

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**PRİMER pT1 ÜROTELYAL MESANE KANSERİNDE KI-67 VE
PROFİLİN-1 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONLARININ
PROGNOSTİK VE KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERİ**

Dr. Meftun ÇULPAN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Şubat, 2017

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**PRİMER pT1 ÜROTELYAL MESANE KANSERİNDE Kİ-67 VE
PROFİLİN-1 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONLARININ
PROGNOSTİK VE KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERİ**

Dr. Meftun ÇULPAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Asif YILDIRIM

İSTANBUL
Şubat, 2017

Yazar Bildirimi

"PRİMER pT1 ÜROTELYAL MESANE KANSERİNDE Kİ-67 VE PROFİLİN-1 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONLARININ PROGNOSTİK VE KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERİ" isimli uzmanlık tezinde Dr. Meftun ÇULPAN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Şubat, 2017

İmza:

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışma, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenerek (Proje Kodu: T-BAG-2016-884); proje amacı doğrultusunda gerekli malzemeler proje bütçesinden alınarak tamamlanmıştır.
- Tez çalışmam kapsamında üniversitemiz vizyonuna uygun araştırmalar yapılmasına imkan sağlayan başta BAP Komisyonumuz ile güler yüz ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen BAP birimi personeline teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Meftun ÇULDAZ

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesi sürecinde önemli bir yer tutan uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabrından dolayı, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Turhan ÇAŞKURLU'ya, tez danışmanım, sosyal ve akademik hayatta her zaman beni destekleyen, akademisyen kimliği, insani ve ahlaki değerleri ile her zaman örnek almaktan gurur duyacağım değerli hocam Prof. Dr. Asif YILDIRIM'a, uzmanlık eğitimim boyunca destekleri ve yardımlarını benden esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, yetişmemde büyük emeği olan hocalarım Doç. Dr. R. Gökhan ATIŞ'a, Doç. Dr. Bülent Erol'a ve Doç. Dr. Cenk GÜRBÜZ'e, geç tanışma fırsatı yakaladığım ancak bu sürede çocuk ürolojisi alanındaki deneyimlerinden yararlandığım Doç. Dr. M. Selçuk SİLAY'a, almış olduğum eğitimin her alanında büyük katkıları bulunan kliniğimiz uzmanlarından Op. Dr. Osman Fatih URAL'a, Op. Dr. Ömer Faruk MEMİŞ'e, Op. Dr. Ziya ÜNLÜSOY'a, Op. Dr. Erol PELTEKOĞLU'na, Op. Dr. Turgay TURAN'a, Op. Dr. Bilal GÜNAYDIN'a, Op. Dr. Utku SARI'ya, asistanlığım boyunca sıcak ve samimi çalışma ortamını paylaştığım kendilerinden çok şey öğrendiğim abilerim ve arkadaşlarım Op. Dr. E. Sabri PELİT'e, Op. Dr. Mert KILIÇ'a, Op. Dr. Özgür ARIKAN'a, Op. Dr. Cengiz ÇANAKÇI'ya, Op. Dr. İsmail ULUS'a, Op. Dr. Özgür EFİLOĞLU'na, Dr. Y. Onur DANACIOĞLU'na, Dr. Furkan ŞENDOĞAN'a, Dr. Taha UÇAR'a, Dr. H. Özgür KAZAN'a, Dr. Kenan TOPRAK'a ve Dr. Ferhat KESER'e, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen hastanemizin patoloji uzmanlarından Yard. Doç. Dr. Şeyma Özkanlı'ya ve Uzm. Dr. Tülay ZENGİNKİNET'e, ihtisasım boyunca yardım ve güler yüzlerini esirgemeyen servis, ameliyathane ve poliklinik hemşire ve personeline, son olarak hayatımın en stresli ve yoğun günlerini geçirdiğim bu süre boyunca hayatımı güzelleştiren, varlığıyla mutluluğumu arttıran ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen hayat arkadaşım Gülşah KOROL ÇULPAN'a, bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan, desteklerini her zaman arkamda hissettiğim annem Sevgi ÇULPAN, babam Muharrem ÇULPAN ve kardeşim Dr. Yekta ÇULPAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Meftun ÇULPAN

mculpan@gmail.com

Özet

PRİMER pT1 ÜROTELYAL MESANE KANSERİNDE Kİ-67 VE PROFİLİN-1 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONLARININ PROGNOSTİK VE KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERİ

AMAÇ. Mesane kanserleri ve özellikle de pT1 evreli olan hastalar içerisinde belirgin bir prognostik belirsizlik ve değişkenlik bulunmakta ve bu belirsizliği aydınlatabilecek, prognoz hakkında fikir verebilecek belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de bu ihtiyaca yönelik olarak bu çalışmada primer pT1 papiller ürotelyal mesane kanseri hastalarının patoloji spesmenlerinde Ki-67 ve profilin-1 immünohistokimyasal ekspresyonlarının klinikopatolojik özelliklerle ilişkisini ve prognostik değerini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM. Çalışmaya primer mesane tümörü tanısı ile transüretal rezeksiyon yapılan ve patolojisi pT1 olarak gelen, klinik takiplerine düzenli olarak devam eden 88 erkek ve 13 kadın hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri, tümör histolojik derecesi, tümör sayısı, eşlik eden karsinoma in situ varlığı, tümör boyutu, nüks ve progresyon durumları kaydedildi. Arşiv taramaları ile bulunan patoloji spesmenlerinin Ki-67 ve profilin-1 antikoru ile immünohistokimyasal boyaması yapıldı ve ürogenital patoloji konusunda deneyimli 2 patoloji uzmanı tarafından boyanma paternleri değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında pearson ki-kare testi, sağkalımların değerlendirmesinde ise Kaplan Meier sağkalım analizi ve log rank testi kullanıldı.

BULGULAR. Ortalama 52 aylık takipte, 52 (%51,5) hastada nüks, 24 (%23,8) hastada progresyon ve 17 (%16,8) hastada hastalığa bağlı ölüm görüldü. Ki-67 ekspresyonunun tümör histolojik derecesi ($p=0,001$), nüks ($p=0,038$) ve progresyon ($p=0,006$) ile anlamlı derecede ilişkili olduğu ve Ki-67 pozitif hastaların daha kısa nüksüz ($P=0,003$), progresyonsuz ($P=0,002$) ve kanser spesifik ($p=0,003$) sağkalım oranlarına sahip oldukları saptandı. Ancak profilin-1 ekspresyonları ile klinikopatolojik özellikler ve prognoz arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

SONUÇ. Ki-67 nüks ve progresyonu öngörmenin oldukça zor olduğu pT1 mesane kanseri hastalarında tümör histolojik derecesini, nüks ve progresyon gelişimini, nüksüz, progresyonsuz ve kanser spesifik sağkalım oranlarını öngörmeye oldukça başarılı bir belirteçtir ve diğer prognostik faktörlerle birlikte güvenle kullanılabilir. Ancak pT1 mesane kanseri hastalarında profilin-1 ekspresyonları ile tümör özellikleri ve prognostik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Ki-67, mesane kanseri, nüks, progresyon, profilin-1



Abstract

PROGNOSTIC AND CLINICOPATHOLOGIC VALUE OF KI-67 AND PROFILIN-1 IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION IN PRIMARY pT1 UROTHELIAL BLADDER CANCER

OBJECTIVE. Bladder cancers and particularly those in pT1 pathological stage, have significant prognostic uncertainty and variability and require new predictor biomarkers of prognosis which may illuminate this uncertainty. In this study, we aimed to investigate the prognostic and clinicopathologic value of Ki-67 and profilin-1 immunohistochemical expressions in primary pT1 papillary urothelial bladder cancer.

METHODS. This study included 88 male and 13 female pT1 primary bladder cancer patients who treated with complete transurethral resection of bladder tumour and carried on with their follow-ups regularly. Patients' demographic characteristics, tumour histological grade, tumour number, concomitant carcinoma in situ, tumour size, recurrence and progression status were recorded. Ki-67 and profilin-1 expressions of tumour tissues were analysed by immunohistochemistry from paraffin-embedded tissues by two experienced uropathologists. Pearson chi-square test was used for comparison of qualitative data, and Kaplan Meier analysis and log rank test were used for the evaluation of survival analysis.

RESULTS. In a mean 52 months follow-up, 52 (51.5%) patients had recurrence, 24 (23.8%) patients had progression and 17 (16.8%) patients had bladder cancer related death. Ki-67 expression was significantly associated with tumour histological grade ($p=0.001$), recurrence ($p=0.038$) and progression ($p=0.006$). Ki-67 positive (Ki-67 index $\geq 15\%$) patients had shorter recurrence free ($p=0.003$), progression free ($p=0.002$) and cancer specific ($p=0.003$) survival. However, there was no statistically significant relationship between profilin-1 expression and clinicopathologic features and prognosis.

CONCLUSION. Ki-67 is a highly predictive biomarker of recurrence, progression and survival rates (recurrence free, progression free and cancer

specific) in pT1 bladder cancer patients in which prediction of recurrence and progression were difficult and can be safely used with other prognostic factors. However, in pT1 bladder cancer patients, there was no significant relationship between proflin-1 expressions and tumour characteristics and prognostic parameters.

Keywords: Bladder cancer, Ki-67, progression, proflin-1, recurrence



İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xii
Kısaltmalar	xiii
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 EPİDEMİYOLOJİ VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	3
2.2 ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.2.1 Genetik Faktörler	4
2.2.2 Sigara	5
2.2.3 Mesleki ve Çevresel Risk Faktörleri	6
2.2.4 Saç Boyaları	7
2.2.5 İnflamasyon ve Enfeksiyonlar	7
2.2.6 İlaçlar	8
2.2.7 İyonize Radyasyon	9
2.2.8 Beslenme Alışkanlıkları	9
2.2.9 İçme Suyu ve Sıvı Tüketimi	10
2.2.10 Mesane Augmentasyonu	10
2.3 HİSTOPATOLOJİ	11
2.3.1 Sınıflandırma ve Derecelendirme	11
2.3.2 Non-invaziv Ürotelyal Karsinomlar	14
2.3.2.1 Karsinoma in Situ (CIS)	14
2.3.2.2 Non-invaziv Papiller Ürotelyal Karsinom, Düşük Dereceli	15
2.3.2.3 Non-invaziv Papiller Ürotelyal Karsinom, Yüksek Dereceli	15
2.3.2.4 Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazm	15
2.3.2.5 Ürotelyal Papillom	15
2.3.2.6 İverted Ürotelyal Papillom	16
2.3.2.7 Belirsiz Malign Potansiyelli Ürotelyal Proliferasyon	16
2.3.2.8 Ürotelyal Displazi	16
2.3.3 İnfiltratif Ürotelyal Karsinomlar	16
2.4 TANI VE GÖRÜNTÜLEME	17
2.4.1 Semptomlar	17
2.4.2 Fizik Muayene	18
2.4.3 Görüntüleme	18
2.4.3.1 İntravenöz Piyelografi (İVP)	18
2.4.3.2 Ultrasonografi (USG)	18
2.4.3.3 Bilgisayarlı Tomografi	19
2.4.3.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	19

2.4.4 İdrar Sitolojisi	19
2.4.5 İdrarda Tümör Belirteçleri	20
2.4.5.1 UroVysion	20
2.4.5.2 Mikrosatellit Analizi	21
2.4.5.3 İmmünoSit/uCyt +	21
2.4.5.4 Nükleer Matriks Protein 22 (NMP-22)	22
2.4.5.5 Mesane Tümör Antijeni (BTA) İncelemeleri	22
2.4.5.6 Sitokeratinler	22
2.4.6 Sistoskopi ve Transüretal Rezeksiyon	23
2.4.6.1 Floresan Sistoskopi	24
2.4.6.2 Dar Bant Görüntüleme (Narrow Band Imaging, NBI)	25
2.5 EVRELEME	25
2.5.1 Klinik Evreleme	26
2.5.2 Patolojik Evreleme	26
2.6 PROGNOTİK FAKTÖRLER	28
2.6.1 Evre	28
2.6.2 Histolojik Derece (Grade)	29
2.6.3 Multisentrisite, Nüks Sıklığı ve Tümör Boyutu	29
2.6.4 İmmünohistokimyasal Öngörüsül Biyobelirteçler	29
2.6.5 Çalışmada Kullanılan Biyobelirteçler	31
2.6.5.1 Ki-67	31
2.6.5.2 Profilin-1	31
2.7 RİSK SINIFLAMASI VE BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ	33
2.7.1 Risk Sınıflamaları	33
2.8 ADJUVAN TEDAVİLER	35
2.8.1 İntravezikal Kemoterapi	35
2.8.1.1 Postoperatif Erken Dönem Tek Doz İntravezikal İnstilasyon	35
2.8.1.2 Ek İntravezikal Kemoterapi İnstilasyonları	35
2.8.2 İntravezikal BCG İmmünoterapisi	35
2.8.3 İntravezikal Kemoterapi Başarısızlığında Tedavi Seçenekleri	37
2.8.4 İntravezikal BCG İmmünoterapisi Başarısızlığında ya da Tedavi Sonrası Nükslerde Tedavi Seçenekleri	37
2.8.5 Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserinde Radikal Sistektomi	37
2.9 İZLEM	38
3 YÖNTEM	39
3.1 Hasta Seçimi	39
3.2 İmmünohistokimyasal İncelemeler	40
3.3 İstatistiksel Analiz	41
4 BULGULAR	42
4.1 Hasta Karakteristikleri	42
4.2 Klinikopatolojik Özelliklerin Ki-67 ve Profilin-1 Ekspresyonu İle İlişkisi	44
4.3 Klinikopatolojik Özelliklerin Nüks ve Progresyonla İlişkisi	46
4.4 Nükssüz Sağkalm ile Ki-67 ve Profilin-1 İlişkisi	48
4.5 Progresyonsuz Sağkalm ile Ki-67 ve Profilin-1 İlişkisi	50

4.6 Kanser Spesifik Sağkalım ile Ki-67 ve Proflin-1 İlişkisi	52
5 TARTIŞMA ve SONUÇ	54
5.1 Tartışma	54
5.1.1 Sonuç	58
Kaynaklar	59
Etik Kurul Onay Formu	74



Şekil Listesi

3.1	A) Ki-67<%15 boyanma paterni B)Ki-67≥%15 boyanma paterni	. 41
3.2	A) Profilin-1 stromal ve epitelyal boyanma 0 B)Profilin-1 stromal ve epitelyal boyanma (+) C) Profilin-1 stromal ve epitelyal boyanma (++) D) Profilin-1 stromal ve epitelyal boyanma (+++)	. . 41
4.1	A) Ki-67 ekspresyonu düzeylerine göre nüksüz sağkalım analizi grafiği B) Profilin-1 stromal ekspresyonuna göre nüksüz sağkalım analizi grafiği C) Profilin-1 epitelyal ekspresyonuna göre nüksüz sağkalım analizi grafiği 49
4.2	A) Ki-67 ekspresyonu düzeylerine göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği B) Profilin-1 stromal ekspresyonuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği C) Profilin-1 epitelyal ekspresyonuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği 51
4.3	A) Ki-67 ekspresyonu düzeylerine göre kanser spesifik sağkalım analizi grafiği B) Profilin-1 stromal ekspresyonuna göre kanser spesifik sağkalım analizi grafiği C) Profilin-1 epitelyal ekspresyonuna göre kanser spesifik sağkalım analizi grafiği	. . . 53

Tablo Listesi

2.1 Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) sınıflaması	12
2.2 Mesane tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 sınıflama sistemi	13
2.3 WHO 2016 sınıflamasına göre infiltratif ürotelyal karsinom varyantları	17
2.4 Kanser taramasında kullanılan belirteçlerin duyarlılık ve özgüllük değerleri	23
2.5 Mesane kanserinde TNM evrelemesi 2009	27
2.6 Kasa invaze olmayan mesane kanserinde immünohistokimyasal biyobelirteçler	30
2.7 EORTC nüks ve progresyon öngörü skorlaması ve oranları	34
2.8 Toplam skora göre nüks ve progresyon olasılığı oranları	34
2.9 KİOMK'da adjuvan tedavi için EAU kılavuz önerileri	37
4.1 Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı	42
4.2 Klinikopatolojik özelliklerin dağılımı	43
4.3 Ki-67 ve profilin-1 ekspresyon skorlarının dağılımı	44
4.4 Klinikopatolojik özelliklerin Ki-67 ve profilin-1 ekspresyonu ile ilişkisi	45
4.5 Klinikopatolojik özelliklerin nüks ve progresyon ile ilişkisi	47
4.6 Ki-67 ve profilin-1 ekspresyonlarının nüksüz sağkalım ile ilişkisi	48
4.7 Ki-67 ve profilin-1 ekspresyonlarının progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi	50
4.8 Ki-67 ve profilin-1 ekspresyonlarının kanser spesifik sağkalım ile ilişkisi	52

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC/TNM	American Joint Committee on Cancer/Tumor, Nodes, Metastasis
ALA.....	Aminolevulinik asit
BT.....	Bilgisayarlı tomografi
BCG.....	Bacillus Calmette-Guerin
BTA.....	Mesane tümör antijeni
CIS	Karsinoma in situ
EAU	Avrupa Üroloji Birliği
F-Aktin.....	Filamentöz aktin
FISH.....	Floresan in-situ hibridizasyon
GA.....	Güven aralığı
G-Aktin	Globüler aktin
GSTM	Glutasyon-S-transferaz
HAL	Heksil aminolevulinik asit
HPV	Human papillomavirus
İVP	İntravenöz pyelografi
KİOMK.....	Kasa invaze olmayan mesane kanseri
MMC	Mitomisin-C
MRG.....	Manyetik rezonans görüntüleme
NAT.....	N-asetiltransferaz
NCSS.....	Number Cruncher Statistical System
NSAİİ.....	Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
PCR	Polimerize zincir reaksiyonu
PIP2	Fosfatidil inositol bifosfat
PUNLMP	Malignite potansiyeli düşük papiller ürotelyal neoplazi
RR	Rölatif risk
SEER.....	Surveillance, Epidemiology, and End Results

Kısaltmalar

TNM	Tümör, nod (lenf nodu), metastaz
TUR-MT	Transüretal rezeksiyon-mesane tümörü
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
ISUP	International Society of Urologic Pathology Consensus Classification



GİRİŞ ve AMAÇ

Ürotelyal mesane kanseri tüm dünyada yıllık toplam 429,793 yeni tanı ile erkeklerde 7., genel popülasyonda ise 11. en sık görülen kanser türüdür. Avrupa ülkelerinde özellikle Kuzey ve Güney Avrupa'da insidansı 27/100000'e kadar çıkmaktadır (1). Mesane kanserinin tüm dünyada insidansının giderek artması ve hayat boyu takip gerekliliği sağlık harcamalarını da aynı oranda arttırmaktadır. Tanı, tedavi ve takip stratejilerinin optimize edilmesi için hasta bazlı risk sınıflamaları mesane kanseri araştırmalarında önemli bir konu haline gelmiştir.

Son yıllarda birçok çalışma, mesane kanseri alt gruplarının klinik, histomorfolojik ve moleküler özelliklere göre tanımlanmasını ve etyolojik, prognostik özelliklerinin belirlenmesini amaçlamıştır. Bu çalışmaların çoğu kasa invaze olmayan mesane kanseri evrelerinin tamamını (pTa, CIS, pT1) incelemiş, evrelere özgü çalışmalar nadiren yapılmıştır. Bununla birlikte evreler arasında klinikopatolojik ve prognostik özelliklerin oldukça farklı olduğu bilinmektedir ve moleküler analizler pT1 tümörlerin pTa tümörlere göre yüksek düzeyde genomik bozukluklara sahip olduklarını göstermiştir (2).

Özellikle pT1 mesane kanserleri içerisinde belirgin bir prognostik değişkenlik bulunmaktadır. Örneğin, pT1 yüksek dereceli tümörlerin bazılarında nüks görülmezken, bazılarında çok hızlı kasa invazyon görülebilmektedir. Bu yüzden bu hastalarda, standart klinik takip ve tedavi, sonuçları tehlikeye atmakta, bireysel risk sınıflaması ve bireysel tedavi gerekmektedir (3).

Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzu nüks için düşük, orta ve yüksek riskli tümörleri tanımlamak adına klinik ve histopatolojik özelliklere dayalı bir puanlama sistemini önermektedir (3). Ancak, güvenilir prognostik belirteçlerin bulunmaması nedeniyle, klinik karar vermek oldukça zordur. Bugüne kadar pT1 mesane kanserinde moleküler veya immünohistokimyasal belirteçler üzerine oldukça kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çoğu

çalışma invaziv ve non-invaziv tümörler arasında ayırım yapmamakta ve sonuçlarını pT_a'dan pT₄'e kadar değişen tüm mesane tümörlerinde karşılaştırmaktadır.

Bu güne kadar hücre proliferasyon indeksinin güvenilir bir göstergesi olan Ki-67 ile mesane tümörü agresifliği ve prognostik değeri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu konuda gelecek vaadeden bir prognostik belirteç olduğu belirtilmiştir (4). Ancak hücre sitozolünün hemen tamamında bulunan ve ilk tanımlanan aktin bağlayıcı proteinlerden biri olan profilin-1 ile ilgili yalnızca bir çalışma bulunmaktadır ve bu konu araştırılmaya ve doğrulanmaya muhtaçtır (5).

Biz de çalışmamızda primer pT₁ papiller ürotelyal mesane kanseri hastalarının patoloji spesmenlerinde Ki-67 ve profilin 1 immünohistokimyasal ekspresyonlarının biyobelirteç olarak klinikopatolojik özelliklerle ilişkisini ve prognostik değerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Mesane kanseri üriner sistemin en sık karşılaşılan kanserlerinden biridir ve gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir. Tüm dünyada yıllık toplam 429,793 yeni tanı ile erkeklerde 7., genel popülasyonda ise 11. en sık görülen kanser türüdür. İnsidansı coğrafi bölgelere göre büyük değişiklikler gösterebilmektedir. Asya ülkelerinde insidansı en düşükken Avrupa, yıllık 151,297 yeni tanı ile mesane kanserinin en sık görüldüğü bölgedir ve bu bölge içerisinde de görülme oranı özellikle Güney Avrupa, İskandinav Ülkeleri ve Batı Avrupa'da daha fazladır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2016 yılında yıllık beklenen toplam 76,960 yeni vaka ile erkeklerde en sık görülen 4., kadınlarda 12. kanserdir (6). Türkiye'de 2006 yılında yapılan bir çalışmaya göre ise mesane kanseri erkeklerde 19,6/100,000 insidans hızı ile 3., kadınlarda 2,5/100,000 insidans hızı ile 13. en sık görülen kanser türüdür. Karadeniz, İç Anadolu ve Ege bölgelerinde diğer bölgelere oranla daha sık görülmektedir (7). GLOBOCAN 2012 verilerine göre erkeklerde mesane kanseri insidans hızı (yüzbinde) gelişmiş ülkelerde 16,9, az gelişmiş ülkelerde 5,3, kadınlarda gelişmiş ülkelerde 3,7, az gelişmiş ülkelerde 1,5 olarak saptanmıştır (1).

Mesane kanseri 2012 yılında 429,793 yeni tanıya karşılık 165,084 ölüm ile ölümcül kanserler arasında yer almaktadır ve bu ölümlerin %75'ini erkekler oluşturmaktadır. Yaşa göre standardize edilmiş mortalite oranı erkeklerde 3,2/100,000 iken kadınlarda 0,9/100,000'dir (1). ABD'de 2016 yılında 16,390 mesane kanserine bağlı ölüm beklenmekte ve bu sayı tüm kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır (6). İnsidansta olduğu gibi mortalite oranlarında da coğrafi farklılıklar bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde mortalite oranı (yüzbinde) erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla 4,5'e 1,1 olarak saptanırken, az gelişmiş ülkelerde yine sırasıyla 2,6'ya 0,7 olarak

saptanmıştır (1). Mortalite oranları yıllar içerisinde gelişmekte olan ülkelerde azalma eğilimi gösterirken hızlı ekonomik değişiklikler görülebilen Orta ve Güney Amerika, bazı Orta, Güney ve Doğu Avrupa ülkelerinde hafif yükseliş göstermektedir (1). Beş yıllık sağkalım oranları ABD’de 1975-1977 yılları arasında %72 iken 2005-2011 yılları arasında %79 olarak saptanmıştır (6).

Yukarıda belirtilen istatistiksel verilerden de anlaşılacağı üzere mesane kanseri erkeklerde kadınlara oranla 3-4 kat daha sık görülmektedir (1). Bu fark erkeklerde sigara kullanımı ve mesleki risk faktörlerine maruziyetin daha fazla olmasına bağlanmakla birlikte hormonal faktörlerin de bu konuda rol oynayabileceği düşünülmektedir (8).

Mesane kanseri herhangi bir yaşta gelişebilmekle birlikte genellikle orta ve ileri yaşlarda görülmektedir. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) verilerine göre ortalama tanı konulma yaşı 72 olarak saptanmıştır ve sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Yeni tanı almış hastaların yaklaşık %90’ı 60 yaş ve üzerindedir (9).

2.2. ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Mesane kanseri etyolojisinde ailesel yatkınlık genel olarak kabul edilmiş bir etken olmakla birlikte olguların büyük çoğunluğundan çevresel faktörler sorumludur. Çevresel faktörler arasında sigara, mesleki karsinojenlere maruziyet, beslenme alışkanlıkları, sıvı alımı, alkol, inflamasyon, enfeksiyon, kemoterapi, radyasyon ve sentetik tatlandırıcılar bulunmaktadır. Karsinojenin türü ne olursa olsun mesane kanseri gelişiminde maruziyet süresi önem arz eder. İdrar stazı mesane kanseri gelişme insidansını artırır ve mesanenin idrar ile temasının en çok olduğu orifis ve trigon çevresinde hastalık daha fazla görülür (10).

2.2.1 Genetik Faktörler

Sigara kullanımı ve karsinojenlere maruziyetin oldukça yaygın olmasına rağmen görece küçük bir oranda mesane kanseri görülmesi, mesane kanseri oluşumunda kişileri çevresel etkenlere daha duyarlı hale getiren genetik faktörlerin olabileceğini düşündürmektedir (10). Mesane kanseri saptanan hastaların birinci derece akrabalarında 2 kat artmış ürotelyal kanser gelişme

riski bulunmaktadır (11). Çevresel karsinojenlere duyarlılığı arttıran bazı polimorfizmler saptanmıştır. N-asetiltransferaz (NAT) mesane üzerine karsinojen etkileri olan nitrozaminleri detoksifiye eder. Spesifik olarak yavaş asetilleyci NAT-2 polimorfizmi mesane kanseri gelişimi için hızlı asetilleyci polimorfizmlere oranla 1,4 kat artmış riske sahiptir. Glutatyon-S-transferaz 1 (GSTM1) ise arilaminler ve nitrozaminler gibi çeşitli reaktif kimyasalları konjuge eder. GSTM1 null polimorfizmleri de mesane kanseri oluşumunda yaklaşık 1,5 kat artmış riske sahiptir (12).

2.2.2 Sigara

Sigaranın erkeklerde mesane kanserlerinin yaklaşık %60'undan, kadınlarda ise yaklaşık %30'undan sorumlu olduğu düşünülmektedir (10). Halen sigara içenlerde mesane kanseri görülme oranı hiç içmeyenlere oranla erkeklerde 2,8 kat kadınlarda 2,73 kat daha fazladır (13). Mesane kanseri gelişme ihtimali sigaranın bırakılması ile azalsa da hiçbir zaman hiç içmeyenlerle aynı seviyeye düşmemektedir. Risk azalması ilk dekatta ve özellikle ilk yıllarda en hızlıdır. Sigarayı bırakma süresi 10 yıldan az olanlarda, 10 yıldan fazla olanlara oranla mesane kanseri gelişme riski 1,36 kat daha fazladır (14).

Sigara içiminin yoğunluğu ve süresi ile mesane kanseri gelişim riski arasında da güçlü bir ilişki vardır. Günde 20'den az sigara içenlerde göreceli risk 2,04 kat artarken, günde 20'den fazla içenlerde 3,15 kat artmaktadır. Bunun yanında 20 yıldan fazla sigara içenlerde, 20 yıldan az içenlere oranla risk 2-3 kat artmıştır. Altmış yıldan fazla sigara içenlerde ise bu risk 6 kata kadar artmaktadır (14). Sigaraya başlama yaşının mesane kanseri riski üzerine etkisi ise halen tartışmalıdır. Bu konuda etkili olduğunu bildiren yayınlarla birlikte asıl önemli olanın sigaraya maruz kalınan toplam süre olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (15). Bu konuyu destekleyen bir meta-analizde 20 yaş altında sigaraya başlamanın 20 yaş üzerinde başlamaya oranla 1,26 kat risk artışına yol açtığı söylenmiştir (14).

Aktif içiciliğin yanında pasif içiciliğin de mesane kanseri riskinde artış yapabileceği düşünülse de bu etkinin oldukça az olduğu hatta puro ve pipo içiminin sigara içilmesi kadar ciddi bir risk artışına yol açmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (16). Sigaranın mesane kanserini arttırıcı etkisi her iki

cinsiyet için de benzerdir. Kadınlar da erkeklere benzer şekilde sigaraya duyarlıdır. Erkeklerle aynı sigara içme alışkanlıklarına sahip olan kadınlarda daha yüksek 3-aminobifenil hemoglobin ve 4-aminobifenil hemoglobin kan düzeylerine rastlanması bu verileri desteklemektedir (17).

Sigara bileşiminde oldukça fazla miktarda bulunan reaktif oksijen türevleri ve kimyasal karsinojenlerin mesane kanseri riskinde artışa sebep olan asıl etkenler olduğu düşünülmektedir. Sigarada bulunan aromatik aminler, N-nitrozo bileşikler, ansature aldehitler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar potansiyel karsinojenlerdir (18).

2.2.3 Mesleki ve Çevresel Risk Faktörleri

Mesleki kimyasal karsinojenlere maruziyet ve mesane tümörü arasındaki ilişki sigaradan daha öncesinde ortaya konulmuş ve ilk kez bir aromatik amin olan ve boya endüstrisinde kullanılan 2-naftilamin ile köpeklerde deneysel mesane tümörü oluşturulmasıyla kanıtlanmıştır (19). Bunun sonrasında yapılan epidemiyolojik araştırmalar benzidin ve aminofenile maruz kalan işçilerde mesane kanserinin 30 kat artmış olduğunu göstermiştir (20).

Tüm mesane kanserlerinin %5-25'inden mesleki karsinojenlere maruziyetin sorumlu olduğu düşünülmektedir. 2016 yılında yayınlanan bir meta-analizde kimyasal işlem (rölatif risk (RR) 1,87), lastik (RR 1,82) ve boya (RR 1,80) sanayisinde çalışan işçilerde riskin en yüksek olduğu saptanmıştır. Bunların yanında cam işçileri (RR 1,66), garsonlar (RR 1,30), sağlık çalışanları (RR 1,16), elektrik işçileri (RR 1,60), dökümcü (RR 1,55), temizlikçi (RR 1,49) ve tekstil işçilerinde (RR 1,74) mesane kanseri riskinin artmış olduğu saptanmıştır (21). Bu tür işlerde sıklıkla kullanılmakta olan 4-aminobifenil, 2-naftilamin, benzidin, 2-kloroanilin ve ortotolidin gibi kimyasalların karsinojenik etkili olduğu düşünülmektedir.

Egzoz dumanına yoğun şekilde maruz kalınan kamyon ve otobüs şoförlüğü gibi mesleklerde mesane kanseri riskinin ılımlı olarak arttığı belirtilmiştir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalarda bias olabileceği ve düşük kalitede oldukları bilinmektedir (22).

2.2.4 Sa Boyaları

Özellikle kadınlar tarafından sıklıkla kullanılan sa boyalarının mesane kanseri ile ilişkisi literatürde oldukça çelişkilidir. Özellikle yavaş asetilleyici kişilerde sa boyasının düzenli kullanımının mesane kanseri riskini kullanım süresi ve yoğunluğuna göre 2-3 kat arttırdığını bildiren yayınlar mevcuttur (23). Ancak bu bilgilerin aksine 15 vaka kontrol ve 2 kohort çalışmasının dahil edildiği bir meta-analizde sa boyalarının mesane kanserini arttırıcı etkisi doğrulanamamış ve belirgin bir risk artışının olmadığı sonucuna varılmıştır (24).

2.2.5 İnflamasyon ve Enfeksiyonlar

Mesane kanseri ile inflamasyon ve enfeksiyon arasında güçlü bir ilişki vardır ve bunun da en önemli örneği şistosomiazistir. Etkeni schistosoma haematobium olan şistosomiazisin endemik olduğu Mısır gibi ülkelerde mesane kanseri erkeklerde en sık görülen solid tümördür. Kronik şistosomiazis zamanla mesanede hiperplazi, metaplazi, displazi ve sonunda kanser gelişimine neden olur. Diğer mesane kanserlerinin aksine şistosomiazise bağlı olan mesane kanseri daha erken yaşlarda ortaya çıkar, daha invazivdir ve skuamöz hücreli karsinom patolojik alt tipindedir (25).

Son yıllarda mesane kanseri ile human papillomavirus (HPV) arasında da bir ilişki olduğu düşünölmektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların derlendiği bir meta-analizde HPV enfeksiyonu ile mesane kanseri arasında muhtemel bir ilişki olduğu (RR 2,3) bildirilmiştir (26). HPV prevalansının mesane kanserleri içerisinde %16,8 olduğu, özellikle yüksek riskli olan HPV 16'nın bu risk artışından sorumlu olduğu rapor edilmiştir. HPV'nin bu etkisini E6 ve E7 onkoproteinleri vasıtasıyla p53 üzerinden gösterdiği düşünölmektedir (10).

Şistosomiazis ve HPV gibi bakteriyel etkenlerin sebep olduğu kronik tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ve kronik sistit de mesane kanseri riskini arttırmaktadır. Kronik idrar yolu enfeksiyonları ile oluşan nitrozaminler gibi karsinojenlerin mesane kanseri riskini arttıran etkenler olduğu düşünölmektedir. Ratlar üzerinde yapılan hayvan çalışmasında 24 haftalık periyotta idrar yolu enfeksiyonunun ürotelyal hiperplazi ve erken neoplastik

değişikliklere yol açan idrar N-dimetilnitrozamin düzeylerinde artışa yol açtığı görülmüştür. Potansiyel karsinojenler genellikle Escherichia coli ve Proteus mirabilis enfeksiyonları ile oluşmaktadır (27).

2.2.6 İlaçlar

Belirgin DNA ve hücrel hasara yol açarak malign hücre ölümüne yol açan kemoterapötik ilaçlar aynı zamanda mesane epiteli gibi hızlı bölünen hücrelere de etki edebilmektedirler. Bu mekanizma ile mesane kanseri oluşumunda etkisi olduğu gösterilen tek ajan siklofosfamiddir. Riskin, tedavinin süresi ve yoğunluğuna bağlı olduğu ve yaklaşık 4,5 kat arttığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (28).

Antipiretik-analjezik etkisi nedeniyle kullanılan ve fenasetinin aktif metaboliti olan asetaminofenin yoğun kullanımının mesane kanserinde artmış risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur (29). Ancak sonraki yıllarda yapılan çalışmalar ve meta-analizler asetaminofen, aspirin ve non-aspirin non-steroid anti-inflamatuar ilaçların (NSAİİ) mesane kanseri riskini arttırmadığı, aksine aspirin dışı NSAİİ'lerin riski azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu risk azalması tüm hasta gruplarında değil yalnızca sigara kullanmayan hastalarda izlenmiştir (30).

Yapılan pre-klinik çalışmalarda insülin direncine yönelik kullanılan ilaçlardan biri olan pioglitazonun erkek ratlarda mesane kanseri yapıcı etkisi gösterilmiştir (dişi ratlarda, köpeklerde veya maymunlarda bu etki gösterilememiştir) (31). Bu veriler üzerine söz konusu etkileri araştıran bir çalışma 2011 yılında ara analiz verilerini sunmuş ve 2 yılın üzerinde pioglitazon kullananlarda mesane kanseri riskinde hafif ancak belirgin bir artış saptamışlardır (32). Ancak bu çalışmanın 10 yıllık uzun dönem sonuçlarında pioglitazon kullanımı ile mesane kanseri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (33). Benzer şekilde 2016 yılında yayınlanan bir kohort çalışmasında da pioglitazon ile mesane kanseri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (34).

2.2.7 İyonize Radyasyon

İkinci Dünya Savaşı sırasında Japonya'da kullanılan atom bombası sonrasında sağ kalan insanlarda tüm kanserlerle birlikte mesane kanserinin de artmış olduğu saptanmıştır (35). Bunun yanında tedavi amacıyla kullanılan radyoterapinin de mesane kanseri riskinde artışa yol açtığı bilinmektedir. SEER veri tabanının kullanıldığı ve prostat kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda gelişen sekonder mesane kanserlerinin araştırıldığı bir çalışmada, 10 yıl sonunda radyoterapi alan hastalarda mesane kanseri gelişiminin belirgin artmış olduğu ve bu riskin brakiterapi grubunda diğerlerine oranla daha fazla olduğu saptanmıştır (36).

2.2.8 Beslenme Alışkanlıkları

Meyve ve sebze tüketiminin birçok kanser türünde olduğu gibi mesane kanserinde de koruyucu etkisi olduğu, et ve süt ürünlerinin mesane kanseri ile ilişkisi saptanamazken yağdan zengin beslenmenin mesane kanseri riskinde hafif bir artışa yol açabileceği düşünülmektedir (37). Ancak tüm bu verilerin yanında meyve ve sebze tüketiminin mesane kanseri riski ile ilişkisinin olmadığını belirten çalışmaların da bulunması, beslenme alışkanlıkları ile mesane kanseri arasındaki ilişkiyi belirsiz duruma getirmektedir (38). Bununla birlikte A, C ve E vitaminleri, selenyum ve çinko gibi antioksidanların sigaranın zararlı etkilerini azaltarak mesane kanseri riskini olumlu yönde etkilediğine dair görüşler de mevcuttur (10).

Kahve tüketimi ve mesane kanseri ilişkisi ile ilgili veriler oldukça çelişkilidir. Bu konuda kahvenin mesane kanseri riskini arttırdığına yönelik çalışmalarla birlikte tersine koruyucu etkisinin olduğunu veya etkisi olmadığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur (10).

Bazı hayvan çalışmaları sakkarin ve siklamat gibi yapay tatlandırıcıların mesane kanserine yol açabileceğini göstermiştir, ancak bu çalışmaların karsinogenik dozlarının oldukça yüksek olması ve insanlardaki epidemiyolojik çalışmalarda bu etkinin gösterilememiş olması nedeniyle bu konuda kesin bir kaniya varılamamaktadır (39, 40).

2.2.9 İçme Suyu ve Sıvı Tüketimi

Klorlama, içme suyunun dezenfeksiyonu amacıyla en sık kullanılan yöntemdir ve yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında trihalometanların oluşumuna yol açarak sağlık üzerine olumsuz etkilere sebep olur. Mesane kanseri ile klorlama arasındaki ilişkiyi araştıran birkaç epidemiyolojik çalışma bulunmakla birlikte, 6 vaka-kontrol, 2 kohort çalışmasını kapsayan bir meta-analizde erkeklerde istatistiksel anlamlı, kadınlarda ise anlamsız bir risk artışı saptanmıştır (41). Bu risk artışını önlemek adına yapılan araştırmalarda suyun ozonlanmasının, klorlama etkisiyle oluşan trihalometan miktarını azalttığı ve bu sayede risk artışını önleyebileceği gösterilmiştir (42).

İçme suyuyla yüksek konsantrasyonlarda arsenik maruziyetinin de mesane kanserine yol açtığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada Tayvan ve Şili'de içme suyu arsenik miktarının azaltılmasının mesane kanserinin insidansında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (43). Risk artışına yol açan mekanizma tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte kromozomal değişikliklerin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir (44).

Yüksek miktarda sıvı alımının idrarla birlikte ekskrete edilen muhtemel karsinojenlerin dilüe olmasını sağlayarak mesane mukozası ile temasını azalttığı ve böylece mesane kanseri riskini düşürdüğü düşünülmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada günde >2,5 lt su içenlerde, <1,3 lt içenlere oranla anlamlı olarak daha az mesane kanseri izlenmiştir (RR 0,51, %95 Güven Aralığı (GA) 0,32-0,80) (45).

2.2.10 Mesane Augmentasyonu

Çeşitli endikasyonlarla mesane augmentasyonu yapılan hastalarda kanser gelişim ihtimali %5,5'e kadar artmakta ve malignite sıklıkla 10 yıldan sonra (%90) görülmektedir. Bu hastalarda malign lezyonlar sıklıkla entero-üriner anostomoz hattında (%50) gelişmekte ve sıklıkla adenokarsinom (%51,6) patolojik alt tipinde olmaktadır (46).

2.3. HİSTOPATOLOJİ

2.3.1 Sınıflandırma ve Derecelendirme

Ürotelyal neoplaziler için yaygın olarak kabul görmüş ve uzun yıllar kullanılmış olan ilk sınıflandırma sistemi Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1973 yılında önerdiği sistemdir. Bu sisteme göre non-invaziv papiller tümörler, hücresel tabakalanma ve anaplazi derecesine göre ürotelyal papillom, papiller ürotelyal karsinom derece 1, derece 2 ve derece 3 olarak dört gruba ayrılmıştır (47). Kolay uygulanabilir ve öngörü değeri yüksek olması nedeniyle uzun yıllar kullanılan bu sistem özellikle non-invaziv ürotelyal tümörlerin klinik olarak beklenenden farklı davranabilmesi nedeniyle 1998 yılında yenilenmiştir. "The Bladder Consensus Conference Committee" tarafından "WHO/International Society of Urologic Pathology Consensus Classification (WHO 1998/ISUP) adıyla önerilen bu yeni sistem 2004 yılında WHO tarafından da kabul edilmiş ve yaygın olarak kullanıma girmiştir (48).

WHO 2004 sınıflaması terminoloji ve sınıflamaya köklü değişiklikler getirmiştir. Bu sınıflama ile transizyonel epitel terimi yerine ürotelyal epitel kullanılmaya başlanmış, flat lezyonlar için displazi ve karsinoma in situ terimlerinin kullanılması önerilmiş ve bunların yanında non-invaziv papiller tümörler arasına malignite potansiyeli düşük papiller ürotelyal neoplazi (PUNLMP) terimi dahil edilmiştir. Son olarak 1973 sınıflamasında derece 1,2,3 olarak sınıflanmış olan papiller ürotelyal karsinomlar, bu yeni sınıflamada yüksek ve düşük derece olarak 2'ye ayrılmıştır (Tablo 2.1)(48).

Tablo 2.1: Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) sınıflaması (48)

Hiperplazi

Flat hiperplazi

Papiller hiperplazi

Atipi gösteren flat lezyonlar

Reaktif (inflamatuar) atipi

Önemi belirsiz atipi

Displazi (düşük dereceli intraürotelyal neoplazi)

Karsinoma in situ (yüksek dereceli intraürotelyal neoplazi)

Papiller neoplaziler

Papillom

İnverted papillom

Düşük malign potansiyelli ürotelyal neoplazm

Papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli

Papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli

İnvaziv neoplaziler

Son olarak 2016 yılında basılan “WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs” kitabında ise WHO çalışma grubu birkaç yeni terim dışında 2004 sınıflamasını önermeye devam etmektedir. Bu yeniliklerden ilki 2004 sınıflamasında kullanılan “ürotelyal hiperplazi (papiller ya da flat)” terimlerinin yerine “malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon” teriminin önerilmesi, diğeri ise invaziv ürotelyal karsinomların arasına “lipitten zengin ürotelyal karsinom” ve “berrak hücreli (glikojenden zengin) ürotelyal karsinom” varyantlarının eklenmesidir (Tablo 2.2)(49).

Tablo 2.2: Mesane tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 sınıflama sistemi (49)

Ürotelyal Tümörler	Müllerian Tip Tümörler
İnvaziv ürotelyal karsinom	Berrak hücreli karsinom
İnfiltratif ürotelyal karsinom, divergent diferansiyasyonlu	Endometrioid karsinom
Nested, large nested içeren	Nöroendokrin Tümörler
Mikrokistik	Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
Mikropapiller	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Lenfoepitelyoma benzeri	İyi diferansiye nöroendokrin karsinom
Plazmositoid/ taşlı yüzük hücreli/ diffüz	Paraganglioma
Sarkomatoid	Melanositik Tümörler
Dev hücreli	Malign Melanom
Kötü differansiye	Nevüs
Lipidden zengin	Melanosis
Berrak Hücreli	Mezenkimal Tümörler
Non-invaziv ürotelyal karsinom	Rabdomyosarkom
Ürotelyal karsinoma in-situ	Leiomyosarkom
Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek grade	Anjiosarkom
Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük grade	İnflamatuar miyofibroblastik tümör
Papiller ürotelyal neoplazi, düşük malignite potansiyelli	Perivasküler epitelioid hücreli tümör
Ürotelyal papillom	Benign
İnverted ürotelyal papillom	Malign
Belirsiz malign potansiyelli ürotelyal proliferasyon	Soliter fibröz tümör
Ürotelyal displazi	Leiomyom
Glandüler Neoplaziler	Hemanjiom
Adenokarsinom	Glandüler hücreli tümör
Enterik	Nörofibroma
Müsinöz	Ürotelyal traktın Hematopoetik ve Lenfoid Tümörleri
Miks	Çeşitli Tümörler
Villöz adenom	Skene'nin karsinomu, Cowper ve Littre bezleri
Skvamöz Neoplaziler	Metastatik tümörler
Skvamöz hücreli karsinom	Üst üriner traktın epitelyal tümörleri
Verrüköz karsinom	Mesane divertikülünden doğan tümörler
Skvamöz hücreli papillom	Üretranın ürotelyal tümörleri
Urakhal Karsinom	

Primer mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ını ürotelyal karsinomlar oluşturmaktadır. Bunun yanında skuamöz hücreli kanser (%5-9), adenokanser (%1-2) gibi bazı epitelyal kanserler nadir ve nöroendokrin, melanositik, mezenkimal, hematopoetik ve lenfoid tümörler ise çok daha nadir olarak görülebilmektedir (49).

2.3.2 Non-invaziv Ürotelyal Karsinomlar

2.3.2.1 Karsinoma in Situ (CIS)

Mesanede CIS, yüzey epitelinin kanser hücrelerini içerdiği, yassı (non-papiller), düz, yüksek dereceli, invaziv olmayan bir ürotelyal karsinomudur. Yüksek dereceli non-invaziv papiller ürotelyal karsinomun eş değeri olarak kabul edilir. Primer CIS ürotelyal neoplazilerin %1-3 kadarını oluşturur ancak invaziv ürotelyal kanserlere %45-65 oranında eşlik eder. Makroskopik olarak mesane mukozasında anormal bir görüntü olmayabilir ya da eritematöz, ödemli, eroziv alanlar şeklinde görülebilir. Mikroskopisinde şemsiye hücrelerinin olmayışı karakteristiktir ve displaziden ayırımı sağlar. Genetik olarak retinoblastoma, TP53 ve PTEN genlerinde değişimler ile ilişkilidir (50).

CIS, klinik tiplerine göre 3'e ayrılabilir; eşlik eden ya da öncesinde papiller bir tümörün olmadığı, ilk kez izole olarak saptanan CIS, primer CIS; öncesinde CIS dışında, papiller tümörü olan hastalarda saptanan CIS, sekonder CIS ve mesane içerisinde başka bir tümörün varlığında görülen CIS, eşlik eden CIS olarak tanımlanmaktadır (3).

CIS tedavi edilmediği takdirde 5 yıl içerisinde %50'nin üzerinde progresyona ve yüksek oranlarda nükse sebep olmaktadır (51). Sekonder CIS'in primer olanlara oranla progresyon ihtimalinin daha fazla olduğu ve invaziv tümörlere eşlik eden CIS'in daha fazla mortaliteye sahip olduğu bilinmektedir. Prognostik faktörlerin değerlendirildiği 1529 kasa invaziv olmayan mesane tümürlü hastayı içeren bir çalışmada CIS varlığının nüksü, progresyonu ve hastalığa bağlı mortaliteyi etkilediği ve sıralamada dereceyi takiben ikinci en önemli prognostik faktör olduğu saptanmıştır (52).

2.3.2.2 Non-invaziv Papiller Ürotelyal Karsinom, Düşük Dereceli

Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlar, tipik olarak artmış hücre boyutu, nükleer atipi (PUNLMP'den daha fazla) ve zaman zaman mitotik figürler ile birlikte fibrovasküler sap ve sık papiller dallanma gösteren lezyonlardır (48). Rekürrens sık olmakla birlikte hastalık progresyon ve mortalite oranı yüksek dereceli tümörlerden belirgin derecede azdır (50). Bu tümörlerde genel olarak %50 rekürrens görülürken, %10 progresyon ve %5 mesane kanserine bağlı ölüm görülmektedir (53).

2.3.2.3 Non-invaziv Papiller Ürotelyal Karsinom, Yüksek Dereceli

Yapısal karmaşa ve atipinin ön planda olduğu yüksek dereceli non-invaziv papiller ürotelyal karsinomda pleomorfizm küçük büyütmelemlerde dahi fark edilir. Mitotik figürler ise düşük derecelide olduğu gibi yalnızca bazal seviyelerde değil, ürotelyumun herhangi bir seviyesinde görülebilir. Rekürrens, progresyon ve kansere bağlı ölüm oranları düşük dereceliye oranla oldukça fazladır (54).

2.3.2.4 Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazm

Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm, ekzofitik ürotelyal papillomu andıran ancak normal ürotelyumun kalınlığını aşan, minimal sitolojik atipili artmış hücre proliferasyonu gösteren bir papiller ürotelyal tümördür. İnsidansı yılda 3/100,000'dir ve ortalama 64,7 yaşında görülmektedir. Düşük proliferasyon hızına sahiptir, invazyon ve metastaz görülmez (50). Doksan beş hastalık bir seride %35 oranında rekürrens saptanmış ancak progresyon görülmemiştir (55).

2.3.2.5 Ürotelyal Papillom

Ürotelyal papillom santral fibrovasküler kor içeren, papiller büyüme gösteren normal kalınlık ve sitolojide ürotelyum olarak tanımlanır. İnsidansı düşüktür ve mesane tümörü ön tanısıyla alınan patolojilerin yaklaşık %1-4'ünde görülürler. Neredeyse tamamı tek lezyon olarak görülür. Çok nadir nüks etse de (%8), progresyon ya da invazyon göstermezler (50).

2.3.2.6 İverted Ürotelyal Papillom

İverted ürotelyal papillom tipik olarak trigonda papiller neoplazmlara oranla daha genç yaşlarda görülen, ekzofitik polipoid büyüme paterni gösteren bir lezyondur. Belirgin nükleer pleomorfizm yoktur ve birkaç adet mitoz, skuamöz ya da glandüler diferansiasyon görülebilir. Düşük de olsa nüks ihtimali (<%5) vardır (54).

2.3.2.7 Belirsiz Malign Potansiyelli Ürotelyal Proliferasyon

Belirsiz malign potansiyelli ürotelyal proliferasyon daha önceki yıllarda kullanılan hiperplazi teriminin yerine kullanılmaya başlanmıştır. Bu tanım atipisiz ya da minimal sitolojik atipili, papiller yapısı olmayan, kalınlaşmış ürotelyumu olan lezyonları tanımlamaktadır. Bu lezyonlar primer olarak görüldüğünde klinik anlamı tam olarak bilinmemekte, sıklıkla önceden ürotelyal kanser öyküsü olanlarda ya da mevcut papiller lezyona eşlik ederken görülmektedir (56).

2.3.2.8 Ürotelyal Displazi

Ürotelyal displazi anormal sitolojik ve nükleer değişikliklerin görüldüğü, CIS ile karakterize edilemeyen, preneoplastik lezyonlardır. Hafif derecede anormal nükleer değişiklikler gösteren kohezif hücrelerle karakterizedir. Anormal mitotik figürler ve belirgin nükleoluslar bulunabilir. Displazi ürotelyal instabilitenin ve ürotelyal kanserlerin rekürrens ve progresyonu için iyi bir belirteçtir (50). İzole displazi %19 oranda CIS'a progrese olurken, eğer hastanın ürotelyal kanser öyküsü mevcutsa bu oran %60'a çıkmaktadır (57).

2.3.3 İnfiltratif Ürotelyal Karsinomlar

İnfiltratif ürotelyal karsinom, bazal membranı aşmış olan ürotelyal karsinomlar olarak tanımlanır. Düşük ve yüksek dereceli olmak üzere ikiye ayrılırlar ve bu ayırım evre ile birlikte prognozu belirler (48). Makroskopik olarak papiller, polipoid, nodüler, solid veya ülser olabilir. En sık klasik ürotelyal kanser görülmekle birlikte birçok histopatolojik varyant tanımlanmıştır (Tablo 2.3). Bu varyantlardan bazıları agresif seyir

gösterebileceğinden tanımlanması hastalığın klinik seyir ve prognozunda önemlidir.

Tablo 2.3: WHO 2016 sınıflamasına göre infiltratif ürotelyal karsinom varyantları (49)

<u>İnfiltratif Ürotelyal Karsinom</u>
Nested, large nested dahil
Mikrokistik
Mikropapiller
Lenfoepitelyoma benzeri
Plazmasitoid / Taşlı yüzük hücreli / Diffüz
Sarkomatoid
Dev hücreli
Kötü diferansiye

2.4. TANI VE GÖRÜNTÜLEME

2.4.1 Semptomlar

Mesane tümörü olan hastaların %85'inde primer semptom ağrısız makrohematüridir ve vakaların tamamına yakınında mikroskopik hematüri vardır. Hematüri aralıklı olabileceğinden yapılan idrar tetkikinde eritrosit görülmemesi ürotelyal bir kanser varlığını dışlamaz. Hematürisi olan 1930 hastanın değerlendirildiği prospektif bir çalışmada %12 mesane kanseri, %13 üriner sistem enfeksiyonu, %2 üriner sistem taş hastalığı ve %0,7 böbrek ve üst üriner sistem tümörleri saptanmıştır (58). Yapılan başka bir çalışmada ise mikroskopik hematürisi olan hastalarda %5,4 oranında ürolojik kanser saptanmıştır (59). Asemptomatik hastaların mikrohematüri açısından rutin olarak taranması önerilmemektedir. Ancak >40 yaş, sigara kullanımı, mesleki risk faktörlerine maruziyet gibi risk faktörleri bulunan yüksek riskli hastalara tek bir idrar tetkikinde mikrohematüri saptansa dahi ileri inceleme yapılmalıdır (60).

Sık idrara çıkma ve ani sıkışma hissi gibi irritatif semptomlar da mesane kanserinin, özellikle de CIS'in bir belirtisi olabilir. Mayo Clinic'in 20 yıllık verilerine göre CIS saptanan hastaların yaklaşık %80'inde irritatif semptomlar

bulunmaktadır (61). Bu semptomların yanında daha çok ileri evre tümörlerde olmak üzere, üreter obstrüksiyonlarına bağlı yan ağrısı, kitle basısı veya lenfatik obstrüksiyona bağlı alt ekstremitte ödemi, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, karın ağrısı ve kemik ağrısı gibi semptomlar görülebilir (10).

2.4.2 Fizik Muayene

Mesane kanserleri çevre yapılara invazyon yapmadan önce fizik muayene bulgusu vermemektedir. Nadir durumlarda abdominal, pelvik, rektal ve bimanuel muayenede palpasyonla kitle tespit edilebilir , kitle basısı ya da lenfatik obstrüksiyona bağlı alt ekstremitte ödemi saptanabilir.

2.4.3 Görüntüleme

Radyolojik görüntüleme yöntemleri mesane kanseri tanısında, tümörün yerinin belirlenmesinde, evrelendirilmesinde ve takibinde önemli bir yer tutmaktadır. Kullanılacak yöntemin seçilmesinde hastanın semptomları ve kişisel özellikleri göz önünde bulundurulmalı, klinik açıdan en fazla bilgi verecek yöntem seçilmelidir.

2.4.3.1 İntravenöz Piyelografi (İVP)

Üriner sistemdeki dolun defektine yol açan bir tümörü ya da tümöre bağlı obstrüksiyonu göstermede kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ürografinin yaygın olarak kullanılmadığı dönemlerde hematüri değerlendirmesinde sıklıkla kullanılmış olan İVP'nin duyarlılığı çeşitli çalışmalarda %26–86 olarak bildirilmiştir (62). Kesitsel yöntemlerin yaygın olarak kullanılmasıyla mesane kanserinin primer tanı ve evrelemede yalnızca BT'nin uygulanamadığı durumlarda kullanılmaktadır.

2.4.3.2 Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi non-invaziv, ucuz, ofis şartlarında uygulanabilir olması, görüntüleme öncesi hazırlık ve kontrast madde gerektirmemesi nedeniyle son yıllarda mesane kanseri tanısında ilk başvuru olan yöntem olmuştur. Mesanede lümene uzanan hipoekoik lezyonlar şeklinde mesane tümörleri tespit edilebilir veya üst üriner sisteme ait patolojiler (tümör, hidronefroz)

saptanabilir. Uygulayan kişiye ya da hastanın fiziksel özelliklerine göre değişse de mesane tümörünü tanımlamada duyarlılığı %82 – 96'dır (62).

2.4.3.3 Bilgisayarlı Tomografi

Son zamanlarda ulaşılabilirliğinin kolay olması ve çekim protokollerindeki gelişmeler nedeniyle hematüri değerlendirmesinde İVP'nin yerini almıştır. BT mesane dışı yayılımı, lenf nodu tutulumlarını, yumuşak doku ve kemik metastazlarını, üst üriner sistem tutulumlarını ve obstrüksiyonları gösterebilmektedir. BT taramaları toplayıcı sistemdeki defektleri saptayabilmek için gecikmiş görüntüleri de içermeli, özellikle ürografi tekniği ile çekilmelidir.

Mesane tümörlerinde USG ve İVP'den daha iyi görüntü sağlayıp en duyarlı yöntem olsa da <1cm, trigon veya tavandaki tümörleri atlayabilir ve mesane duvar invazyonunun derinliğini ayıramayabilir. Yapılan çalışmalarda mesane kanseri tanısında BT'nin duyarlılığı %85 – 93, özgüllüğü ise %94 – 99 arasında saptanmıştır (62). BT'nin transüretral rezeksiyon (TUR) sonrası erken dönemde çekilmesi, CIS, <1 cm lezyonlar, yassı ve ince lezyonlar yalancı negatifliğe sebep olabilecek etkenlerdir (63).

2.4.3.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG'nin yumuşak dokuda rezolüsyon gücünün yüksek olması ve bu sayede mesane tabakalarını daha iyi ayırt edebilmesi lokal evrelemede daha üstün bilgiler verebilmesini sağlamaktadır. Hematüri değerlendirmesi ya da mesane tümörünün tespitinde yeri yoktur. Genellikle mesane tümörü tespit edilmiş hastalarda evrelendirme amacıyla kullanılmaktadır. MRG'nin mesane kanserinin evrelemedeki doğruluğu %63 saptanmıştır. T1 tümörleri T2 ve üzeri tümörlerden ayırmadaki duyarlılık ve özgüllüğü ise sırasıyla %78,2 ve %93,3, olarak belirlenmiştir (64). Karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda da MRG'nin BT'den üstün olduğu gösterilmiş ve bu yüzden primer evrelemede MRG'nin kullanılması önerilmiştir (65).

2.4.4 İdrar Sitolojisi

İdrar sitolojisi CIS ve üst üriner sistem tümörlerinin tespiti için sistoskopiye yardımcı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Hızlı proliferen olan ürotelyal

hücrelerin idrara dökülmesi ve bu hücrelerin morfolojik değerlendirilmesine dayanır ancak özellikle düşük dereceli tümörler için zayıf duyarlılığa sahiptir. Bunun sebebi düşük dereceli tümörlerde morfolojik değişikliklerin daha az olmasına ve hücreler arası bağlantılar kısmen korunmuş olduğu için dökülen hücrelerin daha az olmasına bağlanmıştır. Yapılan bir meta-analizde idrar sitolojisinin duyarlılığı ortalama %34, grade 1, 2 ve 3 tümörler için sırasıyla %12, %26 ve %64 saptanmıştır. Yanlış pozitif sonuçlar nadirdir ve özgüllüğü yaklaşık %98'dir (66). İdrar sitolojisinin pozitif olduğu ancak sistoskopide tümörün saptanmadığı olgularda üst üriner sistem ve prostatik üretra dikkatlice incelenmeli ve CIS akılda tutulmalıdır. Sitolojinin pozitif olduğu ancak sistoskopi ya da görüntüleme yöntemleriyle tümör saptanamayan hastaların 24 aylık takibinde %40 oranında genitoüriner kanser saptanması bu konunun önemini göstermektedir (67).

İdrar sitolojisi incelemesi için genellikle 100 ml kadar idrar yeterlidir. Mesanede beklemiş hücrelerde şekil değişiklikleri olabileceği için sabah ilk idrar örneği genellikle tercih edilmez. Taze idrar örneği verilmesi önerilir.

2.4.5 İdrarda Tümör Belirteçleri

Yeni tanı almış mesane kanserlerinin yaklaşık %75'i kasa invaze olmayan mesane kanseridir ve bu tümörlerin prognozları oldukça iyidir. Ancak 5 yıl içerisinde bu hastaların %30-80'i nüks, %1-45'i progresyon göstermektedir. Bu nedenle mesane kanserlerinde nüks ve progresyonu erken saptayabilmek ve erken tedavi edebilmek için sık aralıklarla sistoskopi ve idrar sitolojisi yapılmaktadır. İdrar sitolojisinin duyarlılığının düşük, sistoskopinin ise invaziv bir işlem olması yeni tümör belirteçlerinin araştırılmasına yol açmıştır (10). Tablo 2.4'te bu konuda yapılmış olan immünohistokimyasal çalışmalardan elde edilen biyobelirteçler belirtilmiştir.

2.4.5.1 UroVysion

UroVysion floresan in-situ hibridizasyon (FISH) yönteminin kullanıldığı ve 3, 7, 17. kromozomlarda anöploidinin ya da 9p21 lokus kaybının araştırıldığı bir analizdir. Ticari olarak sunulan testin pozitiflik kriteri 25 adet hücrenin en az 4'ünde anöploidinin görülmesi ya da >11 hücrede 9p21 loküs kaybının saptanmasıdır (68). Yüksek dereceli ve CIS tümörlerin yakalanma ihtimali

daha fazladır. Bu testin intravezikal tedaviye cevabı değerlendirmede de etkili olabileceğini belirten çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin tedavi sonrası pozitif test sonuçlarının artmış nüks ve progresyon ihtimalini gösterebileceği iddia edilmiştir (69).

2.4.5.2 Mikrosatellit Analizi

Mikrosatellit analizleri, FISH'den farklı bir yöntemle tümör spesifik genomik değişiklikleri değerlendirmektedir. Mikrosatellitler, bir ila altı nükleotidin polimorfik tekrarlayıcı birimleridir. İdrar içerisine dökülmüş mesane tümör hücrelerinde polimerize zincir reaksiyonu (PCR) ile saptanan mikrosatellit değişiklikler içerisinde heterozigosite kaybı (%74), uzunluk değişiklikleri (%24) ve ek alleller (%2) bulunur (70). En sık görülen genetik değişiklik kromozom 9'da heterozigosite kaybı olmakla birlikte kromozom 4p, 8p, 9p, 11p ve 17p'de de heterozigosite kaybı görülmektedir (71). Kasa invaze olmayan mesane kanserinin takibinde sistoskopiye potansiyel bir alternatif olarak mikrosatellit değişikliklerinin değerlendirilmesi öne sürülmüştür, ancak duyarlılık ve maliyet etkinliği konusundaki endişeler halen devam etmektedir. Bunun yanında sistit ve benign prostat hiperplazisi (BPH) gibi benign durumların da mikrosatellit değişikliklere sebep olabileceği unutulmamalıdır (72).

2.4.5.3 İmmünohistokimya (IHC) +

İmmünohistokimya (IHC) incelemesinde karsinoembriyonik antijen ve mesane kanseri hücrelerinin çoğunda ifade edilen ancak normal hücreler üzerinde ifade edilmeyen iki müsin glikoproteinini saptamak için floresanla işaretlenmiş monoklonal antikorlar kullanılır. Test, bir referans sitopatoloji laboratuvarına gönderilmeden önce etanol veya izopropil alkol ile idrar fiksasyonunu gerektirir. En az 500 epitelyal hücrenin değerlendirilmesi gereklidir ve floresanlı bir hücrenin varlığı dahi pozitif olarak değerlendirilir (73). Bin yüz seksen ağrısız hematürisi olan hastanın dahil edildiği bir çalışmada immünohistokimya kullanımının mesane kanseri tanısında rutin sitolojiden daha iyi olduğu bildirilmiştir (74).

2.4.5.4 Nükleer Matriks Protein 22 (NMP-22)

NMP-22 nükleer bir mitotik proteindir ve mitoz sırasında kromatinin yeni oluşan hücrelere dağıtılmasında rol oynar. İdrara dökülür ve mesane kanseri olan hastaların idrarında olmayanlara göre yaklaşık 20 kat daha fazla saptanmaktadır (75). Mesane kanserini saptamak için çeşitli sınır değerler belirlenmiş olsa da genel kabul edilen değer 10 ünite/l'dir. Bu değer 5'e düşürüldüğünde duyarlılık artmakta ancak özgüllük belirgin şekilde düşmektedir ve aktif üriner enfeksiyon ve hematüri varlığında yanlış pozitiflik oranları belirgin olarak artmaktadır (76).

2.4.5.5 Mesane Tümör Antijeni (BTA) İncelemeleri

Bu incelemeler idrarda insan kompleman faktörü H ile ilişkili proteini saptamak için geliştirilmiştir. BTA-stat kalitatif bir test olup 5 dakika içerisinde sonuçlanmaktadır. BTA-TRAK ise kantitatif bir testtir ve ELİSA yöntemiyle uygulanabilmektedir. Bu testler özellikle şistosomiazis ile ilişkili mesane kanserlerini saptanama etkilidirler (77). Beş yüz bir mesane kanseri hastasının değerlendirildiği bir çalışmada BTA incelemelerinin sitolojiye göre duyarlılığı daha (%56'ya karşın %19) fazla ancak özgüllüğü daha düşük (%86'ya karşın %98) saptanmıştır (78).

2.4.5.6 Sitokeratinler

Sitokeratinler epitel hücrelerinin iskeletini oluşturan kritik protein bileşenleridir ve bazılarının aşırı ekspresyonu mesane kanseri ile ilişkilidir. Hücre içi bileşenleri oldukları için ancak hücre ölümü sonrasında idrarda saptanabilirler (79).

- UBC ELISA ve UBC IRMA antikor esaslı, idrarda sitokeratin 8 ve 18'i ölçen 2 testtir. Düşük dereceli ve evreli mesane tümörleri için duyarlılığı daha düşüktür.

- CYFRA21-1 idrardaki sitokeratin 19'un çözülebilen fragmanıdır ve miktarı ELISA yöntemi ile ölçülür.

- Sitokeratin 20 ise tümör dokusunda ve idrarla atılan kanser hücrelerinde immünohistokimyasal ve reverse transkriptaz – PCR yöntemiyle tespit edilebilmektedir.

Tablo 2.4: Kanser taramasında kullanılan belirteçlerin duyarlılık ve özgüllük değerleri (80).

Tümör Belirteci	Ortanca Duyarlılık (%) (Aralık)	Ortanca Özgüllük (%) (Aralık)
BTA stat	70 (24-89)	75 (52-93)
BTA TRAK	69 (57-79)	65 (48-95)
NMP22	73 (47-100)	80 (56-95)
FDP	61 (52-81)	79 (75-96)
İmmünosit	83 (50-100)	80 (69-90)
Sitometri	60 (45-83)	80 (36-87)
Quanticyt	59 (45-69)	79 (70-93)
Hb-dipstick	52 (41-95)	82 (68-93)
Lewis X	83 (80-89)	85 (80-86)
FISH	84 (73-92)	95 (92-100)
Telomeraz	75 (7-100)	86 (24-93)
Mikrosatellit	91 (83-95)	94 (89-100)
CYFRA21-1	94 (74-99)	86 (67-100)
UBC	78 (66-87)	91 (80-97)
Sitokeratin 20	91 (82-96)	84 (67-97)
BTA	50 (28-80)	86 (66-95)
TPS	72 (64-88)	78 (55-95)
Sitoloji	48 (31-100)	94 (62-100)

2.4.6 Sistoskopi ve Transüretal Rezeksiyon

Sistoskopi mesane kanserinin başlangıç tanısı ve evrelendirilmesinde altın standart prosedürdür. Bu prosedür fleksible sistoskop ile ofis şartlarında minimal kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyonlarla yapılabilir. Sterilite için gerekli kurallara uyulduğunda enfeksiyon riski oldukça azdır. Genellikle beyaz ışıkla yapılır, ancak floresan sistoskopinin de kullanım alanları gün geçtikçe artmaktadır.

İlk tanısal sistoskopide görülebilen tüm tümör veya şüpheli lezyonlar, invazyon derinliğini ve histolojisini belirlemek için rezeke edilmeli ya da lezyondan biyopsi alınmalıdır. İdrar sitolojisi pozitif olan ancak sistoskopisinde tümör veya şüpheli lezyon görülmeyen hastalardan mesane tüm duvarlarından ve prostatik üretradan rastgele biyopsiler alınmalı, bilateral ureterlerden kateterizasyon ile sitoloji örnekleri alınmalıdır.

Sistoskopiye palpe edilebilir bir kitlenin olup olmadığını belirlemek için anestezi altında bimanuel muayene ile başlanmalıdır. Daha sonra sistoskop transüretal olarak mesaneye yerleştirilir ve sitoloji için idrar örneği alınır. Mesane steril salin ile irriga edilerek alınan sitoloji örneği kanser tespiti için en yüksek duyarlılığı sağlar. Tüm mesane endoskopik olarak incelenir ve tüm lezyonların boyut, sayı, görünüş, yer ve büyüme paterni (papiller veya solid) detaylı bir şekilde kayıt altına alınır. Bu bilgi, sonraki sistoskopik muayeneler için bir referans görevi görür.

Ta ve T1 tümörlere yapılan ilk transüretal rezeksiyon-mesane tümörü (TUR-MT) sonrası rezidü tümör riski olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Rezidü hastalık T1 tümörlerin rezeksiyonundan sonra %33-55, TaG3 tümörlerin rezeksiyonundan sonra %41,4 oranında görülmüştür. Dahası tümörler ilk rezeksiyon ile olduğundan daha düşük evrede saptanabilir. İlk TUR'da T1 olan bir tümörün ikinci rezeksiyonunda kas invaziv hastalık olarak tespit edilme oranı %4-25 saptanmıştır. Eğer ilk rezeksiyonda kas görülmemişse bu oran %45'e kadar yükselebilir. İkinci bir TUR-MT'nin nüksüz sağkalımı arttırabileceği, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisinden sonra sonuçları iyileştirebileceği ve prognostik bilgi sağlayabileceği gösterilmiştir. Bu argümanlara dayanarak, ilk rezeksiyonun inkomplet yapılabildiği, TaG1 ve primer CIS saptanan vakalar dışında kas dokusunun görülmediği, tüm T1 tümörlere ve tüm yüksek dereceli/G3 tümörlere (CIS dışında) ikinci TUR yapılmalıdır (3).

2.4.6.1 Floresan Sistoskopi

Floresan sistoskopide neoplastik dokularda biriken intravezikal bir fotoaktif protoporfirin (5-aminolevulinik asit [5-ALA] ve heksil aminolevulinik asit [HAL]) kullanılır. Fotoaktif madde uygun dalga boyunda ışık ile

aydınlatmadan sonra normal ve neoplastik doku arasındaki görsel farkı artırır (81). HAL, sistoskopiden bir saat önce mesaneye instile edilmelidir.

Floresan sistoskopi multifokal tümörlerin saptanması için beyaz ışık endoskopiden daha etkilidir ve TUR sonuçlarını iyileştirebilir. Ancak bunun yanında nispeten yüksek yanlış pozitiflik oranları (genellikle inflamasyon ve skara bağlı), özel lens sistemlerinin gerekliliği, sistoskopiden 1 saat önce fotoaktif madde instilasyonu gerektirmesi, rijid sistoskopi kullanım zorunluluğu ve yüksek maliyet gibi dezavantajları bulunmaktadır. Kasa invaze olmayan mesane kanseri olduğu bilinen veya şüphelenilen 1345 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde beyaz ışık sistoskopisine ek olarak tek bir HAL uygulaması ile tümör saptamasında belirgin bir iyileşme ve nükslerde azalma olduğunu gösterilmiştir (82). Bununla birlikte, TUR-MT operasyonunu takiben erken mitomisin instilasyonu yapılan hastalar için bu faydanın geçerli olup olmadığı tartışmalıdır. HAL fotodinamik destekli TUR-MT + erken dönem mitomisin instilasyonu ile standart beyaz ışık sistoskopi + erken dönem mitomisin instilasyonunu karşılaştıran randomize bir çalışmada nüks oranlarında üçüncü ay ve birinci yılda anlamlı bir fark bulunmamıştır (83).

2.4.6.2 Dar Bant Görüntüleme (Narrow Band Imaging, NBI)

NBI kan damarlarının görünürlüğünü ve tümörlerin görselleştirilmesini arttırmak için belirli bir dalga boyu ışık kullanır ve böylece TUR-MT'nin sonuçlarını potansiyel olarak iyileştirir. NBI, sistoskopi sonuçlarını iyileştirmek için alternatif bir yaklaşım olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, büyük bir randomize çalışmada bu yaklaşım, düşük riskli hastalar hariç, beyaz ışık sistoskopi ile karşılaştırıldığında 12 ayda genel nüks oranlarında belirgin bir düşüş göstermekte başarısız olmuştur (84).

2.5. EVRELEME

Evre mesane kanserinde progresyon ve genel sağkalım için en önemli bağımsız prognostik değişkendir. Kapsamlı patolojik evreleme, lenfadenektomi ile birlikte sistektomiye gerektirir. Bununla birlikte neoadjuvan tedavi uygulanacak hastalar için klinik evreleme uygulanabilir.

Kasa invaze olmayan mesane kanseri olan hastalar için TUR-MT ve mesane biyopsileri ile evre belirlenir.

2.5.1 Klinik Evreleme

Klinik evreleme bimanuel muayene ve görüntüleme çalışmalarının yanı sıra sistoskopik biyopsi veya TUR-MT'nin patoloji sonuçlarından elde edilen bilgilere dayanmaktadır. Bununla birlikte sistoskopi örneklerinden elde edilen patoloji, radikal sistektomiye dayalı patolojik evreyi her zaman tam olarak yansıtmamaktadır.

Klinik evrelemenin kısıtlılıkları, radikal sistektomi ve pelvik lenfadenektomi ile tedavi edilen, mesane ürotelyal karsinomlu 778 hastayı içeren bir çalışma ile gösterilmiştir. Hastaların %42'sinde patolojik yüksek evreleme, %22'sinde ise düşük evreleme görülmüştür (85).

Bunun yanında lenf nodu metastazlarının görüntüleme yöntemleri ile tespiti yeteri kadar iyi değildir. Klinik olarak lenf nodu negatif olan hastaların radikal sistektomi ve lenfadenektomi patolojileri incelendiğinde yaklaşık %20-30 kadarında pozitif lenf nodu saptanmıştır (86).

2.5.2 Patolojik Evreleme

Standart evreleme sistemi, sistektomi numunelerinin histopatolojik değerlendirmelerine dayanan Tümör, Nod (lenf nodu), Metastaz (TNM) sistemidir ve American Joint Committee on Cancer/Tumor, Nodes, Metastasis (AJCC/TNM) tarafından 2002 yılında ve sonrasında 2009 yılında güncellenmiştir (Tablo 2.5) (3). Bu evreleme sistemi, mesanede görülen ürotelyal karsinom, skuamöz hücreli karsinom, andiferansiye karsinom ve adenokarsinomlara uygulanır.

Tablo 2.5: Mesane kanserinde TNM evrelemesi 2009 (3)

T - Primer Tümör

Tx Tümörün evresi değerlendirilmemiş

Ta İnvaziv olmayan papiller karsinoma

Tis Karsinoma in situ: "flat tumor"

T1 Tümör subepitelyal bağ dokuya invazidir

T2 Tümör kas tabakasına invazidir

T2a Yuzeysel kas (iç yarı)

T2b Derin kas (dış yarı)

T3 Tümör perivezikal dokuya invazidir (kas dokusunun aşmış)

T3a Mikroskopik olarak

T3b Makroskopik olarak (mesane dışında kitle)

T4 Tümör aşağıdakilerden herhangi birisine invazidir: prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar

T4a Prostat, uterus veya vajina

T4b Pelvik duvar veya abdominal duvar

N - Lenf Nodülleri

Nx Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Gerçek pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) tek bir lenf noduna metastaz

N2 Gerçek pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) birden fazla lenf noduna metastaz

N3 Ana iliak lenf nodlarına metastaz

M - Uzak Metastaz

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

2.6. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Kasa invaze olmayan mesane kanserleri ek tedavi yapılmadığı takdirde tüm görülebilen lezyonlar rezeke edilse dahi %40-80 oranında nüks ve %10-25 oranında progresyon görülür (87). Bu nedenle, başlangıçtaki TUR-MT tam yapılsa dahi ek tedavi sıklıkla gerekmektedir.

En önemli prognostik faktörler histolojik evre ve derecedir. Değerlendirilen diğer faktörler arasında tümör sayısı, rekürrens sıklığı, tümör boyutu ve eşlik eden CIS varlığı veya yokluğu yer alır. Diğer faktörler, ek histolojik varyant ve lenfovasküler invazyonun varlığıdır (10).

2.6.1 Evre

Kasa invaze olmayan mesane kanserleri invazyon derinliklerine göre Ta, CIS ve T1 olmak üzere 3 kategoride sınıflandırılırlar.

Ta tümörler ürotelyumla sınırlı olan ve bazal membranı invaze etmeyen non-invaziv papiller lezyonlardır. Bu papiller tümörler genellikle invaziv hale gelmeden önce birkaç kez tekrarlayan, düşük dereceli lezyonlar olarak bulunur. Başka hiçbir invaziv hastalık veya CIS bulgusu olmayan Ta tümörlü hastaların doğal seyriyle ilgili yapılan 363 hastanın retrospektif bir analizinde sadece %6 oranında mesane kanserine bağlı ölüm görülmüştür (55). Sonunda yüksek dereceli bir lezyona ilerleyen ve daha agresif tedavi gerektiren hastaların oranı, farklı serilerde %6 ile %28 arasında değişmektedir (88).

CIS belirgin tümör yokluğunda ciddi hücre displazisi ile karakterizedir. Ta veya T1 tümörlere bitişik mukozadaki CIS varlığının kas invaziv hastalık riskini artırdığı görülmektedir. CIS'in prognostik önemini ortaya koyan 243 hastalık bir çalışmada, invaziv hastalığın eşlik etmediği CIS hastalarına radikal sistektomi yapılmış ve hastaların %9'unda T0, %48'inde CIS, %8'inde Ta, %13'ünde T1, %12'sinde T2, %5'inde T3 ve %6'sında T4 hastalık tespit edilmiştir (89). CIS yüksek oranda invaziv hastalığa ilerleyen bir patolojidir. TUR-MT ve intravezikal BCG ile tedavi edilen 155 hastalık retrospektif bir seride CIS'in 5 yıl içerisinde T1 veya üzerinde bir hastalığa progresyon oranı %45 olarak saptanmıştır (90).

T1 tümörler tanımı gereği invaziv kanserlerdir ve altta yatan lamina propriaya uzanır fakat mesane gerçek detrüsr kası olan muskularis propriayı invaze etmez. Hemen hemen tüm T1 tümörler yüksek derecelidir ve yaklaşık üçte biri ile yarısı CIS ile ilişkilidir. Bir, üç ve beş yıllık nüks oranları sırasıyla %50, %70-80 ve %90'dır ve yüzde %20-25'i daha invaziv (T2 veya daha fazla) hastalığa ilerleyebilir (91).

2.6.2 Histolojik Derece (Grade)

Tümör evresine ek olarak, histolojik derece, kasa invaze olmayan mesane kanseri olan hastalar için rekürrens oranını ve nihayetinde sağkalımı etkiler. Histolojik derecenin önemi adjuvan intravezikal tedavi olmadan, lokal rezeksiyon ile tedavi edilen Ta veya T1 lezyonlu 249 hastanın retrospektif bir analizinde gösterilmiştir. İnvaziv kanser görülme oranı histolojik derecesi 1, 2 veya 3 olan hastalarda sırasıyla %2, %11 ve %45 oranında saptanmıştır (92). Yine kasa invaze olmayan mesane kanseri olan 252 hastadan oluşan bir başka seride yapılan çok değişkenli analizde, başlangıçtaki tümörün derecesinin sonraki invaziv hastalığın tek önemli belirleyicisi olduğunu ortaya koymuştur (93).

2.6.3 Multisentrisite, Nüks Sıklığı ve Tümör Boyutu

Başvuru anında multipl tümörleri olan, sık nüks eden ve >3 cm tümörü olan hastalar da daha yüksek nüks ve progresyon oranlarına sahiptir (3).

2.6.4 İmmünohistokimyasal Öngörüsöl Biyobelirteçler

Doku temelli biyo-belirteçler hastaya özgü prognostik bilgiler verebilir ve bu bilgiler medikal tedavi, erken radikal sistektomi, neoadjuvan ya da adjuvan kemoterapi gibi hastaya özgü tedavi yöntemlerinden birini seçmeye yardımcı olabilirler. Bu konuda mesane kanseri hücre döngüsünde, apoptoz, proliferasyon, transkripsiyon gibi yolaklarda görev alan çok sayıda aday immünohistokimyasal doku biyo-belirteci belirlenmiş ve kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Tablo 2.6) (94).

Tablo 2.6: Kasa invaze olmayan mesane kanserinde immünohistokimyasal biyobelirteçler (94)

Biobelirteç	Bulgular
Livina	*KİOMK'da %65,22, pT1'de %72,7 ekspresyon. Kısa nüksüz sağkalım ile ilişkili
Survivin	KİOMK'da %71,01, pT1'de %80 ekspresyon. Kısa nüksüz sağkalım ile ilişkili
Caspase-3	KİOMK'da %71,01, pT1'de %80 ekspresyon. Kısa nüksüz sağkalım ile ilişkili
UHRF1	Yüksek ekspresyonu nüks (p=0,013) ve kısa sağkalım (p=0,0002) ile ilişkili
P-cadherin	Yüksek ekspresyonu progresyon (p=0,031) ile ilişkili
CD44v6	Ekspresyonu KİOMK'da ve düşük derecelerde yüksek (p<0,001). Ekspresyonunun olmaması yüksek nüks ile ilişkili.
CD24	Yüksek ekspresyonu yüksek derece (p<0,001) ve nüks (p<0,001) ile ilişkili
TPBG	Evre ile ilişkili (p=0,04)
p53	Histolojik derece (p=0,03) ve invazyon (p=0,035) ile ilişkili.
p63	Ekspresyonu evre (p<0,0001) ile ilişkili
SKIP	Ekspresyonu yüksek dereceli tümör (p=0,001) ve nüks (p=0,04) ile ilişkili
AEG-1	Yüksek ekspresyonu yüksek dereceli tümör (p=0,002), progresyon (p=0,028) ile ilişkili
EN2	Immünoekspresyonu TCC'de normal mesaneye göre 24 kat fazla
HMGA2	Yüksek ekspresyonu kısa nüksüz sağkalım (p<0,001) ve progresyonsuz sağkalım (p=0,0004) ile ilişkili
HMGB1	Yüksek ekspresyonu yüksek dereceli tümör (p<0,001) artmış evre (p=0,001), kısa hastalıklı sağkalım (p<0,001) ve kısa genel sağkalım (p<0,001) ile ilişkili
CHDIL	Yüksek ekspresyonu yüksek dereceli tümör (p=0,005) ve düşük sağkalım oranları (p<0,001) ile ilişkili
BLCA-4	Yüksek ekspresyonu yüksek dereceli tümör (p<0,001) ile ilişkili
MAI	%95 GA ile progresyon için duyarlılık ve özgüllüğü 0,79, pozitif öngörücü değeri 0,22
PPH3	%95 GA ile progresyon için duyarlılık 0,54, özgüllük 0,77, negatif öngörücü değeri 0,96
HYAL-1	Progresyon ve nüks gösteren hastalarda yüksek ekspresyon (p<0,001)
Gli1	Ekspresyonu azalmış nüks ile ilişkili (p<0,05)
FGFR3	Pozitifliği düşük derece (p=0,022), evre (p=0,011) ile ilişkili
COX-2	Ekspresyonu nüks ile ilişkili (p=0,004)
CK20	Ekspresyonu nüks ile ilişkili (p=0,014)
HA-1	Ekspresyonu kas invazyonu ile ilişkili (p<0,001)
Usp28	Yüksek ekspresyonu nüks ile ilişkili (p=0,0051)

*KİOMK: Kasa invaze olmayan mesane kanseri

2.6.5 Çalışmada Kullanılan Biyobelirteçler

2.6.5.1 Ki-67

Ki-67 proteini proliferen olan hücrelerin G1, S, G2 ve M safhaları boyunca eksprese edilen, hücre proliferasyon indeksinin güvenilir bir göstergesidir. Yapılan farklı çalışmalarda hastalık kötü prognozu ile Ki-67 yüksek boyanma oranları arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Ekspresyonu MIB1 antikoru ile immünohistokimyasal analiz yapılarak gösterilebilir ve mesane kanserinde oldukça yoğun şekilde çalışılmıştır (95). Shariat ve ark.'ları KİOMK'da, MIB1'in, nüks, progresyonsuz sağkalım ve hastalığa özgü sağkalım ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir ancak diğer çalışmalarda genel hastaliksız sağkalım ile bir ilişki teyit edilememiştir (96-98).

Bir proliferasyon belirteci olarak önemli sayıda çalışma Ki-67'nin yüksek dereceli ve yüksek evreli tümörlerde ekspresyonunun arttığını göstermiştir (99, 100). Wang ve ark.'ları Ki-67 ekspresyonu ile büyük ve multipl tümörler arasında bir korelasyon bulmuşlardır (100). Bu sonuçlar, Ki-67'nin ekspresyonunun, invazyon ve mesane kanseri malignitesi düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Ki-67 ile mesane kanseri evresi ve derecesi arasında güçlü bir ilişki saptanmış olsa da nüks ile olan ilişkisi halen daha tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda KİOMK'da Ki-67 ekspresyonunun nüksüz sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olduğu iddia edilse de bazı çalışmalar çok değişkenli analizde bu ilişkiyi göstermede başarısız olmuştur (101-103). Wang ve ark.'larının yapmış olduğu çalışma da tek değişkenli analizde Ki-67 ile nüks oranları arasında belirgin korelasyon saptarken, çok değişkenli analizde bu korelasyon saptanamamıştır (100).

2.6.5.2 Profilin-1

Profilin hücre sitozolünün hemen tamamında bulunan, ilk tanımlanan aktin bağlayıcı proteinlerden biridir. Yapılan çalışmalar profilinin ana fonksiyonunun aktin monomerlerini 1:1 kompleksler halinde ayırmak ve fosfatidil inositol bifosfat (PIP2) artışı gibi durumlarda aktinin salınmasını sağlamaktır (104). Bu fonksiyonlarının yanında profilin globüler aktin

(G-aktin) monomerlerinin filamentöz aktin (F-aktin) monomerleriyle birleşmesini sağlar ve aktin polimerizasyonunun katalize edilmesi profilin konsantrasyonuna bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda katalizör görevi görürken, yüksek konsantrasyonlarda inhibitör görevi görür (105).

Bugüne kadar profilin 4 izoformu saptanmıştır. Keşfedilen ilk memeli profilin geni olan PFN1 timüsten izole edilen profilin-1'i kodlamaktadır. Profilin-1 insanlarda 139 amino asit kalıntısından oluşan, oldukça küçük (15,054 Da) korunmuş bir proteindir. Yapılan çalışmalar memeli profilin 1'in tüm embriyonik aşamalarda eksprese olduğunu, neredeyse tüm hücre ve doku tiplerinde saptandığını göstermiştir (104). Profilin-1 anjiogenezis, hücreler arası sinyal iletimi ve tümörögeneziste görev alan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile de etkileşimdedir ve bu durum bazı kanserlerle olan ilişkisini açıklayabilir (106).

Profilin-1 aktivitesi translayon sonrası modifikasyonlar ile düzenlenir. Son çalışmalar bu değişikliklerden ikisi olan S137 ve Y129 kalıntılarında fosforilasyonun biyolojik önemini ortaya koymuştur. Bu fosforilasyonlar profilin 1'in G-aktin için afinitesini artırır ki, bu da aktin polimerizasyon dinamiklerinde değişiklik yapar ve böylece hücrenin farklı şekillerde etkilenmesine neden olur. Örneğin profilin-1'in S137'de fosforilasyonu meme kanseri hücrelerinin migrasyon ve invazyonunu artırırken, endotel hücrelerindeki Y129'un fosforilasyonu ise VEGF-A tarafından indüklenen endotel hücre migrasyonu ve anjiogeneziste rol oynar (107). Yapılan bir çalışmada profilin 1'in metastaz gelişiminde rolü olan Hsc-70 ile etkileşen proteinin C-terminali (CHIP) ile etkileşimde olduğu gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda profilin-1 meme kanserinde metastaz gelişimi ve renal hücreli kanserde kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (108, 109).

Profilin-1'in mesane kanseri ile olan ilişkisini araştıran bir çalışmada ise T2 mesane tümörü olan hastaların idrarında profilin 1 miktarının belirgin artmış olduğu saptanmıştır. Yapılan immünohistokimyasal çalışmada ise profilin-1'in stromal ekspresyonu kasa invaze olmayan tümörlerde tümör boyutu, rekürrens oranları ve kötü genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (5).

2.7. RİSK SINIFLAMASI VE BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ

2.7.1 Risk Sınıflamaları

Kasa invaze olmayan mesane kanserinin başlangıç tedavisi gözle görülebilir tüm tümörlerin transüretal rezeksiyonudur. Tanı konduktan sonra hastalar, nüks ve/veya progresyon riskini belirlemek için klinik faktörlere göre sınıflandırılmalıdır. Tümör invazyonunun derinliği, histolojik derecesi, multifokal hastalık, karsinoma in situ veya lenfovasküler invazyonun varlığı veya yokluğu ile ilgili bilgilerin toplanması, tedavinin tek başına TUR-MT'den mi, TUR-MT ve intravezikal tedaviden mi, yoksa sistektomiden mi oluşacağına karar verdirecektir.

Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzunun önerisiyle hastalar progresyon risklerine göre düşük (%0-4), orta (%10-15) ve yüksek (%30-40) olarak 3 gruba ayrılırlar (3).

- Düşük risk: Soliter, Ta, düşük dereceli, <3 cm, CIS saptanmayan tümörler
- Orta risk: Düşük ve yüksek risk sınıflarına girmeyen tüm tümörler
- Yüksek risk: CIS, yüksek dereceli, T1 tümör (bu özelliklerden birinin varlığı yeterlidir) ya da multipl, >3cm ve TaG1 veya G2 tümörler

Kasa invaze olmayan mesane kanseri olan hastalarda nüks ve progresyon olasılıklarını hesaplamak için European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) tarafından bir puanlama sistemi geliştirilmiştir (110). Risk, 6 faktöre dayanan bir skorlama sistemi kullanılarak hesaplanır: Tümör sayısı, boyutu, önceki nüks oranı, T evresi, CIS varlığı ve tümör derecesi. Bu skorlama sistemine göre nüks veya progresyonun beş yıllık olasılıkları sırasıyla %30 ile %80 ve %1 ile %45 arasında değişmektedir (Tablo 2.7, 2.8). Ancak EORTC risk sınıflaması bu veri tabanında yer alan hastaların çok az bir kısmının intravezikal BCG tedavisi almasından dolayı nüks ve progresyon oranlarını olduğunda fazla gösterebilmektedir. Bu kısıtlamayı ortadan kaldırmak adına The Spanish Urological Club for Oncological Treatment (CUETO) BCG alan hastalar için benzer bir risk sınıflaması geliştirmiştir (111).

Tablo 2.7: EORTC nüks ve progresyon öngörü skorlaması ve oranları (110)

Etken		Nüks	Progresyon
Tümör sayısı	Tek	0	0
	2-7	3	3
	≥8	6	3
Tümör büyüklüğü	< 3 cm	0	0
	≥3 cm	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
CIS	Var	1	6
	Yok	0	0
Grade (WHO 1973)	G1	0	0
	G2	1	0
	G3	2	5
Toplam Skor		0-17	0-23

Tablo 2.8: Toplam skora göre nüks ve progresyon olasılığı oranları (110)

Nüks skoru	Olası nüks oranı (%)	Olası nüks oranı (%)
	1. yılda (%95 GA)	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 skoru	Olası Progresyon oranı (%)	Olası Progresyon oranı (%)
	1. yılda (%95 GA)	5. yılda (%95 GA)
0	0.2 (0-0.7)	0.8 (0-1.7)
2-6	1 (0.4-1.6)	6 (5-8)
7-13	5 (4-7)	17 (14-20)
14-23	17 (10-24)	45 (35-55)

2.8. ADJUVAN TEDAVİLER

2.8.1 İntravezikal Kemoterapi

TUR-MT tek başına Ta-T1 tümörleri tedavi edebilir, ancak bu tümörler sık nüks eder ve kas invaziv mesane kanserine ilerleyebilir. Bu nedenle tüm hastalarda adjuvan tedaviyi değerlendirmek gerekir.

2.8.1.1 Postoperatif Erken Dönem Tek Doz İntravezikal İnstilasyon

TUR-MT sonrasında dolaşımdaki tümör hücrelerini yok ederek ve rezeksiyon yerinde kalan gözden kaçabilen küçük tümörlerde ablatif bir etki (kemorezeksiyon) yaparak etkisini gösterir. Yapılan meta-analizler TUR-MT'den sonra tek doz instilasyonun tek başına TUR-MT'ye göre rekürrens oranını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (112, 113) . Yalnızca düşük riskli ve önceki nüks oranı yılda bir nükse eşit veya daha düşük olan ve EORTC risk skoru <5 olan hastalar tek doz instilasyondan fayda görmektedirler. Mitomisin C (MMC), epirubisin ve pirarubisin bu konuda olumlu etkileri gösterilmiş ajanlardır. Tümör implantasyonunun önlenmesi, TUR-MT'den sonraki ilk birkaç saat içerisinde başlatılmalıdır.

2.8.1.2 Ek İntravezikal Kemoterapi İnstilasyonları

Orta riskli hastalarda postoperatif erken dönem tek doz instilasyon yapılan veya yapılmayan hastalarda sonraki kemoterapi instilasyonları nüksüz sağkalımı iyileştirmektedir. On bir randomize çalışmadan alınan 3703 hastanın değerlendirildiği meta-analizde tek başına TUR-MT'ye kıyasla TUR-MT sonrasında devam eden kemoterapinin 1 yıl sonunda rekürrens oranını %44 oranında azalttığı (yaklaşık %14'lük mutlak bir farka karşılık gelir) ancak tümör progresyonu üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (114). Kemoterapi instilasyonlarının uzunluğu ve sıklığı halen tartışmalıdır. Eldeki kanıtlar tedavinin 1 yılın üzerinde devam edilmesini desteklememektedir.

2.8.2 İntravezikal BCG İmmünoterapisi

TUR-MT sonrası BCG immünoterapisinin orta ve yüksek riskli hastalarda KİOMT progresyonunu önlemede ya da en azından geciktirmede ve bunun

yanında rekürrensleri önlemede etkinliği meta-analizlerle gösterilmiştir (115, 116). İntravezikal BCG immünoterapisi indüksiyon ve idame aşamalarını içermektedir. İndüksiyon tedavisi standart olarak 6 hafta boyunca haftada bir instilasyon yapılarak tamamlanmaktadır, ancak idame tedavisinin hangi zaman aralıklarında kaç doz yapılacağıyla ilgili birçok takvim bulunmaktadır ve bu takvimlerin hangisinin en etkin olduğu tartışmalıdır. Yüksek riskli hastaların dahil edildiği bir çalışmada indüksiyon tedavisini takiben 3 yıl boyunca 3 ayda 1 tek instilasyon yapılması gerektiği önerilmiştir (117).

BCG'nin MMC'e olan üstünlüğünü görebilmek için idame tedavisi en az 1 yıl devam ettirilmelidir (116). Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada BCG tedavisinin 3 yıl sürdürülmesinin 1 yıllık tedaviye oranla nüks oranlarını daha fazla düşürdüğü saptanmıştır. Ancak bu fayda orta riskli hastalarda görülmemiş, yalnızca yüksek riskli hastalarda görülmüştür (118).

İntravezikal BCG tedavisi özellikle tedavinin ilk yılında sistit, hematüri, prostatit, epididimoorşit, ateş, sepsis gibi birçok yan etkiye sebep olmaktadır, ancak tedavi gerektiren ciddi yan etkiler %5'in altında görülür (119). Bu yan etkileri azaltmak adına yapılan doz azaltımı çalışmalarında standart dozun 1/3'ü kullanıldığında genel olarak etkinliğin azalmadığı saptanmış ancak multipl tümörleri olanlarda tam dozun kullanılması gerektiği belirtilmiştir (120). Ancak dozun 1/6 oranında kullanılması etkinliği düşürürken yan etkilerde bir değişime yol açmamıştır (121). BCG tedavisinin kesin kontrendikasyonları TUR-MT sonrası ilk 2 hafta içinde makrohematüri, travmatik kateterizasyon ve semptomatik idrar yolu enfeksiyonunun varlığıdır.

Tablo 2.9: KİOMK'da adjuvan tedavi için EAU kılavuz önerileri (3)

-
-
- Sigaranın bırakılmasına yardımcı olunmalı
 - TUR-MT sonrası adjuvan tedaviye hastanın risk sınıflamasına göre karar verilmelidir.
 - Düşük riskli, öncesinde düşük nüks oranı (yılda 1 veya daha az nüks) ve EORTC risk skoru <5 olan orta riskli hastalara postoperatif tek doz intravezikal kemoterapi önerilmelidir.
 - Orta riskli hastalarda 1 yıllık tam doz BCG tedavisi (indüksiyon ve 3,6,12. aylarda 3 hafta haftada 1 instilasyon) veya maksimum 1 yıllık (optimal tedavi şeması bilinmiyor) intravezikal kemoterapi önerilmelidir. Nihai karar hastanın nüks ve progresyon riski , etkinlik ve yan etki profili göz önüne alınarak verilmelidir.
 - Yüksek riskli hastalarda 1-3 yıllık (indüksiyon ve 3,6,12,18,24,30,36. aylarda 3 hafta haftada 1 instilasyon) tam doz intravezikal BCG endikedir.
 - Prostatik üretrada CIS saptanan hastalara TUR-Prostat sonrası intravezikal BCG instilasyonu önerilebilir.
-

2.8.3 İntravezikal Kemoterapi Başarısızlığında Tedavi Seçenekleri

Kasa invaze olmayan mesane kanserinde intravezikal kemoterapi başarısızlığında BCG instilasyonları faydalı olabilmektedir. Önceki intravezikal kemoterapinin BCG başarısı üzerine etkisi yoktur (115).

2.8.4 İntravezikal BCG İmmünoterapisi Başarısızlığında ya da Tedavi Sonrası Nükslerde Tedavi Seçenekleri

BCG başarısızlığı olan hastalar tekrar BCG tedavisine genellikle cevap vermezler. Bu yüzden bu hastalara radikal sistektomi önerilmelidir. Bazı durumlarda tedavi modalitesinin değişimi, immünoterapi, kemoterapi, cihaz yardımcı termoterapi ve kombine tedavi gibi mesane koruyucu yaklaşımlara cevap alınabilmektedir. Ancak bu tedavilerin radikal sistektomiye göre daha düşük onkolojik sonuçları olduğu unutulmamalıdır (122). Yüksek dereceli olmayan nüksler BCG başarısızlığı olarak değerlendirilmemektedir. Bu durumda tedavi hastanın risk faktörlerine göre belirlenmelidir.

2.8.5 Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserinde Radikal Sistektomi

Erken radikal sistektomi bu gruptaki hastalar içerisinde çok yüksek riskli grupta yer alan hastalara önerilmektedir. Avrupa Üroloji Birliği kılavuzuna göre bu grup T1G3/yüksek dereceli ve eş zamanlı CIS, aynı anda multipl

ve/veya >3cm T1G3/yüksek dereceli tümör, kötü prognozlu histolojik alt tiplerin varlığı (mikro-papiller, skuamöz hücreli vb), lenfovasküler invazyon varlığı, BCG başarısızlığı gibi durumları olan hastaları kapsamaktadır (3).

2.9. İZLEM

KİOMK'da yüksek nüks ve progresyon riskinden dolayı sıkı bir takip oldukça önemlidir. Takipte kullanılan sistoskopi ve sitolojilerin sıklığı ve süresi hastanın risk sınıflamasına göre belirlenir. TUR-MT sonrası 3. ayda yapılan ilk kontrol sistoskopi nüks ve progresyon için önemli bir prognostik belirteçtir ve mutlaka yapılmalıdır (123).

Düşük riskli tümörlerde 5 yıllık takip sonrası nüks riski çok düşük olduğu için non-invaziv yöntemlere geçilebilecekken, orta ve yüksek riskli tümörlerde 10 yıldan sonra bile nüks görülebileceğinden takip ömür boyu yapılmalıdır (124).

Takip stratejilerinde mesane lümenindeki nükslerin yanında ekstrevezikal yayılım ya da üst üriner sistemde tümör kontrolleri de göz önünde bulundurulmalı özellikle multipl ve yüksek dereceli tümörlerde üst üriner sistemde TCC saptanma riskinin artmış olduğu unutulmamalıdır (3).

Özetle tüm hastalara operasyon sonrası 3. ayda kontrol sistoskopisi yapılmalıdır. Düşük riskli grupta 3. ay sonrası 9. ayda ve 5. yıla kadar senede bir kontrol sistoskopisi önerilmektedir. Yüksek riskli grupta ise ilk 2 yıl 3 ayda bir, 5.yıla kadar 6 ayda bir ve sonrasında senede bir kontrol sistoskopisi ve düzenli (yilda bir) üst sistem görüntülemesi (BT / IVP) önerilir. Orta riskli hastalarda risk faktörlerine göre uygun bir takip şeması düzenlenmelidir (3).

YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

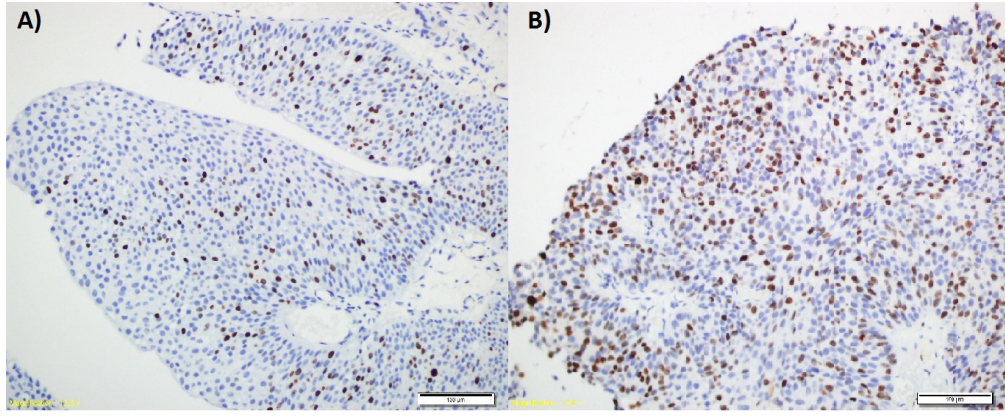
Çalışmamızda İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2008 ile Aralık 2014 tarihleri arasında tedavi edilen 88 erkek, 13 kadın toplam 101 primer pT1 ürotelyal mesane kanseri hastasının tümör dokuları incelendi. Tümör evresi ve derecesi WHO 2016 TNM sınıflama sistemine göre ürogenital patoloji konusunda deneyimli 2 patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

Aydınlatılmış onam formu verilmesini takiben tüm hastalara TUR-MT uygulandı ve ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ve 5 yıldan sonra yılda bir kez sistoskopi ve idrar sitolojisi ile takipleri EAU kasa invaze olmayan mesane kanseri kılavuzuna uygun şekilde yapıldı. Postoperatif 4-8 hafta içerisinde re-TUR-MT ve sonrasında intravezikal BCG instilasyonları yine EAU kılavuzlarına uygun şekilde önerildi. İlk tümörün tamamıyla tedavi edilmesinden sonra biyopsi ile kanıtlanmış tümör saptanması nüks olarak kabul edilirken, kasa invaze hastalık, uzak organ metastazı ya da mesane kanserine bağlı ölüm görülmesi progresyon olarak değerlendirildi. Kasa invaze hastalığa progresyon görülen ya da BCG sonrası yüksek riskli tümör nüksü görülen tüm hastalara radikal sistektomi ve üriner diversiyon operasyonu önerildi. Tüm hastaların demografik verileri, vücut-kitle indeksi (VKİ), sigara kullanım öyküsü, tümör histolojik derecesi (düşük / yüksek), CIS varlığı, tümör boyutu, tümör sayısı, nüks durumu, nükse kadar geçen süre, progresyon durumu, progresyona kadar geçen süre, hastalığa bağlı olan ya da olmayan ölümler retrospektif olarak kayıt altına alındı. Bu bilgilerde eksiklikler saptanan, takiplerinde kayıp olan ve patoloji spesmenlerine ulaşamayan hastalar çalışmadan dışlandı.

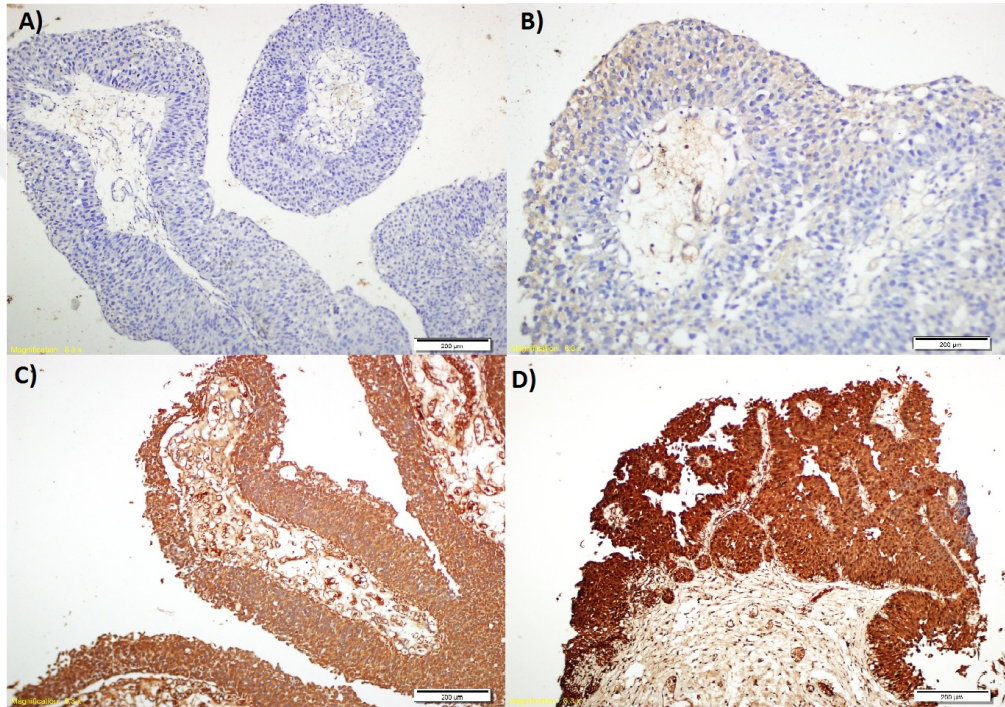
Çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilen 2015/0174 numaralı etik kurul onayı sonrasında başlandı.

3.2. İmmünohistokimyasal İncelemeler

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastaların ilk TUR-MT operasyonuna ait patoloji spesmenleri arşiv taramaları ile bulundu ve uygun parafin bloklar seçildi. Parafine gömülü dokulardan elde edilen 4 μ m kalınlığındaki kesitler poly-L-lysine kaplı lamlara alındı. İmmünohistokimyasal boyamalar üretici firmanın önerileri göz önünde bulundurularak diaminobenzidin ile avidin-biotin peroksidaz metodu kullanılarak leica bond max otomatik boyama cihazıyla yapıldı. Ki-67 antikoruna (clone SP6: CELLMARQUE, Rocklin, California, USA) 1:100 dilusyonda ve profilin-1 (mouse monoclonal, EPR6304, EMD MILLIPORE, Darmstadt, GERMANY) antikoruna 1:200 dilusyonda kullanıldı. Ki-67 ve profilin-1 ekspresyonlarına en yüksek yoğunluğun görüldüğü alanlara bakılarak karar verildi. Ki-67 immünoaktivitesi tümör hücrelerinde nükleer boyanma $<15\%$ ise düşük (negatif), $\geq 15\%$ ise yüksek (pozitif) olarak kabul edildi (Şekil 3.1). Profilin-1 immünoaktivitesi ise stroma ve tümöral epitelyal doku için ayrı ayrı semi-kantitatif olarak değerlendirildi. Boyanma paternlerinin yoğunluğuna göre profilin-1 ekspresyonları 0, 1, 2, 3 olarak kategorilere ayrıldı (Şekil 3.2). İstatistiksel değerlendirmelerde skor 0 (ekspresyon görülmemesi) profilin-1 negatif olarak kabul edilirken, skor 1, 2, ve 3 pozitif olarak kabul edildi. İmmünohistokimyasal değerlendirmeler deneyimli 2 üropatolog tarafından yapıldı ve tutarsız bulguların varlığında vakalar anlaşma sağlanana kadar tartışıldı.



Şekil 3.1: A) Ki-67<math>< \text{15} \text{ }</math> boyanma paterni B)Ki-67$\geq \text{15} \text{ }$ boyanma paterni



Şekil 3.2: A) Profilin-1 stromal ve epitelyal boyanma 0 B)Profilin-1 stromal ve epitelyal boyanma (+) C) Profilin-1 stromal ve epitelyal boyanma (++) D) Profilin-1 stromal ve epitelyal boyanma (+++)

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Sağkalımların değerlendirmesinde ise Kaplan Meier sağkalım analizi ve log rank testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

BULGULAR

4.1. Hasta Karakteristikleri

Çalışmaya dahil edilen 101 hastanın 13'ü (%12,9) kadın, 88'i (%87,1) erkek idi. Ortalama yaş $66,49 \pm 10,32$ yıl (44-89 yıl) olarak saptandı (Tablo 4.1). Ortalama takip süresi $52,08 \pm 21,55$ ay (6-96 ay) idi. Progresyon görülen 24 (%24,4) hastaya radikal sistektomi ve üriner diversiyon ameliyatı yapıldı.

Tablo 4.1: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

	Min-Maks	Ort±SS
Yaş (yıl)	44-89	66,49±10,32
VKİ (kg/m²)	18,29-41,41	27,64±4,08
	n	%
Cinsiyet	Kadın	13
	Erkek	88
		12,9
		87,1

Yapılan patolojik değerlendirmelerde 46 (%45,5) tümör düşük dereceli olarak saptanırken, 55 (%54,5) tümör yüksek dereceli olarak saptandı. Eşlik eden CIS %12,9, ≥ 3 cm tümör %81,2, multifokalite %31,7, intravezikal tedavi alan hasta oranı %67,3 idi. Nüks, progresyon ve hastalığa bağlı ölüm sırasıyla %51,5, %23,8 ve %16,8 olarak saptandı (Tablo 4.2). Yapılan immünohistokimyasal değerlendirmede Ki-67 ≥ 15 %59 hastada görülürken, profilin-1 stromal ekspresyon skorları 0, 1, 2, 3 için sırasıyla %34,7, %40,5, %19,8, %5 hastada ve profilin-1 epitelyal ekspresyon skorları 0, 1, 2, 3 için sırasıyla %10,9, %28,7, %28,7, %31,7 hastada görüldü (Tablo 4.3).

Tablo 4.2: Klinikopatolojik özelliklerin dağılımı

		Min-Maks	Ort±SS
Tümör Çapı (mm)		5-140	46,44±27,05
Tümör Sayısı		1-12	1,84±1,88
İlk Nüks Süresi (ay)		3-67	17,37±17,78
Progresyon Süresi (ay)		3-67	17,38±16,62
Takip Süresi		6-96	52,08±21,55
		n	%
Histolojik Derece	Düşük	46	45,5
	Yüksek	55	54,5
Tümör Çapı	<3cm	19	18,8
	≥3 cm	82	81,2
CIS	Yok	88	87,1
	Var	13	12,9
Multifokalite	Yok	69	68,3
	Var	32	31,7
İntravezikal Tedavi	Yok	33	32,7
	MMC	14	13,8
	BCG	54	53,5
Nüks	Yok	49	48,5
	Var	52	51,5
Progresyon	Yok	77	76,2
	Var	24	23,8
Son Durum	Yaşıyor	69	68,3
	Hastalığa Bağlı Ölüm	17	16,8
	Diğer Nedenlerle Ölüm	15	14,9

Tablo 4.3: Ki-67 ve profilin-1 ekspresyon skorlarının dağılımı

		n	%
Ki-67	<%15	41	40,6
	≥%15	60	59,4
Profilin-1 Stroma	Skor 0	35	34,7
	Skor 1	41	40,5
	Skor 2	20	19,8
	Skor 3	5	5,0
Profilin-1 Epitel	Skor 0	11	10,9
	Skor 1	29	28,7
	Skor 2	29	28,7
	Skor 3	32	31,7

4.2. Klinikopatolojik Özelliklerin Ki-67 ve Profilin-1 Ekspresyonu İle İlişkisi

Ki-67 ve profilin-1 immünohistokimyasal ekspresyonları ile cinsiyet, multifokalite, tümör boyutu, CIS varlığı ve intravezikal tedavi verileri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak tümör derecesi yüksek olan hastalarda Ki-67 pozitiflik oranı istatistiksel anlamlı bir şekilde yüksek bulunurken ($p=0,001$), bu ilişki profilin-1 ekspresyonlarında görülmedi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Klinikopatolojik özelliklerin Ki-67 ve profilin-1 ekspresyonu ile ilişkisi

	n	Ki-67≥%15 n (%)	Profilin-1 Stroma (+) n (%)	Profilin-1 Epitel (+) n (%)
Cinsiyet				
Kadın	13	6 (46,2)	9 (69,2)	13 (100,0)
Erkek	88	54 (61,4)	57 (64,8)	77 (87,5)
	*p değeri	0,297	0,753	0,177
Histolojik Derece				
Yüksek	55	48 (87,3)	37 (67,3)	48 (87,3)
Düşük	46	12 (26,1)	29 (63,0)	42 (91,3)
	*p değeri	0,001**	0,656	0,517
Multifokalite				
Evet	32	16 (50,0)	22 (68,8)	30 (93,8)
Hayır	69	44 (63,8)	44 (63,8)	60 (87,0)
	*p değeri	0,190	0,624	0,308
Tümör Boyutu				
< 3cm	19	11 (57,9)	16 (84,2)	19 (100,0)
≥ 3cm	82	49 (59,8)	50 (61,0)	71 (86,6)
	*p değeri	0,882	0,055	0,091
CIS Varlığı				
Evet	13	6 (46,2)	6 (46,2)	11 (84,6)
Hayır	88	54 (61,4)	60 (68,2)	79 (89,8)
	*p değeri	0,297	0,119	0,577
İntravezikal Tedavi				
Evet	68	39 (57,4)	42 (61,8)	60 (88,2)
Hayır	33	21 (63,6)	24 (72,7)	30 (90,9)
	*p değeri	0,546	0,278	0,686

*Pearson ki kare testi

**p<0,01

4.3. Klinikopatolojik Özelliklerin Nüks ve Progresyonla İlişkisi

Nüks ve progresyon ile cinsiyet, tümör sayısı, tümör boyutu, CIS varlığı, ve intravezikal tedavi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ancak tümör derecesi yüksek olan hastalarda nüks ve progresyon oranları düşük dereceli tümörü olanlara kıyasla istatistiksel anlamlı derecede yüksek idi (sırasıyla, $p=0,023$; $p=0,001$). Bununla birlikte Ki-67 pozitifliği ile nüks ve progresyon arasında da anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0,038$; $p=0,006$). Profilin-1'in stromal ve epitelyal ekspresyonları ile nüks ve progresyon arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.5).



Tablo 4.5: Klinikopatolojik özelliklerin nüks ve progresyon ile ilişkisi

	n	Nüks	Progresyon
Cinsiyet			
Kadın	13	4 (30,8)	2 (15,4)
Erkek	88	48 (54,5)	22 (25,0)
	*p değeri	0,109	0,447
Histolojik Derece			
Yüksek Dereceli	55	34 (61,8)	20 (36,4)
Düşük Dereceli	46	18 (39,1)	4 (8,7)
	*p değeri	0,023**	0,001***
Multifokalite			
Evet	32	14 (43,8)	7 (21,9)
Hayır	69	38 (55,1)	17 (24,6)
	*p değeri	0,289	0,762
Tümör Boyutu			
< 3cm	19	6 (31,6)	3 (15,8)
≥ 3cm	82	46 (56,1)	21 (25,6)
	*p değeri	0,054	0,365
CIS Varlığı			
Evet	13	8 (61,5)	3 (23,1)
Hayır	88	44 (50,0)	21 (23,9)
	*p değeri	0,437	0,950
İntravezikal Tedavi			
Evet	68	37 (54,4)	13 (19,1)
Hayır	33	15 (45,5)	11 (33,3)
	*p değeri	0,398	0,115
Ki-67 ekspresyonu			
<15	41	16 (39,0)	4 (9,8)
≥ 15	60	36 (60,0)	20 (33,3)
	p değeri	0,038	0,006**
Profilin-1 Ekspresyonu Stroma			
Negatif	35	19 (54,3)	8 (22,9)
Pozitif	66	33 (50,0)	16 (24,2)
	*p değeri	0,682	0,876
Profilin-1 Ekspresyonu Epitel			
Negatif	11	5 (45,5)	1 (9,1)
Pozitif	90	47 (52,2)	23 (25,6)
	*p değeri	0,672	0,226

*Pearson ki kare testi

** p<0,05

*** p<0,01

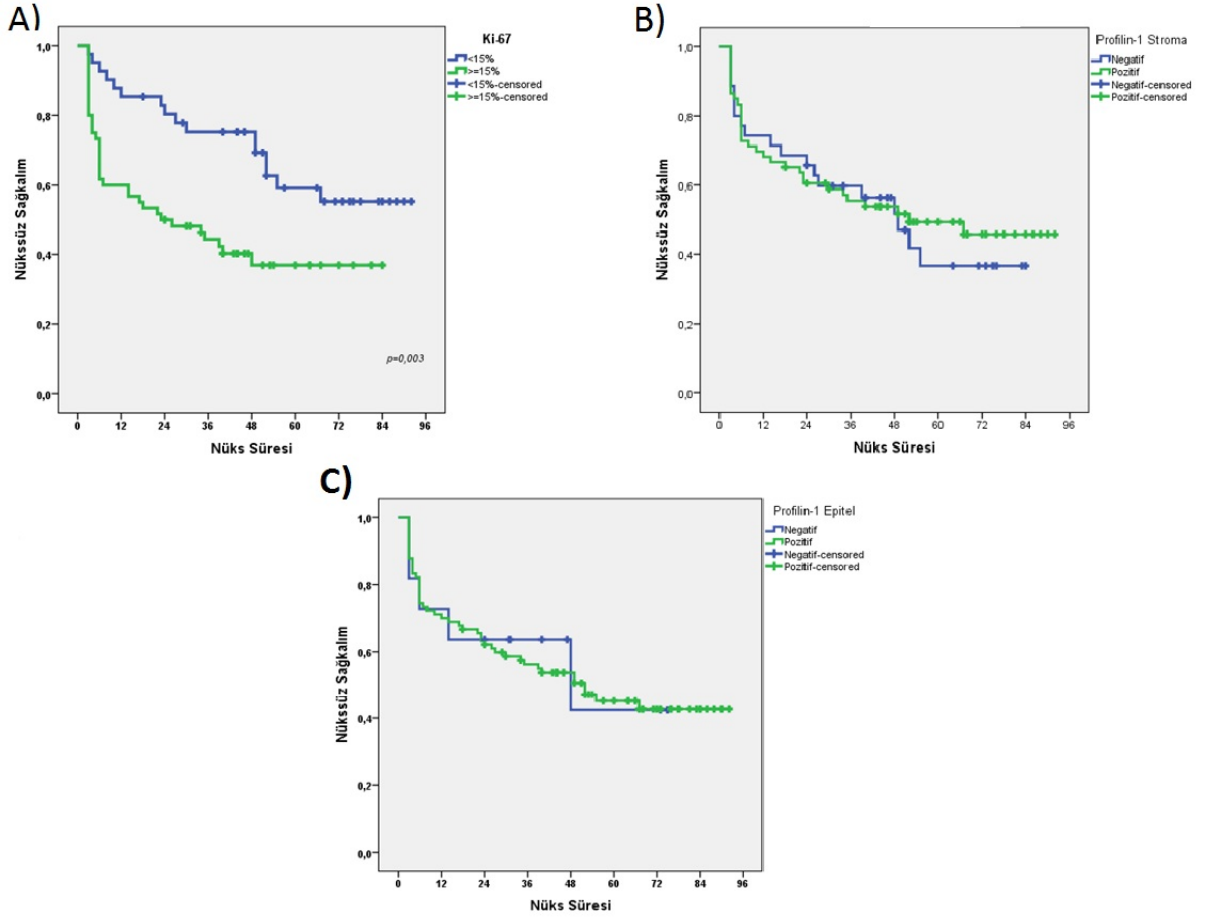
4.4. Nüksüz Sağkalım ile Ki-67 ve Profilin-1 İlişkisi

Ki-67 ekspresyonu nüksüz sağkalım ile istatistiksel anlamlı şekilde ilişkili saptanırken profilin-1 stromal ve epitelial ekspresyonları ile nüksüz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,740$, $p=0,892$) (Tablo 4.6, Şekil 4.1). Ortalama nüksüz sağkalım süresi Ki-67 pozitif grupta $39,52\pm 4,75$ ay olarak saptanırken Ki-67 negatif olan grupta $65,41\pm 5,33$ ay olarak saptandı.

Tablo 4.6: Ki-67 ve profilin-1 ekspresyonlarının nüksüz sağkalım ile ilişkisi

	n	Nüks (+)	Nüks (-)	Sağkalım Oranı	Ort. Nüksüz Sağkalım oranı	GA %95 (Min-Maks)	p değeri
Ki-67 <%15	41	16	25	%61	$65,41\pm 5,33$	54,96-75,85	
Ki-67 ≥%15	60	36	24	%40	$39,52\pm 4,75$	30,22-48,82	0,003*
Profilin-1 Stroma (-)	35	19	16	%45,7	$46,38\pm 5,84$	34,93-57,82	
Profilin-1 Stroma (+)	66	33	33	%50	$52,27\pm 4,95$	42,56-61,98	0,740
Profilin-1 Epitel (-)	11	5	6	%54,5	$44,36\pm 9,85$	25,06-63,67	
Profilin-1 Epitel (+)	90	47	43	%47,8	$51,21\pm 4,17$	43,05-59,38	0,892

Kaplan Meier analizi * $p<0,01$



Şekil 4.1: A) Ki-67 ekspresyonu düzeylerine göre nüksüz sağkalım analizi grafiği B) Profilin-1 stromal ekspresyonuna göre nüksüz sağkalım analizi grafiği C) Profilin-1 epitelyal ekspresyonuna göre nüksüz sağkalım analizi grafiği

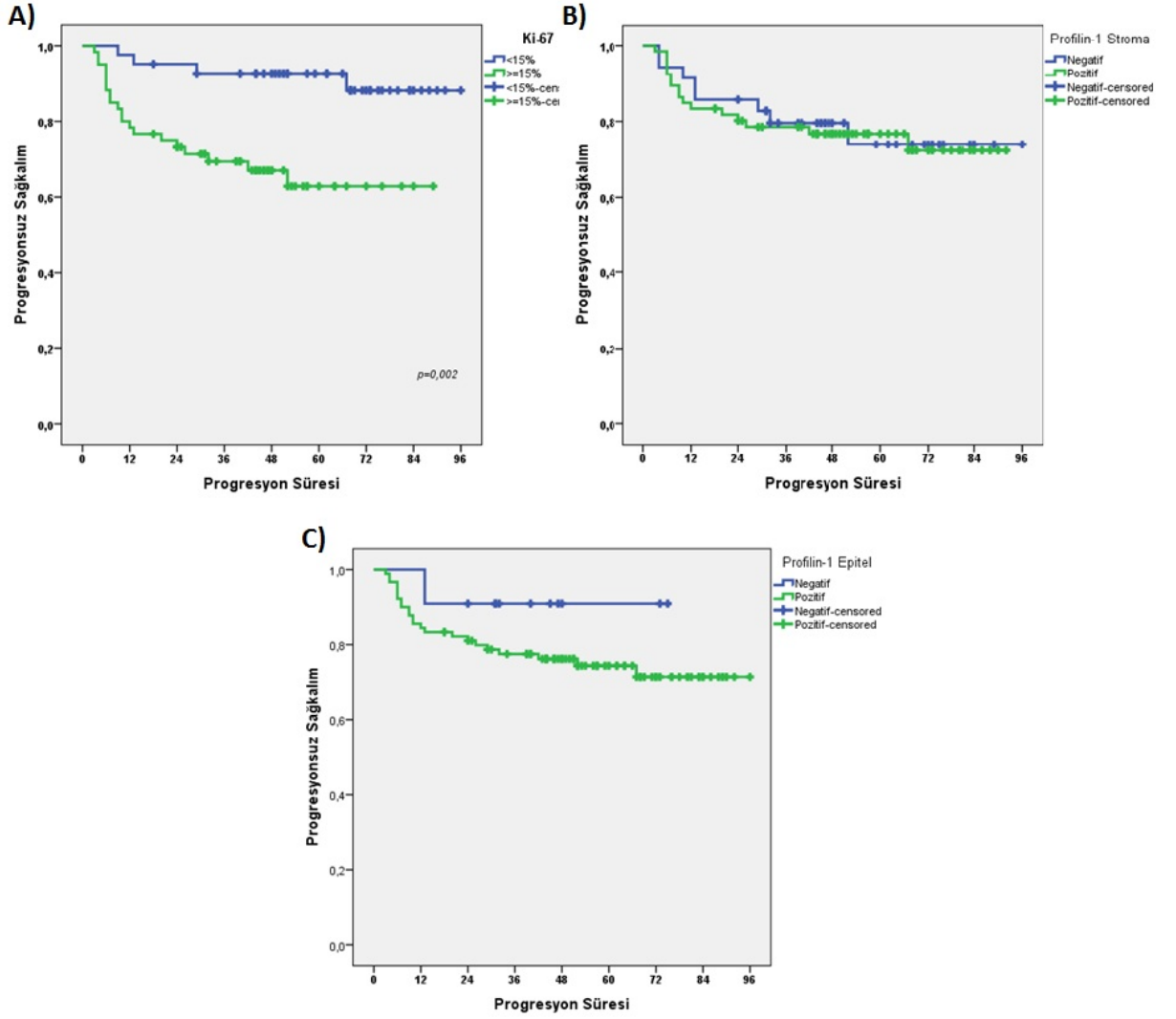
4.5. Progresyonsuz Sağkalım ile Ki-67 ve Profilin-1 İlişkisi

Ki-67 ekspresyonu progresyonsuz sağkalım ile istatistiksel anlamlı şekilde ilişkili saptanırken profilin-1 stromal ve epitelyal ekspresyonları ile nüksüz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,836$, $p=0,281$) (Tablo 4.7, Şekil 4.2). Ortalama progresyonsuz sağkalım süresi Ki-67 pozitif grupta $39,52\pm4,75$ ay olarak saptanırken Ki-67 negatif olan grupta $62,71\pm4,81$ ay olarak saptandı.

Tablo 4.7: Ki-67 ve profilin-1 ekspresyonlarının progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi

	n	Progresyon (+)	Progresyon (-)	Sağkalım Oranı	Ort. Progresyonsuz Sağkalım oranı	GA %95 (Min-Maks)	p değeri
Ki-67 <%15	41	4	37	%90,2	88,90±3,43	82,17-95,62	
Ki-67 ≥%15	60	20	40	%66,7	62,71±4,81	53,28-72,13	0,002*
Profilin-1 Stroma (-)	35	8	27	%77,1	77,02±5,90	65,46-88,59	
Profilin-1 Stroma (+)	66	16	50	%75,8	72,59±4,24	64,28-80,90	0,836
Profilin-1 Epitel (-)	11	1	10	%90,9	69,36±5,37	58,83-79,90	
Profilin-1 Epitel (+)	90	23	67	%74,4	74,80±3,83	67,29-82,31	0,281

Kaplan Meier analizi * $p<0,01$



Şekil 4.2: A) Ki-67 ekspresyonu düzeylerine göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği B) Profilin-1 stromal ekspresyonuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği C) Profilin-1 epitelyal ekspresyonuna göre progresyonsuz sağkalım analizi grafiği

4.6. Kanser Spesifik Sağkalım ile Ki-67 ve Profilin-1 İlişkisi

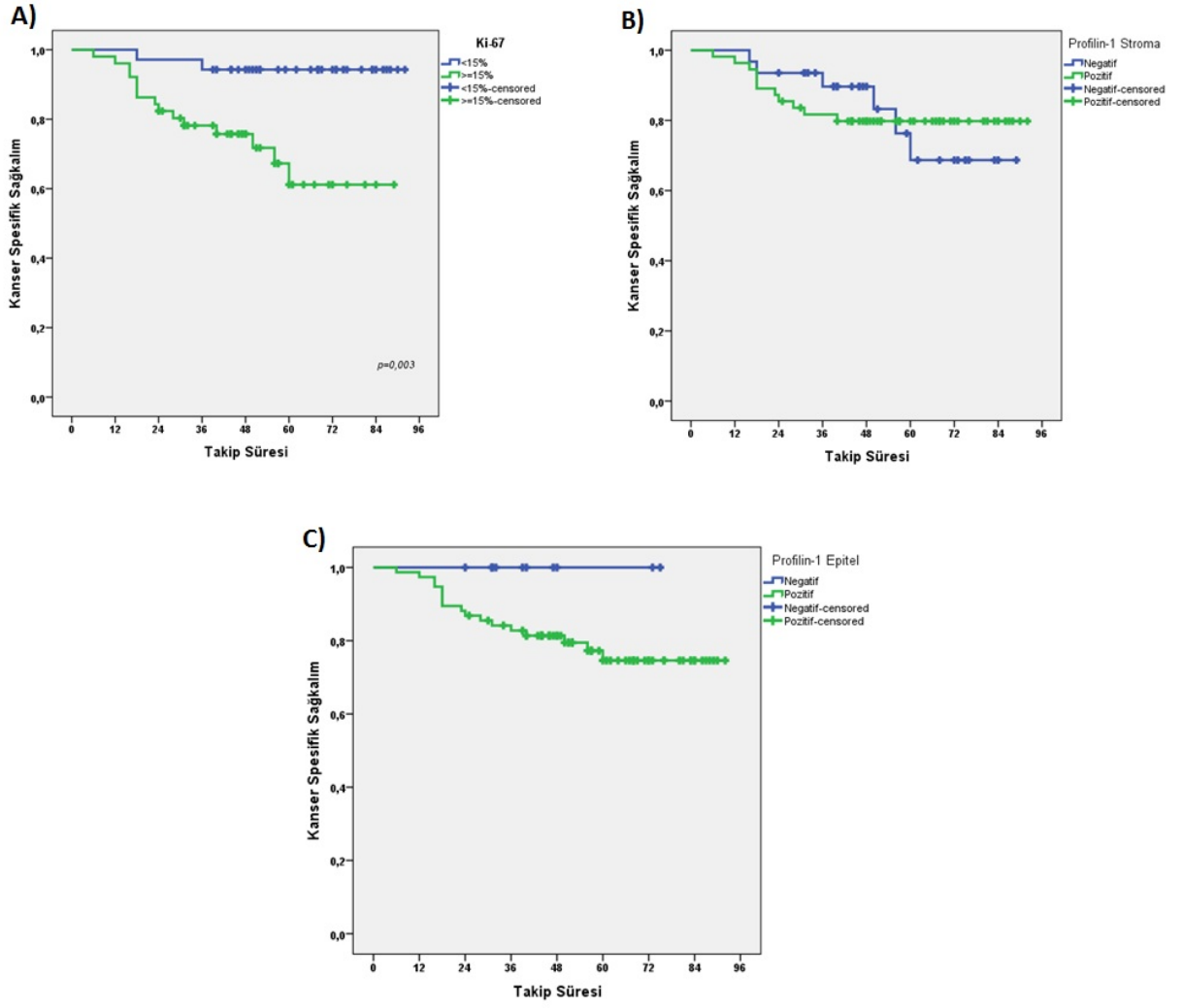
Ki-67 ekspresyonu kanser spesifik sağkalım ile istatistiksel anlamlı şekilde ilişkili saptanırken profilin-1 stromal ve epitelyal ekspresyonları ile kanser spesifik sağkalım arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,968$, $p=0,968$) (Tablo 4.8, Şekil 4.3). Ortalama kanser spesifik sağkalım süresi Ki-67 pozitif grupta $67,77\pm4,55$ ay olarak saptanırken Ki-67 negatif olan grupta $88,29\pm2,58$ ay olarak saptandı.

Tablo 4.8: Ki-67 ve profilin-1 ekspresyonlarının kanser spesifik sağkalım ile ilişkisi

	n	Hastalığa Bağlı Ölüm	Sağ	Sağkalım Oranı	Ort. KSS Oranı	GA %95 (Min-Maks)	p değeri
Ki-67 <%15	35	2	33	%94,3	$88,29\pm2,58$	83,24-93,34	
Ki-67 \geq%15	51	15	36	%70,6	$67,77\pm4,55$	58,86-76,68	0,003*
Profilin-1 Stroma (-)	31	6	25	%80,6	$75,29\pm4,82$	65,84-84,74	
Profilin-1 Stroma (+)	55	11	44	%80	$77,74\pm3,88$	70,14-85,34	0,968
Profilin-1 Epitel (-)	10	0	10	%100	$75,0\pm0$	75,0-75,0	
Profilin-1 Epitel (+)	76	17	59	%77,6	$76,49\pm3,33$	69,96-83,02	0,968

Kaplan Meier analizi * $p<0,01$

Mesane kanserine bağlı olmayan ölümler değerlendirmeye alınmamıştır



Şekil 4.3: A) Ki-67 ekspresyonu düzeylerine göre kanser spesifik sağkalım analizi grafiği B) Profilin-1 stromal ekspresyonuna göre kanser spesifik sağkalım analizi grafiği C) Profilin-1 epitelyal ekspresyonuna göre kanser spesifik sağkalım analizi grafiği

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. Tartışma

Mesane kanserinde altın standart tanı yöntemi TUR sonrası histolojik hematoksilin-eozin boyama ve immünohistokimyasal biyobelirteçler ile incelemedir. Biyolojik belirteçler, ölçüldüğünde biyolojik bir sürecin normal veya patolojik olup olmadığını veya herhangi bir terapötik müdahaleye cevabın alınıp alınmadığını belirten maddelerdir (99). Prognostik bir biyobelirteç, tedaviden bağımsız olarak, hastaların kanser sonuçlarına ilişkin bilgi sağlar. Böyle prognostik belirteçler daha radikal tedaviler için hasta seçiminde faydalı olabilmektedirler.

Kasa invaze olmayan mesane kanserinin yüksek prevalans, nüks ve progresyon oranlarına sahip olması, özellikle pT1 mesane kanserlerinin klinik gidişlerinin belirsizliği, bu konuyu yeni belirteçlerin kullanımı için önemli bir alan haline getirmektedir. Kötü prognoza sahip olabilecek tümörlerde sistektominin geciktirilmesi kötü onkolojik sonuçlara sebebiyet verirken, iyi prognostik grupta fazladan tedavi ihtimali mesane tümörleri için oldukça önemli bir konudur (125). Teorik olarak, izlemde kullanılacak bir belirteç sistoskopi sayısını azaltabilir, nüks ve progresyonu geleneksel testlerden daha erken tespit edebilir ya da erken radikal sistektomi kararı vermede yardımcı olabilir (126).

Mesane kanserinde nüks ve progresyon açısından düşük ve yüksek riskli hastaları ayırabilmek için EORTC'nin skorlama sistemi kullanılmakta ancak bu sistem pT1 tümörü olan hastaların prognozunu tahmin etmekte yetersiz görülmektedir ve ek moleküler belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır (3). Diğer taraftan EORTC risk skorlamasında histolojik derece 1,2,3 olarak ele alınmış ve günümüz sınıflamasında kullanılan düşük ve yüksek dereceye göre güncellenmemiştir.

Mesanein değişici epitel hücreli kanserinde birçok proliferasyon belirteci kullanılmakla birlikte en iyi bilinenlerinden biri Ki-67'dir. Mitozun G1, S ve G2 safhalarındaki hücrelerde MIB-1 antikoru ile tespit edilebilmektedir ve kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde Ki-67 indeksi ile tümör nüksü, progresyonu ve sağkalım ile ilişkisi birçok çalışma ile araştırılmıştır (4).

Ki-67 ve mesane kanseri ilişkisi İngilizce literatürde ilk olarak 1990 yılında ortaya konmuş ve Okamura ve ark.'ları 55 mesane tümörü dokusunda Ki-67 indeksinin artmış olduğunu, bu artışın tümör derecesi ve evresi ile korelasyon gösterdiğini saptamışlar ve bu bulgularının tedavi kararını vermede etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (127). Sonraki yıllarda yapılan benzer çalışmalarda da Ki-67 indeksindeki artışın tümör histolojik derecesi ve evresi ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve histolojik yüksek dereceli ve ileri evre tümörlerde Ki-67 indeksinin artmış olduğu bildirilmiştir (100, 128-130).

Histolojik evre ile olan ilişki hemen hemen yapılan tüm çalışmalarda doğrulanmış olsa da evre ile Ki-67 indeksinin korelasyon göstermediğini belirten çalışmalar da mevcuttur. Abdelkrim SB ve ark.'ları yapmış oldukları çalışmada 71 KİOMK hastasını incelemişler ve Ki-67 indeksi ile tümör evresi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulamamışlardır ($p=0,28$) (131). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu bir şekilde tümör histolojik derecesi ile Ki-67 indeksi arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmış ancak çalışmamıza yalnızca pT1 mesane kanseri hastaları dahil edildiği için evre ile ilgili bir yorum yapılamamıştır.

Histolojik derece ve tümör evresinin yanında tümöre ait özelliklerden olan multifokalite, tümör boyutu ve eşlik eden CIS varlığı da Ki-67 ile ilişkisi araştırılmış olan diğer prognostik faktörlerdendir. Weihong D ve ark.'larının 332 KİOMK hastasında Ki-67'nin prognoz ile olan ilişkisini incelediği çalışmasında yüksek Ki-67 indeksinin ($>25\%$) multifokalite ve eşlik eden CIS ile istatistiksel anlamlı şekilde ilişkili olduğunu saptamışlar (sırasıyla $p<0,0001$, $p=0,001$), ancak tümör boyutu ile bir ilişki olmadığı belirtmişlerdir ($p=0,05$) (129). Wang L. ve ark.'larının 2013 yılında yine KİOMK hastalarında yapmış olduğu çalışmada ise Ki-67 indeksi eşik değeri 20% olarak kabul edilmiş ve hem tümör boyutu, hem de multifokalite ile Ki-67 arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $p<0,0001$, $p=0,031$) (100). Bizim

çalışmamızda ise tümör boyutu, multifokalite ve eşlik eden CIS ile Ki-67 indeksi arasında bir ilişki saptanmamıştır ve bu farklı sonuçların Ki-67 indeksi eşik değerinin farklı belirlenmesinden dolayı olabileceği düşünülmüştür.

Ki-67 immünohistokimyasal ekspresyonu ve mesane kanseri ile ilgili araştırılan en önemli konu aslında Ki-67 ekspresyonunun nüks, progresyon ve prognoz ile olan ilişkisidir. Nüks ile Ki-67 ilişkisinin araştırıldığı birçok çalışmada farklı Ki-67 indeksi eşik değerleri kullanılmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (129, 131, 132). Ancak progresyonla olan ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalar halen daha çelişkilidir. Özyalvaçlı ve ark.'ları 2015 yılında yayınladıkları çalışmalarında Ki-67 indeksinin \geq %10 olmasının rekürrens ile ilişkili olduğunu ($p=0,008$) ancak progresyon ile anlamlı bir ilişki saptanmadığını belirtmişlerdir ($p=0,374$) (132) (133). Bu çalışmayı destekler şekilde Abdelkrim ve ark.'ları da yapmış oldukları çalışmada Ki-67 ile nüks gelişimi arasındaki ilişkiyi anlamlı saptarken progresyon ile olan ilişkinin istatistiksel olarak anlamsız olduğunu belirtmişlerdir (131). Bu yayınların tersine Ki-67 indeksindeki artışın hem nüks hem de progresyon üzerine etkili olduğunu söyleyen çalışmalar da mevcuttur (130). Biz de çalışmamızda Ki-67 indeksinin \geq %15 olmasının hem nüks hem de progresyon ile ilişkili olduğunu saptadık. Ancak yukarıda belirtilen çalışmaların aksine sonuçlar değerlendirilirken bizim çalışmamızda yalnızca pT1 mesane kanseri hastalarının bulunduğu göz önüne alınmalıdır.

Prognoz ile ilgili 2016 yılında yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde sağkalım analizleri yapılmış olan 31 çalışmadan 5147 mesane kanseri hastası incelenmiş ve Ki-67 ekspresyonunun kısa nüksüz (HR 1,69, %95 GA: 1,33-2,14), progresyonsuz (HR 1,89, %95 GA: 1,43-2,51) ve kanser spesifik sağkalım (HR 1,69, %95 GA: 1,47-1,95) ile anlamlı derecede ilişkili olduğu sonucuna varılmış ancak yapılan alt-grup analizlerinde bu verilerin yalnızca Avrupalı-Amerikan hastalar için geçerli olduğu belirtilmiştir (133).

Bizim çalışmamıza benzer şekilde yalnızca pT1 hastaların dahil edildiği ve Ki-67 ekspresyonunun prognostik değerinin araştırıldığı oldukça kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. İlk olarak Krüger S ve ark.'larının 2005 yılında yapmış oldukları çalışmada pT1 mesane kanseri olan 73 hasta çalışmaya

dahil edilmiş ve Ki-67 indeksinin (eşik değeri %10 olarak alınmış) tümör nüksü için bağımsız bir prediktör olduğu sonucuna varılmıştır (134). Bertz S ve ark.'larının ise yine pT1 mesane kanseri hastaları (n=261) ile yapmış olduğu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde Ki-67 indeksi eşik değeri %15 olarak alınmış ve Ki-67 pozitifliğinin progresyon ve kanser spesifik sağkalım ile ilişkili olduğu (sırasıyla, $p=0,002$, $p<0,001$) saptanmış ancak nüksüz sağkalım ile ilişkisi ($p=0,095$) gösterilememiştir (135). Biz ise çalışmamızda progresyonsuz ve kanser spesifik sağkalım ile birlikte nüksüz sağkalımın da Ki-67 indeksi ile istatistiksel anlamlı derecede ilişkili olduğunu saptadık.

Profilin-1 hücre sitozolünde bulunan aktin bağlayıcı bir proteindir ve down-regülasyonunun meme, mesane, pankreas ve böbrek kanseri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (136). Mesane kanseri ve profilin-1 ilişkisini araştıran ilk ve tek çalışmada Zoidakis ve ark.'ları 92 kasa invaziv olmayan ve 102 kasa invaziv mesane kanseri hastasında profilin-1 immünohistokimyasal ekspresyonunun mesane kanseri agresifliği ile ilişkisini araştırmışlardır. Stromal ve sitozolik ekspresyonların ayrı ayrı değerlendirildiği (bizim çalışmamızda da olduğu gibi) çalışmada invaziv tümörlerde T1G3 tümörlere oranla epitelyal sitozolik ekspresyonda belirgin kayıp olduğu tespit edilmiş ve bu paternin kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür. Kasa invaziv olmayan mesane kanseri grubunda profilin-1'in stromal ekspresyonunun tümör boyutu ($p=0,012$), nüks ($p=0,032$) ve kötü genel sağkalım ($p=0,005$) ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kasa invaziv grupta ise yine profilin-1 stromal ekspresyonu ile organ metastazlarının varlığı ($p=0,040$), epitelyal sitozolik ekspresyonunun kaybının ise azalmış hastalık spesifik ($p=0,014$) ve genel sağkalım ($p=0,016$) ile ilişkili olduğu görülmüştür (5).

Ancak literatürdeki tek yayının aksine bizim çalışmamızda profilin-1 stromal ve epitelyal immünohistokimyasal ekspresyonlarının pT1 mesane kanseri hastalarında tümöre ait özellikler ya da prognozla ilişkili olduğuna dair bir kanıt saptanmamıştır. İki çalışma arasındaki bu farklılığın bizim çalışmamızda yalnızca pT1 hastaların yer almasına ve diğer çalışmada hastaların postoperatif intravezikal tedavi gibi prognozu etkileyebilecek faktörlerin durumunun belirtilmemiş olmasına bağlı olabileceği

düşünülebilecekken bu konunun netlik kazanması adına geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Çalışmamızın limitasyonları arasında en önemlisi çalışmanın retrospektif yapılabilmiş olması ve çalışmaya dahil edilen hastaların sınırlı sayıda olmasıdır. Bunun yanında immünohistokimyasal inceleme için alınan kesitlerde tümör dağılımının tüm tümör bloğunu yansıtmayacağı iyi bilinmektedir. Daha az tümör dokusu içeren bölümlerden kesit alınmış olması ihtimali analiz edilebilecek noktaların da azalmasına sebep olmuş olabilir. Son olarak çalışmanın tek merkezli yapılmış olması da bir limitasyon olarak görülebilir.

5.1.1 Sonuç

Ki-67 nüks ve progresyonu öngörmenin oldukça zor olduğu pT1 mesane kanseri hastalarında tümör histolojik derecesi, nüks, progresyon, nüksüz, progresyonsuz ve kanser spesifik sağkalımı öngörmede oldukça başarılı bir belirteçtir ve diğer prognostik faktörlerle birlikte güvenle kullanılabilir. Ancak pT1 mesane kanseri hastalarında profilin-1 ekspresyonları ile tümör özellikleri, nüks, progresyon ve sağkalım parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Literatürde tam tersi yönde görüş bildiren yayınların varlığı bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

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. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359–E386.
2. Goebell PJ, Knowles MA. Bladder cancer or bladder cancers? Genetically distinct malignant conditions of the urothelium. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. vol. 28. Elsevier; 2010. p. 409–428.
3. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU guidelines on non–muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *European urology*. 2016;.
4. Luo Y, Zhang X, Mo M, Tan Z, Huang L, Zhou H, et al. High Ki-67 immunohistochemical reactivity correlates with poor prognosis in bladder carcinoma: a comprehensive meta-analysis with 13,053 patients involved. *Medicine*. 2016;95(15).
5. Zoidakis J, Makridakis M, Zerefos PG, Bitsika V, Esteban S, Frantzi M, et al. Profilin 1 is a potential biomarker for bladder cancer aggressiveness. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2012;11(4):M111–009449.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):7–30.
7. Eser S, Yakut C, Özdemir R, Karakiliç H, Özalan S, Marshall SF, et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2009;11(6):1731–1739.
8. Dietrich K, Demidenko E, Schned A, Zens M, Heaney J, Karagas M. Parity, early menopause and the incidence of bladder cancer in women: A case–control study and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2011;47(4):592–599.
9. Ries LAG, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *The oncologist*. 2003;8(6):541–552.

10. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology: 4-Volume Set. Elsevier; 2016.
11. Aben KK, Witjes JA, Schoenberg MP, Hulsbergen-van de Kaa C, Verbeek AL, Kiemeny LA. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. *International journal of cancer*. 2002;98(2):274–278.
12. García-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *The Lancet*. 2005;366(9486):649–659.
13. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *International journal of cancer*. 2008;122(1):155–164.
14. Zeegers M, Tan FE, Dorant E, van den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk. *Cancer*. 2000;89(3):630–639.
15. Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, van den Brandt PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World journal of urology*. 2004;21(6):392–401.
16. Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes and Control*. 2002;13(1):83–90.
17. Castela JE, Yuan JM, Skipper PL, Tannenbaum SR, Gago-Dominguez M, Crowder JS, et al. Gender-and smoking-related bladder cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(7):538–545.
18. Stabbert R, Schäfer KH, Biefel C, Rustemeier K. Analysis of aromatic amines in cigarette smoke. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2003;17(18):2125–2132.
19. Hueper WC, Wiley F, Wolfe HD, et al. Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of beta-naphthylamine. *J Ind Hyg Toxicol*. 1938;20(1):46.
20. Case R, Hosker ME, McDonald DB, Pearson JT. Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Part I. The role

- of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, and beta-naphthylamine. *British journal of industrial medicine*. 1954;11(2):75.
21. Cumberbatch MG, Windsor-Shellard B, Catto JW. The contemporary landscape of occupational bladder cancer within the United Kingdom: a meta-analysis of risks over the last 80 years. *BJU international*. 2017;119(1):100–109.
 22. Boffetta P, Silverman DT. A meta-analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure. *Epidemiology*. 2001;12(1):125–130.
 23. Gago-Dominguez M, Castela JE, Yuan JM, Yu MC, Ross RK. Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *International Journal of Cancer*. 2001;91(4):575–579.
 24. Turati F, Pelucchi C, Galeone C, Decarli A, La Vecchia C. Personal hair dye use and bladder cancer: a meta-analysis. *Annals of epidemiology*. 2014;24(2):151–159.
 25. Khaled H. Schistosomiasis and cancer in Egypt: review. *Journal of advanced research*. 2013;4(5):461–466.
 26. Gutiérrez J, Jiménez A, de Dios Luna J, Soto MJ, Sorlózano A. Meta-analysis of studies analyzing the relationship between bladder cancer and infection by human papillomavirus. *The Journal of urology*. 2006;176(6):2474–2481.
 27. Radomski J, Greenwald D, Hearn W, Block N, Woods F. Nitrosamine formation in bladder infections and its role in the etiology of bladder cancer. *Journal of Urology*. 1978;120(1):48–50.
 28. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87(7):524–531.
 29. Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *New England Journal of Medicine*. 1985;313(5):292–295.
 30. Zhang H, Jiang D, Li X. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS one*. 2013;8(7):e70008.

31. Cohen SM. Effects of PPAR γ and combined agonists on the urinary tract of rats and other species. *Toxicological Sciences*. 2005;87(2):322–327.
32. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone. *Diabetes care*. 2011;34(4):916–922.
33. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *Jama*. 2015;314(3):265–277.
34. Korhonen P, Heintjes EM, Williams R, Hoti F, Christopher S, Majak M, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using datasets from four European countries. *bmj*. 2016;354:i3903.
35. Hall P. Radiation-associated urinary bladder cancer. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2008;42(sup218):85–88.
36. Keehn A, Ludmir E, Taylor J, Rabbani F. Incidence of bladder cancer after radiation for prostate cancer as a function of time and radiation modality. *World Journal of Urology*. 2016;p. 1–8.
37. Vecchia C, Negri E. Nutrition and bladder cancer. *Cancer Causes and Control*. 1996;7(1):95–100.
38. Büchner FL, Bueno-de Mesquita HB, Ros MM, Kampman E, Egevad L, Overvad K, et al. Variety in vegetable and fruit consumption and risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International journal of cancer*. 2011;128(12):2971–2979.
39. Cohen S, Cano M, St John M, Garland E, Khachab M, Ellwein L. Effect of sodium saccharin on the neonatal rat bladder. *Scanning microscopy*. 1995;9(1):137–47.
40. Morrison A, Verhoek W, Leck I, Aoki K, Ohno Y, Obata K. Artificial sweeteners and bladder cancer in Manchester, UK, and Nagoya, Japan. *British journal of cancer*. 1982;45(3):332.
41. Villanueva CM, Fernandez F, Malats N, Grimalt JO, Kogevinas M. Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. *Journal of epidemiology and community health*. 2003;57(3):166–173.

42. Chevrier C, Junod B, Cordier S. Does ozonation of drinking water reduce the risk of bladder cancer? *Epidemiology*. 2004;15(5):605–614.
43. Tsai SM. Cancer mortality trends in a blackfoot disease endemic community of Taiwan following water source replacement. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*. 1998;55(6):389–404.
44. Moore LE, Smith AH, Eng C, Kalman D, DeVries S, Bhargava V, et al. Arsenic-related chromosomal alterations in bladder cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(22):1688–1696.
45. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Curhan GC, Willett WC, et al. Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(18):1390–1397.
46. Biardeau X, Chartier-Kastler E, Rouprêt M, Phé V. Risk of malignancy after augmentation cystoplasty: A systematic review. *Neurourology and urodynamics*. 2015;.
47. Torloni H. Histologic typing of urinary bladder tumors, International Histological Classification of Tumors. *World Health Organization: Geneva*. 1973;.
48. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK, Committee BCC, et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *The American journal of surgical pathology*. 1998;22(12):1435–1448.
49. Ulbright T, Amin M, Balzer B, Berney D, Epstein J, Guo C, et al. WHO Classification of of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs; 2016.
50. Eble J, Epstein J, Sauter G, Sesterhenn I. WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs (IARC WHO classification of tumours). France: IARC Press International Agency for Research on Cancer (IARC); 2004.
51. Wolf H, Melsen F, Pedersen SE, Nielsen KT. Natural history of carcinoma in situ of the urinary bladder. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 1993;157:147–151.
52. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodriguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors

- of primary superficial bladder cancer. *The Journal of urology*. 2000;163(1):73–78.
53. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *European urology*. 2004;46(2):170–176.
54. Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Cheng L. Morphological classification and definition of benign, preneoplastic and non-invasive neoplastic lesions of the urinary bladder. *Histopathology*. 2008;53(6):621–633.
55. HolmÅng S, Andius P, Hedelin H, Wester K, Busch C, Johansson SL. Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *The Journal of urology*. 2001;165(4):1124–1130.
56. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part B: prostate and bladder tumours. *European urology*. 2016;70(1):106–119.
57. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *The American journal of surgical pathology*. 1999;23(4):443–447.
58. Khadra M, Pickard R, Charlton M, Powell P, Neal D. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *The Journal of urology*. 2000;163(2):524–527.
59. Mishriki SF, Nabi G, Cohen NP. Diagnosis of urologic malignancies in patients with asymptomatic dipstick hematuria: prospective study with 13 years' follow-up. *Urology*. 2008;71(1):13–16.
60. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *The Journal of urology*. 2012;188(6):2473–2481.
61. Zincke H, Utz D, Farrow G. Review of Mayo Clinic experience with carcinoma in situ. *Urology*. 1985;26(4 Suppl):39–46.
62. Özen H, Türkeri L. *Üroonkoloji kitabı*. 2007;1:308–312.

63. Wang LJ, Wong YC, Ng KF, Chuang CK, Lee SY, Wan YL. Tumor characteristics of urothelial carcinoma on multidetector computerized tomography urography. *The Journal of urology*. 2010;183(6):2154–2160.
64. Rajesh A, Sokhi H, Fung R, Mulcahy K, Bankart M. Bladder cancer: evaluation of staging accuracy using dynamic MRI. *Clinical radiology*. 2011;66(12):1140–1145.
65. Barentsz J, Jager G, Witjes J, Ruijs J. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. *European radiology*. 1996;6(2):129–133.
66. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology*. 2003;61(1):109–118.
67. Nabi G, Greene D, Donnel M. Suspicious urinary cytology with negative evaluation for malignancy in the diagnostic investigation of haematuria: how to follow up? *Journal of clinical pathology*. 2004;57(4):365–368.
68. Hajdinjak T. UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: meta-analysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. vol. 26. Elsevier; 2008. p. 646–651.
69. Whitson J, Berry A, Carroll P, Konety B. A multicolour fluorescence in situ hybridization test predicts recurrence in patients with high-risk superficial bladder tumours undergoing intravesical therapy. *BJU international*. 2009;104(3):336–339.
70. Berger AP, Parson W, Stenzl A, Steiner H, Bartsch G, Klocker H. Microsatellite Alterations in Human Bladder Cancer:: Detection of Tumor Cells in Urine Sediment and Tumor Tissue. *European urology*. 2002;41(5):532–539.
71. Knowles MA, Elder PA, Williamson M, Cairns JP, Shaw ME, Law MG. Allelotype of human bladder cancer. *Cancer research*. 1994;54(2):531–538.
72. Christensen M, Wolf H, Orntoft TF. Microsatellite alterations in urinary sediments from patients with cystitis and bladder cancer. *International journal of cancer*. 2000;85(5):614–617.

73. Greene KL, Berry A, Konety BR. Diagnostic utility of the ImmunoCyt/uCyt+ test in bladder cancer. *Reviews in urology*. 2006;8(4):190.
74. Cha EK, Tirsar LA, Schwentner C, Christos PJ, Mian C, Hennenlotter J, et al. Immunocytology is a strong predictor of bladder cancer presence in patients with painless hematuria: a multicentre study. *European urology*. 2012;61(1):185–192.
75. Keesee SK, Briggman JV, Thill G, Wu YJ. Utilization of nuclear matrix proteins for cancer diagnosis. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*. 1996;6(2-3).
76. Grossman HB, Soloway M, Messing E, Katz G, Stein B, Kassabian V, et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *Jama*. 2006;295(3):299–305.
77. El Gawad IA, Moussa HS, Nasr MI, El Gemae EH, Masooud A, Ibrahim IK, et al. Comparative study of NMP-22, telomerase, and BTA in the detection of bladder cancer. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2005;17(3):193–202.
78. Raitanen MP, Group F, et al. The role of BTA stat Test in follow-up of patients with bladder cancer: results from FinnBladder studies. *World journal of urology*. 2008;26(1):45–50.
79. Lokeshwar VB, Selzer MG. Urinary bladder tumor markers. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. vol. 24. Elsevier; 2006. p. 528–537.
80. Van Rhijn BW, Van der Poel HG, van Der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *European urology*. 2005;47(6):736–748.
81. Metabolic Characterization of Tumor Cell-specific Protoporphyrin IX Accumulation After Exposure to 5-Aminolevulinic Acid in Human Colonic Cells¶;
82. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: A meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *European urology*. 2013;64(5):846–854.

83. O'Brien T, Ray E, Chatterton K, Khan MS, Chandra A, Thomas K. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU international*. 2013;112(8):1096–1104.
84. Naito S, Algaba F, Babjuk M, Bryan RT, Sun YH, Valiquette L, et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *European urology*. 2016;70(3):506–515.
85. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *European urology*. 2007;51(1):137–151.
86. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *Journal of clinical oncology*. 2001;19(3):666–675.
87. Pasin E, Josephson DY, Mitra AP, Cote RJ, Stein JP. Superficial bladder cancer: an update on etiology, molecular development, classification, and natural history. *Reviews in Urology*. 2008;10(1):31.
88. Bostwick DG. Natural history of early bladder cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*. 1992;50(S16I):31–38.
89. Tilki D, Reich O, Svatek RS, Karakiewicz PI, Kassouf W, Novara G, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical carcinoma in situ only treated with radical cystectomy: an international study of 243 patients. *The Journal of urology*. 2010;183(5):1757–1763.
90. Chade DC, Shariat SF, Godoy G, Savage CJ, Cronin AM, Bochner BH, et al. Clinical outcomes of primary bladder carcinoma in situ in a contemporary series. *The Journal of urology*. 2010;184(1):74–80.
91. Peyromaure M, Zerbib M. T1G3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival. *BJU international*. 2004;93(1):60–63.

92. Heney N, Ahmed S, Flanagan M, Frable W, Corder M, Hafermann M, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *The Journal of urology*. 1983;130(6):1083–1086.
93. Torti FM, Lum B, Aston D, MacKenzie N, Faysel M, Shortliffe L, et al. Superficial bladder cancer: the primacy of grade in the development of invasive disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1987;5(1):125–130.
94. Ranzi AD, da Silva J, Graziottin TM, Annels N, Bica CG. Immunohistochemistry Biomarkers in Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology: AIMM*. 2015;.
95. Margulis V, Lotan Y, Karakiewicz PI, Fradet Y, Ashfaq R, Capitanio U, et al. Multi-institutional validation of the predictive value of Ki-67 labeling index in patients with urinary bladder cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(2):114–119.
96. Shariat SF, Bolenz C, Godoy G, Fradet Y, Ashfaq R, Karakiewicz PI, et al. Predictive value of combined immunohistochemical markers in patients with pT1 urothelial carcinoma at radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2009;182(1):78–84.
97. Park J, Song C, Shin E, Hong JH, Kim CS, Ahn H. Do molecular biomarkers have prognostic value in primary T1G3 bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy? In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. vol. 31. Elsevier; 2013. p. 849–856.
98. Behnsawy HM, Miyake H, Abdalla MA, Sayed MA, Ahmed AEFI, Fujisawa M. Expression of cell cycle-associated proteins in non-muscle-invasive bladder cancer: correlation with intravesical recurrence following transurethral resection. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. vol. 29. Elsevier; 2011. p. 495–501.
99. Ogata DC, Marcondes CAPR, Tuon FF, Júnior B, Schreiner WF, Cavalli G, et al. Superficial papillary urothelial neoplasms of the bladder (PTA E PT1): correlation of expression of P53, KI-67 and CK20 with histologic grade, recurrence and tumor progression. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*. 2012;39(5):394–400.
100. Wang L, Feng C, Ding G, Ding Q, Zhou Z, Jiang H, et al. Ki67 and TP53 expressions predict recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Tumor Biology*. 2014;35(4):2989–2995.

101. Gonzalez-Campora R, Davalos-Casanova G, Beato-Moreno A, Luque RJ, Alvarez-Kindelan J, Requena MJ, et al. Apoptotic and proliferation indexes in primary superficial bladder tumors. *Cancer letters*. 2006;242(2):266–272.
102. Santos L, Amaro T, Pereira S, Lameiras C, Lopes P, Bento M, et al. Expression of cell-cycle regulatory proteins and their prognostic value in superficial low-grade urothelial cell carcinoma of the bladder. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2003;29(1):74–80.
103. Yurakh AO, Ramos D, Calabuig-Fariñas S, López-Guerrero JA, Rubio J, Solsona E, et al. Molecular and immunohistochemical analysis of the prognostic value of cell-cycle regulators in urothelial neoplasms of the bladder. *European urology*. 2006;50(3):506–515.
104. Carlsson L, Nyström LE, Sundkvist I, Markey F, Lindberg U. Actin polymerizability is influenced by profilin, a low molecular weight protein in non-muscle cells. *Journal of molecular biology*. 1977;115(3):465–483.
105. Yarmola EG, Bubb MR. How depolymerization can promote polymerization: the case of actin and profilin. *BioEssays*. 2009;31(11):1150–1160.
106. Pronto-Laborinho AC, Pinto S, de Carvalho M. Roles of vascular endothelial growth factor in amyotrophic lateral sclerosis. *BioMed research international*. 2014;2014.
107. Fan T, Zhai H, Shi W, Wang J, Jia H, Xiang Y, et al. Overexpression of profilin 3 affects cell elongation and F-actin organization in *Arabidopsis thaliana*. *Plant cell reports*. 2013;32(1):149–160.
108. Choi YN, Lee SK, Seo TW, Lee JS, Yoo SJ. C-Terminus of Hsc70-interacting protein regulates profilin1 and breast cancer cell migration. *Biochemical and biophysical research communications*. 2014;446(4):1060–1066.
109. Karamchandani JR, Gabril MY, Ibrahim R, Scorilas A, Filter E, Finelli A, et al. Profilin-1 expression is associated with high grade and stage and decreased disease-free survival in renal cell carcinoma. *Human pathology*. 2015;46(5):673–680.
110. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Boufflioux C, Denis L, et al. 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. *European urology*. 2006;49(3):466–477.
111. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *The Journal of urology*. 2009;182(5):2195–2203.
112. 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 Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *European urology*. 2016;69(2):231–244.
113. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, Finelli A, Fleshner NE, Kulkarni GS. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *European urology*. 2013;64(3):421–430.
114. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis.; 2000.
115. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *European urology*. 2009;56(2):247–256.
116. Böhle A, Bock P. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*. 2004;63(4):682–686.
117. Martínez-Piñeiro L, Portillo JA, Fernández JM, Zabala JA, Cadierno I, Moyano JL, et al. Maintenance therapy with 3-monthly bacillus Calmette-Guérin for 3 years is not superior to standard induction therapy in high-risk non-muscle-invasive urothelial bladder carcinoma: final results of randomised CUETO study 98013. *European urology*. 2015;68(2):256–262.

118. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate-and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *European urology*. 2013;63(3):462–472.
119. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of intermediate-and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *European urology*. 2014;65(1):69–76.
120. Martínez-Piñero JA, Martínez-Piñero L, Solsona E, Rodríguez RH, Gómez JMF, Martín MG, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *The Journal of urology*. 2005;174(4):1242–1247.
121. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Gómez JMF, Molina JR, et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *European urology*. 2007;52(5):1398–1406.
122. Yates DR, Brausi MA, Catto JW, Dalbagni G, Rouprêt M, Shariat SF, et al. Treatment options available for bacillus Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer. *European urology*. 2012;62(6):1088–1096.
123. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Millán F, Algaba F, Rodríguez-Faba O, Huguet J, et al. Recurrence at three months and high-grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors. *Urology*. 2009;73(6):1313–1317.
124. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, Dalbagni G, Giannarini G, Hakenberg OW, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *European urology*. 2012;62(2):290–302.

125. Denzinger S, Fritsche HM, Otto W, Blana A, Wieland WF, Burger M. Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *European urology*. 2008;53(1):146–152.
126. Xylinas E, Kluth LA, Lotan Y, Daneshmand S, Rieken M, Karakiewicz PI, et al. Blood-and tissue-based biomarkers for prediction of outcomes in urothelial carcinoma of the bladder. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. vol. 32. Elsevier; 2014. p. 230–242.
127. Okamura K, Miyake K, Koshikawa T, Asai J. Growth fractions of transitional cell carcinomas of the bladder defined by the monoclonal antibody Ki-67. *The Journal of urology*. 1990;144(4):875–878.
128. Goyal S, Singh UR, Sharma S, Kaur N. Correlation of mitotic indices, AgNor count, Ki-67 and Bcl-2 with grade and stage in papillary urothelial bladder cancer. *Urology journal*. 2014;11(1):1238.
129. Ding W, Gou Y, Sun C, Xia G, Wang H, Chen Z, et al. Ki-67 is an independent indicator in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC); Combination of EORTC risk scores and Ki-67 expression could improve the risk stratification of NMIBC. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. vol. 32. Elsevier; 2014. p. 42–e13.
130. Wang L, Zhou M, Feng C, Gao P, Ding G, Zhou Z, et al. Prognostic value of Ki67 and p63 expressions in bladder cancer patients who underwent radical cystectomy. *International urology and nephrology*. 2016;48(4):495–501.
131. Ben Abdelkrim S, Rammeh S, Ziadi S, Tlili T, Jaidane M, Mokni M. Expression of topoisomerase II alpha, ki67, and p53 in primary non-muscle-invasive urothelial bladder carcinoma. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*. 2014;35(4):358–367.
132. Özyalvaçlı G, Özyalvaçlı M, Astarci HM, Boran Ç, Yeşil C, Üyetürk U, et al. Evaluation of different p16 immunostaining methods and the prognostic role of p16/Ki-67 combined expression in non-muscle invasive bladder cancers. *Polish journal of pathology: official journal of the Polish Society of Pathologists*. 2015;66(1):57–66.
133. Tian Y, Ma Z, Chen Z, Li M, Wu Z, Hong M, et al. Clinicopathological and prognostic value of Ki-67 expression in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158891.

134. Krüger S, Mahnken A, Kausch I, Feller AC. P16 immunoreactivity is an independent predictor of tumor progression in minimally invasive urothelial bladder carcinoma. *European urology*. 2005;47(4):463–467.
 135. Bertz S, Otto W, Denzinger S, Wieland WF, Burger M, Stöhr R, et al. Combination of CK20 and Ki-67 immunostaining analysis predicts recurrence, progression, and cancer-specific survival in pT1 urothelial bladder cancer. *European urology*. 2014;65(1):218–226.
 136. Alkam D, Feldman EZ, Singh A, Kiaei M. Profilin1 biology and its mutation, actin (g) in disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016;p. 1–15.
-



S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 15.12.2015

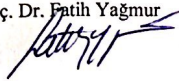
KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yüzeysel Mesane Tümörlerinde Ki-67, Cathepsin Z ve Profilin-1 Varlığının Nüks ve Progresyon Üzerine Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

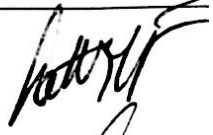



ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Asif Yıldırım																
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji																
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi																
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI																	
	DESTEKLEYİCİ																	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBITAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)																	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ																	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	FAZ 2	<input type="checkbox"/>	FAZ 3	<input type="checkbox"/>	FAZ 4	<input type="checkbox"/>	Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>	Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>	Retrospektif
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>										
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili														
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>									
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>									
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>									
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	<input type="checkbox"/>	İngilizce	<input type="checkbox"/>	Diğer	<input type="checkbox"/>									
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama																
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>																
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>																
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>																
	İLAN	<input type="checkbox"/>																
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>																
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>																
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>																	
Diğer:	<input type="checkbox"/>																	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2015/0174	Tarih: 15.12.2015																
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.																	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Fatih Yağmur
İmza:



Scanned by CamScanner

	UYGUN						
S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Scanned by CamScanner

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

TEZ BAŞLIĞI: PRİMER pT1 ÜROTELYAL MESANE KANSERİNDE KI-67 VE PROFİLİN-1
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONLARININ PROGNOSTİK VE
KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERİ

YAZAR: Dr. Meftun ÇULPAN

DANIŞMAN: Prof. Dr. Asif YILDIRIM

VAR YOK

SCI-Exp Kapsamında Yayınlanma Potansiyeli

Patent Alma Potansiyeli

KARAR

YORUMLAR

Tarih

İsim Soyad

İmza

Temizle Gönder **Yazdır**