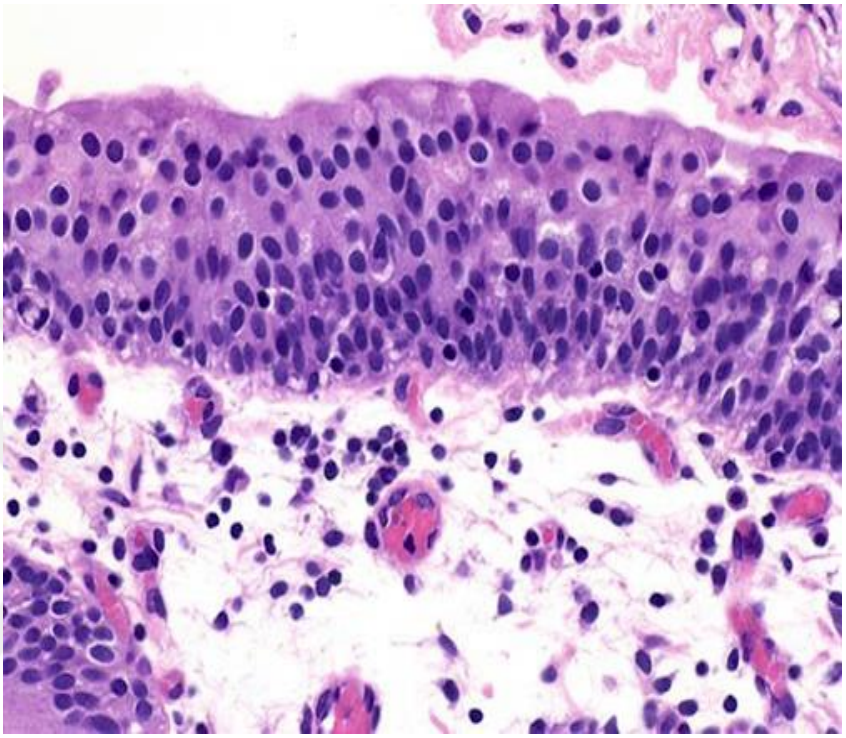
En üst luminal tabaka şemsiye hücresi denilen bol eozinofilik sitoplazmalı, bazen çift nükleuslu iri hücrelerden oluşur. Dolu mesanede epitel sadece iki hücre sırası olabilir; altta küboidal hücreli bazal tabaka ve üstte yassılaşmış şemsiye hücreleri (5).

İnce bir bazal membran, ürotelyumu alttaki lamina propriadan ayırır. Lamina propria zengin bir vasküler ağ, lenfatik kanallar, duyusal sinir uçları ve az sayıda elastik lifler içeren sıkı bir bağ dokudan oluşur (17, 18, 19). Lamina proprianın derin kısmı daha gevşektir (4). Lamina propria kalınlığı boş ve dolu mesanede farklıdır, fakat trigon ve mesane boynunda daha incedir. Üst lamina propriada küçük düz kas fasikülleri bulunabilir, bunlar komplet ya da inkomplet olabilir, muskularis mukozayı oluşturabilirler. Eğer muskularis mukoza mevcutsa lamina propria içinde belirgin orta boyutlu damarlarla birlikte görülür.

Muskularis mukoza, muskularis proprianın düz kas lifleri ile karıştırılmamalıdır. Ara sıra muskularis mukozanın lifleri hiperplastik olabilir, bu durumda kalınlaşırlar ama gelişigüzel hatlarını korurlar (5).

Smoothelin antikoru ile muskularis propria pozitifken, muskularis mukoza negatif veya zayıf pozitiftir (20,21). Muskularis propria gibi lamina propriada da yağa

rastlanabileceği akılda tutulmalıdır (22). Varlığın normal bir anatomik varyasyon mu yoksa metaplastik mi olduğu net değildir, önemli olan transüretral rezeksiyon (TUR) materyallerinde kas veya yağ seviyesinde invaziv tümör varlığının mutlaka muskularis propria invazyonu anlamına gelmediğidir (5).



Şekil 4. Normal Ürotelyum.
(-https://www.pathologyoutlines.com/topic/bladderhistology.html adresinden.)

Detrusör kas olarak da bilinen muskularis propria, geniş kas demetlerinden oluşur. Erkekte mesane boynunda muskularis propria fasikülleri prostatın fibromusküler dokusu ile devamlılık halindedir (16). Trigon ve mesane boynu alanında muskularis propria daha farklıdır, ürotelyuma yaklaşırken kas demetlerinin boyut ve organizasyonu azalır. Bu bölgede invazyon derinliğinin değerlendirilmesi özellikle güçtür. Organın en dış tabakası adventisyadır; pelvik peritonun serozası sadece mesanenin üst kesimini örter (5).

2.4. ÜROTELYAL KARSİNOM

2.4.1. Epidemiyoloji

DSÖ'nün 2022 yılındaki verilerine göre mesane kanseri dünya genelinde görülen en sık 9. kanserdir (13). Mesane kanserinin en sık görülen türü, yüksek gelirli ülkelerdeki tüm mesane kanserlerinin %90'ından fazlasını oluşturan ürotelyal karsinomdur (ÜK) (1). Dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde 13. sıradadır (13). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 verilerine göre Türkiye'de 2022' yılda 240.013 yeni vaka ile en sık görülen 6. kanserdir. Kansere bağlı ölümlerde ise yılda 3.905 ölüm ile 10. sıradadır (1).

Mesane kanseri insidansı ve mortalite oranı, kadınlara kıyasla erkeklerde dört kat daha yüksektir. Bu durum, mesane kanserini erkeklerde altıncı en yaygın kanser ve dokuzuncu en önemli ölüm nedeni yapmaktadır (23,24). Mesane kanseri insidansı ve mortalitesi, dünya genelindeki bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Güney Avrupa, Kuzey Amerika ve Kuzey Afrika ülkelerinde diğer bölgelere kıyasla daha yüksek oranlar bildirilmiştir (25).

Çoğu hasta, yedinci dekadda veya daha sonrasında teşhis edilir; ancak tümör, daha genç hastaları da etkileyebilir, nadiren de olsa çocukları da içerebilir. Mesane kanserinin en yaygın tipi, yüksek gelirli ülkelerde tüm idrar kesesi kanserlerinin %90'ından fazlasını oluşturan ÜK'dır. ÜK'ların yalnızca %5-10'u üst idrar yolu (renal pelvis veya üreter) kaynaklıdır (1).

2.4.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Tütün kullanımı (özellikle sigara), uzun süredir ÜK için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve tüm vakaların yarısından fazlasından sorumludur (31). Sigara içme süresi önemlidir ve sigara içmenin bırakılmasının ardından risk azalır. Sigara dumanındaki aromatik aminler, deoksiribonükleik asit (DNA) ekleri oluşumuna yol açarak DNA mutasyonlarını tetikler. GSTM1 ve CYP1A1 genlerindeki polimorfizmler, bu kanserojenleri detoksifiye etme yeteneğini değiştirir ve dolayısıyla riskin belirleyicileridir (30).

ÜK, DNA hatalı eşleşme onarım eksikliği sonucu gelişen Lynch sendromu bağlamında görülebilir. Bu durumda, genellikle üst idrar yolunu etkileyerek, Lynch sendromu ile ilişkili üçüncü en sık maligniteyi oluşturur (26, 27). Ayrıca, Lynch sendromu ile özellikle MSH2 germ hattı mutasyonları bulunan bireylerde, mesane ürotelyal karsinomu için hafif bir artmış risk de ilişkilidir (28).

Benzidin türevi boyalar (ya da benzidine metabolize olan boyalar), aromatik aminler ve arsenik maruziyeti, ÜK gelişme riskini artırır. Maruziyet, inhalasyon veya yutma yoluyla olabilir. Arsenik maruziyeti, bazı coğrafi bölgelerde görüldüğü gibi, kirli içme suyu tüketimi yoluyla gerçekleşebilir (29). Alüminyum, auramin, magenta ve lastik üretimi gibi mesleki maruziyetler ile boyacılık mesleği de mesane kanseri gelişimi riski ile ilişkilidir. Kimyasal maruziyetler, sigara içme ile sinerjik bir etki göstererek, epigenetik DNA metilasyonu yoluyla riski artırır (30).

Schistosoma haematobium enfeksiyonu, Orta Doğu ve Afrika kıtasında endemik olup, mesanede skuamöz ve ürotelyal karsinom oranlarının artışıyla ilişkilidir. Mesane duvarında bulunan Schistosoma yumurtalarına karşı kronik inflamatuar yanıtın, skuamöz metaplazi, hiperplazi ve nihayetinde karsinom gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Mekanistik çalışmalar, bozulmuş bir bağışıklık mikroçevresi ve konakçı epigenomik değişikliklerinin bu süreçte rol oynadığını göstermektedir (32).

Nörojenik mesanesi olan hastalar da risk altındadır (33). Son zamanlarda, afyonun ham ya da minimum işlenmiş formlarının içilmesi veya yenmesinin mesane kanserojeni olduğu tespit edilmiştir. Afyon, dünya genelinde yaklaşık 4 milyon kişi tarafından, özellikle güneydoğu Asya ve Orta Doğu ülkelerinde, minimum işlenmiş formda tüketilmektedir (34).

2.4.3. Klinik

Tipik başvuru şikayetleri arasında makroskobik veya mikroskopik hematüri, dizüri, idrara çıkma sıklığında artış, idrara sıkışma ve noktüri yer alır (35). Kadınlarda idrar yolu enfeksiyonu ön tanısı nedeniyle tanıda gecikme yaşanabilir (36). Yerleşim yeri prezentasyonu etkilemekte, üst trakt ÜK'lar kitle etkisine bağlı obstrüktif

semptomlara yol açmaktadır. ÜK'lar mesanede ortaya çıktığında, çoğu hasta (%70-85 kadar) Tis, pTa ve pT1 mesane kanserlerini toplu olarak kapsayan bir tanımlama olan kasa invaze olmayan mesane kanseri ile başvurur. Kasa invaziv olmayan mesane kanseri, vakaların bir alt kümesinde (%10-20) kasa invaziv mesane kanserine evre ilerlemesine yol açan çoklu nükslerden oluşan tipik bir klinik seyre sahiptir (37, 38, 39). İlerlemiş hastalık kilo kaybı veya kemik ağrısı şeklinde kendini gösterebilir. Metastazlar en sık bölgesel lenf düğümlerini, karaciğeri, akciğeri ve kemiği tutar (40, 41). ÜK'nın tanısı ve evrelemesi tipik olarak sistoskopi, idrar sitolojisi incelemesi, transüretral biyopsi ve TUR ile sağlanır (42, 43).

2.4.4. Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi ekstraluminal tümör yayılımını ve lenf nodu evrelemesini belirlemek için kullanılabilir. Kas invazyonunu değerlendirmek için T2 ağırlıklı görüntülemeye ek olarak mpMR (multiparametrik manyetik rezonans) tercih edilir, çünkü bu yöntemler submukozal dokunun muskularis propria'dan ayırt edilmesini sağlar. mpMR kullanan Vezikal Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (VI-RADS), evreleme için mesane kanserinin detrusor kasını ve ekstravezikal alanı invaze etme olasılığını gösteren beş noktalı bir ölçek önermektedir (1).

2.4.5. Makroskopi

İnvaziv ÜK çeşitli makroskobik görünümlere sahip olabilir. Bunlar arasında papiller, sapsız, polipoid, nodüler ve ülseratif morfoloji yer alır. Karsinomlar unifokal veya multifokal olabilir, sonuncusu zaman zaman karışık bir makroskobik görünüm sergiler. Eş zamanlı KİS, düz eritematöz bir görünüme sahiptir. İnvazyonun varlığı ve seviyesi makroskopik muayene sırasında değerlendirilmeli ve mikroskopik olarak doğrulanmalıdır. Önceki transüretral rezeksiyon ve neoadjuvan tedavi, tümörün tipik makroskopik görünümünü bozarak skar veya ülserasyon alanları bırakabilir (1).

2.4.6. Patogenez

Mesane mukozası, hastalıklı olduğu kadar sağlıklı ürotelyumda da tespit edilebilen birden fazla mutasyonel klon barındırmaktadır (41, 42).

ÜK, histopatolojik sınıflandırmaya paralel olarak moleküler yollarla gelişir. Düşük dereceli papiller karsinomlar sık nüks eder ancak nadiren ilerlerken, yüksek dereceli papiller karsinomlar ve karsinoma in-situ (KİS) daha yüksek ilerleme oranlarıyla ilişkilidir ve kas invaziv mesane kanserinin prekürsör lezyonları olarak kabul edilmektedir (43). Bu iki yol, genetik mutasyon spektrumlarında örtüşen özellikler gösterse de belirli genetik değişikliklerin prevalansında belirgin farklılıklar bulunmaktadır (44). En yaygın delesyonlar, tümör baskılayıcı genler olan CDKN2A, RB1, NCOR1 ve PTEN'de tespit edilmiştir. En yaygın amplifikasyonlar, E2F3, PPARG, CCND1, CCNE1, MYC ve MDM2 gibi bilinen onkojenlerin yanı sıra, daha önce mesane kanseriyle ilişkilendirilmemiş olan YWHAZ, NECTIN4 (PVRL4), BCL2L1 ve ZNF703 gibi genleri de içermektedir (45, 46).

Mutasyon belirteçleri, The Cancer Genome Atlas (TCGA) grubu tarafından incelenen kas invaziv mesane kanserlerinin neredeyse üçte ikisinde tespit edilen APOBEC mutajenesiyle karakterizedir. Bu süreçte aktif olan sitidin deaminaz enzimleri, esas olarak retrovirüsler ve retrotranspozonlara karşı doğuştan gelen bağışıklığın sağlanmasından sorumludur. Diğer bir mutasyon belirteci ise, DNA hasar onarım mekanizmasının nükleotid eksizyon onarımıyla ilgili merkezi bir rol oynayan ERCC2, bir DNA helikaz geni ile ilişkilidir (47).

ÜK'da tespit edilen pek çok nükseden somatik mutasyon, birden fazla hücresel fonksiyonda genlerde meydana gelmektedir. Bunlar arasında hücre döngüsü düzenlemesi (TP53, RB1, CDKN2A, CDKN1A), kromatin modifikasyonu (ARID1A, KDM6A, KMT2D, KMT2C, KMT2A, EP300, CREBBP), reseptör tirozin kinaz/RAS sinyal yolakları (FGFR3, ERBB2, ERBB3, KRAS, HRAS), PI3K/AKT yolakları (PIK3CA, TSC1) ve diğer fonksiyonlar (STAG2, ATM, FAT1, FBXW7 vb.) yer almaktadır (46, 48, 49).

TERT promotör bölgesindeki mutasyonlar, ürotelyal kanserin en yaygın değişiklikleridir; bu mutasyonlar, hastalığın tüm dereceleri ve evrelerinde, morfolojik alt tiplerin geniş yelpazesinde görülür, ancak benign durumlarda tespit edilmez. Bu mutasyonlar, ETS ailesi transkripsiyon faktörleri için yeni bağlanma bölgeleri oluşturur, bu da telomeraz ifadesinin artmasına ve telomer aktivitesinin yükselmesine

yol açar, böylece tümör büyümesi ve hayatta kalma avantajı sağlar. ÜK'da, TERT promotör mutasyonlarına sahip tümörler genellikle daha yaşlı hastalarda görülür ve daha yüksek bir mutasyon ve kopya sayısı değişikliği yüküne sahiptir (50).

Bu değişikliklerin varlığı klinik öneme sahiptir. Onkojenik FGFR3 değişikliklerine (mutasyon, amplifikasyon ve füzyon) yönelik tedavi etkinliği, bu değişiklikleri taşıyan ileri evre ve metastatik ürotelyal kanserli hastalarda son zamanlarda kanıtlanmış ve bu da yeni anti-FGFR ajanlarının onaylanmasına yol açmıştır (51, 52). Ancak, ürotelyal kanserde sıkça mutasyona uğrayan diğer genlere (örneğin, ERBB2, ERBB3 ve PIK3CA) yönelik hedefleme, genetik heterojenite ve bu tür değişikliklerin ürotelyal kanserde subklonal yapısı nedeniyle o kadar etkili olmamıştır (53).

ERCC2 ve diğer DNA hasar onarım genlerindeki değişiklikler, sisplatin bazlı kemoterapiye (ve kısmen bağışıklık kontrol noktası blokajı ve radyasyon tedavisine) yanıt ile ilişkilendirilmiştir. Bu tür değişiklikler, şu anda neoadjuvan sisplatin bazlı kemoterapiye yönelik hastaların seçilmesi için potansiyel biyobelirteçler olarak araştırılmaktadır. Ayrıca, invaziv tümör örneklerinin mutasyon profillemesi ve yanıtın ardından, yanıt veren tümörlerde mesane koruyucu bir yaklaşım önerme seçeneğiyle detaylı bir klinik değerlendirme yapılması planlanmaktadır (54, 55).

TERT promotör mutasyonunun erken evre ve düşük dereceli hastalıkta tespiti, bunun ÜK gelişiminde erken bir genetik olay olduğunu göstermektedir. (45) Ayrıca, TERT promotör mutasyonu idrar örneklerinden de tespit edilebilmektedir, bu da ürotelyal neoplazinin non-invaziv tespiti için potansiyel bir biyobelirteç olarak rolünü vurgulamaktadır (56).

Kümeleme analizi, invaziv ürotelyal kanseri iki ana alt tipe ayırmayı sağlamıştır: luminal ve bazal; ayrıca luminal alt tip içinde daha fazla alt bölüm bulunmaktadır. Bu alt tipler, bazal-skuamöz diferansiasyonun belirteçlerinin (örneğin CK5, CK6, CK14, CD44, desmokollinler ve desmoglüninler) ve ürotelyal (luminal) diferansiasyonun belirteçlerinin (örneğin CK20, üroplakinler, FGFR3, FOXA1, GATA3 ve PPARG) ekspresyonları açısından kısmi farklılık göstermektedir (57).

2.4.7. DSÖ 2022'ye Göre Non-İnvaziv Ürotelyal Neoplaziler

DSÖ 5. edisyonuna göre non-invaziv ürotelyal neoplazmlar; ürotelyal papillom, invert ürotelyal papillom, malign potansiyeli düşük papiller ürotelyal neoplazm, non-invaziv papiller ürotelyal karsinom düşük dereceli, non-invaziv papiller ürotelyal karsinom yüksek dereceli ve karsinoma in-situ (KİS) olarak 6'ya ayrılmaktadır (Tablo 1).

Yıllardır tartışmalı bir antite olan ürotelyal displazi; düşük gözlemciler arası tekrarlanabilirlik, kesin tanısal özelliklerin yokluğu, önemi belirsiz atipiden ayırmanın güçlüğü ve güçlü klinik sonuçların eksikliği nedeniyle 2022 DSÖ sınıflamasından kaldırılmıştır. 2016 sınıflamasında yer alan malignite potansiyeli belirsiz papiller ürotelyal proliferasyon olarak adlandırılan küçük dallanmayan papillalara sahip, hafif atipili epitelle örtülü lezyonlara 2022 sınıflamasından kaldırılmıştır (58).

Beşinci edisyonda papiller tümörün ≥ %5'inden fazla kısmında yüksek dereceli morfoloji görülünce bu tümörün yüksek dereceli olarak raporlanması önerilmektedir. %5'ten az yüksek dereceli komponenti bulunan tümörlerin ise 'düşük dereceli papiller tümör, <%5 yüksek dereceli morfoloji içeren' olarak raporlanması önerilmektedir (59).

Şu anda ayrı bir başlık olarak yer alan invert papilloma ek olarak malignite potansiyeli düşük ürotelyal neoplazmda ve non-invaziv düşük ve yüksek dereceli non-invaziv papiller karsinomda da invert patern görülünce belirtilmelidir. İnvert papillomun aksine sayılan üç antitede pür invert patern nadiren görülür. 2022 DSÖ sınıflaması invert tabirini patern çok bariz olunca ve lamina propria invazyonundan ayırt edildiği durumlarda kullanılmasını önerir (58).

Tablo 1. DSÖ 2022'ye göre üriner trakt tümörleri.

ÜRİNER TRAKT TÜMÖRLERİ	
ÜROTELYAL TÜMÖRLER ➢ NON-İNVAZİV ÜROTELYAL NEOPLAZMLAR • Ürotelyal papillom • İnvert ürotelyal papillom • Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi • Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli • Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli • Ürotelyal karsinoma in situ	➢ İNVAZİV ÜROTELYAL NEOPLAZMLAR • İnvaziv ürotelyal karsinom
SKUAMÖZ HÜCRELİ NEOPLAZMLAR • Ürotelyal traktın skuamöz papillomu • Mesanenin verrüköz karsinomu • Pür skuamöz hücreli karsinom	
GLANDÜLER NEOPLAZMLAR • Villöz adenom • Adenokarsinom, NOS	
URAKAL VE DİVERTİKÜLER NEOPLAZMLAR • Urakal karsinom • Divertiküler karsinom	
MÜLLERİAN TİP NEOPLAZMLAR • Endometrioid karsinom • Berrak hücreli karsinom	

2.4.7.i. Ürotelyal papillom

Ürotelyal papillom (ÜP), normal kalınlıkta ve normal sitolojik özellikler gösteren ürotelyumla kaplı, ince fibrovasküler kor içeren, unifokal, ekzofitik papiller bir tümördür. Papillomlar sıklıkla mesanede trigon bölgesinde (60, 61). Semptomlar, mikroskobik veya makroskobik hematüriyi içerir. ÜP, her yaşta görülebilir ancak genellikle yaşamın beşinci dekadında ve erkeklerde daha yaygındır. Bu tanı, ÜK öyküsü olan hastalarda nadirdir (61, 62, 63, 64). Restriktif tanı kriterleri kullanıldığında, insidans oldukça düşüktür ve invaziv olmayan ürotelyal neoplazmaların <%4'ünü oluşturur (61).

Son dönemde yapılan tüm ekzom ve hedeflenmiş yeni nesil dizileme analizleri, ÜP'lerin çoğunlukla RAS/ERK yolunun aktivasyonu ile tetiklendiğini göstermiştir. Onkojenik HRAS ve KRAS mutasyonları, neredeyse tüm lezyonlarda mevcuttur. Bu

tümörlerin benign doğası, ürotelyal karsinomlarda yaygın olan diğer genetik değişikliklerin (örneğin TERT promotöründeki, TP53'te ve kromatin düzenleyici genlerdeki mutasyonlar) yokluğuna bağlanmaktadır (65).

Papiller lezyon genellikle soliter olup, boyutları 2 ila 28 mm arasında değişmektedir. Multifokal lezyonlar ve 30 mm'den büyük lezyonlar nadirdir (61).

ÜP, normal kalınlık ve hücresel yapıdaki, normal görünümlü ürotelyumla kaplanmış fibrovasküler kora sahip narin papilla ve ekzofitik büyüme ile karakterizedir (≤ 7 hücre katmanı). Papiller yapılar, füzyonsuz dallanma gösterebilir. Hücreler dikey olarak yönlenmiş olup, nükleer polariteyi korur. Yüzeydeki şemsiye hücreleri, görünmeyebilir, hafifçe büyümüş nükleuslara veya vakuollü sitoplazmaya sahip olabilir ya da zaman zaman bol eozinofilik sitoplazma içerebilir. Mitoz figürleri yoktur veya bazale yerleşik olup nadirdir. Normal ürotelyumda olduğu gibi, papillomda CK20 boyanması yalnızca şemsiye hücrelerinde pozitiftir. CD44 boyanması ise sadece bazal hücrelerde sınırlıdır. ÜK öyküsü olan hastalarda bu tanının konulmasında dikkatli olunmalıdır; bu gibi durumlarda, tüm lezyonun incelenmesi gereklidir. Tedavisi komplet rezeksiyondur (61, 63, 65, 66).

