

**T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi HACI MURAT AKGÜL

**KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERİNDE
GATA3, P53, KI-67 VE CD44 EKSPRESYONLARININ
İNTRAVEZİKAL BCG İMMÜNÖTERAPİSİNDE NÜKS
VE PROGRESYONA ETKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Rıdvan ÖZCAN

TEKİRDAĞ – 2021



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde derin bilgi ve tecrübelerini paylaşmış, bana yol gösteren, birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi her zaman değerli hissettiğim Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilimdalı Öğretim Üyeleri Değerli Hocalarım; başta Doç. Dr. Cenk Murat Yazıcı, Dr. Öğr. Üyesi Çağrı Doğan ve tez hocam ‘ağabeyim’ Dr. Öğr. Üyesi Murat Akgül’e, eşkıdemim ve kader ortağım Dr. M. Fatih Şahin’e ve tüm asistan arkadaşlarıma, tez hazırlama sürecinde yardımlarını esirgemeyen Patoloji Anabilimdalı Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül İsal Arslan hocama, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini benden esirgemeyen ve hep yanımda olan değerli çalışma arkadaşlarıma, bana olan güvenlerini hiçbir zaman kaybetmeyen, bu günlere gelmemde büyük pay sahibi sevgili aileme, değerli dostlarıma ve çekirdek ailemin direği biricik eşim Gökçenur ile canım kızımız Elif’e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MESANE ANATOMİSİ.....	3
MESANE EMBRİYOLOJİSİ	4
MESANE HİSTOLOJİSİ	5
MESANE KANSERİ.....	6
İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ.....	7
ETİYOLOJİ.....	8
MESANE KANSERİNDE HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA.....	12
MESANE KANSERİNDE DERECELENDİRME.....	14
MESANE KANSERİNDE EVRELENDİRME.....	17
MESANE KANSERLERİNDE SEMPTOMLAR, TANI VE GÖRÜNTÜLEME.....	19
MESANE KANSERİ BİYOBELİRTEÇLERİ.....	22
KİOMK RİSK SINIFLANDIRMASI.....	24
KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERLERİNDE TEDAVİ.....	28
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	37
BULGULAR.....	48
TARTIŞMA.....	69
SONUÇLAR.....	85
ÖZETLER.....	86
KAYNAKLAR.....	90
EKLER.....	

SİMGE VE KISALTMALAR

AD: Anabilim Dalı

AJCC: American Joint Committee on Cancer (T: Amerikan Kanser Komitesi)

ark.: arkadaşları

BCG: Bacillus Calmette-Guérin

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BTA: Bladder tumor antigen (T:Mesane Tümör Antijeni)

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EAU: European Association of Urology (T:Avrupa Üroloji Derneği)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer (T:Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu)

FDG-PET: Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi

FGFR-3: Fibroblast Growth Faktör Reseptör-3

GSTM1: Glutasyon-S-Transferaz 1

HPV: Human papilloma Virüs

ISUP: International Society of Urological pathology (T:Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti)

İHK: İmmünohistokimyasal

İVÜ: İntravenöz Ürografi

KİMK: Kasa İnvaze Mesane Kanseri

KİOMK: Kasa İnvazive Olmayan Mesane Kanseri

KİS: Karsinoma İn Situ

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAT: N-Asetil Transferaz

NKÜ: Namık Kemal Üniversitesi

NMP22: Nükleer Matriks Proteini 22

NSAİİ: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PUNLMP: Düşük malignite potansiyeli olan papiller ürotelyal neoplazi

SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom

TNM: Tümör-Nod-Metastaz

TUR-M: Transüretal Mesane Rezeksiyonu

USG: Ultrasonografi

ÜK: Ürotelyal Karsinom



GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanserleri üriner sistemde bulunan en önemli kanserlerdendir. Mesane kanseri erkeklerde en sık teşhis edilen 7. kanser iken, her iki cinsiyet düşünüldüğünde dünya genelinde 11. sıradadır (1). Mesane kanserlerinin %80-90'ı histolojik olarak ürotelyal karsinomdur. İlk tanı koyulduğunda ise %70-80'i kasa invazive olmayan mesane kanseri (KİOMK) şeklinde görülmektedir. Yaklaşık olarak KİOMK'nin %70'i Ta, %20'si T1 ve %10'u ise karsinoma in situ (KİS) şeklinde izlenmektedir (2). Mesane kanserleri çeşitli morfolojik, histolojik ve klinik özelliklere sahip heterojen bir hastalıktır. Biyolojik olarak da farklı davranışları nedeni ile mesane kanserlerinin prognozunu belirlemek zordur. Özellikle KİOMK grubunda rekürrens ve progresyon olasılığı kesin olarak belirlenemez ancak yapılan çalışmalarda bu gruptaki tümörlerin %50-70 oranında rekürrens, %15-25 oranında ise progresyon gösterdiği belirlenmiştir (3).

KİOMK hastalarında altın standart tedavi transüretral mesane rezeksiyonu (TUR-M) ve patolojiye göre 1-3 yıl süreyle verilen adjuvan intravezikal Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immünoterapisi olmaktadır (4). İntravezikal BCG'nin tümör rekürrens ve progresyon üzerine etkisi birçok çalışmada incelenmiş ve etkin olduğu gösterilmiştir. BCG, yapılan bir

çalışmada KİS bulunan hastalarda diğer intravezikal kemoterapotik ajanlarla karşılaştırıldığında, progresyon riskini %35 oranında azaltmıştır (5). Ancak intravezikal BCG tedavisine rağmen özellikle yüksek dereceli T1 mesane kanserinde yaklaşık %15-20 oranında progresyon olduğu gösterilmiştir (6). BCG tedavisine tam yanıt veren KİS tanılı hastalarda %10-15'inde izlem sırasında progresyon görülmektedir (7). KİOMK hastalarında tümör rekürrens ve progresyonu birçok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörler arasında histolojik derece, invazyon derinliği, tümör sayısı, tümör çapı, tümör morfolojisi, lenfovasküler invazyon ve KİS varlığı öne çıkmaktadır (8).

Bu faktörler rekürrens ve prognozu öngörmede fikir vermesine rağmen mesane kanser davranışını tam anlamada yeterli değildir. Bu nedenle temel klinik ve histopatolojik faktörler yanında rekürrens ve progresyon riskini yüksek olasılık ile öngörebilecek yeni biobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Özellikle intravezikal BCG tedavisi alan KİOMK hastalarında en önemli amaç; hastalık rekürrens ve prognozunu kontrol etmek ve invaziv mesane tümörlerine geçiş olasılığını en erken evrede tanımaktır. Güncel araştırmalar mesane kanseri patogenezinde rol oynayabilecek moleküler belirteçlerin tümörlerin sınıflandırılması, rekürrens ve prognozunu belirlenmesi ve tedavi planlanmasındaki önemi üzerinde durmaktadır (9).

Mevcut literatürde mesane kanserlerinde rekürrens ve progresyonu öngörebilecek belirteçler ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Ancak intravezikal BCG tedavisi verilen KİOMK hastalarında rekürrens ve progresyonu belirlemek için çalışılan biobelirteçler sınırlıdır. Bu çalışmamızdaki amaç intravezikal BCG tedavisi verilen KİOMK hastalarında immünohistokimyasal (İHK) yöntemlerle bakılan p53, KI-67, GATA3, CD44 ekspresyonları ile bu hasta grubunda rekürrens ve progresyonu belirlemektir.



GENEL BİLGİLER

MESANE ANATOMİSİ

Mesane idrar depolama ve boşaltma görevini gerçekleştiren, pelvik bölgede yerleşimli, musküler bir organdır. Boş bir mesane simfizis pubisin posteriorunda yer alan, apeksi önde ve süperiora, tabanı posterior ve inferiorda yer alan üçgen piramit şeklinde bir yapıya sahiptir. Boş mesanenin tepesi apex vesica, tabanı fundus vesica, gövdesi corpus vesica ve yan duvarlardan oluşur. Mesane tepesi urakus ile göbeğe bağlanır. Mesane tabanı erkeklerde rektum ile komşudur. Mesane ve rektum arasında denonviller fasyası, seminal veziküller ve vaz deferensin ampullası yer alır. Kadınlarda vajina ön duvarı ve uterus ile komşudur. Mesanenin üst yüzeyi erkeklerde tamamen peritonla kaplı olup, sigmoid kolon ve ince barsaklarla komşu iken, kadınlarda uterus ve ince barsaklarla komşudur. Mesanenin

alt yan yüzeyi simfizis pubis, levator ani ve internal obturator kaslarla komşudur. Simfizis pubis ile aralarında gevşek yağ dokusu ve santorini ven plexusunu içeren retzius aralığı vardır. Mesane boynu mesanenin hareketli olmayan bölümünü oluşturur ve prostat bezinin tabanına oturur (10).

Mesanenin iç yüzeyi çok katlı transizyonel epitel ile kaplıdır. Epitel dokusu mesane boş iken 5-6 tabaka hücre katmanından oluşur. Epitel tabakasının altında sırasıyla bazal membran ve bu membranı çevreleyen fibroelastik lamina propria yer alır. Lamina propriada damarsal yapılar ve muskularis mukozayı oluşturan düz kas hücreleri vardır. Bu tabakanın altında mesane duvarının düz kas tabakası mevcuttur. Bu tabaka 'detrusor kası' olarak isimlendirilir. Detrusor kasını içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler kas demetleri oluşturur (11).

Mesane boynundaki düz kas tabakası mesanenin geri kalan kısmındaki düz kas dokusundan morfolojik ve farmakolojik olarak daha fazladır. Orta tabakadaki sirküler düz kaslar mesane boynu seviyesinde sirküler preprostatik sfinkteri oluşturur. Bu tabaka mesane boynu seviyesindeki kontinansın sağlanmasında en önemli görevi üstlenir. İnternal üretral meatusun arkasındaki mesane duvarı ve prostatın anterior fibromusküler stroması mesane boynunda yüzük benzeri yapı oluşturur (12). Erkeklerde çizgili sfinkterin hasar görmesi durumunda kontinansın sağlanabilmesi internal sfinkterin kontinanstaki etkinliğini ortaya koyar (13).

Mesanenin arteriyel beslenmesi internal iliak arterin anterior dalından köken alan vezikal arter ile sağlanmaktadır. Superior, orta ve inferior olmak üzere 3 adet vezikal arter bulunmaktadır. Ancak internal iliak arterden köken alan tüm komşu dallardan mesane beslenebilmektedir. Mesanenin venöz drenajı ise internal iliak venede toplanmaktadır. Lenfatik drenajın çoğu external iliak lenf nodlarına, anterior ve lateral drenaj obturator ve internal iliak lenf noduna, mesane bazis ve trigon ise internal iliak ve common iliak lenf noduna drene olmaktadır (11).

Mesane sinirsel innervasyon olarak sempatik ve parasempatik sinirlerden uyarı alır. Sempatik sinir lifleri torakal 11-12 ve lumbal 1-2 sinirlerinden kaynaklanırken, parasempatik sinirler sakral 2-4 segmentlerinden kaynaklanır. Mesanenin ağrı, dokunma, ısı hissi sempatik sinirler ile taşınırken, gerilme ve dolgunluk hissini muskularis propria tabakasındaki kas lifleri ile ilişkili olan parasempatik lifler taşır (14).

Mesanenin otonomik efferent innervasyonu sağlayan lifler pelvik pleksustan köken almakta ve mesaneye posterior ve lateral ligamanlar ile girmektedir. Detrusor aktivasyonundan parasempatik ve otonomik sinir sistemin komponenti olan non adrenerjik non kolinerjik sistem sorumlu iken, detrusorun relaksasyonundan sempatik innervasyon sorumludur (14).

MESANE EMBRİYOLOJİSİ

Ürorektal septum tarafından 4.-7. haftalar arasında kloaka bölünerek ürogenital sinüs ve anorektal kanal olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Ürogenital sinüs 3 bölümden oluşmaktadır:

- 1) Vezikal (kranial) bölüm: mesane, allantois ile devamlılık gösterir
- 2) Pelvik (orta) bölüm: erkekte prostatik ve membranöz üretrayı, kadında membranöz üretrayı oluşturur.
- 3) Fallik (kaudal) bölüm: erkekte penil üretra, kadında vestibulum vajinayı oluşturur.

Allantois umblikus seviyesinden 15. haftada oblitere olur. Allantois daha sonra gerileyerek urakusu oluşturur. Mesanenin inişi 18. haftaya kadar devam eder. Mesane umblikustan 20. haftada tamamen ayrılır ve mesanenin apikal kısmından umblikusa kadar uzanan median umblikal ligaman oluşur. Mezonefrik kanalın kaudal kısmı ve üreterin son kısmı trigonu oluşturur. Trigon mukozasının erken gelişimi mezodermal orijinli iken daha sonra endodermal epitelyum mesane ve trigon mukozasını oluşturur (15).

MESANE HİSTOLOJİSİ

Mesane histolojik olarak içten dışa sırasıyla epitelyal (ürotelyum) tabaka, lamina propria, muskularis propria ve adventisya tabakalarından oluşur (16).

Epitel (ürotelyum): Mesane, üreterler, renal pelvis ve kalikslerin histolojik yapısı aynıdır. Bu organların mukozası çok katlı değişici (transizyonel) epitel ile kaplıdır. Transizyonel epitel terimi, epitelin histolojik görüntüsünün non-keratinize skuamoz ve psödostratifiye kolumnar epitel arasında bir geçiş formu göstermesi nedeniyle kullanılmıştır. Mesane boş iken epitel kalınlığı 5-6 sıra olurken, dolu olduğu zaman ise epitelyum kalınlığı 3-4 sıra olur ve yüzeydeki hücreler yassı hale gelir. Epitel tabakasında; yüzeyel hücreler, intermediyer hücreler ve bazal hücreler olmak üzere, üç hücre tabakası bulunmaktadır (17).

Yüzeyel hücreler üriner boşluk ile ilişkili olup iri, eliptik ve şemsiye benzeri görünümündedir. İntermediyer hücrelerden daha küçük olan bu hücreler, iki çekirdek içerir ve yoğun eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. İntermediyer hücreler boş mesanede beş hücre kalınlığındadır ve bazal membrana dik olarak uzanır. Nükleusları, yuvarlak olup ince granüler kromatine sahiptir. Sitoplazmaları geniş ve vakoullu olabilir. Bu hücreler birbirlerine desmozomlarla bağlantılı olup belirgin sitoplazmik membran içerirler. Mesanenin dolu olduğu bölgelerde ise bu tabaka seçilemeyebilir veya ince ve düzleşmiş olarak görülür. Bazal tabaka sadece boş mesanede bulunan ve küboidal hücrelerden oluşan ince bir tabaka halinde izlenir (17).

Lamina Propria: Mukozal bazal membran ile muskularis propria arasında bulunur. Damar yapılarından zengin olup, duysal sinirler, lenfatik kanallar ve bir miktar elastik lif içeren gevşek bağ dokusundan meydana gelir. Muskularis mukozanın ince ve devamlılık göstermeyen kas lifleri, muskularis proprianın kalın fasikülleri ile karıştırılmamalıdır. Lamina propriada bulunan bu kas lifleri, yaklaşık olarak orta bölgede yerleşirler, yüzeye paralel uzanırlar ve sıklıkla ince duvarlı damarlar ile birlikte (16).

Muskularis Propria: Muskularis propria, içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler olmak üzere üç tabaka halinde düz kas demetlerinden oluşur. Gerçekte bu tabakalar sadece mesane boynunda devamlılık gösterir. Diğer bölgelerde bu longitudinal ve sirküler tabakalar birbirlerine karışmış halde bulunur ve uzanımları net değildir (17). Erkeklerde mesane boynunda muskularis propria demetleri, prostatın fibromuskuler dokusuna kadar devam ederken, kadınlarda üretra duvarı içinde kas fibrilleri ile devam eder. Diğer tabakalarda olduğu gibi muskularis proprianın kalınlığı kişiden kişiye, yaşa ve dolgunluk derecesine bağlı olarak değişiklik gösterir. Evreleme için muskularis propriayı yüzeyel ve derin olarak iki segmente ayıracak anatomik bir belirteç yoktur (17).

Adventisya/Seroza: Mesanenin en dış tabakasıdır. Adventisya tabakası damar ve sinirden zengin bağ dokusundan oluşmaktadır. Çevre bağ dokusu ile devamlılık gösterir (16).

MESANE KANSERİ

İnsidans ve Epidemiyoloji

Mesane kanseri üriner sistemde en sık görülen kanserlerinden biri olup dünyada erkeklerde yedinci, kadınlarda ise en sık görülen on yedinci kanserdir (18). En yüksek insidans gelişmiş ülkelerde olmakla birlikte, coğrafi bölgeler arasında da epidemiyolojik farklılıklar görülmektedir (19).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009 yılında bildirilen 70.000'den fazla yeni olgu ve 14.000'den fazla ölümler; beşinci en sık tanı konulan malignite olmuştur (20). Dünyada 2012 yılında 430.000 yeni vakayla mesane kanseri sıklığının arttığı görülürken 165.000 kişinin de bu nedenle öldüğü tahmin edilmektedir (21).

Mesane kanserinin en dikkat çeken epidemiyolojik bulgusu erkek cinsiyette daha sık görülmesidir. Farklı etnik gruplarda ve farklı ırklarda erkek cinsiyet baskınlığı 4 kata kadar ulaşmaktadır. Mesane kanseri insidansının erkek/kadın cinsiyet oranı; Kuzey Amerika'da 3.7/1, Doğu Afrika'da 1.9/1, Kuzey Afrika'da 6.1/1, Batı Asya'da 5.5/1, Doğu Asya'da 3.9/1, Kuzey Avrupa'da 3.6/1 ve Güney Avrupa'da 6.3/1 olarak tespit edilmiştir (21). Erkeklerde mesane kanserinin daha yüksek oranda görülmesi, erkeklerde sigara kullanımının daha yaygın olması ve mesleki risk faktörlerine maruziyetin daha fazla olmasına bağlanmaktadır. Nedeni tam bilinmemekle birlikte mesane kanseri riski siyahilerde beyaz ırka göre daha az olmasına rağmen genel sağ kalımın daha kötü seyrettiği saptanmıştır (22).

Dünya genelinde yaşa bağlı insidans hızı (100000 kişi/yıl) erkekler için 9.0 ve kadınlar için 2.2'dir. Bu yaşa bağlı insidans hızı Avrupa Birliği'nde (100000 kişi/yıl) erkeklerde 19.1, kadınlardaysa 4.0'dır. Avrupa'da en yüksek yaşa bağlı insidans hızı Belçika'da (erkek 31, kadın 6.2) ve en düşük Finlandiya'da (erkek 18.1, kadın 4.3) izlenmektedir. Dünya genelinde, 2012 yılında mesane kanseri nedeniyle ölüm hızı yaş standartlarına göre (100.000 kişi / yıl başına) erkekler için 3.2, kadınlar için 0.9 olarak tespit edilmiştir (23).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının 2015 verilerine göre mesane kanseri, prostat ve akciğer kanserinden sonra erkeklerde 3. en sık görülen kanserdir (24). Ayrıca mesane kanseri tedavisinde kullanılan modaliteler çok maliyetli olup ülke sağlık ekonomisi üzerinde ciddi bir yüke sahiptir (25).

Mesane kanseri yaş ortalaması 65-70'dir. Yeni tanı koyulmuş olan hastaların yaş ortalaması 65 olup, 40 yaş altında yeni hastalık görülmesi oldukça ender gözlenir. Düşük yaş grubunda izlenen mesane kanserinin patolojisi görece daha iyi olup, daha iyi bir prognoza sahiptir. Dünya nüfusunda yaş ortalamasının artması ve hızlı sanayileşme; mesane kanseri insidansının artışıdaki durumu açıklamaktadır (26).

Mesane kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %75'inde KİOMK, %25'inde ise kasa invaze mesane kanseri (KİMK) veya metastatik hastalık vardır (18,27). Kas invazyonu olan veya metastatik hastaların yaklaşık %60'ı 5 yıl içinde ölmektedir (28).

Etiyoloji

Mesane kanserinin etiyolojik faktörleri arasında sigara kullanımı ve mesleki maruziyet dikkat çekmektedir. Diğer etiyolojik faktörler arasında içme sularındaki klorlama ve arsenik, diyet, kronik sistit, kronik üretral kateterizasyon, pelvik bölgeye radyasyon, ürolitiazis, şistozomiyazis, siklofosamid, tiyazolidindionlar ile fenasetin ve türevi analjezikler sayılabilir.

Sigara; mesane kanseri için başlıca risk faktörüdür. Sigara içimi ile mesane kanseri arasındaki ilişki yıllardır bilinmekle birlikte birçok çalışma ile de bu ilişki gösterilmiştir. Sigara sayısı ve içme süresine göre değişmekle birlikte sigara içimi mesane kanserinde riski ortalama 2-4 kat arttırmaktadır. Yüksek katranlı, filtrelenmemiş ve siyah tütünlerle yapılmış sigaralarda bu risk daha da artmaktadır (29).

Sigarada bulunan katran, aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar idrarla atılır ve mesane içinde DNA hasarına neden olarak karsinojenik etkiye neden olabilir (30). Son 50 yılda sigaranın bileşenleri birçok kez değiştirilmiştir. Katran ve nikotin oranı azaltılmış ancak polisiklik aromatik hidrokarbon oranı arttırılmıştır. Sigara tipleri ve içeriği ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda görece yüksek serbest radikal içeren gruplarda artmış mesane kanseri riski tespit edilmiştir (31).

Sigara içiminin bırakılmasıyla birlikte mesane kanseri gelişme riski ilk 1-4 yılda %30-35 ve 25 yıldan sonra ise bu risk %60 oranında düşmekte ancak hiçbir zaman hiç sigara içmeyenlerin seviyesine inmemektedir (32).

Mesleki maruziyet; sigara içiminden sonra bilinen önemli risk faktörlerindedir ve vakaların %5 ile %25'ini oluşturmaktadır (33). Dünyada sanayileşmenin gelişimi ile birlikte iş ve işçi sağlığına verilen önemin artmasındaki sebep çevresel faktörlere bağlı artan kanser riskidir (34). Mesane kanseri için boya sanayi, kauçuk, aromatik aminler, alüminyum, katran, petrol üretimi, metal üretiminde artmış risk tespit edilmiştir (35). Mesleki karsinojenlerden en çok etkilenen organlar arasında deri, akciğer ve mesane öne çıkmaktadır. Çevresel karsinojenler vücuda deri yoluyla ve inhalasyon ile alınır. Genellikle endüstriyel maruziyet ve mesane kanseri oluşumu arasında yaklaşık 10-20 yıllık latent bir dönem vardır. Mesane kanserlerinin %20-27'si ileri seviyede kimyasal maddeye maruziyet ile ilişkilidir. İlk suçlanan maddeler özellikle boya ve lastik endüstrisinde kullanılan benzidin ve β -naftilamindir. Diğer karsinojenler arasında 4-aminobifenil, arsenik, benzopiren sayılabilir. Kimya sanayi, petrol, boya, lastik endüstrisi, alüminyum ve demir işletmesi çalışanları yüksek oranda aromatik aminlere maruz kalmaktadır ve risk altındaki grubu oluşturur (36).

Yeterli sıvı alımı hem işeme sıklığını arttırarak hem de vücuda alınan kanserojen maddelerin mesane mukozası ile temasını azaltarak koruyucu bir etki göstermektedir. Ancak içme suyunun dezenfeksiyonunda kullanılan klorürün ve yine içme suyuna karışan arsenik ve trihalometanların mesane kanseri riskini arttırabileceği gösterilmiştir (32).

Mesane kanseri gelişme riski çay ve kahve tüketiminin fazla olduğu kişilerde daha yüksek orandadır. Ancak bu kişilerde sigara kullanımının da yüksek oranda olabilmesi nedeniyle, mesane kanserinin çay ve kahve tüketimi ile ilişkilendirilmesi zordur. Güncel veriler kabul edilebilir miktarda çay ve kahve tüketiminin riski arttırmadığını göstermektedir (37). Bazı hayvan çalışmalarında yüksek doz sakarin ve siklamatin kanser gelişimini arttırdığı söylene de insanlardaki epidemiyolojik çalışmalar yapay tatlandırıcı kullanan insanlarda artmış risk göstermemektedir (38). Sonuç olarak, beslenme ile ilgili pek çok faktörün etiolojide rolü olabileceği göz önünde bulundurularak, sağlıklı bir beslenmenin mesane kanserinden koruyucu etkisi olacağı söylenebilir.

Üriner sistem enfeksiyonları ve mesane taşları ile sık uygulanan üretral kateterizasyonun mesane kanseri riskini arttırabilmektedir (39). Bunun temelinde kronik irritasyon ve inflamasyona bağlı oluşan mesane epitel değişiklikleri yer almaktadır. Özellikle 3 ve daha fazla geçirilen üriner sistem enfeksiyonu riski 2 kat arttırmaktadır. Kronik irritasyon nedeniyle özellikle skuamöz hücreli karsinom riski artmaktadır. Sadece üretra ve mesane taşları değil böbrek taşları da mesane kanseri riskini arttırmaktadır (40). Schistosoma haematobium; skuamöz hücreli mesane kanserinde çok önemli bir etkidir. Human papilloma Virüs (HPV) ve BK virüs de mesane kanseri etyolojisinde sık araştırılan enfektif etkenlerdir. HPV ve BK virüsün şu ana kadar kanıtlanmış kesin etkenler olduğu söylenemez. Bakteriyel etkenler araştırıldığında ortaya çok anlamlı sonuçlar çıkmamakla beraber, Ulusal Mesane Kanseri Çalışma Grubu'nun verilerine dayanarak yapılan büyük bir vaka-kontrol çalışmasında 3 veya daha fazla idrar yolu enfeksiyonu geçirenlerde hiç idrar yolu enfeksiyonu geçirmeyenlere göre 4,8 kat artmış rölatif risk tespit edildi (40). Üriner sistemde gelişen enflamatuvar süreç, nitritleri ve nitrozaminleri ortaya çıkartarak hücre proliferasyonda artışına sebep olur ve böylece mesane epitelium DNA'sında gelişen spontan genetik hatalar için daha fazla imkân sağlar (26).

Analjezik ajanlardan olan fenasetin aromatik aminlere olan benzerliğiyle mutajenik ve karsinojenik etkisi olan ve özellikle artmış mesane kanseri riskiyle ilişkilendirilen bir kimyasaldır (41). Fenasetin ve onun aktif metaboliti olan asetominofen içeren analjezik preparatlarından 10 yıllık süre içerisinde 10-15 kg tüketilmesi mesane ve böbrek tümörleri ile ilişkilendirilmiştir. Ancak yapılan bu çalışmalar fenasetin ajanına maruz bırakma yerine daha çok sözel ve anket aracılığıyla sorgulanarak yapılmış olup, 2001 yılında yapılan başka bir vaka kontrollü çalışmada mesane kanseri ile asetominofen ve diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) arasında ilişki gösterilememiştir (42). Aksine hayvanlarda karsinojenlerle oluşturulan mesane kanserlerinin NSAİİ'lar ile önlenemediğini gösteren tutarlı deneysel çalışmalar da mevcuttur (43). Düzenli olarak NSAİİ'ları kullananlarda mesane kanseri gelişim riskinin azaldığını gösteren epidemiyolojik bulgular da vardır (44).

Anti-neoplastik bir ajan olan siklofosfamid, malign neoplazmlardan özellikle lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılan alkilleyici bir ajandır. Ancak siklofosfamid açık bir doz-cevap ilişkisiyle mesane kanseri riskini arttırır (45). P53 mutasyonu ve DNA bağlayıcı proteinler üzerindeki etkisi ile mesanede

karsinogenik etkiye neden olduğu düşünülmektedir. Kümülatif doz ilişkisinde, 20 gr'a kadar tedavi edilen hastalarda mesane kanser riski 2 kat iken, 20-50 gr arasındaki kümülatif dozlarda risk 6 kat ve 50 gr üstü kümülatif dozların üzerinde tedavi edilenlerde ise risk çok daha fazladır (46). Siklofosamid yıkım ürünlerinden akrolein ve fosfamid mustard DNA'da mutajenik etki göstermektedir. MESNA ajanı ise akroleini inaktive eder ve siklofosamid tedavisi sırasında mesane kanseri riskini azaltabilir.

İyonize radyasyon maruziyeti; mesane kanseri için artmış riskle ilişkilendirilmiştir. Özellikle jinekolojik kanserler nedeniyle uygulanan pelvik eksternal radyoterapiye sekonder mesane kanseri gelişebildiği gözlemlenmiştir. Radyoterapi uygulanan gruplarda 2-4 kat artmış rölatif risk mevcuttur (47). Radyasyon maruziyeti ile ilgili çalışmalar, 2. Dünya Savaşı'nda atom bombasına maruz kaldıktan sonra kurtulanlarla yapılmıştır. Atom bombası radyasyonuna maruz kalan 86.572 kişi izlenmiştir. Bunların %73'ü düşük doz radyasyona maruz kalmışken (50 mSv den az), %6'sı çok yüksek doz (500 mSv den fazla) radyasyona maruz kalmıştır. Kümülatif doz miktarı 50 mSv den fazla olan kişilerde tüm kanserlerden ölüm oranı ciddi olarak artmıştır. Ürotelyal kanserde ise erkeklerde 1,63; kadınlarda 1,74 oranında radyasyon ile ilgili artmış rölatif risk tespit edilmiştir (48,49,50).

Mesane kanserinde ailesel geçiş diğer organların kanserleriyle kıyaslandığında daha tartışmalıdır. Ailevi mesane kanserini araştıran epidemiyolojik çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte çalışmaların çoğunluğu erken yaşta mesane kanseri başlangıcı olan bireylerde ailesel geçişin baskın olduğunu göstermiştir. Hollanda merkezli yapılan bir çalışmada mesane kanserli hastaların %8'inde ailede mesane kanseri hikayesi saptanırken, kontrol grubunun ise %7,5'inde aile hikayesi saptanmıştır (51).

Kanser ile genetik yatkınlık ilişkisi giderek önem kazanmaktadır. Yaygın sigara içimi ve yaygın mesleki karsinogen maruziyetine rağmen karsinogenlerle temas eden kişilerin sadece az bir kısmında mesane kanseri gelişmektedir. Mesane kanseri gelişiminde genetik ve çevresel ilişkilerin rol oynadığı gösterilmiştir. Genetik faktörlerin bazı kişileri karsinogenlere daha duyarlı hale getirebileceği, hücre fonksiyonları farklı genotip veya fenotipe sahip olan kişilerin karsinogenik maruziyet sonrası mesane kanseri gelişimi açısından farklı riske sahip olabilecekleri düşünülmektedir (52). N-asetil transferaz (NAT, özellikle NAT-2) bilinen bir mesane karsinogeni olan nitrozaminleri detoksifiye eder.

Glutatyon-S-transferaz 1 (GSTM1) ise arilamin ve nitrozaminleri içeren birçok reaktif kimyasalla birleşir. İşlevsiz bir GSTM1 ve yavaş çalışan NAT-2, yüksek aminobifenil düzeylerine, o da mesane kanseri riskinin artmasına neden olur. Bu polimorfizmler beyazlarda %27, siyahlarda %15 ve Asyalılarda %3 olup farklı etnik gruplardaki insidans farklarını açıklayabilir (18).

