

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

PRİMER KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE
KANSERLİ HASTALARDA SERUM VE İDRAR
FRACTALKİNE DÜZEYİNİN KLİNİK ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. CENGİZ ÇANAKCI

İSTANBUL – 2014

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

PRİMER KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE
KANSERLİ HASTALARDA SERUM VE İDRAR
FRACTALKİNE DÜZEYİNİN KLİNİK ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. CENGİZ ÇANAKCI

Danışman

Doç. Dr. Asif YILDIRIM

İSTANBUL – 2014

TEŞEKKÜR

Kliniğimizde modern ürolojik bilgi ve yöntemlerden geri kalmamamı sağlayan, desteklerini esirgemeyen hocam Prof. Dr. Turhan ÇAŞKURLU'ya, asistanlığımın başında çalışma fırsatı bulduğum bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tıbbi etik ve disiplin konularında kazandırdıkları nedeniyle hocalarım Prof. Dr. Reşit TOKUÇ ve Op. Dr. Ali İhsan İLHAN'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamdaki yardımları nedeniyle, sosyal ve mesleki gelişimimde büyük katkısı olan, herkesin örnek alabileceği, abim ve hocam Doç. Dr. Asif YILDIRIM'a, eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan, cerrahi gelişimimde büyük emeği olan Doç. Dr. Erem Kaan BAŞOK'a, sonradan çalışma fırsatı bulduğum ve mesleki gelişimimde önemli yer tutan, abiliklerini esirgemeyen Doç. Dr. Cenk GÜRBÜZ, Op. Dr. Ramazan Gökhan ATIŞ'a, ihtisas sürem boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, yetişmemde emeği geçen kliniğimiz uzmanlarından, Doç. Dr. Bülent EROL'a, Op. Dr. Erol PELTEKOĞLU'na, Op. Dr. Ömer Faruk MEMİŞ'e, Op. Dr. Osman Fatih URAL'a, Op. Dr. Ziya ÜNLÜSOY'a, tezimde katkılarından dolayı Dr. Banu İŞBİLEN'e, asistanlık süresince çalışma ortamını paylaştığım, her zaman birbirimize destek olduğumuz değerli asistan arkadaşlarım Dr. Caner DOĞAN'a, Dr. Bilal GÜNAYDIN'a, Dr. Berk ÖNGEL'e, Dr. Sarp Korcan KESKİN'e, Dr. Eyyüp Sabri PELİT'e, Dr. Bayram GÜNER'e, Dr. Eren İLHAN'a, Dr. Halil Lütfi CANAT'a, Dr. Mert KILIÇ'a, Dr. Özgür ARIKAN'a, Dr. Özgür EFİLOĞLU'na, Dr. İsmail ULUS'a, Dr. Meftun ÇULPAN'a, Dr. Y. Onur DANACIOĞLU'na, Dr. Furkan ŞENDOĞAN'a, asistanlığım süresince yardım ve güler yüzlerini esirgemeyen servis, ameliyathane ve poliklinik hemşire ve personeline, doğduğum andan bugüne hep destek olan, sevgilerini esirgemeyen günlere gelmemi sağlayan aileme, bundan sonraki hayatımda hep yanımda olacak nişanlım Emel VURAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cengiz ÇANAKCI

İÇİNDEKİLER

| | |
|---------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER..... | ii |
| KISALTMALAR..... | iv |
| TABLO LİSTESİ..... | v |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | vi |
| ÖZET..... | vii |
| ABSTRACT..... | ix |
| 1-GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2-GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1-Epidemiyoloji..... | 3 |
| 2.2- Etyoloji ve Risk Faktörleri..... | 3 |
| 2.3-Histopatoloji..... | 4 |
| 2.4-Evreleme..... | 7 |
| 2.5-Hastalığın seyri..... | 8 |
| 2.6-Mesane kanserinde tanı..... | 8 |
| 2.6.1-Semptomlar..... | 8 |
| 2.6.2-Fizik muayene..... | 9 |
| 2.6.3-Görüntüleme..... | 9 |
| 2.6.4-İdrar sitolojisi..... | 10 |
| 2.6.5-Mesane tümör belirteçleri..... | 11 |
| 2.6.6-Sistoskopi ve TUR..... | 14 |

| | |
|-------------------------------|-----------|
| 2.7-KİOMK'de tedavi..... | 15 |
| 2.8-KİOMK'de takip..... | 19 |
| 2.9-Fractalkine..... | 20 |
| 3-GEREÇ VE YÖNTEM..... | 23 |
| İstatiksel yöntem..... | 24 |
| 4-BULGULAR..... | 25 |
| 5-TARTIŞMA..... | 31 |
| 6-SONUÇ..... | 35 |
| KAYNAKLAR..... | 36 |

KISALTMALAR

| | |
|---------------|--|
| ABD | Amerika Birleşik Devletleri |
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| ALA | Aminolevulinic acid |
| BCG | Bacillus Calmette-Guérin |
| BLCA | B Lymphocyte/Carcinoma Antigen |
| BT | Bilgisayarlı tomografi |
| BTA | Bladder tumor antigen |
| CIS | Carcinoma in situ |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay |
| EORTC | European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| FDA | The Food and Drug Administration |
| FISH | Fluorescent In Situ Hybridization |
| HA | Hyaluronic acid |
| HAase | Hyaluronidase |
| HYAL-1 | Hyaluronoglucosaminidase-1 |
| HAL | Hekzaminolevulinat |
| HGPUC | High grade papillary urothelial carcinoma |
| HIV | Human Immunodeficiency Virus |
| ISUP | International Society of Urologic Pathology |
| IVP | İntravenöz pyelografi |
| KİOMK | Kas invaziv olmayan mesane kanseri |
| LGPUC | Low grade papillary urothelial carcinoma |
| MRG | Manyetik rezonans görüntüleme |
| NK | Natural Killer |
| NMP | Nükleer matriks protein |
| PCR | Polymerase chain reaction |
| LMPPUN | low malignant potential papillary urothelial neoplasm |
| SCC | Squamous cell carcinoma |
| SNP | Single nucleotide polymorphism |
| SWOG | Southwest Oncology Grubu |
| TCC | Transitional Cell Carcinoma |
| TNM | Tumor, lymph nodes, metastasis |
| TRAP | Teloremic repeat amplification protocol |
| TUR | Transüretral rezeksiyon |
| USG | Ultrasonografi |
| UICC | The Union for International Cancer Control |
| VKİ | Vücut-kitle endeksi |
| WHO | World Health Organization |

TABLO LİSTESİ

| | <u>Sayfa No</u> |
|--|-----------------|
| Tablo 1: Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) sınıflaması | 6 |
| Tablo 2: Mesane kanserinde TNM evrelemesi 2009 | 7 |
| Tablo 3: Mesane tümörü risk sınıflaması | 16 |
| Tablo 4: EORTC nüks ve progresyon öngörü skorlaması ve oranları | 17 |
| Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri | 25 |
| Tablo 6: Hastaların klinik ve histopatolojik verileri | 26 |
| Tablo 7: Fractalkine düzeylerinin karşılaştırılması | 27 |
| Tablo 8: Fractalkine düzeylerine göre alt grup analizi | 29 |
| Tablo 9: Fractalkine düzeylerinin yaş, VKİ, tümör boyutu ve sayısı ile ilişkisi | 30 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | <u>Sayfa no</u> |
|---|-----------------|
| Şekil 1: Fractalkine yapısı | 21 |
| Şekil 2: Fractalkine ilişkili hastalıklar | 22 |
| Şekil 3: Klinik ve histopatolojik verilerin grafiği | 26 |
| Şekil 4: Grupların idrar fractalkine düzeyleri | 27 |
| Şekil 5: Grupların idrar fractalkine/idrar kreatinin düzeyleri | 28 |
| Şekil 6: Grupların serum fractalkine düzeyleri | 28 |

ÖZET

Amaç: Kemokinlerin dördüncü sınıf eşsiz üyesi olan ve kemotaktik bir ajan olan Fractalkine'nin (CX3CL1), bazı kanser türlerinde antitümöral etkisi saptanmıştır. Bu çalışmada Fractalkine'nin primer kas invaziv olmayan mesane kanserli hastalarda tanı, nüks ve progresyondaki rolü araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya primer kas invaziv olmayan mesane kanserli 44 hasta ve 40'ı sağlıklı kontrol grubundan oluşmakta olan 84 kişi alındı. Hasta ve kontrol grubundan kan ve idrar örnekleri alınıp ELISA yöntemiyle fractalkine düzeyleri ölçüldü. İdrar kreatinin düzeyleri hesaplanıp idrar fractalkine düzeyi optimize edildi. Hastaların demografik verileri, tümör evresi (Ta,T1), derecesi (düşük ve yüksek), sayısı, boyutu, takip sonrası nüks ve progresyon durumu kaydedildi. Fractalkine düzeyleri alt grup analizleri de dâhil edilerek her iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta grubunda idrar fractalkine değeri ortalama $7,8\pm 0,9$ ng/ml iken kontrol grubunda ortalama $7,7\pm 0,6$ ng/ml'ydi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,426$). İdrar fractalkine/kreatinin değeri hasta ve kontrol grupları arasında benzer bulundu, hasta grubunda ortalama $16,0\pm 32,2$ ng/mgCr iken kontrol grubunda $11,1\pm 7,0$ ng/mgCr idi ($p=0,781$). Serum fractalkine değeri hasta olan grupta $2,9\pm 1,2$ ng/ml iken, kontrol grubunda $2,9\pm 0,7$ ng/ml olarak saptandı ve her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,183$). Yapılan alt grup analizlerde fractalkine düzeyleri ile tümör boyutu, tümör sayısı, nüks ve progresyon durumu arasında istatistiksel ilişki saptanmadı. Hasta grubunda NMP22 pozitifliği %50 iken negatif olan hastalarda Fractalkine değeri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Sitoloji pozitifliği hastaların %45,5'inde mevcuttu ancak Fractalkine değerleri açısından istatistiksel anlamlı ilişki tesbit edilmedi.

Sonuç: Her iki grup arasında ve alt gruplar arasında yapılan analizlerde serum fractalkine, idrar fractalkine ve idrar fractalkine/idrar kreatinin düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi. Bu bulgular Fractalkine'nin mesane kanseri tanı ve takibinde biyobelirteç olarak kullanılmasını desteklememektedir.

Anahtar Kelimeler: Fractalkine, mesane kanseri, serum ve idrar tümör belirteci



ABSTRACT

Objective: Fractalkine, is an unique fourth class member of chemokine family and a chemotactic agent. Also, antitumor effect of Fractalkine was shown in some cancer types. In this study we investigated the role of Fractalkine in diagnosis, recurrence and progression of primer non-muscle invasive bladder cancer and compared with healthy population.

Materials and Method: Overall 84 people that consist of 44 patients with primary non-muscle invasive cancer and 40 healthy controls enrolled for the study. Blood and urine samples were collected and Fractalkine levels were measured by ELISA method. Urinary creatinine levels were calculated and urinary Fractalkine levels optimized. Demographic datas, tumor stage (Ta, T1), grade (low and high), number of tumor, tumor size, recurrence and progression status of patients were recorded. Fractalkine levels and subgroup analyzes were compared between 2 groups.

Results: The mean age of patients was 63.9 ± 11.1 , and 62.3 ± 9.6 in the control group. Mean urinary Fractalkine level was 7.8 ± 0.9 ng/ml in patient group and 7.7 ± 0.6 ng/ml in control group, there was not statistically significant difference between two groups ($p = 0.426$). Mean urinary Fractalkine/creatinine level was similar between patient group and control group (16.0 ± 32.2 ng/mgCr and 11.1 ± 7.0 ng/mgCr, respectively, $p=0.781$). Mean serum Fractalkine level was 2.9 ± 1.2 ng/ml in patient group and 2.9 ± 0.7 ng/ml in control group, there wasn't statistically significant difference ($p=0.183$). Also we couldn't find any relation of Fractalkine levels with tumor size, number, recurrence and progression.

NMP 22 test was positive in the half of the patient group and Fractalkine levels were higher in the patients that NMP22 test were negative statistically significantly. Cytology was positive 45,5% of patients but there wasn't any statistically correlation found between Fractalkine levels and cytology.

Conclusions: In this study we didn't find significant difference between two groups and also when we evaluated subgroup analysis we found similar results. These findings does not support the use of Fractalkine as a biomarker for bladder cancer diagnosis and follow up.

Keywords: Fractalkine, bladder cancer, serum and urinary tumor marker

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri genitoüriner sistemin en sık görülen ikinci kanseridir. Tanı anındaki ortalama yaş 65'tir. Mesane kanserinin %90'ı transizyonel hücreli kanserlerdir (1). Yeni saptanan mesane kanserini %80'i kas invaziv olmayan, %20'si ise tanı anında kas invazivdir (2). Günümüzde yüzeysel mesane kanseri tanımı yerine kas invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) tanımı kullanılmaktadır.

KİOMK hastaların tanı ve takibinde invaziv bir işlem olan sistoskopi kullanılmaktadır. İdrar sitolojisi yüksek dereceli tümörlerde kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllüğe sahip, ancak düşük dereceli tümörlerde duyarlılık %20 ile %60 arasında olması nedeniyle tanı ve takipte kullanımı sınırlıdır (3). Geçmişten günümüze mesane tümörlerinin tanı ve takibinde kullanılmak üzere çok sayıda idrar belirteci tespit edilmiştir. Bu belirteçlerin geliştirilmesinde amaç mesane tümörü tanı ve takibinde invaziv bir işlem olan sistoskopi kullanımını azaltmaktır. İdeal bir mesane tümörü idrar belirteci güvenilir olarak tümörü tespit etmelidir, aynı zamanda kas invaziv olmayan mesane tümörü takibinde sistoskopi sayısını da azaltmalıdır (4). Bu amaç ile kullanıma sunulan Nükleer matriks protein 22 (NMP22), Florasan in situ hibridizasyon (FISH), Bladder tümör antijen (BTA), İmmunosit gibi belirteçlerin yanı sıra çok sayıda deneysel idrar belirteci mevcuttur.