2.4.7.ii. İnvert ürotelyal papillom

İnvert ürotelyal papillom (İÜP), lamina propria içine endofitik itici bir büyüme şekliyle ilerleyen, ürotyelyal hücrelerin karmaşık trabeküler ve anastomoz yapılarla çoğalan benign bir tümördür. Genellikle mesane boynu ve trigonda, daha nadiren böbrek pelvisi, üreter ve üretra gibi bölgelerde gelişir (67, 68). İÜP, ürotelyal neoplazmaların <%1'ini oluşturur. Her yaşta, çocukluktan yaşlılığa kadar görülebilir, ancak çoğu vaka yaşamın beşinci ve altıncı dekadında ortaya çıkar. Erkeklerde daha yaygındır (E/K oranı: 5.8–7.3:1) (69).

Ekzofitik karşılıkları gibi, İÜP'ler de RAS/ERK yolundaki erken değişikliklerle tetiklenir. HRAS ve KRAS'taki onkojenik mutasyonlar neredeyse tüm lezyonlarda mevcuttur. Benign biyolojik davranışları, malign ürotelyal neoplazmalarda karşılaşılan diğer genetik ve epigenetik değişikliklerin yokluğuna bağlanmaktadır (65).

Sistoskopik olarak, invert papillomalar düzgün yüzeyli, kabarık lezyonlar olarak ortaya çıkar. Zaman zaman polipoid bir görünüm sergileyebilirler. Çoğunlukla soliter olup, birden fazla tümör de görülebilir. Boyutları 1 ila 30 mm arasında değişir (ortalama: 12 mm) (69).

İÜP'ler, normal kalınlıkta (5-10 hücre) ve korunmuş polariteye sahip, anastomoz yapan ürotelyal kordlar ile karakterizedir. Bu kordlar, üstteki normal ürotelyumdan endofitik bir şekilde büyür ve lamina propria içine invajinasyon yapar. Trabeküllerin periferi, merkezi konumda bulunan ürotelyal hücrelerin akışkan yapısının aksine, palizadlı daha koyu bazal bir tabakayla kaplıdır. Lezyonun periferi keskin bir şekilde belirgindir. Lezyon hücrelerinde sitolojik atipi yoktur ve mitotik figürler nadirdir, yalnızca bazal katmanda sınırlıdır.

Daha kalın kordlardan veya nodüler endofitik yapılardan oluşan lezyonlar, düşük malign potansiyele sahip invert papiller ürotelyal neoplazm veya invert ürotelyal karsinom gibi ayırıcı tanıları akla getirmelidir. İÜP tanısı için yalnızca minimal ekzofitik papiller yüzey bileşeni kabul edilir. Şiddetli nükleer atipi, atipik mitozların varlığı ve lamina propriaya doğru infiltratif invaziv sınır, invert papillom tanısıyla uyumsuzdur ve invert büyüme gösteren invaziv ürotelyal karsinom tanısına işaret etmelidir (70). İnvert papillom, benign bir lezyondur. Tekrar etme oranı %1-2'dir. Tedavi, TUR ile yapılır (67).

2.4.7.iii. Malign potansiyeli düşük papiller ürotelyal neoplazm

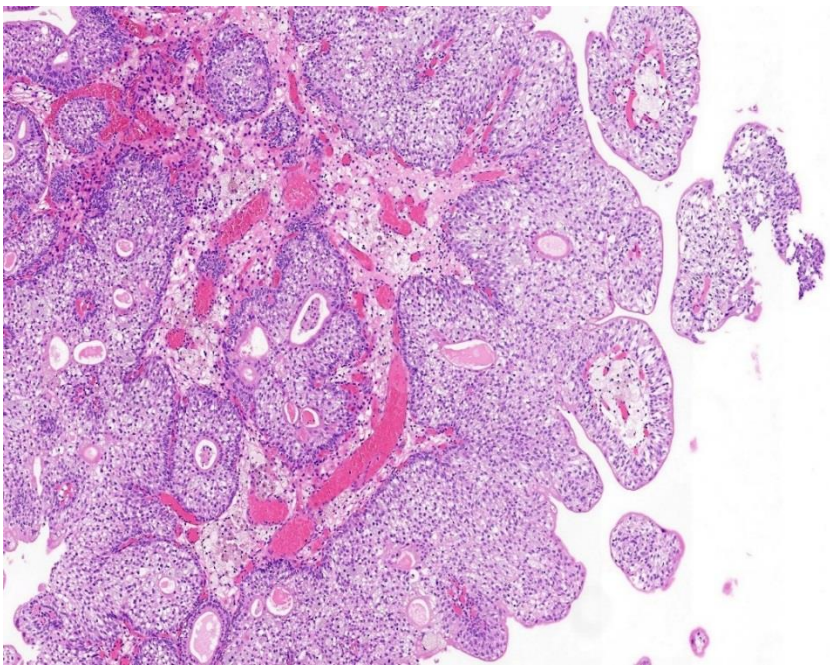
Malign potansiyeli düşük papiller ürotelyal neoplazm (MPDPÜN), kalınlaşmış ürotelyum veya artmış selülarite ile kaplı papiller fibrovasküler yapılar içeren ve hafif sitolojik atipi gösteren bir ürotelyal neoplazmadır. MPDPÜN sıklıkla mesanede görülür ama üriner traktın herhangi bir yerinde de görülebilir (71). Hastalar genellikle hematüri veya diğer alt idrar yolu semptomları ile başvururlar, bu da sistoskopik değerlendirmeyi gerektirir. Ürotelyal karsinom öyküsü bulunmaz (72, 73, 74).

Diğer ürotelyal neoplazmalar gibi, MPDPÜN de belirgin bir erkek predominansı sergiler ve genellikle erişkinlerde, özellikle altıncı veya yedinci dekadda görülür. Gelişim yaşı, düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomdan biraz daha

düşüktür. Çocuklar ve genç erişkinlerde daha nadir olmasına rağmen, MPDPÜN bu yaş gruplarında da izlenebilir ve bu bireylerde ürotelyal neoplazmaların çok daha büyük bir kısmını (%40–50) oluşturur (75, 76,77,78, 79, 80).

MPDPÜN'nin patogenezi, mesane kanseri kadar net bir şekilde tanımlanmamıştır; ancak, düşük dereceli ürotelyal karsinom ile benzer şekilde, TERT promotör ve FGFR3 mutasyonları bildirilmiştir (81, 82, 83). MPDPÜN'de, ürotelyal karsinomdan daha uzun (daha az kısalmış) telomerler bulunmakla birlikte, bireysel vakalar arasında önemli bir örtüşme mevcuttur (84).

MPDPÜN, kalınlaşmış ürotelyum ile kaplı dallanmış papiller yapılar gösteren bir ürotelyal neoplazmdır. Normal ürotelyumdan farklı olarak, hafif hücresel ve nükleer büyüme ile karakterize monoton hücrelerden oluşur ve nükleer boyut, şekil veya kromatin deseninde belirgin bir varyasyon gözlenmez (73). İnvert bir büyüme paterni giderek daha fazla tanınmakta olup, "İnvert MPDPÜN" terimi, invert papillom mimarisini karşılamayan ancak invert ürotelyal karsinom tanısı koymak için yetersiz sitolojik atipi gösteren tümörler için kabul edilebilir bir tanı kategorisi olarak değerlendirilmiştir (72, 85).



Şekil 5. Malign Potansiyeli Düşük Papiller Ürotelyal Neoplazm.
(-DSÖ5. Baskı Erkek Genital ve Üriner Tümörler'den.)

2.4.7.iv. Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli

Düşük dereceli invaziv olmayan papiller ürotelyal karsinom (DNPÜK) bazal membranla sınırlı ve ürotelyal hücrelerle kaplanmış, hafif yapısal bozukluk ve nükleer atipi gösteren papiller yapılarla karakterize edilen malign ürotelyal bir neoplazmdır. DNPÜK, üriner trakt boyunca herhangi bir yerde görülse de en sık mesanede izlenir. DNPÜK, sık nüks etmesiyle ve invaziv kansere dönüşme olasılığının düşük olması ile bilinir (74, 86). DNPÜK, erkeklerde daha yaygındır ve genellikle ortalama 60 yaşın üzerinde görülme eğilimindedir (87).

DNPÜK, genellikle değişken kalınlıkta ürotelyal hücrelerle kaplanmış ince fibrovasküler korlardan oluşur oluşur. Papiller yapıların dallanması veya birleşmesi görülebilir. Düşük büyütmede nükleer boyutlarda belirgin bir varyasyon olmamakla birlikte, orta ila yüksek büyütmede genel olarak hafif nükleer büyüme, nükleer hiperkromazi gösteren dağınık saçılmış hücreler, hafif nükleer polarite kaybı ve hafif nükleer boyut varyasyonu gözlemlenir (73). Bazen bazal tabakadan uzakta mitotik figürler görülebilir. Mitotik sayımının, yüksek dereceli tümörlere göre düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomda önemli ölçüde daha düşük olmasına rağmen, belirli bir eşik noktası kabul edilmez ve tümör derecesi yalnızca mitotik sayım ile belirlenmemelidir. İnverted büyüme modeli gösteren vakalarda, invert yuvalar genellikle kalınlaşmış olup, ekzofitik DNPÜK ile benzer derecede nükleer atipi sergiler. Bu özellikler, invert papillomun uniform, ince, birbirine bağlanan yapılarıyla karşıtlık gösterir (72, 73, 74).

DNPÜK, Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) sistemlerinde pTa evre kategorisindedir (1). Genel olarak, DNPÜK'ün nüks oranı yaklaşık %50 ve tümör derecesi ve/veya evre ilerleme oranı ise %10–20'dir (88).

2.4.7.v. Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli

Yüksek dereceli non-invaziv papiller ürotelyal karsinom (YNPÜK), belirgin yapısal ve sitolojik bozukluklar gösteren ürotelyal hücrelerle kaplanmış papiller yapılarla karakterize malign ürotelyal bir neoplazmdır. Neoplastik hücreler, bazal

membranla sınırlıdır. YNPÜK, idrar yolundaki ürotelyal yüzey boyunca herhangi bir yerde görülebilir, ancak en yaygın olarak mesane arka duvarında meydana gelir (89). YNPÜK, ilk mesane kanseri tanılarının %70–85'ini oluşturur. Tanı konma yaşı ortalama 70'tir ve erkek/kadın oranı 3:1'dir (37, 38). Kadınlar, nüks etme ve invaziv hastalığa ilerleme açısından daha yüksek bir risk taşır (90).

YNPÜK, invaziv YDPÜK ile benzer bir etiyolojiye sahiptir. Sigara içme, çevresel faktörler (aromatik aminler ve arsenik gibi kimyasallara maruziyet dahil), diyetsel faktörler ve iatrojenik faktörler, mesane kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. %70-80'inde TERT mutasyonu bulunmaktadır (83). Diğer yaygın değişiklikler arasında FGFR3 mutasyonları, amplifikasyonlar ve füzyonlar ile TP53 genindeki mutasyonlar ve p53'ü kontrol eden genlerdeki mutasyonlar, bunlar arasında CDKN2A (p16) de bulunmaktadır. CDKN2A lokusu, 9. kromozomda yer almaktadır ve 9. kromozomun allelik kaybı, YNPÜK'te bir diğer yaygın bulgudur (91).

YNPÜK'ler, belirgin bir arkitektürel ve sitolojik bozukluk sergiler. Çoğunluğu, düşük dereceli tümörlere göre daha karmaşık, füzyon ve sık dallanma gösteren papillerden oluşan ekzofitik tümörlerdir. Ancak, yüksek dereceli lezyonun doğasını belirleyen sitolojik özelliklerdir. Papillaları döşeyen tümör hücreleri, polarite kaybı ile düzensiz bir oryantasyon gösterir. Düşük ila orta büyütmede kolayca fark edilen düzensiz ve pleomorfik çekirdekler içerirler. Belirgin nükleer boyut varyasyonu, çekirdek hiperkromazisi, belirgin düzensiz nükleoller ve düzensiz nükleer konturlar belirgin özelliklerdir. Sık mitozlar genellikle gözlemlenir. Bazen çekirdek anaplazisi görülebilir (92).

Sadece invert büyüme gösteren tümörlerde, "invert büyüme paterni gösteren papiller ürotelyal karsinom" tanımlaması kullanılabilir. İnvert tümör bileşeni, neoplastik ürotelyumun geniş tabakalar veya kalın trabeküllerinin lamina propriyaya doğru itildiği, ancak muskularis propriaya ulaşmadığı invajinasyon ile karakterizedir. Belirgin endofitik büyüme gösteren tümörlerde, lamina propria invazyonunu dışlamak zor olabilir; bu tür tümörlerin invaziv olmayan doğası, düzenli ve düzgün stromal–epitel arayüzünün korunması ve stromal retraksiyon artefaktı ile desmoplazi gibi lamina propria invazyonuyla ilişkilendirilen özelliklerin yokluğu ile doğrulanır.

İmmünohistokimya ile, tümör hücreleri en sık GATA3, p63, CK20 veya CK5/6 için pozitiftir. CD44 genellikle kaybolur ve proliferasyon (örneğin, Ki-67 indeksi) genellikle artmıştır. Ancak, derecelendirme tamamen morfolojiye dayanmaktadır ve bu belirteçlerin yüksek dereceli bir lezyon olarak tanımlanmasında kullanılmasına gerek yoktur, bu nedenle bu amaçla kullanılmaları teşvik edilmez (93).

YNPÜK, farklı histolojik paternleri sergileyebilir. Bunlar arasında invaziv olmayan mikropapiller üroteryal karsinom ve villoglandüler veya glandüler diferansiyasyon gösteren üroteryal karsinom gibi formlar bulunmaktadır (94, 95).

2.4.7.vi. Ürotelyal karsinoma in-situ

Ürotelyal karsinom in-situ, papiller oluşum göstermeyen, farklı kalınlıklarda yüksek dereceli malign ürotelyal hücrelerin düz bir neoplastik proliferasyonudur. KİS, idrar yolu boyunca her bölgede görülebilir. En sık tutulum yeri mesane olup, genellikle multifokal ve bazen diffüz olarak ortaya çıkar. Bu vakalarda, distal üreter ve prostat üretrasına invazyon da sıkça gözlemlenir (95).

De novo ürotelyal KİS, tüm ürotelyal malignitelerin yalnızca küçük bir kısmını oluşturur (yaklaşık %1–3 olarak tahmin edilmektedir). KİS, daha yaygın olarak yüksek dereceli papiller veya invaziv ÜK ile aynı anda veya sonrasında görülür; bu durumlar bazen sekonder KİS olarak adlandırılır. T1 veya daha yüksek evre mesane kanseri olan hastalarda, eşlik eden KİS oranları %50–60 kadar yüksek olabilir (96).

Sistoskopik olarak, KİS eritematöz mukozal lezyonlar olarak kendini gösterebilir; bu lezyonlar bazen kabarık, granüler veya kadifemsi olabilir. Zaman zaman lezyonun tespiti zor olabilir. KİS'in tespitine yardımcı olmak için birkaç yeni sistoskopik teknik (örneğin, mavi ışıkla sistoskopi) önerilmiştir (97).

KİS, genellikle büyük pleomorfik çekirdekler, hiperkromazi, düzensiz kromatin paterni ve düzensiz konturlara sahip hücrelerin varlığı ile karakterizedir (98). Bu çekirdek özellikleri, genellikle düşük ila orta büyütmede tanımlanabilir. Polarite kaybı ve düzensiz hücre kümelenmesi sıklıkla mevcuttur. KİS'in nükleer ve mimari özellikleri, reaktif ürotelyal atipiden farklılık gösterir; reaktif atipide çekirdek

büyümesi daha hafif olup, kromatin paterni ve çekirdek konturları düzenlidir ve polarizasyon büyük ölçüde korunur. KİS'te, neoplastik hücrelerin mukozayı tam kat tutması gerekmez. Benign ürotelyum içinde izole, malign hücrelerin varlığı (pagetoid yayılma) veya üzerindeki benign hücrelerin üzerini örten atipik hücrelerin varlığı, tanı için yeterlidir. Mitoz ve atipik mitoz bulunabilir, ancak bunlar mevcut olmayabilir ve tanı için gerekli değildir (99).

KİS'in birkaç morfolojik paterni tanımlanmıştır. Bunlar arasında büyük hücreli ve küçük hücreli paternler (sırasıyla bol veya az sitoplazma ile karakterize olup, küçük hücreli paternin nöroendokrin diferansiyasyon göstergesi bulunmaz), plazmasitoid patern ve denudue KİS paterni bulunmaktadır. Bu paternlerin şu anda klinik veya prognostik bir anlam taşıdığına dair bir kanıt bulunmamaktadır (100,101). Nadir olarak, in-situ glandüler diferansiyasyon gösteren ürotelyal KİS (adenokarsinom in-situ) örnekleri bildirilmiştir (102).

İmmünohistokimya, genellikle CK20 için anormal tam kalınlıkta boyama (normalde sadece şemsiye hücrelerinde sınırlıdır), p53 için anormal immünhistokimyasal ekspresyon paterni (difüz ve güçlü veya tamamen negatif) ve CD44 için azalmış boyama (reaktif ürotelyumda tam kalınlıkta boyama ile karşılaştırıldığında) gösterir (103).

Bununla birlikte, bu belirteçlerin hiçbiri tamamen hassas veya spesifik değildir (104). Bu nedenle, immünohistokimyanın rutin kullanımı gerekli değildir. Ürotelyal displazi, neoplastik nitelikte olduğu düşünülen ancak KİS tanısı için kesin olmayan sitolojik atipi gösterir. Bazen bu terminoloji gerekli olsa da bazı yazarlar, ürotelyal displaziyi belirsiz önemi olan atipiden ayırt etmek için tekrarlanabilir kriterlerin eksik olduğunu vurgulamış ve bu durum displazi tanısının doğruluğunu ve kullanılabilirliğini zayıflatmaktadır (105).

2.4.8. DSÖ 2022'ye Göre İnvaziv Ürotelyal Karsinom ve Alt Tipleri

2.4.8.i. Konvansiyonel ürotelyal karsinom

İnvaziv ÜK, morfolojik görünümlerinin çeşitliliği ile dikkat çeker. Tek bir lezyon, konvansiyonel ürotelyal hücreler ve çeşitli belirgin histolojik alt tiplerin bir karışımını gösterebilir, ayrıca diğer epitelyal hatlardan (örneğin skuamöz, glandüler ve küçük hücreli nöroendokrin) farklılaşan bölgeler içerebilir. Ürotelyal karsinomun belirli alt tiplerini tanımak önemlidir, çünkü bunlar diğer ürotelyal olmayan tümörlere benzerlik gösterebilir, yanıltıcı şekilde benign bir görünüm sergileyebilir veya özgün bir prognostik veya terapötik anlam taşıyabilir (106). Konvansiyonel ürotelyal karsinomlar, farklı boyutlarda yuvalar, adalar, trabeküller, kordlar ve tek hücreler olarak karşımıza çıkar. Ara sıra tümörler, normal ürotelyumu taklit etmeye çalışan bir stratifiye yapı gösterebilir, ancak çoğu tümör normal ürotelyuma benzerlik göstermez. Bir veya daha fazla yüzeysel invaziv olmayan papiller veya KİS lezyonunun varlığı, invaziv tümörün primer doğasını tanımada yardımcı olabilir, özellikle yüzey kolonizasyonunun (örneğin kolorektal adenokarsinomdan yerel yayılım) bir olasılık olduğu durumlarda (107).

Ürotelyal kökeni destekleyen immünohistokimyasal belirteçler arasında p63, GATA3 ve yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler bulunur. Bu üç boyanın her birinin yüksek ekspresyon oranı sık görülmekle birlikte, bu immünofenotip, SHK ile büyük ölçüde örtüşmektedir. Eğer Human Papilloma Virüs (HPV) ile ilişkili uterin servikal veya anal kökenli SHK'nın doğrudan etkisi göz önünde bulunduruluyorsa, HPV'yi tespit etmeye yönelik çalışmalar (örneğin kromojenik in-situ hibridizasyon veya moleküler testler) tanıyı koymada yardımcı olabilir. Ayrıca p16 ekspresyonunun ürotelyal karsinomda sık görülmesi nedeniyle, bu bağlamda sınırlı bir kullanıma sahip olduğudur. ÜK, sıklıkla CK7 ve CK20'yi birlikte eksprese eder. Ancak, koekspresyon her zaman mevcut olmayabilir (93).

Sitolojik olarak, invaziv ürotelyal neoplastik hücreler yüksek dereceli özellikler gösterir. Bu, sıklıkla belirgin nükleer pleomorfizm ve hiperkromazi ile karakterizedir. Nükleer konturlar düzensiz ve anguledir. Mitoz figürleri sayıca fazla

olabilir, bazen anormal şekiller de görülebilir. Tümör hücreleri genellikle açık eozinofilik sitoplazma içerir ve bu sitoplazma skuamöz bir görünüm oluşturur. Bu görünüm, gerçek skuamöz diferansiyasyondan ayırt edilmelidir (108).

Daha nadiren, sitoplazma az ve amfofiliktir. Yukarıda tanımlanan nükleer özellikler, çoğu invaziv tümörde mevcut olup yüksek dereceli olarak sınıflandırılır, ancak belirgin nükleer atipi göstermeyen nadir düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinomlar da tanınmaktadır. Düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinomu tanımlamak için standartlaştırılmış bir kriter belirlenmemiştir, ancak bazı yazarlar bu tür düşük dereceli tümörlerin daha iyi bir prognoz izleyebileceğini öne sürmüştür. Bu nedenle, her invaziv ÜK'nın derecelendirilmesi gerekmektedir. ÜK'nın histolojik alt tipleri ve diferansiasyon gösterenlerin tümü yüksek dereceli tümörler olarak kabul edilir (16). ÜK subtipleri ve farklılaşma gösterenler Tablo 2'deki gibidir.

Tablo 2. Ürotelyal Karsinom, diferansiasyonları ve subtipleri.

