

## Mesaneenin Değişici Epitel Hücreli Karsinomları (Derleme)

Aliye Sarı<sup>1</sup> Özden Çandır<sup>2</sup>

1Uzm Dr SDÜ Tıp Fakültesi Patoloji AD, Isparta

2Doç Dr SDÜ Tıp Fakültesi Patoloji AD, Isparta

### Mesaneenin Değişici Epitel Hücreli Karsinomları

Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 50000'nin üzerinde yeni mesane tümörü olgusu yanısıra her yıl 10000 civarında insanın bu hastalıktan öldüğü bildirilmektedir<sup>1</sup>.

Mesane karsinomları erkeklerde bayanlara oranla 3-4 kez daha fazla görülmektedir. En sık görüldüğü yaş 50-70 olmakla birlikte genç erişkin ve çocuklarda da bildirilmiş olgular vardır<sup>3</sup>.

Epidemiyolojik çalışmalar mesane karsinomuna sebep olan çok çeşitli faktörleri ortaya koymuştur. Önemi kanıtlanmış olan bazı risk faktörleri şunlardır:

-Arlaminlere maruz kalma: Köpeklerde yapılan çalışmalarda özellikle 2-naphthylamine, benzidine ve 4-aminobiphenyl'in karsinojenik etkisi kanıtlanmıştır<sup>4</sup>. Aromatik aminler boya, plastik, tekstil ve deri endüstrisinde yer alan maddelerdir. Boya endüstrisinde çalışan işçilerde mesane karsinomu geliştiği ilk defa 1895 yılında bildirilmiştir<sup>4</sup>. Karsinom genellikle ilk maruziyetten 15-40 yıl sonra ortaya çıkmaktadır<sup>5</sup>.

-Sigara içiciliği: Mesane karsinomlarının % 40 ile 70'i sigara içen erkeklerde görülmektedir. Ancak sigara içiminden ziyade inhalasyonu önemlidir ve tütün içindeki 2-naphthylamine, nitrosamine ve tryptophan metabolitleri sorumlu tutulmaktadır<sup>6</sup>.

-Kronik enfeksiyon: Mesane divertikülü, taş, ekstrofi gibi enfeksiyona yol açan etkenlerin mesane karsinomu ile sonuçlandığı belirtilmektedir<sup>1</sup>. Ayrıca Schistosoma haematobium enfeksiyonunun endemik olduğu mısır ve sudan gibi ülkelerde risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır. Etken mesane duvarına yerleşip kronik inflamatuvar cevap oluşturur ve skuamöz metaplazi, displazi, neoplaziye yol açar<sup>5</sup>.

Terapötik ajanlar: Uzun süreli Phenacetin içeren analjezik kullanımı ve cyclophosphamide kullanımı mesane karsinom riskini arttırmaktadır<sup>7,8</sup>.

### Mesaneenin Değişici Epitel Hücreli Karsinomlarının (DEHK) Sınıflandırılması

Mesane de görülen malignensilerin yaklaşık % 90'ını değişici epitel hücreli karsinom oluşturur<sup>9</sup>. Bu tümörler yüzeysel ve kas invaziv karsinomlar şeklinde 2 kategoriye ayrılır.

**1-Yüzeysel DEHK:** Bu terim grade göz önüne alınmaksızın bazal membranı penetre etmeyen papiller lezyonlar (Ta), lamina propria invazyonu yapan ancak müskularis propriayı invade etmeyen (T1) tümörler ve karsinoma insitu için kullanılır<sup>9</sup>.

İnsitu DEHK'lar papiller tümörlerin aksine nonpapiller lezyonlardır ve normal üroteliyal epitel yerini kanser hücrelerine bırakmıştır. Bazal membran invazyonu yoktur<sup>3</sup>. İnsitu DEHK lar yüksek sitolojik grade gösterirler<sup>10,11</sup>, bu nedenle Koss özellikle mesane karsinojenlerine maruz kalan endüstri çalışanlarında idrar sitolojisi örneklerinin incelenmesinin önemini vurgulamıştır<sup>12</sup>. Tanı genellikle idrar sitolojisi ve random mesane biyopsileri ile mümkündür<sup>9</sup>. İnsitu DEHK'un invaziv karsinoma ilerleme riski 5 yıl içinde % 60-80 dir<sup>13</sup>. Olguların büyük çoğunluğu diğer üroteliyal tümörlere eşlik eder ancak % 1 kadarı primer insitu karsinom olarak değerlendirilir<sup>14</sup>. Bazen tümör hücreleri bazal membran boyunca pajetoid patemde yayılım gösterebilir ve biyopsilerde yanlış negatif sonuca yol açabilir<sup>3</sup>. Melamed ve arkadaşları insitu DEHK'larda yaygın intraduktal prostatik tutulum olduğunu tespit etmişlerdir<sup>11</sup>.

Yüzeysel papiller DEHK'un % 70'ini mukozada sınırlı (Ta) tümörler, % 30'unu lamina propria invazyonu yapmış (T1) tümörler oluşturmaktadır<sup>15</sup>.

Yüzeysel papiller DEHK'lar dallanan fibrovasküler gövdeye sahiptir ve bu yapılar genelde 8'den daha fazla sıralanma gösteren atipi bulguları taşıyan hücreler içerirler<sup>16,17</sup>. Çoğunlukla grade I ve II olan bu lezyonlar % 1-2 oranında grade III sitolojik özellik gösterirler<sup>15</sup>. Hücrelerin sıralanmasında bozukluk ve mitoz grade'e göre değişir.

Yüzeysel papiller DEHK'm papillomlardan ayırımı yapılmalıdır. Papillomlar soliter lezyonlardır ve fibrovasküler gövde çevresinde 7 sıradan az dizelenen normal görümlü değişici epitel hücrelerinden oluşurlar<sup>9</sup>. Ancak günümüzde papillom teriminin kullanımı tartışmalıdır. Teksas Üniversitesi M.D. Anderson Kanser Merkezinde 40 yaş üstündeki hastalarda ve multipl lezyonu olanlarda papillom terimi kullanılmamaktadır<sup>9</sup>.

Ta DEHK' da rekürrens % 50-75'dir. Rekürren tümörlerde kas invazyonu nadirdir. Kas invazyonu genellikle grade'i rekürrensten sonra daha yüksek

olan tümörlerde % 3-4 oranında tespit edilebilmektedir<sup>9</sup>.

Lamina propria invazyonu yapmış (T1) yüzeysel papiller tümörler çoğunlukla yüksek grade (II-III) sergilerler ve değişici epitel hücreli karsinoma insitu (DEHKİs) ile birlikte görülebilirler<sup>15</sup>. Kas invazyonuna ilerleyiş % 25-40 oranında görülür. Vasküler ve lenfatik invazyonun olguların % 20 kadarında ortaya çıktığı bildirilmiştir<sup>13</sup>.

**2-Derin invaziv DEHK:** DEHK'in % 15-20'sini derin invaziv tümörler (T2-T4) oluşturur. Bu tür hastaların % 60-80'inde kas invazyonu tanı konduğu anda vardır<sup>18,19</sup>. Kas invazyonu yapan tümörlerde metastaz insidansı % 50 civarındadır<sup>20</sup>. 5 yıllık survi T2-T3 tümörlerde % 40-60'dır<sup>21</sup>.

### Değişici Epitel Hücreli Karsinomların (DEHK) histolojik tipleri

**1-mikropapiller tip:** Son zamanlarda tanımlanmış olan mikropapiller DEHK overin seröz papiller karsinomlarına benzer şekilde invaziv komponentin yanısıra yüzeyde küçük, kolay dağılabilen papiller yapılardan oluşur<sup>22</sup>. 18 mikropapiller karsinom olgusu içeren bir çalışmada tüm olgularda fokal vasküler invazyon bulunduğu, yüksek grade ve yüksek stage gösterdikleri belirtilmiştir<sup>9</sup>. Eğer yüzeysel biyopsi örneklerinde mikropapiller tip tespit edilmişse lamina propria veya kas invazyonunun araştırılması için rebiyopsi gereklidir. Erkek hastalarda veya over tümörü olmayan bayan hastalarda abdominal lenf nodu, periton veya mezenterde mikropapiller tip

karsinom tespit edilmişse primer mesane tümörü gözönünde bulundurulmalıdır.

**2-küçük hücreli karsinom:** Histolojik olarak küçük, üniform, yuvarlak veya iğ şekilli hiperkromatik nüveli hücrelerden oluşan bu tümörlerde nekroz yaygındır ve nükleol yoktur ya da seçilmez<sup>23</sup>. Genelde akciğerde sık görülen küçük hücreli karsinomlar mesanede nadir görülür. Histogenezleri kesin bilinmemektedir. Agresif tümörlerdir ve lenfatik, vasküler invazyon yaygındır. Bu tümörlerin prostatın mesaneye direkt yayılım gösteren küçük hücreli karsinomu, metastatik küçük hücreli karsinomlar ve lenfomalr ile ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir<sup>9</sup>.

**3-sarkomatoid karsinom:** Histolojik olarak iğ hücrelerinden zengindir ve leiomyosarkom, fibrosarkom veya malign fibrözhistiositoma benzer. Stariform ve mikroid alanlar, tümör dev hücreleri bulunabilir. Kötü prognoza sahip bu tümörler mesanede nadir görülür<sup>24,25</sup>.

Mesanenin sarkomatoid karsinomları primer sarkomlarından daha sıktır. Sarkomlar, reaktif psödosarkomatoid lezyonlar, mezenkimal proliferasyonlar ve malign melanomlardan ayrılanmaları gereklidir<sup>9</sup>.

**4-lenfoepitelioma benzeri karsinom:** Histolojik olarak yoğun lenfoid reaksiyon içeren indiferansiye malign epitelial lezyonlara benzer<sup>26,27</sup>. Bu tipler kronik sistit ve malign lenfoma ile karıştırılabilmesi nedeni ile önemlidir.

### Değişici Epitel Hücreli Karsinomlarda Stage Sistemleri

JSM	AJCC	
-	TX	Primer tümör tayin edilememiş
-	TO	Primer tümör delili yok
O	Tis	Karsinoma İnsitu
O	Ta	Noninvaziv papiller karsinom
A	T1	Subepitelial konnektif dokuyu invade etmiş papiller tümör
B1	T2	Yüzeysel kas liflerini invade etmiş tümör
B2	T3	Derin kas liflerini veya perivezikal yağ dokusunu invade etmiş tümör
B2	T3a	Derin kas liflerini invade etmiş tümör
C	T3b	Perivezikal yağ dokusunu invade etmiş tümör
D1	T4	Prostat, uterus, vagina, pelvik duvar veya abdominal duvarı invade etmiş tümör
D1	T4a	Prostat, uterus veya vaginayı invade etmiş tümör
D1	T4b	Pelvik duvar veya abdominal duvarı invade etmiş tümör
-	Nx	Bölgesel lenf nodu tayin edilememiş
-	N0	Lenf nodu metastazı yok
-	N1	2 cm veya daha küçük tek lenf nodu metastazı
-	N2	Tek fakat 2-5 cm büyüklüğünde veya multipl 5cm'den küçük lenf nodu metastazı
-	N3	5 cm'den büyük lenf nodu metastazı
-	MX	Uzak metastaz varlığı tayin edilememiş
-	M0	Uzak metastaz yok
-	M1	uzak metastaz var

JSM: Marshall modifikasyonu, AJCC: American Joint Commite on Cancer<sup>14</sup>

### Değişici Epitel Hücreli Karsinomlarda (DEHK) Prognostik Faktörler

**-invazyon derinliği:** Mesane duvarı içinde tümörün invazyon derinliğinin prognostik önemi ilk defa 1946 yılında Jewett ve Strong tarafından ifade edilmiştir. Bu tanımlama Marshall tarafından modifiye edildikten sonra uzun yıllar stage sistemi içinde kullanım görmüştür. Ancak son yıllarda American Joint Committee for Cancer TNM sistemi ve Committee of International Union Against Cancer TNM sistemleri noninvaziv papiller karsinom, insitu DEHK, lenf nodu ve uzak metastazları da stage sistemine dahil etmelerinden dolayı tercih edilmektedir<sup>14</sup>.

Mukozada sınırlı veya lamina propriayı invade etmiş tümörler için kullanılan yüzeyel DEHK'lar genelde uysal tümörlerdir ve adjuvan terapili veya terapısız TUR ile kontrol edilebilirler. Kas invaziv tümörlerde ise oldukça agresif tedavi gerekir<sup>9,14,28</sup>

**-tümör grade'i:** Grade rekürrenste ve yüzeyel tümörlerin yayılımında bir risk faktörüdür. İlk grade sistemi Broder's ve ark. tarafından tanımlanmıştır ve normal üroteliyal hücrelere benzer şekilde diferansiyasyon olmuş tümör hücrelerinin oranını esas alır. Günümüzde en sık kullanım gören grade sistemi Tumor Registry of The World Health (WHO)'dir. WHO tümör hücrelerindeki anaplaziyi, artmış sellülariteyi, polarite bozukluğunu, bazalden yüzeye diferansiyasyon kaybını, nükleer şekil ve kromatin dağılımı, dev hücre varlığı, mitotik figürleri göz önünde bulundurularak grade'i 3 sınıfa ayırır<sup>9,14</sup>. Amin ve Murphy tarafından önerilen sistemler de bazı ülkelerde kullanılmaktadır ancak Murphy sistemindeki papillomların çoğu WHO grade sisteminde grade 1 DEHK, düşük grade karsinomların %40'ı WHO sisteminde

grade 2'dir<sup>14</sup>. Grade'in survi ile paralelliği gösterilmiştir. Jordon ve ark. grade 1 insitu DEHK'da 10 yıllık surviyi %98, grade 3 insitu karsinomlarda %35 olarak bildirmiştir<sup>17</sup>.

**-multisentrisite ve tümörün çapı:** Multipl tümörlerin varlığı invazyon ihtimalini etkilememekle birlikte rekürrens oranını ve hastalığın gidişini etkiler. Lutzeyer ve ark. Ta ve T1 tümörlerin %18 ve %33 oranında rekürrens göstermelerine karşın multipl lezyonların %46 oranında rekürrens gösterdiğini tespit etmişlerdir<sup>29</sup>.

Tümörün çapı invazivliğini etkiler. 5 cm'den büyük tümörlerin 3/5'i kas invazyonu yaparken 5 cm'den küçük tümörlerin yalnızca %9'u benzer ilerleme gösterir<sup>30</sup>.

**-lenfatik veya vasküler invazyon:** Vasküler invazyon yapan tümörler daha kötü prognoza sahiptir.

Lopez ve ark. T1 vasküler invazyon yapan tümörlerde 5 yıllık survinin %44 olmasına karşın vasküler invazyon yapmayan tümörlerde bu oranın %81 olduğunu belirtmişlerdir<sup>31</sup>. Vasküler invazyonun tümör çevresindeki retraksiyon artefaktı ile karıştırılmaması için faktör-VIII, ulex ve CD31 gibi endotel marker'ları ile desteklenmesi yararlıdır<sup>9,14</sup>.

**histolojik tip:** DEHK'da tümörün farklı hücre tipine diferansiyasyon olması prognoza etki eder. DEHK'da skuamöz hücre diferansiyasyonu yaklaşık %20 oranında görülmekle birlikte bu tip tümörlerin radyoterapi ve sistemik kemoterapiye iyi cevap vermediği konusunda bilgiler vardır<sup>32,33</sup>.

Glandüler diferansiyasyon skuamöz diferansiyasyondan daha az görülür. Müsin pozitif hücreler grade 1 ve grade 3 tümörlerde sırasıyla %14, %63 oranında görülür. Bu diferansiyasyonun prognoza etkisi kesin bilinmemekle Logothetisin yaptığı çalışmada tedaviye kötü cevap gösterdikleri belirtilmiştir<sup>34</sup>.

DEHK'nın mikropapiller, sarkomatoid, küçük hücreli subtipleri yüksek grade ve kötü prognoz sergilerler. Ancak küçük hücreli karsinomun lenfoepitelioma benzeri olan tipi kemoterapiye çok iyi cevap verir ve alışılmış DEHK'dan daha iyi prognoza sahiptir<sup>9</sup>.

### Biyolojik Prognostik Faktörler

**-kan grubu antijenleri:** Normalde üroteliyal hücreler kan grubu antijenlerini ifade ederler (A, B, prekürsör A, M, N, T ve Lewis antijeni). Kan grubu antijenlerinin kaybı yada uygunsuz salınımı tümör yayılımı ile paraleldir<sup>35,39</sup>.

T antijeni (Thomsen-Friedenreich) normal hücrelerde bulunan bir antijendir. T-hücre analizleri düşük grade'li tümörlerin progresyonunda özellikle ABO antijeni negatif tümörlerde kullanılır<sup>36</sup>.

**-proliferasyon belirleyicileri:** Tümör proliferasyonu flow sitometri kullanılarak DNA içeriği ve S-faz fraksiyonuna göre değerlendirilebilir. Aneuploid DNA tümör grade ve stage ile paraleldir ancak risk grubunun ayırımında iyi bir gösterge değildir. Çünkü grade 1 tümörler ve grade 2 tümörlerin 2/3'ü diploid, grade 3 tümörlerin ise çoğu aneuploiddir<sup>37</sup>.

Proliferatif aktivite aynı zamanda Ki-67 ve proliferating cell nuclear antigen (PCNA) gibi immünohistokimyasal metodlar ile de gösterilebilir. Bu belirleyiciler tümör stage'inden ziyade grade ile paralellik gösterir<sup>38</sup>.

**-moleküler markerlar:** Mesane karsinomları ile ilgili çok sayıda genetik değişiklik çalışılmıştır ancak bunların bazıları prognostik değere sahiptir.

DEHK'da en sık 1, 3, 5, 7, 9 ve 11. Kromozomlarda değişiklik görülür fakat 9q kromozomun tamamının veya bir kısmının delesyonu mesane karsinomları için spesifiktir<sup>15</sup>.

p53 supressör geninin aşırı ekspresyonu mesane tümör progresyonunda artmış risk ile paralellik gösterir<sup>40</sup>.

Kromozom 13q14' deki **retinoblastom** geninin ekspresyonundaki azalma yüksek grade ve yüksek stage tümörlerde görülür<sup>40</sup>.

**H-ras, c-erbB-1, c-erbB-2 ve myc** onkogenleri, **epidermal growth faktör** reseptörlerinin DEHK'da grade ve stage ile paralellik gösterdiği belirtilmekle birlikte idrarda H-ras geni çalışılmış ancak prognostik önemi gösterilememiştir<sup>41</sup>.

**-diğer teknikler:** Bazal membran boyaması tümörün invazyonunun tespitinde kullanılır.

Matriks metalloproteinaz çinko bağımlı bir endopeptidazdır ve ekstrasellüler matriksin yıkımını sağlar. Bir çok tümör invazyonunda ve metastazlarında metalloproteinazlar ve inhibitörleri artar.

Transferrin reseptörleri yüksek grade tümörlerde ve rekürrens gösteren tümörlerde pozitiftir.

Bazı invaziv DEHK'lar class I ve class II HLA antijenleri ifade ederler. Levin ve ark. HLA I antijeni pozitif olan hastaların 5 yıllık survisini %74 oranında, negatif olanların ise %36 oranında tespit ettiklerini bildirmişlerdir<sup>42</sup>.

Yazışma adresi:

Dr Aliye Sarı

SDÜ Tıp Fakültesi Patoloji AD

Isparta, 32100

### Kaynaklar

- 1-Victor E. Reuter, Myran R. Melamed. *The Lower Urinary Tract*. In: Stephan S. Sternberg edit. *Diagnostic Surgical Pathology*. 2th ed. New York: Raven Press, 1994; 1767-1806
- 2-R. Hall. *Carcinoma of The Bladder*. *Nursing Times* 1976; 6: 690-692
- 3-Micheal Kashgarian, Juan Rosai. *Urinary Tract*. In: George Stamathis edit. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8nt ed. St Louis: Mosby, 1995; 898-922
- 4-T. Sorlie, G. Martel-Planehe, P. Hainaut, J. Lewalter, R. Holm, A-L. Borresen-Dale. *Analysis of p53, p16, p21 and H-ras in archived bladder tumors from Workers exposed to aromatic amines*. *Br J Cancer* 1998; 77(10): 1573-1579
- 5-Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. Philadelphia: Soundres, 1999; 997-1010

- 6-Cole P. *Lower Urinary Tract*. In: Schottenfeld D. edit. *Cancer epidemiology and prevention*. Springfield: Charles C. Thomas 1975; 233-262
- 7-Goaker HA, Ruitter HJ. *Carcinoma of the renal pelvis following abuse of pfenacetin-containing analgesic drugs*. *Br J Urol* 1997; 13: 307-318
- 8-Lomax-Smith JD, Seymour AE. *Neoplasia in analgesic nephropathy. A urothelial field change*. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 565-572
- 9-Rosanna L. Lapham, Gregg A. Staerke, Alberto G. Ayala. *Pathology of Transitional Cell Carcinoma of the Bladder and Its Clinical Implications*. *Seminars in Surgical Oncology* 1997; 13: 307-318
- 10-Melnicow MM. *Histological study of vesicle urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy*. *J Urol* 1982; 68: 763-772
- 11-Melamed MR, Vousta NG, Grabstold H. *Natural history and clinical behavior of insitu carcinoma of the human urinary bladder*. *Cancer* 1974; 17: 1533-1545
- 12-Koss LG. *Precursor lesions of invasive bladder cancer(Review)*. *Eur Urol* 1988; 14(suppl 1): 4-6
- 13-Birch BR, Horland SJ. *The pT1 63 bladder tumor(Review)*. *Br J Urol* 1989; 64: 109-116
- 14-Rosanna L. Lapham, David Grignon, Jae Y. *Pathologic Prognostic Parameters in Bladder Urothelial Biopsy, Transurethral Resection and Cystectomy Specimens*. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1997; 14(2): 109-122
- 15-Koch MO, Smith JA. *Management of superficial bladder cancer Ta/T1/Tis*. In Vogelzang NJ, Scardino PS, Shipley WU. "Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology" Baltimore: Williams and Wilhens 1996; 405-415
- 16-Eble JN, Young RH. *Benign and low grade papillary lesions of the urinary bladder: A review of the papilloma-papillary carcinoma controversy and report of five typical papillomas*. *Semin Diagn Pathol* 1989; 6: 351-371
- 17-Jordon AM, Weingarten J, Murphy WM. *Transitional cell neoplasms of the urinary bladder. Can biological potential be predicted from histological grade*. *Cancer* 1987; 60: 2766-2774
- 18-Whitmore WF Jr. *Bladder cancer: An overview (Review)*. *CA Cancer J Clin* 1988; 38: 213-233
- 19-Ozen H. *Transitional cell carcinoma of bladder(Review)*. *Curr Opin Oncol* 1994; 6: 313-317
- 20-Wood DP Jr, Montie JE. *Bladder cancer, deciding on appropriate surgery(Review)*. *Oncology* 1989; 3: 55-61
- 21-soloway MS. *Invasive bladder cancer: Selection of primary treatment(Review)*. *Semin Oncol* 1990; 17: 551-554
- 22-Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T. *Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the*

- urinary bladder: Histological pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 1224-1232
- 23-Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG: Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathological analysis of 22 cases. *Cancer* 1992; 69: 527-536
- 24-Cahoti C, Schinella R, Rangwala AF. Carcinosarcoma of urinary bladder: report of 5 cases with immunohistopathologic study. *Urology* 1994, 43: 389-393
- 25-Torenbeek R, Blomjous CE, Bruin PC. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder. Clinicopathologic analysis of 18 cases with immunohistochemical and electron microscopic findings. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 241-249
- 26-Amin MB, Ro JY, Lee KM. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 466-473
- 27-Talbert ML, Young RH. Carcinoma of the urinary bladder with deceptively benign appearing foci. A report of three cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 374-381
- 28-Victor E. Reuter. Pathology of bladder cancer: Assessment of prognostic variables and response to therapy. *Seminars in Oncology* 1990; 17(5): 524-532
- 29-Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases. *J Urol* 1982; 127: 250-252
- 30-Henry NM, Ahmed S, Flanagan MS. Superficial bladder cancer progression and recurrences. *J Urol* 1983; 130: 1083-1086
- 31-Lopez JI, Angulo JC. The prognostic significance of vascular invasion in stage T1 bladder cancer. *Histopathology* 1995; 27: 27-33
- 32-Martin JE, Jenkins BJ, Zule RJ. Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol* 1989; 42: 250-253
- 33-Akdas A, Turkeri L. The impact of squamous metaplasia in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Urol Nephrol* 1990; 23: 333-336
- 34-Logothetis CJ, Dexues FH, Chong C. Cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy for unresectable urothelial tumors: The M. D. Anderson experience. *J Urol* 1989; 141: 33-37
- 35-Bergman S, Javadpour N. The cell surface antigen A, B or O(H) as an indicator of malignant potential in stage A bladder carcinoma: Preliminary report. *J Urol* 1978; 119: 49-51
- 36-Blasco E, Rorrado J, Belloso L. T Antigen: A prognostic indicator of high recurrence index in transitional carcinoma of the bladder. *Cancer* 1988; 61: 1091-1095
- 37-Simoneau AR, Jones PA. Bladder cancer: The molecular progression to invasive disease. *World J Urol* 1994; 12: 89-95
- 38-Newman AJ Jr, Carlton CE Jr, Johnson S. Cell surface A, B or O(H) blood group antigens as an indicator of malignant potential in stage A bladder carcinoma. *J Urol* 1980; 124: 27-29
- 39-Jhonn P. Stein, Gary D. Grossfeld, David A. Gingsberg, David Esrig. Prognostic markers in bladder cancer: A contemporary review of the literature. *J Urol* 1998, 160: 645-659
- 40-Nemoto R, Uchida K, Hattori K. S phase fraction of human bladder tumor measured insitu with bromodeoxyuridine labeling. *J Urol* 1988; 139: 286-289
- 41-Levesgue P, Ramchurran N, Saini K. Screening of human bladder tumors and urine sediments for the presence of H-ras mutations. *Int J Cancer* 1993; 55: 785-790
- 42-Levin I, Klein T, Goldstein J. Expression of class I histocompatibility antigens in transitional cell carcinoma of the urinary bladder in relation to survival. *Cancer* 1991; 68: 2591-2594