Değişici epitel hücreli mesane karsinomlarının çoğu KİOMK olmakla birlikte sık nüks gösterme özelliğine sahiptirler. Tümörün evresine, histolojik derecesine ve sayısına göre değişik araştırmalarda nüks %50 ile %90 arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir. Bu hastaların takibinde %15-20 oranında da progresyon görülmektedir (5). Bu hastalarda standart tedavi transüretal rezeksiyon (TUR)'dur. TUR sonrası hangi tümörün rekürrens veya progresyon göstereceğini gösteren ideal bir tümör belirteci bulunmamaktadır. Ancak rekürrens ve progresyonu ihtimallerini öngören modeller geliştirilmiştir. Yedi EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer) çalışmasının metaanalizine göre bir skorlama

tablosu ve risk grupları oluşturulmuş, bu risk gruplarına göre tedavi öneri şemaları oluşturulmuştur (6).

Çalışmanın amacı primer KIOMK'li hastaların serum ve idrar fractalkine düzeylerini ölçmek ve bu parametreyi sağlıklı topluluk ile karşılaştırmak, nüks ve progresyonu öngörme açısından bu hastaların takibinde kullanılacak bir parametre olup olmayacağını değerlendirmektir. Literatürde kolorektal, over ve prostat kanserleri ile ilgili yayın bulunmasına karşın mesane kanseri ile ilgili yayın bulunmamaktadır. Bu yönüyle orijinal bir çalışmadır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 EPİDEMİYOLOJİ

Mesane kanseri erkeklerde en sık görülen yedinci, kadınlarda ise onyedinci kanserdir (7). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de erkeklerde tüm kanserlerin %6,2'sini, kadınlarda ise %2,5'ini oluşturur. Avrupa Birliği'nde insidansı erkekler için 27/100000 iken kadınlar için 6/100000'dir . Tanı anında ortalama yaş 60 dır. Kırk yaşın altında nadirde olsa izlenmektedir. ABD kayıtlarına göre erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha sık izlenmektedir. Kansere bağlı mortaliteye bakıldığında erkeklerde %2,9'u kadınlarda %1,5'uğunun nedeni mesane kanseridir (7,8).

Ülkemizde yeterli dökümantasyon olmasa da mesane kanserinin dünya ortalamasının üstünde olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada erkeklerde en sık görülen 3., kadınlarda ise 13. sırada yer almaktadır (9). Bununla birlikte genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle coğrafi olarak insidans değişmektedir. Son 50 yıl içinde endüstriyel ve çevresel karsinojenlerin artışıyla birlikte mesane tümör insidansı %50 artmış, görülme yaşında ise gençleşme gözlenmiştir. Mesane kanserine bağlı mortalite ise giderek azalmaktadır (7).

2.2 ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Mesane kanserinde etiyolojik faktörler arasında genetik yatkınlığın dışında mesleki karsinojenler, sigara, kronik enfeksiyonlar, mesanede taş veya yabancı cisimler, pelvik radyasyon, sitotoksik kemoterapi, bazı analjezikler ve gıdalar sayılabilir (10,12). Sigara mesane kanserlerinin bilinen en önemli etiyolojik faktörüdür. Sigara ürotelyal kanserlerin %45'i ile ilişkili bulunmuştur ve en iyi dökümente edilmiş risk faktörüdür. Sigara içenlerde risk içmeyenlere göre ortalama 4 kat daha fazladır. Kanser riski günlük sigara tüketimi ile yakından ilişkilidir

(10,11). Bütün mesane kanserlerinin %20'si mesleki karsinojenlere bağı gelişmektedir (12). Boya, deri, petrol, lastik, alüminyum ve kimyasal sanayide kullanılmakta olan anilin, o-toluidin, 2-naftilamin, 4-aminobifenil ve benzidin bu endüstrilerde çalışan işçiler için kanserojen özellik taşımaktadır (10,12).

Yüksek dozda alınan suni tatlandırıcının (sakarın ve siklamat içeren) kemirici hayvanlarda, mesane kanseri yaptığı gösterilmiştir. Analjeziklerden fenasetinin aşırı kullanımı pelvis renaliste değişici hücreli karsinom insidansını arttırmaktadır (10,12).

Siklofosamid alan hastalarda 6-13 yıllık bir dönemde mesane kanserine yakalanma riski yaklaşık 9 kat artmaktadır (12,13).

Kronik mesane enfeksiyonlarının skuamöz hücreli mesane tümörlerine neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca ekstrofi vezikale, mesane taşı ve divertikül olgularında da mesane kanseri gelişebilir. Schistosoma haematobium enfeksiyonu bulunan hastalarda skuamöz hücreli mesane tümörü insidansı belirgin olarak artmaktadır (10,13).

Pelvis uygulanan radyasyon, uygulanan doz ve süreye bağı olarak mesane kanser riskini 2-4 kat arttırmaktadır (11).

Mesane tümörlü hastaların büyük bir kısmının idrarlarında triptofan metabolitlerinin düzeyi yüksek bulunur. Triptofan metabolitlerinin düzeylerinin tümör rekürrens oranları ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (13).

2.3 HİSTOPATOLOJİ

Mesane tümörlerinin %98'i epitelyal %2'si epitelyal olmayan tümörlerden oluşmaktadır. Epitelyal tümörlerin %90'ı değişici epitel hücreli (TCC), %5-8'i skuamöz hücreli karsinomdur (10,14). Genellikle kronik enfeksiyon, mesane taşı ya da daimi kateter kullanımı ile birlikte. Schistosoma haematobium enfeksiyonunun yaygın olduğu Mısır, Afrika'nın bir bölümü ve Orta Doęu da tüm mesane tümörlerinin %60'ını skuamöz hücreli karsinom oluşturur. Tanı anında genellikle kas invazivdirler (12,14,17).

Normal mesane ürotelyumu 3 ile 7 katman kalınlığındadır. Bir ya da daha fazla tabakadan oluşan ara hücreler bazal hücre tabakasının üzerinde yer alır. En yüzeyel tabaka ise büyük, düz ve şemsiye hücrelerinden oluşur. Ürotelyum lamina propria bazal membranı üzerinde yerleşir. Lamina propria, içinde düz kas

lifleri bulunan tunika muskularis propriayı içerir.

Ürotelyal tümörlerin gelişimi aşamalı bir olaydır. İlk aşamada epitelyal hiperplazi vardır. Epitelyal hiperplazide hücrenin nükleus ve yapısında anormallik olmadan epitelyumun çoğalmasındır (10,16).

Metaplazi ise genellikle mesane tabanında, sıklıkla fokal alanlarda epidermoid (skuamöz) ya da glandular (adenomatöz) metaplazi gelişim şeklinde nontransizyonel epitelyal görünümündedir. Hücresel atipiden yoksun skuamöz metaplazi ya da belirgin keratinizasyon benign bir durumdur (15). Sistitis sistika, ürotelyumun eozinofilik likefaksiyona uğramış şeklidir. Sistitis glandularis de sistitis sistikaya benzer, ancak farklı olarak transizyonel hücreler glandular metaplaziye uğrarlar. Sistitis glandularis adenokarsinom için bir prekürsör olabilir (10).

Displazi, normal ürotelyum ve karsinoma in situ (CIS) arasındaki epitelyal değişikliktir. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli normal epitelyal polaritede saptanmayan bazal yerleşimli çekirdeklere sahiptir (16).

Karsinoma in situ (CIS)'ya baktığımızda; yüzeysel, düz, intraepitelyal ve anaplastik bir değişici epitel karsinomudur (18). KİOMK'li hastaların %10'unu oluşturur. Sistoskopik görüntüsü, kadifemsi eritamatöz şekildedir. Histolojik olarak kötü diferansiye bir tümördür (12,19). Tümör hücreleri sitolojik olarak yüksek grade'li, polarite ve matürasyon kaybı gibi yapısal bozukluklarla karakterizedir. Yüksek grade'li tümörlerin yaklaşık dörtte birinde vardır. CIS'in invaziv kansere dönüşme oranı %40-80 olarak bildirilmiştir (18,20).

TCC'nin histopatolojik evrelendirilmesi hastalığın tedavi planı, takip ve prognozu açısından önemlidir. 1973'de Mostofi ve arkadaşlarının Dünya Sağlık Örgütü (WHO) adına yaptıkları sınıflamada mesane kanserini 3 dereceye ayırmışlardır;

Grade 1 (iyi diferansiye): Sadece hafif anaplazi ve pleomorfizm gösteren 7 hücre tabakasından daha kalın olan bir ürotelyum vardır. Mitotik şekiller nadir bulunmaktadır.

Grade 2 (orta diferansiye): Hücre polaritesinin kaybolmuş, pleomorfizm daha fazla, nükleus/sitoplazma oranının artmış, belirgin nükleolusun bulunduğu tümörleri kapsamaktadır. Mitotik şekiller daha sık görülmektedir.

Grade 3 (kötü diferansiye): Belirgin pleomorfizm ve yüksek nükleus/sitoplazma oranının bulunduğu, bazal membran ile yüzey epiteli arasında

maturasyon farkının bulunmadığı tümörlerdir. Mitotik şekiller sık olarak bulunmaktadır (21).

1998 yılında, “The Bladder Consensus Conference Committee” ortak bir terminoloji geliştirmek amacı ile “The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology Consensus Classification” (WHO/ISUP 1998) adı altında yeni bir sınıflama önermişlerdir. Bu yeni öneri, 1999’da WHO tarafından (WHO 1999) revize edilmiştir. WHO 2004 kitapçığında ise değiştirilmeden kabul edilmiştir (22). Bu sınıflamaya göre papiller ürotelyal neoplaziler 3 alt gruba ayrılmış, sitolojik atipisi minimal olanlarda karsinom yerine papiller neoplazi terimi kullanılmış ve başına da biyolojik davranışı vurgulamak için “düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi” (LMP-PUN) tanımı getirilmiştir. Sitolojik atipisi olanlar ise düşük ve yüksek dereceli ürotelyal karsinom (LG-PUC, HG-PUC) olmak üzere 2 grupta derecelendirilmiştir (12,22,23) (Tablo 1).

Tablo 1: Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) sınıflaması

Flat (Düz) lezyonlar

- Hiperplazi
- Reaktif atipi
- Önemi kestirilemeyen atipi
- Ürotelyal displazi
- Karsinoma in situ

Papiller lezyonlar

- Papilloma
- Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm
- Low grade papiller ürotelyal karsinom
- High grade papiller ürotelyal karsinom

2.4 EVRELEME

Mesane kanserinde evrelendirme, 2002 yılında yeniden belirlenen AJCC/TNM (American Joint Committee on Cancer/Tumor, Nodes, Metastasis) klasifikasyonuna göre yapılmaktadır. Bu evreleme 2009 yılında güncellenmiştir. T; tümörün mesane duvarına invazyonun seviyesini, N; lenf nodu tutulumunu, M; metastaz olup olmadığını belirtmektedir (19,24) (Tablo 2).

Tablo 2: Mesane kanserinde TNM evrelemesi 2009

| |
|--|
| <p>T – Primer Tümör Tx Tümörün evresi değerlendirilmemiş Ta İnvaziv olmayan papiller karsinoma Tis Karsinoma in situ: “flat tumor” T1 Tümör subepitelyal bağ dokuya invazidir T2 Tümör kas tabakasına invazidir T2a Yüzeyel kas (iç yarı) T2b Derin kas (dış yarı) T3 Tümör perivezikal dokuya invazidir (kas dokusunun aşmış) T3a Mikroskopik olarak T3b Makroskopik olarak (mesane dışında kitle) T4 Tümör aşağıdakilerden herhangi birisine invazidir: prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar T4a Prostat, uterus veya vajina T4b Pelvik duvar veya abdominal duvar</p> |
| <p>N - Lenf Nodülleri Nx Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1 Gerçek pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) tek bir lenf noduna metastaz N2 Gerçek pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) birden fazla lenf noduna metastaz N3 Ana iliak lenf nodlarına metastaz</p> |
| <p>M - Uzak Metastaz M0 Uzak metastaz yok M1 Uzak metastaz var</p> |

2.5 HASTALIĞIN SEYRİ

KİOMK'de rekürrens ve progresyon hastalığın seyrinde önemli yer tutmaktadır. Tümörün evresi, derecesi, büyüklüğü, sayısı, CIS varlığı rekürrens ve progresyon ile arasında güçlü bir korelasyon vardır (25).

KİOMK hastaların patolojisinde %70'i Ta tümörlerdir. Ta tümörlerde rekürrens oranı düşükken, T1 tümörlerde %90'a kadar çıkmaktadır. Ta low grade tümörlerde progresyon oranı %5-10, Ta high grade tümörlerde progresyon oranı %15-40 iken T1 high grade tümörlerde progresyon oranı %30-50'dir (26,27).

2.6 MESANE KANSERİNDE TANI

2.6.1 Semptomlar

Mesane kanserinde en sık görülen semptom ağrısız hematüridir. Mikroskopik veya makroskopik hematüri hastaların yaklaşık %85'inde görülür (28). Ancak hematüri özgül olmayan bir durumdur. Üriner sistem enfeksiyonu, üriner sistem taş hastalığı, benign prostat hiperplazisi ve aşırı egzersiz gibi pek çok farklı hastalıkta veya durumda karşılaşılabilmektedir (29). Total ağrısız makrohemtürilerin %13-34,5'inde mesane tümörü saptanmıştır. Hematürinin derecesiyle hastalığın evresi arasında ilişki yoktur (30). Asemptomatik mikroskopik hematürisi olan, 50 yaşından büyük hastalarda, malignite insidansı yaklaşık %5'tir. Semptom veren mikroskobik hematüride ise bu oran %10'a çıkmaktadır (31).

