

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MESANE KANSERİNDE PERİTÜMÖRAL VE İNTRATÜMÖRAL
İMMÜN CEVABIN, TÜMÖR NÜKSÜ VE PROGNOSTİK
FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bahar MEMİŞ

HAZİRAN -2015

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MESANE KANSERİNDE PERİTÜMÖRAL VE İNTRATÜMÖRAL
İMMÜN CEVABIN, TÜMÖR NÜKSÜ VE PROGNOSTİK
FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bahar MEMİŞ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mustafa KÖSEM

HAZİRAN - 2015

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde ve Prof. Dr. Mustafa KÖSEM danışmanlığında Tıpta Uzmanlık

Öğrencisi Dr. Bahar MEMİŞ tarafından tez başlığı “MESANE KANSERİNDE PERİTÜMÖRAL VE İNTRATÜMÖRAL İMMÜN CEVABIN, TÜMÖR NÜKSÜ VE PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 11 / 06 / 2015 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza
JÜRİ BAŞKANI

İmza
ÜYE

İmza
ÜYE

İmza
ÜYE

İmza
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Ramazan Akdemir
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütun bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütun bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

01/06/2015

Dr. Bahar MEMİŞ

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitim süremde, eğitimim için olduğu kadar tezim için de bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa Kösem'e;

Gerek tez sürecimde, gerekse asistanlık sürecimde bana hep destek olan, yol gösteren sevgili Yard. Doç. Dr. Gupse Turan'a;

Asistanlığımın ilk yıllarında bana Patoloji disiplini öğreten ve sevdiren hocam Prof. Dr. F. Hüsniye Dilek'e, sevgili Uzm. Dr. Zeynep Kahyaoğlu Akkaya'ya ve Uzm. Dr. Muzaffer Yıldırım'a;

Tezimin istatistik ve yorumlanmasında bana destek olan hocam Prof. Dr. Remzi Altunışık'a;

Uzmanlık eğitim sürem boyunca birlikte çalışmaktan zevk aldığım, kliniğimizin sevgili uzmanları, teknisyen arkadaşlarım, sekreter arkadaşlarım ve her ihtiyacım olduğunda yanımda olan kıymetli yol arkadaşım Dr. Hülya Yeni Bayraktar ile sevgili asistan arkadaşlarıma;

Hayatımın her anında olduğu gibi eğitim sürecimde de, hem maddi hem manevi her türlü destekleri ve sevgileriyle beni bugünlere getiren biricik annem ve babama; her daim önüme ışık tutan, hayatımın şekillenmesinde olduğu kadar bu tezin hazırlanmasında da büyük emeği olan biricik ablam Pınar Memiş Sağır'a;

Sonsuz teşekkürler.

Dr. Bahar MEMİŞ

Haziran 2015, SAKARYA

Not: Bu tez, Sakarya Üniversitesi Döner Sermaye İşletme Müdürlüğü fonu ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-------------|
| KABUL VE ONAY SAYFASI | i |
| BEYAN | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| KISALTMALAR | vii |
| TABLolar | viii |
| RESİMLER | ix |
| 1 GİRİŞ | 1 |
| 2 GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1 MESANE EMBRİYOLOJİSİ | 3 |
| 2.2 MESANE ANATOMİSİ | 3 |
| 2.3 MESANE HİSTOLOJİSİ | 5 |
| 2.3.1 Epitel (ürotelyum) | 5 |
| 2.3.2 Lamina Propria | 7 |
| 2.3.3 Muskularis Propria | 7 |
| 2.4 NORMAL MESANE MUKOZASININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL PROFİLİ | 8 |
| 2.5 MESANENİN ÜROTELYAL KARSİNOMLARI | 8 |
| 2.5.1 Epidemiyoloji | 8 |
| 2.5.2 Etyopatogenez | 9 |
| 2.5.2.1 Hayat Tarzı İle İlişkili Faktörler | 9 |
| 2.5.2.2 İlaçlar | 11 |
| 2.5.2.3 Çevresel Faktörler | 12 |
| 2.5.2.4 Mesleki Maruziyet ile İlişkili Faktörler | 12 |
| 2.5.2.5 Tıbbi Özgeçmiş ve Enfeksiyonlar | 13 |
| 2.5.2.6 Herediter Faktörler | 14 |
| 2.5.3 Lokalizasyon | 14 |
| 2.5.4 Makroskopik Görünüm | 15 |
| 2.5.5 Histolojik Derecelendirme | 15 |
| 2.5.5.1 Papillom | 18 |
| 2.5.5.2 Düşük Malignite Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi (DMP-PÜN) | 19 |
| 2.5.5.3 Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom (DD-PÜK) | 20 |
| 2.5.5.4 Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom (YD-PÜK) | 20 |
| 2.5.6 Evreleme | 23 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2.5.6.1 | İnvaziv Ürotelyal Karsinomun Genel Özellikleri..... | 23 |
| 2.5.6.2 | Mesane tümörlerinde TNM sınıflaması | 24 |
| 2.5.7 | Histolojik Varyantlar | 26 |
| 2.5.7.1 | Skvamöz Hücre Diferansiyasyonu Gösteren Ürotelyal Karsinom.. | 26 |
| 2.5.7.2 | Glandüler Diferansiyasyon Gösteren Ürotelyal Karsinom..... | 26 |
| 2.5.7.3 | Nested Varyant | 26 |
| 2.5.7.4 | Inverted Varyant..... | 26 |
| 2.5.7.5 | Mikropapiller Varyant | 27 |
| 2.5.7.6 | Mikrokistik Varyant | 27 |
| 2.5.7.7 | Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom..... | 27 |
| 2.5.7.8 | Plazmositoid Varyant | 28 |
| 2.5.7.9 | Berrak Hücreli (Glikojenden Zengin) Varyant..... | 28 |
| 2.5.7.10 | Lipid Hücreli Varyant | 28 |
| 2.5.7.11 | Sinsityotrofoblastik Dev Hücreli Varyant..... | 28 |
| 2.5.7.12 | Küçük Tübüller İçeren Ürotelyal Karsinom..... | 28 |
| 2.5.7.13 | Kondroid Özellikler Gösteren Ürotelyal Karsinom | 29 |
| 2.5.7.14 | Rabdoid Özellikler Gösteren Ürotelyal Karsinom | 29 |
| 2.5.7.15 | Sarkomatoid Ürotelyal Karsinom..... | 29 |
| 2.5.7.16 | Küçük Hücreli Karsinom..... | 29 |
| 2.5.7.17 | Büyük Hücreli İndiferansiye Karsinom | 29 |
| 2.5.7.18 | Osteoklasttan Zengin İndiferansiye Karsinom | 30 |
| 2.5.7.19 | Pleomorfik Dev Hücreli Karsinom..... | 30 |
| 2.5.7.20 | Belirgin Stromal Reaksiyon Gösteren Ürotelyal Karsinom | 30 |
| 2.5.8 | Prognostik Faktörler | 30 |
| 2.5.9 | Tümöre İmmünolojik Cevap | 33 |
| 2.5.10 | İmmünohistokimyasal Belirteçler..... | 36 |
| 3 | GEREÇ VE YÖNTEM | 38 |
| 3.1 | OLGU SEÇİMİ | 38 |
| 3.2 | İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA | 38 |
| 3.3 | DEĞERLENDİRME | 39 |
| 3.3.1 | CD4 | 41 |
| 3.3.2 | CD8 | 41 |
| 3.3.3 | CD57 | 41 |
| 3.3.4 | Ki-67..... | 41 |
| 3.4 | İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME | 42 |

| | | |
|------------------|---|-----------|
| 4 | BULGULAR | 43 |
| 4.1 | KLİNİKOPATOLOJİK BULGULAR | 43 |
| 4.2 | İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR | 44 |
| 4.2.1 | CD4 | 44 |
| 4.2.2 | CD8 | 46 |
| 4.2.3 | CD57 | 47 |
| 4.2.4 | Ki-67 | 50 |
| 5 | TARTIŞMA | 59 |
| 6 | SONUÇLAR | 66 |
| 7 | ÖZET | 67 |
| | SUMMARY | 68 |
| KAYNAKLAR | | 70 |
| ÖZGEÇMİŞ | | 77 |

KISALTMALAR

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu

AJCC/UICC: Amerika Birleşik Kanser Komitesi/Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

ADCC: Antikor Bağımlı Hücre Aracılı Sitotoksiste

APC: Profesyonel Antijen Sunucu Hücreler

NK: Natural Killer (Doğal Öldürücü Hücre)

TUR: Trans-Ureteral Rezeksiyon

DMP-PÜN: Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi

DD-PÜK: Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

YD-PÜK: Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

TABLolar

| | |
|--|-----------|
| Tablo 1: Mesane Ürotelyal Karsinomlarında Derecelendirme: Farklı Derecelendirme Sistemlerinin Karşılaştırılması | 18 |
| Tablo 2: Ürotelyal Papiller Lezyonların Histolojik Özellikleri | 22 |
| Tablo 3: Stromal İnvazyonun Değerlendirilmesinde Kullanışlı Olan Histolojik Özellikler | 24 |
| Tablo 4: Mesane Kanserlerinde Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (TNM) Sınıflaması | 25 |
| Tablo 5: İmmünohistokimyasal Belirteçlerin Yorumlanması İçin Kullanılan Skalalar | 40 |
| Tablo 6: Histolojik Derece ve Evre İlişkisi | 43 |
| Tablo 7: Nüks Durumlarına Göre Olguların Klinikopatolojik Dağılımı..... | 44 |
| Tablo 8: CD4 ile Boyanma Skorları Ortalaması | 45 |
| Tablo 9: CD8 ile Boyanma Skorları Ortalaması | 47 |
| Tablo 10: CD57 ile Boyanma Skorları Ortalaması | 48 |
| Tablo 11: Epitelyal CD57 Boyanmasının Dağılımı | 49 |
| Tablo 12: İmmünohistokimyasal Bulgular..... | 49 |
| Tablo 13: Ki-67 Proliferasyon İndeksinin Evre ve Nüks ile İlişkisi | 50 |
| Tablo 14: Olguların İmmünohistokimyasal Boyama Skorlarının Dağılımı..... | 51 |

RESİMLER

| | |
|---|-----------|
| Resim 1: Non-invaziv, nüks pozitif bir olguda CD8 ile skor 1 intratümöral immün yanıt (x200, İmmünperoksidaz). | 53 |
| Resim 2: İnvaziv, nüks pozitif bir olguda CD8 ile skor 3 peritümöral immün yanıt (x40, İmmünperoksidaz). | 53 |
| Resim 3: İnvaziv, nüks pozitif bir olguda CD8 ile skor 4 intraepitelyal immün yanıt (x200, İmmünperoksidaz). | 54 |
| Resim 4: İnvaziv, nüks negatif bir olguda CD4 ile skor 2 intratümöral immün yanıt (x200, İmmünperoksidaz). | 54 |
| Resim 5: Non-invaziv, nüks negatif bir olguda CD4 ile skor 1 peritümöral immün yanıt (x100, İmmünperoksidaz). | 55 |
| Resim 6: Non-invaziv, nüks negatif bir olguda CD4 ile skor 1 intraepitelyal immün yanıt (x200, İmmünperoksidaz). | 55 |
| Resim 7: Non-invaziv, nüks pozitif bir vakada CD57 ile skor 1 peritümöral immün yanıt (x100, İmmünperoksidaz). | 56 |
| Resim 8: İnvaziv, nüks negatif bir olguda CD57 ile skor 3 intraepitelyal immün yanıt (x200, İmmünperoksidaz). | 56 |
| Resim 9: Non-invaziv, nüks negatif bir olguda CD57 ile Skor 1 epitelyal boyanma (x100, İmmünperoksidaz). | 57 |
| Resim 10: İnvaziv, nüks negatif bir olguda CD57 ile Skor 3 epitelyal boyanma (x40, İmmünperoksidaz). | 57 |
| Resim 11: Non-invaziv, nüks negatif bir olguda skor 3 Ki-67 proliferasyon indeksi (x400, İmmünperoksidaz). | 58 |

1 GİRİŞ

Mesane kanseri, tüm malign tümörlerin %3.2'sini oluşturan, dünyada yedinci en sık görülen kanserdir (International Agency for Research on Cancer, 2004).

Mesanede meydana gelen malign tümörlerin %98'i epitelyal kaynaklıdır ve bu tümörlerin %90'ı ürotelyal karsinomlardır (International Agency for Research on Cancer, 2004). Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Sıklığı bölgelere ve ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Endüstriyel ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre; kentsel bölgelerde, kırsal toplumlara göre daha siktir (Robbins, Kumar, & Cotran, 2010).

Yeni tanı almış vakaların %70-80'i non-invaziv veya erken invazivdir. Non-invaziv vakalar %50-70 oranında nüks gösterir, vakaların %5'i ise kas invaziv hastalığa ilerler (International Agency for Research on Cancer, 2004). Vakaların birinci yıldaki nüks olasılığı %15- 61, progresyon riski %1-17'dir. Beşinci yıldaki nüks olasılığı ise %31-78 olup, progresyon riski % 1- 45' tir (Sylvester et al., 2006).

Mesane kanserlerinin tanısında TUR (Trans-Ureteral Rezeksiyon), tanı için olduğu kadar tedavi için de önemli bir yöntem olup, non-invaziv tümörlerde aynı zamanda başlangıç tedavisidir (Witjes & Hendricksen, 2008).

Mesane kanserlerinin prognozu birçok faktörle ilişkilidir. En önemli prognostik faktörler tümörün evresi ve histolojik derecesidir (Rosai, 2011). Mesane tümörlerinde histolojik derece, tümörün biyolojik davranışı ve nüks etme eğilimini göstermede önem taşır. Yüksek dereceli tümörler, tanı anında ileri evrede olma ve daha kötü prognoz gösterme eğilimindedirler (Epstein, Amin, Reuter, & Mostofi, 1998).

Tümöre karşı hücrel immünitenin yanıtı önemlidir (Robbins & Kumar, 2008). Son yıllarda yapılan çalışmalar, immün sistemin kansere karşı konağı koruyucu etkisinin yanı sıra, tümör oluşumuna yardım edici işlevlerinin de olduğunu göstermiştir

(Aslan, 2010). Tumorü infiltrate eden lenfositlerin yoğunluğunun, tumor derecesi ve non-invaziv tumorlerin invaziv tumorre progresyonu ile ilişkili olduğu duşunölmektedir (Rosai, 2011).

Bu alışma ile, mesanenin ürotelyal tumorlerinde, gerek histolojik grade, gerekse proliferatif aktivite ile CD4, CD8 ve CD57 olarak tanımlanmış immun belirteçlerin tumor içi ve çevresindeki boyanma varlığı ya da yoğunluğu ile, nüks riski arasında ilişki olup olmadığını saptamayı amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 MESANE EMBRİYOLOJİSİ

Embriyonel hayatın dördüncü ve yedinci haftaları arasında ürogenital septum, kloakayı anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüs şeklinde böler. Kloakal septum önde ürogenital membran, arkada anal membran kalacak şekilde ikiye bölünür. Primitif ürogenital sinüs üç kısımdan oluşmakta olup, üstte olan en büyük parçası mesanedir. Mesane başlangıçta allantoisle ilişkilidir, allantoisin oblitere olmasının ardından geride mesanenin tepesini göbeğe bağlayan ve urakus adı verilen fibröz bir kordon olarak kalır. Erişkinlerde bu ligament medyan umblikal ligament olarak bilinir (Sadler & Langman, 2004).

Kloakanın bölünmesi sırasında, mezonefrik kanalların kaudal kısımları, mesane duvarı içine doğru çekilir ve mezonefrik kanalların birer çıkıntısı halindeki üreterler mesaneye ayrı ayrı girerler. Hem mezonefrik kanallar hem de üreterler mezodermal kaynaklı olduğu için, bu kanalların birleşmesi ile oluşan mesane trigonundaki mukoza, mezodermal kaynaklıdır (Sadler & Langman, 2004).

Zamanla trigondaki mezodermal epitel, endodermal epitelle yer değiştirir ve sonuçta tüm mesane mukozası endodermal kaynaklı epitelle döşeli hale gelir. Lamina propria, muskularis propria ve adventisya ise splanknik mezenkim kaynaklıdır (Mills, 2012; Sadler & Langman, 2004).

2.2 MESANE ANATOMİSİ

Mesane 400-500 mililitrelik idrar toplama ve gerilebilme kapasitesine olan, lümeni epitelle döşeli, istemsiz çalışan bir kas tabakasına sahip, içi boş bir kesedir (Mills, 2012).

Erişkinde boş olduğu zaman pelvis içindedir; dolduğu zaman ise üst duvarı hipogastrik bölgeye doğru yükselir. Küçük çocuklarda mesane, boş iken de pelvis giriminin üstünde kalır; daha sonra pelvis boşluğu genişledikçe mesane pelvis içine doğru gömülür ve erişkindeki konumuna gelir (Snell, 2004).

Posterior yüzey, kadınlarda uterus serviksi ve vajina üst kısmı ile komşudur. Erkeklerde, rektumla aralarında vezika seminalisler ve vas deferensin ampullaları bulunur. Mesane tümörlerinde bu anatomik yapıların tutulumu prognozu etkilediğinden, posterior yüzeyin anatomik ilişkileri klinik açıdan önemlidir. Mesane apeksi üst yüzey ile inferolateral yüzeylerin birleşim yeridir ve median umblikal ligamentin başlangıç noktası olup sinfisis pubisin üst kenarının arkasında ön tarafa yakın olarak bulunur. Median umblikal ligament (urakus), ekstrapéritoneal yağ dokusu içinde göbeğe kadar uzanır ve ligamentum umblikale medianumu meydana getirir. Urakal karsinomlar buradan gelişir (Mills, 2012; Snell, 2004).

Trigon, mesane tabanına lokalizedir ve mesane boynunun arkasına uzanır. Bu bölgede üreterler oblik olarak mesaneye girerler. Bu bölgenin kompleks anatomik yapısı nedeniyle mesane dolunca bir kapak vazifesi görerek idrarın tekrar üretene geçişi engellenir. Mesanenin en distal parçası mesane boynu olup, erkeklerde prostat glandı ile birleşir (Mills, 2012).

Mesanenin üst yüzü tamamen peritonla kaplıdır ve sigmoid kolonla veya ileum anslarıyla komşudur. Bu yüzün lateral kenarları boyunca periton pelvis yan duvarlarına atlar. Mesane dolduğu zaman ovoid bir şekil alır ve üst yüz karın boşluğuna doğru yükselir. Karın ön duvarının alt kısmındaki periton örtüsünü de kaldırdığı için mesanenin ön yüzü doğrudan karın ön duvarı ile temas eder hale gelir. Mesanenin inferolateral yüzü ise, önde retropubik aralıktaki (spatium retropubicum) yağ dokusu ve pubis kemikleri ile komşudur. Biraz arkada ise yukarıda obturator interna kası ile aşağıda levator ani kası arasında yer alır (Mills, 2012).

Mesane boynu, aşağıya doğru uzanarak prostatın üst yüzüne oturur. Burada mesanenin düz kas lifleri, prostatın düz kas lifleri şeklinde devam eder. Mesane boynu, erkekte ligamentum puboprostatika, kadınlarda ise ligamentum pubovesikale aracılığıyla asılı konumda durur. Bu bağlar pelvis fasyasının kalınlaşması ile oluşur. Mesanenin üst dış köşeleri üreterlerle birleşir, alt köşeden ise üretra başlar (Snell, 2004).

Mesane arterlerini internal iliak arterin dalları olan arteria vesikalis süperior ve arteria vesikalis inferiordan alır. Mesane venleri esas olarak internal iliak vene açılır.

Lenfatik drenaj internal ve eksternal iliak lenf nodlarına olurken, mesane boyun bölgesinin drenajı sakral veya iliak komminus lenf bezlerine direne olur (Mills, 2012).

Mesanein inervasyonu, inferior hipogastrik pleksustan sağlanır. Birinci ve ikinci lumbal gangliondan kaynaklanan postganglioner sempatik lifler, hipogastrik pleksusları takip ederek mesaneye inerler. Preganglionik parasempatik lifler ikinci, üçüncü ve dördüncü sakral sinirlerden kaynaklanan nervi splanchnici pelvini şeklinde başlarlar, pleksus hipogastrikus inferiordan geçerek postganglionik nöronlarla sinaps yaptıkları yer olan mesane duvarına ulaşırlar. Mesaneden gelen afferent sensitif liflerin büyük çoğunluğu, nervi splanchnici pelvini yolu ile santral sinir sistemine ulaşır. Bazı sensitif liflerin afferentleri ise, hipogastrik pleksus içinde sempatik sinirlerle birlikte yol alır ve birinci, ikinci lumbal segmentlerden medulla spinalise girerler. Sempatik sinirler mesane duvarının detrusor kas kontraksiyonunu inhibe ederken, musculus sphincter vesicanın kapanmasını stimüle ederler. Parasempatik sinirler mesane duvarının detrusor kasını uyarırken, musculus sphincter vesicanın kapanmasını inhibe ederler (Snell, 2004).

2.3 MESANE HİSTOLOJİSİ

Mesane, üretra ve renal pelvis benzer histolojik yapıya sahiptir. En içte epitelyal tabaka ve sırasıyla lamina propria, muskularis propria ve adventisya bulunur (Mills, 2012; Mills, Carter, Greenson, Reuter, & Stoler, 2012).

2.3.1 Epitel (ürotelyum)

Mesane, transizyonel (değişici) epitel olarak adlandırılan epitel tabakası ile döşelidir.

Histolojik görünümü nonkeratinize skuamöz epitel ve psödostratifiye kolumnar epitele benzediği için bu isim verilmiştir. Değişici epitel terimi sinonazal kavite, kadın genital sistemi ve anorektal bölgedeki bazı lezyonları belirlemek için de kullanılır, nonspesifiktir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü/ Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu (WHO/ISUP) 1998 toplantısında çoğu araştırmacı, “transizyonel hücre” terminolojisinin “ürotelyal hücre” olarak değiştirilmesi gerektiğini önermiş,

ancak “transizyonel hücre” teriminin de sinonim olarak kullanılabileceği kabul edilmiştir (Epstein et al., 1998).

Ürotelyum kalınlığı, gerilmenin derecesine ve anatomik lokalizasyona bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Minör kalikslerde epitel sadece iki veya üç hücre kalınlığında olurken, kasılmış mesanede genellikle altı veya yedi hücre, üreterlerde ise üç ilâ beş hücre kalınlığında olmaktadır. Şişkin mesanede ürotelyum iki veya üç hücre kalınlığındadır ve bazal membranın uzun eksenine horizontal uzanarak düzenlenmiştir (Mills, 2012).

Epitelde; yüzeyel hücreler, intermediyer hücreler ve bazal hücreler olmak üzere üç hücre tabakası bulunur.

Yüzeyel hücreler üriner boşluk ile ilişkili olup, büyük, eliptik ve şemsiye benzeri görünümündedirler. İntermediyer hücrelerden daha küçük olan bu hücreler, iki çekirdek ile bol eozinofilik sitoplazmaya sahiptirler. İntermediyer hücre tabakası, kontrakte mesanede beş hücre kalınlığındadır. Bazal membranın uzun eksenine dik olarak dizilirler. Çekirdekleri yuvarlak olup, ince granüler kromatine sahiptir. Çekirdekçikleri küçüktür veya yoktur. Sitoplazmaları geniştir ve vakuol içerebilir. Bu hücreler desmozomlar ile birbiriyle bağlantılı olup, sitoplazmik membranları seçilebilmektedir. Gerilmiş bölgelerde ise bu tabaka seçilmeyebilir veya sadece bir hücre kalınlığında ve düzleşmiş olarak görülür. Bazal hücreler, sadece kasılmış mesanede bulunan, küboidal hücrelerden oluşan ince bir tabaka halindedir (Mills, 2012).

Ürotelyal farklılaşma, derideki epidermisin farklılaşmasına benzer şekilde tanımlanır. Bu teoreme göre, derinin bazal tabakasında progenitör hücreler ve erken farklılaşma hücreleri mevcuttur ve bu hücreler intermediyer hücrelere ve sonuçta da yassı epitel hücrelerine farklılaşır. Ürotelyumun bazal tabakasında da progenitör hücreler ve erken farklılaşma hücreleri mevcuttur ve bu hücrelerin intermediyer ve matür şemsiye hücrelerine farklılaştığı düşünülmektedir (Fuchs & Horsley, 2008).

2.3.2 Lamina Propria

Lamina propria, mukozal bazal membran ile muskularis propria arasında uzanır. Damar yapılarından zengin olup, lenfatik kanallar, duyuşal sinirler ve bir miktar elastik lif içeren gevşek bağ dokusundan meydana gelir. Mesane ve üreterde lamina propria gevşek olduğundan, mesanenin kasılması kalın mukozal katlanmalara neden olur. Mesanenin lamina propriasının orta kısmında ise, orta büyüklükte arter ve venler bulunur. Lamina propriada bulunan düz kas demetleri sıklıkla bu damarlar ile ilişkili iken, muskularis propria ile ilişkili değildir. Bunlar izole bantlar şeklinde görülebileceğı gibi, sürekli kalın bir kas tabakası şeklinde de görülebirlirler.

