

# Mesane tümörü patolojisi

Dr. Kutsal Yörükoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

## ABSTRACT

Urothelial tumors are the most prevalent epithelial neoplasms of the urinary bladder. And, most of the urothelial tumors are papillary at the initial presentation. Recently, a new classification system for grading of urothelial neoplasms have been published. One of the chief result for this new approach was to avoid the use of the term cancer. However, the contemporary classification and grading system remains unsettled and controversial. This note summarizes the rationale in favour and against the new system, with the pathologic prognostic factors of urothelial papillary tumors.

**B**ugüne kadar papiller transizyonel hücreli neoplazilerin derecelendirilmesi ve sınıflandırılması ile ilgili çok sayıda öneri getirilmiştir (Tablo 1).<sup>1-5</sup> Bunlardan en çok kullanılanı 1973 WHO sistemidir. Benzer şekilde, ürotelyumun preneoplastik veya diğer bir deyişle düz ("flat") lezyonları içinde farklı terminolojiler önerilemiştir (Tablo 2).<sup>6-9</sup>

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).<sup>10</sup> Bu yeni öneri, 1999'da WHO tarafından (WHO 1999) revize edilmiştir.<sup>11</sup> WHO 2004 kitapçığında ise değiştirilmeden kabul edilmiştir.<sup>12</sup>

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

## Genel terminoloji

WHO/ISUP 1998 sınıflamasında "transizyonel hücre" terminolojisinin "ürotelyal hücre", "ürotelyum" olarak değiştirilmesi gerektiği belirtilmektedir.<sup>10</sup> Boşaltım sistemini döşeyen epitel başka bir epitele değişmez, sadece tabaka sayısı değişmektedir. Bu nedenle transizyonel yerine ürotelyal epitel, ürotelyum, ürotelyal karsinom terimlerinin kullanılması önerilmektedir.

## Preneoplastik lezyonlar

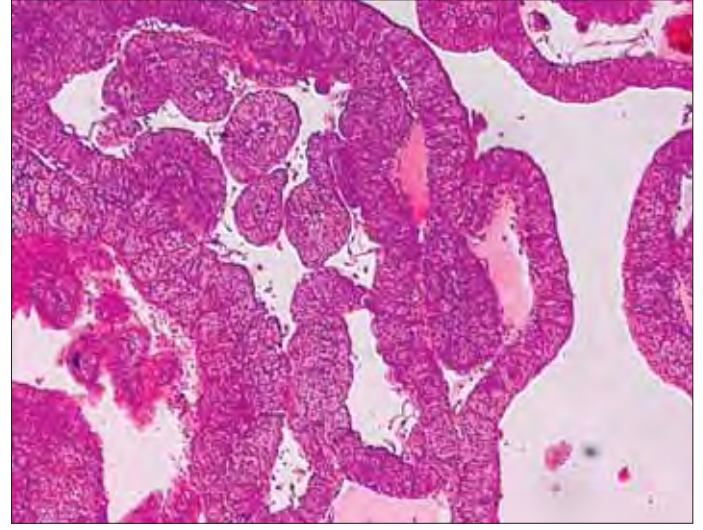
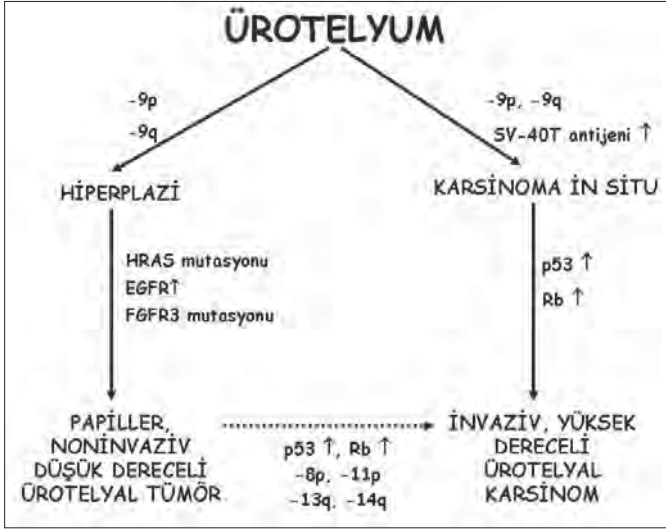
Daha önce hafif, orta, şiddetli displazi, ve karsinoma in situ (KİS) şeklinde 4 alt gruba ayrılan ve KİS derece 1, 2, 3 gibi kafa karıştırıcı terimler de verilmiş olan (Tablo 2) mesanenin preneoplastik lezyonları 2 alt gruba ayrılarak displazi veya düşük dereceli intraepitelyal neoplazi,

ve KİS veya yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi terimlerinin kullanılması önerilmiş ve tekrarlanabilirlik ("reproducibility") oranlarının yüksek tutulması amaçlanmıştır. Prostat ve diğer epitelyal organların preneoplastik lezyonlarının 2 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 verildi. Artık bu derecelendirmeyi yaparken atipinin epitelin hangi düzeyine ilerlediğini değil, şiddetini değerlendirmek gerekmektedir.<sup>13</sup> Mesanenin preneoplastik lezyonlarının morfolojik bulguları ilgili kaynaklarda ayrıntılı olarak tanımlanmaktadır.<sup>10, 13, 14</sup> Bu tanımlamalar ile primer intraepitelyal neoplazi tanısı konan olguların %15'inde ortalama 4.5 yıl içinde kansere progresyon gözlenmiştir.<sup>15</sup> Aynı çalışmada enflamatuar atipi ve anlamı bilinmeyen atipi tanısı konan olgularda klinik seyirde ilerleme görülmediği için "anlamı bilinmeyen atipi" terminolojisinin terkedilmesi gerektiği belirtilmektedir.<sup>15</sup> Ancak bu çalışmanın sonuçları ve yorumu ile kesin bir sonuca varmak için henüz erken olduğunu düşünüyorum. Anlamı bilinmeyen atipi, borderline gibi tanımlamalar, patoloğun morfolojik olarak benign-malign ayrımını yapamadığı olgular için kullandığı terimlerdir. Klinisyenin, bu tanımlarla karşılaştığında olası bir malignite veya preneoplastik lezyon yönünden olguyu en azından klinik takibe alması önerilir.

WHO/ISUP sınıflamasının belkide en önemli yönü preneoplastik lezyonları 2 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 parmaklı 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 "yüzeysel mesane tümörleri" denmektedir. WHO/ISUP 1998 sınıflamasında bu iki ilişki başta olmak üzere bazı gerekçeler gözönünde tutularak ürotelyal karsinomlar papiller (noninvaziv), ve invaziv neoplaziler olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır.<sup>10</sup>



**Resim 1.** Mesane tümörlerinde iki kollu gelişim ve progresyon modeli

**Resim 2.** Sitolojik atipisi olmayan, tabaka sayısı artmamış ürotelyumun papiller gelişimi ile kendini gösteren papillom

*“WHO/ISUP 1998 sınıflamasında “transizyonel hücre” terminolojisinin “ürotelyal hücre”, “ürotelyum” olarak değiştirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Boşaltım sistemini döşeyen epitel başka bir epitele değişmez, sadece tabaka sayısı değişmektedir. Bu nedenle transizyonel yerine ürotelyal epitel, ürotelyum, ürotelyal karsinom terimlerinin kullanılması önerilmektedir.”*

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 papiller ürotelyal neoplazi” (LMP-PUN) tanımı getirilmiştir. Sitolojik atipisi olanlar ise düşük ve yüksek dereceli ürotelyal karsinom (LG-UC, HG-UC) olmak üzere 2 grupta derecelendirilmiştir (Tablo 3).<sup>10</sup>

Ürotelyal karsinomların genetik özelliklerine baktığımızda 2 ayrı kol dikkati çekmektedir (Resim 1). Bir kolda noninvaziv düşük dereceli (pTaG1-2) mesane tümörlerinin yer aldığını görüyoruz. Bu tümörlerde çok az genetik bozukluk saptanabiliyor ve genetik olarak stabil tümörler olarak kabul edilmektedirler. Bu tümörlerde kromozom 9'da heterozigotite kaybı ve siklin D1 amplifikasyonu, artmış VEGF ekspresyonu, FGFR3 mutasyonu ve düşük derecelilerde Y kromozom kaybı saptanmıştır.<sup>12, 16, 17</sup> Diğer kolda ise invaziv ve yüksek dereceli mesane tümörlerinin p53 ve Rb gen inaktivasyonu ve PDECGF ekspresyonu artışı

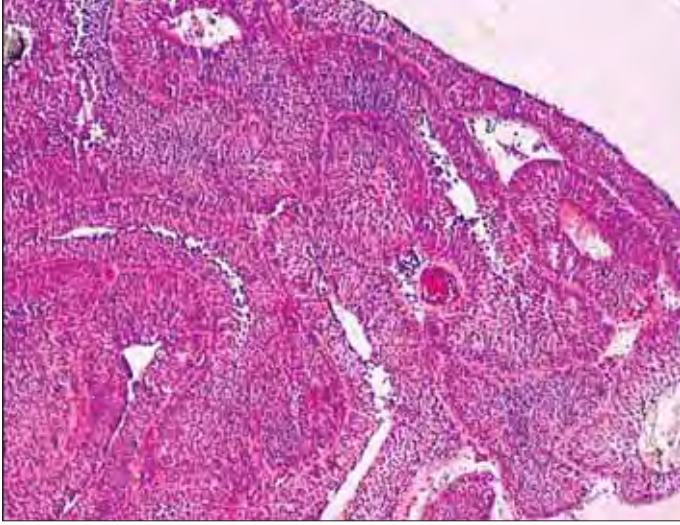
şılı ile geliştiği, bu tümörlerde EGFR ve HER2 ekspresyon artışı olduğu, p21 kaybının sık olduğu ve aneuploidi dikkati çekmektedir.<sup>12, 16, 17</sup> Noninvaziv, düşük dereceli tümörlerde p53 ve/veya Rb gen inaktivasyonunun invaziv paterne geçişe neden olduğu görülmektedir.<sup>18-23</sup> Bu genetik özellikler, mesane tümörlerinin yüzeysel ve invaziv olarak 2 alt gruba ayrılmasının yanlışı olduğunu göstermektedir. T1 ve T2-4 tümörler arasında genetik özellikler açısından çok az fark vardır. KİS ve pTaG3 tümörlerde de T1-4 tümörlere benzer genetik değişiklikler gözlenmiştir.<sup>24, 25</sup> Ayrıca, normal morfolojik görünümüne sahip epiteliumde de kromozom 9 kaybı saptanmıştır.<sup>26, 27</sup>

Papillom tamamen normal kalınlık ve sitolojik özelliklere sahip ekzofitik bir lezyondur (Resim 2). Sıklığı %1'dir. Olguların daha genç olması, ürotelyumun tamamen normal görünümünde 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.<sup>28</sup>

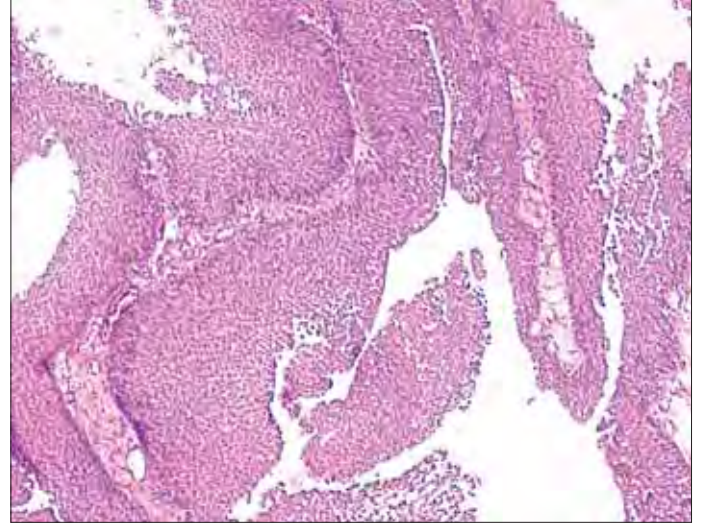
**Tablo 1.** Mesane tümörlerinde önerilen derecelendirme ve sınıflandırma sistemleri.<sup>1-5</sup>

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



**Resim 3.** Normal görünümde ve periferik hücrelerin palizatif dizilim gösterdiği ürotelyumun inverted gelişimi ile karakterize inverted ürotelyal papillom



**Resim 4.** Minimal sitolojik atipili düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal papillom

Inverted ürotelyal papillom'lar tamamen eksizye edildikleri takdirde nüks riski çok düşük olan benign tümörlerdir (Resim 3). Unutulmaması gereken ekzofitik ürotelyal papillom veya ürotelyal karsinomlar ile birlikte olabileceği veya sonradan ürotelyal karsinomun ortaya çıkabileceğidir.<sup>29</sup>

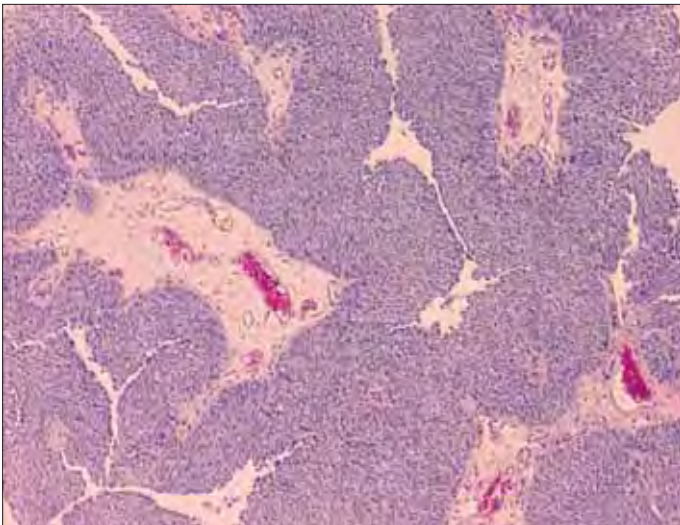
Noninvaziv papiller ürotelyal neoplaziler:

Bu grupta yer alan tümörler, düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi, düşük ve yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom olarak 3 gruba ayrılmaktadır. LMP-PUN, papilloma benzeyen ancak ürotelyumun kalınlaşmasına bağlı olarak daha sellüler olan ekzofitik noninvaziv papiller tümörlerdir (Resim 4). Düşük dereceli ürotelyal karsinomlar, düzenli dizilim gösteren ancak yapısal ve hücrel atipisi kolayca fark edilen ürotelyumun döşediği papiller tümörlerdir (Resim 5). Yüksek dereceli ürotelyal karsinomlarda ise yapısal ve hücrel atipi şiddetlidir (Resim 6).

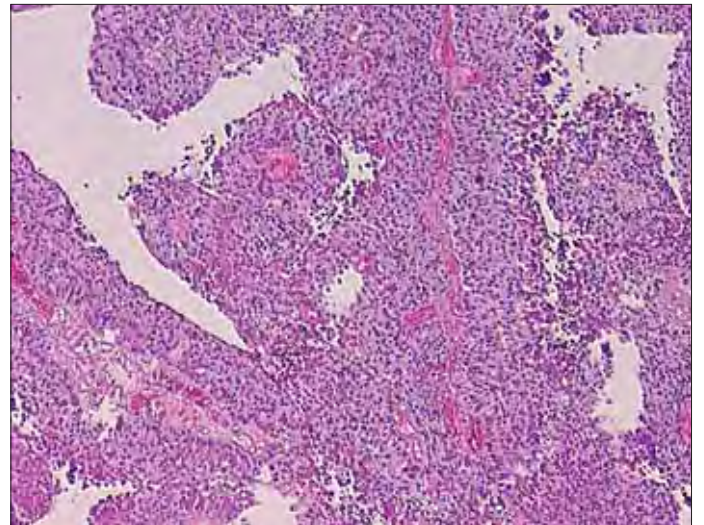
WHO/ISUP 1998 sınıflaması önerildikten sonra bu sınıflamanın geçerliliği, uzlaşma toplantısına katılan ve katılmayan uzmanlar

tarafından tartışılmaktadır. Bu tartışmalarda en önemli nokta LMP-PUNların malign olarak kabul edilmesi gerekip gerekmediğidir. Bu tartışma kapsamında bazı yazarlar, LMP-PUNların minimal sitolojik atipi ve progresyon riskine sahip olmaları ve invazyon olmaması nedeni ile benign olarak kabul edilmeleri gerektiğini belirtmektedir.<sup>10, 30, 31</sup> 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.<sup>30</sup> 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

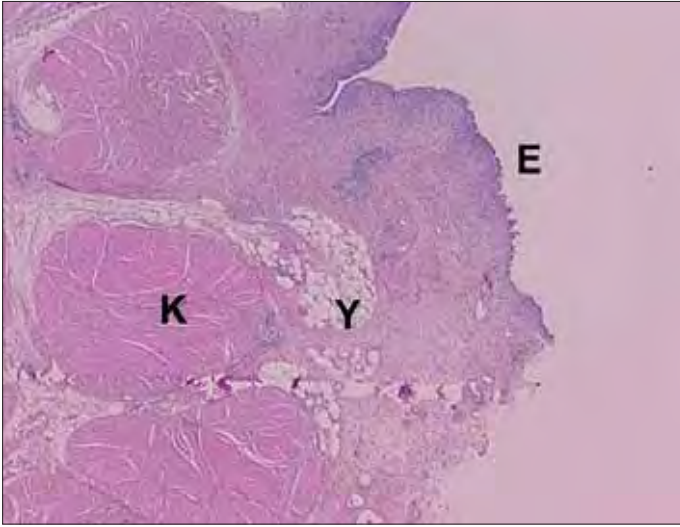
*“WHO/ISUP 1998 sınıflamasının olumlu 2 yönünü vurgulamak gerekir. İlki, preneoplastik lezyonları 2 alt kategoride toplamasıdır. İkincisi ise ürotelyal tümörlerin derecelendirilmesinde morfolojik kriterleri ayrıntısıyla tanımlamış olmasıdır. WHO 1973 sınıflamasının en kötü yanı, çok yaygın ve uzun süreli kullanımına karşılık, morfolojik tanımlamanın çok sınırlı yapılmış olmasıdır.”*



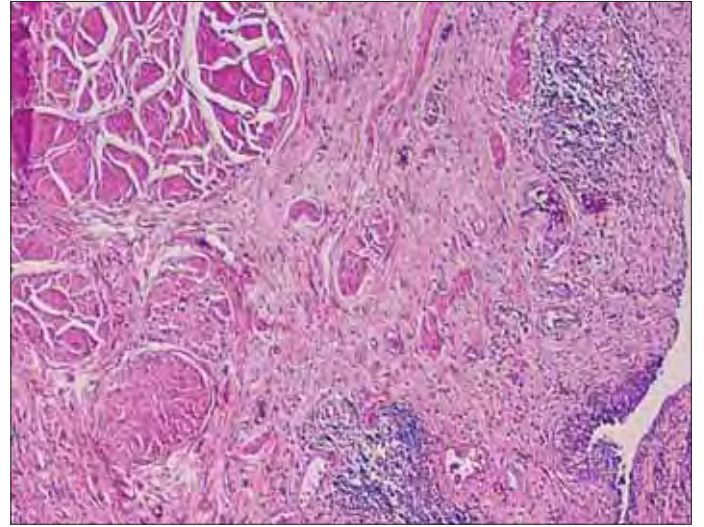
**Resim 5.** Düşük dereceli ürotelyal karsinom



**Resim 6.** Yüksek dereceli ürotelyal karsinom



**Resim 7.** Lamina propriada yağ infiltrasyonuna örnek. Yüzeysel epitel (E) ve m. muskularis propria (K) arasında yağ dokusu (Y) izleniyor



**Resim 8.** Kesintili m. muskularis mukozaya örnek. Her olguda, olgularda her alanda m. muskularis mukozaya bulunmaz ve değerlendirilmede sorunlara neden olabilir

malign olarak kabul edilmeye devam edilmesi gerektiği görüşünü savunmaktadır.<sup>32</sup> 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.<sup>32</sup> 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.<sup>33-35</sup>

Cheng ve ark. bir başka çalışmada NPUN'larda (Ta), WHO/ISUP 1998 sınıflamasının getirdiği yeni derecelendirmenin olguları prognostik gruplara ayırabildiğini göstermişlerdir.<sup>36</sup> Holmäng ve ark. da, 680 olgulu bir seride benzer sonuçlar elde etmişlerdir.<sup>37</sup> Pich ve ark. da NPUN'larda mitotik ve proliferatif aktivite ile p53 ekspresyonunun düşük dereceli ürotelyal karsinoma göre daha düşük olduğunu saptamışlardır.<sup>38</sup>

Düşük dereceli ürotelyal karsinoma nüks riski LMP-PUN lara göre yüksektir (%50). Nükslerde lamina propria invazyonu görülebilir ve %10 progresyon şansı vardır.<sup>10</sup> Hastalığa

bağlı ölüm oranı ise %5 civarındadır.<sup>39</sup>

Yüksek dereceli ürotelyal karsinoma progresyon riski %15-40 lara yükselmektedir. Bu olguların tanı esnasında invaziv olma şansı da yüksektir.<sup>10</sup> Hastalığa bağlı ölüm oranı ise %25'lere kadar çıkmaktadır.

### İnvaziv neoplaziler

WHO/ISUP 1998 sınıflamasında invaziv ürotelyal neoplaziler, düşük ve yüksek dereceli olmak üzere 2 dereceye ayrılmaktadır.<sup>10</sup> Ayrıca, lamina propria, m. muskularis mukozaya ve m. muskularis propria invazyonunun açık olarak belirtilmesi, TUR materyalinde yüzeysel-derin kas invazyonu ayırımının yapılmaması gerektiği vurgulanmaktadır. Daha önce TUR yapılan olgularda lamina propriada yağ dokusu gelişimine dikkat çekilen bir çalışma<sup>40</sup> nedeni ile de yağ doku invazyonu görülen olgularda lamina propria invazyonu olabileceğinin akıldan tutulması gerektiği belirtilmektedir (Resim 7).<sup>10</sup>

Literatürde, lamina propria invazyonu olan (T1) olgularda alt evrelendirme çalışmaları bulunmaktadır. Bu çalışmalarda m. muskularis mukozaya

za üstü, m. mukaza ve m. mukozaya altı invazyon ayrı ayrı değerlendirildiğinde prognostik bilgi elde edildiği bildirilmektedir.<sup>41,42</sup> Bir başka çalışmada, TUR materyalinde invazyon derinliği mikrometrik ölçüm ile değerlendirilmiş ve 1.5 mm sınır değer alındığında 5 yıllık yaşam yönünden anlamlı bulunmuştur.<sup>43,44</sup> Bu bilgilere rağmen unutulmaması gereken birkaç noktayı hatırlatmak gerekir: Olguların %55'inde m. mukozaya bulunmamaktadır, bu da alt evrelendirmeyi imkansız hale getirmektedir (Resim 8). 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 evrelendirmenin yapılması önerilmemektedir.<sup>10</sup>

Yakın tarihli bir başka çalışmada, prostat kanserinde olduğu gibi, ürotelyal karsinoma da ki heterojenite değerlendirilmiş, primer ve sekonder derece birlikte ele alındığında daha

**Tablo 2.** Mesanenin preneoplastik lezyonlarında önerilen sınıflandırma sistemleri.<sup>6-9</sup>

KOSS 1975	NAGY 1982	MOSTOFİ & 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 ŞİDDETTE DİSPLAZİ	KARSİNOMA İN SİTU D3	
	ŞİDDETLİ DİSPLAZİ		
	KARSİNOMA İN SİTU		

D: Derece

*“Hangi terminoloji kullanılırsa kullanılsın, önemli olan bu tümörlerdeki prognostik faktörlerin bilinmesi ve bunlara göre tedavi-takibin yönlendirilmesidir. Doğru terminolojiyi bulana kadar bu tartışmaların sürmesi gerekmektedir. Bu süreç esnasında her üroonkolog, kendine uygun, anlayabildiği sınıflamayı-terminolojiyi tercih etmeli ve patologundan bu sistemi kullanmasını talep etmelidir. Bir başka alternatif ise her iki sistemin birlikte kullanılması olabilir.”*

iyi prognostik bilgi elde edildiği belirtilmiştir. <sup>36</sup> Bu çalışma aslında patoloğların kanserlerin derecelendirmesinde ki ana bir soruna değinmektedir. Farklı derecelere sahip bir tümörde hangi derecenin tümörün ne kadarını kapladığında rapor edilmesi gerektiği açık değildir. Yazarlar, derece heterojenitesini değerlendirirken, bir tümördeki farklı derecelerin tümünün ayrı ayrı prognozla ilişkisi olduğunu gözlemlemişlerdir. <sup>36</sup> 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. <sup>45</sup> Nüks riski soliter tümörlerde %68, mutipl 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 mutipl oluşu ve tümör boyutu risk faktörü olarak ön planda iken progresyon için derece, eşlik eden displazi/KİS, tümör boyutu

**Tablo 3.** Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) sınıflaması

- Normal
- Hiperplazi
  - Düz ("flat")
  - Papiller
- Atipili düz lezyonlar
  - Reaktif (enflematuar atipi)
  - Anlamı bilinmeyen atipi
  - Displazi (Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi)
  - Karsinoma in situ (Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi)
- Papiller neoplaziler
  - Papillom
  - İnverted 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

ve evre ön plana çıkmaktadır. <sup>46</sup>

EORTC'nin geniş serilere dayanan çalışmaları sonucu (protokol no 30790-30782) ürotelyal tümörler 3 risk grubuna ayrılmıştır. Soliter, küçük ve iyi diferansiye tümörler düşük riskli; rekürren, büyük ve az diferansiye tümörler yüksek riskli tümörler olarak tanımlanmıştır. Arada kalan mutipl, rekürren, orta derecede diferansiye tümörler ise orta risk grubunu oluşturmaktadır. <sup>47</sup>

### Tekrarlanabilirlik

WHO/ISUP 1998 sınıflamasının tekrarlanabilirliği değerlendirildiğinde, iki sınıflamanın uyum sonuçları arasında istatistiki olarak bir farklılık saptanmamıştır. <sup>48</sup> Literatürde gözlemciler arası uyum derece için %62, evre için %42'dir. <sup>16</sup> WHO 1973 sınıflamasında derecelendirme için gözlemciler arası uyum  $\kappa=0.51$ , gözlemci içi uyum  $\kappa=0.75$ , Bergkvist derecelendirmesi için gözlemciler arası uyum  $\kappa=0.43$ 'dür. <sup>49</sup>

WHO 1973 sınıflaması veya diğer derecelendirme yöntemleri için makul uyum sonuçları olduğu görülmektedir. <sup>16, 48, 49</sup> WHO/ISUP 1998 sınıflaması ile elde edilen 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 4). Bostwick DG, LMP-PUNu Derece 1 UC, LG-UCyi Derece 2 UC, HG-UCyi ise Derece 3

**Tablo 4.** WHO/ISUP 1998 uzlaşma toplantısına katılan uzmanların WHO 1973 sınıflamasına göre yeni sınıflama yorumları

Reuter VE, Melamed MR <sup>51</sup>	Busch C <sup>31, 35</sup>	WHO 1973	Cheng L, Bostwick DG <sup>36, 50</sup>
Papillom	Papillom	Papillom	Papillom
LMP-PUN	LMP-PUN LG-UC	UC D1	LMP-PUN
LG-UC	LG-UC	UC D2	LG-UC
HG-UC	HG-UC	UC D2	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

UC olarak kabul ederken<sup>36, 50</sup>, Busch C, LG-UC yi hem Derece 1 hem Derece 2, HG-UCyi hem Derece 2 hem Derece 3 kategorisinde değerlendirmektedir.<sup>31, 35</sup> 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.<sup>51</sup>

WHO/ISUP 1998 sınıflamasının olumlu 2 yönünü vurgulamak gerekir. İlki, preneoplastik lezyonları 2 alt kategoride toplamasıdır. İkincisi ise ürotelyal tümörlerin derecelendirilmesinde morfolojik kriterleri ayrıntısıyla tanımlanmış olmasıdır. WHO 1973 sınıflamasının en kötü yanı, çok yaygın ve uzun süreli kullanımına karşılık, morfolojik tanımlamanın çok sınırlı yapılmış olmasıdır. WHO 1999 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 terimolojidir 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 ayırımını 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. Ayrıca, LMP-PUN'ların progresyon ve hastalığa bağlı ölüm oranlarının göz ardı edilemeyecek kadar yüksek olduğu vurgulanmaktadır.

<sup>38</sup> Yeni sistemi savunan yazarlar bile, bu sistemin bazı sıkıntılarına işaret etmektedir: Bu sistemde morfolojik kriterler iyi tanımlanmış olmasına karşılık, çok deneyimli patologlar bile LMP-PUN ve düşük dereceli papiller karsinom ayırımında zorlanabilmektedirler.

<sup>39</sup> Hangi terminoloji kullanılırsa kullanılsın, önemli olan bu tümörlerdeki prognostik faktörlerin<sup>46</sup> bilinmesi ve bunlara göre tedavi-takibin yönlendirilmesidir. Doğru terminolojiyi bulana kadar bu tartışmaların<sup>52-54</sup> sürmesi gerekmektedir. Bu süreç esnasında her üroonkolog, kendine uygun, anlayabildiği sınıflamayı-terminolojiyi tercih etmeli ve patoloğundan bu sistemi kullanmasını talep

etmelidir. Bir başka alternatif ise her iki sistemin birlikte kullanılması olabilir.<sup>55</sup>

#### 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, 1940; 44: 135.
3. Bergkvist A, Ljungvist A, Moberger G. Classification of bladder tumors based on cellular pattern. Acta Chir Scand 1965; 130: 371-378.
4. Murphy WM. Atlas of Bladder Carcinoma. ASCP Press, Chicago, 1986.
5. Malmström PU, Busch C, Norlen BJ. Recurrence progression and survival in bladder cancer. Scand J Urol Nephrol 1987; 21: 185-195.
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 1984; 162A: 55-74.
9. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM. Tumors of the kidney, bladder and related 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 1998; 22: 1435-1448.
11. World Health Organization. Histological typing of urinary bladder tumours. International classification of tumours, no. 10, 2nd ed. Geneva. 1999.
12. Eble JN, Epstein JI, Sesterhenn I (Eds). World Health Organization classification of tumors. Pathology and Genetics of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, IARCC Pres, 2004.
13. Amin MB, Young RH. Intraepithelial lesions of the urinary bladder with a discussion of the histogenesis of urothelial dysplasia. Semin Diagn Pathol 1997; 14: 84-97.
14. 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 2002; 9: 222-232.
15. Cheng L, Chevillie JC, Neumann RM, Bostwick DG. Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. Cancer 2000; 88: 625-631.
16. Spiess PE, Czerniak B. Dual-track pathway of bladder carcinogenesis. Arch Pathol Lab Med 2006; 130: 844-852.
17. Wu X-R. Urothelial tumorigenesis: a tale of

divergent pathways. Nature Rev Cancer 2005; 5: 713-725.

18. Droller MJ. Bladder cancer: State-of-the-art care. CA Cancer J Clin 1998; 48: 269-284.
19. Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. Urol Clin North Am 2000; 27: 1-13.
20. Özer E, Yörükoğlu K, Kırkacı Z. Tumor angiogenesis in superficial bladder cancer. Urol Integr Invest 2001; 6: 70-78.
21. Cordon-Cardo C, Reuter VE. Alterations of tumor suppressor genes in bladder cancer. Semin Diagn Pathol 1997; 14: 123-132.
22. Reznikoff CA, Belair CD, Yeager TR, Savelieva E, Belloch RH, Puthenveetil JA, Cuthill S. A molecular genetic model of human bladder cancer pathogenesis. Semin Oncol 1996; 23: 571-584.
23. Ross RK, Jones PA, Yu MC. Bladder cancer epidemiology and pathogenesis. Semin Oncol 1996; 23: 536-545.
24. Hartmann A, Schlake G, Zaak D, Hungerhuber E, Hofstetter A, Hofstaedter F, Knuechel R. Occurrence of chromosome 9 and p53 alterations in multifocal dysplasia and carcinoma in situ of human urinary bladder. Cancer Res 2002; 62: 809-818.
25. Rosin MP, Cairns P, Epstein JI, Schoenberg MP, Sidransky D. Partial allelotyping of carcinoma in situ of the human bladder. Cancer Res 1995; 55: 5213-5216.
26. Hartmann A, Moser K, Kriegmair M, Hofstetter A, Hofstaedter F, Knuechel R. Frequent genetic alterations in simple urothelial hyperplasias of the bladder in patients with papillary urothelial carcinoma. Am J Pathol 1999; 154: 721-727.
27. Steidl C, Simon R, Burger H, Brinkschmidt C, Hertle L, Bocker W, Terpe HJ. Patterns of chromosomal aberrations in urinary bladder tumours and adjacent urothelium. J Pathol 2002; 198: 115-120.
28. Cheng L, Darson M, Chevillie JC, Neumann RM, Zincke H, Nehra A, Bostwick DG. Urothelial papilloma of the bladder. Clinical and biologic implications. Cancer 1999; 86: 2098-2101.
29. Witjes JA, vanBalken MR, van de Kaa CA. The prognostic value of a primary inverted papilloma of the urinary tract. J Urol 1997; 158: 1500-1505.
30. Murphy WM. Bladder cancer redefined. Cancer 1999; 86: 1890-1892.
31. 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 2002; 441: 105-108.
32. Cheng L, Neumann RM, Bostwick DG. Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. Clinical and biologic implications. Cancer 1999; 86: 2102-2108.
33. 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 2001; 14: 267-272.
34. 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. Mod Pathol 2000; 13:1315-1323.
35. Holmång S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Busch C, Johansson SJ. Recurrence and

- progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol* 1999; 162: 702-707.
36. 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* 2000; 88: 1663-1670.
37. Holmång 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* 2001; 165: 1124-1128.
38. Pich A, Chiusa L, Formiconi A, Galliano D, Bortolin P, Navone R. Biologic difference between noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and low-grade (grade 1) papillary carcinomas of the bladder. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1528-1533.
39. Samaratunga H, Makarov DV, Epstein JI. Comparison of WHO/ISUP and WHO classification of noninvasive papillary urothelial neoplasms for risk of progression. *Urol* 2002; 60: 315-319.
40. Bochner BH, Nichols PW, Skinner DG. Overstaging of transitional cell carcinoma of lamina propria fat within the urinary bladder. *Urol* 1995; 45: 528-531.
41. Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1990; 66: 543-548.
42. Smits G, Schaafsma E, Kiemeny 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* 1998; 52: 1009-1013.
43. 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* 1999; 86: 1035-1043.
44. Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, Spotts BE, Bostwick DG. Predicting cancer progression in patients with stage T1 bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:3182-3187.
45. Sandberg AA, Berger CS. Review of chromosome studies in urological tumors. II. Cytogenetics and molecular genetics of bladder cancer. *J Urol* 1994; 151: 545-560.
46. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, Sylvester R, Debruyne FMJ, Pavone-Macaluso M, Oosterlinck W. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1840-1846.
47. 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* 1996; 77: 634-637.
48. 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. *Virchows Arch* 2003; 443: 734-740.
49. 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* 1994; 70: 242-254.
50. Bostwick DG, Mikuz G. Urothelial papillary (exophytic) neoplasms. *Virchows Arch*, 2002; 441: 109-116.
51. Reuter VE, Melamed MR. The Urothelial Tract. In: *Diagnostic Surgical Pathology*. Sternberg SS (ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 3rd ed. , 1868, 1999.
52. Cheng L, Bostwick DG. World Health Organization and International Society of Urological Pathology classification and two-number grading system of bladder tumors. *Cancer* 2000; 88: 1513-1516.
53. Oyasu R. World Health Organization and International Society of Urological Pathology classification and two-number grading system of bladder tumors. *Cancer* 2000; 88: 1509-1512.
54. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic Grading of Noninvasive Papillary Urothelial Neoplasms. *Eur Urol* (Submitted for Publication).
55. Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and comment. *Int J Surg Pathol* 2005; 13: 143-153.