Hastaların %20'sinde ise irritatif semptomlar; disüri, pollaküri, noktüri, ani idrar hissi görülmektedir. Bu durum daha çok CIS varlığı veya mesanenin yaygın tutulduğu infiltratif tümörlerde görülmektedir (10,32). Ayrıca tümör lokalizasyonu ile alakalı olarak obstruksiyona bağlı, üst sistemde hidronefroza bağlı yan ağrısı, infravezikal obstruksiyona bağlı alt üriner sistem semptomları görülebilir. İlerlemiş hastalıkta ise kilo kaybı, iştahsızlık, anemi görülebilir.

Mesane kanseri tanısında idrar sitolojisi, radyolojik görüntüleme, mesane tümör belirteçleri ve sistoskopi başvurulabilecek yöntemlerdir. Hiçbiri %100 duyarlı olmamakla birlikte şu an için mesane kanseri tanısında kullanılan ana tanı aracı sistoskopidir (10,24,27).

2.6.2 Fizik muayene

Mesane kanserli hastaların %70'i yüzeysel olduğundan tipik bir fizik muayene bulgusu yoktur. Ancak ileri evre tümörlerde anestezi altında bimanuel muayene ile kitle palpe edilebilir. Ayrıca tümörün mesane dışı çevre dokuya yayılımı görülebilir. TUR öncesi yapılan muayenede ele gelen kitle TUR sonrası da palpe ediliyorsa tümörün ileri bir evrede olduğuna kanaat getirilebilir. Bununla birlikte erkek hastalarda prostat muayenesi unutulmamalıdır.

2.6.3 Görüntüleme

Ultrasonografi(USG): Rekürren hematüri veya makroskopik hematüri saptanan hastaya ilk olarak noninvaziv olması, kontrast madde gerekmemesi ve maliyet nedeniyle ultrasonografi yapılabilir. Dolu mesane anekoik görünüm verdiği için mesane içindeki tümöral oluşum, mesane duvarından kaynaklanan bir dolmuş defekt meydana getirmekte ve saptanabilmektedir. Bunun yanında üst sistemde hidronefroz, renal kaynaklı patolojileri değerlendirmekte kullanılabilir (33). USG'nin dezavantajları; kötü rezolüsyon, kötü yumuşak doku kontrastı, işlemi yapan kişinin tecrübesine bağlı olması ve tümör boyutuna bağlı olarak yanıltıcı olabilmesi olarak sayılabilir. USG; mesane boynu, kubbesi ve ön duvarındaki lezyonları tanımlamada yetersiz kalabilmektedir.

İntravenöz pyelografi (İVP): Kontrast maddenin enjekte edilmesinden sonra direkt görüntülerinin alınması esasına dayanmaktadır. Bu yöntem, duyarlılığının yüksek olmamasına rağmen üst üriner sistemde aynı anda bulunabilecek ürotelyal tümörleri değerlendirmek için faydalıdır (33). Büyük tümörler sistogram fazında mesanede dolma defekt şeklinde görülmektedir. İVP'nin mesane tümörü tanısında yetersizliği nedeniyle rutin kullanımı sorgulanmaktadır (34). Günümüzde yerini alternatif olarak BT ürografi almaktadır (35).

Bilgisayarlı tomografi (BT): İnvaziv mesane tümörlerinin pelvik ve abdominal lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde, tümörün evrelemesinde, kas ve perivezikal invazyonun tespitinde önemli bir yöntemdir. BT taraması lenf nodu yayılımını değerlendirme olanağı sağlar ancak mikroskopik bilgi vermez. Bu yüzden lenf nodu metastazını değerlendirmede duyarlılığı düşüktür. BT'nin en yaygın kullanımı büyümüş lenf nodlarını ve olası karaciğer metastazlarını saptamadır. BT ürografi kas invaziv hastalıkta ve üst üriner sistem tümörlerinde İVP'den daha fazla bilgi vermektedir (10,36).

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG): MRG mesane tümörü tespiti için bir tarama testi olmayıp, genellikle tümör varlığı ispatlanmış olgularda kullanılır. Yapılan çalışmalar sonucunda perivezikal invazyon değerlendirilmesinde MRG'nin BT'ye üstün olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında MRG radyoterapi öncesinde prognostik bilgi sağlaması, kemoterapi ve radyoterapiye cevabın değerlendirilmesi açısından da kullanılabilir (37).

2.6.4 İdrar sitolojisi

Sitoloji, idrardaki yüzeyden dökülen üroepitelyal hücrelerin mikroskopik olarak incelenmesidir. İdrar sitolojisi mesane tümörü tanısında, tedavisi yapılan veya yapılmakta olan hastaların izleminde, nükslerin saptanmasında önemlidir. Tümör hücrelerinin yapısına bakıldığında büyük nükleuslu, düzensiz ve yoğun bir kromatin ağı içeren yapıdadırlar (38). İdrar örneği, miksiyon veya mesane yıkaması sonrası olmak üzere 2 şekilde alınabilir. Sitoloji için incelenecek idrar sitoliz nedeniyle sabah ilk idrarı olmamalıdır ve taze idrarda bakılmalıdır (10). Noninvaziv bir yöntem olan işenen idrar sitolojisinin özgüllüğü yüksektir (39). Yüksek dereceli tümörlerde duyarlılığı yüksek, düşük dereceli tümörlerde duyarlılığı düşüktür. Düşük dereceli tümörlerde idrar sitoloji duyarlılığı %13 ile %75 arasındayken yüksek dereceli tümörlerde %80'in üzerindedir (40). CIS'da sitolojinin duyarlılığı %28-100 arasında bildirilmiştir (41). Üst üriner sistemin veya mesanenin görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi negatif olsa bile; idrar sitolojisinin pozitif olması üriner sistemin herhangi bir yerinde tümör olduğunu gösterir. Ayrıca, idrar sitolojisinin negatif olması da düşük grade'li bir tümörün varlığını ekarte ettirmez. Deneyimli ellerde özgüllüğü %90'ı aşmaktadır (4). Hücre sayısının az olması, atipi, dejeneratif

değişiklikler, terapotik değişiklikler ve incelemenin yapan kişiyle bağımlı olması sitolojik incelemedeki kısıtlamalardır (42).

2.6.5 Mesane tümör belirteçleri

Mesane tümörü tanısında özgüllüğü ve duyarlılığı arttırmak için yeni arayışlar gündemdedir. İdrar belirteçleri bu anlamda önemli yer tutmaktadır. Bu testler teknik olarak basit, düşük maliyetli, güvenilebilir ve tekrarlanabilir, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalıdır (4). Ancak henüz bu kriterleri tam olarak tutan bir belirteç yoktur. Bu belirteçler 2 grupta incelenmektedir; çözünebilen idrar belirteçleri ve hücreyle ilişkili belirteçler. Bu testlerin büyük bir bölümünün mesane kanseri teşhisindeki duyarlılığı daha iyi, buna karşılık özgüllüğü ise çok daha azdır (4,43). Bu nedenle de yalancı-pozitif sonuçlar nedeniyle gereksiz yere biyopsilere ve görüntüleme tetkiklere neden olmaktadır. Bu gibi testlerin, kas invaziv olmayan mesane kanserindeki karar verme sürecinde, tedavi ve prognozda ilave bilgiler sağlanıp sağlanmayacağı; konuyla ilgili, çok-merkezli prospektif verilerin mevcut olmaması nedeniyle, henüz bilinmemektedir.

Çözünebilen idrar belirteçleri NMP22, BTA (Bladder Tumour Antigen), BLCA1-4 (B Lymphocyte/Carcinoma Antigen-4), Sitokeratin 20, CYFRA 21-1 (Cytokeratin Fragment 21-1), Survivin, ACCU-DX, Immunocyt, LEWIS X, UBC (Urinary Bladder Cancer) ve HA-HAase (Hyaluronic acid -Hyaluronidase) testleridir. Hücreyle ilişkili belirteçler ise Mikrosatellit analizi, Telomeraz, , DD23, UroVysion , AURKA ve Quanticyt Nükleer Karyometri testleridir (10, 24).

Mesane Tümör Antijen Testi (BTA): BTA Stat ve BTA-TRAK, mesane kanserli hastaların idrarında bulunan human complement faktör H-ilişkili protein antijenin tespitinde kullanılır. Hücre kültürlerinde, normal hücrelerin H-ilişkili protein eksprese etmediği görülmüş (44,45). BTA Stat NMP22'ye benzer, immunokromagrafik, kalitatif bir testtir. BTA-TRAK ise standart, kantitatif, ELISA yöntemiyle faktör-H ilişkili proteini ölçmektedir (45). BTA Stat testinin genel duyarlılığı %57-83, özgüllüğü ise %60-92 olarak rapor edilmiştir. Yüksek dereceli tümörlerde BTA Stat duyarlılığı yükselmektedir (46-48). BTA Stat'da enfeksiyon, taş, barsak kullanımı dışı üriner diversiyonlar ve tümör dışı hematürilerde yalancı pozitiflik görülebilmektedir (49). Kas invaziv olmayan ve düşük dereceli tümörlerde duyarlılığı sitolojiye göre daha yüksektir ancak daha düşük özgüllüğü vardır.

Mungan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BTA Stat testi ve idrar sitolojisi için genel duyarlılık sırasıyla %80,3 ve %28,2 olarak tespit edilmiştir. Özgüllük ise idrar sitolojisi için %100 ve BTA Stat testi için %72,3 olarak bildirilmiştir (50). BTA TRAK testi kantitatif bir testtir. Mesane tümörünün tespit edilmesi için insan komplement faktör H-ilişkili protein kestirim değeri 14 U/ml'dir. Bu kestirim değerinin kullanılması sonucu rapor edilen genel duyarlılık %62-91'dir (51). Bununla beraber özgüllüğü sadece %25'tir. Bu testte de benign patolojiler yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (52). Her iki test de "The Food and Drug Administration" (FDA) tarafından yüksek yalancı pozitiflik oranları nedeniyle sadece sistoskopiyle kullanımına izin verilmiştir.

Immuncyt: İmmunosit, sitoloji ile bir immunoflorasan testin kombine edilmesidir (53). Üç monoklonal antikör, mesane tümörü için spesifik olan M344, LDQ10 ve 19A211 antijenlerini hedef alır. İki mesane tümör hücre ilişkili müsin ve karsinoembrionik antijenin yüksek molekül ağırlıklı bir formuna karşı gelişen floresan monoklonal antikörler kullanarak idrara dökülen ürotelyal hücrelerin içerisinde mesane tümörü hücrel biyobelirteçlerini tespit eder. Pozitif testte hücreler kırmızı veya yeşil renk alır. Test eğitilmiş personel gerektirir, pahalıdır ve doğru bir test için çok sayıda hücre gereklidir (54). Yapılan bir metaanalizde 8 çalışmadaki 2896 hastanın verileri incelenmiş ve genel duyarlılığın %84, özgüllüğün %75 olduğunu rapor edilmiş. Sitoloji ile kombine edildiğinde, immunosit sensitivitesi ortalama %78'den %88'e yükselmiş ancak spesifitede belirgin değişiklik izlenmemiş (55). Mian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benign prostat hiperplazisi olanların %50'sinde ve sistit olan hastalarının %40'ında yanlış pozitif ImmunoCyt test sonuçları olduğunu bulunmuş (56). Sitolojiyle karşılaştırıldığında özellikle düşük dereceli tümörlerde daha yüksek duyarlılığa sahiptir.

Nükleer Matriks Protein (NMP22): NMP22, nükleer bir mitotik proteindir ve hücre çoğalması sırasında kromatinin yeni oluşan hücrelere doğru biçimde dağıtılmasında rol oynar. Mesane tümör hücrelerinde, normal mesane hücrelerine oranla 25 kat fazla NMP22 seviyesi olduğu gösterilmiştir. İdrarda ise mesane tümörü olmayan kişilere göre 5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (57,58). NMP22 tesbiti için iki test mevcuttur; kalitatif ve kantitatif (immünoassay). NMP22 bladder check testi kalitatif bir test olup NMP22 tesbit eden antikör içerir. Bu test mesane tümürlü hastaların tanı ve takibinde kullanılabilir. NMP22 immünoassayın duyarlılığı %47 ile %100, özgüllüğü %60 ile %90 aralığındadır. Bununla beraber

yüksek yalancı pozitiflik oranı bildirilmiştir (57). Grossman ve ark.'ları mesane tümörü için risk grubunda olan 1331 olguda tümör tespiti için NMP22 ile idrar sitolojisini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada, mesane tümörü tespitinde NMP22 duyarlılığı %55,7 ve özgüllüğü %85,7 iken idrar sitolojisi için duyarlılığı %15,8, özgüllüğü %99,2 olarak rapor edilmiştir (59).

Urovysion: Urovysion, p16 tümör baskılayıcı geninin 9p21 lokus kaybı ile birlikte 3,7 ve 17. kromozomlarda ki anoploidiyi tespit eden çok hedefli FISH testidir (60). Bu testin hematürili hastaların taramasında ve mesane tümörlü hastaların takibinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Yapılan çalışmalarda %69-85 duyarlılık ve %78-92 özgüllük bildirmiştir (61,62).

DeneySEL idrar belirteçleri

LewisX: Lewis X antijeni normal ürotelyal hücrelerde üretilmeyen ancak tümör evresi ve derecesi ne olursa olsun ürotelyal kanser epitelinden eksprese edilen bir antijendir. Bu antijeni belirlemek için monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Planz ve ark.'ları 50 hastalık serilerinde %84 duyarlılık ve %80 özgüllük bildirmişlerdir (63).

BLCA-1 VE BLCA-4: Mesane tümöründe ortaya çıkan nükleer transkripsiyon faktörleridir. BLCA-1 benign ürotelyumdan salınmazken, BLCA-4 hem tümör hem de tümöre komşu benign alanlardan salınan ancak normal mesaneden salgılanmayan bir faktördür (64). Van Le ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BLCA-4 değerlendirilmiş ve mesane tümör tanısında %89 duyarlılık ve %95 özgüllük elde etmişlerdir (65). BLCA-1 %80 duyarlılığa, %87 özgüllüğe sahiptir (66). Bu belirteçler tümör derecesinden etkilenmemektedir.

Hyalüronik asit ve hyalüronidaz: Hyalüronik asit (HA) normal doku ve doku sıvılarında bulunan bir sülfatlanmamış glikozaminoglikandır. Mesane tümörlü hastaların idrarında hyalüronik asiti parçalayan spesifik bir hyalüronidaz olan hyaluronoglukozaminidaz-1'in (HYAL-1) mRNA seviyeleri 10-30 kat yüksek bulunmuştur. HYAL-1 tümör büyümesi, invazyon ve anjiogenez için moleküler öngörü faktörü sayılabilir. Lokeshwar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HA duyarlılığı %83,1, özgüllüğü %90,1 ve tümörün derecesinden bağımsız olarak mesane tümörünü tespit etmedeki doğruluğu %86,5 olarak rapor edilmiştir (67). Hyaluronidaz yüksek dereceli tümörlerde %81,5 duyarlılık ve %83,8 özgüllük

göstermiştir. Bununla birlikte yaygın kullanılabilirliği sınırlı ve düşük gradeli tümörlerde duyarlılığı düşüktür.

Mikrosatellit analizleri: Mikrosatellitler, insan genomu boyunca yüksek polimorfik DNA tekrarlamalarıdır. Mesane kanserinde en sık görülen genetik değişiklik 9. kromozomda heterojenite kaybıdır. Mesane kanserli hastalarda kromozom 4p, 8p, 9p, 11p ve 17p’de sık sık heterojenite kaybı görüntülenir. Yapılan çalışmalarda genel duyarlılık %72-97, genel özgülük %80-100 olarak bildirilmiştir (68).

2.6.6 Sistoskopi ve TUR

Mesane tümörünün kesin tanısı sistoskopik inceleme ve transüretal rezeksiyon veya transüretal biyopsi ile alınan materyalin patolojik incelenmesi sonucu konulur. Sistoskopi, rijid veya fleksibl sistoskopi ile yapılabilir. Rijid sistoskopların; optiklerinin daha iyi olması, manipulasyon kolaylığı, işlem kanallarının daha geniş olması nedeniyle yardımcı enstrümanların kullanımına daha kolay olanak sağlaması gibi avantajları vardır. Fleksibl sistoskopların ise; hasta açısından daha konforlu olması, yüksek mesane boynunu daha kolay aşabilmesi ve sistoskopun ucunun rotasyon yeteneği sayesinde hemen her açıdan mesanenin tüm alanlarının görülmesi gibi avantajları mevcuttur. Her tanı aracının avantaj ve dezavantajı bulunmaktadır. Sistoskopi için dezavantajlar; insana bağlı hatalara açık olması, prosedürün kısıtlamaları (enflamatuvar olaylar, hipertrofiye prostat, kanama, divertiküllerin varlığı vb. nedenlerden ötürü kötü görüntü) ve düz lezyonların (karsinoma in situ) tanımlanmasındaki zorluk olarak sayılabilir. Sistoskopi için yanlış negatif sonucun %10-40 arasında değişen oranlarda olduğu tahmin edilmektedir (10). Bu nedenle genellikle sitoloji ile desteklenmektedir.

Floresan sistoskopi, bir fotosensitize ajanın, 5-aminolevülinik asit veya hekzaaminolevülinat instilasyonunu takiben mavi ışıkla incelemesidir. Normal sistoskopiye göre malign tümörler ve CIS’nun tanısında daha duyarlıdır. Ancak inflamasyon varlığında, önceden uygulanmış TUR veya intravezikal tedavi sonrası yanlış pozitif sonuçlarla karşılaşılabilir (69).

Sistoskopi lokal anestezi altında yapılabileceği gibi, yapılan incelemeler sonucu tümör tanısı almış ise anestezi altında yapıp TUR yapılabilir (69). TUR yapılırken mümkün olduğunca perforasyona neden olmadan kas dokusu içerecek

şekilde rezeksiyon yapılmalıdır. Tümörün mesane duvarındaki invazyon derecesi hastalığın prognozu açısından önemlidir. Koter patolojik incelemeyi bozabileceğinden kaçınılmalıdır. Sitoloji pozitif ancak mesanede tümöral oluşum görülüyorsa rastgele (random) biyopsiler alınmalı ayrıca üst sistem ileri görüntüleme yöntemleriyle incelenmelidir (70).

Üreter orifisi tutulumu olan hastalarda mümkün olduğunca sağlam üreter mukozası görülene kadar rezeksiyon yapılmalıdır. Mesane divertikülü içinde tümör varlığında ise kas tabakasının olmaması nedeniyle perforasyon riski yükselmekte, divertikül ağzı dar olduğunda TUR yapılamayabilir. Bu durumlarda punch biyopsi ile tümör koparılabilir, sınırlı rezeksiyon yapıp tümör tabanı koagüle edilebilir, eğer tümör tam olarak alınamıyorsa açık cerrahi düşünülebilir (10).

Prostatik üretranın tutulum riski, tümör trigon veya mesane boynu yerleşimliyse, CIS pozitif ise ve multiple tümör varlığında artmaktadır. Bu durumlarla birlikte sitoloji pozitif, prostatik üretrada anormal görüntü söz konusuysa prostatik üretradan biyopsi alınması önerilmektedir. Biyopsi prekoliküler alandan rezeksiyon lupu kullanılarak alınır (71).

2.7 KİOMK'DE TEDAVİ

Mesane kanserinin tanı ve evrelendirilmesi, TUR ile sağlanmaktadır. Bununla birlikte düşük evreli tümörlerin tedavisi sağlanmaktadır. KİOMK'de TUR'un amacı doğru tanı koymak (evrelendirmek) ve görülebilen tüm lezyonların eksizyonunun sağlamaktır. Evrelendirmeyi doğru yapabilmek için kas tabakasını da içerecek şekilde rezeksiyon yapılmalıdır. Tümör dışında şüpheli alanlardan ayrıca örnekleme yapılmalıdır.

KİOMK'li hastaların yalnızca TUR ile tedavisi sonrası takiplerde %50-80 oranında rekürrens ve %15-20 progresyon göstermektedir. Bu yüzden tek başına TUR bazı hastalarda yeterli olmamaktadır (72). Nüks ve progresyon açısından prognostik faktörlere bakılarak risk grupları oluşturulmuştur (73). Tümör sayısı, büyüklüğü, CIS pozitifliği, tümörün grade'i, T evresi ve nüks sayısına göre risk grupları oluşturulmuştur (Tablo 3).

Tablo 3: Mesane tümörü risk sınıflaması

| | |
|--------------------------------|--|
| Düşük riskli tümörler: | Ta, ilk tümör, tek tümör, düşük grade, < 3cm |
| Orta riskli tümörler: | Yüksek ve düşük riskli gruba girmeyen diğer tümörler |
| Yüksek riskli tümörler: | T1, multiple tümör, yüksek grade, rekürren, CIS(+), >3cm |

EORTC çalışmasının metanaliz sonuçlarına göre nüks ve progresyon açısından bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu analiz yöntemine göre hastalar, TUR-MT sonrası rekürrens ve progresyon gelişme riskine göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmakta ve adjuvan intravezikal tedavilere karar verilmektedir (27) (Tablo 4).

Tablo 4: EORTC nüks ve progresyon öngörü skorlaması ve oranları

| Etken | | Nüks | Progresyon |
|--------------------------|--------------|-------------|-------------------|
| Tümör sayısı | Tek | 0 | 0 |
| | 2-7 | 3 | 3 |
| | >8 | 6 | 3 |
| Tümör büyüklüğü | < 3 cm | 0 | 0 |
| | >3 cm | 3 | 3 |
| Önceki nüks oranı | Primer | 0 | 0 |
| | < 1 nüks/yıl | 2 | 2 |
| | > 1 nüks/yıl | 4 | 2 |
| T evresi | Ta | 0 | 0 |
| | T1 | 1 | 4 |
| CIS | Var | 1 | 6 |
| | Yok | 0 | 0 |
| Grade (WHO 1973) | G1 | 0 | 0 |
| | G2 | 1 | 0 |
| | G3 | 2 | 5 |
| Toplam Skor | | 0-17 | 0-23 |

| Nüks skoru | Olası nüks oranı (%) 1. yılda (%95 GA) | Olası nüks oranı (%) 5. yılda (%95 GA) |
|-------------------------|---|---|
| 0 | 15 (10-19) | 31 (24-37) |
| 1-4 | 24 (21-26) | 46 (42-49) |
| 5-9 | 38 (35-41) | 62 (58-65) |
| 10-17 | 61 (55-67) | 78 (73-84) |
| Progresyon skoru | Olası Progresyon oranı (%) 1. yılda (%95 GA) | Olası Progresyon Oranı (%) 5. yılda (%95 GA) |
| 0 | 0.2 (0-0.7) | 0.8 (0-1.7) |
| 2-6 | 1 (0.4-1.6) | 6 (5-8) |
| 7-13 | 5 (4-7) | 17 (14-20) |
| 14-23 | 17 (10-24) | 45 (35-55) |

TUR-MT sonrası önemli rezidüel tümör riski Ta ve T1 tümörlerde gösterilmiştir (74). T1 tümörlerde rezeksiyon sonrası artık tümör oranı %33-53 oranında görülmüştür. Ayrıca bazı tümörler düşük evrelenebilir. T1 tümörlerde ikincil TUR (Re-TUR) uygulandığında %4-25'inde kas invaziv tümör saptanmıştır. Bu nedenlerle, inkomplet TUR'da, spesimde kas izlenmemişse, CIS pozitifliğinde, tüm T1 ve tüm high grade tümörlerde Re-TUR önerilmektedir. Re-TUR, ilk operasyondan 2-6 hafta sonra ve mutlaka önceki tümör rezeksiyon alanından yapılmalıdır (75).

KİOMK'li hastalarda erken dönem tek doz intravezikal kemoterapi instilasyon tedavisinin yapılan çalışmalarda rekürrensi anlamlı olarak azalttığı (%11,7) görülmüştür. Tek doz intravezikal tedavinin fonksiyonu TUR sonrası dolaşan tümör hücrelerinin ve rezeksiyon alanında gözle görülmeyen tümörlerin kemoablasyonudur. Bu tedavi TUR sonrası ilk 24 saat içinde en erken dönemde özellikle ilk 6 saat içinde yapılmalıdır (76,77). Bu amaçla mitomycin, epirubicin, doxorubicin kullanılabilir. Özellikle düşük risk grubundaki hastaların tedavisinde yeteriyken orta ve yüksek risk grubunda ileri intravezikal tedavi gerekmektedir. Erken dönem intravezikal tedavi, mesane perforasyonu varlığı veya şüphesi durumunda, geniş TUR yapıldığında ve irrigasyon gerektiren hematüri durumlarında yapılmamalıdır (10).

Ek intravezikal tedavi ihtiyacı hastanın prognozu ile ilişkilidir. Düşük risk grubunda rekürrensi önlemede erken tek doz intravezikal kemoterapi tedavisi yeterlidir. Diğer risk gruplarında ise rekürrens ve progresyonu önlemede yetersiz kalmaktadır. İlave intravezikal kemoterapi veya BCG seçiminde nüks ve progresyon riskine bağlıdır. Yapılan metaanalizde intravezikal tedavinin tek başına TUR'a göre rekürrensi %44 azaldığı gösterilmiştir (78). İntravezikal kemoterapi aksine, iki meta-analiz BCG tedavisi tümörün progresyon riskini azaltabileceğini göstermiştir. BCG idame tedavisinin intravezikal kemoterapiye oranla nüksleri daha fazla önlediği görülmüş. Ancak BCG yan etkileri kemoterapiye oranla daha fazladır (79).

İntravezikal tedavinin ne kadar sürede ve ne sıklıkta verileceği halen belirsizdir. Mevcut kanıtlar 1 yıldan daha uzun tedaviyi desteklememektedir. İntravezikal tedavi sırasında etkinliği arttırmak için, mesane boşaltılmalı, instilasyon sabahında sıvı kısıtlaması yapılmalı ve enfeksiyon varlığında yapılmamalıdır.

İntravezikal BCG'nin yapılan metaanaliz sonuçlarında nüksü önlediği kanıtlanmıştır. Yapılan iki metaanalizde progresyonu önlediği veya en azından

geciktirdiği görülmüştür. Bir EORTC metaanaliz çalışmasında ise idame BCG tedavisinin %27 oranında progresyonda azalma sağladığı bildirilmiş (80). Yan etkiyi azaltmada 3'te1 BCG dozunun uygulanabileceği, etki açısından fark olmadığı bulunmuş. TUR'dan sonra 2 hafta boyunca, hematüri varlığında, idrar yolu enfeksiyonu varlığında, immün yetmezliği olan hastalarda ve travmatik kateterizasyon varsa BCG yapılmamalıdır (24). Orta ve yüksek rekürrens ve progresyon riski olan hastalarda, CIS(+) olan hastalarda BCG verilmelidir. Progresyon riski yüksek hastalarda idame tedavi önerilmelidir (24).

İntravezikal kemoterapi başarısız hastalar BCG'den fayda görebilirler. BCG başarısız hasta demek için, hastalığın kas invaziv hale gelmesi, 3. ve 6. ayda yüksek dereceli KİOMK, BCG tedavisi altındayken daha fazla sayıda tümör nüksü, daha yüksek derece ve evrede tümör gelişmesi, CIS gelişimidir. BCG başarısızlığı durumunda sistektomi öncelikli tercih edilmesi gereken tedavidir. Bununla birlikte yüksek progresyon riskine sahip KİOMK'li hastalarda erken sistektomi düşünülebilir (24).

2.8 KİOMK'DE TAKİP

KİOMK'li hastalar nüks ve progresyon riski nedeniyle takip edilmelidir. Hastaların takibinde sistoskopi kullanılmaktadır. Hastaların takip sıklığı ve süresi risk sınıflamasına göre yapılır. İlk sistoskopi daima 3. ayda yapılmalıdır. 3. aydaki sistoskopi nüks ve progresyon açısından önemli bilgi verir. KİOMK'li hastalarda nüksler sadece mesanede değil üst üriner sistemde de ortaya çıkabilir. Bu nedenle takip protokolüne bu bölgelerde dahil edilmelidir. Üst üriner sistem rekürrensleri multiple ve yüksek riskli tümörlerde artar. İzlemede idrar sitolojisi, sistoskopi ve üst üriner sistem görüntülemesine yer verilmelidir. CIS tanısında idrar sitolojisinin önemli yeri bulunmaktadır. Pozitif idrar test sonuçları yapılan takipte sistoskopi kalitesi üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Bu da idrar testlerinin takipte kullanımını desteklemektedir (24,83).

Düşük riskli tümörlerde ilk sistoskopi 3. ayda, takiben 9. ayda ve 5 yıl boyunca yılda bir sistoskopi önerilmektedir. Yüksek riskli tümörlerde 3. ayda

sistoskopi ve sitoloji yapılmalı, daha sonra 2 yıl boyunca 3 ayda bir, 5. yıla kadar 6 ayda bir sonrasında yıllık kontrol önerilmektedir. Orta riskli tümörlerde takip kişisel ve subjektif faktörlere göre sistoskopi ve sitoloji kullanılarak yapılmaktadır. Yüksek riskli tümörlerde üst sistem görüntülemesi (İVP veya BT ürografi) yıllık olarak yapılmalıdır. Pozitif idrar sitolojisi mevcut ancak mesanede görülebilir tümör yoksa rastgele biyopsi veya floresan sistoskopi yapılmalı ve ekstrasvezikal alanlar (prostatik üretra veya üst üriner sistem) taranmalıdır (24,81,82).

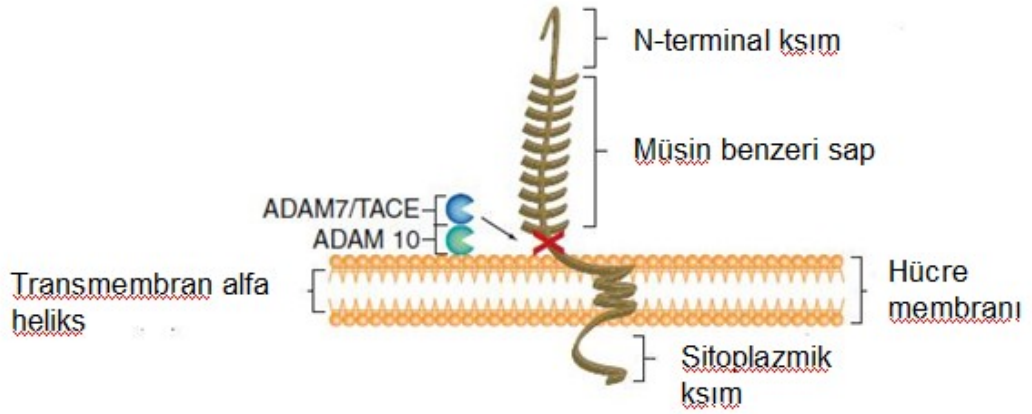
2.9. FRACTALKİNE

Kemokinler enflamasyon sahasında enflamatuar hücreleri toplayan küçük, kemotaktik proteinlerdir (84). Kemokinler korunmuş bir sistein yapısal motifi içinde, ilk iki sistein sayısı ve aralığına göre dört alt grup halinde kategorize edilir: C, CC, CXC ve CX3C. Kemokin reseptörleri, hücre içi sinyal çeviren bir G proteinine bağlanmış yedi transmembran sarmal kolu tarafından hücre membranına bağlıdır. Bu sınıflandırma ortaya çıkan başlıca iki alt sınıfı sistein bitişik olan CC kemokinleri ve sisteinlerin bir amino asit ile ayrıldığı CXC kemokinleridir (85).

Kemokinler, genel olarak 20-25 amino asit dizisinden oluşan protein olarak sentezlenir. Bazı kemokinler immatür olarak sentezlenip aktivitesini arttırmak için çeşitli düzeylerde enzimatik reaksiyonla kesilmeye uğrar. Çünkü N-terminal sekansı üstündeki ilk sistein, korunmasız ve yapısal olarak düzensizdir. Birçok kemokin, kolaylıkla N terminalinde işlenir. Bu proteolitik bölünme CXC enflamatuar kemokinlerin biyolojik etkinliğini güçlendirir (86).

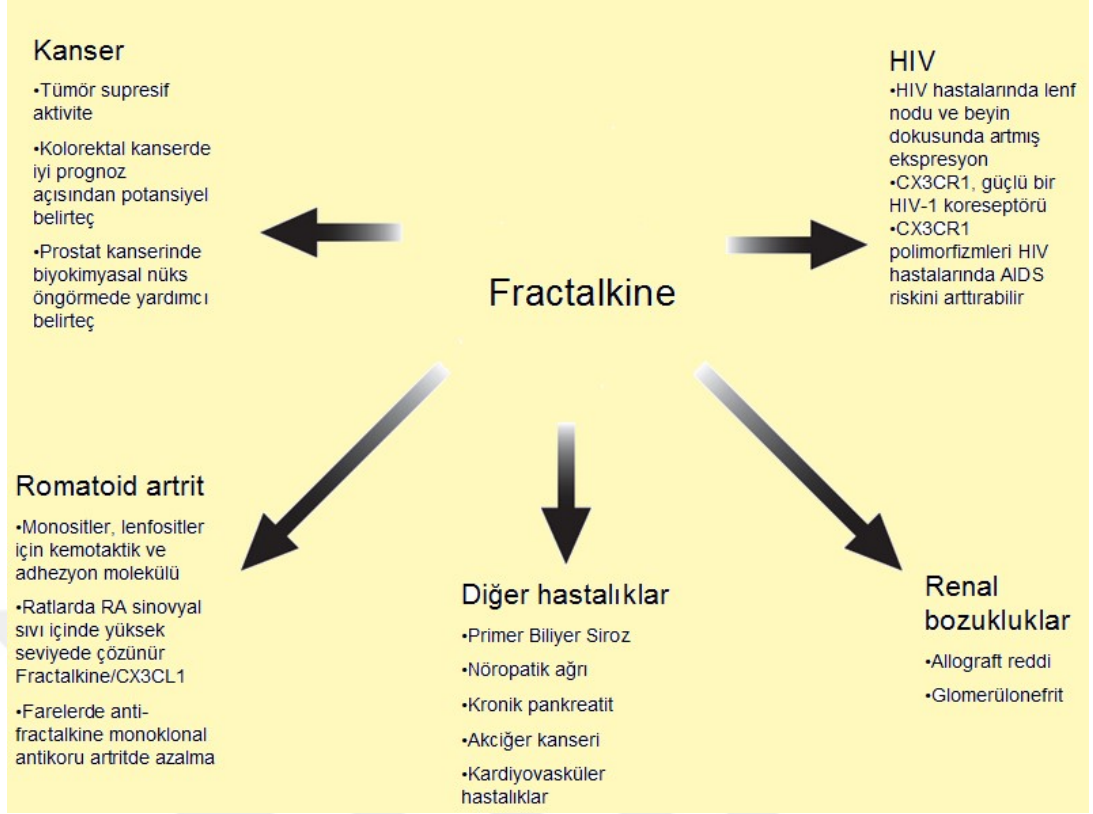
1990'ların sonlarında, araştırmacılar bilinen kemokinlerden farklı olarak, benzersiz bir kemokin alt sınıfını keşfetti; CX3C kemokin alt sınıf üyesi olarak adlandırılan fractalkine veya CX3CL1. Fractalkine/CX3CL1 yapısına bakıldığında, toplam 373 amino asitten oluşmaktadır. Kemokinler arasında da benzersizdir, çünkü bir N-terminal hücre dışı alanı, bir müsin benzeri bir sap, bir transmembran alfa-helix ve bir kısa sitoplazmik kuyruktan oluşan bir transmembran molekül olarak sentezlenir (87) (Şekil 5). Membran bağlı formu bir adhezyon molekülü olarak işlev

görürken, çözünür formu, zara yakın bölgede TNF- α converting enzyme (TACE, ADAM17) ve ADAM10 ile proteolize uğrayıp serbest kalır ve bu şekilde geleneksel bir kemokine benzer şekilde monositler, NK hücreleri ve T hücreleri için etkili kemotaktik aktivite gösterir. CX3CR1, Fractalkine/CX3CL1'in son derece seçici bir reseptörüdür (84,88).



Şekil 5: Fractalkine'nin yapısı (84)

Fractalkine, ağrı hissi, çok sayıda inflamatuvar hastalık ve malignite patogenezi ve hastalığın ilerlemesinde yer almaktadır. Fractalkine ilişkili hastalıklar şekil 6'da özetlenmiştir. Fractalkine/CX3CL1 ile ilgili yapılan çalışmalarda, ağrı ve inflamasyonu hafiflettiği ve anti-kanser tedavisi için gelecekte potansiyel bir hedef olarak hizmet edebileceğini gösteren umut verici sonuçlar bildirilmiştir. Ancak, bugüne kadar, klinik kullanımda fractalkine veya CX3CR1 hedefleyen herhangi bir tedavi bulunmamaktadır (84).



Şekil 6: Fractalkine ilişkili hastalıklar

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya SB Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma Değerlendirme Komisyonu'ndan 28.08.2012 tarihli ve 25/R sayılı etik onayı alındıktan sonra prospektif olarak başlanmıştır. Ağustos 2012-Eylül 2013 tarihleri arasında kliniğimizde primer kas invaziv olmayan mesane kanseri tanısı alan 44 hasta ve benzer demografik özelliklere sahip 40 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edilmiştir.

TUR patolojisi invaziv mesane kanseri olan ve benign gelen hastalar, başka üriner sistem ve üriner sistem dışı kanseri olanlar, idrar kültürü steril olmayan hastalar, kontrol grubunda başka hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bununla birlikte hastaların tümör evresi (Ta, T1), derecesi (low grade, high grade), tümör sayısı ve boyutu, CIS varlığı, nüks ve progresyon durumları, sigara kullanımı ve VKİ kaydedildi. Mesane kanserli hastalara operasyon öncesi NMP 22 Bladder Check test (Matritech Inc., Newton, A.B.D) testi yapıldı. NMP 22 testi sonucu, paket içeriğindeki kılavuzda önerildiği gibi kite 4 damla idrar damlatıldıktan sonra yarım saat beklendi ve kit üzerindeki değişiklik kontrol edilerek kaydedildi. Hastalardan sitoloji için taze idrar örneği steril kaba alındı ve patolog tarafından kör olarak (mesane tümörü tanısı olmadan) incelendi. Sitoloji incelenmesinde atipik ve malign hücrelerin görülmesi pozitif sitoloji bu hücrelerin görülmemesi ise benign sitoloji olarak kabul edildi.

Operasyon sonrası hastalara kılavuzlarda önerilen intrakaviter tedavi uygulandı ve hastaların takibi 3 ayda bir olacak şekilde sistoskopi ile yapıldı. Sistoskopi takipleri sonrası tümör izlenen hastalar nüks olarak tanımlandı ve bu hastalara TUR uygulandı. TUR sonucundaki patolojisi kas invaziv hastalığa ilerleyen hastalar ise progresyon olarak tanımlandı.

Hasta gruptan (preoperatif) ve kontrol grubundan kan ve idrar örnekleri alındı. Hastalardan alınan kanlar bir gecelik açlık sonrası alındı. Kan örnekleri en

fazla 1 saat pıhtı halinde kaldıktan sonra 2500 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri -80 C 'de analiz edilene kadar saklandı. Hasta ve kontrol gruplarından orta akım idrar örnekleri steril idrar kaplarına alındı. Her idrar örneği 10 dakika boyunca 3000 g'de santrifüj edildikten sonra, süpernatant 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine alındı ve analiz edilinceye kadar -80 C'de saklandı. Serum ve idrar örneklerinde fractalkine düzeylerini ölçmek için ticari bir ELISA kiti (Aviscera Bioscience, Inc, CA, ABD) kullanılmıştır. Kitin duyarlılık limiti 0,14 ng/ml idi. Üriner kreatinin (Cr) konsantrasyonu COBAS 8000 analizörü (Roche Diagnostics GmbH., Almanya) kinetik Jaffe yöntemi kullanılarak her bir numune üzerinde belirlenmiştir. İdrar fractalkine konsantrasyonu idrar kreatinin konsantrasyonu ile normalize edildi ve sonuçları mg kreatinin başına nanogram olarak ifade edildi.

Hastaların serum fractalkine, idrar fractalkine, idrar fractalkine/idrar kreatinin değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bununla birlikte bu değerlerin sigara kullanımı, tümör evresi, tümör derecesi, tümör boyutu, tümör sayısı, yaş, VKİ tümör nüks ve progresyon durumu ile ilişkisi değerlendirildi.

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, minimum-maksimum, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Niteliksel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, ANOVA (Tukey test), Kruskal-wallis, Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 21.0 (Ağustos 2012, IBM corp., NY, USA) programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 44'ü mesane tümörlü, 40'ı kontrol grubu olmak üzere 84 hasta alındı. Hasta grubunda ortalama yaş $63,9 \pm 11,1$, kontrol grubunda ise $62,3 \pm 9,6$ idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,488$). Cinsiyet dağılımına bakıldığında hasta grubunda 14 kadın 30 erkek hasta, kontrol grubunda 15 kadın 25 erkek bulunmakta, her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark bulunmamaktaydı ($p=0,256$) (Tablo 5).

Hasta grubunda vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama $27,2 \pm 4,3$ iken kontrol grubunda $26,5 \pm 2,6$ 'ydı ve her iki grup arasında VKİ açısından istatistiksel fark bulunmamaktaydı ($p=0,345$). Gruplar sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde hasta grupta %88,6 sigara kullanımı mevcutken, kontrol grubunda bu oran %62,5 idi. İki grup arasından istatistiksel fark mevcuttu ($p=0,005$) (Tablo 5).

Tablo 5: Hasta ve kontrol grupların demografik verileri

| | Kontrol Grubu | | Vaka Grubu | | p |
|--------------------------|----------------|----------|-----------------|--------|--------|
| | Ort.±s.s./ n-% | Aralık | Ort.±s.s./ n-% | Aralık | |
| Yaş (yıl) | $62,3 \pm 9,6$ | 34-80 | $63,9 \pm 11,1$ | 43-84 | 0,488 |
| Cinsiyet | Kadın | 15 37,5% | 14 31,8% | | 0,256 |
| | Erkek | 25 62,5% | 30 68,2% | | |
| Sigara Kullanımı | Yok | 15 37,5% | 5 11,4% | | 0,005* |
| | Var | 25 62,5% | 39 88,6% | | |
| VKİ (kg/m ²) | $26,5 \pm 2,6$ | 21-32 | $27,2 \pm 4,3$ | 21-42 | 0,345 |

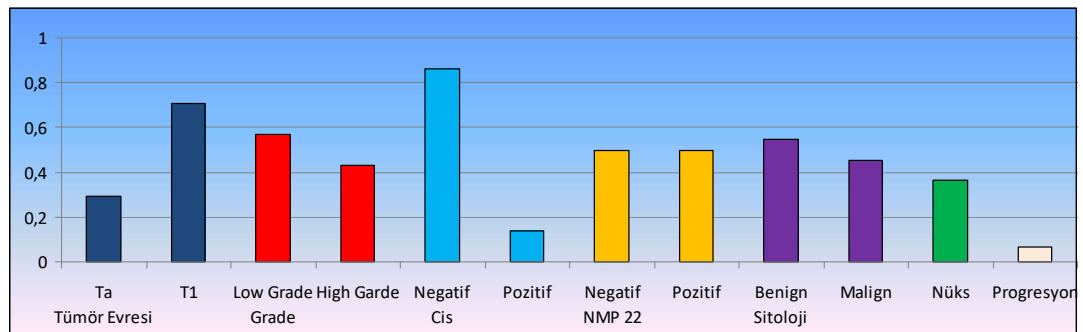
Bağımsız örneklem t test / Ki-kare test

Hasta grubunda tümör evresi Ta olan hasta sayısı 13 (%29,5), T1 evrede olan hasta sayısı 31 (%70,5)'di. Tümör derecesi low grade olan 25 (%56,8) hasta bulunurken, high grade hasta sayısı 19 (%43,2)'du. CIS pozitif olan 6 hasta (%13,6) mevcuttu. Hastaların 22'sinde (%50) NMP22 pozitif iken, 20'sinde (%45,5) sitoloji

pozitif. Tümör sayısı ortalama $2,4 \pm 2,0$, tümör boyutu ortalama $35,0 \pm 17,7$ mm'yd. Hastaların takip süresi ortalama $11,6 \pm 2,5$ (9-17) aydı. Nüks ve progresyon açısından bakıldığında hastaların 16'sında (%36,3) nüks izlenirken, 3 hastada (%6,8) progresyon izlendi (Tablo 6, Şekil 3).

Tablo 6: Hastaların klinik ve histopatolojik verileri

| | Median | Aralık | Ort.±s.s./n-% |
|-------------------|------------|--------|-----------------|
| Takip Süresi (Ay) | 11 | 9 - 17 | $11,6 \pm 2,5$ |
| Tümör Boyutu (mm) | 30 | 7 - 80 | $35,0 \pm 17,7$ |
| Tümör Sayısı | 2 | 1 - 10 | $2,4 \pm 2,0$ |
| Tümör Evresi | Ta | | 13 29,5% |
| | T1 | | 31 70,5% |
| Grade | Low Grade | | 25 56,8% |
| | High Grade | | 19 43,2% |
| Cis | Negatif | | 38 86,4% |
| | Pozitif | | 6 13,6% |
| NMP 22 | Negatif | | 22 50,0% |
| | Pozitif | | 22 50,0% |
| Sitoloji | Benign | | 24 54,5% |
| | Malign | | 20 45,5% |
| Nüks | Yok | | 28 63,7% |
| | Var | | 16 36,3% |
| Progresyon | Yok | | 41 93,2% |
| | Var | | 3 6,8% |



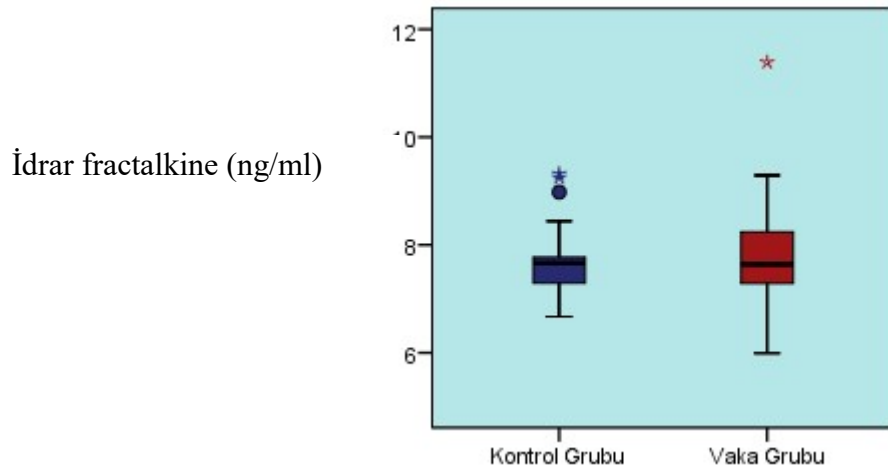
Şekil 3: Klinik ve histopatolojik verilerin grafiği

Hasta grubunda idrar fractalkine değeri ortalama $7,8 \pm 0,9$ ng/ml iken kontrol grubunda ortalama $7,7 \pm 0,6$ ng/ml'ydi. Her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,426$). İdrar fractalkine/kreatinin değeri hasta grupta ortalama $16,0 \pm 32,2$ ng/mgCr, kontrol grubunda $11,1 \pm 7,0$ ng/mgCr bulundu. İki grup arasından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,781$). Serum fractalkine değerlerine bakıldığında hasta olan grupta $2,9 \pm 1,2$ ng/ml bulunurken, kontrol grubunda $2,9 \pm 0,7$ ng/ml bulundu. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,183$) (Tablo 7) (Şekil 4,5,6).

Tablo 7: Fractalkine düzeylerinin karşılaştırılması

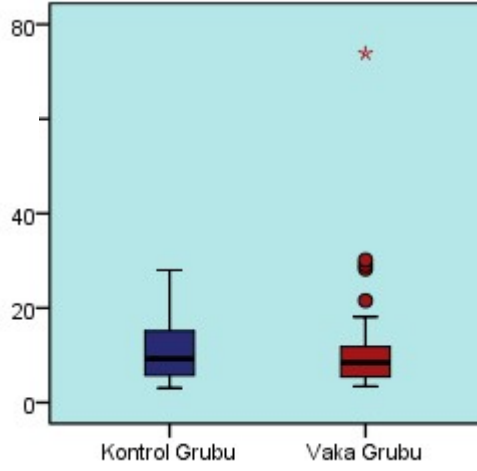
| | Kontrol Grubu | | | Vaka Grubu | | | p |
|---------------------------------------|----------------|---------------|----------|-----------------|---------------|-----------|-------|
| | Ort.±s.s./ n-% | Med (Min-Mak) | | Ort.±s.s./ n-% | Med (Min-Mak) | | |
| İdrar Fractalkine (ng/ml) | $7,7 \pm 0,6$ | 7,7 | 6,7- 9,3 | $7,8 \pm 0,9$ | 7,6 | 6,0- 11,4 | 0,426 |
| İdrar Fractalkine/Kreatinin (ng/mgCr) | $11,1 \pm 7,0$ | 9 | 3- 28 | $16,0 \pm 32,2$ | 8 | 3- 211 | 0,781 |
| Serum Fractalkine (ng/ml) | $2,9 \pm 0,7$ | 2,8 | 1,9- 5,6 | $2,9 \pm 1,2$ | 2,7 | 1,8- 9,6 | 0,183 |

Bağımsız örneklem t test / Mann-whitney u test



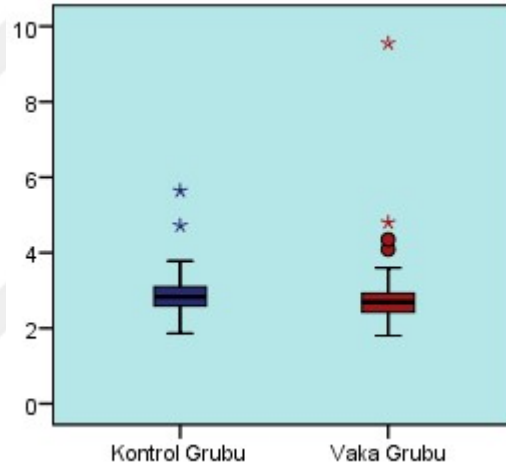
Şekil 4: Grupların idrar fractalkine düzeyleri ($p=0,426$)

İdrar fractalkine/idrar kreatinin (ng/mgCr)



Şekil 5: Grupların idrar fractalkine/idrar kreatinin düzeyleri(p=0,781)

Serum Fractlakine (ng/ml)



Şekil 6: Grupların serum fractalkine düzeyleri (p=0,183)

Yapılan altgrup analizde sigara kullanan ve kullanmayan hastaların idrar fractalkine (p=0,217), idrar fractalkine/ kreatinin (p=0,515), serum fractalkine değerlerinde anlamlı (p=0,737) farklılık izlenmedi (Tablo 8).

Ta ve T1 evre hastaların idrar fractalkine (p=0,051), idrar fractalkine/ kreatinin (p=0,847), serum fractalkine değerlerinde anlamlı (p=0,280) farklılık izlenmedi (Tablo 8).

Tümör grade açısından bakıldığında düşük grade ve yüksek grade hastaların idrar fractalkine (p=0,229), idrar fractalkine/ kreatinin (p=0,420), serum fractalkine değerlerinde anlamlı (p=0,107) farklılık izlenmedi (Tablo 8).

NMP22 pozitif ve negatif olan hastaların idrar fractalkine düzeylerinde istatistiksel anlamlı negatif korelasyon mevcuttu ($p=0,032$). İdrar fractalkine/ kreatinin ($p=0,542$), serum fractalkine değerlerinde ($p=1,00$) ise anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 8).

Sitoloji benign ve malign hastaların idrar fractalkine ($p=0,114$), idrar fractalkine/ kreatinin ($p=0,924$), serum fractalkine değerlerinde anlamlı ($p=0,383$) farklılık izlenmedi (Tablo 8).

Nüks olan ve olmayan hastaların idrar fractalkine ($p=0,652$), idrar fractalkine/ kreatinin ($p=0,393$), serum fractalkine değerlerinde anlamlı ($p=0,634$) farklılık izlenmedi (Tablo 8).

Progresyon gelişen ve gelişmeyen hastaların idrar fractalkine ($p=0,421$), idrar fractalkine/ kreatinin ($p=0,826$), serum fractalkine değerlerinde anlamlı ($p=0,505$) farklılık izlenmedi (Tablo 8).

Tablo 8: Histopatoloji ve test sonuçlarına göre alt grup analizi

| | | İdrar Fractalkine | | İdrar F./Kr. | | Serum Fractalkine | |
|------------------|---------|-------------------|--------|--------------|-------|-------------------|-------|
| | | (ng/ml) | p | (ng/mgCr) | p | | p |
| | | Ort.±s.s. | | Ort.±s.s. | | Ort.±s.s. | |
| Sigara Kullanımı | Yok | 7,5 ± 0,5 | 0,217 | 21,7 ± 45,1 | 0,515 | 2,8 ± 0,4 | 0,737 |
| | Var | 7,8 ± 0,8 | | 11,2 ± 10,2 | | 2,9 ± 1,1 | |
| Tümör Evresi | Ta | 8,2 ± 1,2 | 0,051 | 11,7 ± 8,6 | 0,847 | 3,1 ± 0,8 | 0,280 |
| | T1 | 7,6 ± 0,7 | | 17,8 ± 38,0 | | 2,8 ± 1,3 | |
| Grade | Düşük | 7,9 ± 1,0 | 0,229 | 9,1 ± 4,6 | 0,420 | 3,2 ± 1,5 | 0,107 |
| | Yüksek | 7,6 ± 0,8 | | 25,1 ± 47,9 | | 2,6 ± 0,4 | |
| NPM 22 | Negatif | 8,1 ± 1,0 | 0,032* | 11,7 ± 14,8 | 0,542 | 3,0 ± 1,6 | 1,00 |
| | Pozitif | 7,5 ± 0,6 | | 20,4 ± 43,2 | | 2,8 ± 0,6 | |
| Sitoloji | Benign | 8,3 ± 1,3 | 0,114 | 17,1 ± 21,3 | 0,924 | 3,3 ± 2,4 | 0,383 |
| | Malign | 7,4 ± 0,5 | | 20,8 ± 43,5 | | 2,8 ± 0,3 | |
| Nüks | Yok | 7,7 ± 0,8 | 0,652 | 11,9 ± 13,8 | 0,393 | 2,9 ± 1,4 | 0,634 |
| | Var | 7,9 ± 1,1 | | 23,2 ± 50,4 | | 2,8 ± 0,6 | |
| Progresyon | Yok | 7,8 ± 0,9 | 0,421 | 16,4 ± 33,3 | 0,826 | 2,9 ± 1,2 | 0,505 |
| | Var | 8,0 ± 0,5 | | 10,7 ± 6,0 | | 3,3 ± 1,3 | |

ANOVA / Bağımsız örneklem t test/ Kruskal-wallis / Mann-whitney u test

İdrar fractalkine değeri ile yaş, VKİ, tümör boyutu, tümör sayısı, takip süresi arasında anlamlı ($p > 0,05$) korelasyon yoktu (Tablo 9).

İdrar fractalkine/keratinin değeri ile tümör boyutu, tümör sayısı, takip süresi arasında anlamlı ($p > 0,05$) korelasyon yoktu. İdrar fractalkine/kreatinin değeri ile yaş, VKİ değeri arasında anlamlı (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,026$) pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo 9).

Serum fractalkine değeri ile yaş, VKİ, tümör boyutu, tümör sayısı, takip süresi arasında anlamlı ($p > 0,05$) korelasyon yoktu (Tablo 9).

Tablo 9: Fractalkine düzeylerinin yaş, VKİ, tümör boyutu ve sayısı ile ilişkisi

| | | Yaş | BMI | Tümör Boyutu (mm) | Tümör Sayısı | Takip Süresi (Ay) |
|---------------------------------------|---|---------------|---------------|-------------------|--------------|-------------------|
| İdrar Fractalkine (ng/ml) | r | -0,029 | 0,014 | -0,133 | -0,153 | 0,009 |
| | p | 0,796 | 0,903 | 0,389 | 0,322 | 0,953 |
| İdrar Fractalkine/Kreatinin (ng/mgCr) | r | 0,334 | 0,245 | -0,082 | -0,033 | 0,296 |
| | p | 0,002* | 0,026* | 0,601 | 0,831 | 0,054 |
| Serum Fractalkine (ng/ml) | r | 0,010 | 0,143 | 0,049 | 0,016 | 0,069 |
| | p | 0,927 | 0,195 | 0,750 | 0,920 | 0,654 |
| Spearman korelasyon | | | | | | |

5. TARTIŞMA

KİOMK' de yüksek rekürrens ve özellikle yüksek grade tümörlerde progresyon izlenmektedir. Ancak hangi tümörde nüks olacağı, hangi tümörün progresyon göstereceği bilinmemektedir. Hastalığın takibinde invaziv bir işlem olan sistoskopi kullanılmaktadır. Rekürrens ve progresyonu öngörmeye yardımcı nomogramlar olmakla birlikte hastalığın takibinde kullanılacak rekürrens ve progresyonu öngörecektir çeşitli biyobelirteçler üzerinde çalışılmaktadır.

Fractalkine, kanserde terapötik uygulamalarda umut verici moleküllerden biri gibi görünüyor. Guo ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında fractalkine-transfekte Lewis akciğer karsinoma hücreleri ile aşılana farelerde, tümör alanına doğal öldürücü hücrelerin güçlü kemoatraksiyonu nedeniyle kuvvetli bir anti-tümör tepkisi oluşturulduğu görülmüştür (89). Bir başka hayvan çalışmasında da farklı fare tümör modellerinde (B16-F10 melanoma, H-2b, and Colon-26 colon adenocarcinoma, H-2d) yüksek fractalkine salınımı gösteren kemik iliği kaynaklı dendritik hücreler tümör içine enjekte edilmiş. Test edilen tümör modellerinde, fractalkine eksprese eden dendritik hücreler ile farelerde tümör büyümesinde belirgin bir supresyonun yanında sağkalım avantajı sağlanmıştır (90). Başka bir çalışmada fractalkine, T hücre ve NK hücre bağımlı anti tümör mekanizmayı arttırdığı izlenmiştir (91).

Robinson ve arkadaşları fractalkine ve reseptörü CX3CR1'e karşı bloke edici antikolar kullanmış ve fractalkine, akciğerde intravenöz yolla verilen YAC tümör hücrelerinin temizlenmesi için önemli bir rol oynadığını göstermiştir (92). Fractalkine'nin bazı tümörlerde lokal olarak yüksek konsantrasyonda olması NK hücreleri, dendritik hücreler ve T-hücrelerin antitümör etkilerine bağılı olarak tümör büyümesi üzerine koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (93). Buna karşılık bazı tümörler için, fractalkine'nin daha yüksek bir metastaz potansiyeli ve lokal nüks riski ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Fractalkine'nin bu mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da anti-tümör mekanizmasının immünolojik kaynaklı olduğu,

pro-tümöral mekanizmanın ise tümör hücrelerinin fractalkine aracılı adhezyonu ve migrasyonu kaynaklı olduğu düşünülmektedir (94).

Kolorektal kanser hastalarında, fractalkine ekspresyonuyla tümöre giren artan lenfosit yoğunluğu ilişkili bulunmuş ve bu hastalarda fark edilir şekilde daha iyi bir prognoz izlenmiştir (95). Vitale ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında ise C26 kolon kanseri hücrelerinden salgılanan fractalkine ve çözünür formunun güçlü bir anti-tümör etkisi olduğu görülmüştür. Derideki tümörün %93, akciğer ve karaciğerdeki tümörlerin %99 oranında küçüldüğü izlenmiştir. Bu modelde tümör büyümesi ve genel metastaz potansiyelinin belirgin azaldığını saptamışlardır (96).

Güncel çalışmalar ışığında literatürde çalışma bulunmayan mesane kanserli hastalarda Fractalkine'nin klinik önemini araştırıldı. Primer kas invaziv olmayan mesane kanserli hastaların serum Fractalkine, idrar Fractalkine ve idrar Fractalkine/idrar kreatinin düzeyleri sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldı. Bununla birlikte tümör derece ve evresi, nüks ve progresyonla ilişkisi irdelendi. Ancak istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

David ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrollü bir çalışmada radikal prostatektomi sonrası 5 yıl içinde biyokimyasal rekürrens gelişen 82 hastanın prostat dokusuyla, rekürrens olmayan aynı yaş grubundan 98 hastanın prostat dokusu incelemeye alınmış. Prostat dokusunda eksprese edilen Fractalkine/CX3CL1 biyokimyasal rekürrenssiz sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır. Yaptıkları nomogramda fractalkine de yer almıştır (97). Yaptığımız çalışmada sadece serum ve idrarda Fractalkine düzeyleri incelenmiş olup mesane tümör dokusunda Fractalkine ekspresyonu incelenmemiştir. Çalışmamızda mesane kanseri nüks ve progresyon açısından Fractalkine'nin öngörü değeri saptanmamıştır. Tümör dokusunda yapılacak incelemelerde farklı sonuçlarla karşılaşılabılır.

Mesane kanseri tanı ve takibinde sistoskopiye yardımcı olarak kullanılabilen NMP22 bladder check testinin yapılan çalışmalarda duyarlılığı %47-100 oranında bildirilmektedir (57). Grossman ve ark.'larının yaptığı çalışmada NMP22 duyarlılığı %55,7 ve özgüllüğü %85,7 olarak saptanmıştır (59). Doğan ve ark.'nın yaptığı çalışmada hematüri hastalarda NMP22 testinin duyarlılığı %70, özgüllüğü ise %80 olarak bildirilirken, mesane tümörü tanılı hastaların takibinde NMP22 testinin duyarlılığı %33, özgüllüğü ise %76 olarak bulunmuştur (98). Yaptığımız çalışmada ise mesane kanserli hastalarda yapılan NMP22 testlerinde hastaların %50'sinde test pozitifliği. NMP22 pozitifliğiyle serum fractalkine ve idrar fractalkine/idrar kreatinin

değerleri arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Buna karşın NMP22 (-) olan hastalarda istatistiksel olarak daha yüksek idrar fractalkine düzeyi saptandı.

İdrar sitolojisi, özgüllüğü yüksek bir testtir. Sitoloji pozitifliği hastalığın derecesi ile ilişkili bulunmuştur. Ancak sitoloji histopatoloğun deneyimine bağımlı bir testtir (39-43). Kumar ve ark.'nın yaptığı çalışmada daha önce mesane kanseri tanısı almış 131 hastada sitolojinin duyarlılığını ve özgüllüğünü sırasıyla %41 ve 96 olarak bulmuşlardır (99). Schalke ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise daha önce mesane kanseri tanısı olan 391 hastanın izleminde sitolojinin duyarlılığını ve özgüllüğünü %35, %97 olarak bildirmişlerdir (100). Bizim çalışmamızda ise hastaların %45'inde sitoloji pozitif olarak saptandı. Fractalkine düzeyleriyle sitoloji pozitifliği arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel anlamlı bir fark saptamadık.

Sigara, mesane kanserli hastalarda en önemli etyolojik faktör özelliği taşımaktadır. Sigara içenlerde mesane kanseri gelişme ihtimali içmeyenlere göre ortalama 4 kat daha fazladır (10,11). Çalışmada mesane kanserli hastaların %88,6'sı sigara kullanmaktaydı ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Yapılan çalışmalarda sigara kullanım durumunun rekürrensle ilişkili olduğu saptanmıştır (101,102). Fractalkine düzeyinin sigarayla ilişkisi henüz bilinmemektedir. Çalışmamızda sigara kullanımıyla serum ve idrar fractalkine düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. VKİ ile mesane kanseri ilişkisini inceleyen çalışmalarda mesane kanseri gelişimi ve rekürrensin obez hastalarda daha fazla olduğu saptanmıştır (103-105). Kluth ve ark.'nın yaptığı çalışmada yüksek VKİ ile rekürren hastalık riski, progresyon, kansere bağlı ölüm ve herhangi bir nedenden ölümle ilişkili bulunmuştur (104). Çalışmamızda hasta ve kontrol serum fractalkine ve idrar fractalkine düzeyleriyle ilişkisi görülmemiştir. Ancak VKİ ile idrar fractalkine/idrar kreatinin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon mevcuttu ($p=0,026$). Nüks gelişen hastaların %56,25'inde VKİ daha yüksekti.

Çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle özellikle nüks ve progresyon açısından kısıtlı kalındığı görülmektedir. Hastalığın evre ve derecesiyle Fractalkine arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bu ilişki kas invaziv mesane kanseri hastaların dahil edildiği bir çalışmayla daha iyi irdelenebilir. Çalışmada hastaların sadece serum ve idrarında fractalkine düzeyi bakıldı. Ancak fractalkine'nin mesane kanserindeki rolünü gösterebilecek anlamlı bir sonuç izlemedi. Bununla birlikte mesane tümör dokusundaki fractalkine ekspresyonunun incelenmesi literatüre ek bilgiler katabilir. Yapılan çalışmalar ışığında Fractalkine'nin bazı kanserlerde anti-

tümör etkisi ve ekspresyonunun artışı kanser tanı ve tedavisinde yeni ufuklar sunmaktadır. Ancak bunun hangi kanserlerde etkin olduğunu görebilmek için çalışmalar devam etmelidir.



6. SONUÇ

Çalışmada primer kas invaziv olmayan mesane kanserli hastaların serum ve idrarında Fractalkine/CX3CL1 bakılarak, tanı, nüks ve progresyon açısından inceledik. Hem kontrol grubuyla karşılaştırmada hem de alt grup analizlerde istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak Fractalkine/CX3CL1, kemokin ailesinin yeni ve önemli bir üyesidir ve diğer kanserlerle yapılan çalışmalar umut vericidir. Fractalkine'nin kanser patogenezindeki yerini belirlemek ve kas invaziv olmayan mesane kanserinin tanı ve takibinde kullanılabilir bir biyobelirteç için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. İleride daha çok sayıda ve kasa invaze hastaların da alındığı bir çalışmanın bu konuya açıklık getireceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Fleshner NE, Herr HW, Stewart AK, et al. The National Cancer Data Base report on bladder carcinoma. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1996;78:1505–13.
2. Goodison S, Rosser CJ, Urquidi V Bladder Cancer Detection and Monitoring: Assessment of Urine- and Blood-Based Marker Tests, *Mol Diagn Ther* 2013;17:71–84.
3. Villicana P, Whiting B, Goodison S, et al. Urine-based assays for the detection of bladder cancer. *Biomark Med* 2009, 3, 265.
4. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumour markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumour markers. *Urology* 2005;66 (Suppl1):35-63.
5. National Comprehensive Cancer Network. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/PDF/bladder.pdf. Accessed December 23, 2005.
6. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-75.
7. Ferlay J, S.H., Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer: Lyon, France.
8. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7.
9. Eser S, Yakut C, Ozdemir R, et al. Cancer Incidence Rates in Turkey in 2006: A Detailed RegistryBased Estimation. *APJCP* 2010; 11:1731-9.
10. David P. Wood , Urothelial Tumors of The Bladder. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell-Walsh Urology*, Tenth Edition, Philadelphia, p.2309-34, Saunders 2012.

11. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-41.
12. Dinçel Ç, Üroonkoloji 2. baskı İzmir: Meta Basım Matbaacılık, 2013:251-530.
13. İnci O. Ürogenital tümörler. Nobel Tıp Kitabevleri, 1995: 51-105.
14. Lopez-Beltran A. Bladder cancer: clinical and pathological profile. *Scand J Urol Nephrol* 2008;(218) Suppl.:95-109.
15. Ozbey I, Aksoy Y, Biçgi O, et al. Transitional cell carcinoma of the bladder in patients under 40 years of age *Int Urol Nephrol* 1999;31:655-9.
16. Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary *Int J Surg Pathol* 2005;13:143-53.
17. Vaker-Lopez F and Abrams J Basoloid squamous cell carcinoma occurring in the urinary bladder. *Arch of Path and Lab Med* 1999;124: 455-459.
18. Williamson SR, Montironi R, Lopez-Beltran A, et al. Evaluation and treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: the state of the art. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;76:112-26.
19. Amin MB, McKenney JK, Paner GP, et al. International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. *Eur Urol* 2013;63:16-35.
20. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM et al. Survival of patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Cancer* 1999;85: 2469-74.
21. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumors. Geneva, World Health Organization, 1973.
22. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urethelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004; 46:170-6.
23. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhonn IA. Histological typing of urinary bladder tumors. 2nd ed. Heidelberg: Springer-Verlag,1999.
24. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64:639-53.
25. Frazier HA, Robertson JE, Dodge RK, et al. The value of pathologic factors in predicting cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer* 1993;71: 3993-4001.
26. Whelan P. The treatment of non muscle invasive bladder cancer with intravesical chemotherapy and immunotherapy. *Eur Urol (Supp 6)* : 2007;568-71.

27. Yıldırım A, Türkeri L, Özyürek M, et al. Yüzeysel mesane tümörlü hastalarda UBC Elisa testinin tanı ve prognoz açısından önemi Türk Üroloji Dergisi Kongre Özel Sayısı, 1998;p.10.
28. Grossfeld GD, Wolf JS Jr, Litwan MS, et al. Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. *Am Fam Physician* 2001;63:1145–54.
29. Mohr DN, Offord KP, Owen RA, et al. Asymptomatic mikrohematüria and urologic disease: a population-based study. *JAMA* 1986; 256: 224-9.
30. Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al. Urinary tract cancers found by homescreening with hematuria dipsticks in healthy men over 50 years of age. *Cancer* 1989; 64: 2361-67.
31. Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K. Microscopic haematuria: urological investigations using a standard protocol. *Br J Urol* 1996; 78: 691-8.
32. Dominique KC, Gattegno B. Superficial bladder tumors. *Eur Urol* 2002;42:533-41.
33. Goessl C, Knispel HH, Millar K, et al. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol* 1997;157:480-1.
34. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et al. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary *J Urol* 1998;160:45-8.
35. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *Eur Radiol* 2006;16:2670-86.
36. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al: Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol* 2000;163:1693–6.
37. Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR, et al. International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. *Eur Urol* 2013;63:4-15.
38. Paez A, Coba JM, Murillo N, et al. Reliability of the routine cytological diagnosis in the bladder cancer. *Eur Urol* 1999; 35: 228-32.
39. Sanchez-Carbayo M, Urrutia M, Silva JM, et al. Comparative predictive values of urinary cytology, urinary bladder cancer antigen, CYFRA-A 21-1 and NMP22 for evaluating symptomatic patients at risk for bladder cancer. *J Urol* 2001;165:1462-67.

40. Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, et al. Urinary cytology and bladder cancer: the cellular features of transitional cell carcinomas. *Cancer* 1984;53:1555-65.
41. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol* 2009;22 Suppl 2:S53-9.
42. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, et al; FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002;4:284-9.
43. Glas AS, Roos D, Deutekom M, et al. Tumour markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol* 2003;169:1975-82.
44. Poulakis V, Witzsch U, De Vries R, et al. A comparison of urinary nuclear matrix protein-22 and bladder tumour antigen tests with voided urinary cytology in detecting and following bladder cancer: the prognostic value of false-positive results. *BJU Int* 2001;88:692–701.
45. Villicana P, Whiting B, Goodison S, et al. Urine-based assays for the detection of bladder cancer. *Biomark Med* 2009;3:265.
46. Leyh H, Marberger M, Conort P, et al. Comparison of the BTA stat test with voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer. *Eur Urol* 1999;35:52–6.
47. Atuğ F, Yıldırım A, Özyurak M, et al. Bard BTA testinin mesane kanseri tanısındaki rolü. *Türk Üroloji Dergisi, Kongre Özel Sayısı* 1998, p.43.
48. Leyh H, Mazeman E. Bard BTA test compared with voided urine cytology in the diagnosis of recurrent bladder cancer. *Eur Urol* 1997;32:425–8.
49. Nasuti JF, Gomella LG, Ismail M, Bibbo M. Utility of the BTA stat test kit for bladder cancer screening. *Diagn Cytopathol* 1999;21:27-9.
50. Mungan NA, Atan A, Tekdoğan UY, et al. Mesane kanserinin tespitinde BTA Stat testi ile idrar sitolojisini tanısal değerinin karşılaştırılması. *Türk Üroloji Dergisi*: 2002;28: 276-80.
51. Thomas L, Leyh H, Marberger M, et al. Multicenter trial of the quantitative BTA TRAK assay in the detection of bladder cancer. *Clin Chem* 1999;45:472–7.
52. Mahnert B, Tauber S, Kriegmair M, et al. Measurements of complement factor H-related protein (BTA-TRAK assay) and nuclear matrix protein (NMP22 assay) useful diagnostic tools in the diagnosis of urinary bladder cancer? *Clin Chem Lab Med* 2003;41: 104–10.

53. Fradet Y, Lockhard C. Performance characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer: ImmunoCyt trade mark. *Can J Urol* 1997;4:400–5.
54. Greene KL, Berry A, Konety BR. Diagnostic utility of the ImmunoCyt/uCyt+ test in bladder cancer. *Rev Urol* 2006;8:190–7.
55. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, et al Systematic review of the clinical effectiveness and cost effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. *Health Technol Assess* 2010;14:1–331.
56. Mian C, Maier K, Comploj E, et al. uCyt+/Immunocyt in the detection of recurrent urothelial carcinoma. *Cancer Cytopathol* 2006;108:60–5.
57. Jamshidian, H., Kor, K., and Djalali, M. Urine concentration of nuclear matrix protein 22 for diagnosis of transitional cell carcinoma of bladder. *Urol J* 2008;5:243–7.
58. Carpinto GA, Stadler WM, Briggman JV, et al Urinary nuclear matrix protein as a marker for transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J Urol*. 1996;156:1280–85.
59. Grossman HB, Messing E, Soloway M, et al Detection of bladder cancer using a point of care proteomic assay. *JAMA* 2005;293:810–6.
60. Sokolova IA, Halling KC, Jenkins, RB, et al The development of a multitarget, multicolor fluorescence in situ hybridization assay for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Mol Diagn* 2000;2:116–23.
61. Skacel M, Fahmy M, Brainard JA, et al. Multitarget fluorescence in situ hybridization assay detects transitional cell carcinoma in the majority of patients with bladder cancer and atypical or negative urine cytology. *J Urol* 2003;169:2101–05.
62. Sarsody MF, Schellhammer P, Bokinsky G, et al Clinical evaluation of a multi-target fluorescent in situ hybridization assay for detection of bladder cancer. *J Urol* 2002;168:1950–54.
63. Planz B, Striepecke E, Jakse G, Bocking A. Use of Lewis X antigen and deoxyribonucleic acid image cytometry to increase sensitivity of urinary cytology in transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1998;159:384–8.
64. Konety BR, Nguyen TS, Dhir R, et al Detection of bladder cancer using a novel nuclear matrix protein, BLCA-4. *Clin Cancer Res*. 2000;6:2618–25.

65. Van Le TS, Miller R, Barder T et al. Highly specific urinebased marker of bladder cancer. *Urology* 2005;66:1256–60.
66. Myers-Irvin JM, Landsittel D, Getzenberg RH. Use of the novel marker BLCA-1 for the detection of bladder cancer. *J Urol* 2005;174:64–8.
67. Lokeshwar VB, Schroeder GL, Selzer MG, et al Bladder tumor markers for monitoring recurrence and screening comparison of hyaluronic acid-hyaluronidase and BTA-stat tests. *Cancer* 2002;95:61–72.
68. Saad A, Hanbury DC, McNicholas TA, et al The early detection and diagnosis of bladder cancer: a critical review of the options. *Eur Urol* 2001;39:619-33.
69. Blick CG, Nazir SA, Mallett S, et al. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic. *BJU Int* 2012;110:84-94.
70. Van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, et al. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumours: a report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol* 1999;35:267-71.
71. Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S. Transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;146:1207-12.
72. Whelan P. The treatment of non muscle invasive bladder cancer with intravesical chemotherapy and immunotherapy. *Eur Urol*: 2007; (Supp 6):568-71
73. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000;164:680-4.
74. Brausi M, Collette L, Kurth K, et al; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence Rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 2002;41:523-31.
75. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, et al. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 2003;43:241-5.
76. Soloway MS, Masters S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer* 1980;46:1158-63.
77. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients

with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2186-90.

78. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001;21:765-9.

79. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD006885.

80. Sylvester RJ, van der Meijden AP, 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;168:1964-70.

81. Soukup V, Babjuk M, Bellmunt J, et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012;62:290-302.

82. Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first follow-up cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 2002;167:1634-7.

83. Van der Aa MN, Steyerberg EW, Bangma C, et al. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol* 2010;183:76-80.

84. Jones BA, Beamer M, Ahmed S. Fractalkine/CX3CL1: A potential New Target for Inflammatory Diseases *Mol Interv* 2010;10:263-70.

85. Zlotnik A and Yoshie O. Chemokines: A new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2000;12:121–7.

86. Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines--CXC and CC chemokines. *Adv Immunol* 1994;55:97–179.

87. Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, et al. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. *Nature* 1997;385:640–4.

88. D'Haese JG, Demir IE, Friess H. et al. Fractalkine/CX3CR1: why a single chemokine-receptor duo bears a major and unique therapeutic potential *Expert Opin Ther Targets*. 2010;14:207-19.

89. Guo J, Chen T, Wang B, et al. Chemoattraction, adhesion and activation of natural killer cells are involved in the antitumor immune response induced by fractalkine/CX3CL1. *Immunol Lett* 2003;89:1-7.

- 90.** Nukiwa M, Andarini S, Zaini J, et al. Dendritic cells modified to Express fractalkine/CX3CL1 in the treatment of preexisting tumors. *Eur J Immunol* 2006;36:1019-27.
- 91.** Xin H, Kikuchi T, Andarini S, et al. Antitumor immune response by CX3CL1/fractalkine gene transfer depends on both NK and T cells. *Eur J Immunol* 2005;35:1371-80.
- 92.** Robinson LA, Nataraj C, Thomas DW, et al. The chemokine CX3CL1 regulates NK cell activity in vivo. *Cell Immunol* 2003;225:122-30.
- 93.** Andre F, Cabioglu N, Assi H, et al. Expression of chemokine receptors predicts the site of metastatic relapse in patients with axillary node positive primary breast cancer. *Ann Oncol* 2006;17:945-51.
- 94.** Jamieson WL, Shimizu S, D'Ambrosio JA, et al. CX3CR1 is expressed by prostate epithelial cells and androgens regulate the levels of CX3CL1/fractalkine in the bone marrow: potential role in prostate cancer bone tropism. *Cancer Res* 2008;68:1715-22.
- 95.** Ohta M, Tanaka F, Yamaguchi H, et al. The high expression of fractalkine results in a better prognosis for colorectal cancer patients. *Int J Oncol* 2005;26:41-7.
- 96.** Vitale S, Cambien B, Karimdjee BF, et al. Tissue-specific differential antitumour effect of molecular forms of fractalkine in a mouse model of metastatic colon cancer. *Gut* 2007;56:365-72.
- 97.** Blum DL, Koyama T, M'Koma AE, et al. Chemokine markers predict biochemical recurrence of prostate cancer following prostatectomy *Clin Cancer Res* 2008;14:7790-7.
- 98.** Doğan C, Pelit ES, Yıldırım A, et al. Yüzeysel mesane tümörlü hastaların tanı ve takibinde NMP22 testinin değeri. *Turkish Journal of Urology* 2013;39: 137-42.
- 99.** Kumar A, Kumar R, Gupta NP. Comparison of NMP22 BladderChek test and urine cytology for the detection of recurrent bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:172-5.
- 100.** Schlake A, Crispen PL, Cap AP, et al. NMP-22, urinary cytology, and cystoscopy: a 1 year comparison study. *Can J Urol* 2012;19:6345-50.
- 101.** Wyszynski A, Tanyos SA, Rees JR, et al. Body mass and smoking are modifiable risk factors for recurrent bladder cancer. *Cancer* 2013;doi:10.1002/cncr.28394(Epub ahead of print).

102. Rink M, Zabor EC, Furberg H, et al. Impact of smoking and smoking cessation on outcomes in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. *Eur Urol* 2013;64:456-64.

103. Qin Q, Xu X, Wang X, Zheng XY. Obesity and Risk of Bladder Cancer: A Meta-analysis of Cohort Studies *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:3117-21.

104. Kluth LA, Xylinas E, Crivelli JJ, et al. Obesity is associated with worse outcomes in patients with T1 high grade urothelial carcinoma of the bladder *J Urol*. 2013;190:480-6.

105. Koebnick C, Michaud D, Moore SC, et al. Body mass index, physical activity, and bladder cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1214-21.

