

MESANENİN ÜROTELYAL HÜCRELİ KANSERLERİNDE FOKAL SKUAMÖZ VE GLANDÜLER DİFERANSİYASYON İLE YAYGIN SKUAMÖZ VE GLANDÜLER DİFERANSİYASYONUN KLİNİK ÖNEMİ

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF FOCAL AND WIDESPREAD SQUAMOUS AND GLANDULAR DIFFERENTIATION IN UROTHELIAL CANCERS OF THE BLADDER

Fikret ERDEMİR*, Nihat ULUOCAK*, Murat TUNÇ**, Faruk ÖZCAN**, Tarık ESEN**, Işın KILIÇASLAN***

* Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, TOKAT

** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

*** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: The most common histologic type of bladder cancers is urothelial carcinoma, accounting for 90% and 95% of bladder cancers. Urinary bladder carcinomas may sometimes have diverse histologic features, which differ from the conventional urothelial carcinoma of the bladder. These divergent tumors are divided into four major categories as: variant forms of urothelial carcinoma, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and undifferentiated carcinoma. In the first category, the most common divergent tumor group is the carcinomas with squamous and/or glandular differentiation. Squamous differentiation occurs in up to 10-20% of urothelial carcinomas of the bladder and glandular differentiation is less common than squamous differentiation. The clinical significance of squamous and glandular differentiation remains uncertain. In this study, we evaluated the effects of focal and widespread squamous and/or glandular differentiation on stage, grade and survival of bladder tumor patients at presentation.

Materials and Methods: Between February 1998 and December 2005, 236 patients with urothelial carcinoma, who had been treated with transurethral resection were evaluated retrospectively. Patients were divided into two groups as; Group 1: tumor patients with focal squamous and/or glandular differentiation, Group 2: patients with widespread squamous and/or glandular differentiation. All patients were evaluated with physical examination, routine hematologic and biochemical analysis, urinary ultrasonography (USG) or intravenous urography (IVU), cystoscopy, and also with computerized tomography (CT) if indicated. Clinical and histological staging were done according to TNM classification (2002). The data about stage and grade distribution and the effect of squamous and glandular differentiation on survival rates were evaluated.

Results: The mean age and the mean follow-up of the patients were 65.46±10.4 (range 36-81) years and 45.17±13.8 (6-71) months, respectively. Within the total 236 transurethral resected bladder tumors 37 (15.7%) of them were tumors with squamous and/or glandular differentiation. Among these patients 25 (group 1) had focal squamous differentiation and 12 (group 2) had widespread squamous differentiation. Superficial and invasive tumor rates were found as 72% (n=18) and 28% (n=7) in Group 1 and 8.3% (n=1) and 91.7% (n=11) in Group 2 (p<0.05). Among all patients a total of 34 (91.9%) patients had high grade urothelial bladder tumors. The mean survival rates were found as 76% (n=19) in Group 1 and 33.3% (n=4) in Group 2. Tumor size and tumor grade were not statistically different between group 1 and group 2 (p>0.05). In multivariate analysis squamous and/or glandular differentiation was not a independent prognostic factor on survival (p>0.05). Moreover, multivariate analyses have shown that mortality rate of tumors with widespread squamous differentiation is seven times greater than that of tumors with focal squamous differentiation.

Conclusion: There was a significant difference between bladder tumors with focal and widespread squamous and/or glandular differentiation with regard to clinical stage and tumor grade. Although squamous and glandular differentiation are not accepted as independent prognostic variables based on the results of multivariate analyses, mortality rate of tumors with widespread squamous differentiation is seven times greater than that of tumors with focal squamous differentiation

Key words: Bladder, Urothelial carcinoma, squamous differentiation degree, Prognosis

ÖZET

Mesane kanserleri içinde en sık görülen histolojik tip %90-95 oranı ile ürotelyal hücreli kanserlerdir. Mesanede ürotelyal hücreli kanserlerle farklı histolojik diferansiyasyon gösteren tümörler olabilmektedir. Hücreler arası köprüleşme ve keratinizasyon ile karakterize olan skuamöz diferansiyasyonlar ürotelyal hücreli kanserlerin %10 ile

%20'sinde bulunabilmektedirler. Glandüler diferansiyasyonlar ise daha az sıklıkta görülmektedirler. Bu çalışmada mesanenin ürotelyal hücreli kanserli hastalarında fokal ve yaygın skuamöz/glandüler diferansiyasyonun tanı sırasında evre, tümör derecesi ve sağkalıma olan etkisini değerlendirdik.