Muskularis mukozanın ince ve devamlılık göstermeyen kas lifleri, muskularis proprianın kalın fasikülleri ile karıştırılmamalıdır. Lamina propriadaki bu kas lifleri, yaklaşık olarak orta bölgede yerleşirler, yüzeye paralel uzanırlar ve sıklıkla ince duvarlı damarlar ile birlikte dirler. Tümörün evresini ve tedavisini etkilemesi nedeniyle cerrahi ve biyopsi materyallerinde muskularis propria ve yüzeysel kas demetlerinin ayırımı önemlidir (Mills, 2012).

2.3.3 Muskularis Propria

Muskularis propria, içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler tabaka olmak üzere üç düz kas demetinden oluşur. Gerçekte, bu tabakalar sadece mesane boynunda devamlılık gösterir. Diğer bölgelerde bu longitudinal ve sirküler tabakalar birbirine karışır ve uzanımları belirsizdir. Erkeklerde, mesane boynunda muskularis propria demetleri, prostatın fibromuskuler dokusuna kadar devam ederken, kadınlarda, üretra duvarı içinde kas fibrilleri ile devam eder. Diğer tabakalarda olduğu gibi, muskularis proprianın kalınlığı, kişiden kişiye, yaşa ve gerilmenin derecesine bağlı olarak farklılık gösterir.

Evrelemede muskularis propria, yüzeysel ve derin olmak üzere iki tabakada incelenir. Bu tabakaların ayırımında kullanılan belirli bir anatomik belirteç yoktur (Mills, 2012).

Adventisya/Seroza: Mesanenin en dış tabakası, damar ve sinirden zengin bağ dokusundan oluşan adventisyadır ve çevre bağ dokusu ile devam eder. Sadece mesanenin üst tarafı paryetal periton ile temas halindedir ve bundan dolayı bir serozaya sahiptir (Mills, 2012).

2.4 NORMAL MESANE MUKOZASININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL PROFİLİ

Mesane mukozası, histolojik olarak üç hücre tipinden oluşur ve bu hücrelerin her biri immunohistokimyasal olarak farklı profiller sergilerler.

Keratinler, epitelin intermediyer flamanları olup, epitelyal hücrelerin bütünlüğünün korunması ve stabilitesi için önemli rol oynayan epitelyal hücre iskeletinin bir parçasıdır. Ürotelyumun tüm katmaları düşük molekül ağırlıklı sitokeratin (CK) 7'yi eksprese eder, ancak bu belirteç ürotelyuma spesifik değildir (Moll, Divo, & Langbein, 2008). CK5, CK10 ve CK14 gibi yüksek moleküler ağırlıklı keratinler ise, ürotelyumda sadece bazal ve intermediyer hücrelerden eksprese edilirler (Harnden, Eardley, Joyce, & Southgate, 1996; Moll et al., 2008). Ayrıca düşük moleküler ağırlıklı keratinler olan CK18 ve özellikle CK20'nin ekspresyonu yüzeyel "umbrella" hücrelerine sınırlıdır ve nadiren intermediyer hücrelerden eksprese edilirler (Harnden et al., 1996).

P63, P53 gen ailesinden olup, epitelyal proliferasyonun ve diferansiasyonun regulasyonunda anahtar rol oynayan bir proteindir. Yüzeyel şemsiye hücreleri hariç, ürotelyumun diğer hücre katmanlarından eksprese edilir (Di Como et al., 2002).

2.5 MESANENİN ÜROTELYAL KARSİNOMLARI

2.5.1 Epidemiyoloji

Mesane kanseri, tüm dünyada görülen kanserlerin %3.2' sini oluşturan yedinci en sık kanser olup, erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise sekizinci en sık organ kanseridir (Epstein et al., 1998; International Agency for Research on Cancer, 2004; Siegel, Miller, & Jemal, 2015; Wein, Kavoussi, Novick, Partin, & Peters, 2011). Türkiye'de ise, mesane kanseri erkeklerde görülen en sık üçüncü kanserdir (Roshandel, Boreiri,

Sadjadi, & Malekzadeh, 2014). Amerika Birleşik Devletlerinde 2015 yılı için tahmini yeni vaka sayısı 74.000 ve mesane kanserinden öleceği öngörülen muhtemel vaka sayısı 16.000'dir (Siegel et al., 2015). Tanı anında vakaların %35'i lokalize evrede yakalanır. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program)'e göre beş yıllık yaşam beklentisi %79'dur (Siegel et al., 2015). Erkeklerde kadınlara göre 3.5 kez daha sık görülür (International Agency for Research on Cancer, 2004). Ortalama görülme yaşı 68'dir (Creel, 2007).

Mesane tümörlerinin %98'i epitelyal kaynaklıdır ve bunların da %90'ı ürotelyal (transizyonel) karsinomlardır. Yeni tanı almış vakaların %70-80'i non-invaziv veya erken invazivdir (International Agency for Research on Cancer, 2004; James & Gore, 2013; Wein et al., 2011). Non-invaziv vakalar %50-70 oranında rekurrens ve %5 oranında kas invaziv hastalığa progresyon gösterir. Bu nedenle ömür boyu gözetim, multiple endoskopik rezeksiyon ve intravezikal tedavi gerektirdikleri için, dünyada tüm kanserler içinde hasta başına maliyeti en yüksek kanserlerdir (Amling, 2001; James & Gore, 2013).

2.5.2 Etyopatogenez

2.5.2.1 Hayat Tarzı İle İlişkili Faktörler

2.5.2.1.1 Sigara içiciliği

Tüketilen günlük ve yıllık sigara sayısı ile kanser gelişim riski arasında pozitif doz cevap ilişkisi vardır. Sigara içenlerde, içmeyenlere göre iki ila dört kat artmış mesane kanseri riski söz konusudur. Bu risk doz, süre ve içilen tütün tipine, ayrıca sigaranın bırakılıp bırakılmadığı durumuna göre değişkenlik gösterir. İçilen her 10 yıl için risk artışı %500'dür (Gandini et al., 2008; Olfert, Felkner, & Delclos, 2006). Sigara bırakıldıktan sonra risk, 1-4 yıl içerisinde %30, 25 yıl sonra ise %60 azalır (Murta-Nascimento et al., 2007). Halen sigara içenlerin sigarayı bıraktıkları takdirde, mesane kanseri vakalarının erkeklerde %42'sinin, kadınlarda %13'ünün önlenebileceği öne sürülmüştür (Samanic et al., 2006).

Kadın içicilerdeki riskin, erkek içicilerden daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Erkek ve kadın içiciler karşılaştırıldığında; kadın içicilerde sigara ile ilişkili mesane kanseri gelişiminde ana rolü oynadığı düşünülen kan Arilamin düzeylerinin daha yüksek olduğu ve erkeklere oranla mesane kanseri için iki kat daha yüksek risk taşıdıkları saptanmıştır (Castelao et al., 2001).

Pasif sigara içiciliğinin kanser riskini arttırdığına dair kanıt yoktur (Murta-Nascimento et al., 2007).

2.5.2.1.2 Alkol Kullanımı

Alkol kullanımı ile mesane kanseri arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmalardaki sonuçlar çelişkilidir (Murta-Nascimento et al., 2007). Yapılan birçok çalışmada, alkol kullanımının doz ve kullanım süresi ile birlikte değerlendirildiğinde dahi mesane kanseri için riski arttırdığına dair bulgu saptanmamıştır (de Menezes, Bergmann, & Thuler, 2013; Pelucchi et al., 2012). Ancak alkol kullanımının erkeklerde mesane kanseri riskini hafifçe arttırdığı, kadınlarda ise arttırmadığını gösteren çalışmalar da vardır (Zeegers, Volovics, Dorant, Goldbohm, & van den Brandt, 2001).

2.5.2.1.3 Kahve ve Çay Tüketimi

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada, kahve tüketiminin mesane kanseri gelişiminde kanserojenik etkisi net olarak anlaşılamamıştır. Ancak, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) kahve tüketimini, muhtemel karsinojenik faktör olarak kabul etmektedir (Murta-Nascimento et al., 2007). Yapılan bir çalışmada kahve tüketiminin, erkeklerde kanser riskini hafifçe arttırdığı (1.3 kat) saptanmış, kadınlarda ise kanser gelişimi ile ters ilişkisi olduğu gözlenmiştir (Zeegers, Dorant, Goldbohm, & van den Brandt, 2001).

Birçok çalışmada, çay tüketimi ile mesane kanseri arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (Murta-Nascimento et al., 2007). Çay tüketiminin mesane kanserine karşı koruyucu olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Zeegers, Dorant, et al., 2001).

2.5.2.1.4 Diyet

Düşük meyve ve sebze içerikli, yüksek yağ içerikli diyetler mesane kanseri riskini arttırmaktadır (Murta-Nascimento et al., 2007; Scelo & Brennan, 2007). Yapılan çalışmalarda vitamin ve mineral alımı ile ilişki saptanmamıştır (Murta-Nascimento et al., 2007).

2.5.2.1.5 Diğer faktörler

Epidemiyolojik çalışmalarda, tatlandırıcıların mesane kanseri ile ilişkisi saptanmamıştır (Murta-Nascimento et al., 2007). Ancak hayvan deney modellerinde özellikle sodyum sakkarinin mesane kanserine neden olduğu görülmüştür (Press, 1999).

Yapılan bir çok çalışmada, saç boyaları ile mesane kanseri arasında ilişki bulunamamış olmasına rağmen, bazı çalışmalar uzun süreli ve sık kullanım ile riskin arttığını bildirmektedir (Murta-Nascimento et al., 2007).

2.5.2.2 İlaçlar

Yapılan çalışmalarda, Fenasetin içeren analjeziklerin, mesane kanseri riskini arttırdığı bulunmuştur. Fakat, Fenasetin'in temel metaboliti olan Asetominofen (Parasetamol) üzerinde yapılan araştırmalar, mesane kanseri riskini arttırmadığını ortaya koymuştur (Murta-Nascimento et al., 2007; Rosenberg et al., 1998).

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, Pyrazolon deriveleri hariç, mesane kanserine karşı koruyucudur (Murta-Nascimento et al., 2007).

Siklofosfamid, mesane kanseri riskini dokuz kata kadar arttırdığı bilinen karsinojenik bir ilaçtır. Ancak bu ilişki, yapılan olgu kontrollü epidemiyolojik çalışmalarla henüz kanıtlanamamıştır (Da Costa, Wroclawski, Machado, Pompeo, & Wroclawski, 2008; Murta-Nascimento et al., 2007).

Klornafazin, polistemia vera hastalarında kullanılan bir ilaç olup, yapılan çalışmalarda, mesane kanseri için karsinojenik olduğu saptanmıştır (Murta-Nascimento et al., 2007).

2.5.2.3 Çevresel Faktörler

2.5.2.3.1 Sıvı Tüketimi ve İçilen suyun niteliği

Tüketilen toplam sıvı miktarı ile, mesane kanser gelişimi ilişkisi hakkında çelişkili sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda pozitif ilişki saptanmışken, bazı çalışmalarda ilişki bulunamamıştır. Ayrıca sıvı tüketiminin mesane kanserine karşı koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Murta-Nascimento et al., 2007).

İçilen suyun niteliği de, mesane kanseri etyolojisinde önemlidir. İçme suyunun dezenfeksiyon amacıyla klorlanması, mesane kanseri riskini arttırdığı bulunmuştur (Cantor et al., 1998).

Yüksek miktarlarda sıvı alımının, idrardaki metabolitleri sulandırdığı ve idrara çıkma sıklığını arttırdığı, dolayısı ile mesane epitelinin kanserojenlerle temasını önlediği ve böylelikle de kansere karşı koruyucu etki yaptığı bildirilmektedir (Zhou, Smith, Giovannucci, & Michaud, 2012).

2.5.2.3.2 Radyasyon

Terapötik pelvik radyasyon, mesane kanseri riskini arttırmaktadır (Murta-Nascimento et al., 2007). Radyoterapi uygulanmış over kanserli hastalarda, cerrahi tedavi görmüş hastalara oranla mesane kanseri riskinin daha yüksek olduğu saptanmış olup, radyoterapiye ek olarak kemoterapi alanlarda bu riskin daha da arttığı bildirilmiştir (Kaldor et al., 1995).

2.5.2.4 Mesleki Maruziyet ile İlişkili Faktörler

Bazı çalışmalar, mesleki maruziyetin, mesane kanserli vakalarının dörtte birine yakınından sorumlu olduğunu göstermiştir. Aromatik aminler, mesane kanseri ile ilişkisi net olarak tanımlanan tek faktördür ve kanserojen risklerinin mesaneye spesifik olduğu düşünülmektedir. Beş yıl veya daha uzun süreli mesleki maruziyeti olan işçilerde, kanser gelişimi için yüksek risk mevcuttur (Olfert et al., 2006).

Etyolojik ajanlar arasında, mesane kanserinin ikinci en sık nedeni mesleki aromatik amin maruziyetidir. İlk defa 1895 yılında Rehn, anilin boya sanayisinde çalışan erkeklerde mesane kanseri oranlarının yüksek olduğunu gözlemlemiştir.

Araştırmalara göre, boya sanayiinde kullanılan aromatik aminlerden benzidin ve 2-naftilamin ile muhtemelen 1-naftilamin karsinojendir (H. Dietrich & Dietrich, 2001).

Özellikle 10 yıl ve daha üzeri maruziyetlerde, belirgin olarak yüksek risk mevcuttur. Spesifik mesleki karsinojenler arasında benzidin, beta naftilamin ve 4-aminobifenil bulunmaktadır (Cassidy, Wang, Wu, & Lin, 2009).

Mesleki olarak, aromatik aminlere maruz kalan riskli meslek gruplarının başında, petrol ve kimya sanayi, cam, demir ve alüminyum işlemciliği ve endüstriyel boya sektörü gelmektedir (Cassidy et al., 2009; Olfert et al., 2006).

2.5.2.5 Tıbbi Özgeçmiş ve Enfeksiyonlar

2.5.2.5.1 Üriner Sistem Taşları ve Enfeksiyonları

Kronik üriner enfeksiyon sebebi olan *Schistosoma hematobium*un, mesane kanserine neden olduğu bilinmektedir. Özellikle Afrika gibi bu parazit ile infestasyonun sık görüldüğü bölgelerde yapılan araştırmalarda, bu bölgelerde mesanenin skuamöz hücreli karsinomunun görülme sıklığı, diğer bölgelerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, HPV ile enfekte kişilerde de mesane kanseri görülme riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Murta-Nascimento et al., 2007).

Üriner sistem taşlarının mesane kanserindeki rolü tartışmalıdır. Bir çok vaka-kontrol çalışması ve kohort çalışmaları taş öyküsü olan hastalarda mesane kanseri riskinin arttığını ortaya koymuştur ancak, diğer bazı çalışmalarda anlamlı sonuç bulunmamıştır (Murta-Nascimento et al., 2007). Burada öne sürülen mekanizma, taş ya da enfeksiyonlar nedeniyle mesane epitelindeki kronik irritasyonunun oluşturduğu metaplazi sonucu riskin artması ve bunun daha sonra karsinoma dönüşmesidir (Reznikoff et al., 1996).

2.5.2.5.2 Menstruel, Reprodüktif ve Hormonal Faktörler

Yapılan çalışmalar, doğum yapmış kadınların, yapmamış kadınlara göre mesane kanseri açısından daha düşük riske sahip olduğunu göstermiştir. Bu risk azalması, doğum sayısı ile doğru orantılıdır ve gebelikteki hormonal değişimlere bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir (K. Dietrich et al., 2011). Ayrıca hormon

replasman tedavisi kullanmamış menopozal kadınlarda da riskin yüksek olduğu saptanmıştır (Murta-Nascimento et al., 2007).

2.5.2.6 Herediter Faktörler

2.5.2.6.1.1 Mesane Kanseri İçin Aile Öyküsü

Mesane kanserli hastaların birinci derece akrabalarında mesane kanseri gelişme riski, aile öyküsü olmayan kişilere göre iki kat fazladır. Eğer aile öyküsüne konu alan olgu genç yaşta ise, riskin daha da arttığı bildirilmiştir (Negri & La Vecchia, 2001).

2.5.2.6.1.2 Genetik Yatkınlık

Moleküler epidemiyolojistler, mesane kanseri patogenezinde N-asetiltransferaz (NAT2) pleomorfizminin rolü olduğunu düşünmektedir (Olfert et al., 2006). NAT2, aromatik aminlerin biyoaktivasyonu ve detoksifikasyonunda görevlidir (Murta-Nascimento et al., 2007).

Glutatyon-S-transferazlar (GST), detoksifikasyonda görev alan bir enzim ailesi olup, GSTM1 delesyonu insanlarda sık görülen bir pleomorfizmdir ve birçok çalışmada mesane kanseri etyolojisi ile ilişkisi gösterilmiştir (Murta-Nascimento et al., 2007).

DNA onarım yolları arasında, nükleotid eksizyon onarımı mesane kanseri ile en ilişkili yoldur (Murta-Nascimento et al., 2007). Ayrıca, sigara ile nükleotid eksizyon onarımı yolağının birbiri ile ilişkisi saptanmıştır (Matullo et al., 2005).

2.5.3 Lokalizasyon

Ürotelyal karsinomlar mesanenin herhangi bir yerinden kaynaklanabilir. Yapılan 1000 vakalık bir çalışmada, tümörlerin %37'sinin yan duvarlardan, %18'inin arka duvardan, %12'sinin trigondan, %11'inin boyun kısmından, %10'unun üreter orifislerinden, %8'inin kubbeden ve %4'ünün ön duvardan kaynaklandığı tespit edilmiştir (Stephenson, Holmes, Noble, & Gerald, 1990).

Mesane tabanındaki tümörler daha erken yaşlarda ortaya çıkar, bunun sebebinin yerleşim yeri nedeniyle daha erken semptom vermesi olduğu düşünülmektedir. Ön

duvar yerleşimli tümörler ise, yine aynı sebepten daha ileri yaşlarda saptanırlar (Rosai, 2011).

Senkron ya da metakron multisentrisite sıklıdır. Bu tümörler aynı ya da farklı histolojik özelliklere sahip olabilirler (Bostwick & Cheng, 2014).

2.5.4 Makroskopik Görünüm

Mesane tümörleri, ekzofitik ve endofitik olarak, ya da her ikisinin kombinasyonu olarak büyüme gösterirler. Ekzofitik büyüme paterni gösteren tümörler, papiller veya villoglandüler şekilde ya da solid (nodüler) görünümde olabilir. Makroskopik olarak papiller, polipoid, nodüler, solid, ülseratif, ya da diffüz görünümde prezente olurlar. Tümör dışı mukoza, genellikle normal veya eritematözdür. Bazen karsinoma insitu alanları içerebilir (International Agency for Research on Cancer, 2004; Rosai, 2011).

2.5.5 Histolojik Derecelendirme

Histolojik derece, mesane kanserinde en önemli prognostik faktördür (Liang Cheng, MacLennan, & Lopez-Beltran, 2012). Histolojik derecelendirme nispeten subjektiftir ve aynı patoloğun dahi aynı tümörü farklı zamanlarda farklı derecelendirebilmesi olasıdır. Bu nedenle ürotelyal karsinomların derecelendirilmesinde, subjektiviteyi azaltmayı amaçlayan ve nispeten metrik verilere dayandırılan çeşitli derecelendirme sistemleri önerilmiştir (Busch & Algaba, 2002).

Tüm derecelendirme sistemlerinin temelini, ürotelyumun yapısal ve sitolojik özelliklerine benzerliğin derece arttıkça azaldığı gerçeği oluşturmaktadır (Rosai, 2011).

Tarihte bilinen ilk sınıflama, 1925'te Albert C. Broders tarafından yapılan, diferansiye ve indiferansiye epitelin oranına, tümörün büyüklüğüne ve lokalizasyonuna göre sınıflandırmıştır (International Agency for Research on Cancer, 2004; Rosai, 2011).

Ash, 1940 yılında, papiller transizyonel hücreli tümörleri dört dereceye ayırdığı bir derecelendirme sistemi tanımlamıştır. 1960 yılında Mostofi, papillomları tanımlamış,

diğer transizyonel hücreli tümörleri de üç dereceye ayırmak suretiyle Ash sınıflamasını modifiye etmiştir. Mostofi'nin önerdiği bu sistem American Bladder of Tumor Registry tarafından kabul edilmiştir (Busch & Algaba, 2002).

Bergkvist ve arkadaşları, 1965'te, sekiz yıl boyunca takip ettikleri 64'ü düşük dereceli, 236'sı yüksek dereceli mesane tümörlü toplam 300 vakanın verilerini toplayarak bir sınıflama yayınlamıştır. Bu sınıflamaya göre tümörleri hücrel atipinin oranına göre derece 0 ile derece 4 arasında skorlamışlardır. Lerman ve arkadaşlarının 1970 yılında, Gilbert ve arkadaşlarının 1978 yılında sonuçlarını yayınladıkları çalışmaları da, Bergkvist ve arkadaşlarının çalışmasını destekler niteliktedir ve bu çalışmalarda düşük dereceli papiller tümörlerin benign klinik seyri ve yüksek dereceli tümörlerin kötü klinik seyri ortaya konmuştur (Mills et al., 2012; Rosai, 2011).

WHO, 1973 yılında, transizyonel hücreli tümörleri hücrel atipi oranına göre üç derecede toplanmıştır. Bu sistem, geniş çaplı kabul gören ilk sınıflamadır (Bostwick & Cheng, 2014; Rosai, 2011).

Jordan ve arkadaşları, 10-20 yıl takip etmiş oldukları ve 1973 WHO kriterlerine göre derecelendirdikleri 400 transizyonel hücreli karsinom vakasına ait sonuçları 1987'de bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları da, öncekiler ile uyum göstermektedir. Yine, 1987 yılında Malmström ve arkadaşları; hücrel düzensizlik, nükleer atipi ve mitoz sıklığına dayanan bir sınıflama önermişlerdir. Bu sınıflamada tümörler 1, 2a, 2b ve 3 olmak üzere dört dereceye ayrılmıştır. Malmström bu sınıflamada, diğer dereceleme sistemlerinden farklı olarak her bir derece için ayrıntılı histolojik kriterler tanımlamıştır. WHO/ISUP 1998 konsensusunda, bu histolojik kriterler kabul edilmiş ve yüzeysel papiller tümörlerin sınıflanmasının temelini oluşturmuştur. 1998 WHO/ISUP sınıflama sistemine göre, papiller ürotelyal tümörler; DMP- PÜN (Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi), DD-PÜK (Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom) ve YD-PÜK (Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom) olmak üzere üç alt grupta toplanmıştır. Bu sınıflamaya yönelik, yeterince kuvvetli veriler ile desteklenmediğine yönelik eleştiriler üzerine, 1999'da WHO/ISUP konsensus buluşması tekrar gerçekleşmiş ve papiller ürotelyal tümörler

için; DMP-PÜN, derece 1, derece 2 ve derece 3 alt sınıflarından oluşan sınıflama sistemi kabul edilmiştir. Daha sonra, Malmström grubunun çalışmalarını da içerecek şekilde, birçok çalışma ile, 1998 WHO/ISUP sınıflama sisteminin klinik etkinliği ortaya konmuştur. WHO/ISUP 1998 sınıflama sistemi, çok küçük birkaç değişiklikle, 2003 ve 2004'te tekrar kabul edilmiştir (Mills et al., 2012; Rosai, 2011).

Cheng ve arkadaşları, 2012 yılında dört aşamalı bir derecelendirme önermişlerdir. Bu öneriye göre, invaziv olmayan papiller ürotelyal karsinomlar dört kategoriye ayrılmaktadır: Derece 1 ürotelyal karsinom (düşük derece), derece 2 ürotelyal karsinom (düşük derece), derece 3 ürotelyal karsinom (yüksek derece) ve derece 4 ürotelyal karsinom (yüksek derece). DMP-PÜN, bu dörtlü sınıflama içerisinde grade 1 (düşük dereceli) ürotelyal karsinom olarak tanımlanmıştır (Liang Cheng et al., 2012).

Tablo 1: Mesane Ürotelyal Karsinomlarında Derecelendirme: Farklı Derecelendirme Sistemlerinin Karşılaştırılması (Bostwick & Cheng, 2014)

| 1973 WHO | 1998 WHO/ISUP | 1999 WHO | 2004 WHO | Cheng ve Ark. (2012) |
|-------------|------------------|--------------------------|---------------|---|
| Papillom | Papillom | Papillom | Papillom | Papillom |
| Derece 1 | DMP-PÜN | DMP-PÜN | DMP-PÜN | Derece 1 |
| Derece 2 | Düşük Derece | Derece 1 Derece 2 | Düşük Derece | Derece 2 (Düşük Derece) Derece 3 (Yüksek Derece) |
| Derece 3 | Yüksek Derece | Derece 3 | Yüksek Derece | Derece 4 (Yüksek Derece) |

2.5.5.1 Papillom

2.5.5.1.1 Ürotelyal Papillom

Normal ürotelyum ile örtülü, ince fibrovasküler merkez etrafında papiller büyüme gösteren, epitelyal atipi ve mitoz içermeyen lezyonlardır. Mesane tümör materyallerindeki insidansları %1-4' ten daha azdır. Genellikle mesane posterior veya lateral duvarında görülürler. Bazı vakalarda dallanmalar gösteren ayrık papiller yapılar görülebilir de, papiller yapılarda kaynaşma yoktur. Stroma ödemlidir ve saçılmış halde iltihap hücreleri içerir (International Agency for Research on Cancer, 2004; Rosai, 2011).

2.5.5.1.2 Inverted Papillom

Normal ya da minimal ve/veya hafif atipi gösteren neoplastik hücrelerden meydana gelen, endofitik büyüme paterni ile karakterize benign ürotelyal tümördür. Çoğunlukla 3 cm'den daha küçük, tek polipoid lezyon şeklindedir ve mesanenin trigonundan köken alır. Histolojik olarak normal ürotelyum ile çevrelenmiş düz bir yüzeye sahiptir. Lamina propriada yüzey epitelinden oluşan kordlar ve yuvalanmalar

oluşturur. Epitelyal kordonlar çevresinde bazal membran intakt olarak izlenir. Lezyonun tabanı iyi sınırlıdır ve muskularis propriaya uzanım göstermez. Glandüler ve trabeküler paternde olabilir. Nonkeratinize ve nöroendokrin diferansiasyon odakları rapor edilmiştir. Fokal minör sitolojik atipi mevcuttur ancak mitoz nadirdir. Tamamen eksize edildikleri takdirde nüks riski oldukça düşüktür. Ekzofitik ürotelyal papillom ile birlikte görülebilir. Ürotelyal karsinom ile birlikte olabileceği veya sonradan ürotelyal karsinom geliştirebileceğine dair bilgiler mevcuttur (International Agency for Research on Cancer, 2004; Rosai, 2011).

2.5.5.2 Düşük Malignite Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi (DMP-PÜN)

Histolojik olarak ekzofitik ürotelyal papilloma benzeyen, hücre yoğunluğu artmış, polaritesi korunmuş, normalden daha kalın ürotelyum içeren, non-invaziv papiller bir neoplazmdır. Bu lezyon artmış hücreli proliferasyon içeren papiller ürotelyal tümör olarak tanımlanmıştır. Bu tümörlerde sitolojik atipi minimaldir ya da yoktur. Arşitektürel anormallikler minimaldir, bazal katmanlarda palizatlanma olup, buralarda mitoz izlenebildiği görülür (International Agency for Research on Cancer, 2004).

Erkeklerde kadınlara oranla üç kat daha sık görülür. Sistoskopik olarak lezyonların en geniş çapı 1-2 cm olup, mesane yan duvarlarında veya üreteral orifislerin yakınında yerleşim gösterirler (Bostwick & Cheng, 2014).

Rekürrens ve progresyon oranları ile ilgili tartışmalı sonuçlar mevcuttur. Ortalama takip süresi 12.8 yıl olan düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm tanısı olan, 112 hastayı içeren bir seride, olguların 30'unda rekürrens, 4'ünde invaziv kanser gelişimi bildirilmiştir, 3 hasta mesane kanseri nedeniyle kaybedilmiştir (L Cheng, Neumann, & Bostwick, 1999). Samaratunga ve arkadaşları yaptıkları çalışmada WHO 1973 sistemine göre grade 1 olan tümörlerde progresyon oranını %11 olarak saptarken, 2004 sistemine göre düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm tanısı alan hastalarda bu oranı %8 olarak bulmuşlardır (Samaratunga, Makarov, & Epstein, 2002). Holmang ve arkadaşları düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm olgularında rekürrens oranını %35 olarak bildirmişlerdir. Bu olgularda evre progresyonu görülmemiştir (Holmäng et al., 2001).

Yapılan çalışmalar, düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmların, benign tümörler olmadığını, rekürrens açısından önemli bir risk taşıdıklarını göstermektedir. Bu hastalarda uzun süreli takip önerilmektedir.

2.5.5.3 Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom (DD-PÜK)

Genellikle düzenli bir görünüme sahip ürotelyum ile dōşeli papiller neoplazmdır. DMP-PÜN ile karşılaştırıldığında küçük büyütmede bile kolaylıkla tanınabilen yapısal ve sitolojik değişikler görülür. Sıklıkla dallanmalar ve minimal kaynaşma gösteren, nükleer polarite değişiklikleri içeren ince uzun papiller yapılardan oluşur. Nükleol belirginliği görülebilir. Mitoz, epitelin genellikle alt yarısına lokalize olmakla birlikte herhangi bir seviyesinde görülebilir ancak sayıca azdır. Papiller yapıları değerlendirirken, özellikle uzun eksene dikey gelen kesitleri değerlendirmek uygundur. Özellikle papiller uzantıların tabanına yakın bölgelerden geçen tanjansiyel kesitlerin görünümü hatalı değerlendirmelere yol açabilir (International Agency for Research on Cancer, 2004).

DD-PÜK, Erkeklerde kadınlara göre daha sık (E/K: 2.9/1) görülür. Çoğu mesanenin arka ve yan duvarlarında yerleşim gösterir (Bostwick & Cheng, 2014; International Agency for Research on Cancer, 2004).

Tümör rekürrensi % 48-71 oranında bildirilmektedir. Evre progresyonu %10 oranında görülür ve tümör nedeni ölüm oranı %5'tir (International Agency for Research on Cancer, 2004; Mills et al., 2012).

2.5.5.4 Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom (YD-PÜK)

Orta ve/veya belirgin derecede yapısal ve sitolojik atipi ile birlikte düzensiz sıralanma gösteren, birleşme eğiliminde papiller yapılardan oluşan tümörlerdir. Yapısal ve sitolojik anormallikler küçük büyütmede bile fark edilebilir. Nükleuslar pleomorfik olup, belirgin polarite kaybı mevcuttur. Nükleoluslar belirgindir. Epitelin her seviyesinde görülebilen atipik mitozlar sıktır. Ürotelyumun kalınlığı farklılık gösterebilir. Komşu mukozada sıklıkla karsinoma in situ odakları eşlik eder. Bu tümörler endoskopik olarak tek veya multipl olabilirler; papiller, nodüler veya solid gelişim gösterebilirler (International Agency for Research on Cancer, 2004).

YD-PÜK'larda invaziv hastalığa progresyon riski, DD-PÜK'lara göre yüksektir (%15-40). Ayrıca tanı anında invaziv olma oranı da daha yüksektir (International Agency for Research on Cancer, 2004). Yapılan bir çalışmada bu tümörlerde rekürrens oranı %73 ve hastalık progresyon oranını %23 olarak bildirilmiştir (Holmäng et al., 2001).

Tablo 2: Ürotelyal Papiller Lezyonların Histolojik Özellikleri
(International Agency for Research on Cancer, 2004)

| | Papillom | DMP-PÜN | DD-PÜK | YD-PÜK |
|------------------------------|-----------------|---|---|--|
| Papilla | İnce | İnce, bazen birleşmiş | Birleşmiş, dallanmış, ince | Birleşmiş, dallanmış, ince |
| Hücreyel organizasyon | Normalle aynı | Polarite normalle aynı, epitel herhangi bir kalınlıkta, koheziv | Büyük oranda düzenli, hafif kalabalıklaşma, polaritede minimal kayıp, epitel herhangi bir kalınlıkta, koheziv | Büyük oranda düzensiz, yaygın polarite kaybı, epitel herhangi bir kalınlıkta, diskoheziv |
| Nükleer boyut | Normalle aynı | Üniform olarak büyümüş olabilir | Büyük, farklı boyutlarda | Büyük, farklı boyutlarda |
| Nükleer şekil | Normalle aynı | Uzamış, oval-yuvarlak şekilde, uniform | Oval-yuvarlak şekilde, hafif pleomorfizm | Orta-şiddetli pleomorfizm |
| Kromatin | İnce | İnce | Hücrelerde ve hücreler arasında hafif farklılık | Hiperkromazi ve hücreler- hücreler arasında orta/belirgin fark |
| Nükleolus | Yok | Yok ya da belli belirsiz | Genellikle belli belirsiz | Multiple belirgin nükleol |
| Mitoz | Yok | Nadir; bazalde yerleşir | Bazen; herhangi bir seviyede olabilir | Genellikle sık, herhangi bir seviyede olabilir |
| Şemsiye hücreleri | Var, uniform | Var | Genellikle var | Olmayabilir |

2.5.6 Evreleme

Tedavi ve prognozun değerlendirilmesinde evreleme önemli bir yer tutmaktadır (Mills et al., 2012). Mesane kanserlerinde evreleme, tümörün invazyon yapısı yapmamasına ve bu invazyonun derinliğine göre belirlenir (Rosai, 2011)

2.5.6.1 İnvaziv Ürotelyal Karsinomun Genel Özellikleri

Makroskopik incelemede çoğu tümör tek, solid, polipoid kitle şeklindedir. Ülser eşlik edebilir. Histolojik olarak neoplastik hücreler, mesane duvarına adalar, kordonlar, trabeküller, küçük kümeler veya tek hücreler şeklinde, sıklıkla desmoplastik stroma ile birlikte invaze olur. Tümör bazen daha diffüz büyüyerek, tabakalar şeklinde görünebilir (Bostwick & Cheng, 2014).

Hücreler orta derecede veya geniş amfofilik ya da eozinofilik sitoplazmalı olup, büyük hiperkromatik nükleusa sahiptirler. Büyük tümör adalarında, adaların dış sınırlarında nükleer palizatlanma görülebilir. Nükleuslar tipik olarak pleomorfiktir ve köşeli irregüler sınırları vardır. Bazı hücrelerde nükleer çentiklenme görülebilir. Nükleol, oldukça değişen sayı ve şekilde izlenebilir. Bazı hücreler tek veya çok sayıda nükleol içerirken, bazı hücrelerde büyük eozinofilik nükleol gözlenebilir. Tümörde bizar veya mültinükleer dev hücreler ile birlikte belirgin pleomorfizm saptanabilir. Mitotik şekiller sıklıkla, anormal mitoz formları da görülebilir. İnvaziv tümörler daha sık olarak yüksek dereceli tümörlerdir ve genellikle belirgin anaplazi ile fokal dev hücre formasyonu gösterirler (Bostwick & Cheng, 2014), (Tablo 3).

Tablo 3: Stromal İnvazyonun Değerlendirilmesinde Kullanışlı Olan Histolojik Özellikler (Lopez-Beltran & Cheng, 2003)

| |
|---|
| Histolojik Derece |
| <ul style="list-style-type: none">• İnvaziv Hücreler Genellikle Yüksek Nükleer Dereceye Sahip |
| İnvaze Olan Epitel |
| <ul style="list-style-type: none">• Genellikle adalar şeklinde• Tek hücre infiltrasyonu• Bazal membran irregüler veya tamamen kayıp• Tentaküler parmaksı projeksiyonlar• Paradoksik diferansiyasyon• Anjiyolenfatik invazyon |
| Stromal Yanıt |
| <ul style="list-style-type: none">• Dezmoplastik veya fibrotik stroma• Çekilme artefaktı• İnflamasyon• Miksoid stroma• Psödosarkomatöz stroma |

2.5.6.2 Mesane tümörlerinde TNM sınıflaması

En yaygın olarak kullanılan ve kabul gören evreleme sistemi, AJCC (American Journal Committee of Cancer) tarafından da önerilen TNM (Tumor Node Metastasis) sistemidir.

Tablo 4: Mesane Kanselerinde Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (TNM) Sınıflaması (Bostwick & Cheng, 2014)

| Primer Tümör (T) |
|---|
| Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor T0: Primer tümöre ait kanıt yok Tis: Karsinoma in situ Ta: Non-invaziv papiller karsinom T1: Tümör subepitelyal bağ dokuya (lamina propria) invaze T2: Tümör kas dokuya invaze T2a: Yüzeyel kas doku invazyonu (i yarısı) T2b: Derin kas doku invazyonu (dış yarısı) T3: Tümör perivezikal yağ dokuya invaze T3a: Mikroskopik olarak T3b: Makroskopik olarak (ekstra vezikal kitle) T4: Tümör prostat stroması, seminal vezikül, uterus, vajina, pelvik duvar veya abdominal duvar yapılarından herhangi birine invaze T4a: Tümör prostatik stromaya* veya uterusu ya da vajinaya invaze T4b: Tümör pelvik duvara veya abdominal duvara invaze |
| *Prostatik üretraya subepitelyal invazyon T4 evre endikasyonu oluşturmaz. |
| Bölgesel Lenf Nodları (N) |
| Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1: Gerçek pelviste tek lenf nodu metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral lenf nodları) N2: Gerçek pelviste çok sayıda lenf nodu metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral lenf nodları) N3: Kommon iliak lenf nodlarına metastaz |
| Uzak Metastaz (M) |
| M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz var |

2.5.7 Histolojik Varyantlar

2.5.7.1 Skuamöz Hücre Diferansiyasyonu Gösteren Ürotelyal Karsinom

Ürotelyal karsinomların %21'inde görülür ve görülme sıklığı tümörün evresi ve derecesi ile ilişkili olarak artış gösterir. Hücreler arası köprülerin görülmesi ve keratinizasyon varlığı ile tanınır (International Agency for Research on Cancer, 2004).

2.5.7.2 Glandüler Diferansiyasyon Gösteren Ürotelyal Karsinom

Ürotelyal karsinomların %6' sında saptanır ve saptandığında daha agresif bir tedavi gerektirir (Bostwick & Cheng, 2014). Tümör içerisinde gerçek glandüler boşlukların varlığı ile tanınır. Bu glandlar, müsin sekrete eden tübüller ya da enterik glandlar şeklinde olabilir. Nekroz ya da artefaktların sebep olduğu yalancı glandüler boşluklar, glandüler diferansiyasyon ile karıştırılmamalıdır. Sitoplazmik müsin içeren hücreler, ürotelyal karsinomların %14-63'ünde bulunabilir, bu hücreleri glandüler diferansiyasyon olarak değerlendirmemek gerekir (International Agency for Research on Cancer, 2004).

2.5.7.3 Nested Varyant

Erkeklerde daha sık görülen, tüm invaziv mesane tümörlerinin %3'ünden azını oluşturan agresif klinik seyire sahip bir varyanttır. Klinik olarak agresif seyrine rağmen, histomorfolojik olarak tümör hücreleri Brunn adalarını oluşturan hücrelere benzeyen atipisi olmayan ya da minimal atipi içeren hücrelerden oluşur. Ancak arada, anaplastik hücrelerden oluşan tümör odakları mutlaka mevcuttur. Lezyonun derin kısımlarına doğru gidildikçe anaplazinin artması ve sıklıkla kas invazyonu yapması, tanınmasına yardımcıdır (International Agency for Research on Cancer, 2004).

2.5.7.4 Inverted Varyant

Endofitik (inverted papillom benzeri) büyüyen ürotelyal karsinom olarak da adlandırılır. Belirgin nükleer pleomorfizm gösteren, yüksek mitotik aktiviteye sahip tümörlerdir. Tümörün yüzeysel komponenti sıklıkla kolaylıkla tanınabilen klasik

ürotelyal karsinom görüntüsündedir ve alttaki endofitik komponent ile ilişkilidir (Bostwick & Cheng, 2014).

2.5.7.5 Mikropapiller Varyant

Overin seröz papiller karsinomuna benzeyen, erkeklerde daha sık görülen ve prognozu kötü tümörlerdir. Metastaza eğilimli tümörler olup, genellikle yüksek derece ve evreye sahiptirler. Tümörde iki farklı morfolojik unsur dikkati çeker. Tümörün yüzeyinde santral vasküler kor içeren ince papiller yapılar görülür ve bu, glomeruloid bir görünüm oluşturur. Tümörün derinlerinde ise lenfatik boşlukları taklit eden çekilme artefaktına bağlı boşluklar içerisinde küçük tümör adaları izlenir. Tümörü, belirgin nükleole sahip kaba kromatinli geniş eozinofilik ya da berrak sitoplazmalı hücreler oluşturur. Çoğu vakada lenfovasküler invazyon da mevcuttur (International Agency for Research on Cancer, 2004).

2.5.7.6 Mikrokistik Varyant

Mikrokistler, makrokistler veya tübüler yapılar ile karakterize, mikroskopik olarak kist çapının 2 cm' ye kadar ulaştığı tümörlerdir. Kistler veya tübüller boş olabilir, nekrotik debris içerebilir, ya da müsin ile dolu olabilirler (Bostwick & Cheng, 2014).

2.5.7.7 Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom

Nazofarinks lenfoepitelyomasına benzeyen ancak EBV negatif olan, toplamda 40 vakadan az tanımlanmış tümörlerdir. Daha çok erkeklerde ve ileri yaşta görülür. Makroskopik olarak soliter, sésil bir lezyon olup, genellikle trigon, kubbe ve arka duvarı tutar. Tümör adalar, tabakalar ve kordonlar oluşturan, büyük pleomorfik nükleuslu, belirgin nükleole sahip, sitoplazmik sınırları net seçilemeyen sinsityal görünümde anaplastik hücrelerden oluşur. Zeminde B ve T lenfositleri, histiyositler, plazma hücreleri ve seyrek eozinofil ve nötrofil lökosit içeren lenfoid bir stroma vardır. Pür olarak görülebileceği gibi, mikst olarak da bulunabilir. Pür olduğunda daha iyi prognoza sahiptir (Bostwick & Cheng, 2014; International Agency for Research on Cancer, 2004).

2.5.7.8 Plazmositoid Varyant

Zukenberg ve arkadaşları tarafından tanımlanan bu varyant, literatürde 10'dan az vakada bildirilmiştir. Tümör hücreleri orta boyutlu, ekzantrik nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı, plazmositoid görünümde hücreler olup, epitelyal oldukları ancak immünohistokimyasal olarak tanınabilir. Bildirilen vakaların hemen tümü yüksek derecelidir (Bostwick & Cheng, 2014; International Agency for Research on Cancer, 2004)

2.5.7.9 Berrak Hücreli (Glikojenden Zengin) Varyant

Ürotelyal karsinom vakalarının üçte ikisinde, berrak hücre değişikliği bulunmaktadır. Bu varyant yeni tanımlanmış olup, glikojen içeren geniş şeffaf sitoplazmalı hücrelerden oluşur (Bostwick & Cheng, 2014).

2.5.7.10 Lipid Hücreli Varyant

Solid infiltratif adalar şeklinde organize olan, nükleusu kenara itmiş yoğun lipid içeren sitoplazmaya sahip, taşlı yüzük hücreli karsinomu anımsatan tümörlerdir (Bostwick & Cheng, 2014).

2.5.7.11 Sinsityotrofoblastik Dev Hücreli Varyant

Ürotelyal karsinom vakalarının %28'inde sinsistyotrofoblastik dev hücreler bulunur (Bostwick & Cheng, 2014). Bu hücreler beta-hCG immünreaktivitesi gösterirler. Bu durumun agresif davranış ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (Wurzel, Yamase, & Nieh, 1987)

2.5.7.12 Küçük Tübüller İçeren Ürotelyal Karsinom

Küçük ya da orta boyutlu, yuvarlak veya oval şekilli tübüllerden oluşur. Bu tübüller, basıklaşmış hücreler ile döşelidir. Bu paternin biyolojik önemi halen anlaşılammıştır. Ancak, bazı vakaların agresif klinik seyire sahip olduğu saptanmıştır (Bostwick & Cheng, 2014).

2.5.7.13 Kondroid Özellikler Gösteren Ürotelyal Karsinom

Miksoid stromal matriks içerisinde, kordonlar oluşturan hücreler ile karakterize, tipik olarak kondroid morfoloji sergileyen tümörlerdir. Genellikle yüksek dereceli hastalığı gösterir (Bostwick & Cheng, 2014).

2.5.7.14 Rabdoid Özellikler Gösteren Ürotelyal Karsinom

Oldukça nadirdir. Geniş eozinofilik sitoplazmalı, veziküler nükleuslu, belirgin nükleol içeren rabdoid görünümde hücrelerden oluşur. Bu tümörler oldukça agresif olup, vakaların yarısı, tanı aldıktan kısa bir süre sonra kaybedilir (Bostwick & Cheng, 2014).

2.5.7.15 Sarkomatoid Ürotelyal Karsinom

Epitelyal ve mezenkimal diferansiyasyonun varlığının, morfolojik veya immünohistokimyasal olarak gösterildiği bütün bifazik malign tümörleri kapsayan bir tanıdır. Vakaların çoğunda radyoterapi ya da siklofosfamid kullanım öyküsü mevcuttur (Bostwick & Cheng, 2014; International Agency for Research on Cancer, 2004).

2.5.7.16 Küçük Hücreli Karsinom

Akciğerde görülen küçük hücreli karsinomu taklit eden, ürotelyumdan köken alan bir tümördür. Sıklıkla klasik ürotelyal karsinom ile birlikte bulunur (Bostwick & Cheng, 2014).

2.5.7.17 Büyük Hücreli İndiferansiye Karsinom

Tek tek veya tabakalar halinde organize olmuş indiferansiye tümör hücrelerinden oluşan, ürotelyal, skuamöz, adenokarsinom ya da başka herhangi bir mesane kanseri kategorisine girmeyen tümörleri kapsayan nadir karsinomlardır (Bostwick & Cheng, 2014).

2.5.7.18 Osteoklasttan Zengin İndiferansiye Karsinom

Yirmiden az hastada bildirilmiş, mononükleer hücrelerin ve osteoklast tipi dev hücrelerin karışımından oluşan, agresif klinik seyir gösteren tümörlerdir (Bostwick & Cheng, 2014).

2.5.7.19 Pleomorfik Dev Hücreli Karsinom

Histolojik olarak dev, bizar ve anaplastik görünümlü, çok sayıda tipik ya da atipik mitoz içeren hücrelerden oluşan nadir tümörlerdir. Ürotelyal karsinomların agresif bir varyantıdır ve kötü prognoz ile ilişkilidir (Bostwick & Cheng, 2014).

2.5.7.20 Belirgin Stromal Reaksiyon Gösteren Ürotelyal Karsinom

Stromal reaksiyon; psödosarkomatöz, osteokondral metaplazi ile ya da yoğun lenfoplazmositer infiltrasyon ile birlikte görülebilir. İnvaziv ürotelyal karsinomlar, bu gibi stromal reaksiyonlarla ilişkili olabilmektedir (Bostwick & Cheng, 2014).

2.5.8 Prognostik Faktörler

Mesane kanserlerinin prognozu birçok faktörle ilişkilidir:

Evre: Birçok çalışmada evrenin en önemli prognostik belirleyici olduğu gösterilmiştir. Kas dokusuna invaziv tümörlerde, sağ kalım süresinde belirgin azalma mevcuttur. Perivezikal yağlı doku tutulumu ise, oldukça kötü prognostik bir faktördür. Beş yıllık yaşam beklentisi yüzeysel mesane kanserlerinde %90 iken, derin mesane kanserlerinde %45 ile %55 arasında değişmektedir (Rosai, 2011).

Lenf nodu tutulumu: Lenf nodu durumu, mesane kanserlerinin evreleme sistemi içinde hali hazırda yer almakta olup, özellikle çok sayıda lenf nodu tutulduğunda kötü prognostik gidiş için bir göstergedir. Çok sayıda pelvik lenf nodu tutulumu ve/veya ekstrakapsüler tutulum ise daha kötü prognostik gidişin habercisidir (Rosai, 2011).

Histolojik derece: Çoğu düşük dereceli tümörün yüzeysel olması ve çoğu yüksek dereceli tümörün derin invazyon göstermesi bakımından, histolojik derece evre ile direk ilişki göstermektedir (Kern, 1984). Öte yandan, derece tek başına da bağımsız

bir prognostik faktördür. Çok düşük dereceli lezyonlarda (papillom ve DMP-PÜN) rekürrens hızı, eğer tümör soliter ise oldukça düşüktür fakat, tümör birden fazla ise belirgin derecede artmıştır. Vakaların az bir kısmında rekürren tümör, ana tümöre göre daha yüksek dereceli olabilmektedir (Prout, Barton, Griffin, & Friedell, 1992). Çoğu düşük dereceli olan 1012 vakanın incelendiği bir çalışmada, invaziv karsinom gelişme riski 5, 10 ve 15. yıllarda sırasıyla, %7, %13 ve %16 olarak saptanmıştır (Levi, La Vecchia, Randimbison, & Franceschi, 1993).

Hasta yaşı: Mesane kanserleri, hayatın ilk iki dekadında (on yılında) oldukça nadirdir. Görüldüklerinde ise genellikle iyi diferansiye ve non-invazivdirler ve ayrıca çok iyi prognoza sahiptirler (Rosai, 2011).

Lokalizasyon: Mesane boynu yerleşimli tümörler kötü prognoza sahiptir. Kubbe yerleşimli tümörler yüksek dereceli olma eğiliminde iken, ureter orifislerinde ve lateral duvarlarda yerleşen tümörler düşük dereceli olma eğilimindedir (Rosai, 2011).

Tümör dışı mukozadaki anormallikler: Ana tümör kitlesinden uzaktaki küçük bağımsız tümör odağının varlığı, ya da displastik değişikliklerin varlığı, rekürrens hızı ile ilişkilidir (Rosai, 2011).

Vasküler invazyon: Varlığı yüksek rekürrens hızı ile ilişkilidir (Rosai, 2011).

Tümör marjinleri ve inflamatuvar yanıt: İtici tarzda büyüyen tümörler ile lenfositik reaksiyonun varlığının iyi prognoz olduğunu öne süren çalışmalar vardır (Sarma, 1970).

Tümör boyutu: Metastaz riski ve sağ kalım için iyi bir belirteçtir. Tümör 4 cm'den büyükse, nüks riski %100'dür (Rosai, 2011).

