



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERLİ,
İNTRAVEZİKAL BCG TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA,
REKÜRRENSİ ÖNGÖRMEDE HEMATOLOJİK
PARAMETRELER İLE, İDRARDA T HÜCRESİ VE
MYELOİD TÜREVİ BASKILAYICI HÜCRE ORANLARININ
ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mecit ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÜROLOJİ KLİNİğİ

**KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERLİ,
İNTRAVEZİKAL BCG TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA,
REKÜRRENSİ ÖNGÖRMEDE HEMATOLOJİK
PARAMETRELER İLE, İDRARDA T HÜCRESİ VE
MYELOİD TÜREVİ BASKILAYICI HÜCRE ORANLARININ
ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mecit ÇELİK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Öner Odabaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Türkiye Yüksek İhtisas EAH Üroloji Kliniği'nde başladığım ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde sürdürdüğüm üroloji uzmanlık eğitiminde bilgi ve deneyimlerinden son derece faydalandığım başta Klinik ve İdari sorumlumuz, aynı zamanda Tez Danışmanım Prof. Dr. Öner Odabaş olmak üzere birbirinden değerli hocalarıma ve tezimde çok kıymetli katkıları olan Prof. Dr. Fatma Meriç Yılmaz hocama teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, Op. Dr. Kenan Yiğit Yıldız, Op. Dr. Mehmet Yılmaz, Op. Dr. Mustafa Karaaslan, Op. Dr. Dr. Erdem Sobacı, Op. Dr. Bilgi İşler, Op. Dr. Hamza Karaman, Op. Dr. Emre Uzun, Op. Dr. Çağlar Sarıoğlu, Op. Dr. Abdurrezzak Metinov, Dr. Yaşar Uğurlu, Dr. Oğuzhan Öztürk, Dr. Muhammed Emin Polat, Dr. Kazım Ceviz, Dr. Lütfi İhsan Boyacı, Dr. Batuhan Arabacı ve diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez sürecimde büyük katkıları olan Üroloji lokal ünitesinde görevli Hemşire Şerife Şahin, Figen Yıkın, Elçin Yalçın, Öznur Özkaya ve sekreterimiz Aysel Kaplan'a teşekkür ederim.

Ameliyathanede, serviste ve poliklinikte beraber keyifle çalıştığımız Yücel Aktaş, Orhan Güleç, Metin Öçalan, Musa Akıl ve sekreterimiz Birsen Güneş'e teşekkür ederim.

Hayatımın boyunca karşılıksız sevgi ve desteğini esirgemeyen, eğitimim için her türlü fedakarlıkta bulunan başta babam merhum İbrahim Çelik'e, değerli annem Suna Çelik'e ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve birlikte olmaktan son derece mutlu olduğum, her türlü zorluğu beraber aştığım kıymetli eşim Büşra Çelik'e kıymetli annemiz Gönül Demir ve babamız Recep Demir'e ve hayatıma her an büyük mutluluk katan oğullarım Yusuf Sait Çelik ve Mustafa Yiğit Çelik'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MESANE KANSERİ.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	3
2.1.2.1. Tütün kullanımı.....	3
2.1.2.2. Mesleki maruziyetler.....	3
2.1.2.3. Genetik.	4
2.1.2.4. Diğer faktörler.....	4
2.2. MESANE KANSERİNİN PATOLOJİK EVRELEMESİ VE SINIFLAMA SİSTEMLERİ.....	4
2.2.1. Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri.....	4
2.2.2. Tümör, Lenf Nodu ve Metastaz Sınıflaması.....	4
2.2.3. Mesane Kanseri Histolojik Derecelendirme	5
2.3. MESANE KANSERİNDE TANI.....	6
2.3.1. Mesane Kanseri Hasta Hikayesi, Belirti ve Bulguları.....	6
2.3.2. Görüntüleme.....	6
2.3.3. Sistoskopi.....	7
2.4. KİOMK'DE NÜKS VE PROGRESYONU ÖNGÖRME VE RİSK SINIFLAMASI.....	7

2.5. KİOMK'DE TEDAVİ	10
2.5.1. Transüretal Mesane Tümörü Rezeksiyonu	10
2.5.2. Adjuvan İntravezikal Tedaviler	11
2.5.2.1. İntravezikal kemoterapi	11
2.5.2.2 İntravezikal basil calmette-guérin (BCG) immünoterapisi.	12
2.6. MESANE KANSERİ VE İMMUNOLOJİ	14
2.7. AKIM SİTOMETRİ.....	15
2.7.1. Akım Sitometri Çalışma Prensipleri	15
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	17
3.1. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA DİZAYNI.....	17
3.2. FLOWSİTOMETRİK İNCELEME.....	18
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇLAR	30
7. KAYNAKLAR	31
8. ÖZGEÇMİŞ	37
9. EKLER.....	42
EK-1: ETİK KURUL ONAY FORMU	42
EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

BCG	: Bacillus Calmette-Guerin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAR	: Chimeric Antigen Receptors
CI	: Güven Aralığı
CIS	: Carcinoma in situ
CRP	: C- reactive protein
CTLA-4	: Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4
CUETO	: Club Urologico Español de Tratamiento Oncologico
EAU	: European Association of Urology
EBRT	: External Beam Radiation Therapy
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESR	: Erythrocyte Sedimentation Rate
FDA	: Food and Drug Administration
HG	: High Grade
HR:	: Risk Oranı
KİOMK	: Kas invaziv olmayan mesane kanseri
KİMK	: Kas invaziv mesane kanseri
LMR	: Lymphocyte to Monocyte Ratio
MDSC	: Myeloid-derived suppressor cells
MK:	: Mesane Kanseri
MPMRG	: Multi-parametrik manyetik rezonans görüntüleme
NLR	: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio
PAI-1	: Plasminogen activator inhibitor-1

PD-1	: Programmed death-1
PD-L1	: Programmed Death-Ligand 1
TAM	: Tumor Associated Macrophages
TME	: Tumor Microenvironment
Tregs	: T regulatory cells
TUR-M	: Transüretral Mesane Kanseri Rezeksiyonu
TNM	: Tümör, Lenf Düğümü, Metastaz (TNM)
UICC	: Union International Contre le Cancer
US	: Ultrasonografi
VI-RADS	: Vesical Imaging Reporting and Data System
WHO	: World Health Organization

TABLÖLAR

Tablo 1: Mesane kanseri TNM evrelemesi	5
Tablo 2: EORTC 2006 Toplam skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı	8
Tablo 3: AIC kullanarak faktörlerin ağırlıklarına göre rekürrens ve progresyonu skorunun en iyi tahmini modeli	9
Tablo 4: Hastaların Demografik, Klinik ve Histopatolojik verileri	20
Tablo 5: Nüks hasta grubunun patolojik dağılımları	21
Tablo 6: Nüks durumuna göre hasta gruplarının sonuçlarının karşılaştırmalı analizi	22
Tablo 7: Grupların kendi içinde İlk BCG öncesi ve Son BCG sonrası idrar numunelerinin analizlerinin karşılaştırılması	23

ŞEKİLLER

Şekil 1: Tümörlerin DSÖ 1973 ve 2004/2022 sınıflandırmalarındaki dereceye göre sınıflandırılması	6
Şekil 2: BCG etki mekanizması	14
Şekil 3: Akım sitometri çalışma prensibi ve bileşenleri.....	16
Şekil 4: Örnek bir hastada yapılan Flowsitometri analizi dot plot grafiği	19
Şekil 5: İdrarda T/MDSC hücre oranının hasta gruplarındaki değişiminin karşılaştırılması	24
Şekil 6: İdrarda MDSC/ Total hücre oranının hasta gruplarında değişiminin karşılaştırılması	25

ÖZET

Giriş ve Amaç: İntravezikal Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tedavisi Kasa invaze olmayan mesane kanserli (KİOMK) hastalarda rekürrens ve progresyonu azalttığı gösterilen etkili bir tedavi yöntemidir.

KİOMK hastalarda prognoz ve rekürrensi belirlemek için geliştirilen skora modelleri mevcuttur. Bunları modelleri geliştirmek ve Mesane Kanserli (MK) hastalarda prognozu ve rekürrensi daha iyi tespit edebilmek için, hematolojik parametrelerin değerini analiz eden ve intravezikal BCG tedavisinin yarattığı lokal immün yanıt sonucunda idrar da tespit edilen farklı hücrelerin rolü üzerine yapılan çalışmalar mevcuttur.

Yaptığımız çalışmada MK’de, inflamasyon ve immünolojik değerlendirmenin eksik yönü üzerinde duruldu. Hematolojik parametrelerden inflamasyonun önemli bir belirteci olan Nötrofil-Lenfosit oranı (NLR) ve Lenfosit-Monosit oranı (LMR) nın yanı sıra idrar örneklerinin flowsitometride çalışılması ile elde edilen T hücresi ve Myeloid Türevi Baskılayıcı Hücre (MDSC) oranını rekürrensi öngörmede kullanılması ve hastaya özgü tedavi ve takibi planlamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2022 tarihleri ile Ocak 2023 tarihleri arasında Mesane Kanserli tanısı konulan ve BCG tedavisi alması kararlaştırılan toplam 88 hasta çalışmaya alındı. Transüretal Mesane Kanserli Rezeksiyonu (TUR-M) öncesi yapılan 2 tam kan sayımının ortalamasından elde edilen NLR, LMR değerleri ve ilk indüksiyon BCG öncesi ve sonrası ile 6. BCG öncesi ve sonrası idrar numuneleri alındı. İdrar numunelerinin Flowsitometri cihazında analizi yapıp elde edilen T hücresi ile MDSC oranlarının rekürrens ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 88 hastanın 6 tanesi çalışma süresince MK dışında bir nedenden ötürü yaşamını yitirmiş, 5 tanesi düzenli takiplerine gelmediği yada başka bir merkezde takip olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır. Kalan 77 hastanın ortalama 18 ay süren takiplerinde 12 hasta rekürrens göstermiş ve 65 hastada ise nüks izlenmemiştir. Bu grupların MK de rekürrens ile ilişkili olduğu bilinen Klinik ve Histopatolojik verileri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. 1. BCG

öncesi ve 6. BCG sonrası alınan idrarda elde edilen T/MDSC oranı aynı grup hastada karşılaştırılmıştır. Rekürrens görülmeyen grupta son alınan tahlilde bu oranda anlamlı bir artış tespit edildi. Benzer şekilde idrarda MDSC/Total Hücre oranında, BCG tedavisi öncesi alınan idrara kıyasla tedavi sonrası alınan idrarda, rekürrens görülmeyen hasta grubunda anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışma MK’de BCG’nin ortaya çıkardığı immünmodülasyon ve bunun rekürrens ile olan ilişkisini ortaya koyacak sonuçlar vermiş olup, daha geniş hasta serili çalışmalar ile hastalarda tümör seyrini değiştirecek tedavi metotların tespit edilmesine ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Bacillus Calmette-Guérin, Flow Sitometri, İmmünoloji, Kas invaziv olmayan mesane kanseri, Rekürrens

ABSTRACT

Purpose: Intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) treatment is an effective treatment method that has been shown to reduce recurrence and progression in patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC).

There are scoring models developed to determine prognosis and recurrence in NMIBC patients. In order to develop these models and better detect prognosis and recurrence in Bladder Cancer (BC) patients, there are studies analyzing the value of hematological parameters and the role of different cells detected in urine as a result of the local immune response created by intravesical BCG treatment.

In our study, we focused on the missing aspects of inflammation and immunological evaluation in BC. Neutrophil-Lymphocyte ratio (NLR) and Lymphocyte-Monocyte ratio (LMR), which are important markers of inflammation among hematological parameters, as well as T cell and Myeloid Derived Suppressor Cell (MDSC) ratio obtained by studying urine samples in flow cytometry, can be used to predict recurrence and patient-specific treatment and planning follow-up.

Material-Method: A total of 88 patients who were diagnosed with Bladder Cancer and receive BCG treatment between January 2022 and January 2023 were included in the study. NLR and LMR values obtained from the average of 2 complete blood counts of the patients before Transurethral Bladder Cancer Resection (TUR-B) and urine samples before and after the first induction BCG and before and after the 6th BCG were taken. Urine samples were analyzed on the Flowcytometry device and the relationship between the T cell and MDSC ratios obtained and recurrence was investigated.

Results: Of the 88 patients included in the study, 6 died due to a reason other than BC during the study, and 5 of them were excluded from the study because they did not come for regular follow-up or were followed up in another center. During the follow-up of the remaining 77 patients, which lasted an average of 18 months, 12 patients showed recurrence and no recurrence was observed in 65 patients. No significant difference could be detected between the clinical and histopathological data of these groups, which are known to be associated with recurrence in BC. The

T/MDSC ratio obtained in the urine taken before the 1st BCG and after the 6th BCG was compared in the same group of patients. A significant increase in this rate was detected in the last analysis in the group without recurrence. Similarly, a significant decrease in the MDSC/Total Cell ratio in urine was detected in the urine collected after BCG treatment compared to the urine taken before BCG treatment, in the patient group without recurrence.

Conclusion: This study has yielded results revealing the immunomodulation caused by BCG in BC and its relationship with recurrence, and we think that studies with a larger patient series may shed light on the identification of treatment methods that will change the course of the tumor in patients.

Keywords: Bacillus Calmette-Guérin, Flow Cytometry, Immunology, Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms, Recurrence

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane Kanseri (MK), dünya genelinde erkek nüfusunda en yaygın yedinci kanser türüdür ve her iki cinsiyet bir arada değerlendirildiğinde onuncudur (1). MK'li hastaların yaklaşık %75 i tanı anında KİOMK'ye sahiptir; daha genç hastalarda (<40 yaş) bu oran daha da yüksektir (2).

Bu hasta grubunda tedavi, TUR-M'ye ek olarak intravezikal kemoterapi ve/veya BCG immünoterapisinden oluşmaktadır. Tüm bu tedavilere rağmen rekürrens ve progresyon görülebilmektedir. 2016 yılında Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) tarafından yapılan bir çalışmada 1 yıllık ve 5 yıllık rekürrens oranları sırasıyla %25,9 ve %41,3 olarak tespit edilmiştir. Progresyon oranları da yapılan risk sınıflama gruplarına göre değişmekte olup en kötü prognostik özelliklere sahip olan grupta 1 ve 5 yıllık yapılan değerlendirmelere göre sırasıyla %11,4 ve %19,8'dir (3). Tüm bu klinik ve histopatolojik verilere göre yapılan risk sınıflaması rekürrens ve progresyon görülen grupların tespitinde önemli faydalar sağlasa da bu hasta grubunun kesin olarak ayırımında daha fazla biyobelirtece ihtiyaç duyulmaktadır.

