

MESANE TÜMÖRLERİNİN PATOLOJİSİNDE KARŞITLIKLAR VE PATOLOJİK PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Dr. Kutsal YÖRÜKOĞLU

Giriş:

Bugüne kadar papiller transizyonel hücreli neoplazilerin derecelendirilmesi ve sınıflandırılması ile ilgili çok sayıda öneri getirilmiştir (Tablo 1).¹⁻⁵ Bunlardan en

Genel Terminoloji:

WHO/ISUP 1998 sınıflamasında "transizyonel hücre" terminolojisinin "ürotelyal hücre", "ürotelyum" olarak değiştirilmesi gerektiği belirtilmektedir.¹⁰ Boşaltım sistemini döşeyen epitel başka bir epitele de-

alt gruba ayrılmasında bir başka amaç da düşük dereceli intraepitelyal lezyon veya neoplazi denen grubun preneoplastik kapasitesinin düşük olması dolayısıyla tedavi gerektirmediğini vurgulamak, buna karşılık yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi grubunda neoplaziye ilerleme riskinin yüksek olduğunu ve dolayısıyla tedavi-takip gerektiğinin altının çizilmesidir. İntraepitelyal neoplastik lezyonların prototipi olarak kabul edebileceğimiz uterin servikste, displazilerin morfolojik tanısında displazinin şiddetini belirlerken atipik bazaloid hücrelerin epitelin ne kadarını tuttuğuna bakarak karar verilir. Artık bu derecelendirmeyi yaparken atipinin epitelin hangi düzeyine ilerlediğini değil, şiddetini değerlendirmek gerekmektedir.¹² Mesanenin preneoplastik lezyonlarının morfolojik bulguları ilgili kaynaklarda ayrıntılı olarak tanımlanmaktadır.^{10, 12, 13} Bu tanımlamalar ile primer intraepitelyal neoplazi tanısı konan olguların %15'inde ortalama 4.5 yıl içinde kansere progresyon gözlenmiştir.¹⁴ Aynı çalışmada enflamatuvar atipi ve anlamı bilinmeyen atipi tanısı konan olgularda klinik seyirde ilerleme görülmediği için "anlamı bilinmeyen atipi" terminolojisinin terkedilmesi gerektiği belirtilmektedir.¹⁴ Ancak bu çalışmanın sonuçları ve yorumu ile kesin bir sonuca varmak için henüz erken olduğunu düşünüyorum. Anlamı bilinmeyen atipi, borderline gibi tanımlamalar, patologun morfolojik olarak benign-malign ayırımını yapamadığı olgular için kullandığı terimlerdir. Klinisyenin, bu tanımlarla karşılaştı-

Tablo 1: Mesane tümörlerinde önerilen derecelendirme ve sınıflandırma sistemleri.¹⁻⁵

1973 WHO	1940 ASH	1965 BERGKVIST	MURPHY	MALMSTRÖM
PAPİLLOM	THK D1	THK D0 THK D1	PAPİLLOM	PAPİLLOM
THK D1	THK D2	THK D2	THK DÜŞÜK D	THK D1-2a
THK D2	THK D3	THK D3	THK DÜŞÜK D	THK D2b
THK D3	THK D4	THK D4	THK YÜKSEK D	THK D3

THK: Transizyonel hücreli karsinom
D: Derece

çok kullanılanı 1973 WHO sistemidir. Benzer şekilde, ürotelyumun preneoplastik veya diğer bir deyişle düz ("flat") lezyonları içinde farklı terminolojiler önerilemiştir (Tablo 2).⁶⁻⁹

1998 yılında, "The Bladder Consensus Conference Committee" ortak bir terminoloji geliştirmek amacı ile "The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology Consensus Classification" (WHO/ISUP 1998) adı altında yeni bir sınıflama önermişlerdir (Tablo 3).¹⁰ Bu yeni öneri, 1999'da WHO tarafından (WHO 1999) revize edilmiştir (Tablo 4).¹¹

Bu yazıda, bu iki yeni sınıflamanın ortaya çıkış gerekçeleri artıları, eksileri ve ürotelyal karsinomların patolojik prognostik parametreleri ile birlikte tartışılacaktır.

ğışmez, sadece tabaka sayısı değişmektedir. Bu nedenle transizyonel yerine ürotelyal epitel, ürotelyum, ürotelyal karsinom terimlerinin kullanılması önerilmektedir.

Preneoplastik lezyonlar:

Daha önce hafif, orta, şiddetli displazi, ve karsinoma in situ (KİS) şeklinde 4 alt gruba ayrılan ve KİS derece 1, 2, 3 gibi kafa karıştırıcı terimler de verilmiş olan (Tablo 2) mesanenin preneoplastik lezyonları 2 alt gruba ayrılarak displazi veya düşük dereceli intraepitelyal neoplazi, ve KİS veya yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi terimlerinin kullanılması önerilmiş ve tekrarlanabilirlik ("reproducibility") oranlarının yüksek tutulması amaçlanmıştır. Prostat ve diğer epitelial organların preneoplastik lezyonlarının 2

Tablo 2: Mesanenin preneoplastik lezyonlarında önerilen sınıflandırma sistemleri.⁶⁻⁹

KOSS 1975	NAGY 1982	MOSTOFI & SESTERHENN 1984	MURPHY 1994
BASİT HİPERPLAZİ	ATİPİ, NOS	KARSİNOMA İN SİTU D1	DİSPLAZİ (ATİPİK HİPERPLAZİ)
ATİPİK HİPERPLAZİ	HAFİF DİSPLAZİ	KARSİNOMA İN SİTU D2	KARSİNOMA İN SİTU
KARSİNOMA İN SİTU	ORTA ŞİDDETE DİSPLAZİ ŞİDDETLİ DİSPLAZİ KARSİNOMA İN SİTU	KARSİNOMA İN SİTU D3	

D: Derece

Tablo 3: Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 sınıflaması.