ÜK Subtipleri	Esas Tanı Kriterleri	İstenen Tanı Kriterleri
Konvansiyonel ÜK	Ürotelyal Orijini Kanıtlanmış İnvaziv Tümör	Eşlik KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom; başka bir organda morfolojik olarak benzer bir tümör bulunmaması
Skuamöz diferansiasyon Gösteren ÜK	İnterselüler köprüler veya keratinizasyon ile karakterli skuamöz diferansiasyon gösteren ÜK	Eşlik KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom; başka bir organda morfolojik olarak benzer bir tümör bulunmaması
Glandüler diferansiasyon Gösteren ÜK	Glandüler formasyon (apikal sitoplazma veya glandüler lümen oluşumu) oluşumu gösteren ÜK	Eşlik KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom; başka bir organda morfolojik olarak benzer bir tümör bulunmaması
Trofoblastik diferansiasyon Gösteren ÜK	Sinsityotrofoblastik Hücreler içeren ÜK	Eşlik KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom; artmış serum ß-hCG düzeyi, pozitif ß-hCG immünhistokimyası
Nested (Yuvalanan) ÜK	Miksoid, desmoplastik ya da non-reaktif stromada yüzeyde sakin derinde atipik hücrelerden oluşan yuva yapıları	Eşlik KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom, muskularis propria invazyonu
Tübüler ve Mikrokistik ÜK	Non-reaktif ya da miksoid stromada kistler, makrokistler ya da geniş tübül yapıları	Eşlik KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom, erkekte prostat kadında jinekolojik tümör belirteçleri ile negatiflik

Tablo 2. (devam) Ürotelyal Karsinom, diferansiasyonları ve subtipleri.

ÜK Subtipleri	Esas Tanı Kriterleri	İstenen Tanı Kriterleri
Mikropapiller ÜK	Laküner ya da yarık benzeri boşluklarda mikropapillalar oluşturan çoklu hücre grupları yapan invaziv ÜK	Eşlik KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom, başka bir organda benzer morfolojide tümör olmaması, pozitif ERBB2 immünhistokimyası, mesane dışı organ belirteçlerinin negatif olması
Lenfoepitelyoma Benzeri ÜK	Polimorfik inflamatuar infiltrat içinde sitokeratin pozitif sinsityal hücrelerden oluşan invaziv karsinom	Eşlik KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom
Plazmasitoid ÜK	Dağınık ya da lineer düzenlenim gösteren hücrelerden oluşan ÜK, ekstraselüler müsin yokluğu	Eşlik KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom, başka bir organda benzer morfolojide tümör olmaması, pansitokeratin pozitifliği, E-cadherin ile membranöz boyanma kaybı, mesane dışı organlara yönelik belirteçlerle boyanma olmaması
Dev Hücreli ÜK	Pleomorfik dev hücrelerden oluşan invaziv karsinom	Eşlik KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom, pozitif sitokeratin boyanması
Lipidden Zengin ÜK	Lipoblast benzeri hücrelerden oluşan sitokeratin pozitif invaziv tümör	Eşlik KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom
Şeffaf Hücreli ÜK	Adalar, tabakalar oluşturan belirgin hücre membranına sahip büyük hacimli ve şeffaf sitoplazmalı hücrelerden oluşan invaziv tümör	Eşlik KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom, başka bir organda benzer morfolojide tümör (örn RCC) olmaması, ürotelyal belirteçlerle pozitiflik
Sarkomatoid ÜK	Morfolojik olarak sarkom hücrelerinden ayırt edilemeyen tümör hücreleri	Eşlik KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom, ürotelyal-epitelyal belirteçler ile pozitiflik
Az Diferansiye ÜK	İmmünhistokimya ile ürotelyal orijini ispatlanan invaziv tümör	Eşlik KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom, başka bir organda benzer morfolojide tümör olmaması
Geniş Nested ÜK	Çoğunlukla muskularis propriaya invaziv geniş yuva yapıları	Eşlik eden KİS ve/veya papiller ürotelyal karsinom, başka bir organda benzer morfolojide tümör olmaması

2.4.8.ii. Skuamöz diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom

İnterselüler köprüleşme ve keratinizasyonla karakerli konvansiyonel morfolojiden skuamöz morfolojiye bir geçişle karakterizedir. En sık görülen farklılaşmadır. Bazı serilerde %30-40'a varan oranlar bildirilmiştir (1). Kötü klinik gidişle ilişkilendirilmemiştir. Bazal-skuamöz moleküler subtipteki tümörlerin skuamöz morfolojiye sahip olma eğilimleri yüksektir (109).

2.4.8.iii. Glandüler diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom

Glandüler diferansiasyon, skuamöz diferansiasyondan sonra en yaygın ikinci farklılaşma biçimi olarak kabul edilir ve bir çalışmada tümörlerin %18'inde bu farklılaşma gözlemlenmiştir. Skuamöz diferansiyasyon gösteren tümörlerde olduğu gibi, glandüler diferansiyasyon gösteren tümörlerin de sıklıkla ileri evrede prezente olduğuna dair bazı kanıtlar vardır; ancak, evre dikkate alındığında, glandüler diferansiyasyon prognozu etkilemez (110).

2.4.8.iv. Trofoblastik diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom

Trofoblastik diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinomda, trofoblastik hücreler izlenir. Nadiren bu tümörleri koryokarsinomdan ayırt etmek zor olabilir (111). Serumda β-hCG yükselmesi genellikle gözlemlenir. Ancak, belirgin trofoblastik histoloji göstermeyen metastatik ürotelyal karsinomlu bazı hastalarda da β-hCG yükselmesi görülebilir; bu durum, bazıları tarafından tedaviye yanıtın izlenmesinde bir belirteç olarak kullanılmıştır (112).

2.4.8.v. Plazmositoid ürotelyal karsinom

Plazmasitoid ürotelyal karsinom, sitoplazmik lümen ve vakuollerle ya da bunlar olmadan tek başına infiltrasyon yapan hücrelerle karakterize edilen, agresif bir alt tiptir. Bu nedenle, tümör hücreleri plazma hücreleri veya diğer inflamatuar hücreler olarak değerlendirilip gözden kaçabilir. Zaman zaman, taşlı yüzük hücreli karsinom hücrelerine de benzeyebilirler, ancak özellikle taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlarında bulunan ekstraselüler müsin eksiktir (113). Plazmasitoid karsinom, CDH1 geninde somatik mutasyonlarla karakterizedir (bu da sıkça E-kadherin ekspresyonunun kaybına yol açar), bu özellik lobüler meme karsinomu ve taşlı yüzük hücreli mide kanseri ile benzerdir (114). CD138 pozitifliği yanıltıcı olabilir. Plazmositoid ÜK, p63 veya GATA3 gibi ürotelyal belirteçlerle pozitiftir. (115).

2.4.8.vi. Nested ürotelyal karsinom

Ürotelyal karsinomun nested alt tipi, agresif biyolojik davranışını gizleyen, aldatıcı derecede sakin bir histolojiye sahiptir. Bu subtip, sınırlı sitolojik atipisi olan küçük yuvarlak veya oval şekilli ürotelyal hücre kümelerinin proliferasyonu ile

karakterizedir ve von Brunn adalarını taklit eder (116). Bu alt tipin, von Brunn adalarından ayırt edilmesi, yüzeysel biyopsilerde zorluk yaratabilir. Bu tanıya ipuçları, birden fazla kümenin birleşmesi ve lezyonun genellikle muskularis propriayı içeren düzensiz infiltratif tabanıdır. Tümörün derin kısmında artmış sitolojik atipi gözlemlenebilir. Nested ÜK, genellikle diğer tiplerle bir arada olmaz (117).

2.4.8.vii. Mikropapiller ürotelyal karsinom

Mikropapiller ürotelyal karsinom, fibrovasküler korlar olmadan küçük tümör hücresi kümelerinin varlığı ile tanımlanır ve bu kümeler genellikle vasküler invazyonu andıran lakünlerle çevrilidir. Aynı lakün içinde birden fazla kümelerin varlığı tipiktir. Tümör hücrelerinin periferik olarak hizalanmış çekirdekleri ve çekirdek konturlarını bozan zaman zaman görülen sitoplazmik vakuoller vardır (118). LVİ yaygındır ve vakaların yarısından fazlasında KİS mevcuttur (119). ERBB2'nin amplifikasyonu ve/veya aşırı ekspresyonu sıktır, tedavi için önemli olabilir (120). Mikropapiller ürotelyal karsinom, agresif bir subtiptir. Önemli ölçüde mikropapiller bileşeni olan kas invaziv olmayan invaziv mesane kanseri olan hastalarda radikal sistektomi bir seçenek olabilir (121).

2.4.8.viii. Mikrokistik ürotelyal karsinom

Mikrokistik subtip, mikroskopik boyuttan 2 cm çapına ulaşabilen mikrokistler, makrokistker veya tübül yapılarıyla karakterizedir. Kist lümeni, boş olabilir, nekrotik debris içerebilir ya da müsin içerebilir (106). Nested subtipte olduğu gibi, muskularis propriayı da içeren derin düzensiz infiltrasyon, bu proliferasyonun malign doğasına dair bir ipucu olup, onu sistitis sistikadan ayırt etmeye yardımcı olur. GATA3 veya p63 gibi ürotelyal belirteçler genellikle pozitiftir (122).

2.4.8.ix. Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom

Lenfoepitelyoma benzeri ürotelyal karsinom (LBÜK), sitoplazmik sınırları zayıf, sinsityal, andiferansiye hücrelerin kümeleri ve tabakalarıyla oluşan nadir bir alt tiptir. Tümör hücreleri, belirgin nükleollerle büyük pleomorfik çekirdekler içerir ve bu hücreler, yoğun bir lenfosit, plazma hücreleri ve diğer inflamatuar hücrelerden oluşan bir infiltrat ile ilişkilidir (123). Nazofaringeal lenfoepitelyomaya ve orofaringeal karsinoma morfolojik olarak benzese de onların aksine EBV veya HPV ilişkisi yoktur.

Saf veya baskın (%50'den fazla) LBÜK özellikleri gösteren tümörlerin, bazı yazarlar tarafından, LBÜK'ün konvansiyonel ve diğer alt tiplerle mikst olarak görüldüğü tümörlere göre daha iyi genel sağkalım ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (124). Yeni bir çalışmada, LBÜK tümörlerinin bazal-skuamöz moleküler alt tip belirteçleri ve PDL1 ekspresyonu açısından zengin olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, LBÜK tümörlerinin kemoterapiye karşı bilinen duyarlılığı ile tutarlıdır ve immün kontrol noktası inhibitörlerinin terapötik bir seçenek olarak potansiyelini desteklemektedir (125).

2.4.8.x. Dev hücreli ürotelyal karsinom

Dev hücreli ÜK, genellikle konvansiyonel ÜK ile birlikte görülen çok nadir bir subtiptir. Akciğerdeki karşılığı gibi, bu subtipteki tipik özellik, bizar pleomorfik dev tümör hücreleridir ve bunlar trofoblastik ve osteoklast benzeri dev hücrelerden ayırt edilmelidir. En azından bazı bizar tümör hücrelerinde epitelyal ve ürotelyal belirteçler için immünohistokimyasal pozitiflik mevcuttur. Bu nadir alt tipin davranışı son derece agresiftir (126).

2.4.8.xi. Lipidden zengin ürotelyal karsinom

Lipidden zengin ÜK, çekirdeklerini kenara doğru iten bir veya daha fazla sitoplazmik vakuol içeren lipoblast benzeri hücreler içerir. Vakuoler içeriğin lipidik doğası histokimyasal çalışmalarla ve elektron mikroskopi çalışmalarıyla doğrulanmıştır. Lipidden zengin alt tip genellikle konvansiyonel ürotelyal karsinom ve diğer alt tiplerle karışık olarak izlenir. Epitelyal immünohistokimyasal boyalar sıklıkla pozitiftir. Bildirilen en büyük çok merkezli seride, 5 yıllık sağkalım oranının düşük (yüzde 42) olduğu bulunmuştur (127).

2.4.8.xii. Sarkomatoid ürotelyal karsinom

Sarkomatoid ürotelyal karsinom, tümörün sarkomdan ayırt edilemeyen alanlar içermesiyle karakterizedir. Konvansiyonel ürotelyal, skuamöz, glandüler veya küçük hücreli nöroendokrin karsinom (KHNK) bileşenleri sıklıkla karışır. Morfolojik özellikler, tanımlanamayan iğsi hücre deseninden, diferansiye olmamış pleomorfik sarkom görünümüne kadar değişkenlik gösterir. Heterolog komponentler arasında osteosarkom, kondrosarkom, rabdomyosarkom ve anjiosarkom bulunur. Bir veya daha

fazla heterolog bileşenin varlığı, daha kötü bir davranış sergilemesine neden olduğu öne sürülmüştür. Ürotelyal diferansiasyon belirteçleri olan p63, GATA3 ve HMWCK gibi immünohistokimyasal ekspresyon, fokal olsa da tanıyı destekleyici olabilir (128).

2.4.8.xiii. Şeffaf hücreli ürotelyal karsinom

Şeffaf hücreli ürotelyal karsinom, tümör hücrelerinde glikojen birikimiyle karakterize olup, bu da şeffaf hücre görünümü oluşturur (129). İmmünhistokimyasal profili konvansiyonel ÜK'ya benzer ve şeffaf hücreli renal hücreli karsinom metastazından ayırmamızı sağlar. Şeffaf hücreli ÜK, daha kötü prognozlu olan şeffaf hücreli adenokarsinomdan ayırt edilmelidir (122).

2.4.8.xiv. Az diferansiye ürotelyal karsinom

Az diferansiye ürotelyal karsinom alt tipi, ürotelyal kökeni işaret eden morfolojik özelliklerden yoksun olan karsinomları kapsar. Bu tür tümörlerde epitelyal diferansiyasyonu belirlemek için immünohistokimya gereklidir. Osteoklastik dev hücreler içeren, kemiğin dev hücreli tümörüne benzeyen diferansiye olmamış karsinom, bu alt tipin en iyi tanımlanmış üyesidir. Bu son derece nadir tümör, genellikle mononükleer karsinom hücrelerinin (genellikle epitelial markörler için pozitif), konak histiositlerinin ve çok çekirdekli osteoklast benzeri dev hücrelerin (CD68 gibi histiositik belirteçler için pozitif) karışımından oluşur. Konvansiyonel ürotelyal karsinom bileşeni veya mevcutsa KİS, az diferansiye ürotelyal karsinom tanısının doğrulanmasına yardımcı olabilir. Davranışının agresif olduğu görünmektedir, ancak bu konuda veri sınırlıdır (130).

2.4.8.xv. Geniş nested ürotelyal karsinom

Geniş nested ürotelyal karsinom, orta ila büyük boyutlarda yuvalardan oluşan, nadir görülen bir alt tip olup, bu yuvamsı oluşumların sınırları yuvarlak ve belirgin olabileceği gibi, tümör-stroma arayüzünde daha düzensiz, girintili çıkıntılı bir morfoloji de sergileyebilir. Bu tümör paterni, non-invaziv ürotelyal karsinomun inverted paterninden ve genişlemiş von Brunn yuvalarından, muskularis propria invazyonu, düzensiz şekilde infiltratif yuvalar ya da belirgin stromal reaksiyon varlığı ile ayırt edilir.

Geniş nested alt tipin sitolojik olarak sakin görünümlü hücresel özelliklerine rağmen, hastaların %70'inde tanı anında pT2 evresinde tümör saptanmakta, %58'inde ise ekstravezikal yayılım (≥ pT3 ve/veya ≥ pN1) mevcuttur. Olguların yaklaşık beşte birinde nüks veya metastaz gelişmekte olup, bir seride hastaların %24'ü hastalığa bağlı olarak yaşamını yitirmiştir (150).

2.4.9. Evreleme

Mesane kanseri TNM evrelemesine göre sınıflandırılır (131).

Tablo 3. TNM sınıflaması AJCC 8. Edisyon.

T-Primer Tümör	
TX	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör saptanmadı
Ta	Non-invaziv papiller karsinom
Tis	Karsinoma in-situ
T1	Tümör lamina propriayı invaze eder
T2	Tümör kas tabakasını invaze eder
T2a	Tümör yüzeyel kası invaze eder
T2b	Tümör derin kası invaze eder
T3	Tümör perivezikal dokuyu invaze eder.
T3a	Mikroskopik olarak
T3b	Makroskopik olarak
T4	Tümör şunlardan birini invaze eder: prostat stroması, seminal vezikül, uterus, vajen, pelvik duvar, karın duvarı
T4a	Tümör prostat stroması, seminal vezikül, uterus ya da vajeni invaze eder
T4b	Tümör pelvik duvar ya da karın duvarını invaze eder
N- Bölgesel Lenf Nodları	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Gerçek pelviste tek bir lenf nodu metastazı (Hipogastrik, obturator, eksternal iliak, presakral)
N2	Gerçek pelviste multipl bölgesel lenf nodunda metastaz (hipogastrik, obturator, eksternal iliak ve presakral)
N3	Ana iliak lenf nodunda/nodlarında metastaz
M-Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodlarında metastaz
M1b	Diğer bölgelerde uzak metastaz

Tablo 4. Mesane kanseri evrelemesi.

Evre			
Evre 0a	Ta	N0	M0
Evre 0is	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2a, T2b	N0	M0
Evre 3A	T3a, T3b, t4a	N0	M0
Evre 3A	T1, T2, T3, T4a	N1	M0
Evre 3B	T1, T2, T3, T4a	N2, N3	M0
Evre 4A	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
Evre 4A	T4b	Herhangi bir N	M0
Evre 4B	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b

2.4.10. Prognostik Faktörler

Tümör evresi, hasta sonuçlarını belirlemede kritik bir faktördür; ancak bu, prognozu bilgilendirmek ve vaka yönetimini yönlendirmek için birkaç klinik ve patolojik özellik ışığında değerlendirilmelidir. Daha ileri prognostik sınıflama, evre alt kategorilendirmesi kullanılarak elde edilebilir. pT1 evresi için birkaç yaklaşım önerilmiştir. Bu yaklaşımların hiçbiri şu anda TNM sistemine kabul edilmemiş olsa da pT1 hastalığının seviyesi veya yaygınlığının bu aşamada patoloji raporlarında belirtilmesi şiddetle tavsiye edilmektedir (132).

Tümör derecesi, önemli bir prognostik özelliktir ve 2004 yılına ait iki kademeli DSÖ sistemi (düşük ve yüksek dereceli ürotelyal kanserleri tanır), en yaygın kullanılan derecelendirme sistemidir. Derecelendirme, ürotelyal kanserin tüm evrelerinde ve bölgelerinde, birkaç profesyonel üroloji ve patoloji derneği tarafından kabul edilen, patoloji raporlarının temel bir bileşenidir (133). Non–kas invaziv ürotelyal kanser (pTa–T1) için çeşitli sonuçları predikte etmeye yönelik risk kategorileri ve modelleri, Kuzey Amerika ve Avrupa'daki üroloji dernekleri tarafından geliştirilmiştir. Yüksek grade, pT1 evresi, tümör boyutu > 30 mm, multifokalite ve KİS ile ilişki, yüksek risk kategorisinin özellikleridir. Buna karşılık, düşük grade, pTa evresi, soliter, boyutu < 30 mm olan ve KİS ile ilişkisiz lezyonlar, düşük riskli tümörler olarak kabul edilir. Atanan risk kategorisi, yönetim stratejisini belirleyecektir (134). Ta/T1 vakalarında ek olumsuz prognostik faktörler arasında hastalık nüksü, LVİ varlığı ve agresif histolojik alt tipler yer almaktadır (135).

2.5. TÜMÖR TOMURCUKLANMASI

Tümör tomurcuklanması terimi ilk olarak İmai tarafından 1950'lerde kullanılmıştır. TT terimi yerine epitelyal mezenkimal transizyon, fokal de diferansiasyon, tümör hücre disosiasyonu terimleri bazı çalışmalarda kullanılsa da kabul görmemiştir (140).

TT, tümörün invaziv yönünde kanser hücrelerinin tek başına veya 5 hücreden az küçük kümeler halinde bulunması olarak kabul edilmiştir. 2017 yılında yayımlanan ve tümör tomurcuklanması değerlendirmesinin ve raporlamasının patologlar tarafından standart hale getirilmesine yol açan, geniş çapta kabul edilen, Uluslararası Tümör Tomurcuklanma Konsensüs Konferansı (ITBCC) derecelendirme önerileriyle tanımlanan tıbbi bir durumdur (137).

TT, peritümöral tomurcuklanma (PTT) ve intratümöral tomurcuklanma (İTT) olarak ikiye ayrılır. PTT sadece endoskopik veya cerrahi rezeksiyon materyallerinde değerlendirilirken İTT hem biyopsi hem rezeksiyon spesmenlerinde değerlendirilebilir. Hem İTT hem PTT epitel-mezenkim geçişini gösteren morfolojik göstergelerdir (6).

2016'da İsviçre, Bern'de ABD, Kanada, Japonya ve Avrupa'dan 22 gastrointestinal sistem patoloğu, 2 cerrah ve 1 translasyonel araştırmacının katıldığı kolorektal kanserle ilgili düzenlenen ITBCC'de, TT değerlendirilmesinde patologlar açısından değerlendirmesi kolay ve uygulanabilir bir yöntem olarak Hematoksilen&Eozin (H&E) boyalı lamlarda x10'luk büyütmede 10 farklı alan taranarak x20'lik büyütme objektifinde (bir "primer odak", 0.785 mm 2), en fazla tümör tomurcuklanması olan odağın değerlendirilmesini önermiştir. TT sayılır ve sayı TT normalizasyon faktörüne bölünür. TT, tümör tomurcuklarının sayısına göre 1'den 3'e kadar derecelendirilir; derece 1 (TT düşük grup): 0 ile 4 tomurcuk, derece 2 (TT orta grup): 5 ile 9 tomurcuk ve derece 3 (TT yüksek grup): ≥10 tomurcuk olarak belirlenmiştir.

TT, kolorektal kanserde bağımsız kötü prognostik faktördür. Yüksek TNM evresi, yüksek tümör derecesi, LVİ ve sonuç olarak lenf nodu metastazı ve uzak

metastaz ile ilişkilidir. Endoskopik olarak rezeke edilmiş pT1 kolorektal kanserde tümör tomurcuklanması artmış lenf nodu metastazı ile ilişkilidir dolayısıyla bu hastalar cerrahi rezeksiyondan fayda görebilir. Evre 2 kolorektal kanserde tümör tomurcuklanması olan hastalar TT olmayan veya düşük hastalara göre hastalıksız sağ kalımları daha düşüktür. Bu yüzden TT yüksek olan kolorektal karsinomlu hastalarda adjuvan kemoterapi düşünülebilir. Üçüncü olarak preoperatif biyopsilerde TT belirtilmesi neoadjuvan tedaviden fayda görebilecek hastaları seçmeye yardım edebilir (14).

TT, daha az çalışılsa da ayrıca meme kanseri, akciğerin skuamöz hücreli kanseri, pankreas, baş boyun, özofagusta yerleşimli karsinomlarda da prognozla ilişkili bulunmuştur (6). Üriner trakta ait ürotelyal karsinomlarda TT çalışılmış ancak rutin patoloji raporlarına dahil edilmemiştir (137).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza araştırma ve yayın etiğine uygun olarak etik kurul onayı Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan E-24 sayılı 202 numaralı çalışma olarak 25.09.2024 tarihinde alınmıştır.

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ

Ocak 2013 ve Ocak 2024 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Bölümü'nde incelenmiş olan mesane TUR materyallerinden lamina propriaya invaziv (pT1) ürotelyal karsinom tanısı almış olan 117 vaka çalışmaya dahil edildi. Bir hastanın birden fazla TUR materyali varsa, TT bakımından fazla olan materyal çalışmaya dahil edildi. Ürotelyal karsinom dışı tanı alan olgular ve cam ve bloklarına ulaşılamayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen vakaların yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, fokalitesi, nüks ve/veya progresyon verileri, hastanemiz bilgi işlem sistemi Akgün'den elde edildi.