Mesane karsinogenezinde birçok moleküler çalışma bulunmaktadır. Hayvan modellerinde ve insan doku çalışmalarında tümör supresör gen inaktivasyonunun mesane kanseri gelişimi ve progresyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. En önemli tümör supresör genler p53, PTEN ve Rb1 genleridir. P53 geninin hücre siklus progresyon inhibisyonu, DNA tamiri, apoptozise yönlendirme ve anjiogenez inhibisyonu gibi görevleri bulunmaktadır (53,54). Ayrıca fibroblast growth faktör reseptör 3 (FGFR-3)'de aktive edici bir mutasyon görülmesi invaziv olmayan mesane kanseri gelişiminde genetik risk oluşturabilmektedir (55). SLC14A geni ise üre transportunda görevli gen olarak bilinir ve idrardaki ürenin sabit bir konsantrasyonda korunmasını sağlar. Eğer bu gende bir değişiklik olursa idrarın sabit üre konsantrasyonu bozulmakta ve bu yoğun konsantrasyonda idrarın da mesane epiteli ile temas edip kanserojen etki gösterebileceği düşünülmektedir (56). Tümör supresör genleri dışında onkogenlerin aşırı ekspresyonunda da mesane kanseri gelişim ve progresyon riski artmıştır. CK20 ve HER2 artmış ekspresyonu mesane kanseri riskini artırmaktadır (57). Ancak yine de yapılacak yeni çalışmalarla bu ilişkilerin düzeyinin güçlü bir şekilde ortaya konmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Mesane Kanserinde Histopatolojik Sınıflama

Mesane kanserlerinin %90'ı ürotelyal karsinom (ÜK), %5-6'sı skuamoz hücreli karsinom, %1-2'sini adenokarsinom, %1-2'sini de andiferansiye karsinom ve mikst tümörler oluşturmaktadır. Ayrıca koryokarsinom, lenfoma ve mezenkimal tümörler gibi epitelyal olmayan tümörler de görülebilmektedir (58). ÜK dışındaki tipler iyi ayırt edilmelidir. Çünkü çoğu agresif seyirlidir ve alternatif tedavi gerektirir. ÜK dışı tümörler çoğunlukla tanı anında yüksek evreli olmakla birlikte yüksek mortalite oranlarına sahiptir (59). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2016'da kabul edilmiş mesane kanseri sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Mesane tümörlerinin DSÖ 2016 sınıflaması

Ürotelyal Tümörler İnfiltratif ürotelyal karsinom Nested Mikrokistik Mikropapiller Lenfoepitelyom benzeri Plazmositoid Sarkomatoid Dev hücreli Andiferansiye Lipidden zengin Berrak hücreli Non-invaziv ürotelyal karsinom Ürotelyal karsinoma in-situ Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek derece Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük derece Non-invaziv papiller ürotelyal neoplazi, düşük malignite potansiyelli Ürotelyal papillom İnverted ürotelyal papilloma Skvamöz Neoplaziler Skvamöz hücreli karsinom Verrüköz karsinom Skvamöz hücreli papillom	Glandüler Neoplaziler Adenokarsinom Enterik Müsinöz Karışık Villöz adenom Nöroendokrin tümörler Küçük hücreli karsinom Büyük hücreli karsinom Paraganglioma Melanositik Tümörler Malign Melanom Nevüs Mezenkimal Tümörler Rabdomyosarkom Leiyomyosarkom Anjiosarkom İnflamatuvar myofibroblastik Perivasküler epiteloid hücreli Benign Malign Soliter fibröz Leiyomyom Granüler hücreli Nörofibrom Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler Değişik tümörler Skene, Cowper ve Littre bezleri karsinomu Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayılımları Üst üriner sistemin epitelyal tümörleri Mesane divertikülünden kaynaklanan tümörler Üretranın ürotelyal tümörleri
--	--

Ürotelyal karsinom ile birlikte görülen skuamöz/glandüler tümörlerin ayırt edilmesi önemlidir. Bunun sebebi skuamöz differansiasyonun yüksek derece ve ileri evre ile ilişkili olmakla birlikte; kemoterapi, radyoterapi ve cerrahiye daha kötü yanıt vermesidir. Skuamöz differansiasyon, ÜK'da ortalama %20 ve renal pelvis tümörlerinde %44 oranında mevcuttur. Fakat bunlara rağmen skuamöz differansiasyonun veya glandüler farklılaşmanın varlığı klinik ve cerrahi tedavi yaklaşımını değiştirmemektedir (60).

Mesanein skuamöz hücreli karsinomu (SHK) ÜK'e göre çok seyrek görülmektedir (% 1-7). SHK patogenezinde yer alan risk faktörleri; bazı bölgelerde endemik olarak görülen mesanein şistozomiazis enfeksiyonu, kronik enfeksiyon ya da üriner sistem taşına bağlı kronik irritasyon ve uzun süreli kateterizasyon ile ilişkilendirilmiştir. Sıklıkla mesanede displastik değişikliklere neden olmaktadır (61). SHK'de radyoterapi ve kemoterapinin etkinliği ÜK'e göre daha düşüktür. SHK'nin standart tedavisi radikal sistektomi ve üriner diversiyondur (62).

Adenokarsinom ise skuamöze göre daha az sıklıkta görülür ve tümörlerin %5'inden azını teşkil eder. Saptandığında öncelikle olarak prostat ve kolorektal karsinom gibi diğer tümör metastazlarının ekarte edilmesi gerekmektedir. Ekstrofi vezikası olan bireylerde görülen en sık alt tiptir. Adenokarsinom da SHK gibi kemoterapi ve radyoterapiye dirençli histolojik alt tiplerdendir (60).

Sarkomatoid karsinom, mezenkimal iğsi hücrelerden köken alan karsinomlara verilen isimdir. İleri evre ve kötü prognozla ilişkilidir. Sistektomi yapılan hastalarda ÜK ile sarkomatoid karsinom arasında genel sağ kalım arasında ciddi fark bulunmaktadır (60).

Mikropapiller karsinom da diğer nadir görülen histolojik alt tiplerdendir, tedavi başarısızlığı ve genel sağ kalım ÜK'a göre daha kötüdür (60).

Mesane Kanserinde Derecelendirme

Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti (ISUP) ve DSÖ tarafından derecelendirme sistemi 2004 yılında yayınlanmış ve 2016 yılında güncellenmiştir. Önceki derecelendirme

sistemine göre daha detaylı histolojik tanımlar kullanılmıştır. Bu yeni histolojik derecelendirme, ürologlar, onkologlar ve patologlar tarafından multidisipliner olarak değerlendirilebilecek ve etkin olarak kullanılabilir bir sınıflandırma sisteminin ihtiyacından dolayı oluşturulmuştur. Mesane kanseri derecelendirmesi düşük ve yüksek olarak sınıflandırılmaktadır ve genel sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mesane kanserinde progresyon, derecenin artması ile daha kötü seyretmektedir (58,60). KİOMK alt tiplerinden rekürrens ve progresyon ile ilişkisi öne çıkan alt tipler; düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom ve KİS'dur.

Tablo 2. Mesane ürotelyal lezyonların DSÖ/ISUP göre sınıflaması

Bening Lezyonlar
Normal ürotelyum
Hiperplazi Düz hiperplazi Papiller hiperplazi
Atipili düz lezyonlar Reaktif atipi Önemi kestirilemeyen atipi Displazi
Malign Lezyonlar
Karsinoma in-situ (ciddi derecede displazi içerir)
Papiller Neoplaziler Papillom PUNLMP (Düşük malignite potansiyeli olan papiller ürotelyal neoplazi) Papiller Karsinom; Düşük Derece Papiller Karsinom; Yüksek Derece

Tablo 3. Mesane kanserinde DSÖ/ISUP derecelendirme sistemi

DSÖ/ISUP Derecelendirme Sistemi DSÖ 1987	DSÖ/ISUP 2004
Papillom	Papillom
Derece 1	PUNLMP
Derece 1, derece 2	Düşük derece
Derece 2, derece 3	Yüksek derece

Karsinoma İn-Situ (KİS)

Ürotelyumun flat bir lezyonudur. Epitel kalınlığının tamamını ya da bir kısmını tutan, büyük, irregüler, hiperkromatik nükleuslu hücrelerle karakterizedir. Mitozlar atipik olup genellikle ürotelyumun üst tabakalarında görülür. Gerçek malign bir lezyon olup, invaziv mesane kanserlerinin de öncüsüdür. Sistoskopide eritematöz bir lezyon olarak görünür. Sıklıkla endoskopik olarak tanınmaz (63). KİS hücreleri idrarda genelde bulunmakta ve %80-90 sitoloji pozitif gelmektedir. KİS multifokaldır ve %90 yüksek dereceli ürotelyal kanser ile birliktelik göstermektedir (64). Primer KİS ise %10 hastada görülmektedir. Yüksek dereceli mesane kanserinde KİMK mevcut ise %20-75 oranında, KİOMK'de ise %25'inden fazlasında KİS birlikteliği vardır. KİS klinik olarak asemptomatik olabilir ancak pollaküri, sıkışma hissi ve dizüri gibi şiddetli irritatif semptomlar da oluşturabilir (65). KİS'in doğal seyri görecelidir ancak varlığı kötü prognoz göstergesidir. Tedavisinde intravezikal BCG yaygın olarak kullanılır ve %70'in üzerinde tam yanıt vardır (66). İntravezikal BCG tedavisine refrakter KİS'de ise sistektomi gibi radikal bir tedavi gereksinimine ihtiyaç duyulmaktadır.

Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

Histopatolojik olarak papiller yapılarda polarite kaybı, bazal tabaka dışında da mitoz varlığı, nükleusta uniform büyüme ve gevşek kromatin mevcuttur. DSÖ 1973 sınıflamasına göre derece 1 ve derece 2 olarak isimlendirilmektedir. Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomda FGFR3 mutasyonları PUNLMP ile aynı sıklıkta görülür. Tümörün %5 inden fazlasında yüksek dereceli komponent var mevcut ise lezyon yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom olarak sınıflandırılmalıdır. Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomda Erkek/Kadın oranı 3 ve ortalama görülme yaşı 70 olarak izlenmektedir. Hastaların çoğunda mesane arka veya yan bölümde tek bir tümör şeklinde görülür. Rekürrens oranı %50-70, progresyon oranı %10-13 ve tümöre bağlı ölüm oranı %5 dir (67,68).

Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

Bu tümörler DSÖ 1973 sınıflandırmasına göre büyük bir bölümü derece 3 ürotelyal karsinom olarak sınıflandırılmıştır. Histopatolojik görünümünde nükleuslar pleomorfik, nükleoluslar belirgin, mitoz sık ve polarite kaybolmuştur. Çevre mukozada genellikle KİS mevcuttur. Epitelde tam kat CK20 pozitifliği, diffüz ve şiddetli p53 ekspresyonu ve anöploidi görülür. HER2 overekspresyonu, p21Waf1 veya p27Kip1 kaybı vardır. Progresyon oranı %15-40, hastalığa bağlı ölüm oranı %25 civarındadır (67,68).

Mesane Kanserinde Evrelendirme

Mesane kanserinde evreleme; prognoz ve genel sağ kalım için en önemli prognostik faktördür. Evreleme için TUR-M, bimanuel palpasyon, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve patolojik incelemeyi içeren bileşenler gereklidir. Radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu ardından yapılan evreleme daha doğru ve güvenilirdir (29). Mesanede muskularis propria invazyonu yapmayan tümörler yüzeysel/superfisiyal mesane kanseri, muskularis propria invazyonu yapanlar ise invaziv mesane kanseri olarak sınıflandırılmaktadır. Evreleme en sık AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından oluşturulan TNM (tümör-nod-metastaz) evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo-4) (69). Uzak metastazı varlığını değerlendirmek için radyolojik/nükleer görüntüleme yöntemleri yapılmaktadır. Metastaz taramasında günümüzde en sık bilgisayarlı

tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılabilir (69).

Tablo 4. Mesane kanserinde TNM evrelemesi

T- Primer Tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör saptanmamış
Ta	Noninvaziv papiller karsinom
KİS	Karsinoma in situ 'düz lezyon'
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş
T2	Tümör kası invaze etmiş
T2a	Tümör yüzeysel kas dokusunu (iç yarısı) invaze etmiş
T2b	Tümör derin kas dokusunu invaze etmiş (dış yarısı)
T3	Tümör perivezikal dokuyu invaze etmiş
T3a	Mikroskopik olarak
T3b	Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle mevcut)
T4	Tümör aşağıdakilerin herhangi birine invaze: Prostat, seminal vezikül, uterüs, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar
T4a	Tümör prostatik stromayı, seminal vezikülü, uterusu veya vajinayı invaze etmiş
T4b	Tümör pelvis duvarı veya abdominal duvarı invaze etmiş
N – Bölgesel Lenf düğümleri	
NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1	Kemik pelviste 1 adet lenf düğümü metastazı
N2	Kemik pelviste birden çok lenf düğümü metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliyak veya presakral)
N3	Ana iliyak lenf düğümü (ler)ine metastaz
M – Metastaz	
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Mesane Kanserlerinde Semptomlar, Tanı ve Görüntüleme

Mesane kanserinde en sık görülen semptom ağrısız makroskopik hematüri olup hastaların %80-85'inde görülmektedir (28). Gross hematüri şikâyeti ile başvuran hastaların %20'sinde tanı mesane kanseri olarak saptanmaktadır. Ayrıca mikroskopik hematüri ile başvuranlarda mesane kanser insidansı %1,5-2 olarak rapor edilmiştir (70). İrritatif işeme semptomları olan, urgency hissi, pollaküri gibi şikayetleri olan hastalarda KİS tanısı akla gelmelidir (71). Tümör anatomik olarak üretranın kenarında veya mesane boynunda lokalize ise obstrüktif semptomlar görülebilir. İleri evre hastalıkta üreteral bası ile oluşan obstrüksiyona bağlı flank ağrı görülebilir. Uzak metastaza bağlı ise abdominal, pelvik veya kemik ağrısı ile başvurabilir. Erken evre hastalıkta fizik muayenede herhangi bir patoloji saptanmazken ileri evrede muayene ile ele gelen kitle veya metastatik hastalıkta pelviste kitle saptanabilir (70).

Kırk yaşın üzerindeki bireylerde diğer nedenlerle açıklanamayan ağrısız makroskopik hematüri varlığında tanıda mesane kanseri düşünülmelidir. Tam bir ürolojik fizik muayene ile birlikte hematürinin kaynağının araştırılması için öncelikle idrar analizi yapılmalıdır. Bu değerlendirmeden sonra ise sistoskopi, idrar sitolojisi ve üst üriner sistemin görüntülenmesi yapılmalıdır. Üriner sistemin görüntülenmesi ise intravenöz ürografi (İVÜ), üriner sistem ultrasonografi (USG), abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ve abdominal magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılabilir (26).

İdrar analizi uygulaması idrar örneğinin en geç 30 dk içerisinde mikroskopik, makroskopik ve dipstik yöntemi ile incelenmesidir. Her büyük büyütme alanında 3'den fazla eritrosit saptanması hematüri anlamına gelir. Mikroskopik incelemede dismorfik eritrositlerin varlığı hematürininin glomerüler kaynaklı olduğunu, normal görümlü eritrositlerin olması ise daha çok alt üriner sistemden kaynaklı olabileceğini göstermektedir. İrritatif semptomlarla gelen hastada mesane kanserini araştırmadan önce enfeksiyon varlığının ekarte edilmesi gerekmektedir. Ayrıca idrarda mikroskopik olarak her büyük büyütmede 5'den fazla lökosit varlığı ve dipstik yöntemi ile lökosit, nitrit ve lökosit esteraz pozitifliği de enfeksiyon lehine anlamlı kabul edilmektedir (72).

Mesane tümörünün erken tanı ve taramasında birçok moleküler araştırma yapılabilir. Ancak mesane kanserinin tanısında altın standart olarak kabul edilen yöntem sistoskopedir.

Fleksibl ve rijit olmak üzere iki farklı kullanımı mevcuttur. Rijit sistoskoplar kendi içinde ayrıca kamera açısına göre de ayrılmaktadır. Düz gözleme 0 derece optik lens ile yapılabilirken, 30 derece optik lens ile mesane tabanı ve mesane duvarının anterolateral kısmı daha iyi değerlendirilebilir. Mesanenin tavanı ve mesane boynunun değerlendirilmesi için 70 derece optik lens ise daha uygundur (73). Fleksible sistoskoplarda yanda bulunan ve başparmakla kontrol edilen bir kit ile uç kısmı 180–220 dereceye kadar kıvrılabilir. KİS gibi flat tip neoplastik lezyonların değerlendirilmesi için floresan sistoskopi kullanılması daha uygun olabilir. İntravezikal 5-aminolevulinik asit veya hekzaminolevulinik asit gibi ışığa duyarlı maddelerin uygulanması ile tümörün makroskopik floresan etkisi artırılmaktadır. Ancak bu işlem %5 oranında üriner enfeksiyon riski taşımaktadır (74).

Görüntüleme yöntemlerinin kısıtlı olduğu dönemlerde mesane tümörü semptomları ile başvuran hastalarda sistoskopi öncesi tanıda İVÜ standart olarak uygulanmaktaydı. Çeşitli çalışmalarda duyarlılığı %26 ile %86 arasında bildirilmiştir (75). İVÜ ile böbrek kaliksleri, renal pelvis, ureter ve mesanede dolun defektleri ile hem üst hem de alt üriner sistemin birlikte görüntülenmesi sağlanmaktadır. Güncel yaklaşım olarak EAU (“European Association of Urology”- Avrupa Üroloji Derneği) kılavuzunda tanı konulduktan sonra İVÜ kullanımı, BT görüntülenmesine ulaşılamıyor ise kanıt derecesi 2B düzeyinde önerilmektedir (76). Bunun sebebi İVÜ görüntülenmesi ile mesane tümörü için tipik bulguların göreceli olarak daha düşük oranda yakalanmasıdır.

Üriner sistem USG uygulaması kolay, non-invaziv, ucuz ve hemen hemen her merkezde bulunabilen bir görüntüleme yöntemidir. En büyük avantajı mesanenin dolu olması dışında ek bir hazırlık gerektirmemesidir. USG’nin başarısı için uygulayıcının deneyimi çok önemlidir. Boyut olarak 0.5 cm’den küçük mesane boynu ve mesane kubbesindeki kitleler kolaylıkla gözden kaçabilir. Mesane kanserlerinin %82-96’sı USG ile tespit edilebilir. Ağrısız hematüri ve irritatif işeme semptomları olan hastalarda ilk görüntüleme yöntemi olarak kullanılması önerilmektedir (77).

Abdominal BT; KİMK hastalarının evrelendirilmesinde özellikle T2b ve T3 hastaların değerlendirmesinde çok önemli bir görüntüleme yöntemidir (78). Bazı çalışmalarda ise BT’nin lokal evrelemede güvenilirliği sorgulanmaktadır (79). BT görüntülenmesinin etkin bir şekilde yapılması için önce kontrastsız sonra kontrastlı ardından

da toplayıcı sistem dolun defektlerinin tespit edilmesi için geç faz görüntülerin alınması gereklidir. Tümör dokusunda, kontrast uygulanmasını takiben mesane mukozasına göre daha hızlı opak tutulumu olur (80). BT, USG ile karşılaştırıldığında daha iyi görüntü sonuçları sağlamaktadır. Ancak özellikle 1 cm'den küçük mesane tümörlerinde USG'de olduğu gibi tanı koyma başarısı azalmaktadır. BT'nin en önemli avantajı mesane dışı yayılım, lenf nodu tutulumu, solid organ metastazları ve st üriner sistem tutulumuna ait bilgiler vererek evrelemeye yardımcı olmasıdır (81).

Abdominal MRG incelemesi manyetik alan etkisi ile yapılan ve detaylı gösterme gücü sahip olduğu Tesla değerine göre değişen bir görüntüleme yöntemidir. Görüntüleme sırasında mesanenin dolu olması tercih edilir. Koronal ve aksiyel başta olmak üzere farklı birçok düzlemde görüntü alınır. MRG'nin mesane kanserlerinin evrelendirilmesinde BT'ye göre lokal evrelemede daha başarılı olduğu düşünülmektedir (82). Özellikle küçük yüzeyel mesane kanserlerinde daha etkindir. MRG'nin patolojik lenf nodları ile genişlemiş pelvik damarları birbirinden daha iyi ayırt edebilmesi BT'ye göre avantajlarından birisidir. Literatürde MRG'nin mesane kanseri evrelemedeki sensitivitesi %58-%96 arasında olduğu bildirilmiştir (83). MRG aynı zamanda ileri evre mesane kanserlerinde küratif radyoterapi öncesinde prognostik bilgi sağlama açısından kemoterapi ve radyoterapiye verilen cevabın değerlendirilmesinde sık kullanılır (84).

Florodeoksiglukoz ile yapılan pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET), glukoz metabolizmasını bölgesel olarak değerlendiren moleküler bir görüntüleme yöntemidir. Kanser dokusu normal dokulara göre artmış glukoz kullanımına sahip olduğu için malignite değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Konvansiyonel PET ile anatomik bilgi sınırlıdır, bu nedenle PET'e BT eklenerek bu durumun büyük lde üstesinden gelinmiştir. PET'e BT eklenmesi birçok farklı tümör tipi için kıyaslanmış ve sadece PET görüntülemesine göre artan özgüllük ve duyarlılık sonuçları bildirilmiştir (85). Yapılan çalışmalarda invaziv mesane karsinomunun preoperatif evrelemede FDG-PET tarafından BT görüntülemesine metabolizma temelli bilgilerin eklenmesi, yüksek tanısal ve prognostik bir hassasiyet kazandırmaktadır (86). Fakat FDG'nin idrarla atılmasından dolayı lokalize mesane kanserinde tanı değeri sınırlıdır (87). FDG-PET, metastatik hastalık tespitinde değerli olup adrenal, kemik, böbrek, lenf nodu ve yumuşak doku metastazlarında duyarlılığı %80'den fazladır.

İdrar sitolojisi mesane kanseri için invaziv olmayan bir tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Sitolojinin tanısai değeri malignitenin histolojik derecesiyle, materyalin tedavi öncesi veya tedavi sonrası alınmasıyla, spesmenin kalitesiyle, materyalin elde edilme yöntemiyle ilişkili olarak değişebilmektedir (88). Sitolojik inceleme patoloğun tecrübesi ile ilişkili olduğundan subjektif bir yöntemdir. Aynı örnek, aynı patolog tarafından farklı zamanlarda farklı şekilde rapor edilebilmektedir (89). Sitolojik inceleme amacıyla mesaneden alınan örneklem eksfoliyatif yöntemler (fırça, sürüntü gibi), mesane yıkama sıvısı (barbütaj) veya işenilen idrardan elde edilebilir. Eksfoliyatif sitolojinin biyopsiyle örnekleme zor olduğu mesane divertikülünde lokalize tümörlerin tanısında veya yaygın kronik inflamasyon varlığında kullanışlı olduğu bildirilmektedir (88).

İdrar sitolojisinin mesane kanseri tanısında özgülüğü %90–95 seviyesinde olup duyarlılığı %11–76 arasındadır (90). Düşük dereceli mesane tümörlerinin değerlendirilmesinde sitolojinin duyarlılığının daha azdır. Genellikle düşük dereceli iyi diferansiye tümörlerin normal mesane mukozasına histolojik olarak benzemesi nedeniyle sitolojik tanıları daha güçtür. Eğer idrar örneğinde hücre sayısı da az ise sitolojinin duyarlılığı daha da azalır. Yüksek dereceli tümörlerin belirlenmesinde ise idrar sitolojisi daha yüksek duyarlılığa (%60–90) sahiptir. İdrar sitolojisinin en faydalı kullanım alanları; yüksek dereceli mesane tümörleri ve KİS varlığının tespit edilmesi olarak bildirilmektedir (91).

Mesane Kanseri Biyobelirteçleri

Sistoskopik incelmeye invaziv olması ve idrar sitolojisinin duyarlılığının düşük olması nedeniyle mesane kanseri tanısını koymak amacıyla birçok biyobelirteç geliştirilmeye çalışılmıştır. Mesane tümör antijeni (BTA), nükleer matriks proteini 22 (NMP22), immunosit ve ürovysion mesane kanseri biyobelirteçleri arasında öne çıkan testlerdir. Ancak bu biyobelirteçlerin hiçbiri mesane kanserinde tanı ve takipte, rutin uygulamada ve klinik kılavuzlarda kesin olarak önerilmemektedir.

BTA-Stat ve BTA-Trak Testleri

Mesane tümör antijenlerinden olan BTA-Stat ve BTA-Trak; insan kompleman faktör H ilişkili proteini idrarda saptamaya yönelik geliştirilmiş immunokromatografik bir testtir (92). BTA-Stat testinin sensitivitesi %73 ve spesifitesi %83 olarak saptanmaktadır. Mesane

tümör derecesi yükseldikçe sensitivitenin de arttığı bildirilmiştir (93). Mesanenin intravezikal tedavisi, idrar yolu enfeksiyonu ve üriner sistem taş varlığı gibi durumlar yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (94).

Nükleer Matriks Protein-22 Testi (NMP22) Testi

NMP22; mitozda görevli olan nükleer matriks proteindir. Hücre çekirdeğinin yapısal bir parçası olan nükleer matriks proteinleri nükleer yapıya destek sağlar. Malign hücrelerde artar ve apoptosis yoluyla idrara karışır. Monoklonal antikorlar ile yapılan ve proteinin üzerindeki epitoplara taniyan kantitatif Elisa testi ile oluşturulmuştur. Testin sensitivitesi %40-90 arasında değişmektedir. Üriner sistem taş varlığı, idrar yolu enfeksiyonu, benign prostat hiperplazisi gibi durumlarda test sonucu etkilendiği için spesifitesi (%50-70) düşüktür (95).

İmmunosit

Sitoloji ile immünofloresan incelemenin birleşimi ile oluşan immünohistokimyasal bir testtir. Bu incelemede idrar fikse edildikten sonra dökülen hücreler izole edilerek floresanla işaretlenmiş olan 3 monoklonal antikorla (karsinoembriyonik antijene ve münslere karşı oluşturulan monoklonal antikorlar) boyanır. Testin sensitivitesi %50-86 arasında olup, spesifitesi ise %69-79 arasında değişmektedir. Bu iki testin kombinasyonu ile düşük evreli tümörlerin tanısında sensitivite artarken, sitolojinin sağladığı yüksek spesifite azalmaktadır. Benign prostat hiperplazisi, idrar yolu enfeksiyonu ve mikroskopik hematüri gibi durumlar yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Bazı çalışmalar aynen sitolojide olduğu gibi subjektivite ve testi inceleyenler arasında varyasyon bildirmiştir (96).

ÜroVysion

ÜroVysion; kromozom 3, 7 ve 17'deki anöploid ve bunun yanında P16 tümör süpressör gen üzerindeki 9p21 lokusunun kaybını saptamaya çalışan bir hibridizasyon yöntemidir. Sitolojiden daha iyi sonuçları olmasına rağmen yüksek yalancı pozitif sonuçlar saptanmaktadır. Ancak yapılan bir çalışmada yanlış pozitif olarak değerlendirilen hastaların %89'unun 12 ay içinde tümör geliştirdiği ve rekürrens gelişen hastaların %85'inde pozitif saptandığı görülmüştür (97).

KİOMK Risk Sınıflandırması

KİOMK’de benzer hasta grupları oluşturmak ve tedavi-izlemin standardize edilmesi amacıyla KİOMK risk sınıflandırmaları dizayn edilmiştir. Bu amaçla yapılan sınıflandırmalarda rekürrens, progresyon ve mortaliteyi öngörececek parametreler birlikte kullanılmıştır. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitoüriner Kanser Grubu, Ta ve T1 ürotelyal karsinom patolojisine sahip 2596 hastayı randomize ederek değerlendirmiştir. Bu skarlama sisteminde kullanılan klinikopatolojik parametreler ise tümör sayısı, tümör boyutu, daha önceki rekürrens oranı, T evresi, KİS varlığı ve tümör derecesidir (99). Hastalara analiz sonucunda rekürrens için 0’dan (en iyi prognoz) 17’ye (en kötü prognoz) kadar skor verilmiştir. Progresyon için ise 0 (en iyi prognoz) ile 23 (en kötü prognoz) arasında skarlama yapılmıştır. Bu çalışmadaki 1. yıldaki rekürrens oranı %1–17 arasında, progresyon oranı ise %15–61 arasında değişmektedir. Beşinci yıldaki rekürrens ve progresyon olasılığı sırasıyla %1–45 ve %31–78 arasında değişmektedir. Tablo 5’de rekürrens ve progresyon olasılığı için kullanılan skarlama parametreleri gösterilmiştir (100).

Tablo 5. EORTC rekürrens ve progresyon kullanılan parametreler ve skorlaması

Faktör	Rekürrens	Progresyon
Tümörün Sayısı		
Tek	0	0
2-7 arası	3	3
≥8	6	3
Tümör Çapı		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Önceki Rekürrens Oranı		
Primer	0	0
≤ 1 rekürrens/Yıl	2	2
>1 rekürrens/Yıl	4	2
T Evresi		
Ta	0	0
T1	1	4
KİS		
Yok	0	0
Var	1	6
Derece		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam Puan	0-17	0-23

Tablo 6’da bu parametrelerin rekürrens ve progresyonlardaki skorları göz önüne alınarak hesaplanan puanlar gruplandırılarak bir ve beş yıllık rekürrens ve progresyon olasılıklarını yansıtan kategoriler oluşturulmuştur.

Tablo 6. EORTC skorumasına göre rekürrens ve progresyon olasılığı

Rekürrens Skoru	1. Yılda Rekürrens Olasılığı		5. Yılda Rekürrens Olasılığı	
	%	(%95 CI)	%	(%95 CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	28	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)
Progresyon Skoru	1. Yılda Progresyon Olasılığı		5. Yılda Progresyon Olasılığı	
	%	(%95 CI)	%	(%95 CI)
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)

Tedavi önerilerini kolaylaştırmak için mevcut prognostik faktörler ve özellikle EORTC risk tablolarından elde edilen veriler kullanılarak düşük, orta ve yüksek risk grubuna sahip 3 gruptan oluşan sınıflandırma geliştirilmiştir (98). Bu sınıflandırma EAU tarafından da kabul edilmiş ve güncellenerek EAU risk sınıflaması olarak isimlendirilmiştir. Tablo 7’de gösterilen EAU risk sınıflaması rekürrens ve progresyon ihtimalleri göz önünde bulundurularak oluşturulmuştur.

Tablo 7. EAU risk sınıflaması

Risk Sınıflaması	Özellikleri
Düşük Risk	Primer, TaG1 (PUNLMP, LG*), <3cm, KİS yok
Orta Risk	Düşük risk ve yüksek risk kategorisine girmeyen tümörler
Yüksek Risk	Aşağıdakilerden herhangi biri: <ul style="list-style-type: none"> • T1 tümörü • G3 (HG **) tümörü • KİS varlığı • Çoklu, tekrarlayan ve büyük (> 3 cm) TaG1G2 / LG tümörleri (tüm özellikler mevcut olmalıdır) *
	<p>En yüksek riskli tümör altgrubu</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1G3/HG ile eş zamanlı KİS varlığı • Çoklu ve/veya büyük T1G3/HG ve/veya tekrarlayan T1G3/HG ve/veya prostatik üretrada • T1G3/HG ile birlikte KİS varlığı • Varyant histolojilerin bazı formları • Lenfovasküler invazyon

*LG (düşük derece): G1 ve G2’yi içerir

** HG (yüksek derece): G2 ve G3’ü içerir

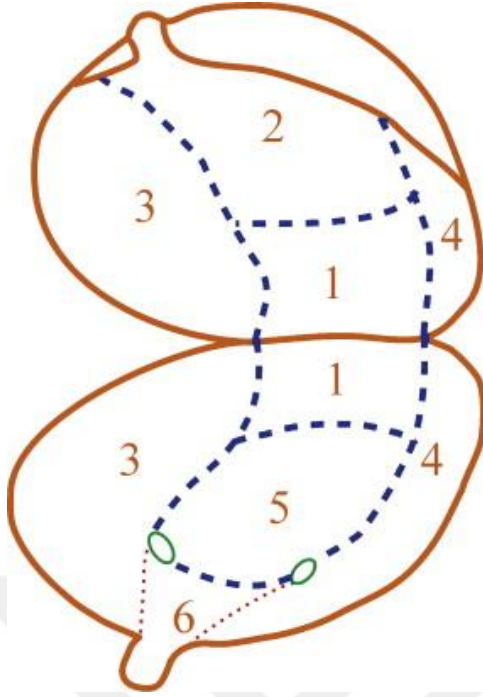
KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERLERİNDE (KİOMK) TEDAVİ

Mesanede yeni tespit edilen şüpheli oluşumlara spinal veya genel anestezi altında endoskopik olarak rezeksiyon yapılması önerilir. TUR-M olarak isimlendirilen bu işlem uygun evrelendirmeyi yapmak için kas dokusunu da içerecek biçimde rezeksiyon yapılarak gerçekleştirilir. Genel olarak kılavuzlarda KİOMK olgularında endoskopik rezeksiyon ve risk sınıflandırmasına göre intravezikal tedavi önerilirken, KİMİK olgularında neoadjuvan kemoterapi ile beraber radikal sistektomi önerilmektedir.

Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu (TUR-M)

TUR-M hem tanısal hem de tedavi edici bir işlemdir. Tümörün patolojik özelliklerine göre küratif bir tedavi olabilmektedir. Ta ve T1 mesane tümörleri için standart başlangıç tedavisi olarak TUR-M işlemi gerçekleştirilir. Teknik standart olarak rezektoskop ile 30 derecelik optik lens, 90 derecelik loop, monopolar veya bipolar elektrokoter sistemlerinin kullanılmasıyla uygulanır. Mesanenin anterior bölgesi özellikle küçük tümörlerin en sık atlandığı bölge olmasından dolayı bu bölge 70 derecelik optik lens kullanılarak detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Yapılan çalışmalarda salin solüsyonu ile yapılan bipolar TUR-M'nin cerrahi etkinlik açısından monopolar TUR-M'ye üstünlüğü yoktur. Bununla birlikte bipolar elektrokoter TUR-M sırasında obturatuvar refleksin önlenmesi açısından faydalı olabilir.

Rezeksiyona başlamadan önce mesanedeki kitlenin çevre dokular ve organlar ile olan ilişkisini değerlendirmek amacıyla bimanuel muayene uygulanabilir. TUR-M öncesinde mesane trigon bölgesinden başlanarak, tüm duvarlar, üreter orifisleri, üreteral jet akımlar ve kubbe sistematik bir şekilde gözden geçirilerek sistoskopik inceleme ile taranır. Tespit edilen tümör veya tümörlerin lokalizasyonu, boyutu ve değerlendirilerek mesane diagramında not edilir (Şekil 1). Tümör etrafındaki mukozal değişikliklere özellikle KİS alanları bulunabileceğinden dolayı dikkat edilmelidir.



Şekil 1. Sistoskopide kullanılan mesane diagramı

TUR-M sırasındaki patolojik örneklem tümör dokusu ile birlikte kas tabakası ve çevre normal dokuyu içermelidir. Rezeksiyon yarı dolu mesanede yapılmalıdır. Bu sayede mesane duvar hareketlerinin minimize edilmesi ve rezeksiyon sırasında perforasyonların önlenmesi sağlanmaya çalışılır. Tümör dokusunun tabanı ayrı olarak rezeke edilmeli ve ayrı kaplarda patolojik değerlendirme için gönderilmelidir.

Yüksek riskli hastalarda gerçek patolojiyi saptamak planlanan tedaviye karar vermek için çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda ilk TUR-M patolojisi T1 gelen hastaların TUR-M piyeslerinde kas dokusu içerenlerde reTUR-M patolojisinde %20, kas dokusu içermeyenlerde yapılan reTUR-M'de ise %41 oranında patolojinin T2 evresine yükseldiği saptanmıştır (4). Bu yüzden yüksek riskli hastalarda ve inkomplet rezeksiyon yapılan hastalarda 2-6 hafta sonra reTUR-M yapılmalıdır (4).

İdrar sitolojisinin pozitif olduğu veya ekzofitik tümörün papiller yapıda olmadığı durumlarda normal mukozadan random biyopsi alınması önerilmektedir. Trigon veya mesane boynu tümörlerinde, KİS pozitif tümörlerde, çoklu sayıda tümörlerde ve mesanede

tümör izlenmeden sitolojinin pozitif olduğu durumlarda prostatik üretradan da biyopsi alınması önerilmektedir (4).

Sekonder Transüretal Rezeksiyon (reTUR-M)

Mesane tümörünün patolojik özellikleri, tümöral lezyonun rekürrensinde önemli rol oynamaktadır. İlk TUR-M, deneyimli ürolog tarafından yapılsa bile özellikle invaziv mesane tümör varlığında tüm tümöral dokunun rezeke edilmesi yeterli olmayabilir. T1 mesane tümörlerinde tedaviye karar vermeden önce, ilk TUR-M'den 2-6 hafta sonra reTUR-M yapılmalıdır (101). Nitekim ilk TUR-M operasyonunda patoloji preparatında kas örneği (muskularis propria) olmayan ve pT1 yüksek dereceli olarak değerlendirilen hastalarda, reTUR-M de %49-64 oranlarında kas invazyonu görülmektedir (102). Bu oran ilk TUR-M'da kas dokusu rezeke edilmiş olgularda yaklaşık %10-30'dur (103). EAU klavuzlarına göre reTUR-M endikasyonu olan hastalar aşağıda sıralanmıştır:

- ✓ İnkomplet TUR-M yapılanlar
- ✓ Tüm pT1 evre tümörler
- ✓ KİS varlığı
- ✓ Kas dokusu yokluğunda (pT1+pTa yüksek dereceli tümör düşünülüyorsa)

Son zamanlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda; reTUR-M'nin özellikle ilk TUR-M materyalinde detrusor kası bulunmadığında rekürrens, progresyon, kansere özgü ve genel sağkalım üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (104). Ancak ilk TUR-M operasyonunda detrusor kasının mevcut olduğu durumlarda reTUR-M'nin herhangi bir avantajının olmadığı tespit edilmiştir (105). Bu sebeple reTUR-M operasyonunun en önemli avantajlarından biri de ilk TUR-M işleminin yetersiz yapılması yani detrusor kası içermemesi nedeniyle patolojik olarak düşük evrelendirilmiş KİMK'i tespit edebilmesidir (106).

İntravezikal BCG İmmunoterapisi

KİOMK tedavisinde intravezikal BCG'nin kullanımı ilk olarak 1976 yılında gerçekleştirilmiştir (107). Yaklaşık 40 yıldır intravezikal BCG immunoterapisi KİOMK için standart tedavi olarak yerini korumaktadır (4). KİOMK tedavisinde rekürrens ve

progresyonu azaltacak BCG kadar etkin başka bir alternatif tedavi henüz bulunamamıştır (108).

İntravezikal BCG tedavisinin etki mekanizması, yoğun bir şekilde araştırılmıştır. İntravezikal BCG immünoterapisi; idrar ve mesane duvarında sitokinlerin artmış ekspresyonu, granülosit, mononükleer ve dendritik hücrelerin birikimi ile karakterize masif bir lokal immün yanıt ile gerçekleşmektedir (109). İntravezikal BCG tedavisi öncelikle mesane duvarının iç kısmındaki fibronektine direk bağlanarak hücre aracılı immünolojik yanıtta ve antianjiyogenik bir duruma yol açmaktadır. İntravezikal BCG tedavisi mesanede inflamatuvar bir duruma sebep olmaktadır. Tümör nekroz faktör (TNF) α , granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), interferon-gamma (IFN- γ) gibi çok sayıda sitokin inflamatuvar sürecin başlaması ve devam etmesinde etkilidir. İntravezikal BCG ve diğer immünstimülatör ajanlarla tedavi edilen hastaların idrarında interlökin IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve IL-18 tespit edilmiştir. IFN- γ , IL-2 ve IL-12'nin artması ile gözlenen sitokin indüksiyonu, yardımcı T tip 1 (Th1) yanıtını yansıtmaktadır. Bu immünolojik yanıt, rekürrens ve progresyonu önlemede, intravezikal BCG tedavisinin sebep olduğu hücre aracılı sitotoksik mekanizmayı aktive etmektedir (110).

Ek olarak; BCG supresif yardımcı T tip-2 (Th2) yanıtı ile sonuçlanan IL-10'u da beraberinde stimüle edebilir. Ancak intravezikal BCG tedavisi asıl etkisini Th1 üzerinden göstermektedir. Bu sebeple bu tedavi verilen hasta grubunda Th1 yanıtını Th2 yanıtına göre daha fazla artırmak için çalışmalar yapılmaktadır. (111).

İntravezikal BCG ile antitümöral yanıtın gelişmesinden 3-6 ay sonra ürotelyum hücrelerindeki MHC II ekspresyonu düşmeye başlar, inflamatuvar alandaki sitokin ve infiltratif nötrofillerin sayısı azalır, böylelikle bağışıklık durumu zayıflar. İdame olarak verilen intravezikal BCG tedavisi ise bağışıklık durumunu yenileyerek antitümöral yanıtın sürdürülmesini sağlar. Ancak hastanın immünsüpresif bir hastalığı veya ileri yaşı varsa, intravezikal BCG immünoterapi yanıtı kısıtlı olabilir (112).

İntravezikal BCG tedavisinin KİOMK'de hem rekürrensi azalttığı hem de progresyonu geciktirdiği ve diğer kemoteropatik ajanlardan daha üstün olduğu birçok randomize kontrollü çalışmada ve metaanalizde bildirilmiştir (113,114).

BCG tedavisi için birçok protokol bildirilmiştir. İdame BCG tedavisi; orta riskli hasta grubunda 1 yıl, yüksek riskli hasta grubunda tolere edilebilirse 3 yıl tam doz olacak şekilde

uygulanmalıdır. İdame BCG tedavisi uygulanan hasta grubunda uygulanmayanlara göre %37 oranında azalmış progresyon riski bildirilmiştir (115,116).

T1 yüksek dereceli mesane kanseri hastalarında; TUR-M tedavisine ek olarak adjuvan BCG'nin tedaviye eklenmesi durumunda kanser-spesifik sağkalımın ve genel sağkalımın daha uzun olduğu bildirilmiştir. Ayrıca 5-yıllık hastaliksız sağkalım bu hasta grubunda %80 oranına ulaşabileceği gösterilmiştir. (117)

Düşük dereceli Ta ve T1 tümörlerden farklı olarak KİS varlığında prognoz ve hastalığa bağlı ölüm riski daha yüksektir. KİS varlığında intravezikal BCG tedavisi uygulanmaz ise kas invazyon oranı %54 olarak izlenmektedir (118). KİS durumunda hastalık genellikle çoklu odakta olup sadece TUR-M ile tedavi edilmeleri güçtür. Konservatif tedavide ilk olarak en çok intravezikal BCG uygulanır. BCG kullanımıyla tam yanıt oranının ortalama %75 seviyesinde olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Metz ve arkadaşlarının (ark.) yapmış olduğu bir çalışmada izole KİS hasta grubunda bu oranı %88, birlikte başka bir histopatolojik mesane kanseri olan KİS varlığında %78 olarak bulmuştur (119). Sonuç olarak mevcut verilerle intravezikal BCG, KİS'de uygulanacak altın standart tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir.

KİOMK'nin komplet rezeksiyonu sonrasında, ek tedavi uygulanmadığında genel olarak 5 yıl içerisinde rekürrens oranının %50-70 olduğu bilinmektedir (98). Lamm ve ark. KİOMK olan hastalarda intravezikal BCG tedavisinin uzun dönem sonuçlarını gözden geçirmiştir. TUR-M + BCG ile sadece TUR-M uygulanmış hastalar karşılaştırıldığı beş çalışmanın dördünde TUR-M + BCG uygulanan grupta rekürrens anlamlı oranda azaldığı tespit edilmiştir (120). TUR-M grubunda rekürrens oranı %77 iken, TUR-M + BCG grubunda %31 olarak bulunmuştur. BCG'nin tümör rekürrensini önlemede olumlu etkisi üzerine birçok rapor olsa da diğer önemli konu progresyona etkisidir. KİS bulunan 403 hastada yapılan bir çalışmada intravezikal BCG tedavisi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, progresyon riskini %35 oranında azalttığı gösterilmiştir (121). Yüksek riskli KİOMK hastalığı olan 86 hastanın dahil edildiği randomize çalışmada BCG tedavisi alan hastalarda sadece TUR-M cerrahisi yapılanlara göre progresyon intervalinde daha uzun bir gecikme ortaya konmuştur (122). Ayrıca intravezikal BCG ile tedavi edilen KİS hastalarında sistektomi oranı (%11 BCG vs. %55 kontrol grubu) ve sistektomiye kadar geçen süre de ciddi şekilde azalmıştır (123). Mevcut veriler intravezikal BCG tedavisinin

KİOMK'de progresyonu geciktirdiğini göstermektedir ancak uzun dönem sağkalım avantajı halen tartışmalıdır. Bununla birlikte, iki meta-analiz de BCG'nin progresyon riskini azalttığı sonucuna varmıştır. Sylvester ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada ortalama 2,5 yıllık takip sonrası progresyonunun %27 oranında azaldığı gösterilmiştir (124). Bir başka çalışmada ise intravezikal mitomisin tedavisi alan grup ile intravezikal BCG tedavisi alan grup karşılaştırılmıştır. İntravezikal BCG tedavisi alan grupta ortalama 26 aylık takip sonrası progresyonun %23 oranında azaldığı gösterilmiştir (125). Her iki analizde de intravezikal BCG ile saptanan olumlu sonuçlar, indüksiyon tedavisi ile beraber idame BCG tedavisi alan hastalarda görülmüştür.

Bazı durumlarda intravezikal BCG tedavisinin hastaya uygulanması kontraendikedir. İntravezikal BCG tedavisinin mutlak kontrendikasyonları aşağıda sıralanmıştır:

- ✓ İmmünsüprese ve immün sistemi baskılanmış hastalar
- ✓ Transüretal rezeksiyondan hemen sonra (intravazasyon ve septik şok riskinden dolayı)
- ✓ Travmatik kateterizasyon (intravazasyon riski)
- ✓ Total inkontinans (hastanın BCG tedavisini muhafaza edemeyeceği için)
- ✓ BCG sepsis öyküsü
- ✓ Gross hematüri (intravazasyon riski)

EAU kılavuzuna göre intravezikal BCG tedavisinde başarısızlık durumu aşağıda özetlenmiştir:

- ✓ Takipte kasa invaziv tümör saptanması
- ✓ İntravezikal BCG tedavisine refrakter tümör saptanması
 - İlk 3 ay içerisinde yüksek dereceli KİOMK saptanması (Bu hasta grubunda intravezikal BCG ile konservatif tedavi edilirse yüksek progresyon riski mevcuttur)
 - İlk 3-6 ay içinde KİS saptanması (eşlik eden papiller tümör olmayacak)
 - İntravezikal BCG tedavisine devam eden hasta grubunda yüksek dereceli tümör saptanması
 - İntravezikal BCG tedavisi tamamlamış hasta grubunda yüksek dereceli tümör saptanması

- ✓ İntravezikal BCG Relaps olması
 - İdame intravezikal BCG bittikten sonra yüksek dereceli KİOMK gelişmesi
- ✓ İntravezikal BCG İntolerans gelişmesi
 - İntravezikal BCG indüksiyon tedavisini tamamlayamadan ciddi yan etkiler gözlenmesi
- ✓ İntravezikal BCG Cevapsız hasta grubu
 - Son BCG sonrası 6 ay içinde TaT1 yüksek dereceli tümör rekürrensi veya idame intravezikal BCG tedavisinden sonra 12 ay içerisinde KİS gelişmesi

KİOMK tedavisinde intravezikal BCG tedavisi etkin bir tedavi modalitesi olarak karşımıza çıkmaktadır. TUR-M sonrası özellikle KİOMK hastalarına adjuvan tedavi olarak kabul görmektedir. Ancak %20-40 hastada yanıt alınamamakta ve tümör progresyonu gelişmektedir (120). Hangi hastaların intravezikal BCG tedavisinden fayda göreceği ya da hangi hastalarda yan etkiler oluşacağı bilinmemektedir. İntravezikal BCG tedavisinin bu etkilerini öngörebilecek tümör belirteçlerini saptamak çok değerlidir. Bu konuda birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen henüz rutin klinik kullanıma giren bir tümör belirteci bulunamamıştır. Prediktif tümör belirteçleri tedaviye yanıtı ya da direnci, rekürrens ya da progresyonu öngörebilecek belirteçler olarak nitelendirilirler. KİOMK’de bazı moleküllerin histopatolojik ekspresyonu bu açıdan bize yol gösterebilir. Bu konu ile ilgili aşağıda belirtilen bazı moleküller öne çıkmaktadır.

P53 geni

P53 geni, üzerinde en çok çalışma yapılan tümör baskılayıcı gendir. P53 gen mutasyonu birçok tümör gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Mesane tümörlerinde en sık görülen genetik değişikliklerdendir. P53 geni 17p13.1 lokalizasyonunda yer alır ve hücre döngüsünün G1/S fazında anahtar rol oynayarak; DNA tamiri ve apoptozunu yönetir (126).

Kromozom 17p deki kayıp ve p53 mutasyonları ileri evre ve yüksek dereceli tümörlerde daha sık oranda (%70) görülmektedir. KİOMK ise invaziv tümörlere göre daha az oranda (%20-40) izlenmektedir (127). Ancak KİOMK’de p53 mutasyonlarının varlığı prognoz açısından önemli olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada KİOMK’de çift allel p53

kaybı olan olguların %69'unda tümör rekkürensisi tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada mutant p53 geni olanlarda ise %88,5 oranında tümör rekürensisi tespit edilmiştir (128). Diğer bir çalışmada ise intravezikal BCG tedavisi verilen hasta grubunda p53 mutasyonu olanlarla %80 oranında tümör progresyonu izlenmiştir. P53 mutasyonu olmayan hastalarda ise bu oran %25 saptanmıştır (129).

KİMK tanısı alan hasta grubunda p53 gen mutasyonu son derece önemlidir. KİMK nedeniyle radikal sistektomi uygulanan hastalarda p53 İHK boyanması değerlendirilmiş ve p53 gen mutasyonunun hastaların rekürrens ve sağkalımında önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (130). P53 geninin önemi sadece mutasyonlar ile sınırlı kalmamaktadır. P53 geninin aşırı ekspresyonu ya da p53 degradesyonu da İHK boyama çalışmaları ile saptanarak kanser araştırma çalışmalarında önemli bir belirteç olarak kullanılabilir.

Ki-67

Ki-67 yalnızca proliferen olan hücrelerin nükleuslarında bulunmaktadır. Proliferasyon fazında olmayan hücrelerde Ki-67 antijeni saptanmaz. İHK yöntemlerle monoklonal Ki-67 antikoları ve MIB1 antikoları ile saptanır. Yapılan bir çalışmada mesane kanserlerinde Ki-67 ekspresyonu yüksek rekürrens ve progresyon ile ilişkili bulunmuştur (131). Yapılan başka bir çalışmada ise tümör evresi ve Ki-67 ekspresyonlarının progresyonsuz ve hastalığa özgü sağkalım açısından bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir (132).

KİOMK olan hastalarda p53, bcl-2, Ki-67'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada Ki-67 dışındaki belirteçlerin tümör rekürrensini saptamada yetersiz kaldıkları gösterilmiştir (133). KİMK hastalarında Ki-67 ekspresyonuna ait bulgular hastaların genel yaşam süresini öngörebilen göstergelerden biri olarak kabul edilmektedir (134). Ki-67; G1 fazından mitoz geçişte görev almaktadır ve özellikle KİOMK'nin doğal seyrini öngörmede etkin bir belirteç olduğu düşünülmektedir (135).

CD44

CD44 molekülü ras aracılığıyla hyalüronik asit cevabı oluşturarak sinyal iletiminde ve hücre-hücre, hücre-matriks etkileşiminde önemli rol oynayan; hücre yüzeyinde sık olarak ifade edilen bir adezyon molekülüdür. Mesane kanserinde CD44 ekspresyonu ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bir çalışmada CD44 ekspresyonu

KİOMK'de yüksek olmasına rağmen invaziv mesane kanserinde CD44 seviyesinin düştüğü görülmüş ve bunun alternatif "splicing"e bağlı olduğu değerlendirilmiştir (136). Başka bir analizde CD44 ekspresyon kaybının mesane kanserinde yüksek evre ve derece ile ilişkili olduğu bulunmuştur (137). Yapılan çalışmalarda CD44'ün molekül ve ligandlarının motilite, proliferasyon, matriks parçalanması ve hücre yaşam süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durumlar kanser metastazı için önemli basamaklardır (138).

CD44 doku ve hücreye göre farklı protein izoformları (CD44v) ile çeşitlilik gösterebilmektedir. Yapılan bir çalışmada mesane kanseri olan hastaların idrar örneklerinde izole edilen kanser hücrelerinde CD44v8-10 formları görülebilmektedir (139). Bir başka çalışmada ise fokal CD44 varyant protein kaybı, kısa rekürrens süresi ve yüksek derece mesane kanseri ile ilişkilendirilmiştir (140).

GATA3

GATA3 mikrodizin çalışmaları sonrasında bulunan bir transkripsiyon faktörüdür (141). GATA3 son zamanlarda mesane kanseri tanısında kullanılan faydalı İHK belirteçlerden olmuştur. Higgins ve ark. 2007 yılındaki çalışmalarında ilk kez ürotelyal kanserlerde monoklonal antikorlardan elde edilen GATA3 ekspresyonunu göstermişlerdir (142). Ardından birkaç çalışmada daha GATA3 ekspresyonunu mesane kanseri tanısında güvenilir bir belirteç olduğu gösterilmiştir (141). Ürotelyal kanserlerde pozitiflik oranı %90'lar seviyesinde olmasına rağmen; meme, pankreas ve endometrial kanserler olmak üzere birçok kanserde de pozitiflik görülebilmektedir. Skuamöz hücreli karsinomda ve skuamöz diferansiyasyon bulunan alanlarda İHK ekspresyonu genellikle izlenmez (143). GATA3 mesanenin paragangliomalarında pozitiflik gösterebilmektedir, bu yüzden özellikle nested varyantta pozitiflik çok dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır (144).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 30.04.2020 tarihinde onaylanmış (Karar no: 2020.85.04.09) ve Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi (NKÜ) Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından tıpta uzmanlık tezi projesi olarak desteklenmiştir (Proje kodu: NKUBAP.02.TU.20.265).

Çalışmamızda Tekirdağ NKÜ Üroloji Anabilim Dalı (AD)'nda 2009 – 2020 yılları arasında mesane kanseri tanısı ile takip edilen 240 hasta retrospektif olarak tarandı. KİOMK tanısı ile intravezikal BCG tedavisi uygulanan ve araştırmanın dahil olma kriterlerini karşılayan toplam 106 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmanın dahil olma ve dışlama kriterleri Tablo 8 ve Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 8. Çalışmaya dahil olma kriterleri

18 yaşından büyük olmak
2009 – 2020 yılları arasında mesane kanseri tanısı almış olmak
Primer mesane kanseri tanısı ile birlikte histopatolojik olarak KİOMK ± KİS olup intravezikal BCG tedavisi almış olmak
Başka bir maligniteye sahip olmamak
Ürotelyal karsinomundan başka herhangi bir histopatolojik tanı almamış olmak (örneğin: adenokarsinoma, nöroendokrin karsinom vb.)
İlk histopatolojik değerlendirilmesi Tekirdağ NKÜ Patoloji AD’da yapılmış olmak (dış merkezde yapılan ilk TURM’den sonra kliniğimize refere edilen hastalardan, ilk histopatoloji örneklerinin Tekirdağ NKÜ Patoloji AD’da confirmasyonu olanlar dahil)

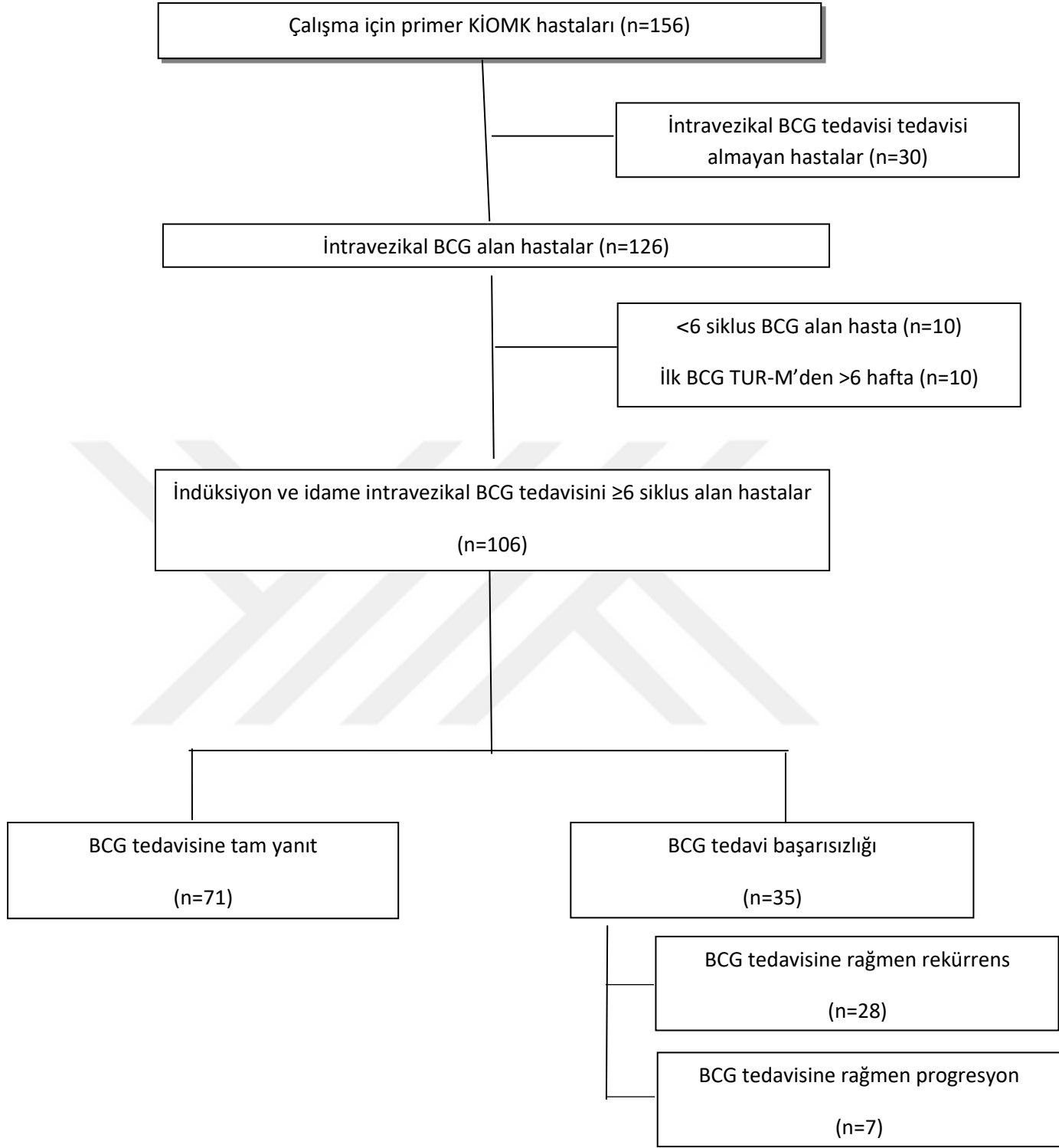
Tablo 9. Çalışmadan dışlama kriterleri

18 yaşından küçük olmak
Mesane ürotelyal kanser nedeniyle takipli olup intravezikal BCG tedavisi almamış olmak
Histopatolojik tip olarak ürotelyal tümör dışında tanı almış olmak
Herhangi bir nedenle pelvik bölgeye radyoterapi uygulanmış olmak
Yapılan ilk TUR-M’den sonraki tedavi ve izlemleri Tekirdağ NKÜ Üroloji AD’da yaptırmamış olmak

Yukarıdaki kriterlere göre ilk TUR-M operasyonunda histopatolojik olarak tanısı KİOMK olan 156 hasta tespit edildi. Bu hasta grubu içerisinde hiçbir adjuvan tedavi almamış 30 hasta, altı siklusa kadar intravezikal BCG tedavisi alan 10 hasta, ilk BCG

indüksiyonuna indeks TURM/reTUR-M'den 6 haftadan daha geç başlanan 10 hasta çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak intravezikal BCG tedavisine tam yanıt veren 71 hasta ile BCG başarısızlığı gelişmiş 35 hasta (toplam 106) çalışmaya dahil edildi. İntravezikal BCG tedavi başarısızlığı olan hastaların 28 tanesinde intravezikal BCG tedavisine rağmen rekürrens, 7 tanesinde ise progresyon izlendi (Şekil 2).





Şekil 2. Dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre çalışmamızdaki KİOMK vakalarının seçim algoritması

Tanısal değerlendirmeler sonucu mesanede şüpheli oluşum saptanan hastalara sistoskopik inceleme uygulandı. Sistoskopik inceleme esnasında saptanan şüpheli veya tümöral oluşumlara TUR-M operasyonu yapıldı. Ayrıca şüpheli alanlara TUR-biyopsi incelemesi yapıldı. Özellikle tümör tabanından detrusor tabakasını da içeren derin doku örnekleme alındı. Endoskopik olarak kanama kontrolü sağlandıktan sonra dokular ayrı ayrı formol içine konuldu. Tümöral oluşumun tüm özellikleri mesane diyagramı da kullanılarak not edildi. Rezeke edilen dokunun boyutu, sayısı, tipi, yeri vb. tüm özellikleri belirtilerek patolojik incelemeye gönderildi.

Çalışmamızda patoloji spesmeninde kas örneği olmayan veya inkomplet rezeksiyon uygulanmış bütün hastalara üroloji kılavuzlarında belirtildiği üzere 2-6 hafta içerisinde re-TUR-M operasyonu yapıldı. TUR-M işlemi sonrası patolojik sonuç olarak primer KİOMK (KİS/Ta yüksek derece/T1 düşük ve T1 yüksek derece mesane kanseri) olarak rapor edilen hastalara 6 kür intravezikal BCG indüksiyonu ile idame intravezikal BCG tedavisi uygulandı. Tanı konulduktan sonra intravezikal BCG tedavisi alan hastalar ilk 2 yıl boyunca 3 ayda bir, sonraki yıllarda 6-12 ayda bir sistoskopik inceleme ve idrar sitolojileri ile kontrol edildi. Bu hastalar ilk 2 yıl boyunca yılda bir, sonraki takiplerinde ise ortalama 2 yılda bir olmak üzere geç fazlı kontrastlı bilgisayarlı tomografiler (BT Ürografi) ile kontrol edildi.

İntravezikal BCG tedavisi, Mycobacterium bovis suşunun (SII®Onco BCG veya BCG Culture SSI) bulunduğu şişeler 50 ml'lik fizyolojik seruma seyreltilip, 12Fr feeding kateter ile mesaneye verilmesiyle uygulandı. Hastalar kateterin çekilmesinden sonra serviste gününbirlik yakın takip edildi ve 2 saat idrarlarını yapmamaları istendi. Her intravezikal BCG uygulaması öncesinde bütün hastalardan tam idrar tahlili ve idrar kültürü tetkiki istendi. Makroskopik hematürisi olan ve idrar kültürü steril olmayan hastalara BCG tedavisi uygulanmadı. İndüksiyon intravezikal BCG tedavisi tüm hastalara haftada birer kez olmak üzere 6 hafta süreyle uygulandı. İntravezikal BCG tedavisi alan hastaların kontrollerinde idrar sitolojisi pozitif veya yapılan sistoskopik incelemede şüpheli bir lezyon saptandığında endoskopik rezeksiyon gerçekleştirildi.