Mesane kanseri takibinde esas amaç, periyodik olarak yapılan kontrollerde hastalık rekürrens ve progresyonunu en erken aşamada yakalamaktır. Bu nedenle yapılan güncel çalışmalar ile mesane kanseri immünolojisinin bu erken tespite faydası araştırılmaktadır (4). İnflamasyonun mesane kanseri gibi çeşitli malignitelerde anahtar rol oynadığına dair artan kanıtlar vardır. En çok çalışılan Hematolojik inflamasyon belirteçlerinden biri Nötrofil-lenfosit oranıdır (NLR) (5). Benzer şekilde literatürde intravezikal BCG immünoterapisine karşı gelişen lokal cevapta T hücresinin yanıtını değerlendiren çalışmalar daha çok tümör mikro çevresi (TME) analizi ile yapılmış olup hayvan modelleri in vivo/ex vivo ve insan çalışmalarda T hücrelerinin kanser dokusuna karşı olan savaşta öncü rolünün olduğu bulunmuştur. (6) TME'yi aydınlatmak üzere yapılan çalışmalarda anti-tümör immünite karşısında tumor büyümesi ve metastazını destekleyen bir takım immün supresif hücrelerin olduğu bulunmuştur. Bunların T hücrelerinin işlevini ve kanser hücreleri etrafında akümüleyonunu engellediği tespit edilmiştir. TME elemanlarından olan Miyeloid türevi baskılayıcı hücresi (MDSC) bu inhibisyonunda önemli bir oynamaktadır. (6)

Literatürde TME immunohistokimyasal olarak analizine alternatif olarak kullanılan ve bu ortamın hücresel elemanlarını yansıttığı bulunan idrar analizleri non-invaziv bir yöntem olup girişimsel işlemlerin aksine istenilen her an yapılabilecek basit ve yan etkisi bulunmayan bir testtir.(7) Bu çalışmamızda KİOMK'li ve BCG tedavisi alan hasta grubunda, BCG'nin mesanede oluşturduğu immünolojik yanıt sonucunda idrarda flowsitometri ile tespit edilen, anti-tümör yanıtın esas hücrelerinden olan T hücresi ve anti-tümör immün yanıtı baskılanmasını sağlayan MDSC'nin oranı ile inflamasyonun bir belirteci olan ve periferik kandan bakılacak olan Nötrofil-lenfosit ve Lenfosit Monosit oranlarının rekürrens için bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Rekürrensin daha iyi şekilde öngörülmesi, intravezikal BCG gibi hastalarda toksisiteye neden olabilen, bu tedavi sırasında gelişen sepsis sonucunda mortalitelerin görüldüğü ve üretiminde/temininde yaşanan sıkıntıların bu pahalı tedavi yönteminin uygun hastalara verilmesini sağlayacaktır(8, 9). BCG immünoterapisi sırasında rekürrens tespit edilen hasta grubunda daha fazla BCG instilasyonu artan progresyon ile ilişkili olup, bu hasta grubunda gelişecek kas invazyonun, ilk tanı anında tespit edilen kas invazyonundan daha mortal olduğu göz önünde bulundurulduğunda, rekürrensin daha iyi bir şekilde öngörülmesi ile BCG tedavisinin neden olduğu gecikmenin önüne geçilecek ve radikal cerrahilerin hastaya bir seçenek olarak daha güçlü şekilde önerilmesine katkı sağlayacaktır.(10).(11) Çalışmanın amaçlarından biri de rekürrens grubunda cerrahi ve immünoterapi dahil olmak üzere kanser tedavisi yöntemlerine karşı gelişen terapötik direncin ortaya çıkmasında kritik rol oynayan hücre ve/veya hücre gruplarını ortaya koymak, bunlara karşı potansiyel hedefleme stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunmaktır. (12)

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MESANE KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Mesane kanseri (MK), dünya genelinde erkeklerde en sık teşhis edilen yedinci kanser türüdür ve her iki cins birlikte düşünüldüğünde onuncu sıradadır (1). Dünya genelinde yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı (100.000 kişi/yıl başına) erkeklerde 9.5, kadınlarda ise 2.4'tür (1). Avrupa Birliği'nde standardize edilmiş insidans oranı erkeklerde 20, kadınlarda ise 4.6'dır (1). Dünya genelinde mesane kanseri göre standardize edilmiş mortalite oranı (100.000 kişi/yıl başına) erkekler için 3.3 iken kadınlar için 0.86'dır (1). Erkeklerde kadınlara göre 4 kat daha fazla insidans ve mortalite oranına sahiptir.

Mesane kanseri olan hastaların yaklaşık %75'i mukoza (evre Ta, CIS) veya submukoza (evre T1) ile sınırlı bir hastalıkla tanı alır; genç hastalarda (<40 yaş) bu oran daha da yüksektir (2). TaT1 ve CIS hastaları daha uzun süreli sağkalıma sahip oldukları için prevalansı fazladır ve T2-4 hastalığı olanlara kıyasla daha düşük kanser spesifik mortaliteye sahiptir (1, 13).

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Tütün kullanımı, mesleki maruziyetler, genetik, beslenme alışkanlıkları, çevresel maruziyetler etiyolojide en sık suçlanalardır.

2.1.2.1. Tütün kullanımı: Tütün kullanımı, mesane kanseri için en önemli risk faktörü olup vakaların yaklaşık %50'sinden sorumludur (13, 14, 15, 16, 17). Tütün dumanında bulunan aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar, mesane kanseri gelişimiyle ilişkilendirilmiştir.

2.1.2.2. Mesleki maruziyetler: Mesane kanseri için ikinci en önemli risk faktörü, tüm mesane kanseri hastalarının yaklaşık %10'undan sorumlu olan aromatik aminlere, polisiklik aromatik hidrokarbonlara ve klorlu hidrokarbonlara mesleki maruziyettir. Bu tür mesleki maruziyet genellikle boya, metal ve petrol ürünleri işleyen endüstriyel tesislerde meydana gelir (13, 14, 18, 19).

2.1.2.3. Genetik: Mesane kanserinde (MK) aile geçmişı az etkiye sahiptir (20). Bugüne kadar, mesane kanseri ile ilişkilendirilmiş klinik açıdan önemli genetik değişiklik bulunmamıştır. Ancak genetik yatkınlık, diğer risk faktörlerine karşı daha yüksek bir duyarlılığa yol açarak mesane kanserinin birinci ve ikinci derece yakınlar arasında aile içinde toplanmasını açıklamıştır (13, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27). Şu anda, mesane kanseri için genetik taramayı desteklemek için yeterli kanıt yoktur.

2.1.2.4. Diğer faktörler: Parazitik bir trematodun neden olduğu bir enfeksiyon olan şistozomiyazis, mesane kanseri gelişimine yol açabilir (13). Pelvik bölgeyi içine alan iyonize radyasyona maruz kalma, mesane kanseri riskinin artması ile ilişkilidir (28). Lokalize prostat kanseri olan hastaların retrospektif bir analizinde, External Beam Radiation Therapy (EBRT) sekonder primer mesane kanseri gelişimi riskiyle bağımsız bir şekilde ilişkilendirildiği saptanmıştır (28).

2.2. MESANE KANSERİNİN PATOLOJİK EVRELEMESİ VE SINIFLAMA SİSTEMLERİ

2.2.1. Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri

Tümör, Lenf Düğümü, Metastaz (TNM) sınıflandırma sistemine göre mukoza ile sınırlı ve lamina propriayı işgal eden tümörler sırasıyla Ta ve T1 olarak sınıflandırılırlar (29). CIS tümörler ise mukozaya sınırlı, yüksek dereceli (HG) tümörler olup sınıflama sisteminde Tis olarak sınıflanır. Bu tümörler TUR-M ile tedavi edilebilir ve gerekirse intravezikal ajanlar kombinasyon tedavisinde kullanılabilir. Bu sınıflama içinde olan tümörler terapötik amaçlar için KİOMK başlığı altında gruplandırılırlar. Ancak bu grup içindeki tüm tümörlerin evre, derece ve diğer patolojik özelliklerine göre karakterize edilmesi gerekir.

2.2.2. Tümör, Lenf Nodu ve Metastaz Sınıflaması

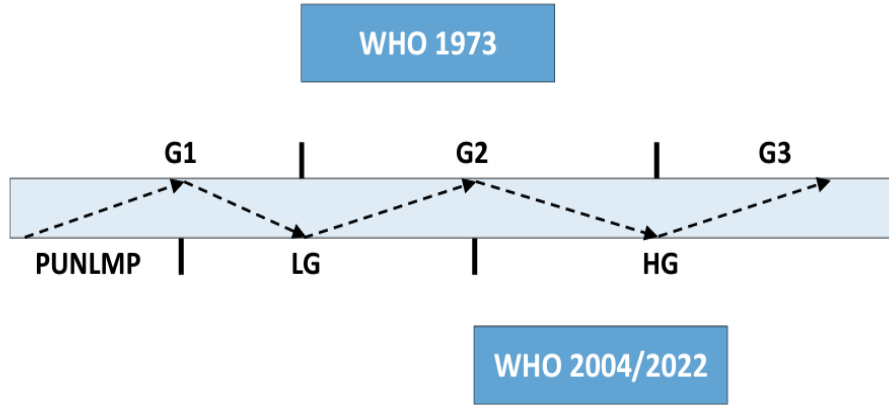
Union International Contre le Cancer (UICC) tarafından 2017 yılında 8. edisyonu onaylanan 8. TNM sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir (29).

Tablo 1: Mesane kanseri TNM evrelemesi

T - Primer tümör	
TX	Primer olarak tümör tespit edilmemiştir.
T0	Primer tümör için bir kanıt bulunmamaktadır.
Ta	Non invaziv papiller kanser
Tis	Karsinoma in-situ 'Flat(Non-Papiller) tümör'
T1	Subepidermal bağ dokusunu invaze etmiş tümör
T2	Kası invaze etmiş tümör
T2a	Tümör yüzeysel kasları invaze etmiş (iç yarısını)
T2b	Tümör derin kasları invaze etmiş (dış yarısını)
T3	Tümör perivezikal dokuyu invaze etmiş
T3a	Mikroskopik olarak
T3b	Makroskopik olarak (mesane dışı kitle)
T4	Tümör Prostat stroması, Vesiküla Seminalis, Uterus, Vajina, Pelvik duvar, Abdominal duvarı invaze ettiyse
T4a	Tümör Prostat stroması, Vesiküla Seminalis, Uterus veya Vajinayı işgal ettiyse
T4b	Tümör Pelvik duvarı veya Abdominal duvarı invaze ettiyse
N - Bölgesel Lenf Nodları	
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi.
NO	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1	Gerçek pelvis içinde tek bir lenf noduna metastaz saptandı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak ve presakral)
N2	Gerçek pelvis içinde birden fazla lenf noduna metastaz saptandı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak ve presakral)
N3	Kommon iliak lenf nodlarına bir veya birden fazla metastaz
M- Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodlarına
M1b	Diğer uzak metastazlar

2.2.3. Mesane Kanseri Histolojik Derecelendirme

2004 yılında World Health Organization (WHO), ürotelyal karsinomlar için Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP), low grade (LG) ve high grade (HG) olmak üzere 3 ayrı kategoriden oluşan bir histolojik sınıflandırma sistemi yayınladı. Bu sistem aynı zamanda güncellenmiş 2016/2022 WHO sınıflandırmalarında da yer aldı (30). Bu sistem, daha eski 1973 WHO sınıflandırmasıyla (G1, G2 ve G3 kategorileri) karşılaştırıldığında, daha farklı hasta sınıflandırması sağlar (Şekil 1). Bu sınıflandırma sisteminin sonucunda HG hasta sayısı, G3 grubuna ek olarak G2 hasta alt tiplerinin de bir kısmını içinde aldığından artış göstermiş, buna karşın PUNLMP hasta sayısı ciddi oranda azalmıştır.



Şekil 1: Tümörlerin DSÖ 1973 ve 2004/2022 sınıflandırmalarındaki dereceye göre sınıflandırılması

2.3. MESANE KANSERİNDE TANI

2.3.1. Mesane Kanserinde Hasta Hikayesi, Belirti ve Bulguları

Mesane kanserinde hastadan alınan anamnez hayati öneme sahiptir. Hastaların büyük bir kısmı ağrısız pıhtılı idrarda kanama şikayetiyle başvururlar. KİOMK'de en yaygın bulgu hematüridir. Görünür hematüri, görünmeyen hematüriye kıyasla tanı anındaki hastalığın daha yüksek evre ile ilişkili olduğu bulunmuştur (31). CIS, özellikle irritatif idrar yapma semptomları olan hastalarda, alt üriner sistem semptomları olan hastalarda akla gelmelidir.

2.3.2. Görüntüleme

Yapılacak görüntüleme mevcut olan imkanlar ve hastanın içinde bulunduğu koşullar göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Görüntüleme yöntemlerinden sırayla bahsedecek olursak; Ultrasonografi (US), üst ve alt idrar yolu patolojilerinin çoğunda orta düzeyde duyarlılığa sahip olup, fiziksel muayenenin bir tamamlayıcısı olarak kullanılabilir. Böbrek kitlelerinin ve hidronefrozun tespitine ve mesanede içindeki kitlelerin görüntülenmesine olanak sağlar, ancak hematürinin tüm olası nedenlerini tamamen dışlayamaz (32). Üst üriner sistem tümörünü güvenilir bir şekilde dışlayamaz ve BT ürografi yerine kullanılamaz.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi, idrar yollarındaki papiller tümörleri, kitlenin meydana getirdiği dolum defektleri ve/veya hidronefroz gibi belirtileri

kullanarak gösterebilir (33). Ancak, bir mesane tümörü tespit edildikten sonra bazal bir BT ürografi yapmanın gerekliliği, sonucunda elde edilebilecek önemli bulguların düşük insidansı nedeniyle tartışmaya açıktır (34). Üst üriner sistem tümörlerinin insidansı (%1.8) gibi düşük bir oran olup, mesanedeki tümör trigon bölgesinde ise bu oran %7.5'a çıkmaktadır (34). Takip sırasında üst üriner sistem tümörü tespit riski, çok sayıda kitleye sahip ve yüksek riskli tümörlü hastalarda artar (35).

Multi-parametrik manyetik rezonans görüntüleme (MpMRG) uygulamasının MK tanı ve evrelemesinde kullanımı henüz netlik kazanmamıştır. MK'de MRG raporlanması için standardize edilmiş Vesical Imaging Reporting and Data System (VI-RADS) adlı metot yakın zamanda yayınlanmıştır(36). 8 çalışmanın ilk sistematik incelemesi, VI-RADS puanlama sisteminin KİOMK'yi, Kas invaziv mesane kanseri (KİMK)'den ayırt etmede değerlendiriciler arası yüksek uyum oranları ile doğru bir şekilde ayırabileceğini göstermiştir (37). Tüm bu görüntüleme yöntemlerine rağmen CIS tanısı sadece görüntüleme yöntemleriyle yapılamaz.

2.3.3. Sistoskopi

Mesane Kanserisi tanısı en son olarak mesanenin sistoskopik incelenmesi ve soğuk biyopsi veya rezeksiyon ile alınan dokuların histolojik değerlendirmesine dayanır. CIS'dan sistoskopi ve idrar sitolojisi ile şüphelenilebilir ve birden fazla mesane biyopsisinin histolojik analizi ile tanı konulabilir(38). Sistoskopi poliklinik şartlarında yapılan bir işlemdir. Fleksible enstrümanlar ve intraüretral anesteziik lubrikanlar hasta uyumunu kolaylaştırır (39).

2.4. KİOMK'DE NÜKS VE PROGRESYONU ÖNGÖRME VE RİSK SINIFLAMASI

Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanserisi olan hastaların klinik verileri ve histopatolojik bulguları incelendiğinde birbirinden bir hayli farklı sonuçları olan heterojen bir grup ortaya çıkar. Hastalara önerilecek tedavi, hastanın prognozunu dikkate alan özgün tedaviler olması için bu heterojen hastalık grubunda çeşitli risk sınıflamaları oluşturulmuştur. Bu risk sınıflama sistemlerinin çeşitli avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. WHO 1973 histolojik derecelendirme sistemini esas alan 2006 EORTC Skorlama sistemi, intravezikal kemoterapi ile tedavi edilen

hastalardaki en önemli 6 klinik ve patolojik faktöre dayanmaktadır: tümör sayısı, tümör çapı, önceki nüks sayısı, T evresi, eşzamanlı CIS varlığı ve WHO 1973 tümör derecesi. Bu skorelama sisteminde hastalar aldıkları puana göre çeşitli kategorilere ayrılmış ve buna göre 1 ve 5 yıllık rekürrens ve progresyon oranları verilmiştir. En iyi prognostik özelliklere sahip olan hasta grubunda 1 ve 5 yıllık rekürrens oranları sırasıyla %15-31 en kötü prognostik grupta ise sırasıyla %61 ve %78 olarak bulunmuştur. Aynı şekilde progresyon oranları da hastaların bulunduğu kategoriye göre değişmekte olup en iyi grupta 1 ve 5 yıllık oranlar sırasıyla %0,2 ve %0,8 en kötü grupta ise sırasıyla %17 ve %45'tir(40).(Tablo 2.) Bu skorelama sisteminin dezavantajı çalışmaya dahil edilen hastaların intravezikal BCG tedavisi alan hasta grubunda seçilmemesi ve hastalara rutin olarak İkinci TUR-M yapılmaması burada verilen rekürrens ve progresyon oranlarının yüksek olmasına neden olmuştur.

Tablo 2: EORTC 2006 Toplam skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı

Rekürrens skoru	1. yıl rekürrens olasılığı (95% CI)	5. yıl rekürrens olasılığı (95% CI)
0	15% (10%, 19%)	31% (24%, 37%)
1-4	24% (21%, 26%)	46% (42%, 49%)
5-9	38% (35%, 41%)	62% (58%, 65%)
10-17	61% (55%, 67%)	78% (73%, 84%)
Progresyon skoru	1.yıl progresyon olasılığı (95% CI)	5. yıl progresyon olasılığı (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%)

Benzer şekilde WHO 1973 histolojik derecelendirme sistemini esas alan Club Urologico Español de Tratamiento Oncologico (CUETO) tarafından hazırlanan bir skorelama sistemi daha geliştirilmiştir. Bu skorelama sisteminin referans çalışmasında toplam 1062 hasta olup, hastalara 12 doz BCG tedavisi uygulanmış, ikinci TUR-M operasyonu ve postoperatif kemoterapi uygulamaları bu hastalara uygulanmamıştır. Bu skorelama sistemi de 7 adet klinik ve histopatolojik veriye göre

oluşturulmuştur. Bu 7 parametre şu şekilde sıralanabilir; cinsiyet, yaş, önceki nüks durumu, tümör sayısı, T kategorisi, eşlik eden CIS, WHO 1973 tümör derecesi. (Tablo 3.) Bu model kullanılarak hesaplanan rekürrens riski, 2006 EORTC ile elde edilenden daha düşüktür. Progresyon olasılığı sadece yüksek riskli hastalarda daha düşüktür (41). CUETO tablolarındaki düşük riskler, bu çalışmaya dahil edilen hastaların BCG kullanımına bağlanabilir.

Tablo 3: AIC kullanarak faktörlerin ağırlıklarına göre rekürrens ve progresyonu skorunun en iyi tahmini modeli

Faktörler	Rekürrens Skoru	Progresyon Skoru
Cinsiyet:		
E	0	0
K	3	0
Yaş:		
< 60	0	0
60–70	1	0
> 70	2	2
Rekürren Tümör:		
Yok	0	0
Var	4	2
Tümör Sayısı		
3 veya daha az	0	0
>3	2	1
T kategorisi:		
Ta	0	0
T1	0	2
Eşlik eden Tis:		
Yok	0	0
Var	2	1
Evre:		
G1	0	0
G2	1	2
G3	3	6
Toplam Skor	<u>0–16</u>	<u>0–14</u>

2016 yılında EORTC tarafından yayınlanan bir başka skorlama sisteminde ise çalışmaya toplam 1812 orta ve yüksek dereceli hasta dahil edilmiş bu hastalar 1 veya 3 yıllık idame BCG tedavisi alan hastalardan oluşmaktadır. Bu çalışmada önceki hastalık nüks oranı ve tümör sayısı, hastalığın rekürrensi için en önemli prognostik faktörler iken, hastalığın progresyonu için Tümör patolojisinin evresi ve WHO 1973 derecesi en önemli prognostik faktörlerdi (3).

WHO 2004/2016 tümör histolojik derecelendirme sisteminin kullanan European Association of Urology (EAU) skorlama sistemi 2021 yılında yayınlanmıştır. Bu skorlama sisteminin referans makalesindeki çalışmaya yalnızca TUR-M ± intravezikal kemoterapi ile tedavi edilen hastalar dahil edildi, adjuvan intravezikal BCG ile tedavi edilenler hariç tutuldu. Bu çalışmanın en önemli avantajı güncel olarak patoloğlar arasında yaygın olarak kullanılan WHO 2004/2016 histolojik derecelendirme sistemini kullanıyor oluşudur. Çalışmaya BCG tedavisi alan hastalar dahil edilmemiş olup, bu skorlama sistemi sadece hastalığın progresyon riski üzerinde tahminde bulunurken rekürrens üzerine bir yorum yapmaması dezavantajıdır. Yine bu çalışmada da diğer çalışmalara benzer olarak tümör evresi, WHO 1973 derecesi, WHO 2004/2022 derecesi, eşlik eden CIS, tümör sayısı, tümör boyutu ve hastanın yaşı, progresyonun bağımsız öngörücüleridir.(42).

Tüm bu risk sınıflamalarındaki ortak amaç nüks ve progresyon konusunda homojen bir hasta popülasyonunu ortaya koyup yapılacak tedaviler de hem hastanın morbidite ve mortalitesini azaltmak, en uygun tedaviyi hastaya sunmak ve uygunsuz tedavinin sağlık sistemi üzerinde neden olduğu yükü azaltmaktır.

2.5. KİOMK'DE TEDAVİ

2.5.1. Transüretal Mesane Tümörü Rezeksiyonu

Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri TUR-M'nin amacı, doğru patolojik tanı/evreleme yapmak ve tüm görünür lezyonları tamamen ortadan kaldırmaktır. MK'i yönetiminde çok önemli bir prosedürdür. Mesane tümörlerinin transüretal rezeksiyonu sistematik olarak yapılmalıdır (43).

Başarılı bir TUR-M gerçekleştirmek için operatörlerin dikkat etmesi

gerekenler; a) hastalık riskini belirlemek için gerekli faktörleri değerlendirmek (tümör sayısı, boyutu, yapısı, konumu, CIS varlığı şüphesi, primer veya nüks tümör durumu), b) klinik evreyi belirleme (anestezi altında yapılan iki el muayenesi, klinik tümör evresini saptama), c) rezeksiyonun yeterliliğini değerlendirme (görsel olarak tam rezeksiyon, rezeksiyon tabanında kas dokusunun görüntülenmesi), d) distal üreterde tümörün tespiti ve komplikasyonları değerlendirme (perforasyon v.b).(44)

Yapılan TUR-M nin kalitesi kadar önemli olan bir diğer mesele patolojik örneklerin değerlendirilmesidir. Patoloji preparatının değerlendirilmesi sırasında koter kullanımına bağlı hasarlı değerlendirilemeyen doku varlığı, mukoza ve submukozanın ayrışması, yaygın inflame bölgelerin varlığı gibi durumlarda tanı ve tedavi sürecini olumsuz etkilenmektedir.

Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri hastalara uygulanan TUR-M işleminin ardından önemli ölçüde rezidü tümör riski gösterilmiştir. Bu rezidü tümör, onkolojik sonuçları kötüleştirebilir ve bu durum etkili bir ilk TUR-M'nin önemini göstermektedir. İlk eksik TUR-M'si olan hastalar (ya çoklu tümörden ya da ameliyat sırasında ortaya çıkan komplikasyonlardan dolayı) ikinci bir tamamlama rezeksiyonuna ihtiyaç duyacakları için, başlangıç TUR-M' de komplet rezeksiyonun yapılıp yapılmadığını not alınması çok önemlidir.(45)

İkinci TUR-M işleminin hastaların Rekürrensiz Sağkalım süresini arttırdığı ve BCG immünoterapisi alacak hastaların sonuçlarını iyileştirdiği tespit edilmiştir (46).

2.5.2. Adjuvan İntravezikal Tedaviler

Transüretral Mesane Kanseri Rezeksiyonu, tek başına KİOMK tamamen ortadan kaldırılabirirken, bu tümörler sıkça tekrarlayabilir ve KİMK'ye ilerleyebilir. Bu nedenle, tüm hastalarda ek tedaviyi düşünmek gereklidir(45).

2.5.2.1. İntravezikal kemoterapi: Önerilen tedavilerden biri TUR-M işleminden hemen sonra uygulanacak tek doz intravezikal kemoterapi tedavisidir. Bu tedavinin TUR-M sonrasında dolaşan tümör hücrelerini öldürüp ve rezeksiyon sahasındaki rezidü tümör hücrelerine, gözden kaçan küçük tümörlere ablasyon yaparak etki ettiği gösterilmiştir(47, 48)]. Bu tedavi yönteminin rekürrens oranlarını azalttığına dair çok sayıda çalışma olmakla birlikte tedaviye uygun hasta seçimi oldukça

önemlidir(49). Örneğin yapılan çalışmalarda; sadece primer tümörlere veya nüks oranı yılda <1 den az olanlar ve 2006 EORTC nüks skoru <5 hastalar, tek doz intravezikal tedaviden fayda sağlarken, 2006 EORTC nüks skoru >5 olan ve/veya nüks yılda >1 den fazla olan hastalarda, tek doz ilaç uygulaması tek başına etkili olmamıştır (49). Mitomisin C, epirubisin, pirarubicin ve gemcitabin, intravezikal tekrarlama oranını düşürdüğü gösterilmiştir. (49, 50)

2.5.2.2. İntravezikal basil calmette-guérin (BCG) immünoterapisi:

İntravezikal BCG immünoterapisi, KİOMK’de yapılan TUR-M işlemi sonrasında patoloji sonucu ve ek klinik bulgulara göre orta ve yüksek riskli hastalara ve çok yüksek riskli hastalarda ise Radikal Sistektomi ameliyatını kabul etmeyen kişilere uygulanan, rekürrensi azalttığı, progresyonu geciktirdiği ve potansiyel olarak azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. (51, 52, 53).

1890 yılında William B. Coley’in bakteriyel ajanları kanser tedavisinde kullanmaya başlaması, 1929 yılında Raymond Pearl’in otopsi çalışmalarında aktif tüberkülozu olan hastalarda kanserin daha az görüldüğünü göstermesi, 1950’lerde Lloyd Old’un BCG ile enfekte edilmiş deney farelerinin tümör transplantına gösterdiği rezistansı keşfi gibi çalışmalar, Mycobacterium bovis suşundan elde edilen BCG aşısının, 1976 yılında Morales ve arkadaşları tarafından MK’de kullanılmasına öncülük etmiştir. Bu tarihten sonra intravezikal BCG immünoterapisi ile alakalı öncü çalışmalar 1990 yılında FDA’nın onayı ile neticelenmiştir. BCG’nin bu onaydan sonra yaygın kullanıma girmesine rağmen, terapötik etkisini ne şekilde yaptığı halen araştırma konusu olmaya devam etmektedir (54, 55).