3.2. HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tıbbi patoloji kliniği arşivinden H&E boyalı preparatlarına ve parafin bloklarına ulaşılabilen 117 vaka klinik bilgileri ve patoloji raporları ile birlikte ışık mikroskopunda tekrar değerlendirildi. Vakalar, tümörün derecesi, tümörün invazyon derinliği, tümör histolojik alt tipi, tümörde görülen diferansiasyonlar, karsinoma in-situ varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı ve tümör tomurcuklanması parametreleri açısından Olympus BX51 ışık mikroskopu ile incelendi. Ayrıca cinsiyet, yaş, tümörün boyutu, yerleşim yeri, fokalitesi, nüks ya da progresyon varlığı kaydedildi.

Tümör tomurcuklanması, ITBCC'ye göre tek tek yerleşimli tümör hücreleri veya beş hücreden az olan tümör hücre kümeleri olarak tanımlanmıştır. Tüm H&E ile boyalı doku kesitleri değerlendirmeye alındı. Tümör içindeki topografik alandan bağımsız halde en yoğun tümör tomurcuklanması alanı, 10'luk büyütmede tüm kesitler

taranarak seçildi. Bu alandaki tümör tomurcuk grupları 20'lik büyütmede (saha alanı 0,950 mm 2) sayıldı. Normalizasyon faktör 1.210 sayısına göre düzenlendi.

Tablo 5. Farklı mikroskop türlerine göre tümör tomurcuklanması normalizasyon faktörü.

20'LİK OBJEKTİF		
MERCEK ÇAPI (mm)	ÖRNEK ALANI (mm2)	NORMALİZASYON FAKTÖRÜ
18	0.636	0.810
19	0.709	0.903
20	0.785	1.000
21	0.866	1.103
22	0.950	1.210
23	1.039	1.323
24	1.131	1.440
25	1.227	1.563
26	1.327	1.690

9 ve altında tümör tomurcuklanması olanlar tümör tomurcuklanması düşük, 10 ve üstü olan vakalar tümör tomurcuklanması yüksek gruba dahil edildi.

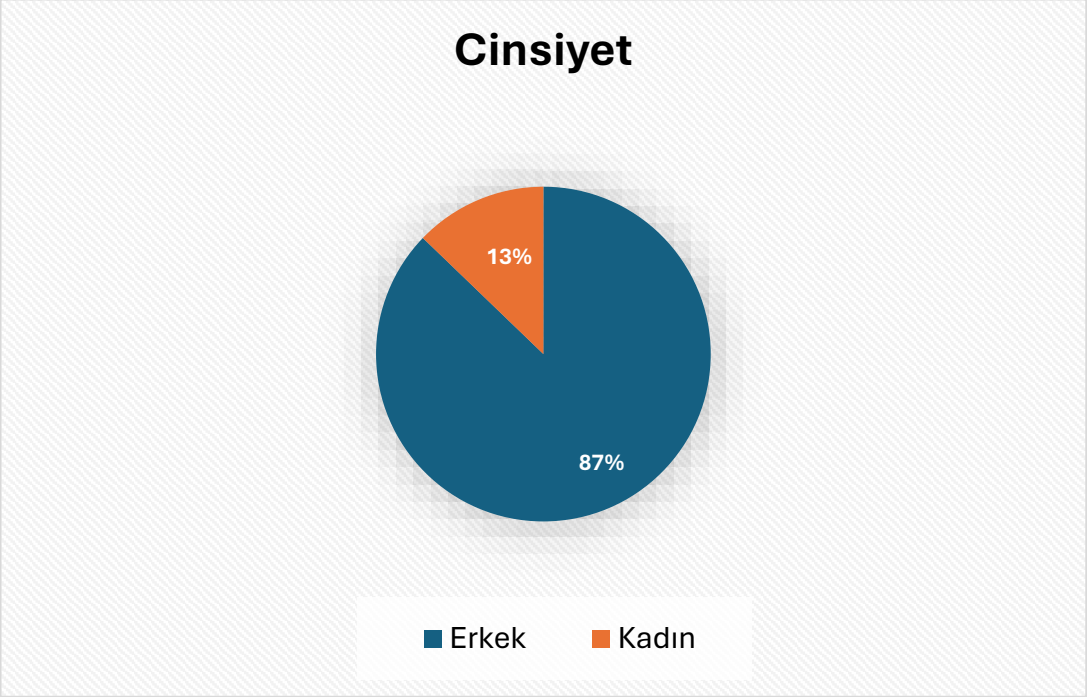
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Verilerin normal dağılması durumunda betimleyici istatistikler ortalama ve standart sapma olarak, verilerin normal dağılmaması durumunda betimleyici istatistikler medyan (minimum-maksimum) değer olarak verilmiştir. İki grup karşılaştırmaları normal dağılım durumunda Student-t testiyle, normal dağılım göstermemesi durumunda ise Mann-Whitney U testiyle yapılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırması Pearson ki-kare, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton testi ile yapılmıştır. Verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v25 paket programı ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak α=0,05 alınmıştır.

4. BULGULAR

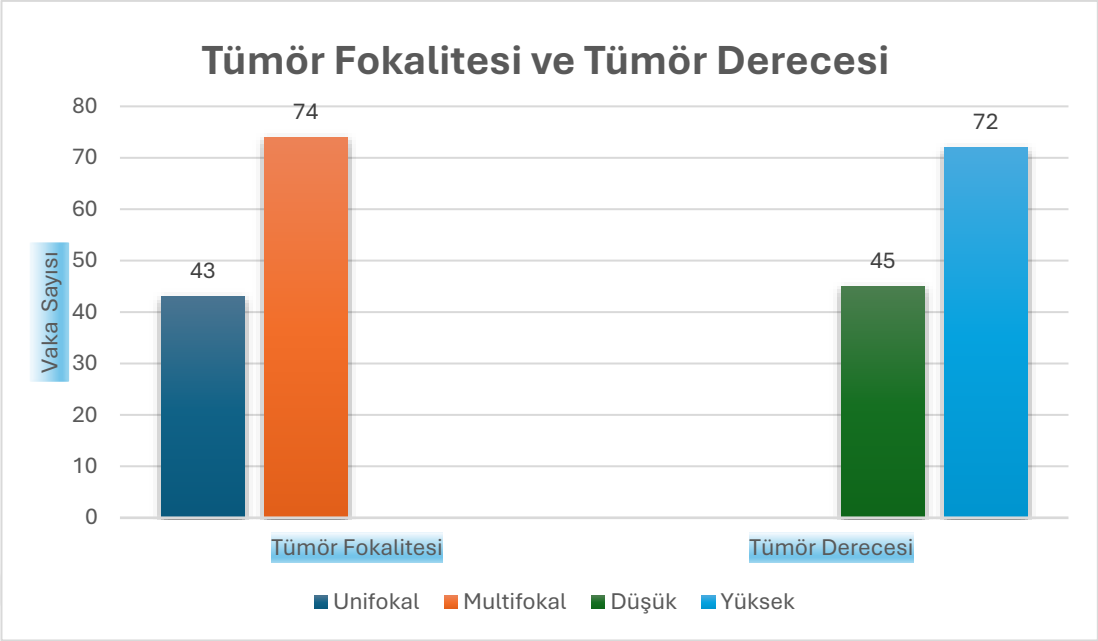
4.1. DEMOGRAFİK ANALİZ

Lamina propriaya invaziv mesane yerleşimli ürotelyal karsinom tanılı 117 hasta çalışmaya dahil edildi. 117 hastanın 102'si (%87,2) erkek 15'i (%12,8) kadındı (Tablo 6). Olguların yaş dağılımı 35-91 arası olup ortalama yaş 67 idi (Tablo 7) (Şekil 6).



Şekil 6. Vakaların cinsiyetinin dağılımı.

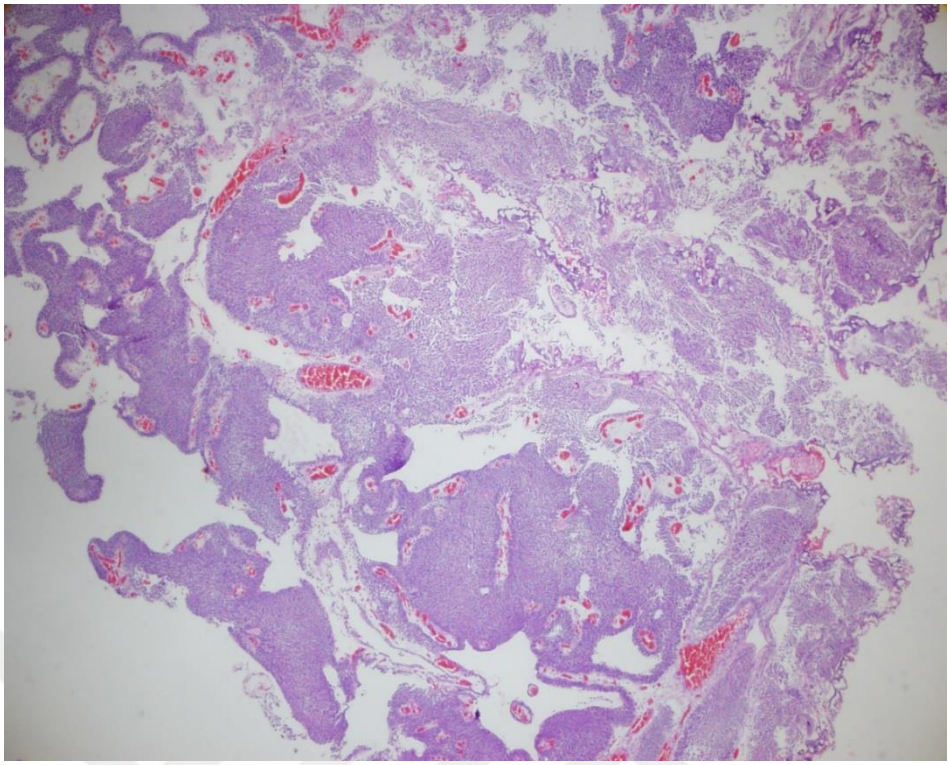
Hastaların 43'ünde (%36,8) tümör unifokal, 74'ünde (%63,2) multifokaldi (Tablo 6). Hastaların 45 tanesinde (%38,5) tümör düşük, 72 tanesinde (%61,5) tümör yüksek dereceliydi (Tablo 6) (Şekil 7).



Şekil 7. Vakaların fokalite ve tümör derecesi dağılımı

Tablo 6. Değişkenlere göre dağılım frekansları.

Hasta Özellikleri		n(%)
Cinsiyet	**erkek**	102(87,2)
	kadın	15(12,8)
Fokalite	**unifokal**	43(36,8)
	multifokal	74(63,2)
Tümör Derecesi	**düşük**	45(38,5)
	yüksek	72(61,5)
Karsinoma İn-situ	**yok**	103(88,0)
	var	14(12,0)
Lenfovasküler invazyon	**yok**	113(96,6)
	var	4(3,4)
T2'ye ilerleme	**yok**	110(94,0)
	var	7(6,0)
Ek özellikler	**skuamöz diferansiasyon**	4(3,4)
	miksoid stroma	3(2,5)
	nekroz	14(11,9)
	glandüler diferansiasyon	5(4,2)
	mikropapiller subtip	4(3,4)
	invert gelişim paterni	1(0,85)
	sarkomatoid subtip	1(0,85)
	nested subtip	2(1,7)



Şekil 8. Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom (H&E, x40)

Tümör boyutu en düşük 0,5 cm en yüksek 11 cm olmakla birlikte ortalama 3 cm idi (Tablo 7).

Olguların 14'üne (%12) karsinoma in-situ eşlik etmekteyken 103 tanesinde (%88) karsinom in-situ izlenmemişti (Tablo 6). Olguların sadece 4 tanesinde (%3,4) lenfovasküler invazyon izlenmişken 113 tanesinde (%96,6) lenfovasküler invazyon izlenmedi (Tablo 6).

Olguların daha sonra 7 tanesi (%6) kas invazyonu yaparak T2'ye ilerlemişken, 110 (%94) tanesinde ilerleme görülmedi. 4 olguda (%3,4) skuamöz diferansiasyon, 5(%4,2) olguda glandüler diferansiasyon izlendi (Tablo 6). Tümör tomurcuklanması bir olguda en az 0 en çok 120 olarak kaydedildi (Tablo 7).

Tablo 7. Yaş, tümör tomurcuklanması ve boyut tanımlayıcı istatistikleri (n=117)

Yaş ortalama±SS (Min-Max)	**Boyut Medyan(Min-Max)**	**Tümör Tomurcuklanması Medyan(Min-Max)**
67,17±10,61 (35-91)	3(0,5-11)	0(0-120)

4.2. STUDENT T TESTİ VE MANN WHİTNEY U TESTİ KULLANILARAK TT İLE YAŞ VE BOYUT ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ANALİZİ

TT'nin düşük (9≤) ve yüksek (10≥) olmasına göre yaş değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 8).

TT'nin düşük ve yüksek olmasına göre boyut değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Tomurcuklanma yüksek olanlarda boyut, tomurcuklanma düşük olanlara göre daha yüksektir (Tablo 8).

Tablo 8. Tümör tomurcuklanmasının düşük ve yüksek olmasına göre yaş ve boyut karşılaştırması.

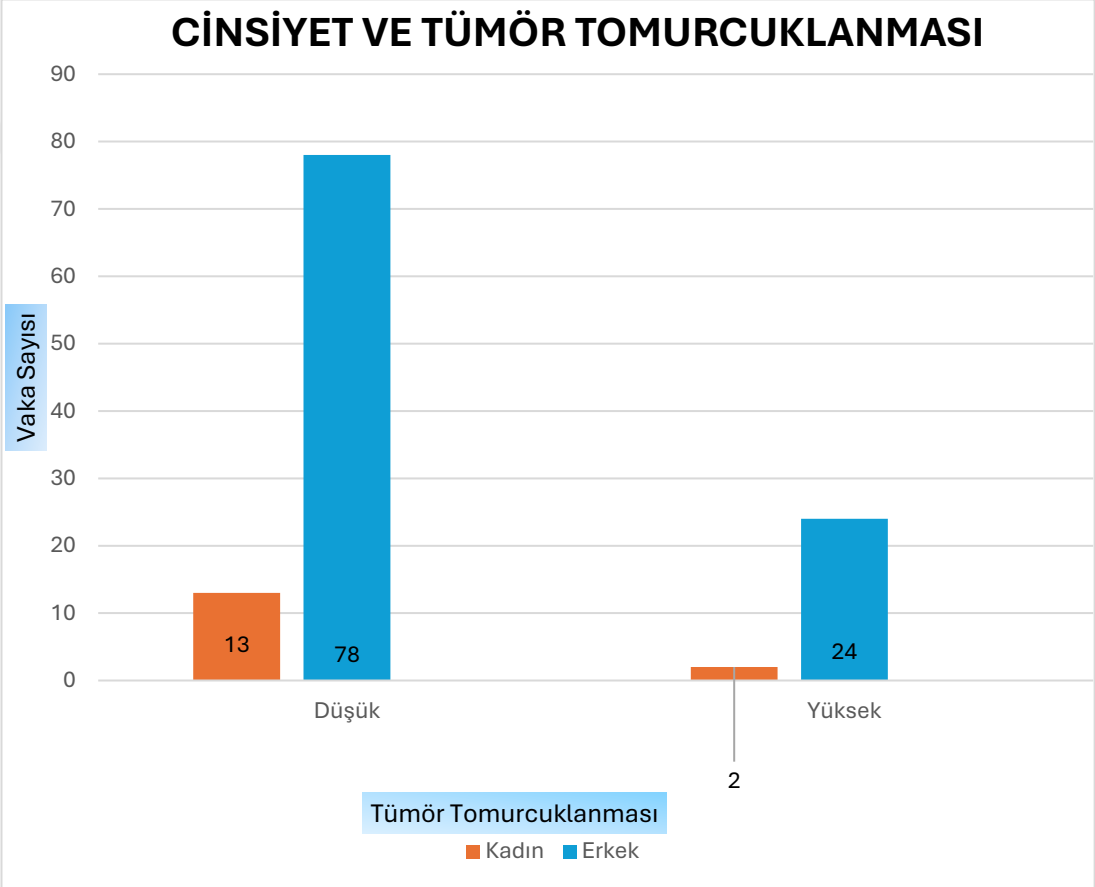
	Tümör Tomurcuklanması		**p-değeri**
	9≤ (düşük) (n=91) ort±SS/Medyan(Min-max)	**10≥ (yüksek) (n=26) ort±SS/Medyan(Min-max)**	
Yaş*	66,15±11,03	70,73±8,17	0,052
Boyut**	3(0,5-10)	3,5(2-11)	0,001

* Student t testi, ** Mann-Whitney U testi

Tümör tomurcuklanması düşük olan 91(%77,7) olgu varken 26 (%22,3) olguda TT yüksek bulundu (Tablo 8).

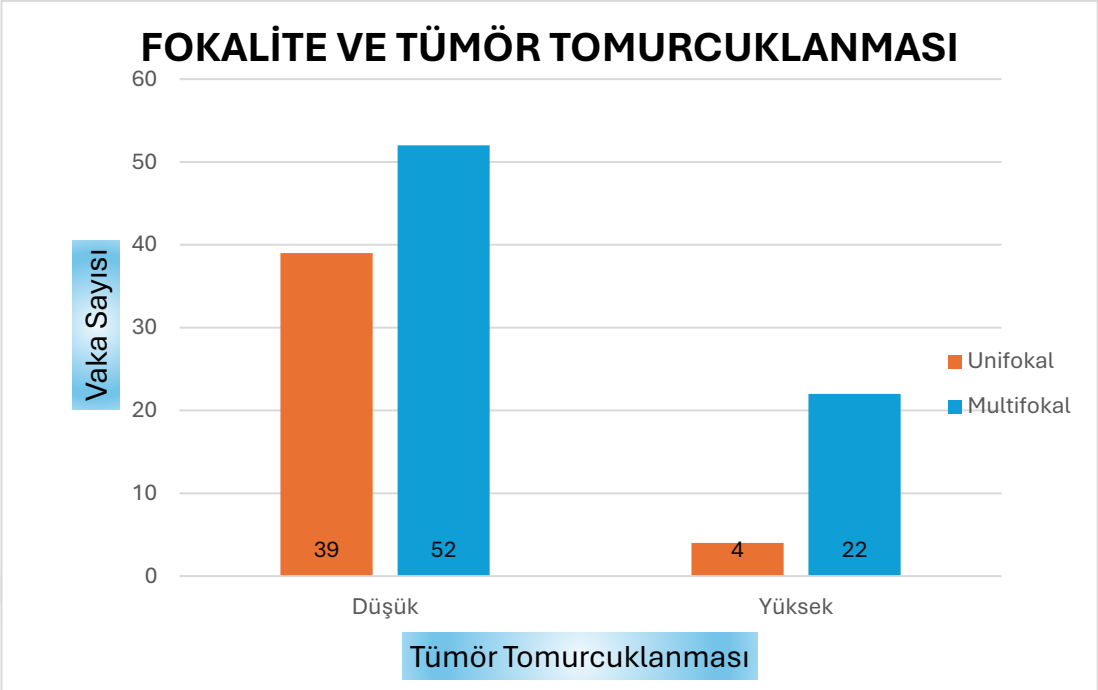
4.3. FİSHER' EXCAT TEST VE PEARSON Kİ-KARE TESTİ KULLANILARAK TT İLE CİNSİYET, FOKALİTE, TÜMÖR DERECESİ, KARSİNOMA İN-SİTU, LENFOVASKÜLER İNVAZYON VE T2'YE İLERLEME ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ANALİZİ

TT düşük olanlar ile yüksek olanlar cinsiyet bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 9) (Şekil 10).



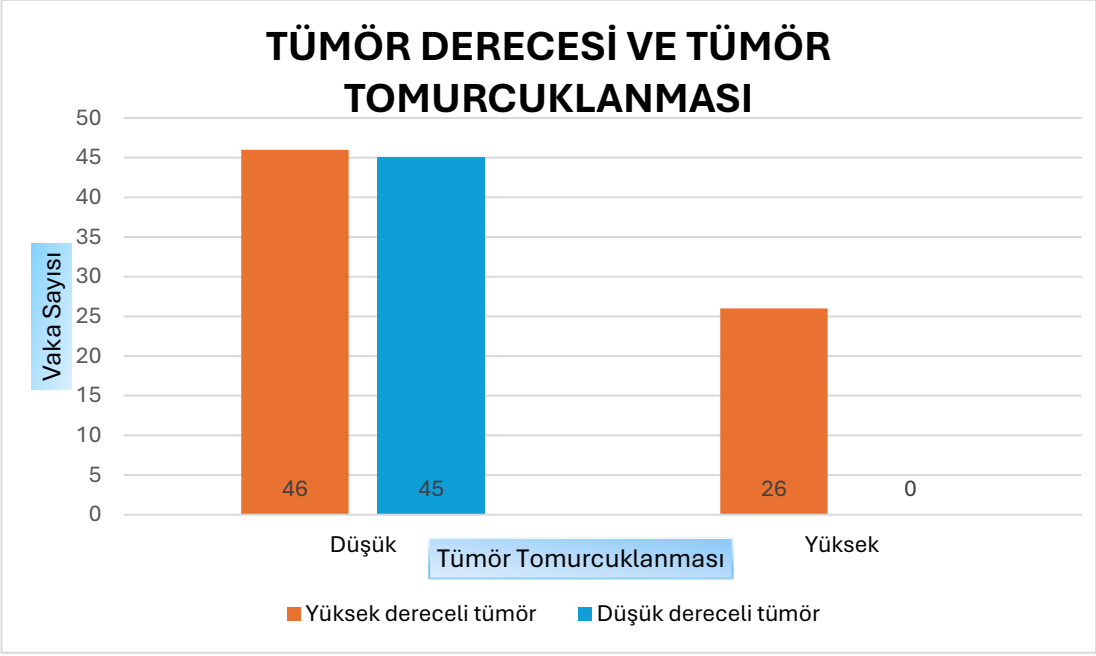
Şekil 9. Cinsiyet ve tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki grafiği.

TT düşük olanlar ile yüksek olanlar fokalite türü bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. TT yüksek olanlarda multifokal oranı tomurcuklanma düşük olanlara göre daha yüksektir (Tablo 9) (Şekil 11).