- Normal
- Hiperplazi
 - Düz ("flat")
 - Papiller
- Atipili düz lezyonlar
 - Reaktif (enflamatuar atipi)
 - Anlamı bilinmeyen atipi
 - Displazi (Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi)
 - Karsinoma in situ (Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi)
- Papiller neoplaziler
 - Papillom
 - İverted papillom
 - Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
 - Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
 - Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom
- İnvaziv neoplaziler
 - Lamina propria invazyonu
 - Muskularis propria invazyonu

Tablo 4: Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO 1999 sınıflaması

- Papillom
- Düşük malignite potansiyelli papiller neoplazi
- Papiller ürotelyal karsinom, Derece 1
- Papiller ürotelyal karsinom, Derece 2
- Papiller ürotelyal karsinom, Derece 3

ğında olası bir malignite veya preneoplastik lezyon yönünden olguyu en azından klinik takibe alması önerilir.

WHO/ISUP sınıflamasının belki de en önemli yönü preneoplastik lezyonları iki kategoriye indirgeyerek tekrarlanabilirliği yükseltmesidir. Anlamı bilinmeyen atipi kategorisi de morfolojik bulgularımız tam olarak oturduktan ve klinik korelasyonu yapıldıktan sonra terkedilebilir.

Noninvaziv papiller neoplaziler:

Mukozal yüzeylerden dışa doğru parmak-sı çıkıntılar yaparak gelişen lezyonlara genel patolojik kavramlar çerçevesinde "papillom" denir. Ürotelyumdan gelişen ve bazal membranı geçmemiş papiller lezyonlara ise ürotelyal karsinom denmekte, TNM evrelemesinde T kategorisi için diğer tüm organlarda en düşük evre T1 iken, bu ayrıcalık nedeni ile ürotelyal karsinomlar için Ta kategorisi kullanılmaktadır. Ayrıca, bazal membranı geçmemiş papiller ürotelyal karsinomlar ile lamina propria invazyonu yapmış olanlar aynı kefeye konmakta ve "yüzeyel mesane tümörleri" denmektedir. WHO/ISUP 1998 sınıflamasında bu iki çelişki başta olmak üzere bazı gerekçeler gözönünde tutularak ürotelyal karsinomlar papiller (noninvaziv), ve invaziv neoplaziler ol-

mak üzere 2 gruba ayrılmıştır.¹⁰

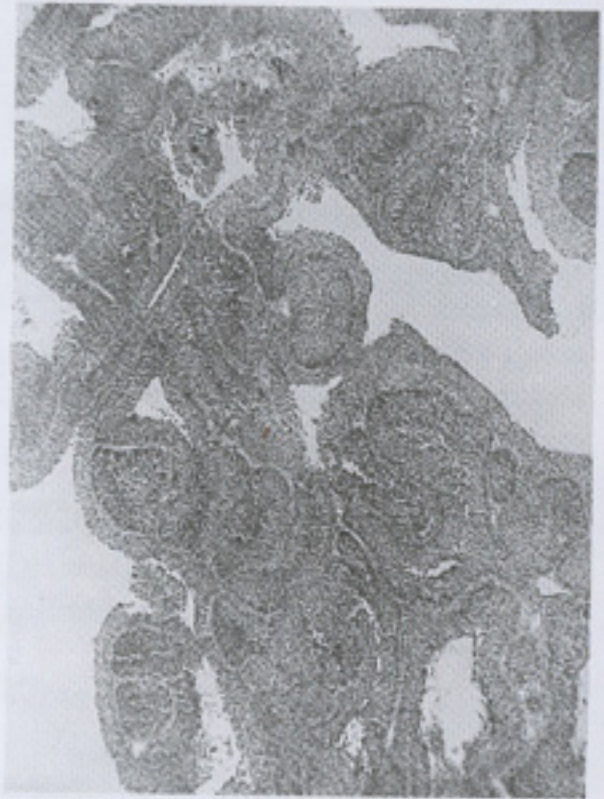
Noninvaziv papiller neoplazilerde papillom ve inverted papillom, eski sınıflamalarda olduğu gibi aynı şekilde kalmıştır. Papiller ürotelyal neoplaziler ise 3 alt gruba ayrılmış, sitolojik atipisi minimal olanlarda karsinom yerine papiller neoplazi terimi kullanılmış ve başına da biyolojik davranışı vurgulamak için "düşük malignite potansiyelli" tanımı getirilmiştir. Sitolojik atipisi olanlar ise düşük ve yüksek dereceli ürotelyal karsinom (LG-UC, HG-UC) olmak üzere 2 grupta derecelendirilmiştir (Tablo 3).¹⁰ WHO 1999 sınıflamasında ise papillom ve düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (LMP-PÜN) aynı şekilde kalırken, papiller ürotelyal karsinomlar Derece 1, 2, 3 olmak üzere 3 dereceye ayrılmıştır.¹¹

Papillom tamamen normal kalınlık ve sitolojik özelliklere sahip ekzofitik bir lezyondur (Resim 1). Sıklığı %1'dir. Olguların daha genç olması, ürotelyumun tamamen normal görünümde oluşu ve progresyon riskinin olmaması nedeniyle benign kabul edilmektedir. Cheng ve ark. nın yaptığı bir çalışmada Mayo Klinikte 70 yıllık bir dönemde sadece 52 olgu saptanmıştır. Bu olgulardan 4'ünde nüks, 1'inde ise LMP-PUN gelişmiştir.²¹



Resim 1: Sitolojik atipisi olmayan, tabaka sayısı artmamış ürotelyumun papiller gelişimi ile kendini gösteren papillom.

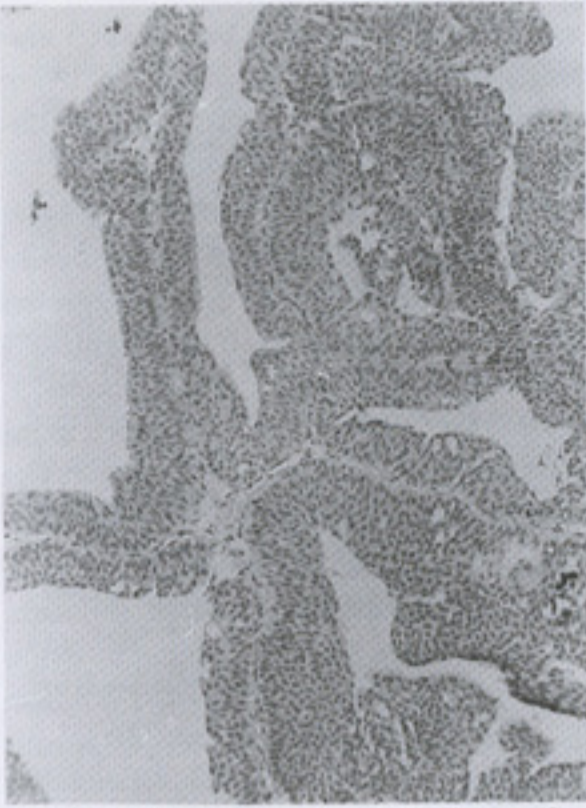
İverted ürotelyal papillom'lar tamamen eksize edildikleri takdirde nüks riski çok düşük olan benign tümörlerdir (Resim 2).



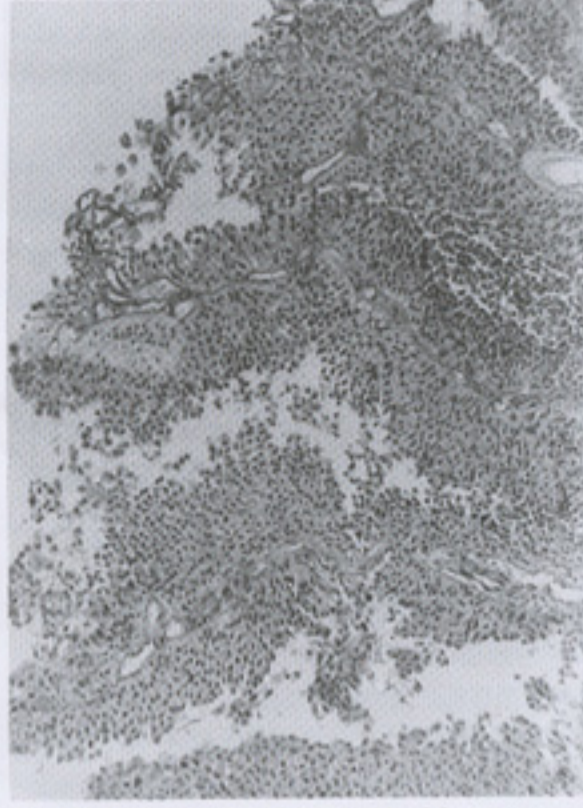
Resim 2: Normal görünümde ve periferik hücrelerin palizatif dizilim gösterdiği ürotelyumun inverted gelişimi ile karakterize inverted ürotelyal papillom.

Unutulmaması gereken ekzofitik ürotelyal papillom veya ürotelyal karsinomlar ile birlikte olabileceği veya sonradan ürotelyal karsinomun ortaya çıkabileceğidir.²²

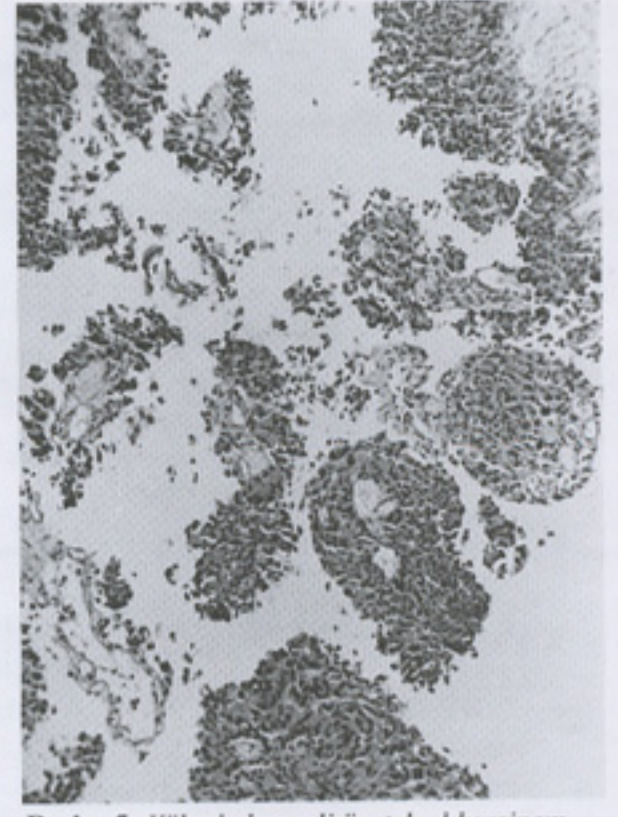
Noninvaziv papiller ürotelyal neoplaziler (NPUN): WHO/ISUP 1998 sınıflaması önerildikten sonra bu sınıflamanın geçerliliği, uzlaşma toplantısına katılan ve katılmayan uzmanlar tarafından tartışılmaktadır. Bu tartışmalarda en önemli



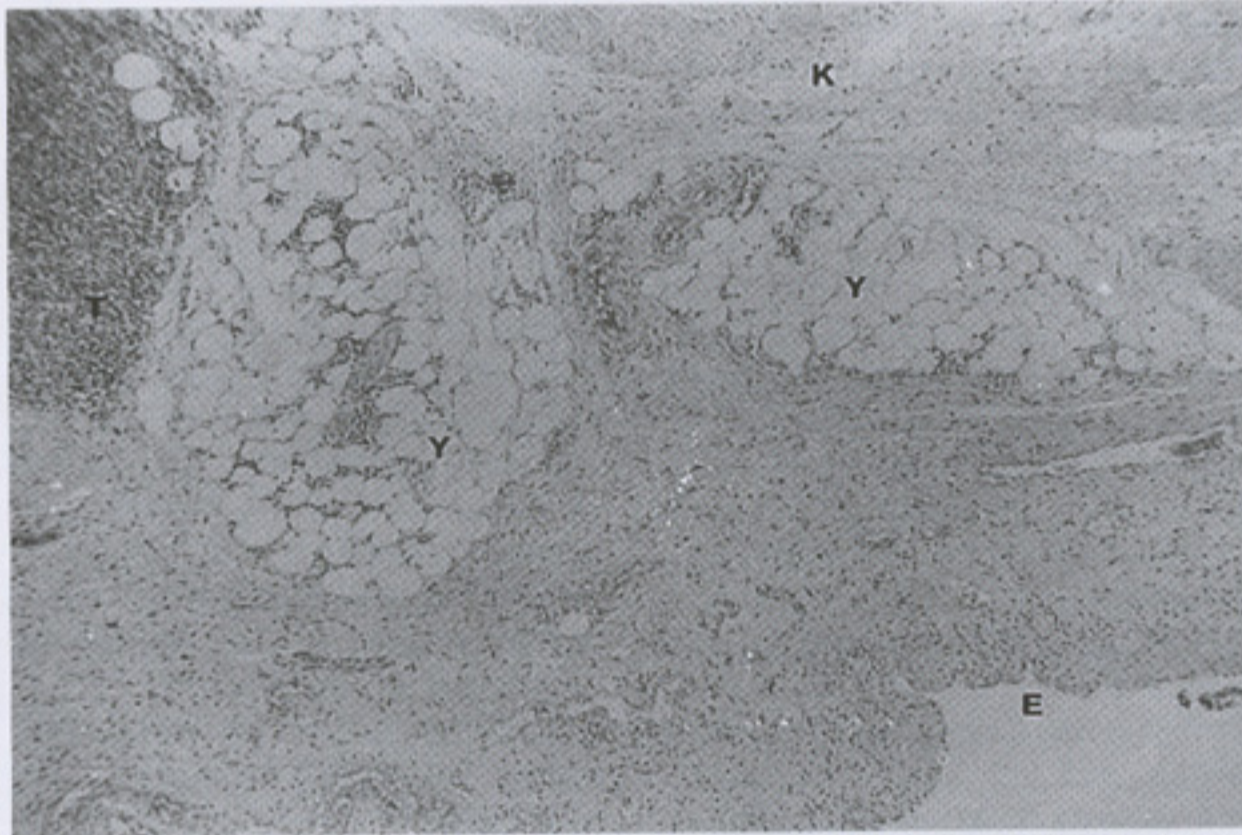
Resim 3: Minimal sitolojik atipili düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal papillom.



Resim 4: Düşük dereceli ürotelyal karsinom.



Resim 5: Yüksek dereceli ürotelyal karsinom.



Resim 6: Lamina propriada yağ infiltrasyonuna örnek. Yüzey epiteli (E) ve m. muskularis propria (K) arasında yağ dokusu (Y) izleniyor. Yağ dokunun hemen komşuluğundaki tümör dokusu (T) bu olguda seröz yağ dokusu invazyonu yanlış tanısına neden olabilir.

nokta NPUNların malign olarak kabul edilmesi gerekip gerekmediğidir (Resim 3). Bu tartışma kapsamında bazı yazarlar, NPUN'ların minimal sitolojik atipi ve progresyon riskine sahip olmaları ve invazyon olmaması nedeni ile benign olarak kabul edilmeleri gerektiğini belirtmektedir.^{10,23,24} Bu gerekçeyle de papiller ürotelyal karsinom yerine LMP-PUN teriminin kullanılması gerektiğini söylemektedirler. Murphy, bu terminoloji ile hastaların kansere sahip olmadıklarını öğreneceklerini, yani olayın sosyal yönünü de tartışmaya sokmakta, normal popülasyona göre risk daha yüksek olmasına karşın olasılıkla hiçbir zaman kanser gelişmeyeceğini ve daha ucuz ve daha az

agresif yöntemlerle takip edilebileceklerini vurgulamaktadır.²³ Diğer tarafta, WHO/ISUP 1998 sınıflamasını öneren grup içerisinde yer alan Bostwick DG, Cheng L ile birlikte, bu gruptaki olgularda nüks riskinin yüksek, progresyon riskinin düşük ama istatistik olarak anlamlı olması ve derecelendirmenin tekrarlanabilirliğinin düşüklüğü nedeni ile bu tümörlerin malign olarak kabul edilmeye devam edilmesi gerektiği görüşünü savunmaktadırlar.²⁵ Cheng ve ark. bu görüşe konu olan çalışmalarında 112 LMP-PUN olgusunu değerlendirmişler ve 29 olguda nüks, 4 olguda progresyon gözlemişlerdir. Bu olgulardan biopsi yapılan 16 olgunun 12'sinde derece progresyonu

saptanmıştır.²⁵ Başka çalışmalarda yeni sınıflamaya göre nüks değerlendirilmiş ve LMP-PUN'larda ve LG-UC ve HG-UC ler arasında nüks gelişme riski açısından fark saptanmıştır.²⁶⁻²⁸

Cheng ve ark. bir başka çalışmada NPUN'larda (Ta), WHO/ISUP 1998 sınıflamasının getirdiği yeni derecelendirmenin olguları prognostik gruplara ayırdığını göstermişlerdir.²⁹ Holmäng S ve ark. da, 680 olgulu bir seride benzer sonuçlar elde etmişlerdir.³⁰

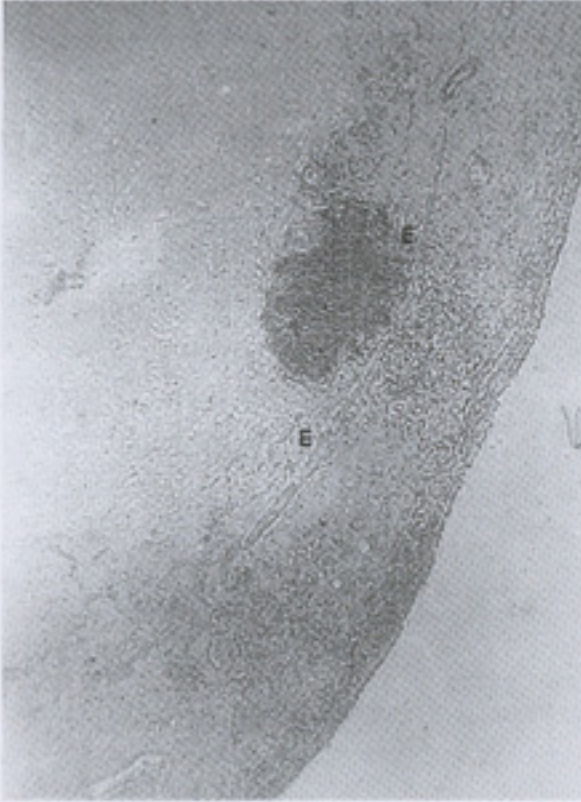
Düşük dereceli ürotelyal karsinomlarda nüks riski LMP-PUN lara göre yüksektir. Nükslerde lamina propria invazyonu görülebilir ve %5'ten az progresyon şansı vardır (Resim 4).¹⁰

Yüksek dereceli ürotelyal karsinomlarda progresyon riski %15-40 lara yükselmektedir (Resim 5). Bu olguların tanı esnasında invaziv olma şansı da yüksektir.¹⁰

İnvaziv neoplaziler:

WHO/ISUP 1998 sınıflamasında invaziv ürotelyal neoplaziler, düşük ve yüksek dereceli olmak üzere 2 dereceye ayrılmaktadır.¹⁰ Ayrıca, lamina propria, m. muskularis mukoza ve m. muskularis propria invazyonunun açık olarak belirtilmesi, TUR materyalinde yüzeyel-derin kas invazyonu ayırımının yapılmaması gerektiği vurgulanmaktadır. Daha önce TUR yapılan olgularda lamina propriada yağ dokusu gelişimine dikkat çekilen bir çalışma³¹ nedeni ile de yağ doku invazyonu görülen olgularda lamina propria invazyonu olabileceğinin akılda tutulması gerektiği belirtilmektedir (Resim 6).¹⁰

Literatürde, lamina propria invazyonu



Resim 7: Kesintili m. müskülaris mukozaya örnek. Her olguda, olgularda her alanda m. müskülaris mukozaya bulunmaz ve değerlendirilmede sorunlara neden olabilir.

olan (T1) olgularda alt evrelendirme çalışmaları bulunmaktadır. Bu çalışmalarda m. müsküler mukozaya üstü, m. mukozaya ve m. mukozaya altı invazyon ayrı ayrı değerlendirildiğinde prognostik bilgi elde edildiği bildirilmektedir.^{32,33} Bir başka çalışmada, TUR materyalinde invazyon derinliği mikrometrik ölçüm ile değerlendirilmiş ve 1.5 mm sınır değeri alındığında 5 yıllık yaşam yönünden anlamlı bulunmuştur.^{34,35} Bu bilgilere rağmen unutulmaması gereken birkaç noktayı hatırlatmak gerekir: Olguların %55'inde m. mukozaya bulunmamaktadır, bu da alt evrelendirmeyi imkansız hale getirmektedir (Resim 7). Mikrometrik ölçüm ise ancak vertikal kesitlerde yapıldığı takdirde doğru bir ölçüm anlamına gelir. TUR materyalinin bütün "chip"lerinin patolojik işlem esnasında dik olarak bloklanması ve dik olan kesitlerde mikrometrik ölçüm yapılması pratik olmadığı gibi, mevcut "chip"lerin sadece bir bölümünde ölçüm yapılması hatalı sonuçlar verebilir. WHO/ISUP 1998 sınıflamasında da böyle bir alt evrelemenin yapılması önerilmemektedir.¹⁰

Yakın tarihli bir başka çalışmada, prostat kanserinde olduğu gibi, ürotelyal karsinomlarda ki heterojenite değerlendirilmiş, primer ve sekonder derece birlikte ele alındığında daha iyi prognostik bilgi elde edildiği belirtilmiştir.²⁹ Bu çalışma aslında patoloğların kanserlerin derecelendirmesinde ki ana bir soruna değinmektedir. Farklı derecelere sahip bir tü-

mörde hangi derecenin tümörün ne kadarını kapladığında rapor edilmesi gerektiği açık değildir. Yazarlar, derece heterojenitesini değerlendirirken, bir tümördeki farklı derecelerin tümünün ayrı ayrı prognostik ilişkisi olduğunu gözlemlemiştir.²⁹ Bu nedenle bu konuda biraz daha bilgiye ihtiyacımız olduğu görülmektedir.

Prognostik faktörler: Ürotelyal tümörlerde prognostik faktörlere baktığımızda

1. nüks ve progresyon
2. tümörün soliter-mutipl oluşu
3. eşlik eden displazi/KİS varlığı
4. tümör boyutu

karşımıza çıkmaktadır. LMP-PUN (TaG1) tümörlerin sitogenetik bulguları, bu tümörlerin neoplastik olduğunu göstermektedir.³⁶ Nüks riski soliter tümörlerde %68, multipl tümörlerde %88'dir. Tümör 4 cm.den büyükse nüks riski %100'dür. İnvazyon riski dereceyle birlikte artmaktadır. Komşu mukozada eşlik eden displazi/KİS varsa nüks oranı %63-92, invazyon riski %32-80, tümöre bağlı ölüm şansı %2-58 arasında değişmektedir. Nüks, progresyon ve tedaviye direnç ölüm riskini artırmaktadır. Nüks için derece, evre, önceki nüks oranı, tümörün tek veya multipl oluşu ve tümör boyutu risk faktörü olarak ön planda iken progresyon için derece, eşlik eden displazi/KİS, tümör boyutu ve evre ön plana çıkmaktadır.³⁷

EORTC'nin geniş serilere dayanan çalışmaları sonucu (protokol no 30790-30782) ürotelyal tümörler 3 risk grubuna ayrılmıştır. Soliter, küçük ve iyi diferansiyel tümörler düşük riskli; rekürren, büyük ve az diferansiyel tümörler yüksek riskli tümörler olarak tanımlanmıştır. Arada kalan multipl, rekürren, orta derecede diferansiyel tümörler ise intermedier risk grubunu oluşturmaktadır.³⁸

Tekrarlanabilirlik: WHO/ISUP 1998 sınıflamasının tekrarlanabilirliğini ("reproducibility") değerlendirmek amacı ile Ege bölgesinde 5 üniversite hastanesinde çalışan 6 patoloğ, 30 olgudan oluşan bir seti (10 LMP-PUN, 10 LG-UC, 10 HG-UC) WHO/ISUP 1998 ve WHO 1973 sınıflamalarına göre derecelendirdi.³⁹ Gözlemciler, 1 ay sonra aynı seti tekrar değerlendirdi. WHO/ISUP 1998 sınıflamasına göre gözlemciler arası uyum kappa değerleri* (*k=0-0.2: zayıf, k=0.21-0.4: vasat, k=0.41-0.6: makul, k=0.61-0.8: önemli, k=0.81-1.0: mükemmel uyum

anlamına gelmektedir.) k=0.42-0.65 arasında değişmekteydi. Gözlemci içi uyum için k=0.45-0.89 idi. WHO 1973 sınıflaması için gözlemciler arası değer k=0.19-0.65, gözlemci içi değer k=0.45-0.89 arasında saptandı. Bütün gözlemciler birlikte değerlendirildiğinde uyum değerleri ("overall interobserver agreement") LMP-PUN için %48, LG-UC için %73, ve HG-UC için %92, tüm olgular için ise %71 olarak bulundu. Bu değerler WHO 1973 sınıflamasında Derece 1 için %56, derece 2 için %67, ve derece 3 için %72, tüm olgular için %65 olarak saptandı. Gözlemcilerin kendi içindeki uyum değerleri ise hem WHO/ISUP 1998 hem de WHO sınıflaması için %63-93 arasında değişmekteydi. Tanı tekrarı ("dublikasyon") WHO/ISUP 1998 sınıflamasında 19-28 olguda (%63-93), WHO 1973 sınıflamasında 21-28 (%70-93) olguda gerçekleşti. İki sınıflamanın uyum sonuçları arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmadı. Tüm gözlemcilerin sonuçları değerlendirildiğinde LMP-PUN %55, LG-UC %68, ve HG-UC %95 olguda ortak tanıya ulaşıldı. LMP-PUN olgularında %42 olguya LG-UC, %3.3 olguya HG-UC tanısı kondu. LG-UC olgularında %20 sine LMP-PUN, %12 sine HG-UC dendi. HG-UC olgularında ise sadece %5 olguya LG-UC tanısı kondu.³⁹ Literatürde gözlemciler arası uyum derece için %62, evre için %42'dir.¹⁶ WHO 1973 sınıflamasında derecelendirme için gözlemciler arası uyum k=0.51, gözlemci içi uyum k=0.75, Bergkvist derecelendirmesi için gözlemciler arası uyum k=0.43'dür.⁴⁰

Hem literatürde, hem bizim sonuçlarımızda WHO 1973 sınıflaması veya diğer derecelendirme yöntemleri için makul uyum sonuçları olduğu görülmektedir.^{16,39,40} WHO/ISUP 1998 sınıflaması ile elde ettiğimiz değerler de makul ve önemli uyum düzeyindedir. Veya bir başka deyişle, WHO/ISUP 1998 sınıflaması derecelendirmedeki uyumsuzluk sorunlarını ortadan kaldırmamıştır. WHO 1973 sınıflamasında Derece 1 ve 2 için geçerli olan heterojenite sorununun WHO/ISUP 1998 sınıflamasında devam ettiği görülmektedir.

Sonuç: Hangi derecelendirme kullanılırsa kullanılsın, oluşan bu uyumsuzluklara rağmen, derece ("grade") ürotelyal karsinomlar için bağımsız bir prognostik faktördür. WHO/ISUP 1998 sınıflamasına

katılan uzmanların bu sınıflamayı yorumlamalarına baktığımızda da bazı önemli çelişkili sonuçlar karşımıza çıkmaktadır (Tablo 5). Bostwick DG, LMP-PUNu Derece 1 UC, LG-UCyi Derece 2 UC, HG-UCyi ise Derece 3 UC olarak kabul ederken^{29, 41}, Busch C, LG-UC yi hem Derece 1 hem Derece 2, HG-UCyi hem Derece 2 hem Derece 3 kategorisinde değerlendirmektedir.^{24, 28} Reuter VE ve Melamed MR ise LMP-PUNu Derece 1, LG-UCyi Derece 2, HG-UCyi ise hem Derece 2 hem de Derece 3 olarak algılamaktadır.⁴²

WHO/ISUP 1998 sınıflamasının olumlu 2 yönünü vurgulamak gerekir. İlki, preneoplastik lezyonları 2 alt kategoride toplamasıdır. İkincisi ise ürotelyal tümörlerin derecelendirilmesinde morfolojik kriterleri ayrıntısıyla tanımlamış olmasıdır. WHO 1973 sınıflamasının en kötü yanı, çok yaygın ve uzun süreli kullanımına karşılık, morfolojik tanımlamanın çok sınırlı yapılmış olmasıdır. WHO 1999 sınıflamasında ise WHO 1973 ve WHO/ISUP 1998 sınıflamalarına göre yeni ek bir kategori eklenmiş, papiller tümörler LMP-PUN ve UC Derece 1, 2, 3 olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Ek bir kategori, yeni kriterler ve tekrarlanabilirlikte azalma demektir.