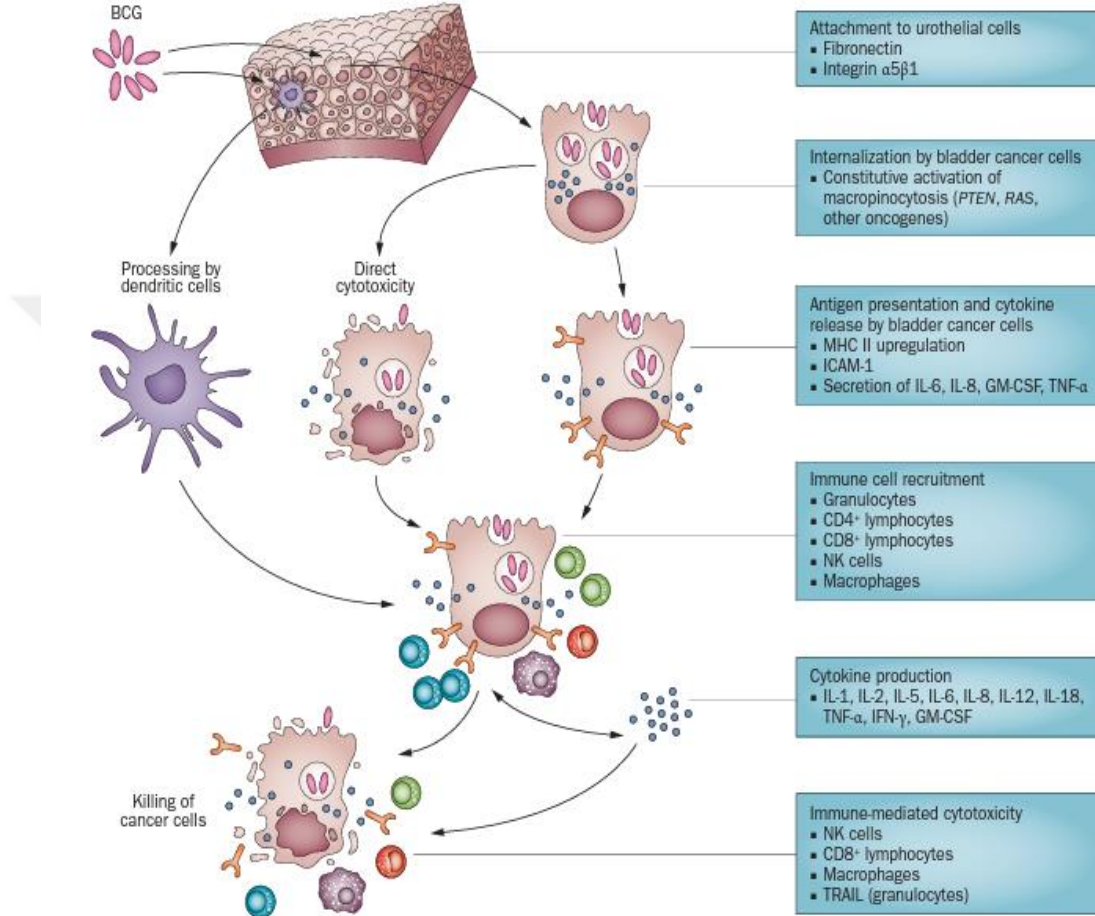
Önerilen teoriler şu şekilde özetlenebilir; BCG'nin direkt olarak mesane kanseri hücreleri ile etkileşiminin sitotoksik etki oluşturması, doğal bağışıklık yanıtının aktive edilmesi ve BCG’ye özgü ve tümöre özgü T hücre bağışıklığının başlatılması yer alır. BCG'nin muhtemel etkisi bu birkaç faktörün kombinasyonundan oluşmaktadır(56, 57). BCG'nin antitümör etkilerinden en önemlisi immün sisteminin aktive edilip, inflamatuvar yanıtın indüklenmesi yoluyla gerçekleştirilir. Buradan yola çıkarsak törapatik bir sonucun alınabilmesi için BCG tedavisinin verildiği kişinin uygun bir konak bağışıklık sistemine sahip olması gerekir. Aynı şekilde etkinin ortaya çıkabilmesi için de kişiye verilen BCG suşunun canlı olması da gerekmektedir. BCG

immünoterapisinde gerekli şartlardan biri de antitümör yanıtın oluşabilmesi için canlı BCG suşu ile tümör hücresinin direk veya yakın bir kontağının kurulmasıdır. İntravezikal BCG uygulaması ile tümör-BCG temasının kurulmadığı üst toplayıcı sistem ürotelyal kanseri yada prostatik üretrayı tutan ürotelyal kanser vakalarında perkütan nefrostomi tüpünden BCG verilmesi yada mesane boyun rezeksiyonu gibi işlemler BCG'nin tümörlü alana ulaşmasını sağlayarak etki göstermesini hedefler.(54)

İntravezikal BCG tedavisinin mesane duvarında ve idrar içinde meydana getirdiği immün cevabın analizi, BCG başarısızlıkları ve MK rekürrensini öngörücülerini ortaya koyma açısından öteden beri araştırmacıların ilgisini çeken bir konu olmuştur. Bu nedenle BCG tedavisinin hücre düzeyinde mekanizması hakkında oluşan ortak bilgiler şu şekilde özetlenebilir. (Şekil 2) İntravezikal Mycobacterium bovis basilinin uygulamasını takiben çok hızlı bir şekilde fibronektin denilen proteinler vasıtasıyla ürotelyal hücreler ve bazı çalışmalara göre tümör hücreleri tarafından bu basillerin endositozu gerçekleşir. Ürotelyal hücreler ve Antijen sunumu yapan hücrelerin bu aktivasyonu ortama çok hızlı bir şekilde çeşitlik sitokin ve kemokinlerin salınımına bunlarda ortama granülosit ve mononükleer hücrelerin gelişine neden olur. Bu gelen hücrelerden alınan idrar örneklerinde en çok tespit edilen poliformonükleer hücrelerden Nötrofil'dir. Bu hücreyle alakalı yapılan in vitro analizler BCG etki mekanizmasından çok önemli görevlerinin olduğunu göstermiştir. Bu çeşitli mekanizmalardan bazıları; bu hücreler tümör hücrelerine bağlanarak kültür tabakalarına tümör hücrelerinin yapışmasını engellediği, bu bağlanma sayesinde T hücrelerine kemotaktik uyarıları gönderdiği, tümör hücrelerine direk sitotoksik etki göstermeleri sayılabilir. Bu nedenle birçok çalışmada Nötrofil/ Lenfosit oranının tümör nüksü ve progresyonu öngörmede rolü araştırılmıştır.(56) Antitümör yanıtın önemli elemanlarından olan Lenfositler araştırılan diğer hücre gruplarından. Bu hücrenin rolü o kadar hayattır ki, timusu olmayan farelerde yapılan çalışmalarda BCG tedavisinin töröpatik bir etkisi görülmemiştir. İdrarda tespit edilen majör lenfosit T lenfositler olup bunların çoğunluğunu da CD4+ alt grubu oluşturmaktadır.(54)

Tüm bu antitümör ortamının oluşmasını sağlayan hücrelerin yanında bu yanıtı baskılayan hücrelerin varlığı BCG'nin başarısızlıklarını anlamlandırmamızı sağlamıştır. CD4+ T regulatory cells (Tregs), tumor associated macrophages (TAM) ve (MDSC) IL-10 gibi inhibitör mediatörler aracılığıyla antitümör yanıtı oluşturan

hücrelerin işlevlerini doğrudan inhibe ettiği gösterilmiştir (54, 57, 58). Bu hücre popülasyonları, MK dahil birçok tümörde tümör mikro çevresinde gözlenir. Bu hücrelerin varlığı, daha düşük bir genel sağkalımla ilişkilidir veya BCG başarısızlığı gösteren hastalarda daha yaygındır.



Şekil 2: BCG etki mekanizması

2.6. MESANE KANSERİ VE İMMUNOLOJİ

Mesane kanseri dünya genelinde en sık görülen 10. ve gelişmiş ülkelerde en sık görülen 5. kanserdir. Hastaların %20-25 kadarı tanı anında KİMK'ye sahiptir. Bu hastalar için yapılan tedaviler Kemoterapi, Radyoterapi, Radikal Sistektomi gibi seçenekleri içermektedir. Bu tedavi seçeneklerine rağmen hastalarda görülen kötü prognoz immünoterapinin gelişmesini sağlamıştır. İmmünoterapötik bu tedaviler arasında immünccheck point inhibitörleri Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)/Programmed death 1 (PD-1) ve Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4

(CTLA-4) ile Chimeric Antigen Receptors (CAR) T hücre tedavileri örnek olarak gösterilebilir. Ancak hastaların çoğu bu tedavi modalitiesine hastalığın her evresinde cevap vermemektedir. İmmünoterapiye karşı direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, mesane kanseri tedavisini geliştirmek için alternatif stratejiler sunabilir.(59)

2.7. AKIM SİTOMETRİ

2.7.1. Akım Sitometri Çalışma Prensibi

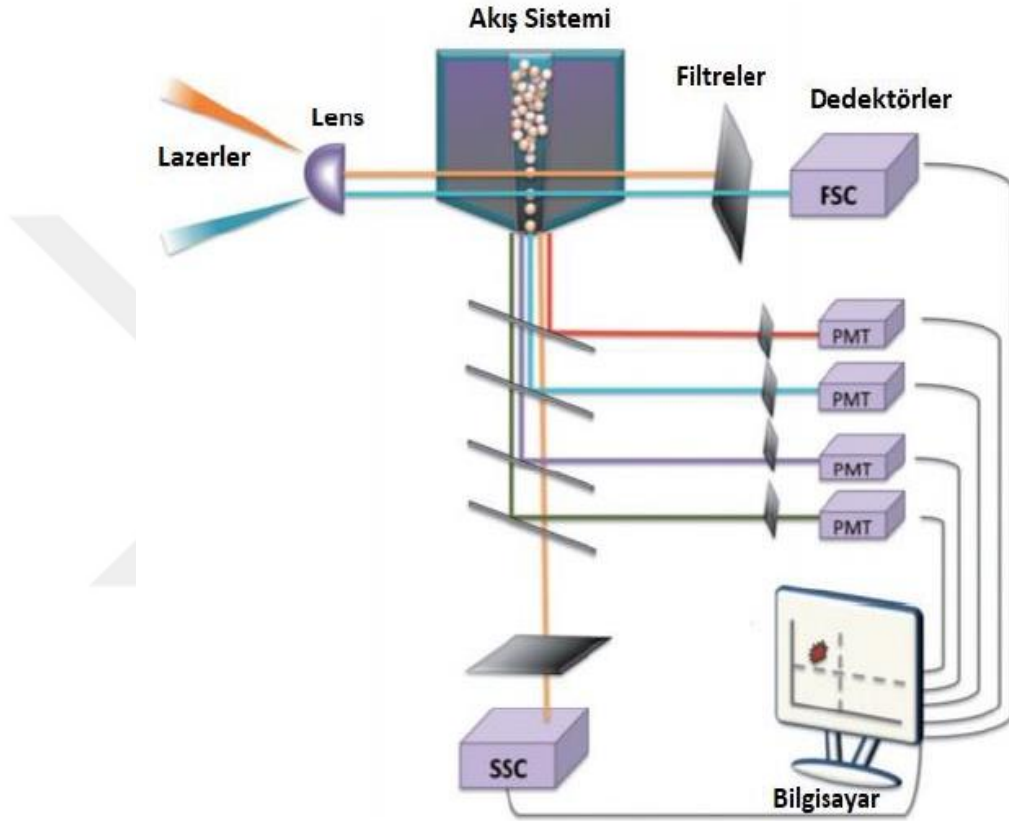
Akım Sitometri cihazı, çözelti halindeki hücrelerin belli bir akış hücresi kanalından geçirilerek hücresel özelliklerine göre analizini yapana bir sistemdir. Bu çözelti içindeki hücrelerin tanınmasını sağlayan lazer ışığına verdiği sinyaller, hücrelerin floresan özellikleri ve hücrelerin boyutu gibi özellikler akış kanalından geçerken elde edilir (60). 1953 yılında Wallace H. Coulter tarafından ortaya konulan hücresel empedans prensibi modern akım sitometri sistemlerinin dayanak noktasıdır (61).

Akım sitometri cihazlarının ilk klinik kullanımı 1983 tarihidir. Bilgisayar teknolojisine gelişmesi ve monoklonal antikorların yaygın kullanıma girmesiyle birlikte 90'lı yıllardan sonra rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bugün kullanılan modern ekipmanlar ile her hücre özelinde 10'un üzerinde parametreyi değerlendirip, 100.000 hücre/saniye hızla analiz edebilecek kapasitede akım sitometri cihazları mevcuttur (62, 63)

Akım sitometri sistemi, akış sistemi, optik sistem ve elektronik sistem olmak üzere temelde üç fonksiyonel ünitelerden oluşmaktadır. (Şekil 3). Sırasıyla bahsedecek olursak; Akış sisteminin esas amacı floresan antikorlar ile işaretlenmiş hücrelerin lazer ışığı tarafından uyarılmaları için hücrelerin lazerin odak noktasına iletilmesidir.

Optik sistem ise; Eksitasyon optikleri ile odak noktasına düşürülen lazer ışığının vurduğu hücreler boyut, granülarite ve üzerinde var olan floresan boyalar gibi özellikler ile lazer ışığını 90 derece ileriye veya yana doğru saçılımına neden olur. Saçılan bu ışıklar toplayıcı optikler tarafından toplanır ve elektronik sisteme analiz için iletilir.

Elektronik sistem ise bu toplayıcı optiklere düşen ışıklardan elde edilen sinyalleri sayısal bir veriye dönüştürerek analiz imkânı verir. Bu düşen ışınlar elektronlara dönüştürülerek bir akım sağlanır. Bu akım bir yükselticiden geçirilerek voltaj oluşturulur. Bu voltaj için sayısal bir değer üretilip, analog dijital dönüştürücü tarafından kanal numarası atanır bu oluşturulan değerler bilgisayara aktarılır ve bir analiz grafiğinde bu değer bir nokta olarak görüntülenir (64, 65).



Şekil 3: Akım sitometri çalışma prensibi ve bileşenleri

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma öncesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 30/12/2020 tarihli ve E2-20-95sayı numaralı etik kurul onayı alındı (Ek 1). Covid-19 Pandemisi ve BCG temininde dünya genelinde yaşanan güçlükler çalışmanın etik kurul onayından 2 yıl sonra başlamasına neden olmuştur.

3.1. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA DİZAYNI

Ocak 2022 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Üroloji polikliniklerine başvuran, Mesane Tümörü ön tanısı ile TUR-M işlemi yapıp rezeksiyonu yapılan tümör dokularının patolojik incelemesi ve hastanın klinik değerlendirmesi neticesinde BCG tedavisi başlanan toplam 88 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınacak tahmini hasta sayısının tespiti için G Power analizi programı kullanıldı. Alfa (tip 1 hata): 0,05 güç: 0,90 ve etki büyüklüğü olarak 0,7 değeri alınarak hesaplamalar yapılmıştır.

Daha önce mesane tümörü tanısı almış hastalar, mesanenin ürotelyal karsinomu dışında herhangi bir mesane kanseri alt tipi tanısı konulan hastalar, sistemik inflamatuvar bir hastalığı olanlar, intravezikal BCG tedavisini almaya engel durumu (immün sistemde supresyona neden olan hastalık varlığı veya immünsüpresif ajan kullanımı, hamilelik ve emzirme, BCG ye karşı alerjik reaksiyon öyküsü olması,) olan hastalar, en az 6 doz indüksiyon BCG tedavisini tamamlayamayan hastalar, tedavi ve takip süreçlerini düzenli devam etmeyenler ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Prospektif, tek merkezli olarak tasarlanan bu çalışmada katılımcılarda çalışma süresince rekürrens gelişip gelişmediği takip edilmiştir. Nüks 6 doz indüksiyon BCG tedavisi tamamlandıktan sonra idame BCG tedavisi alırken veya daha sonraki takip süreçlerinde yapılan kontrol sistoskopi veya operasyonlarda T1, HG, CIS veya daha ileri evre patolojilerden herhangi biri veya birilerinin tespit edilmesi olarak kabul edilmiştir.

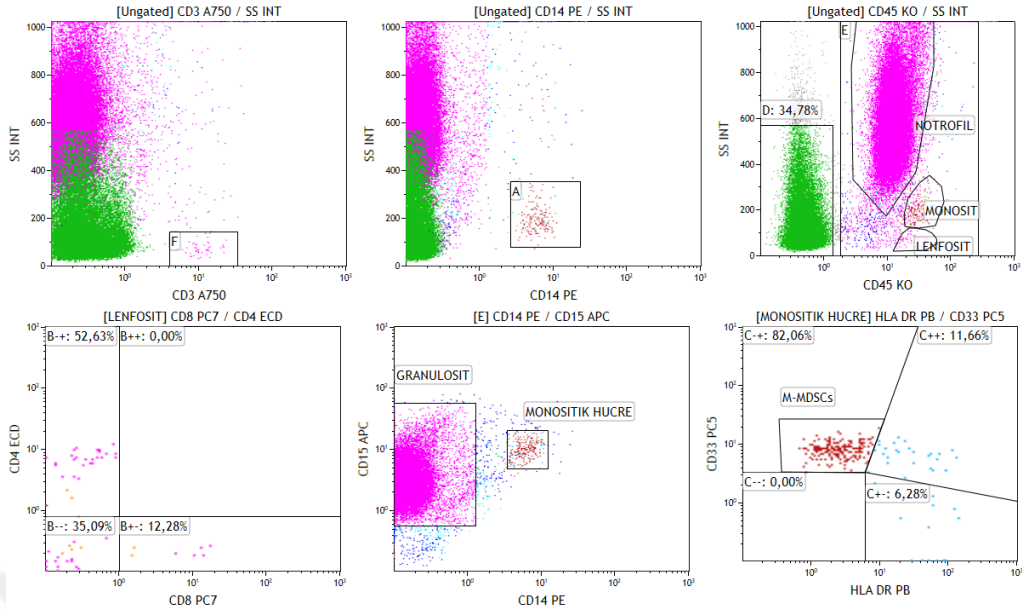
Hastalara İlk TUR-M işleminin ardından 2-6 hafta arasında yapılan ikinci TUR-M işlemini takiben patolojileri ve klinik verilerine göre BCG başlanmıştır.

Uygulanan bu tedavi için *Mycobacterium bovis* suşunu yaklaşık olarak 1×10^9 colony forming unit (CFU) içeren flakonlar 50 ml lik serum fizyolojiklerle sulandırılarak intraüretal bir foley katater vasıtasıyla uygulanmıştır. Hastalar geçirdikleri son cerrahi işlemiden en erken 2 hafta sonra, makroskopik hematürisinin olmadığı ve yapılan idrar kültüründe üreme olmadığı tespit edildikten sonra intravezikal tedavilerini aldılar. BCG tedavisi uygulanmadan hemen önce her hastadan çalışma için bir idrar numunesi alındı. Ardından İntravezikal BCG tedavisi uygulanıp, hastalardan işlemiden 4 saat sonra tekrar idrar numunesi istendi. Bu numuneler alındıktan hemen sonra bekletilmeden Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına analizi için gönderildi. Aynı şekilde idrar toplama işlemi 6. BCG öncesi ve sonrası da uygulanıp numuneler aynı merkeze analiz için gönderilmiştir.

3.2. FLOWSİTOMETRİK İNCELEME

Her hastadan steril idrar kaplarına alınan toplam 4 adet idrar numunesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği Flowsitometri Laboratuvarında analiz edilmiştir. Flowsitometrik analizler 10 renkli Navios (Beckman - Coulter) Flowsitometri cihazında gerçekleştirilmiştir. Analizler canlı hücrede gerçekleştirileceği için örnekler aynı gün içinde çalışılmıştır. İdrar örneği, normalde polimorfonükleer lökosit (PMNL) içermemektedir. Bu nedenle flowsitometrik analizin rutinde uygulandığı bir örnek değildir. BCG tedavisi alan MK hastalarında ise etki mekanizması mesaneye lokal immün infiltrasyonu sağlamak olduğu için idrara PMNL çıkışı gerçekleşir.

Numune hazırlama ve analizler üretici firmanın talimatları doğrultusunda yapılacaktır. İdrar örnekleri 4000 rpm de 20 dk. santrifüj edildikten sonra pellet kısmından 100 µL alınarak oda sıcaklığında karanlıkta 15 dakika boyunca aşağıdaki florokrom-konjuge monoklonal antikor kombinasyonlarıyla inkübe edilmiştir: CD45-KO, CD33-PC5, CD14-PE, CD3-A750, CD8-PC7, CD4-ECD, CD15-APC, HLADR-PB. İnkubasyon sonrası tüpler ikişer defa 2 mL IsoFlow ile 1200 rpm'de 2 dakika santrifüj edilerek süpernatant atılıp ve 500 uL Isoflow eklendikten sonra okumalar yapılarak veriler Kaluza yazılımı ile analiz edilmiştir. Analizler sırasında yukarıda da gösterildiği üzere Nötrofil, monosit ve lenfosit oranları; T hücre ve CD4/8 oranları, M-MDSC hücre miktarı kaydedilip dot plot grafiği olarak gösterilmiştir. (Şekil 4.)



Şekil 4: Örnek bir hastada yapılan Flowsitometri analizi dot plot grafiği

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerinin istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versiyon 22.0 (SPSS Inc., Chicago, ABD) bilgisayar yazılımı kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak test edildi. Tanımlayıcı istatistik bölümünde parametrik olmayan veriler ortalama $\pm$ SS olarak rapor edildi. Normallik analizi sonucunda gruplar arası karşılaştırmalı analizde Mann-Whitney U Testi kullanıldı. BCG öncesi ve sonrası verilerin aynı grup içerisinde değişimini değerlendirmek için Wilcoxon testi kullanıldı. $P < 0,05$ olan klinik değişkenler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam hasta sayısı 88 olup bu hastalardan 6 tanesi takip süresince yaşamını yitirmiş, 5 tanesi ise takip ve tedavilerine gelmemiş veya başka merkezlerde takip olduğu için verilerine ulaşılamamıştır. Çalışma kapsamında analizi yapılan toplam 77 hastaya ait demografik, klinik ve histopatolojik veriler Tablo 4 de gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların Demografik, Klinik ve Histopatolojik verileri

	Nüks yok(n:65)	Nüks var(n:12)	p
Cinsiyet, K/E	7/58	3/9	0,18*
Primer patoloji			0,56*
TaLG	7 (10,8)	2 (16,7)	
TaHG	17 (26,2)	2 (16,7)	
T1LG	6 (9,2)	0 (0)	
T1HG	35 (53,8)	8 (66,7)	
Eşlik eden CIS	10 (15,4)	2 (16,7)	0,91*
Sigara			0,17*
Hiç içmemiş	11 (17,5)	5 (41,7)	
Bırakmış	39 (61,9)	5 (41,7)	
İçiyor	13 (20,6)	2 (16,7)	
Diferansiyasyon			0,32*
Yok	44 (69,8)	9 (75)	
Squamöz	18 (28,6)	2 (16,7)	
Glandüler	1 (1,6)	1 (8,3)	
Yaş, yıl	66,085 ± 9,783	68,417 ± 6,908	0,5 †
Tümör sayısı	1,848 ± 1,064	1,5 ± 0,798	0,29 †
Tümör boyutu(cm)	4,229 ± 1,901	4,792 ± 1,499	0,12 †
Takip süresi, ay	18,966 ± 5,179	16,5 ± 3,261	0,17 †

* Chi-Square testi † Mann Whitney U testi

Nüks olan ve olmayan hasta gruplarında Cinsiyet, Yaş, Tümör sayısı, Tümör boyutu, Sigara içip içmeme durumları, eşlik eden CIS patolojisinin ve görülen diferansiyasyon yönünden yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. (Tablo 4.)

Hastaların ortalama takip süresi 18 ay olup bu takip süresi içerisinde görülen toplam nüks hasta sayısı 12 olarak tespit edilmiştir. Tablo 5. de belirtildiği gibi bu hastaların patolojileri sırasıyla 5 hastanın T2HG olarak tespit edilmiştir. Bu patojilerden 4 tanesi kontrol sistoskopi sonucunda, 1 tanesi Radikal Sistektomi operasyonu sonucu tespit edilmiştir. Kontrol sistoskopilerde 3 adet T1HG 3 adet T1LG ve 1 adet de TaHG tespit edilmiştir.

Tablo 5: Nüks hasta grubunun patolojik dağılımları

Patoloji	Nüks Eden Hasta Sayısı
T1HG	3
T2HG	5
T1LG	3
TaHG	1

Hastalara MK ön tanısı konulduğu zaman bakılan 2 adet Tam kan sayımı sonuçlarından elde edilen NLR ve LMR değerlerinin nüks olan ve olmayan hasta gruplarının karşılaştırmalı analizinde bu değerler arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. ($p=0,2$ ve $p=0,09$ sırasıyla) (Tablo 6.) Nüks gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarının karşılaştırmalı analizinden elde edilen veriler her hastaya ait toplam 4 adet idrar örneğinin flowsitometrik inceleme sonucunda elde edilmiştir. Bu idrar örneklerinde yapılan Nötrofil / T hücresi analizi 1. BCG öncesi, 6. BCG öncesi ve sonrası analizlerde her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. ($p=0,048$, $p=0,005$, $p=0,02$, sırasıyla) 1. BCG sonrası yapılan analizde ise nüks grubunda Nötrofil/ T hücresi değeri daha yüksek çıkmış ancak değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0,08$) Anlamlı çıkan diğer p değerleri tabloda koyu olarak belirtilmiştir.

Tablo 6: Nüks durumuna göre hasta gruplarının sonuçlarının karşılaştırmalı analizi

	Nüks yok(n:64)	Nüks var(n:12)	P*
Nötrofil_1Ö	77,624 ± 16,889	90,29 ± 8,487	0,005
Tcells_1Ö	1,178 ± 1,278	0,581 ± 0,442	0,117
Nötrofil/T Cell_1Ö	236,08 ± 375,31	321,81 ± 306,37	0,048
MMDSC%sidrartotalhücreiiçinde_1Ö	1,309 ± 1,209	0,779 ± 0,65	0,093
TcellMMDSCoranı_1Ö	1,267 ± 1,598	1,058 ± 0,793	0,978
Nötrofil_1S	59,88±25,59	54,99±15,28	0,436
Tcells_1S	1,18±1,77	0,55±0,43	0,08
Nötrofil/T Cell_1S	128,03±143,02	198,68±197,29	0,08
MMDSC%sidrartotalhücreiiçinde_1S	0,75±0,67	0,80±0,74	0,94
TcellMMDSCoranı_1S	3,43±9,71	1,08±0,64	0,18
Nötrofil_6Ö	72,41±14,75	69,37±21,27	0,5
Tcells_6Ö	3,35±3,46	1,02±0,8	0,0001
Nötrofil/T Cell_6Ö	63,35 ± 153,58	107,64 ± 85,54	0,005
MMDSC%sidrartotalhücreiiçinde_6Ö	1,65±1,47	0,6±0,47	0,001
TcellMMDSCoranı_6Ö	2,35±1,66	2,70±4,10	0,134
Nötrofil_6S	62,833 ± 19,984	70,38 ± 20,521	0,18
Tcells_6S	2,51 ± 2,628	1,398 ± 0,711	0,058
Nötrofil/T Cells_6S	54,14 ± 71,832	69,452 ± 53,430	0,023
MMDSC%sidrartotalhücreiiçinde_6S	0,771 ± 0,547	0,810 ± 0,421	0,637
TcellMMDSCoranı_6S	4,68 ± 4,651	1,914 ± 0,867	0,007
LMR	4,725 ± 1,607	4,125 ± 1,623	0,095
NLR	2,527 ± 1,009	2,798 ± 0,99	0,247

1Ö: 1. BCG öncesi idrar numunesi analizi 1S: 1. BCG sonrası idrar numunesi analizi 6Ö: 6. BCG öncesi idrar numunesi analizi 6S: 6. BCG sonrası idrar numunesi analizi LMR: Lymphocyte to Monocyte Ratio NLR: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio *Mann-Whitney U testi

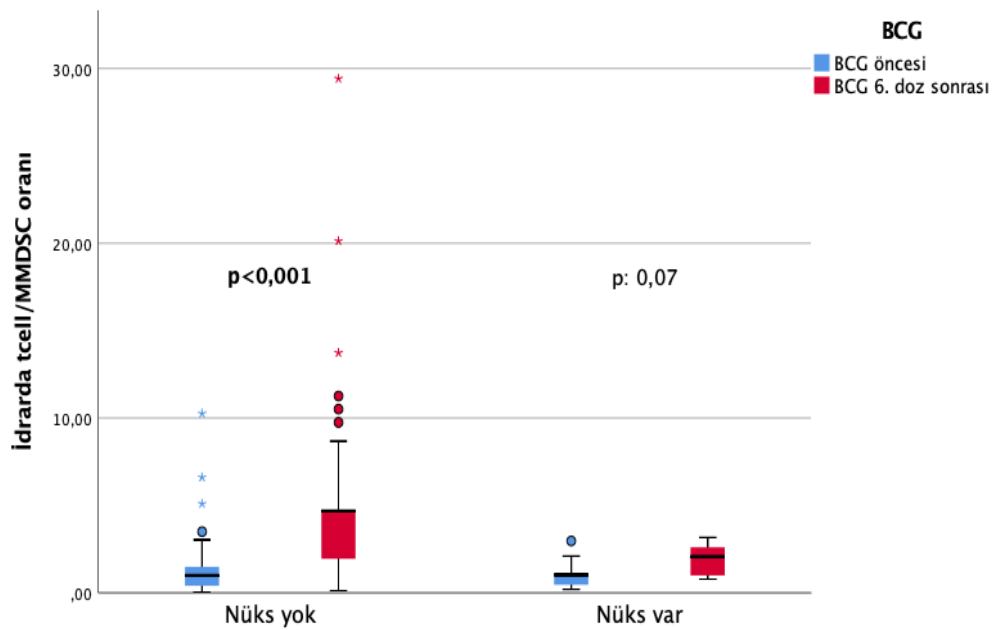
Tablo 7: Grupların kendi içinde İlk BCG öncesi ve Son BCG sonrası idrar numunelerinin analizlerinin karşılaştırılması

	Nüks yok(n:65)	Nüks var(n:12)
	P*	P*
Nötrofil_1Ö	77,624 ± 16,889	90,29 ± 8,487
Nötrofil_6S	62,833 ± 19,828	70,38 ± 20,521
	<0,001	0,023
Tcells_1Ö	1,178 ± 1,278	0,581 ± 0,442
Tcells_6S	2,51 ± 2,607	1,398 ± 0,711
	<0,001	0,004
CD4Thcells_1Ö	51,562 ± 16,215	54,17 ± 16,105
CD4Thcells_6S	55,566 ± 12,903	60,86 ± 14,369
	0,11	0,35
CD8Tcytcells_1Ö	37,656 ± 15,322	34,85 ± 14,865
CD8Tcytcells_6S	37,453 ± 11,98	31,74 ± 14,459
	0,91	0,43
CD4CD8oranı_1Ö	1,846 ± 1,485	2,117 ± 1,393
CD4CD8oranı_6S	2,294 ± 2,477	3,213 ± 3,271
	0,052	0,43
Monosit_1Ö	2,105 ± 1,713	1,376 ± 1,044
Monosit_6S	1,306 ± 0,664	1,713 ± 1,066
	0,008	0,53
MMDSC%sidrartotalhücresi içinde_1Ö	1,309 ± 1,209	0,779 ± 0,65
MMDSC%sidrartotalhücresi içinde_6S	0,771 ± 0,543	0,810 ± 0,421
	0,003	0,58
MMDCSsmonositlereoranı_1Ö	63,943 ± 16,478	55,52 ± 16,889
MMDCSsmonositlereoranı_6S	57,538 ± 16,342	48,956 ± 22,109
	0,01	0,43
TcellMMDSCoranı_1Ö	1,267 ± 1,598	1,058 ± 0,793
TcellMMDSCoranı_6S	4,68 ± 4,614	1,914 ± 0,867
	<0,001	0,07
Nötrofil/tcells_1Ö	236,086 ± 375,313	321,817 ± 306,38
Nötrofil/tcells_6S	54,14 ± 71,832	69,452 ± 53,430
	<0,001	0,003
Nötrofil/CD4_1Ö	1,669 ± 0,769	1,879 ± 0,908
Nötrofil/CD4_6S	1,211 ± 0,595	1,187 ± 0,384
	<0,001	0,019
Nötrofil/CD8_1Ö	2,527 ± 1,538	3,157 ± 1,623
Nötrofil/CD8_6S	2,114 ± 2,495	3,309 ± 3,437
	0,001	0,75

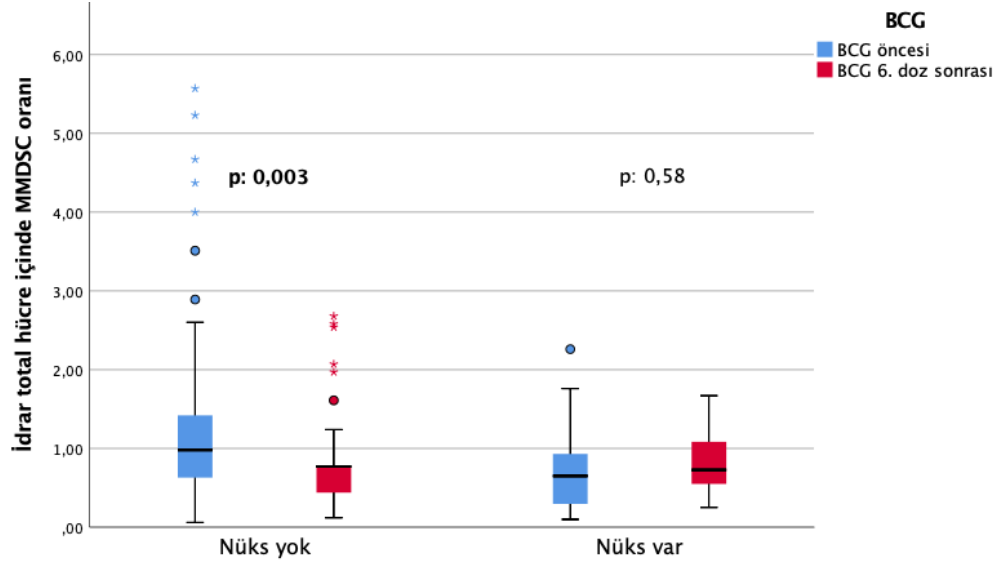
1Ö: 1. BCG öncesi idrar numunesi analizi 1S: 1. BCG sonrası idrar numunesi analizi 6Ö: 6. BCG öncesi idrar numunesi analizi 6S: 6. BCG sonrası idrar numunesi analizi *Wilcoxon testi

Hastalardan İmmünoterapötik bir ajan alan BCG tedavisi verilmeden önce alınan idrar örneğinin flowsitometri sonucuya, son indüksiyon BCG tedavisi sonrası

alınan idrar örneğinin flowsitometri sonucu nüks olan hasta grubunun içinde ve nüks olmayan hasta grubunun içinde ayrı ayrı tekrar analizi yapıldı. Şekil 6. da da görüldüğü üzere nüksün görülmeyen hasta grubunda BCG tedavisine sekonder olarak gelişen immün cevap neticesinde ilk doz BCG öncesi alınan idrara kıyasla 6. doz BCG tedavisi sonrası alınan idrar numunelerinde T Hücre'si'nin MDSC hücrelerine oranı anlamlı bir şekilde yükselmiştir. Ancak T/MDSC oranı nüksün görüldüğü hasta grubunda da artış göstermekle beraber bu artış anlamlı tespit edilmemiştir. ($p<0,001$ ve $p=0,07$, sırasıyla) (Şekil 5.) ve (Tablo 7.)BCG immünoterapisi sırasında idrarda test edilen tüm immün hücre alt gruplarının mutlak sayılarında kademeli bir artış gözlemlenmişken MDSC nin idrardaki total hücre içindeki oranı nüksün görülmeyen hasta grubunda anlamlı derecede azalırken nüksün tespit edildiği hasta grubunda oran azalmayıp artış göstermiştir. ($p=0,003$ ve $p=0,58$, sırasıyla)(Şekil 6.) Diğer değerler Tablo 7. içerisinde anlamlı p değerleri koyu olacak şekilde belirtilmiştir.



Şekil 5: İdrarda T/MDSC hücre oranının hasta gruplarındaki değişiminin karşılaştırılması



Şekil 6: İdrarda MDSC/ Total hücre oranının hasta gruplarında değişiminin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri rekürrens ve progresyon yönünden oldukça heterojen sonuçların görüldüğü bir hastalıktır. EORTC 2006 Rekürrens ve Progresyon tahmin skorlamasından EORTC 2021 Progresyon risk skorlama sistemine kadar birçok çalışma mesane kanserinde değişik hasta gruplarında öngörüğü arttırıcı çalışmalarda veriler hastanın klinik ve histopatolojik değişkenlerinden oluşmaktadır.(3, 40, 41, 42) Başlangıç tedavisinin seçimi için uygun sınıflandırma ve evreleme zorunludur, ancak mevcut prediktif araçların nüksü öngörmede doğruluğu zayıftır. Düşük riskli KIOMK'de nüks ve progresyonu olduğundan daha düşük tahmin edip, yüksek riskli hastalıkta nüks ve ilerlemeyi olduğundan fazla tahmin edebilirler. (66) Kişiselleştirilmiş risk değerlendirmesini daha doğru bir şekilde yapmak adına çok çeşitli biyobelirteçler araştırılmaktadır. MpMRG, FDG PET CT görüntülerinden elde edilen veriler(67, 68), Ki-67 işaretlemesi(69), VEGF skorlaması(69), tümör diferansiyasyonu, lenfovasküler invazyon varlığı gibi immünohistokimyasal veriler(70), NLR, ESR, CRP gibi hematolojik biyobelirteçler ve PAI-1, IL-8,SERPINE1,T hücresi, MDSC değerleri gibi idrarda bakılan biyobelirteçler bu değerlendirmenin daha güçlü bir şekilde yapılması için şimdiye kadar çalışılanların bir kısmıdır.(4, 70, 71, 72) Biz de bu çalışmamızda MK ön tanısı konulduktan sonra tam kan sayımından bakılan iki hematolojik değer olan NLR ve LMR'nin rekürrens yönünden prediktif değerini araştırdık. Bununla birlikte benzer şekilde yapılmış tek bir örnek çalışmasını tespit edebildiğimiz, BCG alan hastaların İdrar örneklerinden T hücresi ve MDSC değerinin rekürrens ile olan ilişkisini inceledik.

Bilindiği üzere MK hastalarının %70-75'i KIOMK olup bu hastaların tedavisi ve takibi tümör dokusunun rezeksiyonu sonrası yapılan kontrol sistoskopiler ve intrakaviter kemoterapi ve/veya BCG tedavisinden oluşmaktadır. (73) İntravezikal olarak uygulanan BCG tedavisi MK'de uygulanan immünoterapötik bir tedavi olup, yarattığı inflamasyon mesanede tümör mikro çevresini değiştirerek etki göstermektedir.(6) BCG tedavisinin MK rekürrensi azaltıp progresyonunu da hem azaltıp hem de geciktirdiği bilinmektedir.(51, 52) EORTC 2006 verilerinde 1 yıllık rekürrens oranları %15-61 aralığında değişmektedir.(40) Yaklaşık 18 ay süren

ortalama takip süremizin sonunda hastalarımızdan sadece 12(%15) si nüks göstermiştir. Çalışmamızda görülen nüks oranlarının literatür ile uyumsuz olmasının nedeni karşılaştırılan örnek çalışmadaki hastaların BCG tedavisi almaması, çalışmamızdaki hasta sayının literatürdeki çalışmalara kıyasla azlığı ve takip süresinin kısalığı olabilir.

Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri hastalarda rekürrens ve progresyonu öngören nomogram çalışmalarında başı çeken parametreler hastanın yaşı, cinsiyet, tümör sayısı ve boyutu, primer patolojiye eşlik eden CIS, primer tümör evresi ve derecesidir. Bu skorlama modellerinde değişik derecede anlamlı bulunan bu parametreler neticesinde ortaya çıkan risk tahminleme modelleri için yapılan çeşitli validasyon çalışmaları bu modellerin tahmin ettiği rekürrens ve progresyon oranlarında dışında değerlere ulaşmışlardır. (74) Çalışmamızda da uygulana BCG tedavisi ve ikinci TUR-M işleminin muhtemel katkısı nedeniyle düşük oranda rekürrens görülmüştür. Çalışmamızda bu değişkenlerin nüks olan grupla olmayan grup arasında anlamlı bir farkının olup olmadığı analizi yapılmış ve bu değişkenlerde her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun sebepleri çalışmaya dahil edilen hasta sayısının yetersiz olması ve takip süresinin kısalığı nedeniyle nüks görülen hasta sayısının azlığı sayılabilir.

Nötrofiller, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin kısa ömürlü efektör hücreleri olarak görev alır ve ekstraselüler patojenlere ve inflamasyona karşı savunmada birinci derece rol oynarlar. TME, stromal hücreler ve inflamatuvar sızıntıların dahil olduğu farklı konakçı bileşenlerde artışın görüldüğü bağışıklık sisteminin uyarılmasıyla karakterize edilir. Tüm bu bileşenler, TME tarafından sitokinlerin salınması yoluyla MK dahil olmak üzere birçok malignitenin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir. Tümörlere verilen sistemik inflamatuvar yanıt, nötrofiller, lenfositler ve monositler dahil olmak üzere birçok kan bileşenindeki anormalliklerle ilişkilidir. Sistemik İnflamatuvar cevabın bir yansıması olan NLR ve LMR değerlerinin, KIOMK başta olmak üzere çeşitli kanserlerde rekürrensi ve progresyonu öngören bağımsız birer biyobelirteç olduğu çeşitli klinik çalışmalarda gösterilmiştir.(75, 76) Ancak çalışmamızda analizi yapılan Hematolojik biyobelirteçler olan LMR ve NLR nüks olan ve olmayan hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bunun sebebi

çalışmamızdaki hasta sayısının az oluşu, takip süresinin kısalığı ve buna bağlı olarak rekürrens gösteren hasta sayısının azlığı, verilerin normal dağılım göstermesini engeller ve sonuç olarak non-parametrik testlerin kullanılmasını gerektirmiştir.

Tümör mikro çevresi kanser hücreleri, stroma dokusu (damarlar, bağışıklık hücreleri, fibroblast ve sinyal molekülleri dahil) ve hücre dışı matristen oluşan, tümörü çevreleyen karmaşık bir ekosistemdir.(77) Kanser hücreleriyle tümör mikro çevresinin bileşenleri arasındaki etkileşim, kanserli hücrelerin sağlıklı dokuda büyümesini ve invazyonunu destekler; bu durumda tümörün mevcut tedavilere karşı direnci ve kötü prognozu ile ilişkilidir. Mikro ortamdaki bağışıklık hücreleri kanserli hücrelerin büyümesini ve evrimini etkileyebilirken, tümörün hücre dışı sinyaller salarak, tümör anjiyogenezini teşvik ederek ve periferik bağışıklık toleransını uyararak mikro çevreyi etkileme yeteneğinden dolayı tümör mikro ortamı sürekli değişim halindedir.(78) Yapılan birçok çalışmanın da gösterdiği gibi Nötrofil hücrelerinin TME de artışı pro-tümör bir faktör olması nedeniyle diğer lökositlere kıyasla tümörün kötü prognozu ile ilişkilidir. Benzer şekilde periferik kanda da Nötrofil lehine bir artışın tümörlerin kötü prognozu ile ilişkisi birçok çalışma ile ortaya konmuştur.(75, 79, 80) Bir lenfosit alt grubu olan T hücreleri de BCG tedavisine sekonder idrarda tespit edilen ve immün cevap için son derece önemli bir hücredir. (81) Çalışmamızda periferik kandan bakılan NLR oranının yanı sıra TME yansıttığı düşünülen(4) idrar numunelerinden de Nötrofil/ T hücresinin analizi yapılmıştır. Çalışmamızın en özgün yanlarından olan bu analizin sonucunda nüks görülen hasta grubunda Nötrofil/ T Hücresi değeri 1. BCG öncesi, 6. BCG öncesi ve sonrası alınan idrar numunelerinde anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. 1. BCG sonrası alınan idrar numunesinde de nüks gösteren hastaların bu değeri nüks görülmeyen hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuş ancak değer anlamlı tespit edilmemiştir.

Tümör mikro çevresinin önemli bağışıklık hücrelerinden olan T hücrelerinin, Sitotoksik T hücreleri (CD8+), T yardımcı (CD4+) hücreleri ve Treg'ler gibi değişik alt tipleri mevcuttur. Bu alt tiplerin TME de aldığı aktif rol üzerine yapılmış çeşitli araştırmalar mevcuttur. Bu araştırmalarda Sitotoksik T hücreleri (CD8+) TME de sayıca artış göstermesinin iyi bir prognostik gösterge olduğu, T yardımcı (CD4+) da ise kendi içinde çok çeşitli alt tiplere ayrıldığı için genel bir yorum yapmanın zor

olduğu, Treg'ler TME de daha çok immün süpresif bir rol oynadığı söylenebilir.(77, 82) TME de immün süpresif çok çeşitli hücreler bulunmuştur. Bunlardan Treg, TAM, Nötrofiller, MDSC, sayılabilir. Bunların yanı sıra anti tümör yanıtı baskılayan azaltanlar sadece bu hücreler değildir. Ligand/reseptör etkileşimlerine bozan ve T hücresi anti-tümör tepkilerini engelleyen çeşitli bağışıklık kontrol noktası proteinleri, TME içindeki artmış bağışıklık baskılayıcı metabolitler ve enzimler, besin yetersizliği, hipoksi, artan asitlik, çok miktarda hücre dışı ATP, adenosin ve iyonik dengesizlikler T hücrelerinin fonksiyonunu baskılayabilir. (83) Bizde çalışmamızda yaptığımız analizlerde Nüks görülmeyen hasta grubunun 1. BCG öncesi alınan idrardaki T/MDSC değerinin, 6. BCG sonrası yapılan idrar analiz sonucu ile karşılaştırdığımızda bu grupta değerin anlamlı bir şekilde yükseldiği ve bunun sonucunda TME'de anti tümör yanıtın daha baskın hale geldiği tespit edilmiştir. Nüks görülen grubun 1. BCG öncesi alınan idrar numunesi analizi ile 6. BCG sonrası yapılan idrar numunesi analizi karşılaştırıldığında ise benzer şekilde bu grupta da bir artış görüldüğü ancak bu artışın anlamlı tespit edilmediği görülmüştür. Bu hasta grubunda Nüksün görülmesinin immünolojik temelini bu durum açıklayabilir. Benzer şekilde Nüks olmayan hasta grubunda 1. BCG öncesi ve 6. BCG sonrası alınan idrar numunelerindeki MDSC nin tespit edilen Total Hücreye oranı anlamlı bir şekilde azalma göstermiş ve bunun sonucunda MDSC'nin oluşturduğu immün süpresif etki azalmıştır. Tam tersi bir şekilde Nüksün görüldüğü hasta grubunda ise bu oran artış göstermiş ve dolayısıyla MDSC'nin oluşturduğu immün süpresif etki artış göstermiştir.

Çalışmamızın olumlu yönlerinin yanında birtakım kısıtlılıkları da mevcuttur. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı mesane kanserinde rekürrens üzerine yapılan birçok çalışmaya göre daha az sayıda hasta içeriyor. Çalışmaya dahil edilen hastaların takip süresinin kısa olması da ilerleyen zamanlarda rekürrens geliştirecek bazı hastaların tespit edilememesine neden olmuş olabilir. Eksik olan bir diğer yönse çalışmada analizi yapılan T hücrelerinin pro-tümör ve antitümör etkileri olabilecek çeşitli alt tiplerinin ayrı ayrı analizinin yapılmamış, ek olarak immün süpresif etki yapacak diğer hücrelerin de flowsitometride analizi yapılmamıştır.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak çalışmamızda, BCG tedavisine sekonder olarak gelişen, BCG öncesi alınan idrarlardan elde edilen sonuçlara kıyasla tedavi sonrası alınan idrar numunelerinde T/MDSC düzeyindeki artışın rekürrens görülmeyen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derece de fazla olduğu bulunmuştur. Rekürrens görülen grupta ise bu oranda anlamlı derece bir artış tespit edilmemiştir.

Rekürrens görülmeyen hasta grubunda idrarda MDSC hücrelerinin idrardaki Total hücreye oranı BCG tedavisi öncesine göre, BCG tedavisi sonrası anlamlı bir şekilde azalmış ancak rekürrens görülen hasta grubunda ise bu oran azalmak yerine artış göstermiştir.

BCG tedavisinin immün modülatör mekanizmalarının sonucu oluşan bu değerler, T hücrelerinin antitümör etkinliği ve MDSC nin immün süpresif etkisi ile uyumludur.

Çalışmamızda periferik kandan elde edilen NLR değerinin rekürrens ile ilişkisi tespit edilememişken, hastaların toplam 4 idrar örneğinin hepsinde de rekürrens görülen hasta grubunda Nötrofil/T hücresi oranı, rekürrens görülmeyen hasta grubuna göre yüksek bulunmuş ve bu yükseklik 3 analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bu çalışma MK’de BCG’nin ortaya çıkardığı immünmodülasyon ve bunun rekürrens ile olan ilişkisini ortaya koyacak sonuçlar vermiş olup, daha geniş hasta serileri ile hastalarda tümör seyrini değiştirecek tedavi metotların tespit edilmesine ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021.
2. Compérat E, Larré S, Roupert M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*. 2015;466(5):589-94.
3. 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):60-9.
4. Chevalier MF, TrabANELLI S, Racle J, Salomé B, Cesson V, Gharbi D, et al. ILC2-modulated T cell-to-MDSC balance is associated with bladder cancer recurrence. *J Clin Invest*. 2017;127(8):2916-29.
5. Vartolomei MD, Mathieu R, Margulis V, Karam JA, Roupêrê M, Lucca I, et al. Promising role of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients treated with radical nephroureterectomy. *World J Urol*. 2017;35(1):121-30.
6. Patwardhan MV, Mahendran R. The Bladder Tumor Microenvironment Components That Modulate the Tumor and Impact Therapy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15).
7. Wong YNS, Joshi K, Khetrpal P, Ismail M, Reading JL, Sunderland MW, et al. Urine-derived lymphocytes as a non-invasive measure of the bladder tumor immune microenvironment. *J Exp Med*. 2018;215(11):2748-59.
8. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*. 1992;147(3):596-600.
9. Messing EM. The BCG Shortage. *Bladder Cancer*. 2017;3(3):227-8.
10. Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW, Kiemeny LA, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol*. 2004;45(3):292-6.
11. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2009;27(2):155-9.
12. Jou E, Chaudhury N, Nasim F. Novel therapeutic strategies targeting myeloid-derived suppressor cell immunosuppressive mechanisms for cancer treatment. *Explor Target Antitumor Ther*. 2024;5(1):187-207.
13. 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.
14. Teoh JY, Huang J, Ko WY, Lok V, Choi P, Ng CF, et al. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. *Eur Urol*. 2020;78(6):893-906.
15. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *Jama*. 2011;306(7):737-45.
16. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):857-70.
17. Laaksonen MA, MacInnis RJ, Canfell K, Giles GG, Hull P, Shaw JE, et al. The future burden of kidney and bladder cancers preventable by behavior modification in Australia: A pooled cohort study. *Int J Cancer*. 2020;146(3):874-83.

18. Colt JS, Friesen MC, Stewart PA, Donguk P, Johnson A, Schwenn M, et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med.* 2014;71(10):667-74.
19. Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gawrych K, Bonberg N, Schwentner C, et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health.* 2014;87(7):715-24.
20. Egbers L, Grotenhuis AJ, Aben KK, Alfred Witjes J, Kiemeny LA, Vermeulen SH. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. *Int J Cancer.* 2015;136(5):1117-24.
21. Corral R, Lewinger JP, Van Den Berg D, Joshi AD, Yuan JM, Gago-Dominguez M, et al. Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer risk in Los Angeles and Shanghai. *Int J Cancer.* 2014;135(2):335-47.
22. Figueroa JD, Middlebrooks CD, Banday AR, Ye Y, Garcia-Closas M, Chatterjee N, et al. Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement of the 20p12.2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet.* 2016;25(6):1203-14.
23. Zhong JH, Zhao Z, Liu J, Yu HL, Zhou JY, Shi R. Association between APE1 Asp148Glu polymorphism and the risk of urinary cancers: a meta-analysis of 18 case-control studies. *Onco Targets Ther.* 2016;9:1499-510.
24. Al-Zalabani AH, Stewart KF, Wesselius A, Schols AM, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(9):811-51.
25. Wu J, Huang Q, Meng D, Huang M, Li C, Qin T. A Functional rs353293 Polymorphism in the Promoter of miR-143/145 Is Associated with a Reduced Risk of Bladder Cancer. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159115.
26. Martin C, Leiser CL, O'Neil B, Gupta S, Lowrance WT, Kohlmann W, et al. Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(5):527-33.
27. Yu EY, Stern MC, Jiang X, Tang L, van den Brandt PA, Lu CM, et al. Family History and Risk of Bladder Cancer: An Analysis Accounting for First- and Second-degree Relatives. *Cancer Prev Res (Phila).* 2022;15(5):319-26.
28. Moschini M, Zaffuto E, Karakiewicz PI, Andrea DD, Foerster B, Abufaraj M, et al. External Beam Radiotherapy Increases the Risk of Bladder Cancer When Compared with Radical Prostatectomy in Patients Affected by Prostate Cancer: A Population-based Analysis. *Eur Urol.* 2019;75(2):319-28.
29. Otto W, Breyer J, Herdegen S, Eder F, Bertz S, May M, et al. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(3):431-7.
30. Compérat E, Amin MB, Berney DM, Cree I, Menon S, Moch H, et al. What's new in WHO fifth edition - urinary tract. *Histopathology.* 2022;81(4):439-46.
31. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int.* 2016;117(5):783-6.
32. Tan WS, Sarpong R, Khetrapal P, Rodney S, Mostafid H, Cresswell J, et al. Can Renal and Bladder Ultrasound Replace Computerized Tomography Urogram in Patients Investigated for Microscopic Hematuria? *J Urol.* 2018;200(5):973-80.
33. Trinh TW, Glazer DI, Sadow CA, Sahni VA, Geller NL, Silverman SG. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(3):663-71.
34. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol.* 2005;174(3):859-61; discussion 61.

35. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Pérez J, Vicente-Rodríguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol*. 2000;164(4):1183-7.
36. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efsthathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *Eur Urol*. 2018;74(3):294-306.
37. Del Giudice F, Pecoraro M, Vargas HA, Cipollari S, De Berardinis E, Bicchetti M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) Inter-Observer Reliability: An Added Value for Muscle Invasive Bladder Cancer Detection. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10).
38. Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, Akdas A, Jakse G, Herr HW, et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *Int J Urol*. 1995;2 Suppl 2:8-22.
39. Aaronson DS, Walsh TJ, Smith JF, Davies BJ, Hsieh MH, Konety BR. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? *BJU Int*. 2009;104(4):506-9; discussion 9-10.
40. 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. *Eur Urol*. 2006;49(3):466-5; discussion 75-7.
41. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol*. 2009;182(5):2195-203.
42. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauervová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2021;79(4):480-8.
43. Teoh JY, MacLennan S, Chan VW, Miki J, Lee HY, Chiong E, et al. An International Collaborative Consensus Statement on En Bloc Resection of Bladder Tumour Incorporating Two Systematic Reviews, a Two-round Delphi Survey, and a Consensus Meeting. *Eur Urol*. 2020;78(4):546-69.
44. Anderson C, Weber R, Patel D, Lowrance W, Mellis A, Cookson M, et al. A 10-Item Checklist Improves Reporting of Critical Procedural Elements during Transurethral Resection of Bladder Tumor. *J Urol*. 2016;196(4):1014-20.
45. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*. 2002;41(5):523-31.
46. Eroglu A, Ekin RG, Koc G, Divrik RT. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(4):698-704.
47. Brocks CP, Büttner H, Böhle A. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol*. 2005;174(3):1115-8.
48. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1993;149(4):749-52.
49. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials

Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol.* 2016;69(2):231-44.

50. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, Finelli A, Fleshner NE, Kulkarni GS. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol.* 2013;64(3):421-30.

51. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2009;56(2):247-56.

52. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2001;88(3):209-16.

53. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology.* 2006;67(6):1216-23.

54. Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer--a current perspective. *Nat Rev Urol.* 2014;11(3):153-62.

55. Larsen ES, Joensen UN, Poulsen AM, Goletti D, Johansen IS. Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for bladder cancer: a review of immunological aspects, clinical effects and BCG infections. *Apmis.* 2020;128(2):92-103.

56. Jiang S, Redelman-Sidi G. BCG in Bladder Cancer Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2022;14(13).

57. Han J, Gu X, Li Y, Wu Q. Mechanisms of BCG in the treatment of bladder cancer-current understanding and the prospect. *Biomed Pharmacother.* 2020;129:110393.

58. Lindau D, Gielen P, Kroesen M, Wesseling P, Adema GJ. The immunosuppressive tumour network: myeloid-derived suppressor cells, regulatory T cells and natural killer T cells. *Immunology.* 2013;138(2):105-15.

59. Wołaczewicz M, Hryniewicz R, Grywalska E, Suchojad T, Leksowski T, Roliński J, et al. Immunotherapy in Bladder Cancer: Current Methods and Future Perspectives. *Cancers (Basel).* 2020;12(5).

60. Leach M B, B. J., Jackson, B., McKay, P., Doig, A. and Drummond, M. Practical Flow Cytometry in Haematology 2015.

61. Moldavan A. PHOTO-ELECTRIC TECHNIQUE FOR THE COUNTING OF MICROSCOPICAL CELLS. *Science.* 1934;80(2069):188-9.

62. Macey MG. Flow Cytometry Principles and Applications 2007.

63. Roger S. Riley MI. Principles and Applications of Flow Cytometry

64. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood.* 2008;111(8):3941-67.

65. Dunphy CH. Applications of flow cytometry and immunohistochemistry to diagnostic hematopathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(9):1004-22.

66. Xylinas E, Kent M, Kluth L, Pycha A, Comploj E, Svatek RS, et al. Accuracy of the EORTC risk tables and of the CUETO scoring model to predict outcomes in non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Br J Cancer.* 2013;109(6):1460-6.

67. Wang HJ, Pui MH, Guo Y, Yang D, Pan BT, Zhou XH. Diffusion-weighted MRI in bladder carcinoma: the differentiation between tumor recurrence and benign changes after resection. *Abdom Imaging.* 2014;39(1):135-41.

68. Alongi P, Caobelli F, Gentile R, Stefano A, Russo G, Albano D, et al. Recurrent bladder carcinoma: clinical and prognostic role of 18 F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(2):224-33.