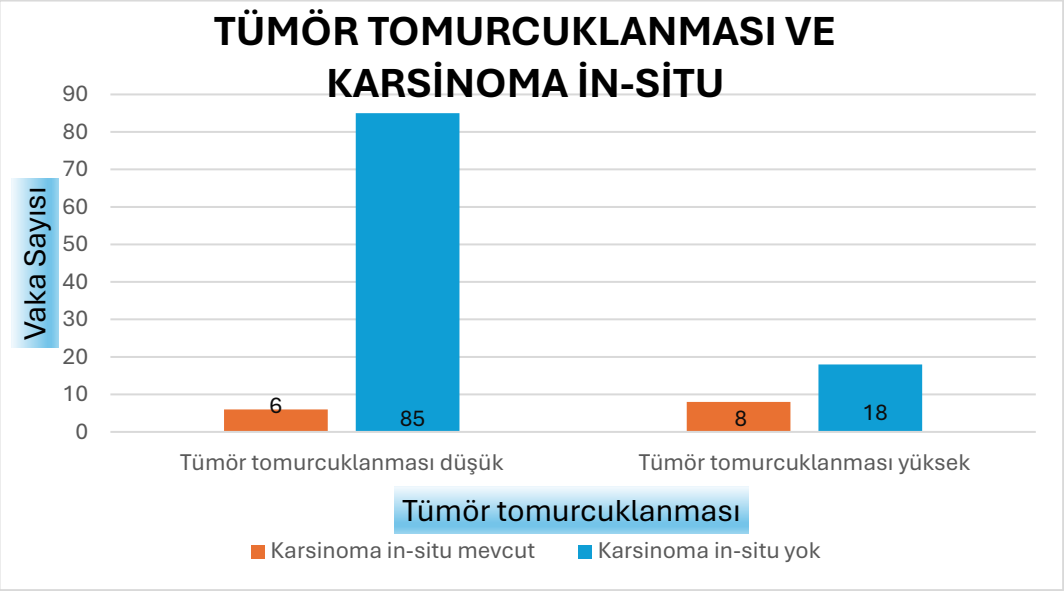
Şekil 10. Tümör fokalitesi ve tümör tomurcuklanması ilişkisi

TT düşük olan ile yüksek olan grup tümör derecesi bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. TT yüksek olanlarda yüksek dereceli olma oranı tomurcuklanma düşük olanlara göre daha yüksektir (Tablo 9) (Şekil 12).



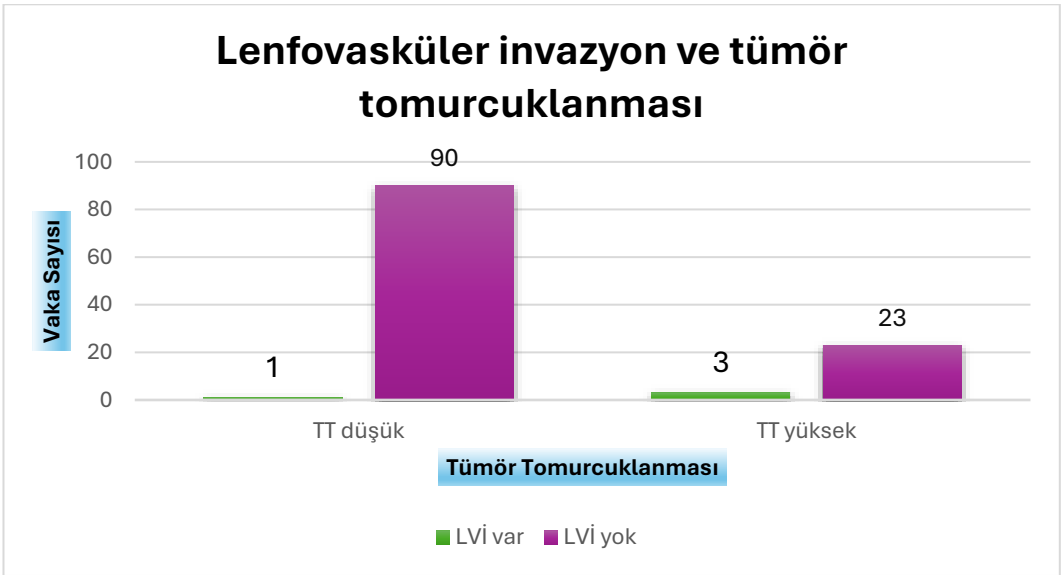
Şekil 11. Tümör derecesi ve tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki grafiği.

TT düşük olan grup ile yüksek olan grup, KİS bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. TT yüksek olan grupta karsinoma in-situ görülme oranı, TT düşük olan gruba göre daha yüksektir (Tablo 9) (Şekil 13).



Şekil 12. Karsinoma in-situ ve tümör tomurcuklanması ilişkisi.

TT düşük olan ile yüksek olan gruplar LVİ bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. TT'si yüksek olanlarda görülme oranı tomurcuklanma TT düşük olanlara göre daha yüksektir (Tablo 9) (Şekil 14).



Şekil 13. Lenfovasküler invazyon ve tümör tomurcuklanması arasındaki ilişki grafiği.

TT düşük olan grup ile TT yüksek olan grup, evre T2'ye ilerleme bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Tomurcuklanma yüksek olanlarda var olma oranı tomurcuklanma düşük olanlara göre daha yüksektir (Tablo 9).

Tablo 9. Cinsiyet, tümör fokalitesi, tümör derecesi, KİS, LVİ ve T2'ye ilerleme durumuna göre TT düşük ve yüksek olan grubun karşılaştırılması.

		Tümör tomurcuklanması		**p-değeri**
		9≤ (düşük)	10≥ (yüksek)	
Cinsiyet*	**erkek**	78 (85,7)	24 (92,3)	0,516
	kadın	13 (14,3)	2 (7,7)	
Fokalite**	**unifokal**	39 (42,9)	4 (15,4)	0,010
	multifokal	52 (57,1)	22 (84,6)	
Tümör derecesi**	**düşük**	45 (49,5)	0 (0,0)	<0,001
	yüksek	46 (50,5)	26 (100,0)	
Karsinoma in-situ*	**yok**	85 (93,4)	18 (69,2)	0,003
	var	6 (6,6)	8 (30,8)	
LVİ*	**yok**	90 (98,9)	23 (88,5)	0,034
	var	1 (1,1)	3 (11,5)	
T2'ye ilerleme*	**yok**	88 (96,7)	22 (84,6)	0,042
	var	3 (3,3)	4 (15,4)	

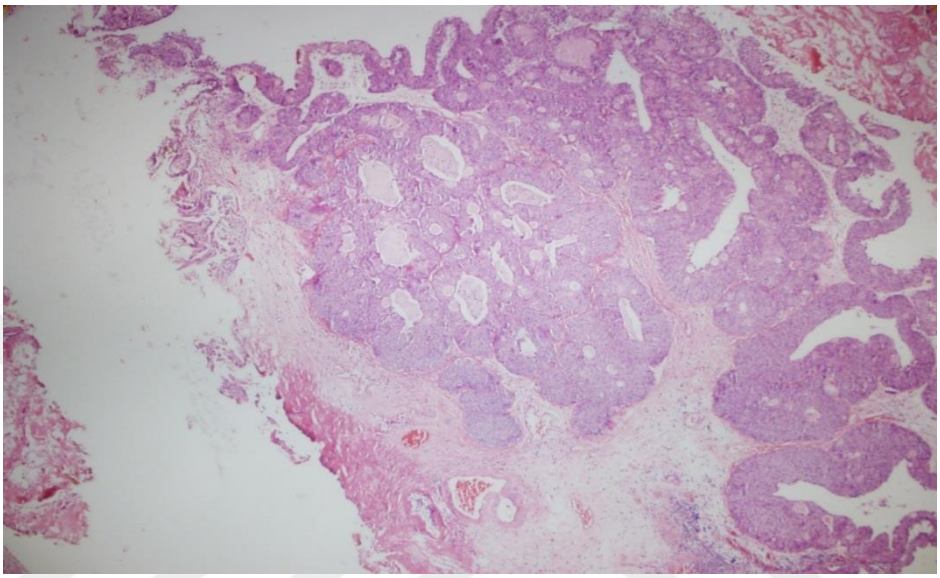
*Fisher' excat test, **Pearson Ki-kare testi

Tablo 10. Tümörde görülen ek özellikler ile TT gruplarının karşılaştırılması.

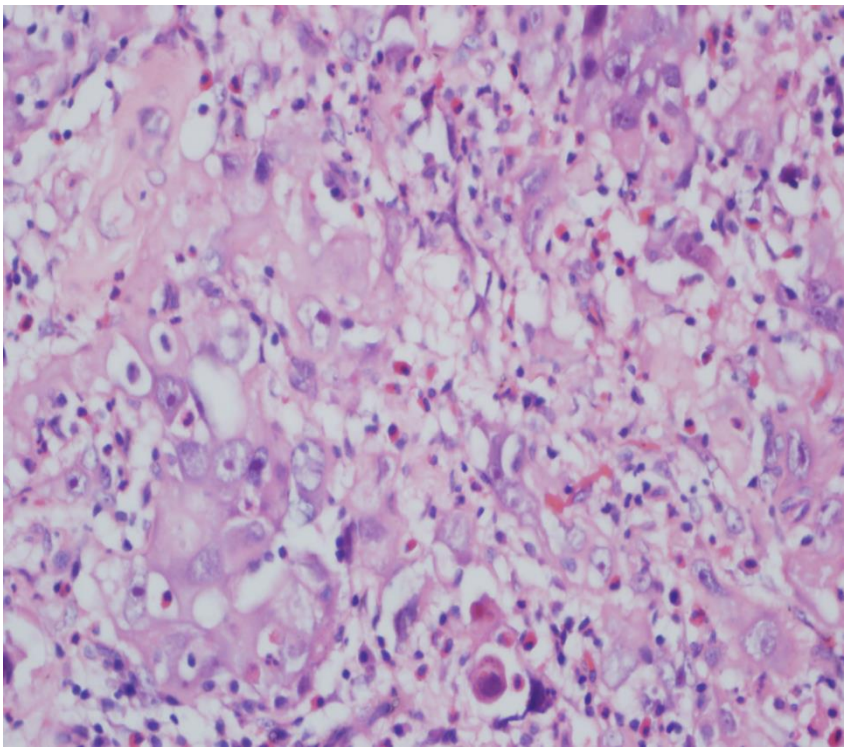
	Tümör tomurcuklanması		**p-değeri**
Ek Özellikler*	**9=< (düşük)**	**10=> (yüksek)**	
skuamöz diferansiasyon	3 (15,0)	1 (5,6)	0,038
miksoid stroma	0 (0,0)	3 (16,7)	
nekroz	8 (40,0)	6 (33,3)	
glandüler diferansiasyon	1 (5,0)	4 (22,2)	
mikropapiller subtip	1 (5,0)	3 (16,7)	
invert gelişim paterni	1 (5,0)	0 (0,0)	
sarkomatoid subtip	0 (0,0)	1 (5,6)	
nested subtip	2 (10,0)	0 (0,0)	

*Fisher-Freeman-Halton testi

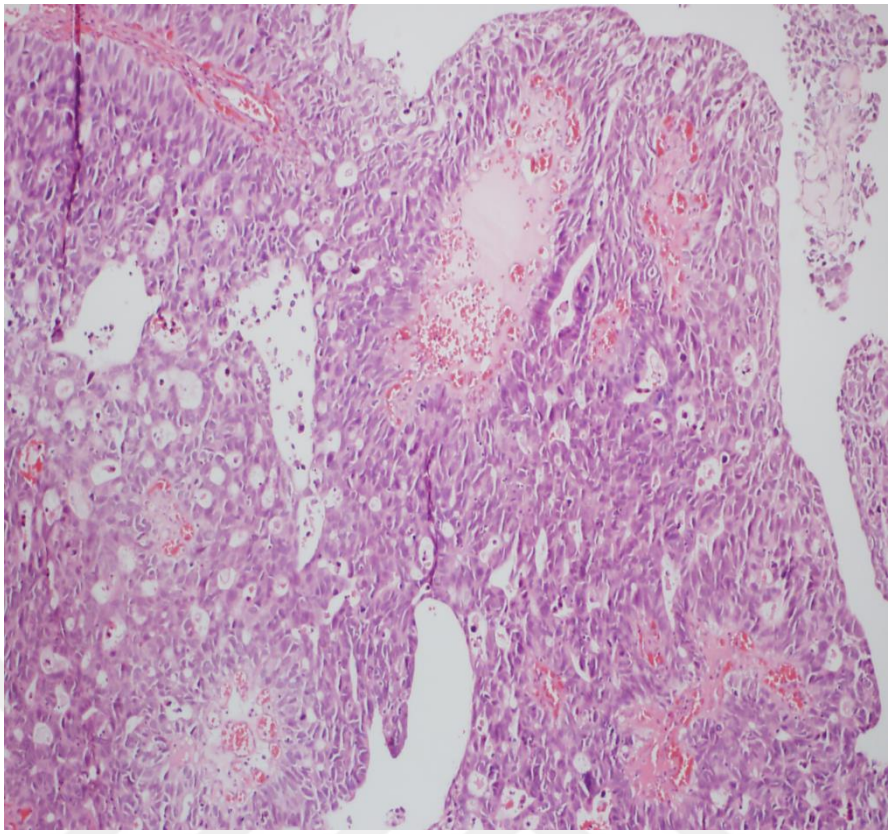
TT'nin düşük ve yüksek olmasına göre ek özelliklerin dağılışları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (Tablo 10). Ancak vakaların küçük bir kısmında görülmüş olup en sık görülen özellik nekroz olup onu glandüler diferansiasyon, skuamöz diferansiasyon ve mikropapiller subtip izlemektedir (Şekil 15, Şekil 16, Şekil 17, Şekil 18 ve Şekil 19).



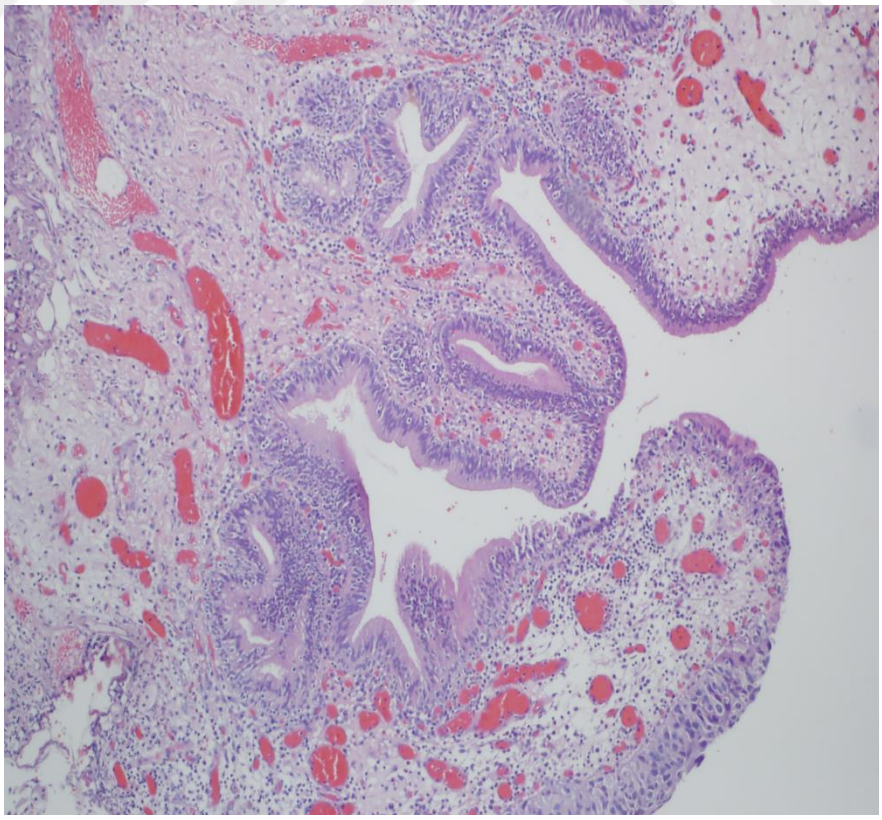
Şekil 14. Nested subtip ürotelyal karsinom (H&E, x100)



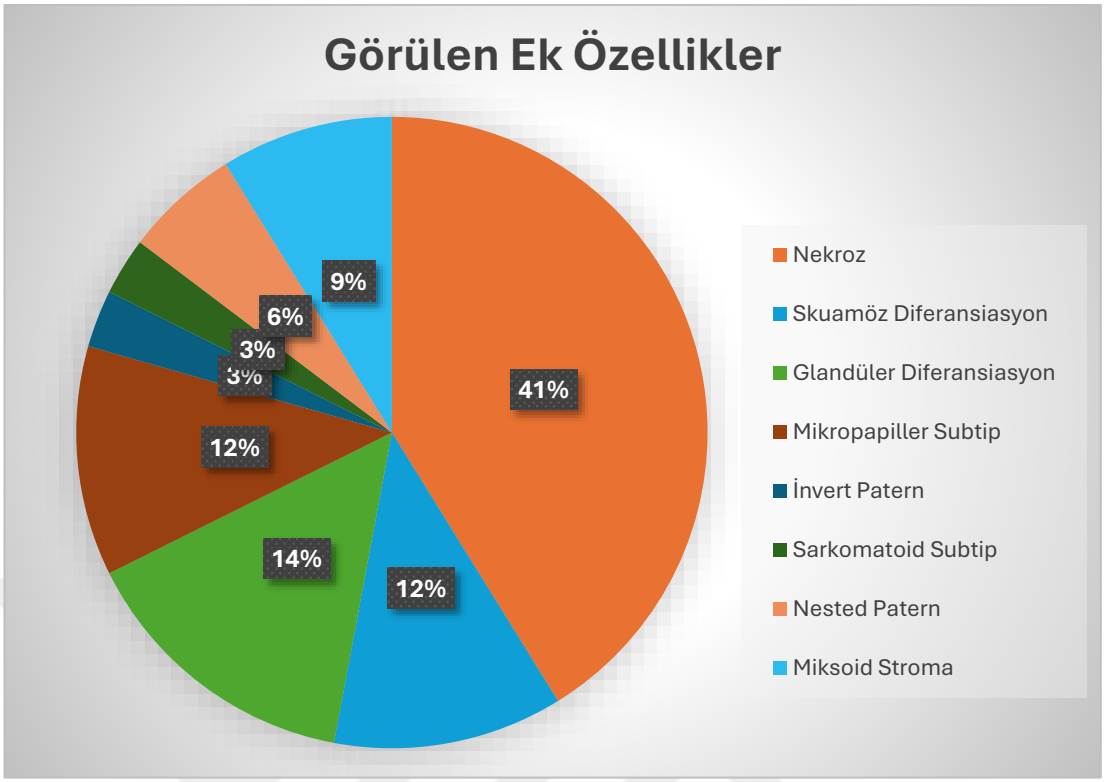
Şekil 15. Skuamöz diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom (H&E, x200)



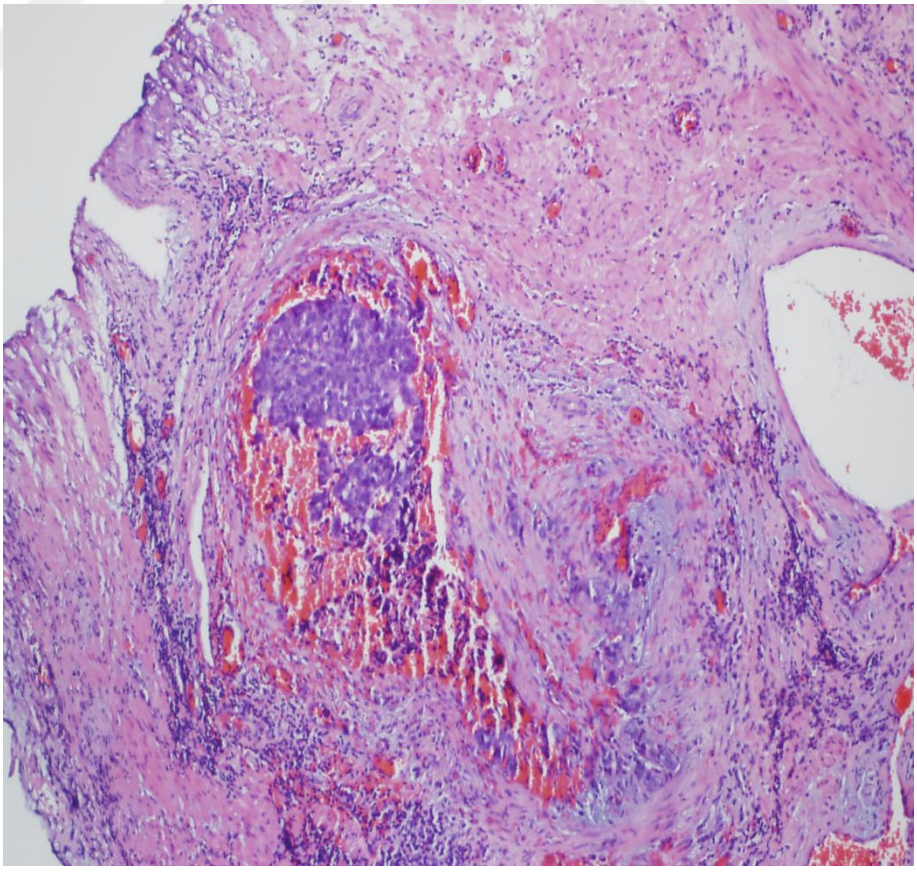
Şekil 16. Ürotelyal karsinomda glandüler diferansiasyon alanı (H&E, x100)



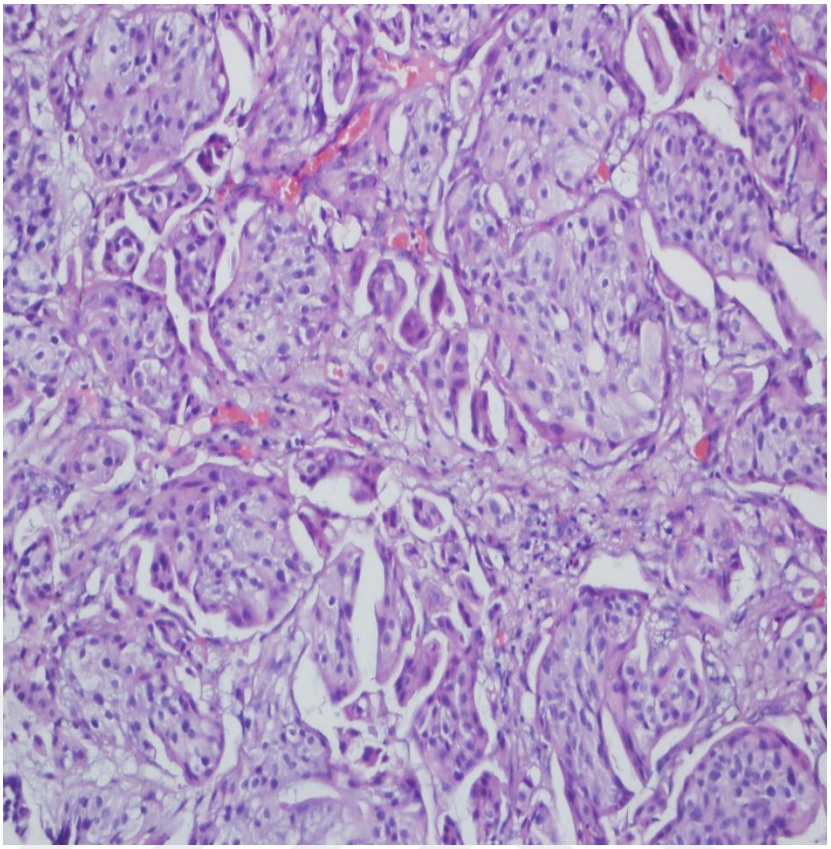
Şekil 17. Glandüler diferansiasyon gösteren ürotelyal karsinom (H&E, x100)



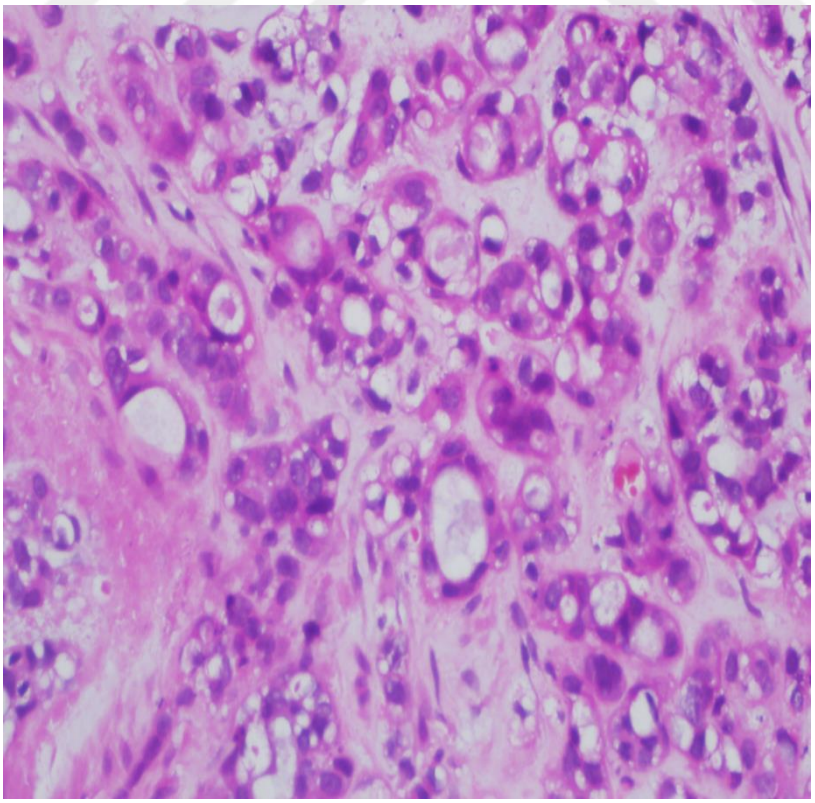
Şekil 18. Olgularda görülen ek özelliklerin dağılımı.



