



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**KASA İNVAZİV OLMAYAN MESANE
KANSERİNDE İNFLAMATUAR
BELİRTEÇLERİN BCG İNTOLERANSI
ÖNGÖRÜSÜNDEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AHMET EMRE YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Haluk Erol

AYDIN-2022

TEŞEKKÜR

Bilgi, beceri ve tecrübelerini usta-çırak samimiyetiyle aktaran, cerrahi sanatının inceliklerini öğreten başta tez hocam Prof. Dr. Haluk Erol, Üroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Dünder, Prof. Dr. Hakan Gemalmaz, Prof. Dr. İzzet Koçak, Doç. Dr. Erhan Ateş, Dr. Öğretim Üyesi Arif Kol'a şükranlarımı sunarım.

Tezim için ortaya koyduğum fikirleri önemseyip, geliştirmem için teşvik eden ve savunduğum fikrin arkasında durmamı destekleyerek organik bir çalışma yapmamı sağlayan tez hocam Prof. Dr. Haluk Erol'a ayrıca teşekkürü borç bilirim.

Uzun soluklu, yorucu uzmanlık eğitim sürecinde kendilerinden her alanda çok şey öğrendiğim kıdemlilerim Op. Dr. Mehmet Şirin Ertek, kendisiyle birçok refakat nöbeti tutup gelişmemde çokça emeği olan Op. Dr. Alper Nesip Manav, ameliyathanede birçok kez kendi oluşturduğumuz simülasyonlarla antremanlar yaptığımız Op. Dr. Abdullah Akdağ, çokça acil cerrahiler aldığımız, birlikte birçok şeyi keşfettiğimiz Op. Dr. Hakan Görkem Kazıcı, bir arada önemli cerrahiler yapıp, geliştirdiğimiz Dr. Gökhan Şahin, ekip olarak çalışmaktan ve herbirini tanımaktan büyük mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım Dr. Saparali Sulaimanov, Dr. Toygar Özlüturhanlar, Dr. Ahmet Emre Şahin, Dr. Mustafa Tıprıdamaz ve Dr. Ozan Aydoğdu'ya teşekkürlerimi sunarım.

Kliniğimizin ve ameliyathanemizin iş yükünü beraber sırtladığımız tüm hemşirelerimize, yardımcı sağlık personellerimize, sekreterlerimize ve çalışma fırsatı bulduğum diğer bölümlerdeki asistan hekim arkadaşlarıma uyumlu çalışmaları ve emekleri için teşekkür ederim.

Kestirmeden uzak birşeyin olmadığını, güzelliklerin emek olmadan ortaya çıkmadığını ve insanlığa faydalı bir birey olmanın herşeyden önemli olduğunu öğretilip, yetişmemiz için her türlü fedakarlığı yapan annem, babam ve kardeşime şükranlarımı sunarım.

Tıp fakültesinde iken kütüphanede tanıdığım, zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz, her zaman yanımda olan en büyük destekçim canım eşim Dr. Gülçin İlhan Yıldız ve hayattaki en büyük mutluluk kaynağımız canım kızım Belis Yıldız'a koşulsuz sevgileri, yoğun çalışma temposundaki anlayış ve yardımları için sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Emre Yıldız

AYDIN, 2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mesane Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi.....	3
2.1.1. Embriyoloji.....	3
2.1.2. Histoloji.....	5
2.1.3. Anatomi.....	6
2.2. Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri.....	8
2.2.1. Epidemiyoloji.....	8
2.2.2. Etiyoloji.....	9
2.2.3. Patolojik tipler, mesane kanseri evreleme ve derecelendirme sistemi.....	10
2.2.4. Tanı.....	15
2.2.5. Tedavi.....	16
2.2.6. Risk sınıflamaları ve prognoz.....	18
2.3. Mesane Kanseri BCG.....	23
2.3.1. Tarihçe.....	23
2.3.2. Etki mekanizması.....	23
2.3.3. Endikasyonları.....	24
2.3.4. Kontrendikasyonları.....	25
2.3.5. Yan etkileri.....	26
2.3.6. Lokal yan etkileri.....	28
2.3.7. Sistemik yan etkileri.....	28
2.3.8. Yan etki yönetimi.....	29
2.3.9. Yan etkileri azaltmaya yönelik stratejiler.....	32
2.3.10. BCG intoleransı ve diğer BCG başarısızlık durumları.....	34
2.4. Kanser ve İnflamasyon.....	36
2.5. Hematolojik İnflamatuar Belirteçler.....	36

2.5.1. Nötrofil Lenfosit oranı.....	37
2.5.2. Monosit Lenfosit oranı.....	37
2.5.3. Platelet lenfosit oranı.....	38
2.5.4. Hb-RDW oranı.....	38
2.5.5. Sistemik immun inflamatuvar index.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. İstatiksel Yöntemler.....	40
4. BULGULAR ..	42
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER ..	63
7. ÖZET ..	64
8. ABSTRACT ..	66
9. KAYNAKLAR.....	68
10. EKLER.....	78

TABLO LİSTESİ

Tablo I:	DSÖ mesane kanseri 2016 Patolojik Sınıflandırması.....	11
Tablo II:	Mesane kanseri TNM evrelemesi.....	12
Tablo III:	Mesane kanseri histolojik derece sınıflamaları.....	13
Tablo IV:	EORTC rekürrens ve progresyon skollama sistemi.....	19
Tablo V:	Yeni EAU KİOMK prognostik risk grupları.....	21
Tablo VI:	Yeni EAU risk gruplarına göre progresyon ihtimalleri.....	22
Tablo VII:	BCG ve Mitomisin C'nin potansiyel yan etkileri ve komplikasyonları	27
Tablo VIII:	İntravezikal BCG yan etkilerinin yönetimi.....	30
Tablo IX:	BCG intolerans harici BCG başarısızlık tanımları.....	35
Tablo X:	BCG intoleran ve toleran hastaların klinik özellikleri.....	43
Tablo XI:	BCG intoleran ve toleran hastaların patolojik ve prognostik özellikleri.....	45
Tablo XII:	Grupların tümör özellikleri, EORTC – CUETO skorları ve takip sürelerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo XIII:	İdame protokolüne göre hastaların BCG alma durumları.....	47
Tablo XIV:	BCG yan etki görülme zamanı.....	47
Tablo XV:	Grupların yan etki profili.....	48
Tablo XVI:	BCG intoleran hastaların tedaviyi bırakma zamanı	49
Tablo XVII:	BCG intoleran hastalarda tedavi kesilme nedenleri.....	49
Tablo XVIII:	Grupların kan hücrelerindeki değişimler ile kıyaslanması.....	51
Tablo XIX:	Grupların inflamatuvar belirteçler ile karşılaştırılması.....	52
Tablo XX:	Nötrofil, lenfosit, PLR değişimleri ve PLR II'nin BCG intolerans öngörüsü.....	54
Tablo XXI:	BCG intoleransı için öngörü modeli (lojistik regresyon analizi).....	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Kloakanın ürogenital sinüs ve anorektal kanala bölünmesi.....	3
Şekil 2:	Ürogenital sinüsün gelişimi ve allantoisin oblitere olduktan sonra urakusa dönüşmesi	4
Şekil 3:	Üreterlerin gelişimi ve mesaneye bağlanması.....	4
Şekil 4:	Sistektomi materyalinden elde edilen mesane histoloji kesitleri.....	6
Şekil 5:	1973 ve 2004 DSÖ histolojik sınıflama sistemi arasındaki farklar.....	14
Şekil 6:	Nötrofil, lenfosit, PLR değişimleri ve PLR 2 için ROC eğrileri.....	54

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AIDS:	Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
ALA:	5-aminolevulinik asit
Ark.:	Arkadaşları
AUA:	Amerikan Üroloji Birliği
AUC:	Eğri altında kalan alan
ATP:	Adenozin trifosfat
BCG:	Bacillus Calmette-Guérin
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CIS:	Karsinoma in situ
CRP:	C-reaktif protein
CUETO:	İspanya Üroloji Derneği Onkolojik Tedavi Grubu
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DSÖ/WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
EAU:	Avrupa Üroloji Derneği
EORTC:	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü
FAP:	Fibronektin bağlanma proteini
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
G1, G2, G3:	Grade 1, 2, 3
GA:	Güven aralığı
GAG:	Glikozaminoglikan
G-CSF:	Granülosit koloni stimüle edici faktör
H ₂ O ₂ :	Hidrojen peroksit
Hb:	Hemoglobin
HG:	high grade, yüksek derece

HMGB1: High molecular group box protein 1

HRR: Hb/RDW oranı

İAK: İntra-arteriyel kemoterapi

IBCG: Uluslararası Mesane Kanseri Grubu

IFN: İnterferon

IL: İnterlökkin

INH: İzoniazid

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği

iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

İVU: İntravenöz ürografi

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KİMK: Kasa invaziv mesane kanseri

KİOMK: Kasa invaziv olmayan mesane kanseri

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LG: Low grade, düşük derece

LMR: Lenfosit monosit oranı

MLR: Monosit lenfosit oranı

MMC: Mitomisin C

mpMRG: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NAT2: N-asetiltransferaz 2

NBI: Narrow Band Imaging – Dar Bant Görüntüleme

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

NO: Nitrit oksit

NSAID: Nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar

PLR: Platelet lenfosit oranı

PUNMLP: düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi

RDW: Eritrosit dağılım genişliği

Re-TUR: Yeniden TUR

ROC: Receiver Operating Curve

ROS: Reaktif oksijen türleri

rRNA: Ribozomal ribonükleik asit

SEER: ABD Ulusal Kanser Enstitüsü Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar

SH: Standart hata

SII: Sistemik immün inflamasyon indeksi

TCC: Transizyonel hücreli/değişici epitel hücreli karsinom

TLR7: Toll-like reseptör-7

TNF: Tümör nekroz faktör

TNM: Tümör, Nod, Metastaz

TUR: Transüretral rezeksiyon

TURM: Transüretral rezeksiyon mesane

UICC: Uluslararası Kanser Savaş Örgütü (Union International Contre le Cancer)

US: Ultrason

ÜÜS: Üst üriner sistem

ÜÜST: Üst üriner sistem tümörü

VI-RADS: Mesane Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi

YAG: Yittrium-Aluminum-Garnet

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanserli hastaların yaklaşık %75'i, mukoza (evre Ta, CIS) veya submukoza (evre T1) ile sınırlı kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) olarak adlandırılan hastalıkla başvurmaktadır (1). Mesane kanserlerinin %90-95'ini değişici epitelyum (transizyonel) hücreli karsinom (TCC) oluşturur (2).

Sistoskopi sonrası yapılan transüretral rezeksiyon (TURM) tek başına bir Ta, T1 tümörü tamamen ortadan kaldırılabile de, bu tümörler genellikle nükseder ve kasa invaziv mesane kanserine (KİMK) ilerleyebilir. 3 aylık nüks oranındaki yüksek değişkenlik, TURM'nin tek başına yetersiz olduğunu veya hastaların çoğunda rekürrensleri tetiklediğini gösterir. Bu nedenle, tüm hastalara adjuvan intravezikal kemoterapi veya BCG gerekir. KİOMK'nin 5 yıl içinde rekürrens oranı %50-70 iken, KİMK progrese olma oranı %10-15'dir (3).

Intravezikal kemoterapi yalnızca rekürrens oranını azaltırken, intravezikal BCG hem rekürrensi hem de progresyonu azaltır (4). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) tarafından KİOMK risk sınıflamasına göre düşük risk grubundaki hastalara tek doz intravezikal kemoterapi; orta risk grubunda hastalara 1 yıl tam doz BCG veya en fazla bir yıl intravezikal kemoterapi; yüksek risk grubunda ise 1-3 yıl tam doz BCG önerilir (2). Bu sayede tümörün nüksetmesine ve progrese olmasına engel olunmaya çalışılır.

Intravezikal BCG'ye bağlı lokal ve sistemik yan etkiler görülebilmektedir. Lokal yan etkiler sistit semptomları, hematüri, semptomatik granülamatoz prostatit, epididimoorşit iken; sistemik yan etkiler halsizlik, ateş, grip benzeri sendrom, artrit-artralji, persistan yüksek ateş, BCG sepsisi ve alerjik reaksiyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. BCG tedavi protokolü tamamlanmadan, BCG yan etkisi nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kalan hastalara BCG intoleran hasta denilmektedir (2).

1 yıllık intravezikal BCG protokolü haftada bir, 6 hafta boyunca indüksiyon BCG tedavisi ile 3., 6. ve 12. ay kontrol sistoskopilerinden sonra haftada bir, 3 hafta boyunca idame BCG tedavisinden oluşmaktadır (2). Lamm ve ark. çalışmasına göre 3 yıl idame BCG alan hasta oranı %16 ve BCG bırakmanın en önemli sebebi yan etkilerdir (5). Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) Genitoüriner grup faz 3 çalışmasında, %19 hastada yan etki nedeniyle BCG bırakılmıştır (6).

BCG yan etkileri nedeniyle tedaviyi bırakacak hasta grubunu öngörmek için geliştirilmiş bilinen bir belirteç veya parametre literatürde şu ana kadar yoktur. Eğer BCG intoleran hasta grubu öngörülebilirse, yan etki görmemeye ya da azaltmaya yönelik stratejiler geliştirilebilir ve böylece BCG idame tedavi tamamlama oranları artırılabilir. BCG intoleransı için risk faktörleri saptanabilirse, riskleri azaltmaya yönelik yeni çalışmalar tasarlanabilir. BCG bırakan hasta grubu genelde ilk yılda bırakmaktadır (6), hatta bazı hastaların yan etkilere bağlı sistoskopi takibine devam etmek istemediği düşünülmektedir. Bu hasta grubunun tanımlanması ile tedavi ve takibin bırakılmasının önüne geçilebilecektir.

BCG etkinliği yetersiz gelen ve intoleran hastaların yönetiminde alternatif tedavi yöntemleri araştırılmaktadır (7). İntoleran hastanın önceden tespiti bu çalışmalara katkı sağlayabilir.

Hematolojik inflamatuvar belirteçler birçok çalışmada kullanılmaktadır; bunlardan bazıları nötrofil lenfosit oranı (NLR), monosit lenfosit oranı (MLR) veya lenfosit monosit oranı (LMR), platelet lenfosit oranı (PLR), Hb-RDW oranı (HRR), sistemik immun inflamatuvar index (SII)'dir. Birçok kanserde olduğu gibi mesane kanserinde de inflamatuvar belirteçler çalışmalarda prognoz tahmininde kullanılmıştır (8,9,10,11,12).

Çalışmamızın amacı, indüksiyon BCG öncesi ve BCG sonrası bakılan hematolojik inflamatuvar belirteçlerin BCG intoleransı öngörüsünde yeri olup olmadığının tespit edilmesidir. Bu sayede BCG yan etkisi nedeniyle tedaviyi yarıda bırakacak hastanın önceden saptanması ve çalışmamızın BCG intoleransını önlemek için ileride geliştirilecek stratejilere yol gösterici olması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

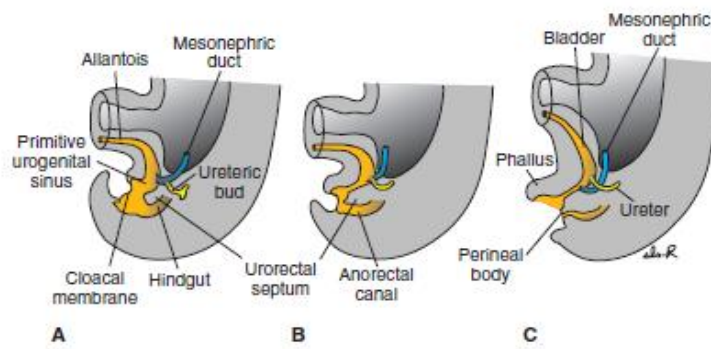
2.1. Mesane Embriyolojisi, Histolojisi, Anatomisi

2.1.1. Embriyoloji

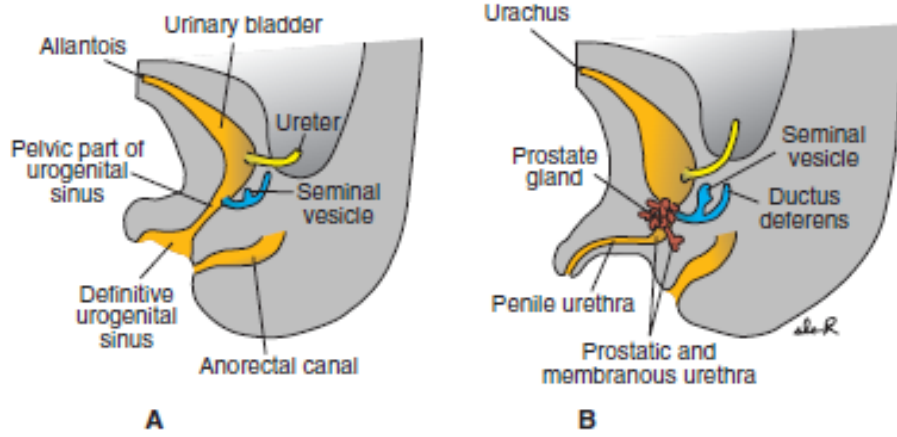
İnsan üriner sistemi, gelişmekte olan embriyonun ara (intermediate) mezoderminden kaynaklanır. Mesane ve üreterovezikal bileşke ürogenital sinüsten gelişir ve gebeliğin dördüncü ila yedinci haftalarında arka bağırsaktan (hindgut) köken alır (13).

Arka bağırsak (hindgut), ürogenital sinüs epitelinin mesane ürotelyumuna farklılaştığı ve ürogenital sinüs mezenşiminin düz kas ve lamina propriaya farklılaştığı kloaka olarak sonlanır (14).

Gelişimin 4.-7. haftalarında kloaka, önde ürogenital sinüs ve arkada anorektal kanal şeklinde ayrılır. Ürorektal septum, ilkel anal kanal ile ürogenital sinüs arasındaki mezoderm tabakasıdır. Ürogenital sinüsün üç kısmı ayırt edilebilir: Üst ve en büyük kısım mesaneyi oluşturur (Şekil 1). Başlangıçta, mesane allantois ile süreklidir, ancak allantois lümeni oblitere olduğunda, kalın bir fibröz kord, urakus kalır ve mesanenin apeksini umblikus ile birleştirir (Şekil 2). Erişkinlerde median umblikal ligamenti oluşturur. Bir sonraki kısım, erkeklerde üretranın prostatik ve membranöz kısımlarını oluşturan ürogenital sinüsün pelvik kısmıdır. Son kısım, ürogenital sinüsün fallik kısmıdır (15). Bu distal genişleme kadınlarda vajinanın girişini (vestibüler bulbus) ve erkeklerde penil üretrayı oluşturur (16).

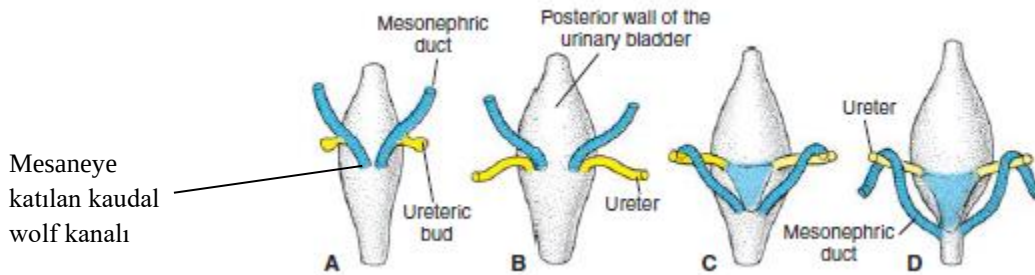


Şekil 1. Kloakanın ürogenital sinüs ve anorektal kanala bölünmesi. A. 5. hafta sonu B. 7. Hafta C. 8. Hafta (15).



Şekil 2. Ürogenital sinüsün gelişimi ve allantoisin oblitere olduktan sonra urakusa dönüşmesi (15).

Kloakanın farklılaşması sırasında mezonefrik kanalın (Wolf kanalı) kaudal kısımları mesane duvarına katılır (Şekil 3). Mezonefrik kanaldan üreter tomurculuğu gelişir ve üreterler buradan gelişir, üreterler mesaneye mezonefrik kanallardan ayrı olarak katılırlar. Böbreklerin yükselişinin sonucu olarak üreter orifisleri kraniale doğru hareket eder. Mezonefrik kanallar ise birbirlerine yakın hareket ederek prostatik üretraya açılır, erkekte ejakulatuar kanalları oluşturur (Şekil 3). Mezonefrik kanallar ve üreterler mezoderm kaynaklıdır ve bu kanalların dahil olmasıyla oluşan mesane mukozası (yüzeyel trigon) da mezoderm kökenlidir. Zamanla trigondaki mezoderm hattı yerini endodermal epitele bırakır, böylece mesane iç döşemesi tamamen endodermal epitel ile kaplanır (15).



Şekil 2. Üreterlerin gelişimi ve mesaneye bağlanması (15).

Mesane epiteli 7.-12. haftalar arasında çift katlı küboidal hücrelerden oluşur ve 13-17. haftalarda matür ürotelyal özellikler kazanmaya başlar. 21. haftada dört ila beş hücre tabakası kalınlaşır ve tamamen farklılaşmış ürotelyuma benzer ultrastrüktürel özellikler gösterir. 7. ve

12. haftalar arasında çevredeki bağ dokuları yoğunlaşır ve önce mesane kubbesi bölgesinde ve daha sonra mesane tabanına doğru ilerleyen düz kas lifleri ortaya çıkmaya başlar. Kollajen lifleri önce lamina propriada ortaya çıkar ve daha sonra kas lifleri arasındaki daha derin duvara uzanır (17). Düz kas, mesane dokusunun çok önemli bir bileşenidir ve mesane düz gelişimi için mezenkimal ile ilgili birçok sinyalin yanı sıra epitelyal sinyaller gereklidir. Epitelin uyarılması olmadan, ürogenital sinüs mezenşimi düz kasa farklılaşamaz (14).

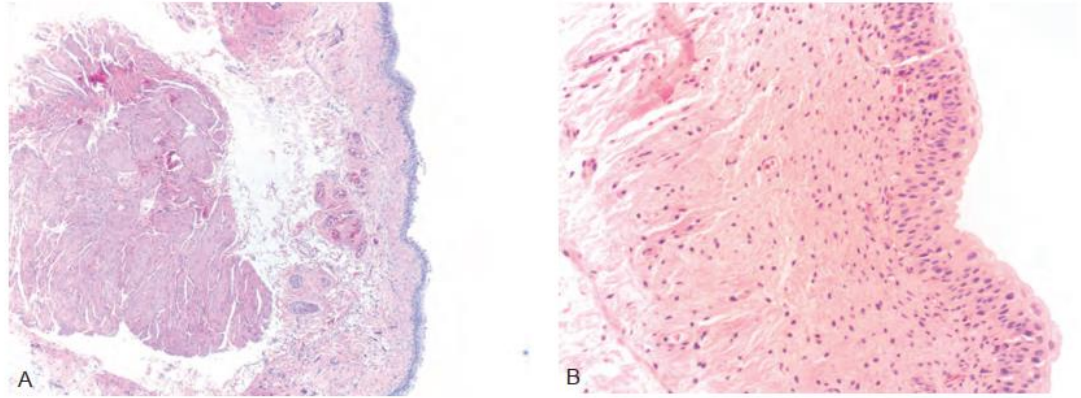
2.1.2. Histoloji

Mesane içten dışa doğru mukoza, submukoza, kas ve serozadan oluşur. İç yüzünü örten mukoza çok katlı değişici epitelden oluşmuştur. 4-8 sıra halinde değişici epitel hücreleri derinde kübik, yüzeyde oval şeklinde sıralanır. Mesane doldukça oval ve kübik epitel hücreleri yassı epitel şekline dönüşür. Mesane epiteline ürotelyum adı verilir. Bazal, ara ve apikal hücre katmanlarına sahiptir (18). Apikal kısımda idrar ve mikroorganizmalarla temas halinde bulunan umbrella hücreleri bulunur (16).

Submukoza tabakasında (lamina propria) her yöne uzanan kollajen ve elastik lifler ile kapiller damarlar bulunur. Mukoza kas tabakasına trigon haricinde gevşek submukoza tabakasıyla bağlanmıştır. Boş mesanenin içi buruşuk görünümde iken, dolduğunda mukoza pürüzsüz düz olarak gözüktür. Trigon bölgesinde submukoza bulunmaz ve mukoza kas tabakasına sıkıca tutunur; bu nedenle trigon her zaman düz olarak görülür (18).

Detrüsör olarak adlandırılan mesane kas yapısı her yönde uzanan kas liflerinden oluşmaktadır. Detrüsör, mesane boynunda belirgin üç tabaka halini alırken diğer alanlarda düzensiz uzanır. Mesane boynuna yaklaştıkça iç ve dışta longitudinal, ortada sirküler tabaka oluşur. İç tabaka longitudinal olarak, dış tabaka ise spiral ve sirküler şekle dönüşerek erkekte protrakik üretra distaline, kadında eksternal üretral meatusa kadar uzanır. Orta sirküler tabaka mesane boynunda yoğunlaşır, üretra yapısına katılmaz (18).

Kollajen ve elastik liflerden oluşan seroza, diğer pelvik organlar ile beraber mesanenin de en dış tabakasını örter. Ancak bu gerçek bir seroza yapısında değildir. İçerisinde kan damarları, küçük sinir ve ganglionlar bulunur (18).



Şekil 4. Sistektomi materyalinden elde edilen mesane histoloji kesitleri.

A. (40x büyütme) ürotelyum, lamina propria ve muskularis propria dahil olmak üzere tüm mesane duvarını göstermektedir. B. (200x büyütme) ürotelyumu ve lamina propriayı gösterir (16).

2.1.3. Anatomi

Boş iken minör pelviste simfizis pubisin arkasında yer alan mesane, dolu olduğunda abdomene doğru yükselir. Boş mesanede, ön-alt, arka-alt ve üst olmak üzere üç yüz; iki yan ve arka-üst olmak üzere üç kenar görülmektedir. Ön-alt yüzü periton ile kaplı değildir, bu alanda gevşek bağ dokusu yer alır. Bu dar alana retropubik boşluk ya da Retzius boşluğu denilir. Üst yüz tamamen periton ile örtülüdür ve ince barsaklar, sigmoid kolon, bazen appendiks ve kadında uterus ile komşudur. Mesane apeksinde urakusun kapanmasıyla meydana gelen ligamentum umbilikale mediale mesaneyi göbeğe bağlar (19).

Dolu iken mesane simfizis pubisin üzerinde yükselir, palpe edilip, perküsyon yapılabilecek hale gelir. Aşırı dolu olduğunda karın alt kadrantlarda dışarıdan görünür hale gelir (20).

Mesanenin arka-alt yüzüne fundus vezikale denilir; periton bu yüzün sadece yukarı kısmını kapatır. Aşağısı komşu organlara doğrudan bağ doku ile bağlıdır (19).

Üreterler posteroinferior yönde, karşılıklı, oblik olarak mesaneye girerler. Orifisler birbirinden 2,5cm uzaklıktadır (20). Bu alan ile mesane boynu arasındaki alana trigon denir. Trigon, mesane tabanında; tepesi mesane boynu olan bir üçgen şeklindedir. Bu üçgenin üst köşelerinde üreter orifisleri yer alır. Mesane boynunda üretranın başlangıcı olan internal orifis yer alır (18). Mesane boynu ya da internal sfinkter gerçek bir sirküler sfinkter değildir, distal

yöne giderek üretra düz kas yapısına katılacak olan detrüörün iç içe girmiş kas liflerinin oluşturduğu bir kalınlaşmadır (20).

Mesane internal iliak arterden köken alan superior, orta ve inferior vezikal arterler ile kanlanır. Ayrıca obturator ve internal gluteal arterlerin dallarıyla da beslenir. Mesane çevresinde zengin bir venöz pleksus vardır; bu pleksus internal iliak vene drene olur.

Mesane otonom sinir sisteminin 2 kısmından da innerve olur. Sempatik innervasyon Torakal 11-12 ve Lomber 1-2 segmentlerinden gelir. Parasempatik innervasyon ise Sakral 2-4. segmentlerden gelir. Dolgunluk, gerilme hissi, ağrı, dokunma ve ısı hissi gibi duysal innervasyon sempatik sinirlerle taşınır (18).

Mesane hacmini ve mesane kontraksiyonunu algulayan pelvik sinir afferentleri miyelinli ve miyelsiz aksonlardan oluşmaktadır. Bunlar, sırasıyla A-delta ve C lifleridir. Sağlıklı mesanede uyarılar miyelinli A-delta lifleriyle iletilirken, nörojenik veya inflamatuvar patolojilerin varlığında normal koşullarda uyarılabilirlik eşikleri yüksek olan C lifleri devreye girer. C liflerinin kapsaisin, nörotonsinler ve resiniferatoksine duyarlı olduğu bildirilmektedir. Bunların yanı sıra, C liflerinin uyarılabilirliğini artıran taşıkininler, nitrik oksit (NO), adozin trifosfat (ATP), endotelinler, prostaglandinler gibi birçok mediyatör bulunmaktadır. Ayrıca mesane içine afferent sinirler, ürotelyal hücreler ve inflamatuvar hücreler tarafından salınan nörotrop maddeler vardır. Klinik olarak C liflerinin karşılığı acil işeme hissi “urge”, “urge inkontinans” ve ağrı olabilir (21).

Ürotelyal epitel ve altında bulunan subürotelyum tabakasının, yalnızca detrüörü mesane içindeki idrardan ayırmanın yanında, duyu afferentlerinin kaynağı olarak davrandığı düşünülmektedir (21).

Mesane lenfatik drenajı vezikal, eksternal ve internal iliak ve ana iliak lenf nodlarına olur (18).

2.2. Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri

Daha önce literatürde kullanılan yüzeyel mesane kanseri terminolojisi yerini kasa invaziv olmayan mesane kanseri terimine bırakmıştır, kılavuzlarda “yüzeyel mesane kanseri” teriminin kullanılmaması önerilmektedir (güçlü öneri) (2).

2.2.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Küresel Kanser Gözlemevi kanser istatistik verilerine göre mesane kanseri prevalansı dünya çapında erkeklerde 4., kadınlarda 14., her iki cinsiyette 7. sırada yer almaktadır. İnsidansı erkeklerde 6., kadınlarda 17., her iki cinsiyette 10. olarak görülmektedir (22). Küresel ölçekte yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı (her 100.000 kişi/yıl) erkekler için 9.5 ve kadınlar için 2.4'tür. Avrupa'da ise yaşa standardize insidans kadınlarda 4.6, erkeklerde 20.6 olarak saptanmıştır (23).

İnsidans oranları her iki cinsiyette de en yüksek Güney Avrupa'da (Yunanistan, İspanya ve İtalya), Batı Avrupa'da (Belçika ve Hollanda) ve Kuzey Amerika'dadır. Erkeklerde en yüksek insidans Yunanistan'da iken, kadınlarda Macaristan'dadır (23).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) mesane kanseri, erkeklerde en sık görülen 4. kanserdir (24). 2021 Kanser İstatistikleri'ne göre, ABD'de 2021 yılı tahmini yeni mesane kanseri tanısı konulmuş vaka sayısı erkeklerde 64.280 iken, kadınlarda 19.450 olarak bulunmuştur. Toplam 83.730 yeni mesane kanseri tanısı almış hastaların, tüm yeni tanı kanserler arasındaki payı %4.4 olarak göze çarpmaktadır (25).

Mesane kanseri olgularının %80'den fazlası 65 yaş üzerinde görülmektedir. ABD'de ortalama tanı konulma yaşı 73'tür (25).

Mesane kanseri için mortalite oranları Dünya'da erkeklerde 3.3/100.000/yıl, kadınlarda 0.86/100.000/yıl olarak görülmektedir. Avrupa'da ise erkeklerde 5.5/100.000/yıl, kadınlarda 1.2/100.000/yıl olarak belirtilmektedir (22). ABD'de Ulusal Kanser Enstitüsü Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (SEER) verilerine göre mesane kanserine bağlı 2021 tahmini ölüm sayısı 17.200'dür (25). SEER 8 2011-2017 verilerine dayanarak mesane kanseri 5-yıllık rölatif sağkalımın %77.1 olduğu bildirilmiştir (26). Yaş gruplarına göre bakıldığında en fazla ölüm oranı %31.9 ile 85 yaşın üzerinde görülmekte iken bunu %31.5 ile 75-84 yaş aralığı takip etmektedir. Medyan ölüm yaşı 79 olarak bulunmuştur (25).

2.2.2. Etiyoloji

Mesane kanseri vakalarının %50'sinden fazlasında tütün içilmesi suçlanır; tütün içilmesi bu sebeple etiyojideki en önemli risk faktörüdür (1). Sigara içme süresi ve yoğunluğu mesane kanseri için risk faktörüdür. Aktif içenler ve eskiden içenler, hiç içmeyenlere göre daha fazla risk altındadır. Düşük katranlı sigaraların daha az mesane kanseri geliştirme riski olduğuna dair veri yoktur. Elektronik sigaralar üzerine yeterince veri yoktur; ancak karsinojenler idrarda saptanmıştır (27). Sigara dumanına pasif maruz kalmak da risk artışına sebep olmaktadır (1).

Tütün dumanının içerisinde yer alan polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve aromatik aminler böbrek yoluyla atılır (2). Aromatik aminlere, polisiklik aromatik hidrokarbonlara ve klorlu hidrokarbonlara mesleki maruziyet mesane kanseri için 2. en önemli risk faktörünü oluşturur ve tüm vakaların yaklaşık %10'undan sorumludur (28). Boya, metal ve petrol ürünlerini kullanan endüstri işçileri risk altındadır (29).

Bugüne kadar herhangi bir genetik varyasyonun mesane kanseri için önemi gösterilememiştir; ancak aile öyküsünün az da olsa etkisi var gibi görünmektedir (30).

İçme suyunun klorlanması, içindeki trihalometan ve arsenik seviyeleri artmış mesane kanseri ile ilişkili bulunmuştur (1). Saç boyasının risk artışı yaptığına dair bilgiler kesin değildir; ancak yavaş NAT2 asetilasyon fenotipi olan hastalarda kalıcı saç boyası kullanımı risk artışına neden olmaktadır (1).

Diyet alışkanlıklarının etkisi sınırlıdır; ancak zengin sebze ve doymamış yağ (zeytin yağı) tüketimi ile orta düzeyde protein ile yapılan Akdeniz tarzı beslenmenin mesane kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (31). Ayrıca meyve tüketimini artırmanın da mesane kanseri riskini azalttığı öne sürülmüştür (32).

İyonize radyasyon artmış risk ile ilişkiliyken; oral antidiyabetiklerden pioglitazon ve kemoterapötiklerden siklofosfamidin zayıf da olsa risk artışı yaptığı belirtilmiştir (1,33). Metabolik faktörlerin rolü belirsizdir (34). Ayrıca parazitik enfeksiyona yol açan şistozomiyazis de etiyojide yer almaktadır (1).

2.2.3. Patolojik tipler, mesane kanseri evreleme ve derecelendirme sistemi

Ürotelyal karsinom teknik olarak renal pelvis, üreterler, mesane ve proksimal üretrada görülür. Mesane kanseri histolojik spektrumuna bakıldığında ürotelyal karsinom %90 oranında en sık görülen tiptir, bunu % 5 ile skuamöz hücreli karsinom takip eder (35). %2'den azını adenokarsinom ve diğer varyantlar oluşturur (16). Mesane kanseri en sık ürotelyal karsinom morfolojisinde olduğu için genellikle kılavuzların başında ürotelyal karsinom tartışılacaktır diye belirtilmektedir (2). Mesane kanseri %75 saf ürotelyal karsinom ve %25 varyant histolojiyi içerir (36).

Mesane kanserinde Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflama sistemi kullanılmaktadır (37). Mukozaya sınırlı papiller tümörler Ta, lamina propriayı invaze eden tümörler T1 olarak sınıflandırılır. Mukozaya sınırlı, düz, yüksek dereceli tümörler ise karsinoma in situ (Tis) olarak adlandırılır. Bunlar kasa invaziv olmayan mesane kanseri olarak geçer. T2 ve daha ileri evredeki kasa invaziv mesane kanserinden daha farklı şekilde tedavi edilir (38).

Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılında mesane kanseri için patolojik sınıflama yayınlamıştır (39) (Tablo I).

Tablo I: Dünya Sağlık Örgütü mesane kanseri 2016 Patolojik Sınıflandırması

• Ürotelyal tümörler İnfiltratif Ürotelyal Karsinom ○ Nested ○ Mikrokistik ○ Mikropapiller ○ Lenfoepitelyom benzeri ○ Plazmositoid / Taşlı yüzük hücresi / Diffüz ○ Sarkomatoid ○ Dev hücreli ○ Andiferansiye ○ Lipidden zengin ○ Berrak hücreli Non-invaziv ürotelyal karsinom Ürotelyalkarsinoma in-situ Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük derece Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek derece Non-invaziv papiller ürotelyal neoplazi, düşük malignite potansiyeli Ürotelyal papillom İnverted ürotelyal papilloma Malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon Ürotelyal displazi	• Nöroendokrin Tümörler Küçük hücreli karsinom Büyük hücreli karsinom İyi diferansiye nöroendokrin tümör Paraganglioma
	• Melanositik Tümörler Malign Melanom Nevüs Melanozis
	• Mezenkimal Tümörler Rabdomyosarkom Leiomyosarkom Anjiosarkom İnflamatuvar myofibroblastik tümör Perivasküler epitelioid hücreli tümör ○ Benign ○ Malign Soliter fibröz tümör Leiomyom Hemanjiyom Granüler hücreli Nörofibrom
• Skuamöz hücreli neoplaziler Pür skuamöz hücreli karsinom Verrüköz karsinom Skuamöz hücreli papilloma	• Ürotelyal yolun hematopoetik ve lenfoid tümörleri
• Urakal karsinom	• Diğer çeşitli tümörler Skene, Cowper ve Littre bezleri karsinomu Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayılımları Üst üriner sistemin epitelyal tümörleri Mesane divertikülünden kaynaklanan tümörler Üretranın ürotelyal tümörleri
• Müllerian Tipi Tümörler Berrak hücreli karsinom Endometroid karsinom	

Uluslararası Kanser Savaş Örgütü (Union International Contre le Cancer (UICC)) tarafından da onaylanan 2009 TNM sınıflandırılması 2017’de güncellenmiştir; ancak mesane kanseri için bir değişiklik olmamıştır (37). (Tablo II).

Tablo II: Mesane kanseri TNM evrelemesi

T – Primer tümör		
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0	Primer tümör kanıtı yok	
Ta	Non-invaziv papiller karsinom	
Tis	Karsinoma in situ: - flat tümör-	
T1	Tümör subepitelyal bağ dokuyu invaze etmiş	
T2	Kas invazyonu	
	T2a	Yüzeyel kas invazyonu (iç yarısı)
	T2b	Derin kas invazyonu (dış yarısı)
T3	Perivezikal doku invazyonu	
	T3a	Mikroskopik
	T3b	Makroskopik (Ektravezikal kitle)
T4	Prostat stroması, seminal veziküller, uterus, vajina, pelvik duvar, karın duvarından herhangi birine invazyon.	
	T4a	Tümör prostat stroması, seminal veziküller, uterus veya vajinaya invaze
	T4b	Tümör pelvik duvar veya karın duvarına invaze
N – Bölgesel Lenf Nodu		
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N1	Gerçek pelvisteki (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) tek bir lenf nodunda metastaz	
N2	Gerçek pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) multiple lenf nodu metastazı	
N3	Ana iliak lenf nodlarında metastaz	
M – Uzak metastaz		
M0	Uzak metastaz yok	
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodlarında metastaz	
M1b	Diğer uzak metastazlar	

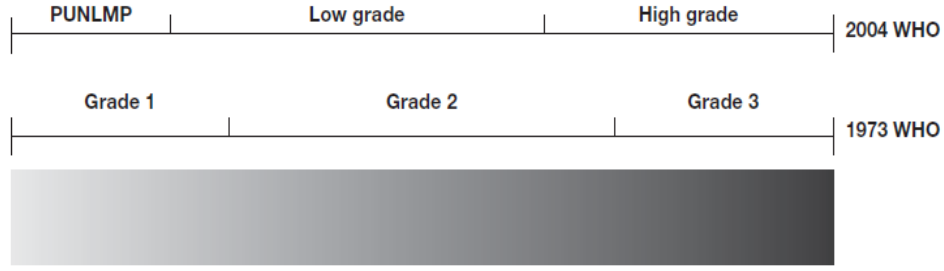
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP), 2004'te, eski DSÖ sınıflandırmasına kıyasla farklı bir ürotelyal karsinom histolojik sınıflandırmasını yayınlamıştır ve yeni sınıflandırma 2016'de güncellenmiştir (39) (Tablo III).

1973 DSÖ sınıflandırmasında histolojik sınıflama grade 1, grade 2, grade 3 şeklinde iken, yeni sınıflamada düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi, düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom ve yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom şeklinde olmuştur (2).

2004/2016 sınıflandırmasının, 1973 DSÖ sınıflandırmasından rekürrens ve progresyonu ön görmede daha üstün olmadığı görülmüştür (40). Günümüzde, her iki sınıflama sistemi de rutin klinik uygulamada kullanılabilmektedir. Patologların birbiri arasında genel uyum oranları %50-60 arasında bulunmuştur (41). 2004/2016 sınıflama sistemi, 1973 sınıflama sisteminden biraz daha tekrarlanabilirlik imkanı sağlamaktadır (40). Her iki sistem de progresyon için prognostik iken, rekürrens için değildir (2). Ta/T1 KİOMK'de DSÖ 1973 sınıflaması, DSÖ 2004/2016 sınıflamasına göre progresyon bakımından daha güçlü prognostiktir. LG/G1, LG/G2, HG/G2 ve HG/G3 şeklinde 4'lü kombinasyon kullanımı, tek başına her iki sınıflama sisteminin kullanılmasından da daha üstündür (42).

Tablo III: Mesane kanseri histolojik derece sınıflamaları

1973 DSÖ Histolojik sınıflandırma sistemi
Grade 1: iyi diferansiye Grade 2: orta derecede diferansiye Grade 3: kötü diferansiye
2004/2016 DSÖ Histolojik sınıflandırma sistemi (papiller lezyonlar)
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (PUNLMP) Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom



Şekil 5. 1973 ve 2004 DSÖ histolojik sınıflama sistemi arasındaki farklar. Grade 1 ve 2'deki hastaların bir kısmı farklı gruplara geçerken, grade 3'teki hastaların tamamı yüksek dereceli ürotelyal karsinom grubun atanmıştır (2).

Saf ürotelyal karsinom vakaların %75'ini oluşturur diyen kaynaklardan başka %90'ından fazlasını oluşturur diyen makaleler de mevcuttur. Bunların dışında ise varyant histolojiler görülebilmektedir (43). Bunlar; kısmi skuamöz/glandüler/trofoblastik farklılaşma, mikropapiller, nested varyant, mikrokistik ürotelyal karsinom, plazmositoid, dev hücreli, taşlı yüzük, diffüz, undiferansiye, lenfoepitelyoma benzeri, küçük hücreli, sarkomatoid ürotelyal karsinom, ürotelyal karsinomun nöroendokrin varyantı ve diğer nadir diferansiyasyonlar olarak sıralanabilir (44). Çoğu varyant histoloji, saf yüksek dereceli ürotelyal karsinomdan daha kötü prognostik sonuçlara sahiptir (45).

Karsinoma in situ (CIS), flat, yüksek dereceli, invaziv olmayan ürotelyal karsinomdur. Sistoskopi sırasında enflamatuvar bir lezyon olarak düşünülerek gözden kaçabilir. Bu nedenle şüphe olması halinde biyopsi yapılması gerekir. CIS çoğunlukla multifokaldir. Ayrıca mesane dışında üst üriner sistemde (ÜÜS), prostatik üretrada ortaya çıkabilir (46). Daha önce ve eş zamanlı papiller tümörü olmayan ve daha önce CIS öyküsü de olmayan izole CIS'a primer; daha önce CIS olmayan tümörü olup takipte saptanan CIS'a sekonder; eşlik eden herhangi bir tümörü olan hastada saptanan CIS'a eş zamanlı CIS denir (2).

2.2.4. Tanı

Ağrısız pıhtılı hematüri en sık görülen semptomdur; ancak hastalar mikroskobik hematüri, iritatif işeme semptomları ve insidental görüntüleme ile başvurabilir (38). Gros hematürisi olanlarda mesane kanseri riski %16.5 iken, mikroskobik hematürisi olan hastalarda yaklaşık %4 civarındadır (47). KİOMK'a özgü bir muayene bulgusu olmasa da her hasta için genital muayene ve uygun olgularda rektal muayene yapılmalıdır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi, dolum defektine neden olan üriner trakttaki papiller tümörlerin tespit edilmesini sağlar. Bunun yanında hidronefroz, başka ürolojik patolojiler ve evreleme açısından ek bilgiler sağlar. İntravenöz ürografi (IVU), BT ürografiye alternatiftir; ancak BT ürografiye göre sağladığı bilgiler sınırlıdır (2).

Ultrason (US), üst ve alt üriner sistemdeki birçok patolojiye orta derecede duyarlı olduğu için fizik muayeneye ek olarak yapılabilir. Renal kitlelerin tanınabilmesine, hidronefrozun varlığına ve mesanedeki intralüminal kitlelerin belirlenmesine izin verir, ancak hematürinin tüm potansiyel nedenlerini ekarte edemez (48). Üst üriner sistem tümörünü (ÜÜST) güvenilir bir şekilde dışlayamaz ve BT ürografinin yerine geçemez (2).

Mesane tümörü saptanmış hastada bazal BT ürografinin yapılması sorgulanır hale gelmiştir (49). Trigonda tümörü olan, multiple ve yüksek riskli tümörü olan hastalara ÜÜST riskinin artması nedeniyle bazal BT ürografi önerilir (2).

Multiparametrik manyetik rezonans görüntülemenin (mpMRG) mesane kanseri tanı ve evrelemesindeki rolü kesin olarak belirlenememiştir. Ancak 2018 yılında MRG raporlanması için standardize edilmiş VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System-Mesane Görüntüleme-Raporlama ve Veri Sistemi) adı verilen metodoloji yayınlanmıştır. Bunun daha fazla çalışma ile doğrulanması gerekmektedir (50).

Epitelden dökülen kanser hücreleri için hastanın kendi verdiği idrar veya mesane yıkama örneklerinin sitolojik olarak incelenmesi, G3 ve yüksek dereceli tümörlerde yüksek duyarlılığa (%84); G1/LG tümörlerinde düşük duyarlılığa (%16) sahiptir (51). CIS için duyarlılık %28-100'dür (52). Sitoloji, özellikle HG/G3 tümörlü hastalarda sistoskopiye ek olarak faydalıdır. Pozitif gelen işeme üriner sitolojisi, üriner traktın herhangi bir noktasından kaynaklı ürotelyal karsinomu gösterebilir; ancak, negatif sitoloji, ürotelyal karsinomu dışlamaz (2).

Sitolojik değerlendirme patolojik bağımlıdır. Yetersiz numune, idrar yolu enfeksiyonları, taşlar veya intravezikal instilasyonlar değerlendirmeyi engelleyebilir; ancak deneyimli kişilerde özgüllük %90'ı geçer (53).

Paris Çalışma Grubu, 2016 yılında üriner sitoloji için kategorileri tanımlayan raporlama sistemi yayınlamıştır (54).

- İdrar örneklerinin yeterliliği (Yeterlilik/Uygunluk)
- Yüksek grade ürotelyal karsinom için negatif (Negatif)
- Atipik ürotelyal hücreler
- Yüksek grade karsinom için şüpheli (Şüpheli)
- Yüksek dereceli ürotelyal karsinom
- Düşük dereceli ürotelyal neoplazi

İdrar sitolojisinin düşük duyarlılığı sebebiyle çok sayıda idrar testi geliştirilmiştir (55). Bu belirteçlerin hiçbirisi rutin uygulamada veya kılavuzlarda yerini alamamıştır (2).

Papiller mesane tümörü tanısı nihayetinde mesanenin sistoskopik incelemesine ve örneklenen dokunun cold cup biyopsisi veya transüretral rezeksiyonu ile histolojik değerlendirmesine bağlıdır. Sistoskopi başlangıçta bir ayakta tedavi prosedürü olarak uygulanabilir. İntraüretral topikal anestezi verilmesi sonrası flexible veya rijit aletler ile sistoskopi gerçekleştirilebilir.

2.2.5. Tedavi

KİOMK için transüretral rezeksiyonun (TURM) amacı doğru tanı ve görünen tüm lezyonların ortadan kaldırılmasıdır. Bu aşama, mesane kanseri yönetiminde önemlidir. Üretroskopi ve prostatik üretranın değerlendirilmesi sonrası, üreter orifisleri ve mesanedeki tüm duvarlar gözlenmeli; tümörün konumu, boyutu, sayısı, karakteristik özellikleri, CIS olabilecek alanlar, tümörün primer ya da rekürren olup olmaması ortaya konulmalıdır. Klinik evre hakkında fikir sahibi olmak için anestezi altında bimanuel muayene yapılmalıdır. Rezeksiyon sonrası yeterli rezeksiyon yapıp yapılmadığı ve kas liflerinin görülüp görülmediği görsel olarak teyit edilmelidir. Tümör boyutunu hesaplamak için kesici loop genişliğinin yaklaşık 1 cm olması referans olarak alınabilir. Tümör karakteristiği tanımlanırken sesil (sapsız), papiller, nodüler ya da flat (düz) ifadeleri kullanılmalıdır.

Fraksiyonlar halinde geleneksel parça parça rezeksiyon (tümörün ekzofitik kısmının, tümör tabanının ve rezeksiyon alanının kenarlarının ayrı ayrı rezeksiyonu), tümörün dikey ve yatay yayılımı hakkında iyi bilgi sağlar (56). İyi seçilmiş ekzofitik tümörlerde monopolar veya bipolar akım, Thulium-YAG veya Holmium-YAG lazer kullanılarak en-blok rezeksiyon uygulanabilir. Vakaların %96-100'ünde detrusor kası varlığı ile yüksek kaliteli rezeke edilmiş örnekler sağlar (57). Daha güncel olan bu teknik, cerrahın tecrübesine, tümörün konumuna ve boyutuna bağlıdır.

TURM örneklerinde detrusör kasının varlığı rezeksiyonun kalitesini gösterir. Detrusör kas tabakasının yokluğu, rezidü tümör, eksik evreleme, erken nüks ile ilişkilidir. Bu sebeple detrusör tabakasının olmaması bir re-TUR endikasyonudur (2).

Standart sistoskopi ve TURM beyaz ışık ile yapılırken, bazı gözden kaçan lezyonların tespiti için yeni teknolojiler geliştirilmiştir. Sistoskopi öncesinde mesaneye 5-aminolevulinik asit (ALA) instilasyonu yapıp floresan ışık altında yapılan fotodinamik tanının özellikle CIS duyarlılığı yüksektir. Ancak beyaz ışık sistoskopisine göre spesifitesi daha düşüktür; eski rezeksiyon alanı veya inflame alanlarda yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir (58). Floresan sistoskopinin nüks oranlarını azaltmasına rağmen, progresyon ve mortalite oranlarında farklılığa yol açmadığı çalışmalarda gösterilmiştir (59). Bunun yanında Dar Bant Görüntüleme (NBI), normal ürotelyum ile hipervasküler kanser dokusu arasındaki kontrast farklılığına dayanır (2).

Ta, T1 lezyonların ilk TURM sonrası rezidü tümör kalma riski mevcuttur. Bu sebeple eğer TUR inkomplet yapılmışsa, kas tabakası görülmemişse ve tüm T1 tümörlerde re-TUR adı verilen ikinci bir rezeksiyon yapılması kılavuzlar tarafından önerilmektedir. Bu ameliyatın ilk TUR ameliyatından 2-6 hafta sonra yapılması önerilmektedir (2).

KİOMK yüksek rekürrens ve progresyon oranları nedeniyle adjuvan intravezikal tedavileri gerekli kılmaktadır (3). Bir sonraki bölümde hastaların risk sınıflaması ve buna göre hangi adjuvan tedaviyi alması gerektiği aktarılacaktır.

2.2.6. Risk Sınıflamaları ve Prognoz

Sistoskopi sonrası yapılan TURM tek başına bir Ta T1 tümörünü tamamen ortadan kaldıracıdır. Bu nedenle, bu tümörler genellikle nükseder ve KİMK'e ilerleyebilir. Bu nedenle, tüm hastalarda adjuvan intravezikal kemoterapi veya intravezikal BCG düşünmek gerekir. 5 yıl içinde rekürrens oranı %50-70 iken, KİMK progresse olma oranı %10-15'dir (3). Adjuvan tedavi belirlenirken, hastanın prognozu dikkate alınmalıdır. Hastalığın tekrarlama ve/veya ilerleme riskini tahmin etmek için belirli hasta grupları için çeşitli prognostik modeller tanıtılmıştır (2). 2006 Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) Genito-Üriner Kanseri Grubu ve İspanya Üroloji Derneği Onkolojik Tedavi Grubu'nun (CUETO) oluşturduğu puanlama modelleri hali hazırda kullanılmaktadır (2).

2006 yılında yayınlanan EORTC skorlama sisteminde 6 klinik ve patolojik özellik kullanılmaktadır. Bunlar; tümör sayısı, tümör çapı, önceki rekürrens oranı, T kategorisi, CIS varlığı, DSÖ 1973 tümör grade grubudur (60). 2006 EORTC skorlama modelini kullanarak hastaların 1 ve 5 yıllık rekürrens ve progresyon oranları tahmin edilebilir (2). Tablo IV'de bu skorlamanın puanlaması, rekürrens ve progresyon skorlarına göre 1 ve 5 yıllık rekürrens ve progresyon ihtimalleri gösterilmiştir. EORTC skorlama sistemi oluşturulurken BCG almayanlar kişilerin verileri kullanılırken iken, CUETO skorlama sistemi geliştirilirken ise BCG almış hastalara yer verilmiştir. CUETO skorlama sisteminde yaş, cinsiyet, önceki rekürrens oranı, tümör sayısı, T kategorisi, CIS varlığı ve DSÖ 1973 tümör grade'i kullanılmaktadır (61).

Tablo IV: EORTC rekürrens ve progresyon skarlama sistemi

Faktör	Rekürrens	Progresyon
Tümör sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör boyutu		
<3cm	0	0
≥3cm	3	3
Önceki rekürrens oranı		
Primer	0	0
≤ 1 rekürrens / yıl	2	2
>1 rekürrens / yıl	4	2
Kategori		
Ta	0	0
T1	1	4
Eş zamanlı CIS		
Yok	0	0
Var	1	6
Grade		
Grade 1	0	0
Grade 2	1	0
Grade 3	2	5
Total skor	0-17	0-23

Rekürrens Skoru	1 yıllık rekürrens ihtimali		5 yıllık rekürrens ihtimali	
	%	(%95 güven aralığı)	%	(%95 güven aralığı)
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 yıllık progresyon ihtimali		5 yıllık progresyon ihtimali	
	%	(%95 güven aralığı)	%	(%95 güven aralığı)
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)

2006 EORTC rekürrens ve progresyon skorlarma sistemi daha önceki kılavuzlarda hep tablo şeklinde yer alırken, EAU 2021 kılavuzunda metin kısmında bahsedilmiştir; ancak tablo şeklinde yer almamıştır (2).

CUETO modellerini kullanarak hesaplanan rekürrens skorları, EORTC ile bulunan skorlara göre daha düşüktür. Bu modelde progresyon skoru ise sadece yüksek riskli hastalarda daha düşük bulunmuştur (61). EORTC skorum sistemi, BCG ile tedavi edilen hastaların yer aldığı CUETO grubundan elde edilen veriler ve başka çalışmalar ile doğrulanmıştır (2).

2021 EAU KİOMK risk skoruması progresyon ihtimali ve hasta risk grubunu belirlemek için ortaya atılmıştır. Bu risk skoruması oluşturulurken yalnızca adjuvan kemoterapi alan hastalar dahil edilmiştir; adjuvan BCG alan hastalar dahil edilmemiştir. Bu skorum sistemi DSÖ 1973 ve DSÖ 2004/2016 grade sisteminin ikisini de içerir (2). (Tablo VI).

Tedavi edilmediği takdirde CIS olan hastaların yaklaşık %54'ünde KİMK'e progresyon görülür (62). Bu kişilerden adjuvan intravezikal tedavilere yanıt veren hastaların %10-20'sinde, yanıt vermeyenlerinde %66'sında KİMK'e ilerleme gözlenir (63).

Tedavi stratejilerinin belirlenebilmesi için EAU kılavuzu hastaları progresyon olma durumlarına göre risk sınıflarına ayırır. 2020 kılavuzlarında hastalar EORTC rekürrens ve

progresyon risk gruplarına göre kategorilendirilmiştir. Ancak bu risk gruplaması 2021 kılavuzunda revize edilmiştir. EORTC risk skorlaması ve 1-5 yıllık rekürrens ve progresyon ihtimalleri tablosu kılavuzdan çıkarılırken, hastaların yeni EAU KİOMK risk grupları tablosu ve yeni risk gruplarına göre 1-5 ve 10 yıllık progresyon ihtimalleri tablosu paylaşılmıştır (2).

DSÖ 2004/2016 veya DSÖ 1973 derecelendirme sınıflandırma sistemlerine dayalı yeni EAU KİOMK prognostik faktör risk grupları tablo V’te gösterilmiştir.

Tablo V: yeni EAU KİOMK prognostik risk grupları

Risk grupları	
Düşük risk	Primer, tek, Ta/T1 LG/G1, CIS olmayan, <70 yaş
	Ek risk faktörlerinden* en fazla birini içeren, CIS olmayan Ta LG/G1
Orta risk	Düşük, yüksek ve çok yüksek risk gruplarına dahil olmayanlar veya CIS olmayanlar
Yüksek risk	- CIS olmayan tüm T1 HG/G3 hastaları (Çok yüksek risk grubuna dahil olanlar hariç) - CIS olan tüm hastalar (Çok yüksek risk grubuna dahil olanlar hariç)
	Evre, Derece ve diğer risk faktörleri* - Ta LG/G2 veya T1 G1, CIS olmayan tüm 3 ek risk faktörüne sahip hastalar - Ta HG/G3 veya T1 LG, CIS olmayan, en az 2 ek risk faktörüne sahip hastalar - T1 G2, CIS olmayan en az 1 ek risk faktörüne sahip hastalar
Çok yüksek risk	Evre, Derece ve diğer risk faktörleri* - Ta HG/G3 + CIS, tüm 3 ek risk faktörü olan hastalar - T1 G2 + CIS, en az 2 ek risk faktörü olan hastalar - T1 HG/G3 + CIS, en az 1 ek risk faktörü olan hastalar - T1 HG/G3 olup, tüm 3 ek risk faktörüne sahip, CIS olmayan hastalar

*Ek risk faktörleri >70 yaş, multiple papiller tümörlerin varlığı ve tümör çapının >3cm olması olarak belirlenmiştir.

Risk grupları metaanalizlere dayalı olarak oluşturulmuştur; ancak tablo oluşturulurken primer CIS veya rekürren tümörleri olan hastalar dahil edilmemiştir. Ayrıca lenfovasküler invazyon ve varyant histolojiler gibi patolojik özellikler dikkate alınmamıştır (2).

Literatürdeki verilere göre prostatik üretrada CIS olması, lenfovasküler invazyon varlığı ve bazı varyant histolojiler çok yüksek risk grubuna dahil edilmelidir. Rekürren tümörü olan hastalar ise diğer prognostik özelliklerine göre orta, yüksek veya çok yüksek risk grubuna girer (2). Risk gruplarına göre 1, 5 ve 10 yıllık progresyon ihtimalleri tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI: Yeni EAU risk gruplarına göre progresyon ihtimalleri

Risk grupları	Progresyon İhtimali (%95 güven aralığı)		
	1 yıllık	5 yıllık	10 yıllık
Yeni Risk Grupları (DSÖ 2004/2016 sınıflaması ile)			
Düşük	%0.06 (%0.01–%0.43)	%0.93 (%0.49–%1.7)	%3.7 (%2.3–%5.9)
Orta	%1.0 (%0.50–%2.0)	%4.9 (%3.4–%7.0)	%8.5 (%5.6–%13)
Yüksek	%3.5 (%2.4–%5.2)	%9.6 (%7.4–%12)	%14 (%11–%18)
Çok yüksek	%16 (%10–%26)	%40 (%29–%54)	%53 (%36–%73)
Yeni Risk Grupları (DSÖ 1973 sınıflaması ile)			
Düşük	%0.12 (%0.02–%0.82)	%0.57 (%0.21–%1.5)	%3.0 (%1.5–%6.3)
Orta	%0.65 (%0.36–%1.2)	%3.6 (%2.7–%4.9)	%7.4 (%5.5–%10)
Yüksek	%3.8 (%2.6–%5.7)	%11 (%8.1–%14)	%14 (%10–%19)
Çok Yüksek	%20 (%12–%32)	%44 (%30–%61)	%59 (%39–%79)

EAU kılavuzları, düşük risk grubu için erken dönem tek doz intravezikal kemoterapi; orta risk grubu için 1 yıl tam doz intravezikal BCG veya en fazla 1 yıl olacak şekilde (optimal şema bilinmemektedir) intravezikal kemoterapi; yüksek risk grubu için 1-3 yıl tam doz intravezikal BCG veya radikal sistektomi önerilmektedir. Çok yüksek risk grubu içinse ön planda radikal sistektomi ancak hasta istemez ya da sistektomi için uygun değilse 1-3 yıl tam doz BCG tavsiye edilmektedir (2).

2.3. Mesane Kanseriinde BCG

2.3.1. Tarihçe

BCG aşısı Albert Calmette ve Camille Guérin tarafından geliştirilmiştir. Mycobacterium bovis suşunun izole edilmesi ve virulansının azaltılması 1908 yılından 1921'e dek sürmüştür (64). BCG aşısı, 217 Parisli çocuğun tüberküloza karşı bağışık olmasını sağlamıştır. 1950'li yıllarda Lloyd Old tarafından, BCG ile enfekte farelerin, tümör transplantasyonuna karşı dirençli olduğu gösterilmiştir (65). Malignite için BCG'nin olumlu etkisi ilk olarak akut lenfoblastik lösemisinin tedavisinde bildirmiştir (66). 1976'da Morales, intravezikal BCG ile tedavi edilen -o zamanki kullanılan terminolojik terimle- yüzeysel mesane tümörlü dokuz hastanın ilk başarılı klinik sonuçlarını yayınlamıştır (67). 1980'de prospektif randomize kontrollü bir çalışma ile, intravezikal BCG'nin rekürrensi önlemedeki olumlu etkisi doğrulanmıştır (68). 1990'da Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından BCG'nin kasa invaze olmayan mesane kanserinde kullanımına onay verilmiştir (69).

2.3.2. Etki mekanizması

BCG'nin etki mekanizması hala tartışmalı, tam olarak ortaya konamamış, araştırılmaya değer bir konudur. Önceki bilgilerimiz, BCG'nin mesane kanserindeki faydasının doğal ve kazanılmış immün sistemi aktive etmesi ile olduğu idi. BCG'nin aktive ettiği sinyal yolları üzerine çalışmalar yapılırken; BCG etkisinin bununla sınırlı olmadığı görülmüştür. Aynı zamanda BCG'nin tümör hücrelerine direkt etki ederek apoptoz, nekrositoz, oksidatif strese neden olduğu ortaya konulmuştur (70).

Birkaç in vitro ve in vivo çalışma ile BCG'nin belirli mesane kanseri dizeleri üzerinde sitotoksik etkiye neden olduğu ve bu doğrudan etki ile hücre ölümü ve hücre proliferasyonunda inhibisyon meydana getirdiği ortaya konulmuştur (71,72).

BCG, toll-like reseptör-7 (TLR7) üzerinden ekstrinsik apoptozu başlatıcı kaspaz 8'i aktive eder. Pro-apoptotik bir protein olan bid'i ve apoptozun intrinsik başlatıcısı olan kaspaz 9'u aktive ederek, hem intrinsik yoldan hem de ekstrinsik yoldan apoptozu indükler (70).

BCG'nin bir diğer sitotoksik etkisi ise nekrozdur. BCG, kaspazdan bağımsız olarak hücre membran hasarına, ultrastrüktürel değişikliklere ve nekroz ile ilişkili bir kemokin olan high molecular group box protein 1'in (HMGB1) salınımına yol açar (73).

BCG, oksidatif stres cevabına neden olarak sitotoksik etkiye yol açar. Oksidatif stres, kimyasal olarak oksidanların üretim ve tüketim dengesizliğinden kaynaklanır (74). BCG, kanser hücreleri tarafından hücre içine alındıktan sonra indüklenebilir nitrik oksit sentazı (iNOS) aktive eder; bu da nitrik oksit (NO) artışına yol açar. Yüksek dozda NO, ürotelyal kanser hücrelerinde sitotoksik etkiye neden olur (75). Aktif BCG, hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) de açığa çıkmasını sağlar; H_2O_2 , daha fazla NO üretimine neden olabilir. Bu maddeler, birbiriyle etkileşime girer ve daha güçlü oksidanlar meydana gelerek, tümör hücrelerinde oksidatif stres yanıtına neden olur. Bu reaksiyonlar sonucunda DNA ve protein hasarı ile apoptoz meydana gelir (70).

İntravezikal uygulama sonrası BCG, normal ürotelyum ve kanser hücrelerine giriş için hücre yüzeyine tutunur. Bu tutunmayı, kanser hücreleri ve normal ürotelyum yüzeyinde yer alan fibronektin ve BCG hücre duvarı yüzeyinde bulunan fibronektin bağlanma proteini (FAP) kombinasyonunun varlığı sağlar. Normal ürotelyum hücrelerinin yüzeyi negatif yüklü sülfatlı glikozaminoglikan (GAG) ile kaplıdır. BCG hücre yüzeyi de negatif yüklüdür; bu sayede normal ürotelyuma daha az bağlanır. Bu durum normal ürotelyumun BCG ile hasarlanmasını ve BCG'ye bağlı yan etkiyi azaltır.

2.3.3. Endikasyonları

Daha önce de bahsedildiği gibi kasa invaziv olmayan mesane kanserinin yüksek rekürrens ve progresyon risklerinden dolayı hastalara adjuvan intravezikal tedaviler gerekmektedir (2). Sigara kullanmanın rekürrens ve progresyon ihtimalini artırdığı gösterilmiştir; bu sebeple hastaların sigarayı bırakmaları sağlanmalıdır (76).

TURM sonrası adjuvan tedavi olarak intravezikal kemoterapi ve BCG kullanılmaktadır. Hastaların risk gruplarına göre düşük risk için tek doz intravezikal kemoterapi; orta risk için 1 yıl BCG veya en fazla 1 yıl olacak şekilde kemoterapi; yüksek risk için ise 1-3 yıl intravezikal BCG önerilmektedir. Dolayısıyla intravezikal BCG orta ve yüksek risk grubu için önerilmektedir. Çok yüksek risk grubu için ise öncelikle erken sistektomi; eğer hasta kabul etmiyor veya uygun değilse 1-3 yıl BCG önerilmektedir.

5 metanalizin sonuçları, TURM sonrası intravezikal BCG'nin, tek başına TURM ve TURM + intravezikal kemoterapiye göre KİOMK'de rekürrensi azalttığını ortaya koymuştur

(77). Randomize kontrollü çalışmalar ile de, BCG'nin rekürrensi azaltma bakımından epirubisin, epirubisin+interferon (IFN) ve mitomisin C (MMC)'ye üstün olduğu gösterilmiştir (2). BCG ve MMC'nin kıyaslandığı çalışmalarda idame BCG'nin rekürrenste %32'lik azalma sağladığı; ancak BCG'nin idame verilmediği çalışmalarda rekürrenste %28'lik artış olduğu görülmüştür (2). İdame BCG ile görülen azalma; Ta, T1 tümörlerde olduğu gibi CIS olan hastalarda da benzer biçimde saptanmıştır (78)

Metaanalizler, BCG'nin tümör progresyonunu geciktirdiğini ve potansiyel olarak azalttığını göstermiştir (79). BCG idame verildiğinde adjuvan tedavi vermemeye veya kemoterapiye göre progresyon riskinde %27'lik azaltma sağladığı görülmüştür (78).

Literatürde farklı BCG suşlarının etkinlik açısından farklılık göstermediğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (2).

2.3.4. Kontrendikasyonları

BCG'nin kesin ve rölatif kontrendikasyonları mevcuttur. Aşağıdaki durumlarda intravezikal BCG uygulaması kesin kontrendikedir (16):

- Biyopsi dahil olmak üzere prostat ve mesane cerrahisi sonrası 7-14 gün içerisinde
- Travmatik kataterizasyon sonrası 7-14 gün içerisinde
- Uygulama sırasında travmatik kataterizasyon veya gros hematüri olması
- Konjenital ya da edinilmiş immün yetmezliği olan hastalar (AIDS, lenfoma, lösemi, kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik ilaçlar ve radyasyon, immun süpresif tedavi altındaki hastalar) (küçük hasta sayılı son çalışmalar, kesin kontrendikasyon oluşturmadığını belirtiyor (80)).
- BCG sepsisi öyküsü
- BCG'ye bağlı önceki alerjik reaksiyonlar
- Mesaneye radyoterapi öyküsü (radyasyon sistiti) (81).

Aşağıdaki durumlarda ise BCG rölatif kontrendikedir (16):

- Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu
- Febril enfeksiyon varlığı
- BCG'nin etkinliğini etkileyebilecek antibiyotik alan hastalar
- Karaciğer hastalığı olanlar (sepsis olursa izoniazid kullanımını engeller)
- Aktif veya geçirilmiş tüberküloz öyküsü olan hastalar (risk teorik ama bilinmiyor) (aktif tüberkülozun kesin kontrendike olduğunu söyleyen makaleler de mevcuttur (81))
- Kötü genel performans durumu
- İlerlemiş yaş (BCG'nin etkinliği yaş ilerledikçe azalır)

Literatürdeki verilerin azlığı nedeniyle protezi olan hastalarda enfeksiyon veya diğer komplikasyon riskinde artış gösterilememiştir (82). Üreteral reflü ve anti-TNF ilaç kullanan hastalarda mevcut verilerin azlığı nedeniyle BCG kullanımı tartışmalıdır (16).

2.3.5. Yan etkileri

Intravezikal BCG'ye bağlı lokal ve sistemik yan etkiler görülebilmektedir. İntravezikal BCG tedavisi, intravezikal kemoterapiye göre daha fazla yan etkiye sahiptir (78). Ciddi yan etki görülme oranı %5'ten azdır. Uygulama sonrası görülen BCG enfeksiyonu oranı %1 olarak gösterilmiştir (83). Hastaya idame şemasına göre BCG verilmesi, indüksiyon dozlarına göre yan etki riskini artırmamaktadır (84). Tedavinin kesilmesini gerektiren yan etkiler ilk yılda daha fazla görülmektedir (83). Yaşlı hastalarda tedavi kesilmesini gerektiren yan etkiler daha fazla görülmemektedir (85). Farklı BCG suşları arasında toksisite açısından farklılık görülmemiştir (86). BCG'ye bağlı yan etkiler hastada intrakaviter uygulamalar bittikten sonra zamanla azalır (2).

BCG'nin absorbe olarak sistemik dolaşıma geçmesi sonucu majör komplikasyonlar görülebilir; bu nedenle kontrendike durumlara dikkat edilmesi önemlidir (2). Lökositüri, mikroskobik hematüri ve asemptomatik bakteriüri BCG uygulaması için kontrendikasyon oluşturmamaktadır ve bu durumlarda antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir (80).

Tablo VII'de Amerikan Üroloji Birliği'nin (AUA) mesane kanserinde intravezikal tedavi yönetimi kılavuzunda yer alan BCG ve diğer kemoterapötik ajanların potansiyel yan etkileri ve komplikasyonları sıralanmıştır (87).

Tablo VII: BCG ve Mitomisin C'nin potansiyel yan etkileri ve komplikasyonları

BCG		Mitomisin C
BCG sepsisi	Üreteral obstrüksiyon	Dermatit
Kontrakte mesane	Üriner frekuensi	Anoreksiya (İştah azalması)
Mesanede ülserasyon	Üriner inkontinans	Kontrakte mesane
Öksürük	Üriner sıkışma, aciliyet (urgency)	Mesane ağrısı
Sistit	Spondilit	Sistit
Epididimo-orşit	Testiküler şişme	Diyare
Ateş	Orkialji	Dizüri
Flank ağrı	Penil lezyonlar	Yorgunluk
Granülomatöz hepatit	Prostatit	Hematüri
Hematüri	Akciğer tüberkülozü	Bulantı-kusma
Lenfadenit	Pyelonefrit	Avuçiçinde soyulma
Lenfadenopati	Reaktif artrit	Suprapubik ağrı
Mitotik anevrizma	Nokturi	

2.3.6. Lokal yan etkileri

BCG'nin en sık yan etkisi sistittir (88). Hastaların yüzde 80'inde görülür ve BCG ertelenmesinin en sık nedenidir. Kimyasal sistit, epirubicin ile %33, mitomisin C ile %41, doksorubicin ile %56 oranlarında görülmüştür (89).

Hematüri, BCG ile tedavi edilen hastaların %90'ında, intravezikal kemoterapötiklerle tedavi edilenlerin ise %40'ında bildirilmiştir (90). Hematüri genellikle sistitle ortaya çıkar ve TURM'nin genişliği ile ilişkili ortaya çıktığı görülmektedir (89).

Kontrakte mesane, BCG'nin ektravaze olmasına bağlı görülebilmektedir. Multiple TUR ve idame tedaviler ile ilişkilidir. Nadir görülen ciddi bir komplikasyondur (89).

Üreteral obstrüksiyon nadir görülen bir komplikasyondur. Orifisi içine alan rezeksiyon yapıldığında oluşan fibrozise bağlı gelişir. Geçici olarak görülür ve BCG instilasyonu kesilince kendiliğinden düzelir (89).

Granülomatöz prostatit, BCG ile tedavi edilen hastalarda BCG ile kontamine idrar nedeniyle görülür. Genellikle asemptomatik seyrederken %1-3 hastada lokal ve sistemik semptomlar görülür.

BCG ile kontamine idrarın neden olduğu bir diğer klinik durum ise epididimo-orşittir. İnstilasyon sırasındaki kataterizasyona bağlı olan enfeksiyondan gram negatif basiller sorumluyken, instilasyondan daha sonra ortaya çıkan enfeksiyondan mikobakteriler sorumludur (91). Literatürde BCG ile tedavi edilen hastalarda epididimo-orşit vakaları %0.2 ile %10 arasında bildirilmiştir (89).

2.3.7. Sistemik yan etkileri

BCG ile ilişkili sistemik yan etkiler, lokal yan etkilerden daha nadir görülür; ancak ciddi durumlar olarak karşımıza çıkar. En çok görülen sistemik yan etkiler genel halsizlik, ateş, kas ağrısı ve bulantıdır. %30.5 hastada düşük dereceli ateş görülse de >38 dereceyi geçen ateş %5-20 hastada bildirilmiştir. Bu yan etkiler genelde 48 saat içinde semptomatik tedavi ile veya tedavisiz kendiliğinden düzelir (89).

BCG'ye bağlı alerjik reaksiyonlar nadirdir. Deri döküntüleri ve artraljiye sebep olabilir. Genelde semptomatik tedavi ile düzelir (92).

Sistemik BCG reaksiyonu, nadir görülen, BCG maruziyetine bağlı sistemik granülomatöz bir hastalığı tanımlar. Etkilenen organdan organizmanın izole edilmesi zor olduğu için, organizmaya bağlı mı enfeksiyon olduğu ya da maruziyete bağlı bir hipersensitivite reaksiyonu mu olduğu tam olarak bilinmemektedir (89).

BCG enfeksiyonu, instilasyondan hemen sonra ortaya çıkan nadir bir durumdur. Yüksek ateş, çoklu organ yetmezliği ile seyreder. Spesifik bir muayene bulgusu olmamakla birlikte akciğerlerde krepitasyon, hepatomegaliye rastlanır. Anormal karaciğer fonksiyon testleri, lökopeni ve bozulmuş hemodinami görülür. Genelde TURM'den kısa zaman sonra BCG alan ya da BCG uygulaması sırasında travmatik kataterizasyona bağlı intravenöz absorpsiyon sonucu bu durum meydana gelir (89).

2.3.8. Yan etki yönetimi

BCG sonrası yan etkilerin yönetimi, yan etkilerin türleri ve derecesine göre Uluslararası Mesane Kanseri Grubu (IBCG) ve bir İspanyol grubu önerilerine göre yapılmalıdır (89).

DSÖ toksik ilaç etkileri derecelendirme sistemine göre;

Grade 1: Orta semptomlar ve <48 saat (Genellikle intravezikal tedavide değişiklik gerektirmez)

Grade 2: Şiddetli semptomlar ve/veya >48 saat (Genellikle semptomlar düzelene kadar instilasyonun ertelenmesi gerekir)

Grade 3: Lokal, bölgesel, sistemik ve immüno-allerjik (Genellikle semptomlar düzelene kadar instilasyonun ertelenmesi gerekir)

Grade 4: Sistemik BCG reaksiyonları (BCG tedavisinin kesilmesi gerekir).

EAU kılavuzlarında IBCG önerileri modifiye edilerek lokal ve sistemik yan etki yönetimi önerileri tablo VIII'de verilmiştir.

Tablo VIII: İntravezikal BCG yan etkilerinin yönetimi

Lokal yan etkilerin yönetimi	
Semptomatik sistit	Fenazopiridin, propantelin bromür veya nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAID)
	Semptomlar birkaç gün içinde düzelirse: instilasyona devam edilir.
	Semptomlar düzelmez ya da kötüleşirse, instilasyon ertelenir, idrar kültürü alınır ve ampirik antibiyotik başlanır.
	Antibiyotik tedavisine rağmen semptomlar devam ediyorsa: • Kültür pozitif çıkarsa: antibiyograma göre antibiyotik ayarlanır. • Kültür negatif çıkarsa: Kinolonlar ve NSAID, günde 1 kez, 5 gün boyunca (gerekirse tekrarlanır).
	Semptomlar devam ederse: antitüberküloz ilaçlar + kortikosteroidler
	Tedaviye cevap yok ve/veya kontrakte mesane gelişirse: radikal sistektomi
Hematüri	Başka semptomlar eşlik ediyorsa hemorajik sistiti dışlamak için idrar kültürü yapılır.
	Hematüri devam ederse, rezidü tümör açısından sistoskopi planlanır.
Semptomatik granülomatöz prostatit	Semptomlar nadiren ortaya çıkar. Çıkarsa idrar kültürü yapılır.
	Kinolon başlanır.
	Kinolonlara cevap alınamazsa izoniazid (300mg/gün) ve rifampisin (600mg/gün) 3 ay süre ile verilir.
	İntravezikal tedavi sonlandırılır.
Epididimo-orşit	İdrar kültürü alınır kinolon başlanır.
	İntravezikal tedavi sonlandırılır.
	Antibiyotik tedavisine yanıt alınamaz veya abse gelişirse orşiektomi yapılır.

Sistemik yan etkilerin yönetimi	
Genel halsizlik, ateş	Genellikle tedavisiz veya antipiretik ile 48 saat içinde düzelir.
Artralji ve/veya artrit	Nadir görülen otoimmün reaksiyondur.
	NSAID ile tedavi edilir.
	Kısmi yanıt veya yanıt olmaması durumunda yüksek doz kinolon, kortikosteroid veya antitüberküloz ilaçlar verilir.
Kalıcı yüksek ateş (>48 saat, >38,5°C)	İntravezikal BCG tedavisi kalıcı olarak kesilir.
	İdrar kültürü, kan testleri ve göğüs röntgeni çekilir.
	Tanı değerlendirmesi devam ederken, ikili antimikrobial ajan hemen başlanır.
	Enfeksiyon hastalıkları görüşü istenir.
BCG sepsisi	Önlemek için BCG tedavisi TURM'den en az 2 hafta sonra başlanır.
	İntravezikal BCG tedavisi kesilir.
	Şiddetli enfeksiyon durumunda; • Yüksek doz kinolon veya izoniazid, rifampisin ve etambutol 1,2 g/gün, 6 ay boyunca • Erkenden kortikosteroid başlanır, semptomlar devam ettiği sürece verilir. • Gram negatif/enterokokları kapsayacak şekilde ampirik antibiyotik başlanır.
Allerjik reaksiyonlar	Antihistaminik ve NSAID ile tedavi edilir.
	Semptomlar devam ederse yüksek doz kinolon veya izoniazid ve rifampisin başlanır.
	Semptomlar düzelene kadar tedavi ertelenir.

2.3.9. Yan etkileri azaltmaya yönelik stratejiler

BCG ile ilişkili yan etkileri önlemek için çeşitli stratejiler düşünülmüştür. Bunlar; intravezikal BCG uygulayan sağlık profesyonellerinin eğitilmesi, doz azaltma, ofloksasin kullanımı, eş zamanlı izoniazid kullanımı, BCG'nin mesanede kalış süresinin kısaltılması ve immunmodülatör ilaç eklenmesi olarak sıralanabilir (89).

BCG, canlı bir aşıdır ve sistemik advers olay oluşturma potansiyeli bulunmaktadır. Yaklaşık 50 yıllık birikime rağmen, basit kural hataları yapılırsa hastalarda morbidite riski bulunmaktadır. Bu nedenle; hastaların, uygulamayı yapacak sağlık profesyonellerinin ve ürologların eğitilmesi gerekmektedir. Yan etki yönetiminde eğitim, farkındalık ve önleme sac ayağının parçalarını oluşturmaktadır.

Eğitim, katateri doğru takmanın bilinmesi ile başlar. Sağlık profesyonellerine bu konuda eğitim verilmesi ile travmatik kataterizasyonun önüne geçilmiş olur. Travmatik kataterizasyon, makroskopik hematüri, üriner sistem enfeksiyonu varlığında problem çözülene kadar uygulama ertelenmelidir.

TURM sonrası mukoza epitelinin iyileşmesi için BCG en erken 2 hafta sonra yapılmalıdır (89). Bu sayede BCG'nin sistemik absorpsiyonu önlenerek ciddi yan etkilerin görülmesi engellenir. Bu konuda hem hastanın bilgilendirilmesi hem de aşılama uygulayıcısının uyanık olması gerekmektedir. Bunun aksine, BCG zamanlamasının tolerabiliteyi etkilemediği ve seçilmiş hastalarda erken uygulamanın yapılabileceği de öne sürülmüştür (93). Ancak EAU kılavuzlarında hala TURM sonrası ilk 2 haftada BCG uygulanmasının kontrendike olduğu yazmaktadır (2).

Martinez-Pineiro ve ark. yaptıkları çalışmalarda 1/3 doz ile standart doz BCG verilen hastalarda rekürrens ve progresyon bakımından fark olmadığını ortaya koymuştur. Ancak multifokal tümörleri olan hastalarda standart dozun daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir. Ayrıca standart doz kullanılan yüksek riskli hastalarda daha az rekürrens oranlarına doğru bir eğilim olduğu bildirilmiştir. Yazarlar, yüksek riskli hastalarda standart doz kullanılmasını önermiştir. Doz azaltımının orta riskli hastalarda idame şeması uygulandığında etkili ve güvenli olabileceğini vurgulamıştır. 1/3 doz verilen hastalarda sınıf 1 ve 2 advers olayların daha az görüldüğü saptanmıştır; ancak ciddi yan etkiler arasında 1/3 doz ile standart doz arasında fark görülmemiştir (94,95).

EORTC'nin çok merkezli, randomize faz 3 (30962) çalışmasının final sonuçlarında 1355 hasta yer almıştır. BCG toksisite ve etkinlik üzerine en geniş seriye sahip bu araştırmada,

1/3 doz ile standart doz arasında yan etki açısından farklılık saptanmamıştır. 1/3 doz 1 yıl idame, standart doz 3 yıl idame ile kıyaslandığında yetersiz bulunmuştur. Yazarlar, orta risk grubunda 3 yıl idame protokolü ek iyileşme sağlamadığı için 1 yıl idame BCG önermiştir. Yüksek risk grubunda ise standart doz 3 yıl idamenin, standart doz 1 yıl idame protokolüne göre rekürrensi azalttığı gösterilmiştir (96).

İspanyol çalışma grubu (CUETO) doz azaltılması çalışmasında, 1/3 dozun orta riskli hastalarda minimum efektif doz olduğu ve 1/6 dozun yan etkilerde azalmaya yol açmadan etkinlikte düşüşe yol açtığı bildirilmiştir (97).

Colombel ve ark. çalışmasında, bir gruba BCG ile birlikte ofloksasin verilirken diğer gruba BCG ile birlikte placebo verilerek hastalar advers olaylar açısından incelenmiştir. Hastaların semptomlar hafif, orta, şiddetli ve komplikasyon olmak üzere 4'e ayrılarak sınıf I'den IV'e kadar numaralandırılmıştır. Ofloksasin'in, orta ve şiddetli advers olayların, özellikle BCG bırakılması ile ilişkili sınıf III olayların insidansında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca istatistiksel anlamlı bulunmasa da ofloksasin verilen grupta BCG'ye olan uyumun arttığı görülmüştür. Uzun dönem etkileri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu yazarlar tarafından belirtilmiştir (98). Ofloksasinin pazara çıktıktan sonra bildirilmiş sinir sistemi, kardiyovasküler, gastrointestinal ve hipersensitivite reaksiyonları gibi yan etkileri vardır (99). Hangi hasta grubuna profilaktik ofloksasin verilebileceğine dair henüz kılavuzlara girmiş bir öneri bulunmamaktadır (2).

Johnson ve ark. randomize kontrollü çalışmasında, BCG ile birlikte oksibutinin kullanımının beklenenin tam tersi biçimde placeboya göre, idrara çıkma sıklığında ve dizüride artış yaptığı saptanmıştır. Bunun yanında yine oksibutinin verilenlerde ateş, grip benzeri semptomlar, ağız kuruluğu ve kabızlığın daha fazla olduğu görülmüştür. Yazarlar tarafından intravezikal BCG alan hastalarda profilaktik oksibutinin kullanımı önerilmemiştir (100).

Boer ve ark. 1992 yılında yayınladığı çalışmasında, Gine domuzlarına intravezikal BCG ile birlikte izoniazid (INH) verildiğinde, BCG'ye karşı immün yanıtta bozulmaya yol açtığı ortaya konulmuştur (101). EORTC 30911 çalışmasının ara sonuçlarına göre, BCG ile birlikte INH verildiğinde, verilmeyenlere göre lokal ve sistemik yan etkiler açısından farklılık gözlenmemiş; dahası INH verilen grupta karaciğer fonksiyon testlerinde kötüleşme görülmüştür. Bu sebeple BCG yan etkilerini azaltmak için profilaktik INH önerilmemektedir (102). Diğer yandan, Khalifa ve ark. çalışmasında ise, yan etki görülmeyen hasta INH verilen grupta %19, placebo verilen grupta %16 olarak bildirilmiştir. INH'in mesaneyle sınırlı lokal

yan etkilerde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. 2 yıllık takip sonunda etkinlikten ödün vermeden INH kullanımının sistemik yan etkilere etkisi olmasa da lokal yan etkilerde azalma yarattığı vurgulanmıştır (103).

Yorulmaz ve ark. BCG başarısızlık nedenlerinin araştırıldığı çalışmasında, trigon veya mesane boynunda tümör tutulumu olan hastalarda intravezikal BCG'nin mesanede tahammül süresinin azaldığı gösterilmiştir (104). Yorulmaz ve ark. çalışması gibi retrospektif olarak dizayn edilmiş bizim çalışmamızda, hastaların uygulama sonrası ilacın mesanede kalış süresi kayıt altına alınmadığı için bu konuda bir değerlendirme yapılamamıştır.

Pan ve ark. 2007 yılında yayınladığı çalışmasında, KİOMK hastalarına BCG'nin yanında antifibrinolitik ajanlar verildiğinde, BCG'nin antitümör etkisini artırıldığı bildirilmiştir. BCG dozu azaltıldığında da bu etkinin korunduğu belirtilmiştir. Bu sayede BCG dozu azaltılarak etkinlikten ödün vermeden yan etki insidansının azaltılabileceği yazarlar tarafından öne sürülmüştür (105).

Lian ve ark., intravezikal ile intra-arteriyel kemoterapinin (İAK) kombine kullanılmasının rekürrensi azalttığını ve güvenli bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir. Bilateral iliak arterlere modifiye Seldinger tekniği ile pertükan katater yerleştirilip, doğrudan buraya kemoterapötik ajanın verilmesiyle sistemik yan etkilerin azaltılması hedeflenmiştir. Bu çalışmada, İAK alan 99 hastanın hiçbirinde intolerans görülmediği bildirilmiştir. Gözlenen yan etkilerin ise hafif semptomlar olduğu belirtilmiştir. Bunlar hafif anemi, trombositopeni, bulantı-kusma ve deri ülseridir. Bu çalışma ile, BCG'nin bulunamadığı zamanlarda ve BCG intoleran hastalarda intravezikal ile intra-arteriyel kemoterapi uygulamasının efektif ve güvenli olduğu ortaya konulmuştur (106).

2.3.10. BCG intoleransı ve diğer BCG başarısızlık durumları

BCG tedavisinden sonra yaklaşık %50 hastada kalıcı bir yanıt alınmadığı bilinmektedir; %15 hastada ise KİMK'ne progresyon görülmektedir (107). Hastaların takiplerinde KİMK gelişmesi, yüksek dereceli rekürrens veya hala KİOMK olmasına rağmen patolojik progresyon gözlenebilir. BCG'ye rağmen bu durumların görülmesi BCG başarısızlığı olarak tanımlanır.

BCG başarısızlığı içeren 4 durumdan 3'ü BCG'nin etkinliği ile ilgiliyken 1 tanesi yan etkisi ile ilgilidir. BCG intoleransı, intravezikal BCG tedavisi tamamlanmadan tedavinin

sonlandırılmasını gerektiren ciddi yan etkiler görülmesidir (89). Diğer BCG başarısızlık durumları Tablo IX’da gösterilmiştir.

BCG başarısızlığı sonrası sistektomi yapılan hastalar, erken sistektomiye göre daha kötü onkolojik sonuçlara sahiptir (108). Bu nedenle çalışmalar, BCG başarısızlığını tahmin etmeye yönelik yapılmıştır. BCG’nin etkinliğindeki yetersizliğe bağlı başarısızlık durumlarında, kılavuzlarda tedavi önerileri var iken, BCG intoleransı için ise net bir öneri bulunmamaktadır (2). BCG intoleran hastanın takibinde nasıl hareket edilmesi konusu araştırılmaya dair bakir bir sahadır.

Tablo IX: BCG intolerans harici BCG başarısızlık tanımları

BCG-refrakter tümör
1. 3. ayda T1G3/HG tümör varlığı 2. Reindüksiyon veya 1. idameden 3 ay sonra ya da 6. ayda TaG3/HG tümör varlığı 3. Reindüksiyon veya 1. idame sonrası 3. veya 6. ayda CIS varlığı 4. BCG idame tedavisi devam ederken HG tümör varlığı
BCG relaps gösteren tümör
İdame BCG tedavisi tanımlanmasına rağmen G3/HG tümör rekürrensi (İdame BCG’ye yanıt alınmasına rağmen)
BCG cevapsız tümörler
Tüm BCG-refrakter tümörler ve yeterli BCG’ye rağmen 6 ay içinde TaT1G3/HG olması veya yeterli BCG tedavisi tamamlanmasına rağmen 12 ay içinde CIS nüksü (Yeterli BCG, ilk indüksiyonda 6 dozun 5’ini, 2. İndüksiyonun 6 dozdan 2’sini veya idamede 3 dozdan 2’sinin tamamlanması olarak tanımlanır)

2.4. Kanser ve İnflamasyon

1863 yılında Virchow tarafından inflamasyonun kansere sebep olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Bu duruma inflamasyonun, hücre proliferasyonunun indüklenmesinin sebep olabileceği düşünülmüştür. Hücre proliferasyonu, yalnız başına kansere neden olmaz; ancak konak yanıtı ile ortaya çıkan sitokinler, inflamatuvar hücreler, artmış anjiyogenez DNA hasarına sebep olabilecek bir ajan veya etken ile karşılaştığında onkogeneze için uygun bir ortam sağlayabilir. Kanserlerin yaklaşık %20'sinden kronik enfeksiyon ve enflamasyon sorumludur (109).

Kronik enflamasyonun malign transformasyona yol açtığı bilinmektedir. Mesane kanserinde, enflamasyon ikili rol oynar. Bir yandan kronik inflamasyon, Schistosoma haematobium enfeksiyonunda görüldüğü gibi mesane kanseri gelişimi için iyi belirlenmiş bir risk faktörüdür. Öte yandan, enflamasyona neden olan Calmette-Guérin basili (BCG) ile intravezikal tedavi, kanserin nüksetmesine karşı koruma sağlar (109).

Son yıllarda artan kanıtlarla tümör mikroçevresindeki inflamatuvar yanıtların mesane karsinogenezi, proliferasyonu, progresyonu ve metastazında kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (110).

2.5. Hematolojik İnflamatuvar Belirteçler

Virchow neoplastik dokularda lökosit varlığını göstererek kanser ve inflamasyon ilişkisini ilk kez ortaya koymuştur (111). Renal hücreli karsinom, mesane kanseri gibi birçok kanser türlerinde nötrofili gözlenmiştir (108). Tachibana ve arkadaşları, mesane kanseri hücrelerinin granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) salgılayarak otokrin etkileşim ile tümör büyümesini sağladığını öne sürmektedir (112). Kemik iliğinde G-CSF, myeloid hücreleri toplayarak perifer kanında nötrofillerin salınımını indükler (113). Bu sayede kanserli hastalarda nötrofili, bunun yanında CD4+ T lenfositleri başta olmak üzere nispi lenfopeni görülür (114).

Bilimsel araştırmalarda hematolojik inflamatuvar biyobelirteçler son yıllarda sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Başta C-reaktif protein (CRP), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR) olmak üzere inflamatuvar cevabı temsil eden belirteçler daha kötü

onkolojik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Bu belirteçler arasında en fazla ilgi gören, inflamatuvar yanıtın basit bir göstergesi olan NLR olmuştur (9).

2.5.1. Nötrofil Lenfosit oranı

Kanser tarafından tetiklenen sistemik inflamatuvar yanıt, rölatif nötrofili ve lenfositopeniyi içerir. Nötrofiliden tümör hücrelerinden G-CSF salınımı, kanserin yarattığı inflamasyondan IL-1 ve TNF-alfa salınımı sorumlu tutulmaktadır (115). Nötrofiller, proanjiyogenik faktörler, büyüme faktörleri ve antiapoptotik markerlar ekskrete eder; nötrofil artışı ve lenfositlerin azalması (intratumoral T lenfosit aktivitesinin azalması) sonucu tümör büyümesi ve progresyonu oluşur. Bu nedenle, yüksek NLR, daha ileri evre kanser ve daha kötü sonuçlarla ilişkili bir protümör inflamatuvar durumu temsil edebilir (9).

Sistemik inflamasyonun kanser gelişimi ve progresyonunda etkili olduğunu destekleyen kanıtlar mevcuttur. Sistemik inflamatuvar yanıt; akut faz proteinlerinin (CRP, fibrinojen, ferritin, albümin ve transferrin gibi) veya nötrofil, lenfosit, monosit gibi periferik kan lökosit bileşenlerinin konsantrasyonu ile değerlendirilebilir.

Bir teoriye göre, tümör infiltrasyonuna hücre aracılı yanıtın lenfosit bağımlı olmasından dolayı, tümör marjinde düşük lenfositik infiltrasyon olması kötü prognoz ile ilişkilidir (116).

Son yıllarda, tedavi öncesi yüksek NLR'nin kolorektal, mide, over kanserinde kötü sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (9).

2.5.2. Monosit Lenfosit oranı

Son çalışmalarda, sistemik inflamatuvar yanıtın lenfosit ve monosit kombinasyonu kullanılarak ölçülmesinin, yani lenfosit monosit oranı (LMR) ya da monosit lenfosit oranının (MLR) kanser prognozunun değerlendirilmesine kullanılmak için geliştirilebileceğini ortaya atılmıştır (117).

Bazı çalışmalarda yüksek LMR'nın kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; ancak bunun aksini iddia eden yazarlar da mevcuttur (118,119). Monosit sayısındaki artışın hepatosellüler kanser ve mide kanserli hastalarda kötü prognozu ön gördüğü belirtilmiştir (120).

2.5.3. Platelet lenfosit oranı

Trombositozun kanserle ilişkisi ilk olarak 1964 yılında Levin ve Conley tarafından tanımlanmış ve trombositozlu yetişkin hastaların %38'inin tanınmayan bir primer kansere sahip olduğu bulunmuştur. Bir hipoteze göre, trombositozun nedeni, büyüyen tümörlerin büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salgılanmasıdır. Bunlardan biri olan IL-6, trombosit üretimini uyarabilir (121).

Trombositozun (trombosit sayısı $> 400 \times 10^9 / l$), anjiyojenik faktörlerin artan ekspresyonu ile ilişkisi nedeniyle birçok kanserde kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (122).

2.5.4. Hb-RDW oranı

Hemoglobinin, eritrosit dağılım genişliğine (RDW) oranı (HRR), diğer belirteçlere göre daha az da olsa çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır.

Düşük Hb konsantrasyonu, bozulmuş nutrisyonel durumunu ve immün yanıtında bir azalmayı yansıtır ve tek başına akciğer, mesane ve mide kanseri gibi birçok kanserde zayıf bir prognostik faktördür (123).

RDW'de bir artış, akciğer, meme, mide ve üst sistem ürotelyal karsinom gibi kanserlerde sağkalımda bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (124). HRR ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalar, HRR'nin akciğer, baş-boyun ve özofagus kanserinde prognostik bir faktör olduğunu göstermiştir. KİMK'de prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (10).

2.5.5. Sistemik immün inflamatuvar index

Son yıllarda popüler hale gelen hematolojik belirteç ise sistemik immün inflamatuvar index (SII)'tir. Nötrofil sayısı X Trombosit sayısı / lenfosit sayısı formülü ile hesaplanır. Formül, NLR ile trombosit sayısının çarpılması şeklinde de özetlenebilir.

Artmış sistemik immün inflamasyon indexi (SII), birçok kanser için kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (125,126).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi girişimsel olmayan klinik çalışmalar etik kurul onayı (onay tarihi: 22.04.2021 onay numarası: 2021/88) alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Mart 2013 - Aralık 2021 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Üroloji Kliniği'nde takibi yapılan kasa invaziv olmayan mesane kanseri hastalarının dosyaları retrospektif tarandı. TURM sonrası Avrupa Üroloji Derneği risk sınıflamasına göre orta ve yüksek risk grubunda olan, 1-3 yıl BCG planlanmış ve BCG toleran grup için en az bir yıl takip edilmiş hastalar çalışmaya alındı. BCG intoleran hastalar için ise 1 yıl şartı aranmadı.

Kan alınması sırasında aktif enfeksiyonu olan hastalar, sistemik enflamatuvar hastalığı olanlar veya tam kan sayımını etkileyebilecek hematolojik hastalığı olanlar, son 2 hafta içinde kan transfüzyonu öyküsü olanlar, primer tümörü üreter ve renal pelvis kaynaklı olanlar, BCG intoleran olmayıp, diğer BCG başarısızlığı nedenleriyle BCG stoplananlar, tanı anında metastatik hastalığı olanlar, bilinen başka malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların son 2 hafta içerisindeki hemogram tetkikleri var ise çalışmaya dahil edildi. Birden fazla tetkik var ise indüksiyon BCG öncesi ve sonrası en yakın tarihli sonuçlar baz alındı.

Hastaların Mia-Med programındaki verilerinden yaş, cinsiyet, TNM evresi, histolojik grade, eşlik eden CIS olup olmaması, re-TUR yapıp yapılmaması, tümör boyutu, sayısı, önceki rekürrens sıklığı, EORTC ve CUETO skorları, tümör lokalizasyonu (trigon-nontrigon) kaydedildi.

Hastaların ek komorbiditeleri taranarak hipertansiyon, diyabet, kalp hastalıkları, Astım/KOAH, nörolojik hastalık, tiroid hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği (KBY) olup olmaması kayıt altına alındı. Mesane kanseri harici en az bir adet başka hastalığı olanlar ek hastalık var; mesane kanserinden başka hastalığı olmayanlar ise ek hastalık yok olarak etiketlendi. Bunun yanında hastaların Charlson komorbidite indeksleri de hesaplandı.

Hastaların indüksiyon BCG aldığı süreçteki sigara içme durumları belirlendi. Buna göre, hiç sigara içmeyenler, sigarayı bırakanlar ve aktif içiciler olarak kategorize edildi.

Hastaların indüksiyon BCG öncesi ve sonrası hemogram sonuçlarından nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, hemoglobin, RDW değerleri kaydedildi. İndüksiyon BCG

başlamadan alınan hemogramdaki sonuçlar nötrofil I, lenfosit I, monosit I, trombosit I, hemoglobin I, RDW I olarak; 6 kür indüksiyon BCG sonrası alınan hemogramdaki sonuçlar ise nötrofil II, lenfosit II, monosit II, trombosit II, hemoglobin II, RDW II şeklinde etiketlendi.

Tam kan sayımından elde edilen I. ve II. sonuçların ve aralarındaki değişimlerin iki grup için de ortalama veya ortanca değerleri belirlendi.

Hastaların BCG öncesi ve sonrası ortanca NLR, MLR, LMR, HRR, PLR, SII ile bunların değişimleri değerlendirildi.

Hastaların takip süresi, nüks ve progresyon görülme durumları, BCG alma süresi, BCG bırakma zamanı, BCG tamamlama durumu, BCG bırakma nedeni, BCG lokal yan etki ve sistemik yan etki görülme durumu, yan etki görülme zamanı kaydedildi.

Hastaların indüksiyon BCG öncesi ve sonrası hemogram sonuçlarından nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, hemoglobin, RDW değerleri kaydedildi. Henüz indüksiyon BCG almadan önce alınan hemogramdaki sonuçlar nötrofil I, lenfosit I, monosit I, trombosit I, hemoglobin I, RDW I olarak; 6 kür indüksiyon BCG sonrası alınan hemogramdaki sonuçlar ise nötrofil II, lenfosit II, monosit II, trombosit II, hemoglobin II, RDW II şeklinde etiketlendi.

Sonlanım noktası, hastaların BCG intoleran olması ya da olmaması olarak belirlendi. BCG intoleransı, BCG yan etkisine bağlı tedavinin kesilmesi olarak tanımlandı. BCG toleransı ise yan etki olsun ya da olmasın en az 1 yıl BCG tedavisini alıp, yan etki nedeniyle BCG kesilmemesi olarak belirlendi. BCG intoleransı harici diğer BCG başarısızlık nedenleri çalışmaya dahil edilmedi.

3.1. İstatistiksel Yöntemler

Değişkenlerin analizinde SPSS 27.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) ve PAST 3 (Hammer, Ø., Harper, D.A.T., Ryan, P.D. 2001. Paleontological statistics) programları kullanıldı. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk francia testi ile değerlendirilirken varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Çok değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu için Mardia; (Dornik and Hansen omnibüs) testi kullanılırken varyans homojenliği için Box-M testi kullanıldı. Bağımsız iki grubun nicel

verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Bağımlı nicel değişkenlerin, iki tekrarlı ölçümlerinin birbiri ile karşılaştırılması için Wilcoxon Signed Ranks Testi Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square, Fisher Exact ve Fisher-Freeman-Holton testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi ve sütun oranlarının birbiri ile karşılaştırılması, Benjamini-Hochberg düzeltmeli p değeri sonuçları ile ifade edildi. Bir risk etkenine sahip olanların, olmayanlara göre kaç kat daha fazla olduğunu göstermek için odds ratio %95 güven aralıklarıyla birlikte kullanıldı.

Grupların değişkenlere göre hesaplanan cut-off (kestirim) değerinin ayırdığı sınıflama ile gerçek sınıflama arasındaki ilişki için sensitivity (duyarlılık) ve specificity (özgüllük) oranları ROC (Receiver Operating Curve) eğrisi analizi ile incelenip ifade edilmiştir. Kategorik cevap değişkenin açıklayıcı değişkenlerle sebep – sonuç ilişkisini belirlemek için Multiple lojistik regresyon testi (Method: Backward Stepwise (Wald)) kullanıldı. Nicel değişkenler tablolarda ortalama (standart sapma) ve Median (Percentile 25 / Percentile 75) şeklinde ifade edilirken kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0.05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan tüm hastaların ortalama yaşı 65.6 ± 10.08 yıl idi. BCG toleran grubunda ortalama yaş 64.37 ± 9.32 yıl iken, BCG intoleran grubunda 68.92 ± 11.43 yıl idi. İki grup arasında yaş bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.084$).

Toplam 89 hastanın 11'i kadın (%12.4), 78'i erkek (%87.6) idi. BCG intoleran grubundaki 24 hastanın 21'i erkek (%87.5), 3'ü kadın (%12.5); BCG toleran grubundaki 65 hastanın 57'si erkek (%87.7), 8'i kadındı (%12.3). İki grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel fark saptanmadı ($p= 0.999$).

İki grup arasında hipertansiyon, kalp hastalıkları, Astım/KOAH, nörolojik hastalık, tiroid hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği ve ek hastalık bakımından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo X).

BCG toleran grubundaki hastalarda diabetes mellitus görülme oranı (%29.2), BCG intoleran grubuna (%8.3) göre daha yüksekti ve istatistiksel anlamlıydı ($p<0,05$).

BCG intoleran grubunda %66.7 ile aktif içicilerin, BCG toleran grubunda ise %40 ile sigarayı bırakanların ön planda olduğu gözlemlendi. BCG intoleran ve BCG toleran grupları arasında sigara içme durumları istatistiksel anlamlı farklı saptandı ($p<0,05$).

Daha önceden sigara içip bırakmış ve hiç içmeyenler tek bir kategoride birleştirilerek, hastalar sigara içmeyenler ve aktif içiciler olarak ikiye ayrıldı. BCG intoleran grubunda %66.7 ile aktif içicilerin, BCG toleran grubunda ise %70.8 ile sigara içmeyenlerin daha fazla olduğu görüldü. Bu şekilde analiz edildiğinde de, iki grup arasında sigara içme durumu bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Tablo X'de hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları ve sigara içme durumları özetlenmiştir.

Tablo X: BCG intoleran ve toleran hastaların klinik özellikleri

	Total	BCG intoleran	BCG toleran	p
	(n=89)	(n=24)	(n=65)	
Yaş , mean (SD.)	65.60 (10.08)	68.92 (11.43)	64.37 (9.32)	0.084 ^t
Yaş , n (%)				0.159 ^c
<65	41 (46.1)	8 (33.3)	33 (50.8)	
≥65	48 (53.9)	16 (66.7)	32 (49.2)	
Cinsiyet , n (%)				0.999 ^f
Kadın	11 (12.4)	3 (12.5)	8 (12.3)	
Erkek	78 (87.6)	21 (87.5)	57 (87.7)	
Ek hastalık , n (%)				0.083 ^c
Yok	31 (34.8)	12 (50)	19 (29.2)	
Var	58 (65.2)	12 (50)	46 (70.8)	
Hipertansiyon , n (%)				0.152 ^c
Yok	47 (52.8)	16 (66.7)	31 (47.7)	
Var	42 (47.2)	8 (33.3)	34 (52.3)	
Diabetes Mellitus , n (%)				0.049 ^c
Yok	68 (76.4)	22 (91.7) ^B	46 (70.8)	4.5 (0.97-21.3) ^{or}
Var	21 (23.6)	2 (8.3)	19 (29.2) ^A	
Kardiyak hastalık , n (%)				0.614 ^c
Yok	60 (67.4)	15 (62.5)	45 (69.2)	
Var	29 (32.6)	9 (37.5)	20 (30.8)	
KOAH / Astım , n (%)				0.276 ^f
Yok	79 (88.8)	23 (95.8)	56 (86.2)	
Var	10 (11.2)	1 (4.2)	9 (13.8)	
Nörolojik hastalık , n (%)				0.999 ^f
Yok	86 (96.6)	23 (95.8)	63 (96.9)	
Var	3 (3.4)	1 (4.2)	2 (3.1)	
Tiroid bozuklukları , n (%)				-
Yok	88 (98.9)	24 (100)	64 (98.5)	
Var	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.5)	
KBY , n (%)				0.560 ^f
Yok	86 (96.6)	24 (100)	62 (95.4)	
Var	3 (3.4)	0 (0)	3 (4.6)	
Sigara içme durumu , n (%)				0.005 ^c
Sigara içmeyen	23 (25.8)	3 (12.5)	20 (30.8)	
Aktif içici	35 (39.3)	16 (66.7) ^B	19 (29.2)	
Sigara bırakmış	31 (34.8)	5 (20.8)	26 (40) ^A	
Sigara içme durumu , n (%)				0.002 ^c
Sigara içmeyen	54 (60.7)	8 (33.3)	46 (70.8) ^A	4.8 (1.8 / 13.2) ^{or}
Aktif içici	35 (39.3)	16 (66.7) ^B	19 (29.2)	

^t Independent t Test(Bootstrap), ^f Fisher Exact Test (Monte Carlo), ^c Pearson Chi Square Test(Monte Carlo); Post Hoc Test: Benjamini-Hochberg correction, ^{or} Odds Ratio (95% Confidence interval), ^A BCG intoleran grununa göre anlamlılığı gösterir, ^B BCG toleran/1 yıl idame grununa göre anlamlılığı gösterir, SD. Standard deviaiton

T evrelemesine göre 89 hastanın 9'u Ta (%10.1), 80'i T1 (%89.9) olarak saptandı. BCG intoleran grubundaki 24 hastanın 1'i (%4.2) Ta, 23'ü (%95.8) T1 iken, BCG toleran grubundaki 65 hastanın 8'i (%12.3) Ta, 57'si (%87.8) T1 idi. İki grup arasında T evresi bakımından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.435$).

Histolojik grade değerlendirildiğinde tüm hastaların 59'u (%66.3) yüksek grade, 30'u (%33.7) düşük grade idi. BCG intoleran grubunda 15 (%62.5) yüksek grade, 9 (%37.5) düşük grade hasta mevcuttu. BCG toleran grubunda ise 44 (%67.7), yüksek grade, 21 (%32.3) düşük grade hasta vardı. İki grup arasından histolojik grade bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.801$).

89 hastanın 61'ine (%68.5) re-TUR yapıldığı belirlendi. BCG intoleran hastaların 18'inde (%75), BCG toleran hastaların ise 43'ünde (%66.2) re-TUR yapıldığı tespit edildi. BCG intoleran grubunda re-TUR yapılma oranı diğer gruba göre fazla olmasına rağmen, gruplar arasında farklılık gözlenmedi ($p=0.457$).

Tüm hastaların 12'sinde (%13.5) tümör trigonda, 77'sinde (%86.5) tümör trigon dışında saptandı. BCG intoleran hastalarda trigonda tümör görülme oranı, BCG toleran gruba göre daha fazla olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.293$).

89 hastanın 21'inde (%23.6) nüks saptandı. BCG intolerans grubunda nüks oranı %33.3 olarak gözlendi. Diğer grubun ise %20 olduğu tespit edildi. BCG intoleranlarda nüks oranı daha fazla olmasına rağmen; bu durum istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmadı ($p=0.260$).

Toplam 89 hastanın 3'ünde (%3.4) progresyon görüldü. BCG intoleran grubunda progresyon görülme oranı daha fazlaydı; ancak progresyon bakımından iki grup arasından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.999$) (Tablo XI).

Tablo XI: BCG intoleran ve toleran hastaların patolojik ve prognostik özellikleri

	Total	BCG intoleran	BCG toleran	p
	(n=89)	(n=24)	(n=65)	
T evresi, n (%)				0.435 ^f
Ta	9 (10.1)	1 (4.2)	8 (12.3)	
T1	80 (89.9)	23 (95.8)	57 (87.7)	
Grade, n (%)				0.801 ^c
Düşük	30 (33.7)	9 (37.5)	21 (32.3)	
Yüksek	59 (66.3)	15 (62.5)	44 (67.7)	
Re-TUR, n (%)				0.457 ^c
Yok	28 (31.5)	6 (25)	22 (33.8)	
Var	61 (68.5)	18 (75)	43 (66.2)	
Trigonda tümör, n (%)				0.293 ^f
Yok	77 (86.5)	19 (79.2)	58 (89.2)	
Var	12 (13.5)	5 (20.8)	7 (10.8)	
Nüks, n (%)				0.260 ^c
Yok	68 (76.4)	16 (66.7)	52 (80)	
Var	21 (23.6)	8 (33.3)	13 (20)	
Progresyon, n (%)				0.999 ^f
Yok	86 (96.6)	23 (95.8)	63 (96.9)	
Var	3 (3.4)	1 (4.2)	2 (3.1)	

^f Fisher Exact Test (Monte Carlo), ^c Pearson Chi Square Test (Monte Carlo)

Tümör sayısı 1, 2-7 ve >7 şeklinde sınıflandırıldığında da tek ve multiple olarak sınıflandırıldığında da gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p=0.403, p=0.811)(Tablo XII).

Her iki grupta ≥ 3 cm tümörler daha fazlaydı ve tümör boyutu gruplar arasında farklılık oluşturmadı (p=0.999). Önceki rekürrens oranlarına bakıldığında gruplardaki hastaların büyük çoğunluğunu primer hastaların oluşturduğu görüldü (İntolerans grubunda %79.2, Tolerans grubunda %84.6). BCG intolerans grubunda %12.5 hastada ≤ 1 rekürrens/yıl; %8.3 hastada >1 rekürrens/yıl saptandı. BCG tolerans grubunda ise %15.4 hastada yılda 1 veya daha az rekürrens sayısı görülürken, yılda 1'den fazla rekürrens görülen hasta izlenmedi. BCG intoleran grubunda, diğer gruba göre daha fazla rekürrens görülmesine rağmen iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p=0.098).

Tüm hastalarında %23.6'sına CIS eşlik ederken, BCG intoleranlarda bu oran %29.2, BCG toleranlarda %21.5 idi. CIS varlığı bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi (p=0.574).

Toplam 89 hastanın ortalama takip süresi 30 (20/42) ay olarak saptandı. BCG intoleran grubundaki ortalama takip süresi 22 (14.5/38.5) ay olup, BCG toleran grubunun takip süresi olan 32 (22/45) aydan daha küçük bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (**P=0.036**).

İki grubun EORTC ile CUETO rekürrens ve progresyon skorları benzer bulundu. Ek hastalık açısından iki grupta farklılık olmadığı gibi, Charlson komorbidite indeksinde de istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0.451).

Tablo XII: Grupların tümör özellikleri, EORTC - CUETO skorları ve takip sürelerinin karşılaştırılması

	Total (n=89)	BCG intoleran (n=24)	BCG toleran (n=65)	p
Tümör sayısı, n (%)				0.403 ^f
1	41 (46.1)	12 (50)	29 (44.6)	
2-7	32 (36)	10 (41.7)	22 (33.8)	
>7	16 (18)	2 (8.3)	14 (21.5)	
Tümör sayısı, n (%)				0.811 ^c
tek	41 (46.1)	12 (50)	29 (44.6)	
multiple	48 (53.9)	12 (50)	36 (55.4)	
Tümör boyutu, n (%)				0.999 ^c
<3cm	22 (24.7)	6 (25)	16 (24.6)	
≥3cm	67 (75.3)	18 (75)	49 (75.4)	
Önceki rekürrens oranı, n (%)				0.098 ^{ff}
primer	74 (83.1)	19 (79.2)	55 (84.6)	
<1 rekürrens/yıl	13 (14.6)	3 (12.5)	10 (15.4)	
≥1 rekürrens/yıl	2 (2.2)	2 (8.3)	0 (0)	
CIS varlığı, n (%)				0.574 ^c
Yok	68 (76.4)	17 (70.8)	51 (78.5)	
Var	21 (23.6)	7 (29.2)	14 (21.5)	
Takip süresi (ay), median(q1/q3)	30 (20 / 42)	22 (14.50 / 38.50)	32 (22 / 45)	0.036 ^u
Skor / indeks, median(q1/q3)				
EORTC rekürrens	8 (4 / 9)	7.50 (5.50 / 9)	8 (4 / 10)	0.839 ^u
CUETO rekürrens	5 (4 / 7)	5 (4 / 7.50)	5 (4 / 7)	0.625 ^u
EORTC progresyon	12 (9 / 15)	11.50 (10 / 15)	12 (9 / 15)	0.968 ^u
CUETO progresyon	8 (6 / 10)	8.50 (5.50 / 10)	8 (6 / 9)	0.565 ^u
Charlson komorbid	5 (4 / 6)	5 (4 / 6)	5 (4 / 6)	0.451 ^u
^u Mann-Whitney U Test(Monte Carlo), ^{ff} Fisher Freeman Halton (Monte Carlo), ^f Fisher Exact Test (Monte Carlo), ^c Pearson Chi Square Test(Monte Carlo); Post Hoc Test: Benjamini-Hochberg correction, q1: percentile 25, q3: percentile 75				

Hastaların BCG tamamlama durumları değerlendirildiğinde, 12 ay BCG tamamlayan hastalar %51.7 iken, 18-24 ay alanlar %16.9, 30-36 ay tedavi uygulananlar %4.5'tir. Toplamda %73.1 hastanın en az 1 yıl BCG uygulaması aldığı görüldü.

Hastaların aldığı BCG sayıları incelendiğinde, BCG intoleran 24 hastanın ilk 1 yıl içerisinde tedaviyi bıraktığı görüldü. Tablo XIII'te BCG alma sürelerinin dağılımı verilmiştir.

Tablo XIII: İdame protokolüne göre hastaların BCG alma durumları

Alınan BCG	n	%
Sadece indüksiyon	5	5.6
3-6 ay	19	21.3
12 ay	46	51.7
18-24 ay	15	16.9
30-36 ay	4	4.5
Toplam	89	100

89 hastanın 39'unda (%43.8) BCG yan etkisi izledi. Yan etkilerin büyük çoğunluğu ilk 6 ayda görüldü. Tablo XIV'te BCG yan etki görülme zamanları özetlenmiştir.

Tablo XIV: BCG yan etki görülme zamanı

BCG yan etki görülme zamanı	n	%
İndüksiyon	13	33.3
3. ay	14	35.9
6. ay	9	23.1
6-12 ay	1	2.6
>12 ay	2	5.1
Toplam	39	100

BCG intoleran hastalar, yan etki nedeniyle BCG tedavisi kesilen hastalar olması nedeniyle bu grupta yan etki görülmesi haliyle %100 iken, BCG toleran grupta %23.1 oranında izlendi (Tablo XV).

Tüm hastaların %41.6'sında lokal yan etki, %4.5'inde sistemik yan etki görüldüğü saptandı. Lokal yan etkiler arasında en fazla %34.8 ile alt üriner sistem semptomları gözlenirken, sistemik yan etkiler arasında %3.4 ile en fazla persistan yüksek ateş görüldü.

Tablo XV: Grupların yan etki profili

	Total	BCG intoleran	BCG toleran	p
	(n=89)	(n=24)	(n=65)	
Yan etki, n (%)				<0.001^c
Yok	50 (56.2)	0 (0)	50 (76.9)	159.6 (9.2-2780) ^{or}
Var	39 (43.8)	24 (100)	15 (23.1)	
Lokal yan etki, n (%)				<0.001^{ff}
Yok	52 (58.4)	2 (8.3)	50 (76.9)^A	
Aüss	31 (34.8)	19 (79.2)^B	12 (18.5)	
Hematüri	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.5)	
Epididimoorsit/skrotal abse	5 (5.6)	3 (12.5)	2 (3.1)	
Lokal yan etki, n (%)				<0.001^c
Yok	52 (58.4)	2 (8.3)	50 (76.9)^A	36.7 (7.7-174.2) ^{or}
Var	37 (41.6)	22 (91.7)^B	15 (23.1)	
Sistemik yan etki, n (%)				0.016^{ff}
Yok	85 (95.5)	21 (87.5)	64 (98.5)^A	
Genel halsizlik, ateş	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.5)	
Persistan ateş >38	3 (3.4)	3 (12.5)^B	0 (0)	
Sistemik yan etki, n (%)				0.058 ^f
Yok	85 (95.5)	21 (87.5)	64 (98.5)	
Var	4 (4.5)	3 (12.5)	1 (1.5)	
^{ff} Fisher Freeman Halton (Monte Carlo), ^f Fisher Exact Test (Monte Carlo), ^c Pearson Chi Square Test(Monte Carlo); Post Hoc Test: Benjamini-Hochberg correction, ^{or} Odds Ratio (95% Confidence interval), ^A BCG intoleran grubuna göre anlamlılığı gösterir, ^B BCG toleran grubuna göre anlamlılığı gösterir				

İntoleran hastaların BCG bırakılma zamanı incelendiğinde, hastaların en fazla 6. ay idame BCG dozlarını alabildiği gözlemlendi (tablo XVI).

Tablo XVI: BCG intoleran hastaların tedaviyi bırakma zamanı

BCG bırakılma zamanı	n	%
İndüksiyon sonrası	5	20.8
3. ay	10	41.7
6. ay	9	37.5
6-12 ay	0	0
>12 ay	0	0
Toplam	24	100

Tüm hastaların %23.6'sında lokal yan etkiler nedeniyle, %3.4'ünde sistemik yan etkiler nedeniyle tedavinin sonlandırıldığı görüldü. Lokal yan etkilere bağlı tedavi kesilenlerde en çok alt üriner sistem semptomları nedeniyle bu durumun görüldüğü saptandı. BCG intoleran hastaların BCG bırakılma nedenleri tablo XVII'te gösterilmiştir.

Tablo XVII: BCG intoleran hastalarda tedavi kesilme nedenleri

BCG kesilme nedeni, n (%)	BCG intoleran (n=24)	Tüm hastalar içindeki dağılım (n=89)
Alt üriner sistem semptomları	17 (70.8)	17 (19.1)
Epididimo-orşit	4 (16.7)	4 (4.5)
Persistan yüksek ateş	3 (12.5)	3 (3.4)
Toplam	24 (100)	24 (27)

BCG intoleran grubunda indüksiyon BCG öncesi ortalama lenfosit değeri 2.54 iken, BCG toleran grubunda 2.37 olarak bulundu. Lenfosit I değerleri, iki grup arasında istatistiksel fark oluşturmadi ($p=0.381$).

İndüksiyon BCG sonrası ortalama lenfosit değerleri BCG intoleran grubunda 2.47, BCG toleran grubunda 2.73 bulundu. Lenfosit II değerleri, gruplar arasında farklılık oluşturmadi ($p=0.211$). Ancak ortalama lenfosit değerlerindeki değişimler incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü (**$p=0.025$**).

BCG intoleran grubunda indüksiyon BCG öncesi ortanca nötrofil değeri 4.89 iken, BCG toleran grubunda 4.76 olarak bulundu. Nötrofil I değerleri, iki grup arasında istatistiksel fark oluşturmadi ($p=0.364$).

İndüksiyon BCG sonrası bakılan ortanca nötrofil değerleri BCG intoleran grubunda 4.45, BCG toleran grubunda 4.72 bulundu. Nötrofil II değerleri, gruplar arasında farklılık oluşturmadi ($p=0.207$). Ancak ortanca nötrofil değerlerindeki değişimler incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı (**$p=0.004$**).

Monosit, Trombosit, Hemoglobin, RDW ortanca değerleri ve BCG öncesi-sonrası değişimleri incelendi; gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü (değişimler için p değerleri sırasıyla; $p=0.437$, $p=0.580$, $p=0.979$, $p=0.961$)(Tablo XVIII).

Tablo XVIII: Grupların kan hücrelerindeki değişimler ile kıyaslanması

	Total	BCG intoleran	BCG toleran	p
	(n=89)	(n=24)	(n=65)	
Lenfosit , mean (SD.)				
I	2.42 (0.80)	2.54 (0.75)	2.37 (0.82)	0.381 ^t
II	2.66 (0.92)	2.47 (0.81)	2.73 (0.95)	0.211 ^t
Değişim (II-I)	0.24 (0.71)	-0.06 (0.77)	0.35 (0.66)	0.025 ^{ra}
p value for intra groups ^v	0.002	0.009	<0.001	
Nötrofil , median(q1/q3)				
I	4.83 (3.98 / 5.68)	4.89 (4.23 / 6)	4.76 (3.82 / 5.60)	0.364 ^u
II	4.70 (4.04 / 5.95)	4.45 (3.64 / 5.72)	4.72 (4.05 / 6.40)	0.207 ^u
Değişim (II-I)	0.09 (-0.65 / 0.89)	-0.53 (-0.99 / 0.29)	0.26 (-0.44 / 1.20)	0.004 ^u
p value for intra groups ^w	0.405	0.009	0.046	
Monosit , median(q1/q3)				
I	0.60 (0.43 / 0.75)	0.66 (0.52 / 0.74)	0.59 (0.42 / 0.75)	0.362 ^u
II	0.55 (0.48 / 0.68)	0.60 (0.51 / 0.67)	0.54 (0.47 / 0.70)	0.601 ^u
Değişim (II-I)	-0.01 (-0.12 / 0.11)	-0.02 (-0.13 / 0.05)	-0.01 (-0.11 / 0.11)	0.437 ^u
p value for intra groups ^w	0.646	0.357	0.981	
Trombosit (PLT) , median(q1/q3)				
I	243 (210 / 297)	245.50 (216.50 / 302)	243 (200 / 288)	0.517 ^u
II	256 (207 / 294)	248.50 (209 / 318.50)	260 (207 / 292)	0.634 ^u
Değişim (II-I)	10 (-13 / 31)	9 (-5 / 36.50)	10 (-16 / 24)	0.580 ^u
p value for intra groups ^w	0.017	0.059	0.108	
Hemoglobin (Hb) , median(q1/q3)				
I	13.50 (12.40 / 14.60)	14.15 (12.30 / 14.80)	13.40 (12.40 / 14.50)	0.423 ^u
II	13.70 (12.70 / 14.90)	13.75 (12.80 / 15.60)	13.70 (12.60 / 14.70)	0.505 ^u
Değişim (II-I)	0.10 (-0.30 / 0.60)	0.05 (-0.35 / 0.80)	0.10 (-0.30 / 0.50)	0.979 ^u
p value for intra groups ^w	0.087	0.410	0.142	
RDW , median(q1/q3)				
I	13.50 (13.10 / 14.30)	13.90 (13.10 / 14.60)	13.40 (13 / 14.20)	0.345 ^u
II	13.60 (13 / 14.50)	14 (12.95 / 14.55)	13.50 (13.10 / 14.40)	0.500 ^u
Değişim (II-I)	0.10 (-0.20 / 0.60)	0.20 (-0.20 / 0.55)	0.10 (-0.30 / 0.70)	0.961 ^u
p value for intra groups ^w	0.009	0.105	0.038	
^t Independent t Test(Bootstrap), ^u Mann-Whitney U Test(Monte Carlo), ^{ra} General Linear Model Repeated Anova (Wilks' Lambda), ^w Wilcoxon Signed Ranks Test(Monte Carlo), ^v Paired T Test, SD. Standard deviaiton, q1: percentile 25, q3: percentile 75				

BCG öncesi ortalanca NLR, MLR, LMR, HRR, PLR, SII değerleri, iki grup arasında anlamlı farklılık oluşturmadi. BCG sonrası ortalanca NLR, MLR, LMR, HRR, PLR, SII değerleri ise, iki grup arasında yalnızca PLR II için istatistiksel anlamlı farklılık yaratırken (**p=0.042**), diğer tüm parametreler için farklılık oluşturmadi (Tablo XIX).

BCG öncesi ve sonrası değişimler analiz edildiğinde, iki grup arasında anlamlı farklılık gösteren bir belirteç saptanmadı. PLR'deki değişim anlamlı olmasa da 0.059 olarak bulunan p değeri, 0.05'e oldukça yakındı.

Tablo XIX: Grupların inflamatuvar belirteçler ile karşılaştırılması

	Total	BCG intoleran	BCG toleran	p
	(n=89)	(n=24)	(n=65)	
NLR , median(q1/q3)				
I	1.96 (1.52 / 2.49)	2.05 (1.47 / 2.72)	1.92 (1.52 / 2.46)	0.712 ^u
II	1.91 (1.51 / 2.51)	1.97 (1.47 / 2.38)	1.90 (1.51 / 2.51)	0.941 ^u
Değişim (II-I)	-0.09 (-0.59 / 0.36)	-0.30 (-0.52 / 0.22)	0 (-0.61 / 0.42)	0.399 ^u
p value for intra groups ^w	0.277	0.203	0.645	
MLR , median(q1/q3)				
I	0.25 (0.19 / 0.31)	0.26 (0.19 / 0.31)	0.23 (0.19 / 0.32)	0.659 ^u
II	0.22 (0.19 / 0.29)	0.25 (0.21 / 0.30)	0.22 (0.18 / 0.26)	0.129 ^u
Değişim (II-I)	-0.02 (-0.07 / 0.03)	-0.01 (-0.06 / 0.02)	-0.02 (-0.07 / 0.03)	0.621 ^u
p value for intra groups ^w	0.049	0.565	0.046	
LMR , median(q1/q3)				
I	4.06 (3.12 / 5.14)	3.86 (3.25 / 5.35)	4.21 (3.09 / 5.14)	0.746 ^u
II	4.49 (3.39 / 5.36)	3.98 (3.33 / 4.90)	4.63 (3.79 / 5.44)	0.143 ^u
Değişim (II-I)	0.24 (-0.53 / 1.27)	0.08 (-0.75 / 1)	0.40 (-0.53 / 1.50)	0.260 ^u
p value for intra groups ^w	0.060	0.855	0.029	
HRR , median(q1/q3)				
I	0.99 (0.91 / 1.12)	1.01 (0.80 / 1.15)	0.99 (0.91 / 1.10)	0.687 ^u
II	1.01 (0.91 / 1.11)	1.03 (0.89 / 1.13)	0.98 (0.92 / 1.10)	0.707 ^u
Değişim (II-I)	0 (-0.05 / 0.05)	0.01 (-0.06 / 0.07)	0 (-0.04 / 0.04)	0.753 ^u
p value for intra groups ^w	0.999	0.794	0.861	
PLR , median(q1/q3)				
I	101.73 (82.42 / 125.56)	103.53 (77.48 / 122.78)	101.73 (83.73 / 129.27)	0.981 ^u
II	100.39 (77.39 / 123.27)	108.81 (86.63 / 149.97)	98.63 (76.44 / 115.69)	0.042 ^u
Değişim (II-I)	-1.75 (-20.14 / 9.93)	4.35 (-10.02 / 17.13)	-5.42 (-25.58 / 9.35)	0.059 ^u
p value for intra groups ^w	0.153	0.387	0.029	
SII , median(q1/q3)				
I	484.71 (356.78 / 692.71)	518.68 (387.03 / 762.84)	471.34 (346.91 / 672.28)	0.591 ^u
II	481.43 (360.81 / 653.80)	483.74 (401.31 / 607.61)	481.43 (343.47 / 672.17)	0.763 ^u
Değişim (II-I)	-17.33 (-113.56 / 134.22)	-37.91 (-94.70 / 52.23)	-1.42 (-152.85 / 136.21)	0.761 ^u
p value for intra groups ^w	0.602	0.438	0.755	

^t Independent t Test (Bootstrap), ^u Mann-Whitney U Test (Monte Carlo), ^w Wilcoxon Signed Ranks Test (Monte Carlo), q1: percentile 25, q3: percentile 75

BCG intoleran hastaları ayırt etmek için iki grup arasında anlamlı fark oluşturan nötrofil değişimi, lenfosit değişimi, PLR II ve PLR değişimi kullanılarak ROC eğrileri ile kestirim değerleri bulundu. (Tablo XX).

Lenfosit değişimi için bulunan optimal kestirim değeri 0.09 olup bu kestirim değeri istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.059$). Nötrofil değişimi için saptanan optimal kestirim değeri 0.55 için sensitivite %47.7 spesifitesi %100 ve AUC değeri 0.699 (SH:0.055) olup bu kestirim değeri istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Bu kestirim değerlerine göre nötrofil değişiminin 0.55 ve daha az olması, BCG intoleran grubunda diğer gruba göre 44.7 (GA.:2.6-766.8) kat daha fazlaydı.

PLR II'nin saptanan optimal kestirim değeri 83.75 için sensitivite %40, spesifite %91.7 ve AUC değeri 0.640 (SH:0.064) bulundu. Bu kestirim değeri istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.029$). Bu kestirim değerine göre PLR II'nin 83.75'ten daha az olması, BCG intoleran grubunda, BCG toleran grubuna göre 7.3 (GA:1.6-33.9) kat daha fazlaydı.

PLR değişimi için optimal kestirim değeri 0.45 olarak bulundu. Bu değer için sensitivite %66.2, spesifitesi %62.5 AUC 0.630 (SH:0.064) saptandı. Kestirim değeri istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.042$). Bu kestirim değerine göre PLR değişiminin 0.45'ten daha az olması BCG intoleran grubunda diğer gruba göre 3.3 kat (GA:1.2-8.6) fazlaydı.

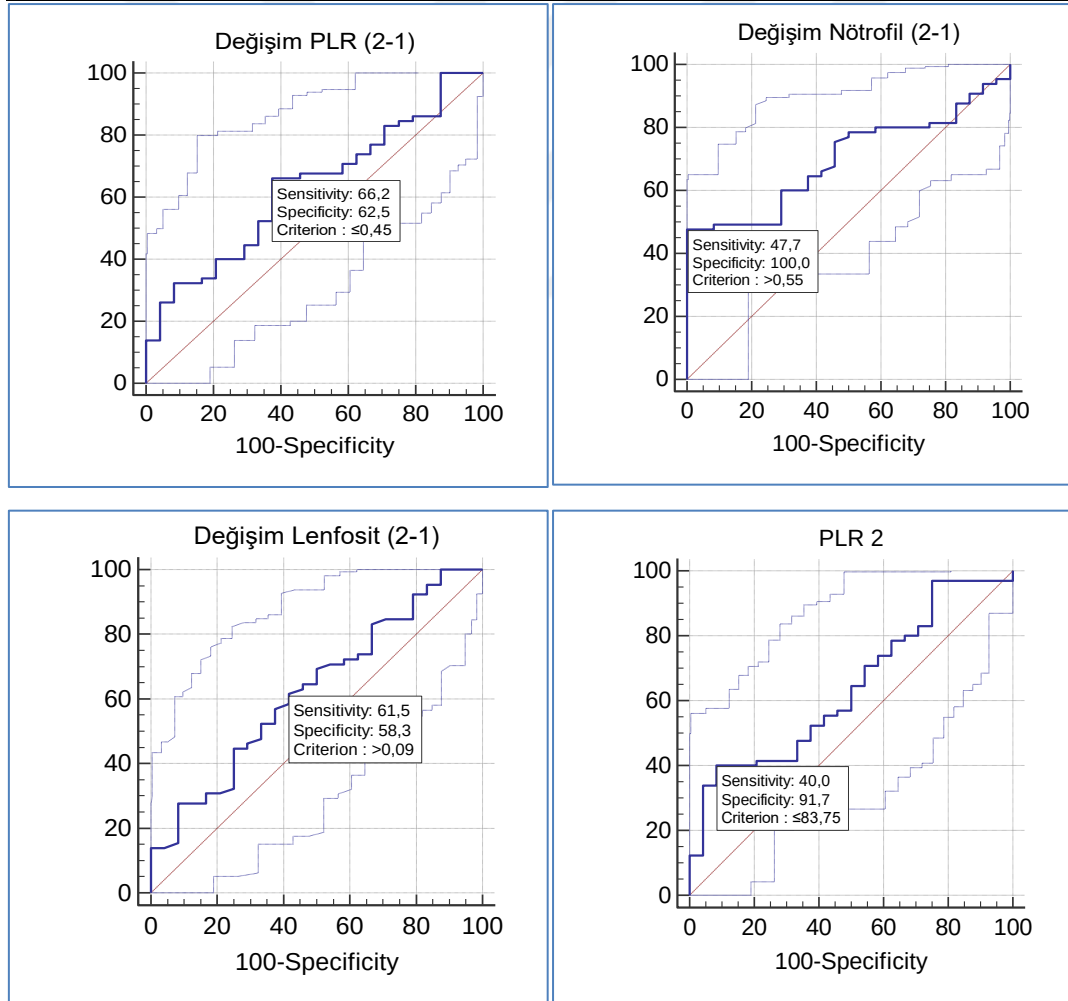
Eğri altında kalan alanlar incelendiğinde nötrofil değişimi 0.699 ile en değerli teşhis doğruluğunu sağlayan parametre olarak karşımıza çıkmaktadır (AUC 0.6-0.7 olduğunda teşhis doğruluğu yeterli olarak kabul edilir).

Şekil 6'da ROC eğrileri verilmiştir.

Tablo XX: Nötrofil, lenfosit, PLR değişimleri ve PLR II'nin BCG intolerans öngörüsü

Cut-off	BCG intoleran	BCG toleran/1 yıl idame	AUC (SE.)	Odds Ratio (95% C.I.)	p
	n (%)	n (%)			
Lenfosit Değişim					
≤0.09	14 (58.3) ^{SP}	25 (38.5)	0.626 (0.067)	2.2 (0.9 - 5.8)	0,059
>0.09	10 (41.7)	40 (61.5) ^{SS}			
Nötrofil Değişim					
≤0.55	24 (100.0) ^{SP}	34 (52.3)	0.699 (0.055)	44.7 (2.6-766.8)	<0.001
>0.55	0 (0.0)	31 (47.7) ^{SS}			
PLR 2					
<83.75	22 (91.7) ^{SP}	39 (60.0)	0.640 (0.064)	7.3 (1.6 - 33.9)	0.029
≥83.75	2 (8.3)	26 (40.0) ^{SS}			
PLR Değişim					
<0.45	15 (62.5) ^{SP}	22 (33.8)	0.630 (0.064)	3.3 (1.2 - 8.6)	0.042
≥0.45	9 (37.5)	43 (66.2) ^{SS}			

Roc Curve Analysis (Youden index J - Honley&Mc Nell), AUC: Area under the ROC curve, SE: Standard Error, SS: sensitivity, SP: Specificity, C.I.: Confidence interval



Şekil 6. Nötrofil, lenfosit, PLR değişimleri ve PLR 2 için ROC eğrileri

Multiple lojistik regresyon analizi ile BCG intoleran hastanın ayırt edilmesi için model oluşturuldu. Modelin BCG intoleran öngörüsü %66.7, BCG toleran öngörüsü %90.8, genel öngörüsü %84.3 olarak saptandı (**P Model<0.001**). Bu modele göre; indüksiyon BCG alırken sigara içmenin BCG intoleransı riskini 7.6 kat artırdığı bulundu (**p <0.001**). İndüksiyon BCG sonrasında nötrofil ve lenfositte azalma olan hastalarda, BCG intoleransı riskinin sırasıyla 1.7 ve 4.2 kat daha fazla olduğu görüldü (**sırasıyla p=0.02 ve p=0.006**). Ek hastalığı olmayan hastaların 2.8 kat daha fazla BCG intolerans riski taşıdığı saptandı ancak p değeri istatistiksel anlamlılık oluşturacak düzeyde değildi (p=0.064)(Tablo XXI).

Tablo XXI: BCG intoleransı için öngörü modeli (lojistik regresyon analizi)

Reference: BCG İntoleran	p	Odds Ratio	95% C.I. for Odds Ratio	
			Lower	Upper
Sigara içme durumu (aktif içici)	<0.001	7.6	2.9	19.9
Değişim Lenfosit (2-1) ↓	0.006	4.2	1.5	11.4
Değişim Nötrofil (2-1) ↓	0.020	1.7	1.1	2.7
Ek hastalık (yok)	0.064	2.8	0.9	8.3
Bağımlı Değişken: BCG, Predicted BCG intolerans = 66.7%, Predicted BCG toleran=90.8%, Predicted: 84.3% P Model<0.001				
Multiple Logistic Regression (Method = Backward Stepwise (Wald))				

5. TARTIŞMA

BCG yan etkileri nedeniyle tedaviyi bırakacak hasta grubunu (BCG intoleransı) öngörmek için geliştirilmiş bilinen bir belirteç veya parametre literatürde şu ana kadar yoktur. Çalışmamız, BCG intoleransı için öngörücü bulmayı hedefleyen ilk araştırmadır. Araştırmamızda inflamatuvar belirteçlerin BCG intoleransı öngörüsündeki yeri incelenmiştir. Oluşturduğumuz model sayesinde BCG intoleran hastanın önceden tespit edilebileceği sonucuna varılmıştır. Modelin, onkolojik açıdan yol haritası belirsiz olan BCG intoleran hastalar için alternatif tedavi çalışmalarına ve BCG intoleransını önleme araştırmalarına öncü olması beklenmektedir. Çalışmamızda BCG intoleran hastaların takip sürelerinin kısa bulunması, yan etkiler nedeniyle hastaların sistoskopi takibini bıraktığını düşündürmektedir. BCG intoleransının önceden tespiti, hastalarda uyumu artırmak için geliştirilecek stratejilere de katkı sağlayacaktır.

Van der Meijden ve ark. yaptığı çalışmada intravezikal BCG verilen 487 hastanın %75'inde lokal yan etkiler, %39.4'ünde sistemik yan etkiler görülmüştür (84). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %41.6'sında lokal yan etkiler, %4.5'inde sistemik yan etkiler görülmüştür. Çalışmamızda, yan etkilerin hasta beyanatına bağlı kaydedilmesi ve hastaların bir şablon üzerinden sorgulanmaması nedeniyle yan etkilerin görülme oranları literatüre göre daha düşük çıkmış olabilir. Kliniğimizde yapılacak ileri çalışmalar ile BCG uygulaması öncesi ve sonrası tüm yan etkileri kapsayacak şekilde yeni bir sorgulama formu geliştirilmesi planlanmaktadır.

Literatürde BCG intolerans oranları %7.8 ile 34.9 arasında değişmektedir. Van der Meijden ve ark. çalışmasında, lokal yan etkiler nedeniyle %14.8 hastanın, sistemik yan etkiler nedeniyle de %9.4 hastanın BCG tedavisi sonlandırılmıştır (84). Witjes ve ark. 971 hastalık kohortunda hastaların %34.9'unda BCG ilişkili yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmiştir (127). Brausi ve ark. tarafından BCG intoleran hasta oranı %19 bulunmuştur (6). Oddens ve ark. yayınladığı EORTC Genitoüriner kanser grubu çalışmasının final sonuçlarında ise BCG intolerans oranı %7.8 olarak bildirilmiştir (96). Bizim çalışmamızda hastaların %23.6'sında lokal yan etkiler nedeniyle, %3.4'ünde sistemik yan etkiler nedeniyle intravezikal BCG tedavisi kesilmiştir. Van der Meijden ve ark. çalışmasındaki hastaların %24.2'sinde hastaların BCG intoleran olduğu görülürken bizim çalışmamızda bu oran %27 olarak benzer saptandı.

Lamm ve ark. çalışmasında, hastaların 3 yıllık idame BCG alma oranı yalnızca %16 olarak görülmektedir. Bu düşüklüğün ana sebebinin yan etkiler olduğu bildirilmiştir (5). Bizim

çalışmamızda ise 30-36. ay dozlarını tamamlayan hasta oranı %4.5 saptanmıştır. Eğer BCG intoleran hasta grubu öngörülebilirse, yan etki azaltmaya yönelik yeni profilaktik stratejiler geliştirilebilir ve böylece BCG idame tedavi tamamlama oranları artırılabilir.

İnflamatuvar belirteçlerin öngörüdeki yerini analiz etmeden önce bulgularımızı hastaya ait özelliklerin tolerabilite ile ilişkisini araştıran diğer çalışmalarla karşılaştırdık.

Oddens ve ark. BCG yan etkileri sebebiyle tedavi kesilmesinin yaş ile olan ilişkisini değerlendirdiği makalesinde, hastaları yaşlarına göre ≤ 60 , 61-70, 71-75, >75 olarak 4 gruba ayırmıştır. Toksisite nedeniyle BCG stoplanması dört grupta da birbirine benzer bulunmuştur. Dolayısıyla yaşın artması lokal ve sistemik yan etkilerde farklılık oluşturmamaktadır (85). Hensley ve ark. 2021 yılında yayınlanan makalesinde yaş ile BCG intoleransı arasında ilişki saptanmamıştır (93). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde BCG intoleran ve toleran grupları arasında yaş bakımından fark gözlenmemiştir.

Saint ve ark. 2002 yılında, BCG'ye iyi yanıt ile ilişkilendirilen immünolojik cevabın erkeklerde daha fazla görüldüğünü ortaya koymuştur (128). BCG etkinliğinin cinsiyete göre değiştiğine dair bu kanıtlar olduğu gibi Boorjian ve ark.'nın 2010 yılında yayınladıkları çalışmasında olduğu gibi aksini iddia eden makaleler de mevcuttur. Bu çalışmada intravezikal BCG'nin kadın ve erkek arasında etkinlik bakımından farklılık oluşturmadığı gösterilmiştir (129). Literatürde cinsiyet ve BCG yan etki ilişkisi hakkında bildiklerimiz ise oldukça sınırlıdır. EAU kılavuzunun BCG yan etki yönetimi bölümünde yer alan çalışmalarda cinsiyetin yan etkilerde farklılık oluşturup oluşturumamasına bakılmamıştır (2). Hensley ve ark. çalışmasında erkek veya kadın cinsiyetin BCG intoleransı için risk oluşturmadığı gösterilmiştir (93). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak cinsiyetin BCG intoleransı için farklılık göstermediği bulunmuştur.

Metabolik sendromun alt üriner sistem semptomları ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (130). Hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı gibi kronik hastalıkların; acil mesaneyi boşaltma hissi “urgency”, noktüri, sık idrara gitme gibi semptomlarla karakterize aşırı aktif mesane patogenezinde rolü olabileceği tahmin edilmektedir (131,132). Bu durum, BCG ilişkili yan etkiler ve BCG intoleransı için kronik hastalıkların risk oluşturabileceğini akla getirmektedir. Bizim çalışmamızda, kronik hastalığa sahip olmanın BCG intoleransı için farklılık yaratmadığı görülmüştür. Charlson komorbidite indeksi ile de iki gruptaki hastaların benzer olduğu belirlenmiştir. Literatürde araştırdığımız kadarıyla, BCG toksisitesi ile kronik hastalıklar arasında ilişki olup olmadığını araştıran çalışma yoktur.

Metabolik sendromun bir ögesi olmak ile beraber diyabet ayrıca ele alındığında diyabetik hastaların BCG'yi daha iyi tolere edebildiği görülmüştür. Diyabetik mesane disfonksiyonu, mesane aşırı aktivitesinden bozulmuş mesane kontraktilesine kadar geniş bir spekturumu kapsar. Diyabetik sistopati, 1976'da Frimodt Moller tarafından diyabetik nöropatiye bağlı alt üriner sistem semptomlarını ifade etmek için tanımlanmıştır (133). Mesane duvarındaki visceral afferent liflerin hasarına bağlı azalmış idrar hissi ve mesane kasılması ile karakterizedir (134). Hiperglisemi toksik etkilerini nöronal hasar ile oluşturur. Solbiol, früktoz, serbest radikallerin birikimi gibi metabolik düzensizlikler aksonal dejenerasyona ve ilerleyen zamanda mesanede hiposensitizasyona yol açar (135). Çalışmamızda diyabetik hastaların BCG'yi daha iyi tolere etmesi, bu metabolik ürünlerin artışının yarattığı nöronal hasar ve buna bağlı duyarlılığı azalmış mesaneye sahip olmalarından kaynaklı olabilir.

Literatürde, KİOMK'de diyabetin rekürrens ve progresyona olumsuz etkisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (136,137). Bu sebeple, diyabetin önlenmesi ve tedavisinin mesane kanserli hastalarda yararlı olacağı bildirilmiştir (138). Diyabetin onkolojik sonuçlar bakımından olumsuz etkisine rağmen, bizim çalışmamızda BCG toleransını artırıyor olması olumlu bir etki olarak dikkat çekicidir. Literatürde bu bulguyu destekleyen veya çürüten başka çalışmaya rastlanmamıştır.

Ajili ve ark. tarafından, sigara içme yoğunluğunun intravezikal BCG immünoterapisine yanıtın değerlendirilmesinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur. Sigara içme yoğunluğu arttıkça BCG cevabının azalarak rekürrensin daha çok görüldüğü gösterilmiştir (139). Rink ve ark. uzun dönem ve ağır içilere göre, kısa dönem sigara içicilerde hem rekürrens hem progresyonda azalma; hafif içicilerde ise progresyonda azalma olduğunu bildirmiştir (140). Yine Rink. ve ark. bir başka çalışmasında sigara içmenin BCG etkinliğinde azalmaya yol açtığı vurgulanmıştır (76). Yorulmaz ve ark. çalışmasında sigara içmenin BCG başarısızlığına katkıda bulunduğu belirtilmiştir (104). Ancak literatürde intolerans ve sigara ilişkisine bakan araştırma görülmemiştir. Bunun değerlendirildiği bizim çalışmamızda sigara içenlerde, içmeyenlere göre BCG intoleransının 7.6 kat arttığı saptanmıştır. Dolayısıyla sigaranın BCG etkinliğinde azalmaya neden olmasının yanı sıra, BCG intoleransında artışa da sebebiyet vermesinden ötürü mesane kanseri olan tüm hastalara sigaranın bırakılması önerilmelidir.

Literatürde tümörün evresi ve grade'i ile BCG yan etkileri arasındaki ilişki sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir. Hensley ve ark. çalışmasında CIS'a göre Ta ve T1 olmanın, düşük grade'e göre yüksek grade olmanın BCG intoleransı için farklılık oluşturmadığı gösterilmiştir

(93). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, BCG intoleran hastalar, toleran gruba göre T evresi ve histolojik grade bakımından farklılık göstermemiştir.

Re-TUR'un BCG intoleransı ile ilişkisini araştırdığımızda, BCG intoleran grubunda re-TUR yapılma oranı daha fazla olmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. İki kez rezeksiyon geçirmiş mesanenin, tek rezeksiyon geçirmeye göre potansiyel olarak daha fazla lokal yan etki ve buna bağlı intoleransa yol açacağı beklense de anlamlı fark görülmemiştir. Bu konuda tümör boyutu, lokalizasyonu gibi parametrelerin de dikkate alındığı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Trigon tutulumun prognozunu yanı sıra BCG intoleransındaki etkisini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Ürotelyumda bulunan reseptörler, duyuşsal bir işleve sahiptir; subürotelyal sinir pleksusunun aktivitesini, vasküler perfüzyondaki lokal değişiklikleri ve refleks mesane kasılmalarını düzenler. Subürotelyal sinir pleksusu özellikle trigon bölgesinde iyi gelişmiştir (141). Bu sebeple, trigonal tutulum olan hastalarda alt üriner sistem semptomlarının daha fazla gözlenmesi beklenebilir. Çalışmamızda, BCG intoleran hastalarda trigonal tutulum daha fazla görülmüştür. Ancak iki grup arasındaki fark, istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

Mesane kimyasal irritasyon, inflamasyon ve soğuk gibi rahatsız edici uyaranlar ile aktive olan miyelinsiz C lifleri bulunmaktadır. C liflerinin uyarı eşikleri yüksektir (21). Alt üriner sistemdeki A-delta ve C-lif afferentlerinin algılama eşığının nöroselektif ölçümü üzerine çeşitli fizyolojik çalışmalar yapılmıştır (142). Bu modeller sayesinde çeşitli patolojik durumlardaki mekanizmalar anlaşılmasına çalışılmaktadır. Mesane afferent innervasyonunda görevli çeşitli iyon kanalları ve reseptörler tanımlanmıştır. Deneysel araştırmacılar, hayvan modellerinde, aşırı aktif ve ağrılı mesane bozuklukları olan hastalarda bu iyon kanalları ve reseptörlerinin ekspresyonunun ve/veya fonksiyonunun değişebileceğini ortaya koymuştur (143). C liflerindeki birtakım reseptörleri fazla ve uyarı eşik değeri düşük olan hastalarda, intravezikal BCG'nin oluşturduğu inflamasyon fazlaca yan etkiye sebep oluyor olabilir. BCG intoleransı mekanizmasının tam olarak ortaya konulması için mesane afferent yollarını irdeleyen elektrofizyolojik ve farmakolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Optimal etkinlik için BCG'nin idame şeklinde verilmesi gerekmektedir (2,79). Çalışmamızda, BCG intolerans grubunda nüks görülme oranı daha fazla saptansa da bu fark istatistiksel anlamlılık oluşturmamıştır. Nükste bu artışın sebebi intolerans grubunda

BCG'nin kesilmesi olabilir. Hasta sayısının azlığından kaynaklı olarak istatistiksel fark görülmemiş olabileceği düşünülmüştür.

Araştırmamızda, progresyon görülme oranı BCG intoleran grubunda daha fazla bulunmuştur; ancak iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. BCG intoleran grupta tedaviye devam edilemediği için, BCG'nin progresyonu azaltan etkisinin oluşmadığı akla gelmektedir. Çalışmamızda progrese olan hasta sayısının çok az olması nedeniyle istatistiksel farklılık saptanmadığı düşünülmektedir. Daha geniş hasta sayısının olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda nüks ve progresyon için kullanılan EORTC ve CUETO modellerdeki parametreler ile EORTC ve CUETO skorlarının BCG intolerans öngörüsüne katkı sağlayıp sağlamayacağı araştırılmıştır. EORTC rekürrens ve progresyon skorları ile CUETO rekürrens ve progresyon skorları intolerans için farklılık göstermemiştir.

Hensley ve ark. çalışmasında tümör boyut ve multifokalitenin BCG intoleransı için risk artışına yol açmadığı gösterilmiştir (93). Çalışmamızda, literatür ile benzer şekilde, tümör sayısı ile BCG intoleransı arasında ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte, Hensley ve ark.'nın sonuçları ile uyumlu olarak çalışmamızda tümör boyutunun intolerans için farklılığa sebep olmadığı saptanmıştır.

Önceki rekürrens oranlarının BCG intoleransına olan etkisi değerlendirildiğinde, BCG intoleran grubunda rekürrensi olan olguların daha fazla olduğu göze çarpmıştır. Tekrarlayan TUR veya cold cup biyopsi işlemleri ile sondalı kalma durumlarının intolerans açısından risk oluşturabileceği düşünülse de rekürrens oranı fazla hastaların, intolerans grubunda daha çok görülmesi istatistiksel anlamlı fark oluşturmamıştır.

Mesane kanserinin tipik bulgusu ağrısız pıhtılı hematüri olsa da, irritatif alt üriner sistem semptomları olan hastalarda CIS varlığından şüphelenilmelidir (2). Hensley ve ark. çalışmasında CIS varlığının intolerans risk artışına yol açmadığı bulunmuştur (93). Çalışmamızda BCG intoleran grupta CIS içeren hasta oranı, diğer gruba göre daha fazla gözlene de iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Brausi ve ark.'nın 1355 hastalık çalışmasında, hastaların yaklaşık yarısında idame BCG tamamlanamamıştır. Ana sebep %25.7 ile etkinliğin yetersiz olması iken, %16.8 hastada tedaviyi red, takipten çıkma, başka sebep ile ölüm gibi çeşitli nedenlerle tedavi bırakılmıştır (6). %16.8'lik hasta grubu içinde BCG yan etkileri nedeniyle tedaviyi reddeden veya yan etkiler nedeniyle artık sistoskopi takibine gelmek istemeyen hastalar yer alıyor olabilir. Serretta ve

ark., %60 hastanın sosyal hayatını kötüleştiren persistan lokal rahatsızlık hissi nedeniyle idame BCG tedavilerine devam etmek istemediğini bildirmiştir. Hastaların BCG tedavisine düşük bağlılığının multifaktöriyel olduğu ve ana sebebin ürologlar tarafından gözden kaçan hafif yan etkiler olduğu belirtilmiştir (144). Bizim çalışmamızda, BCG intoleran grubundaki hastaların takip süresinin daha kısa olması, yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmesinin yanında hastaların sistoskopi takiplerini de aksattığı düşüncesini destekler niteliktedir. Hastalara idame uygulamaların önemi belirli aralıklarla hatırlatılarak danışmanlık verilmelidir. Her BCG uygulama sırasında tüm şikayetler dinlenip, sorgulama yapılarak hafif de olsa kalıcı semptomların ortadan kaldırılması için çaba harcanmalıdır. Bu sayede hasta uyumu artırılabilir.

Birçok çalışmada BCG ilişkili yan etkilerin büyük çoğunluğunun ilk yılda görüldüğü ve de BCG'nin ilk yılda bırakıldığı bulunmuştur (6,84). Araştırmacılar, bu durumu, intolerans gelişmesinde BCG uygulama sayısından ziyade konak immün cevabının etkili olması ile açıklamaktadır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu biçimde yan etkilerin daha çok ilk 6 ayda görüldüğü saptanmıştır. Yine bahsedilen çalışmalar ile benzer biçimde tedaviyi bırakan hastalar da ilk 6 ayda tedaviyi sonlandırmaktadır.

Kanser ve inflamasyon arasındaki ilişki baz alınarak birçok kanser türünde çeşitli prognostik inflamatuvar belirteçler geliştirilmeye çalışılmıştır. Mesane kanserinde inflamatuvar belirteçlerin prognoza etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur (8,145,146). Prognoz için kullanılabilecek bu belirteçlerin intolerans öngörüsünde kullanılması daha önce araştırılmamıştır. Çalışmamızda BCG intoleran hastalarda indüksiyon BCG öncesi ve sonrası nötrofil ile lenfositte negatif yönlü değişim olurken, BCG toleran hastalarda pozitif yönlü değişim olduğu görülmüştür. Monosit, Hb, Trombosit, RDW parametrelerindeki değişimlerin gruplar arasında farklılık oluşturmadığı bulunmuştur.

Prognozu irdeleyen çalışmalarda genellikle NLR, LMR, MLR, HRR, PLR, SII belirteçleri kullanılmaktadır (147). Çalışmamızda, bu belirteçlerdeki değişimlerin gruplar arasında farklılık oluşturmadığı görülmüştür. Yalnızca indüksiyon BCG sonrası bakılan PLR II değerinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur. BCG intoleran grupta hem nötrofilde hem de lenfositte azalma görülmesi NLR'de değişimin olmamasına yol açıyor olabilir.

NLR ve PLR'nin giderek artan biçimde, sistemik inflamasyon göstergesi olarak kullanıldığı görülmektedir. Enflamasyon yanıtlarını yansıtan potansiyel bir biyobelirteç olarak, birçok çalışma PLR'nin geleneksel enflamatuvar belirteçlerle pozitif korele olduğunu

bildirmiştir (148). Mesane kanserinde tedavi öncesi PLR yüksekliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Bizim çalışmamızda indüksiyon BCG sonrası bakılan PLR II değerinin BCG intoleran hastalarda daha fazla bulunması, BCG uygulamaları sonrası inflamatuvar yanıtın intoleran grupta daha şiddetli olduğunun göstergesi olabilir. Ancak inflamasyonun diğer göstergeleri bu bulguyu desteklememektedir.

BCG intoleransı için, nötrofildeki değişimin 0.55 ve daha az olması 44.7 kat; PLR II'nin ≤ 83.75 olması 7.3 kat; PLR değişiminin ≤ 0.45 olması 3.3 kat risk artışına sebep olduğu sonucu çıkarılmıştır. Lenfositteki değişimin için kestirim değeri 0.09 bulunmuştur; p değeri 0.05'e yakın ancak istatistiksel anlamlılık yaratacak düzeyde değildir. ROC eğrileri ve eğri altında kalan alanlar incelendiğinde nötrofil değişimi, PLR II, PLR değişiminin BCG intoleransını ayırt etmede kullanılabileceği düşüncesindeyiz. AUC'nin 0.6-0.7 arasında olması teşhis doğruluğu bakımından yeterli olarak değerlendirilmektedir (149). İncelediğimiz parametrelerde AUC en yüksek bulunan nötrofildeki değişimdir.

Çalışmamızda, multivaryant lojistik regresyon analizi ile BCG intolerans hastaları ön görmek için model oluşturulmuştur. Sigara içmenin 7.6 kat, lenfositte azalmanın 4.2 kat, nötrofilde azalmanın ise 1.7 kat BCG intoleransı riski artırdığı görülmüştür. Sigara içme, lenfosit değişimi, nötrofil değişimi ve özgeçmişte özellik olması parametreleri kullanılarak oluşturulan model ile BCG intoleransı %66.7 oranında, BCG toleran hastalar ise %90.8 oranında belirlenebilmektedir. BCG intoleransını öngörmeyi sağlayan bir model bildiğimiz kadarıyla şu ana kadar literatürde yoktur. Bu model sayesinde indüksiyon BCG sonrası, hastaların intoleran hale gelip gelmeyeceği saptanabilmektedir.

Çalışmamızın retroseptif dizaynı, tek merkezde yapılması ve örneklem sayısının azlığı başlıca kısıtlılıkları olarak sayılabilir. Sistemik enflamasyonun göstergesi olarak hematolojik belirteçler dışında inflamasyonun patolojik olarak incelendiği çalışmalardan elde edilecek verilerin de literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. Bunun yanında vücut kitle indeksi, kullanılan BCG suşları, postoperatif erken dönem intravezikal kemoterapi verilme durumu, BCG uygulandıktan miksiyona kadar geçen süre gibi değişkenlerin de BCG intoleransındaki etkilerinin incelendiği prospektif dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

BCG'ye bağlı yan etkiler nedeniyle tedaviyi genellikle ilk yılda bırakan BCG intoleran hastalar, progresyonu azaltan etkisi idame uygulandığında gerçekleşen intravezikal BCG tedavisinden mahrum kalmaktadır. Hastaların BCG intoleransı gelişmeden tespit edilmesi ile bunu önlemeye yönelik profilaktik stratejiler geliştirilebilir. BCG intoleransı harici BCG başarısızlığı durumları için kılavuzlarda radikal sistektomi başta olmak üzere tedavi seçenekleri mevcut iken, BCG intoleran hastalar için net bir öneri bulunmamaktadır. Çalışmamızın, ürolojide yeterince gündeme gelmeyen bu alanda yapılacak araştırmalara öncü olacağını ve böylelikle bu hasta grubunun olası invaziv tedavilere maruziyetinin önlenebileceğini düşünmekteyiz.

BCG intolerans öngörüsü hakkında literatürde yapılmış bir çalışma yoktur; bizim araştırmamız, bu konuda yapılmış ilk çalışmadır. Oluşturduğumuz model sayesinde BCG intoleran hastaların öngörülebileceği ortaya koyulmuştur. Aktif sigara içen, ek hastalığı olmayan, indüksiyon BCG öncesi ve sonrası nötrofil ile lenfosit değerlerinde düşme gözlenen hastaların BCG intoleransı için risk altında olduğu görülmüştür. Aktif içici hastaların sigara bırakması için, sigara bıraktırma polikliniklerine yönlendirmeleri, profesyonel destek almaları sağlanmalıdır. Bunun yanında diyabetin BCG intoleransı için koruyucu bir faktör olması dikkat çekicidir. Çalışmamızın diğer çarpıcı sonucu BCG intoleran hastaların takip sürelerinin daha kısa olması ve sistoskopi takiplerine devam etmek istememeleridir.

BCG intoleran hastaların sonraki süreçteki yol haritasının netleşmesi ve hastaların progrese olup invaze tedavilere maruz kalmaması için, intoleransı önleyerek BCG'den fayda görecektir hasta sayısının artırılması önem arz etmektedir. Bu amaç doğrultusunda BCG intoleransının öngörülebilmesi hakkında progresif dizayn edilmiş, örneklem sayısı artırılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

KASA İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERİNDE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN BCG İNTOLERANSI ÖNGÖRÜSÜNDEKİ YERİ

Dr. Ahmet Emre Yıldız

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

Amaç: Çalışmamızın amacı, kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinde (KİOMK) hematolojik inflamatuvar belirteçlerin BCG intoleransı öngörüsünde yeri olup olmadığının tespit edilmesidir. BCG yan etki nedeniyle tedaviyi yarıda bırakacak hastanın önceden saptanması ve BCG intoleransını önlemek için ileride geliştirilecek stratejilere yol gösterici olunması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Mart 2013-Aralık 2021 tarihleri arasında kliniğimizde takibi yapılan intravezikal BCG uygulanan KİOMK hastaları retrospektif tarandı. En az 1 yıl idame BCG alan 65 hasta BCG toleran, yan etkiler nedeniyle BCG kesilen 24 hasta ise BCG intoleran olarak tanımlandı. Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri, ek komorbiditeleri, sigara içme durumları, indüksiyon BCG öncesi ve sonrası nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, trombosit, RDW değerlerindeki değişimler ile bu değerlerden elde edilen inflamatuvar belirteçler (NLR, MLR, HRR, PLR, SII), takip süresi, nüks ve progresyon görülmesi, BCG alma süresi, BCG bırakma zamanı, BCG tamamlama durumu, BCG bırakma nedeni, BCG lokal yan etki ve sistemik yan etki görülme durumu, yan etki görülme zamanı kaydedildi. Sonuçlar uygun istatistiksel yöntemler ile karşılaştırıldı.

Bulgular: BCG toleran grubunda diyabet daha fazla görülmüştür (0.049). Sigara içmenin BCG intoleransı için risk faktörü olduğu saptanmıştır (odds oranı:7.6, $p<0.001$). BCG intoleran grubun takip süresinin daha kısa olduğu gözlenmiştir ($p=0.036$). Nüks ve progresyon oranları BCG intoleran grubunda daha fazla olsa da istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.260$ ve $p=0.999$). Nötrofil değişimi, PLR II, PLR değişimi parametrelerinin BCG intoleran hasta öngörüsünde kullanılabileceği belirlenmiştir ($p<0.001$, $p=0.029$, $p=0.042$). Sigara içmenin 7.6 kat, lenfositte azalmanın 4.2 kat, nötrofilde azalmanın ise 1.7 kat BCG intoleransı

riskini artırdığı görüldü. Multivaryant lojistik regresyon analizi ile BCG intolerans hastaları ön görmek için model oluşturuldu (P Model<0.001).

Sonuç: Aktif sigara içen, ek hastalığı olmayan, indüksiyon BCG öncesi ve sonrası nötrofil ile lenfosit değerlerinde düşme gözlenen hastaların BCG intoleransı için risk altında olduğu görülmüştür. Oluşturduğumuz model sayesinde BCG intoleran hastaların öngörülebilmesi sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: mesane kanseri, BCG intoleransı, inflamatuvar belirteç



8. ABSTRACT

THE ROLE OF INFLAMMATORY MARKERS IN THE PREDICTION OF BCG INTOLERANCE IN NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

Ahmet Emre Yıldız, MD.

Aydin Adnan Menderes University, Department of Urology

Introduction and Objective: The aim of our study is to determine the role of hematological inflammatory markers in the prediction of BCG intolerance in non-muscle invasive bladder cancers (NMIBC). It is aimed to predict the patient who will discontinue the treatment due to BCG side effects and to guide the strategies to be developed in the future to prevent BCG intolerance.

Materials and Methods: NMIBC patients, who were followed up in our clinic between March 2013 and December 2021, and treated by intravesical BCG, were retrospectively analyzed. 65 patients who received maintenance BCG for at least 1 year were defined as BCG tolerant, and 24 patients who couldn't receive BCG due to side effects were defined as BCG intolerant. Demographic, clinical and pathological characteristics of the patients, additional comorbidities, smoking status, changes in neutrophil, lymphocyte, monocytes, hemoglobin, thrombocyte, RDW values and inflammatory markers (NLR, MLR, HRR, PLR, SII) during induction BCG therapy, follow-up period, recurrence and progression, duration of intravesical treatment, BCG completion status, time of cessation, the reasons for stopping BCG, local and systemic side effects, and time of becoming side effects were recorded. The results were compared with the appropriate statistical method.

Results: Diabetes mellitus was more common in the BCG tolerant group (0.049). Smoking was found to be a risk factor for BCG intolerance (odds ratio: 7.6, $p < 0.001$). BCG intolerant group had a shorter follow-up period ($p = 0.036$). Although recurrence and progression rates were higher in the BCG intolerant group, no statistically significant difference was identified ($p = 0.260$ and $p = 0.999$). Neutrophil change, PLR II, PLR change parameters can be used in the prediction of BCG intolerant patients ($p < 0.001$, $p = 0.029$, $p = 0.042$). Smokers have

a sevenfold increased risk of BCG intolerance compared with nonsmokers ($P < 0.001$). A model was identified to predict BCG intolerance patients using multivariate logistic regression analysis ($P_{\text{Model}} < 0.001$).

Conclusion: Patient who are active smokers, have no additional disease, and have decreased neutrophil and lymphocyte levels before and after induction BCG are at risk for BCG intolerance. The model that we identified can predict the BCG intolerant patients.

Key words: bladder cancer, BCG intolerance, inflammatory biomarkers



9. KAYNAKLAR

1. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):234–41.
2. 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 Jan;81(1):75–94.
3. Marcos-Gragera R, Mallone S, Kiemeny LA, Vilardell L, Malats N, Allory Y, et al. Urinary tract cancer survival in Europe 1999-2007: Results of the population-based study EURO CARE-5. *Eur J Cancer*. 2015 Oct;51(15):2217–30.
4. Malmström P-U, 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 Aug;56(2):247–56.
5. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. 2000 Apr;163(4):1124–9.
6. Brausi M, Oddens J, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose a. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):69–76.
7. Smaledone MC, Casella DP, Welchons DR, Gingrich JR. Investigational therapies for non-muscle invasive bladder cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010 Mar;19(3):371–83.
8. Zhang W, Wang R, Ma W, Wu Y, Maskey N, Guo Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of bladder cancer patients after radical cystectomy. *Ann Transl Med*. 2019 Sep;7(18):431.
9. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol*. 2014 Mar;23(1):31–9.
10. Yılmaz A, Yılmaz H, Tekin SB, Bilici M. The prognostic significance of hemoglobin-to-red cell distribution width ratio in muscle-invasive bladder cancer. *Biomark Med*. 2020 Jun;14(9):727–38.
11. Adamkiewicz M, Bryniarski P, Kowalik M, Burzy  ski 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.
12. Wang X, Ni X, Tang G. Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Bladder Cancer: A Meta-Analysis. Vol. 9, *Frontiers in oncology*. 2019. p. 757.
13. Baskin LS, Hayward SW, Young P, Cunha GR. Role of mesenchymal-epithelial interactions in normal bladder development. *J Urol*. 1996 Nov;156(5):1820–7.
14. Zhang H, Xu S, He D, Wang X, Zhu G. Spatiotemporal Expression of SHH/GLI Signaling in Human Fetal Bladder Development. *Front Pediatr*. 2021;9:765255.
15. Sadler TW (Thomas W. Langman’s medical embryology. 12th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, c2012; 2012.

16. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters C (Craig A. Campbell-Walsh-Wein urology . Twelfth ed. Urology. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.
17. Newman J, Antonakopoulos GN. The fine structure of the human fetal urinary bladder. Development and maturation. A light, transmission and scanning electron microscopic study. J Anat. 1989 Oct;166:135–50.
18. M. B. Ürogenital organların anatomik ve histolojik yapısı. In: Temel Üroloji. 4. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi; 2011. p. 7–11.
19. Kilciler M. Ürolojik Aciller Cilt 1. İstanbul Medikal Yayıncılık; 2015.
20. Tanagho EA, Lue TF. Anatomy of the Genitourinary Tract. In: McAninch JW, Lue TF, editors. Smith & Tanagho's General Urology, 19e [Internet]. New York, NY: McGraw Hill; 2020. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1171177628>
21. Özkardeş H. Alt üriner sistem fizyolojisi. In: Temel Üroloji. 4. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi; 2011. p. 42–5.
22. IARC. Cancer Today [Internet]. [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
23. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2021;71(3):209–49. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
24. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. CA Cancer J Clin [Internet]. 2019;69(5):363–85. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21565>
25. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin [Internet]. 2021;71(1):7–33. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
26. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 21]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>
27. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten F-J, 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 Jun;45(3):857–70.
28. 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.
29. 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 Oct;71(10):667–74.
30. 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 Mar;136(5):1117–24.
31. Buckland G, Ros MM, Roswall N, Bueno-de-Mesquita HB, Travier N, Tjonneland A, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. Int J cancer. 2014 May;134(10):2504–11.
32. Jochems SHJ, Reulen RC, van Osch FHM, Witlox WJA, Goossens ME, Brinkman M, et al. Fruit consumption and the risk of bladder cancer: A pooled analysis by the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants Study. Int J cancer. 2020 Oct;147(8):2091–100.

33. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2016 Mar;352:i1541.
34. Teleka S, Häggström C, Nagel G, Bjørge T, Manjer J, Ulmer H, et al. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: A prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. *Int J cancer*. 2018 Dec;143(12):3071–82.
35. Lopez-Beltran A. Bladder cancer: clinical and pathological profile. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008 Sep;(218):95–109.
36. Lobo N, Shariat SF, Guo CC, Fernandez MI, Kassouf W, Choudhury A, et al. What Is the Significance of Variant Histology in Urothelial Carcinoma? *Eur Urol Focus*. 2020 Jul;6(4):653–63.
37. G.M. Brierley JD WC. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn.,. New York, USA.: Wiley-Blackwell and UICC.;
38. Lenis AT, Lec PM, Chamie K, MSHS MD. Bladder Cancer: A Review. *JAMA [Internet]*. 2020 Nov 17;324(19):1980–91. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17598>
39. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol [Internet]*. 2016 Jul 1;70(1):106–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>
40. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Sys. *Eur Urol*. 2017 Nov;72(5):801–13.
41. May M, Brookman-Amissah S, Roigas J, Hartmann A, Störkel S, Kristiansen G, et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol*. 2010 May;57(5):850–8.
42. van Rhijn BWG, Hentschel AE, Bründl J, Compérat EM, Hernández V, Čapoun O, et al. Prognostic Value of the WHO1973 and WHO2004/2016 Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. *Eur Urol Oncol*. 2021 Apr;4(2):182–91.
43. Veskimäe E, Espinos EL, Bruins HM, Yuan Y, Sylvester R, Kamat AM, et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Mu. *Eur Urol Oncol*. 2019 Nov;2(6):625–42.
44. Compérat EM, Burger M, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, Rouprêt M, et al. Grading of Urothelial Carcinoma and The New “World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016”. *Eur Urol Focus*. 2019 May;5(3):457–66.
45. Seisen T, Compérat E, Léon P, Roupret M. Impact of histological variants on the outcomes of nonmuscle invasive bladder cancer after transurethral resection. *Curr Opin Urol*. 2014 Sep;24(5):524–31.
46. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):90–107.
47. EDWARDS TOMJ, DICKINSON AJ, NATALE S, GOSLING J, MCGRATH JS. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. *BJU Int [Internet]*. 2006 Feb 1;97(2):301–5. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.05976.x>

48. Hilton S, Jones LP. Recent advances in imaging cancer of the kidney and urinary tract. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014 Oct;23(4):863–910.
49. Goessl C, Knispel HH, Miller K, Klän R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol.* 1997 Feb;157(2):480–1.
50. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou 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 Sep;74(3):294–306.
51. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol.* 2015 Feb;33(2):66.e25-31.
52. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc.* 2009 Jun;22 Suppl 2:S53-9.
53. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol.* 2002 Mar;41(3):284–9.
54. Rosenthal, D. L., Wojcik, E. M., & Kurtycz DFI. The Paris System for Reporting Urinary Cytology [Internet]. Springer International Publishing; 2016. Available from: <https://doi.org/10.1007%2F978-3-319-22864-8>
55. Soria F, Droller MJ, Lotan Y, Gontero P, D’Andrea D, Gust KM, et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol.* 2018 Dec;36(12):1981–95.
56. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, Haeberle L, Engehausen DG, Goebell PJ, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int.* 2012 Jul;110(2 Pt 2):E76-9.
57. Hurle R, Lazzeri M, Colombo P, Buffi N, Morengi E, Pescechera R, et al. “En Bloc” Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Single-center Study. *Urology.* 2016 Apr;90:126–30.
58. Mowatt G, N’Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011 Jan;27(1):3–10.
59. Draga ROP, Grimbergen MCM, Kok ET, Jonges TN, van Swol CFP, Bosch JLHR. Photodynamic diagnosis (5-aminolevulinic acid) of transitional cell carcinoma after bacillus Calmette-Guérin immunotherapy and mitomycin C intravesical therapy. *Eur Urol.* 2010 Apr;57(4):655–60.
60. Sylvester RJ, van der Meijden APM, 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 Mar;49(3):466–7.
61. 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 Nov;182(5):2195–203.
62. Lamm DL. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am.* 1992 Aug;19(3):499–508.
63. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 1):685–9.

64. 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 Feb;128(2):92–103.
65. OLD LJ, CLARKE DA, BENACERRAF B. Effect of Bacillus Calmette-Guerin infection on transplanted tumours in the mouse. *Nature*. 1959 Jul;184(Suppl:291–2.
66. Mathé G, Pouillart P, Lapeyraque F. Active immunotherapy of L1210 leukaemia applied after the graft of tumour cells. *Br J Cancer* [Internet]. 1969;23(4):814–24. Available from: <https://doi.org/10.1038/bjc.1969.101>
67. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976 Aug;116(2):180–3.
68. Lamm DL, Thor DE, Harris SC, Reyna JA, Stogdill VD, Radwin HM. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol*. 1980 Jul;124(1):38–40.
69. Pettenati C, Ingersoll MA. Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer. *Nat Rev Urol*. 2018 Oct;15(10):615–25.
70. 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 Sep;129:110393.
71. Ajili F, Kaabi B, Darouiche A, Tounsi H, Kourda N, Chebil M, et al. Prognostic Value of Bcl-2 and Bax Tumor Cell Expression in Patients with Non Muscle-Invasive Bladder Cancer Receiving Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy. *Ultrastruct Pathol* [Internet]. 2012 Jan 1;36(1):31–9. Available from: <https://doi.org/10.3109/01913123.2011.620221>
72. Brandau S, Suttman H. Thirty years of BCG immunotherapy for non-muscle invasive bladder cancer: a success story with room for improvement. *Biomed Pharmacother*. 2007 Jul;61(6):299–305.
73. See WA, Zhang G, Chen F, Cao Y, Langenstroer P, Sandlow J. Bacille-Calmette Guérin induces caspase-independent cell death in urothelial carcinoma cells together with release of the necrosis-associated chemokine high molecular group box protein 1. *BJU Int*. 2009;103(12):1714–20.
74. Galano A, Reiter RJ. Melatonin and its metabolites vs oxidative stress: From individual actions to collective protection. *J Pineal Res*. 2018 Aug;65(1):e12514.
75. Severino PF, Silva M, Carrascal M, Malagolini N, Chiricolo M, Venturi G, et al. Oxidative damage and response to Bacillus Calmette-Guérin in bladder cancer cells expressing sialyltransferase ST3GAL1. *BMC Cancer*. 2018 Feb;18(1):198.
76. Rink M, Xylinas E, Babjuk M, Pycha A, Karakiewicz PI, Novara G, et al. Smoking reduces the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer. Vol. 62, *European urology*. Switzerland; 2012. p. 1204–6.
77. 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 Aug;88(3):209–16.
78. Sylvester RJ, van der MEIJDEN APM, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002 Nov;168(5):1964–70.
79. Böhle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guérin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*. 2004 Apr;63(4):682–7.

80. Herr HW. Intravesical bacillus Calmette-Guérin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J Urol*. 2012 Feb;187(2):435–7.
81. Khan W, Zugail AS, Blanc E, Neuziller Y, Lebret T. Reasons for intravesical instillation postponement during adjuvant treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective study. *Prog en Urol J l'Association Fr d'urologie la Soc Fr d'urologie*. 2020 Feb;30(2):75–9.
82. Rosevear HM, Lightfoot AJ, Nepple KG, O'Donnell MA. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus interferon α -2b therapy for nonmuscle invasive bladder cancer in patients with prosthetic devices. *J Urol*. 2010 Nov;184(5):1920–4.
83. Larsen ES, Nordholm AC, Lillebaek T, Holden IK, Johansen IS. The epidemiology of bacille Calmette-Guérin infections after bladder instillation from 2002 through 2017: a nationwide retrospective cohort study. *BJU Int*. 2019 Dec;124(6):910–6.
84. van der Meijden APM, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono A V. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol*. 2003 Oct;44(4):429–34.
85. Oddens JR, Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, van de Beek C, van Andel G, et al. Increasing age is not associated with toxicity leading to discontinuation of treatment in patients with urothelial non-muscle-invasive bladder cancer randomised to receive 3 years of maintenance bacille Calmette-Guérin: results from European Organisation. *BJU Int*. 2016 Sep;118(3):423–8.
86. Unda-Urzaiz M, Cozar-Olmos JM, Miñana-Lopez B, Camarero-Jimenez J, Brugarolas-Rossello X, Zubiaur-Libano C, et al. Safety and efficacy of various strains of bacille Calmette-Guérin in the treatment of bladder tumours in standard clinical practice. *Actas Urol Esp*. 2018 May;42(4):238–48.
87. Roxy Baumgartner, RN, APN-BC; Sam Chang, MD; Susan Flick, CNP; Howard Goldman, MD, FACS; Jim Kovarik, MS, PA-C; Yair Lotan, MD; Elspeth McDougall, MD, FRCSC, MHPE; Arthur Sagalowsky, MD; Edouard Trabulsi M, Debbie Hensley, RN; Christy Krieg, MSN, CUNP; Leanne Schimke, MSN C. Intravesical Administration of Therapeutic Medication for the Treatment of Bladder Cancer [Internet]. AUA. Available from: <https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/intravesical-administration-of-therapeutic-medication>
88. Bohle A, Balck F, von Weitersheim J, Jocham D. The quality of life during intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol*. 1996 Apr;155(4):1221–6.
89. Witjes JA, Palou J, Soloway M, Lamm D, Brausi M, Spermon JR, et al. Clinical Practice Recommendations for the Prevention and Management of Intravesical Therapy–Associated Adverse Events. *Eur Urol Suppl* [Internet]. 2008;7(10):667–74. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569905608001103>
90. Lundholm C, Norlén BJ, Ekman P, Jahnson S, Lagerkvist M, Lindeborg T, et al. A randomized prospective study comparing long-term intravesical instillations of mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol*. 1996 Aug;156(2 Pt 1):372–6.
91. Falkensammer C, Gozzi C, Hager M, Maier H, Bartsch G, Höltl L, et al. Late occurrence of bilateral tuberculous-like epididymo-orchitis after intravesical bacille Calmette-Guérin therapy for superficial bladder carcinoma. *Urology*. 2005 Jan;65(1):175.
92. Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B, Chopin DK. BCG intravesical instillations: recommendations for side-effects management. *Eur Urol*. 2000;37 Suppl 1:33–6.
93. Hensley PJ, Bree KK, Brooks N, Matulay J, Li R, Nogueras González GM, et al. Time interval from transurethral resection of bladder tumour to bacille Calmette-Guérin induction does not impact

- therapeutic response. *BJU Int.* 2021 Nov;128(5):634–41.
94. Martínez-Piñeiro JA, Martínez-Piñeiro L, Solsona E, Rodríguez RH, Gómez JMF, Martín MG, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol.* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1242–7.
 95. Martínez-Piñeiro JA, Flores N, Isorna S, Solsona E, Sebastián JL, Pertusa C, et al. Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int.* 2002 May;89(7):671–80.
 96. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol.* 2013 Mar;63(3):462–72.
 97. Ojea A, Nogueira JL, Solsona E, Flores N, Gómez JMF, Molina JR, et al. A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin. *Eur Urol.* 2007 Nov;52(5):1398–406.
 98. Marc C, Fabien S, Dominique C, Bernard M, Ludovic N, Pascal R, et al. The Effect of Ofloxacin on Bacillus Calmette-Guerin Induced Toxicity in Patients With Superficial Bladder Cancer: Results of a Randomized, Prospective, Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study. *J Urol [Internet].* 2006 Sep 1;176(3):935–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.04.104>
 99. Jüngst G, Mohr R. Side effects of ofloxacin in clinical trials and in postmarketing surveillance. *Drugs.* 1987;34 Suppl 1:144–9.
 100. Johnson MH, Nepple KG, Peck V, Trinkaus K, Klim A, Sandhu GS, et al. Randomized controlled trial of oxybutynin extended release versus placebo for urinary symptoms during intravesical Bacillus Calmette-Guérin treatment. *J Urol.* 2013 Apr;189(4):1268–74.
 101. De Boer LC, Steerenberg PA, Van der Meijden PM, Van Klingerden B, De Jong WH, Elgersma A, et al. Impaired immune response by isoniazid treatment during intravesical BCG administration in the guinea pig. *J Urol.* 1992 Nov;148(5):1577–82.
 102. Vegt PD, van der Meijden AP, Sylvester R, Brausi M, Höltl W, de Balincourt C. Does isoniazid reduce side effects of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial bladder cancer? Interim results of European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 30911. *J Urol.* 1997 Apr;157(4):1246–9.
 103. Al Khalifa M, Elfving P, Månsson W, Colleen S, Hellsten S, Duchek M, et al. The effect of isoniazid on BCG-induced toxicity in patients with superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 2000;37 Suppl 1:26–30.
 104. Yorulmaz EM, Yilmaz Y, Köse O, Akın Y, Görgel SN, Özcan S. Investigation of the causes of BCG refractory in patients treated with intracavitary BCG as secondary treatment in superficial bladder tumors with transurethral resection. *Int Urol Nephrol.* 2022 Mar;54(3):533–40.
 105. Chun-Wu P, Zhou-Jun S, Guo-Qing D. The Effect of Intravesical Instillation of Antifibrinolytic Agents on Bacillus Calmette-Guerin Treatment of Superficial Bladder Cancer: A Pilot Study. *J Urol [Internet].* 2008 Apr 1;179(4):1307–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.11.045>
 106. Lian F, Chen W, Liu Y, Shen L, Fan W, Cui W, et al. Intra-arterial chemotherapy combined with intravesical chemotherapy is effective in preventing recurrence in non-muscle invasive bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019 Jun;145(6):1625–33.

107. Davis JW, Sheth SI, Doviak MJ, Schellhammer PF. Superficial bladder carcinoma treated with bacillus Calmette-Guerin: progression-free and disease specific survival with minimum 10-year followup. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 1):494–500; discussion 501.
108. Mbeutcha A, Shariat SF, Rieken M, Rink M, Xylinas E, Seitz C, et al. Prognostic significance of markers of systemic inflammatory response in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2016;34(11):483.e17-483.e24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078143916300655>
109. Nesi G, Nobili S, Cai T, Caini S, Santi R. Chronic inflammation in urothelial bladder cancer. *Virchows Arch*. 2015 Dec;467(6):623–33.
110. Li J, Cao D, Huang Y, Xiong Q, Tan D, Liu L, et al. The Prognostic and Clinicopathological Significance of Systemic Immune-Inflammation Index in Bladder Cancer. Vol. 13, *Frontiers in immunology*. 2022. p. 865643.
111. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* [Internet]. 2001;357(9255):539–45. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600040460>
112. Tachibana M, Miyakawa A, Tazaki H, Nakamura K, Kubo A, Hata J, et al. Autocrine growth of transitional cell carcinoma of the bladder induced by granulocyte-colony stimulating factor. *Cancer Res*. 1995 Aug;55(15):3438–43.
113. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* [Internet]. 2008;454(7203):436–44. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature07205>
114. Soyğür T, Bedük Y, Yaman O, Yılmaz E, Tokgöz G, Göğüş O. Analysis of the peripheral blood lymphocyte subsets in patients with bladder carcinoma. *Urology*. 1999 Jan;53(1):88–91.
115. Hashimoto T, Ohno Y, Nakashima J, Gondo T, Ohori M, Tachibana M. Clinical significance of preoperative peripheral blood neutrophil count in patients with non-metastatic upper urinary tract carcinoma. *World J Urol*. 2013;31(4):953–8.
116. Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JPA, et al. Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Predictor after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg* [Internet]. 2008;32(8):1757–62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9552-6>
117. Li W, Tao L, Zhang L, Xiu D. Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio for patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2017;10:3391–7.
118. Ma J-Y, Liu Q. Clinicopathological and prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in patients with gastric cancer: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2018 Feb;50:67–71.
119. Tan D, Fu Y, Tong W, Li F. Prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in colorectal cancer: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2018 Jul;55:128–38.
120. Jakubowska K, Koda M, Grudzińska M, Kańczuga-Koda L, Famulski W. Monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in peripheral whole blood samples of colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2020 Aug;26(31):4639–55.
121. LEVIN J, CONLEY CL. THROMBOCYTOSIS ASSOCIATED WITH MALIGNANT DISEASE. *Arch Intern Med*. 1964 Oct;114:497–500.
122. Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin Thromb Hemost*. 2004 Feb;30(1):95–108.

123. Holgersson G, Sandelin M, Høye E, Bergström S, Henriksson R, Ekman S, et al. Swedish lung cancer radiation study group: the prognostic value of anaemia, thrombocytosis and leukocytosis at time of diagnosis in patients with non-small cell lung cancer. *Med Oncol*. 2012 Dec;29(5):3176–82.
124. Bozkaya Y, Kurt B, Gürler F. A prognostic parameter in advanced non-small cell lung cancer: the ratio of hemoglobin-to-red cell distribution width. *Int J Clin Oncol*. 2019 Jul;24(7):798–806.
125. Lolli C, Basso U, Derosa L, Scarpi E, Sava T, Santoni M, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Oncotarget*. 2016 Aug;7(34):54564–71.
126. Lolli C, Caffo O, Scarpi E, Aieta M, Conteduca V, Maines F, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts the Clinical Outcome in Patients with mCRPC Treated with Abiraterone. *Front Pharmacol*. 2016;7:376.
127. Witjes JA, Palou J, Soloway M, Lamm D, Kamat AM, Brausi M, et al. Current clinical practice gaps in the treatment of intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) with emphasis on the use of bacillus Calmette-Guérin (BCG): results of an international individual patient data survey (IPDS). *BJU Int*. 2013 Oct;112(6):742–50.
128. SAINT F, PATARD JJ, MAILLE P, SOYEUX P, HOZNEK A, SALOMON L, et al. PROGNOSTIC VALUE OF A T HELPER 1 URINARY CYTOKINE RESPONSE AFTER INTRAVESICAL BACILLUS CALMETTE-GUERIN TREATMENT FOR SUPERFICIAL BLADDER CANCER. *J Urol* [Internet]. 2002;167(1):364–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534705654699>
129. Boorjian SA, Zhu F, Herr HW. The effect of gender on response to bacillus Calmette-Guérin therapy for patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int*. 2010 Aug;106(3):357–61.
130. Ineichen GB, Burkhard FC. Metabolic syndrome and male lower urinary tract symptoms. *Panminerva Med*. 2021 Dec;
131. Liu H-T, Jiang Y-H, Kuo H-C. Increased serum adipokines implicate chronic inflammation in the pathogenesis of overactive bladder syndrome refractory to antimuscarinic therapy. *PLoS One*. 2013;8(10):e76706.
132. Brown JS, McGhan WF, Chokroverty S. Comorbidities associated with overactive bladder. *Am J Manag Care*. 2000 Jul;6(11 Suppl):S574-9.
133. Hill SR, Fayyad AM, Jones GR. Diabetes mellitus and female lower urinary tract symptoms: a review. *Neurourol Urodyn*. 2008;27(5):362–7.
134. Kebapci N, Yenilmez A, Efe B, Entok E, Demirustu C. Bladder dysfunction in type 2 diabetic patients. *Neurourol Urodyn*. 2007;26(6):814–9.
135. Golbidi S, Laher I. Bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Front Pharmacol*. 2010;1:136.
136. Hwang EC, Kim YJ, Hwang IS, Hwang JE, Jung S II, Kwon DD, et al. Impact of diabetes mellitus on recurrence and progression in patients with non-muscle invasive bladder carcinoma: a retrospective cohort study. *Int J Urol Off J Japanese Urol Assoc*. 2011 Nov;18(11):769–76.
137. Ferro M, Katalin MO, Buonerba C, Marian R, Cantiello F, Musi G, et al. Type 2 diabetes mellitus predicts worse outcomes in patients with high-grade T1 bladder cancer receiving bacillus Calmette-Guérin after transurethral resection of the bladder tumor. *Urol Oncol*. 2020 May;38(5):459–64.
138. Zuniga KB, Graff RE, Feiger DB, Meng M V, Porten SP, Kenfield SA. Lifestyle and Non-muscle Invasive Bladder Cancer Recurrence, Progression, and Mortality: Available Research and Future Directions. *BI*

- cancer (Amsterdam, Netherlands). 2020;6(1):9–23.
139. Ajili F, Kourda N, Karay S, Darouiche A, Chebil M, Boubaker S. Impact of Smoking intensity on Outcomes of Patients with Non Muscle Invasive Bladder Cancer Treated by BCG Immunotherapy. *Ultrastruct Pathol* [Internet]. 2013 Aug 1;37(4):273–7. Available from: <https://doi.org/10.3109/01913123.2013.770111>
 140. Rink M, Furberg H, Zabor EC, Xylinas E, Babjuk M, Pycha A, et al. Impact of smoking and smoking cessation on oncologic outcomes in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2013 Apr;63(4):724–32.
 141. Pradidarcheep W, Wallner C, Dabhoiwala NF, Lamers WH. Anatomy and Histology of the Lower Urinary Tract BT - Urinary Tract. In: Andersson K-E, Michel MC, editors. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 117–48. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-16499-6_7
 142. Fujihara A, Ukimura O, Iwata T, Miki T. Neuroselective measure of the current perception threshold of A-delta and C-fiber afferents in the lower urinary tract. *Int J Urol Off J Japanese Urol Assoc*. 2011 May;18(5):341–9.
 143. Sun B, Li Q, Dong L, Rong W. Ion channel and receptor mechanisms of bladder afferent nerve sensitivity. *Auton Neurosci*. 2010 Feb;153(1–2):26–32.
 144. Serretta V, Scalici Gesolfo C, Alonge V, Cicero G, Moschini M, Colombo R. Does the Compliance to Intravesical BCG Differ between Common Clinical Practice and International Multicentric Trials? *Urol Int*. 2016;96(1):20–4.
 145. Gorgel SN, Akin Y, Koc EM, Kose O, Ozcan S, Yilmaz Y. Retrospective study of systemic immune-inflammation index in muscle invasive bladder cancer: initial results of single centre. *Int Urol Nephrol*. 2020 Mar;52(3):469–73.
 146. Aykut B. Does the Decrease in Neutrophil-lymphocyte Ratio after BCG Treatment Be a Prognostic Marker for NMIBC? *J Urol Surg*. 2020;7:271–5.
 147. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2014 Jun 1;106(6):dju124. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>
 148. Liu Y, Wang X, Wang L, Chen W, Liu W, Ye T, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Presence of Diabetic Neurogenic Bladder. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:7–13.
 149. Šimundić A-M. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC* [Internet]. 2009 Jan 20;19(4):203–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27683318>

10. EKLER

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 14.06.2022-181249



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-53043469-050.04.04-181249
Konu : Kararlar

Sayın Prof. Dr. Haluk EROL
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.06.2022 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 18 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

KARAR:18

Protokol No: 2021/88

Sorumlu Yürütücü: Prof.Dr. Haluk EROL

Üroloji AD

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na 22.04.2021 tarihinde onay verilip; Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Haluk EROL'un "Kasa invaziv olmayan mesane kanserinde inflamatuvar belirteçlerin BCG intoleransı öngörüsündeki yeri" konulu araştırmasının sonuç raporu hakkındaki 07.06.2022 tarihli dilekçesi görüşüldü. Dilekçesinde çalışmanın tamamlandığı ve sonuç raporunun ekli olduğu görülmüştür. Sonuçta çalışmanın etik kurallar içinde yürütüldüğü ve tamamlandığı, istenen belgelerin tam olduğu anlaşıldı. Çalışmanın Etik Kurul Uygunluk Onayını almasına oy birliği ile karar verilmiştir

Prof. Dr. Hatice ERTABAKLAR
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSU6AJVFHT

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?cK=5740&cD=BSU6AJVFHT&cS=181249>

Adres:ADÜ Merkez Kampüs Aytepe Mevkii 09100 Efeler/AYDIN
Telefon:0256 220 4203 Faks:0256 220 4599
e-Posta:goetik@adu.edu.tr Web:akademik.adu.edu.tr/fakulte/med/
Kep Adresi:adnanmenderesuniversitesi@h001.kep.tr

Bilgi için: Necla YILDIZ
Unvanı: Memur



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.