

Mesanenin ürotelyal karsinomlarında maspin ekspresyonunun tümör derece ve evresi ile ilişkisi

The relationship of maspin expression with tumor grade and stage in urothelial carcinomas of the urinary bladder

Haluk Şen¹, İbrahim Sarı¹, Zehra Bozdağ², İlker Seçkiner¹

¹ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D, Gaziantep, Türkiye

² Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.D, Gaziantep, Türkiye

Özet

Amaç: Mesanenin ürotelyal karsinomlarında maspin'in immünohistokimyasal yöntemle ekspresyon'u araştırılmış, klinikopatolojik parametreler ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Giriş: Maspin serpin (serin proteaz inhibitörü) ailesinin bir üyesidir ve çeşitli tümör tiplerinde, tümör büyümesi ve anjiyogenez inhibitörü olduğu ve metastazı baskılayıcı olduğu gösterilmiştir. Mesane tümörlerinde prognozu belirleyen en önemli faktörler, tümörün histolojik derecesi ve evresidir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya alınan örnekler, 2005-2011 yılları arasında transüretral rezeksiyon-mesane (TUR-M) yapılarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından ürotelyal karsinom tanısı almış 67 vakadan oluşuyordu. Vakalar DSÖ/ISUP 2004 derecelendirme sistemine göre 3'ü DMPPÜN, 25'i DDÜK, 39'ü YDÜK olarak sınıflandırıldı. Patolojik evreleme sistemine göre 35 pTa, 17 pT1, 12 pT2, 1 pT3, 2 pT4 vakadan oluşmakta idi. Çalışmamızda histolojik derece ile invazyon ve pT evre arasında anlamlı derecede bir ilişki bulundu. Histolojik derece arttıkça invazyon ve pT evre anlamlı olarak artış göstermekteydi (p=0,001).

Bulgular: Çalışmamızda 57 (%85,1) tümör olgusu maspin pozitifliği gösterdi. Maspin ekspresyon seviyesine göre 4 olgu (%6) +1, 26 olgu (%38.8) +2, 27 olgu (%40.3) +3 olarak dağılım gösterdi. Maspin pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı olmasa da noninvaziv ve düşük dereceli olgularda daha fazla idi. Maspin ekspresyon seviyesi dikkate alındığında histolojik derece ve pT evre ile anlamlı ilişkili saptandı (p=0,009, p=0.020). Maspin

Abstract

Object: In this study we aimed to investigate maspin expressions by immunohistochemistry in bladder urothelial carcinomas and to examine the relationship with clinicopathologic parameters.

Introduction: Maspin is a member of the serpin (serine protease inhibitor) family and has been shown to be a suppressor of tumor growth and an inhibitor of angiogenesis as well as metastasis in several types of tumors. The most important factors in determining the prognosis in the urinary bladder tumors are the histological grade and stages.

Material and Methods: The samples were obtained from the 67 cases underwent transurethral resection-bladder (TUR-B) between the 2005-2011, which diagnosed with urothelial carcinomas at Gaziantep University School of Medicine Department of Pathology. The cases according to the WHO / ISUP 2004 grading system were; 3 PUNLMP, 25 LGUC, 39 HGUC.

Results: They are distributed as 35 pTa, 17 pT1, 12 pT2, 1 pT3, 2 pT4 according to pathologic staging. Histologic grading was significantly related with invasion and pT staging. As the histologic grade was increased, invasion and pT staging were increased significantly (p=0,001).

In this study, 57 (%85,1) tumoral cases were positive for maspin. According to maspin expression level, the cases were classified as 4 (%6) 1+, 26 (%38.8) 2+, 27 (%40.3) 3+. Although it was not statistically significant, maspin positivity was higher in non-invasive and low grade tumors. Considering maspin expression level, it was significantly associated with histologic grading and pT

Geliş tarihi (Submitted): 09.08.2017

Kabul tarihi (Accepted): 28.09.2017

Yazışma / Correspondence

Haluk Şen

Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı,

Gaziantep / Türkiye

Tel: 0532 332 10 32

E-mail: drhaluksen@gmail.com

ekspresyon skoru pT evre ve histolojik derece ile anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0.283$, $p=0.020$) ($r=-0.316$, $p=0.009$). Maspin ekspresyon ile tümör rekürrensi ve tümör nedenli ölüm arasında anlamlı bir korelasyona rastlanmadı ($p=0.933$, $p=0.208$).

Sonuç: Mesane ürotelyal karsinomlarında maspin ekspresyonu düşük derece ve evre ile ilişkilidir. Bulgularımız mesane tümörlerinde maspin ekspresyonunun değerlendirilmesinin tümörün davranışının tahmininde yararlı bir prognostik belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesane ürotelyal karsinomu, maspin, immunohistokimya

staging ($p=0.009$, $p=0.020$). Maspin expression score was significantly negatively correlated with pT staging and histologic grading ($r=-0.283$, $p=0.020$) ($r=-0.316$, $p=0.009$). There was no correlation between the maspin expression and tumor recurrence and tumor-related death ($p=0.933$, $p=0.208$).

Conclusion: According to our results, maspin expression seems to be related with lower histologic grade and stage in bladder urothelial carcinomas. Our findings suggested that the evaluation of maspin expression in bladder tumors is useful prognostic marker for predicting the tumor behavior.

Keywords: Bladder Urothelial carcinomas, Maspin, Immunohistochemistry

GİRİŞ

Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen ikinci malign hastalığıdır (1). Mesane kanserinin %90-95'i ürotelyal karsinom (ÜK) olup, ilk tanı anında hastaların %70-80'i kas invaziv olmayan kanserlerdir (KİOMK). Ancak %20-30'u invaziv hale gelir (2). Yüzeysel kanserlerin ilk TUR işleminden sonra %70'inden fazlası rekürrens ve bunların yaklaşık %10'u ise kas invaziv kansere progresyon göstermektedir. Bu da sık takipleri zorunlu kılmaktadır (3).

Günümüzde mesane ÜK'larında; histolojik derece ve evre mesane tümörlerinin prognozunu belirleyen temel parametrelerden biri sayılmaktadır (4-8). ÜK'lar histolojik derece ve evre artmadan, tekrarlama, kas invazyonu ve metastaz riski taşır (9). Bu nedenle, bu tümörlerin davranışlarının önceden tahminine ve dolayısıyla olguların doğru tedavi edilebilmesine katkıda bulunabilecek bazı moleküler belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Maspin (serpin B5) ilk kez insan meme kanser hücrelerinde tümör süpresör kaybı olarak tanımlanmış, serin proteaz inhibitörü ailesinin tümör süpresör aktiviteye sahip bir üyesidir (10-12). İn vitro ve hayvan deneylerinde maspinin tümör hücre motilitesi ve invazyonunu azalttığı gösterilmiştir (13). Maspin ekspresyonunda; down-regülasyonun progresyon ve metastaz ile korelasyonu; meme, prostat, kolon ve oral kanser tiplerinde gösterilmiştir (14-16). Mesane tümörlerinde maspin ekspresyonunun incelendiği çok az çalışma bulunmakta olup, bu çalışmalarda maspinin prognostik rolü ile ilgili farklı sonuçlar saptanmıştır.

Bu çalışmada mesane tümürlü farklı derece ve evredeki tanı almış olgularda, maspin ekspresyonunun immün-

histokimyasal yöntemle belirlenmesi ve tümör prognozunda derece ve evre ile olabilecek ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza transüretal rezeksiyon (TUR) materyalinden oluşan 67 mesane tümörü alındı. Araştırmaya dahil edilen 67 olgudan 60'i (%89.5) erkek, 7'si (%10.5) kadın olup, yaşları 68 ± 13.9 (ortalama 68) arasında değişmekteydi. Olgulara ait hematoksileneozin (H&E) kesitler mikroskopik olarak tekrar değerlendirildi ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 sınıflamasına göre tekrar sınıflandırıldı (1). Olguların DSÖ /ISUP 2004 Klasifikasyon Sisteminde göre 3'ü (%4.5) düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (DMPPÜN), 25'i (%37.2) düşük dereceli ürotelyal karsinom (DDÜK), 39'u (%58.3) yüksek dereceli ürotelyal karsinom (YDÜK) özellik göstermekteydi. Patolojik tümör evreleme sistemine göre 35'i (%52.2) pTa, 17'si (%25.4) pT1, 12'si (%17.9) pT2, 1'i (%1.5) pT3, 2'si (%3) pT4 olgularından oluşmakta idi (Tablo 1).

İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Her olgu için alınan 3-4 mikron kalınlığındaki kesitlere maspin (Novocastra, clone EAW24) monoklonal antikorları ile streptavidin-biotinperoksidaz yöntemi kullanılarak immünohistokimyasal boyama uygulandı. Maspin boyamalarında sitoplazmik, nükleer ve hem nükleer hem sitoplazmik boyanma paternleri pozitif olarak değerlendirildi (Resim 1). Pozitif boyanan tümör hücrelerinin boyanma yaygınlığı dikkate alınarak aşağıdaki şekilde gruplandırıldı. Buna göre; negatif (0), boyanma olmayan; 1, < %0-4 hücrede pozitiflik; 2, %5-49 hücrede

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.

Ürotelyal karsinom	n=67 (%)
Yaş (ortalama±SD)	68±13.9
Cinsiyet	
Erkek	60 (89.5)
Kadın	7 (10.5)
Materyal tipi	
Radikal sistektomi	0(0)
TUR	67(100)
DSÖ/ISUP 2004 Dereceleme	
DMPPÜN	3(4.5)
DDÜK	25(37.2)
YDÜK	39(58.3)
İnvazyon	
Noninvaziv	52(77,6)
İnvaziv	15(22,4)
pT Evre	
pTa	35(52.2)
pT1	17(25.4)
pT2	12(17.9)
pT3	1(1.5)
pT4	2(3)

boyanma; 3, >%50 hücrede boyanma olarak değerlendirildi. Sonuç olarak tümör hücrelerinde >%1 boyanma (ekspresyon) varlığı, maspin için pozitif boyanma olarak değerlendirildi. Maspin pozitif olgularda, boyanma şiddeti de; zayıf (1+), orta (2+) ve kuvvetli (3+) olarak skorlandı (10,12,17,18).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ile sıralı değişkenler arasındaki ilişkiler ise spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Tanıtıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama±std. sapma, sözel değişkenler için ise sayı

ve % değerleri verilmiştir. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen 67 olgunun takip süresi 54±28.4 aydı. Olguların 26'sında (%38.8) rekürrens gelişmiştir. Seçilen olguların hiçbirinde progresyon saptanmadı. Tümör nedenli ölüm, olguların 6'sında (%8.9) görülmüş olup, olguların 3'ünde (%4.5) ise tümör dışı nedenlerle ölüm görülmüştür.

Maspin ekspresyonu, tümör olgularının 10'unda (%14.9) izlenmezken, 57'sinde (%85.1) immün pozitiflik tespit edildi Maspin ekspresyonu tümör hücrelerinin de %1-90 arasında dağılım gösterdi ve boyanma şiddetine göre olgular; 9 (%13.4) olgu zayıf (1+), 24 (%35.8) olgu orta (2+) ve 24 (%35.8) olgu kuvvetli(3+) olarak dağılım gösterdi. Cinsiyet ile maspin skoru arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0.536)

Maspin ekspresyon şiddetskoruna göre DMPPÜN'larda 1 (%33.3) olgu 2+, 2 (%66.7) olgu 3+; DDÜK'ların 8'inde (%32) 2+, 13'ünde (%52) 3+ skor izlendi (Resim 2-3-4). YDÜK'larda ise 9 (%23.1) olgu 1+, 15 (%38.4) olgu 2+, 9 (%23.1) olgu 3+ skor saptandı (Resim 5-6-7). Maspin boyanma şiddetine göre yapılan skor ile DSÖ /ISUP 2004 histolojik derece arasından negatif yönde zayıf bir anlamlı korelasyon saptandı (r=-0.316, p=0.009) (Spearman korelasyon katsayısı) (Tablo 2).

Ayrıca maspin boyanma şiddet skoruna göre noninvaziv tümürlü 7 (%13.4) olgu 1+ (Resim 3), 15 (%28.9) olgu 2+, 22 (%42.4) olgu 3+ skoru gösterdi. İnvaziv tümürlü 2 (%13.3) olgu 1+, 8 (%53.4) olgu 2+ ve 3 (%20) olguda 3+

Tablo 2. Ürotelyal karsinomlarda invazyon ile maspin ekspresyon şiddet skorunun ilişkisi.

İnvazyon	N	Maspin (-) n (%)	Maspin 1+ n (%)	Maspin 2+ n (%)	Maspin 3+ n (%)	P
Noninvaziv	52	8(15.3)	7(13.4)	15(28.9)	22(42.4)	p =0,162
İnvaziv	15	2(13.3)	2(13.3)	8(53.4)	3(20)	

Tablo 3. Ürotelyal karsinomlarda pT evreleme ile maspin ekspresyon şiddet skorunun ilişkisi.

Patolojik Evre	N	Maspin (-) n (%)	Maspin 1+ n (%)	Maspin 2+ n (%)	Maspin 3+ n (%)	P
pTa	35	4(11.4)	1(2.8)	12(34.3)	18(51.5)	p=0.020
pT1	17	5(29.4)	6(35.3)	3(17.6)	3(17.6)	
pT2	12	1(8.3)	1(8.3)	8(66.7)	2(16.7)	
pT3	1	0(0)	1(100)	0(0)	0(0)	
pT4	2	0(0)	0(0)	1(50)	1(50)	

skor izlendi. Maspin boyanma şiddet skoru ile invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,162$) (Tablo 3).

Maspin boyanma şiddet skoruna göre pTa olgularında 1 (%2.8) olgu 1+, 12 (%34.3) olgu 2+, 18 (%51.5) olgu 3+ skoru gösterdi. pT1 olgularının 6'sında (%35.3) 1+, 3'ünde (%17.6) 2+, 3'ünde (%17.6) 3+ skoru saptandı. pT2 olguların da 1'inde (%8.3) 1+, 8'inde (%66.7) 2+ ve 2'sinde (%16.7) 3+ skoru saptandı. pT3 olguların 1'inde (%100) 1+ skoru saptandı. pT4 olgularında 1 (%50) olgu 2+, 1 (%50) olgu 3+ skoru gösterdi. Maspin boyanma şiddet skoru ile pT evre arasında negatif yönde zayıf bir anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0.283$, $p=0.020$) (Spearman korelasyon katsayısı) (Tablo 4).

Rekürrens ile maspin ekspresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde; pTa tümörlerin 8'i (%22.9), pT1 tümörlerin 11'i (%64.7), pT2 tümörlerin 4'ü (%33.3), pT3 tümörlerin 1'i (%100) ve pT4 tümörlerin 2'si (%100) rekürrens gösterdi. Maspin ekspresyonu ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (ki-kare, $p=0,933$).

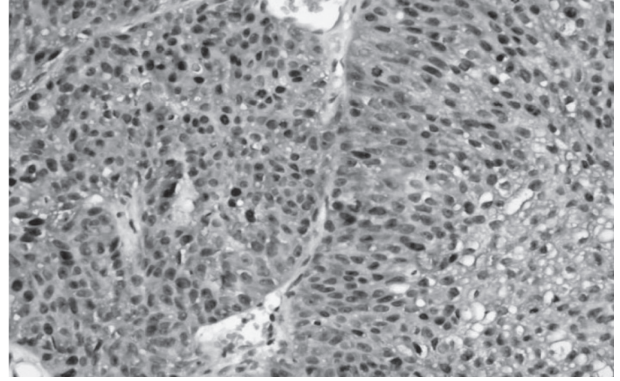
Tümör nedeniyle ölüm ile maspin ekspresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde; pTa tümörlerin 2'si (%6), pT1 tümörlerin 1'i (%6), pT2 tümörlerin 2'si (%16.7) ve pT4 tümörlerin 1'i (%50) tümör nedeniyle ölmüştür. Maspin ekspresyonu ile tümör nedeniyle ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (ki-kare, $p=0,208$).

TARTIŞMA

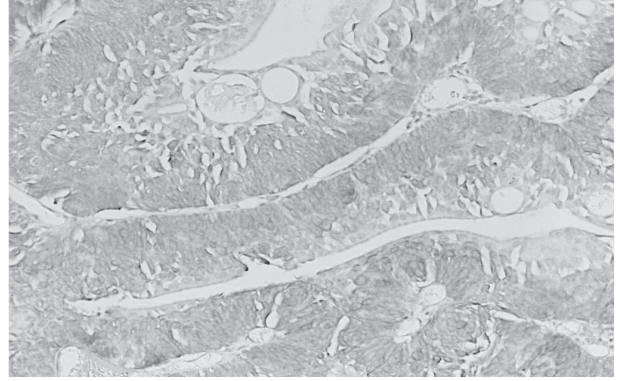
Mesane kanseri genel olarak yüzeysel ve invaziv ürotelyal karsinom olarak iki gruba ayrılmakta olup seyri ve tedavi seçenekleri farklıdır. Yüzeysel tümörler endoskopik tedaviyi takiben iyi prognoz gösterirken, invaziv tümörler ise radikal sistektomi, kemoterapi, radyoterapi tedavilerine rağmen kötü prognoz ve yüksek ölüm hızına sahiptirler. Bu nedenle kas invazyonu yapma olasılığı yüksek tümörlerin önceden saptanması son derece önemlidir (19,20).

Yaptığımız çalışmada 67 vakanın 60'ı erkek, 7'si kadın hastadan oluşmakta idi. Çalışmamızda cinsiyet ile histolojik derece, patolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

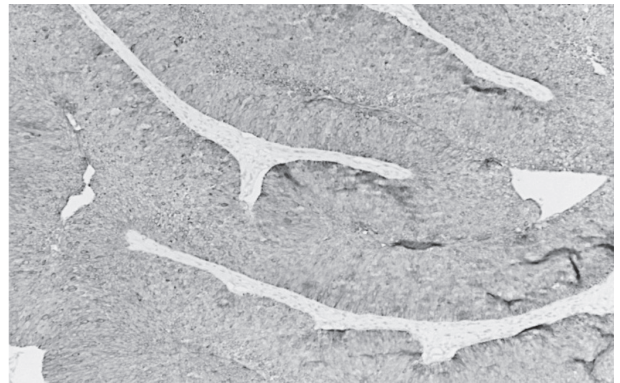
Patolojik evre mesane kanserinin prognoz ve tedavisinde en önemli belirleyicidir (21). Mesane kanserinde ilk değerlendirmeden sonra üç ana sorun vardır. Bunlar



Resim 1. Düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinomda maspin ile yaygın sitoplazmik ve yeryer nükleer pozitiflik (DAB X 400).

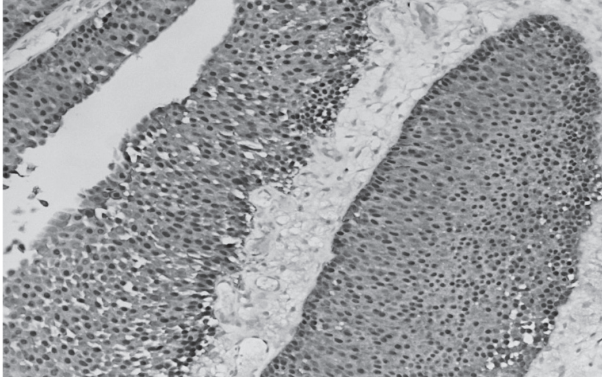


Resim 2. Düşük dereceli noninvaziv ürotelyal karsinomda maspin ile zayıf şiddette (1+) boyanma.

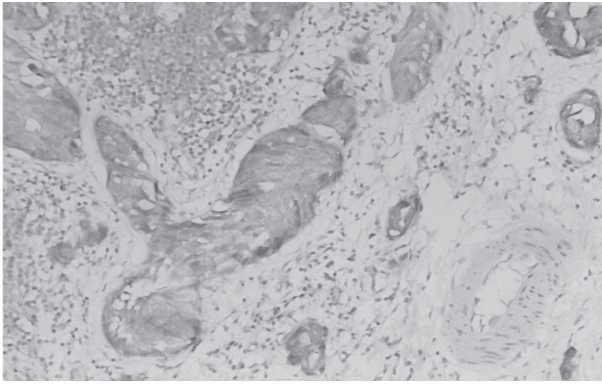


Resim 3. Düşük dereceli noninvaziv ürotelyal karsinomda maspin ile orta şiddette (2+) boyanma.

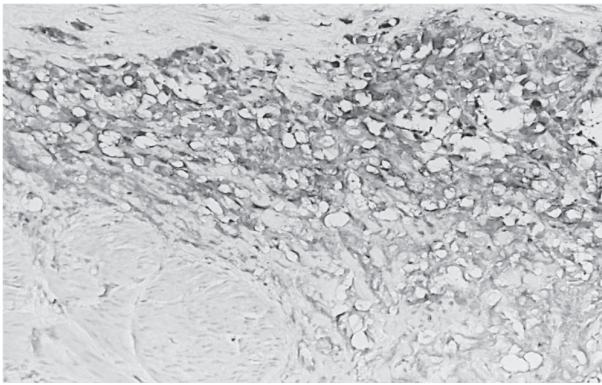
rekürrens, yüksek evreye progresyon ve metastazlardır (22). Klinik olarak tümörlerin %75-85'i yüzeysel mesane tümörleri, %15-25'i invaziv veya metastatik lezyon olarak tanı alır (23). Yüzeysel mesane tümörlerinden özellikle pT1 tümörler; tanı ve tedavisi oldukça sıkıntılı bir gru-



Resim 4. Düşük dereceli non invaziv ürotelyal karsinomda maspin ile kuvvetli (3+) boyanma.



Resim 5. Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinomda maspin ile zayıf şiddette (1+) boyanma.



Resim 6. Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinomda maspin ile orta şiddette (2+) boyanma.

bu oluştururlar. pT1 tümörler genelde yüksek dereceli tümörlerdir. Sadece transüretral rezeksiyon yapılan ve intravezikal tedavi verilmeyen yüksek dereceli pT1 lezyonların % 80'inde nüks ve % 50'sinde progresyon saptanmaktadır (24).

Mesane ürotelyal tümörlerinin birçoğu (%70-80) noninvazivdir (pTa), %20-30'u tanı anında lamina propriayı invaze etmiştir (pT1). Evre pTa tümörlerde yüksek rekürrens (%50-70) ve düşük progresyon oranı saptanırken, evre pT1 tümörlerde yüksek progresyon oranı (%30-50) vardır (13). Yaptığımız çalışmada olguların 52'si (%77.6) noninvaziv özellikte, 15'i (%22.4) invaziv karsinom idi. Patolojik tümör evrelemesine göre 35(%52.2)'i pTa, 17(%25.4)'si pT1, 12(%17.9)'si pT2, 1(%1.5)'i pT3, 2(%3)'si pT4 olarak sınıflanmıştır.

Tümör derecesinin tüm tümör grupları için önemli bir prognostik parametre olduğunu bildiren çok sayıda çalışma vardır (25-31). Yaptığımız çalışmada ürotelyal tümör olgularımız DSÖ/ISUP 2004 histolojik derecelendirme sistemine göre 3 (%4.5) olgu DMPPÜN, 25 (%37.3) olgu DDÜK, 39 (%58.2) olgu YDÜK şeklinde dağılım gösterirken, histolojik derece ile invazyon ve pT evreleme arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. pT tümör evresi histolojik derece arttıkça invazyon olasılığı ile invazyon derinliği anlamlı olarak artış göstermekteydi.

Mesane kanserini kontrol altına almak için prognostik belirleyicilerin geliştirilmesi gerekmektedir (18). Maspinin; apoptoz, anjiyogenez, hücre migrasyonu ve invazyonu gibi metastaz ve tümör büyümesini içeren bir kısım antitümör etkilerde rol aldığı düşünülmektedir (10,32).

Yapılan çalışmalarda maspinin invivo ve invitro olarak anjiyogenezin inhibitörü olduğu tanımlanmıştır (18). Literatürde mesane tümörlerinde maspin ekspresyonunun incelendiği az sayıda çalışma bulunmaktadır (12,17,18).Yapılan bu çalışmalarda maspinin prognostik önemi konusunda farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda maspin boyanma şiddeti skoru dikkate alındığında histolojik derece ile maspin skoru arasında negatif yönde zayıf anlamlı bir korelasyon eğilimi saptandı. Histolojik derece arttıkça maspin ekspresyonu azalma gösterirken, düşük dereceli tümörlerde maspin ekspresyon seviyesi daha fazla idi.

Yaptığımız çalışmada maspin ekspresyonu ile invazyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamakla birlikte noninvaziv tümörlerin 8'inde (%15.4) maspin negatif, 44'ünde (%84.6) pozitif saptanırken, invaziv tümörlerin 2'sinde (%13.3) maspin negatif 13'ünde (%86.7) pozitif bulundu. Noninvaziv olgularda anlamlı olmamakla bir-

likte maspin pozitifliği daha az saptandı. Bu durum olgu sayımızdaki yetersizlikten kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada maspin ekspresyon şiddeti skoru ile histolojik derece ve pT evre arasında negatif yönde zayıf bir anlamlı korelasyon saptanmış, invaziv tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da maspin pozitifliği azalma eğiliminde olduğu bulunmuştur.

Patolojik evre mesane kanserinin prognoz ve tedavisinde en önemli belirleyicidir (33). Maspin tümör büyümesini, invaziv aktiviteyi, motiliteyi, tümör büyümesini ve metastazı inhibe eden bir tümör baskılayıcı gen olarak bildirilmiştir (17). EL-Maqsoud ve ark.(10) yaptığı bir çalışmada pTa tümörlerin 12'sinde (%25), pT1 tümörlerin 9'unda (%18,8), pT2 tümörlerin 25'inde (%52,1), pT3 tümörlerin 2'sinde (%4,2) maspin pozitif bulunmuş, maspin ekspresyonunun mesane kanserinde daha iyi prognoza işaret edebileceği belirtilmiştir.

Maspin ekspresyonu ile hasta yaşının araştırıldığı az sayıda çalışma mevcut olup, bu çalışmalarda da maspin ekspresyonu ve hasta yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (12,17). Yaptığımız çalışmadaki olgu sonuçlarımız, maspin ekspresyonu ile hasta yaşının araştırıldığı bu çalışmaların sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

Ayrıca maspin ekspresyonu ile rekürrens ve tümör nedeniyle ölüm arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bunun nedeni olgu sayısındaki yetersizlik olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Yaptığımız çalışmada maspin ekspresyon şiddeti dikte alındığında, maspin ekspresyon şiddet skoru ile pT evre ve histolojik derece arasında negatif yönde zayıf bir anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Maspin ekspresyon şiddeti arttıkça pT evre anlamlı olarak azalmakta ve ayrıca histolojik derece düşük dereceli olma eğilimi göstermekteydi. Maspinin kuvvetli pozitifliği, tüm bu bulgulara göre düşük histolojik derece, noninvazyon ve düşük evre ile ilişkili gibi gözükmemektedir.

Elde ettiğimiz bulgular mesane tümörlerinde maspin ekspresyonunun değerlendirilmesinin tümörün davranışının tahmininde yararlı bir prognostik belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. K. Lindemann - Docter, R Knüchel - Clarke. Histopathologie des Harnblasen karzinoms, institut für pathologie. Universität klinikum Aachen. Urologie 2008;47:627-38.
2. Hendricksen K, Witjes JA. Treatment of intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). Eur Urol 2007;6: 800-08.
3. Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. J Urol 2000;163:60-2.
4. Bostwick DG, Mikuz G. Urothelial papillary (exophytic) neoplasms, Virchows Arch 2002;441:109- 16.
5. Hansen AB, Bjerregaard B, Ovesen H, Horn T. AgNOR counts and histological grade in stage pTa bladder tumors: reproducibility and relation to recurrence pattern. Histopathology 1992; 20:257-62.
6. Sorensen FB, Sasaki M, Fukuzawa S. Qualitative and quantitative histopathology in transitional cell carcinomas of the urinary bladder. An international investigation of intra- and interobserver reproducibility. Lab Invest 1994;70:242-54.
7. Pich A, Chiusa L, Comino A, Navone R. Cell proliferation indices, morphometry and DNA flow cytometry provide objective criteria for distinguishing low and high grade bladder carcinomas. Virchows Arch 1994; 424:143-48.
8. Wu TT, Chen JH, Lee YH, Hang JK. The role of bcl-2, p53, and Ki-67 index in predicting tumor recurrence for low grade superficial transitional cell bladder carcinoma, J Urol 2000; 163:758-60.
9. Oge O, Erdem E, Atsu N, Ahin A, Ozen H, Ozen H. Proposal for changes in cystoscopic follow-up patients with low-grade pTa bladder tumor. Eur Urol 2000; 37: 271-74.
10. EL-Maqsoud NMR, Tawfik ER. Loss of Maspin Expression in Bladder Cancer: Its Relationship with p53 and Clinicopathological Parameters. J Egyptian Nat Cancer Inst 2010; 22: 1-12.
11. Cao D, Zhang Q, Wu LS, Abruzzese JL, Maitra A, Ho L. Prognostic significance of maspin in pancreatic ductal adenocarcinoma: tissue microarray analysis of 223 Surgically resected cases. Mod Pathol 2007; 520: 570-78.
12. Blandamura S, D'Alessandro E, Giacomelli L et al. Expression of Maspin in Papillary Ta/T1 Bladder Neoplasms. Anticancer Research 2008; 28: 471-78.
13. Zhang M, Volpert O, Shi YH, Bouck N. Maspin is an angiogenesis inhibitor. Nat Med 2000; 6: 196-9.
14. Zou Z, Zhang W, Young D et al. Maspin expression profile in human prostate cancer (CaP) and in vitro induction of Maspin expression by androgen ablation. Clin Cancer Res 2002; 8: 1172-77.

15. Song SY, Lee SK, Kim DH et al. Expression of maspin in colon cancers: its relationship with p53 expression and micro vessel density. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1831-35.
16. Xia W, Lau YK, Hu MC et al. High tumoral maspin expression is associated with improved survival of patients with oral squamous cell carcinoma. *Oncogene* 2000; 19: 2398-403.
17. Sugimoto S, Mass N, Takimoto Y et al. Expression and regulation of tumor suppressor gene Maspin in human bladder cancer. *Cancer Letters* 2004; 203: 209-215.
18. Friedrich GM, Toma IM, Petri S et al. Expression of Maspin in non-muscle invasive bladder carcinoma: correlation with tumor angiogenesis and prognosis. *Eur Urol* 2004; 45: 737-43.
19. Kirkali Z, Cihan T, Manoharan M et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading and diagnosis. *Urology* 2005;66:4-34.
20. Tetsuya I, Kiyoshi K, Yoshio E, Tadao U, Takuma S, Mikio N. Dominant role of E-cadherin in the progression of bladder cancer. *J Urol* 1999;161:692-98.
21. Sexton JW, Wiegand RL, Correa J, Politis C, Dickinson IS, Kang CL. Bladder Cancer: A Review of Non-Muscle Invasive Disease. *Cancer Control* 2010; 17: 256-68.
22. Diaz De ST, Segersten U, Malmström PU. Molecular genetics of bladder cancer: an update. *Minerva Urol Nefrol* 2008; 60: 205-16.
23. Seitz M, Zaak D, Knüchel-Clarke R, Stief C. Harnblasentumoren Die neu WHO Klassifikation 2004. *Urology* 2005; 44: 1073-86.
24. Reuter E. Victor, The pathology of Bladder Cancer. *Urology* 2006; 11-18.
25. Carbin BE, Ekman P, Gustafson H, Christensen Nj, Sandstedt B, Silfversward C. Grading of human urothelial carcinoma based on nuclear atypia and mitotic frequency: Histological description. *J Urol* 1991;145:968-71.
26. Jakse G, Loidl W, Seeber G, Hofstadter F. Stage 1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: an unfavourable tumor. *J Urol* 1987;137:39-44.
27. Jordan AM, Weingarten J, Murphy WM. Transitional cell neoplasms of the urinary bladder: can biologic potential be predicted from histologic grading? *Cancer* 1987;60:2766-74.
28. Lipponen PK, Eskelinen MJ, Jauhiainen K, Harju E, Terho R, Haapasalo H. Prognostic factors in nodular transitional cell bladder tumors. *Scand J Urol Nephrol* 1993;27:205-10.
29. Murphy WM. ASCP survey on anatomic pathology examination of the urinary bladder. *Am J Clin Pathol* 1994;102:715-23.
30. Pauwels RPE, Schapers RFM, Smeets AWGB, Debruyne FM, Geraedts JP. Grading in superficial bladder cancer. Morphological criteria. *Br J Urol* 1988;61:129-134.
31. Takashi M, Sakata T, Murase T, Hamajima N, Miyake K. Grade 3 bladder cancer with lamina propria invasion-pT1:characteristics of tumor and clinical course. *Nagoya J Med Sci* 1991;53:1-8.
32. Teoh SYS, Whisstock JC, Brid IP. Maspin (SERPINB5) Is an Obligate Intracellular Serpin. *J Biol Chem* 2010; 285(14): 10862-869.
33. Cheng Liang, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol* 2009; 22:70-95.