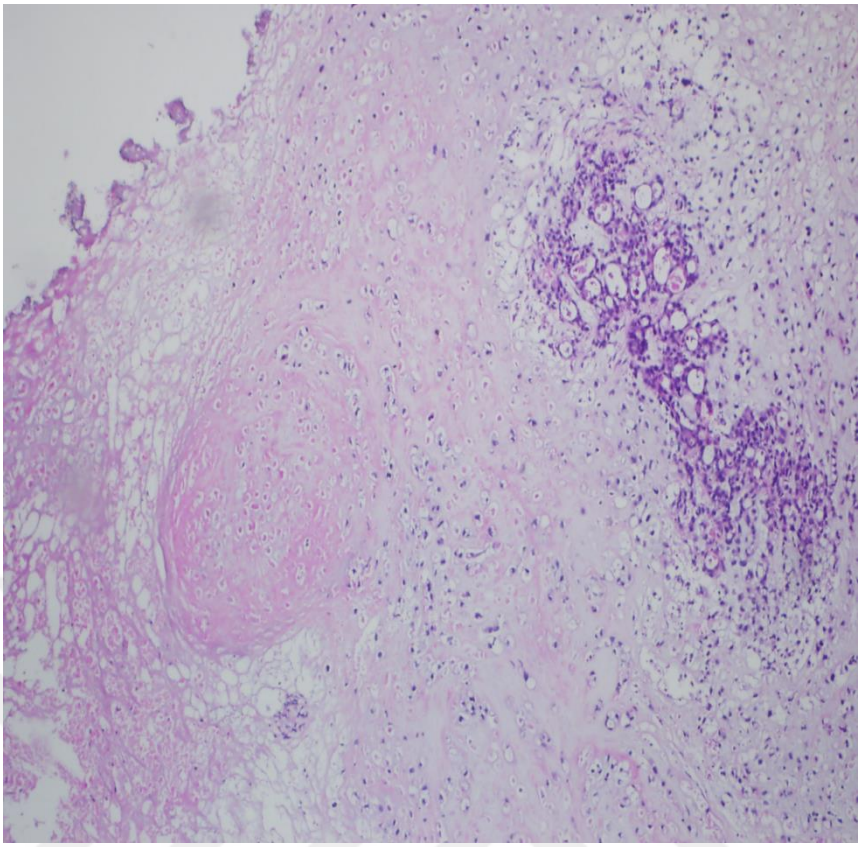
Şekil 19. Fibrin trombüsü ile birlikte tümörün lenfovasküler invazyonu (H&E, x200)



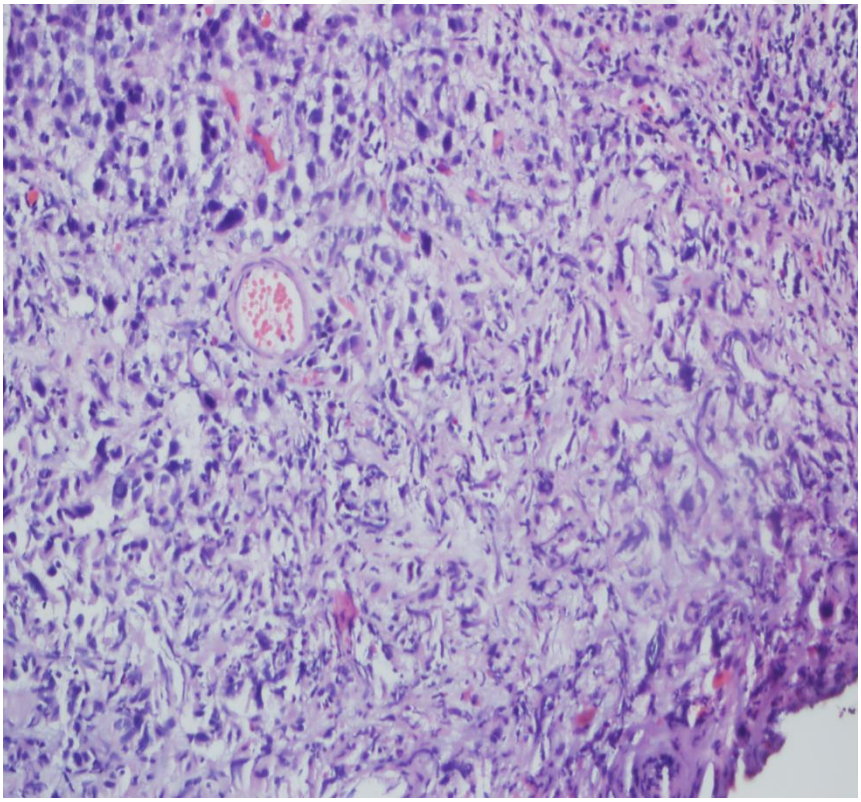
Şekil 20. Mikropapiller subtip ürotelyal karsinom (H&E, x200)



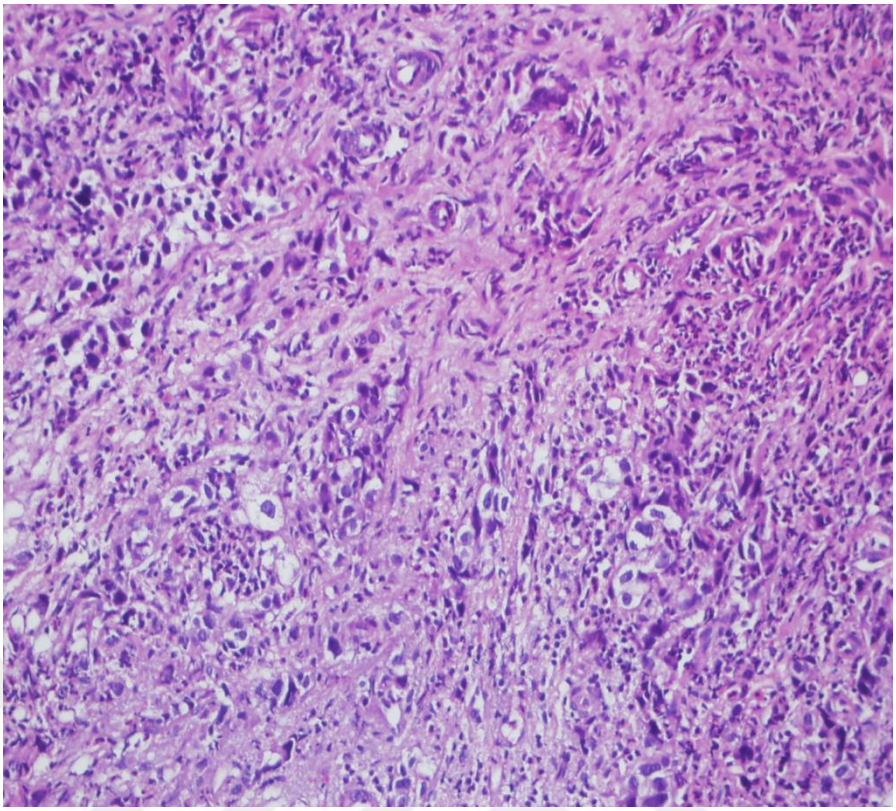
Şekil 21. Ürotelyal karsinomun sarkomatoid subtipi (H&E, x400)



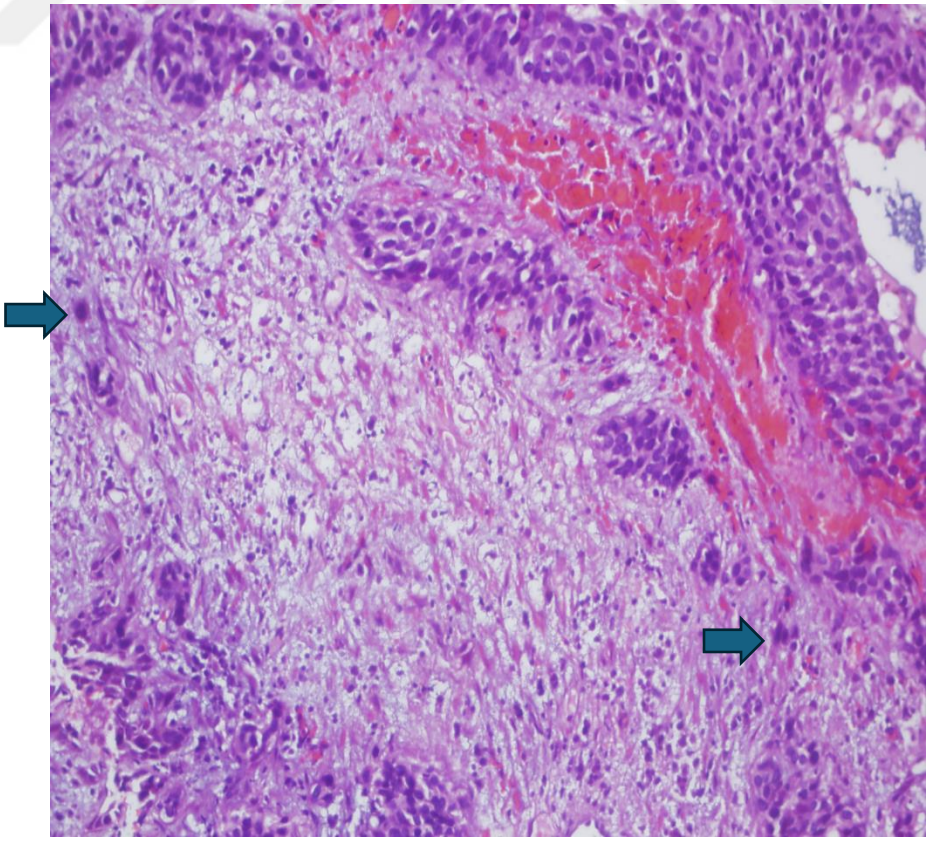
Şekil 22. Sarkomatoid subtip ürotelyal karsinomda kondroid alanlar (H&E, x100)



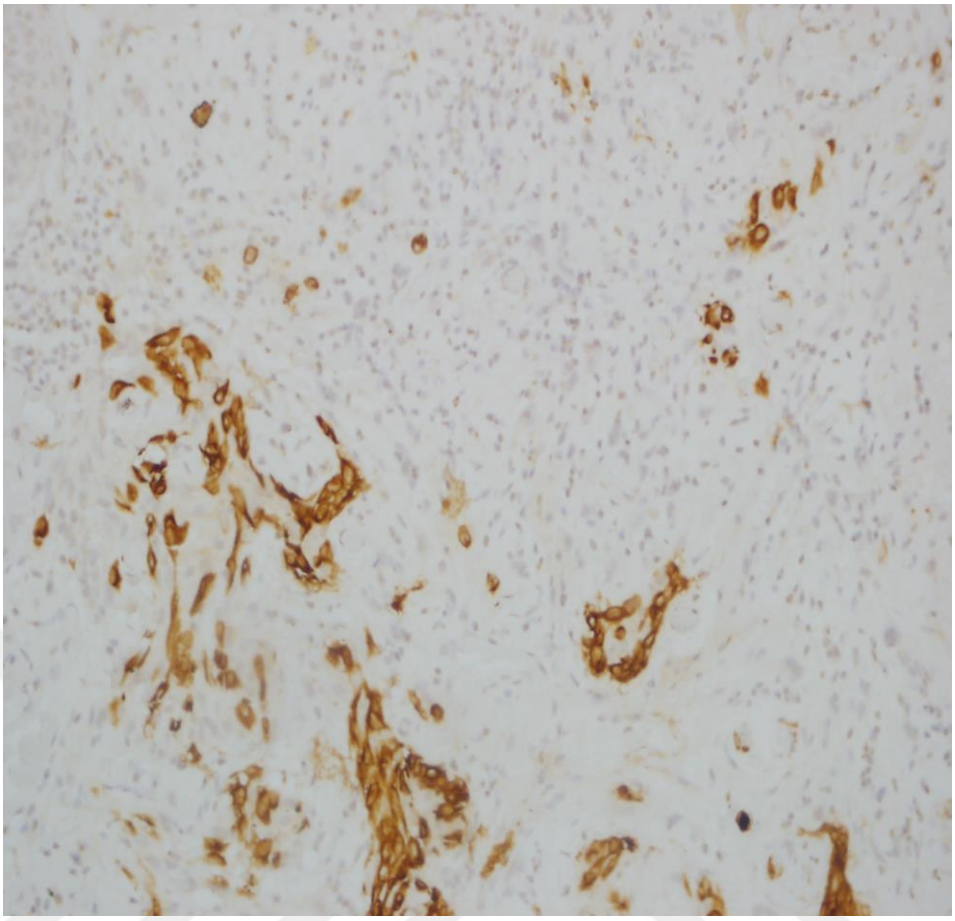
Şekil 23. Yüksek tümör tomurcuklanmasına sahip ürotelyal karsinom (H&E, x200)



Şekil 24. Yüksek tümör tomurcuklanmasına sahip ürotelyal karsinom (H&E, x200)



Şekil 25. Düşük tümör tomurcuklanmasına sahip ürotelyal karsinom (H&E, x200)



Şekil 26. CK7 immünhistokimyası ile yüksek tümör tomurcuklanmasına sahip invaziv ürotelyal karsinomda invaziv odaklar (x100)

5. TARTIŞMA

ÜK, ürogenital sistem tümörleri arasında prostattan sonra görülen ikinci en sık tümördür (140). Üriner traktta en sık görülen kanser, her yıl yaklaşık 573.000 yeni vaka ile mesane yerleşimli ÜK'dır. Mesane kanserinin en sık görülen tipi vakaların yaklaşık %80-90'ını oluşturan ÜK'dır (137).

Tanı anında vakaların %75'i mukoza ya da submukozaya sınırlıdır (pTa, pT1 veya KİS) kalan %25'i kasa invazivdir ki bunların prognozu daha kötü olup tedavi yönetimi daha farklıdır (6). Kasa invaziv olmayan ürotelyal karsinomun (KİOÜK) tanı ve tedavisinde ilk adım TUR'dur. Evre pT1 ÜK, tümörün lamina propriaya infiltrasyonu ile karakterizedir. Olası rezidü hastalık (yaklaşık %50 oranında) ve olası evreleme hatası (yaklaşık %10 oranında) yüzünden tüm pT1 tümörü olan vakalara 2-6 hafta içinde ikinci rezeksiyon önerilir (138).

Sylvester ve arkadaşları KİOÜK'ün rekürrens ve progresyonunu tahmin etmek için klinik ve patolojik parametreleri yeniden değerlendirmiştir. Bu çalışmaya göre öngörülen progresyon oranları beş sene içinde %44'e kadar ulaşmıştır (142). Özellikle T1G3 KİOÜK'lar tedavi için zorlayıcı olmaya devam etmekteydi çünkü hastaların yaklaşık %30'u hastalıktan yaşamını yitirirken diğer %30 rekürrens dahi göstermiyordu (143). Bu, düşük ve yüksek agresifliğe sahip pT1 ÜK'ları ayırt etmek için ek parametreler araştırılmasına yol açtı (138). pT1 ÜK'lar için çeşitli kötü prognostik faktörler tanımlanmıştı: cinsiyet, yaş, tümör çapı, eşlik eden KİS, prostatik üretrada görülen KİS, LVİ (136).

pT1 ÜK'larda lamina propriaya olan invazyonun derinliği iyi araştırılmış bir parametredir. Çeşitli retrospektif çalışmalarda lamina propriaya geniş invazyon ya da muskularis mukozanın ötesine geçen tümör invazyonu daha kötü prognozla ilişkili gösterilmiştir. Muskularis mukozanın sınır olarak belirlenmesinde de kısıtlılıklar mevcuttur çünkü spesmenlerin %22'sinde muskularis mukoza izlenmemektedir. T1 alt evrelemesi önerilmekle birlikte optimal yöntem belirlenmemiştir (138). İnfiltratif ve agresif tümörlerin tanımlanmasında TT değerlendirilmesi bir yöntem olabilir. TT,

kanser hücrelerinin tek başına veya 5 hücreden az küçük kümeler halinde tümörün invaziv yönünde bulunması olarak kabul edilmiştir (6). TT'nin kolorektal karsinomdaki önemi tümörle ilişkili ek prognostik faktörler kısmında yer alması güncel TNM evrelemesinde ve DSÖ'nün son baskısında vurgulanmıştır. Ayrıca College of American Pathologists (CAP) ve International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) protokollerinde de yer almaktadır (137).

Çalışmamızda bölümümüzde tanı almış lamina propriaya invaziv mesane yerleşimli ürotelyal karsinomlarda TT'nin histopatolojik olarak değerlendirilmesi ve diğer prognostik verilerle ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır. Tümör tomurcuklanması 9 ve altı düşük, 10 ve üzeri yüksek olarak iki kategoriye ayrılmıştır. Değerlendirme H&E boyalı kesitlerde x20'lik büyütmede yapılmıştır.

Literatüre göre ÜK erkeklerde kadınlara göre dört kat fazla oranda görülmektedir (23, 24). Bizim çalışmamızda 117 hastanın 102'si (%82,7) erkek 15'i (%12,8) kadınlardan oluşmaktadır. Bu oran literatür ile benzer görünümde izlenmiştir. Çalışmamızda ortalama yaş 67,17 olup tümör tomurcuklanması düşük olan grubun yaş ortalaması 66,15 yüksek olan grupta 70,73 bulunmuştur. Yaş ve tümör tomurcuklanması arasında çalışmamızda anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Literatürde farklı bulgular olmakla beraber Fukomoto ve arkadaşlarının çalışmasında da yaş ve tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (136).

Çalışmamızda cinsiyet ve tümör tomurcuklanması arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.516$). Bu bulgu literatür ile uyumludur. Örneğin kasa invaziv ürotelyal karsinomlardaki tümör tomurcuklanmasının prognostik parametrelerle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada cinsiyet ile anlamlı ilişki bulunmamıştır (6).

Literatürde çoğu çalışmada tümör boyutu ve tümör tomurcuklanması arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış olmakla beraber (6, 136, 140) çalışmamızda tümör tomurcuklanması ile tümör boyutu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Tümör tomurcuklanması yüksek olan grupta ortalama boyut 3,5 cm iken düşük olan grupta 3 cm bulunmuştur. Bu durum vaka sayımızın yeterli olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda tümör derecesi düşük olan vakaların oranı %38,5 olarak bulunmuş olup TT ve tümör derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ($p<0,001$) Eckstein ve arkadaşlarının çalışmasında tümör hem DSÖ 2016 hem de DSÖ 1973'e göre sınıflandırılmış olup pT1G3 tümörlerde TT $\geq$ 0.9 olan grupta relapssız sağ kalımın ve daha kötü olduğu gösterilmiştir (138). Çalışmamızda tümör fokalitesi ve tümör tomurcuklanması ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. ($p=0.01$) Bu bulgu literatür ile uyumludur (138).

Çalışmamızda karsinoma in-situnun izlendiği tümörlerle, tümör tomurcuklanmasının yüksek olduğu tümörler arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ($p=0.003$) Fukomoto ve arkadaşlarının çalışmasında karsinoma in-situ ve tümör tomurcuklanması arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak Matthews ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, radikal sistektomi yapılan pT1 evresinde olan üç ürotelyal karsinom vakasında uzak metastaz tanımlanmaktadır. Bu vakaların hiçbiri, takip sırasında lenf nodu metastazı veya lokal nüks göstermemiştir. Üç vakadan tamamı konvansiyonel ürotelyal karsinomlar olup, iki vakada eşzamanlı karsinoma in-situ saptanmıştır. Üç vakadan ikisi multifokal stromal invazyonla başvurmuştur. Bir vakada lenfovasküler invazyon, diğer bir vakada ise yüksek tümör tomurcuklanması tespit edilmiştir. Bu bulgular, karsinoma in situ, multifokal stromal invazyon, lenfovasküler invazyon veya yüksek dereceli tümör tomurcuklanmasının, erken evre mesane kanserlerinde bile uzak metastazı etkileyebilecek önemli histopatolojik faktörler olabileceğini düşündürmektedir. (144, 145)

Çalışmamızda 117 vakadan 4 tanesinde lenfovasküler invazyon izlenmiş olup bunların 3 tanesi tümör tomurcuklanması yüksek, 1 tanesi düşük olan gruptadır. Bu bulgularla lenfovasküler invazyon ve tümör tomurcuklanması arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.034$). Yoo ve arkadaşlarının çalışmasında metastaz yapan ancak kas invaziv olmayan ürotelyal karsinom vakalarında da tümör tomurcuklanmasının yüksek olup lenfovasküler invazyonun eşlik ettiği görülmüştür. Fukomoto ve arkadaşlarının çalışmasında da lenfovasküler invazyon ve tümör tomurcuklanması arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.001$) (136).