WHO/ISUP 1998 sınıflamasında yer alan LMP-PUN terimi kafa karıştırıcı bir terimdir ve pTaG1 UC yerine kullanılması bu tümörün biyolojik davranışını ve tabii ki %4 progresyon riskini değiştirmez. Bir dönem, biyolojik davranışı tam kestirilemeyen tümörler için "borderline" (sınır) terminolojisi kullanılmaktaydı. O dönemde 'borderline tümör yoktur, borderline patolojiler vardır!' denirdi. Patoloğun morfolojik olarak benign-malign ayrımını yapamadığı tümörlerde klinisyene bu durumu anlatabilmesi için bir terim bulunması gerekiyordu. Bugün moda, borderline yerine "düşük malignite potansiyelli" teriminin kullanılmasıdır. Hangi terim kullanılırsa kullanılsın o tümörün biyolojik davranışı değişmez. Ürotelyal hücreden genetik genomik bir transformasyon sonucu gelişen gerçek bir neoplastik lezyon ile karşı karşıyayız. Bu tümöre ister transizyonel hücreli karsinom, ister ürotelyal karsinom, ister LMP-PUN diyelim, bu tümörün hangi şartlarda nasıl bir seyir göstereceğini biliyoruz. Hangi terminoloji kullanılırsa kullanılsın, önemli olan bu tümörlerdeki prognostik

Tablo 5: WHO/ISUP 1998 uzlaşma toplantısına katılan uzmanların WHO 1973 sınıflamasına göre yeni sınıflama yorumları.

Reuter VE, Melamed MR ⁴²	Busch C ^{24, 28}	WHO 1973	Cheng L, Bostwick DG ^{29, 41}
Papillom LMP-PUN	Papillom LMP-PUN LG-UC	Papillom UC D1	Papillom LMP-PUN
LG-UC	LG-UC	UC D2	LG-UC
HG-UC	HG-UC		
HG-UC	HG-UC	UC D3	HG-UC

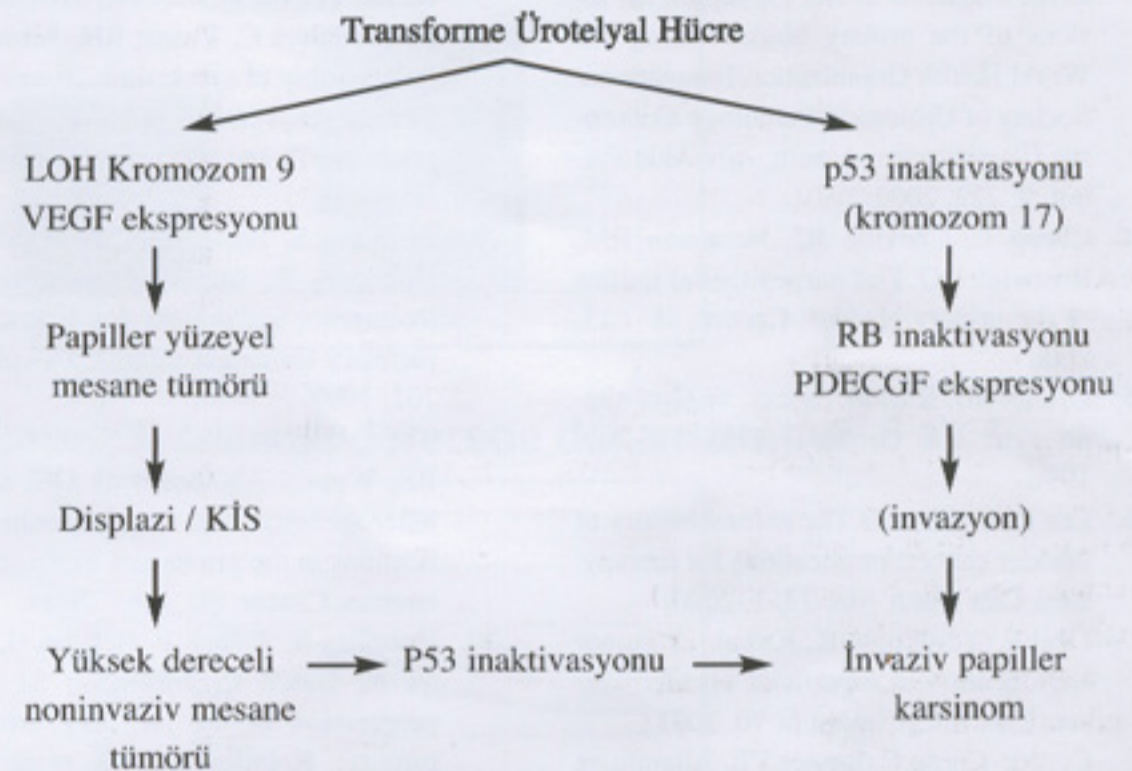
LMP-PUN : Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi

LG-UC : Düşük dereceli ürotelyal karsinom

HG-UC : Yüksek dereceli ürotelyal karsinom

UC : Ürotelyal karsinom

D : Derece



faktörlerin³⁶ bilinmesi ve bunlara göre tedavi-takibin yönlendirilmesidir. Doğru terminolojiyi bulana kadar bu tartışmaların^{43, 44} sürmesi gerekmektedir. Bu süreç esnasında her üroonkolog, kendine uygun, anlayabildiği sınıflamayı-terminolojiyi tercih etmeli ve patologundan bu sistemi kullanmasını talep etmelidir.

Kaynaklar:

1. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumors. International Classification of Tumours, No. 10. World Health Organization. Geneva. 1973.
2. Ash JE. Epithelial tumors of the bladder. J Urol, 44: 135, 1940.
3. Bergkvist A, Ljungvist A, Moberger G. Classification of bladder tumors based on cellular pattern. Acta Chir Scand, 130: 371, 1965.
4. Murphy WM. Atlas of Bladder Carcino-

ma. ASCP Press, Chicago, 1986.