Şubat 1998 ve Aralık 2005 tarihleri arasında transüretal tümör rezeksiyonu yapılan 236 ürotelyal kanserli hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar 2 gruba ayrıldı. Grup 1: fokal skuamöz ve glandüler diferansiyasyon gösteren tümörlü hastalar, grup 2'de yaygın skuamöz ve glandüler diferansiyasyon gösteren tümörlü hastalardan oluştu. İki grup arasındaki evre, derece ve sağkalım oranları karşılaştırıldı. Hastalar ameliyat öncesi ayrıntılı öykü, fiziksel inceleme, rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkikler, üriner ultrasonografi, abdominopelvik tomografi, akciğer grafileri ve sistoskopi ile değerlendirildiler.

Hastaların ortalama yaş ve ortalama izlem süreleri sırasıyla 65.46 ± 10.4 (36-81) yıl ve 45.17 ± 13.8 (6-71) ay idi. Transüretal olarak rezeksiyon yapılan 236 mesane tümörlü hastanın 37 (%15.7)'sinde skuamöz ya da glandüler diferansiyasyon bulunmaktaydı. Bu hastalar içerisinde 25 hastanın (grup 1) fokal skuamöz diferansiyasyonu ve 12 hastanın (grup 2) ise yaygın skuamöz diferansiyasyonu bulunmaktaydı. Yüzeysel ve invaziv tümör oranları grup 1'de %72 (n=18) ve %28 (n=7) iken grup 2'de %8.3 (n=1) ve %91.7 (n=11) olarak tespit edildi ($p < 0.05$). Gruplar içinde toplam 34 (%91.9) hastanın yüksek derece tümörü vardı. Ortalama sağkalım oranları grup 1 ve grup 2'de sırası ile %76 (n=19) ve %33.3 (n=4) olarak saptandı. Multivariate analizlerde skuamöz diferansiyasyon ortalama sağkalım üzerine bağımsız risk etkeni olarak saptanmadı. Bununla birlikte multivariate analizlerde yaygın skuamöz diferansiyasyon gösteren tümörlerin fokal skuamöz diferansiyasyon gösteren tümörlere göre yedi kat daha fazla ölüm oranına sahip olduğu tespit edildi.

Klinik evre ve tümör derecesi göz önüne alındığında fokal ve yaygın skuamöz/glandüler diferansiyasyon gösteren mesane tümörleri arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Skuamöz ve glandüler diferansiyasyonun multivariate analizlerde sağkalım üzerine bağımsız prognostik etkisi olmasa da yaygın skuamöz diferansiyasyon gösteren tümörlerin fokal skuamöz diferansiyasyon gösteren tümörlere göre yedi kat daha fazla hastalığa bağlı ölüm oranına sahip olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Mesane, Ürotelyal kanser, Skuamöz diferansiyasyon derecesi, Hastalık seyri

GİRİŞ

Mesane tümörleri, ürogenital sistem tümörleri içerisinde ikinci sırada, tüm kanserler içerisinde ise erkeklerde 4., kadınlarda ise 8. sırayı almaktadır ve kanser ölümlerinin %3 ile %5'inden sorumludurlar¹. ABD'de 1999 yılında 54.000 yeni olguya tanı konulduğu ve yaklaşık 12.500 kişinin mesane kanseri nedeni ile hayatını kaybettiği bildirilmiştir². Mesane tümörlerinin %98'i epitelial ve %2 kadarı da epitelial dışı tümörlerden oluşmaktadır³. Epitelial tümörlerin de %90'ından fazlasını ürotelyal hücreli kanserler oluşturmaktadır³. Mesanede ürotelyal hücreli kanserler ile birlikte farklı diferansiyasyon gösteren tümörlerin %10-20 oranında saptandığı bildirilmektedir⁴. Farklı diferansiyasyon saptanan tümörler içinde en sık görülenleri skuamöz ve glandüler diferansiyasyon gösteren ürotelyal hücreli kanserlerdir⁵. Çalışmalarda, mesanede ürotelyal hücreli kanserler ile birlikte nispeten sık görüldüklerinin bilinmesine karşın, bu farklılaşmaların klinik öneme sahip olup olmadıkları halen tartışılmaktadır. Dahası, bizim bilgimize göre yayınlarda bu patolojilerin mikroskopik incelemelerde tespit edilen yaygınlığının sağkalım üzerine olan etkileri konusunda bir çalışma bulunmamaktadır.

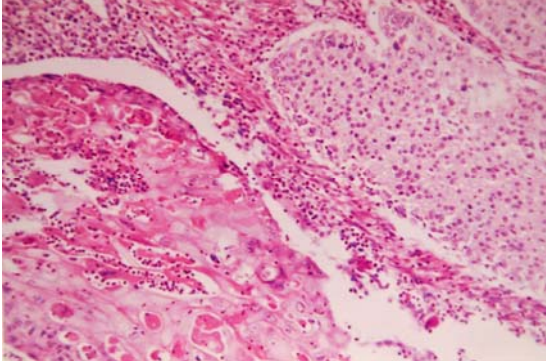
Bu çalışmada, mesanenin ürotelyal hücreli kanserlerinde tespit edilen skuamöz ve glandüler diferansiyasyonların fokal ve yaygın olarak gruplandırılıp bu gruplar arasındaki evre, tümör derecesi ve ortalama sağkalım gibi değişkenlerin yayınlarda eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

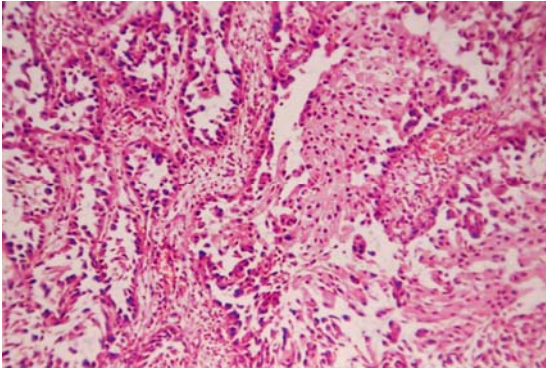
Ocak 1998 ve Aralık 2005 tarihleri arasında primer olarak mesane tümörü ön tanısı ile transüretal mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-MT) ameliyatı geçiren ve histopatolojik incelemeleri sonucu mesanenin ürotelyal hücreli kanseri ile birlikte fokal ve yaygın skuamöz ve glandüler diferansiyasyon gösterdiği saptanan 37 hasta tedavi, tümör boyutları, tümör derecesi ve patolojik özellikleri açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Skuamöz diferansiyasyon hücreler arası köprüleşme ve keratinizasyon gösteren yapılar (Resim 1) ile karakterize olup glandüler diferansiyasyon ise tümör hücreleri arasında gerçek glandüler yapıların (Resim 2) bulunması olarak tanımlandı. Hastalar iki gruba ayrıldılar. Buna göre fokal skuamöz ve glandüler diferansiyasyon gösteren ürotelyal hücreli kanserli hastalar Grup 1'i oluştururken yaygın skuamöz ve glandüler diferansiyasyon gösteren ürotelyal hücreli kanserli hastalarda Grup 2'yi oluşturdu-

SKUAMÖZ VE GLANDÜLER DİFERANSİYASYON (Squamous and Glandular Differentiation)

lar. Histopatolojik incelemelerde yaklaşık %30 ve altında skuamöz ve glandüler farklılaşmaların olması fokal diferansiyasyon, %30 ve üzerinde skuamöz ve glandüler diferansiyasyon saptanması da yaygın diferansiyasyon olarak kabul edildi.



Resim 1. Skuamöz diferansiyasyon gösteren ürotelyal hücreli kanser



Resim 2. Glandüler diferansiyasyon gösteren ürotelyal hücreli kanser

Hastalar ameliyat öncesi ayrıntılı öykü, fiziksel inceleme, tam idrar tetkiki, rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikler, üriner ultrasonografi (USG), direk üriner sistem grafileri, intravenöz piyelografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve sistoskopi ile değerlendirildiler. Ameliyat sonrası dönemde hastalar öykü, fiziksel inceleme, biyokimyasal tetkikler, abdominopelvik tomografi ve akciğer grafileri ile değerlendirilirken gerektiğinde tüm vücut kemik sintigrafisi ile toraks BT'de yapıldı. Klinik ve patolojik evreleme ile tümörlerin derecelendirilmesinde 2002 yılında kabul edilen TNM sistemi kullanıldı⁶. Buna göre evre Ta; invaziv olmayan papiller kanseri, evre T1; subepitelial konnektif dokunun tutulumu; evre T2a; yüzeysel kas tutulumu, evre T2b; derin kas dokusunun tutulumu, evre

T3a; perivezikal dokuda mikroskopik yayılım, evre T3b; perivezikal dokuda makroskopik yayılım ve evre T4 ise tümörün prostat, uterus, vagina, pelvik duvar ve karın duvarı gibi yapılardan birini tutması olarak kabul edildi.

Mesane tümör rezeksiyonu sonrası yapılan histopatolojik incelemelerde saf skuamöz hücreli kanser, adenokanser, küçük hücreli kanser ya da sarkomatoid diferansiyasyon gösteren tümör tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Tanı sırasında ya da izlemlerde invaziv tümör tespit edilen hastaların tamamı radikal sistektomi ve ileal loop ameliyatı geçirdiler.

Çalışmada kullanılan kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher Kesin Ki-Kare testleri kullanıldı. Sürekli değişkenler normal dağılım gösterdiğinden dolayı iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki ortalama yaşam sürelerinin karşılaştırılmasında Kaplan-Meier ve Log Rank testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile sürekli değişkenler ise ortalama ve standart sapma ile ifade edildi. Sağkalım üzerine diğer değişkenlerin etkisinin incelenmesinde Lojistik Regresyon analizi kullanıldı. P değeri 0.05 altında olduğunda anlamlı olarak kabul edildi. Çalışmamızdaki hesaplamalar SPSS 14.0 (demo) ile yapıldı.

BULGULAR

Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların ortalama yaşları sırasıyla 63.44 ± 8.09 (47-72) yıl ve 69.08 ± 6.43 (39-78) yıl olarak saptandı. Ortalama izlem süreleri ise 45.17 ± 13.8 (6-71) ay idi. Transüretral olarak rezeksiyon yapılan 236 mesane tümörlü hastanın 37 (%15.7)'sinde skuamöz ya da glandüler diferansiyasyon bulunmaktaydı. Bu hastalar içerisinde 25 hastanın (Grup 1) fokal skuamöz ve glandüler diferansiyasyonu ve 12 hastanın (Grup 2) ise yaygın skuamöz ve glandüler diferansiyasyonu bulunmaktaydı. Yüzeysel ve invaziv tümör oranları grup 1'de %72 (n=18) ve %28 (n=7) iken grup 2'de %8.3 (n=1) ve %91.7 (n=11) olarak tespit edildi ($p < 0.001$). Gruplar içinde toplam 34 (%91.9) hastanın yüksek dereceli tümörü vardı. İki grup arasında tümör derecelerine göre yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.537$). Hastalara ait klinik ve demografik özellikler Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmektedir. İki grup arasında tümör büyüklükleri

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($t=0.408$, $p=0.686$). Kliniğimize başvuru yakınmaları 26 (%70.3) hastada yalnızca hematüri, 10 (%27) hastada hematüri ile birlikte idrar yaparken yanma ve bir (%2.7) hastada da yalnızca idrar yaparken yanma ile birlikte karın ağrısı idi. Sistoskopi sonrası yapılan TUR-MT ameliyatında patoloji Grup 1 için 2 (%8) hastada evre Ta tümör, 16 (%64) hastada evre T1 tümör ve yedi (%28) hastada da $\geq T2$ olarak geldi. Grup 2'deki evreler ise bir (%8.3) hastada T1 ve 11 (%91.7) hastada da $\geq T2$ olarak tespit edildi. İnvasiv mesane tümörü nedeni ile hastaların tamamında radikal sistektomi ve ileal loop ameliyatları yapıldı. Ortalama sağkalım oranları grup 1 ve grup 2'de sırası ile %76 ($n=19$) ve %33.3 ($n=4$) olarak saptandı (Şekil 1). Ra-

dikal sistektomi sonrası Grup 2'de bulunan iki hastada lenf nodu pozitif olarak tespit edildi. Karsinoma in situ oranları Grup 1 ve Grup 2 için sırası ile %24 ($n=6$) ve %33.3 ($n=4$) olarak saptandı ($p=0.116$). Lojistik regresyon analizine göre ortalama sağkalım üzerine etkisi olduğu düşünülen evre, derece, karsinoma insitu varlığı, tümör volümü ve skuamöz ya da glandüler diferansiyasyon yaygınlığı gibi değişkenlerin değerlendirilmesinde skuamöz diferansiyasyonun bağımsız etkisinin olmadığı görüldü ($p=0.084$, Odds oranı=7.370). Ancak yaygın skuamöz diferansiyasyon gösteren tümörlerde ölüm oranının fokal skuamöz diferansiyasyon gösteren tümörlere göre 7.370 kat daha fazla olduğu saptandı (Tablo 4).

Tablo 1. Grup 1'deki hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Yaş (Yıl)	Boyut (cm)	Evre	İzlem Süresi (Ay)	RT	KT	CIS	Sonuç
1	54	9	$\geq D3pT2$	19	-	-	+	Eksitus
2	59	2	D2pTa	38	-	-	-	-
3	52	3	D2pTa	29	-	-	-	-
4	61	0.5	D3T1	37	-	-	-	-
5	72	9	D3pT1	29	-	-	-	-
6	66	17	D3pT1	14	-	-	-	-
7	68	4	D3pT1	19	-	-	-	-
8	75	5	D3T1	34	-	-	-	-
9	60	4	$\geq D3pT2$	7	+	-	-	Eksitus
10	65	3	$\geq D3pT2$	21	-	-	+	Eksitus
11	67	4	$\geq D3pT2$	14	-	-	-	Eksitus
12	63	2	D3pT1	19	-	-	-	-
13	57	6	D3pT1	21	-	-	-	-
14	71	4	D3pT1	30	-	-	-	-
15	70	1.5	D3pT1	17	-	-	-	-
16	68	4	$\geq D3pT2$	14	-	-	-	Eksitus
17	63	3.7	$\geq D3pT2$	22	-	-	+	-
18	59	3	D3pT1	18	-	-	-	-
19	72	2.9	D3pT1	20	-	-	-	-
20	49	3	D3pT1	17	-	-	+	-
21	63	4.3	D3pT1	34	-	-	-	-
22	67	5	D3pT1	41	-	-	-	-
23	66	3.5	$\geq D3pT2$	33	-	-	+	Eksitus
24	62	2.2	D3pT1	19	-	-	-	-
25	57	3.1	D3pT1	12	-	-	+	-

RT: Radyoterapi; KT: Kemoterapi; CIS: Karsinoma in situ; D: Derece

Tablo 2. Grup 2'deki hastaların klinik ve demografik özellikleri

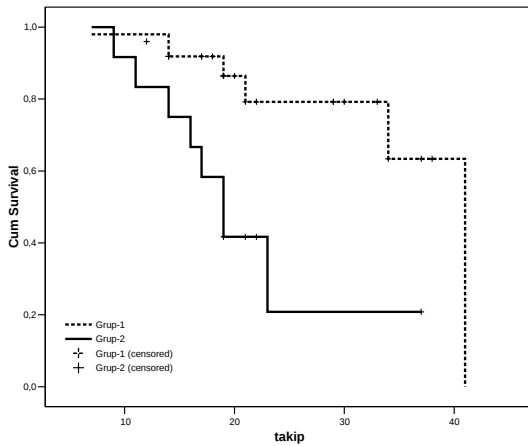
	Yaş (Yıl)	Evre	Boyut (cc)	İzlem Süresi (Ay)	RT	KT	CIS	LENF	Sonuç
1	78	≥D3pT2	12	11	+	-	-	-	Eksitus
2	68	≥D3pT2	9	9	+	-	-	-	Eksitus
3	64	≥D3pT2	8,5	23	-	-	-	-	Eksitus
4	76	≥D3pT2	3	19	-	-	-	-	Eksitus
5	75	≥D3pT2	2.5	17	+		+	+	Eksitus
6	60	≥D3pT2	4	21	-	-	+	-	Eksitus
7	61	D3pT1	3,5	16	-	-	+	-	-
8	70	≥D3pT2	4.7	22	-	-	+	-	-
9	73	≥D3pT2	7	19	-	-	-	-	-
10	74	≥D3pT2	4	37	-	-	-	-	-
11	73	≥D3pT2	1.5	19	-	-	-	-	Eksitus
12	57	≥D3pT2	4	14	+	-	-	+	Eksitus

RT: Radyoterapi; KT: Kemoterapi; CIS: Karsinoma in situ; D: Derece

Tablo 3. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Grup 1	Grup 2		p
Yaş		63.44±8.09	69.08±6.43	t=2.655	0.012
Evre	Yüzeyel	%72,0 (n=18)	%8.3 (n=1)	X ² =13.156	0.001
	İnvaziv	%28 (n=7)	%91.7 (n=11)		
Derece	Düşük	%12 (n=3)	0	-	0.537*
	Yüksek	%88.8 (n=22)	%100 (n=12)		
Karsinoma in situ		%24 (n=6)	%33.3 (n=4)	-	0.116*
Tümör büyüklüğü		4.94±3.415	5.43±3.116	t=0.408	0.686
Sağkalım		%76 (n=19)	%33.33 (n=4)		

*: Fisher Kesin Ki-Kare testi



Şekil 1. Grup 1 ve Grup 2 arasındaki hastalara ait sağkalım süreleri

TARTIŞMA

Ürogenital sistemde, prostat kanserlerinden sonra ikinci sıklıkta görülen mesane tümörlerinde

en sık görülen histolojik tip ürotelyal hücreli kanserlerdir¹. Mesane tümörleri sınıflamasında çeşitli serilerde %2 ile %5 oranında görüldüğü bildirilen ürotelyal hücreli olmayan mesane kanserleri skuamöz hücreli kanser, adenokanser ve indifferansiyasyon gösteren kanserler olarak bilinmektedir⁷. Bundan başka mesanenin ürotelyal hücreli kanserleri ile birlikte %10-15 oranında farklı diferansiyasyon gösteren tümörlerin olduğu da bildirilmektedir⁵. En sık görülen patolojiler skuamöz ve glandüler diferansiyasyon gösteren tümörler olup bunu sarkomatoid diferansiyasyon gösteren tümörler izlemektedir⁴. Billis ve ark. TUR-MT operasyonu yaptıkları toplam 223 hastayı inceledikleri çalışmalarında skuamöz ve glandüler diferansiyasyon oranlarını %15.25 (n=34) olarak vermektedirler⁸. Memorial Sloan-Kettering merkezinden Logothesis ve ark. ise invaziv mesane tümörü nedeni ile radikal sistektomi ameliyatı geçiren 224 hasta içerisinde skuamöz diferansiyasyon oranını %28 olarak belirtmektedirler⁹. Skua-

möz diferansiyasyonlar glandüler diferansiyasyonlara göre daha sık görülmektedirler. Bizim çalışmamızda skuamöz diferansiyasyon ve glandüler diferansiyasyon gösteren tümörlerin oranı %15.7 saptandı. İzole skuamöz hücreli kanser, adenokanser ve sarkomlar gibi mesane tümörlerine göre bu patolojiler nispeten daha sık bildirilmelerine karşın skuamöz ve glandüler diferansiyasyon gösteren ürotelyal hücreli kanserler hakkında oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır^{7,10}. Ayrıca bu çalışmalar incelendiğinde ürotelyal hücreli kanserler ile birlikte görülebilen bu farklılaşmaların yaygınlığının derecesinin değerlendirilmediği anlaşılmaktadır. Çalışmamızın da bu yönüyle yayınlara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Tablo 4. Grup 1 ve grup 2’de ortalama sağkalım üzerine skuamöz ve glandüler diferansiyasyon, yaş, evre, tümör volümü ve tümör derecesi gibi değişkenlerin etkisi			
Değişkenler	β	p	Odds oranı
Skuamöz ve glandüler diferansiyasyon derecesi	1.997	0.084	7.370
Yaş	0.010	0.855	1.010
Tümör Evresi	0.329	0.755	0.720
Tümör Derecesi	0.206	0.886	0.814
Tümör Volümü	0.100	0.444	0.905

Bu histolojik tiplerin patoloji preparatlarında görülmesi hem tanısal zorluklara hem de klinik anlamda hastalığın seyrini açısından tartışmalara yol açabilmektedir¹¹. Skuamöz diferansiyasyon gösteren ürotelyal hücreli kanserler mikroskopik olarak hücreler arasında köprüler ve keratinizasyon gösteren yapılar ile karakterizedirler⁸. Skuamöz diferansiyasyon, çeşitli etkenler ile hücrelerin farklı bir forma dönmesi olarak tanımlanmakta olup daha çok mide, bronşlar ve uterus gibi mukozal yapıların olduğu yerleşimlerde görülmektedir^{12,13}. Skuamöz farklılaşmalar bazı yazarlar tarafından preneoplastik oluşum olarak da düşünülmektedir¹². Mesanede tümörlerinde tespit edilen skuamöz diferansiyasyonların ortaya çıkması ile ilgili etiyoloji çok açık olmamakla birlikte tekrarlayan üriner infeksiyonlar, işeme bozuklukları, nörojenik mesane, endokrinolojik bozukluklar ve sistozomiazis paraziti-nin bu patolojinin oluşumunda etken olabileceği ileri sürülmektedir^{12,13}. Yayınları incelediğimiz zaman bu tümörlerin sıklıkla orta ya da kötü derecede diferansiyasyonlu mesane tümörleri ile invaziv mesane tümörlerinde görüldüğü bildirilmektedir⁸. Bir ça-

lışmada skuamöz diferansiyasyon saptanan mesanenin ürotelyal kanserlerinde hastaların %79.6’sının yüksek dereceli ürotelyal hücreli tümörlere sahip oldukları anlaşılmaktadır⁸. Çalışmamızda da hastaların %91.9’unda tanı sırasında yüksek dereceli mesane tümörü bulunduğu tespit edildi. Bu oran çalışmamızda mesanenin saf ürotelyal kanserlerinde %29.6 olarak saptandı. Bununla birlikte çalışmamızda Grup 1 ve Grup 2 arasında tümörlerin histolojik değerlendirmeleri göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Başlangıçtaki çalışmalar mesane tümörü spesimlerinde yapılan histopatolojik incelemelerde tespit edilen skuamöz ve glandüler farklılaşmaların klinik öneminin olmadığını ya da çok az klinik öneme sahip olduklarını göstermektedir. Logothesis ve ark. çalışmalarında skuamöz diferansiyasyon gösteren ürotelyal kanserli hastalarında mesanenin klasik ürotelyal hücreli tümörlerinden farklı olmayan sağkalım oranlarının saptandığını bildirmektedirler⁹. Bununla birlikte çalışmamızda olduğu gibi Billis ve ark. bu tümörlerin varlığının kötü hastalık seyrine ilişkili olabileceğini yaptıkları çalışmaları bildirilmektedirler⁸. Frazier ve ark.’da çalışmalarında radikal sistektomi ameliyatı geçiren hasta grubunda patolojik incelemelerde saptanan skuamöz ve glandüler diferansiyasyon bulunmasının kötü hastalık seyrine ilişkili olduğunu ifade etmektedirler¹⁴. Yayınları incelediğimiz zaman yapılan çalışmalarda skuamöz ve glandüler diferansiyasyonun yaygınlığının belirtilmediği dolayısı ile yaygınlığının hastalığın seyrine olan etkisini içeren çalışmanın olmadığı görülmektedir. Mesanenin ürotelyal hücreli kanserleri dışındaki tümörlerinde klinik gidiş ve sağkalımların kötü olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda skuamöz ve glandüler diferansiyasyon içeren tümörlerin izole ürotelyal hücreli tümörlere göre daha kötü seyre sahip olmasının yanı sıra bu grup içinde yaygın skuamöz diferansiyasyon gösteren tümörlerin tanı sırasında fokal skuamöz diferansiyasyon gösteren tümörlere göre daha ileri evrede olduğu ve ortalama sağkalımlarının daha kötü olduğu tespit edildi (Şekil 1). Bununla birlikte çalışmalarda mesanenin ürotelyal hücreli kanserlerinde ortalama sağkalımı etkileyen pek çok klinik ve patolojik ölçütün olduğu bildirilmektedir. Buna göre yayınlarda, tanı sırasındaki tümör evresi, tümör derecesi, sigara kullanımı, mesane tümörünün histolojik tipi, karsinoma in situ varlığı, tümör büyüklüğü, tümörün soliter ya da

papiller olması ile mesane tümörlerindeki farklı histolojik yapıların olmasının ortalama sağkalım ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir^{15,16}. Çalışmamızda evre, tümör derecesi, karsinoma insitu varlığı ve tümör büyüklükleri gibi değişkenlerin yapıları değerlendirilmesinde iki grup arasında anlamlı fark olmadığı anlaşıldı. Multivariate analizde tümör evre ve derecesinin anlamlı olmaması tümörlerin büyük çoğunluğunun invaziv ve yüksek dereceli olması ile ilişkilendirilebilir. Bundan başka bu etkenlerin ortalama sağkalım üzerine olan etkilerinin lojistik regresyon analizi ile yapılan incelemelerinde skuamöz ve glandüler diferansiyasyonun yaygınlığının bağımsız prognostik etken olmadığı buna karşın yaygın skuamöz diferansiyasyon gösteren tümörlerdeki ölüm oranının fokal skuamöz diferansiyasyon gösteren tümörlere göre 7 kat fazla olduğu anlaşıldı.

Çalışmalarda skuamöz ya da glandüler diferansiyasyon gösteren tümörlerin radikal sistektomi ameliyatı sonrası uygulanan radyoterapi ve kemoterapi tedavilerine dirençli oldukları bildirilmektedir^{4,8,9,14}. Bir çalışmada skuamöz diferansiyasyonu olan hastalar ile bu diferansiyasyonu olmayan hastalara radyoterapi uygulanmış ve sonuçta skuamöz diferansiyasyon gösteren hastaların %24'ünde komplet yanıt alınırken bu oranın skuamöz diferansiyasyonu olmayan saf ürotelyal hücreli kanserli olgularda %85 olduğu saptanmıştır¹⁴. Çalışmamızda Grup 2'deki 4 hastaya radyoterapi uygulanmasına karşın bu hastaların ameliyat sonrası 2 yıl içinde primer hastalığa bağlı olarak kaybedildikleri görüldü.

Mesane kanserlerinde tedavi tipinin ve hastalığın seyrinin belirlenmesinde en önemli etkenler tümör derecesi ve evresi olarak bilinen klasik prognostik etkenlerdir. Ancak mesane kanseri klinik gidişi öngörülemez bir hastalıktır. Bu nedenle tanı ve tedavi sonrası hastalığın seyrini öngörebilecek klinik ve biyokimyasal değişkenler halen çalışılmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların sonuçlarına göre mesanenin ürotelyal hücreli kanserlerinde özellikle yaygın skuamöz diferansiyasyon gösteren tümörlerin fokal skuamöz diferansiyasyon gösteren tümörlere göre daha fazla ölüm oranına sahip olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Droller MJ:** Bladder cancer: State-of-the-art care. CA Cancer J Clin. 48: 269-284, 1998.
- 2- **Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA:** Cancer statistics-1999. CA Cancer J Clin. 49: 8-31, 1999.
- 3- **Erdemir F, Uluocak N, Tunç M, Özcan F, Esen T:** Radikal sistektomi sonrası patoloji spesimeninde saptanan mesanenin ürotelyal olmayan kanserlerinin değerlendirilmesi. Türk Üroloji Dergisi. 32: 174-181, 2006.
- 4- **Young RH and Eble JN:** Unusual forms of carcinoma of the urinary bladder. Human Pathol. 22: 948-965, 1990.
- 5- **Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Enjoji M:** Urinary bladder carcinoma with neoplastic squamous component: A mapping study of 31 cases. Histopathology. 21: 135-141, 1992.
- 6- **Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al:** AJCC staging manual, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002.
- 7- **Girgin C, Sezer A, Uc R, Ermete M, Ozkan U, Gurel G:** Outcome of the treatment of invasive non-transitional cell carcinoma. Int J Urol. 10: 525-529, 2003.
- 8- **Billis A, Schenka AA, Carlos COR, Carneiro LT, Araujo V:** Squamous and/or glandular differentiation in urothelial carcinoma: Prevalance and significance in transurethral resections of the bladder. Int J Urol and Nephrol. 33: 631-633, 2001.
- 9- **Logothetis CJ, Dexeus FH, Chong C:** Cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy for unresectable urothelial tumors. The MD Anderson experience. J Urol. 141: 33-37, 1989.
- 10- **Genega EM, Hutchinson B, Hashibe M:** Urothelial carcinoma with aberrant differentiation: Incidence and clinical significance. Mod Pathol. 13: 100, 2000.
- 11- **Young RH:** Pathology of carcinomas of the urinary bladder. Comprehensive textbook of genitourinary oncology. Second edition. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS eds. LippincottWilliams & Wilkins, pp: 310-321, 2001.
- 12- **Ayala AG, Ro JY:** Premalignant lesions of the urothelium and transitional cell tumors, in young RH (ed): Pathology of the urinary bladder. New York, NY, Churchill Livingstone, 65-101, 1989.
- 13- **Marin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ:** Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. J Clin Pathol. 42: 250-253, 1989.
- 14- **Frazier AF, Robertson JE, Dodge RK and Paulson DF:** The value of pathologic factors in predicting cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. Cancer. 71: 3993-4001, 1993.
- 15- **Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB:** Biology and management of the bladder cancer. N Engl J Med. 322: 1129-1138, 1990.
- 16- **Stein JP, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Esrig D, Freeman JA, Figueroa AJ, Skinner DG, Cote RJ:** Prognostic markers in bladder cancer: A contemporary review of the literature. J Urol. 160: 645-659, 1998.