Çalışmamızda hastaların sonraki biyopsi sonuçları ile karşılaştırıldığında 7 hastanın evresinin ilerleyerek T2 olarak karşımıza çıktığı görüldü. Tümör tomurcuklanması ile progresyon karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptandı. (p=0.042) Eckstein ve arkadaşlarının çalışmasında tümör tomurcuklanması yüksek olan grubun progresyonsuz sağkalım oranının daha düşük olduğu saptanmış olup (p=0.017) tümör tomurcuklanması <0.9 olan grupta sadece bir hastada progresyon izlenmiştir (138). Fukomoto ve arkadaşlarının çalışmasında Kaplan-Meier eğrileriyle tümör tomurcuklanması pozitif olan hastalarda 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %43.5 iken tümör tomurcuklanması negatif hastalarda bu oran %90.5 saptanmıştır (136). Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda 3 vakanın miksoid stromaya sahip olduğu gözlenmiş olup bu vakaların üçünde tümör tomurcuklanması yüksek bulunmuştur. Bu üç olguda da tümör tomurcuklanması yüksek bulunmuştur. Literatürde tümör tomurcuklanması ve miksoid stromaya sahip ürotelyal karsinomlarla ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda skuamöz diferansiasyona sahip 4 vaka bulunup bunların 3'ünde tümör tomurcuklanması yüksek bulunmuş olup skuamöz diferansiasyon agresif davranışla ilişkili olduğu görülmüştür (p<0.05). Li ve arkadaşlarının 1449 olgu sayılı çalışmasına göre pT1 mesane ürotelyal karsinomunda skuamöz farklılaşma, bağımsız bir prognostik faktör olarak yüksek nüks ve kötü prognozla ilişkilidir (147). Lenfovasküler invazyonla birlikte skuamöz farklılaşmanın eşlik ettiği tekrarlayan yüksek dereceli pT1 mesane ürotelyal karsinomu için radikal sistektomi esastır (147). Ancak tümör tomurcuklanması ve skuamöz diferansiasyon ilişkisine dair literatürde çalışma bulunmamakta olup daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda glandüler diferansiasyona sahip beş vaka bulunmuş olup bunların 4 tanesinde tümör tomurcuklanması yüksek, 1 tanesinde düşük olup anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0.05). Diferansiasyon ve tümör tomurcuklanması ilişkisine dair literatürde çalışma bulunmamaktadır ancak glandüler diferansiasyonun da skuamöz diferansiasyon gibi ileri evrede prezetente olduğu çalışmalarda bildirilmiştir. (1)

Çalışmamızda 14 vakada yaygın nekroz izlenmiştir. Bunların 8'inde tümör tomurcuklanması düşük olup 6'sında yüksek olup anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ($p>0.05$) Tümör tomurcuklanması ve nekroz arasında Küçük ve arkadaşlarının yaptığı kasa invaziv ürotelyal karsinom ve tümör tomurcuklanması arasındaki ilişkiyi ele alan 60 vakalık çalışmada anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=1.000$) (146).

Çalışmamızda dört vakada mikropapiller subtip izlenmiştir; bu vakaların 3'ünde tümör tomurcuklanması yüksek olup 1'inde düşüktür ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır. ($p<0.05$). Sarkomatoid subtipe sahip 1 vaka izlenmiş olup bu vakada tümör tomurcuklanması yüksek bulunmuştur. Nested subtipe sahip 2 vakada tümör tomurcuklanması düşük bulunmuştur. Histolojik subtipler ve tümör tomurcuklanması arasında literatürde çalışma bulunmamakta olup geniş serilerle bu konuda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Ürotelyal karsinomun histopatolojik incelemesinde tümörün agresifliğini belirlerken patologlar biyopsiyi, invazyon derinliği, tümör derecesi ve ek parametreler açısından değerlendirmektedir. Tümör tomurcuklanmasının kanser prognozundaki yeri özellikle kolorektal karsinomlarda kapsamlı olarak çalışılmış artık ek prognostik özellik olarak rutin patoloji raporlarına girmiştir. Meme, özofagus ve pankreatik kanserlerde de çalışılmış ve umut vaat eden prognostik parametre olarak görülmektedir. Tümör tomurcuklanması kas invaziv olan ve olmayan ürotelyal karsinomlarda da çalışılmış olup agresif davranışla ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (6, 136, 138, 140).

Erken evre (Ta ve T1) ürotelyal karsinomlarda prognostik belirteçleri tanımlamak patologları hala zorlamaktadır. Bu durum, bu grup hastalar arasında kansere bağlı ölümün ve rekürrensin daha az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Fukomoto, Eckstein, Kawamura ve Raventos'un yaptığı 4 farklı çalışmada, tümör tomurcuklanmasının T1 evre mesane ve üst üriner trakt ürotelyal karsinomlarında kullanışlı bir prognostik parametre olabileceği belirtilmiştir (136, 138, 148, 149) Benzer bulgular T1 kolorektal karsinomda da rapor edilmiş olup tümör tomurcuklanmasının lenf nodu metastazında prediktif olarak kullanılabileceği görülmüştür (14).

Literatürde tümör tomurcuklanmasının ürotelyal karsinomda tümör derecesi, invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, karsinoma in-situ ile ilişkli olduğu ve kolorektal karsinomda olduğu gibi ürotelyal karsinomda da bağımsız bir prognostik belirteç olabileceği ancak geniş serilerle daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (136, 148)

Sonuç olarak çalışmamızda tümör tomurcuklanması ile, yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($p>0.05$) Tümör tomurcuklanması yüksek olan tümörlerde düşük olanlara göre boyutun daha yüksek saptandığı belirlenmiştir. Tümör tomurcuklanması ile karsinoma in-situ varlığı, lenfovasküler invazyon, tümör derecesi, tümör fokalitesi, progresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. ($p<0.05$) Çalışmamız T1 evresindeki tümörleri kapsadığı için subtipler ve tümör tomurcuklanması arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yeterli veri bulunmamıştır.

Bulgularımız tümör tomurcuklanmasının, lamina propriaya invaziv ürotelyal karsinomda kötü prognostik faktörlerle ilişkisi olduğundan agresif gidişi öngörebilmek için kullanılabilecek bir belirteç olabileceğini düşündürmekle birlikte, T1 ürotelyal karsinomlardaki çalışma sayısının azlığı nedeniyle geniş serilerle daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

SBÜ Ankara SUAM Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda mesane yerleşimli T1 ürotelyal karsinom tanısı almış 117 hastada, tümör tomurcuklanmasının histopatolojik olarak değerlendirilmesi ve prognostik parametrelerle karşılaştırılması amacıyla yaptığımız çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Çalışmamızda 117 olguluk mesane yerleşimli lamina propriaya invaziv (pT1) ürotelyal karsinomlu hasta grubunda, tümör tomurcuklanması histopatolojik olarak değerlendirilmiş olup, diğer prediktif ve prognostik faktörlerle ilişkisi değerlendirilmiştir.
- Tümör tomurcuklanması 20 BBA'da değerlendirilmiş olup tümör tomurcuklanması 9≤ düşük, ≥ 10 yüksek olarak kabul edilmiştir.
- Olguların 91'inde (%77,7) tümör tomurcuklanması düşük; 26'sında (%22,3) yüksek bulunmuştur.
- Tümör tomurcuklanması ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($p>0.05$)
- Tümör tomurcuklanması ile tümör fokalitesi, tümör boyutu, tümörün histolojik derecesi, lenfovasküler invazyon, eşlik eden karsinoma in-situ arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. ($p<0.05$)
- T2'ye ilerleyen tümörlerde tümör tomurcuklanmasının yüksek olma oranı ilerleme göstermeyen tümörlere göre daha yüksek bulunmuştur ve progresyon ile tümör tomurcuklanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ($p<0.05$)

7. KAYNAKLAR

1. WHO Classification of Tumors of Urinary and Male Genital Tumours 5.th Edition. 2022.
2. Lopez-Beltran A, Henriques V, Montironi R, Cimadamore A, Raspollini MR, Cheng L. Variants and new entities of bladder cancer. Histopathology. 2019 Jan;74(1):77-96.
3. Lopez-Beltran A., Young RH. Nonneoplastic Disorders of The Urinary Bladder. Urologic Surgical Pathology. 2020;10.1016/B978-0-323-54941-7.00005-0
4. Histology for pathologists. Fourth ed, ed. S.E.Mills. 2012. 971-983.
5. Epstein J, Reuter V, Amin B. Biopsy interpretation of the bladder. Second edition. 2010.
6. Soriano LL, Jurado GO, Pontones Moreno JL, Villarroya Castillo S, Hernández Girón S, Moreno IS, et al. Tumor Budding: Prognostic Value in Muscle-invasive Bladder Cancer. Urology. 2019 Aug:130:93-98.
7. Lindberg MR, Lamps LW. Diagnostic Pathology: Normal Histology. Second edition, Elsevier Health Sciences. 300-305.
8. Tsung SH. Urinary sediment cytology: potential diagnostic tool for malakoplakia. Urology. 1982;20(5):546-547
9. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
10. Weiss L. Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology. Baltimore, MD: Urban & Schwarzenberg; 1988.
11. Tanagho E. Campbell's urology. In: Walsh PC RA, Stamey TA, ed. Anatomy of the Lower Urinary Tract. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1992.
12. Fletcher TF, Bradley WE. Neuroanatomy of the bladder- urethra. J Urol 1978;119:153–160.
13. GLOBOCAN 2022 (IARC). Section of Cancer Surveillance 08/02/2024
14. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Modern Pathology (2017) 30, 1299– 1311.

15. Koss LG. Tumors of the Urinary Bladder. Fascicle 11. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1975.

16. Fawcett DW. Bloom and Fawcett: A Textbook of Histology. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1986

17. Fawcett DW, Bloom W, Raviola E. A Textbook of Histology. New York, NY: Chapman & Hall; 1994

18. Weiss L. Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology. Baltimore, MD: Urban & Schwarzenberg; 1988.

19. Koss LG. Tumors of the Urinary Bladder. Fascicle 11. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1975

20. Paner GP, Shen SS, Lapetino S, et al. Diagnostic utility of antibody to smoothelin in the distinction of muscularis propria from muscularis mucosae of the urinary bladder: a potential ancillary tool in the pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. Am J Surg Pathol 2009;33(1):91-98.

21. Talbert ML, Young RH. Carcinomas of the urinary bladder with deceptively benign-appearing foci. A report of three cases. Am J Surg Pathol 1989;13(5):374-381.

22. Philip AT, Amin MB, Tamboli P, et al. Intravesical adipose tissue: a quantitative study of its presence and location with implications for therapy and prognosis. Am J Surg Pathol 2009;33(1):91-98.

23. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018 Nov;68(6):394-424.

24. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. Med Sci (Basel) 2020 Mar 13;8(1):15.

25. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. European Urology. 2017 Jan;71(1):96-108.

26. Rouprêt M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. Eur Urol 2008 Dec;54(6):1226-36.

27. Goldberg H, Wallis CJD, Klaassen Z, Chandrasekar T, Fleshner N, Zlotta AR. Lynch Syndrome in Urologic Malignancies - What Does the Urologist Need to Know? Urology 2019 Dec:134:24-31.

28. Skeldon SC. Patients with Lynch syndrome mismatch repair gene mutations are at higher risk for not only upper tract urothelial cancer but also bladder cancer. Eur Urol 2013 Feb;63(2):379-85.

29. Silvera SAN, Rohan TE. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. Cancer Causes Control 2007 Feb;18(1):7-27.

30. Crawford JM. The Origins of Bladder Cancer. Lab Invest 2008 Jul;88(7):686-93.

31. Ferlay J. Declining mortality from bladder cancer in Europe. BJU Int 2008 Jan;101(1):11-9.

32. Ishida K, Hsieh MH. Understanding Urogenital Schistosomiasis-Related Bladder Cancer: An Update. Front Med (Lausanne) 2018 Aug 10:5:223.

33. Arlen AM, Dudley AG, Kieran K. Association of spina bifida with cancer. Translational Andrology and Urology. 2020 Oct;9(5):2358-2369.

34. Carcinogenicity of opium consumption. The Lancet. Oncology 2020 Nov;21(11):1407-1408.

35. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, Downs TM, Gross CP, Blake D, et al. Hamilton Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. The Journal of Urology 2020 Oct;204(4):778-786.

36. Henning A, Wehrberger M, Madersbacher S, Pycha A, Martini T, Comploj E, et al. Do differences in clinical symptoms and referral patterns contribute to the gender gap in bladder cancer? BJU International 2013 Jul;112(1):68-73.

37. Babjuk M. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. European Urology. 2019 Nov;76(5):639-657.

38. Van Rhijn BWG, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ, Witjes JA, Zlotta AR. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. European Urology. 2009 Sep;56(3):430-42.

39. Monteiro LL. ICUD-SIU International Consultation on Bladder Cancer 2017: management of non-muscle invasive bladder cancer. World Journal of Urology, 2019 Jan;37(1):51-60.

40. Wallmerorth A. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladder cancer (pT2-4): An autopsy study on 367 patients. Urologia Internationalis.1999;62(2):69-75.

41. Thomsen MBH, Nordentoft I, Lamy P, Høyer S, Vang S, Hedegaard J, Borre M, Jensen JB, Ørntoft TF, Dyrskjøt L. Spatial and temporal clonal evolution during development of metastatic urothelial carcinoma. Molecular Oncology, 2016 Nov;10(9):1450-1460.

42. Li R, Du Y, Chen Z, Xu D, Lin T, Jin S,Wang G, Liu Z, Lu M, Chen X, Xu T, Bai F. Macroscopic somatic clonal expansion in morphologically normal human urothelium. Science. 2020 Oct 2;370(6512):82-89.

43. Chandrasekar T, Erlich A, Zlotta AR. Molecular Characterization of Bladder Cancer. Current Urology Reports. 2018 Nov 3;19(12):107.

44. Gui Y. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. Nature Genetics 2011 Aug 7;43(9):875-8.

45. Pietzak EJ, Bagrodia A, Cha EK, Drill EN, Iyer G, Isharwal S, et al. Next-generation Sequencing of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Reveals Potential Biomarkers and Rational Therapeutic Targets. European Urology 2017 Dec;72(6):952-959.

46. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. Nature, 2014 Mar 20;507(7492):315-22.

47. Kim J, Mouw KW, Polak P, Braunstein LZ, Kamburov A, Kwiatkowski DJ, Rosenberg JE, Van Allen EM, D'Andrea A, Getz G. Somatic ERCC2 mutations are associated with a distinct genomic signature in urothelial tumors. Nature Genetics, 2016 Jun;48(6):600-606.

48. Robertson AG, Gibb EA, Mungall KL, Choo C, Sadeghi S. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. Cell, 2017 Oct 19;171(3):540-556.e25.

49. Kim PH, Cha EK, Sfakianos JP, Iyer G, Zabor EC, Scott SN, et al. Genomic predictors of survival in patients with high-grade urothelial carcinoma of the bladder. European Urology 2015 Feb;67(2):198-201.

50. Isharwal S, Audenet F, Drill E, Pietzak EJ, Iyer G, Ostrovnaya I, et al. Prognostic Value of TERT Alterations, Mutational and Copy Number Alterations Burden in Urothelial Carcinoma. European Urology Focus 2019 Mar;5(2):201-20.4.

51. Pederzoli F, Bandini M, Marandino L, Ali SM, Madison R, Chung J, et al. Targetable gene fusions and aberrations in genitourinary oncology. Nature Reviews Urology, 2020 Nov;17(11):613-625.

52. Pal SK, Rosenberg JE, Hoffman-Censits JH, Berger R, Quinn DI, Galsky MD, et al. Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated

Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations. Cancer Discovery 2018 Jul;8(7):812-821.

53. Hyman DM, Won H, Erinjeri JP, Patel J, Scaltriti M, Tang J, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. Nature 2018 Feb 8;554(7691):189-194.

54. Van Allen EM, Mouw KW, Kim P, Iyer G, Wagle N, Al-Ahmadie H, et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. Cancer Discovery, 2014 Oct;4(10):1140-53.

55. Iyer G, Balar AV, Milowsky MI, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, et al. Multicenter Prospective Phase II Trial of Neoadjuvant Dose-Dense Gemcitabine Plus Cisplatin in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. Jornal of clinical oncology, 2018 Jul 1;36(19):1949-1956.

56. Springer SU, Chen CH, Rodriguez Pena MDC, Li L, Douville C, Wang Y, et al. Non-invasive detection of urothelial cancer through the analysis of driver gene mutations and aneuploidy. eLife 2018 Mar 20:7:e32143.

57. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjödahl G, Robertson AG, Seiler R, et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. European Urology, 2020 Apr;77(4):420-433.

58. Netto GJ, Amin MB, Berney DM, Comperat E, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Urinary Tract Tumors. European Association of Urology, July 3 2022, 469-482.

59. Raspollini MR, Comperat E, Beltran AL, Montironi R, Cimadamore A, Tsuzuki T, Netto GJ. News in the classification of WHO 2022 bladder tumors. PATHOLOGICA 2023;115:32-40

60. Rahbar M, Mardanpour K, Rahbar M, Nasiri SJ. Primary papilloma of the proximal ureter in a 13-year old boy: A rare case. International Journal of Surgery Case Reports 2020:71:349-352

61. McKenney JK, Amin MB, Young RH. Urothelial (transitional cell) papilloma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 26 cases. Modern Pathology 2003 Jul;16(7):623-9.

62. Al Bashir S, Yilmaz A, Gotto G, Trpkov K. Long term outcome of primary urothelial papilloma: a single institution cohort. Pathology, 2014 Jan;46(1):37-40.

63. Magi-Galluzzi C, Epstein JI. Urothelial papilloma of the bladder: a review of 34 de novo cases. The American Journal of Surgical Pathology, 2004 Dec;28(12):1615-20.

64. Davidovics K, Vajda P, Davidovics S, Farkas A, Benedek N, et al. Urothelial Papilloma of the Urinary Bladder in Children: Report of Two Cases. European Journal of Pediatric Surgery Reports. 2020 Jan;8(1):e23-e26.

65. Isharwal S, Hu W, Sarungbam J, Chen YB, Gopalan A, Fine SW, et al. Genomic landscape of inverted urothelial papilloma and urothelial papilloma of the bladder. The Journal of Pathology, 2019 Jul;248(3):260-265.

66. Desai S, Lim SD, Jimenez RE, Chun T, Keane TE, McKenney JK, et al. Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia. Modern Pathology. 2000 Dec;13(12):1315-23.

67. Sung M, Maclennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R, Cheng L. Natural history of urothelial inverted papilloma. Cancer 2006 Dec 1;107(11):2622-7.

68. Jin-Dan L, Wang P, Chen J, Liu B, Wang S, Shen BH, et al. Upper urinary tract inverted papillomas: Report of 10 cases. Oncology Letters 2012 Jul;4(1):71-74.

69. Picozzi S, Casellato S, Giorgio Bozzini, Ratti D, Macchi A, Rubino B, Pace G, Carmignani L. Inverted papilloma of the bladder: a review and an analysis of the recent literature of 365 patients. Urologic Oncology 2013 Nov;31(8):1584-90.

70. Patel P, Reikie BA, Maxwell JP, Yilmaz A, Gotto GT, Trpkov K. Long-term clinical outcome of inverted urothelial papilloma including cases with focal papillary pattern: is continuous surveillance necessary? Urology, 2013 Oct;82(4):857-60.

71. Ercil H, Sener NC, Altunkol A, Adamhasan F, Yesil S, Ortoglu F, et al. Papillary ureteral neoplasm of low malignant potential in the upper urinary tract: endoscopic treatment. Clinical Genitourinary Cancer, 2014 Dec;12(6):451-4.

72. Amin MB, Smith SC, Reuter VE, Epstein JI, Grignon DJ, Hansel DE, et al. Update for the practicing pathologist: The International Consultation On Urologic Disease-European association of urology consultation on bladder cancer. Modern Pathology. 2015 May;28(5):612-30.

73. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. American Journal of Surgical Pathology 1998 Dec;22(12):1435-48.

74. Lopez-Beltran A. Bladder cancer: clinical and pathological profile. Scand J Urol Nephrol Suppl 2008 Sep:(218):95-109.

75. Saltsman JA, Malek MM, Reuter VE, Hammond WJ, Danzer E, Herr HW, LaQuaglia MP. Urothelial neoplasms in pediatric and young adult patients: A large single-center series. Journal of Pediatric Surgery 2018 Feb;53(2):306-309.

76. Cheng L, Neumann RM, Bostwick DG. Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. Clinical and biologic implications. Cancer, 1999 Nov 15;86(10):2102-8.

77. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Busch C, Johansson SL. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. The Journal of Urology, 1999 Sep;162(3 Pt 1):702-7.

78. Compérat E, Larré S, Roupret M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. Virchows Archiv. 2015 May;466(5):589-94.

79. Alanee S, Shukla AR. Bladder malignancies in children aged <18 years: results from the Surveillance, Epidemiology and End Results database. BJU International, 2010 Aug;106(4):557-60.

80. Fine SW, Humphrey PA, Dehner LP, Amin MB, Epstein JI. Urothelial neoplasms in patients 20 years or younger: a clinicopathological analysis using the world health organization 2004 bladder consensus classification. The Journal of Urology, 2005 Nov;174(5):1976-80.

81. Wang CC, Huang CY, Jhuang YL, Chen CC, Jeng YM. Biological significance of TERT promoter mutation in papillary urothelial neoplasm of low malignant potential. Histopathology, 2018 Apr;72(5):795-803.

82. Rodriguez Pena MDC, Tregnago AC, Eich ML, Springer S, Wang Y, Taheri D, et al. Spectrum of genetic mutations in de novo PUNLMP of the urinary bladder. Virchows Archiv. 2017 Dec;471(6):761-767.

83. Cheng L, Montironi R, Lopez-Beltran A. TERT Promoter Mutations Occur Frequently in Urothelial Papilloma and Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential. European Urology 2017 Mar;71(3):497-498.

84. Izumiyama-Shimomura N, Nakamura KI, Aida J, Ishikawa N, Kuroiwa M, Hiraishi N, et al. Short telomeres and chromosome instability prior to histologic malignant progression and cytogenetic aneuploidy in papillary urothelial neoplasms. Urologic Oncology 2014 Feb;32(2):135-45.

85. Maxwell JP, Wang C, Wiebe N, Yilmaz A, Trpkov K. Long-term outcome of primary Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (PUNLMP) including PUNLMP with inverted growth. Diagnostic Pathology 2015 Mar 13:10:3.

86. Oosterlinck W, Solsona E, Akaza H, Busch C, Goebell PJ, Malmström PU, et al. Low-grade Ta (noninvasive) urothelial carcinoma of the bladder. Urology. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):75-89.

87. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Busch C, Johansson SL. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. The Journal of Urology, 1999 Sep;162(3 Pt 1):702-7.

88. Cheng L, MacLennan GT, Lopez-Beltran A. Histologic grading of urothelial carcinoma: a reappraisal. Human Pathology 2012 Dec;43(12):2097-108.

89. Lenis AT, Lec PM, Chamie K, Mshs MD. Bladder Cancer: A Review. JAMA 2020 Nov 17;324(19):1980-1991.

90. Schmidt Erikson M, Mogensen K, Petersen AC, Andersen KK, Hermann GG, et al. National incidence and survival of patients with non-invasive papillary urothelial carcinoma: a Danish population study. Scandinavian Journal of Urology 2018 Oct-Dec;52(5-6):364-370.

91. Keen AJ, Knowles MA. Definition of two regions of deletion on chromosome 9 in carcinoma of the bladder. Oncogene. 1994 Jul;9(7):2083-8.

92. Cheng L, Lopez-Beltran A, Bostwick DG. Bladder pathology. Hoboken (NJ): Wiley-Blackwell; 2012.

93. Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Grignon D. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. The American Journal of Surgical Pathology.2014 Aug;38(8):e20-34.