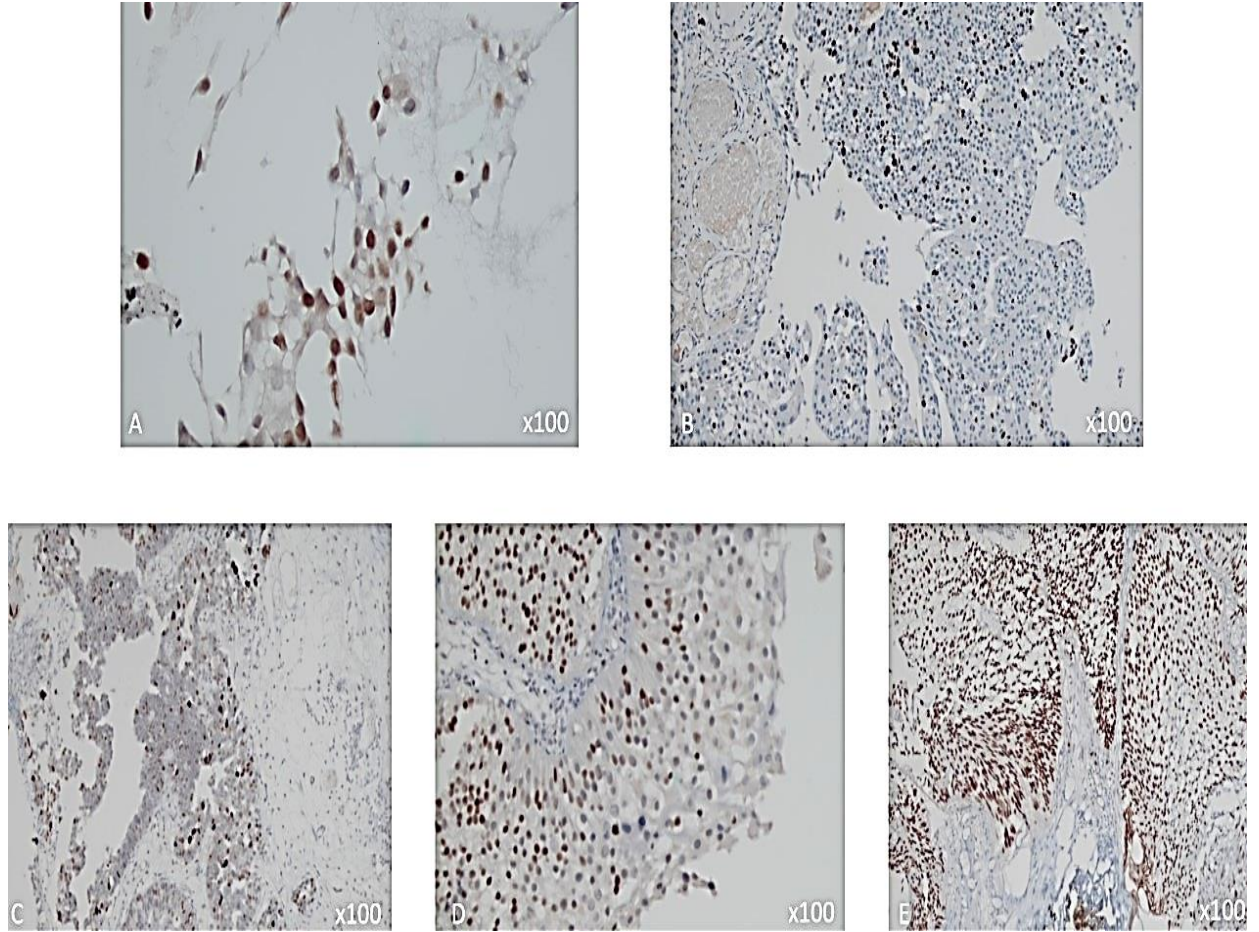
Çalışmamızda sistoskopik kontrollerde ilk tanıya göre tümör evresi yükselmeden KİOMK saptanması rekürrens olarak tanımlanırken; evre yükselmesi, kas invazyonu veya

metastaz saptanması ise progresyon olarak tanımlandı. KİOMK hasta grubunda intravezikal BCG tedavisine rağmen rekürrens ve progresyon gelişmesi durumunda ikinci kez BCG tedavisi (tekrar BCG indüksiyon tedavisi) veya radikal sistektomi + lenf nodu diseksiyonu tercih edildi.

İmmunohistokimyasal inceleme:

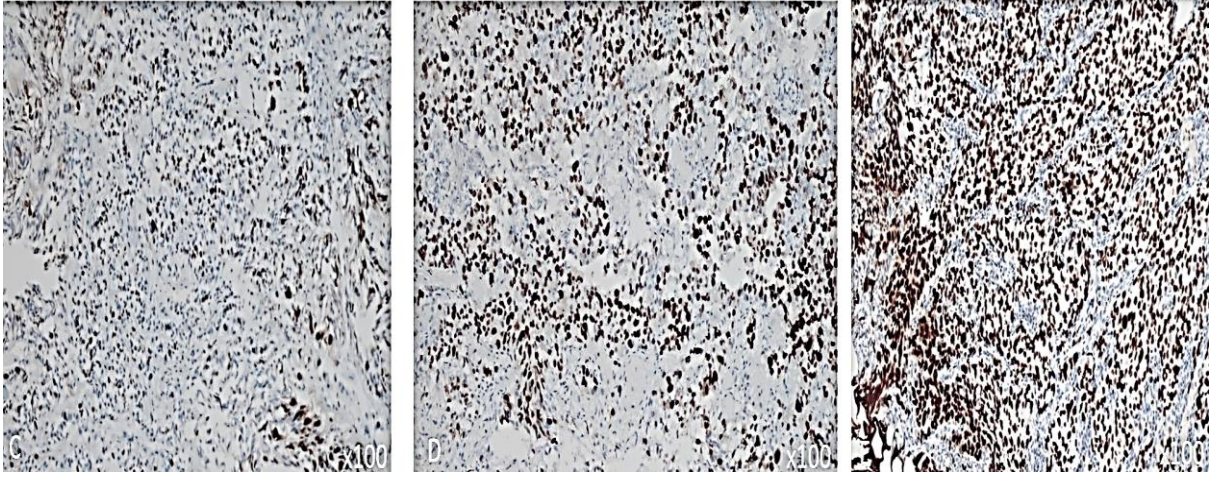
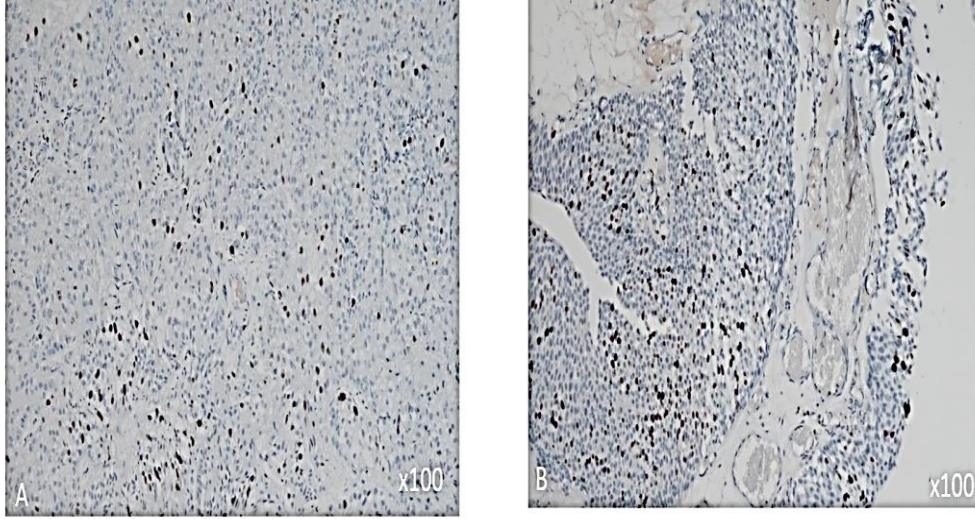
Çalışmaya dahil edilen 106 hastanın parafine gömülü formalin fikse blokları Tekirdağ NKÜ Patoloji Laboratuvarı arşivinden alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların histopatolojik tanıları aynı üropatolog tarafından tekrar değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen yeterli dokuya sahip 106 bloğun 71 tanesi intravezikal BCG tedavisine tam yanıt veren grupta, 28 tanesi BCG tedavisine rağmen rekürrens ve 7 tanesi ise BCG tedavisine rağmen progresyon olan grupta idi. Tüm hastaların parafin bloklarının her birinden İHK incelemesi yapabilmek için 4 mikronluk kesitler alındı. Ayrıca dokuların dökülmemesi için pozitif şarjlı lamalar kullanıldı. Kesitler 60°C'lik etüvde bir saat bekledikten sonra 15 dakika ksilol ile deparafinize edildi. Derecesi giderek azalan alkollerden geçirilerek hidrate edilip distile suda yıkandı. BenchMark XT^(TM) makineye yerleştirildi. CD44 (anti-CD44 SP37 tavşan monoklonal primer antikor), GATA3 (L50-823 fare monoklonal primer antikor), p53 (anti-p53 Bp53-11 primer antikor), Kİ67 (SP6 tavşan monoklonal antikor) İHK belirteçler kullanılarak boyama gerçekleştirildi. Otomatik boyama cihazında boyanan preparatlar sıvı bazlı kapama maddesi kullanılarak lamel ile kapatıldı. CD44 sitoplazmik-membranöz, GATA3 nükleer, p53 nükleer, Ki-67 nükleer boyanma gösteren antikorlar olup bu özellikleri ile inceleme gerçekleştirildi. Tüm örnekler Olympus^(TM) (CX41, München, Germany) mikroskop ile değerlendirildi. İncelenen kesitlerde 100X büyütmede 100 tümör hücresi sayılarak burada boyanan sitoplazmik veya nükleer antikorlar yarı kantitatif olarak skorlandı. Buna göre; skor 0: %0-10 boyanma, skor 1: %10-25 boyanma, skor 2: %25-50 boyanma, skor 3: %50-75 boyanma, skor 4 ise %75'den fazla boyanma olarak beş gruba ayrıldı. Çalışmamızda p53 ve Ki-67 İHK boyama pozitif kabul etmek için cutt-off değer %25 olarak alındı. GATA3 ve CD44 İHK boyama pozitifliği için cutt-of değer ise %50 olarak kabul edildi. Çalışmamızdaki İHK değerlendirmeyi ayrıca p53 ve Ki-67 için skor 0 ve skor 1 negatif; skor 2, skor 3 ve skor 4 ise pozitif olarak gerçekleştirildi (Şekil 3-4).

GATA3 ve CD44 için ise boyanma paternlerinden skor 0, skor 1, skor 2 negatif; skor 3, ve skor 4 ise pozitif olarak değerlendirildi (Şekil 5-6).



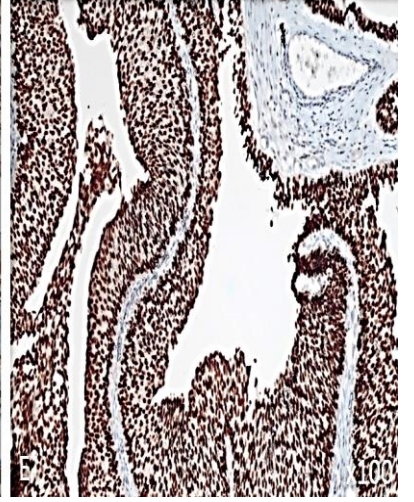
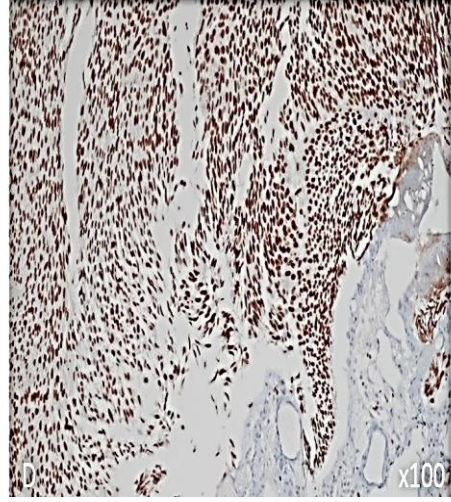
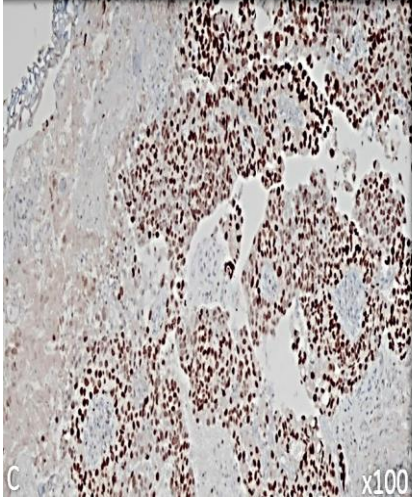
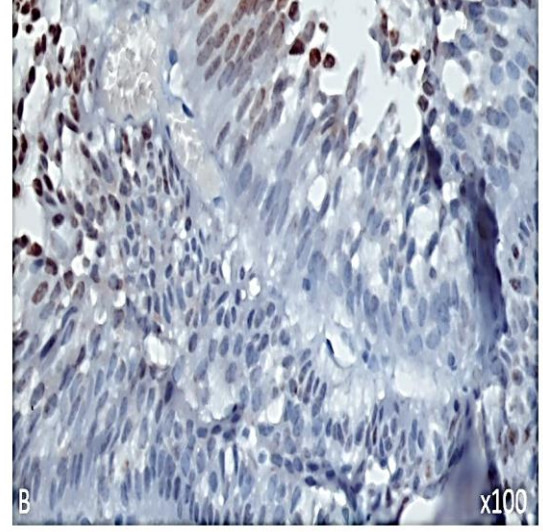
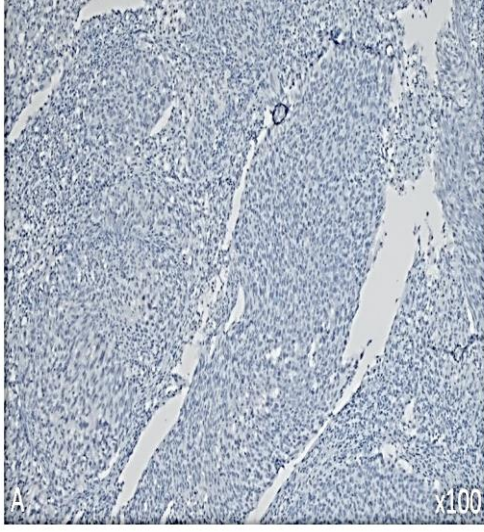
Şekil 3. P53 immunhistokimyasal boyama ekspresyon derecelendirmesi

P53 immunhistokimyasal boyama ekspresyon derecelendirmesinde; Şekil 3A skor 0, Şekil 3B skor 1, şekil 3C skor 2, şekil 3D skor 3, şekil 3E skor 4 olarak kabul edildi. Şekil 3A ve Şekil 3B, p53 immunhistokimyasal boyama ekspresyon derecelendirmesinde negatif olarak kabul edilirken; Şekil 3C, Şekil 3D ve Şekil 3E pozitif olarak kabul edildi.



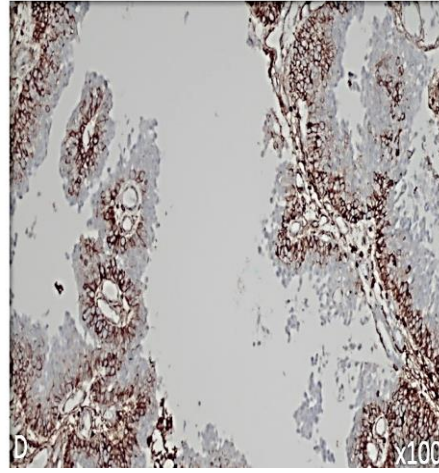
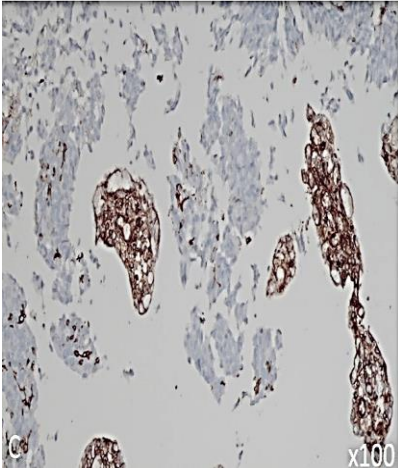
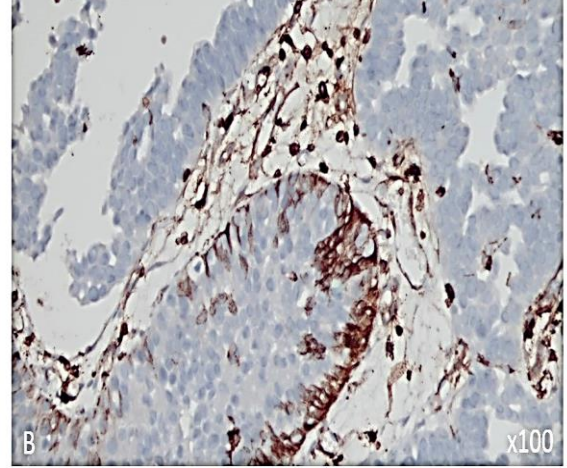
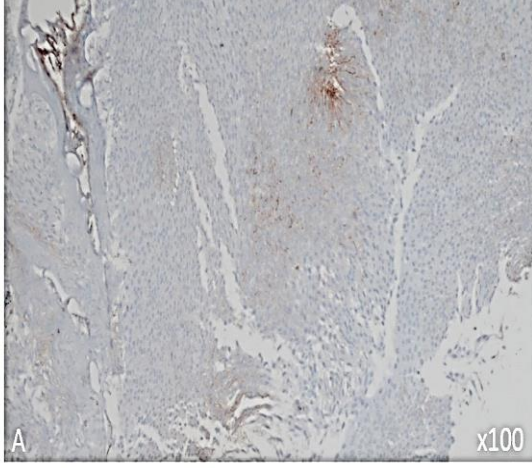
Şekil 4. Ki-67 immunhistokimyasal boyama ekspresyon derecelendirmesi

Ki-67 immunhistokimyasal boyama ekspresyon derecelendirmesinde; Şekil 4A skor 0, Şekil 4B skor 1, şekil 4C skor 2, şekil 4D skor 3, şekil 4E skor 4 olarak kabul edildi. Şekil 4A ve Şekil 4B, Ki-67 immunhistokimyasal boyama ekspresyon derecelendirmesinde negatif olarak kabul edilirken; Şekil 4C, Şekil 4D ve Şekil 4E pozitif olarak kabul edildi.



Şekil 5. GATA3 immunhistokimyasal boyama ekspresyon derecelendirmesi

GATA3 immunhistokimyasal boyama ekspresyon derecelendirmesinde; Şekil 5A skor 0, Şekil 5B skor 1, şekil 5C skor 2, şekil 5D skor 3, şekil 5E skor 4 olarak kabul edildi. Şekil 5A, Şekil 5B, Şekil 5C GATA3 immunhistokimyasal boyama ekspresyon derecelendirmesinde negatif olarak kabul edilirken; Şekil 5D ve Şekil 5E pozitif olarak kabul edildi.



Şekil 6. CD44 immunhistokimyasal boyama ekspresyon derecelendirmesi

CD44 immunhistokimyasal boyama ekspresyon derecelendirmesinde; Şekil 6A skor 0, Şekil 6B skor 1, şekil 6C skor 2, şekil 6D skor 3, şekil 6E skor 4 olarak kabul edildi. Şekil 6A, Şekil 6B, Şekil 6C CD44 immunhistokimyasal boyama ekspresyon derecelendirmesinde negatif olarak kabul edilirken; Şekil 6D ve Şekil 6E pozitif olarak kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL İNCELEME

Araştırmada veri girişi ve değerlendirilmesi amacıyla 'Statistics Package for Social Sciences (SPSS 23.0) istatistik paket programı kullanıldı. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası aralık, en küçük-en büyük değerler olarak belirtilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım özellikleri uygun testler kullanılarak (T testi ve Mann-Whitney U) değerlendirildi. Etki büyüklüğü %95 güven aralığı değerleri ile sunuldu. Araştırmada p değeri $<0,05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

KLİNİK, DEMOGRAFİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 106 hastaya aynı üropatolog tarafından ikinci kez histopatolojik değerlendirme ve İHK incelemesi (p53, Ki-67, GATA3, CD44) yapıldı. Hastaların yaşları 24 ile 87 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 65 ± 11 idi. Tüm hastaların ortanca takip süresi 31 ay (min. 12 ay- maks. 90 ay) ve çeyrekler arası aralık 24-44 ay olarak belirlendi. Çalışmamızda 38 (%35,9) hastanın BCG Serum Institute of India (SII®Onco BCG), 68 (%64,1) hastanın ise BCG Danimarka suşu (BCG Culture SSI) ile tedavi edildi. Toplam 71 (%67) hastada verilen intravezikal BCG tedavisine en az 24 ay ve üzeri tam cevap izlenirken, 35 (%33) hastada BCG başarısızlığı görüldü. BCG başarısızlığı gelişen hastaların 28 (%80)'inde tümör rekürrensi, 7 (%20)'sinde tümör progresyonu saptandı. EORTC risk skorlamasına göre hastalar değerlendirildiğinde; BCG tam yanıt alınan hastalarda ortalama rekürrens skoru 4,84 ve progresyon skoru 8,80 olarak izlendi. BCG tedavisine rekürrens gelişen hastalarda ortalama rekürrens skoru 5,42 ve progresyon skoru 8,85; BCG tedavisine rağmen progresyon gelişen hastalarda ise ortalama rekürrens skoru 5,45 ve progresyon skoru 9,03 olarak tespit edildi. Tümör rekürrensi ve progresyona kadar geçen ortanca süre sırasıyla 9 (min. 5- maks. 24) ay ve 12 (min. 6- maks 24) ay olarak izlendi. Rekürrens ve progresyon gelişmeyen hastalarda median takip süresi 30 (min. 12- maks. 90) ay idi. Tüm hastalar içerisinde 9 (%8,5) hastanın BCG tedavisine ek olarak ilk TUR-M'den sonra 6 saat içerisinde tek doz intravezikal kemoterapi (50 mg Epirubisin) aldığı saptandı. Çalışmadaki 106 hastanın demografik, klinik özellikleri ve tümör karakteristikleri Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. İntravezikal BCG tedavisi alan hastaların klinik, demografik ve histopatolojik özellikleri

	Sayı (n)	Oran (%)
Hasta sayısı	106	%100
Erkek	97	%91,5
Kadın	9	%8,5
Yaş		
<65	53	%50
≥65	53	%50
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	27,3 ± 4,3	
Tümör boyutu		
<3 cm	55	%51,9
≥3 cm	51	%48,1
Tümör sayısı		
Soliter	41	%38,7
Çoklu sayıda	65	%61,3
Sigara kullanımı		
Var	97	%91,5
Yok	9	%8,5

Patoloji		
Ta low grade	24	%22,6
Ta high grade	14	%13,2
T1 low grade	22	%20,8
T1 high grade	38	%35,8
KİS	8	%7,5
BCG tam yanıt		
Yok	35	%33,0
Var	71	%67,0
Rekürrens		
Var	28	%26,4
Yok	78	%73,6
Progresyon		
Var	7	%6,6
Yok	99	%93,4
ReTUR-M		
Var	45	%42,5
Yok	61	%57,5
Tümör evresi		
Ta	38	%35,8
T1	60	%56,6
İzole KİS	8	%7,6

Toplam BCG siklusu		
6	3	%2,8
7-12	43	%40,6
12-18	33	%31,1
>18	27	%25,5
Tümör derecesi		
Düşük	46	%46,9
Yüksek	52	%53,1
Hidronefroz varlığı		
Var	5	%4,7
Yok	101	%95,3
Postoperatif erken dönem kemoterapi uygulaması		
Yok	97	%91,5
Var	9	%8,5

Hastaların 97 (%91,5)'si erkek, 9 (%8,5)'unun kadın olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen KIOMK hastalarında erkek cinsiyetin baskın olduğu tespit edildi. Erkek/kadın oranı 10,7 saptandı. Hastaların yaş dağılımlarına bakılacak olursa; 53 (%50)'ünün 65 yaşından büyük olduğu, 53 (%50)'ünün ise 65 yaşından küçük olduğu tespit edildi. Hastaların ortalama vücut kitle indeksinin (VKİ) $27,3 \pm 4,3$ kg/m² olduğu görüldü. Çalışmadaki vakaların tümör boyutları değerlendirildiğinde 55 (%51,9)'ünün 3 cm'den küçük olduğu, 51 (%48,1)'inin ise 3 cm'den büyük olduğu izlendi. Hastaların tümör sayıları kıyaslandığında 41 (%38,7) tanesinin soliter tümöre sahip olduğu, 65 (%61,3) tanesinin çoklu sayıda tümörü olduğu tespit edildi. Sigara kullanımına bakılacak olursa; 97 (%91,5) hasta sigara kullanırken, 9 (%8,5) hastanın sigara kullanmadığı görüldü. Çalışmaya dahil

edilen hastaların sigara kullanım miktarı $33,8 \pm 28,2$ paket yıl olarak hesaplandı. Çalışmadaki hastalar patolojik olarak incelendiğinde; 24 (%22,6)'ü Ta düşük derece, 14 (%13,2)'ü Ta yüksek derece, 22 (%20,8)'si T1 düşük derece, 38 (%35,8)'i T1 yüksek derece ve 8 (%7,5)'i KİS olarak belirlendi. Hastaların 45 (%42,5)'ine re-TUR-M uygulanırken, 61 (%57,5) hastaya uygulanmadı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 3(%2,8)'ü 6 kür intravezikal BCG, 43 (%40,6)'ü 6-12 kür BCG, 33(%31,1) ü 12-18 kür BCG ve 27(%25,5)'si 18 kürden fazla BCG tedavisi aldığı belirlendi. Hastaların 46 (%46,9)'sı düşük dereceli tümöre sahipken, 52 (%53,1)'si yüksek dereceli tümör içeriyordu. Çalışmaya dahil edilen hastalara yapılan görüntüleme yöntemlerinde 5 (%4,7) hastada böbreklerde hidronefroz izlenirken, 101 (%95,3) hastada hidronefroz izlenmedi.

BCG tedavisine rağmen tümör progresyonu gelişip kasa invaze (T2) hale gelen 2 hasta radikal sistektomi + üriner diversiyon, 3 hasta ise ciddi komorbiditelerinden dolayı radyoterapi + kemoterapi ile tedavi edildi. Çalışmadaki hastaların sadece 1 (%0,9)'inin en az 2 yıllık hastalısız dönemden sonra koroner arter hastalığı nedeniyle eksitus gerçekleştiği, 105 (%99,1)'inin ise hayatta olduğu görüldü. Çalışmamızda intravezikal BCG tedavisine tam yanıt veren hastalara ait klinik, demografik ve histopatolojik veriler Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. İntravezikal BCG tedavisine yanıt durumuna göre hastalarının klinik, demografik ve histopatolojik özellikleri

		İntravezikal BCG tedavisine yanıt durumu			OR (%95 GA)
		Yok	Var	p	
Yaş	<65	14(%26,4)	39(%73,6)	0,148	1,828 (0,823-4,160)
	≥65	21(%39,6)	32(%60,4)		
Cinsiyet	<i>Kadın</i>	4(%44,4)	5(%55,6)	0,446	0,587 (0,147-2,339)
	<i>Erkek</i>	31(%32,0)	66(%68,0)		
Sigara kullanımı	<i>Yok</i>	2(%22,2)	7(%77,8)	0,472	1,805 (0,355-9,180)
	<i>Var</i>	33(%34,0)	64(%66,0)		
Tümör derecesi	<i>Düşük</i>	17(%37,0)	29(%63,0)	0,518	0,758 (0,327-1,756)
	<i>Yüksek</i>	16(%30,8)	36(%69,2)		
Tümör evresi	<i>pTa</i>	16(%42,1)	22(%57,9)	0,160	0,544 (0,231-1277)
	<i>pT1</i>	17(28,3%)	43(%71,7)		
Tümör boyutu	<3 cm	13(%23,6)	42(%76,4)	0,033	2,451 (1065-5638)
	≥3 cm	22(%43,1)	29(%56,9)		
ReTUR-M	<i>Yok</i>	22(%36,1)	39(%63,9)	0,437	0,720 (0,314-1,651)
	<i>Var</i>	13(%28,9)	32(%71,1)		
Tümör sayısı	<i>Soliter</i>	11(%26,8)	30(%73,2)	0,282	1,596(0,679-3,754)
	<i>Çoklu sayıda</i>	24(%36,9)	41(%63,1)		

Postoperatif erken dönem kemoterapi uygulaması	Yok	33(%34,0)	64(%66,0)	0,472	0,554(0,109-2,819)
	Var	2(%22,2)	7(%77,8)		
Hidronefroz varlığı	Yok	32(%31,7)	69(%68,3)	0,189	3.23(0,515-20,3)
	Var	3(%60,0)	2(%40,0)		

Hastaların intravezikal BCG tedavisine yanıtı değerlendirildiğinde; yaşı 65'den küçük olup BCG tam yanıtı veren hasta sayısı 39 (%73,6), yaşı 65'den büyük olanlarda ise hasta sayısı 32 (%60,4) olarak tespit edildi (p=0,148). İntravezikal BCG tedavisine tam yanıt veren erkek 66 (%68,0) hasta, kadın 5 (%55,6) hasta olduğu görüldü. Erkek cinsiyette intravezikal BCG yanıtı daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,446). Sigara kullanmayan hastalarda intravezikal BCG tedavisine yanıt veren 7 (%77,8) hasta, sigara kullanan BCG tedavisine yanıt veren 64 (%66,0) hasta olduğu görüldü (p=0,472). Yüksek dereceli ürotelyal tümöre sahip hastalarda intravezikal BCG tedavisine yanıt 36 (%69,2) hasta, düşük dereceli tümörlerde ise bu oran 29 (%63,0) hasta olarak tespit edildi (p=0,518). Çalışmadaki hastaların tümör evresine göre tedavi yanıtına baktığımızda pT1 evre tümörlerde yanıt 43(%71,7), pTa tümörlerde ise 22(%57,9) izlendi (p=0,160). Tümör boyutlarına göre intravezikal BCG tedavisine verilen yanıt baktığımızda; tümör boyutu 3 cm'den küçük olan hastalar 42 (%76,4), 3 cm'den büyük olan hastalara 29 (%56,9) göre tedaviye istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha iyi yanıt verdiği görüldü (p=0,033). İlk mesane tümör tanısından sonra reTUR-M yapılan hastalarda intravezikal BCG tedavisine yanıt 32 (%71,1) hasta, yapılmayan hastalarda ise 39 (%63,9) olarak tespit edildi (p=0,437). Tümör sayısı soliter olanlarda 30 (%73,2) intravezikal BCG tedavisi yanıtı, çoklu tümör sayısı olanlara 41 (%63,1) göre daha olumlu izlendi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,282). TUR-M sonrası postoperatif erken dönemde intravezikal kemoterapi alan hastalarda intravezikal BCG tedavisine yanıt 7 (%77,8), almayan hastalarda ise 64 (%66,0) olduğu görüldü (p=0,472). İntravezikal BCG tedavisi öncesi yapılan üriner

sistem görüntülemelerde hidronefrozu olan hastalarda tedavi yanıtı 2 (%40,0), hidronefroz izlenmeyen hastalarda ise 69 (%68,3) olarak izlendi (p=0,189).

Çalışmamızda intravezikal BCG tedavisine rağmen rekürrens gelişen hastalara ait klinik, demografik ve histopatolojik veriler Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12. İntravezikal BCG tedavisi alan hastaların rekürrens durumuna göre klinik, demografik ve histopatolojik özellikleri

		İntravezikal BCG tedavisine rekürrens durumu			OR (%95 GA)
		Yok	Var	p	
Yaş	<65	41(%77,4)	12(%22,6)	0,378	1,477 (0,619-3,528)
	≥65	37(%69,8)	16(%30,2)		
Cinsiyet	Kadın	5(%55,6)	4(%44,4)	0,200	0,411(0,102-1,655)
	Erkek	73(%75,3)	24(%24,7)		
Sigara kullanımı	Yok	7(%77,8)	2(%22,2)	0,766	1,282 (0,250-6571)
	Var	71(%73,2)	26(%26,8)		
Tümör derecesi	Düşük	31(%67,4)	15(%32,6)	0,292	0,620 (0,254-1,513)
	Yüksek	40(%76,9)	12(%23,1)		
Tümör evresi	PTa	25(%65,8)	13(%34,2)	0,240	0,585 (0,238-1,437)
	pT1	46(%76,7)	14(%23,3)		

Tümör boyutu	<i><3 cm</i>	47(%85,5)	8 (%14,5)	0,004	3790(1485-9,674)
	<i>≥3 cm</i>	31(%60,8)	20(%39,2)		
ReTUR-M	<i>Yok</i>	42(%68,9)	19(%31,1)	0,198	0,553 (0,223-1,372)
	<i>Var</i>	36(%80,0)	9(%20,0)		
Tümör sayısı	<i>Soliter</i>	32(%78,0)	9(%22,0)	0,408	1469 (0,590-3,657)
	<i>Çoklu sayıda</i>	46(%70,8)	19(%29,2)		
Postoperatif erken dönem kemoterapi uygulaması	<i>Yok</i>	71(%73,2)	26(%26,8)	0,766	0,780 (0,152-4,000)
	<i>Var</i>	7(%77,8)	2(%22,2)		
Hidronefroz varlığı	<i>Yok</i>	75(%74,3)	26(%25,7)	0,606	1,923(0,304-12,157)
	<i>Var</i>	3(%60,0)	2(%40,0)		

İntravezikal BCG tedavisi alan hastaların tümör rekürrenslerini incelediğinde; yaşı 65'den küçük olanlarda rekürrens 12 (%22,6) hastada, yaşı 65'den büyük olanlarda ise 16 (%30,2) hastada görüldü (p=0,378). Rekürrens ve cinsiyet ilişkisi değerlendirildiğinde; kadın 4 (%44,4) hasta, erkek 24 (%24,7) hastada rekürrens görüldü (p=0,200). Sigara kullanmayan hastalarda intravezikal BCG tedavisine rekürrens 2 (%22,2) hastada, sigara kullananlarda ise rekürrens 26 (%26,8) hastada izlendi (p=0,766). Yüksek dereceli ürotelyal tümöre sahip hastalarda rekürrens 12 (%23,1) hasta, düşük dereceli tümörlerde ise 15 (%32,6) hasta olarak tespit edildi (p=0,292). Hastaların tümör evresine göre tedavi rekürrensine baktığımızda pT1 evre tümörlerde rekürrens 14 (%23,3), pTa tümörlerde ise 13

(%34,2) izlendi ($p=0,240$). Tümör boyutlarına göre rekürrens değerlendirildiğinde; tümör boyutu 3 cm'den küçük olan hastalarda 8 (%14,5) olguda, 3 cm'den büyük tümörü olan hastalarda 20 (%39,2) olguda rekürrens izlendi. Tümör boyutu 3 cm'den küçük olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az rekürrens geliştiği görüldü ($p=0,004$). İlk mesane tümör tanısından sonra reTUR-M yapılan hastalarda BCG rekürrensi 9 (%20,0) olguda, yapılmayan hastalarda ise 19 (%31,1) olguda tespit edildi ($p=0,198$). Soliter tümöre sahip olanlarda rekürrens 9 (%22,0) hastada, çoklu tümör sayısı olanlarda ise 19 (%29,2) hastada izlendi ($p=0,408$). TUR-M sonrası postoperatif erken dönem intravezikal kemoterapi alan hastalarda rekürrens 2 (%22,2) olguda, almayan hastalarda ise 26 (%26,8) olguda izlendi ($p=0,766$). Tedavi öncesi yapılan üriner sistem görüntülemesinde hidronefrozu olan hastalarda tedavi rekürrensi 2 (%40,0) olguda, hidronefroz izlenmeyen hastalarda ise 26 (%25,7) olguda izlendi ($p=0,606$).

Çalışmamızda intravezikal BCG tedavisine rağmen progresyon gelişen hastalara ait klinik, demografik ve histopatolojik veriler Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13. İntravezikal BCG tedavisi alan hastaların progresyon durumuna göre klinik, demografik ve histopatolojik özellikleri

		İntravezikal BCG tedavisine progresyon durumu			
		Yok	Var	p	OR (%95 GA)
Yaş	<65	51(%96,2)	2(%3,8)	0,241	2,656 (0,492-14,346)
	≥65	48(%90,6)	5(%9,4)		
Cinsiyet	Kadın	9(%100,0)	0(%0,0)	0,404	1,078(1,020-1,139)
	Erkek	90(%92,8)	7(%7,2)		
Sigara kullanımı	Yok	9(%100,0)	0(%0,0)	0,404	1,57(0,083-29,8)
	Var	90(%92,8)	7(%7,2)		
Tümör derecesi	Düşük	44(%95,7)	2(%4,3)	0,491	1,833(0,320-10,508)
	Yüksek	48(%92,3)	4(%7,7)		
Tümör evresi	pTa	35(%92,1)	3(%7,9)	0,560	0,614(0,117-3,212)
	pT1	57(%95,0)	3(%5,0)		
Tümör boyutu	<3 cm	50(%90,9)	5(%9,1)	0,284	0,478(0,076-2,204)
	≥3 cm	49(%96,1)	2(%3,9)		
ReTUR-M	Yok	58(%95,1)	3(%4,9)	0,416	1,886 (0,401-8,882)
	Var	41(%91,1)	4(%8,9)		

Tümör sayısı	<i>Soliter</i>	39(%95,1)	2(%4,9)	0,570	1,625(0,300-8,795)
	<i>Çoklu sayıda</i>	60(%92,3)	5(%7,7)		
Postoperatif erken dönemde kemoterapi uygulaması	<i>Yok</i>	90%92,8	7(%7,2)	0,404	0,635(0,033-12,0)
	<i>Var</i>	9%100,0	0(%0,0)		
Hidronefroz varlığı	<i>Yok</i>	95(%94,1)	6(%5,9)	0,217	3,958(0,381-41,153)
	<i>Var</i>	4(%80,0)	1(%20,0)		

İntravezikal BCG tedavisi alan hastaların tümör progresyonları incelediğinde; yaşı 65'den küçük olanlarda intravezikal BCG tedavisine rağmen progresyon 2 (%3,8) hastada, yaşı 65'den büyük olanlarda ise 5(%9,4) hastada progresyon izlendi (p=0,241). Progresyon erkek cinsiyette 7 (%7,2) olguda, kadın cinsiyette 0 (%0,0) olguda izlendi (p=0,404). Sigara kullanmayan hastalarda progresyon 0 (%0,0) olguda, sigara kullananlarda ise progresyon 7 (%7,2) olguda görüldü (p=0,404). Yüksek dereceli ürotelyal tümöre sahip hastalarda progresyon 4 (%7,7) olguda, düşük dereceli tümörlerde ise 2 (%4,3) olguda tespit edildi (p=0,491). Hastaların tümör evresine göre tedavi progresyonuna baktığımızda pT1 evre tümörlerde progresyon 3 (%5,0) olguda, pTa tümörlerde ise 3 (%7,9) olguda izlendi (p=0,560). Tümör boyutlarına göre progresyon incelendiğinde; tümör boyutu 3 cm'den küçük hastalarda 5 (%9,1) olguda, 3 cm'den büyük tümörü olan hastalarda 2 (%3,9) olguda progresyon görüldü (p=0,284). İlk mesane tümör tanısından sonra reTUR-M yapılanlarda tümör progresyonu 4 (%8,9) olguda, yapılmayanlarda ise 3 (%4,9) olguda tespit edildi (p=0,416). Tümör sayısı soliter olan hastalarda 2 (%4,9) olguda progresyon izlenirken, çoklu tümör sayısı olanlarda 5 (%7,7) olguda progresyon izlendi (p=0,570). TUR-M sonrası postoperatif erken dönem kemoterapi alan hastalarda progresyon izlenmezken, almayanlarda ise 7 (%7,2) hasta olarak bulundu (p=0,404). Tedavi öncesi yapılan üriner

sistem görüntülemesinde hidronefrozu olan hastalarda progresyon 1 (%20,0) olguda, hidronefroz izlenmeyen hastalarda ise 6 (%5,9) olguda tespit edildi (p=0,217).

İmmünohistokimyasal Bulgular

P53

Hastaların p53 İHK incelemesinde; 63 (%59,4) hastanın p53 (-) (9 olguda skor 0, 54 olguda skor 1); 43 (%40,6) hastanın p53 (+) (14 olguda skor 2, 15 olguda skor 3, 14 olguda skor 4) olduğu görüldü. P53 skoru ile rekürrens arasındaki ilişki incelendiğinde; skor 0 olan hastalarda rekürrens 1 (%11,1), skor 1 olan hastalarda 14 (%25,9), skor 2 olan hastalarda 3 (%21,4), skor 3 olan hastalarda 8 (%53,3) ve skor 4 olan hastalarda 2 (%14,3) olarak tespit edildi (p=0.136). P53 pozitif hastalarda rekürrens 13 (%30,2), p53 negatif hastalarda 15 (%23,8) olduğu tespit edildi. P53 pozitif olan hastaların rekürrens oranı, p53 negatif hastalara göre daha fazla izlendi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.461) (Tablo 14 ve Tablo 15).

Tablo 14. Tümör rekürrensi ile p53 ekspresyon skoru arasındaki ilişki

P53 skor	Rekürrens n (%)		Toplam n (%)	p değeri
	Yok	Var		
0	8 (%88,9)	1(%11,1)	9(%100,0)	0.136
1	40(%74,1)	14(%25,9)	54(%100,0)	
2	11(%78,6)	3(%21,4)	14(%100,0)	
3	7(%46,7)	8(%53,3)	15(%100,0)	
4	12(%85,7)	2(%14,3)	14(%100,0)	
Toplam	78(%73,6)	28(%26,4)	106(%100,0)	

Tablo 15. Tümör rekürrensi ile p53 pozitifliği arasındaki ilişki

P53	Rekürrens n (%)		Toplam n (%)	p değeri
	Yok	Var		
Negatif	48(%76,2)	15(%23,8)	63(%100,0)	0.461
Pozitif	30(%69,8)	13(%30,2)	43(%100,0)	
Toplam	78(%73,6)	28(%26,4)	106(%100,0)	

P53 skoru ile progresyon arasındaki ilişki incelendiğinde; skor 0 olan hastalarda progresyon 1 (%11,1), skor 1 olan hastalarda 0 (%0), skor 2 olan hastalarda 0 (%0), skor 3 olan hastalarda 0 (%0) ve skor 4 olan hastalarda 6 (%42,9) olarak tespit edildi ($p<0.001$). P53 pozitif olan hastalarda progresyon 6 (%13,9) olguda, p53 negatif olan hastalarda 1 (%1,6) olguda progresyon izlendi ($p=0.034$). Tümör progresyonunda p53 pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (Tablo 16 ve Tablo 17).

Tablo 16. Tümör progresyonu ile p53 ekspresyon skoru arasındaki ilişki

P53 skor	Progresyon n (%)		Toplam n (%)	p değeri
	Yok	Var		
0	8(%88,9)	1(%11,1)	9(%100,0)	<0.001
1	54(%100,0)	0(%0)	54(%100,0)	
2	14(%100,0)	0(%0)	14(%100,0)	
3	15(%100,0)	0(%0)	15(%100,0)	
4	8(%57,1)	6(%42,9)	14(%100,0)	
Toplam	99(%93,4)	7(%6,6)	106(%100,0)	

Tablo 17. Tümör progresyonu ile p53 pozitifliği arasındaki ilişki

P53	Progresyon n (%)		Toplam n (%)	p değeri
	Yok	Var		
Negatif	62(%98,4)	1(%1,6)	63(%100,0)	0.034
Pozitif	37(%86,1)	6(%13,9)	43(%100,0)	
Toplam	99(%93,4)	7(%6,6)	106(%100,0)	

Ki-67

Hastaların Ki-67 İHK incelemesinde; 73 (%68,9) hastanın Ki-67 (-) (28 olguda skor 0, 45 olguda skor 1); 33 (%31,1) hastanın Ki-67 (+) (29 olguda skor 2, 3 olguda skor 3, 1 olguda skor 4) olduğu görüldü. Ki-67 skoru ile rekürrens arasındaki ilişki incelendiğinde; skor 0 olan hastalarda rekürrens 8 (%28,6), skor 1 olan hastalarda 9 (%20,0), skor 2 olan hastalarda 10 (%35,5), skor 3 olan hastalarda 1 (%33,3) ve skor 4 olan hastalarda 0(%0) olarak tespit edildi (p=0.623). Ki-67 pozitif hastalarda rekürrens 11 (%32,3), Ki-67 negatif hastalarda 17 (%23,3) olduğu tespit edildi. Ki-67 pozitif olan hastaların rekürrens oranı, Ki-67 negatif hastalara göre daha fazla izlendi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.278). (Tablo 18 ve Tablo 19)

Tablo 18. Tümör rekürrensi ile Ki-67 ekspresyon skoru arasındaki ilişki

Ki-67 skor	Rekürrens n (%)		Toplam n (%)	p değeri
	Yok	Var		
0	20(%71,4)	8(%28,6)	28(%100)	0.623
1	36(%80,0)	9(%20,0)	45(%100)	
2	19(%65,5)	10(%35,5)	29(%100)	
3	2(%66,7)	1(%33,3)	3(%100)	
4	1(%100)	0(%0)	1(%100)	
Toplam	78(%73,6)	28(%26,4)	106(%100)	

Tablo 19. Tümör rekürrensi ile Ki-67 boyanması arasındaki ilişki

Ki-67	Nüks n (%)		Toplam n (%)	p değeri
	Yok	Var		
Negatif	56(%76,7)	17(%23,3)	73(%100)	0.278
Pozitif	22(%66,7)	11(%32,3)	33(%100)	
Toplam	78(%73,6)	28(%26,4)	106(%100)	

Ki-67 skoru ile progresyon arasındaki ilişki incelendiğinde; skor 0 olan hastalarda progresyon 0 (%0), skor 1 olan hastalarda 2 (%4,4), skor 2 olan hastalarda 4 (%13,8), skor 3 olan hastalarda 1 (%33,3) ve skor 4 olan hastalarda 0 (%0) olarak tespit edildi (p=0.064). Ki-67 pozitif olan hastalarda progresyon 5 (%15,2) olguda, Ki-67 negatif hastalarda 2 (%2,7) olguda progresyon izlendi (p=0.017). Tümör progresyonunda Ki-67 pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. (Tablo 20 ve Tablo 21)

Tablo 20. Tümör progresyonu ile Ki-67 ekspresyon skoru arasındaki ilişki

Ki-67 skor	Progresyon n (%)		Toplam n (%)	p değeri
	Yok	Var		
0	28(%100)	0(%0)	28(%100)	0.064
1	43(%95,6)	2(%4,4)	45(%100)	
2	25(%86,2)	4(%13,8)	29(%100)	
3	2(%66,7)	1(%33,3)	3(%100)	
4	1(%100,0)	0(%0)	1(%100)	
Toplam	99(%93,4)	7(%6,6)	106(%100)	

Tablo 21. Tümör progresyonu ile Ki-67 boyanması arasındaki ilişki

Ki-67	Progresyon n (%)		Toplam n (%)	p değeri
	Yok	Var		
Negatif	71(%97,3)	2(%2,7)	73(%100)	0.017
Pozitif	28(%84,8)	5(%15,2)	33(%100)	
Toplam	99(%93,4)	7(%6,6)	106(%100)	

CD44

Hastaların CD44 İHK incelemesinde; 78 (%73,6) hastanın CD44 (-) (17 olguda skor 0, 29 olguda skor 1, 32 olguda skor 2); 28 (%26,4) hastanın CD44 (+) (11 olguda skor 3, 17 olguda skor 4) olduğu görüldü. CD44 skoru ile rekürrens arasındaki ilişki incelendiğinde; skor 0 olan hastalarda rekürrens 4 (%23,5), skor 1 olan hastalarda 7 (%24,1), skor 2 olan hastalarda 11 (%34,4), skor 3 olan hastalarda 1 (%9,1) ve skor 4 olan hastalarda 5 (%29,4) olarak tespit edildi (p=0.602). CD44 negatif hastalarda rekürrens 22 (%28,2), CD44 pozitif hastalarda 6 (%21,4) olduğu tespit edildi. CD44 negatif olan hastaların rekürrens oranı, CD44 pozitif hastalara göre daha fazla izlendi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.485) (Tablo 26 ve Tablo 27).

Tablo 26. Tümör rekürrensi ile CD44 ekspresyon skoru arasındaki ilişki

CD44 skor	Rekürrens n (%)		Toplam n (%)	p değeri
	Yok	Var		
0	13(%76,5)	4(%23,5)	17(%100,0)	0.602
1	22(%75,9)	7(%24,1)	29(%100,0)	
2	21(%65,6)	11(%34,4)	32(%100,0)	
3	10(%90,9)	1(%9,1)	11(%100,0)	
4	12(%70,6)	5(%29,4)	17(%100,0)	
Toplam	78(%73,6)	28(%26,4)	106(%100,0)	

Tablo 27. Tümör rekürrensi ile CD44 pozitifliği arasındaki ilişki

CD44	Rekürrens n (%)		Toplam n (%)	p değeri
	Yok	Var		
Negatif	56(%71,8)	22(%28,2)	78(%100,0)	0.485
Pozitif	22(%78,6)	6(%21,4)	28(%100,0)	
Toplam	78(%73,6)	28(%26,4)	106(%100,0)	

CD44 skoru ile progresyon arasındaki ilişki incelendiğinde; skor 0 olan hastalarda progresyon 1 (%5,9), skor 1 olan hastalarda 3 (%10,3), skor 2 olan hastalarda 1 (%3,1), skor 3 olan hastalarda 0 (%0) ve skor 4 olan hastalarda 2 (%11,8) olarak tespit edildi (p=0.628). CD44 pozitif olan hastalarda progresyon 2 (%7,1) olguda, CD44 negatif olan hastalarda 5 (%6,4) olguda progresyon izlendi. Tümör progresyonunda CD44 pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.894). (Tablo 28 ve Tablo 29)

Tablo 28. Tümör progresyonu ile CD44 ekspresyon skoru arasındaki ilişki

CD44 skor	Progresyon n (%)		Toplam n (%)	p değeri
	Yok	Var		
0	16(%94,1)	1(%5,9)	17(%100,0)	0.628
1	26(%89,7)	3(%10,3)	29(%100,0)	
2	31(%96,9)	1(%3,1)	32(%100,0)	
3	11(%100,0)	0(%0)	11(%100,0)	
4	15(%88,2)	2(%11,8)	17(%100,0)	
Toplam	99(%93,4)	7(%6,6)	106(%100,0)	

Tablo 29. Tümör progresyonu ile CD44 pozitifliği arasındaki ilişki

CD44	Progresyon n (%)		Toplam n (%)	p değeri
	Yok	Var		
Negatif	73(%93,6)	5(%6,4)	78(%100,0)	0.894
Pozitif	26(%92,9)	2(%7,1)	28(%100,0)	
Toplam	99(%93,4)	7(%6,6)	106(%100,0)	

GATA3

Hastaların GATA3 İHK incelemesinde; 40 (%37,8) hastanın GATA3 (-) (1 olguda skor 0, 8 olguda skor 1, 31 olguda skor 2); 66 (%62,2) hastanın GATA3 (+) (5 olguda skor 3, 61 olguda skor 4) olduğu görüldü. GATA3 skoru ile rekürrens arasındaki ilişki incelendiğinde; skor 0 olan hastalarda rekürrens 0 (%0), skor 1 olan hastalarda 0 (%0), skor 2 olan hastalarda 27 (%87,1), skor 3 olan hastalarda 0 (%0) ve skor 4 olan hastalarda 1 (%1,6) olarak tespit edildi ($p<0.001$). GATA3 negatif hastalarda rekürrens 27 (%67,5), GATA3 pozitif hastalara 1 (%1,5) göre daha yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 22 ve Tablo 23).

Tablo 22. Tümör rekürrensi ile GATA3 ekspresyon skoru arasındaki ilişki

Gata3 skor	Rekürrens n (%)		Toplam n (%)	p değeri
	Yok	Var		
0	1(%100,0)	0(%0)	1(%100,0)	<0.001
1	8(%100,0)	0(%0)	8(%100,0)	
2	4(%12,9)	27(%87,1)	31(%100,0)	
3	5(%100,0)	0(%0)	5(%100,0)	
4	60(%98,4)	1(%1,6)	61(%100,0)	
Toplam	78(%73,6)	28(%26,4)	106(%100,0)	

Tablo 23. Tümör rekürrensi ile GATA3 pozitifliği arasındaki ilişki

GATA3	Rekürrens n (%)		Toplam n (%)	p değeri
	Yok	Var		
Negatif	13(%32,5)	27(%67,5)	40(%100,0)	<0.001
Pozitif	65(%98,5)	1(%1,5)	66(%100,0)	
Toplam	78(%73,6)	28(%26,4)	106(%100,0)	

GATA3 skoru ile progresyon arasındaki ilişki incelendiğinde; skor 0 olan hastalarda progresyon 0 (%0), skor 1 olan hastalarda 7 (%87,5), skor 2 olan hastalarda 0 (%0), skor 3 olan hastalarda 0 (%0) ve skor 4 olan hastalarda 0 (%0) olarak tespit edildi ($p<0.001$). GATA3 negatif hastalarda progresyon 7 (%17,5), GATA3 pozitif hastalara 0 (%0) göre yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p<0.001$). İntravezikal BCG tedavisi alan hastalarda GATA3 negatif olmasının, tümör rekürrens ve progresyonunda anlamlı olduğu tespit edildi (Tablo 24 ve Tablo 25).

Tablo 24. Tümör progresyonu ile GATA3 ekspresyon skoru arasındaki ilişki

GATA3 skor	Progresyon n (%)		Toplam n (%)	p değeri
	Yok	Var		
0	1(%100,0)	0(%0)	1(%100,0)	<0.001
1	1(%12,5)	7(%87,5)	8(%100,0)	
2	31(%100,0)	0(%0)	31(%100,0)	
3	5(%100,0)	0(%0)	5(%100,0)	
4	61(%100,0)	0(%0)	61(%100,0)	
Toplam	99(%93,4)	7(%6,6)	106(%100,0)	

Tablo 25. Tümör progresyonu ile GATA3 boyanması arasındaki ilişki

GATA3	Progresyon n (%)		Toplam n (%)	p değeri
	Yok	Var		
Negatif	33(%82,5)	7(%17,5)	40(%100,0)	<0.001
Pozitif	66(%100,0)	0(%0)	66(%100,0)	
Toplam	99(%93,4)	7(%6,6)	106(%100,0)	



TARTIŞMA

Mesane kanseri heterojen bir morfolojiye sahip olup ürotelyal karsinom bunların %90'dan fazlasını oluşturmaktadır. Mesane kanseri tanısı alan hastalar çoğunlukla üroloji kliniğine erken evrede başvururlar. Yeni tanı almış mesane kanseri olgularının %80'i mukoza ya da submukozaya sınırlı ve KİOMK aşamasındadır (145). Bu hastalarının yaklaşık %70'i pTa, %20'si pT1 evresindedir, KİS ise %10 oranında bulunmaktadır. Moleküler ve biyogenetik davranış farklılıklarından ötürü mesane kanserlerinin seyrini belirlemek kolay değildir. KİOMK'de rekürrens %50-70 oranında, progresyon ise %15-20 oranında görülür. Mesane kanserlerinde pTa tümörlerde asıl sorun yaklaşık %80 oranında rekürrens, pT1 ve KİS olgularında yaklaşık %45 oranıyla progresyon varlığı söz konusudur (8). Rekürrens ve tümör progresyonu; tümör çapı, histolojik derece, invazyon derinliği, tümör sayısı, vasküler ya da lenfatik invazyon varlığı, KİS varlığı gibi çok sayıda histopatolojik faktöre bağlıdır (8). Bu özellikler kısmen prognostik bilgi vermesine rağmen, mesane kanserinin biyolojik davranışlarını öngörmeye yeterli değildir. Tümörün rekürrens ve progresyon riskini belirlemede daha güvenilir parametrelerin bulunması, hastalığın izlemi ya da verilecek tedavinin agresifliği konusunda yol gösterebilir.

Mesane kanserleri tüm yaş gruplarında izlenebilir ve yaş ile birlikte insidansı artar. Yapılan çalışmalar kanserin etiyojisinde çevresel faktörler ile özellikle orta-ileri yaşlarda DNA'daki değişikliklerin ortaya çıkardığı tümör supresör genlerin inhibisyonu ve onkojenlerin aktivasyonu sonucunda malign hücreye diferansiyasyonunda etkili olduğunu göstermiştir (146). Mesane kanseri sıklıkla 6 ve 7. dekatlarda izlenmektedir (147). Genç olgularda rekürrens ve progresyon daha azdır, çünkü sıklıkla düşük dereceli ve KİOMK şeklinde ortaya çıkmaktadır (146). Çalışmamızda hasta yaş ortalaması 65 (min 24 – maks 87) olup hastaların %50'sini (53/106) 65 yaş üstü olgular oluşturmaktaydı. Diğer bir ifade ile 65 yaş altı hastalarda; istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen literatürle uyumlu olarak rekürrens ($p=0,378$) ve progresyon ($p=0,241$) daha az izlendi.

Mesane kanserleri erkeklerde kadınlara göre daha fazla olup erkek/kadın oranı 4 kat fazla izlenmektedir (148). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak intravezikal BCG tedavisi alan mesane kanseri hastalarında erkek cinsiyetin baskın olduğu görüldü. Hastaların erkek/kadın oranı 10.7 olarak tespit edildi. Mesane kanserinde tümör rekürrensi ve progresyonunda cinsiyetin etkili olmadığı gösterilmiştir (149). Çalışmamızda da cinsiyet ile rekürrens ve progresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,200$ - $p=0,404$). Ancak intravezikal BCG tedavisi alan hastalarda rekürrens kadın cinsiyette daha fazla gözlenirken erkek cinsiyette ise progresyon daha fazla izlendi.

Mesane kanseri ve sigara kullanımı değerlendirildiğinde, sigara ile tümör rekürrens ve progresyon ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Sigara ile mesane kanseri rekürrensi arasında genelde artmış risk bulunurken, sigara ve hastalık progresyonu ile olan ilişki çok net değildir (150,151,152). Çalışmamızda sigara kullanan hastalarda intravezikal BCG tedavisine rağmen gelişen rekürrens ve progresyon daha fazla bulundu ancak bu değerler istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,766$ - $p=0,404$).

Yaptığımız çalışmada BCG tedavisine rağmen gelişen rekürrens ve progresyonu ön görmek için baktığımız patolojik parametrelerden biri de tümör derecesi idi. Mesane kanserinde derecenin tümör rekürrensi ve progresyonuna etkisi konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda tümör derece artışının rekürrens ve prognoza olumsuz etki ettiği gösterilmiştir (153,154). KİOMK'de derece ile progresyon arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada progresyon ve mortalite açısından en önemli parametrenin yüksek derece olduğunu belirtilmiştir (155). Başka bir çalışmada ise Ta yüksek dereceli tümörlerin %25 ile %39 oranında progresyon gösterdiği ve tümör derecesinin KİOMK'da

önemli bir prognostik belirteç olduğu bildirilmiştir (156). Samaratunga ve ark. (157) yapmış olduğu bir çalışmada pTa evresindeki hastaların progresyonu 90 aylık izlem sürecinde değerlendirilmiş ve papillomların %0, G1 tümörlerin %11, G2 tümörlerin %24 ve G3 tümörlerin ise %60 oranında progresyon gösterdikleri belirlenmiştir. Gomez ve ark. (158) tarafından KİOMK hastalarında BCG tedavisi sonrası rekürrens ve progresyon açısından 1062 hastayı inceleyen bir çalışmada, rekürrens açısından tümör derecesinin anlamı olmadığı, progresyon açısından ise yüksek derecenin (HR=2,9) riskli olduğu bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada da literatürle uyumlu olarak yüksek dereceli KİOMK hastalarında düşük dereceli KİOMK hastalarına göre tümör progresyonun istatistiksel anlamlı olmasa da daha fazla olduğu görülmüştür (p=0,491).

Histopatolojik evrenin KİOMK rekürrens ve progresyonundaki etkisi birçok çalışmada araştırılmış ve farklı sonuçlar bulunmuştur. Bir çalışmada pT1 tümörler sıklıkla yüksek progresyonla (%30-%50) birliktelik gösterirken, pTa tümörlerde ise yüksek rekürrens (%50-%70) izlenmiştir (159). Rodriges ve ark. (160); 1529 hastayı incelemiş ve tümör evresinin tümör rekürrensinde etkili bir faktör olmadığını belirtmişlerdir. EORTC'nin rekürrens ve progresyon risklerinin tahmini için KİOMK hastalarında yaptığı çalışmasında 2596 hasta değerlendirilmeye alınmış; tümör evresinin rekürrens üzerine etkili olduğu, progresyonda da evrenin tek başına prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (161). Başka bir çalışmada ise Lee ve ark. (162) düşük evreli tümörlerde rekürrensi gösteremezken, yüksek evreli tümörlerde rekürrenste de artış olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise tümör evresi ile BCG tedavisine rağmen rekürrens ve progresyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmamıştır.

KİOMK'de tümör boyutunun; tümör rekürrensi ve progresyonu ile olan ilişkisini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Farklı tümör boyutları olan hastalardaki rekürrens ve progresyon incelenmiştir. Parmar MK ve ark. (163) tarafından KİOMK hastalarında yapılan bir çalışmada 0-2,5 cm, 2,5-5 cm ve 5 cm'den büyük olarak 3 gruba ayrılmış ve 2 yıllık rekürrens oranları sırasıyla %29, %49 ve %62 olarak bulunmuştur. Tümör boyutu ve progresyonun ilişkisinin incelendiği 2 ayrı çalışmadan birincisinde tümörler 0-1,5 cm, 1,5-3 cm arası, 3cm ve üstü olmak üzere ikincisinde ise 0-5 cm ve 5 cm'den büyük olmak üzere 2 ayrı gruba ayrılmıştır (164,165). İlk çalışmadaki progresyon oranları %9, %19 ve %22: ikinci çalışmada ise %9 ve %35 olarak bulunmuştur. T1 evre hasta grubunda yapılan bir

başka çalışmada ise tümör boyutu ile rekürrens ve progresyon arasında doğrudan bir ilişki olduğu izlenmiştir (166). Özetle bazı çalışmalarda tümör boyutu artışı ile progresyon ve rekürrens arasında ilişki bulunurken bazı çalışmalar bunu desteklememektedir (158,167). Çalışmamızda ise tümör boyutu >3 cm hastalarda tümör progresyonunda ilişki izlenmezken, bu hastalarda tümör rekürrens oranı anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,004$).

Mesane kanseri nedeniyle takip edilen hastalarda tümör sayısı; rekürrens ve progresyon oranlarında etkili olabilmektedir. Holmäng S ve ark. (168) yaptığı bir çalışmada; aynı evre ve aynı derecede olan (Ta düşük derece) hastalarda 1, 2-3 ve 4 veya daha fazla tümörü olan olgularda rekürrens oranlarını sırasıyla; %64, %76,7 ve %87,5 olarak bulmuştur. Başka bir çalışmada tümör sayısı tekil ve çoğul olarak gruplandırıldığında 2 yıllık rekürrens oranları %31 ve %58 olarak izlenmiştir (163). Ayrıca bu çalışmada tanı sırasındaki tümör sayısı ve ilk kontrol sistoskopisindeki tümör varlığı, uzun dönemde rekürrensi belirleyen iki güçlü göstergeden biri olmuştur. Herr ve ark. (149) tarafından yapılan soliter – çoklu sayıda olarak 2 gruba ayrılan çalışmada tümör sayısının progresyonda etkili olduğu, Kang ve ark. (169) tarafından 4 üstü ve 4 altı olarak 2 gruba ayrılarak yapılan diğer bir çalışmada ise tümör sayısının rekürrensi öngörmede etkili olduğu ancak progresyonda etki göstermediği saptanmıştır. Flamm ve ark. (170) KİOMK hastalarını incelediği başka bir çalışmada ise rekürrens olmadan geçen zamanın soliter tümörlerde daha uzun olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda tümör sayısının (soliter ve çoklu sayıda) rekürrens ve progresyonda etkili olduğunu gözlemledik. Ancak bu etki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,408$ - $p=0,570$).

Mesane kanserinde tedaviye karar verme sürecinde en önemli parametrelerden biri TUR-M işleminin etkin bir şekilde yapılmış olmasıdır (171). Bu sebeple mesane tümörünün histolojik tipi ve derecesini belirleyecek kadar net materyal elde edilmesi, tümörün derinliği ve invazyonunun değerlendirilmesi için kas dokusunu içeren örnekler alınması, tüm tümöral dokuların yanında sağlıklı dokuyu da içerecek şekilde çıkarılması son derece önemlidir (172). Ancak ilk TUR-M sonucu oluşabilen evreleme hataları; TUR-M operasyonunda kas tabakasının alınmaması, yüksek tümörün evresi, tümör sayısının çok olması ve cerrahın deneyimi gibi nedenlere bağlı olabilir (173). Bu gibi sebeplerle ilk TUR-M den 2-6 hafta sonra reTUR-M yapılmasının mesane kanseri takip ve tedavisindeki önemini anlatan birçok çalışma yapılmıştır. Grimm ve ark. (174) yaptıkları çalışmada genel popülasyonda 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranlarını reTUR-M yapılmayanlarda %40, yapılanlarda ise %63 olarak

bildirilmiştir. Herr ve ark. (175) yaptığı KİOMK nedeniyle intravezikal BCG tedavisi alan 347 hastayı içeren bir çalışmada reTUR-M yapılan hasta grubunda rekürrens ve progresyon anlamlı derecede düşük izlenmiştir. Ancak Gontero ve ark. (176) T1 yüksek dereceli hastalarda reTUR-M operasyonunun kansere bağlı sağkalım, genel sağkalım, progresyon ve rekürrens üzerine etkisi olmadığını tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda ise reTUR-M'nin intravezikal BCG tedavisi alan hastalarda progresyon ile ilişkisi olmadığını ancak rekürrensi azalttığı tespit edildi. Fakat bu istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,198$).

Mesane tümörleri oldukça kapsamlı ve heterojen bir kanser olmasından dolayı biyolojik seyrinin nasıl olacağını öngörmek kolay değildir. Hastalık prognozu tahmin edebilmek için birçok çalışma yapılmaktadır. Moleküler teknolojinin ilerlemesiyle beraber birçok genetik değişikliğin mesane kanserinin patogenezi anlamada, rekürrens ve prognozunu öngörmeye önemli olabileceği düşünülmektedir.

P53 mutasyonları çoğu kanserde en sık görülen genetik değişikliktir (177). P53 geni 17p13.1 lokasyonunda bulunmaktadır (178). P53 geninin görevleri sırasıyla; hücre proliferasyonunu baskılayan bir transkripsiyon faktörü gibi davranmak, hasarlı DNA'ya sahip hücreleri apoptozise zorlamak, hasarlı DNA'ların onarımına katkıda bulunmaktır (179,180). P53 moleküler belirtecinin İHK olarak belirlenebilecek bir düzeye ulaşması için hücrelerin stabil konumunda bir değişiklik olması gerekir ve bu yolla birçok organda gelişen malign kanserlerin tanısına yardımcı olabileceğinde dair çok sayıda çalışma mevcuttur (181,182,183,184). Mesane kanserinde en çok çalışılan moleküler belirteç p53'tür. Ürotelyal karsinomda yeni prognostik faktörler bulmak ve p53 değişikliklerinin prognostik değerini belirlemek için çok sayıda çalışma yürütülmüştür (186). Mesane kanserinin p53 genetiğinde meydana gelen değişikliklerle nasıl bir seyir göstereceği birçok araştırma ile anlaşılmaya çalışılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında İHK yöntemlerle tespit edilen p53 değişikliklerinin bulunmasının, mesane kanserli hastaların sağ kalım süresi ve rekürrensi için önemli bir prognostik değeri olduğu tespit edilmiştir (130,187). Bazı çalışmalarda ise KİOMK'de p53 İHK ekspresyonunun kanserin progresyonunda bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir (188,189). Malats ve ark. (190) p53'ün mesane kanserinde rekürrens, progresyon ve mortaliteyi predikte etmedeki rolünü ortaya koymak amacıyla 698 orijinal makaleyi taramış ve 10026 mesane kanserli hastayı kapsayan toplam 117 araştırma üzerinde bir metaanaliz ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmaların 72 (%62) 'sinin Avrupa'da, 23 (%16)'ünün A.B.D'de, 19 (%16)'unun Asya'da ve 4 (%3)'ü dünyanın diğer yerlerinde

yapılmıştır. Hastaların ortalama takip süresi 5,5 yıl olarak belirtilmiştir. Sadece 15 çalışmanın (%13) prospektif olduğu bildirilmiştir. Hastaların 3417 (%34)'sinin KİMK ve 6609 (%66) hastanın KİOMK olduğu bildirilmiştir. P53 mutasyonu tespitinde 112 (%96) çalışmada İHK yöntemler kullanılmıştır. 70 çalışmada rekürrens, 42 çalışmada progresyon, 62 çalışmada mortalite, 10 çalışmada kemoterapiye cevap ve 4'ünde radyoterapiye cevap değerlendirilmiştir. Çalışmaların büyük çoğunluğunda p53'teki değişiklikler ile KİMK arasında bağlantı kurulmuştur. Yapılan çalışmalar ve analizler sonucunda p53'ün, tüm çalışmaların %50'sinde progresyon, %29'unda mortalite ve %27'sinde rekürrens ile belirgin olarak ilişkisi olduğu raporlanmıştır. Garcia-Rojo ve ark. (191) artmış p53 ekspresyonunun mesane kanserindeki prognozunu ortaya koyan çok merkezli prospektif en geniş seriye (1356 hasta) sahip olan çalışmayı yayınlamıştır. Bu çalışmanın sonucunda p53 ekspresyonu %20'den fazla olduğu tümörlerde hastaların rekürrens, progresyon ve mortalite açısından anlamlı risk taşıdıkları tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada p53 ekspresyonunun KİOMK hastalarında prognozu yeterli düzeyde predikte edemediği de belirtilmiştir. P53 İHK olarak yüksek ekspresyonu çalışmaların büyük kısmında BCG tedavisi sonrası gelişen rekürrens ile ilişkisi gösterilmemiştir (194,195). Ancak bazı çalışmalarda mesane tümör rekürrensine kadar geçen sürenin kısalması ile ilişkili bulunmuştur (192,193).

İntravezikal BCG tedavi etkinliği ve p53 ekspresyonu arasındaki ilişki incelendiğinde; bazı çalışmalar intravezikal BCG tedavisine cevap veren ve vermeyen olgular arasında herhangi fark bulamazken (196,197) bazı çalışmalar ise rekürrens ve progresyona kadar geçen süre, mesane kanserine bağlı ölüm ve progresyonsuz sağkalım açısından farklar tespit etmişlerdir (192,193). Bu çalışmalarda hasta özellikleri ve p53 sınır değeri gibi değişkenler benzer olsa da sonuçlar birbirleri ile çelişmektedir. Saint ve ark. (192) intravezikal BCG tedavisi alan p53 İHK pozitif hastalarda erken rekürrens, hastalığa bağlı ölüm oranında yükselme ve yüksek progresyon riski ile uyumlu bulmuşlardır. Ancak başka bir çalışmada ise Esuvaranathan ve ark. (196), hiçbir sağkalım parametresinde p53 ekspresyonunu etkili bulmamışlardır. Ecke ve ark. (128) p53 ekspresyonunun yüksek olduğu hastalarda progresyonsuz sağkalımın daha düşük ve progresyon sıklığının daha yüksek olduğunu bulmuştur. Bu çalışmada yüksek p53 ekspresyonu prognoz üzerine etkili belirgin ve bağımsız bir faktör olarak ortaya çıkmıştır. Yapılan bir başka çalışmada KİOMK hastalarında p53 İHK boyama çalışmasında, %35'in üzerinde p53 ekspresyonunun progresyon ile kuvvetli ilişkisi olduğu sonucuna varılmıştır (198). Bizim çalışmamızda ise

KİOMK hastalarında intravezikal BCG tedavisine rağmen gelişen rekürrens oranları p53 pozitif olan hastalarda, p53 negatif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek izlendi (p=0,461). İntravezikal BCG tedavisine almasına rağmen progresyon gelişen p53 pozitifliği olan hastalarda, p53 negatif olanlara göre daha yüksek ekspresyon izlendi (p=0,034). Literatür verileri ve çalışma verilerimiz dikkate alındığında İHK yöntemiyle çalışılacak p53'ün uygun sınır değerler kullanıldığında güvenilir bir progresyon belirleyicisi olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.

Hücre proliferasyonunu gösteren bir belirteç olan Ki-67 1983 yılında tanımlanmıştır (199). Hücre siklusunun G1, S, G2 ve M fazlarında eksprese edilir, M fazında yıkılır ve G0 fazı ile erken G1 faz hücrelerinde saptanamaz. Labil ve non-histon yapıda olan bir proteindir (200). Ki-67, 345-395 kDa ağırlığında, hücre çoğalmasında önemli role sahiptir ve hücre bölünme siklusunda eksprese edilen nükleer antijenleri tanıır. Ki-67 miktarı labil hücrelerdeki M fazında en yüksek seviyelerine ulaşır. Ki-67 İHK boyanma durumu, hücre bölünme siklusundaki bölünen hücre oranını ölçer ve bu oran genel olarak kanser derecesi ve evresi ile koreledir (201). Mesane kanserinde rekürrens ve progresyon ile Ki-67 arasındaki ilişkiyi göstermeye çalışan birçok çalışma yapılmıştır. Ancak bu konuda kesin olarak üroloji kılavuzlarına giren bilgi yoktur.

İmmunhistokimyasal analiz ile belirlenen Ki-67 antijen ekspresyonunun çeşitli tiplerdeki malignitelere tümör reaktivitesi ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Mesane kanserinde Ki-67 yüksek ekspresyonu bazı çalışmalarda BCG tedavisi sonrası rekürrens ve rekürrens gerçekleşene kadar geçen sürenin kısalmasıyla ilişkili bulunmuştur (202,203). Ancak Blanchet ve ark. (204) prospektif çok merkezli yaptıkları çalışmada; rekürrens ile Ki-67 boyanmanın ilişkisinin olmadığını, Ki-67 pozitif boyanmanın progresyonsuz sağkalım ile anlamlı ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir. Oosterhuis ve ark. (205) ise Ki-67 ile mesane kanseri ilişkisini incelemek amacıyla 301 hastalık prospektif bir çalışma gerçekleştirmiş. Bu çalışmada ürotelyal karsinomların prognozunu belirlemek için kullanılan Ki-67 ekspresyonunun; evre, histolojik derece gibi diğer parametrelere göre daha objektif olduğunu ve rekürrenssiz sağkalımı göstermede de anlamlı olduğunu ortaya koymuşlardır. Lujia Wang ve ark. (206) ise 313 hastalık bir çalışmada, Ki-67 ve p53 ile KİOMK'de gelişen rekürrens arasındaki ilişki incelemiştir. Bu çalışmada Ki-67 pozitifliğinin tümör rekürrensini öngörmeye etkili olduğu tespit edilmiştir. Ancak Zlotta ve ark. (207) ortalama 24.6 ay takip süreli intravezikal BCG tedavisi alan KİOMK hasta grubunda; Ki-67 pozitifliğinin çok

değişkenli analizlerde rekürrens ve progresyonu tahmin etmede etkili olmadığını belirtmişlerdir.

Birçok çalışma Ki-67'nin mesane kanser rekürrensi ve progresyonu için bağımsız prognostik belirleyici olduğunu göstermektedir. Rodriguez-Alonso ve ark. (208) invaziv mesane kanseri olan 210 hastayı içeren çalışmasında Ki-67 pozitifliğinin; rekürrenssiz ve progresyonsuz sağkalım açısından bağımsız prognostik değere sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Gontero ve ark. (209) primer, BCG tedavisi almayan 104 KİOMK hastasını içeren çalışmasında Ki-67 pozitifliğinin rekürrens için bağımsız prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir. Shariat ve ark. (210) 80 hasta ile yaptığı bir çalışmada ise; KİOMK olup radikal sistektomi ve bilateral pelvik lenfadenektomi ile tedavi edilen hastalarda Ki-67'nin rekürrens ve hastalık spesifik mortalite ile bağımsız ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. Margulis ve ark. (201) mesane kanserli 713 olguyu içeren geniş serilerinde; yüksek Ki-67 ekspresyonunun tümör rekürrensi ve kanser spesifik sağkalımla bağımsız bir ilişkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Ayrıca Quintero ve ark. (211) KİOMK hastalarda Ki-67 pozitifliğinin hastaliksız, progresyonsuz ve kanser spesifik genel sağkalım için bağımsız bir belirleyici olduğunu göstermişlerdir.

Ki-67'nin mesane kanser rekürrensi ve progresyonu için prognostik belirteç olmadığı yönünde de literatürde çok sayıda çalışmalar mevcuttur. KİOMK ile takip edilen 73 hastayı içeren bir çalışmada Krüger ve ark. (212) T1 evre tümörlerde Ki-67 pozitifliğinin tümör rekürrensi ve progresyonu açısından bağımsız prognostik bir belirteç olmadığını ortaya koymuşlardır. Yapılan başka bir çalışmada Pfister ve ark. (213) KİOMK olan 244 hastayı içeren serilerinde Ki-67 pozitifliği sınır değeri %10 belirleyerek rekürrens için anlamlı olup olmadığını araştırmışlardır. Ki-67 pozitif hastalarda rekürrens daha fazla gelişse de ($p=0.72$) rekürrens riskini belirlemede anlamlı bir prognostik belirteç olmadığını saptamışlardır. Ayrıca 2007 yılında 71 hasta ile yapılan bir çalışmada Burger ve ark. (214) evre Ta/T1 mesane tümörlerinde, çok değişkenli analizde Ki-67'nin rekürrens için bağımsız bir öneme sahip olmadığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada da Mhaweche ve ark. (215) 101 hastalık serilerinde KİOMK hastalarında Ki-67'nin tümör progresyon riskinin belirlenmesinde rolü olmadığını ortaya koymuşlardır.

Mesane kanserlerinde progresyon ile ilişkili bulunan en istikrarlı faktörlerden birisi tümör hücrelerinin mitotik aktivitesidir. Çalışmalarda, özellikle KİOMK hastalarında progresyonu öngörmeye yüksek mitotik aktivitenin bağımsız risk faktörü olduğu ileri

sürülmüştür (216, 217, 218). Mesane kanserinde Ki-67 ile yapılan çalışmalarda, düşük dereceli tümörlerde Ki-67 pozitif hücrelerin oranı İHK olarak belirlenmiş ve benzer sonuçlar saptanmıştır (219). Yapılan başka çalışmalarda da KİOMK hastalarında Ki-67 pozitifliğinin progresyonla ilişkisi gösterilmiştir (220,221). Hızlı bölünen tümörlerin sıklıkla agresif seyir gösterdiği göz önüne alındığında Ki-67 pozitif boyanma ile progresyon arasında anlamlı ilişki gözlenebilmektedir ve Ki-67 progresyonu öngörmede kullanılabilecek İHK belirteçlerden biri olarak durmaktadır.

Bizim çalışmamızda literatürün geneli ile uyumlu olarak; BCG tedavisi alan KİOMK hastalarında Ki-67 pozitif olanlarda gelişen progresyon, negatif olanlara göre anlamlı olarak daha fazla izlendi ($p=0,017$). Çalışmamızda BCG tedavisi alan KİOMK grubunda progresyon için Ki-67 pozitifliğinin yol gösterici olabileceğini gösterdik. Ayrıca yaptığımız çalışmamızda BCG tedavisi alan KİOMK hastalarında Ki-67 pozitif olanlarda gelişen rekürrens; Ki-67 negatif olanlara göre daha yüksekti ancak bu istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,278$).

Yapılan önceki çalışmalar mesane kanserinde tümör içi moleküler heterojenitenin etkisini göstermiştir. Mesane kanserinde histopatolojik kategorizasyonun ötesinde moleküler olarak farklı kategoriler önemli ölçüde farklı prognozların habercisidir (222). Bu nedenle mesane kanseri spesifik gen ekspresyonlarına göre farklı alt tiplerin ifadeleriyle sınıflandırılabilir (223). KİMK için Dadhania ve ark. (223), Damrauer ve ark. (224), The Cancer Genome Atlas Research Network (225), Sjødahl ve ark. (226) ve Tan ve ark. (227) beş farklı moleküler alt tiplene modeli tanımlamıştır. Bu gen ifade profili oluşturma olayı, KİMK'de olduğu gibi KİOMK için de kullanılmıştır. Ardından Sjødahl ve ark. (226) ve Hedegaard ve ark. (228) tarafından yapılan iki moleküler alt tiplene modeli kabul görmüştür.

Mesane kanserinin moleküler alt tipleri mesane kanseri heterojenitesini anlamamızı, yeni prognostik tahmin modelleri geliştirmemizi ve bu tür hastalara farklı tedavi modaliteleri sunmada yardımcı olabilir (229,230,231). Meme kanserinin farklı alt tipleri (luminal A, luminal B, ERBB2- aşırı ekspresyon ve bazal benzeri) farklı İHK belirteçlerinin (ER, PR, HER2 ve Ki-67) kombinasyonu ile oluşturulan farklı gen ekspresyon modellerine göre teşhis edilebilir ve rutin cerrahide patolojik tanıda kullanılabilir (232,233). Meme kanserinin luminal ve bazal moleküler tiplendirilmesi mesane kanserinin luminal ve bazal moleküler tiplendirmesi için yol gösterici olabilir. Mesane kanserinin alt tiplerini belirleyen genler ile

İHK ekspresyona bağı moleküler alt tipler belirlemek, pratik bir yol olabileceği düşünülmüştür (223,234).

Dadhania ve ark. (223) KİMK'deki alt tiplerin İHK belirteçler sayesinde bazal (CK5/6, CD44) ve luminal (CK20, GATA3, Uroplakin) olarak ayırım yapılabileceğini gösterdiler. Hatta sadece İHK olarak CK5/6 ve GATA3 kullanarak, bazal luminal ayırımının %91 doğruluk ile yapılacağını gösterdiler. Bazal tümörler luminal tümörlere göre daha agresif ve bazal tümörlerin hayatta kalma süresi luminal tümörlerden daha kısa olma eğiliminde olduğu görülmüştür (224, 231). Bu moleküler alt tiplerin KİOMK'de prognostik etkisi olup olmadığını belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. İHK yöntemler kullanılarak bu moleküler alt tipler kolayca sınıflandırılabilir. Çalışmamızda bazal (CD44) ve luminal (GATA3) markerların ekspresyonlarına İHK yöntemle bakarak, BCG tedavisi alan hastalarda rekürrens ve progresyondaki etkisini araştırdık.

Cluster of differentiation 44 (CD44) bir hyaluronik asit reseptörü ve kompleks bir transmembran glikoproteini olup 11p13 kromozomunda lokalize halde bulunur (235,236). CD44 molekülünün hücre büyümesi, hayatta kalma, hücre farklılaşması, motilite, hücre-hücre adezyonu, epitelyal-mezenkimal geçişin düzenlenmesi, apoptozis direnci, tümör hücresi metastazı ve invazyonu gibi önemli görevleri vardır (237,238).

CD44 ayrıca insan kanserlerinde bir kanser kök hücre belirteci olarak suçlanmıştır (239). CD44 tümör progresyonu, metastazı ve kemoterapi direncinde çok önemli bir rol oynar (240). CD44 ekspresyonu üzerine yapılan çalışmalar; meme kanseri, ağız kanseri ve over kanseri gibi çeşitli kanserlerde tanımlanmıştır (241,242,243). CD44 ekspresyonu, mide kanserinde (244), baş ve boyun yassı hücreli kanserinde (245) kötü prognozla ilişkili ancak CD44 ekspresyonu prostat kanserinde olumlu prognozla bağlantılıdır (246). Birçok çalışma CD44'ün mesane kanserinde sıklıkla eksprese edildiğini bildirmiştir (247,248). Bununla birlikte, CD44 ekspresyonunun mesane kanserli hastalarda klinik rolü hala tartışmalıdır. Örneğin, CD44 ekspresyonu Lipponen ve ark. (249) tarafından tümör derecesi ile ilişkilendirilmiştir. Gadalla ve ark. (250) tarafından yapılan çalışmada ise CD44 ekspresyonu ile tümör derecesi arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır.

Tümör hücre yüzeyinde bulunan CD44 ekspresyonunun invazyon ve metastazla ilişkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. CD44 birçok kanser tipinde eksprese olmaktadır ve özellikle ürotelyal karsinomda prognostik değeri olduğu gösteren çalışmalar

vardır (137,140,251). Lipponen ve ark. (249) mesane kanserli 173 olguyu içeren çalışmada, normal mesane dokusu ile mesane kanseri tanılı dokuları, CD44 ve izoformu olan CD44v6 ile boyayarak yapmıştır. Yapılan çalışmada tümör rekürrens ve progresyonun tahmini yanında CD44 ekspresyonunun sağkalım açısından da bağımsız bir prognostik belirleyici olabileceği tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada CD44 ekspresyonu KİMK hastalarında rekürrens ve progresyon için anlamlı bulunmuş ve intravezikal BCG tedavisi alan hastalara çalışmada yer verilmemiştir. Desai ve ark. (252) 120 hasta ile yaptığı bir çalışmada CD44 ekspresyonunun ileri derecede kaybı ile tümör derece artması arasında anlamlı ilişki kurulmuştur. Ancak bu çalışmada CD44 ekspresyonu ile mesane kanseri rekürrens ve progresyonu arasında ilişki değerlendirilmemiştir. Yapılan bir başka çalışmada Keymoosi ve ark. (253) 159 mesane kanserli hastayı incelemiş ve CD44 pozitifliğini %43 olarak saptamıştır. Ayrıca CD44 ekspresyonu ile tümör derece ve rekürrensi arasında ilişki olduğunu saptamıştır. Kobayashi ve ark. (254) 2016 yılında CD44 ailesinden CD44v9 (CD44 varyant 9) İHK belirteci ile mesane kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Çalışmaya 62 yüksek riskli KİOMK ve 36 KİMK hastası dahil edilmiştir. Doku örnekleri KİMK grubunda radikal sistektomi spesmeninden KİOMK grubunda TUR-M spesmeninden elde edilmiştir. CD44 yüksek ekspresyonu olan hastalarda kansere bağlı ölüm oranı ve prognoz anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Chun ve ark. (255) 2018 yılında yaptığı bir araştırmada 105 KİMK hastasını incelemişlerdir. Hastaların 59'u evre T2, 46'sı ise evre T3 ve T4 olmak üzere; tedavide ise radikal sistektomi, radikal sistektomi + kemoterapi, definitif kemoradyoterapi uygulanmıştır. Çalışmada İHK olarak bakılan CD44 pozitif olan hastalarda; yüksek evre, yüksek bölgesel lenf nodu pozitifliği, yüksek rekürrens, düşük hastalısız sağkalım oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

CD44 ekspresyonu ile mesane kanserinin klinikopatolojik özellikleri ve prognozunu irdeleyen en geniş çaplı metaanalizi Yu Hu ve ark. (256) 2020 yılında gerçekleştirmiştir. Bu çalışmaya TCGA (kansere genom atlas)'dan ve farklı 14 çalışmadan toplamda 1107 hasta dahil edilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde CD44 yüksek ekspresyonu ile mesane kanseri klinik T evresi ve lenf nodu metastazı ile istatistiksel anlamlı ilişkili olduğu görülmüştür. Çok değişkenli sağkalım analizleri ise CD44 ekspresyonunun mesane tümörüne özgü sağkalım, genel sağkalım ve rekürrenssiz sağkalım ile bağlantılı olmadığı gösterilmiştir. TCGA verilerine göre CD44 ifadesinin mesane kanserinde klinikopatolojik özellikler ve genel sağkalım ile ilişkisinin olmadığı anlatılan metaanalizde diğer çalışmaların çoğuna göre

ise net olarak CD44 yüksek ekspresyonunun progresyon, metastaz ve hastalık başarısızlığı ile ilişkili olduğu belirtildi.

Bazı çalışmalarda ise CD44 yüksek ekspresyonunun rekürrens ve progresyon ile ilişkisi net gösterilmemiştir. Pena ve ark. (257) KİOMK tanılı 193 hastayı içeren çalışmalarında bazal ve luminal belirteçlerin önemini araştırmışlardır. Bazal belirteçlerden olan CD44 ekspresyonu pozitif olan hastalarda histolojik derecenin, tümör rekürrensının daha fazla olduğu izlenmiştir. CD44 ile tümör progresyonu arasında ilişki ise bulunamamıştır. Senol ve ark. (258) 2015 yılında yaptığı 163 mesane kanseri hastasını içeren bir çalışmada CD44 pozitifliği ile tümör rekürrensi ve progresyonu arasında bir ilişki gösterilememiştir. Raspollini ve ark. (259) 92 KİOMK hastasını incelediği çalışmada CD44 ekspresyonu ile tümör rekürrensi ve progresyonu arasında olumlu bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda ise CD44 pozitifliği ile tümör rekürrens ve progresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,485$ ve $p=0,894$). Çalışmamızdaki hastaların KİOMK grubunda olması ve intravezikal BCG tedavisi almasının istatistiksel ilişki bulunamamasında etken olabileceği düşünülmüştür.

GATA, iki çinko-finger (ZnF1 ve ZnF2) bölgesi ile hedeflediği genlerdeki 5'(A/T) GATA (A/G)-3' nükleotit sekansına bağlanan bir gen ailesidir ve 2 gruba ayrılır. İlk grup GATA1, GATA2, GATA3 olarak adlandırılırken; ikinci grup GATA4, GATA5 ve GATA6'dan oluşmaktadır. GATA bağlayıcı protein 3 olarak da bilinen GATA3, T hücresine spesifik ve TCR (T cell reseptör) a bölgesinde bulunan T hücre transkripsiyon faktörü görevi yapan bir gen dir. GATA3; 10p15 kromozomunda bulunan bir gen tarafından kodlanır, 443 aminoasitten oluşur ve yaklaşık 48 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. GATA3 T hücrelerinin gelişim ve farklılaşmasında çok önemlidir. Ayrıca timositlerin erken evre gelişmesinde ve olgun CD4 pozitif hücrelerdeki Th2 (T helper 2) farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Normal yetişkin insanlarda, memenin luminal epitelyal hücresinde, T lenfositlerde, paratiroid bezinde, renal tübülde ve ürotelyumda eksprese edilir. Ayrıca birçok hematopoetik olmayan doku ve hücre tipinde; hücre çoğalması, gelişimi ve farklılaşmasında önemli bir rol oynar (141). GATA3 ürotelyal karsinom ayırıcı tanısında İHK olarak araştırılan en güncel belirteçlerden biridir. Bizim çalışmamızdaki en önemli amaçlardan birisi de GATA3'ün İHK ekspresyon derecesine göre mesane kanserinde verilen intravezikal BCG tedavisine karşı gelişen rekürrens ve progresyonu tahmin edebilmektir.

GATA3 moleküler belirtecinin ürotelyal karsinomlarda ilk kez araştırılması 2007 yılında Higgins ve ark. (142) tarafından yapılmıştır. Çalışmaya 321 ürotelyal karsinom, 267 prostat karsinom, 150 renal hücreli karsinom tanısı olan ve diğer kanserler de dahil toplamda 1100'den fazla hastanın dokusu İHK yöntemi kullanılarak incelenmiştir. GATA3 belirtecinin İHK pozitifliği sınır değeri %50'den fazla boyanma olarak belirlenmiştir. Yapılan değerlendirmede GATA3 ürotelyal karsinomlu hastalarda %67 oranında pozitif boyanırken, prostat ve böbrek kanserli hastaların hiçbirinde pozitif boyanmamıştır. Ayrıca düşük dereceli mesane kanserli hastalarda GATA3 pozitifliği %95 iken, yüksek dereceli hastalarda %57 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak yazarlar GATA3'ün sahip olduğu yüksek spesifite ile mesane kanseri ayırıcı tanısında kullanılacağını belirtmişlerdir. Yapılan bir diğer çalışmada ise Miyamoto ve ark. (260) 2012 yılında GATA3'ün mesane kanseri hastalarında prognostik değerini araştırmışlardır. Çalışmada 145 mesane kanseri tanılı hastanın dokusu ve 106 normal mesane dokusu İHK ile değerlendirilmiştir. GATA3 pozitifliği mesane kanseri dokusunda %86 oranında tespit edilmiş iken, normal mesane dokusunda ise %98 olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Ayrıca GATA3 pozitifliği yüksek dereceli mesane tümörlerinde düşük dereceli tümörlere göre, KİMK hastalarında KİOMK hastalarına göre daha düşük olarak tespit edilmiştir ($p=0.02$ ve $p<0.001$). Çalışmada KİOMK hastalarda rekürrens ve progresyon ile GATA3 ekspresyonu arasında ilişki bulunamazken, KİMK hastalarda ise GATA3 ekspresyonunun azalmasının mesane kanseri progresyonu ve kansere spesifik yaşam ile ilişkisi olduğu saptanmıştır ($p=0.052$ ve $p=0.040$). Bu çalışmada GATA3 ekspresyonu kaybının KİMK progresyonu için bağımsız değişken olduğu düşünülmüştür. GATA3 ekspresyonu ile mesane kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren başka bir çalışmada Bahria-Sediki ve ark. (261) 65 hastayı incelemişlerdir. Çalışmada düşük dereceli ve KİOMK hastaları ile yüksek dereceli ve KİMK hastaları karşılaştırılmıştır. İlk grupta anlamlı derecede GATA3 ekspresyonu ve pozitifliği yüksek olarak bulunmuştur. GATA3 ekspresyon azalması ile giden yüksek derece ve KİMK grupta hastalısız sağkalımda istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır. Öte yandan çalışmada KİOMK grupta GATA3 ekspresyonu ve pozitifliği ile mesane kanseri rekürrens ve progresyonu arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Yapılan bir başka çalışmada Dadhania ve ark. (223) 2019 yılında; MD Anderson (132 hasta), Lund üniversitesi (308 hasta), and TCGA (408 hasta) ve kendilerinin de 89 hasta ile oluşturduğu metaanalizi yayınlamışlardır. Sadece iki İHK belirteç kullanılarak luminal

için GATA3 ve bazal için KRT5/6 kullanılarak mesane kanserinin moleküler alt tiplemesinin ayırt edilebileceği %90 sensitivite ile belirlemişlerdir. Ardından yapılan değerlendirmelerde GATA3 pozitif boyanan luminal grupta bazal gruba göre daha az agresif hastalık, daha uzun hastalısız sağ kalım süresi, kemoterapiye daha iyi yanıt verildiği izlendi. Yapılan başka bir çalışmada 2019 yılında Kamel ve ark. (262) GATA3 ekspresyonu ile KİOMK hastaları arasındaki ilişkiyi incelemiş ve ürotelyal kanser grubunda kontrol hastalarına göre GATA3 ekspresyonunun anlamlı derecede azaldığını tespit etmişlerdir. Ayrıca yüksek dereceli mesane kanserli hastalarda düşük dereceli hastalara göre GATA3 ekspresyonunun azaldığını bulmuşlardır (p=0.012). Çalışmadaki hasta sayısının 50 olması ve etnik köken mesane kanseri sonuçları açısından güven vermese de yapılan değerlendirmede GATA3 ekspresyonunun azalması ile tümör progresyonu arasında ilişki olduğu ve analizler sonucu GATA3 ekspresyon azalmasının progresyonu %72 oranında predikte ettiği öne sürülmektedir.

KİMK hastalarında yapılan bir çalışmada 2019 yılında Wang ve ark. (263) GATA3 ve Sitokeratin 5/6 ekspresyonlarının klinik sonuçlar üzerine etkileri incelemişlerdir. GATA3 boyanmayı İHK ile <%10 negatif ve>%80 diffüz boyanma olarak derecelendirilmiş. Çalışmalarında büyük kısmı neoadjuvan kemoterapi görmemiş 91 KİMK hastası incelenmiştir. Diffüz GATA3 ekspresyonu olan hastalarda rekürrensiz sağ kalımın daha fazla olduğu, GATA3 negatif hastalarda erken rekürrens ile beraber daha az hastalısız sağ kalım olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar ile beraber GATA3 negatif hastalarının mesane kanseri alt grubundan bazal tipe benzeterek kötü klinik sonuçlar ile gideceğini belirtmişlerdir.

Calvete ve ark. (264) yaptığı 2019 yılındaki bir çalışmada mesane kanserinde bazal ve luminal tip belirteçlerin prognozadaki etkisini incelemişlerdir. Çalışmada yer alan 121 hasta yüksek dereceli mesane kanseri olup tedavide hepsine radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Luminal tip belirteç olan GATA3 pozitifliğinin prognozda koruyucu etkisini göstermişlerdir ancak bu istatistiksel olarak anlam içermemektedir (p=0.47). Yapılan başka bir çalışmada da Kollberg ve ark. (265) 519 KİMK hastayı incelemiş; İHK ile değerlendirilen GATA3 ekspresyonu ile hastalık rekürrens ve progresyonun ilişkisiz olduğunu tespit etmişlerdir. BCG tedavisi verilmeyen KİOMK hastalarını içeren diğer bir çalışmada da luminal ve bazal belirteçlerin mesane kanserinde etkileri araştırılmıştır. Sonuç olarak GATA3 pozitifliği ile tümör rekürrens ve progresyonu

arasında ilişki bulunamamıştır (258). KİOMK olup BCG tedavisi alan hastalarda yapılan bir başka çalışmada Pichler ve ark. (266) hastaları BCG cevap veren ve BCG başarısız olarak iki gruba ayırmışlardır. TUR-M sonrası alınan dokularda tümör mikroçevresinde T lenfosit ve B lenfosit alt tiplerinin oranlarına bakmışlardır. Yapılan değerlendirmede BCG cevap veren hastalarda tümör mikroçevresindeki Th2 dominantlığı ve yüksek seviye GATA3 pozitif T hücre varlığı istatistiksel olarak dikkat çekmiştir. Çalışmada toplamda 40 hasta olması ve BCG başarısız grupta sadece 11 hastanın olması çalışmanın eksik yönleridir. Eldien ve ark. (267) 2021 yılında mesane kanseri olan 80 hastayı içeren bir çalışmada GATA3 ve CK5/6 ekspresyonlarının klinik önemini araştırmışlardır. Düşük GATA3 ekspresyonlarının mesane kanserinde yüksek tümör derecesi, squamöz diferansiyasyon, kas invazyonu, lenf nodu pozitifliği ile istatistiksel anlamlı ilişkisi olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda ise KİOMK tanılı ve intravezikal BCG tedavisi alan 106 hasta incelendi. Çalışmamızda bulunan hastaların %37,7'sinde GATA3 ekspresyonu negatif; %62,3'ünde ise GATA3 ekspresyonu pozitif olarak saptandı. Hastaların %26,4'ünde BCG tedavisine rağmen rekürrens gelişti. GATA3 negatif boyanan hastaların %67,5'inde rekürrens gelişirken, GATA3 pozitif boyanan hastaların %1,5'inde rekürrens geliştiği gözlemlendi. GATA3 (-) ve GATA3 (+) olan hastalar karşılaştırıldığında, GATA3 (-) olan grupta rekürrens oranlarının GATA3 (+) olan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu görüldü ($p<0.001$). Diğer taraftan çalışmadaki hastaların %6,6'sında BCG tedavisine rağmen progresyon gelişti. GATA3 negatif boyanan hastaların %17,5'inde progresyon gelişirken, GATA3 pozitif boyanan hastalarda ise progresyon gözlenmedi. GATA3 (-) ve GATA3 (+) olan hastalar karşılaştırıldığında, GATA3 (-) olan grupta progresyon oranlarının GATA3 (+) olan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu görüldü ($p<0.001$). Bu sonuçlara göre düşük GATA3 ekspresyonu gösteren olgularda rekürrens ve progresyon gelişimi fazla olup, BCG etkinliği azalmaktadır. Diğer bir ifade ile düşük GATA3 ekspresyonu BCG etkinliğini olumsuz yönde etkileyebilir. Düşük GATA3 ekspresyonu gösteren olguları BCG tedavisine rağmen rekürrens ve progresyona yatkın olmalarından dolayı daha yakın klinik takip gerekebilir. Ayrıca bu hasta grubu maliyeti yüksek ve yan etki potansiyeli yüksek olan intravezikal BCG tedavisi yerine radikal sistektomi tedavisine daha erken yönlendirilebilir.

Çalışmamızda bazı eksiklikler ve kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın retrospektif olarak gerçekleştirilmiş olması en önemli kısıtlılıklardan birisidir. Ancak

hastaların klinik takiplerinin hassas bir şekilde yapılmış olması bu kısıtlılığı azalttığı düşünülmektedir. Çalışmada hasta dahil etme ve dışlama kriterlerinin titiz bir şekilde uygulanmasından dolayı çalışmaya dahil edilen hasta sayısı çok yüksek değildir. Bu sebepten intravezikal BCG tedavisi sonrası progresyona uğrayan gruptaki hasta sayısı yüksek değildir. Çalışmamızda mesane kanserinde derece, evre, tümör sayısı ve reTUR-M yapılması gibi klinik olarak prognoza etkili değişkenlerde istatistiksel anlam bulunamamıştır. Bunun sebebi hasta sayısının az olması ve olguların intravezikal BCG tedavisi gibi etkili bir tedavi almasından dolayı olabilir. Tüm ameliyatların tek bir cerrah tarafından yapılmaması da bir diğer eksik yön olabilir. Ancak klinik olarak aynı cerrahi prensip ve teknikler ile TUR-M operasyonunun yapılması bu eksikliği azaltabilir.



SONUÇ

İntravezikal BCG tedavisi alan KİOMK hastalarında İHK analiz ile değerlendirilen p53, Ki-67, GATA3 ve CD44 ekspresyonları ile tümör rekürrens ve progresyonu arasındaki ilişki incelenmiştir. Literatürde intravezikal BCG tedavisi alan hasta grubunda rekürrens ve progresyon ile p53, Ki-67, GATA3 ve CD44 ekspresyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızda intravezikal BCG tedavisi alan hastalarda İHK yöntemi ile değerlendirilen CD44 ekspresyonu ile tümör rekürrens ve progresyonunda anlamlı ilişki bulunmazken, p53 ve Ki-67 pozitifliğinin progresyonda önemli olduğu gözlemlendi. Ayrıca düşük GATA3 ekspresyonu veya GATA3 negatifliğinin; intravezikal BCG tedavisi alan hastalarda hem rekürrensi hem de progresyonu öngörebileceği bulundu. Bu sebepten dolayı İHK analizi ile değerlendirilen p53 pozitifliği, Ki-67 pozitifliği ve düşük GATA3 ekspresyonuna sahip intravezikal BCG tedavisi alan hastalar daha yakın takip edilmesi doğru olabilir. Ayrıca bu hasta grubunun yan etki potansiyeli ve maliyeti yüksek olan intravezikal BCG tedavisi yerine radikal küratif tedavilere daha erken yönlendirilmesi uygun olacaktır. Bu hasta grubunda daha geniş serili randomize prospektif çalışmalar ile p53, Ki-67, GATA3 ve CD44 gibi belirteçlerin araştırılarak rekürrens ve prognozdaki etkilerinin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

ÖZET

Mesane kanseri hastaları genel olarak kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) aşamasında başvururlar. Bu aşamadaki uygun hasta grubunda intravezikal Bacillus Calmette-Guérin (BCG) tedavisi standart olarak verilmektedir. Rekürrens ve progresyon oranlarındaki yükseklik bu tümörlerin daha yakın takibini ve erken radikal tedaviye geçilmesini düşündürmektedir. Bu amaçla intravezikal BCG tedavisi alan hastalarda klinik ve histopatolojik etkenler ile birlikte rekürrens ve progresyon riskini öngörebilecek belirteçlerden p53, Ki-67, CD44 ve GATA3 moleküllerini değerlendirdik.

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Üroloji Kliniğinde 2009-2020 yılları arasında KİOMK nedeniyle intravezikal BCG tedavisi alan 240 hasta retrospektif olarak incelendi. Kriterleri karşılayan 106 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar intravezikal BCG tedavisine tam yanıt veren, BCG tedavisine rağmen rekürrens gösteren ve BCG tedavisine rağmen progresyon gösteren olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Bu hastaların patolojileri p53, Ki-67, CD44 ve GATA3 ekspresyonları açısından immunhistokimyasal (İHK) analiz yöntemi ile tekrar tek bir üropatolog tarafından değerlendirildi. İHK incelemesinde skor 0:%0-10 boyanma, skor 1:%10-25 boyanma, skor 2:%25-50 boyanma, skor 3:%50-75 boyanma ve skor 4:%75'den fazla boyanma olarak hesaplandı. İHK ekspresyon pozitifliği; p53 ve Ki-67 için sınır değer %25, GATA3 ve CD44 için %50 olarak kabul edildi. İntravezikal BCG tedavisi alan hastaların rekürrens ve progresyon açısından p53, Ki-67, CD44 ve GATA3 ekspresyonları değerlendirildi.

Hastaların 97(%91,5)'si erkek, 9(%8,5)'u kadındı ve ortalama yaşı 65 ± 11 idi. Toplam 71(%67) hastada intravezikal BCG tedavisine tam yanıt izlenirken, 28(%26,4) hastada rekürrens ve 7(%6,6) hastada tümör progresyonu saptandı. Hastalar rekürrens açısından değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, tümör sayısı, derecesi ve evresi açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak tümör boyutu 3 cm'den büyük hastalarda rekürrens yüksek tespit edildi ($p=0,004$). Ayrıca GATA3 negatif hastalarda rekürrens daha yüksek saptandı ($p<0,000$). Hastalar progresyon açısından değerlendirildiğinde; yaş, cinsiyet, tümör boyutu, sayısı, derecesi ve evresi açısından anlamlı fark tespit edilmedi. İntravezikal BCG alan hastalarda sırasıyla p53 pozitif, Ki-67 pozitif ve GATA3 negatif hastalarda progresyonun anlamlı derece yüksek olduğu görüldü ($p=0,034$), ($p=0,017$), ($p<0,001$).

İntravezikal BCG tedavisi alan hastalarda İHK yöntemi ile değerlendirilen CD44 ekspresyonu ile tümör rekürrens ve progresyonunda anlamlı ilişki bulunmazken, yüksek p53 ve Ki-67 ekspresyonunun progresyonda önemli olduğu tespit edildi. Ayrıca bu hasta grubunda düşük GATA3 ekspresyonunun rekürrens ve progresyonu öngörebileceği gözlemlendi. İHK analizi sonucu yüksek p53 ve Ki-67 ekspresyonu ve düşük GATA3 ekspresyonunun daha erken radikal küratif tedavilere yönlendirilmesi uygun olabilir.

Anahtar kelimeler: GATA3, CD44, p53, Ki-67



THE EFFECT OF GATA3, P53, KI-67 AND CD44 EXPRESSIONS ON RECURRENCE AND PROGRESSION IN NON- MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER THAT RECEIVING INTRAVESICAL BCG IMMUNOTHERAPY

SUMMARY

The patients with bladder cancer apply to the urology clinics generally at the stage of non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). Intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) treatment is given as a standard treatment in the appropriate patients. The high rates of recurrence and progression suggest that these tumors should be followed more closely and early radical treatment should be considered for proper patients. For this purpose, we evaluated p53, Ki-67, CD44 and, GATA3 molecules, which are markers that can predict the risk of recurrence and progression along with clinical and histopathological factors in patients receiving intravesical BCG therapy.

The patients (n=240) who received intravesical BCG therapy for NMIBC between 2009-2020 in the Urology Clinic of Tekirdağ Namık Kemal University were analyzed retrospectively. The patients (n=106) who met the inclusion and exclusion criteria were included in the study. These patients were divided into 3 groups as fully responding to intravesical BCG therapy, recurring despite BCG therapy, and progressing despite BCG therapy. The pathologies of these patients were evaluated again by a single uropathologist in terms of p53, Ki-67, CD44 and, GATA3 expressions by immunohistochemical (IHC) analysis. In the IHC examination, the score was 0: 0-10% staining, the score 1: 10-25% staining, the score 2: 25-50% staining, the score 3: 50-75% staining, and the score 4: more than 75% staining. IHC expression positivity; the cutoff value was accepted as 25% for p53 and Ki-67, and 50% for GATA3 and CD44. Expressions of p53, Ki-67, CD44 and, GATA3 were evaluated in terms of recurrence and progression in patients receiving intravesical BCG therapy.

When we evaluated the patients; 97 (91.5%) of the patients were male, 9 (8.5%) were female, and the mean age was 65±11 years. A complete response to intravesical BCG treatment was observed in 71 (67%) patients, tumor recurrence was found in 28 (26.4%) patients, and tumor progression was found in 7 (6.6%) patients. When the patients were evaluated in terms of recurrence, no significant difference was found in terms of age, gender, tumor number, grade, and stage. However, recurrence was found to be high in patients with

tumor sizes larger than 3 cm ($p=0.004$). In addition, recurrence was found to be higher in GATA3 negative patients ($p<0.000$). When the patients are evaluated in terms of progression; there was no significant difference in terms of age, gender, tumor size, number, grade, and stage. In patients who received intravesical BCG therapy, progression was significantly higher in p53 positive, Ki-67 positive, and GATA3 negative patients, respectively ($p=0.034$), ($p=0.017$), ($p<0.000$).

While there was no significant relationship between CD44 expression evaluated by IHC analysis and tumor recurrence and progression in patients receiving intravesical BCG therapy, high p53, and Ki-67 expression were found to be important in progression. It was also observed that low GATA3 expression could predict recurrence and progression in this patient group. As a result of IHC analysis, it may be appropriate to direct high p53 and Ki-67 expression and low GATA3 expression to earlier radical curative treatments.

Key words: GATA3, CD44, p53, Ki-67

KAYNAKLAR

1. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol.* 2017;71(1):96-108.
2. Hendricksen K, Witjes JA. Treatment of intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *Eur Urol.* 2007;6(14):800-8.
3. Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, Cheville JC, Leibovich BC, Ramnani DM et al. Grading and staging of bladder carcinoma in transurethral resection specimens. Correlation with 105 matched cystectomy specimens. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(2):275-9.
4. Babjuk M, Bohle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comp rat EM et al. EAU Guidelines on Non-Muscleinvasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.* 2017;71(3):447-461.
5. Herr HW, Laudone VP, Badalament RA, Oettgen HF, Sogani PC, Freedman BD et al. Bacillus Calmette-Guérin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol.* 1988;6(9):1450-5.
6. 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. *Eur Urol.* 2016;69(1):60-69.
7. van Gils-Gielen RJ, Witjes WP, Caris CT, Debruyne FM, Witjes JA, Oosterhof GO et al. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South East Cooperative Urological Group. *Urology.* 1995;45(4):581-6.
8. van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol.* 2009;56(3):430-42
9. Reuter VE. Bladder-Risk and prognostic factors-a pathologist's perspective. *Urol Clin North America,* 1999; 26(3):481-2
10. Anafarta K, Baykara M.  rogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. *Temel  roloji'de.* 4.baskı. Ankara: G neş Kitapevi; 2011;7-10.
11. Brooks, J.D., Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In PC Walsh et al. eds. *Campbell's Urology,* 9th Ed 2007; 1:41-80

12. Brooks, J.D., W.-m. Chao, and J. Kerr, Male pelvic anatomy reconstructed from the visible human data set. *The Journal of urology*, 1998. 159(3): p. 868-872.
13. Waterhouse K, Abrahams JI, Gruber H, Hackett RE, Patil UB, Peng BK. The transpubic approach to the lower urinary tract. *J Urol*. 1973;109(3):486-90.
14. Başaklar A.C, Skandalakis Cerrahi Anatomi Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri II, Bölüm: 24, Palme Yayıncılık, Ankara, 2008:1345-1377.
15. Tanagho EA. Embryology of the genitourinary system. In: E.A. Tanagho and J.A. McAninch, Editors, *Smith's General Urology* 17th Ed, 2008; 21.
16. Gartner, L.P. and J.L. Hiatt, *Color atlas and text of histology*. 2012: Lippincott Williams & Wilkins.
17. Junquera L.C, Carneiro J, Kelley R.O: *Basic Histology*. Aytekin Y. (Ceviri editörü). *Temel histoloji*. 8. baskı. Barış kitapevi, 1998;375-377.
18. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013;63(2):234-41.
19. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA: The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World journal of urology* 2009, 27(3):289-93.
20. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ: *Cancer statistics, 2009*. *CA: a cancer journal for clinicians* 2009, 59(4):225-249.
21. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
22. Prout GR Jr, Wesley MN, McCarron PG, Chen VW, Greenberg RS, Mayberry RM et al. Survival experience of black patients and white patients with bladder carcinoma. *Cancer*. 2004;100(3):621-30.
23. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. *Global cancer statistics, 2012*. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
24. Aydin S, Boz MY. Rapid changes in the incidence of urinary system cancers in Turkey. *Turkish journal of urology*. 2015;41(4):215-20.
25. Svatek RS, Hollenbeck BK, Holmang S, Lee R, Kim SP, Stenzl A, et al. The economics of bladder cancer: costs and considerations of caring for this disease. *European urology*. 2014 ;66(2):253-62.
26. Kirkali, 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.

27. Smith AB, Deal AM, Woods ME, Wallen EM, Pruthi RS, Chen RC et al. Muscle-invasive bladder cancer: evaluating treatment and survival in the National Cancer Data Base. *BJU Int.* 2014;114(5):719-26.
28. E.M. Messing, Etiology and Risk Factors. In PC Walsh et al. eds. *Campbell's Urology*, 9th Ed 2007
29. Negri E, Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer, in *Invasive Bladder Cancer*. 2007;1-14.
30. Li HM, Azhati B, Rexiati M, Wang WG, Li XD, Liu Q et al. Impact of smoking status and cumulative smoking exposure on tumor recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(1):69-76.
31. van Osch FHM, Pauwels CGGM, Jochems SHJ, Fayokun R, James ND, Wallace DMA, Cheng KK, Bryan RT, van Schooten FJ, Zeegers MP. Tar, nicotine and carbon monoxide yield of UK cigarettes and the risk of non-muscle-invasive and muscle-invasive bladder cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2019;28(1):40-44.
32. Murta-Nascimento C, Schmitz-Dräger BJ, Zeegers MP, Steineck G, Kogevinas M, Real FX et al. Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death. *World J Urol.* 2007;25(3):285-95.
33. Olfert, S.M., S.A. Felknor, and G.L. Delclos, An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. *South Med J*, 2006. 99(11):1256-63.
34. Jung YL, Tompa E, Longo C, Kalcevich C, Kim J, Song C et al. The Economic Burden of Bladder Cancer Due to Occupational Exposure. *J Occup Environ Med.* 2018;60(3):217-225.
35. Colin R, Grzebyk M, Wild P, Hédelin G, Bourgkard È. Bladder cancer and occupational exposure to metalworking fluid mist: a counter-matched case-control study in French steel-producing factories. *Occup Environ Med.* 2018;75(5):328-336.
36. Cassidy A, Wang W, Wu X, Lin J. Risk of urinary bladder cancer: a case-control analysis of industry and occupation, *BMC Cancer* 2009; 9: 443.
37. Zorlu F, Eser S, Fidaner C. İzmir İlinde Ürogenital Kanserlerin İnsidans Hızları. *Üroonkoloji Bülteni* 2004;1:1-9
38. Armstrong B, Doll R. Bladder cancer mortality in diabetics in relation to saccharin consumption and smoking habits. *Br J Prev Soc Med.* 1975;29(2):13-81.

39. Delnay KM, Stonehill WH, Goldman H, Jukkola AF, Dmochowski RR. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. *J Urol.* 1999;161(4):1106-8
40. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF Jr. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol.* 1984 Apr;119(4):510-5.
41. Malmström P.-U. Drugs and risk of cancer. *Scandinavian journal of urology,* 2017. 51(3):212-218.
42. Eser S, Yakut C, Özdemir R, Karakiliç H, Özalın S, Marshall SF et al. Cancer incidence rates in Turkey in 2006: a detailed registry based estimation. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(6):1731-9.
43. Rao, K.V., Detrisac CJ, Steele VE, Hawk ET, Kelloff GJ, McCormick DL et al., Differential activity of aspirin, ketoprofen and sulindac as cancer chemopreventive agents in the mouse urinary bladder. *Carcinogenesis,* 1996. 17(7): p. 1435-8.
44. Castelao JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *Br J Cancer.* 2000 Apr;82(7):1364-9.
45. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, Hagenbeek A, Stovall M, Banks PM, Adami J, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1995 5;87(7):524-30.
46. Nilsson, S. and A. Ullén, Chemotherapy-induced bladder cancer. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology,* 2008. 42(218):89-92.
47. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol.* 2005;174(1):107-10
48. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res.* 1994 Feb;137(2 Suppl):S17-67. Erratum in: *Radiat Res* 1994;139(1):129.
49. Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiat Res.* 1996;146(1):1-27.
50. Hall P. Radiation-associated bladder cancer. *Scand J UrolNephrol Suppl.* 2008;(218):85-8.

51. Aben KK, Witjes JA, Schoenberg MP, Hulsbergen-van de Kaa C, Verbeek AL, Kiemeny LA. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2002;10;98(2):274-8.
52. Harza A, Gu J and Wu X. Genetic susceptibility to bladder cancer. In Lerner SP, Schoenberg MP and Sternberg CN (eds): *Textbook of Bladder Cancer*. Taylor and Francis Ch.4 pp 27-36, 2006
53. Zhang, Z. T., Pak, J., Shapiro, E., Sun, T. T. & Wu, X. R. Urothelium-specific expression of an oncogene in transgenic mice induced the formation of carcinoma in situ and invasive transitional cell carcinoma. *Cancer Res*. 59, 3512–3517 (1999).
54. Puzio-Kuter AM, Castillo-Martin M, Kinkade CW, Wang X, Shen TH, Matos T, Shen MM, Cordon-Cardo C, Abate-Shen C. Inactivation of p53 and Pten promotes invasive bladder cancer. *Genes Dev*. 2009;15;23(6):675-80.
55. Ghafouri-Fard, S., L. Nekoohesh, and E. Motevaseli, Bladder cancer biomarkers: review and update. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014. 15(6):2395-403.
56. Rafnar, T. Vermeulen SH, Sulem P, Thorleifsson G, Aben KK et al. European genome-wide association study identifies SLC14A1 as a new urinary bladder cancer susceptibility gene. *Human Molecular Genetics*, 2011. 20(21): p. 4268-4281.
57. Jung S, Wu C, Eslami Z, Tanguay S, Aprikian A, Kassouf W et al. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of flat urothelial lesions: a study using CK20, CK5/6, P53, Cd138, and Her2/Neu. *Ann Diagn Pathol*. 2014;18(1):27-32.
58. Comperat, E., Varinot J, Moroch J, Eymerit-Morin C, Brimo F. A practical guide to bladder cancer pathology. *Nat Rev Urol*, 2018. 15(3): p. 143-154.
59. Jacobs BL, Lee CT, Montie JE. Bladder cancer in 2010: How far have we come? *CA Cancer J Clin* 2010; 60:244-272.
60. Black, P.C., G.A. Brown, and C.P. Dinney, The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. *Urol Oncol*, 2009. 27(1):3-7.
61. Erdem GU, Dogan M, Sakin A, Oruc Z, Yaman E, Yesil Cinkir H, Uysal M et al. Non-Urothelial Bladder Cancer: Comparison of Clinicopathological and Prognostic Characteristics in Pure Adenocarcinoma and Non-Bilharzial Squamous Cell Carcinoma of the Bladder. *Oncol Res Treat*. 2018;41(4):220-225.

62. Izard, J.P., Siemens DR, Mackillop WJ, Wei X, Leveridge MJ et al., Outcomes of squamous histology in bladder cancer: a population-based study. *Urol Oncol*, 2015. 33(10):425 e7-13.
63. Haase RN, Harving N. Are cystoscopy and urinary cytology sufficient to identify candidates for subsequent biopsy after bacillus Calmette-Guerin treatment in patients with bladder carcinoma in situ? *Scand J Urol*, 2015. 49(4): p. 338-40.
64. Ishii T, Takeuchi F, Hiratsuka Y, Ariyoshi A. Clinical significance of urothelial dysplasia concomitant with superficial bladder cancer. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 1999. 90(6): 633-8.
65. Wajiki, M. Prognostic significance of carcinoma in situ and epithelial dysplasia accompanying bladder cancers. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 1996. 87(12): p. 1269-76.
66. Williamson, S.R., Montironi R, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Davidson DD et al., Diagnosis, evaluation and treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: the state of the art. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010. 76(2):112-26.
67. Cheng L, Lopez-Beltran A, Bostwic DG. *Bladder Cancer: General features. Bladder Pathology*. New Jersey: Wiley-Blacwell;2012:137-59.
68. Zhou M, Netto GJ, Epstein JI. *Uropathology*. 1st ed. Philadelphia:Elsevier; 2012.
69. Edge, S., et al., *Urinary bladder, AJCC cancer staging manual*. Springer, New York, 2010. 7:497-505.
70. Sharma S, Ksheersagar P, Sharma P. Diagnosis and treatment of bladder cancer. *Am Fam Physician*. 2009;1;80(7):717-23.
71. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet*. 2009 Jul 18;374(9685):239-49.
72. Glenn S.Gerber MD, Charles B Brendler MD. Evaluation of the urologic patient: History, physical examination, and urinalysis. *Campbell-Walsh Urology*. Ninth Edition. Philadelphia.2007: 81-110
73. Retz, M. and A. Karl, [Bladder cancer : Current diagnosis and treatment modalities]. *Urologe A*, 2018. 57(6): p. 655-656.
74. Zaak, D., Karl A, Knüchel R, Stepp H, Hartmann A, Reich O et al., Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU international*, 2005. 96(2): p. 217-222.

75. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol*, 2000. 163(2):524-7.
76. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J et al., EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: *Eur Urol*, 2020:11-2
77. Oktem GC, Kocaaslan R, Karadag MA, Bagcioglu M, Demir A, Cecen K et al., The role of transcavitary ultrasonography in diagnosis and staging of nonmuscle-invasive bladder cancer: a prospective non-randomized clinical study. *Springerplus*, 2014. 3: p. 519.
78. See, W.A. and J.R. Fuller. Staging of advanced bladder cancer. Current concepts and pitfalls. *Urol Clin North Am*, 1992. 19(4):663-83.
79. Voges GE, Tauschke E, Stöckle M, Alken P, Hohenfellner R. Computerized tomography: an unreliable method for accurate staging of bladder tumors in patients who are candidates for radical cystectomy. *J Urol*, 1989. 142(4): p. 972-4.
80. Moon, W.K., et al., Calcified bladder tumors. CT features. *Acta Radiol*, 1992. 33(5):440-443.
81. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI: Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol*, 2000. 163(6):1693-6.
82. Huang L, Kong Q, Liu Z, Wang J, Kang Z, Zhu Y. The Diagnostic Value of MR Imaging in Differentiating T Staging of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Radiology*, 2018. 286(2):502-511.
83. Verma S, Rajesh A, Prasad SR, Gaitonde K, Lall CG, Mouraviev V et al. Urinary bladder cancer: role of MR imaging. *Radiographics*, 2012. 32(2):371-87.
84. Barentsz JO, Berger-Hartog O, Witjes JA, Hulsbergen-van der Kaa C, Oosterhof GO, VanderLaak JA et al. Evaluation of chemotherapy in advanced urinary bladder cancer with fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*, 1998. 207(3):791-7
85. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, Klim AP, Grubb RL, Humphrey PA et al., Prospective study of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(26): p. 4314.

86. Drieskens O, Oyen R, Van Poppel H, Vankan Y, Flamen P, Mortelmans L. FDG-PET for preoperative staging of bladder cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2005. 32(12): p. 1412-1417.
87. Jana, S. and M.D. Blafox, Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder. *Semin Nucl Med*, 2006. 36(1): p. 51-72.
88. Rosai J: Controversies in surgical pathology. *Int J Surg Pathol* 2004, 12(4):299-300.
89. D'Hallewin MA, Baert L: Initial evaluation of the bladder tumor antigen test in superficial bladder cancer. *The Journal of urology* 1996, 155(2):475-476.
90. Konety BR, Metro MJ, Melham MF, Salup RR: Diagnostic value of voided urine and bladder barbotage cytology in detecting transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urologia internationalis* 1999, 62(1):26-30.
91. Brown FM: Urine cytology. It is still the gold standard for screening? *The Urologic clinics of North America* 2000, 27(1):25-37
92. Buchardt M, Buchardt T, SHabsigh A, De La Taille A, Benson MC, Sawczuk I: Current concepts in biomarker technology for bladder cancer. *Clin Chem* 2000; 46(5): 595-605
93. Saad A, Hanbury DC, McNicholas TA, Boustead GB, Woodman AC. The early detection and diagnosis of bladder cancer: a critical review of the options. *Eur Urol* 2001;39:619-33
94. Gutterrez BJL, Rebollo RMH, Antolin JGM, Garcia BM. Usefulness of the bta stat test for diagnosis of bladder cancer. *Urology* 2001;57 :685-9
95. Wang Z, Que H, Suo C, Han Z, Tao J, Huang Z et al., Evaluation of the NMP22 BladderChek test for detecting bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017; 8(59):100648-100656.
96. Mian C, Pycha A, Wiener H, Haitel A, Lodde M, Marberger M: Immunocyt: a new tool for detecting transitional cell cancer of the urinary tract. *The Journal of urology* 1999, 161(5):1486-1489.
97. Simon MA, Lokeshwar VB, Soloway MS. Current bladder cancer tests: unnecessary or beneficial? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003;47:91-107
98. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux 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.

99. Rieken M, Shariat SF, Kluth L, Crivelli JJ, Abufaraj M, Foerster B et al. Comparison of the EORTC tables and the EAU categories for risk stratification of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2018. 36(1):8 e17-8 e24.
100. Del Zingaro M, Bruno R, Nunzi E, Porena M, Mearini L. First and second transurethral resections in intermediate-high risk bladder cancer: impact of the surgeon's volume on the recurrence and progression of primary bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol*, 2016. 68(2):194-203.
101. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, Kamat AM, Kassouf W, Jubber I et al., Repeat Transurethral Resection in Non-muscleinvasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2018. 73(6):925-933.
102. Cao M, Yang G, Pan J, Sun J, Chen Q, Chen Y et al., Repeated transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Clin Exp Med*, 2015. 8(1): p. 1416-9.
103. Naselli A, Hurle R, Paparella S, Buffi NM, Lughezzani G, Lista G et al., Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Nonmuscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2018. 4(4):558-567.
104. Bishr M, Lattouf JB, Latour M, Saad F. Tumour stage on re-staging transurethral resection predicts recurrence and progression-free survival of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*, 2014. 8(5-6): p. E306-10.
105. Mostafid, A.H., Time to re-evaluate and refine re-transurethral resection in bladder cancer? *BJU Int*, 2016. 118(1):9-10.
106. Lamm D. Is a second transurethral resection necessary in T1 bladder cancer? *Nat Clin Pract Urol*, 2007. 4(1):12-3.
107. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *The Journal of urology*. 1976;116(2):180-183.
108. Boegemann M, Aydin AM, Bagrodia A, Krabbe LM. Prospects and progress of immunotherapy for bladder cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(11):1417-1431.
109. Shen Z, Shen T, Wientjes MG, O'Donnell MA, Au JL. Intravesical treatments of bladder cancer: review. *Pharm Res* 2008; 25:1500–10.
110. Bohle A, Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 2003;170:964–9.
111. Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA. Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guérin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol* 2006a;24:344–8. Joudi FN, Smith BJ,

O'Donnell MA, Konetky BR. The impact of age on the response of patients with superficial bladder cancer to intravesical immunotherapy. *J Urol* 2006b;175:1634–9.

112. Askeland EJ, Newton MR, O'Donnell MA, Luo Y. Bladder Cancer Immunotherapy: BCG and Beyond. *Adv Urol*. 2012;2012:181987.

113. Böhle A., Jocham D., Bock P. R. Intravesical bacillus Calmette–Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J. Urol*. 169, 90–95 (2003).

114. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, Bacillus Calmette–Guérin, and Bacillus Calmette–Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk. *Eur. Urol*. 57, 766–773 (2010).

115. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA et al. Maintenance bacillus Calmette–Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J. Urol*. 163, 1124–1129 (2000). A landmark study of the role of BCG in the management of NMIBC.