69. Chen JX, Deng N, Chen X, Chen LW, Qiu SP, Li XF, et al. A novel molecular grading model: combination of Ki67 and VEGF in predicting tumor recurrence and

- progression in non-invasive urothelial bladder cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(5):2229-34.
70. Zhao G, Wang C, Tang Y, Liu X, Liu Z, Li G, et al. Glandular differentiation in pT1 urothelial carcinoma of bladder predicts poor prognosis. *Sci Rep*. 2019;9(1):5323.
 71. Srougi V, Reis ST, Viana N, Gallucci FP, Leite KR, Srougi M, et al. Prospective evaluation of a urinary biomarker panel to detect and predict recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol*. 2021;39(2):453-9.
 72. Rosser CJ, Chang M, Dai Y, Ross S, Mengual L, Alcaraz A, et al. Urinary protein biomarker panel for the detection of recurrent bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(7):1340-5.
 73. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol*. 2022;81(1):75-94.
 74. Kohjimoto Y, Kusumoto H, Nishizawa S, Kikkawa K, Kodama Y, Ko M, et al. External validation of European Organization for Research and Treatment of Cancer and Spanish Urological Club for Oncological Treatment scoring models to predict recurrence and progression in Japanese patients with non-muscle invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin. *Int J Urol*. 2014;21(12):1201-7.
 75. Adamkiewicz M, Bryniarski P, Kowalik M, Burzyński B, Rajwa P, Paradysz A. Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Is the Independent Prognostic Marker of Progression in Patients Undergoing BCG-Immunotherapy for Bladder Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:655000.
 76. Cantiello F, Russo GI, Vartolomei MD, Farhan ARA, Terracciano D, Musi G, et al. Systemic Inflammatory Markers and Oncologic Outcomes in Patients with High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Cancer. *European Urology Oncology*. 2018;1(5):403-10.
 77. de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell*. 2023;41(3):374-403.
 78. Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. *Curr Biol*. 2020;30(16):R921-r5.
 79. Ferro M, Tătaru OS, Musi G, Lucarelli G, Abu Farhan AR, Cantiello F, et al. Modified Glasgow Prognostic Score as a Predictor of Recurrence in Patients with High Grade Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Undergoing Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(3).
 80. Chen H, Wu X, Wen Z, Zhu Y, Liao L, Yang J. The Clinicopathological and Prognostic Value of NLR, PLR and MLR in Non-Muscular Invasive Bladder Cancer. *Arch Esp Urol*. 2022;75(5):467-71.
 81. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(11):651-68.
 82. Maimela NR, Liu S, Zhang Y. Fates of CD8⁺ T cells in Tumor Microenvironment. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019;17:1-13.
 83. Verma NK, Wong BHS, Poh ZS, Udayakumar A, Verma R, Goh RKJ, et al. Obstacles for T-lymphocytes in the tumour microenvironment: Therapeutic challenges, advances and opportunities beyond immune checkpoint. *EBioMedicine*. 2022;83:104216.



8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Mecit Çelik

Doğum yeri ve tarihi :

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu : Evli

İletişim adresi ve telefonu :

II. Eğitimi

Ankara Bilken Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği (2019-2024)

SBÜ Türkiye Ankara Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2018-2019)

Hacettepe Üniversitesi (2010-2017)

III. Mesleki Deneyimi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği (2019-halen)

SBÜ Ankara Ankara Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği (2018-2019)

Şırnak Cizre Dr.Selahattin Cizrelioğlu Devlet Hastanesi (2018)

IV. Üyesi olunan bilimsel kuruluşlar

1. European Association of Urology (EAU)

V. Bilimsel Çalışmaları

Ulusal ve Uluslararası Kongre, Toplantı ve Sertifikalar

1. 6th Baltic Meeting in conjunction with the EAU (Baltic19), May 24 - 25, 2019, Tallinn, Estonia, Certificate of Participant

2. 10th Online Eurasian Urooncology Congress, 27-28 June 2020, Online, Certificate of Appreciation
3. 18th International Prostate Forum, 12-13 December 2020, Virtual, Certificate of Participant
4. 29th National Online Urology Congress, 17-21 November 2020, Certificate of Participant
5. 2th University of Health Sciences Urology Days, 03 November 2022, Certificate of Participant
6. 30th National Urology Congress, 19-24 October 2021, Certificate of Participant
7. 15th National Congress of Endourology, 5-8 May 2022 Cyprus, Certificate of Participant
8. Turkish Andrology Association 22nd National Andrology Congress, 26-29 May 2022, Antalya Turkey, Certificate of Participant
9. 31st National Urology Congress 27 -30 Oct 2022, Cyprus, Certificate of Participant
10. Turkish Urology Societies Symposium, 16-19 March 2023, Antalya-Turkey, Certificate of Participant

Sunumlar (sözlü sunumlar ve posterler)

1. **Mecit Celik**, Bugra Bilge Keseroglu, Rustu Cankon Germiyanoglu, Ali Kaan Yıldız A rare Urogenital System infectious agent: Schistosoma Haematobium, 31st National Urology Congress 27 -30 Oct 2022, Cyprus, Poster
2. **Mecit Celik**, Muhammed Emin Polat, Mustafa Karaaslan, Sedat Tastemur, Rustu Cankon Germiyanoglu, The Safety of Deferring operation for Prostate Carcinoma during the Covid-19 Period, 31st National Urology Congress 27 -30 Oct 2022, Cyprus, Oral Presentation
3. Kazim Ceviz, Muhammed Emin Polat, **Mecit Celik**, Erdem Sobaci, Cavit Ceylan, A Case Report: Epithelioid Angiomyolipoma Diagnosis After Partial

Nephrectomy, 29th National Online Urology Congress, 17-21 November 2020, Oral Presentation

4. Lutfi Ihsan Boyaci, Muhammed Emin Polat, **Mecit Celik**, Erkan Olcucuoglu, Paraganglioma of The Bladder: A Case Report Related to Importance of Histological Examination for Diagnosis, 29th National Online Urology Congress, 17-21 November 2020, Oral Presentation
5. **Mecit Çelik**, Buğra Bilge Keseroglu, A very rare type of herniation: complete urinary bladder herniation with acute kidney failure and management of postoperative urination dysfunction, 29th National Online Urology Congress, 17-21 November 2020, Oral Presentation
6. **Mecit Celik**, Kazim Ceviz, Lutfi Ihsan Boyaci, Oner Odabas, Ahmet Deniz Tuzluoglu, Evaluation of demographic, clinical and pathological characteristics of nonobstructive azoospermic patients who underwent microsurgical Testicular Sperm Extraction: A single-center, single-surgeon study, Turkish Andrology Association 22nd National Andrology Congress, 26-29 May 2022, Antalya Turkey, Oral Presentation
7. Lutfi Ihsan Boyaci, Muhammed Emin Polat, Kazim Ceviz, **Mecit Celik**, Hasan Batuhan Arabaci, Yusuf Kasap, I have covid-19 disease, will my erection quality decrease? Turkish Andrology Association 22nd National Andrology Congress, 26-29 May 2022, Antalya Turkey, Oral Presentation
8. Erkan Olcucuoglu, Muhammed Emin Polat, Sedat Tastemur, Yusuf Kasap, Kazım Ceviz, **Mecit Celik**, Cadaveric Donor Nephrectomy as a Part of “Harvesting” Surgery, 30th National Urology Congress, 19-24 October 2021, Oral Presentation
9. Mustafa Karaaslan, **Mecit Celik**, Sedat Tastemur, The Importance of Pretreatment PNI in Predicting PSA Recurrence After Radical Prostatectomy 18th International Prostate Forum, 12-13 December 2020, Oral Presentation
10. Emre Uzun, Kazım Ceviz, Muhammed Emin Polat, **Mecit Çelik**, Mustafa Karaaslan, Öner Odabaş, Do Urine Volume and Body Mass Index Have an Effect

on Accurate Calculation of Bladder Volume by Ultrasonography? 15th National Congress of Endourology, 5-8 May 2022 Cyprus, Oral Presentation

11. Yusuf Kasap, Muhammed Emin Polat, Kazım Ceviz, Emre Uzun, **Mecit Çelik**, Erkan Ölçücüoğlu Analysis of 112 Patients who had Laparoscopic Nephrectomy, 15th National Congress of Endourology, 5-8 May 2022 Cyprus, Oral Presentation
12. **Mecit Çelik**, Yusuf Kasap, Davut Kamaci, Samet Senel, Emre Uzun, Laparoscopic Right Simple Nephrectomy in a Patient with Horseshoe Kidney, Turkish Urology Societies Symposium, 16-19 March 2023 Antalya, Oral Presentation
13. Lütfi İhsan Boyacı, **Mecit Celik**, Muhammed Emin Polat, Davut Kamacı, An Unusual Penile Trauma: Partial Amputation of the Penis with a Spiral Grinding Machine, Turkish Urology Societies Symposium, 16-19 March 2023 Antalya, Oral Presentation

Araştırmalar ve Yayınlar

1. Mehmet Yilmaz, **Mecit Celik**, Oner Odabas, Forgotten DJ stent for 10 years, European Urology Supplements Volume 18, Issue 3, May 2019, Pages e2483-e2484 doi: 10.1016/S1569-9056(19)32184-0
2. Mehmet Yilmaz, Mustafa Karaaslan, Senol Tonyali, Mecit Celik, Tuncay Toprak, Oner Odabas, Triglyceride-Glucose Index (TyG) is associated with erectile dysfunction: A cross-sectional study, Andrology. 2021 Jan;9(1):238-244. doi: 10.1111/andr.12904. Epub 2020 Oct 19.
3. **Mecit Celik**, Muhammed Emin Polat, Caglar Sarioglu, Bugra Bilge Keseroglu, Presentation of a Rare Case: Acute Kidney Failure Developed Following Complete Urinary Bladder Herniation and Management of Postoperative Voiding Dysfunction, Grand Journal of Urology. Sep 2021, Vol. 1 Issue 3, p138-141. 4p. Doi: 10.5222/GJU.2021.36844
4. Yusuf Kasap, Kazım Ceviz, Muhammed Emin Polat, Lütfi İhsan Boyacı, **Mecit Celik**, Samet Senel, Emre Uzun Surgical and conservative treatment results of

penile fracture: single-center experience Cukurova Med J 2022;47(4):1650-1655
DOI: 10.17826/cumj.1139262

5. **Mecit Celik**, Muhammed Emin Polat, Mustafa Karaaslan, Samet Senel, Sedat Tastemur, Oner Odabas, The safety of deferring operation for prostate carcinoma during the COVID-19 period, Medicine Science 2022;11(4):1720-4 doi: 10.5455/medscience.2022.05.111
6. Erkan Olcucuoglu, Muhammed Emin Polat, Sedat Tastemur, Yusuf Kasap, Kazım Ceviz, **Mecit Celik** Cadaveric Nephrectomy as a Part of Harvesting Surgery, International Archives of Urology and Complications ISSN: 2469-5742 DOI: 10.23937/2469-5742/1510083

Konuřmaları

3rd Resident Congress, 15-18 May 2022 Subject: Female Sexual Dysfunctions
Moderator Prof. Dr. Ercan Yeni Spekars: **Dr. Mecit Celik** Dr Lutfi Ihsan Boyaci

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAY FORMU



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

Sayı : E.Kurul –E2-20-95 No’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği’nden “Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümörlerinde Hematolojik Parametrelerin Tanısal ve Prognostik Önemi, İntravezikal Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Tedavisi Sonrası Rükürrens ve Progresyonu Öngörmede Kan Parametreleri ve İdrarda T Hücreleri ve Myeloid Derived Suppressor Cells(MDSC) Oranlarının Rolünün Araştırılması” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

30/12/2020

Doç. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2Nolu Etik Kurul: B.Özkan K.Çetindağ
Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:772997--772998

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümörlerinde Hematolojik Parametrelerin Tanısal ve Prognostik Önemi, İntravezikal Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Tedavisi Sonrası Rükürrens Ve Progresyonu Öngörmeye Kan Parametreleri ve İdrarda T Hücreleri ve Myeloid Derived Suppressor Cells(MDSC) Oranlarının Rolünün Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglikgov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Öner ODABAŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Üroloji Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtini: Prospektif Çalışması (Dr. Mecit ÇELİK'in Tez Çalışması)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümörlerinde Hematolojik Parametrelerin Tanısal ve Prognostik Önemi, İntravezikal Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Tedavisi Sonrası Rükürrens Ve Progresyonu Öngörmeye Kan Parametreleri ve İdrarda T Hücreleri ve Myeloid Derived Suppressor Cells(MDSC) Oranlarının Rolünün Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç.Dr.Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Doç Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐	
Doç. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐	
Doç.Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒	
Uzm. Dr. Metin YEŞİLTEPE	Tıbbi Farmakoloji	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	
Sağ. Mens.Olm. Üye. M.Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	
Av. Nuriye Betül BAYRAK	Hukuk	BF Hukuk Bürosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐	
Mühendis Selahattin KAHRIMAN	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 10/07/2020-E.22224



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı
Koordinasyon Birimi

Sayı : 86241737-302.14.01
Konu : Dr.Mecit ÇELİK'in Tez Konusu
OnayıHk.

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

İlgi : Ankara Şehir Hastanesi Başhekimliğinin 19.06.2020 tarihli E 27167 sayılı yazısı

Hastaneniz Üroloji Kliniği uzmanlık öğrencisi Dr.Mecit ÇELİK'in tez konusu onay formu ilgi yazınız ile alınmış olup, söz konusu tez çalışması Dekanlığımızca uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Adres:Saglik Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Dilek KILIÇ
Unvanı: Memur

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Mecit Çelik
Uzmanlık Dalı:	Üroloji
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	31/05/2018
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	21/06/2023
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Prof. Dr. Öner Odabaş
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Prof. Dr. Öner Odabaş

***Araştırma/Tez Konusu (Study Title)**

Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümörlerinde BCG tedavisi öncesi ve sonrası Hematolojik parametrelerin ve idrarda T hücreleri ve M-MDSC oranlarının tanıs ve prognostik önemi

1-Araştırma Sorusu (Research problem)

Kasa İnvaze Olmayan Mesane Tümörlerinde BCG öncesi ve sonrası bakılan Hematolojik parametrelerin tanıs ve prognostik önemi var mıdır? İntravezikal BCG tedavisi sonrası rükürrensi öngörmeye idrarda T hücreleri ve M-MDSC oranlarının rolü var mıdır?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

İntravezikal BCG tedavisi, Kasa invaze olmayan mesane tümörlü(KİOMK) hastalarda rekkürrens ve progresyonu azalttığı gösterilmiş, etkili bir tedavi yöntemidir.(1)

İntravezikal BCG tedavisi alan KİOMK hastalarda prognoz ve rekürrensi belirlemek için geliştirilen skollama modelleri mevcuttur (2). Buna rağmen Mesane tümörlü hastalarda prognozu ve rekürrensi öngörebilmek için hematolojik parametreler de dahil pek çok araştırma yapılmaya devam etmektedir (3,4).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda KİOMK'de yapılan intravezikal BCG tedavisinin yarattığı lokal immün yanıt sonucunda idrarda bakılan farklı hücrelerin rekkürrensi ve prognozu öngörmeye rolü olabileceği gösterilmiştir. Bu konuda yapılmış önemli bir çalışmada bazı hücrelerin T hücrelerine oranları araştırılmış, T hücresi ve M-MDSC oranı anlamlı bulunmuştur (5) ancak bu anlamın farklı çalışmalarda desteklenmesi ihtiyacı vardır.