5. Malmström PU, Busch C, Norlen BJ. Recurrence progression and survival in bladder cancer. Scand J Urol Nephrol 21: 185, 1987.
6. Koss L. Tumors of the urinary bladder: Atlas of Tumor Pathology, 16 (Second series, fascicle 11). Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1975.
7. Nagy GK, Frable WJ, Murphy WM. The classification of premalignant urothelial abnormalities: a Delphi study of the National Bladder Clinical Collaborative Group A. In: Sommer SC, Rosen PP. Eds. Pathology Annual. Vol 17. Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts, 219, 1982.
8. Mostofi FK, Seterhenn IA. Pathology of epithelial tumors and carcinoma in situ of bladder: bladder cancer. Progress Clin Bio Res, 162A: 55, 1984.
9. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM. Tumors of the kidney, bladder and rela-

- ted structures (Third Series, fascicle 11). Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 219, 1994.
10. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK: The Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms of the Urinary Bladder. *Am J Surg Pathol*, 22: 1435, 1998.
 11. World Health Organization. Histological typing of urinary bladder tumours. International classification of tumours, no. 10, 2nd ed. Geneva. 1999.
 12. Amin MB, Young RH. Intraepithelial lesions of the urinary bladder with a discussion of the histogenesis of urothelial dysplasia. *Semin Diagn Pathol*, 14: 84, 1997.
 13. Amin MB, McKenney JK. An approach to the diagnosis of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder using the World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification system. *Adv Anat Pathol*, 9: 222, 2002.
 14. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. *Cancer*, 88: 625, 2000.
 15. Droller MJ. Bladder cancer: State-of-the-art care. *CA Cancer J Clin*, 48: 269, 1998.
 16. Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. *Urol Clin North Am*, 27: 1, 2000.
 17. Özer E, Yörükoğlu K, Kırkalı Z. Tumor angiogenesis in superficial bladder cancer. *Urol Integr Invest* 6: 70, 2001.
 18. Cordon-Cardo C, Reuter VE. Alterations of tumor suppressor genes in bladder cancer. *Semin Diagn Pathol*, 14: 123, 1997.
 19. Reznikoff CA, Belair CD, Yeager TR, Savelieva E, Blesloch RH, Puthenveetil JA, Cuthill S. Molecular genetic model of human bladder cancer pathogenesis. *Semin Oncol*, 23: 571, 1996.
 20. Ross RK, Jones PA, Yu MC. Bladder cancer epidemiology and pathogenesis. *Semin Oncol*, 23: 536, 1996.
 21. Cheng L, Darson M, Cheville JC, Neumann RM, Zincke H, Nehra A, Bostwick DG. Urothelial papilloma of the bladder. Clinical and biologic implications. *Cancer*, 86: 2098, 1999.
 22. Witjes JA, vanBalken MR, van de Kaa CA. The prognostic value of a primary inverted papilloma of the urinary tract. *J Urol*, 158: 1500, 1997.
 23. Murphy WM. Bladder cancer redefined. *Cancer*, 86: 1890, 1999.
 24. Busch C, Algaba F. 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: 105, 2002.
 25. Cheng L, Neumann RM, Bostwick DG. Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. Clinical and biologic implications. *Cancer*, 86: 2102, 1999.
 26. Alsheikh A, Mohamedali Z, Jones E, Masterson J, Gilks CB. Comparison of the WHO-ISUP classification and cytokeratin 20 expression predicting the behavior of low grade papillary urothelial tumors. *Mod Pathol*, 14: 267, 2001.
 27. Desai S, Lim SD, Jimenez RE, Chun T, Keane TE, McKenney JK, Zavala-Pompa A, Cohen C, Young RH, Amin MB. Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia.
 28. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Busch C, Johansson SJ. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol*, 162: 702, 1999.
 29. Cheng L, Neumann RM, Nehra A, Spotts BE, Weaver AL, Bostwick DG. Cancer heterogeneity and its biologic implications in the grading of urothelial carcinoma. *Cancer*, 88: 1663, 2000.
 30. Holmäng S, Andius P, Hedelin H, Wester K, Busch C, Johansson SJ. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: Relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol*, 165: 1124, 2001.
 31. Bochner BH, Nichols PW, Skinner DG. Overstaging of transitional cell carcinoma of lamina propria fat within the urinary bladder. *Urol*, 45: 528, 1995.
 32. Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*, 66: 543, 1990.
 33. Smits G, Schaafsma E, Kiemeneij L, Caris C, Debruyne F, Witjes JA. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder: identification of subgroups with distinct risks of progression. *Urol*, 52: 1009, 1998.
 34. Cheng L, Weaver AL, Neumann RM, Scherer BG, Bostwick DG. Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer. A new proposal. *Cancer*, 86: 1035, 1999.
 35. Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, Spotts BE, Bostwick DG. Predicting cancer progression in patients with stage T1 bladder carcinoma. *J Clin Oncol*, 17:3182, 1999.
 36. Sandberg AA, Berger CS. Review of chromosome studies in urological tumors. II. Cytogenetics and molecular genetics of bladder cancer. *J Urol*, 151: 545, 1994.
 37. Kurth KH, Denis L, Bouffieux Ch, Sylvester R, Debruyne FMJ, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer*, 31A: 1840, 1995.
 38. van der Meijden APM, Hall RR, Kurth KH, Bouffieux Ch, Sylvester R. Phase II trials in Ta, T1 bladder cancer. The marker tumor concept. *Br J Urol* 77: 634, 1996.
 39. Yörükoğlu K, Tuna B, Düzcan E, Dikicioğlu E, İşısağ A, Şen S. Inter- and intraobserver reproducibility of WHO/ISUP 1998 classification of papillary urothelial neoplasms. *Yayınlanmamış veri*.
 40. Sorensen FB, Sasaki M, Fukuzawa S, Yamabe H, Olsen S, Yoshida O. Qualitative and quantitative histopathology in transitional cell carcinomas of the urinary bladder. An international investigation of intra- and interobserver reproducibility. *Lab Invest*, 70: 242, 1994.
 41. Bostwick DG, Mikuz G. Urothelial papillary (exophytic) neoplasms. *Virchows Arch*, 441: 109, 2002.
 42. Reuter VE, Melamed MR. The Urothelial Tract. In: *Diagnostic Surgical Pathology*. Sternberg SS (ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 3rd ed., 1868, 1999.
 43. Cheng L, Bostwick DG. World Health Organization and International Society of Urological Pathology classification and two-number grading system of bladder tumors. *Cancer*, 88: 1513, 2000.
 44. Oyasu R. World Health Organization and International Society of Urological Pathology classification and two-number grading system of bladder tumors. *Cancer*, 88: 1509, 2000.