Tümörü infiltre eden lenfositler (TIL): TIL yoğunluğunun, tümör derecesi ve non-invaziv tümörlerin invaziv tümöre progresyonu ile ilişkili olduğu yönünde görüşler ileri süren çalışmalar vardır. Fakat yapılan bir kısım çalışmalar da, bunun bağımsız bir prognostik faktör olmadığı yönündedir (P. Lipponen, Eskelinen, Jauhiainen, Harju, & Terho, 1993).

Mikrodamar dansitesi: Bağımsız bir prognostik faktör olduğu iddia edilse de, halen kanıtlanmaya ihtiyacı vardır (Bochner et al., 1995).

Kan grubu antijenlerinin durumu: ABH ve Lewis antijenleri normal ürotelyal mukozadan salgılanır. Özellikle yüksek dereceli tümörlerde bu ekspresyon belirgin olarak azalır veya kaybolur. Bu durum, agresif klinik seyri, nüks riskinde artışı ve invaziv özellik kazanma potansiyelini gösterir (Rosai, 2011).

DNA ploidi: Özellikle düşük dereceli tümörlerde bağımsız bir prognostik faktördür. Çalışmalar, histolojik derece ve klinik gidiş arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (Murphy, Chandler, & Trafford, 1986).

Hücre proliferasyonu: Tümör derecesi ile korelasyon gösterse de, evre ile ilişkisi yoktur (Cohen et al., 1993). Bazı çalışmalarda yüksek mitotik indeksin özellikle düşük dereceli tümörlerde bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (Rosai, 2011).

Kromozomal aberasyonlar: Y kaybı ile 1 ve 17 nolu kromozomlardaki polizomi varlığının, artmış progresyon riski ile ilişkisi gösterilmiştir (Neuhaus et al., 1999).

P53 over ekspresyonu: Evresi T1 ve T2a olan vakalarda, hastalığın progresyonu ile ilişkisi bulunmuştur. Hem evre hem de histolojik derece ile P53 değişikliklerinin ilişkili olduğu saptanmıştır (Rosai, 2011).

RB geninin ekspresyonundaki değişiklikler: RB geninin artmış ekspresyonun, daha agresif klinik seyir ile ilişkisi vardır fakat, bağımsız bir prognostik faktör olup olmadığı net değildir (Rosai, 2011).

E-kaderin kaybı: Bir çalışmada E-kaderin kaybı olan mesane kanserli hastaların, kötü prognoz gösterdiği saptanmıştır (Otto, Bex, Schmidt, Raz, & Rübber, 1997).

CD44 varyant protein kaybı: Fokal CD44 varyant protein kaybı, kısa rekürrens süresi ile yüksek derecede ilişki göstermektedir (Toma et al., 1999; Yıldırım, 2008).

P27 (Kip1) ve Siklin E kaybı: Bu iki hücre siklus düzenleyicisinin kaybı, histolojik agresiflikte artışa ve sağ kalımda azalmaya işaretir (Del Pizzo, Borkowski, Jacobs, & Kyprianou, 1999).

CK20: Yapılan bir çalışmada, anormal paternde CK20 immünboyanması gösteren tümörlerin, göstermeyenlere göre daha rekürren olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (Alsheikh, Mohamedali, Jones, Masterson, & Gilks, 2001).

2.5.9 Tümöre İmmünolojik Cevap

Son yıllarda fareler üzerinde yapılan çalışmalar, immün sistemin kansere karşı konağı koruyucu etkisinin yanı sıra tümör oluşumuna yardım edici işlevlerinin de olduğunu göstermiştir. İmmün sistem, bazı tümörlerin oluşumunu tam olarak engellerken, bazı tümörlerde korumasız, bazılarında lakayt kalmakta, immünolojik anerji veya tolerans oluşumuna neden olmaktadır (Aslan, 2010).

Kanserin immün düzenlenmesi üç farklı sürecin sonucunda ortaya çıkmaktadır: Bunlara “kanserin üç E’si” adı verilmiştir. Üç E, İngilizce “Elimination (Bertaraf etme)”, “Equilibrium (Denge)” ve “Escape (Kaçış)” kelimelerinin ilk harflerini sembolize etmektedir. Eliminasyon; immün gözetime karşılık gelmektedir. Equilibrium; immün sistemin, immün ataklara karşı artmış bir yaşam kapasitesi gösteren tümör varyantlarını seçmesi veya bu varyantları arttırması sürecidir. Escape; immünolojik olarak oluşturulmuş tümörün kontrolsüz bir şekilde immün yeterli kişilerde hızla yayılmasıdır (Dunn, Old, & Schreiber, 2004).

Eliminasyon (bertaraf etme) süreci başarılı olması durumunda tümör hücreleri yok edilmiş olurlar. Eliminasyon dört fazdan oluşur. İlk fazında, solid tümör belli bir büyüklüğe ulaştığı zaman invaziv olarak büyümeye başlayacaktır. İnvaziv büyüme çevre dokuda minör hasarlara ve dolayısıyla inflamatuvar bir cevabın oluşumuna neden olacaktır. T hücreler, doğal öldürücü hücreler (Natural Killer hücreler) makrofajlar ve dentritik hücreler, bu alanda kümelenecektir. Bu hücreler interferon gamma (IFN γ) üretimine başlayacaktır. Eliminasyon, ikinci fazda, IFN γ antiproliferatif ve apoptotik etkileriyle sınırlı oranda tümör hücresinin ölümüne neden olacak, ama aynı zamanda hem tümör hücrelerinden hem de çevredeki normal

dokudan kemokinlerin salınmasını uyaracaktır. Anjiostatik etkileri olan bu kemokinler tümör çevresinde yeni damar oluşumlarını durdurarak daha fazla tümör hücresinin ölümüne neden olurlar. IFN γ yetkisine bağımlı ya da bağımsız olarak oluşan hücre debrileri çevrede bulunan dentritik hücreler tarafından alınarak yakın lenf düğümlerine götürülür. İnflamasyonun artışıyla beraber salınan kemokinler, ortamda daha fazla makrofaj ve NK hücrelerinin kümelenmesine neden olur. Eliminasyonun üçüncü fazında ise, tümörü infiltre eden NK hücreler ve makrofajlar birbirlerini uyararak daha fazla interlökin-12 (IL-12) ve IFN- γ salınmasına neden olur. Tümör nekrotize edici faktör (TNF) salınımı ile apoptozu arttırıcı ligand, perforin, reaktif oksijen ve nitrojen araçları ortaya çıkar ve bu sayede daha fazla tümör hücresi ölür. Drene olan lenf düğümlerine ulaşan dendritik hücreler, tümöre özgül tip 1 yardımcı T hücrelerini (CD4+, T helper 1) uyarırlar ve tümöre özgül CD8+ T hücrelerinin oluşumuna yardımcı olurlar. Dördüncü fazda tümöre özgül CD8+ ve CD4+ T hücreleri tümörün bulunduğu alana giderek lokal olarak sentezlenen IFN- γ tarafından immünojenitesi arttırılmış antijen taşıyan tümör hücrelerini öldürürler (Aslan, 2010).

Equilibrium (denge) sürecinde, konağın immün sistemi ve eliminasyon işleminden kurtulan herhangi bir tümör varyantı dinamik bir dengeye ulaşır. Lenfositler ve IFN γ genetik olarak stabil olmayan ve hızla mutasyon gösteren tümör hücreleri üzerine potent bir seçilme baskısı oluşturur. Bu periyot sırasında birçok tümör kaçış varyant hücresi yok edilir ama bir yandan da immün saldırılara çok daha dirençli yeni mutasyonlar gösteren yeni varyantlar oluşur. Equilibrium'un bu üç süreç arasında en uzun süren süreç olduğu ve bu sürecin yıllar aldığı düşünülmektedir (Aslan, 2010).

Escape (kaçış) sürecinde, genetik veya epigenetik değişimler sonucu immünojenik tespitte ve ortadan kaldırılmaya duyarsız hale gelen tümör varyantları kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlarlar. Bu durum klinik olarak gözlenebilen malign hastalığın ortaya çıkışına ve tedavi edilmezse konağın ölümüne neden olur (Aslan, 2010).

Tümörlere karşı immün sistemin efektör mekanizmasında rol oynayan hücreler ve özellikleri şöyledir:

Makrofajlar: Makrofajların tümör immünesinde önemli bir rolü vardır. Antijen sunucu hücreler olarak görev yaparak, tümör hücrelerinin lizisinde rol alan efektör mekanizmaları uyarırlar. Makrofajlar, MHC Sınıf II molekülleri ile tümör antijenlerini T helper 1 hücrelere sunarlar. Makrofajlar, T helper 1 hücrelerinden salınan INF- γ , granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM- CSF), TNF, IL-4 gibi Makrofaj Aktive Edici Faktörler (MAF) ile aktive olur. TNF, NO, O₂, proteazlar gibi inflamatuvar mediyatörlerin ortama salınmasıyla tümör hücreleri sitolitik olarak makrofajlarca elimine edilirler. Makrofajlar ayrıca, Fc reseptörleri veya Kompleman reseptörleri ile antikorlar tarafından bağlanmış tümör hücrelerini yakalayarak “Antikor Bağımlı Hücre Aracılı Sitotoksisite (Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity: ADCC)” mekanizmasıyla da öldürürler (Parslow, 2001).

Dendritik hücreler: Tümör antijenlerinin sunumunda görevlidirler. İlk önce olgun olmayan bu hücreler, tümör hücresiyle karşılaştıktan sonra aktive olurlar ve çoğalarak olgun hale geçerler. Genellikle çapraz sunumda görev yapan, tümör antijenlerini hem CD8+ hem de CD4+ T lenfositlere sunan “Profesyonel Antijen Sunucu Hücreler (APC)” olarak görev yaparlar. Bu hücreler tümör hücrelerini fagosite ederek MHC sınıf I ve II molekülleri aracılığıyla T hücrelerine tümör antijenlerini sunarlar (Parslow, 2001)

T hücreleri: Tümör immünesinde en önemli rol T hücrelerininindir. T hücrelerinin iki görevi vardır; tümör hücrelerini direkt olarak öldürmek ve tümör antijenlerini tanıyarak immün sistemin diğer mekanizmalarını aktive etmek. Profesyonel APC’ler tarafından fagosite edilen tümör hücrelerine ait antijenler MHC sınıf I molekülleri ile CD8+ T lenfositlere sunulursa, tümör spesifik CD8+ T Sitotoksik T lenfositler (CTL) proliferer olur ve tümör hücrelerini direkt olarak apoptoz ve lizis ile öldürürler. Tümör antijenlerinin MHC II molekülleri ile CD4+ T helper hücrelerine sunulmasıyla T helper hücreleri aktive olur. Aktive T helper hücreler T helper 1 veya T helper 2 cevabını sağlar, B hücrelerini aktive eder. Bu olaya “çapraz sunum” adı verilir. Tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan ekzojen antijenler APC’lerin MHC I molekülleri ile CD8+ CTL’lere sunulurken, endojen antijenler tümör hücresinin yüzeyinde bulunan MHC I molekülleri ile direkt olarak CD8+ CTL’lere sunulurlar (Parslow, 2001).

Natural Killer (NK) hücreler: NK hücreleri birçok tümör hücrelerini hedefleyerek yok eden hücrelerdir. NK hücreleri tümör hücrelerini sitolitik olarak öldürürler. NK hücreleri tümör hücrelerinin MHC moleküllerine bağlanmazlar. NK hücreleri MHC sınıf I molekülleri olmayan veya bu molekülü çok az miktarda bulunduran tümör hücrelerini tanırlar. NK hücreleri MHC sınıf I reseptörleri ile değil, tümör hücrelerinin yüzeyindeki NK reseptörlerine bağlanarak aktive olurlar. Tümör hücre yüzeyindeki Fas reseptörü ile NK hücrelerinin yüzeyindeki Fas L ligantının birleşmesiyle NK hücreleri aktive olur ve granül ekzositozu gerçekleştirir. Perforinler ve granzimler gibi sitotoksik faktörler tümör hücrelerinin membranında delikler ve hasarlara yol açar. NK hücreleri antikörlerle çevrili tümör hücrelerini Fc reseptörleri ile tanıyarak ADCC ile tümörleri yok ederler (Parslow, 2001).

B lenfositler: Tümör lizisinin antikora bağımlı yoldan gerçekleştirilmesinde iki mekanizma görev yapar; komplemana bağımlı sitotoksosite ve antikora bağımlı hücrel sitotoksosite. Komplemana bağımlı sitotoksitede tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan Fc reseptörlerine komplemanı fikse eden antikörler bağlanır. Kompleman aktivasyonu ile tümör hücre membranında “Membran Saldırı Kompleksi (MAC)” oluşur. Tümör hücrelerinin membranında delikler açılır ve lizis olur. Alternatif mekanizma olan ADCC ile NK hücreler, makrofajlar, granülositler gibi fagosit hücreler hücre lizisine aracılık ederler. Anti-tümör antikörlerle kaplanmış tümör hücreleri Fc bölgelerinden Fc reseptörleri bulunduran NK hücrelerine tutunurlar. NK hücreleri tümör hücrelerini lizis ile yok ederler. ADCC mekanizması kompleman bağımlı sitotoksositeye kıyasla tümör eliminasyonunda daha etkili bir mekanizmadır (Parslow, 2001).

2.5.10 İmmünohistokimyasal Belirteçler

CD4: Diğer adı OKT-4'tür. İmmünglobulin süper-ailesinden non-polimorföz bir glikoproteindir (Maddon et al., 1985). Normal insan dokularında, T helper hücrelerinde, timositlerde, granülositlerde, makrofajlarda, Langerhans hücrelerinde ve dendritik hücrelerde pozitif reaksiyon gösterir.

CD8: Diğer adı OKT-8'dir. İmmünglobulin süper-ailesinden bir hücre yüzey glikoproteinidir. İki disülfid bağı ile bağlanmış bir alfa heterodimeri ve bir beta

zincirinden oluşur. Timositlerde heterodimer olarak, periferel kandaki T hücrelerinde ise homodimer olarak izlenir (Devine, Kieffer, Aitken, & Kavathas, 2000).

CD57: Diğer isimleri “Leu7, beta-1,3-glucuronyltransferase 1 ve veglucuronosyltransferase P” olan, 1989’da bulunan, NK hücrelerinden eksprese edilen monoklonal bir antikordur. Hücre adezyon fonksiyonu olan bir glikoproteindir. Normal insan dokularında NK hücrelerinde, bazı T hücre alt kümelerinde, nöroektodermal dokuda, retina, beyin ve prostat ile renal proksimal tübülüslerde pozitif reaksiyon gösterir (Nielsen, White, Goodier, & Riley, 2013; Wangerin et al., 2014).

Ki-67: 1983’te tanımlanan bir hücre proliferasyon belirtecidir (Gerdes, Schwab, Lemke, & Stein, 1983). Hücre siklusunda G1, S, G2 ve M fazlarında eksprese edilir, M fazında hızlıca yıkılır ve G0 fazı ile erken G1 faz hücrelerinde saptanamaz. Labil, non-histon bir proteindir (Scholzen & Gerdes, 2000).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 OLGU SEÇİMİ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına 2008 - 2015 yılları arasında gönderilen, mesane TUR biyopsi materyallerinde ürotelyal karsinom tanısı almış, BCG (Bacille Calmatte Guerin) immünoterapisi ya da kemoterapi almamış 53 olgu çalışmaya dahil edildi.

Seçilen olguların Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı kesitlerinin tümü ışık mikroskopunda tekrar incelendi. Değerlendirilen her olgudan, mevcut tümörü en iyi temsil eden birer adet H&E boyalı lam seçildi ve seçilen lamların parafin blokları immünohistokimyasal boyama için ayrıldı.

Her bir vakaya 2004 WHO sınıflamasına göre derecelendirme ve AJCC/UICC'nin TNM sistemine göre evreleme yapıldı.

Her olgunun nüks açısından klinik ve patolojik verileri tarandı. Nüks negatif kabul etmek için, olgunun üç ay aralıklarla ve en az 12 ay boyunca izlenmiş olması şartı arandı.

3.2 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA

Seçilen parafin bloklardan pozitif yüklü lamlara her olgu için CD4, CD8, CD57 ve Ki-67 antikorları çalışılmak üzere dörder adet üç mikronluk kesitler alındı. Alınan doku örnekleri deparafinizasyon için 70 °C' de bir saat etüvde bekletildi. Daha sonra otomatik olarak Leica BOND-MAX cihazı yardımı ile boyandı. Otomatik boyama yapılan kesitlere, kullanıma hazır primer monoklonal CD4 antikoruna (PA0368, Bond, Leica), kullanıma hazır fare monoklonal CD8 antikoruna (RTU-CD8-295, Novocastra, Leica), kullanıma hazır fare monoklonal CD57 antikoruna (PA0443, Bond, Leica) ve kullanıma hazır primer monoklonal Ki67 antikoruna (PA0118, Bond, Leica) uygulanarak, hedeflenen proteinler görünür hale getirildi. Antikorlar ile inkübasyon süreleri tüm antikorlar için 40'ar dakika idi. Antikor inkübasyonu sonrası kesitler, sırasıyla %70'lik alkolde 2 dakika, %80'lik alkolde 2 dakika, %95'lik alkolde 2

dakika ve absölü alkolde 2 dakika bekletildi. Havada kuruyan kesitler ksilolde 15 dakika bekletildikten sonra entellan yardımıyla lamel ile kapatıldı.

3.3 DEĞERLENDİRME

CD4, CD8 ve CD57 immün yanıtları, peritümöral, intratümöral stromal ve intraepitelyal olarak değerlendirildi. Peritümöral immün yanıt için, tümör çevresi stroma incelemeye alındı. İntratümöral immün yanıt, düşük dereceli tümörlerde papiller korlarda, papiller korların izlenemediği yüksek dereceli tümörlerde hücre tabakaları arasındaki stromal dokuda değerlendirildi. İntraepitelyal yanıt için tümör epitelinin atake etmiş lenfositler değerlendirmeye alınarak 10 BBA (büyük büyütme alanı)'da pozitif boyanan hücreler sayıldı.

Ki-67 değerlendirmesi, 40x'lık büyütme altında, boyanmanın en yoğun olduğu alanda nükleer pozitif boyanma gösteren hücreler sayılıp, nükleer boyanma göstermeyen hücrelere oranlanarak yapıldı.

Değerlendirmeler için altı farklı skala kullanıldı (Tablo 5).

Tablo 5: İmmünohistokimyasal Belirteçlerin Yorumlanması İçin Kullanılan Skalalar

| |
|---|
| Skala-I: Peritümöral ve İntratümöral CD4 ve CD8 İnfiltrasyonu Skorlaması |
| <ul style="list-style-type: none">• Skor 0: Boyanan hücre yok• Skor 1: Saçılmış boyanma• Skor 2: Küçük kümeler halinde boyanma• Skor 3: Büyük kümeler/ yoğun infiltrasyon şeklinde boyanma |
| Skala-II: İntraepitelyal CD4 ve CD57 Pozitif Hücre Skorlaması |
| <ul style="list-style-type: none">• Skor 0: Boyanan hücre yok• Skor 1: Pozitif boyanan 1-5 hücre• Skor 2: Pozitif boyanan 6-10 hücre• Skor 3: Pozitif boyanan > 10 hücre |
| Skala-III: İntraepitelyal CD8 Pozitif Lenfosit Skorlaması |
| <ul style="list-style-type: none">• Skor 0: Boyanan hücre yok• Skor 1: CD8+ boyanan 1-10 hücre• Skor 2: CD8+ boyanan 11-30 hücre• Skor 3: CD8+ boyanan 31-100 hücre• Skor 4: CD8+ boyanan > 100 hücre |
| Skala-IV: Peritümöral ve İntratümöral CD57 İnfiltrasyonu Skorlaması |
| <ul style="list-style-type: none">• Skor 0: Boyanan hücre yok• Skor 1: CD57+ boyanan 1-10 hücre• Skor 2: CD57+ boyanan 11-30 hücre• Skor 3: CD57+ boyanan > 10 hücre |
| Skala-V: İntraepitelyal CD57 Pozitif Hücre Skorlaması |
| <ul style="list-style-type: none">• Skor 0: Boyanma yok• Skor 1: Fokal boyanma• Skor 2: Orta derecede boyanma• Skor 3: Yaygın/ yoğun boyanma |
| Skala-VI: Ki-67 Pozitif Hücre Skorlaması |
| <ul style="list-style-type: none">• Skor 0: Boyanan hücre yok• Skor 1: Tümör hücrelerinin % 1-10'unda nükleer boyanma• Skor 2: Tümör hücrelerinin % 11-30'unda nükleer boyanma• Skor 3: Tümör hücrelerinin % 30'undan fazlasında nükleer boyanma |

3.3.1 CD4

Preparatlarda peritümöral ve intratümöral yanıt değerlendirmesi için, kesitteki tümör alanlarının bütünü incelemeye alındı. Skorlama için Skala-I kullanıldı.

İntraepitelyal yanıt için, Nikon Eclipse E100 ışık mikroskopu ile 10 BBA'da epiteli atake etmiş pozitif hücreler sayıldı. Skorlama, Skala-II'ye göre yapıldı.

3.3.2 CD8

Preparatlarda peritümöral ve intratümöral yanıt değerlendirmesi için, kesitteki tümör alanlarının bütünü incelemeye alındı. Skorlama için Skala-I kullanıldı.

İntraepitelyal yanıt için, Nikon Eclipse E100 ışık mikroskopu ile 10 BBA'da epiteli atake etmiş pozitif boyanan hücreler sayıldı. Skorlama, Skala-III'e göre yapıldı.

3.3.3 CD57

Preparatlarda peritümöral ve intratümöral yanıt değerlendirmesi için, boyanmanın en yoğun olduğu alanda Nikon Eclipse E100 ışık mikroskopu ile 40x'lık büyütme altında hücre sayıldı. Skorlama için Skala-IV kullanıldı.

İntraepitelyal yanıt için, Nikon Eclipse E100 ışık mikroskopu ile 10 BBA'da epiteli atake etmiş pozitif boyanan hücreler sayıldı. Skorlama, Skala-II'ye göre yapıldı.

Epitelyal CD57 boyanması değerlendirilirken, sitoplazmik ve nükleer boyanma pozitif kabul edildi, tüm tümöral epitel incelemeye alındı. Skorlama için Skala-V kullanıldı.

3.3.4 Ki-67

Ki-67 skorlaması için, tümöral epitelde boyanmanın en yoğun olduğu alan incelemeye alındı. Nükleer boyanan hücreler pozitif kabul edildi. Nikon Eclipse E100 ışık mikroskopu ile 40x'lık büyütme altında pozitif hücreler sayılarak, nükleer boyanma göstermeyen hücrelere oranlandı. Skorlama, Skala-VI'ya göre yapıldı.

3.4 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatiksel değerlendirmeler, Windows işletim sistemi ile alışan SPSS 20 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Tüm parametrelerin birbiri arasındaki ilişki Chi-square testi ve Spearman'ın korelasyon testi ile değerlendirildi. 0.05 ve altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4 BULGULAR

4.1 KLİNİKOPATOLOJİK BULGULAR

Elli üç olgunun 44'ü (%83) erkek, 9'u (% 17) kadın idi.

Olgular 37- 90 yaş aralığında olup, yaş ortalaması 67 olarak saptandı.

Erkek olguların yaş ortalaması 66, kadın olguların yaş ortalaması 69 idi.

Olguların 31'inin (%58) patolojik evresi Ta, 22'sinin (%42) ise T1 olarak saptandı. Otuz olgu (%57) histolojik olarak düşük dereceli iken, 23 olgu (%43) yüksek dereceli idi.

Tanı anındaki evre ile histolojik derece arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon gözlemlendi ($p = 0.002$). Yüksek dereceli 23 olgunun 15'i (%65) tanı anında invaziv iken, düşük dereceli 30 olgulardan yedisinin (%23) invaziv olduğu görüldü (Tablo 5).

Tümörün histolojik derecesi ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak orta derecede korelasyon saptandı ($p = 0.017$).

Tablo 6: Histolojik Derece ve Evre İlişkisi

| | Non-invaziv | İnvaziv | Toplam |
|--------------------------|-------------|----------|--------|
| Yüksek histolojik derece | 8 (%35) | 15 (%65) | 23 |
| Düşük histolojik derece | 23 (%77) | 7 (%23) | 30 |

En az 12 ay boyunca izlenme şartı aranan olgularda, en kısa izlem süresi 14 ay, en uzun izlem süresi ise 70 ay olarak saptandı. Olguların 29'unda (%55) nüks mevcutken, 14 – 70 ay boyunca klinik olarak izlenmiş 24 olguda (%45) nüks mevcut değildi (Tablo 6).

Nüks ile histolojik derece arasında istatistiksel anlamlılık saptanmış olup ($p = 0.002$), nüks pozitif olguların %78'inin yüksek dereceli olduğu gözlemlendi.

Tablo 7: Nüks Durumlarına Göre Olguların Klinikopatolojik Dağılımı

| | Nüks pozitif n (%) | Nüks negatif n (%) | Toplam (n) |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
| Cinsiyet | | | |
| Kadın | 7 (%78) | 2 (%22) | 9 |
| Erkek | 22 (%50) | 22 (%50) | 44 |
| Evre | | | |
| Ta | 15 (%48) | 16 (%52) | 31 |
| T1 | 14 (%36) | 8 (%64) | 22 |
| Histolojik derece | | | |
| Düşük | 11 (%37) | 19 (%63) | 30 |
| Yüksek | 18 (%78) | 5 (%22) | 23 |
| Toplam (n) | 29 (%55) | 24 (%45) | 53 |

4.2 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

4.2.1 CD4

Olguların 28'inde (%53) peritümöral immün yanıt, skor 3 olarak değerlendirildi. On bir olgu (%21) skor 2, 12 olgu (%24) ise skor 3 olarak değerlendirilirken, peritümöral CD4 yanıtı olmayan (skor 0) bir olgu (%2) mevcuttu.

Tüm olgularda intratümöral CD4 immün yanıtı izlendi. Yirmi altı olgu (%49) skor 1, 19 olgu (%36) skor 2 ve sekiz olgu (%15) skor 3 olarak değerlendirildi.

İntraepitelyal CD4 yanıtı üç vakada (%6) mevcut değildi (skor 0). Yirmialtı vaka (%49) skor 1, 14 vaka (%26) skor 2, 10 vaka (%19) skor 3 olarak değerlendirildi.

Nüks negatif olgularda, CD4'ün intraepitelyal boyanma skorları ortalaması, nüks pozitif olgulara göre düşüktü (1.5/1.65).

Nüks negatif olgularda, CD4'ün intratümöral stromal boyanma skorları ortalaması, nüks pozitif olgulara göre çok hafif yüksekti (1.66/1.65).

Nüks negatif olgularda, CD4'ün peritümöral boyanma skorları ortalaması, nüks pozitif olgulara göre çok hafif yüksekti (2.25/2.24).

Nüks negatif olgularda, CD4'ün intratümöral (intraepitelyal ve intratümöral stromal) boyanma skorları ortalaması, nüks pozitif olgulardan düşüktü (3.16/3.31).

Nüks negatif olgularda, CD4'ün intraepitelyal, intratümöral stromal ve peritümöral boyanma skorları ortalaması, nüks pozitif olgulardan düşüktü (5.37/5.55), (Tablo 8).

Tümörü infiltre eden CD4+ T helper lenfositlerin intraepitelyal, intratümöral stromal ve peritümöral yoğunluğu ile tümör nüksü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Nüks pozitif olgularda, intratümöral stromal ve peritümöral CD4/CD8 oranı, nüks negatif olgulardan yüksekti (0.96/0.84).

Olgular, invazyon durumlarına göre incelendiğinde ise, invaziv ve non-invaziv olguların intratümöral stromal ve peritümöral CD4/CD8 oranlarının eşit olduğu görüldü (0.97/0.97).

Peritümöral CD4 yanıtı ile peritümöral CD8 yanıtı arasında istatistiksel olarak yüksek derecede korelasyon saptandı ($p < 0.001$).

Peritümöral CD4 yanıtı ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak orta derecede anlamlılık ifade eden ilişki saptandı ($p=0.025$).

İntraepitelyal, intratümöral stromal ve peritümöral CD4 yanıtı ile histolojik derece ve evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 8: CD4 ile Boyanma Skorları Ortalaması

| | Peritümöral (PT) Skor | İnatümöral (IT) Skor | İntraepitelyal (IE) Skor | Toplam PT+IT+IE Skor | Toplam IE+IT Skor |
|----------|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Nüks (+) | 2,24 | 1,65 | 1,65 | 5,55 | 3,31 |
| Nüks (-) | 2,25 | 1,66 | 1,5 | 5,37 | 3,16 |

4.2.2 CD8

CD8 ile peritümöral immün yanıt, olguların tamamında saptanırken, 16 olgu (%30) skor 1, 16 olgu (%30) skor 2 ve 21 olgu (%40) skor 3 olarak değerlendirildi.

İnatümöral CD8 immün cevabı, olguların 37'sinde (%70) skor 1, 14'ünde (%26) skor 2 ve birinde (%2) skor 3 olarak değerlendirildi. Bir olguda (%2) CD8 ile intratümöral immün yanıt izlenmedi.

İnatraepitelyal CD8 yanıtı yedi olguda (%13) skor 3, 13 olguda (%25) skor 2, 24 olguda (%45) skor 3 ve dokuz olguda (%17) skor 4 olarak değerlendirildi.

Nüks negatif olgularda, CD8'in intratümöral boyanma skorları ortalaması, nüks pozitif olgulardan yüksekti (2.87/2.48).

Nüks negatif olgularda, CD8'in intratümöral stromal boyanma skorları ortalaması, nüks pozitif olgulara göre çok hafif yüksekti (1.29/1.27).

Nüks negatif olgularda, CD8'in peritümöral boyanma skorları ortalaması, nüks pozitif olgulara göre çok hafif yüksekti (1.45/1.44).

Nüks negatif olgularda, CD8'in intratümöral (inatraepitelyal ve intratümöral stromal) boyanma skorları ortalaması, nüks pozitif olgulardan yüksekti (4.16/3.75).

Nüks negatif olgularda, CD8'in intratümöral, intratümöral stromal ve peritümöral boyanma skorları ortalaması, nüks pozitif olgulardan yüksekti (6.37/5.75), (Tablo 9).

Nüks negatif olgularda, intratümöral stromal ve peritümöral CD8/CD57 oranı, nüks pozitif olgulardan yüksekti (1.59/1.27).

Tümörü infiltre eden CD8+ T sitotoksik lenfositlerin intratümöral, intratümöral stromal ve peritümöral yoğunluğu ile tümör nüksü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Peritümöral CD8 yanıtı ile peritümöral CD57 ve CD4 cevabı arasında istatistiksel olarak güçlü korelasyon izlendi ($p < 0.001$).

İntraepitelyal CD8 yanıtı ile intraepitelyal CD57 yanıtı arasında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlılık gösteren korelasyon saptandı ($p < 0.001$).

İntraepitelyal, intratümöral stromal ve peritümöral CD8 yanıtı ile histolojik derece ve evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 9: CD8 ile Boyanma Skorları Ortalaması

| | Peritümöral (PT) Skor | İnatümöral (IT) Skor | İntraepitelyal (IE) Skor | Toplam PT+IT+IE Skor | Toplam IE+IT Skor |
|----------|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Nüks (+) | 1,44 | 1,27 | 2,48 | 5,75 | 3,75 |
| Nüks (-) | 1,45 | 1,29 | 2,87 | 6,37 | 4,16 |

4.2.3 CD57

Olguların tamamında peritümöral CD57 immün yanıtı mevcuttu. On yedi olgu (%32) skor 1, 17 olgu (%32) skor 2 ve 19 olgu (%36) skor 3 olarak değerlendirildi.

İnatümöral CD57 yanıtı olguların beşinde (%9.5) izlenmedi. Yirmi dokuz olgu (%55) skor 1, 14 olgu (%26) skor 2, beş olgu skor 3 (%9.5) olarak değerlendirildi.

Yirmi dokuz olguda intrapitelyal CD57 yanıtı saptanmadı. On üç olgu (%25) skor 1, beş olgu (%9) skor 2, 6 olgu (%11) skor 3 olarak değerlendirildi.

Nüks negatif olgularda, CD57'nin intraepitelyal boyanma skorları ortalaması, nüks pozitif olgulardan çok hafif düşüktü (0.75/0.79).

Nüks negatif olgularda, CD57'nin intratümöral stromal boyanma skorları ortalaması, nüks pozitif olgulara göre hafifçe düşüktü (1.16/1.51).

Nüks negatif olgularda, CD57'nin peritümöral boyanma skorları ortalaması, nüks pozitif olgulara göre çok hafif düşüktü (2/2.06).

Nüks negatif olgularda, CD57'nin intratümöral (intraepitelyal ve intratümöral stromal) boyanma skorları ortalaması, nüks pozitif olgulardan düşüktü (1.91/2.31).

Nüks negatif olgularda, CD57'nin intraepitelyal, intratümöral stromal ve peritümöral boyanma skorları ortalaması, nüks pozitif olgulardan düşüktü (4/4.51), (Tablo 10).

Tümörü infiltre eden CD57+ NK hücrelerinin intraepitelyal, intratümöral stromal ve peritümöral yoğunluğu ile tümör nüksü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Nüks pozitif olgularda, intratümöral stromal ve peritümöral CD4/CD57 oranı, nüks negatif olgulardan düşüktü (1.23/1.37).

İnatümöral CD57 yanıtı ile peritümöral CD57 yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p = 0.001$).

İntraepitelyal ve intratümöral CD57 yanıtı arasında, istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu ($p = 0.008$).

İntraepitelyal, intratümöral stromal ve peritümöral CD8 yanıtı ile histolojik derece ve evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Epitelyal CD57 boyanması 14 olguda (%26) görülmedi. On iki olguda (%23) skor 1, 14 olguda (%26) skor 2 ve 13 olguda (%25) skor 3 olarak değerlendirildi (Tablo 11).

Epitelyal CD57 boyanması ile nüks, histolojik derece ve evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Epitelyal CD57 boyanması ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlılık gösteren ters ilişki mevcuttu ($p = 0.001$).

Tablo 10: CD57 ile Boyanma Skorları Ortalaması

| | Peritümöral (PT) Skor | İnatümöral (IT) Skor | İntraepitelyal (IE) Skor | Toplam PT+IT+IE Skor | Toplam IE+IT Skor |
|----------|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Nüks (+) | 2,06 | 1,51 | 0,79 | 4,51 | 2,31 |
| Nüks (-) | 2 | 1,16 | 0,75 | 4 | 1,91 |

Tablo 11: Epitelyal CD57 Boyanmasının Dağılımı

| | SKOR 0 | SKOR 1 | SKOR 2 | SKOR 3 | Toplam |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Evre | | | | | |
| Ta | 5 (%16) | 7 (%23) | 10 (%32) | 9 (%29) | 31 |
| T1 | 9 (%41) | 5 (%23) | 4 (%18) | 4 (%18) | 22 |
| Nüks Durumu | | | | | |
| Negatif | 6 (%25) | 3 (%13) | 7 (%29) | 8 (%33) | 24 |
| Pozitif | 8 (%28) | 9 (%31) | 7 (%24) | 5 (%17) | 29 |
| Histolojik Derece | | | | | |
| Düşük | 8 (%27) | 7 (%23) | 8 (%27) | 7 (%23) | 30 |
| Yüksek | 6 (% 26) | 5 (%22) | 6 (%26) | 6 (%26) | 23 |

Tablo 12: İmmünohistokimyasal Bulgular

| | CD4, n (%) | CD8, n (%) | CD57, n (%) |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Peritümöral yanıt | | | |
| Skor 0 | 1 (%2) | 0 (%0) | 0 (%0) |
| Skor 1 | 13 (% 24) | 16 (%30) | 17 (%32) |
| Skor 2 | 11 (% 21) | 16 (%30) | 17 (%32) |
| Skor 3 | 28 (% 53) | 21 (%40) | 19 (%36) |
| İntratümöral yanıt | | | |
| Skor 0 | 0 (%0) | 1 (%2) | 5 (%9.5) |
| Skor 1 | 26 (%49) | 37 (%70) | 29 (%55) |
| Skor 2 | 19 (%36) | 14 (%26) | 14 (%26) |
| Skor 3 | 8 (%15) | 1 (%2) | 5 (%9.5) |
| İntraepitelyal yanıt | | | |
| Skor 0 | 3 (%6) | 0 (%0) | 29 (%55) |
| Skor 1 | 26 (%49) | 7 (%13) | 13 (%25) |
| Skor 2 | 14 (%26) | 13 (%25) | 5 (%9) |
| Skor 3 | 10 (%19) | 24 (%45) | 6 (%11) |
| Skor 4 | - | 9 (%17) | - |

4.2.4 Ki-67

Ki-67 proliferasyon indeksinin, invaziv vakalarda (T1), non-invaziv (Ta) vakalara göre daha yüksek olma eğiliminde olduğu dikkati çekti. Ta evresinde yedi olgu (%23) skor 3 olarak saptanırken, T1 evresindeki olguların 13'ünü (%59) skor 3 olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak, Ki-67 proliferasyon indeksi ile evre arasında yüksek anlamlılık gösteren ilişki mevcuttu ($p = 0.001$).

Nüks pozitif olgularda, Ki-67 proliferasyon indeksi skoru, dört olguda skor 1, 13 olguda skor 2, 12 olguda ise skor 3 olarak değerlendirildi. Nüks negatif olgularda ise skor dağılımı sekiz olguda skor 1, sekiz olguda skor 2, sekiz olguda skor 3 şeklinde idi. Nüks pozitif olguların Ki-67 skor ortalaması 2.27, nüks negatif olguların Ki-67 skor ortalaması 2 idi. İstatistiksel olarak Ki-67 proliferasyon indeksi ile nüks durumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 13: Ki-67 Proliferasyon İndeksinin Evre ve Nüks ile İlişkisi

| | SKOR 0 | SKOR 1 | SKOR 2 | SKOR 3 | Toplam |
|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Evre | | | | | |
| Ta | 0 | 11 (%35) | 13 (%42) | 7 (%23) | 31 |
| T1 | 0 | 1 (%5) | 8 (%36) | 13 (%59) | 22 |
| Nüks Durumu | | | | | |
| Negatif | 0 | 8 (%33) | 8 (%33) | 8 (%33) | 24 |
| Pozitif | 0 | 4 (%14) | 13 (%45) | 12 (%41) | 29 |

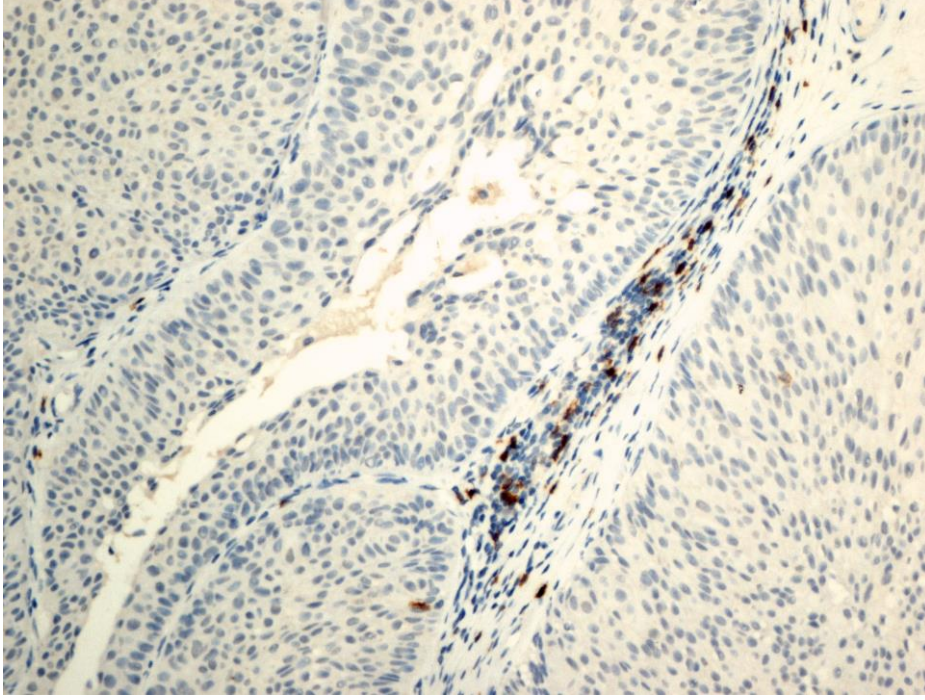
Tablo 14: Olguların İmmünohistokimyasal Boyama Skorlarının Dağılımı

| SIRA | YAŞ | CİNSİYET | TANI | NÜKS DURUMU | GRADE | PT CD4 | İTst CD4 | İE CD4 | PT CD8 | İTst CD8 | İE CD8 | PT CD57 | İTst CD57 | İE CD57 | EP CD57 | Kİ-67 (%) | PT+İTst+İE CD4 | PT+İTst+İE CD8 | PT+İTst+İE CD57 | İTst+İE CD4 | İTst+İE CD8 | |
|---------------------------|-----|----------|------|-------------|-------|--------|----------|--------|--------|----------|--------|---------|-----------|---------|---------|-----------|----------------|----------------|-----------------|-------------|-------------|----|
| 1 | A | K | Nİ | V | L | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 4 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 7 | 3 | 2 | 6 | |
| 2 | A | K | Nİ | V | L | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 6 | 4 | 2 | 4 | |
| 3 | A | E | Nİ | V | L | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 3 | 1 | 1 | 0 | 3 | 2 | 6 | 6 | 2 | 4 | 4 | |
| 4 | A | E | Nİ | V | L | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 | 6 | 4 | 3 | 3 | 2 | |
| 5 | B | E | Nİ | V | L | 3 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 7 | 4 | 3 | 4 | 2 | |
| 6 | A | E | Nİ | V | L | 2 | 2 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 7 | 5 | 5 | 5 | 4 | |
| 7 | A | K | Nİ | V | L | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 | 5 | 1 | 2 | 4 | |
| 8 | A | E | Nİ | V | L | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 3 | 5 | 5 | 4 | 4 | 4 | |
| 9 | A | E | Nİ | V | L | 3 | 1 | 3 | 2 | 1 | 3 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 | 7 | 6 | 5 | 4 | 4 | |
| 10 | A | E | Nİ | V | L | 3 | 1 | 1 | 3 | 0 | 1 | 3 | 1 | 0 | 3 | 2 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | |
| 11 | A | E | Nİ | V | L | 3 | 2 | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 7 | 7 | 6 | 4 | 4 | |
| 12 | A | E | Nİ | V | H | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 | 3 | 2 | 0 | 3 | 2 | 6 | 6 | 5 | 3 | 4 | |
| 13 | A | E | Nİ | V | H | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 4 | 3 | 2 | 2 | 0 | 3 | 8 | 8 | 7 | 5 | 5 | |
| 14 | A | E | Nİ | V | H | 2 | 1 | 0 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 5 | 4 | 1 | 2 | |
| 15 | A | E | Nİ | V | H | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 5 | 7 | 4 | 2 | 4 | |
| SKORLAR TOPLAMI | | | | | | 34 | 24 | 23 | 15 | 17 | 37 | 26 | 21 | 10 | 22 | 31 | 81 | 85 | 60 | 47 | 54 | |
| SKORLAR ORTALAMASI | | | | | | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| | | | | | | 2,26 | 1,6 | 1,53 | 2,06 | 1,13 | 2,46 | 1,73 | 1,4 | 0,66 | 1,46 | 2,0 | 5,4 | 5,6 | 4 | 3,13 | 3,6 | |
| 16 | A | K | Nİ | Y | H | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 4 | 2 | 1 | 0 | 3 | 1 | 2 | 7 | 3 | 1 | 6 | |
| 17 | B | E | Nİ | Y | H | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 0 | 3 | 2 | 8 | 7 | 3 | 5 | 5 | |
| 18 | A | E | Nİ | Y | H | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 3 | 2 | 1 | 0 | 3 | 3 | 5 | 7 | 3 | 2 | 4 | |
| 19 | A | E | Nİ | Y | H | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 8 | 6 | 4 | 5 | 4 | |
| 20 | A | E | Nİ | Y | L | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 6 | 1 | 1 | 4 | |
| 21 | A | E | Nİ | Y | L | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | 5 | 3 | 2 | 4 | |
| 22 | A | E | Nİ | Y | L | 3 | 2 | 1 | 3 | 2 | 4 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 6 | 9 | 5 | 3 | 6 | |
| 23 | A | E | Nİ | Y | L | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | 0 | 3 | 1 | 4 | 5 | 3 | 3 | 4 | |
| 24 | A | E | Nİ | Y | L | 2 | 2 | 1 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 0 | 2 | 2 | 5 | 6 | 4 | 3 | 3 | |
| 25 | A | E | Nİ | Y | L | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 | 3 | 2 | 4 | 6 | 1 | 2 | 4 | |
| 26 | A | E | Nİ | Y | L | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 4 | 5 | 2 | 3 | 4 | |
| 27 | A | E | Nİ | Y | L | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 2 | 2 | 4 | 5 | 5 | 2 | 3 | |
| 28 | A | E | Nİ | Y | L | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 4 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 | 8 | 8 | 8 | 5 | 5 | |
| 29 | A | E | Nİ | Y | L | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 | 4 | 3 | 2 | 3 | 0 | 2 | 8 | 9 | 8 | 5 | 6 | |
| 30 | B | E | Nİ | Y | L | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 | 3 | 0 | 3 | 4 | 8 | 6 | 2 | 5 | |
| 31 | A | K | Nİ | Y | L | 1 | 2 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 3 | 1 | 5 | 4 | 2 | 5 | 3 | |
| SKORLAR TOPLAMI | | | | | | 32 | 27 | 22 | 33 | 22 | 48 | 29 | 17 | 13 | 32 | 27 | 80 | 103 | 61 | 49 | 70 | |
| SKORLAR ORTALAMASI | | | | | | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| | | | | | | 2 | 1,68 | 1,37 | 2,06 | 1,37 | 3 | 1,81 | 1,06 | 0,81 | 2 | 1,6 | 5 | 6,4 | 3,8 | 3,06 | 4,37 | |
| 32 | A | E | İ | V | H | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 3 | 3 | 1 | 1 | 3 | 3 | 4 | 7 | 2 | 2 | |
| 33 | A | E | İ | V | H | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 0 | 3 | 5 | 4 | 6 | 4 | 3 | |
| 34 | A | E | İ | V | H | 2 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 0 | 0 | 3 | 6 | 4 | 6 | 4 | 3 | |
| 35 | A | K | İ | V | H | 3 | 2 | 1 | 3 | 2 | 4 | 3 | 2 | 3 | 1 | 3 | 6 | 9 | 8 | 3 | 6 | |

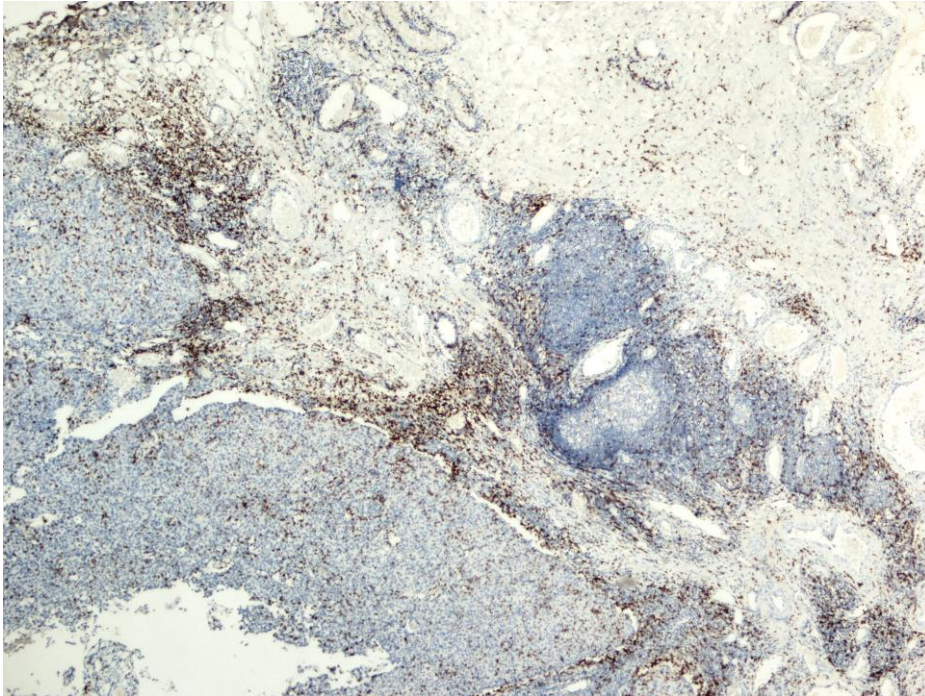
| SIRA | YAŞ | CİNSİYET | TANI | NÜKS DURUMU | GRADE | PT CD4 | İTst CD4 | İE CD4 | PT CD8 | İTst CD8 | İE CD8 | PT CD57 | İTst CD57 | İE CD57 | EP CD57 | Kİ-67 (%) | PT+İTst+İE CD4 | PT+İTst+İE CD8 | PT+İTst+İE CD57 | İTst+İE CD4 | İTst+İE CD8 |
|--------------------|-----|----------|------|-------------|-------|--------|----------|--------|--------|----------|--------|---------|-----------|---------|---------|-----------|----------------|----------------|-----------------|-------------|-------------|
| 36 | A | E | İ | V | H | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 2 | 2 | 3 | 4 | 3 | 2 | 3 |
| 37 | A | K | İ | V | H | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 | 3 | 0 | 0 | 2 | 3 | 5 | 6 | 2 | 3 |
| 38 | A | E | İ | V | H | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 | 5 | 5 | 2 | 3 | 4 |
| 39 | B | E | İ | V | H | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 | 3 | 2 | 0 | 3 | 1 | 6 | 5 | 5 | 4 | 4 |
| 40 | A | E | İ | V | H | 3 | 3 | 1 | 3 | 2 | 3 | 3 | 1 | 1 | 2 | 3 | 7 | 8 | 5 | 4 | 5 |
| 41 | A | E | İ | V | H | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 | 4 | 2 | 3 | 3 | 0 | 3 | 8 | 10 | 8 | 5 | 7 |
| 42 | A | E | İ | V | H | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 8 | 5 | 4 | 5 | 3 |
| 43 | A | K | İ | V | H | 3 | 2 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 8 | 5 | 4 | 5 | 4 |
| 44 | A | K | İ | V | H | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 0 | 1 | 3 | 6 | 6 | 4 | 3 | 3 |
| 45 | A | E | İ | V | H | 3 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 6 | 8 | 3 | 3 | 5 |
| SKORLAR TOPLAMI | | | | | | 31 | 24 | 25 | 27 | 20 | 35 | 34 | 23 | 13 | 16 | 35 | 80 | 82 | 71 | 49 | 55 |
| SKORLAR ORTALAMASI | | | | | | 2,21 | 1,71 | 1,78 | 1,92 | 1,42 | 2,5 | 2,42 | 1,64 | 0,92 | 1,14 | 2,5 | 5,7 | 5,8 | 5,1 | 3,5 | 3,92 |
| 46 | A | E | İ | Y | L | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 0 | 1 | 3 | 6 | 4 | 5 | 3 | 2 |
| 47 | A | E | İ | Y | L | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 3 | 3 | 2 | 0 | 0 | 3 | 6 | 7 | 5 | 3 | 4 |
| 48 | A | E | İ | Y | L | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 6 | 7 | 3 | 3 | 4 |
| 49 | A | E | İ | Y | L | 3 | 3 | 1 | 3 | 2 | 3 | 3 | 2 | 1 | 3 | 2 | 7 | 8 | 6 | 4 | 5 |
| 50 | B | E | İ | Y | H | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 3 | 2 | 1 | 0 | 2 | 2 | 7 | 6 | 3 | 4 | 4 |
| 51 | A | E | İ | Y | L | 3 | 1 | 3 | 3 | 1 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 7 | 8 | 9 | 4 | 5 |
| 52 | A | E | İ | Y | L | 3 | 2 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 7 | 6 | 3 | 4 | 3 |
| 53 | A | E | İ | Y | L | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 |
| SKORLAR TOPLAMI | | | | | | 22 | 13 | 14 | 20 | 9 | 21 | 19 | 11 | 5 | 9 | 24 | 49 | 50 | 35 | 27 | 30 |
| SKORLAR ORTALAMASI | | | | | | 2,75 | 1,62 | 1,75 | 2,5 | 1,12 | 2,62 | 2,37 | 1,37 | 0,62 | 1,12 | 3 | 6,1 | 6,25 | 4,37 | 3,37 | 3,75 |

Açıklamalar:

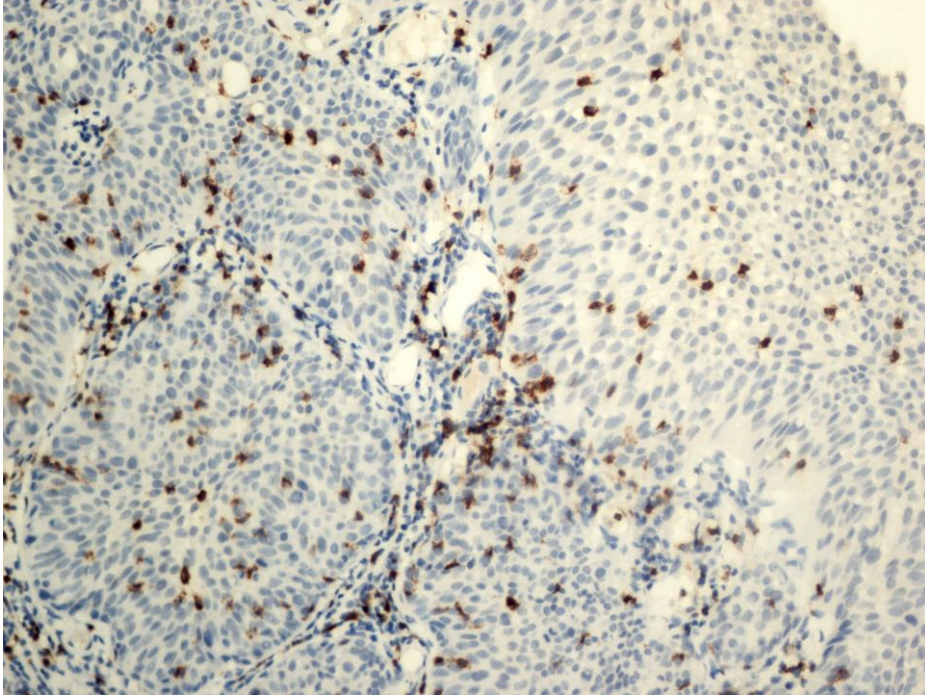
Açıklamalar: A: > 50 yaş, B: < 50 yaş, E: Erkek, K: Kadın, Y: Nüks yok, V: Nüks var, İ: İnvaziv, Nİ: Non-
invaziv, L: Low grade, H: High grade, PT: Peritümöral boyanma, İTst: İntratumöral stromal boyanma, İE: İnterepitelyal boyanma, EP: Epitelyal boyanma



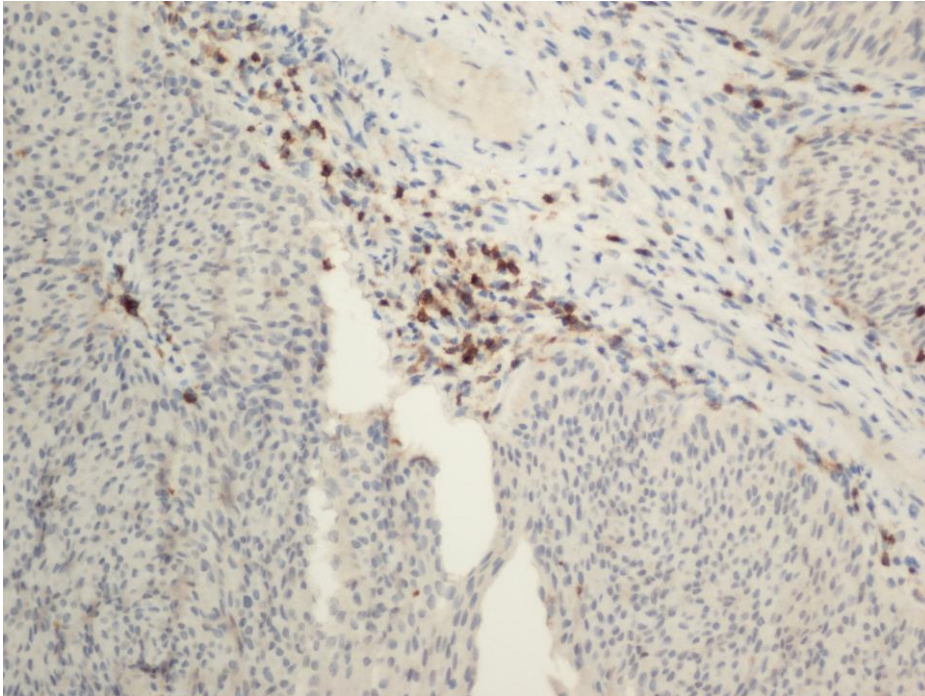
Resim 1: Non-invaziv, nüks pozitif bir olguda CD8 ile skor 1 intratümöral immün yanıt (x200, İmmünperoksidaz).



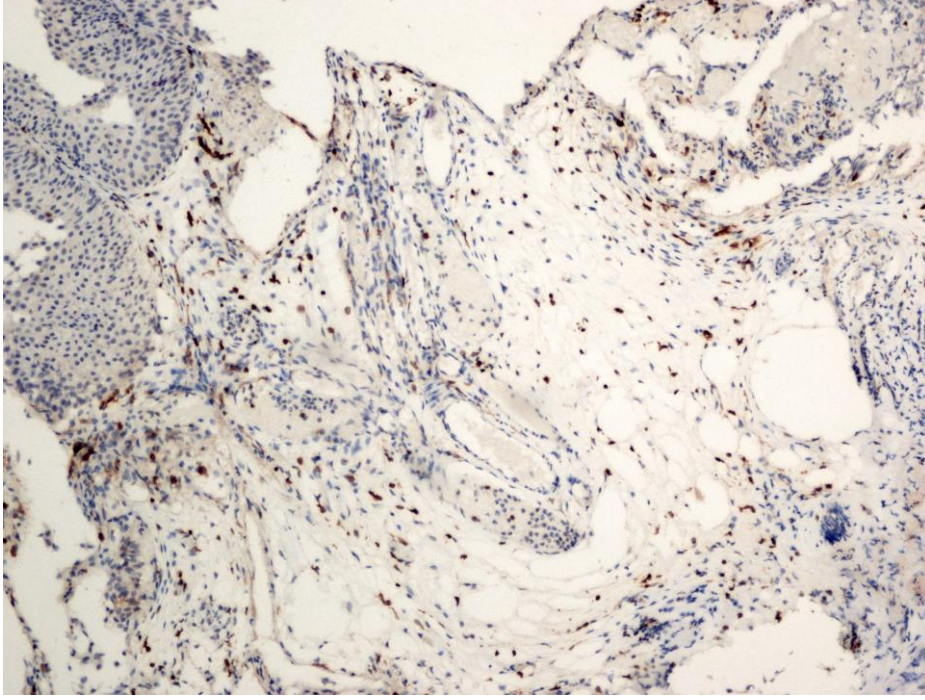
Resim 2: İnvaziv, nüks pozitif bir olguda CD8 ile skor 3 peritümöral immün yanıt (x40, İmmünperoksidaz).



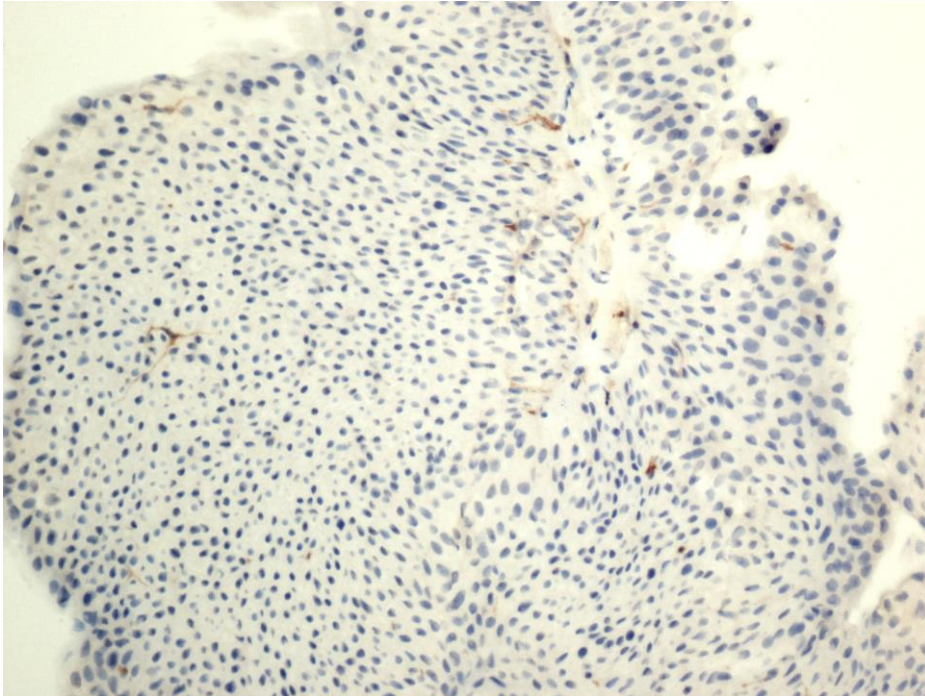
Resim 3: İnvaziv, nüks pozitif bir olguda CD8 ile skor 4 intraepitelyal immün yanıt (x200, İmmünperoksidaz).



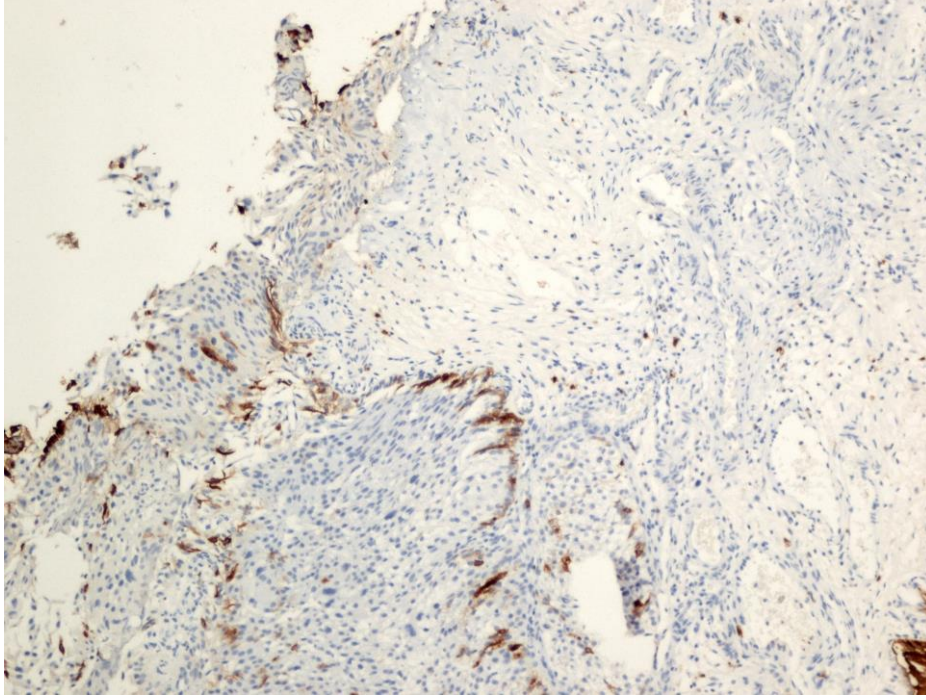
Resim 4: İnvaziv, nüks negatif bir olguda CD4 ile skor 2 intratümöral immün yanıt (x200, İmmünperoksidaz).



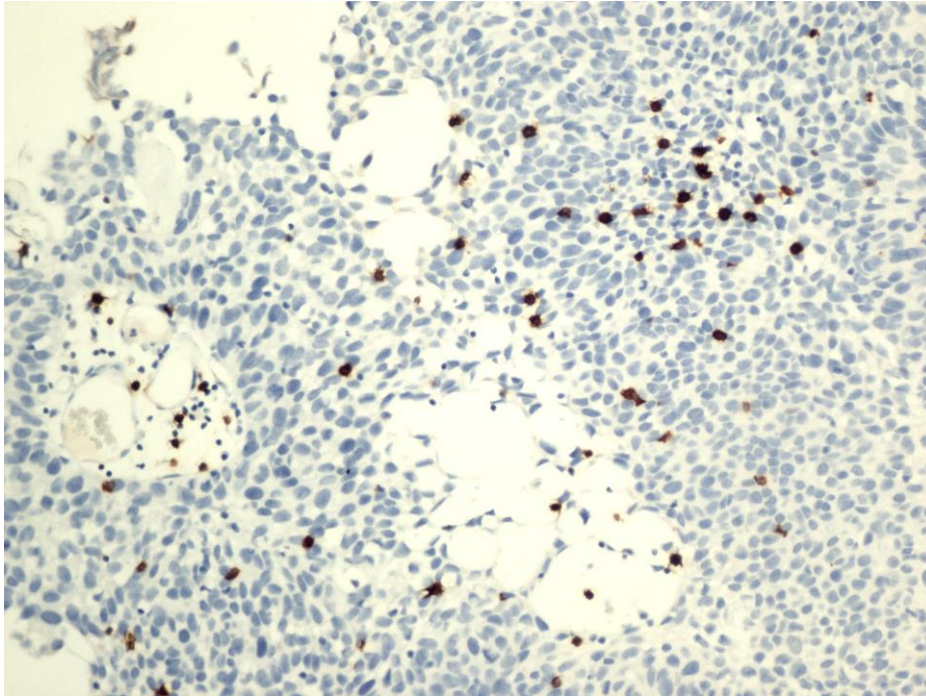
Resim 5: Non-invaziv, nüks negatif bir olguda CD4 ile skor 1 peritümöral immün yanıt (x100, İmmünperoksidaz).



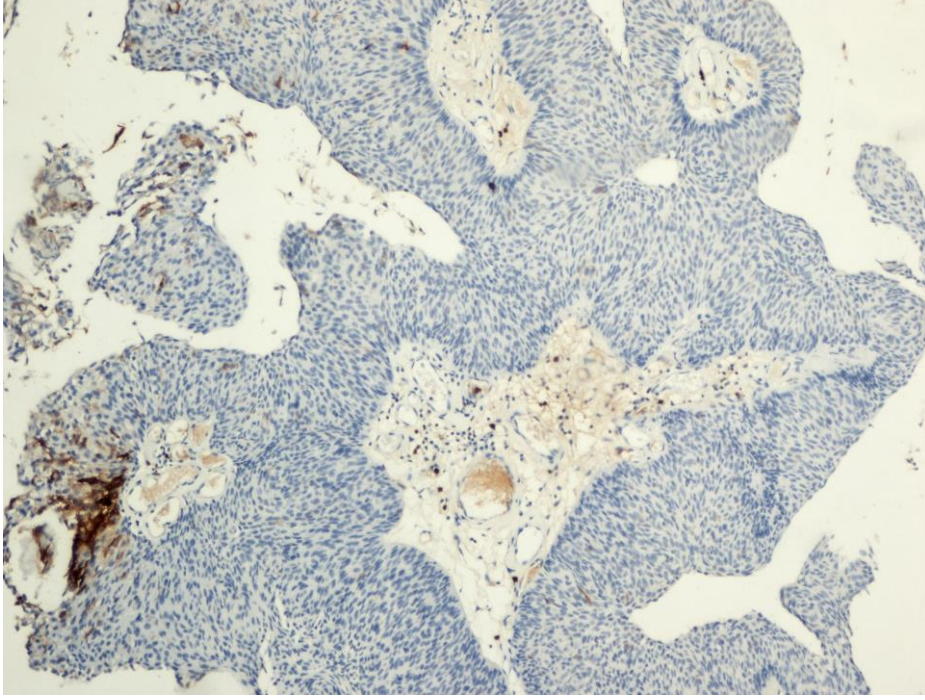
Resim 6: Non-invaziv, nüks negatif bir olguda CD4 ile skor 1 intraepitelyal immün yanıt (x200, İmmünperoksidaz).



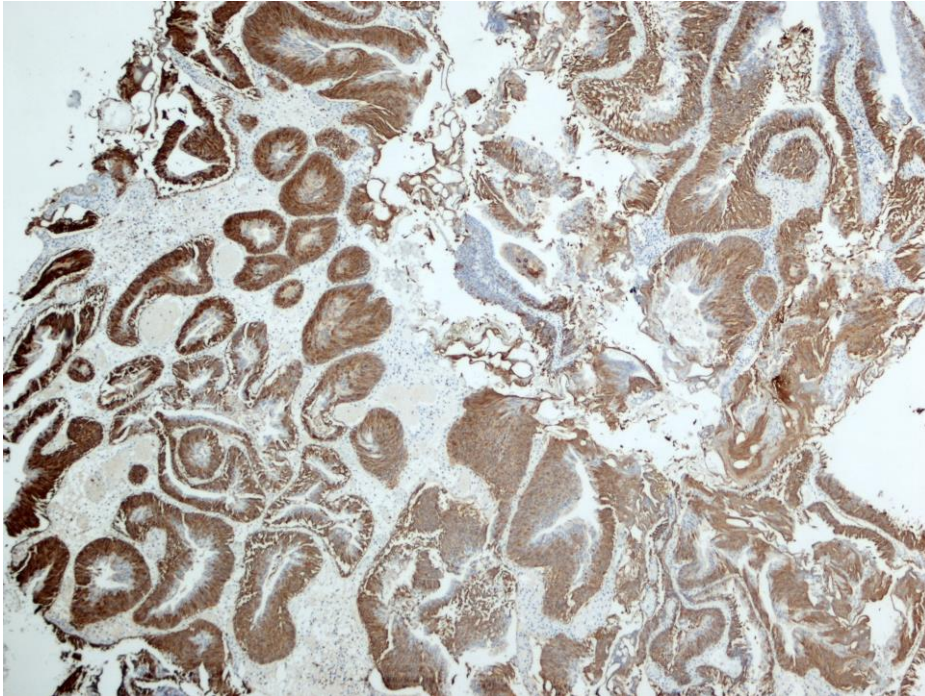
Resim 7: Non-invaziv, nüks pozitif bir vakada CD57 ile skor 1 peritümöral immün yanıt (x100, İmmünperoksidaz).



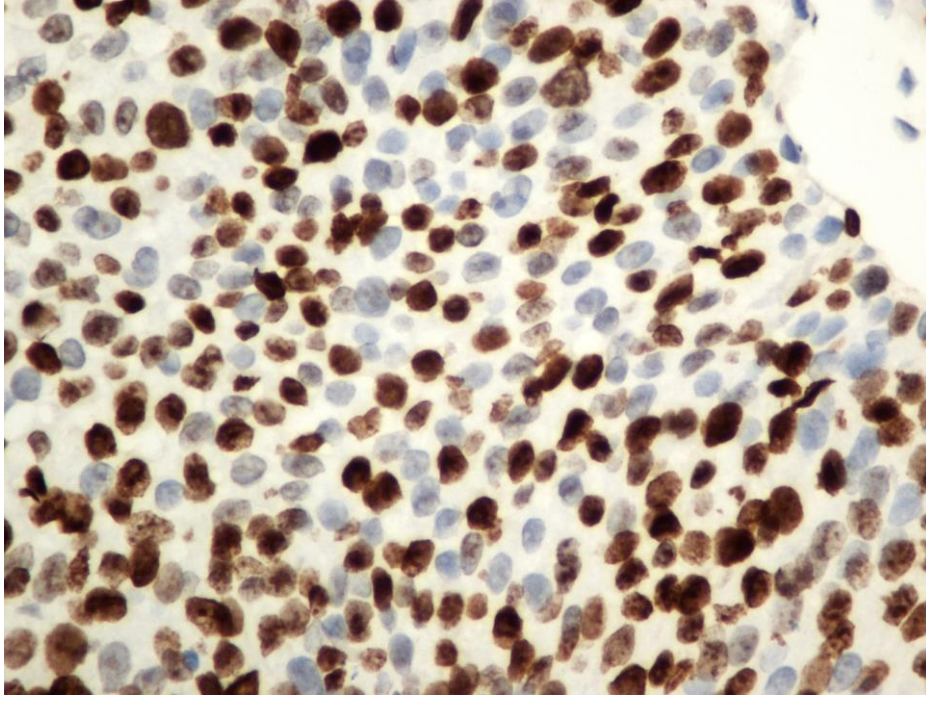
Resim 8: İnvaziv, nüks negatif bir olguda CD57 ile skor 3 intraepitelyal immün yanıt (x200, İmmünperoksidaz).



Resim 9: Non-invaziv, nüks negatif bir olguda CD57 ile Skor 1 epitelyal boyanma (x100, İmmünperoksidaz).



Resim 10: İnvaziv, nüks negatif bir olguda CD57 ile Skor 3 epitelyal boyanma (x40, İmmünperoksidaz).



Resim 11: Non-invaziv, nüks negatif bir olguda skor 3 Ki-67 proliferasyon indeksi (x400, İmmünperoksidaz).

5 TARTIŞMA

Mesane kanserleri, üriner sistemin en sık görülen malign tümörleridir. Bu tümörler, heterojen bir grup olup, oldukça değişken biyolojik potansiyele sahiptirler ve farklı klinik seyirler gösterirler. En dikkat çekici özellikleri ise yüksek rekürrens hızına sahip olmalarıdır (Cohen et al., 1993; Krpina, Babarović, Dorđević, Fuckar, & Jonjić, 2012). Bu doğrultuda literatürde, prognostik faktörleri saptamaya yönelik çok sayıda çalışma mevcuttur. Araştırmalar, mesane kanserlerinde en önemli prognostik faktörlerin, tümörün evresi (Jewett, 1952; P. K. Lipponen, Eskelinen, Jauhiainen, Terho, & Harju, 1993) ve histolojik derecesi (Kern, 1984; Pan et al., 2010) olduğunu bildirmektedir. Ayrıca Ki-67 proliferasyon indeksinin de prognozu belirlemede bağımsız bir prediktif faktör olduğuna dair yayımlar vardır (Cohen et al., 1993; Oosterhuis, Schapers, Janssen-Heijnen, Smeets, & Pauwels, 2000). Bunun yanı sıra, immün cevabın mesane tümörlerinin prognozunu belirlemedeki rolüne ait çalışmalar da mevcut olup, bunların sonuçları tümörün evresi ve histolojik derecesi kadar açık değildir.

Birçok kanserde, tümörü infiltre eden lenfositlerin, hastalığın tedavi cevabını ve ilerlemesini etkilediği ileri sürülmektedir. Tümöre inflamatuvar hücre yanıtının, tümör büyümesine katkıda bulunabileceğini ya da tümör büyümesini inhibe edebileceğini bildiren farklı çalışmalar mevcuttur (Zancope et al., 2010).

Farklı birçok organ kanserinde, tümörü infiltre eden lenfositlerin, prognoz üzerine etkisi araştırılmıştır (de Azambuja et al., 2007; Martin et al., 2004). Yapılan iki ayrı çalışmada, tümörü infiltre eden lenfositlerin, major komponentinin T hücrelerinden, minör komponentinin ise B ve NK hücrelerinden oluştuğu rapor edilmiştir (Schöndorf et al., 1997; Whiteside & Herberman, 1995). Bir diğer çalışmada ise, CD8+ T hücrelerinin anti-tümör immünitede rol alan, temel hücreler olduğu öne sürülmüştür (Zancope et al., 2010).