94. Lim M, Adsay NV, Grignon D, Osunkoya AO. Urothelial carcinoma with villoglandular differentiation: a study of 14 cases. Modern Pathology. 2009 Oct;22(10):1280-6.

95. Sangoi AR, Cox RM, Higgins JP, Quick CM, McKenney JK. Non-invasive papillary urothelial carcinoma with 'micropapillary' architecture: clinicopathological study of 18 patients emphasising clinical outcomes. Histopathology 2020 Nov;77(5):728-733.

96. Casey RG, Catto JWF, Cheng L, Cookson MS, Herr H, Shariat S, et al. Diagnosis and management of urothelial carcinoma in situ of the lower urinary tract: a systematic review. European Urology 2015 May;67(5):876-88.

97. Pederzoli F, Murati Amador B, Samarska I, Lombardo KA, Kates M, Bivalacqua TJ, et al. Diagnosis of urothelial carcinoma in situ using blue light cystoscopy and the utility of immunohistochemistry in blue light-positive lesions diagnosed as atypical. Human Pathology. 2019 Aug:90:1-7.

98. McKenney JK. Urothelial carcinoma in situ: diagnostic update. Pathology. 2021 Jan;53(1):86-95.

99. Williamson SR, Montironi R, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Davidson DD, Cheng L. Diagnosis, evaluation and treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: the state of the art. Crit Rev Oncol Hematology. 2010 Nov;76(2):112-26.

100. Sangoi AR, Falzarano SM, Nicolas M, McKenney JK. Carcinoma In Situ With Plasmacytoid Features: A Clinicopathologic Study of 23 Cases.

101. Compérat E, Jacquet SF, Varinot J, Conort P, Roupret M, Chartier-Kastler E, et al. Different subtypes of carcinoma in situ of the bladder do not have a different prognosis. Virchows Archiv. 2013 Mar;462(3):343-8.

102. Chan TY, Epstein JI. In situ adenocarcinoma of the bladder. American Journal of Surgical Pathology 2001 Jul;25(7):892-9.

103. Barth I, Schneider U, Grimm T, Karl A, Horst D, Gaisa NT, Knüchel R, Garczyk S. Progression of urothelial carcinoma in situ of the urinary bladder: a switch from luminal to basal phenotype and related therapeutic implications. Virchows Archiv. 2018 May;472(5):749-758.

104. Arias-Stella JA, Shah AB, Gupta NS, Williamson SR. CK20 and p53 Immunohistochemical Staining Patterns in Urinary Bladder Specimens With Equivocal Atypia. Arch Pathol Lab Med 2018 Jan;142(1):64-69.

105. McKenney JK. Precursor lesions of the urinary bladder. Histopathology 2019 Jan;74(1):68-76.

106. Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic Variants of Urothelial Carcinoma: Differential Diagnosis and Clinical Implications. Human Pathology. 2006 Nov;37(11):1371-88.

107. Williamson SR, Lopez-Beltran A, Montironi R, Cheng L. Glandular lesions of the urinary bladder: clinical significance and differential diagnosis. Histopathology, 2011 May;58(6):811-34.

108. Gaisa NT, Braunschweig T, Reimer N, Bornemann J, Eltze E, Siegert S, et al. Different immunohistochemical and ultrastructural phenotypes of squamous differentiation in bladder cancer. Virchows Archiv. 2011 Mar;458(3):301-12.

109. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, Kunju LP, Kinnaman M, Braun T, Lee CT, Shah RB. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. Urology 2007 Jul;70(1):69-74.

110. Kim SP, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Weight CJ, et al. The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. The Journal of Urology 2012 Aug;188(2):405-9.

111. Przybycin CG, McKenney JK, Nguyen JK, Shah RB, Umar SA, Harik L et al. Urothelial Carcinomas With Trophoblastic Differentiation, Including Choriocarcinoma: Clinicopathologic Series of 16 Cases. The American Journal of Surgical Pathology. 2020 Oct;44(10):1322-1330.

112. Dexeus F, Logothetis C, Hossan E, Samuels ML. Carcinoembryonic antigen and beta-human chorionic gonadotropin as serum markers for advanced urothelial malignancies. The Journal of Urology. 1986 Aug;136(2):403-7.

113. Sahin AA, Myhre M, Ro JY, Sneige N, Dekmezian RH, Ayala AG. Plasmacytoid transitional cell carcinoma. Report of a case with initial presentation mimicking multiple myeloma. Acta Cytologica 1991 May-Jun;35(3):277-80.

114. Frequent somatic CDH1 loss-of-function mutations in plasmacytoid variant bladder cancer. Nature Genetics, 2016 Apr;48(4):356-8.

115. Perrino CM et al. Plasmacytoid/diffuse urothelial carcinoma: a single-institution immunohistochemical and molecular study of 69 patients. Human Pathology 2019 Aug:90:27-36.

116. Wasco MJ, Daignault S, Bradley D, Shah RB. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. Human Pathology 2010 Feb;41(2):163-71.

117. Lopez-Beltran A. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. Virchows Archiv, 2014 Aug;465(2):199-205.

118. Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T, Lee KM, Troncoso P, Silva EG, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. The American Journal of Surgical Pathology, 1994 Dec;18(12):1224-32.

119. Compérat E, Roupret M, Yaxley J, Reynolds J, Varinot J, Ouzaïd I, Cussenot O, Samaratunga H. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. Pathology. 2010 Dec;42(7):650-4.

120. Ching CB, Amin MB, Tubbs RR, Elson P, Platt E, Dreicer R, Fergany A, Hansel DE. HER2 gene amplification occurs frequently in the micropapillary variant of urothelial carcinoma: analysis by dual-color in situ hybridization. Modern Pathology. 2011 Aug;24(8):1111-9.

121. Willis DL et al. Micropapillary bladder cancer: current treatment patterns and review of the literature. Urologic Oncology 2014 Aug;32(6):826-32.

122. Paner GP et al. Immunohistochemical evaluation of novel and traditional markers associated with urothelial differentiation in a spectrum of variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. Human Pathology. 2014 Jul;45(7):1473-82.

123. Zukerberg LR, Harris NL, Young RH. Carcinomas of the urinary bladder simulating malignant lymphoma. A report of five cases. The American Journal of Surgical Pathology, 1991 Jun;15(6):569-76.

124. Williamson SR, Zhang S, Lopez-Beltran A, Shah RB, Montironi R, Tan PH, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular features. The American Journal of Surgical Pathology. 2011 Apr;35(4):474-83.

125. Manocha U, Kardos J, Selitsky S, Zhou M, Johnson SM, Breslauer C, et al. RNA Expression Profiling of Lymphoepithelioma-Like Carcinoma of the Bladder Reveals a Basal-Like Molecular Subtype. The American Journal of Pathology, 2020 Jan;190(1):134-144.

126. Samaratunga H, Delahunt B. Recently described and unusual variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. Pathology. 2012 Aug;44(5):407-18.

127. Lopez-Beltran A, Amin MB, Oliveira PS, Montironi R, Algaba F, McKenney JK, et al. Urothelial carcinoma of the bladder, lipid cell variant: clinicopathologic findings and LOH analysis. The American Journal of Surgical Pathology. 2010 Mar;34(3):371-6.

128. Sanfrancesco J, McKenney JK, Leivo MZ, Gupta S, Elson P, Hansel DE. Sarcomatoid Urothelial Carcinoma of the Bladder: Analysis of 28 Cases With Emphasis on Clinicopathologic Features and Markers of Epithelial-to-Mesenchymal Transition. Archives of Pathology&Laboratory Medicine. 2016 Jun;140(6):543-51.

129. Mai KT, Bateman J, Djordjevic B, Flood TA, Belanger EC. Clear Cell Urothelial Carcinoma. Int J Surg Pathology. 2017 Feb;25(1):18-25.

130. Baydar D, Amin MB, Epstein JI. Osteoclast-rich undifferentiated carcinomas of the urinary tract. Modern Pathology. 2006 Feb;19(2):161-71.

131. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. European Urology. 2018 Apr;73(4):560-569.

132. Parizi MK, Enikeev D, Glybochko PV, Seebacher V, Janisch F, Fajkovic H et al. Prognostic value of T1 substaging on oncological outcomes in patients with non-muscle-invasive bladder urothelial carcinoma: a systematic literature review and meta-analysis. World Journal of Urology. 2020 Jun;38(6):1437-1449.

133. College of American Pathologists. Cancer Protocol Templates [Internet]. Northfield (IL): College of American Pathologists; 2021. Available from: https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates.

134. EAU guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). Arnhem (Netherlands): EAU Guidelines Office; 2021. Available from: https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/.

135. Mari A, Kimura S, Foerster B, Abufaraj M, D'Andrea D, Hassler M et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of lymphovascular invasion in bladder cancer transurethral resection specimens. BJU International. 2019 Jan;123(1):11-21.

136. Fukumoto K, Kikuchi E, Ogihara K, Matsumoto K, Miyajima A, et al. Tumor budding, a novel prognostic indicator for predicting stage progression in T1 bladder cancers. Cancer Science. 2016 Aug 12;107(9):1338–1344.

137. Shi R, Tan MTL, Lim GH, Du J, Zhang L, et al. Prognostic Value of Tumor Budding in Urothelial Carcinoma: A Meta-Analysis and Systematic Review.

138. Eckstein M, Kimmel C, Bruendl J, Weber F, Denzinger S, Hartmann A, et al. Tumor budding correlates with tumor invasiveness and predicts worse survival in pt1 non-muscle-invasive bladder cancer. Scientific Reports, 2021 11:17981.

139. Ocal I, Güzeliş I. Prognostic Significance of Tumor Budding in Urothelial Carcinomas of the Bladder: Comparison of Two Different Tumor Budding Evaluaiton Methods. Medical Records 2022;4(3):293-6

140. Seker NS, Tekin E, Özen A, Can C, Colak E, Acikalin MF. Prognostic significance of tumor budding in muscle invasive urothelial carcinomas of the urinary bladder. Annals of Diagnostic Pathology 2021 Oct:54:151786.

141. Tao TT, Chen J,Hu Q, Huang XJ, Fu J, Lv BD, Duan Y. Urothelial carcinoma of the bladder with abundant myxoid stroma. Medicine (Baltimore). 2020 Jul 10;99(28):e21204.

142. Sylvester R, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 classification systems for grade: An update from EAU NMIBC panel. Eur. Urology. 79, 480-488 (21).

143. Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C, Mazzucchelli L, Studer UE. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette- Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. The Journal of Urology. 169, 96-100 (2003).

144. Yoo Y, Lee J, Park HS, Cho MS, Sung SH, Sanghui Park S, et al. Histologically confirmed distant metastatic urothelial carcinoma from the urinary bladder: a retrospective review of one institution's 20-year experience. Journal of Pathology and Translational Medicine 2021;55(2):94-101.

145. Matthews PN, Madden M, Bidgood KA, Fisher C. The clinicopathological features of metastatic superficial papillary bladder cancer. J Urol 1984; 132: 904-6.

146. Küçük Ü, Ekmekçi S, Çakır E, Ekin Z, Ergani B et al. Prognostic significance of tumor budding in muscle invasive urothelial carcinomas of the bladder. Turkish Journal of Urology 2019; 45(4): 273-8.

147. Li G, Yu J, Song H, Zhu S, Sun L, et al. Squamous differentiation in patients with superficial bladder urothelial carcinoma is associated with high risk of recurrence and poor survival. BMC Cancer Article number: 530 (2017)

148. CX Raventós Busquets, Semidey ME, Lozano Palaci F, Puig AC, Olivar AA, et al. Is Tumor Budding a New Predictor for Early Cystectomy in pT1 High-Grade Bladder Cancer? *Urol Int* (2022) 106 (2): 154–162.

149. Kawamura K, Miyai K, Asakuma J, Sato K, Matsukuma S, Ito K, et al. Tumor budding in upper urinary tract urothelial carcinoma: a putative prognostic factor for extraurothelial recurrence and overall survival. Virchows Archiv, 2021 Jul;479(1):45-55

150. Cox R, Epstein JI. Large nested variant of urothelial carcinoma: 23 cases mimicking von Brunn nests and inverted growth pattern of noninvasive papillary urothelial carcinoma. The American Journal of Surgical Pathology. 2011 Sep;35(9):1337-42.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Nuray Doğan
Doğum Yeri ve Tarihi	
Uyruğu	
Yabancı Dili	
İletişim Adresi	
E-posta adresi ve Telefon Numarası	

II. Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2013-2019	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
2009-2013	Aydın Fen Lisesi
2001-2009	Cumhuriyet İlköğretim Okulu

III. Ünvanları

2019-2020	Pratisyen Doktor
2020-	Asistan Doktor

IV. Mesleki Deneyimi

2019-2020	Eyüpsultan Devlet Hastanesi
2020-2021	SBÜ Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği- Asistan Doktor
2021-2022	SBÜ Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji- Asistan Doktor
2022-	SBÜ Ankara SUAM Tıbbi Patoloji- Asistan Doktor

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Patoloji Dernekleri Federasyonu

VI. Bilimsel İlgi Alanları

Ankara Patoloji Derneği, Yıl Sonu Kokteyli ve Çapraz Olgu Sunumu, Sözlü Sunum, Ankara, 2023

VII. Bilimsel Etkinlikleri

2021, Çevrimiçi, 30. Ulusal Patoloji Kongresi

2023, 32. Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya

2023, 10. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, İstanbul

2024, 33. Ulusal Patoloji Kongresi, Antalya

Ankara Patoloji Derneği, 11. Patoloji Kış Okulu, Çevrimiçi, 2021

Ankara Patoloji Derneği, 14. Patoloji Kış Okulu, 2

9. EKLER

EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: **Telefon:** **E-Posta:**	**Nuray Doğan**
Uzmanlık Dalı:	**Tıbbi Patoloji**
Eğitim Kurumu:	**SBÜ Ankara SUAM**
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	**15.01.2021**
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	**15.07.2025**
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	**Doç. Dr. Mehmet Zengin**
***Tez Danışmanının Adı Soyadı:** **Ünvanı:** **Uzmanlık Dalı:** **Telefon:** **E-Posta:**	**Mehmet Zengin** **Doç. Dr.** **Tıbbi Patoloji**

***Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 05.02.2020 tarihli ve 1544 sayılı yazısına istinaden *aynı disiplinden* ikinci bir tez danışmanı teklif edilmemelidir.**

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle) Kas İnvaziv Olmayan Lamina Propriaya İnvaziv(pT1) Mesane Ürotelyal Karsinomlarında Tümör Tomurcuklanmasının Prognostik Parametrelerle ve Hastalık Progresyonuyla İlişkisi
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Tümör tomurcuklanması görülen kasa invaziv olmayan lamina propriaya invaziv pT1 mesane ürotelyal karsinomlarında tümör tomurcuklanması görülmeyen pT1 tümörlere göre daha hızlı hastalık progresyonuna ve daha kötü prognostik bulgulara sahip midir?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Ürotelyal karsinom, genellikle üriner sistemde ortaya çıkan bir kanser türüdür. Mesane kanseri vakalarının %95'ini oluşturur ve mesane kanseri dünyada en yaygın 10 malignite hastalığı arasında yer alır ve ABD'de yılda yaklaşık 200.000 ölümle ilişkilendirilir. Çoğu hasta ilk tanı anında non invaziv(pTa) ya da lamina propriaya invaziv(pT1) olarak prezente olur. pT1 mesane kanseri hastalarında hastalığın tekrarlaması ve ilerlemesi sırasıyla %50 ve %10 oranında görülür. pT1 alt grubu içindeki yüksek riskli hastaların belirlenmesi önemli bir klinik amaç ve aktif bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. Tümör tomurcuklanması, izole edilmiş tek bir kanser hücresi veya stromada dağılmış beşten az kanser hücresinden oluşan bir küme olarak tanımlandı, T1 kolorektal kanserde lenf nodu metastazı için güçlü bir belirleyicidir. Tümör tomurcuklanmasının pT1 mesane ürotelyal tümörlerinde prognoz ve klinik gidiş ile ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur ama sayıca azdır. 1. Tumor budding, a novel prognostic indicator for predicting stage progression in T1 bladder cancers

Keishiro Fukumoto, Eiji Kikuchi, Shuji Mikami, Koichiro Ogihara, Kazuhiro Matsumoto, Akira Miyajima, Mototsugu Oya
Cancer Science September 2016, PMID: 27317460 PMCID: PMC5021027 DOI: 10.1111/cas.12990

2. Tumor budding correlates with tumor invasiveness and predicts worse survival in pT1 non-muscle-invasive bladder cancer

Markus Eckstein, Charlotte Kimmel, Johannes Bruendl, Florian Weber, Stefan Denzinger, Michael Gierth, Maximilian Burger, Arndt Hartmann, Wolfgang Otto, Johannes Breyer

Scientific Reports, September 2021 PMID: 34504238 PMCID: PMC8429693 DOI: 10.1038/s41598-021-97500-3

3. Prognostic Value of Tumor Budding in Urothelial Carcinoma: A Meta-Analysis and Systematic Review

Ruoyu Shi , Mark Ting Le Tan, Gek Hsiang Lim, Jingzeng Du, Limin Zhang, Lixia Zeng, Puay Hoon Tan

Laboratory Investigation, June 2023

PMID: 36990153 DOI: 10.1016/j.labinv.2023.100136

3-Araştırma amacı (Objectives)

Bölümümüzde tanı almış lamina propriaya invaziv pT1 ürotelyal mesane karsinomu olgularında tümör tomurcuklanmasının değerlendirilmesi, prognoz ve prognostik parametreler ile ilişkisinin saptanıp klinikopatolojik korelasyon değerlendirilmesi.

4-Hipotez (Hypothesis)

Tümör tomurcuklanması görülen pT1 grade invaziv ürotelyal karsinomlarının klinik progresyonu hızlıdır ve kötü prognostik parametrelerle ilişkilidir.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Restrospektif çalışma

6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location)

SBÜ Ankara SUAM

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

2013-2023 yılları arasında mesane lamina propriaya invaziv pT1 grade ürotelyal karsinom tanısı verilen hastaların biyopsi materyallerinden elde edilen Hematoksilen-Eozin boyalı kesitler tekrar değerlendirilecektir. Mesanenin lamina propriaya invaziv pT1 grade ürotelyal karsinomları dışında mesaenin malign tümörleri ve benign lezyonları araştırma kapsamının dışında tutulacaktır.

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)

Birincil sonuç değişkeni: pT1 grade invaziv ürotelyal karsinomlarda tümör tomurcuklanması değerlendirilmesi

İkincil sonuç değişkeni: pT1 grade invaziv ürotelyal karsinomlarda tümör tomurcuklanmasının prognostik faktörlerle karşılaştırılması

9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Ocak 2013- Aralık 2023
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) 2013-2023 yılları arasında biyopsi materyallerinden pT1 grade invaziv ürotelyal karsinom tanısı alan hastalar içerisinden bölümümüzde lam ve blokları bulunabilen, klinik verilerine ulaşılabilenler çalışmaya dahil edilecek olup yaklaşık 150 hasta ile çalışılacağı öngörülmektedir.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) Önce verilerin dağılımının normalliği değerlendirildikten sonra sonuca göre uygun olan parametrik veya non-parametrik testler yapılacak.
12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations) Etik olarak uygundur.
13- Anahtar kelimeler (Keywords) Lamina Propria, İnvaziv, Tümör Tomurcuklanması, Mesane

EK-2: ETİK KURUL ONAY FORMU

ANKARA EAH BAŞHEKİMLİĞİ
ANKARA EAH ETİK KURULU BİRİMİ
26.09.2024 11:34:13 E-93471371-514.10-255039005
255039005

T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : E-93471371-514.10-255039005 26.09.2024
Konu : E.Kurul – E-24-202 - Etik Kurul Kararı

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

202- no'lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nden **"Lamina Propria'ya İnvaziv (pT1) Mesane Yerleşimli Ürotelyal Karsinomlarda Tümör Tomurcuklanmasının Prognostik Parametrelerle İlişkisi"** konulu çalışma incelenmiş olup, **Etik açıdan oy birliğiyle 25.09.2024 tarihinde uygun görülmüştür.**

Prof. Dr. UĞUR KOÇER
Etik Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 408F54D0-4899-43FA-9797-E94A12AF791F Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Hacettepe Mh. Ulucanlar Cd. No:89 06230 Altındağ / ANKARA 06230
Telefon No:
e-Posta: İnternet Adresi: https://www.saglik.gov.tr/
Kep Adresi:

Bilgi için: Ayşe ÖZDEMİR
Tıbbi Sekreter
Telefon No: 03125953189

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Lamina Propria'ya İnvaziv (pT1) Mesane Yerleşimli Ürotelyal Karsinomlarda Tümör Tomurcuklanmasının Prognostik Parametrelerle İlişkisi

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Sakarya Mah. Ulucanlar Cad.No:89 Altındağ/Ankara
	TELEFON	0312 595 31 89
	FAKS	0312 363-33 96
	E-POSTA	aeahetikkurul06@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mehmet ZENGİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Patoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Prospektif ☐	Retrospektif ☒		
		Tanımlayıcı	☐		
		Gözlemsel Çalışma	☐		
		Kesitsel Çalışmalar	☐		
		Kohort Çalışmaları (Prospektif, Retrospektif, Çift yönlü)	☒		
		Olgu- Kontrol Çalışmaları	☐		
		Kalitatif Analizler	☐		
		Anket Çalışmaları	☐		
		Deneysel Çalışmalar (Doğrudan Müdahale İçermeyen, İlaç ve Tıbbi Cihaz Çalışması Olmayan	☐		
		Diğer ise belirtiniz:			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	**Belge Adı**		**Açıklama**	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza:

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Lamina Propria'ya İnvaziv (pT1) Mesane Yerleşimli Ürotelyal Karsinomlarda Tümör Tomurcuklanmasının Prognostik Parametrelerle İlişkisi

	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 202/2024**	**Tarih: 25/09/2024**	
	Yukarıda bilgileri verilen **SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği'nden Doç. Dr. Mehmet ZENGİN, Prof. Dr. Berat Cem ÖZGÜR** tarafından yapılması planlanan ve **Dr. Nuray DOĞAN' ın** Tez çalışması olan **"Lamina Propria'ya İnvaziv (pT1) Mesane Yerleşimli Ürotelyal Karsinomlarda Tümör Tomurcuklanmasının Prognostik Parametrelerle İlişkisi"** isimli bilimsel araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof. Dr. Uğur KOÇER**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Uğur KOÇER	Plastik,Rekonstrüktif ve Estetik Cerrah	SBÜ. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Güray SOYDAN	Farmakoloji	Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Hülya BAŞAR	Anestezi ve Reanimasyon	SBÜ. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Burcu DUYUR ÇAKIT	Fizik Tıp ve Rehabilitasyon	SBÜ. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Hatice ÇELİK	Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ağız Yüz ve Çene Cerrahisi	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Pelin Seher ÖZTEKİN	Radyoloji	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Aziz Mutlu BARLAS	Genel Cerrahi	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Nurten ÜNLÜ	Göz Hastalıkları	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Seyhan DEMİR KARABULUT	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Rukiye ÜNSAL SAÇ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Erdal DEMİRTAŞ	Acil Tıp	SBÜ. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Erkan BÜYÜKDEMİRCİ	Halk Sağlığı Uzm.	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Uğur KOÇER
İmza: