

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

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**PRİMER KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERLİ
HASTALARDA SERUM VE İDRAR TGF-BETA1, MMP-9, TIMP-2, NGF
DÜZEYLERİ VE SERUM NÖTROFİL LENFOSİT ORANI'NIN NÜKS VE
PROGRESYONU ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

Dr. Özgür EFİLOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Ağustos, 2016

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

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**PRİMER KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERLİ
HASTALARDA SERUM VE İDRAR TGF-BETA1, MMP-9, TIMP-2, NGF
DÜZEYLERİ VE SERUM NÖTROFİL LENFOSİT ORANI'NIN NÜKS VE
PROGRESYONU ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

Dr. Özgür EFİLOĞLU
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr Turhan ÇAŞKURLU

İSTANBUL
Ağustos, 2016

Yazar Bildirimi

"PRİMER KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERLİ HASTALARDA SERUM VE İDRAR TGF-BETA1, MMP-9, TIMP-2, NGF DÜZEYLERİ VE SERUM NÖTROFİL LENFOSİT ORANI'NIN NÜKS VE PROGRESYONU ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ" isimli uzmanlık tezinde Dr. Özgür EFİLOĞLU

- 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 içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Ağustos, 2016

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 No: T-UZM-2016-760); proje amacı doğrultusunda gerekli malzemeler proje bütçesinden alınarak çalışma 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. Özgür FİDİCİ

Üroloji Kliniğine adım attığım ilk günden beri iyi bir eğitim almamı sağlayan ve akademik hayatta kendimi geliştirmemi teşvik edip destekleyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Turhan ÇAŞKURLU'ya, eğitimimde ve tez çalışmamda büyük katkıları bulunan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Asif YILDIRIM'a ve Op. Dr. Turgay TURAN'a, üroloji alanındaki engin bilgilerini benimle paylaşan, hoşgörüsünü ve desteğini hep hissettiğim Doç. Dr. Bülent EROL'a, Doç. Dr. Cenk GÜRBÜZ'e, Doç. Dr. R. Gökhan ATIŞ' a, Doç. Dr. Erem Kaan BAŞOK'a, sonradan çalışma fırsatı bulduğum ve bana çocuk ürolojisini sevdiren Doç. Dr. Selçuk SILAY' a, ihtisas sürem boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, yetişmemde emeği geçen kliniğimiz uzmanlarından Op. Dr. Ömer Faruk MEMİŞ'e, Op. Dr. Osman Fatih URAL'a, Op. Dr. Ziya ÜNLÜSOY'a, Op. Dr. Erol PELTEKOĞLU'na, Op. Dr. Utku SARI'ya ve Op. Dr. Bilal Günaydın'a ve asistanlık süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli abilerim ve çalışma arkadaşlarım Op. Dr. S. Korcan KESKİN'e, Op. Dr. H. Lütfi CANAT'a, Op. Dr. E. Sabri PELİT'e, Op. Dr. Mert KILIÇ'a, Op. Dr. Cengiz ÇANAKCI'ya, Op. Dr. Özgür ARIKAN'a, Op. Dr. İsmail ULUS'a, Dr. Meftun ÇULPAN'a, Dr. Y. Onur DANACIOĞLU'na, Dr. Furkan ŞENDOĞAN'a, Dr. Taha Uçar'a, Dr. H. Özgür KAZAN'a ve Dr. Kenan TOPRAK'a, tezimin hazırlanmasında laboratuvar aşamasında yardımlarından ötürü Uz. Dr. Banu İŞBİLEN'e, asistanlık sürem boyunca yardım ve güler yüzlerini esirgemeyen servis, ameliyathane, poliklinik hemşire ve personeline, hayatımın her evresinde bana destek olan ve sevgilerini esirgemeyen canım aileme, son olarak sevgili eşim Gülşah EFİLOĞLU ve biricik oğlum Alp EFİLOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özgür EFİLOĞLU

Özet

PRİMER KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERLİ HASTALARDA SERUM VE İDRAR TGF-BETA1, MMP-9, TIMP-2, NGF DÜZEYLERİ VE SERUM NÖTROFİL LENFOSİT ORANI'NIN NÜKS VE PROGRESYONU ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

AMAÇ. Bu çalışmada primer kasa invaze olmayan mesane kanserli hastaların serum ve idrar örneklerinde TGF-Beta1, MMP-9, TIMP-2, NGF düzeyleri ve serum nötrofil/lenfosit oranının biyobelirteç olarak tümör nüks ve progresyonu ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM. Çalışmaya primer kas invaziv olmayan 47 mesane tümörlü hasta ve 42 sağlıklı kontrolden oluşan toplam 89 kişi dahil edildi. Tüm hastaların kan ve idrar örnekleri ilk tanı anında alındı, bu örneklerde ELISA yöntemiyle TGF-Beta1, MMP-9, TIMP-2 ve NGF düzeylerine bakıldı ve serum nötrofil/lenfosit oranı tespit edildi. Hastaların demografik verileri, tümör evresi (Ta,T1), derecesi (düşük ve yüksek), tümör sayısı, tümör boyutu, nüks ve progresyon durumu kaydedildi. Biyobelirteç düzeyleri her iki grup arasında ve hasta grubun kendi içinde nüks ve progresyon durumuna göre karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde her iki grup karşılaştırması için generalize linear model, biyobelirteçlerin nüks ve progresyona olan etkileri değerlendirmek için ise logistik regresyon modelleri kullanıldı.

BULGULAR. Hasta grubunda serum nötrofil/lenfosit oranı generalize linear modelde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,033$). İdrar MMP-9 ($p: 0,077$) ve serum TIMP-2 ($p= 0,072$) değerleri de hasta grubunda daha yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. MMP-9/TIMP-2 oranı da idrar ve serumda kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastalık nüks ve progresyonuna ilişkin regresyon modellerinde nüks için vücut kitle indeksi ve serum MMP-9 düzeylerinde yükseklik saptandı (sırasıyla $p=0,075$, $p=0,056$), ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Progresyon için oluşturulan modelde nötrofil/lenfosit oranının yüksekliği progresyon riskini arttırmakta

(p=0,045), serum TGF-Beta1 düzeyinin yükselmesi (p=0,047) progresyon riskini azaltmaktadır.

SONUÇ. Çalışılan biyobelirteçler içerisinde nötrofil/lenfosit oranının yüksek olmasının progresyon riskini arttırdığı ve serum TGF-Beta1 değerinin yüksek olmasının progresyon riskini azalttığı gösterilmiştir. TGF-Beta1, MMP-9, TIMP-2 ve NGF ile yüzeysel mesane tümörlerinin nüksetmesi arasında bir ilişki kurulamamıştır. MMP-9 değerlerinin istatistiksel anlamlılığa yakın çıkmasını, hasta sayısındaki azlıktan kaynaklandığı düşüncesindeyiz. Serum nötrofil/lenfosit oranının ve serum TGF-Beta1 değerinin hastalık progresyonunu öngörmeye kullanılabilişliğini göstermek için geniş serili, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: TGF-Beta1, MMP-9, TIMP-2, NGF, nötrofil/lenfosit oranı

Abstract

THE ROLE OF SERUM AND URINE TGF-BETA1, MMP-9, TIMP-2, NGF LEVELS AND SERUM NEUTROPHILS LYMPHOCYTE RATIO IN THE PREDICTION OF RECURRENCE AND PROGRESSION IN PRIMARY NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER PATIENTS

OBJECTIVE. Aim of this study is to evaluate the relationship between tumor recurrence and progression of primary non-muscle invasive bladder cancer and urine/serum levels of TGF β 1, MMP-9, TIMP-2, NGF and also the serum neutrophil/lymphocyte ratio.

METHODS. Totally 89 subjects included into the study consisted of 47 patients with non-muscle invasive bladder cancer and 42 healthy controls. All samples collected at the time of primary diagnosis, determining the neutrophil/lymphocyte ratio and ELISA assay for TGF-Beta1, MMP-9, TIMP-2 and NGF levels. The demographic data of patients, tumor stage (Ta,T1), tumor grade, number of tumors, tumor size, recurrence and progression status were recorded. Parameters related to progression and recurrence statistically analyzed between two groups and patient group in itself. Generalized linear model used for comparing two groups, and logistic regression model used to assess the impact of biomarkers on recurrence and progression.

RESULTS. Serum neutrophil/lymphocyte ratio in patient group were statistically significantly higher than control group in generalized linear model ($p=0.033$). Urine MMP-9 ($p=0.077$) and serum TIMP-2 ($p=0.072$) levels were higher in the patient group but it wasn't statistically significant. Also MMP-9/TIMP-2 ratio in urine and serum wasn't statistically significant between control and patient groups. Higher body mass index and serum levels of MMP9 (respectively, $p=0.075$, $p=0.056$) were detected at disease recurrence and progression related regression model for recurrence but it was not statistically significant. Elevation of neutrophil/lymphocyte ratio in the generated model for progression increases progression risk ($p=0.045$) and elevation of serum TGF-Beta1 level ($p=0.047$) reduces progression risk.

CONCLUSION. It has been statistically shown the high neutrophil/lymphocyte ratio increases the risk of tumor progression and the high TGF-Beta1 levels reduces the progression risk in studied biomarkers. No statistically significant relationship detected between TGF-Beta1, MMP-9, TIMP-2 and NGF and recurrence of superficial bladder tumors. We believe that high MMP-9 levels can't reach statistical significance due to small numbers of patients. To demonstrate the value of serum neutrophil/lymphocyte ratio and serum TGF-Beta1 levels in predicting disease progression, high number controlled studies are needed.

Keywords: TGF-Beta1, MMP-9, TIMP-2, NGF, neutrophil/lymphocyte ratio



İçindekiler

Şekil Listesi	x
Tablo Listesi	xi
Kısaltmalar	xii
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 EPİDEMİYOLOJİ	4
2.1.1 İnsidans ve Prevalans	4
2.1.2 Coğrafi Dağılım	4
2.1.3 Yaş, Cinsiyet ve Irk	5
2.2 RİSK FAKTÖRLERİ	5
2.2.1 Kimyasal Karsinogenezis	5
2.2.2 Sigara içmek	6
2.2.3 Sigarayı Bırakma	6
2.2.4 Mesleki kanserojen maruziyeti	7
2.2.5 İçme Suyu	7
2.2.5.1 Klorlama	7
2.2.5.2 Arsenik	7
2.2.5.3 Sıvı Alımı	8
2.2.6 Üriner Sistem Enfeksiyonları	8
2.2.6.1 Kronik Sistit	8
2.2.6.2 Human Papilloma Virus (HPV) Enfeksiyonu	8
2.2.7 Mesane Augmentasyonu	8
2.2.8 Radyasyon	9
2.2.9 Siklofosamid	9
2.2.10Yapay Tatlandırıcılar	9
2.3 HİSTOPATOLOJİ	9
2.3.1 Sınıflandırma ve Derecelendirme	9
2.3.2 Düz (Flat) Ürotelyal Lezyonlar	12
2.3.2.1 Ürotelyal Karsinoma İnsitu (CIS)	12
2.3.2.2 Ürotelyal Hiperplazi	12
2.3.2.3 Reaktif Ürotelyal Atipi	12
2.3.2.4 Ürotelyal Displazi	12
2.3.3 Noninvaziv Ürotelyal Neoplazmlar	12
2.3.3.1 Benign Lezyonlar	12
2.3.3.2 Malign-Papiller Lezyonlar	13
2.3.4 İnvaziv Neoplazmlar	13
2.3.5 Glandüler Lezyonlar	14
2.3.6 Skuamöz Lezyonlar	14
2.3.7 Mezenkimal Tümörler	15
2.3.8 Metastatik tümörler	15

2.4	EVRELEME	15
2.5	TANI	17
2.5.1	Semptomlar	17
2.5.2	Fizik Muayene	17
2.5.3	Görüntüleme	18
2.5.3.1	İntravenöz pyelografi (IVP)	18
2.5.3.2	Ultrasonografi (USG)	18
2.5.3.3	Bilgisayarlı Tomografi (BT)	18
2.5.3.4	Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	18
2.5.4	İdrar Sitolojisi	19
2.5.5	Mesane Tümör Belirteçleri	19
2.5.6	Çalışmada Kullanılan Biyobelirteçler	20
2.5.6.1	MMP-9 ve TIMP-2	20
2.5.6.2	TGF-Beta1	21
2.5.6.3	NGF	22
2.5.6.4	NLO	23
2.5.7	Sistoskopi ve TUR	23
2.6	KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERİ TEDAVİSİ	24
2.6.1	Risk sınıflaması	25
2.7	KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERLERİNDE İZLEM	29
3	YÖNTEM	30
3.1	ÇALIŞMANIN TASARIMI	30
3.2	ÇALIŞMA	30
3.3	İSTATİSTİK YÖNTEMLER	31
4	BULGULAR	33
5	TARTIŞMA ve SONUÇ	39
5.1	TARTIŞMA	39
5.2	SONUÇ	46
	Kaynaklar	47
	Etik Kurul Onay Formu	59

Şekil Listesi

2.1 Mesane duvarına invazyonun seviyesi	17
2.2 Kanser progresyonunun değişik seviyelerinde ve hücre adezyon modülasyonunda MMP'lar ve TIMP'ların rolü	21
2.3 Epitelyumun proliferasyonu ve tümör oluşumunda TGF-Beta'nın rolü.	22
2.4 Mesane diyagramı	24



Tablo Listesi

2.1 Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) sınıflaması	10
2.2 Mesane tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2016 sınıflama sistemi	11
2.3 Mesane kanserinde TNM evrelemesi 2009	16
2.4 Kanser Taramasında Kullanılan Belirteçlerin Duyarlılık Ve Özgüllüğü	20
2.5 EORTC nüks ve progresyon öngörü skorlaması ve oranları	26
2.6 Toplam skora göre nüks ve progresyon olasılığı oranları	26
4.1 Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı	33
4.2 Gruplar arasında idrar ve kan değerlerine ilişkin değerlendirmeler	34
4.3 Nüks üzerine etkili faktörlerin univariate (tek değişkenli) analizi .	35
4.4 Nüks üzerine etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi	36
4.5 Progresyon üzerine etkili faktörlerin univariate (tek değişkenli) analizi	37
4.6 Progresyon üzerine etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi . . .	38

AJCC.....	American Joint Committee on Cancer
ALA.....	Aminolevülinik Asit
BCG.....	Bacillus Calmette-Guérin
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
BTA.....	Bladder Tumour Antigen
CIS	Carsinoma In Situ
CUETO	Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico
CV.....	Coefficient of Variation
ELISA.....	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMT.....	Epithelial-Mesenchymal Transition
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESM.....	Ekstrasellüler Matriks
HAL	Hekzaaminolevülinat
HGPUC.....	High Grade Papillary Urothelial Carcinoma
HPV	Human Papilloma Virus
ISUP.....	International Society of Urologic Pathology
IVP	İntravenöz Pyelografi
LGPUC	Low Grade Papillary Urothelial Carcinoma
MMP.....	Matriks Metalloproteinaz
MRG.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCSS.....	Number Cruncher Statistical System
NGF	Nerve Growth Factor
NLO	Nötrofil/Lenfosit Oranı
NMP22	Nükleer Matriks Protein 22
PAH	Polisiklik Aromatik Hidrokarbon
PUNLMP	Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential
RT-PCR	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction

TGF-Beta1	Transforming Growth Factor-Beta1
THM.....	Trihalometan
TIMP.....	Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase
TrkA.....	Tropomiyozin Kinaz Reseptör A
TUR.....	Transüretal Rezeksiyon
USG.....	Ultrasonografi
VKİ.....	Vücut-Kitle İndeksi
WHO	World Health Organization



GİRİŞ ve AMAÇ

Mesane kanseri dünyanın en sık görülen dokuzuncu, Türkiye’ de ise en sık görülen beşinci kanserdir (insidansı %7,3). Erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser, kadınlarda ise onüçüncü sırada yer almaktadır (1, 2).

Yeni tanı alan değişici epitel hücreli mesane kanseri vakalarının yaklaşık yüzde 70’i kasa invaziv olmayan mesane tümörü olarak sınıflandırılır. Bu kategorideki mesane tümörleri Ta evresi %70, T1 evresi %20 ve karsinoma in situ (CIS) %10 oranında saptanır (3).

Kas invaziv olmayan mesane tümörleri nüks, progresyon ve hastalığa bağlı mortalite açısından oldukça heterojen bir hastalıktır. Kas invaziv olmayan mesane tümöründe nüks oranı %50-70, progresyon %10-20 oranında görülür. Mesanenin yüksek dereceli T1 tümörleri nüks ve progresyon için daha yüksek riske sahiptir ve hastalığa özgü mortalite % 34 olarak bildirilmiştir (4). Yüksek nüks oranı ve kas invaziv hastalığa ilerleme oranı dikkate alındığında yüzeysel mesane tümörlerinin hangilerinin nüks ve progresyon yapacağını öngörebilmek daha erken ve daha iyi onkolojik sonuçlu tedavi seçeneklerinin gündeme getirilmesini sağlayacaktır. EORTC tarafından hastalığın nüks ve progresyonunu tahmin etmek için bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Ancak bu sınıflama oluşturulurken incelenen çalışmalarda hastaların önemli bir kısmının erken dönem tek doz intravezikal kemoterapi almadığı, yüksek riskli hastalarda tekrar TUR’un yapılmadığı ve idame BCG (Bacillus Calmette-Guérin) uygulamasının yapılmadığı bilinmektedir. Ayrıca Grade 1, Grade 2 ve Grade 3 şeklinde skorlama yapılmıştır. Bu nedenlerle güncel tedavi yaklaşımları sonucu oluşacak olan nüks ve progresyon oranları ile uyuşmamaktadır. İspanyol ürolojik onkoloji grubu (CUETO) tarafından BCG uygulanmış hastalar için oluşturulan tablo kullanarak hesaplanan nüks riskinin EORTC tablosuna göre daha düşük, progresyon için hesaplanan olasılığın ise yüksek riskli hastalarda daha düşük

bulunması bunu desteklemektedir (5). T1 evre hastalıkta lamina propria invazyonunun derinliği progresyon riski ile ilişkili bulunmuştur (6). Lamina propria invazyonunun derinliği EORTC çalışmalarında skorlamaya alınmamıştır. Lenfovasküler invazyon ve mikropapiller değişici hücreli karsinom varyant varlığının kötü prognozlu olduğu belirlenmiş ve erken sistektomi önerilmiştir (7, 8).

Hastalık sık nüks ve progresyon göstermesi nedeniyle uzun süreli ve sık aralıklı izlem gerektirir. Bu sebeplerden takip ve tedavi maliyeti çoğu maligniteye göre oldukça yüksektir. ABD'nde hasta başına 69.287 \$ ile 202.203 \$ arasında değişen ortalama toplam maliyeti ve yıllık 3,4 milyar doları aşan maliyeti ile tüm tümörler içinde maliyeti en yüksek beşinci kanserdir. Mesane tümör belirteçleri bu maliyetleri azaltmak için umut vadetmektedir ancak henüz yaygın onkolojik pratikte kabul edilmiş biyobelirteçler yoktur (9, 10). Yüksek özgüllük ve duyarlılığı olan biyobelirteçler, tedavi maliyetlerini önemli ölçüde azaltabilir. Şu anda mevcut biyobelirteçler düşük dereceli tümörler için düşük duyarlılık ve düşük özgüllüğe sahiptir.

Moleküler belirteçlerin tanısal yöntemler arasında tanıya yardımcı tarama yöntemi olarak kullanımı ümit vericidir. Prognoz ve tedavi üzerine etkileriyle ilgili yeterli prospektif çalışma olmadığından mesane tümör belirteçleri yaygın kabul görmemiştir (11).

Bu çalışmada kullanılan biyobelirteçler Transforming Growth Factor-Beta 1 (TGF-Beta1), Matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 (TIMP-2) ve Nerve Growth Factor (NGF)'dür. Ayrıca serum nötrofil/lenfosit oranı da (NLO) değerlendirilmiştir.

TGF-Beta1 sitokinlerin transforme edici büyüme faktörü beta süper ailesinin bir polipeptid üyesidir (12). Kanser gelişiminde TGF hem tümör supresör, hem de onkogen olarak davranabilmektedir. TGF yolağında bir kesinti olduğunda hiperplazi gelişir. Premalign durumlarda TGF yolağının baskılanması sonucu hücreler kontrolsüz olarak çoğalır ve tümörler oluşur. Tümör hücrelerinde henüz bilinmeyen bir mekanizma ile TGF'nün proliferasyonu engelleyici ve tümör supresif etkisi ortadan kalkar (13).

TGF-Beta1 artmış ekspresyonunun mesane tümörlerinde rekürrens ve progresyonla ilişkili olduğu bulunmuştur (14, 15).

MMP'ler fizyolojik ve patolojik doku yıkımında önemli rol oynayan ekstrasellüler proteazlardır. Aktivitesinin kontrolünde özgün doku inhibitörleri (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMP) anahtar rol oynar (16). Çeşitli kanser türlerinde MMP'lar kanserin erken tanısı, hastalığın progresyonunun takibi ve metastazın tespit edilmesinde de kullanılabilir (17). Bilindiği gibi mesane kanseri olan hastalarda kanser belirteçlerinin büyük bir kısmı idrar ve serumda ölçülmektedir. MMP-9 ve TIMP-2'nin serum ve idrar düzeyleri mesane kanserinin varlığı ile ilişkili olduğu kadar kanserin derecesi, evresi, tümör nüks ve progresyonu ile de ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (18-20).

NGF birçok organın otonom innervasyonunun sürdürülmesinde önemli bir rol oynamaktadır. NGF'nin prostatta aşırı ekspresyonu ve reseptör düzeyindeki değişiklikler, prostat kanseri gelişimi ve metastazı ile ilişkili veriler rapor edilmiştir (21). Şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğunda NGF mesanenin aşırı aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir ancak literatürde mesane kanseri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada primer kasa invaze olmayan mesane kanserli hastaların serum ve idrar örneklerinde TGF-Beta1, MMP-9, TIMP-2, NGF düzeylerini ve serum nötrofil/lenfosit oranını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı ve bu düzeylerin tümör nüks ve progresyonu ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

2.1.1 İnsidans ve Prevalans

Mesane kanseri dünyanın en sık görülen dokuzuncu kanseridir. 2012 yılında dünya çapında 430.000 yeni vaka teşhis edilmiştir. Avrupa’da, 2012 yılında yaklaşık 118.000 vaka ve 52.000 mesane kanseri nedeniyle ölüm meydana gelmiştir. Kuzey Amerika ve Avrupa gibi gelişmiş bölgelerde, ağırlıklı olarak ürotelyal karsinomdur (1). Amerika Birleşik Devletleri’nde 2016 yılında yaklaşık olarak 76.000 yeni mesane kanseri vakası tanısı alması ve 16.000 mesane kanseri nedeniyle ölüm meydana gelmesi öngörülmektedir (22).

1985’den 2005’e kadar Amerika Birleşik Devletleri’nde teşhis edilen mesane kanserleri vaka sayısı yüzde 50 oranında artış göstermiştir. 1975’ten 1996 yılına kadar mesane kanseri tanısı olan hastalar için beş yıllık sağ kalım oranı yüzde 75’ten yüzde 81’e yükselmiştir (23, 24). Birçok batı Avrupa ülkelerinde mortalite oranları son yirmi yıl içinde benzer düşüş eğilimi göstermiştir, ancak hala bazı Doğu Avrupa ülkelerinde mortalite oranları artmaktadır (25). Çoğu mesane kanseri hastasında hastalığa bağlı ölüm görülmemektedir, ama bu hastalarda birden fazla nüks olmaktadır. Bunun sonucu olarak, mesane kanseri öyküsü olan hasta sayısı oldukça fazladır. Orta yaşlı ve yaşlı erkeklerde mesane kanseri, prostat kanserinden sonra ikinci en yaygın kanseridir (26). GLOBOCAN 2012 verilerine göre Türkiye’de en sık görülen 5. kanserdir (insidansı %7,3). Erkeklerde en sık görülen 3. ve kadınlarda 13. sırada yer almaktadır (2).

2.1.2 Coğrafi Dağılım

Coğrafi olarak mesanenin ürotelyal kanser insidansı geniş bir değişkenlik göstermektedir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika’da en yüksek insidansa

sahipken, Doğu Avrupa ve Asya ülkelerinde en düşük insidansa sahiptir (25). Amerika Birleşik Devletleri içinde dahi mesane kanserinin insidansında önemli bölgesel farklılıklar vardır. En yüksek insidans Kuzeydoğu bölgesindedir ve Hawaii ve Utah bu bölgelerin yarısından daha az insidansa sahiptir (24). Bu farklılık sigara içiminin kontrol altına alınması durumu ile açıklanabilir (27). Ülkemizde daha çok Karadeniz Bölgesi, İç Anadolu ve Ege Bölgesi'nde de sık olduğu belirtilmiştir. Bu bölgelerdeki mesane tümörü insidansı Doğu ve Güney Doğu Anadolu Bölgeleri'ne göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (28).

2.1.3 Yaş, Cinsiyet ve Irk

Mesane kanseri genellikle ilerleyen yaşla teşhis edilir. Erkeklerde ortalama tanı yaşı 69 yıl ve kadınlarda 71 yıldır (29). 65-69 yaş aralığı ve 85 yaş üzeri erkekler karşılaştırıldığında mesane kanseri insidansı sırasıyla yüzbinde 142 ve 296'dır. Aynı yaş grubundaki kadınlarda sırasıyla yüzbinde 33 ve 74'dür. Başlangıç yaşı sigara içenlerde daha önce hiç içmemişlere göre daha erkendir (30).

Çocuklarda ve genç erişkinlerde mesane kanseri son derece nadir görülmektedir ve genellikle düşük dereceli non-invaziv hastalıktır (31). Mesane kanseri insidansında ırksal ve etnik farklılıklar vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde beyaz erkekler, Afro-Amerikan ve Hispanik erkeklere göre kabaca iki kat yüksek mesane kanseri insidansına sahiptir. Bu ırksal ve etnik farklılıklar asetilleyici fenotip farklılıklarına ve endüstriyel kanserojen maruz kalmayı etkileyen azınlıklar arasındaki mesleki farklılıklara dayandırılmaktadır (32).

İnsidansa ek olarak cinsiyet ve ırk tanı anındaki evre ve prognozu etkiler. Mesane kanserinin insidansı kadın ve Afro-Amerikalılarda daha düşük olmasına rağmen, bu gruplar beyaz erkekler ile karşılaştırıldığında tanı anında daha ileri evre tümörlere sahiptir (29).

2.2. RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.1 Kimyasal Karsinogenezis

Kimyasal kanserojenlerin mesane kanseri ile ilişkisi başlangıçta belirli kimyasal maddelere maruz kalan işçilerde mesane kanserinin yüksek oranda

görülmesi sonucu araştırılmıştır. Sonradan yapılan epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmaları sonucunda kanserojen olduğu düşünülen kimyasal bileşikler belirlenmiştir. Aromatik aminler, örneğin 2-naftilamin, benzidin, ve bunların öncüleri veya türevleridir. Diğer iyi karakterize edilmiş kanserojen kimyasallar 4-aminofenil, 4- nitrobifenil, ve 2-amino-1-naftol' dür (33). Birden fazla bileşiğe birlikte maruz kalma ve ürotelyal karsinom gelişimi arasında uzun latent periyod, spesifik kanserojenleri tanımlamak için yapılan çalışmaları komplike hale getirmektedir.

2.2.2 Sigara içmek

Sigara içiciliği batı ülkelerinde ürotelyal kanser insidansı katkıda bulunan en önemli faktördür (34). Günde 10 adetten fazla sigara içen bireyler için mesane kanserinde göreceli riskin, içmeyenlere göre 4-5 kat yüksek olduğu, eski içicilerde ise göreceli riskin erkeklerde 1,3-2,7 kat, kadınlarda 1,8-3,8 kat olduğu bildirilmiştir (35). Sigara içindeki mevcut kanserojen bileşiklerden mesane kanserinden sorumlu olan içerikler kesin olarak tespit edilememiştir. Sigara içerisinde 4-aminobifenilin, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, N-nitroso bileşikler ve ansatüre aldehytler dahil olmak üzere mevcut 60 bilinen kanserojen ve reaktif oksijen radikalleri vardır (36).

Sigara içme derecesi ile mesane kanseri agresifliği ilişkili görünmektedir. 22 yıllık süreç içinde mesane kanseri tanısı konulan 720 hastada, ağır sigara içen (>30 paket yıl) grupta yüksek dereceli tümör ve kas invaziv hastalık olasılığı sigara içmeyenlere kıyasla daha yüksektir(37).

2.2.3 Sigarayı Bırakma

Sigara bırakma mesane kanseri gelişmesini ve mesane kanseri nedenli ölme riskini azaltır. Bu konu üzerine yapılan 88 çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde, içmeyenlere kıyasla mevcut sigara içen ve eskiden sigara içenler için mesane kanseri göreceli riski sırasıyla, 3,49 (%95 güven aralığı 3,13-3,88) ve 2,07 (%95 güven aralığı 1,84-2,33) dir (38). Tanı sonrası sigarayı bırakma kas invaziv olmayan mesane kanserli hastalarda nüks oranını azaltmaktadır (39). Sigaranın 10 yıl üzerinde bırakılmış olması nüks ve progresyon riskini azaltır (40).

2.2.4 Mesleki kanserojen maruziyeti

Mesane kanseri riskinde artış ile bağlantılı meslekler metal işçileri, boyacılar, kauçuk sanayi işçileri, deri işçileri, tekstil ve elektrik işçileri, madenciler, çimento işçileri, nakliye operatörleri, kazı makinesi operatörleri, boya, plastik ve endüstriyel kimyasal üretimi ile ilişkili mesleklerdir (41). Mesane kanseri boya komponentleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve dizel egzozuna maruz kalma ile ilişkilidir (42). Kanserojen bileşikler saç boyaları içinde de tespit edilmiştir. Los Angeles'ta yapılan toplum temelli bir vaka-kontrol çalışmasında 10 yıl veya üzerinde kuaför ya da berber olarak çalışan kişilerde mesane kanseri riski beş kat artmış olarak saptanmıştır (43). Turati ve ark.'nın yaptığı metaanalizde kişisel saç boyası kullanımının mesane kanseri riskini arttırmadığı saptanmıştır (44).

2.2.5 İçme Suyu

2.2.5.1 Klorlama

Klorin ya da bromin içme suyu dezenfekte etmek için yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında olumsuz sağlık etkileri olabilecek Trihalometanlar (THM) yan ürün olarak oluşur. Çeşitli vaka kontrol çalışmalarında yüksek konsantrasyonlarda (50 µg/l) klorlanmış su alımında, kloru giderilmiş su tüketimine göre mesane kanserinde % 50 artmış risk saptanmıştır. Ozonlama THM konsantrasyonunu azaltır ve içme suyu klorlanması ile ilişkili mesane kanseri riskini azaltır (45).

2.2.5.2 Arsenik

İnorganik arseniğin yüksek konsantrasyonlarda (>0,2 mg/l) su ile alımı mesane kanserine neden olmaktadır. Aynı şekilde, böyle bir kullanıma maruz kalan popülasyonların kohort çalışmalarında mesane kanserine atfedilen mortalitede artış olduğunu gösterilmiştir. Yüksek düzeyde arsenik maruziyetinin mesane mukozası üzerine karsinojenik etkisi biyolojik olarak kanıtlanmıştır. Mesaneden dökülen hücrelerde yüksek oranda kromozomal delesyonlar saptanmıştır (45).

2.2.5.3 Sıvı Alımı

Total sıvı alımının arttırılması idrarı dilüe ederek mesane mukozasının kanserojenlerle temas süresini kısaltır. Yaklaşık 48.000 katılımcıyı içeren 10 yıllık süreçte yapılan Sağlık Profesyonelleri Takip Çalışmasında, çok değişkenli analizlerde günlük toplam sıvı alımı ile mesane kanseri riskinin ters orantılı olduğu bulundu ($>2,5$ l/gün ile $<1,3$ l/gün sıvı alan grup karşılaştırıldığında RR 0,51 %95 CI 0,32-0,80) (46).

2.2.6 Üriner Sistem Enfeksiyonları

2.2.6.1 Kronik Sistit

Tekrarlayan veya kronik mesane enfeksiyonuna sahip bireyler (örneğin, spinal kord yaralanmasında uzun süreli kalıcı kateter kullanımı, mesane taşları, gonore, nörojenik mesane, spina bifida) genel nüfusla karşılaştırıldığında mesane kanseri riski daha yüksektir. Özellikle skuamöz hücreli karsinom gibi non-ürotelyal mesane kanserlerin daha yüksek insidansa sahiptir.

2.2.6.2 Human Papilloma Virus (HPV) Enfeksiyonu

Birçok çalışmada, HPV enfeksiyonu ve ürotelyal mesane kanseri arasında ilişki olduğunu ileri sürülmüştür. Elliiki çalışma ve mesane kanserli 2855 olgunun verilerinin dahil edildiği bir meta-analizde HPV prevalansı yüzde 17 olarak bulunmuştur. Bunların çoğu, özellikle HPV 16 gibi yüksek riskli alt tipler ile ilişkili bulunmuştur (47).

2.2.7 Mesane Augmentasyonu

Augmentasyon sistoplastisi çoğunlukla nörojenik mesane tedavisinde kullanılır ve bazen mesaneyi kontinans sağlayacak boyuta getirmek için yapılabilir. Mesane augmentasyon prosedürü (ileosistoplasti veya gastrosistoplasti) uygulanan hastalar ürotelyal kanser gelişimi açısından artmış risk altındadır. Kümülatif riskin 20 yıllık latent dönemde yaklaşık yüzde 1 olduğu tahmin edilmektedir. Bu kanserler rezidü mesane ürotelyumundan veya augmente barsak mukozasında ortaya çıkabilir.

Tümörler ürotelyal karsinom, adenokarsinom veya taşlı yüzük hücreli karsinom olabilir. Artmış risk nedeniyle mesane augmentasyonu prosedürü geçiren hastalarda operasyonu sonrası 10. yıl başlayan yıllık sistoskopik takip gerektirir (48, 49).

2.2.8 Radyasyon

Çeşitli çalışmalar serviks, over, prostat ve testis kanseri tedavisinde uygulanan pelvik radyoterapinin mesane kanseri riskinin arttığını göstermiştir. Öncesinde pelvik radyoterapi öyküsü olan ürotelyal kanserli hastalar yaş ve evre-eşleştirilmiş kontrollerine göre daha kötü sağkalıma sahip oldukları görülmüştür (50).

2.2.9 Siklofosfamid

Siklofosfamid ile tedavi edilen hastaların 10 yıllık latent sürede mesane kanserine yakalanma riski dokuz kat artmaktadır. Akrolein, siklofosfamidin idrar metabolitidir ve hemorajik sistit gibi mesane kanserinden de sorumlu olduğu düşünülmektedir. Siklofosfamid ile birlikte kullanıldığında nöroprotektif olan mesna idrar akroleini inaktive eder ve hemorajik sistit yanı sıra mesane kanseri riskini azaltabilir (51).

2.2.10 Yapay Tatlandırıcılar

Sakarin ve siklamat içeren yapay tatlandırıcılar, yüksek dozlarda uygulandığında sıçanlarda mesane tümörlerine yol açar. Birden fazla vaka-kontrol çalışmasında sakarin kullanımı ve mesane kanseri riski arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir (51).

2.3. HİSTOPATOLOJİ

2.3.1 Sınıflandırma ve Derecelendirme

Ürotelyal hücreli neoplazilerin derecelendirilmesi ve sınıflandırılması ilk kez 1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sistemine göre yapılmıştır (52). 1998 yılında, “The Bladder Consensus Conference Committee” ortak bir terminoloji geliştirmek amacı ile “The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology Consensus Classification” (WHO/ISUP 1998) adı altında

yeni bir sınıflama önermişlerdir. Bu yeni öneri, WHO 2004 kitapçığında ise değiştirilmeden kabul edilmiştir (53).

2016 yılında WHO tarafından revize edilmiştir (4. Edisyon). 2016 WHO sınıflandırması 1998 ISUP derecelendirme sınıflandırmasını önermeye devam etmektedir. 2016 WHO sınıflamasında non-invaziv ürotelyal karsinom sınıflamasına iki adet yeni terim eklenmiştir. Bunlardan belirsiz malign potansiyelli ürotelyal proliferasyon terimi hiperplazi terimi yerine kullanıma girmiştir. Bu kalınlaşmış ürotelyumu tanımlar, ondülasyon sık görünmesine rağmen, sitolojik atipi çok az görülür ya da hiç yoktur ve gerçek papiller yapı yoktur. Bu antiteler de novo görülebilir ancak klinik önemi bilinmemektedir. Daha sıklıkla öncesinde karsinom öyküsü olan veya papiller lezyonlar bitişik görülen hastalarda görülür. Çoğunun papiller tümörün lateral uzantısı "omuz lezyon" olması olasıdır. WHO 2016 sınıflamasında bir diğer değişim olan ürotelyal displazidir. Ürotelyal displazi preneoplastik olduğuna inanılan dikkate değer sitolojik ve yapısal anormallikler içerir ancak ürotelyal CIS için gerekli kriterleri taşımaz. Nadiren de novo tanımlanmıştır ve bu nedenle çok fazla incelenmemiştir. Morfolojisi nedeniyle gözlemciler arası değişkenlik ve sonrasında CIS gelişmesine olan ilişkisini belgeleyen büyük klinik çalışmaların yokluğu nedeniyle tanımlanması en zor kategoridir (54).

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

<u>Flat (Düz) lezyonlar</u>
Hiperplazi
Reaktif atipi
Önemi kestirilemeyen atipi
Ürotelyal displazi
Karsinoma in situ
<u>Papiller lezyonlar</u>
Papilloma
Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
Low grade papiller ürotelyal karsinom
High grade papiller ürotelyal karsinom

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

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 diferansiye	Nevüs
Lipidden zengin	Melanosiz
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	İnflamatuvar miyofibroblastik tümör
Papiller ürotelyal neoplazi,düşük malignite potansiyelli	Perivasküler epitelioid hücreli tümör
Ürotelyal papillom	Benign
Inverted 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
Skumöz Neoplaziler	Metastatik tümörler
Skumöz hücreli karsinom	Üst üriner traktın epitelyal tümörleri
Verrüköz karsinom	Mesane divertikülünden doğan tümörler
Skumöz hücreli papillom	Üretranın ürotelyal tümörleri
Urakhal Karsinom	

2.3.2 Düz (Flat) Ürotelyal Lezyonlar

2.3.2.1 Ürotelyal Karsinoma İnsitu (CIS)

Malign hücrelerin sitolojik olarak ürotelyal epitelin tamamında izlenmesidir. Makroskopik olarak sistoskopiye eritematöz, ödematöz veya eroziv görülebilir ve multifokalite sıktır. Mikroskopik olarak tüm ürotelyum kalınlığı boyunca yüksek derecede sitolojik atipi vardır. CIS'de p53 mutasyonu, aneuploidi sık saptanır ve beş yıl içinde olguların yaklaşık %50'sinde invaziv kanser gelişir (55). Primer, sekonder, concurrent ve rekürren olmak üzere dört türü mevcuttur. Primer CIS daha önce bilinen CIS veya ürotelyal kanseri olmayan, sekonder CIS daha önce bilinen ürotelyal kanseri olan, eşzamanlı CIS ürotelyal kansere eşlik eden ve rekürren CIS daha önce bilinen CIS öyküsü olan ve intravesikal tedavi sonrası tekrarlayan hastaları tanımlamak için kullanılır (56).

2.3.2.2 Ürotelyal Hiperplazi

Sitolojik atipi olmaksızın ürotelyum tabakalanmasının artmasıdır. Düşük dereceli tümörlere genellikle komşu izlenir (55).

2.3.2.3 Reaktif Ürotelyal Atipi

Enfeksiyon veya reaksiyon sebebiyle gelişen nükleer değişiklikler görülen, büyük hücreler ve belirgin nükleol ile karakterize lezyonlardır (55).

2.3.2.4 Ürotelyal Displazi

Ürotelyumda CIS kadar yaygın olmayan sitolojik atipidir. Şemsiye hücreleri displazide görülürken CIS'da görülmezler (55).

2.3.3 Noninvaziv Ürotelyal Neoplazmlar

2.3.3.1 Benign Lezyonlar

Ürotelyal Papillom: Tüm ürotelyal papiller lezyonların %1'den azını oluşturur. Sitolojik atipi yoktur. Proliferasyon indeksi düşüktür. Rekürrens oranı %0-8 arasındadır (57).

İnverted Papillom: Endofitik büyüme paterni gösteren benign ürotelyal tümörlerdir. Rekürrens oranları düşüktür. Mesane boynu ve trigon yerleşimi sıktır. Makroskopik olarak 3 cm'den küçük düzgün polipoid mukozal lezyonlardır (57).

Düşük malign kapasiteli papiller ürotelyal karsinom (PUNLMP): PUNLMP yedi hücreden daha kalın minimal sitolojik atipinin görüldüğü papiller bir büyümedir. Genellikle trigonda izlenir ve soliterdir. Bazal tabakada palizadlanma ve şemsiye hücrelerinin korunduğu sıklıkla görülür ve mitoz nadirdir. Erkek/Kadın oranı 5/1'dir. Ortalama tanı yaşı 65'tir. Nüks %35 oranında izlenir ve progresyon nadir olmakla birlikte %4 civarında görülür (58).

2.3.3.2 Malign-Papiller Lezyonlar

Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom (LGPUC): Bu lezyonda progresyon %3-10 arası, rekürrens %34-78 arası görülmektedir (55). Tümör hücresel boyut artışı, biraz nükleer atipi ve papiller dallanmalar gösterir. PUNLMP'den ayıran yapısal ve histolojik özellikler sapının çok sayıda olması, multifokal olması ve daha fazla atipi görülmesidir (58).

Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom (HGPUC): Ürotelyal tabaka içerisinde yüksek grade kanserli birleşmiş papiller saplardan oluşur. Mitotik aktivitesi yüksektir. Yüksek grade kanserler tedavi edilmezse %80'den fazlası bazal tabakaya invaze olur (58).

2.3.4 İnvaziv Neoplazmlar

İnvaziv ürotelyal karsinom: Bazal membranın ötesine yayılır ve prognozu evresine bağlıdır. Makroskopik olarak papiller, polipoid, nodüler, solid veya ülser olabilir ve multifokaldirler. İnvaziv ürotelyal karsinom ayırıcı tanısında mesaneyi invaze eden prostat adenokarsinomu ve servikal skuamöz hücreli karsinom akılda tutulmalıdır (57). Subtipleri genellikle daha yaşlı erkeklerde görülür ve kötü prognozludur. Bunlar Skuamöz differansiyasyonlu, Glandüler differansiyasyonlu, Trofoblastik differansiyasyonlu, Nested, Mikrokistik, Mikropapiller, Lenfoepitelyoma benzeri, Lenfoma benzeri, Plazmositoid, Sarkomatoid, Dev hücreli ve İndifferansiye tipleridir. Küçük hücreli karsinom

kemoterapi ile tedavi edilir. Mikropapiller karsinom bazı merkezlerde pT1 bile olsa cerrahi tedavi edilir (57, 59).

2.3.5 Glandüler Lezyonlar

Villöz Adenom: Seyrek görülen mesanenin benign glandüler neoplazmadır. İnvazyon yapmaz ve iyi prognozludur. Makroskopik olarak ekzofitik papiller tümöre benzer, mikroskopik olarak papiller villöz yapılardan oluşur (60).

Adenokarsinoma İn situ: Yaklaşık yarısı invaziv adenokarsinoma dönüşür. Makroskopik olarak ekzofitik ve düz görülebilir (61).

İnvaziv Adenokarsinom: Ekstrofi vesika ile sık bildirilen kanser tipidir. Çoğunlukla tümör kasa invaze olmuş ve ileri evredeyken tanı konulur. Primer mesane kanserlerinin %2'sinden azını oluşturur. Kötü prognozludur ve en sık mesane tabanında izlenir (61).

Urakhal Adenokarsinom: Urakhal kalıntılardan gelişir. Komşu mesanede intestinal metaplazi veya başka bir adenokarsinom olmaması gerekir. Endofitik ve intramuraldır. Mikroskopik olarak urakhus artıkları, müsinöz, taşlı yüzük adenokarsinom veya düşük dereceli müsinöz neoplazm görülür (62).

2.3.6 Skuamöz Lezyonlar

Skuamöz Papillom: Ekzofitik lezyonlardır. Mikroskopik olarak skuamöz hiperplastik epitelle sarılı papiller yapılar izlenir. HPV ye bağlı koilositik yapılar görüldüğünde kondilom adını alır (63).

İnvaziv Skuamöz Hücreli Karsinom: İnsidansı coğrafi farklılık gösterir. Amerikada tüm mesane kanserlerinin %5'ini oluştururken Mısır ve Sudan gibi schistosoma enfeksiyonunun yaygın olduğu bölgelerde sıklığı artmaktadır. Schistosoma yumurtaları mesane duvarında birikirler ve ürotelyumu skuamöz hücre epiteline dönüştüren kronik inflamasyona neden olurlar. Kronik irritasyon ve schistosoma hematibium ile ilişkili, hücre proliferasyonu ve genotoksik artıklar (N-butyl-N-nitrosamine) sonrası kanser gelişimi olur. Schistosoma nitrati nitrite çevirir ve oluşan nitrosaminler de kanser gelişimine katkıda bulunur. Verrukoz olanlar olmayanlara göre daha

iyi prognozludur. Sistektomi sonrası 5 yıllık sağkalım oranları %43-%57 arasındadır ve en önemli prognostik faktörün tümör evresi olduğu bildirilmiştir. Kemoterapi ve radyoterapiye iyi yanıt vermezler (58, 63).

2.3.7 Mezenkimal Tümörler

Sarkomlar: Mesanenin en sık görülen mezenkimal tümörlerdir fakat tüm mesane kanserlerinin %1'inden azını oluşturur. Leiomyosarkom en sık görülen histolojik alt tipidir ve bunu rabdomyosarkom, angiosarkom, osteosarkom ve karsinosarkom takip eder. Yüksek derecelidir ve %75'e yakını kasa sınırlıdır. Beş yıllık hastalıksız sağkalım oranı %52-%62 arasındadır. Aktif kemoterapik rejimler yoktur ancak en etkili ajanlar doksorubisin, ifosfamid ve sisplatindir. En sık metastaz yaptığı organ akciğerdir, bunu kemik ve karaciğer takip eder. Lokalize hastalık tedavisi radikal sistektomidir ancak pozitif cerrahi sınır kalırsa 2,4 kat yüksek rekürrens görülür (58).

2.3.8 Metastatik tümörler

Mesanede sekonder tümörler ya komşu anatomik bölgelerden direkt yayılım veya uzak organlardan metastaz ile görülür. Tüm mesane tümörlerinin %2-15'ini oluşturur. Metastatik mesane tümörlerinde en sık primer organ; %21 kolon, %19 prostat, %12 uterus, serviks daha az sıklıkta ovaryumdur. Melanom da mesaneye metastaz yapabilir. Metastatik tümörler genel olarak multiple nodüler, tümör agregatları şeklinde izlenir, bu olguların mesane yüzey epitelinde anormallik yoktur. Bu vakalarda yaygın damar invazyonu vardır (64).

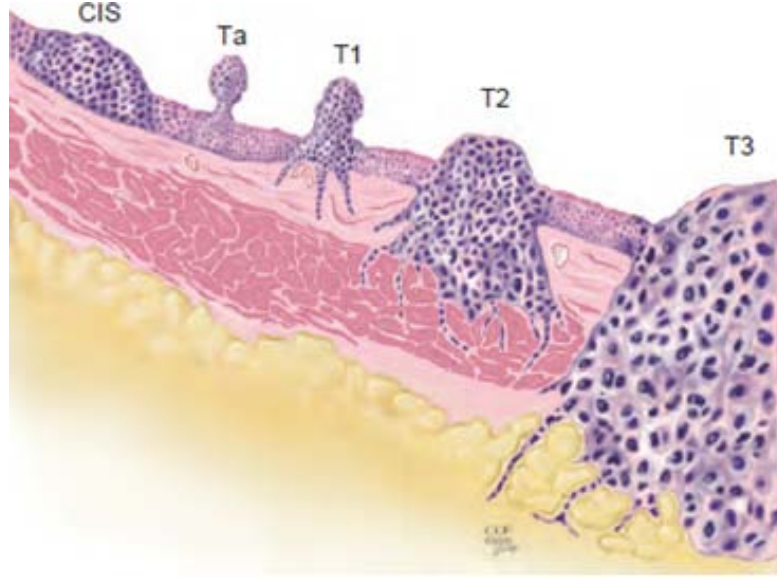
2.4. EVRELEME

Mesane tümörünün patolojik evrelemesinde en önemli unsur mesane derin tabakalarında ve çevresindeki dokulara invazyon derecesidir. Mesane kanserinde evrelendirme, 2002 yılında yeniden belirlenen AJCC/TNM (American Joint Committee on Cancer/Tumor, Nodes, Metastasis) sınıflamasına göre yapılmaktadır. 2009 yılında sınıflama (7. Edisyon) güncellenmiştir (Tablo 2.3). Bu evreleme sistemi, mesane ürotelyal karsinomu, skuamöz hücreli karsinom, andiferansiye karsinom ve adenokarsinom için uygulanır. T; tümörün mesane duvarına invazyonun

seviyesini (Şekil 2.1), N; lenf nodu tutulumunu, M; metastaz olup olmadığını belirtmektedir (56).

Tablo 2.3: Mesane kanserinde TNM evrelemesi 2009

T - Primer Tümör
Tx Tümörün evresi değerlendirilmemiş
Ta İnvaziv olmayan papiller karsinoma
Tis Karsinoma in situ: "flat tumor"
T1 Tumor subepitelyal bağ dokuya invazidir
T2 Tumor kas tabakasına invazidir
T2a Yüzeysel kas (iç yarı)
T2b Derin kas (dış yarı)
T3 Tumor 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



Şekil 2.1: Mesane duvarına invazyonun seviyesi

2.5. TANI

2.5.1 Semptomlar

Mesane kanserinde ağrısız makroskopik hematüri yeni tanı alan hastaların %85'inde ana semptomdur. İlk belirtisi irritatif alt üriner sistem semptomları (disüri, pollaküri, noktüri, ani idrar hissi) olabilir. Daha sıklıkla CIS varlığı veya mesanenin yaygın tutulduğu infiltratif tümörlerde görülmektedir. Makroskopik hematüri hastaların %12'si ve mikroskobik hematüri hastaların %4,1'i mesane kanseri ile ilişkilidir (65, 66). İnvaziv mesane tümörlü hastalarda pelvik kitle veya lenfatik obstruksiyona bağlı olarak alt ekstremité ödemi, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, karın ağrısı ve kemik ağrısı gibi metastatik yakınmalar da görülebilir (67). Tümörün yerleşim yerine bağlı olarak obstruksiyon, üst sistemde hidronefroza bağlı yan ağrısı, mesane çıkım obstruksiyona bağlı alt üriner sistem semptomları görülebilir.

2.5.2 Fizik Muayene

Mesane kanserli hastaların büyük çoğunluğu yüzeysel olduğundan özgün bir fizik muayene bulgusu yoktur. Ancak ileri evre tümörlerde anestezi altında bimanuel muayene ile kitle palpe edilebilir.

2.5.3 Görüntüleme

2.5.3.1 İntravenöz pyelografi (IVP)

İntravenöz yoldan verilen kontrast maddenin glomerüler filtrasyona uğrayıp oradan üriner toplayıcı sisteme geçişi esnasında alınan direkt görüntülerde kontrastla dolan alanın görüntülenmesi esasına dayanmaktadır. Renal pelviste ve üreterlerde dolum defekti yapan bir tümörü ve üreter orifisindeki invazif bir mesane tümörüne ya da üreteral tümöre bağlı oluşan hidronefrozu saptamada da kullanılabilir. IVP mesanedeki lezyonları düşük oranda tespit edebilmekte ve endoskopik değerlendirmeyi tamamlayıcı şekilde tüm üriner sistemin değerlendirilmesinin parçası olarak yapılması önerilmektedir (68).

2.5.3.2 Ultrasonografi (USG)

Transabdominal USG mesanede lümen içi kitlelerin saptanması, renal kitlelerin karakterizasyonu gösterme ve hidronefrozu saptamada kullanılır. Ultrason hematürlü hastalarda obstrüksiyonun tespiti için yararlı bir araçtır. Bununla birlikte, üst üriner sistem üretelyal karsinomu varlığı dışlanamaz ve BT urografinin yerine geçemez. CIS tanısı hiçbir görüntüleme yöntemi (IVP, USG ve CT vb.) ile yapılamaz (69).

2.5.3.3 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Mesane tümörü değerlendirmesinde %79-89 duyarlılık ve %91-94 özgüllük oranları ile en duyarlı yöntemdir ve üst sistem görüntülemesinde IVP ve USG'den üstündür (68). Üst üriner sistem üretelyal karsinomu insidansı (%1,8) düşüktür, ancak trigonda bulunan tümörlerde bu oran %7,5'a yükselir. Multiple ve yüksek riskli tümörü olan hastalarda takipte üst üriner sistem üretelyal karsinomu riski artmıştır. Bu tür hastalarda BT kullanımı daha uygundur (69).

2.5.3.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG mesane içi lezyonları saptamadaki yetersizliği ve yurtdışında yüksek maliyeti nedeniyle hematürlü hasta değerlendirilmesinde ilk tercih olarak kullanılmaz. Ancak yüksek yumuşak doku kontrastlanması nedeniyle pelvik

tümörlerin evrelemesinde oldukça etkindir. T1 ağırlıklı görüntüler kemik iliği, lenf nodu ve çevre dokulara yayılım, T2 ağırlıklı görüntüler ise invazyon derinliği hakkında daha fazla bilgi verir (68).

2.5.4 İdrar Sitolojisi

Sitoloji idrarla spontan dökülen tümör hücrelerinin boyalı hücre yaymalarında mikroskopik olarak değerlendirilmesidir. Sitoloji kanser hücrelerinin daha iyi görünebilmesini sağlamak amacıyla, taze idrar örneğinde bakılmalıdır. Sabah verilen idrar sitoliz nedeniyle uygun değildir. Düşük dereceli tümörlerde duyarlılığı %16 ve yüksek dereceli tümörlerde duyarlılığı %84 ve CIS saptama duyarlılığı % 28-100'dür (69). Sitolojinin pozitif hastalarda sistoskopi ve radyolojik bulgular negatif olması durumunda 24 ayda %40'ında genitoüriner kanser bulunmuştur. Ortalama lezyonun ortaya çıkış süresi 5,6 aydır (70). Düşük dereceli tümörlerdeki düşük duyarlılık oranı ve yapana bağımlı bir test olması idrar sitolojisinin kısıtlayıcı yönleridir.

2.5.5 Mesane Tümör Belirteçleri

Son yıllarda, mesane kanserinin tespiti için çeşitli idrar belirteçleri bulunmuştur. Örneğin, BTA (Bladder Tumour Antigen) insan kompleman faktör H-ilişkili proteini saptar. Özgüllüğü %50-75 arası ve duyarlılığı %50-80 arası değişir. İnflamasyon, enfeksiyon ve hematüride yanlış pozitif sonuç verebilirler (71). İmmüno sit immünfloresan bir tahlildir. Benign durumlardan etkilendiği gösterilememiştir ve patolojik bağımlıdır. Duyarlılığı ortalama %90, özgüllüğü %74'tür. Sitoloji ile kombine edildiğinde sistoskopiye atlanabilen görünür olmayan yüksek evreli tümörleri %50 oranında saptayabilmektedir. NMP22 (Nükleer Matriks Protein) replikasyon sırasında kromatin düzgün dağılımında rol alan bir nükleer matriks proteindir. Duyarlılığı %50-70 civarındadır ve özgüllüğü %60-90'a ulaşır (72). Prognoz ve tedavi üzerine etkileriyle ilgili yeterli prospektif çalışma olmadığından mesane tümör belirteçleri yaygın kabul görememiştir (11). Hiçbir biyobelirteç sitoloji ve sistoskopi kombinasyonundan daha üstün bir klinik yarar gösterememiştir.

Mesane tümör belirteçleri 2 grupta incelenmektedir; çözünebilir idrar belirteçleri ve hücreyle ilişkili (idrarla atılan kanser hücreleri) belirteçler.

Çözünebilen idrar belirteçleri BTA (Bladder Tumour Antigen), NMP22 (Nükleer Matriks Protein), BLCA1-4 (B Lymphocyte/Carcinoma Antigen 1-4), Survivin, ACCU-DX, HA-HAase (Hyaluronic acid -Hyaluronidase), Sitokeratinler, İmmünoisit ve LEWIS X'dir. Hücreyle ilişkili belirteçler ise Mikrosatellit analizi, MikroRNA belirteçleri, Telomeraz, DD23, UroVysion, AURKA ve Quanticyt testleridir (73).

Tablo 2.4: Kanser Taramasında Kullanılan Belirteçlerin Duyarlılık ve Özgüllüğü (74).

BELİRTEÇ	ÖZGÜLLÜK (%)	DUYARLILIK(%)
BTA stat	70 (24-89)	75 (52-93)
BTAtarak	69 (57-79)	65 (48-95)
NMP22	73(47-100)	80 (56-95)
FDP	61 (52-81)	79 (75-96)
ImmunoCyt	83(50-100)	80 (69-90)
Cytometry	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)
Telomerase	75(7-100)	86 (24-93)
Microsatellite	91 (83-95)	94 (89-100)
CYFRA21-1	94 (74-99)	86 (67-100)
UBC	78 (66-87)	91 (80-97)
Cytokeratin 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)

2.5.6 Çalışmada Kullanılan Biyobelirteçler

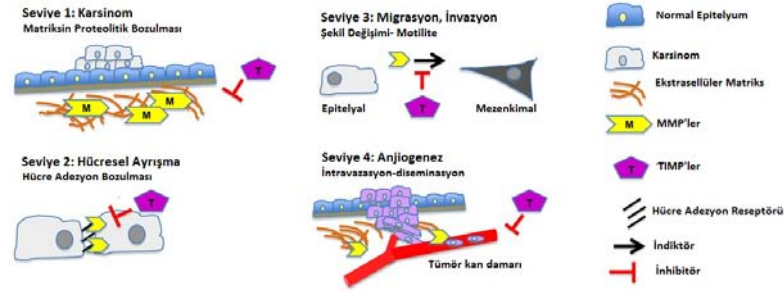
2.5.6.1 MMP-9 ve TIMP-2

Tümör invazyon ve metastazında ekstrasellüler matriks (ESM) elemanları önemli role sahiptir. ESM, proteinleri ve proteoglikanları içeren,

organizmalara yapısal destek sağlayan, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve migrasyonu gibi pekçok görevi olan bir oluşumdur. ESM, tümör dokusunun büyümesi ve tümör hücresinin yayılımını önlemek için primer bir bariyer olarak görev yapar. Kanserin invazyon ve metastaz yapması için ESM'in yıkılması gereklidir bunun için metalloproteinazları kullanır (Şekil 2.2) (16).

MMP'ler, ESM proteinlerinin doku remodellemesinde ve parçalanmasından sorumlu olan kalsiyum bağımlı çinko içeren endopeptidaz ailesidir. MMP'ler metastaz, invazyon, anjiyogenez, apoptoz ve adhezyonda görev alırlar. MMP'ler kollojenazlar (MMP-1, 8, 13, 18), stromelizinler (MMP-3, 10, 11, 17), jelatinazlar (MMP-2, 9) , matrisilinler (MMP-7, 26) ve membran tip MMP'lar (MT-MMP-14, 15, 16, 17, 24, 25) olmak üzere alt grupları bulunmaktadır. Jelatinazlar, tip IV kollojenazlardır (MMP-2, 9). Denatüre kollojenin ve bazal membranın yıkımından sorumludurlar (75).

MMP'lerin düzenlenmesinde endojen inhibitörler, genel dolaşımda Alfa-2-makroglobulin, dokuda ise doku inhibitörleridir (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-TIMPs). İnsanlarda TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4 olmak üzere dört TIMP türü bulunmaktadır (76).



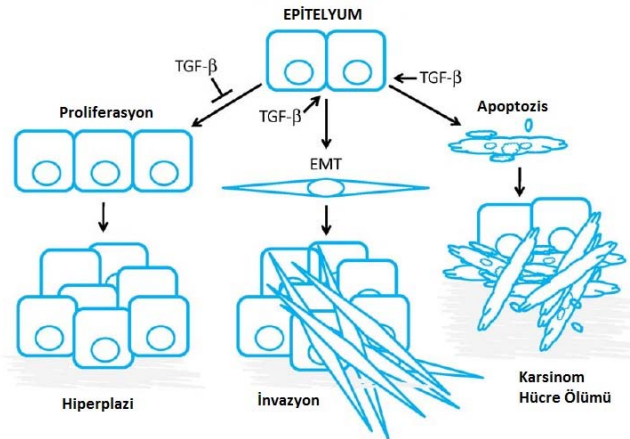
Şekil 2.2: Kanser progresyonunun değişik seviyelerinde ve hücre adezyon modülasyonunda MMP'lar ve TIMP'ların rolü

2.5.6.2 TGF-Beta1

TGF hücre proliferasyonu, diferansiasyon, adhezyon, ekstrasellüler matriks oluşumu ve apoptozis gibi çeşitli hücresel süreçlerin kontrolünü sağlamaktadır. TGF epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT), invazyon ve metastazda aracılık eder (Şekil 2.3). TGF Beta kalpain, katepsin D, kimaz, elastaz, kallikrein, MMP-9, nöraminidaz, plasmin ve trombospondin-1 (TSP-1)

ve endoglikosidaz F tarafından aktive edilir (12). TGF normal dokuda proliferasyonu baskılar ve diferansiasyonu hızlandırır. Epitelyal ve hematopoetik hücrelerde hücre siklusünün G1 fazında durdurur (77). İmmüsupresiftir ve T (Th1 ve Th2) ve sitostatik T hücrelerini baskılar, düzenleyici T-reg hücrelerini ise aktifleyerek immün ve inflamatuvar yanıtı baskılamaktadır (78).

Kanser gelişiminde TGF hem tümör supresör, hem de onkogen olarak davranabilmektedir. TGF yolağında bir kesinti olduğunda hiperplazi gelişir. Premalign durumlarda TGF yolağının baskılanması sonucu hücreler kontrolsüz olarak çoğalır ve tümörler oluşur. Tümör hücrelerinde henüz bilinmeyen bir mekanizma ile TGF'nın proliferasyonu engelleyici ve tümör supresif etkisi ortadan kalkar (13).



Şekil 2.3: Epitelyumun proliferasyonu ve tümör oluşumunda TGF-Beta'nın rolü.

2.5.6.3 NGF

NGF nörotrofin ailesinin ilk keşfedilen üyesidir. Nörotrofinler, nöronların sağkalımını ve fonksiyonlarını etkileyen, sinaptik fonksiyonu ve sinaptik plastisiteyi kontrol eden polipeptid yapılu büyüme faktör ailesidir. NGF'nin periferel sinir sisteminde nöronlarının gelişmesi ve merkezi sinir sisteminde bulunan kolinerjik nöronların fonksiyonel bütünlüğü için gereklidir. NGF tipik bir tirozin kinaz reseptörü olan tropomiyozin kinaz reseptör A (TrkA) üzerinden biyolojik etki gösterir daha düşük oranda da pannörotrofik reseptöre (p75 NTR) bağlanır. (79). NGF ile yapılan çalışmalarda aşırı aktif

mesane sendromu ve prostat, meme, pankreas kanseri gibi malinitelerle ilişkili bulunmuştur (80-83).

2.5.6.4 NLO

Güncel teorilere göre, kanser ile tetiklenen sistemik inflamatuvar yanıt rölatif nötrofili ve lenfositopeniye yol açar. Tümör büyümesi ve progresyonu için gerekli olan anti apoptotik belirteçler olan büyüme faktörleri ve proanjiogenik faktörler nötrofil sayısını artırır. Lenfositik yanıt kanser progresyonunun kontrolünde önemli rol oynar. Lenfositopeni hücrel immün yanıtta azalmaya yol açar. Tümörün içindeki T-hücre aktivitesindeki azalma primer tümör progresyonunu hızlandırır (84). Yükselmiş NLO içinde üriner sisteminde bulunduğu çeşitli malinitelerde daha kötü genel ve hastalıksız sağkalım ile ilişkilidir (85, 86).

2.5.7 Sistoskopi ve TUR

Mesane tümörü tanısı mesane sistoskopisi ve TUR yöntemiyle rezeke edilen dokunun histolojik değerlendirmesi ile konur. CIS ise sistoskopi, idrar sitolojisi ve çoklu mesane biyopsilerinin histolojik değerlendirme kombinasyonu ile teşhis edilir. Sistoskopi başlangıçta lokal anestezi altında gerçekleştirilebilir. Özellikle erkekler topikal üretral anestezikler ile yapılan fleksible sistoskopiye rijid sistoskopiden daha iyi uyum göstermektedir (69). Fleksibl sistoskopinin avantajları işlemin daha iyi tolere edilebilmesi, daha az analjezi gerektirmesi ve supin pozisyonda yapılabilmesidir. Ancak hematüride görüntü kalitesi düşmektedir ve rijid sistoskopi önerilmektedir. Sistoskopi ile birlikte mesane yıkama sıvından sitoloji bakılması CIS lezyonların tespitinde önemlidir.

Floresan sistoskopi, beyaz ışık sistoskopiye göre malign tümörler ve CIS'nun tanısında daha duyarlıdır. Mesane fotosensitize ajanı olan 5-aminolevülinik asit (5-ALA) veya hekzaaminolevülinat (HAL) instilasyonunu takiben mavi ışıkla incelenir. HAL floresans sistoskopi CIS olgularını %57,5' ini, beyaz ışık sistoskopi ise %15'ini tespit edebilmektedir. HAL floresans sistoskopinin hasta bazında duyarlılığı %87, beyaz ışık için %83'dür. HAL floresans sistoskopinin hasta bazında özgüllüğü %82, beyaz ışığın %72'dir. Yalancı

pozitiflik HAL floresans sistoskopide %39 oranında görülmekteyken, beyaz ışık sistoskopide %31 oranındadır (87).

Sistoskopide tümörün tüm makroskobik özellikleri (yeri, büyüklüğü, sayısı ve görünümü) ve mukozal anormallikler açıklanmalıdır. Bir mesane diyagramı kullanılması tavsiye edilir (Şekil 2.4). Rastgele biyopsiyle düşük riskli tümörlerde CIS tespit olasılığı (<% 2) son derece düşüktür. Yüksek riskli, çok sayıda tümörlerde ve pozitif sitolojide risk artmaktadır. Bu durumlarda mukozadan rastgele biyopsilerin alınması önerilir (69). TUR'un amacı tümörün histolojik tipini, derecesini, evresini belirlemek, görülebilir tüm tümörleri ortadan kaldırmaktır.



Şekil 2.4: Mesane diyagramı (69)

2.6. KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERİ TEDAVİSİ

Yeni tanı alan değişici epitel hücreli mesane kanseri vakalarının yaklaşık yüzde 70'i kasa invaziv olmayan mesane tümörü olarak sınıflandırılır. Bu kategorideki mesane tümörleri Ta evresi %70, T1 evresi %20 ve Cis (karsinoma in situ) %10 civarı saptanır (3). Kas invaziv olmayan mesane kanserinin başlangıç tedavisi tanı anında tüm görünür mesane tümörünün tam olarak transüretral rezeksiyonudur. Tanı konulduktan sonra, hastalar tümörün tekrarlama riskinin düşük ya da yüksek olup olmadığını belirlemek için klinik faktörlere göre sınıflandırılır. İnvazyon derinliği, histolojik grade ve multisentrik tümörlerin varlığı veya yokluğu tedavi yönetiminde önem taşır. Tedavide trasüretral rezeksiyon, transüretral rezeksiyona ek intravezikal tedaviler ya da sistektomi seçeneklerinden biri seçilebilir.

2.6.1 Risk sınıflaması

2016 Avrupa Üroloji Klavuzu mesane tümörlerini tümör derecesi, lamina propria invazyonu, tümör boyutu, tümör rekürrensi ve multifokal olup olmadığına göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırmıştır (69).

Düşük riskli tümörler: Primer, soliter, Ta, düşük grade, <3cm, CIS yok. (%50 hasta grubu)

Orta riskli tümörler: Düşük ve yüksek riskli kategorisi arasında kalanlar (%35 hasta grubu)

Yüksek riskli tümörler: T1, yüksek grade, CIS(+) ve Ta G1, G2 multiple, >3cm ve rekürren. (%15 hasta grubu)

Kas invaziv olmayan mesane tümörlerinde nüks ve progresyon ile ilişkili olasılıkları (1. yıl ve 5. yıl) hesaplamak için European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) tarafından bir puanlama sistemi geliştirilmiştir (<http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator>). Bu sistemde tümör sayısı (tek, 2-7, ≥ 8), tümör çapı (<3, ≥ 3 cm), derecesi (G1, G2, G3), T evresi (Ta, T1), CIS varlığı (var, yok) ve nüks hızı (primer, ≤ 1 nüks/yıl, >1 nüks/yıl) puanlanarak nüks için en çok 17, progresyon için ise en çok 23 toplam puan verilmektedir. Her kategoriye ise 0-6 arası bir puan verilmektedir. Böylece 1 ve 5. yılda nüks için %15-61 ve %31-78 ile progresyon için %0,2-17 ve %0,8-45 arası olasılıklar hesaplanmaktadır (88).

Tablolar (Tablo 2.5 ve 2.6) oluşturulurken kullanılan çalışmalarda, hastaların önemli bir kısmının erken dönem tek doz intravezikal kemoterapi almamış olması, yüksek riskli bazı hastalarda tekrar TUR'un yapılmamış olması ve idame BCG uygulamasının yapılmamış olması eleştiri alan kısımlarıdır.

Tablo 2.5: EORTC nüks ve progresyon öngörü skorlaması ve oranları

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 2.6: Toplam skora göre nüks ve progresyon olasılığı oranları

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)

BCG ile tedavi edilen hastalar için İspanyol ürolojik onkoloji grubu (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico - CUETO) bir skorlama modeli (<http://www.aeu.es/Cueto.html>) oluşturmuştur. Skorlama sisteminde cinsiyet, yaş, önceki nüks durumu, tümör sayısı, T evresi, ilişkili CIS ve tümör derecesi olmak üzere 7 prognostik faktör kullanılmıştır. Bu tablo kullanarak hesaplan nüks riski EORTC tablosuna göre daha düşüktür. Progresyon için olasılık sadece yüksek riskli hastalarda daha düşüktür (5).

EORTC tarafından kas invaziv olmayan mesane tümörlü, CIS olmayan ve 1-3 yıl idame BCG tedavisi alan 1812 orta ve yüksek riskli hasta ile yapılan çalışmada önceki hastalığın nüks oranı ve tümör sayısının nüks için en önemli prognostik faktör olduğu saptandı. Tümör evre ve derecesi hastalık progresyonu ve hastalığa özgü sağkalım için en önemli prognostik faktörken, yaş ve tümör derecesi genel sağkalım için en önemli prognostik faktör olarak bulundu (89).

Yapılan çalışmalarda re-TUR sonrası T1 tümörlerde %33-55 oranında, Ta G3 tümörlerde %41.3 oranında rezidüel tümör tespit edilmiştir. Ayrıca, tümör genellikle ilk rezeksiyon sonrası düşük derecelendirilmektedir. İlk yapılan TUR ile T1 saptanan tümörlerin %4-25'i ikinci TUR'da kas invaziv olarak saptanmakta, ilk rezeksiyonda kas dokusu izlenmediyse bu oran %45'e çıkmaktadır. Bu sebeplerden bazı hasta gruplarında ikinci TUR yapılması önerilmektedir. İkinci TUR'un nüksüz sağkalım süresini uzattığı gösterilmiştir ve ilk TUR'dan 2-6 hafta sonra yapılması önerilmektedir. İkinci TUR yapılması önerilen durumlar;

- İnkomplet rezeksiyon sonrası
- İlk TUR patolojisinde kas dokusu izlenmediyse (TaG1 ve primer CIS hariç)
- Tüm T1 tümörler
- Tüm yüksek dereceli tümörler (primer CIS hariç) (69).

TUR sonrası 3 aylık nüks oranlarının yüksek olması rezeksiyonun eksik olduğunu ya da hastaların yüksek oranda nüks riski altında olduğunu gösterir. Bu hastalarda adjuvan tedavi düşünülmesi gereklidir. Erken dönem tek doz intravezikal kemoterapi instilasyon tedavisinin rezeksiyon sonrası dolaşımdaki tümör hücrelerini yok ettiği ve rezeksiyon yerinde ve gözden kaçan küçük tümörler üzerinde ablatif etkisi (kemorezeksiyon) olduğu

gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda 5 yıllık rekürrensi anlamlı olarak azalttığı (%14) görülmüştür. Bu tedaviden EORTC nüks skoru <5 olanlar ve bir yıllık nüks hızı 1 veya daha az olan hastaların fayda gördüğü gösterilmiştir. TUR sonrası ilk 24 saat içinde en erken dönemde özellikle ilk 6 saat içinde yapılmalıdır. Perforasyon şüphesi olan ve yaygın rezeksiyon yapılan hastalara verilmemelidir. Mitomisin C, epirubisin ve doksorubisinin faydası gösterilmiştir, bu ilaçlar arasında etkinliği değerlendiren kontrollü randomize bir çalışma mevcut değildir (69).

Ek intravezikal kemoterapi veya BCG seçimi nüks ve progresyon riskine bağlıdır. Yapılan bir metaanalizde intravezikal kemoterapinin tek başına TUR'a göre 1 yıllık rekürrensi %38, 3 yıllık rekürrensi ise %70 azalttığı gösterilmiştir (90).

BCG kullanımı orta ve yüksek dereceli hastalıkta önerilmektedir. Genel kabul gören ispatlanmış bir tedavi protokolünün bulunmamasına karşın 6 haftalık süreyle indüksiyon ve 3 yıla kadar uzayabilen idame tedavilerden söz edilmektedir. EORTC grubunun randomize faz 3 çalışmasında, yüksek riskli hasta grubunda 3 yıllık idame ile birlikte tam doz uygulanan BCG tedavisinin 1 yıllık idame uygulanan gruba göre rekürrensi azalttığı bildirilmiştir. Ancak progresyon ve genel sağkalım oranlarında fark yaratmamıştır. Bu çalışmada orta riskli grupta 1 yıllık tam doz tedavi önerilmiştir. Ayrıca tam doz ile 1/3 doz BCG arasında toksisite farkı bulunmamıştır (91).

Avrupa Üroloji Birliği kas invaze olmayan mesane kanseri rehberinin tedavi önerileri bölümünde, daha önceden kullanılan düşük, orta ve yüksek riskli gruplarının yanında çok yüksek riskli alt grubu tanımlanmıştır:

- T1G3/Yüksek grade ve eş zamanlı mesanede CİS varlığı,
- T1G3/Yüksek grade ve eş zamanlı prostatik üretrada CİS,
- Aynı anda birden fazla ve/veya 3 cm'den büyük olması ve/veya tekrarlanmış T1G3 tümör varlığı,
- Ürotelyal karsinomun nadir görülen histolojik alt tipinin (mikro-papiller varyant) varlığı,
- Rezeksiyon dokusunda lenfo-vasküler invazyon varlığı,
- BCG refrakter hastalık.

Bu çok yüksek riskli hastalık grubunda erken sistektomi önerilmektedir (69). Yüksek dereceli T1 mesane kanserinde erken sistektomi kriterlerini belirlemek için yapılan 15215 hastalık (56 çalışma) meta-analizde 5 yıllık, rekürrens oranı %42, progresyon oranı %21 ve kansere özgü sağkalım oranı %87 olarak bildirilmiştir. Çalışmada, erken sistektomi için en önemli prognostik risk faktörü lamina propriaya invazyon derinliği (T1b/c) olarak bulunmuştur. Ayrıca lenfovasküler invazyon, CİS varlığı, BCG tedavisinin uygulanmamış olması, tümör çapının 3 cm'den büyük olması ve ileri yaşlı hasta olmasında prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (92).

2.7. KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERLERİNDE İZLEM

Hastaların takip sıklığı ve süresi risk sınıflamasına göre yapılır. Düşük riskli grupta 3. ay, 12. ayda ve 5. yıla kadar yılda bir kere kontrol sistoskopisi önerilmektedir. Orta riskli grupta ise sistoskopi ve sitolojiyle yapılan takip şeması hasta faktörlerine göre planlanmalıdır. Yüksek riskli grupta ise ilk 2 yıl 3 ayda bir, 5. yıla kadar 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir kontrol sistoskopisi önerilir. Yüksek riskli hastalar için düzenli (yılda bir) üst sistem görüntülemesi önerilir. Orta ve yüksek riskli grupta hastaların tümörsüz olduktan 10 yıl sonrasında rekürrens görülmesi nadir değildir. Bu sebepten bu hastalara ömür boyu takip önerilmektedir. Klinik pratikte hastaların sadece %40'ı standart bir izlem protokolüne uymaktadır (69, 93).

YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışma, Ocak 2014 ile Ocak 2015 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'na başvuran mesane kanserli hastalarda gerçekleştirildi. Üroloji kliniğine primer mesane kanseri ön tanısı veya tanısı ile başvuran ve yüzeysel mesane kanseri kesin tanısı alan 47 hasta ve 42 sağlıklı kontrolden aydınlatılmış onam alındıktan sonra, kan ve idrar örnekleri alındı. Etik kurul onayı (Karar no: 2015/0050) alındıktan sonra kan ve idrar örnekleri çalışılmaya başlandı.

3.2. ÇALIŞMA

Kontrol grubu için polikliniğimize başvuran ve herhangi bir malign hastalığı tespit edilmeyen 42 birey ve kas invaziv olmayan mesane kanseri (Ta, T1-WHO 2009) tanısı alan 47 hasta olmak üzere toplamda 89 birey çalışmaya dahil edildi. Makroskopik hematurisi, aşırı aktif mesane semptomları, aktif enfeksiyonu ve başka bir malignitesi olan hastalar çalışmadan dışlandı. Tüm hastaların demografik verileri, vücut-kitle endeksi (VKİ), sigara kullanım öyküsü (eskiden sigara içenler, hala içenler ile hiç kullanmayalar olarak gruplandı) kaydedildi. Mesane kanseri olan hastaların tümör evresi (Ta, T1), derecesi (düşük dereceli, yüksek dereceli), CIS varlığı, tümör boyutu, tümör sayısı ve takibindeki nüks ve progresyon durumu kaydedildi.

Mesane tümörünün transüretral rezeksiyonu (TUR) sonrası Avrupa Üroloji kılavuzunda önerilen hastalara re-TUR yapıldı ve intrakaviter tedavi uygulandı. Hastaların takibi 3 ayda bir olacak şekilde kılavuza uygun olarak sistoskopi ile yapıldı. Sistoskopi takiplerinde tümör izlenen hastalar nüks olarak tanımlandı ve bu hastalara TUR uygulandı. TUR sonucundaki patolojik evresi ilerleyen hastalar ise progresyon olarak kabul edildi.

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin 8-12 saatlik açlık sonrası antikoagülan içermeyen jelli tüplere alınan sabah kanları oda sıcaklığında en fazla 1 saat bekletildikten sonra 2500 g' de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar 1,5 mL eppendorf tüplere porsiyonlanarak -80 °C'ye kaldırıldı ve analiz edilinceye kadar bu şekilde saklandı. Çalışmaya katılan tüm bireylerden sabah alınan ve steril idrar kaplarına konulan orta akım idrarlar 3000 g' de 10 dakika santrifüj edildi. İdrar süpernatantları 1,5 mL eppendorf tüplere porsiyonlanarak -80 °C'ye kaldırıldı ve analiz edilinceye kadar bu şekilde saklandı.

Her bir bireyin serum ve idrar numunelerinde MMP-9, NGF, TGF-Beta1 ve TIMP-2 düzeyleri çalışıldı. MMP-9 düzeyleri "Human MMP-9 Platinum ELISA kiti" (eBioscience Inc., San Diego, USA) kullanılarak ölçüldü. NGF, TGF-Beta1 ve TIMP-2 düzeyleri ticari kit kullanılarak (RayBiotech Inc., Georgia, ABD) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. MMP-9 testinin dedeksiyon limiti 0,05 ng/mL idi. NGF, TGF-Beta1 ve TIMP-2 testlerinin ortalama minimum ölçülebilir düzeyi sırasıyla 14, 80 ve 2 pg/ml' nin altındaydı. MMP-9 testinin intra-assay CV'si (coefficient of variation) % 7,3 ve inter-assay CV'si % 10,2 idi. NGF, TGF-Beta1 ve TIMP-2 testlerinin intra-assay CV'si % 10'nun ve inter-assay CV' si % 12'nin altındaydı. Spot idrarda kreatinin düzeyleri Kinetik Jaffé metoduyla Abbott Architect c8000 otoanalizöründe (Abbott Laboratories, IL, ABD) çalışıldı. İdrar MMP-9, NGF, TGF-Beta1 ve TIMP-2 düzeyleri spot idrardaki kreatinin düzeylerine oranlanarak verildi ve sonuçlar pg/mg kreatinin veya ng/mg kreatinin olarak ifade edildi. Ayrıca hasta ve kontrol grubundan ilk TUR öncesi alınan serum örneklerinde nötrofil ve lenfosit değerleri birbirine bölünerek NLO tespit edildi.

3.3. İSTATİSTİK YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, ortanca, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında

Independent samples t test, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test ve Fisher's exact test kullanıldı. Univariate analiz ve generalize linear modelleme yapıldı. Risk faktörlerinin nüks ve progresyon üzerine etkilerinin birlikte incelenmesi amacıyla, nüks ve progresyon bağımlı değişkenler olarak alınarak, Binary Lojistik Regresyon analizleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmaya primer kas invaziv olmayan 47 mesane tümörlü hasta ve 42 sağlıklı kontrolden oluşan toplam 89 kişi dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri Tablo 4.1'de bildirilmiştir. Gruplar arasında yaş ve VKI açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p=0,064$ ve $p=0,535$).

Tablo 4.1: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

		Hasta (n=47)	Kontrol (n=42)	p
		Ort±SS	Ort±SS	
Yaş (yıl)		64,36±11,00	60,07±10,52	^a 0,064
VKI (kg/m²)		26,82±4,13	26,37±2,62	^a 0,535
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	7 (29,2)	17 (70,8)	^b 0,007 **
	Erkek	40 (61,5)	25 (38,5)	
Sigara	Yok	6 (24,0)	19 (76,0)	^b 0,001 **
	Var	41 (64,1)	23 (35,9)	

^a Bağımsız gruplar t test, ^b Pearson ki-kare test, ** $p<0,01$

Gruplar sigara kullanımı ve cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde iki grup arasından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$ ve $p=0,007$). Bu nedenle gruplar arası değerlendirmeler için oluşturulan generalize linear modele cinsiyet ve sigara kullanımı ikincil faktörler olarak, yaş ise kovaryat (covariate) olarak eklenmiştir.

Nötrofil/lenfosit oranı için gerçekleştirilen modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ($x^2:10,445$, $p=0,034$). Kontrol grubu referans grup olarak alındığında, hasta grubunda olmanın bu değeri 0,325 düzeyinde arttırdığı saptanmıştır [beta (%95 GA): -0,325 (-0,624, -0,026), $p=0,033$]. Diğer değişkenlerin etkileri ise istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. İdrar NGF pg/mg Cr için gerçekleştirilen modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ($x^2:10,304$, $p=0,036$). Modelde tek anlamlı değişkenin yaş olduğu, yaşta gerçekleşecek bir birimlik artışın bu değeri 1,790 düzeyinde arttırdığı saptanmıştır [beta (%95 GA): 1,790 (0,642, 2,937), $p=0,002$]. Diğer değişkenlerin etkileri ise istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Diğer idrar ve serum parametreleri için gerçekleştirilen modellerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptanmıştır (Tablo 4.2) ($p>0,05$).

Tablo 4.2: Gruplar arasında idrar ve kan değerlerine ilişkin değerlendirmeler

	Hasta (n=47)	Kontrol (n=42)	^c p
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
Nötrofil/Lenfosit oranı	2,33±0,91 (2,19)	1,90±0,45 (1,86)	0,033†
İdrar MMP-9 (ng/mL)	40,58±72,83 (11,06)	17,76±19,95 (9,13)	0,077
İdrar MMP-9 (ng/mg) Cr	55,66±94,15 (13,67)	28,20±48,72 (13,89)	0,224
İdrar NGF (pg/mL)	47,70±47,09 (30,56)	39,43±44,56 (20,06)	0,694
İdrar NGF (pg/mg) Cr	63,45±69,10 (35,60)	53,46±59,15 (29,19)	0,673†
İdrar TGF-Beta1 (ng/mL)	0,21±0,09 (0,19)	0,20±0,11 (0,17)	0,114
İdrar TGF-Beta1 (pg/mg) Cr	281,23±235,19 (203,24)	285,18±237,82 (209,72)	0,907
İdrar TIMP-2 (pg/mL)	5330,71±4552,62 (4799,32)	4722,54±3707,47 (4179,59)	0,430
İdrar TIMP-2 (pg/mg) Cr	5766,73±5536,00 (4612,96)	4746,86±2296,76 (4632,89)	0,277
İdrar MMP-9/ TIMP-2 oranı	25,45±102,42 (3,65)	10,54±31,16 (3,96)	0,224
Serum MMP-9 (ng/mL)	1085,71±316,90 (1197,94)	1070,15±250,78 (1127,64)	0,657
Serum NGF (pg/mL)	38,99±12,62 (41,10)	39,38±9,56 (40,20)	0,618
Serum TGF-Beta1 (ng/mL)	0,47±0,12 (0,46)	0,48±0,13 (0,48)	0,849
Serum TIMP-2 (ng/mL)	64,29±15,06 (61,77)	58,94±9,02 (58,48)	0,072
Serum MMP-9/ TIMP-2 oranı	17,62±6,54 (18,21)	18,49±5,23 (18,82)	0,258

Generalized linear modeling

‡ Analizler yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı değişkenlerinin etkilerine göre düzeltme yapılarak gerçekleştirilmiştir

† İlgili değişken için oluşturulan model istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. p değerleri ise grup değişkeninin istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.

Nüks ve Progresyona İlişkin Regresyon Modelleri

Univariate (tek değişkenli) analizlerde (Tablo 4.3) nüks üzerine istatistiksel olarak anlamlı olan tümör sayısı ($p=0,036$) ve anlamlılığa yakın ($p<0,200$) etkileri olduğu gözlenen VKI ($p=0,088$), idrar NGF Cr ($p=0,121$) ve serum MMP-9 ($p=0,070$) değişkenlerinin birlikte etkilerinin incelemek amacıyla lojistik regresyon analizi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 4.3: Nüks üzerine etkili faktörlerin univariate (tek değişkenli) analizi

	Nüks etmeyen (mean±sd)	Nüks eden (mean±sd)	p
Yaş	64,60±11,14	64±11,08	0,855
VKI	25,97±3,5	28,06±4,7	0,088
Tümör sayı	1,86±1,23	3,11±2,66	0,036
Tümör boyutu	32,21±16,79	33,95±19,8	0,748
Tümör derecesi (%)			
Düşük	20	11	0,337
Yüksek	8	8	
Tümör evresi			
Ta	10	6	0,769
T1	18	13	
CIS varlığı			
+	3	3	0,609
-	25	16	
N/L oranı	2,29±0,8	2,38±0,9	0,737
İdrar MMP-9 (ng/mL)	38,88±77,43	43,07±67,45	0,849
İdrar MMP-9 (ng/mg) Cr	61,20±112,5	47,98±59,3	0,630
İdrar NGF (pg/mL)	55,15±57,7	36,71±21,42	0,191
İdrar NGF (pg/mL) Cr	76,37±84,21	44,40±30,38	0,121
İdrar TGF-Beta1 (ng/mL)	0,20±0,08	0,22±0,08	0,349
İdrar TGF-Beta1 (pg/mg) Cr	288±277,6	271,1±159,8	0,812
İdrar TIMP-2 (pg/mL)	4738±2907	6204±6239	0,283
İdrar TIMP-2 (pg/mg) Cr	5439±5969	6248±4944	0,628
İdrar MMP-9/ TIMP-2 oranı	35,69±132,3	10,33±12,07	0,411
Serum MMP-9 (ng/mL)	1016±360	1187±207	0,070
Serum TGF-Beta1 (ng/mL)	0,47±0,12	0,47±0,11	0,954
Serum NGF(pg/mL)	38,92±11,08	39,07±14,92	0,969
Serum TIMP-2 (ng/mL)	62,19±12,95	67,38±17,63	0,250
Serum MMP-9/ TIMP-2 oranı	16,98±7,31	18,55±5,22	0,423

Forward metodu kullanılarak yapılan değerlendirme sonucunda oluşan modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu, duyarlılık düzeyinin %47,4, özgüllük düzeyinin %82,1, doğruluk düzeyinin ise %68,1 olduğu saptanmıştır ($\chi^2:7,497$, $p=0,024$). Modelde yer alan değişkenler ise VKI ve serum MMP-9 değişkenleridir. Her iki değişkenin etkileri de istatistiksel anlamlılığa yakın düzeydedir (sırasıyla $p=0,075$, $p=0,056$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Nüks üzerine etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi

	β	S.E.	Wald	p	Exp(β)	%95 CI	
						Lower	Upper
VKI	0,162	0,091	3,168	0,075	1,176	0,984	1,405
Tümör sayısı	0,320	0,194	2,741	0,098	1,378	0,943	2,013
İdrar NGF Beta/Cr	-0,007	0,006	1,189	0,279	0,994	0,982	1,005
Serum MMP-9	0,002	0,001	3,659	0,056	1,002	1,000	1,005
Constant	-7,285	3,037	5,754	0,016	0,001		

Univariate (tek değişkenli) analizlerde (Tablo 4.5) progresyon üzerine istatistiksel olarak anlamlı olan grade (p=0,022), serum TGF-Beta1 (p=0,023) ve anlamlılığa yakın (p<0,200) etkileri olduğu gözlenen VKI (p=0,119), idrar MMP-9 Cr (p=0,119) ve nötrofil/lenfosit oranı (p=0,095) değişkenlerinin birlikte etkilerini incelemek amacıyla lojistik regresyon analizi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 4.5: Progresyon zerine etkili faktörlerin univariate (tek değişkenli) analizi

		Progresyon olmayan	Progresyon var	p
		mean±sd (median)	mean±sd (median)	
Yaş		63,64±10,67 (63,5)	70,4±13,24 (65)	0,336
VKI		27,11±4,28 (25,77)	24,37±0,8 (24,22)	0,119
Tm sayı, n(%)	Tek	22 (91,7)	2 (8,3)	0,666
	Multiple	20 (87,0)	3 (13)	
Tümör boyutu, n(%)	<3cm	16 (94,1)	1 (5,9)	0,640
	≥3cm	26 (86,7)	4 (13,3)	
N/L oranı		2,24±0,86 (2,18)	3,08±1,07 (3,56)	0,095
İdrar MMP-9 (ng/mL)		40,57±76,72 (10,05)	40,66±25,88 (45,4)	0,190
İdrar MMP-9 (ng/mg) Cr		56,25±98,92 (12,05)	50,72±40,24 (35,88)	0,119
İdrar NGF (pg/mL)		49,17±48,95 (31,3)	35,33±26,97 (29,12)	0,512
İdrar NGF (pg/mL) Cr		64,78±71,74 (3657)	52,23±44,64 (29,85)	0,907
İdrar TGF-Beta1 (ng/mL)		0,21±0,08 (0,2)	0,24±0,16 (0,17)	0,960
İdrar TGF-Beta1 (pg/mg) Cr		275,24±235,8 (202,53)	331,53±250,32 (286,29)	0,470
İdrar TIMP-2 (pg/mL)		4767,11±3043,17 (4644,45)	10065,03±10586,62 (5134,3)	0,627
İdrar TIMP-2 (pg/mg) Cr		5302,02±5130,92 (4570,52)	9670,29±7828,43 (4689,79)	0,271
İdrar MMP-9/ TIMP-2 oranı		27,29±108,27 (3,71)	9,92±11,77 (3,16)	0,933
Serum MMP-9 (ng/mL)		1082,98±334,07 (1197,94)	1108,66±101,09 (1086,16)	0,700
Serum TGF-Beta1 (ng/mL)		0,49±0,11 (0,47)	0,36±0,09 (0,35)	0,023*
Serum NGF(pg/mL)		39,58±12,45 (44,05)	34,04±14,43 (34,1)	0,336
Serum TIMP-2 (ng/mL)		63,23±11,67 (61,51)	73,25±33,15 (62,15)	0,776
Serum MMP-9/ TIMP-2 oranı		17,61±6,49 (18,33)	17,65±7,77 (15,62)	0,933
Tümör derecesi (%), n(%)	Düşük	30 (96,8)	1 (3,2)	0,022
	Yüksek	12 (75,0)	4 (25,0)	
Tümör evresi, n(%)	Ta	15 (93,8)	1 (6,3)	0,483
	T1	27 (87,1)	4 (12,9)	
CIS varlığı, n(%)	+	5 (83,3)	1 (16,7)	0,608
	-	37 (90,2)	4 (12,9)	

Forward metodu kullanılarak yapılan değerlendirme sonucunda oluşan modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu, duyarlılık düzeyinin %60, özgüllük düzeyinin %100, doğruluk düzeyinin ise %95,7 olduğu saptanmıştır (χ^2 :15,029, $p=0,001$). Modelde yer alan değişkenler ise nötrofil/lenfosit oranı ve serum TGF-Beta1 değişkenleridir. Nötrofil/lenfosit oranında gerçekleşecek 0,1 birimlik değişim progress oranını 1,304 katına çıkaracağı saptanmıştır [OR (%95 GA): 13,046 (1,057, 161,018), $p=0,045$]. Serum TGF-Beta1 (pg/mg) değerinde gerçekleşecek bir birimlik değişim progresyon oranını 0,972 katına çıkaracağı yani progresyon riskini azaltacağı saptanmıştır (Tablo 4.6) [OR (%95 GA): 0,972 (0,945, 0,999), $p=0,047$].

Tablo 4.6: Progresyon üzerine etkili faktörlerin lojistik regresyon analizi

	β	S.E.	Wald	p	Exp(β)	%95 CI	
						Lower	Upper
Nötrofil/Lenfosit oranı	2,568	1,282	4,013	0,045*	13,046	1,057	161,018
Serum TGF-Beta1	-0,028	0,014	3,961	0,047*	0,972	0,945	0,999
Constant	2,794	3,289	0,722	0,396	16,345		

* $p<0,05$

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Düşük dereceli tümörlerin tanısında mevcut biyobelirteçler düşük duyarlılık ve düşük özgüllüğe sahiptir. Mesane kanseri tanısında ve takibinde invaziv bir işlem olan sistoskopi kullanılmaktadır. Moleküler belirteçler daha çok invaziv olmayan yöntemlerle tanıya yardımcı tarama yöntemleri olarak ümit vericidirler. Prognoz ve tedavi üzerine etkileriyle ilgili yeterli prospektif çalışma olmadığından mesane tümör belirteçleri yaygın kabul görememiştir (11).

Kas invaziv olmayan mesane kanserinde temel sorun hastaların nüks ve progresyon açısından oldukça heterojen bir grup oluşturması ve bu grubun içindeki yüksek riskli hastaların isabetli şekilde tespit edilememesidir. Hastalığın risk grubunun doğru tahmin edilememesi ve risk sınıfına uygun tedavi verilmemiş olması hastalığın daha sık nüks etmesine ve progresyon riskinin daha yüksek olmasına neden olmaktadır. Bu durum hastalığın tedavi ve takip maliyetlerini arttırmakta, hastalara gereksiz anestezi alma ve operasyon morbiditesi gibi riskler yüklemektedir. Hangi hastanın ne oranda nüks edip progresyon göstereceğini tahmin etmek bu bakımdan çok önemlidir.

Güncel teorilere göre, kanser ile tetiklenen sistemik inflamatuvar yanıt rölatif nötrofil ve lenfositopeniye yol açar. Tümör büyümesi ve progresyonu için gerekli olan anti apoptotik belirteçler olan büyüme faktörleri ve proangiogenik faktörler nötrofil sayısını artırır. Lenfositik yanıt kanser progresyonunun kontrolünde önemli rol oynar. Lenfositopeni hücrel immün yanıtta azalmaya yol açar. Tümörün içindeki T-hücre aktivitesindeki azalma primer tümör progresyonunu hızlandırır (84). Yükselmiş NLO, içinde üriner sisteminde bulunduğu çeşitli malignitelerde daha kısa genel ve hastalıksız sağkalım ile ilişkilidir (85, 86).

Mesane kanseri üzerine yapılan önceki çalışmaların çoğu kas invaziv hastalık ya da sistektomi uygulanan yüksek dereceli kas invaziv olmayan hastalarla yapılmıştır. Bu gruplarda kanser invazivliği, mesane dışı yayılım, daha kötü genel ve kansere özgü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (94–97). Ancak bulguları desteklemeyen yayınlar da mevcuttur. Demirtaş ve ark. radikal sistektomi yapılmış invaziv ve intravezikal tedaviye dirençli kas invaziv olmayan 201 hastalık çalışmada NLO>2,5 iken genel sağkalımda anlamlı fark bulamamışlardır (98).

Ceylan ve ark. yaptığı çalışmada kas invaze olan ve olmayan mesane tümörlerinin NLO karşılaştırılmış sırasıyla $4,14 \pm 2,76$ ve $3,36 \pm 2,88$ ($p=0,03$) olarak bulunmuştur. NLO değeri 3,96'dan büyükse Ta-T1 tümörlerin % 50 invaziv olma olasılığı saptanmıştır (96). Can ve ark. ise kanser invazivliği için NLO kestirim değerini 2,57 olarak tespit etmişlerdir (99). Mesane tümörlerinin hepsinin 3 cm'den büyük olarak seçildiği kas invaze olan ve olmayan hasta gruplarının oluşturulduğu 222 hastalık seride NLO, kas invazivliği ile ilişkili bulunmuştur, Ancak bir kestirim değeri verilmemiştir (100).

Literatürde sadece kas invaziv olmayan mesane kanserli hastalarla yapılan çalışma sayısı ise oldukça azdır (84, 86, 101). Mano ve ark. 122 kas invaziv olmayan hastayla yaptıkları çalışmada nüks ve progresyon için NLO kestirim noktasını sırasıyla 2,43 ve 2,41 olarak bulmuşlardır. Yüksek tümör derecesi ve NLO arasında pozitif bir korelasyon da bulunmuştur (86). Albayrak ve ark. yaptığı 86 hastalık prospektif çalışmada NLO ve hasta yaşını mesane tümör progresyonu ve nüks ile ilişkili bulmuştur. Ancak yaş için düzeltme yapıldıktan sonra, NLO ile anlamlı ilişkinin kaybolduğu görülmüştür. Bu sebepten hasta yaşı etkisinin, NLO çalışmalarında yanıltıcı sonuçları önlemek için düzeltilmesi gerektiği tavsiye edilmiştir (101). Özyalvaçlı ve ark.'nın çalışmasında tümörün 3 cm'den büyük olması, birden fazla tümör olması ve $NLO \geq 2,43$ olması nüks için risk faktörleri olarak saptanmış. Ancak NLO ile progresyon arasında ilişki bulunamadı (84). Çalışmamızda hasta grubunda serum nötrofil/lenfosit oranı generalize linear modelde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,033$). Progresyon için oluşturulan modelde ise nötrofil lenfosit oranının yüksekliği progresyon riskini arttırdığı saptandı ($p=0,045$). Çalışmamızda hasta sayısının az olması

nedeniyle özellikle progresyon açısından kısıtlı kalındığı görülmektedir. Bu kısıtlılığa rağmen NLO anlamlı bulunmuştur. Bu bilginin desteklenmesi için hasta sayısının arttırılarak yapılacak kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde yapılan çalışmaların çoğu retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmamız prospektif olarak yapıldığı için diğer çalışmalardan pozitif yönde ayrılmaktadır. Çalışmamızda makroskopik hematurisi, aşırı aktif mesane semptomları, aktif enfeksiyonu ve başka bir malignitesi olan hastalar çalışmadan dışlandı. Ancak sigara, diyabet, hipertansiyon veya kronik hastalık gibi toplumda yaygın görülen durumlar NLO değerini etkileyebilecek bir enflamatuar durumu ile ilgili olabilir (102, 103). Önceki çalışmalarda ve bizim çalışmamızda bu etkenler dışlanamamıştır. Mevcut veriler, mesane kanserinde genel popülasyonda bir kestirim değeri vermek için yeterli değildir.

Literatürde MMP-9 ve TIMP-2'nin mesane kanseri ile ilişkisini inceleyen çalışmaların çoğu kasa invaziv tümörleri içermekte ve retrospektif olarak planlanmış çalışmalardır. Davies ve ark. dokuda zimografi yöntemiyle MMP-9 düzeylerini kontrollere göre mesane kanseri hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuştur. Ayrıca tümör derecesi ve invazivliği ile yüksek MMP-9 düzeylerini ilişkili bulmuştur (104). Angulo ve ark. MMP-9, mesane kanseri olan hastalarda gerçek zamanlı PCR ile periferik kanda kontrollere göre daha yüksek saptadı ancak TIMP-2 seviyelerinde fark saptamamıştır. Mesane kanserli hastalar arasında yüksek dereceli ve evreli hastalarda MMP-9 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ve TIMP-2 seviyeleri ile grade ve evre arasında ilişki saptanmamıştır (105). Gohji ve ark. yüzeysel mesane kanserlerinde serumda MMP-2 ve TIMP-2 düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı fark bulamamış ancak invaziv kanserde anlamlı fark saptanmıştır. Serum TIMP-2 invaziv mesane kanser hastalarında yükselmesine karşın yüzeysel mesane kanserli hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (106).

Grignon ve ark. yüksek oranda stromal TIMP-2 imünohistokimyasal boyanması bazal membranın geniş kaybına bağlı olarak kötü sağkalım ile ilişkili bulmuştur. Bu çalışmada tamamı invaziv mesane kanserli hastaları sistektomi materyali kullanılmıştır (107). Vasala ve ark. serumda çalıştıkları

TIMP-2 ELISA testinde mesane kanserli hastalarda serumda düşük olarak saptanan TIMP-2 düzeylerini kötü prognostik faktör olarak saptamışlardır. Bu çalışmada, düşük TIMP-2 seviyeleri olan hastalarda 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım %19, yüksek TIMP-2 düzeyleri olan hastalarda %66 ($p=0,004$) bildirilmiştir (108). Bizim çalışmamızda idrar ve serumda TIMP-2' nin nüks ve progresyonla ilişkisi bulunmamıştır. İdrar TIMP-2 değeri nüks etmeyen grupta düşük (4738 ± 2907), nüks eden grupta yüksek (6204 ± 6239) saptanmasına kaşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,283$). Serum TIMP-2 düzeyi de aynı şekilde nüks eden grupta yüksektir ancak anlamlı değildir ($p=0,250$). Progresyon olan grupta da olmayan gruba göre serum ve idrarda yüksektir ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Fernandez ve ark. ELISA testiyle idrarda MMP-9 çalıştıkları çalışmada kasa invaziv olmayan mesane tümörlü hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Hasta grubunda MMP-9 değerinin 0,819 ng/ml olmasını kestirim değeri olarak belirlemişlerdir. Bu değerde %80 duyarlılık ve %71 özgüllük saptamışlardır (109). Bizim çalışmamızda MMP-9 değeri hasta grubunda ve kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen hasta sayısı daha az olduğu için bir kestirim değeri belirlenememiştir.

Eissa ve ark. mesane kanserinde idrar telomeraz ve MMP-9 düzeylerinin idrar sitolojisine göre daha yüksek duyarlılığı olduğunu göstermişlerdir. Belirteçlerin kombine kullanımı sitoloji duyarlılığını %58,46 den %95'e artırmıştır (110). Monier ve ark. evre T1-4 mesane kanserinde idrarda ELISA ile artmış MMP-9 seviyelerini Ta evresine göre istatistiksel anlamlı saptanmamışlar. Ayrıca idrar MMP-9 düzeyleri ile tümör sayısı ve yaygınlığı ile de ilişki bulunmamış. Evre T1-4 tümörlerde idrarda azalmış TIMP-2 seviyeleri saptandı, İki yıllık takip süresince nüks olmayan hastalarda idrar MMP-9 seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (19). Bizim çalışmamız sadece kas invaziv olmayan hastaların kullanılmasıyla diğer çalışmalardan ayrılmaktadır. Yüksek evreli hastalar çalışmaya dahil edilmediği için karşılaştırma yapılmamıştır.

Hara ve ark. yüzeysel mesane kanserli hastalarda nüks gelişen hasta grubunda MMP-9 ve TIMP-2 mRNA ekspresyonunun sırasıyla ortalama 2,5 ve 3 kat daha yüksek olduğunu saptamıştır (111). Bizim çalışmamızda da

MMP-9 değeri nüks eden hasta grubunda yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlıya yakın bulunmuştur ($p=0,056$).

Durkan ve ark.'nın yaptığı çalışmada idrarda yüksek MMP-9 seviyeleri ileri evre ($p=0,0065$) ve büyük tümör boyutu ($p < 0,0001$) ile ilişkili bulunmuştur ancak tümör derecesi, tümör sayısı, rekürrens oranı, progresyon ya da sağ kalım ile ilişkili bulunmamıştır. MMP-9 immünohistokimyasal boyanması tümör boyutu ($p=0,014$), progresyon ($p=0,005$) ve kötü hastalığa özgü sağkalım ($p=0,022$) ile ilişkili, ancak tümörün evresi, tümör derecesi, tümör sayısı ya da rekürrens oranı ile ilişkili bulunmamıştır (112). Bizim çalışmamızda idrar ve serumdaki MMP-9 değerleri T evresi, tümör boyutu ve sayısı ile ilişkili bulunmamıştır.

Reis ve ark. mesane kanserli hastaların taze donmuş tümör dokularında RT-PCR ile saptanan MMP-9'un artmış ekspresyonunu yüksek tümör derecesi, yüksek tümör evresi (T1,2- Ta ile karşılaştırıldığında) ve yüksek rekürrens oranı ile ilişkili bulmuşlardır (113). Fata ve ark. mesane kanserli hastaların serumlarında ELISA ile çalıştıkları MMP-9 ve TIMP-2 düzeylerini ve MMP-9/TIMP-2 oranını kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. MMP-9 artmış düzeyini ileri tümör evresiyle ilişkili bulmuşlardır ve artmış TIMP-2 değerlerini ise metastaz ile uyumlu bulmuşlardır (20). Bizim çalışmamızda idrar ve serum MMP-9/TIMP-2 değerlerinde nüks ve progresyonda ayrıca hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Wieczorek ve ark. serumda periferik kan lökositlerindeki PCR ile MMP-9'un artmış ekspresyonunun yüksek tümör derecesi, sigara içimi ve progresyonla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (114).

Literatürde MMP ve TIMP seviyelerini ölçmek için farklı örnek tipleri (parafine gömülü ya da taze dondurulmuş doku, serum, plazma, idrar) ve immünohistokimyasal, gerçek-zamanlı PCR, Western blot analizi, enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) ve zimografi gibi çeşitli analitik yöntemler kullanılmıştır. Biz çalışmamızda idrar ve serumda MMP-9 ve TIMP-2 ölçümlerinde ELISA yöntemini kullandık. Çeşitli çalışmalarda MMP'lerin tek başına ya da mevcut tanısal testlerle kombinasyonunun, diagnostik veya prognostik gösterge olarak faydalı oldukları tanımlanmıştır.

Taze donmuş tümör dokularında Western blots yöntemiyle ve RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) ile saptanan TGF-Beta1 artmış ekspresyonunun yüzeysel düşük grade mesane tümörlerinde rekürrens ile ilişkili olduğu bulunmuştur (14). Başka bir çalışmada 80 radikal sistektomi uygulanan invaziv hastanın patolojilerinin imünohistokimyasal değerlendirilmesinde TGF-Beta1 aşırı ekspresyonu mesane tümörü progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (15).

Shariat ve ark. kas invaziv mesane tümörlü hastalarda sistektomi öncesi artmış plasma TGF-Beta1 aşırı ekspresyonunu mesane kanseri agresifliği, rekürrens oranı ve kansere özgü sağkalım ile ilişkili bulmuşlardır. Ayrıca polimorfik varyantı (TGFB1-rs868) kas invaziv mesane kanseri olan hastalarda daha yüksek kansere özgü mortalite ile ilişkili bulunmuştur (115, 116). Bizim çalışmamızda serum ve idrar TGF-Beta1 değerleri nüks ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak progresyon ile ilişkilidir. Progresyonla ilişkili regresyon analizinde Serum TGF-Beta1 (pg/mg) değerinde gerçekleşecek bir birimlik değişim progress oranını 0,972 katına çıkaracağı saptanmıştır yani TGF-Beta1'in yüksek saptanması progresyon riskini azaltmaktadır [OR (%95 GA): 0,972 (0,945, 0,999), p=0,047].

TGF-Beta1 ekspresyonu benign ürotelyum ve düşük dereceli tümörlerde, in situ karsinom ve yüksek dereceli tümörlere göre daha fazla bulan çalışmalarda mevcuttur (117). Baharlou ve ark.'nın yaptığı çalışmada serum IL-17 ve TGF-Beta1 düzeyi mesane kanserli tüm hastalarda, erken evre tümörde, düşük dereceli tümörde ve metastatik olmayan hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Tümör evresi, derecesi, boyutu, metastaz ve invazyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır. TGF-Beta'nın solid kanserlerin geç evrelerinde tümör ve regülatör T hücreleri tarafından salındığı bilinmektedir. Bu çalışmada azalmış TGF-Beta serum düzeyi olası kemoterapi ilaçlarının tümör ve Treg hücrelerini bastırdığı düşünülmüştür (118). Bizim çalışmamızda serum ve idrarda kontrol grubuna göre mesane tümörlü grupta düşük bulunmuştur ancak istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

Aşırı aktif mesane ve mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalarda tarif edildiği gibi ürotelyum ve detrusor NGF için kaynak olabilir. Liu ve ark.'nın

yaptığı çalışmada idrar NGF/Cr oranı aşırı aktif mesane hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (80). Bu nedenle bizde çalışmamızda aşırı aktif mesane ve alt üriner sistem semptomlarını dışlama kriterleri arasına aldık. Chan ve ark. bu datayı destekler nitelikte benign prostat hiperplazili hastalarda solifenasin ve tamsulosin kombinasyonu ile tedavi sonucu idrar NGF/Cr düzeyinin tedavi öncesine göre düştüğünü saptamışlardır. Bu sayede tedaviye yanıtta bir belirteç olarak da kullanılabileceği vurgulanmıştır (119). Yapılan bazı çalışmalarda NGF malinitelerle ilişkili bulunmuştur. NGF prostattan aşırı eksprese edilir ise reseptör değişiklikleri prostat kanseri proliferasyonuna ve metastazına neden olabilir. Liss ve ark. idrar NGF'un radikal prostatektomi öncesi yüksek dereceli prostat kanserini ayırt etmede kullanılabileceğini bildirmişlerdir (81). NGF Beta ekspresyonu hiler kolanjiyokarsinomda lenf nodu metastazı ve sinir infiltrasyonu ile ilişkilidir (120). NGF reseptörlerinden TrkA ve p75 ekspresyonunun pankreas ve meme kanserlerinde prognostik bir faktör olduğunu bildiren yayınlarda mevcuttur (82, 83).

Literatürde yüzeysel mesane kanseri ve NGF ile ilgili yayın bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında yapılan generalize linear modelde (yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı değişkenlerinin etkilerine göre düzeltme yapıldı) idrar NGF Beta pg/mg Cr değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. ($\chi^2=10,304$, $p=0,036$). Modelde tek anlamlı değişkenin yaş olduğu, yaşta gerçekleşecek bir birimlik artışın bu değeri 1,790 düzeyinde arttırdığı saptanmıştır [Beta (%95 GA): 1,790 (0,642, 2,937), $p=0,002$]. Ayrıca progresyon ve nüks için oluşturulan regresyon modellerinde de serum ve idrardaki NGF Beta değerleri istatistiksel olarak anlamsız çıktı ($p>0,05$). NGF Beta değerlerinin kas invaziv olmayan mesane tümörlerinde nüks ve progresyonu öngörmede yetersiz olduğu görüldü.

5.2. SONUÇ

TGF- Beta1, MMP-9, TIMP-2 ve NGF ile yüzeyel mesane tümörlerinin nüks etmesi arasında bir ilişkili bulunmamıştır. Ancak tümör progresyonunda nütrofil/lenfosit oranının yüksek olmasının progresyon riskini arttırdığını ve serum TGF-Beta1 değerin yüksek olmasının progresyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Progresyon gösteren hasta sayısının az olmasına rağmen hastalık progresyonu için bu iki parametrenin öngörücü etkisi olabilir. Bu biyobelirteçlerin kas invaziv olmayan mesane kanserinin progresyonunu öngörmeye kullanılabilirliğini göstermek için geniş serili, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



Kaynaklar

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87–108.
2. Population Fact Sheets;. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
3. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66(6):4–34.
4. Moyer VA. Screening for bladder cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2011;155(4):246–251.
5. 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.
6. Lee JY, Joo HJ, Cho DS, Kim SI, Ahn HS, Kim SJ. Prognostic significance of substaging according to the depth of lamina propria invasion in primary T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *Korean journal of urology*. 2012;53(5):317–323.
7. Kim H, Kim M, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical cystectomy on patients with bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(2):e89259.
8. Willis DL, Flaig TW, Hansel DE, Milowsky MI, Grubb RL, Al-Ahmadie HA, et al. Micropapillary bladder cancer: current treatment patterns and review of the literature. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. vol. 32. Elsevier; 2014. p. 826–832.
9. Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, Laskin B, Hauser R. The health economics of bladder cancer. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(18):1315–1330.

10. Hong YM, Loughlin KR. Economic impact of tumor markers in bladder cancer surveillance. *Urology*. 2008;71(1):131–135.
11. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*. 2005;66(6):35–63.
12. Bierie B, Moses HL. Transforming growth factor beta (TGF- β) and inflammation in cancer. *Cytokine & growth factor reviews*. 2010;21(1):49–59.
13. Massagué J. TGF β in cancer. *Cell*. 2008;134(2):215–230.
14. Choi YD, Cho NH, Ahn HS, Cho KS, Cho SY, Yang WJ. Matrix metalloproteinase expression in the recurrence of superficial low grade bladder transitional cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2007;177(3):1174–1178.
15. Kim JH, Shariat SF, Kim IY, Menesses-Diaz A, Tokunaga H, Wheeler TM, et al. Predictive value of expression of transforming growth factor- β 1 and its receptors in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*. 2001;92(6):1475–1483.
16. Öncel M. Matriks Metalloproteinazlar ve Kanser. *Eur J Basic Med Sci*. 2012;2(3):91–100.
17. Roy R, Yang J, Moses MA. Matrix metalloproteinases as novel biomarkers and potential therapeutic targets in human cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(31):5287–5297.
18. Gerhards S, Jung K, Koenig F, Daniltchenko D, Hauptmann S, Schnorr D, et al. Excretion of matrix metalloproteinases 2 and 9 in urine is associated with a high stage and grade of bladder carcinoma. *Urology*. 2001;57(4):675–679.
19. Monier F, Mollier S, Guillot M, Rambeaud JJ, Morel F, Zaoui P. Urinary release of 72 and 92 kDa gelatinases, TIMPs, N-GAL and conventional prognostic factors in urothelial carcinomas. *European urology*. 2002;42(4):356–363.
20. de Fata FR, Ferruelo A, Andrés G, Gimbernat H, Sánchez-Chapado M, Angulo J. The role of matrix metalloproteinase MMP-9 and TIMP-2 tissue inhibitor of metalloproteinases as serum markers of bladder cancer. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2013;37(8):480–488.

21. Molloy NH, Read DE, Gorman AM. Nerve growth factor in cancer cell death and survival. *Cancers*. 2011;3(1):510–530.
22. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):7–30.
23. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005;55(1):10–30.
24. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010;60(5):277–300.
25. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Mechanisms of disease: the epidemiology of bladder cancer. *Nature Clinical Practice Urology*. 2006;3(6):327–340.
26. Vercelli M, Quaglia A, Parodi S, Crosignani P. Cancer prevalence in the elderly. ITAPREVAL Working Group. *Tumori*. 1998;85(5):391–399.
27. Michaud DS, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E. Risk of bladder cancer by geographic region in a US cohort of male health professionals. *Epidemiology*. 2001;12(6):719–726.
28. Bedük Y. In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y, editors. Mesane Tümörleri, Temel Üroloji. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2011;. p. 774–792.
29. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer*. 2009;115(1):68–74.
30. Hinotsu S, Akaza H, Miki T, Fujimoto H, Shinohara N, Kikuchi E, et al. Bladder cancer develops 6 years earlier in current smokers: analysis of bladder cancer registry data collected by the cancer registration committee of the Japanese Urological Association. *International Journal of Urology*. 2009;16(1):64–69.
31. Linn JF, Sesterhenn I, Mostofi FK, SCHOENBERG M. The molecular characteristics of bladder cancer in young patients. *The Journal of urology*. 1998;159(5):1493–1496.
32. Schulz MR, Loomis D. Occupational bladder cancer mortality among racial and ethnic minorities in 21 states. *American journal of industrial medicine*. 2000;38(1):90–98.

33. Vineis P, Pirastu R. Aromatic amines and cancer. *Cancer Causes & Control*. 1997;8(3):346–355.
34. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *Jama*. 2011;306(7):737–745.
35. Vickers AJ, Bennette C, Kibel AS, Black A, Izmirlian G, Stephenson AJ, et al. Who should be included in a clinical trial of screening for bladder cancer? *Cancer*. 2013;119(1):143–149.
36. Hecht SS. Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2006;391(6):603–613.
37. Pietzak EJ, Mucksavage P, Guzzo TJ, Malkowicz SB. Heavy cigarette smoking and aggressive bladder cancer at initial presentation. *Urology*. 2015;86(5):968–973.
38. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *European urology*. 2015;.
39. Chen CH, Shun CT, Huang KH, Huang CY, Tsai YC, Yu HJ, et al. Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. *BJU international*. 2007;100(2):281–286.
40. Rink M, Furberg H, Zabor EC, Xylinas E, Babjuk M, Pycha A, et al. Impact of smoking and smoking cessation on oncologic outcomes in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *European urology*. 2013;63(4):724–732.
41. Gaertner RR, Trpeski L, Johnson KC. A case-control study of occupational risk factors for bladder cancer in Canada. *Cancer Causes & Control*. 2004;15(10):1007–1019.
42. Zeegers M, Swaen G, Kant I, Goldbohm R, Van den Brandt P. Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands. *Occupational and environmental medicine*. 2001;58(9):590–596.
43. 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.

44. 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.
45. Ferrís J, Berbel O, Alonso-López J, Garcia J, Ortega J. Environmental non-occupational risk factors associated with bladder cancer. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2013;37(9):579–586.
46. 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.
47. Li N, Yang L, Zhang Y, Zhao P, Zheng T, Dai M. Human papillomavirus infection and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;204(2):217–223.
48. Castellan M, Gosalbez R, Perez-Brayfield M, Healey P, McDonald R, Labbie A, et al. Tumor in bladder reservoir after gastrocystoplasty. *The Journal of urology*. 2007;178(4):1771–1774.
49. Shaw J, Lewis M. Bladder Augmentation Surgery-What About the Malignant Risk? *European Journal of Pediatric Surgery*. 1999;9(S 1):39–40.
50. Shah SK, Lui PD, Baldwin DD, Ruckle HC. Urothelial carcinoma after external beam radiation therapy for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2006;175(6):2063–2066.
51. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *European urology*. 2013;63(2):234–241.
52. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Histological typing of urinary bladder tumours. Springer Science & Business Media; 2012.
53. Crundwell M. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. *BJU International*. 2004;94(4):675–675.
54. 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.
55. 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.
56. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, Van Rhijn BW, Comperat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *European urology*. 2013;64(4):639–653.
57. McKenney J, Vankalakunti M. In: Urinary Bladder, Diagnostic Pathology: Genitourinary 1st Edition. Amirsys, Canada, 2010;. p. 2–48.
58. Wood D. In: Wein AJ, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, editors. Urothelial Tumors of The Bladder, Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Saunders, Philadelphia, 2012;. p. 2309–34.
59. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Modern Pathology*. 2009;22:S96–S118.
60. Sung W, Park BD, Lee S, Chang SG. Villous adenoma of the urinary bladder. *International journal of urology*. 2008;15(6):551–553.
61. Zaghloul MS, Nouh A, Nazmy M, Ramzy S, Zaghloul AS, Sedira MA, et al. Long-term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report on 192 patients. In: Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. vol. 24. Elsevier; 2006. p. 13–20.
62. Molina JR, Quevedo JF, Furth AF, Richardson RL, Zincke H, Burch PA. Predictors of survival from urachal cancer. *Cancer*. 2007;110(11):2434–2440.
63. Lagwinski N, Thomas A, Stephenson AJ, Campbell S, Hoschar AP, El-Gabry E, et al. Squamous cell carcinoma of the bladder: a clinicopathologic analysis of 45 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(12):1777–1787.
64. Bates A, Baithun S. The significance of secondary neoplasms of the urinary and male genital tract. *Virchows Archiv*. 2002;440(6):640–647.
65. 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.
66. 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.

67. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up¹. *Urology*. 2001;57(4):604–610.
68. Dinçel C, Yüksel M. In: Dinçel C, editor. Mesane Kanserinde Görüntüleme, Üroonkoloji. Avrasya Üroonkoloji Derneği, İzmir, 2013;. p. 317–329.
69. Babjuk M, Bohle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comperat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016;.
70. 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.
71. Liou LS. Urothelial cancer biomarkers for detection and surveillance. *Urology*. 2006;67(3):25–33.
72. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Modern pathology*. 2009;22:S53–S59.
73. Ötünçtemur A, Özbek E. In: Dinçel C, editor. Mesane Kanserlerinde Tümör Belirteçleri, Üroonkoloji. vol. 2. Avrasya Üroonkoloji Derneği, İzmir, 2013;. p. 288–303.
74. 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.
75. Rodriguez Faba O, Palou-Redorta J, Fernández-Gómez J, Algaba F, Eiró N, Villavicencio H, et al. Matrix metalloproteinases and bladder cancer: What is new? *ISRN urology*. 2012;2012.
76. Chakraborti S, Mandal M, Das S, Mandal A, Chakraborti T. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Molecular and cellular biochemistry*. 2003;253(1-2):269–285.
77. Siegel PM, Massagué J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF- β in homeostasis and cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3(11):807–820.
78. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AKL, Flavell RA. Transforming growth factor- β regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:99–146.

79. Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *Journal of translational medicine*. 2012;10(1):1.
80. Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC. Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to detrusor botulinum toxin-A injection. *European urology*. 2009;56(4):700–707.
81. Liss MA, Gordon A, Morales B, Osann K, Skarecky D, Lusch A, et al. Urinary nerve growth factor as an oncologic biomarker for prostate cancer aggressiveness. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. vol. 32. Elsevier; 2014. p. 714–719.
82. Zhang Y, Dang C, Ma Q, Shimahara Y. Expression of nerve growth factor receptors and their prognostic value in human pancreatic cancer. *Oncology reports*. 2005;14(1):161–171.
83. Descamps S, Pawlowski V, Révillion F, Hornez L, Hebbar M, Boilly B, et al. Expression of nerve growth factor receptors and their prognostic value in human breast cancer. *Cancer research*. 2001;61(11):4337–4340.
84. Özyalvaçlı ME, Ozyalvacli G, Kocaaslan R, Cecen K, Uyeturk U, Kemahli E, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of recurrence and progression in patients with high-grade pT1 bladder cancer. *Canadian Urological Association Journal*. 2015;9(3-4):126–31.
85. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surgical oncology*. 2014;23(1):31–39.
86. Mano R, Baniel J, Shoshany O, Margel D, Bar-On T, Nativ O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts progression and recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. vol. 33. Elsevier; 2015. p. 67–e1.
87. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, Lerner S, Cookson M, Albala D, et al. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *The Journal of urology*. 2007;178(1):68–73.

88. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux 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.
89. Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, van Andel G, et al. EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence, progression, and disease-specific and overall survival in non-muscle-invasive stage Ta–T1 urothelial bladder cancer patients treated with 1–3 years of maintenance bacillus Calmette-Guérin. *European urology*. 2016;69(1):60–69.
90. 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. *Anticancer research*. 2000;21(1B):765–769.
91. 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.
92. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(6):643–650.
93. Schrag D, Hsieh LJ, Rabbani F, Bach PB, Herr H, Begg CB. Adherence to surveillance among patients with superficial bladder cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(8):588–597.
94. Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, Choichiro O, Horiguchi Y, Namiki K, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Urology*. 2012;79(5):1085–1091.
95. Krane LS, Richards KA, Kader AK, Davis R, Balaji K, Hemal AK. Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio predicts overall survival and

- extravesical disease in patients undergoing radical cystectomy. *Journal of Endourology*. 2013;27(8):1046–1050.
96. Ceylan C, Doluoğlu ÖG, Keleş I, Gazel E, Temuçin T, Odabaş Ö, et al. Importance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in muscle-invasive and non-muscle invasive bladder tumors. *Urologia*. 2014;81(2).
97. Potretzke A, Hillman L, Wong K, Shi F, Brower R, Mai S, et al. NLR is predictive of upstaging at the time of radical cystectomy for patients with urothelial carcinoma of the bladder. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. vol. 32. Elsevier; 2014. p. 631–636.
98. Demirtaş A, Sabur V, Akınsal EC, Demirci D, Ekmekcioglu O, Gulmez I, et al. Can neutrophil-lymphocyte ratio and lymph node density be used as prognostic factors in patients undergoing radical cystectomy? *The Scientific World Journal*. 2013;2013.
99. Can C, Baseskioglu B, Yilmaz M, Colak E, Ozen A, Yenilmez A. Pretreatment parameters obtained from peripheral blood sample predicts invasiveness of bladder carcinoma. *Urologia internationalis*. 2012;89(4):468–472.
100. Celik O, Akand M, Keskin M, Yoldas M, Ilbey Y. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) may be predictive of pathologic stage in patients with bladder cancer larger than 3 cm. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2016;20(4):652–656.
101. Albayrak S, Zengin K, Tanik S, Atar M, Unal SH, Imamoglu MA, et al. Can the neutrophil-to-lymphocyte ratio be used to predict recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer? *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2016;.
102. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PloS one*. 2014;9(11):e112361.
103. Kılıçaslan B, Dursun H, Kaymak S, Aydın M, Ekmekçi C, Susam İ, et al. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and blood pressure variability in hypertensive and normotensive subjects. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43:18–24.
104. Davies B, Waxman J, Wasan H, Abel P, Williams G, Krausz T, et al. Levels of matrix metalloproteases in bladder cancer correlate with tumor grade and invasion. *Cancer Research*. 1993;53(22):5365–5369.

105. Angulo J, Ferruelo A, Rodriguez-Barbero J, Nunez C, de Fata FR, Gonzalez J. Detección y estadificación molecular del cáncer vesical mediante RT-PCR a tiempo real para gelatinasas (MMP-2, MMP-9) y TIMP-2 en sangre periférica. *Actas urologicas espanolas*. 2011;35(3):127–136.
106. Gohji K, Fujimoto N, Ohkawa J, Fujii A, Nakajima M. Imbalance between serum matrix metalloproteinase-2 and its inhibitor as a predictor of recurrence of urothelial cancer. *British journal of cancer*. 1998;77(4):650.
107. Grignon DJ, Sakr W, Toth M, Ravery V, Angulo J, Shamsa F, et al. High levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) expression are associated with poor outcome in invasive bladder cancer. *Cancer research*. 1996;56(7):1654–1659.
108. Vasala K, Kuvaja P, Turpeenniemi-Hujanen T. Low circulating levels of ProMMP-2 are associated with adverse prognosis in bladder cancer. *Tumor Biology*. 2008;29(5):279–286.
109. Fernández CA, Wszolek MF, Loughlin KR, Libertino JA, Summerhayes IC, Shuber AP. A novel approach to using matrix metalloproteinases for bladder cancer. *The Journal of urology*. 2009;182(5):2188–2194.
110. Eissa S, Labib RA, Mourad MS, Kamel K, El-Ahmady O. Comparison of telomerase activity and matrix metalloproteinase-9 in voided urine and bladder wash samples as a useful diagnostic tool for bladder cancer. *European urology*. 2003;44(6):687–694.
111. Hara I, Miyake H, Hara S, Arakawa S, Kamidono S. Significance of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase expression in the recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *The Journal of urology*. 2001;165(5):1769–1772.
112. Durkan GC, Nutt JE, Marsh C, Rajjayabun PH, Robinson MC, Neal DE, et al. Alteration in urinary matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio predicts recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. *Clinical cancer research*. 2003;9(7):2576–2582.
113. Reis ST, Leite KRM, Piovesan LF, Pontes-Junior J, Viana NI, Abe DK, et al. Increased expression of MMP-9 and IL-8 are correlated with poor prognosis of Bladder Cancer. *BMC urology*. 2012;12(1):1.
114. Wieczorek E, Jablonowski Z, Tomasik B, Konecki T, Jablonska E, Gromadzinska J, et al. MMP, VEGF and TIMP as prognostic factors in recurring bladder cancer. *Clinical biochemistry*. 2015;48(18):1235–1240.

115. 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.
 116. Shariat SF, Shalev M, Menesses-Diaz A, Kim IY, Kattan MW, Wheeler TM, et al. Preoperative plasma levels of transforming growth factor beta1 (TGF- β 1) strongly predict progression in patients undergoing radical prostatectomy. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(11):2856–2864.
 117. Booth C, Harnden P, Selby PJ, Southgate J. Towards defining roles and relationships for tenascin-C and TGF β -1 in the normal and neoplastic urinary bladder. *The Journal of pathology*. 2002;198(3):359–368.
 118. Baharlou R, Ahmadi Vasmehjani A, Dehghani A, Ghobadifar MA, Khoubyari M. Reduced interleukin-17 and transforming growth factor Beta levels in peripheral blood as indicators for following the course of bladder cancer. *Immune network*. 2014;14(3):156–163.
 119. Chan R, Munoz A, Wenker EP, Whipple M, Miles B, Boone TB. Solifenacin and Tamsulosin Combination Therapy Decreases Urine Nerve Growth Factor/Creatinine Levels in Men. *Urology*. 2016;91:150–153.
 120. Xu Lb, Liu C, Gao Gq, Yu Xh, Zhang R, Wang J. Nerve Growth Factor- β Expression Is Associated with Lymph Node Metastasis and Nerve Infiltration in Human Hilar Cholangiocarcinoma. *World journal of surgery*. 2010;34(5):1039–1045.
-

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

SAYI:

Tarih: 27.05.2015

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Primer Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri Hastalarda Serum ve İdrar TGF-Beta1, MMP-9, TIMP-2 ve NGF'un Nüks ve Progresyonu Öngörmedeki Rolü
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@sbgztepehastanesi.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 (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐		
		FAZ 2 ☐		
		FAZ 3 ☐		
		FAZ 4 ☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐		
		İlaç dışı klinik araştırma ☐		
		Retrospektif ☒		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENİLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2015/0050	Tarih: 27.05.2015		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/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. Ayşe Serap Karadağ
İmza:

EK A. Etik Kurul Onay Formu

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

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

Tarih: 27.05.2015

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Primer Kasa İnvasiz Olmayan Mesane Kanseri Hastalarda Serum ve İdrar TGF- Beta1, MMP-9, TIMP-2 ve NGF'un Nüks ve Progresyonu Öngörmedeki Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Ayşe Serap KARADAĞ	Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Zafer ÇETINKAYA	Tıbbi Mikrobiyoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Fatih YAĞMUR	Adli Tıp Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Seda ARTIŞ	Temel Tıp Bilimleri Fizyoloji Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Salih Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Ayşe Serap Karadağ

İmza:

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

TEZ BAŞLIĞI:

PRİMER KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERLİ HASTALARDA
SERUM VE İDRAR TGF-BETA1, MMP-9, TIMP-2, NGF DÜZEYLERİ VE
SERUM NÖTROFİL LENFOSİT ORANI'NIN NÜKS VE PROGRESYONU
ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

YAZAR: Dr. Özgür EFİLOĞLU

DANIŞMAN: Prof. Dr Turhan ÇAŞKURLU

VAR YOK

SCI-Exp Kapsamında Yayınlanma Potansiyeli

Patent Alma Potansiyeli

KARAR

YORUMLAR

Tarih

İsim Soyad

İmza

Temizle Gönder **Yazdır**