Mesane kanserlerinde, tümörü infiltre eden lenfositlerin, rekürrens başta olmak üzere, prognoz üzerine olan etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur (Krpina et al., 2012; P. K. Lipponen et al., 1993; P. Lipponen et al., 1993; Stavropoulos, Ioachim, Hastazeris, Goussia, & Agnantis, 1998). Subtip tayini yapılmaksızın, tümörü infiltre

eden lenfositlerin prognostik etkilerini araştıran bir çalışmada, mesane kanserli olgularda tümörü infiltrate eden lenfosit yoğunluğu arttıka, nüks ihtimalinin arttığı ne sürülmüştür (P. Lipponen et al., 1993).

CD8+ T lenfositleri, normal mesane dokusunda rotelyum ve lamina propriada izlenir. Yapılan bir çalışmada, mesane tümörlerinde CD8+ T lenfositlerinin epitelde ve özellikle de evre stromada daha baskın olduğu rapor edilmiştir (Cresswell, Robertson, Neal, Griffiths, & Kirby, 2001).

Yirmi altı yüzeyel mesane kanseri olgusu üzerinde yapılan bir araştırmada, tümörü infiltrate etmiş CD8+ T lenfosit sayısının, nüks etmeyen olgularda, nüks eden olgulara oranla hafifçe daha fazla olduğu bildirilmiştir (Stavropoulos et al., 1998). Evrelerine bakılmaksızın, 49 nüks pozitif ve 46 nüks negatif mesane kanseri olgusu üzerinde yapılan bir çalışmada ise, papiller korlar, evre stroma, lenfoid agregatlar ve tümör epitelinde içindeki lenfositler değerlendirilmiş; CD8+ lenfosit yoğunluğu, nüks negatif hastalarda nüks pozitif hastalara göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur (Krpina et al., 2012).

Mesane dışı tümörlerde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; servikal skuamöz hücreli karsinomlarda yapılan bir çalışmada, nüks eden olgularda, peritümöral ve intratümöral CD8 hücre yoğunluğunun, nüks etmeyen olgulardan belirgin olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir (Nedergaard, Ladekarl, Nyengaard, & Nielsen, 2008). Hepatosellüler karsinomlu 206 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada ise, intratümöral ya da peritümöral CD8 ile rekürens riski arasında ilişki olmadığını bildirilmiştir (Gao et al., 2012).

Çalışmamızda, intraepitelyal ve intratümöral stromal CD8+ T lenfosit infiltrasyonunun yaygınlık skorlarının ortalaması, nüks negatif olgularda nüks pozitif olgulara göre hafifçe yüksek bulundu (4.16/3.75). Benzer şekilde, peritümöral CD8 infiltrasyonunun yaygınlık skoru ortalaması, nüks negatif olgularda nüks pozitif olgulara göre hafifçe yüksek saptandı (4.56/3.98). Ancak, bu üç parametre için (intraepitelyal, intratümöral stromal ve peritümöral), CD8+ T lenfosit infiltrasyonu ile nüks arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Yüzeyel mesane kanserlerinde CD4+ T lenfosit sayısının, tümörün biyolojik aktivitesine etkisi üzerine yapılan bir çalışmada, tümörü infiltre eden CD4+ T lenfosit sayısının, nüks negatif olgularda, nüks pozitif olgulara oranla hafifçe daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Stavropoulos et al., 1998).

Mesane dışı tümörlerde CD4 pozitifliği ile ilgili çalışmalarda da benzer sonuçlar vardır. Tümör dokusuna hücrel immün cevabın araştırıldığı bir çalışmada, servikal skuamöz hücreli karsinomlarda, nüks gelişen hastalarda peritümöral ve intratümöral CD4 hücre yoğunluğunun, nüks gelişmeyen hastalara göre, belirgin olarak düşük olduğu rapor edilmiştir (Nedergaard et al., 2008). Benzer şekilde, rektal karsinomlar üzerine yapılan bir çalışmada, intratümöral CD4 hücre yoğunluğu arttıkça, nüks riskinin azaldığı bildirilmiştir (Nagtegaal et al., 2001).

Çalışmamızda, peritümöral ve intratümöral stromal CD4+ T lenfosit infiltrasyonunun ortalamasının, nüks negatif olgularda nüks pozitif olgulara göre, çok hafif fazla olduğu (2.25/2.24 ve 1.66/1.65), intraepitelyal infiltrasyonun ortalamasının ise hafif düşük olduğu (1.5/1.65) gözlemlendi. Ancak, intraepitelyal, intratümöral stromal ve peritümöral CD4 yanıtı ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

Non-invaziv mesane kanserlerinde, NK hücre yoğunluğunu araştıran bir çalışmada, nüks etmeyen olgularda, nüks eden olgulara göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede stromal NK hücre oranı yüksekliği rapor edilmiştir. Ancak nüks ile intraepitelyal NK hücre oranı arasında ilişki saptanmamıştır (Krpina et al., 2014)

Mesane dışı tümörlerde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; servikal skuamöz hücreli karsinom tanılı olgular üzerinde yapılan bir çalışmada, nüks pozitif olgularda peritümöral ve intratümöral CD57 hücre yoğunluğunun, nüks negatif olgulardan düşük olduğu bildirilmiştir (Nedergaard et al., 2008). Nagtegaal ve ark. ise, rektal karsinomlu olgularda yaptıkları bir çalışmada, intratümöral NK hücre yanıtı arttıkça, nüks riskinin azaldığını rapor etmişlerdir (Nagtegaal et al., 2001). Bu iki çalışmanın aksine Gao ve ark, hepatosellüler karsinomlu olgularda, peritümöral CD57 yoğunluğu azaldıkça, nüks riskinin azaldığını rapor etmişlerdir (Gao et al., 2012).

Çalışmamızda nüks negatif ve nüks pozitif olguların CD57+ NK hücre yaygınlık skorlarının ortalamasının, peritümöral, intratümöral stromal ve intraepitelyal olarak, nüks negatif olgularda nüks pozitif olgulardan hafifçe düşük olduğu saptandı (Sırasıyla 2/2.06, 1.16/1.51 ve 0.75/0.79). Ancak bu fark, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p > 0.05$).

Vgenopoulou ve ark, endotümöral NK hücrelerinin, derece 1 ve derece 2 duktal meme kanserlerinde, derece 3 kanserlere göre sayıca daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Vgenopoulou et al., 2003).

Çalışmamızda ise aksine, tümörün derecesi arttıkça, peritümöral CD57+ NK hücrelerinin yoğunluğunun anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi ($p: 0.016$). İntraepitelyal ve intratümöral stromal CD57+ NK hücre yoğunluğu ile histolojik derece arasında ise ilişki izlenmedi ($p > 0.05$).

Krpina ve ark, 115 non-invaziv ürotelyal karsinom olgusu ile yaptıkları çalışmada, CD4/CD8 oranının, nüks negatif grupta, nüks pozitif gruba göre belirgin yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (3/1), (Krpina et al., 2012).

Çalışmamızda, total CD4/CD8 oranının, nüks negatif grupta, nüks pozitif gruba göre hafifçe yüksek olduğu görüldü (0.96/0.84).

Kastelan ve ark, tedavi almamış 34 yüzeysel mesane karsinomundaki CD4/CD8 oranı araştırmışlar ve yüzeysel (Ta) karsinomlardaki oranın, invaziv (T1) karsinomlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (Kastelan et al., 2003).

Çalışmamızda, CD4/CD8 oranının, invaziv ve non-invaziv olgularda eşit olduğu saptandı (0.97/0.97).

Vieira ve ark.'nın oral mukozanın yassı epitel hücreli karsinomlarda, peritümöral inflamatuvar infiltratın hücresel profilini analiz ettiği bir çalışmada, peritümöral CD8 oranının, CD4 oranından yüksek olduğu rapor edilmiştir (Vieira, Vieira, Guimaraes, & Aarestrup, 2008).

Çalışmamızda, CD4 ile peritümöral lenfosit infiltrasyonu skor ortalaması, CD8'den hafif yüksekti (CD4/CD8 = 1.07)

İnvaziv meme karsinomlu olgular üzerinde yapılan bir çalışmada ise, endotümöral NK hücreleri ile CD8 pozitif T hücrelerinin yoğunluğu arasında pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir (Vgenopoulou et al., 2003).

Çalışmamızda, intraepitelyal CD57 pozitif NK hücreleri ile CD8 pozitif T hücre yoğunluğu arasında güçlü korelasyon saptandı ($p < 0.001$). Ayrıca intratümöral CD57 ve CD8 yoğunluğu arasında da pozitif ilişki mevcuttu ($p: 0.027$). Ancak her iki parametrenin nüks ile ilişkisi izlenmedi ($p > 0.05$).

Ayrıca çalışmamızda, nüks negatif olgularda, intratümöral stromal ve peritümöral CD8/CD57 ve CD4/CD57 oranlarının, nüks pozitif olgulardan yüksek olduğu saptandı (1.59/1.27 ve 1.34/1.23).

Zancope ve ark., dudak yassı epitel hücreli karsinomlarında CD8'in yüksek peritümöral pozitifliğinin, düşük Ki-67 proliferasyon indeksi ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (Zancope et al., 2010).

Çalışmamızda, peritümöral CD8 ve CD4 pozitifliği ile yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi arasında orta derecede anlamlı bir ilişki izlendi ($p: 0.046$ ve $p:0.025$). Ayrıca, peritümöral CD57 yoğunluğu ile yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p: 0.01$).

Ayrıca çalışmamızda, düşük Ki-67 proliferasyon indeksine sahip olgularda, güçlü anlamlılık ifade eden düzeyde, yoğun epitelyal CD57 boyanması tespit edildi ($p: 0.001$). Bu anlamlı ilişkinin, mesane tümörlerinin tanısına ve prognostik olarak değerlendirilmesine katkısı olacağı düşünülebilir. Bu konuda başka bir çalışma mevcut olmayıp, CD57'nin ürotelyal tümörler için bir belirteç olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini tanımlamak için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tümörü infiltre eden lenfositlerin prognostik sonuçları ile ilgili, literatürde birbirinden oldukça farklı bilgiler mevcut olmasının nedenlerinden biri, analiz edilen ürotelyal karsinomlar arasındaki moleküler heterojenite olabilir. Ayrıca, bazı çalışmalarda olgular, evrelerine ve derecelerine göre sınıflandırılırken, bazılarında

sadece nüks durumlarına göre sınıflandırılmıştır. Diğer bir neden de, hücre analizi yapılırken kullanılan metodoloji farklılıkları olabilir (Krpina et al., 2012).

Yapılan araştırmalar, in vivo tümör modellerinde, immünitinin ve tümöre yanıt olarak oluşan inflamasyonun, erken tümörojenik olaylara direk etkisini değerlendirmenin zor olduğunu bildirmektedir. Çünkü tümöre immün cevap, tümörün makro ve mikroçevresel şartlarına veya her ikisi arasındaki dengeye bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Grivennikov, Greten, & Karin, 2010). Biz de, farklı etyopatogenetik faktörlerin tümör hücrelerinde oluşturduğu farklı antijenitenin, sonuçta farklı bir immün cevaba yol açabileceğini düşünüyoruz. Dolayısı ile, literatürdeki çelişkili gibi görünen sonuçların aydınlatılması için, daha kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, mesane kanserlerinin prognozunu belirlemede rol oynayan diğer faktörleri de inceledik.

Çalışmamızda, histolojik derece ve evre arasında, istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlılık ifade eden pozitif ilişki izlendi (p: 0.002). Bu bilgiler literatür bilgileri ile uyumlu idi.

Ürotelyal karsinomlu 514 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada, tümör evresinin ve histolojik derecesinin, iyi prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (P. Lipponen et al., 1993).

Holmäng ve arkadaşları 363 ürotelyal karsinom olgusu üzerinde yaptıkları bir çalışmada, evre ile derece arasında pozitif ilişki saptamışlardır (Holmäng et al., 2001).

Tümörün histolojik derecesi arttıkça rekürrens riskinin de arttığını rapor eden çalışmalar oldukça eskidir (Jakse, Loidl, Seeber, & Hofstädter, 1987).

Çalışmamız da, histolojik derece arttıkça tümörün nüks yeteneğinin arttığını bir kez daha ortaya koydu (p: 0.002).

Özbir ve ark., 347 ürotelyal karsinomlu olguda tümörün evresi ile nüks riski arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve tümörün evresi arttıkça nüks riskinin de arttığını bildirmişlerdir (Ozbir, Girgin, Kara, & Dinçel, 2014).

Çalışmamızda ise, evre ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p > 0.05$).

Ürotelyal karsinomların prognozunu belirlemek için kullanılan parametreler arasında Ki-67 proliferasyon indeksi; evre, histolojik derece gibi diğer parametrelere göre daha objektif olduğu için önem arz etmektedir (Oosterhuis et al., 2000).

Çalışmamızda, nüks pozitif olguların Ki-67 skor ortalaması, nüks negatif olgulara göre daha yüksekti (2.27/2). Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Lipponen ve ark., mesanenin ürotelyal karsinomlarında, düşük mitotik indeksin, iyi prognoz ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (P. Lipponen et al., 1993).

Mesane kanserlerinde Ki-67 proliferasyon indeksi ile tümörün histolojik derecesi arasında pozitif ilişki olduğunu bildiren çalışmalar vardır (Cohen et al., 1993; Oosterhuis et al., 2000; Vieira et al., 2008).

Çalışmamızda da, tümörün histolojik derecesi ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında pozitif ilişki izlendi ($p: 0.017$).

Ürotelyal karsinomlu 301 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada, Ki-67 proliferasyon indeksi ile tümörün evresi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Yirmi altı ürotelyal karsinom olgusu üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise aksine, tümör evresi ile ise Ki-67 proliferasyon indeksinin istatistiksel olarak ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (Cohen et al., 1993).

Çalışmamızda, ileri evre tümörlerde Ki-67 proliferasyon indeksinin yüksek olduğu saptandı ($p: 0.001$).

6 SONUÇLAR

- I. Çalışmadaki olgulara göre yapılan değerlendirmede mesane tümörlerinde, tümöre immün cevapta, peritümöral ve intratümöral CD4+ T helper ve CD8+ T sitotoksik hücre infiltrasyonu, istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde, nüks negatif grupta, nüks pozitif gruba oranla daha yoğun iken, CD57+ NK hücreler infiltrasyonu, nüks pozitif grupta daha yoğundur.
- II. Tümör içi ve çevresindeki dokuda CD4+ T helper, CD8+ T sitotoksik ve CD57+ NK hücreleri birbirleriyle korele bir immün cevabı ortaya koyuyor görünseler bile, CD4+ T helper ve CD8+ T sitotoksik hücrelerin CD57+ NK hücrelerine oransal hakimiyeti, nüks beklentisini azaltıyor gözükmektedir. CD8+ T sitotoksik hücrelerin CD4+ T helper hücrelerine oransal hakimiyeti de benzer bir beklentiye ortaya çıkarmaktadır.
- III. Ki-67 proliferasyon indeksi yüksekliği, istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde nüks olasılığını arttırmaktadır.
- IV. Ki-67 proliferasyon indeksindeki artış, aynı zamanda tümörün agresif davranışı (evre ve histolojik derece) ile doğrudan ilişkilidir.
- V. Bu çalışma, farklı çalışmalarda ortaya konan, tümörün evresi ve histolojik derecesi ile tümör nüksü arasındaki pozitif ilişkiyi bir kez daha doğrulamıştır.
- VI. Gerek başka çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar, gerekse olgu sayımızın kısıtlılığı, tümör evresi ve nüks arasında çalışmamızda ortaya çıkan istatistiksel olarak anlamsız ilişkinin, daha geniş serili çalışmalar ile değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır.
- VII. Bu çalışma, tümörün evresi ile histolojik derecesi arasındaki ilişki ile ilgili, diğer çalışmalarda da ortaya konan pozitif korelasyonu doğrulamıştır.
- VIII. İnflamatuar hücrelerin tümörün gelişimi ve engellenmesi üzerindeki karmaşık etkileri, daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinimi ortaya koymaktadır.

7 ÖZET

Mesane kanserleri, üriner sistemin en sık maligniteleridir. Temel özellikleri yüksek nüks hızına sahip olmalarıdır. Bu çalışmada, mesanenin ürotelyal tümörlerinde, histolojik grade, proliferatif aktivite gibi prognostik faktörler ile CD4, CD8 ve CD57 olarak tanımlanmış immun belirteçlerin tümör içi ve çevresindeki boyanma varlığı ya da yoğunluğunun nüks ile ilişkili olup olmadığı araştırıldı.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında 2008-2015 yılları arasında tanı almış, 53 ürotelyal karsinom olgusunun TUR materyalleri değerlendirildi. Olgular nüks durumu, histolojik derece ve patolojik evrelerine göre gruplandırıldıktan sonra, immunohistokimyasal olarak CD4, CD8, CD57 ve Ki-67 belirteçleri ile boyandı. Veriler istatistiki olarak değerlendirildi.

Mesane tümörlerinde tümöre immün cevapta, nüks negatif grupta, nüks pozitif gruba oranla peritümöral ve intratümöral CD4+ T helper ve CD8+ T sitotoksik lenfosit yoğunluğu ile, CD4+ T helper/CD8+ T sitotoksik hücre oranı, CD4+ T helper/CD57+ NK hücre ile CD8+ T sitotoksik hücre/ CD57+ NK hücre oranları hafif yüksek, CD57+ NK hücre yoğunluğu ise, hafif düşüktü. Ancak her üç belirteçteki farklılıklar, istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tümörlerin nüks yeteneği ile evresi ve histolojik derecesi, istatistiksel olarak ilişkili bulundu (p: 0.002). İnvaziv ve yüksek dereceli tümörlerde, Ki-67 proliferasyon indeksi daha yüksekti (p: 0.001 ve p: 0.017). Peritümöral CD4+ T helper ve CD8+ T sitotoksik lenfositlerin yoğunluğu ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında pozitif ilişki mevcuttu (p: 0.0025 ve p: 0.046). Ayrıca tümörün derecesi ve evresi ile peritümöral CD57 yoğunluğu arasında pozitif korelasyon izlendi (p: 0.005 ve p: 0.0016). Proliferasyon indeksi düşük tümörlerde epitelyal CD57 boyanması daha yaygındı (p: 0.001). İstatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, CD4 ve CD8'in tek başlarına ya da CD57'ye oranla fazlalıkları nüks beklentisini azaltıyor gözükmekte, ancak sonuçlar, inflamatuvar hücrelerin tümörün gelişimi ve engellenmesi üzerindeki karmaşık etkileri de göz önüne alındığında, daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinimi ortaya koymaktadır.

Anahtar sözcükler: CD4, CD8, CD57, nüks, ürotelyal karsinom

SUMMARY

PERITUMORAL AND INTRATUMORAL IMMUNE RESPONSE IN BLADDER CANCER AND ITS RELATIONSHIP WITH TUMOR RECURRENCE AND PROGNOSTIC FACTORS

Bladder cancers are the most common malignancy of the urinary system. Key features are to have a high recurrence rate.

In this study, it is investigated that whether intratumoral and peritumoral positivity or negativity with CD4, CD8 and CD57 immune markers and prognostic factors such as histological grade, proliferative activity is associated with tumor recurrence in the urothelial tumors of the bladder.

Fifty three TUR material which were diagnosed between the years 2008-2015 as urothelial carcinoma in Sakarya University School of Medicine Pathology Department, were evaluated. Cases were grouped according to recurrence status, histological grade and pathological stage. After grouped, cases were stained with CD4, CD8, CD57 and Ki-67 markers. Statistical analysis of data was performed.

The immune response to the tumor in the bladder tumor, in the recurrence negative group, peritumoral and intratumoral CD4 + T helper and CD8 + cytotoxic lymphocyte density, CD4 + T helper / CD8 + T cytotoxic cells ratio, CD4 + T helper/ CD57 + NK cells density and CD8 + T cytotoxic cells/ CD57 + NK cells ratio slightly higher than in recurrence positive group, while CD57 + NK cell density was slightly lower. But the differences in each of the three markers were not statistically significant.

The ability of tumor recurrence was significantly associated with tumor stage and histologic grade ($p = 0.002$). In the invasive and high-grade tumors, Ki-67 proliferation index was higher ($p = 0.001$ and $p = 0.017$). Peritumoral CD4 + T helper and CD8 + cytotoxic T lymphocytes intensity, positively correlated with the Ki-67 proliferation index ($p = 0.0025$ and $p = 0.046$). Also, peritumoral density of CD57 was positively correlated with tumor grade and stage ($p = 0.005$ and $p = 0.0016$). Epithelial CD57 staining were more common in the tumors with low proliferation index ($p = 0.001$). Although not statistically significant, CD4 and CD8

in singly or in surplus compared to CD57 reduces the recurrence expectations. When considered the complex effects of inflammatory cells on development and prevention of tumors, it is ensued that there are need more comprehensive studies.

Keywords: CD4, CD8, CD57, recurrence, urothelial carcinoma

KAYNAKLAR

- Alsheikh, A, Mohamedali, Z, Jones, E, Masterson, J, & Gilks, C B. (2001). Comparison of the WHO/ISUP classification and cytokeratin 20 expression in predicting the behavior of low-grade papillary urothelial tumors. World/Health Organization/International Society of Urologic Pathology. *Mod Pathol*, 14(4), 267-272. doi: 10.1038/modpathol.3880300
- Amling, C L. (2001). Diagnosis and management of superficial bladder cancer. *Curr Probl Cancer*, 25(4), 219-278.
- Aslan, Gönül. (2010). Tümör İmmünolojisi (Tumour Immunology). *Turk J Immunol*, 15(1).
- Bochner, Bernard H, Cote, Richard J, Weidner, Noel, Groshen, Susan, Chen, Su-Chiu, Skinner, Donald G, & Nichols, Peter W. (1995). Angiogenesis in bladder cancer: relationship between microvessel density and tumor prognosis. *Journal of the National Cancer Institute*, 87(21), 1603-1612.
- Bostwick, D.G., & Cheng, L. (2014). *Urologic Surgical Pathology*: Elsevier Health Sciences.
- Busch, Christer, & Algaba, Ferran. (2002). The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems. *Virchows Arch*, 441(2), 105-108. doi: 10.1007/s00428-002-0633-x
- Cantor, K P, Lynch, C F, Hildesheim, M E, Dosemeci, M, Lubin, J, Alavanja, M, & Craun, G. (1998). Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology*, 9(1), 21-28.
- Cassidy, A., Wang, W., Wu, X., & Lin, J. (2009). Risk of urinary bladder cancer: a case-control analysis of industry and occupation. *BMC Cancer*, 9, 443. doi: 10.1186/1471-2407-9-443
- Castelao, J E, Yuan, J M, Skipper, P L, Tannenbaum, S R, Gago-Dominguez, M, Crowder, J S, Yu, M C. (2001). Gender- and smoking-related bladder cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 93(7), 538-545.
- Cheng, L, Neumann, R M, & Bostwick, D G. (1999). Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. Clinical and biologic implications. *Cancer*, 86(10), 2102-2108.
- Cheng, Liang, MacLennan, Gregory T, & Lopez-Beltran, Antonio. (2012). Histologic grading of urothelial carcinoma: a reappraisal. *Hum Pathol*, 43(12), 2097-2108. doi: 10.1016/j.humpath.2012.01.008
- Cohen, Michael B, Waldman, Frederic M, Carroll, Peter R, Kerschmann, Russell, Chew, Karen, & Mayall, Brian H. (1993). Comparison of five histopathologic methods to assess cellular proliferation in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol*, 24(7), 772-778.
- Creel, Patricia. (2007). Bladder Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Seminars in Oncology Nursing*, 23, S3-S10. doi: 10.1016/j.soncn.2007.10.007
- Cresswell, J, Robertson, H, Neal, D E, Griffiths, T R, & Kirby, J A. (2001). Distribution of lymphocytes of the alpha(E)beta(7) phenotype and E-cadherin in normal human urothelium and bladder carcinomas. *Clin Exp Immunol*, 126(3), 397-402.