116. Sylvester, R. J., van der Meijden, A. P. M. & Lamm, D. L. Intravesical bacillus Calmette–Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J. Urol*. 168, 1964–1970 (2002).

117. Patard J, Moudouni S, Saint F, Rioux-Leclercq N, Manunta A, Guy L et al. Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumors: multicentric retrospective study comparing 94 patients treated during 17 years. *Urology*. 2001;58(4):551- 556.

118. Lamm D, Herr H, Jakse G, Kuroda M, Mostofi FK, Okajima E et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol*. 1998;4:130.
119. Merz VW, Marth D, Kraft R, Ackermann DK, Zingg EJ, Studer UE. Analysis of early failures after intravesical installation therapy with BCG for carcinoma in situ of the bladder. *Br J Urol*. 1995;75:180-4.
120. Lamm DL. Long term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 1992;19:573-80.
121. Braud F, Maffezzini M, Vitale V, Bruzzi P, Gatta G, Hendry WF et al. Bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002 Jan;41(1):89-106.
122. Herr HW, Laudone VP, Badalament RA, Oettgen HF, Sogani PC, Freedman BD et al. Bacillus Calmette-Guérin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:1450-4.
123. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. *J Urol* 1997;158:62-67.
124. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette- Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964-70.
125. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682-6.
126. Wu, Xue-Ru. "Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways." *Nature Reviews Cancer* 5.9 (2005):713-725.

127. Goebell PJ, Knowles MA. Bladder cancer or bladder cancers? Genetically distinct malignant conditions of the urothelium. *Urol Oncol.* 2010;28(4): 409-28
128. Ecke TH, Sachs MD, Lenk SV, Loening SA, Schlechte HH. TP53 gene mutations as an independent marker for urinary bladder cancer progression. *International journal of molecular medicine* 21.5 (2008): 655-661.
129. Toktaş G, Türkeri LN, Unlüer E, Çalışkan M, Aksoy B, Akdaş A. Clinical significance of nuclear p53 protein accumulation in bladder cancer. *Int Urol Nephrol.* 1999;31(3):327-34.
130. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, Freeman JA, Stein JP, Chen SC et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med.* 1994 10;331(19):1259-64.
131. Pfister C, Lacombe L, Vezina MC, Moore L, Larue H, Têtu B et al. Prognostic value of the proliferative index determined by Ki-67 immunostaining in superficial bladder tumors. *Hum Pathol.* 1999 ;30(11):1350-5.
132. Popov Z, Hoznek A, Colombel M, Bastuji-Garin S, Lefrere-Belda MA, Bellot J et al. The prognostic value of p53 nuclear overexpression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer.* 1997;15;80(8):1472-81.
133. Stavropoulos NE, Filiadis I, Ioachim E, Hastazeris K, Tsimaris I, Kalogeras D et al. Prognostic significance of p53, bcl-2 and Ki-67 in high risk superficial bladder cancer. *Anticancer research*, 22(6B), 3759-64
134. Korkolopoulou P, Christodoulou P, Konstantinidou AE, Thomas-Tsagli E, Kapralos P, Davaris P. Cell cycle regulators in bladder cancer: a multivariate survival study with emphasis on p27Kip1. *Hum Pathol.* 2000;31(6):751-60.

135. Wu TT, Chen JH, Lee YH, Huang JK. The role of bcl-2, p53, and Ki67 index in predicting tumor recurrence for low grade superficial transitional cell bladder carcinoma. *J Urol*. 2000;163:758-760.
136. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991;251(5000):1451-5
137. Ross JS, del Rosario AD, Bui HX, Kallakury BV, Okby NT, Figge J. Expression of the CD44 cell adhesion molecule in urinary bladder transitional cell carcinoma. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 9.8 (1996): 854-860.
138. Marhaba, R., Zöllner, M. CD44 in cancer progression: adhesion, migration and growth regulation. *Journal of molecular histology*, 2004;35(3), 211-231.
139. Miyake H, Hara I, Gohji K, Yamanaka K, Arakawa S, Kamidono S. Urinary cytology and competitive reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of a specific CD44 variant to detect and monitor bladder cancer. *J Urol*. 1998;160(6 Pt 1):2004-8.
140. Toma V, Hauri D, Schmid U, Ackermann D, Maurer R, Alund G et al. Focal loss of CD44 variant protein expression is related to recurrence in superficial bladder carcinoma. *Am J Pathol*. 1999;155(5):1427-32.
141. Ordonez NG. Value of GATA3 immunostaining tumor diagnosis: a review. *Adv Anat Pathol*. 2013;20:352-60.
142. Higgins JP, Kaygusuz G, Wang L, Montgomery K, Mason V, Zhu SX et al. Placental S100 (S100P) and GATA3: markers for transitional epithelium and urothelial carcinoma discovered by complementary DNA microarray. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:673-680.
143. Paner GP, Annaiah C, Gulmann C, Rao P, Ro JY, Hansel DE, et al. Immunohistochemical evaluation of novel and traditional markers associated with urothelial differentiation in a

spectrum of variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol.* 2014;45:1473-82.

144. So JS, Epstein JI. GATA3 expression in paragangliomas: a pitfall potentially leading to misdiagnosis of urothelial carcinoma. *Mod Pathol.* 2013;26:1365- 70.

145. Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L, Brausi M, de Matteis A, Montironi R et al. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Arch.* 2002;440(1):3-11.

146. Wan, J., & Grossman, H. B. (1989). Bladder carcinoma in patients age 40 years or younger. *Cancer*, 64(1), 178-181.

147. Fitzpatrick JM, Reda M. Bladder carcinoma in patients 40 years old or less. *J Urol*; 135: 53-54, 1986.

148. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM, Feigal EG et al. Annual report to the nation. *J Natl Cancer Ins.* 2001;93:824-842

149. Tanaka N, Kikuchi E, Matsumoto K, Miyajima A, Nakagawa K, Oya M. Frequency of tumor recurrence: a strong predictor of stage progression in initially diagnosed nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2011;185:450-5.

150. Rink M, Xylinas E, Babjuk M, Pycha A, Karakiewicz PI, Novara G et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2012; 62:1204–1206

151. Sfakianos JP, Shariat SF, Favaretto RL, Rioja J, Herr HW. Impact of smoking on outcomes after intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for urothelial carcinoma not invading muscle of the bladder. *BJU Int* 2011; 108:526– 530.

152. Rink M, Furberg H, Zabor EC, Xylinas E, Babjuk M, Pycha A et al. Impact of smoking and smoking cessation on oncological outcomes in primary nonmuscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2013; 63:724–732

153. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann MD et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol*. 1983;130:1083-6
154. Samaratunga H, Makarov DV, Epstein JI: Comparison of WHO/ISUP and WHO classification of non-invasive papillary urothelial neoplasms for risk of progression. *Urology* 2002;60: 315–319
155. Prout G, Marshal VF. The prognosis with untreated bladder tumors. *Cancer* 1956;9:551-558.
156. Song JH, Francis IR, Platt JF, Cohan RH, Mohsin J, Kielb SJ et al. Bladder tumors detecting virtual cystoscopy. *Radiology* 2001;218:95-100
157. Hautmann SH, Lokeshwar VB, Schroeder GL, Civantos F, Duncan RC, Gnann R et al. Elevated tissue expression of hyaluronic acid and hyaluronidase validates the HA-HAase urine test for bladder cancer. *J Urol*. 2001;165(6 Pt 1):2068-74.
158. 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 CalmetteGuerin: the CUETO scoring model. *J Urol*. 2009;182:2195-2203
159. Quintero A, Alvarez-Kindelan J, Luque RJ, Gonzalez-Campora R, Requena MJ, Montironi R et al. Ki-67 MIB1 labelling index and the prognosis of primary TaT1 urothelial cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol*. 2006;59(1):83-8.
160. Juffs HG, Moore MJ, Tannock IF. The role of systemic chemotherapy in the management of muscle-invasive bladder cancer. *Lancet Oncol*. 2002;3(12):738-47.
161. Shipley WU, Kaufman DS. Cancers of the genitourinary system. In: DeVita VT, Hellman S. *Practise and principles of oncology*. 7th edition AAAPhiledelpia, Lippincott and Williams; 2004:1168-1192

162. 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 J Urol.*; 53(5): 317-23, 2012.

163. Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB, Tolley DA. Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol.* 1989; 142:284–8.

164. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, Sylvester R, Debruyne FM, Pavone-Macaluso M et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer.* 1995;31:1840-6.

165. Pirinen R, Tammi R, Tammi M, Hirvikoski P, Parkkinen JJ, Johansson R et al. Prognostic value of hyaluronan expression in non-small-lung cancer: increased stromal expression indicates unfavorable outcome in patients with adenocarcinoma. *Int. J. Cancer,* 95: 12–27, 2001.

166. Cho KS, Seo HK, Joung JY, Park WS, Ro JY, Han KS et al. Lymphovascular Invasion in Transurethral Resection Specimens as Predictor of Progression and Metastasis in Patients With Newly Diagnosed T1 Bladder Urothelial Cancer . *J Urol* 2009:182, 2625-2631,

167. Takashi M, Wakai K, Hattori T, Furuhashi K, Ono Y, Ohshima S et al. Multivariate evaluation of factors affecting recurrence, progression, and survival in patients with superficial bladder cancer treated with intravesical bacillus CalmetteGuerin (Tokyo 172 strain) therapy: significance of concomitant carcinoma in situ. *Int Urol Nephrol.* 2002;33:41-47

168. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Busch C, Johansson SL. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol.* 1999 ;162:702-7

169. Bentivegna A, Conconi D, Panzeri E, Sala E, Bovo G, Viganò P et al. Biological heterogeneity of putative bladder cancer stem-like cell populations from human bladder transitional cell carcinoma samples. *Cancer Sci.* 2010;101(2):416-24.
170. Flamm J, Havelec L. Factors affecting survival in primary superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 1990;17(2):113-118.
171. Qie Y, Hu H, Tian D, Zhang Y, Xie L, Xu Y et al., The value of extensive transurethral resection in the diagnosis and treatment of nonmuscle invasive bladder cancer with respect to recurrence at the first follow-up cystoscopy. *Onco Targets Ther*, 2016. 9:2019-25
172. Atta MA, Kotb AF, Sharafeldeen M, Elabbady A, Hashad MM. The value of extended good quality transurethral resection of bladder tumour in the treatment of the newly diagnosed bladder cancer. *Arab J Urol*, 2017. 15(1): p. 60-63.
173. Nieder, A.M., M. Manoharan, The role of the surgeon and transurethral resection in the treatment of superficial bladder cancer. *ScientificWorldJournal*, 2006:2626-31.
174. Grimm, M.O. Second transurethral resection of superficial bladder cancer: Long term results of a prospective study. *Journal of Urology*, 2002. 167(4):186-186.
175. Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus CalmetteGuerin therapy. *J Urol.* 2005;174:2134-2137
176. Soria F., D'Andrea D., Preto M., Gust K. M., Briganti, A., Shariat, et al., The Impact of Surgical Experience on the Presence of Muscle during Transurethral Resection of the Bladder. *Anticancer Research*, 2018. 38(4): p. 2533-2534.
177. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutation in the p53 suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4855–4878.

178. Berns A: Is p53 the only real tumor suppressor gene? *Current Biol* 1994; 4: 115–119.
179. Vogelstein B: A deadly inheritance. *Nature* 1990;348:681.
180. Lozano G, Elledge SJ. P53 needs nucleotides to repair DNA. *Nature* 2000;404-56.
181. Baker SJ, Markowitz S, Eason ER, Willson JKV, Vogelstein B. Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild type p53. *Science*,1990; 249:912-915.
182. Bennet WP, Hollstein MC, He A, Zsu SM, Resau JH, Trump BF et al. Archival analysis of p53 genetic and protein alterations in Chinese esophageal cancer. *Oncogene* 6:1991; 1779-1784.
183. Rodrigues NR, Rowan A, Smith MEF, Kerr IB, Bodmer WF, Cannon JV et al. p53 mutations in colorectal cancer *Proc Nat Acad Sci* 87: 1990;7555-59.
184. Sidransky D, Von Eschenbach A, Tsai YC. Identification of p53 gene mutations in bladder cancer and urine samples. *Science*;1991; 25:705-709.
185. Gonzalez S, Aubert S, Kerdraon O, Haddad O, Fantoni JC, Biserte J et al. Prognostic Value of Combined p53 and Survivin in pT1G3 Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Am J Clin Pathol* 2008;129:232-237.
186. Salinas-Sánchez AS, Atienzar-Tobarra M, Lorenzo-Romero JG, Sánchez-Sánchez F, Giménez-Bachs JM, Donate-Moreno MJ et al. Sensitivity and Specificity of P53 Protein 78 Detection by Immunohistochemistry in Patients with Urothelial Bladder Carcinoma *Urol Int* 2007;79:321–327.
187. Lorenzo-Romero JG, Salinas-Sánchez AS, Giménez-Bachs JM, Sánchez-Sánchez F, Escribano-Martínez J, Segura-Martín M et al. Prognostic implications of p53 gene mutation in bladder tumors. *J Urol* 2003; 169: 492–499.

188. Hitchings AW, Kumar M, Jordan S, Nargund V, Martin J, Berney DM. Prediction of progression in pTa and pT1 bladder carcinomas with p53, p16 and pRb. *Br J Cancer*. 2004;2:552-557.
189. Grossman HB, Liebert M, Antelo M, Dinney CP, Hu SX, Palmer JL et al. p53 and RB expression predict progression in T1 bladder cancer. *Clin Cancer Res*. 1998;4:829-834.
190. Malats N, Bustos A, Nascimento CM, Fernandez F, Rivas M, Puente, Kogevinas M, Real FX: P53 as a prognostic marker for bladder cancer: a metaanalysis and review. *Lancet Oncol* 2005; 6: 678–86
191. Garcia-Rojo D, Malats N, Abad C, Lloreta J, Kogevinas M, Tardon A et al. P53 In Bladder Cancer Prognosis. Results From A Prospective Multicentric Study in Spain. *The Journal Of Urology* 2009;20:179-84
192. Saint F, Le Frere Belda MA, Quintela R, Hoznek A, Patard JJ, Bellot J et al., “Pretreatment p53 nuclear overexpression as a prognostic marker in superficial bladder cancer treated with Bacillus Calmette-Gu’erin (BCG),” *European Urology*, 2004;45(4), 475–82
193. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Alvarez-Kindelan J, Quintero A, Merlo F, Carrasco JC et al. Prognostic factors in stage T1 grade 3 bladder cancer survival: the role of G1-S modulators (p53, p21Waf1, p27kip1, Cyclin D1, and Cyclin D3) and proliferation index (ki67-MIB1). *Eur Urol*. 2004;45(5):606-12.
194. Lacombe L, Dalbagni G, Zhang ZF, Cordon-Cardo C, Fair WR, Herr HW et al. Overexpression of p53 protein in a high-risk population of patients with superficial bladder cancer before and after bacillus Calmette-Guérin therapy: correlation to clinical outcome. *J Clin Oncol*. 1996;14(10):2646-52.
195. Moyano Calvo JL, De Miguel Rodríguez M, Poyato Galán JM, Ortíz Gamiz A, Molina Carranza A et al. Flow cytometry, DNA ploidy, Ki-67 label and overexpression of p53 protein in 121 T1 superficial bladder cancer. Retrospective study. 2nd Part: prognostic value

and utility in the selection of the treatment with prophylactic BCG,” *Actas Urologicas Espanolas*, 2001(25),1, 32–45.

196. Esuvaranathan K, Chiong E, Thamboo TP, Chan YH, Kamaraj R, Mahendran R et al. Predictive value of p53 and pRb expression in superficial bladder cancer patients treated with BCG and interferonalpha. *Cancer*. 2007;109:1097-1105.

197. Peyromaure M, Weibing S, Sebe P, Verpillat P, Toublanc M, Dauge MC et al. Prognostic value of p53 overexpression in T1G3 bladder tumors treated with bacillus Calmette-Guerin therapy. *Urology*. 2002;59:409-413

198. Kilicli-Camur N, Kilicaslan I, Gulluoglu MG, Esen T, Uysal V. Impact of p53 and Ki-67 in predicting recurrence and progression of superficial (pTa and pT1)urothelial cell carcinomas of urinary bladder. *Pathol Int*. 2002;52(7):463-9.

199. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983;15;31(1):13-20.

200. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol*. 2000;182(3):311-22.

201. Margulis V, Lotan Y, Karakiewicz PI, Fradet Y, Ashfaq R, Capitanio U et al. Multi-institutional validation of the predictive value of Ki-67 labeling index in patients with urinary bladder cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009 21;101(2):114-9.

202. E. Lee, I. Park, C. Lee, “Prognostic markers of intravesical bacillus CalmetteGuerin therapy for multiple, high-grade, stage T1 bladder cancers,” *International Journal of Urology*, vol. 4, no. 6, pp. 552–556, 1997.

203. Leuret T, Becette V, Hervé JM, Molinié V, Barré P, Lugagne PM et al. Prognostic value of MIB-1 antibody labeling index to predict response to Bacillus Calmette-Guérin therapy

in a high-risk selected population of patients with stage T1 grade G3 bladder cancer. *Eur Urol.* 2000;37(6):654-9.

204. Blanchet P, Droupy S, Eschwege P, Viellefond A, Paradis V, Pichon MF et al. Prospective evaluation of Ki-67 labeling in predicting the recurrence and progression of superficial bladder transitional cell carcinoma. *Eur Urol.* 2001;40(2):169-75.

205. Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, Smeets AW, Pauwels RP. MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder: clinical significance and comparison with other prognostic factors. *Cancer.* 2000;1;88(11):2598-605.

206. Wang L, Feng C, Ding G, Ding Q, Zhou Z, Jiang H et al. Ki67 and TP53 expressions predict recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Tumour Biol.* 2014;35(4):2989-95.

207. Zlotta AR, Noel JC, Fayt I, Drowart A, Van Vooren JP, Huygen K et al. Correlation and prognostic significance of p53, p21WAF1/CIP1 and Ki-67 expression in patients with superficial bladder tumors treated with bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy. *J Urol.* 1999;161(3):792-8.

208. Rodríguez-Alonso A, Pita-Fernández S, González-Carreró J, Nogueira-March JL. Multivariate analysis of survival, recurrence, progression and development of metastasis in T1 and T2a transitional cell bladder carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1677-84.

209. Gontero P, Casetta G, Zitella A, Ballario R, Pacchioni D, Magnani C et al. Evaluation of P53 protein overexpression, Ki67 proliferative activity and 67 mitotic index as markers of tumour recurrence in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2000; 38: 287-96.

210. Shariat SF, Bolenz C, Godoy G, Fradet Y, Ashfaq R, Karakiewicz PI et al. Predictive value of combined immunohistochemical markers in patients with pT1 urothelial carcinoma at radical cystectomy. *J Urol* 2009; 182: 78-84.

211. Quintero A, Alvarez-Kindelan J, Luque RJ, Gonzalez-Campora R, Requena MJ, Montironi R et al. Ki-67 MIB1 labelling index and the prognosis of primary TaT1 urothelial cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol* 2006; 59: 83-8.
212. Krüger S, Mahnken A, Kausch I, Feller AC. P16 immunoreactivity is an independent predictor of tumor progression in minimally invasive urothelial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2005; 47: 463-7.
213. Pfister C, Moore L, Allard P, Larue H, Lacombe L, Têtu B et al. Predictive value of cell cycle markers p53, MDM2, p21, and Ki-67 in superficial bladder tumor recurrence. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 4079-84.
214. Burger M, Denzinger S, Hartmann A, Wieland WF, Stoehr R, Obermann EC. Mcm2 predicts recurrence hazard in stage Ta/T1 bladder cancer more accurately than CK20, Ki67 and histological grade. *Br J Cancer* 2007; 96: 1711-5
215. Mhawech P, Greloz V, Oppikofer C, Szalay-Quinodoz I, Herrmann F. Expression of cell cycle proteins in T1a and T1b urothelial bladder carcinoma and their value in predicting tumor progression. *Cancer* 2004; 100: 2367-75.
216. Otto T, Bex A, Schmidt U, Raz A, Rubben H. Improved prognosis assessment for patients with bladder carcinoma. *Am J Pathol* 1997;150:1919-23.
217. Pich A, Chiusa L, Formiconi A, Galliano D, Bortolin P, Comino A et al. Proliferative activity is the most significant predictor of recurrence in noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and grade 1 papillary carcinomas of the bladder. *Cancer* 2002;95:784-90.
218. Suwa Y, Takano Y, Iki M, Asakura T, Noguchi S, Masuda M. Prognostic significance of Ki-67 expression in transitional cell bladder carcinoma after radical cystectomy. *Pathol Res Pract* 1997;193:551-6.

219. Mulder AH, Van Hootehem JC, Sylvester R, ten Kate FJ, Kurth KH, Ooms EC et al. Prognostic factors in bladder carcinoma: histologic parameters and expression of a cell cycle-related nuclear antigen (Ki-67). *J Pathol.* 1992;166(1):37-43.
220. Burger M, van der Aa MN, van Oers JM, Brinkmann A, van der Kwast TH, Steyerberg EC et al. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. *Eur Urol.* 2008;54(4):835-843.
221. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Alvarez-Kindelan J, Quintero A, Merlo F, Requena MJ et al. Prognostic factors in survival of patients with stage Ta and T1 bladder urothelial tumors: the role of G1-S modulators (p53, p21Waf1, p27Kip1, cyclin D1, and cyclin D3), proliferation index, and clinicopathologic parameters. *Am J Clin Pathol* 2004;122:444-52.
222. Lee E, Collazo-Lorduy A, Castillo-Martin M, Gong Y, Wang L, Oh WK et al. Identification of microR-106b as a prognostic biomarker of p53-like bladder cancers by ActMiR. *Oncogene* 2018;37:5858–72.
223. Dadhania V, Zhang M, Zhang L, Bondaruk J, Majewski T, Siefker-Radtke A et al. Meta-analysis of the luminal and basal subtypes of bladder cancer and the identification of signature immunohistochemical markers for clinical use. *EBioMedicine* 2016;12:105–17.
224. Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, Fan C, Tiganelli CJ, Wobker SE et al. Intrinsic subtypes of highgrade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:3110–5.
225. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507:315–22
226. Sjö Dahl G, Lauss M, Lövgren K, Chebil G, Gudjonsson S, Veerla S et al. A molecular taxonomy for urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18:3377–86
227. Tan TZ, Rouanne M, Tan KT, Huang RY, Thiery JP. Molecular subtypes of urothelial bladder cancer: results from a meta-cohort analysis of 2411 tumors. *Eur Urol* 2019;75:423–32
228. Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, Algaba F, Høyer S, Ulhøi BP et al. Comprehensive transcriptional analysis of early-stage urothelial carcinoma. *Cancer Cell* 2016;30: 27–42

229. Biton A, Bernard-Pierrot I, Lou Y, Krucker C, Chapeaublanc E, Rubio-Pérez C et al. Independent component analysis uncovers the landscape of the bladder tumor transcriptome and reveals insights into luminal and basal subtypes. *Cell Rep* 2014;9:1235–45.
230. Volkmer JP, Sahoo D, Chin RK, Ho PL, Tang C, Kurtova AV et al. Three differentiation states risk-stratify bladder cancer into distinct subtypes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:2078–83
231. Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 2014;25:152–65.
232. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736–47.
233. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52.
234. Rebola J, Aguiar P, Blanca A, Montironi R, Cimadamore A, Cheng L et al. Predicting outcomes in non-muscle invasive (ta/T1) bladder cancer: the role of molecular grade based on luminal/basal phenotype. *Virchows Arch* 2019;475:445–55
235. Abe T, Fukuhara T, Wen X, Ninomiya A, Moriishi K, Maehara Y et al. CD44 participates in IP-10 induction in cells in which hepatitis C virus RNA is replicating, through an interaction with toll-like receptor 2 and hyaluronan. *J Virol.* 2012;86 (11):6159–6170.
236. Hu XT, Chen YW, Liang AC, Au WY, Wong KY, Wan TS et al. CD44 activation in mature B-cell malignancies by a novel recurrent IGH translocation. *Blood.* 2010;115(12):2458–2461.
237. Nam K, Oh S, Lee KM, Yoo SA, Shin I. CD44 regulates cell proliferation, migration, and invasion via modulation of c-Src transcription in human breast cancer cells. *Cell Signal.* 2015;27(9):1882–1894.
238. Kung CI, Chen CY, Yang CC, Lin CY, Chen TH, Wang HS. Enhanced membrane-type 1 matrix metalloproteinase expression by hyaluronan oligosaccharides in breast cancer cells facilitates CD44 cleavage and tumor cell migration. *Oncol Rep.* 2012;28(5):1808–1814.
239. Yan Y, Zuo X, Wei D. Concise review: emerging role of CD44 in cancer stem cells: a promising biomarker and therapeutic target. *Stem Cells Transl Med.* 2015;4 (9):1033–1043.

240. Morath I, Hartmann TN, Orian-Rousseau V. CD44: more than a mere stem cell marker. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016;81(Pt A):166–173.
241. Sacks JD, Barbolina MV. Expression and function of CD44 in epithelial ovarian carcinoma. *Biomolecules.* 2015;5(4):3051–3066.
242. Emich H, Chapireau D, Hutchison I, Mackenzie I. The potential of CD44 as a diagnostic and prognostic tool in oral cancer. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(6):393–400.
243. Heldin P, Basu K, Kozlova I, Porsch H. HAS2 and CD44 in breast tumorigenesis. *Adv Cancer Res.* 2014;123:211–229.
244. Chen Y, Fu Z, Xu S, Xu Y, Xu P. The prognostic value of CD44 expression in gastric cancer: a meta-analysis. *Biomed Pharmacother.* 2014;68(6):693–697.
245. Baschnagel AM, Tonlaar N, Eskandari M, Kumar T, Williams L, Hanna A et al. Combined CD44, c-MET, and EGFR expression in p16-positive and p16-negative head and neck squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med.* 2017;46 (3):208–213.
246. Lipponen P, Aaltomaa S, Tammi R, Tammi M, Agren U, Kosma VM. High stromal hyaluronan level is associated with poor differentiation and metastasis in prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37(7):849–856
247. Kuncova J, Urban M, Mandys V. Expression of CD44s and CD44v6 in transitional cell carcinomas of the urinary bladder: comparison with tumour grade, proliferative activity and p53 immunoreactivity of tumour cells. *APMIS.* 2007;115(11):1194–1205.
248. Sugino T, Gorham H, Yoshida K, Bolodeoku J, Nargund V, Cranston D et al. Progressive loss of CD44 gene expression in invasive bladder cancer. *Am J Pathol.* 1996;149(3):873–882.
249. Lipponen P, Aaltoma S, Kosma VM, Ala-Opas M, Eskelinen M. Expression of CD44 standard and variant-v6 proteins in transitional cell bladder tumours and their relation to prognosis during a long-term follow-up. *J Pathol.* 1998;186 (2):157–164
250. Gadalla HA, Kamel NA, Badary FA, Elanany FG. Expression of CD44 protein in bilharzial and non-bilharzial bladder cancers. *BJU Int.* 2004;93(1):151–155
251. Martin TA, Harrison G, Robert EM, Wen G. The role of the CD44/ezrin complex in cancer metastasis. *Critical reviews in Oncology/Hematology.* 46: 165-186, 2003.
252. Desai S, Lim SD, Jimenez RE, Chun T, Keane TE, McKenney JK et al. Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia. *Mod Pathol.* 2000;13(12):1315-23.

253. Keymoosi H, Gheytauchi E, Asgari M, Shariftabrizi A, Madjd Z. ALDH1 in combination with CD44 as putative cancer stem cell markers are correlated with poor prognosis in urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(5):2013-20.
254. Kobayashi K, Matsumoto H, Matsuyama H, Fujii N, Inoue R, Yamamoto Y et al. Clinical significance of CD44 variant 9 expression as a prognostic indicator in bladder cancer. *Oncol Rep.* 2016;36(5):2852-2860.
255. Wu CT, Lin WY, Chen WC, Chen MF. Predictive Value of CD44 in Muscle-Invasive Bladder Cancer and Its Relationship with IL-6 Signaling. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(12):3518-3526.
256. Hu Y, Zhang Y, Gao J, Lian X, Wang Y. The clinicopathological and prognostic value of CD44 expression in bladder cancer: a study based on meta-analysis and TCGA data. *Bioengineered.* 2020;11(1):572-581.
257. Rodriguez Pena MDC, Chaux A, Eich ML, Tregnago AC, Taheri D, Borhan W et al. Immunohistochemical assessment of basal and luminal markers in non-muscle invasive urothelial carcinoma of bladder. *Virchows Arch.* 2019;475(3):349-356.
258. Senol S, Yildirim A, Akalin I, Uruç F, Çobanoğlu B, Yılmaz S et al. Relation of stem cell markers ALDH1 and CD44 with clinicopathological factors in urothelial carcinomas of urinary bladder. *Int J Clin Exp Med.* 2015;15;8(3):4195-203
259. Raspollini MR, Luque RJ, Menendez CL, Bollito E, Brunelli M, Martignoni G et al. T1 high-grade bladder carcinoma outcome: the role of p16, topoisomerase-II α , survivin, and E-cadherin. *Hum Pathol.* 2016;57:78-84.
260. Miyamoto H, Izumi K, Yao JL, Li Y, Yang Q, McMahon LA et al. GATA binding protein 3 is down-regulated in bladder cancer yet strong expression is an independent predictor of poor prognosis in invasive tumor. *Hum Pathol.* 2012;43(11):2033-40.
261. Bahria-Sediki IB, Yousfi N, Paul C, Chebil M, Cherif M, Zermani R et al. Clinical significance of T-bet, GATA-3, and Bcl-6 transcription factor expression in bladder carcinoma. *J Transl Med.* 2016;30;14(1):144.
262. Kamel NA, Abdelzaher E, Elgebaly O, Ibrahim SA. Reduced expression of GATA3 predicts progression in non-muscle invasive urothelial carcinoma of the urinary bladder. *J Histotechnol.* 2020;43(1):21-28.

263. Wang CC, Tsai YC, Jeng YM. Biological significance of GATA3, cytokeratin 20, cytokeratin 5/6 and p53 expression in muscle-invasive bladder cancer. *PLoS One*. 2019;30;14(8):e0221785.
264. Calvete J, Larrinaga G, Errarte P, Martín AM, Dotor A, Esquinas C et al. The coexpression of fibroblast activation protein (FAP) and basal-type markers (CK 5/6 and CD44) predicts prognosis in high-grade invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol*. 2019;91:61-68.
265. Kollberg P, Chebil G, Eriksson P, Sjö Dahl G, Liedberg F. Molecular subtypes applied to a population-based modern cystectomy series do not predict cancer-specific survival. *Urol Oncol*. 2019;37(10):791-799.
266. Pichler R, Fritz J, Zavadil C, Schäfer G, Culig Z, Brunner A. Tumor-infiltrating immune cell subpopulations influence the oncologic outcome after intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy in bladder cancer. *Oncotarget*. 2016;28;7(26):39916-39930.
267. Serag Eldien MM, Abdou AG, Elghrabawy GRA, Alhanafy AM, Mahmoud SF. Stratification of urothelial bladder carcinoma depending on immunohistochemical expression of GATA3 and CK5/6. *J Immunoassay Immunochem*. 2021;9:1-17.

EKLER



GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Kasa İnvazive Olmayan Mesane Kanserinde Gata-3, P53, Ki-67, Cd44 Ekspresyonlarının İntravezikal Bcg İmmünoterapisinde Nüks ve Progresyona Etkisi			
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Dr. Öğr. Üyesi Hacı Murat Akgül / TNKÜ Tıp Fakültesi Üroloji			
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	30.04.2020			
	Araştırma Protokol Numarası	2020.85.04.09			
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Retrospektif <input type="checkbox"/>	Diğer:	
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input checked="" type="checkbox"/>	Araştırmacı <input type="checkbox"/>	Diğer:
	Araştırmanın Bütçesi	13.996.80 ₺			
	Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.				

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
-----------------------------------	--

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
		E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyostatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Uğur TOSUN	Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER
İmza:

