

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE
TÜMÖRLERİNDE PREOPERATİF
İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN PROGNOZA
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. H. ALPEREN YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2019

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE
TÜMÖRLERİNDE PREOPERATİF
İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN PROGNOZA
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. H. ALPEREN YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

Tez Sorumlusu: PROF. DR. GÜVEN ASLAN

TESEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof. Dr. İlhan Çelebi, Prof. Dr. A. Adil Esen, Prof. Dr. Uğur Mungan, Prof. Dr. Güven Aslan, Prof. Dr. Aykut Kefi, Prof. Dr. Ömer Demir ve Doç. Dr. Ozan Bozkurt'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında büyük desteklerini gördüğüm hocalarım Prof. Dr. Güven Aslan, Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerini paylaşan ve yardımdan kaçınmayan; 5 yıllık asistanlık hayatım boyunca çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarım Uzm. Dr. Serdar Çelik, Uzm. Dr. Sedat Karakoç, Uzm. Dr. Kaan Çömez, Uzm. Dr. Özgür Gürboğa, Uzm. Dr. Hilmi Sarı, Dr. Müslim Doğan Değer, Dr. Batuhan Yılmaz Dr., M. Doğu Taşdemir Dr. Selçuk Özer, Dr. Mustafa Gürses, Dr. Ege Sarıkaya ve Dr. Anıl Öcal'a teşekkür ederim. Asistanlık sürem boyunca eğitimime katkılarından dolayı poliklinik, servis, ameliyathanelerde görevli tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Lise yıllarından beri eğitim hayatımın her aşamasında yanımda olan ve desteğini esirgemeyen eşim Dilara Kovancı Yıldız'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde önemli role sahip, bana akademik bakış açısını ve soru sormayı öğreten babam Prof. Dr. Cemal Yıldız'a, tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen annem Aysun Yıldız ve kardeşim Ahmet Çağrı Yıldız'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Dr. H. Alperen Yıldız

İÇİNDEKİLER

Tablo listesi	iv
Şekil listesi	v
Kısaltmalar	vi
Türkçe özet	1
İngilizce özet	3
Giriş ve amaç	5
Genel bilgiler	6
Gereç ve Yöntemler	23
Bulgular.....	25
Tartışma	34
Sonuç	36
Kaynaklar	37

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1: Mesane tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü 2016 sınıflama sistemi.

Tablo 2: 2018 TNM sınıflaması

Tablo 3: Tümör Belirteçlerinin Sensitivite Ve Spesifite Oranları

Tablo 4: Nüks ve ilerleme skorlarını hesaplamak için kullanılan faktörlerin sayısal ağırlıkları

Tablo 5: Toplam skora göre nüks ve ilerleme olasılığı

Tablo 6: EAU risk sınıflaması

Tablo 7: Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri

Tablo 8a: Hematolojik parametreler ve evre arasındaki ilişki

Tablo 8b: Biyokimyasal parametreler ve evre arasındaki ilişki

Tablo 9a: Hematolojik parametreler ve nüks arasındaki ilişki

Tablo 9b: Hematolojik parametreler ve progresyon arasındaki ilişki

Tablo 10a: Biyokimyasal parametreler ve nüks arasındaki ilişki

Tablo 10a: Biyokimyasal parametreler ve progresyon arasındaki ilişki

Tablo 11: Nüks için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri

Tablo 12: Yüksek risk hastalarda hematolojik parametreler ve nüks ilişkisi

ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil 1a: NLO-Nüks ROC eğrisi

Şekil 1b: LMO-Nüks ROC eğrisi

Şekil 2a: NLO 2,54'ün üzeri ve altındaki hastalar için nüksüz sağkalım eğrisi

Şekil 2b: LMO 3,63'ün üzeri ve altındaki hastalar için nüksüz sağkalım eğrisi



KISALTMALAR:

EORTC: Avrupa Kanser Araştırma Ve Tedavi Derneği

EAU: Avrupa Üroloji Derneği

TUR: Transüretral Rezeksiyon

TUR-MT: Transüretral Rezeksiyon Mesane Tümörü

KİS: Karsinoma In Situ

KİOMK: Kasa Invaze Olmayan Mesane Kanseri

KİMK: Kasa Invaze Mesane Kanseri

MT: Mesane Tümörü

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

İVP: İntravenöz Pyelografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

USG: Ultrasonografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

FDG: Florodeoksiglukoz

Pet-BT: Pozitron Emisyon Tomografisi

TNM: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz Sınıflaması

CUETO: Club Urologico Espanol De Tratamiento Oncologico

BCG: Bacillus Calmette–Guérin

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

LMO: Lenfosit Monosit Oranı

PLO: Platelet Lenfosit Oranı

RDW: Red blood cell distribution width

MPV: Mean platelet volume

CRP: C-reaktif protein

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

ABD: Amerika Birleşik Devletleri



ÖZET

Giriş ve Amaç: Mesane kanseri erkeklerde 7., kadınlarda 17. en sık görülen kanserdir. Mesane kanseri görülme sıklığı, yüksek nüks oranı ve ömür boyu takip gerekliliği nedeniyle önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Kas invaziv olmayan mesane kanserlerinde tedavi planlanması ve hastalık yönetimi hastalığın risk sınıfına göre yapılmakta ve günümüzde Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) risk sınıflama tablosu kullanılmaktadır. Risk sınıflaması, klinik ve patolojik faktörlere göre yapılmakta olup kullanımda olan biyokimyasal bir belirteç bulunmamaktadır. Bu bağlamda, inflamasyon birçok malignitenin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir. Çalışmamızda, kas invaziv olmayan mesane tümörü hastalarında preoperatif dönemde bakılan hematolojik ve biyokimyasal inflamatuvar belirteçlerin, tümörün patolojik özellikleri ve takiplerinde nüks ve progresyonu ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Temmuz 2017 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında üroloji polikliniğine başvuran ve yapılan tetkiklerinde mesanede kitlesel lezyon saptanan 106 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların TUR-MT öncesi kanları alındı ve NLO, LMO, PLO, RDW, MPV, CRP, Albumin, Globulin değerleri hesaplandı. Hastaların TUR-MT patoloji sonuçlarına ve takiplerindeki nüks, progresyon oranlarına preoperatif inflamatuvar parametreler ile diğer klinik ve patolojik parametrelerin etkisi istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Tüm metastatik olmayan mesane tümörü hastaları değerlendirildiğinde hastalık evresini öngörmede yalnızca CRP'nin değerli olduğu görüldü ($p=0,017$). Tümörün patolojik derecesi, eşlik eden KİS varlığı, tümör boyutu ve sayısı gibi diğer değişkenler ile bakılan preoperatif değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. KİOMK hastaları için yapılan analizde NLO'nın hem nüks ($p=0,01$) hem progresyonla ($p=0,035$), LMO'nın ise yalnızca nüks ($p=0,038$) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Yapılan sağkalım analizlerinde, LMO ile nüks arasındaki ilişki hem tek değişkenli ($p=0,021$) hem çok değişkenli ($p=0,022$) analizlerde doğrulanırken, NLO ile nüks arasındaki ilişki tek değişkenli analizde ($p=0,019$) doğrulandı fakat çok değişkenli analizde ($p=0,051$) istatistiksel anlamlılığını yitirdiği görüldü. Daha sonra EAU kılavızlarına göre düşük, orta, yüksek risk grupları için ayrı

ayrı alt grup analizleri yapılmıştır. Düşük ve orta risk gruplarında hiçbir değişken ile nüks ve progresyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı fakat yüksek risk grubu hastalarda NLO ve LMO'nın hastalık nüksü ile ilişkili olduğu saptandı ($p=0,016$, $p=0,021$).

Sonuç: Kas invaziv olmayan mesane kanseri hastalarında hastalığın nüksü ve progresyonunu öngörmede ve uygun tedavi seçeneğine karar vermede lenfosit/monosit oranı kolay elde edilebilen, invaziv olmayan ve maliyet etkin bir yöntem olarak kullanılabilir. Literatürdeki çelişkili sonuçlar nedeniyle bu konuyla ilgili daha geniş hasta gruplarında, randomize, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Mesane tümörü, İnflamatuvar belirteçler, Progresyonsuz sağkalım, Nükssüz sağkalım

ABSTRACT

Introduction: Bladder cancer is the 7th most common cancer in men, 17th most common in women, and it is an important public health problem because of its incidence, high recurrence rate and requirement for lifelong follow-up. Disease management in muscle non-invasive bladder cancer are performed according to the risk classification of the disease. Today, the risk classification table of the European Organization for Research and Treatment (EORTC) is used. Risk classification is performed according to clinical and pathological factors and there is no biochemical marker currently in use. In this context, inflammation has an important role in the development and progression of many malignancies. In our study, we aimed to investigate the relationship between the preoperative inflammatory markers and the pathologic features of the tumor, recurrence and progression in the follow-up of patients with non-muscle invasive bladder tumor.

Material and Methods: 106 patients who admitted to the urology clinic between July 2017 and August 2018 and diagnosed with mass lesion in bladder are included in our study. The blood samples are collected from patients before TURB and NLR, LMR, PLR, RDW, MPV, CRP, Albumin and Globulin values were calculated. The effect of preoperative inflammatory parameters and other clinical and pathological parameters on recurrence and progression rates were evaluated.

Results: We evaluated all non-metastatic bladder tumor patients, only CRP was found to be valuable in predicting the disease stage ($p = 0.017$). There was no statistically significant relationship between preoperative laboratory values and other variables such as pathological degree of tumor, presence of concomitant CIS, size and number of tumors. In analyses performed for NMIBC cases, NLR was statistically significantly associated with both recurrence ($p = 0.01$) and progression ($p = 0.035$) whereas LMR was only associated with recurrence ($p = 0.038$). In the survival analysis, the relationship between recurrence and LMR was confirmed in both univariate ($p = 0.021$) and multivariate ($p = 0.022$) analyzes. The relationship between NLR and recurrence was confirmed in univariate analysis ($p = 0.019$), but in multivariate analysis was found to be statistically insignificant ($p = 0.051$). Sub-group analyzes were performed for low, medium and high risk groups according to EAU guidelines. There

was no significant relationship between recurrence and progression in low and medium risk groups, but NLR and LMR were associated with disease recurrence in high-risk patients($p = 0.016$, $p = 0.021$).

Conclusion: Lymphocyte/monocyte ratio is an easy obtainable, non-invasive and cost-effective method for predicting recurrence and progression of disease in patients with non-muscle invasive bladder cancer. Randomized, prospective studies are needed in larger patient groups on this issue, due to conflicting results in the literature.

Keywords: Bladder tumor, Inflammatory markers, Progression-free survival, Recurrence-free survival

GİRİŞ VE AMAÇ:

Mesane kanseri, dünyadaki erkek popülasyonunda en sık teşhis edilen 7. kanser olup, her iki cinsiyet de göz önüne alındığında sıklığı 11. dereceye düşmektedir (1). Mesane kanserlerinin çoğu (% 75), ilk tanıda kas invaziv değildir ve genellikle iyi bir prognoza sahiptir (2). Kas invaziv olmayan mesane kanserini tedavi etmenin zorluğu mesaneyi ve işlevini mümkün olduğunca uzun süre korurken, kas invaziv hastalığa ilerleme olasılığını ve nüks rekürrens riskini en aza indirmektir. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) risk sınıflandırması bu riskleri ölçmek için kullanılmaktadır (3). Prognozu iyi olan hastalara rezeksiyon sonrası intravezikal kemoterapi veya herhangi bir ek tedavi gerekmebilirken, kötü prognozlu hastalar için tercih edilen tedavi intravezikal BCG uygulamasıdır. Orta riskli hastalar için tedaviler tartışmalıdır (4). Risk tablolarının tahmin doğruluğunu daha da geliştirmek için, KİOMK'de mesane kanseri gelişimi, nüksü ve/veya progresyonu ile ilgili olarak çalışılmış çok sayıda klinik, moleküler, biyolojik ve çevresel faktör mevcuttur. Bu bağlamda inflamasyon birçok malignitenin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir (5). Rutin tam kan tetkiklerinde kolaylıkla hesaplanabilen nötrofil lenfosit oranı, lenfosit monosit oranı, platelet lenfosit oranı, RDW, MPV, CRP, Albümin, Globulin gibi parametreler konakçı iltihabının ortaya çıkan belirteçleridir ve çeşitli maligniteler için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (6–8).

Günümüzde kullanılan risk sınıflaması klinik ve patolojik faktörlere göre yapılmakta olup kullanımda olan biyokimyasal bir belirteç bulunmamaktadır. Çalışmamızda, kas invaziv olmayan mesane tümörü hastalarında preoperatif dönemde bakılan hematolojik ve biyokimyasal inflamatuvar belirteçlerin, tümörün patolojik özellikleri ve takiplerindeki nüks ve progresyonu ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER:

Epidemiyoloji, Etyoloji, Risk faktörleri:

Mesane kanseri, dünyadaki erkek popülasyonunda en sık teşhis edilen 7. kanser olup, her iki cinsiyet de göz önüne alındığında sıklığı 11. dereceye düşmektedir ve 2012 yılında dünya çapında, mesane kanserinin yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranı (yılda 100.000 kişi başına) erkekler için 3.2, kadınlar için 0.9'dur (1). Tüm mesane kanseri vakalarının %60'ından fazlası ve 165.000 mesane kanseri ölümünün yarısı, dünyanın daha az gelişmiş bölgelerinde meydana gelmektedir ve tüm mesane kanseri vakalarının dörtte üçü erkeklerde görülmektedir (1). Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ancak genellikle orta yaşlı ve yaşlı insanların hastalığıdır. Yeni tanı alan hastaların yaklaşık %90'ı 60 yaş ve üstündedir, 35 yaş altında nadir görülür. ABD' de ortalama tanı koyulma yaşı 72'dir (9).

Sigara

Sigara, hem erkeklerde hem kadınlarda mesane kanseri için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Sigara günümüzde mesane kanserlerinin %30 -50' sinden sorumludur ve mesane kanseri riskini ortalama 2-4 kat artırır (10). Sigara içicilik süresi ve mesane kanseri riski arasında doğrudan bir ilişki vardır. Risk, 20 yıl sonunda yaklaşık 2 kat, 40 yıl sonunda ise 5 kat artar (10). Sigarada bulunan katran, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), aromatik aminler, N-nitrozo bileşikler mesane kanseri ile ilişkisiyle sorumlu tutulmaktadır (11).

Çevresel Maruziyet

Aromatik aminlere, polisiklik aromatik hidrokarbonlara ve klorlu hidrokarbonlara mesleki olarak maruziyet, mesane kanseri için en önemli ikinci risk faktörüdür ve tüm vakaların yaklaşık % 10'unu oluşturmaktadır (12). Bu tür mesleki maruziyet esas olarak boya, metal ve petrol ürünlerini işleyen endüstriyel tesislerde ortaya çıkar. Gelişmiş endüstriyel ortamlarda bu riskler iş güvenliği kuralları ile azaltılmıştır, bu nedenle kimyasal işçiler artık genel popülasyona kıyasla daha yüksek bir mesane kanseri

insidansına sahip değildir (13). İçme suyunun klorlanması ve sonrasındaki trihalometan seviyeleri potansiyel olarak kanserojendir, ayrıca içme sularının arsenik maruziyeti mesane kanseri riskini artırır (12). Kişisel saç boyası kullanımı ve risk arasındaki ilişki belirsizliğini korumakla birlikte, kalıcı saç boyalarında daha yüksek bir risk artışı belirtilmiştir (14). Alkilleyici bir ajan olan siklofosfamid, malign ve malign olmayan hastalıklarda kullanılmış ve hayvanlarda mesane tümörü oluşumuna neden olmuştur (14). İnsan mesane tümörleri ile de ilişkisi tespit edilmiştir. Pioglitazon'un artmış mesane kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur (15).

Kronik İdrar Yolu Enfeksiyonları

Uzun süreli üriner kataterizasyon, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları mesane epitelinde skuamoz metaplazi, glandular metaplazi ve malakoplakiye neden olarak adenokarsinom ve skuamoz hücreli karsinom gelişimine neden olabilirler (16). Ayrıca ekstrofi vezikale, mesane taşı ve divertikül olgularında mesane kanseri gelişebilir. Schistosomia haematobium'un neden olduğu şistomiyazis, epitelde metaplazik değişikliğe neden olarak skuamoz hücreli karsinom oluşumuna neden olabilmektedir (17). Genitoüriner tüberküloz enfeksiyonlarında da mesane kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir (12).

Moleküler Biyoloji ve Patogenez

Mesane kanseri genellikle hemen hemen tüm kromozomları etkileyen anozomiler, delesyonlar ve amplifikasyonlar ile karakterize olan kromozomal sapmaları barındırır (18,19). Kromozom 9 delesyonu; sadece mesane kanserinde değil, aynı zamanda ürotelyal hiperplazi ve displazide de yaygındır; bu delesyonun mesane tümörü gelişiminin en erken dönemlerinde meydana geldiğini düşündürmektedir (20).

Mesane kanserinde saptanan tekrarlayan genetik değişiklikler TP53, FGFR3, PIK3CA, CDKN2A ve RB1 genlerindeki mutasyonları içerir (21).

FGFR3/RAS yolağı, herhangi bir aşamadaki mesane tümörlerinde aktivasyona uğrayabilir, ancak düşük dereceli KİOMK'de ağırlıklı olarak aktiftir. KİOMK'lerinin

%80'inde FGFR3'te aktive edici nokta mutasyonları vardır, bu da invaziv olmayan papiller mesane kanserinde daha yüksek nüks riski ile ilişkilidir (22,23). FGFR3 mutasyonları, KİMK vakalarının sadece %10-20'sinde tanımlanmıştır (22). Mutant FGFR3, hücre proliferasyonuna yol açan RAS-MAPK yolağını aktive eder (23).

PIK3/AKT/MTOR yolağı, tümör oluşumunda ve tümör progresyonunda önemli basamakları düzenler. Bu yol ERBB2, ERBB3 ve FGFR3 gibi reseptör tirozin kinazlar tarafından aktive edilir. KİMK vakalarının %22'sinde PIK3CA mutasyonları tespit edilmiştir (24).

TP53/RB1 yolağı, hücre döngüsü ilerlemesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. TP53'ün mutasyonu veya delesyonu ağırlıklı olarak KİS ve KİMK'de gözlenmiştir (18). RB1 inaktivasyonu, ağırlıklı olarak KİMK'de ve genellikle TP53 mutasyonları ile eş zamanlı olarak gözlenmiştir (25).

Mesane kanseri, FGFR3/RAS yolağı veya TP53/RB1 yolağı ile gelişir. Kromozom 9'un delesyonu ürotelyal hiperplazi ve displazide sık görülür (19). Bu durum delesyonun her iki yolakta da meydana geldiğini düşündürmektedir. FGFR3/RAS yolu, tümörlerin ürotelyal hiperplaziden invaziv olmayan papiller tümörlere ilerlemesini sağlar. FGFR3/HRAS mutasyonu sıklıkla ürotelyal hiperplazi gelişimi sırasında ortaya çıkar (23). TP53/RB1 yolu, tümörlerin displaziden invaziv tümörlere KİS yoluyla ilerlemesini sağlar ve TP53 mutasyonu sıklıkla ürotelyal displazi gelişimi sırasında ortaya çıkar (24). RB1 kaybının ürotelyal hiperplazinin KİS'a ilerlemesini sağladığı öngörülmektedir (24). Hiperplazi ve displazili lezyonlar her iki yol arasındaki etkileşimlerde de rol oynayabilir (20).

Mesane Kanserlerinin Patolojisi

Mesane kanserlerinin %90'ını ürotelyal karsinom, %5-6'sını skuamöz hücreli karsinom, %1-2'sini adenokarsinom, %1-2'sini de andiferansiye karsinom ve mikst tümörler oluşturmaktadır (26). Nadir görülen mesane epitelyal tümörleri; villöz adenom, melanom, karsinoid tümör ve karsinosarkomdur. Ayrıca lenfoma, koryokarsinom, feokromasitoma ve mezenkimal tümörler gibi nonepitelyal tümörler de az oranda

görülmektedir. Mesane tümörlerinin gelişmesi, endojen moleküler faktörler ve ekzojen çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktoriyel bir süreçtir (26).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2016'da kabul edilmiş mesane kanseri sınıflanması Tablo 1'de gösterilmiştir.



Tablo 1: Mesane tümörlerinde DSÖ 2016 sınıflama sistemi

Ürotelyal Tümörler ○ İnfiltratif ürotelyal karsinom •Nested • Mikrokistik • Mikropapiller • Lenfoepitelyom benzeri •Plazmositoid •Sarkomatoid •Dev hücreli •Andiferansiye •Lipidden zengin •Berrak hücreli ○ Non-invaziv ürotelyal karsinom •Ürotelyal karsinoma in-situ •Non-invaziv papiller ○ Ürotelyal karsinom, yüksek derece •Non-invaziv papiller ○ Ürotelyal karsinom, düşük derece •Non-invaziv papiller ○ Ürotelyal neoplazi, düşük malignite potansiyelli •Ürotelyal papillom •İnverted ürotelyal papilloma •Malignite potansiyeli belirsiz ○ Ürotelyal proliferasyon •Ürotelyal displazi Sküamöz neoplaziler ○ Pür skuamöz hücreli karsinom ○ Verrüköz karsinom ○ Skuamöz hücreli papilloma Urakal Karsinom Müllerian Tip Tümörler ○ Berrak hücreli karsinom ○ Endometroid karsinom	Glandüler Neoplaziler ○ Adenokarsinom • Enterik • Müsinöz • Karışık ○ Villöz adenom Nöroendokrin Tümörler ○ Küçük hücreli karsinom ○ Büyük hücreli karsinom ○ İyi diferansiye ○ Paraganglioma Melanositik Tümörler ○ Malign Melanom ○ Nevüs ○ Melanozis Mezenkimal Tümörler ○ Rabdomyosarkom ○ Leyomyosarkom ○ Anjiosarkom ○ İnflamatuar myofibroblastik ○ Perivasküler epitelooid hücreli • Benign • Malign ○ Soliter fibröz ○ Leyomyom ○ Granüler hücreli ○ Nörofibrom Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler Değişik Tümörler ○ Skene, Cowper ve Littre bezleri karsinomu ○ Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayılımları ○ Üst üriner sistemin epitelyal tümörleri ○ Mesane divertikülünden kaynaklanan tümörler ○ Üretranın ürotelyal tümörleri
--	--

Mesane Kanserlerinde Semptom, Tanı ve Görüntüleme

Mesane Kanserlerinde Semptomlar:

Hematüri mesane kanserinin en sık bulgusudur. Hastalığın ilk ortaya çıkışında makroskopik hematüri olması, mikroskobik hematüriye göre daha yüksek evre ile ilişkili bulunmuştur (27). KİS varlığı hastalarda alt üriner sistem semptomlarına özellikle irritatif semptomlara yol açabilir. Üreteral obstrüksiyona bağlı akut piyelonefrit ve yan ağrısı, üşüme titreme görülebilir. Diğer semptomlar ise pelvik kitle ve lenfatik obstrüksiyona bağlı olarak görülen lenfödemdir (28).

Tanı:

Mesane kanserinin altın standart tanı yöntemi sistoskopik inceleme ve soğuk biyopsi veya rezeksiyon ile örneklenen dokuların histolojik değerlendirilmesidir. KİS tanısı; sistoskopi, idrar sitolojisi ve mesaneden alınan çoklu biyopsilerin kombinasyonu ile konulur (29). Sistoskopi ayaktan yapılabilen bir işlemdir. Özellikle erkek hastalar; topikal anestezi içeren kayganlaştırıcı ajanlar eşliğinde yapılan fleksibl sistoskopiye, rijit enstrümanlar ile yapılan sistoskopiye göre daha iyi uyum sağlamaktadır (4).

Görüntüleme:

İntravenöz Pyelografi (İVP)

Geçmişte ağrısız hematüri nedeni ile üroloji polikliniğine başvuruda bulunan olguların değerlendirilmesinde ilk seçenek olarak kullanılırdı. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan ve ürogenital sistemin tamamının lümenini ayrıntılı gösteren BT ürografinin klinik kullanıma girmesi ile İVP' nin kullanımını fazlaca sınırlamıştır. Fakat BT ürografi çekilmesi mümkün olmayan durumlarda İVP hala alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir (30).

Ultrasonografi (USG)

Uygulanması kolay, ucuz, non-invaziv ve hemen her merkezde bulunabilir olması en büyük avantajı olup mesanenin dolu olması dışında ek bir hazırlık gerektirmez. USG'nin başarısı için uygulayıcının deneyimi çok önemlidir. Hematürisi olan hastalarda ilk değerlendirmede kullanışlı bir görüntüleme yöntemi olmasına rağmen üst üriner sistem tümörlerini dışlayamaz ve mesane kanserini saptamada BT ürografinin yerini tutamaz (30).

Bilgisayarlı Tomografi (BT):

BT ürografi; kontrastsız çekim ardından, iv kontrast uygulanarak nefrogram fazı ve ekskretuar faz çekimleri yapılarak böbreklerden mesaneye dek tüm üst ve alt üriner sistemin değerlendirilmesini sağlayan bir tekniktir (31). Özellikle kas invaziv tümörlerde ve üst üriner sistem tümörlerinde, İVP'ye göre çevre organlar ve lenf nodlarının durumu ile ilgili daha fazla bilgi verir (32). Fakat mesane tümörü saptandıktan sonra BT ürografi veya İVP gerekliliği literatürdeki başarısı ile ilgili değişik sonuçlar nedeniyle tartışmalıdır. Yapılan farklı araştırmalarda mesane kanserlerini evrelemede BT'nin doğruluk oranı %35 ile %92 arasında tespit edilmiştir (33). Transüretral rezeksiyon sonrası gelişen fokal kalınlaşma ve perivezikal dokuda yağ dokudaki dansite artışı tümörü ve derin invazyonu taklit ederek üst evrelemeye neden olabilir, bu nedenle özgünlüğün artırılması için en uygun BT incelemesinin TUR'dan sonra en az 7 günden sonra yapılması önerilir (34).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG mesane kanserlerinin evrelendirilmesinde BT'ye göre daha yeni olup, lokal evrelemede daha başarılı olduğu ileri sürülmektedir. MRG'nin kontrast maddeye ihtiyaç duymadan genişlemiş pelvik damarlarla büyümüş lenf nodlarını birbirinden kolaylıkla ayırt edebilmesi BT'ye göre üstünlüğüdür (35). Böbrek fonksiyonları kontrastlı BT incelemesi için uygun olmayan hastalarda alternatif bir görüntüleme modalitesi olarak kullanılabilir. Literatürde MRG'nin evrelemedeki doğruluğu %58-%96 arasında bildirilmiştir (35).

Sanal Sistoskopi

Konvansiyonel sistoskopi mesane kanserinin değeriendirilmesinde altın standart yöntem kabul edilsede invaziv bir işlem olması; mesane boynu, tavan ve intradivertiküler lezyonların görüntülemesinin zorlukları sebebiyle görüntüleme teknolojisindeki gelişimlere paralel olarak sanal inceleme teknikleri ortaya çıkmıştır. BT ile mesaneye hava veya kontrast vererek, MRG ile de idrar dolu mesane olmak üzere birçok farklı teknik kullanılarak sanal sistoskopi için kaynak görüntü oluşturulabilir. Tüm tekniklerde endoskopik görüntünün oluşturulabilmesi için esas olan, mesane duvarı ve lümen arasında yeterli dansite veya intensite gradiyenti oluşturulması gereğidir (36). Daha sonra elde edilen görüntüler bilgisayar ortamında 3 boyutlu işlenerek sanal endoskopik görüntüler elde edilir (36).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Florodeoksiglukoz (FDG)'un yüksek miktarda üriner sisteme atılması ve buna bağlı mesane yüzeyinde görüntüleme artefakları nedeniyle PET mesane kanserinin tespiti ve takibinde sınırlı yarar sağlamaktadır (37). PET pelvisteki rekürren tümör tespitinde, lokal rekürren tümör ile radyoterapi ve cerrahi sonrası fibrozis veya nekrozun ayrımında faydalı olabilir (37).

Evreleme:

Mesane kanserleri için “Union International Contre le Cancer” (UICC) tarafından uygun bulunan ve genel olarak kabul gören 2002 TNM evrelemesi, 2018 de revize edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: 2018 TNM sınıflaması

T – Primer Tümör Ta: İnvaziv olmayan papiller karsinom Tis: Karsinoma in situ (yassı tümör) T1: Tümör subepitelyal bağ dokuya invaze T2: Tümör kas tabakasına invaze T2a: yüzeysel kas (iç yarı) T2b: derin kas (dış yarı) T3: Tümör perivezikal dokuya invaze T3a: mikroskopik olarak T3b: makroskopik olarak T4: Tümör sıralananlardan herhangi birine invaze; Prostat, seminal vezikül uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar
N: Lenf Nodülleri Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1: Gerçek pelviste (hipogastrik, obturator, presakral veya eksternal iliak) tek bir lenf noduna metastaz N2: Gerçek pelviste (hipogastrik, obturator, presakral veya eksternal iliak) birden fazla lenf noduna metastaz
M: Uzak Metastaz M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz var M1a: Gerçek pelvis dışında lenf nodu metastazı M1b: Diğer uzak metastazlar

Mesane kanseri belirleyicileri:

Sitoloji

İnvaziv olmayan mesane kanseri belirteçidir. Sistoskopi sırasında ya da işenen idrardan örnekler alınabilir. İdrar sitolojisinin tanısal değeri neoplazinin histolojik derecesiyle, materyalin tedavi öncesi veya tedavi sonrası alınmasıyla, spesimenin kalitesiyle, materyalin elde edilme yöntemiyle ilişkili olarak değişiklikler sergilemektedir ve idrar sitolojisinin mesane kanseri tanısında özgüllüğü %90–95, fakat duyarlılığı %11–76 (sıklıkla %35–40) civarındadır (38). Yüksek dereceli tümörlerin belirlenmesinde ise idrar sitolojisi daha yüksek duyarlılığa sahiptir (%60–90) (39). Endoskopik yöntemlerle saptanması zor olan üst üriner sistemde tümör ya da üriner sistemde KİS varlığında değerli bir tetkiktir.

Mesane Kanseri Biyobelirteçleri:

Birçok mesane tümörü belirteçi bulunmakta ve bu belirteçlerin sensitivite ve spesifite oranları değişkenlik göstermektedir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU)'nin klavuzuna göre bazı belirteçlerin sensitivite ve spesifite oranları tablo 3'teki gibidir (4). Bu testlerin mesane kanseri taraması, hematürili hastalarda tarama ve kanser tanısı almış hastaların takibi amaçlı kullanımı ile ilgili çalışmalar bulunsa da düşük sensitivite, spesifite ve maliyet etkinliği gibi nedenlerle günümüzde sistoskopinin yerini alamamaktadır (4).

Tablo 3: Tümör Belirteçlerinin Sensitivite Ve Spesifite Oranları

Tümör Belirteçleri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Yüksek Dereceli Tümörler için Sensitivite (%)
UroVysion (FISH)	30-86	63-95	66-70
Mikrosatellit analiz	58-92	73-100	90-92
Immunocyt/uCyt +	52-100	63-79	62-92
Nükleer matrix Protein 22	47-100	55-98	75-92
BTA stat	29-83	56-86	62-91
BTA TRAK	53-91	28-83	74-77
Sitokeratin	12-88	73-95	33-100

Yüzeyel Mesane Kanserinde Risk Grupları:

Tanı anında mesane kanserlerinin %70'i KİOMK'dir ve TUR-MT ile intravezikal tedavi veya yalnızca TUR-MT ile tedavi edilmektedir. Mesane ürotelyal karsinomlarında nüks ve progresyon olasılıkları, hastalarda önermeli farklılıklar göstermektedir. KİOMK hastalarının hastalık nüks ve progresyon riskini tahmin etmek için, Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) bir skorum sistemi geliştirmiştir (2). Yedi farklı EORTC çalışmasındaki 2596 kasa invaze olmayan mesane kanseri hastasının verilerinin analizi ile oluşturulan bu skorum sistemindeki parametreler tümör sayısı, tümör boyutu, daha önceki nüks oranı, T evresi, KİS varlığı ve tümör derecesidir.

Hastalara analiz sonucunda nüks açısından 0'dan (en iyi prognoz) 17'ye (en kötü prognoz) kadar puan verilmiştir. Progresyon için de 0 (en iyi prognoz) ile 23 (en kötü prognoz) arasında puanlama yapılmıştır (Tablo 4). Tablo 5'de farklı puan aralıklarında olan hastaların 1 ve 5 yıllık olası nüks ve progresyon oranları verilmektedir.

Tablo 4: Nüks ve ilerleme skorlarını hesaplamak için kullanılan faktörlerin sayısal ağırlıkları

Faktör	Nüks	Progresyon
Tümörün sayısı		
Tek	0	0
2–7 arası	3	3
>8	6	3
Tümör boyutu		
<3cm	0	0
≥3cm	3	3
Önceki nüks oranı		
Primer	0	0
≤1 nüks/yıl	2	2
>1 nüks/yıl	4	2
T evresi		
Ta	0	0
T1	1	4
KİS		
Yok	0	0
Var	1	6
Derece (G)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam puan	0–17	0–23

Tablo 5: Toplam skora göre nüks ve ilerleme olasılığı

Nüks puanı	Olası nüks oranı(%) 1.yılda (%95 GA)	Olası nüks oranı(%) 5.yılda (%95 GA)
0	15(10–19)	31(24–37)
1–4	24(21–26)	46(42–49)
5–9	38(35–41)	62(58–65)
10–17	61(55–67)	78(73–84)
Progresyon puanı	Olası progresyon oranı(%) 1.yılda (%95 GA)	Olası progresyon oranı(%) 5.yılda (%95 GA)
0	1,0 (0,4–1,6)	6(5–8)
2-6	0,2 (0–0,7)	0,8 (0–1,7)
7–13	5 (4–7)	17(14–20)
14–23	17(10–24)	45(35–55)

EORTC nüks ve progresyon skorunlarına dayanarak, EAU kılavuz paneli, hastaları düşük, orta ve yüksek risk grupları olarak sınıflandıran basitleştirilmiş bir risk sınıflaması ortaya koydu (4). KİOMK için EAU'nun tedavi ve rakip önerileri bu risk grubu sınıflandırmasına dayanmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6: EAU risk sınıflaması

Risk kategorisi	Özellikler
Düşük riskli tümörler	Primer, soliter, TaG1 (LG, PUNLMP), <3cm, KİS yok
Orta riskli tümörler	Düşük ve yüksek riskli kategorilerin arasında kalanlar
Yüksek riskli tümörler	Aşağıdakilerin herhangi biri: • T1 tümörler • HG/G3 tümörler • CIS • Multipl, tekrarlayan ve 3 cm'den büyük olan Ta,G1-G2 tümörler (tüm bu koşullar sağlanmalıdır.)
	En yüksek riskli tümörler alt grubu:
	• Mesane CIS'nin eşlik ettiği T1G3/HG, • multipl ve/veya büyük T1G3/HG, ve/veya rekürren T1G3/HG, • prostatik üretrada CIS ile birlikte T1G3/HG, • ürotelyal karsinomada nadir görülen histolojilerde, • lenfovasküler invazyon

Risk Gruplarına Göre Tedavi Seçenekleri

Düşük Riskli KİOMK: Rezeksiyon sonrası erken dönemde ve tercihen ilk 24 saate tek doz intravezikal kemoterapi instilasyonunun dolaşan tümör hücreleri ve rezeksiyon alanındaki rezidüel tümörler üzerinde ablatif etkisinin olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (40). Tek doz intravezikal kemoterapi nüks riskini %45-59'dan %14'e düşürmektedir ve yalnızca EORTC nüks skoru <5 olan hastalar fayda görmüştür (41). Epirubisin, mitomisin C(MMC) ve pirarubisinin etkinliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir (42).

Orta Riskli KİOMK: Bu gruptaki hastalarda adjuvan intravezikal tedavi, kemoterapi veya Bacillus Calmette-Guérin ile yapılır. Düşük rekürens oranları olan (yıllık ≤ 1 rekürens) ve EORTC risk skoru < 5 olan hastalarda TUR-MT sonrası erken tek doz intravezikal kemoterapi, tüm hastalarda ya yıllık tam doz intravezikal BCG (3,6 ve 12. aylarda üç haftalık tedavi) ya da en fazla bir yıllık kemoterapi instilasyonu önerilmektedir (4).

Yüksek Riskli KİOMK: Yüksek riskli invaziv olmayan mesane kanserli hastalarda günümüzde kullanılan en etkili intravezikal tedavi BCG'dir. Bu hastalar operasyon sonrası 2–6. haftada başlayan intravezikal BCG tedavisinden fayda görebilirler (43). En uygun BCG takvimi ve dozunu belirlemeye yönelik çalışmalar hala devam etmektedir, ancak sadece 6 haftalık indüksiyon uygulamanın yüksek riskli hastalarda yetersiz kaldığı ile ilgili görüş birliği vardır (41). Bu grupta idame ile birlikte 3 sene tedaviye devam etmek özellikle progresyon riski çok yüksek olan grupta tavsiye edilmektedir (4). BCG'ye rağmen erken dönemde yüksek riskli nüks görülmesi ya da progresyon durumunda sistektomi önerilmelidir (44).

Çok Yüksek Riskli KİOMK: EAU'nun 2014 tarihli KİOMK rehberinin tedavi önerileri bölümünde, daha önceden kullanılan düşük, orta ve yüksek riskli KİOMK gruplarının yanında çok yüksek riskli alt grubu tanımlanmıştır. Bu hastalarda kansere özgü sağkalım oranı %34'e kadar düşmektedir; bunun altında klinik, biyolojik ve histopatolojik olarak invaziv mesane tümörlerinin karakterine sahip olmaları ve düşük evrelenen gizli pT2 hastalık olması yatmaktadır (45). Yüksek riskli grupta %30 oranında KİOMK'e geçiş olabileceğini bilinmektedir ve bu durum kansere bağlı sağkalımı belirgin şekilde düşürmektedir (45). Bu hasta grubunda önerilen tedavi mümkün olan en kısa sürede radikal sistektomi ameliyatının uygulanmasıdır (4). Ancak hastaların bir bölümünde tüm risklere rağmen, gerek hastanın isteği nedeniyle gerek de hastanın eşlik eden yandaş hastalıkları nedeniyle ilk planda radikal sistektomi uygulanması mümkün olmamaktadır. Bu hastalarda mesane koruyucu yaklaşımlar gündeme gelmektedir. EORTC grubunun 1355 hastalı randomize kontrollü bir çalışmada yüksek riskli hasta grubunda 3 yıllık idame ile birlikte tam doz uygulanan BCG tedavisinin 1 yıllık idame uygulanan gruba oranla hastalık tekrarlama oranını azalttığı

bildirilmiştir, ancak hastalık progresyonu ve genel sağkalım oranlarında fark saptanmamıştır (46).

İnflamasyon ve Mesane Kanseri:

İnflamasyon ve kanser arasındaki ilişki 19.YY'da Rudolf Virchow tarafından ortaya koyulmuştur (47). Günümüzde yalnızca hücre proliferasyonunun kansere yol açmadığı bilinmektedir; fakat inflamatuvar hücrelerden, büyüme faktörlerinden, DNA hasarına yol açan ajanlardan zengin bir ortamda hücre çoğalmasının devamı, kanser riskini artırmaktadır (5). Fizyolojik yara iyileşmesinde, doku rejenerasyonu sırasında hücre çoğalması artarken, ajan ortadan kaldırılığında veya doku iyileşmesi tamamlandığında proliferasyon ve inflamasyon azalır. Bunun aksine DNA hasarı ve/veya mutajenik saldırıya maruz kalmış hücreler, inflamatuvar hücrelerden ve büyüme faktörlerinden zengin bir mikroçevrede çoğalmaya devam eder (5). Bir bakıma tümörler iyileşemeyen yaralar gibi davranır (48).

Nötrofiller akut inflamasyonda ilk yanıt veren hücrelerdir. Sonrasında ise monositler, kemotaktik faktörlerin rehberliğinde doku yaralanması bölgesine göç ederler ve dokularda makrofajlara farklılaşırlar. Aktive edildikten sonra makrofajlar, lokal mikroçevrede endotel, epitel ve mezenkimal hücreleri etkileyen büyüme faktörleri ve sitokinlerin ana kaynağıdır (5). Kemokinler olarak adlandırılan bir sitokin ailesi lökositler için kemoatraktan etkiye sahiptir (49). Özellikle TNF- α inflamatuvar sürecin birçok alanını etkilediği gibi inflamatuvar hücre popülasyonunu da kontrol eder. Lenfositler, tümörlerin ilerlemesini engelleyebilecek güçlü antitümör bağışıklık fonksiyonuna sahiptir. Özellikle CD8 + T hücreleri ve bellek T hücreleri gibi bazı lenfosit alt tiplerinin tümör yanıtında önemli role sahip oldukları gösterilmiştir (5,50).

İnflamatuvar cevabın antitümör etkisi olmasına rağmen kanser gelişen kişilerde bu cevap değişmiştir. Periferik kandaki lökositler tümör hücreleri ile savaşıma görevini üstlense de salgıladığı birtakım büyüme faktörü proteazlar ve diğer moleküller ile tümör büyümesini sitümüle eden bir rol de oynamaktadırlar (51).

Sistemik inflamasyonun ciddiyeti, genellikle akut faz reaktan seviyesi ile değerlendirilir. Bunlar arasında CRP, sistemik inflamasyon için kesin bir belirteç olarak işlev görebilecek bir akut faz proteindir (52). CRP'nin ana rolü, fosfokolini bağlamaktır,

böylece hem yabancı patojenlerin hem de hasarlı hücrelerin fosfolipid bileşenlerinin tanınmasına izin vermektedir. CRP, konak savunmasında ve nekrotik ve apoptotik hücrelerin temizlenmesinde rol oynar (53). CRP, esas olarak hepatositlerde sentezlenir ve transkripsiyonu, T hücreleri, makrofajlar, endotelial hücreler, fibroblastlar ve bazı kanser hücreleri tarafından salgılanan IL-6 ve IL-1b ile uyarılır (54). CRP seviyesinin çeşitli inflamasyonla ilişkili bozukluklarda prognostik olduğu gösterilmiştir. Örneğin, CRP, romatoid artrit başlangıcı için bir tahmin aracıdır (55). Uzun vadeli miyokard enfarktüsü, iskemik inme veya periferik vasküler hastalık gibi kardiyovasküler hastalıklarda ve bazı kanserlerde yüksek risk ile ilişkilidir (52,56,57).

Trombositler primer hemostatik araçtır ve kansere bağlı trombozda primer bir rol oynadığı bilinmektedir. Tümör kaynaklı sayısal ve fonksiyonel trombosit anormallikleri tarif edilmiştir(58). Bu değişiklikler klinik olarak saptanabilir trombozun yokluğunda bile saptanmıştır ve tümör progresyonu ve metastazı ile korele olduğu bildirilmiştir (59). Trombositlerden tümör büyümesini, anjiyogenez ve metastazı destekleyen bir dizi büyüme faktörü salgınır ve trombositlerin hem doğrudan hem de dolaylı olarak immün sistemle etkileşime girerek tümör progresyonunu etkilediği düşünülmektedir (60).

Serum albümini yetersiz beslenme derecesi ile yakından ilişkilidir ve sık olarak kullanılan bir beslenme durumu belirtecidir. Tümörle ilişkili devamlı bir sistemik inflamatuvar cevapta, kaşeksi ve ilerleyen albümin kaybının en erken belirteçlerden biri olduğu gösterilmiştir (61). Bu nedenle, kanser hastalarında kötü sağkalım için değerli bir prognostik faktör olabileceği öngörülmektedir (62).

GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Temmuz 2017’de Dokuz Eylül Üniversitesi girişimsel olmayan araştırmalar etik kurul onayı (Onay tarihi: 27.07.2017, Onay numarası: 2017/19-31) alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Temmuz 2017 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında üroloji polikliniğine başvuran ve başvuru sonrası yapılan tetkiklerinde mesanesinde kitlesel lezyon saptanan 18 yaş üstü hastalar bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra çalışmaya alınarak prospektif olarak değerlendirildi. Mesanede kitlesi olan ancak daha önce mesane kanseri tanısı almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- Görüntülemesinde mesanede kitlesel lezyon saptanması
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olması

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Hastanın bilinen başka bir malignitesi olması
- Tanı anında metastatik hastalık olması
- Kan sayımını ve akut faz rektanlarını etkileyebilecek hematolojik veya romatolojik hastalığının olması
- Son 2 hafta içinde transfüzyon almış olması
- Kan alımı sırasında aktif enfeksiyon tablosunun olması
- Hastanın protokole uyma yeteneğini sınırlayabilecek herhangi bir tıbbi veya psikiyatrik sorunun bulunması

Hastalar TUR-MT planıyla servis yatışları yapıldıktan sonra preoperatif dönemde 2 tüp (bir EDTA’lı tüp, bir boş tüp) kan alınarak DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı’nda (TÜRKAK akreditasyon no: AB-0008-TL) değerlendirildi. Tam kan sayımı LH 780 analyzer (Beckman Coulter Inc., Miami, FL, USA), biyokimyasal parametreler Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) cihazları ile analiz edildi. Hastanın son 1 ay içinde hastanemiz laboratuvarında yapılan tetkikleri var ise çalışmaya bu tetkik dahil edildi. Son 1 ayda birden çok tetkiki var ise operasyon tarihine en yakın olan tetkik baz alındı. Hastaların preoperatif CRP,

Albumin, Globulin, RDW, MPV, NLO, LMO, PLO değerleri hesaplanarak kaydedildi. NLO; mutlak nötrofil sayısı, mutlak lenfosit sayısına bölünerek hesaplandı. LMO; mutlak lenfosit sayısı, mutlak monosit sayısına bölünerek hesaplandı. PLO; mutlak trombosit sayısı, mutlak lenfosit sayısına bölünerek hesaplandı. Hastalara preoperatif değerlendirme sonrası sistoskopi yapıldı ve sistoskopi sırasında gözlenen tümoral oluşumlara TUR-MT uygulandı. Alınan tümoral lezyonlar formol içerisinde DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Laboratuvarına incelenmek üzere gönderildi.

Hastalar, patoloji sonuçlarına ve tümoral lezyonların sistoskopik özellikleri değerlendirilerek EAU KİOMK kılavızlarına göre risk gruplarına ayrıldı. İlk TUR-MT sonrası metastatik olduğu saptanan veya sistektomi yapılan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Diğer tüm orta ve yüksek riskli hastalara EAU önerilerine göre intravezikal BCG tedavisi uygulandı. Risk gruplarına göre sistoskopi ve/veya BCG takvimleri oluşturularak hastalar takibe alındı.

Çalışma sonlanım noktaları progresyonsuz sağkalım ve nüksüz sağkalım olarak belirlendi. Nüks, ilk TUR-MT sonrası kontrol sistoskopilerinde patolojik olarak malign tümör saptanması olarak tanımlandı (63). Progresyon; ilk TUR-MT sonrası kontrol sistoskopilerinde saptanan tümörde, evrede veya derecede yükselme, yeni ortaya çıkan lenf nodu veya uzak metastaz olarak tanımlandı (63,64).

İstatiksel İncelemeler:

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS versiyon 24.0 (SPSS Inc, Armonk, NY) istatistik programı kullanıldı. Veriler; yüzde, dağılım, ortalama ve medyan değerleri ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılımını incelemek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri uygulandı. Non-parametrik verilerin analizi için Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin devamlı değişkenlerle karşılaştırılması için Kruskal-Wallis, kategorik değişkenlerin birbirleriyle karşılaştırılması için ise Ki-Kare testi kullanıldı. Mann-Whitney U testinde anlamlı fark saptanan parametreler için ROC eğrisi uygulanarak kesim noktaları belirlendi. Kaplan-Meier metodu kullanılarak nüksüz sağkalım ve progresyonsuz sağkalım eğrileri oluşturuldu, hasta grupları arasındaki sağkalımı karşılaştırmak için log-rank testi uygulandı. Tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon modelleri ile klinikopatolojik özelliklerle nüks ve progresyon ilişkisi değerlendirildi. Anlamlılık açısından p değerinin $p < 0.05$ olması esas alındı.

BULGULAR:

Temmuz 2017 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında kliniğimizde TUR-MT yapılmış olan 125 hasta bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzaladıktan sonra çalışmamıza dahil edildi. İki hastanın patoloji sonucu adenokarsinom, bir hastanın ürotelyal hiperplazi ve bir hastanın KİS gelmesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. 15 hasta yapılan postop görüntülemeye metastatik hastalık olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. 106 hastanın verileri prospektif olarak değerlendirildi. 17 hastanın biyokimyasal verilerine teknik veya numunenin transferindeki sorunlar nedeniyle ulaşılamadı. Bu nedenle CRP, Albümin, Globülin değerlerinin analizi ayrı olarak verileri mevcut olan 89 hasta üzerinden değerlendirildi.

Hastaların yaşı 30 ile 89 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $67,5 \pm 11,2$ idi. Hastaların %85,8'i erkek, %14,2'si kadındı. Ortalama takip süresi $11 \pm 6,4$ aydı. Takiplerde KİOMK hastalarının %35,1'inde nüks saptandı. Ortalama nüks saptanma süresi $4,7 \pm 4,3$ aydı. En erken nüks 1. ayda, en geç nüks 20. ayda gerçekleşti. Takiplerde KİOMK hastaların %7,4'ünde progresyon saptandı. Ortalama progresyon saptanma süresi $8,7 \pm 7,8$ aydı. En erken progresyon 1. ayda, en geç 23. ayda gerçekleşti.

Patolojik verilere baktığımızda hastaların tümör evresi %42,5'inde pTa, %46,2'sinde pT1, %11,3'ünde pT2 olarak saptandı. Tümörlerin %44,3'ü düşük dereceli, %55,7'si yüksek dereceli olarak raporlandı. Hastaların %17,9unda eşlik eden KİS varlığı patolojik olarak saptandı. %34 hastada tek lezyon, %66 hastada multipl tümöral lezyonlar gözlemlendi. Ortalama tümöral lezyon boyutu $48,7 \pm 33,8$ mm olarak saptandı. Tümörlerin %82,1', papiller yapıda, %17,9'u solid yapıdaydı.

KİOMK hastalarını EAU risk sınıflamasına göre gruplara ayırdığımızda %27,7 düşük risk grubu, %14,9 orta risk grubu, %57,4 yüksek risk grubu olarak belirlendi.

Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri

Parametreler	N(%)
Hasta sayısı	106 (100)
Cinsiyet Erkek Kadın	91 (85,8) 15 (14,2)
Yaş >65 <65	66 (62,3) 40 (37,7)
Tümör Evresi pTa pT1 pT2	45 (42,5) 49 (46,2) 12 (11,3)
Tümör Derecesi Düşük Dereceli Yüksek Dereceli	47 (44,3) 59 (55,7)
KİS Var Yok	19 (17,9) 87 (82,1)
Lezyon Sayısı Tek Multipl	58 (54,7) 48 (45,3)
Lezyon Niteliği Papiller Solid	87 (82,1) 19 (17,9)
Lezyon Boyutu <3cm >3cm	36 (34) 70 (66)
Nüks* Var Yok	33 (35,1) 61 (64,9)
Progresyon* Var Yok	7 (7,4) 87 (92,6)
Risk Grubu* Düşük Orta Yüksek	26 (27,7) 14 (14,9) 54 (57,4)

*12 KİMK hastası dahil edilmemiştir.

106 hastaya evre ile hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Kruskal-Wallis testi yapıldı. Hematolojik parametreler ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 8a). Daha sonra biyokimya verilerine ulaşılabilen 89 hastaya evre ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Kruskal-Wallis testi yapıldı. Yalnızca CRP ve hastalığın patolojik evresi arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,01$).

Tablo. 8a: Hematolojik parametreler ve evre arasındaki ilişki

Evre	Ta	T1	T2	p
N	45	49	12	
NLO Ortanca (min-maks)	2,2 (0,8-4,75)	2,3 (1-4,2)	2,6 (1,29-9)	0,300
LMO Ortanca (min-maks)	3,7 (1,7-7,7)	3,6 (1,5-6,3)	3,7 (0,8-15)	0,952
PLO Ortanca (min-maks)	117,8 (40-225)	119,2 (55,5-235,3)	110,2 (59,7-255,4)	0,994
RDW Ortanca (min-maks)	14,5 (12,5-27,6)	14,1 (12,1-33,1)	14,2 (12,3-20)	0,390
MPV Ortanca (min-maks)	8,8 (6,6-11,9)	8,6 (7,3-12)	8,4 (6,7-10,4)	0,463

Tablo 8b: Biyokimyasal parametreler ve evre arasındaki ilişki

Evre	Ta	T1	T2	p
N	38	41	10	
CRP Ortanca (min-maks)	2,8 (0,3-29)	3,4 (0,3-76)	8,1 (3,6-63,4)	0,017
Albümin Ortanca (min-maks)	4,0 (2,9-7,9)	4,1 (2,8-7,2)	4,1 (2,9-7,2)	0,894
Globulin Ortanca (min-maks)	2,9 (2,3-6,6)	2,8 (1,7-4,3)	3,0 (1,9-4,1)	0,348

Evre ile ilişkili değerlendirmenin ardından KİMK olan hastalar çıkarılarak 94 KİOMK hastasının verileri değerlendirildi. Hematolojik parametreler ile hastalık nüksü ve progresyonu arasında ilişki olup olmadığını saptamak için Mann-Whitney U testi yapıldı (Tablo 9a ve 9b). NLO ($p=0,01$) ve LMO ($p=0,038$) değerleri ile nüks arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. Diğer parametreler ile anlamlı bir ilişki saptanmadı. Progresyon ile yalnızca NLO arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,035$).

Tablo 9a: Hematolojik parametreler ile nüks arasındaki ilişki

Nüks	Var	Yok	p
N	33	61	
NLO Ortanca (min-maks)	2,6 (1-4,7)	2,0 (0,8-4,6)	0,010
LMO Ortanca (min-maks)	3,1 (1,5-5,5)	4,0 (1,5-7,7)	0,038
PLO Ortanca (min-maks)	120,5 (64,1-215,2)	116,6 (40-235,3)	0,447
RDW Ortanca (min-maks)	14,1 (12,1-33,1)	14,4 (12,5-25,3)	0,463
MPV Ortanca (min-maks)	8,9 (6,6-12)	8,6 (6,7-11,9)	0,595

Tablo 9b: Hematolojik parametreler ile progresyon arasındaki ilişki

Progresyon	Var	Yok	p
N	7	87	
NLO Ortanca (min-maks)	2,8 (2,2-4,1)	2,1 (0,8-4,7)	0,035
LMO Ortanca (min-maks)	3,6 (2,7-5,6)	3,7 (1,5-7,7)	0,713
PLO Ortanca (min-maks)	123,5 (81-197,1)	117,8 (40-235,3)	0,823
RDW Ortanca (min-maks)	13,7 (13,6-15,5)	14,4 (12,1-33,1)	0,589
MPV Ortanca (min-maks)	9,5 (8,3-10,4)	8,7 (6,6-12)	0,246

KİMK olan hastalar çıkarılarak 94 KİOMK hastasının arasında biyokimyasal verilerine ulaşılabilen 79 hastanın verileri değerlendirildi. Biyokimyasal parametreler ile hastalık nüksü ve progresyonu arasında ilişki olup olmadığını saptamak için Mann-Whitney U testi yapıldı (Tablo 10a ve 10b). Değerlendirme sonucunda biyokimyasal parametrelerin hiçbirisi ile nüks ve progresyon arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 10a: Biyokimyasal parametreler ile nüks arasındaki ilişki

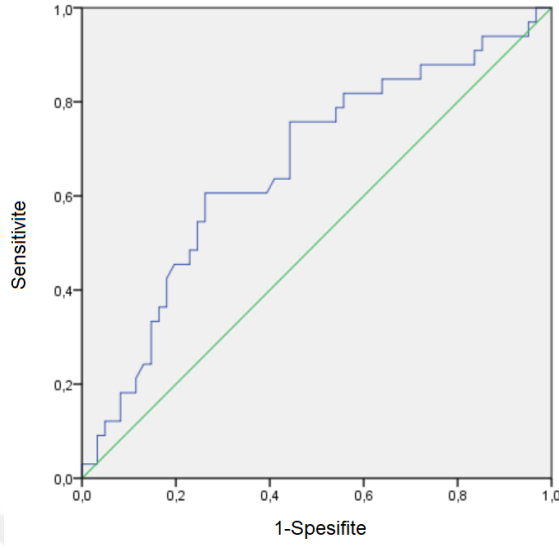
Nüks	Var	Yok	p
N	29	50	
CRP Ortanca (min-maks)	3,5 (0,8-7,6)	2,9 (0,3-29,6)	0,163
Albumin Ortanca (min-maks)	4,0 (2,9-7,2)	4,0 (2,8-7,9)	1,00
Globulin Ortanca (min-maks)	2,9 (2,3-4,2)	2,8 (1,7-6,6)	0,323

Tablo 10b: Biyokimyasal parametreler ile progresyon arasındaki ilişki

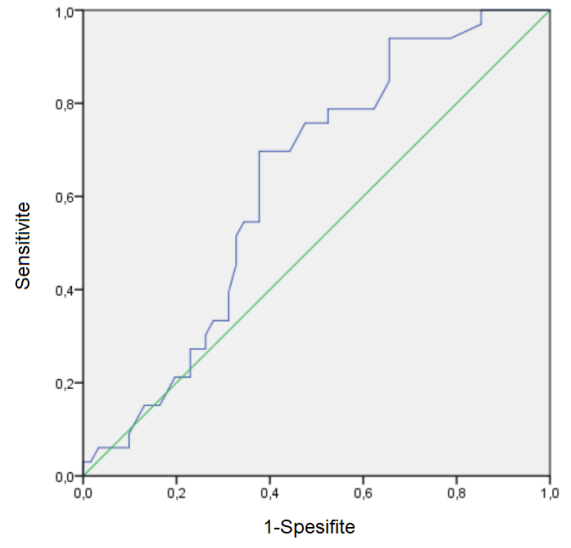
Progresyon	Var	Yok	p
N	5	74	
CRP Ortanca (min-maks)	1,4 (0,4-9,3)	3,1 (0,3-7,6)	0,546
Albumin Ortanca (min-maks)	3,8 (3,3-4,3)	4,0 (2,8-7,9)	0,299
Globulin Ortanca (min-maks)	3,2 (2,2-3,5)	2,8 (1,7-6,6)	0,420

Non-parametrik testlerde anlamlı ilişki saptanan parametreler için ileri analizler yapıldı. NLO ve LMO için ROC eğrisi çizilerek en yüksek sensitivite ve spesifite değerleri için kesim değeri belirlendi (Şekil 1a ve 1b). Nüksüz sağkalım için kesim değeri NLO için 2,54, LMO için 3,63 olarak belirlendi. Progrese olan hasta sayısının az olması nedeniyle anlamlı bir sağkalım analiz modeli oluşturulamadı.

Şekil 1a: NLO-Nüks ROC eğrisi

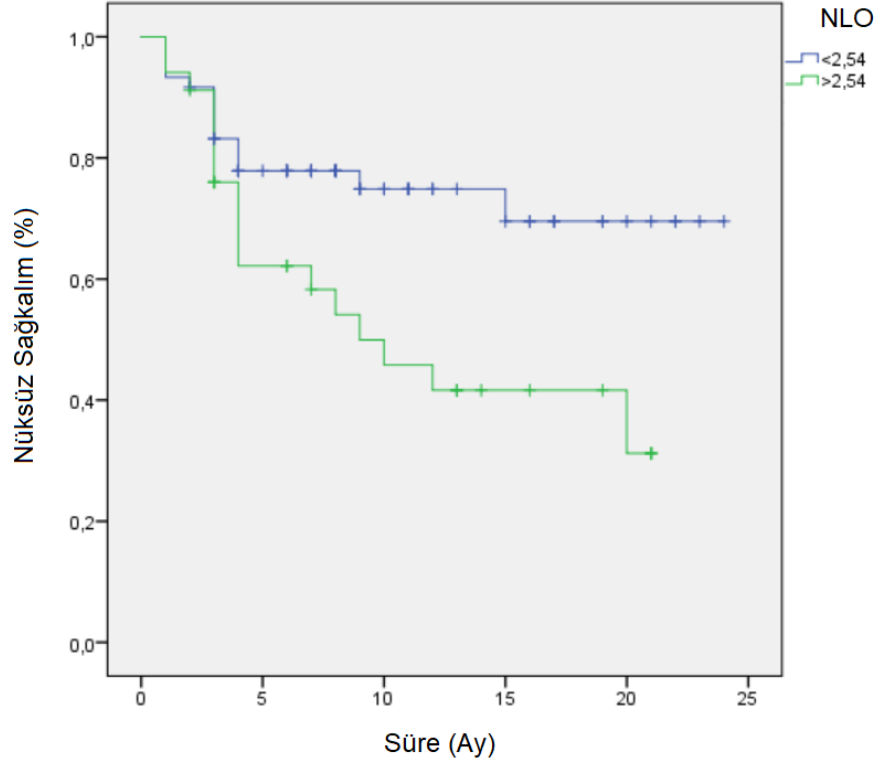


Şekil 1b: LMO-nüks ROC eğrisi

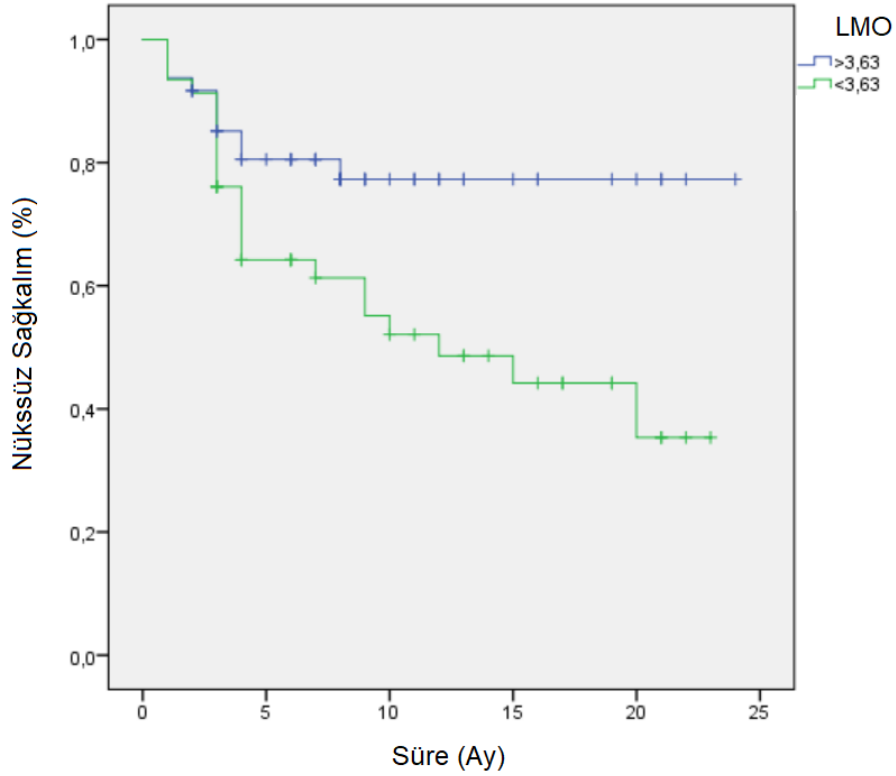


Belirlenen kesim değerlerine göre hastalar 2 gruba ayrılarak Kaplan-Meier metoduyla nüksüz sağkalım eğrileri oluşturuldu ve log-rank testi ile değerlendirildi (Şekil 2a ve 2b). $NLO < 2,54$ ve $NLO > 2,54$ için 1 yıllık nüksüz sağkalım sırasıyla %74 ve %41 olarak saptandı (log-rank $p=0,013$). $LMO > 3,63$ ve $LMO < 3,63$ için 1 yıllık nüksüz sağkalım sırasıyla %77 ve %48 olarak saptandı (log-rank $p=0,014$).

Şekil 2a: NLO 2,54'ün üzeri ve altındaki hastalar için nüksüz sağkalım eğrisi



Şekil 2b: LMO 3,63'ün üzeri ve altındaki hastalar için nüksüz sağkalım eğrisi



Daha sonra her iki gruba tek değişkenli ve muhtemel karıştırıcı faktörlerin etkisini değerlendirmek amacıyla çok değişkenli cox regresyon modeli uygulandı (Tablo 11). Tek değişkenli analizde NLO ($p=0,019$), LMO ($p=0,021$), tümörün evresi ($p=0,010$), derecesi ($p=0,015$) ve tek veya multipl olmasının ($p=0,020$) nüks ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptandı. NLO ve LMO için yapılan; yaş, cinsiyet, evre, derece, KİS varlığı, lezyon boyutu, sayısı ve niteliği de dahil edilerek yapılan çok değişkenli regresyon analizinde ise NLO'nun istatistiksel anlamlılığını yitirdiği ($p=0,051$); evre ($p=0,020$) ve LMO ($p=0,022$)'ın ise nüksüz sağkalımda bağımsız birer prediktör olduğu gösterildi.

Tablo 11: Nüks için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox Regresyon analizleri

Değişken (Referans)	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	TO (%95 GA)	p	TO (%95 GA)	p
NLO ($>2,54$)	2,26 (1,14-4,50)	0,019	1,99 (0,99-3,98)	0,051
LMO ($<3,63$)	2,39 (1,14-5,03)	0,021	2,41 (1,14-5,07)	0,022
Yaş (Sürekli değişken)	1,02 (0,99-1,06)	0,082		
Cinsiyet (Erkek)	1,46 (0,34-6,13)	0,605		
Evre (T1)	2,74 (1,27-5,90)	0,010	2,47 (1,13-5,36)	0,020
Derece (Yüksek dereceli)	2,52 (1,20-5,31)	0,015		
KİS varlığı (Var)	1,62 (0,72-3,61)	0,238		
Lezyon boyutu (Sürekli değişken)	1,00 (0,99-1,01)	0,296		
Lezyon sayısı (Multipl)	2,32 (1,14-4,75)	0,020		
Lezyon niteliği (Solid)	1,19 (0,42-3,42)	0,734		

Hastalar düşük, orta ve yüksek risk gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirildi. Mann-Whitney U testi yapılarak nüks ve progresyon ile biyokimyasal, hematolojik parametrelerin ilişkisi değerlendirildi. Düşük ve orta risk gruplarında biyokimyasal, hematolojik parametreler ile nüks ve progresyon arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Yüksek risk grubunda ise progresyon ile hiçbir parametre arasında anlamlı ilişki saptanmazken, NLO ($p=0,016$) ve LMO ($p=0,021$) ile nüks arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 12).

Tablo 12: Yüksek riskli hastalarda hematolojik parametreler ile nüks ilişkisi

Nüks	Var	Yok	p
N	28	26	
NLO Ortanca (min-maks)	2,6 (1-4,7)	1,9 (1,0-3,8)	0,016
LMO Ortanca (min-maks)	3,0 (1,5-5,5)	4,4 (1,5-6,3)	0,021
PLO Ortanca (min-maks)	133,4 (72,5-215,2)	111,4 (55-235,3)	0,125
RDW Ortanca (min-maks)	14,0 (12,1-33,1)	14,4 (12,5-25,3)	0,972
MPV Ortanca (min-maks)	8,7 (7,6-12)	8,6 (7,3-10,0)	0,716

TARTIŞMA:

Mesane kanserlerinin çoğu (% 75), ilk tanıda kas invaziv değildir ve genellikle iyi bir prognoza sahiptir. KİOMK olan vakaların % 30 ila % 80'i nüks edecek ve % 1 ila 45'i 5 yıl içinde kas invaziv hastalığa ilerleyecektir (2). Kas invaziv olmayan mesane kanserini tedavi etmenin zorluğu mesaneyi ve işlevini mümkün olduğunca uzun süre korurken, kas invaziv hastalığa ilerleme olasılığını ve nüks rekürrens riskini en aza indirmektir. Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) risk sınıflandırması bu riskleri öngörmek için kullanılabilir. Amaç, hastaları iyi, orta ve kötü prognoz risk gruplarına ayırmaktır(3). Transüretral rezeksiyon sonrası tedavi hastanın prognozuna göre değiştirilebilir. Prognozu iyi olan hastalara intravezikal kemoterapi veya herhangi bir ek tedavi gerekmeyebilirken, kötü prognozlu hastalar için tercih edilen tedavi intravezikal BCG uygulamasıdır. Orta riskli hastalar için tedaviler tartışmalıdır (4).

Risk tablolarının tahmin doğruluğunu daha da geliştirmek için, KİOMK'de mesane kanseri gelişimi, nüksü ve/veya progresyonu ile ilgili olarak çalışılmış çok sayıda klinik, moleküler, biyolojik ve çevresel faktör mevcuttur. Bu bağlamda inflamasyon birçok malignitenin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir (5). Varsayılan mekanizmalar arasında, nötrofiller gibi doğal immün sistemlerin hücreleri tarafından kanserojenezi ve tümör ilerlemesini teşvik eden faktörlerin artması ve lenfositler gibi adaptif sistemin immün hücreleri tarafından anti-tümör tepkisi azalması vardır (47).

Rutin tam kan tetkiklerinde kolaylıkla hesaplanabilen nötrofil lenfosit oranı, lenfosit monosit oranı, platelet lenfosit oranı, CRP, Albümin, Globulin gibi parametreler konakçı iltihabının ortaya çıkan belirteçleridir ve çeşitli maligniteler için bağımsız birer prognostik faktör oldukları çeşitli çalışmalarda raporlanmıştır. Albayrak ve ark. yaptığı bir prospektif çalışmada KİOMK hastalarında NLO'nın rekürrens ve progresyonu tahmin etmede başarılı olduğu fakat yaş faktörü analize eklendiğinde bu anlamlı farkın kaybolduğu gösterilmiştir (65). Yine 178 hastalık prospektif bir çalışmada NLO'nın KİOMK hastalarında rekürrensi öngörmeye faydalı bir parametre olduğu, progresyonu öngörmeye ise faydalı olmadığı gösterilmiştir (66). T1 mesane tümörü hastalarında yapılan benzer bir çalışmada NLO'nın nüksü öngörmeye başarılı olduğunu fakat progresyon ile ilişkisiz olduğunu belirtilmiştir (67). Mano ve ark. yaptığı bir çalışmada ise NLO, nüks ve progresyonla ilişkili olarak bulunmuştur (68). 3cm'den büyük tümörü

olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise kas invaziv olanlar ve kas invaziv olmayan hastaların NLO ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmıştır (69). Literatürdeki NLO ile ilgili bu çelişkili sonuçların yanında bizim çalışmamızda NLO non-parametrik analizlerde nüks ve progresyonu ilişkili bir parametre olarak ortaya çıkmaktadır. Fakat tümör progresyonu olan hasta sayısının az olması nedeniyle anlamlı bir model oluşturularak progresyonla ilgili ileri analizler yapılamamıştır. Nüks ile ilgili değerlendirmemize bakıldığında ise nüksüz sağkalım ile NLO arasında tek değişkenli Cox regresyon analizinde istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır fakat nükse etki edebilecek diğer faktörler ile birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlılık kaybolmuştur ($p=0,051$).

Mesane ürotelyal karsinom tanılı hastaların normal popülasyon ile karşılaştırıldığı bir çalışmada NLO ve PLO'nun ürotelyal karsinom için bağımsız öngörücü faktörler olduğu fakat RDW ve LMO ile aynı ilişkinin olmadığı gösterilmiştir (70). Yaptığımız hem tek değişkenli hem çok değişkenli analizlerin tamamında LMO KİOMK nüksünü öngörmede başarılı olarak saptanmıştır, progresyonla ile arasında ise istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. PLO ile ise hiçbir parametre arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Eggers ve ark. metastatik ürotelyal karsinom hastalarında yaptıkları retrospektif bir çalışmada, CRP'nin hem progresyonsuz sağkalım hem de toplam sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir (71). CRP ile KİOMK ilişkisini araştıran bir çalışmada CRP nüks ile ilişkisiz fakat progresyon ile ilişki bulunmuştur (72). Bizim çalışmamızda KİOMK hastalarında CRP ile nüks ve progresyon arasında bir ilişki bulunmazken, kas invaziv tümörü olan hastaları da dahil ederek yapılan analizde CRP ile hastalığın patolojik evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgu, bizim çalışmamızın değinmemiş olduğu kas invaziv mesane kanseri hastalarında CRP daha değerli bir bulgu olarak ortaya çıkabileceği izlenimi yaratmaktadır fakat konuyla ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Trombositoz; akciğer kanseri, yumurtalık kanseri, endometriyum kanseri, rektum kanseri, böbrek kanseri, mide kanseri, pankreas kanseri ve meme kanseri gibi çeşitli kanserlerde sağkalımın azalmasıyla ilişkilidir (73–77). Artmış trombositler, uzak bölgelerde anjiyogenez ve tümör hücre oluşumunu teşvik ederek kanserin ilerlemesini ve metastazını kolaylaştırır (78). Mesane kanseri için, trombosit kaynaklı endotel hücre

büyüme faktörünün yüksek ekspresyonu, mesane kanserinin tümör progresyonu ile belirgin şekilde ilişkilidir (79). Ayrıca trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü beta, KİOMK nüksünü öngörmede bir biyobelirteç olarak bulunmuştur (80). Bununla birlikte, aktive trombositleri yansıtan bu indeksler pahalıdır ve klinik ortamda yaygın olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle MPV trombosit aktivasyonunun bir markeri olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (81). Literatürde azalmış MPV'nin invaziv mesane kanseri hastalarında kötü prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir (81). Bizim çalışmamızda ise MPV ile hiçbir prognostik parametre arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Literatürde RDW ile bazı kanserlerin total sağkalım ve kanser spesifik sağkalımları ile arasında güçlü bir ilişki olduğu raporlanmıştır (82,83). Bizim hasta grubumuzda, RDW ile patolojik parametreler, nüksüz sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

SONUÇ:

Kas invaziv olmayan mesane kanserinin yönetimi, hastayı radikal cerrahi tedavinin ve intravezikal tedavilerin yan etkilerinden korumak ile hastalığın progresyonu ve nüksünü önlemek arasında bir dengede yürütülmektedir. Hastalığın nüksünü öngörmede ve uygun tedavi seçeneğine karar vermede; lenfosit/monosit oranının kolay elde edilebilen, invaziv olmayan ve maliyet etkin bir yöntem olarak umut vadeden bir belirteç olduğu kanaatindeyiz. Literatürdeki çelişkili sonuçlar nedeniyle bu konuyla ilgili daha geniş hasta gruplarında, randomize, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide : Sources , methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. 2015;386.
2. RJ Sylvester, APM van der Meijden WO. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables : a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol. 2019;49(2006):2596.
3. Rieken M, Shariat SF, Kluth L, et al. Comparison of the EORTC tables and the EAU categories for risk stratification of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer. 2018;36:17–24.
4. M. Babjuk, M. Burger, Comp  rat E, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, Van Rhijn BWG, Roupr  t M, et al. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) EAU Guidelines. 2018;1–48. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-muscle-invasive-Bladder-Cancer-TaT1-CIS-2018.pdf>
5. Coussens LM, Zena W. Inflammation and cancer. 2010;420(6917):860–7.
6. Yazici P, Demir U, Bozkurt E et al. The role of red cell distribution width in the prognosis of patients with gastric cancer. Cancer Biomark. 2017;(18:19–25).
7. Osugi J, Muto S, Matsumura Y et al. P. Prognostic impact of the high-sensitivity modified Glasgow prognostic score in patients with resectable non-small cell lung cancer. J Cancer Res Ther. 2016;(12:945–51).
8. Wang DS, Luo HY, Qiu MZ et al. Comparison of the prognostic values of various inflammation based factors in patients with pancreatic cancer. Med Oncol. 2012;(29:3092–100.).
9. Ries LAG, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF EB. Cancer survival and incidence from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. Oncologist. 2003;541–52.
10. Min H, Baihetiya L, Mulati A, Wen R, Wang G. Impact of smoking status and cumulative smoking exposure on tumor recurrence of non - muscle - invasive bladder cancer. Int Urol Nephrol. 2017;49(1):69–76.

11. Levin ML, Lilienfeld AM MG. The association of smoking with cancer of the urinary bladder in humans. *AMA Arch Intern Med.* 1956;
12. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. 2013;63:234–41.
13. Schwenn M, Karagas MR, Armenti K, Waddell R, Baris D, Silverman DT. A Case-Control Study of Occupational Exposure to Metalworking Fluids and Bladder Cancer Risk Among Men. 2015;71(10):667–74.
14. Al-Zalabani AH, Stewart KFJ, Schols AMWJ, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer : a systematic review of meta-analyses. Vol. 31, *European Journal of Epidemiology.* Springer Netherlands; 2016. 811-851 p.
15. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer : population based cohort study. :1–8.
16. West, D.A. et al. Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury. *Urology.* 1999;(53(2)):292–7.
17. Botelho MC, Alves H, Richter J. Halting *Schistosoma haematobium* - Associated bladder cancer. *Int J Cancer Manag.* 2017;
18. Hartmann A, Schlake G, Hofstaedter F, Knuechel R, Zaak D, Hungerhuber E, et al. Occurrence of chromosome 9 and p53 alterations in multifocal dysplasia and carcinoma in situ of human urinary bladder. *Cancer Res.* 2002;62(3):809–18.
19. Obermann EC, Junker K, Stoehr R, Dietmaier W, Zaak D, Schubert J, et al. Frequent genetic alterations in flat urothelial hyperplasias and concomitant papillary bladder cancer as detected by CGH, LOH, and FISH analyses. *J Pathol.* 2003;199(1):50–7.
20. Wu X-R. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2005 Aug 19;5:713. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrc1697>
21. Robertson AG, Kim J, Al-ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle invasive bladder cancer. 2018;171(3):540–56.
22. Hernández S, López-Knowles E, Lloreta J, Kogevinas M, Amorós A, Tardón A,

- et al. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3664–71.
23. Jebar AH, Hurst CD, Tomlinson DC, Johnston C, Taylor CF, Knowles MA. FGFR3 and Ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma. *Oncogene*. 2005;24(33):5218–25.
 24. Kim PH, Cha EK, Sfakianos JP, Iyer G, Zabor C, Scott SN, et al. Genomic Predictors of Survival in Patients with High-Grade Urothelial Carcinoma of the Bladder. 2016;67(2):198–201.
 25. Burgess A, Shah K, Hough O, Hynynen K. Invasive Bladder Cancer: Genomic Insights and Therapeutic Promise. 2016;15(5):477–91.
 26. Comp  rat E, Varinot J, Moroch J, Eymerit-Morin C, Brimo F. A practical guide to bladder cancer pathology. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2018;15(3):143–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2018.2>
 27. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Mueller E, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int*. 2016;783–6.
 28. Karl A, Tritschler S, Staehler M, Schneevoigt BS SC. [Bladder cancer--symptoms and diagnosis]. *MMW Fortschr Med*. 2011;(153(32-34)):38–41; quiz 42.
 29. Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, Akdas A, Jakse G, Herr HW, Calais da Silva F, Fukushima S NT. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol*. 1995;(2 Suppl 2):8–22.
 30. Nolte-ernsting C. Understanding multislice CT urography techniques : many roads lead to Rome. 2006;2670–86.
 31. Alderson SM, Hilton S, Papanicolaou N. CT urography: Review of technique and spectrum of diseases. *Applied Radiology*. 2011.
 32. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. 2007;1363–70.
 33. Silverman SG, Leyendecker JR, Amis ES. What Is the Current Role of CT

Urography and MR Urography in the Evaluation of the Urinary Tract?
Radiology. 2009;

34. Trinh TW, Glazer DI, Sadow CA, Sahni VA, Geller NL, Silverman SG. Bladder cancer diagnosis with CT urography : test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom Radiol*. 2018;43(3):663–71.
35. Huang L, Kong Q, Liu Z, Wang J, Kang Z, Zhu Y. The Diagnostic Value of MR Imaging in Differentiating T Staging of Bladder Cancer : *Radiology*. 2018;286(2).
36. Ibáñez Muñoz, Quintana Martínez, Fernández Militino, Sánchez Zalabardo, Sarria Octavio de Toledo CC. Virtual cystoscopy, computed tomography urography and optical cystoscopy for the detection and follow-up for bladder cancer. *Radiologia*. 2017;(59(5)):422–30.
37. Soubra A, Gencturk M, Froelich J, Balaji P, Gupta S, Jha G, et al. FDG-PET / CT for Assessing the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Bladder Cancer Patients. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2018;16(5):360–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.05.008>
38. LS A. The value of urine cytology in the diagnosis of bladder cancer. Cytopathological correlation. *Saudi Med J*. 2013;(34(9)):937–41.
39. Xie Q, Huang Z, Zhu Z, Zheng X, Liu J, Zhang M ZY. Diagnostic Value of Urine Cytology in Bladder Cancer. A Meta-Analysis. *Anal Quant Cytopathol Histpathol*. 2016;(38(1)):38–44.
40. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Bultinck J, Hammond B SR. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinom. *J Urol*. 1993;(149(4)):749–52.
41. Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Malmstro P, Krege S, Rintala E, et al. An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Long-Term Outcome of Randomised Studies Comparing Intravesical ´rin for Mitomycin C versus Bacillus Calmette-Gue Non – Muscle-Invasive Bladder Cancer. 2009;56:247–56.
42. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et

- al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa – pT1 Urothelial Carcino. *Eur Urol* [Internet]. 2016;69(2):231–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.050>
43. Thiel T, Ryk C, Renström-Koskela L, Steineck G, Schumacher MC, Wiklund NP, et al. Intravesical BCG treatment causes a long-lasting reduction of recurrence and progression in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *World Journal of Urology*. 2018;
 44. Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP LD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002;(168(5)):1964–70.
 45. Herr HW. High-Risk, High-Grade (T1G3) Bladder Cancer: Model versus Reality. *Cancer*. 2009;5366–7.
 46. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, Beek C Van De, Andel G Van, et al. Final Results of an EORTC-GU Cancers Group Randomized Study of ´rin in Intermediate- and High- Maintenance Bacillus Calmette-Gue risk Ta , T1 Papillary Carcinoma of the Urinary Bladder : One-third Dose Versus Full Dose and 1 Year Versus 3 Years of Mainte. *Eur Urol* [Internet]. 2013;63(3):462–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.10.039>
 47. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer : back to Virchow ? *Lancet*. 2001;357:539–45.
 48. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med*. 1986;(315(26)):1650–9.
 49. Homey B, Müller A, Zlotnik A. Chemokines: agents for the immunotherapy of cancer? *Nat Rev Immunol*. 2002 Mar 1;2:175.
 50. Candido J, Hagemann T. Cancer-related inflammation. *J Clin Immunol*. 2013;
 51. Souto JC, Vila L, Bru A. Polymorphonuclear Neutrophils and Cancer . Intense and Sustained Neutrophilia as aT reatment Against Solid Tumors. *Med Res Rev*. 2009;(3).
 52. Saito K, Kihara K. Role of C-reactive protein in urological cancers : A useful

- biomarker for predicting outcomes. *Int J Urol*. 2013;161–71.
53. Volanakis JE. Human C-reactive protein : expression , structure , and function. *Mol Immunol*. 2001;38:189–97.
 54. Kushner I, Jiang S, Lozanski G, Samols D. Do Post-transcriptional Mechanisms Participate in Induction of C-reactive Protein and Serum Amyloid A by IL-6 and IL-1? *Ann New York Acad Sci*. 1995;
 55. Van Leeuwen MA, Van der Heijde DMFM, Van Rijswijk MH, Houtman PM, Van Riel PLCM, Van de Putte LBA, et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *J Rheumatol*. 1994;
 56. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry*. 2001.
 57. Graf W, Bergström R, Pålman L, Glimelius B. Appraisal of a model for prediction of prognosis in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 1994;
 58. Donati MB, Falanga A. Pathogenetic mechanisms of thrombosis in malignancy. *Acta Haematologica*. 2001.
 59. Sousou T, Khorana AA. New insights into cancer-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;
 60. Goubran HA, Burnouf T, Radosevic M, El-ekiaby M. The platelet – cancer loop. *Eur J Intern Med*. 2013;24(5):393–400.
 61. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. In: *Proceedings of the Nutrition Society*. 2008.
 62. McMillan DC, Watson WS, O’Gorman P, Preston T, Scott HR MC. Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer*. 2001;(39(2)):210–3.
 63. Kamat AM, Sylvester RJ, Andreas B, Palou J, Lamm DL, Brausi M, et al. Definitions , End Points , and Clinical Trial Designs for Non – Muscle-Invasive Bladder Cancer : Recommendations From the International Bladder Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2016;34(16).

64. Soloway DL. Defining Progression in Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: It is Time for a New, Standard Definition. *J Urol*. 2014;(191(1)):20–7.
65. Albayrak S, Zengin K, Tanik S, Atar M, Unal SH, Imamoglu MA, et al. Can the neutrophil-to-lymphocyte ratio be used to predict recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer? *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32(6):327–33.
66. Favilla V, Castelli T, Urzì D, Reale G, Privitera S, Salici A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, a biomarker in non-muscle invasive bladder cancer: A single-institutional longitudinal study. *Int Braz J Urol*. 2016;42(4):685–93.
67. Ozyalvacli ME, Ozyalvacli G, Kocaaslan R, Cecen K, Uyeturk U, Kemahlı E, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of recurrence and progression in patients with high-grade pT1 bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2015;9(April):126–31.
68. Mano R, Baniel J, Shoshany O, Margel D, Bar-On T, Nativ O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts progression and recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2015;33(2):67e1-67e7.
69. Celik O, Akand M, Keskin MZ, Yoldas M, Ilbey YO. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) may be predictive of pathologic stage in patients with Bladder cancer larger than 3 cm. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(4):652–6.
70. Luo Y, Shi X, Li W, Mo L, Yang Z, Li X, et al. Evaluation of the clinical value of hematological parameters in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Med (United States)*. 2018;97(14).
71. Eggers H, Seidel C, Schrader AJ, Lehmann R, Wegener G, Kuczyk MA, et al. Serum C-reactive protein: A prognostic factor in metastatic urothelial cancer of the bladder. *Med Oncol*. 2013;30(4).
72. Mbeutcha A, Shariat SF, Rieken M, Rink M, Xylinas E, Seitz C, et al. Prognostic significance of markers of systemic inflammatory response in patients with non–muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2016;34(11):483.e17-483.e24.
73. Ayhan A, Bozdog G, Taskiran C, Gultekin M, Yuce K, Kucukali T. The value of

- preoperative platelet count in the prediction of cervical involvement and poor prognostic variables in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2006;
74. Khorana AA, Francis CW, Menzies KE, Wang JG, Hyrien O, Hathcock J, et al. Plasma tissue factor may be predictive of venous thromboembolism in pancreatic cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2008.
 75. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002;
 76. Ariad S, Seymour L, Bezwoda WR. Platelet-derived growth factor (PDGF) in plasma of breast cancer patients: Correlation with stage and rate of progression. *Breast Cancer Res Treat.* 1991;
 77. Nakamura Y, Tanaka F, Yoshikawa Y, Mimori K, Inoue H, Yanaga K, et al. PDGF-BB is a novel prognostic factor in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;
 78. Meikle CK, Kelly CA, Garg P, Wuescher LM, Ali RA WR. Cancer and thrombosis: the platelet perspective. *Front Cell Dev Biol.* 2016;(4:147).
 79. Li N, Kanda K, Fukumori T, Inoue Y, Nishitani M, Kanayama H KS. Expression of vascular endothelial growth factor isoforms and platelet-derived endothelial cell growth factor in bladder cancer. *Urol Oncol.* 2000;(6:10-15).
 80. Feng J, He W, Song Y, Wang Y, Simpson RJ, Zhang X, Luo G, Wu J HC. Platelet-derived growth factor receptor beta: a novel urinary biomarker for recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *PLoS One.* 2014;(9:e96671).
 81. Wang X, Cui M, Xu Y, Liu L, Niu Y, Liu T. Decreased mean platelet volume predicts poor prognosis in invasive bladder cancer. 2017;8(40):68115–22.
 82. Albayrak S, Zengin K, Tanik S, Bakirtas H, Imamoglu A, Gurdal M. Red cell distribution width as a predictor of prostate cancer progression. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014;
 83. Patel K V., Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Gurainik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med.* 2009;