- Da Costa, Luiz Alexandre Villares, Wroclawski, Marcelo Langer, Machado, Marcos Tobias, Pompeo, Antonio Carlos Lima, & Wroclawski, Eric Roger. (2008). Non-occupational risk factors for bladder cancer. *einstein*, 6(4), 507-510.
- de Azambuja, E, Cardoso, F, de Castro, G, Colozza, M, Mano, M S, Durbecq, V, Paesmans, M. (2007). Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*, 96(10), 1504-1513. doi: 10.1038/sj.bjc.6603756
- de Menezes, Raquel Ferreira, Bergmann, Anke, & Thuler, Luiz Claudio Santos. (2013). Alcohol Consumption and Risk of Cancer: a Systematic Literature Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(9), 4965-4972. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.9.4965
- Del Pizzo, J J, Borkowski, A, Jacobs, S C, & Kyprianou, N. (1999). Loss of cell cycle regulators p27(Kip1) and cyclin E in transitional cell carcinoma of the bladder correlates with tumor grade and patient survival. *Am J Pathol*, 155(4), 1129-1136. doi: 10.1016/s0002-9440(10)65216-9
- Devine, L, Kieffer, L J, Aitken, V, & Kavathas, P B. (2000). Human CD8 beta, but not mouse CD8 beta, can be expressed in the absence of CD8 alpha as a beta beta homodimer. *J Immunol*, 164(2), 833-838.
- Di Como, Charles J, Urist, Marshall J, Babayan, Irina, Drobnjak, Marija, Hedvat, Cyrus V, Teruya-Feldstein, Julie, Cordon-Cardo, Carlos. (2002). p63 expression profiles in human normal and tumor tissues. *Clin Cancer Res*, 8(2), 494-501.
- Dietrich, H, & Dietrich, B. (2001). Ludwig Rehn (1849-1930)--pioneering findings on the aetiology of bladder tumours. *World J Urol*, 19(2), 151-153.
- Dietrich, K., Demidenko, E., Schned, A., Zens, M. S., Heaney, J., & Karagas, M. R. (2011). Parity, early menopause and the incidence of bladder cancer in women: a case-control study and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 47(4), 592-599. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.007
- Dunn, Gavin P, Old, Lloyd J, & Schreiber, Robert D. (2004). The three Es of cancer immunoediting. *Annu. Rev. Immunol.*, 22, 329-360.
- Epstein, J I, Amin, M B, Reuter, V R, & Mostofi, F K. (1998). The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol*, 22(12), 1435-1448.
- Fuchs, E., & Horsley, V. (2008). More than one way to skin. *Genes Dev*, 22(8), 976-985. doi: 10.1101/gad.1645908
- Gandini, S., Botteri, E., Iodice, S., Boniol, M., Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., & Boyle, P. (2008). Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*, 122(1), 155-164. doi: 10.1002/ijc.23033
- Gao, Qiang, Zhou, Jian, Wang, Xiao-Ying, Qiu, Shuang-Jian, Song, Kang, Huang, Xiao-Wu, Fan, Jia. (2012). Infiltrating memory/senescent T cell ratio predicts extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 19(2), 455-466. doi: 10.1245/s10434-011-1864-3
- Gerdes, J, Schwab, U, Lemke, H, & Stein, H. (1983). Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*, 31(1), 13-20.

- Grivennikov, Sergei I, Greten, Florian R, & Karin, Michael. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140(6), 883-899. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025
- Harnden, P, Eardley, I, Joyce, A D, & Southgate, J. (1996). Cytokeratin 20 as an objective marker of urothelial dysplasia. *Br J Urol*, 78(6), 870-875.
- Holmång, S, Andius, P, Hedelin, H, Wester, K, Busch, C, & Johansson, S L. (2001). Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol*, 165(4), 1124-1128; discussion 1128-1130.
- International Agency for Research on Cancer, IARC. (2004). Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. In J. Eble, J. I. Epstein, I. A. Sesterhenn & G. Sauter (Eds.).
- Jakse, G, Loidl, W, Seeber, G, & Hofstädter, F. (1987). Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: an unfavorable tumor? *J Urol*, 137(1), 39-43.
- James, A. C., & Gore, J. L. (2013). The costs of non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 40(2), 261-269. doi: 10.1016/j.ucl.2013.01.004
- Jewett, H J. (1952). Carcinoma of the bladder: influence of depth of infiltration on the 5-year results following complete extirpation of the primary growth. *J Urol*, 67(5), 672-680.
- Kaldor, J M, Day, N E, Kittelmann, B, Pettersson, F, Langmark, F, Pedersen, D, Bell, J. (1995). Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer*, 63(1), 1-6.
- Kastelan, Zeljko, Lukac, Josip, Derezić, Danijel, Pasini, Josip, Kusić, Zvonko, Sosić, Hrvoje, & Kastelan, Maja. (2003). Lymphocyte subsets, lymphocyte reactivity to mitogens, NK cell activity and neutrophil and monocyte phagocytic functions in patients with bladder carcinoma. *Anticancer Res*, 23(6D), 5185-5189.
- Kern, W H. (1984). The grade and pathologic stage of bladder cancer. *Cancer*, 53(5), 1185-1189.
- Krpina, Kristian, Babarović, Emina, Dorđević, Gordana, Fuckar, Zeljko, & Jonjić, Nives. (2012). The association between the recurrence of solitary non-muscle invasive bladder cancer and tumor infiltrating lymphocytes. *Croat Med J*, 53(6), 598-604.
- Krpina, Kristian, Babarović, Emina, Dorđević, Gordana, Markić, Dean, Marčić, Anton, & Jonjić, Nives. (2014). Impact of NK cell count on bladder cancer recurrence. *Urologia*, 81(4), 233-236. doi: 10.5301/uro.5000063
- Levi, F, La Vecchia, C, Randimbison, L, & Franceschi, S. (1993). Incidence of infiltrating cancer following superficial bladder carcinoma. *Int J Cancer*, 55(3), 419-421.
- Lipponen, P K, Eskelinen, M, Jauhiainen, K, Terho, R, & Harju, E. (1993). Clinical prognostic factors in transitional cell cancer of the bladder. *Urol Int*, 50(4), 192-197.
- Lipponen, PK, Eskelinen, MJ, Jauhiainen, K, Harju, E, & Terho, R. (1993). Tumour infiltrating lymphocytes as an independent prognostic factor in transitional cell bladder cancer. *European Journal of Cancer*, 29(1), 69-75.
- Lopez-Beltran, Antonio, & Cheng, Liang. (2003). Stage pT1 bladder carcinoma: diagnostic criteria, pitfalls and prognostic significance. *Pathology*, 35(6), 484-491. doi: 10.1080/00313020310001619127

- Maddon, P J, Littman, D R, Godfrey, M, Maddon, D E, Chess, L, & Axel, R. (1985). The isolation and nucleotide sequence of a cDNA encoding the T cell surface protein T4: a new member of the immunoglobulin gene family. *Cell*, 42(1), 93-104.
- Martin, B, Paesmans, M, Mascaux, C, Berghmans, T, Lothaire, P, Meert, A-P, Sculier, J-P. (2004). Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*, 91(12), 2018-2025. doi: 10.1038/sj.bjc.6602233
- Matullo, Giuseppe, Guarrera, Simonetta, Sacerdote, Carlotta, Polidoro, Silvia, Davico, Laura, Gamberini, Sara, Vineis, Paolo. (2005). Polymorphisms/haplotypes in DNA repair genes and smoking: a bladder cancer case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14(11 Pt 1), 2569-2578. doi: 10.1158/1055-9965.epi-05-0189
- Mills, S.E. (2012). *Histology for Pathologists*: Wolters Kluwer Health.
- Mills, S.E., Carter, D., Greenson, J.K., Reuter, V.E., & Stoler, M.H. (2012). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*: Wolters Kluwer Health.
- Moll, R., Divo, M., & Langbein, L. (2008). The human keratins: biology and pathology. *Histochem Cell Biol*, 129(6), 705-733. doi: 10.1007/s00418-008-0435-6
- Murphy, W M, Chandler, R W, & Trafford, R M. (1986). Flow cytometry of deparaffinized nuclei compared to histological grading for the pathological evaluation of transitional cell carcinomas. *J Urol*, 135(4), 694-697.
- Murta-Nascimento, C., Schmitz-Drager, B. J., Zeegers, M. P., Steineck, G., Kogevinas, M., Real, F. X., & Malats, N. (2007). Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death. *World J Urol*, 25(3), 285-295. doi: 10.1007/s00345-007-0168-5
- Nagtegaal, I D, Marijnen, C A, Kranenbarg, E K, Mulder-Stapel, A, Hermans, J, van de Velde, C J, & van Krieken, J H. (2001). Local and distant recurrences in rectal cancer patients are predicted by the nonspecific immune response; specific immune response has only a systemic effect--a histopathological and immunohistochemical study. *BMC Cancer*, 1, 7.
- Nedergaard, Bettina S, Ladekarl, Morten, Nyengaard, Jens Randel, & Nielsen, Karsten. (2008). A comparative study of the cellular immune response in patients with stage IB cervical squamous cell carcinoma. Low numbers of several immune cell subtypes are strongly associated with relapse of disease within 5 years. *Gynecol Oncol*, 108(1), 106-111. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.08.089
- Negri, E, & La Vecchia, C. (2001). Epidemiology and prevention of bladder cancer. *European Journal of Cancer Prevention*, 10(1), 7-14.
- Neuhaus, Michael, Wagner, Urs, Schmid, Ulrico, Ackermann, Daniel, Zellweger, Tobias, Maurer, Robert, Moch, Holger. (1999). Polysomies but not Y chromosome losses have prognostic significance in pTa/pT1 urinary bladder cancer. *Hum Pathol*, 30(1), 81-86.
- Nielsen, Carolyn M, White, Matthew J, Goodier, Martin R, & Riley, Eleanor M. (2013). Functional Significance of CD57 Expression on Human NK Cells and Relevance to Disease. *Front Immunol*, 4, 422. doi: 10.3389/fimmu.2013.00422

- Olfert, Sandra M, Felknor, Sarah A, & Delclos, George L. (2006). An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. *South Med J*, 99(11), 1256-1263. doi: 10.1097/01.smj.0000247266.10393.72
- Oosterhuis, J W, Schapers, R F, Janssen-Heijnen, M L, Smeets, A W, & Pauwels, R P. (2000). MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder: clinical significance and comparison with other prognostic factors. *Cancer*, 88(11), 2598-2605.
- Otto, T, Bex, A, Schmidt, U, Raz, A, & Rübber, H. (1997). Improved prognosis assessment for patients with bladder carcinoma. *Am J Pathol*, 150(6), 1919-1923.
- Ozbir, Sait, Girgin, Cengiz, Kara, Cengiz, & Dinçel, Cetin. (2014). Local and systemic recurrence patterns of urothelial cancer after radical cystectomy. *Kaohsiung J Med Sci*, 30(10), 504-509. doi: 10.1016/j.kjms.2014.03.011
- Pan, Chin-Chen, Chang, Yen-Hwa, Chen, Kuang-Kuo, Yu, Hui-Jung, Sun, Chih-Hao, & Ho, Donald M T. (2010). Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol*, 133(5), 788-795. doi: 10.1309/ajcp12mrvvhtckej
- Parslow, Tristram G. (2001). *Medical immunology*: McGraw-Hill/Appleton & Lange.
- Pelucchi, C., Galeone, C., Tramacere, I., Bagnardi, V., Negri, E., Islami, F., La Vecchia, C. (2012). Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Ann Oncol*, 23(6), 1586-1593. doi: 10.1093/annonc/mdr460
- Press, IARC. (1999). Some chemicals that cause tumors of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, Volume 73*.
- Prout, G R, Barton, B A, Griffin, P P, & Friedell, G H. (1992). Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. The National Bladder Cancer Group. *J Urol*, 148(5), 1413-1419.
- Reznikoff, C A, Belair, C D, Yeager, T R, Savelieva, E, Blesloch, R H, Puthenveetil, J A, & Cuthill, S. (1996). A molecular genetic model of human bladder cancer pathogenesis. *Semin Oncol*, 23(5), 571-584.
- Robbins, S.L., & Kumar, V. (2008). *Robbins Temel Patoloji*: Nobel Tıp Kitabevi.
- Robbins, S.L., Kumar, V., & Cotran, R.S. (2010). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*: Saunders/Elsevier.
- Rosai, Juan. (2011). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 10e*: Elsevier Health Sciences.
- Rosenberg, L, Rao, R S, Palmer, J R, Strom, B L, Zauber, A, Warshauer, M E, Shapiro, S. (1998). Transitional cell cancer of the urinary tract and renal cell cancer in relation to acetaminophen use (United States). *Cancer Causes Control*, 9(1), 83-88.
- Roshandel, G., Boreiri, M., Sadjadi, A., & Malekzadeh, R. (2014). A diversity of cancer incidence and mortality in west asian populations. *Ann Glob Health*, 80(5), 346-357. doi: 10.1016/j.aogh.2014.09.012
- Sadler, T.W., & Langman, J. (2004). *Langman's Medical Embryology*: Lippincott Williams & Wilkins.

- Samanic, C., Kogevinas, M., Dosemeci, M., Malats, N., Real, F. X., Garcia-Closas, M., Silverman, D. T. (2006). Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, *15*(7), 1348-1354. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0021
- Samaratunga, Hemamali, Makarov, Danil V, & Epstein, Jonathan I. (2002). Comparison of WHO/ISUP and WHO classification of noninvasive papillary urothelial neoplasms for risk of progression. *Urology*, *60*(2), 315-319.
- Sarma, K P. (1970). The role of lymphoid reaction in bladder cancer. *J Urol*, *104*(6), 843-849.
- Scelo, G., & Brennan, P. (2007). The epidemiology of bladder and kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol*, *4*(4), 205-217. doi: 10.1038/ncpuro0760
- Scholzen, T, & Gerdes, J. (2000). The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol*, *182*(3), 311-322.
- Schöndorf, T, Engel, H, Lindemann, C, Kolhagen, H, von Rücker, A A, & Mallmann, P. (1997). Cellular characteristics of peripheral blood lymphocytes and tumour-infiltrating lymphocytes in patients with gynaecological tumours. *Cancer Immunol Immunother*, *44*(2), 88-96.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2015). Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*, *65*(1), 5-29. doi: 10.3322/caac.21254
- Snell, R.S. (2004). *Clinical Anatomy: An Illustrated Review with Questions and Explanations*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Stavropoulos, N E, Ioachim, E, Hastazeris, K, Goussia, A, & Agnantis, N J. (1998). Lymphocyte subsets in superficial bladder cancer: correlation with biological activity of the tumours. *Anticancer Res*, *18*(3B), 2037-2040.
- Stephenson, William T, Holmes, Frederick F, Noble, Mark J, & Gerald, Kenneth B. (1990). Analysis of bladder carcinoma by subsite. Cystoscopic location may have prognostic value. *Cancer*, *66*(7), 1630-1635.
- Sylvester, Richard J, van der Meijden, Adrian P M, Oosterlinck, Willem, Witjes, J Alfred, Bouffieux, Christian, Denis, Louis, Kurth, Karlheinz. (2006). Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*, *49*(3), 466-465; discussion 475-467. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.031
- Toma, V, Hauri, D, Schmid, U, Ackermann, D, Maurer, R, Alund, G, Roth, J. (1999). Focal loss of CD44 variant protein expression is related to recurrence in superficial bladder carcinoma. *Am J Pathol*, *155*(5), 1427-1432. doi: 10.1016/s0002-9440(10)65455-7
- Vgenopoulou, Stephanie, Lazaris, Andreas C, Markopoulos, Christos, Boltetsou, Evmorfia, Kyriakou, Vassiliki, Kavantzias, Nikolaos, Davaris, Panayiotis S. (2003). Immunohistochemical evaluation of immune response in invasive ductal breast cancer of not-otherwise-specified type. *Breast*, *12*(3), 172-178.
- Vieira, Fabricio L D, Vieira, Beatriz J, Guimaraes, Marco A M, & Aarestrup, Fernando M. (2008). Cellular profile of the peritumoral inflammatory infiltrate in squamous cells carcinoma of oral mucosa: Correlation with the expression of Ki67 and histologic grading. *BMC Oral Health*, *8*, 25. doi: 10.1186/1472-6831-8-25

- Wangerin, Holger, Kristiansen, Glen, Schlomm, Thorsten, Stephan, Carsten, Gunia, Sven, Zimpfer, Annette, Erbersdobler, Andreas. (2014). CD57 expression in incidental, clinically manifest, and metastatic carcinoma of the prostate. *Biomed Res Int*, 2014, 356427. doi: 10.1155/2014/356427
- Wein, A.J., Kavoussi, L.R., Novick, A.C., Partin, A.W., & Peters, C.A. (2011). *Campbell-Walsh Urology*: Elsevier Health Sciences.
- Whiteside, T L, & Herberman, R B. (1995). The role of natural killer cells in immune surveillance of cancer. *Curr Opin Immunol*, 7(5), 704-710.
- Witjes, J Alfred, & Hendricksen, Kees. (2008). Intravesical pharmacotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and long-term results. *Eur Urol*, 53(1), 45-52. doi: 10.1016/j.eururo.2007.08.015
- Wurzel, RS, Yamase, HT, & Nieh, PT. (1987). Ectopic production of human chorionic gonadotropin by poorly differentiated transitional cell tumors of the urinary tract. *The Journal of urology*, 137(3), 502-504.
- Yıldırım, Ayhan. (2008). *Mesaneğin Ürotelyal Karsinomlarında PCNA, c-erbB2 ve CD44s Ekspresyonunun Tümör Derece ve Evresi ile İlişkisi*. Y.Y.Ü., Tıp Fakültesi, VAN (Danışman: Prof. Dr. Mustafa Kösem).
- Zancope, E, Costa, N L, Junqueira-Kipnis, A P, Valadares, M C, Silva, T A, Leles, C R, Batista, A C. (2010). Differential infiltration of CD8+ and NK cells in lip and oral cavity squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*, 39(2), 162-167. doi: 10.1111/j.1600-0714.2009.00792.x
- Zeegers, M P, Dorant, E, Goldbohm, R A, & van den Brandt, P A. (2001). Are coffee, tea, and total fluid consumption associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control*, 12(3), 231-238.
- Zeegers, M P, Volovics, A, Dorant, E, Goldbohm, R A, & van den Brandt, P A. (2001). Alcohol consumption and bladder cancer risk: results from The Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol*, 153(1), 38-41.
- Zhou, J., Smith, S., Giovannucci, E., & Michaud, D. S. (2012). Reexamination of total fluid intake and bladder cancer in the Health Professionals Follow-up Study Cohort. *Am J Epidemiol*, 175(7), 696-705. doi: 10.1093/aje/kwr359

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

- Adı-Soyadı: Bahar Memiş
- Doğum yeri ve tarihi: Adapazarı, 03/09/1985
- Uyuşu: TC
- İletişim adresi: bhrmms@gmail.com
- Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

- Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, 2011-2015
- Pathology Department, Emory University School of Medicine, August, 2014-October, 2014
- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2002-2008

III- Mesleki Deneyimi

- Kaynarca İlçe Hastanesi, Pratisyen Hekim, 2008-2009

IV- Yayınları

- 1- Can, F.İ., Ergenç H., Memiş, B., Kaya T., Varım, C., Karacaer C., Nalbant A., Sayan İ., Çekdemir D., Tamer A. (2014). “Saçlı Deri Ve Cilt Tutulumuyla Giden Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma Olgusu.” *16. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi*, Antalya, Türkiye.
- 2- Çekdemir, D., Ergenç H., Korkmaz S., Toçoğlu A., Kahyaoğlu Z., Çekdemir, Y.E., Yılmaz Ü., Uçar A., Açıkgöz S.B., Memiş B., Temiz N.H., Karacaer C., Cinemre H., Tamer A. (2014). “Lenfomada kemik iliği infiltrasyonunun gösterilmesinde kemik iliği biyopsisi ile PET-CT'nin karşılaştırılması.” *Ege Hematoloji Onkoloji Sempozyumu*, İzmir, Türkiye.

- 3- Ergenç, H., Çekdemir D., Memiş B., Şahin D.G., Teke H.Ü., Tamer A., Yanar O.M.A. (2014). “Priapizm ile presente olan bir kronik myeloid lösemi olgusu.” *Deneyisel Hematoloji Kongresi, Kapadokya, Türkiye.*
- 4- Kıvılcım, T., Altıntoprak F., Memiş B., Gündoğdu K. (2014). “Defekasyonla spontan atılan rektal leiomyosarkom.” *19. Ulusal Cerrahi Kongresi, Antalya, Türkiye.*
- 5- Kıvılcım, T., Altıntoprak F., Çiftçi İ.H., Arslan Y., Memiş B., Çelebi F., Dilek F.H. (2014). “İdiyopatik granüloamatöz mastit etyolojisinde mikrobiyolojik ajanların etkinliğinin araştırılması - Prospektif çalışma.” *19. Ulusal Cerrahi Kongresi, Antalya, Türkiye.*
- 6- Korkmaz, S., Ergenç H., Toçoğlu A.G., Karacaer C., Kahyaoğlu Z., Memiş B., Çekdemir D., Tamer A. (2014). “Splenic Marjinal Zon Lenfoma Tanısı Konulan Olgusu.” *16. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Antalya, Türkiye.*
- 7- Toçoğlu, A., Nalbant A., Ergenç H., Memiş B., Karacaer C., Kaya T., Varım C., Çekdemir D., Tamer A. (2014). “Myelofibrozisli Hastada Ruxolitinin Deneyimi.” *Deneyisel Hematoloji Kongresi, Kapadokya, Türkiye.*
- 8- Akkas, G., B. Memis, P. Bagci, N. Dursun, B. Saka, O. Basturk, K.T. Jang, J.C. Roa, J. Sarmiento and V. Adsay (2015). “Gallbladder Carcinomas with Sarcomatoid Component: Clinicopathologic Analysis of 11 Cases.” *United States and Canadian Academy of Pathology (USCAP). Annual Meeting, Boston, US.*
- 9- Akkas, G., Memis B., Basturk O., Quigley B., Karaaslan S., Saka B., Dursun N., Bagci P., Balci S., Sarmiento J., Bandyopadhyay S., Escalona O.T., Goodman M., Knight J.H., Krasinskas A., Roa J.C. and Adsay V. (2015). “Pathologic Diagnosis as The Reason For Wide Discrepancies in The Literature Regarding The Incidence And Behavior of T1 Gallbladder Cancer (GBC): An Analysis of

473 GBC And Comparison with Literature.” *United States and Canadian Academy of Pathology (USCAP) Annual Meeting*, Boston, US.

10-Çekdemir, D., Olt S., Ergenç H., Gündüz Y., Toçoğlu A.G., Korkmaz S., Akkaya Z.K., Memiş B., Tamer A. (2015). “Bone Marrow involvement of Sarcoidosis, Case Report.” *Sakaryamj.* 5 (2):0-

11-Dursun, N., Okcu O., Memis B., Akkas G., Everett R., Basturk O., Bagci P., Balci S., Saka B., Quigley B., Krasinskas A., Roa J.C., Jang K.T., Sarmiento J. and Adsay V. (2015). “Adenomyomatous Nodules of the Gallbladder: Clinicopathologic Analysis of 234 Cases, Including 20 with Neoplastic Transformation.” *United States and Canadian Academy of Pathology (USCAP), Annual Meeting*, Boston, US.

12-Hyejeong, C., Memis B., Basturk O., Akkas G., Jang K.T., Adsay V. and Reid M.D. (2015). “Serous Neoplasms of Pancreas: Analysis of 231 Cases with Emphasis on Variants and Reappraisal of "Serous Cystadenocarcinoma".” *United States and Canadian Academy of Pathology (USCAP) Annual Meeting*, Boston, US.

13-Memis, B., Quigley B., Reid M.D., Dursun N., Akkas G., Karaaslan S., Basturk O., Saka B., Bagci P., Balci S., Krasinskas A.M., Roa J.C., Escalona O.T., Sarmiento J. and Adsay V. (2015). “Clinicopathologic analysis of 21 deceptively benign-appearing adenocarcinomas (“Adenoma Malignum”) of gallbladder and their differential diagnosis from pseudoinfiltrative processes.” *United States and Canadian Academy of Pathology (USCAP) Annual Meeting*, Boston, US.

14-Reid, M.D., Choi H.J., Memis B., Basturk O., Krasinskas A.M., Jang K.T., Akkas G., Maithel S.K., Sarmiento J.M., Kooby D.A., Adsay V. (2015). “Serous Neoplasms of the Pancreas: A Clinicopathologic Analysis of 232 Cases and Literature Review with New Insights on Oligocystic and Solid Variants and

Critical Reappraisal of So-Called "Serous Cystadenocarcinoma".*Modern Pathology*, forthcoming.

V- Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

- 1- Patoloji Kış Okulu, Ankara Patoloji Derneği, Ankara/ Türkiye, 18-19 Mart, 2012
- 2- Patoloji Kış Okulu, Ankara Patoloji Derneği, Ankara/ Türkiye, 17-18 Mart, 2012
- 3- Therascreen KRAS Pyro Kit Eğitimi, ATQ Biotechnology, Sakarya Üniversitesi, Sakarya/ Türkiye, 18-22 Şubat, 2013
- 4- Therascreen BRAF Pyro Kit Eğitimi, ATQ Biotechnology, Sakarya Üniversitesi, Sakarya/ Türkiye, 18-22 Şubat, 2013
- 5- Therascreen EGFR Pyro Kit Training, ATQ Biotechnology Sakarya Üniversitesi, Sakarya/ Türkiye, 18-22 Şubat, 2013
- 6- Patoloji Kış Okulu, Ankara Patoloji Derneği, Ankara/ Türkiye, 02-03 Mart, 2013
- 7- Patoloji Kış Okulu, Ankara Patoloji Derneği, Ankara/ Türkiye, 16-17 Mart, 2013
- 8- Üropatoloji Kursu, Türk Patoloji Derneği, İstanbul/ Türkiye, 6-7 Nisan, 2013
- 9- Jinekopatoloji Kursu, Türk Patoloji Derneği, Kocaeli/ Türkiye, 18-19 Mayıs, 2013
- 10- Hematopatoloji Kursu, Türk Patoloji Derneği, İstanbul/ Türkiye, 25-26 Mayıs, 2013
- 11- Tıpta Veri Analizi ve Araştırma Kursu, Sakarya Üniversitesi, Sakarya/ Türkiye, 7-8 Mart, 2015
- 12- Patoloji Kış Okulu, Ankara Patoloji Derneği, Ankara/ Türkiye, 21-22 Mart, 2015
- 13- Olgularla ilginç böbrek tümörleri, Türk Patoloji Derneği, Kocaeli/ Türkiye, 29 Mayıs, 2015