



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE**  
**ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**MESANE TÜMÖRLERİNDE CD 47 VE CD 138 BOYANMA**  
**DÜZEYLERİNİN İNVAZYON, REKÜRRENS VE**  
**PROGRESYONLA İLİŞKİSİ**

**Dr. Uğur AKGÜN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**BURSA/2019**



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE**  
**ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**MESANE TÜMÖRLERİNDE CD 47 VE CD 138 BOYANMA**  
**DÜZEYLERİNİN İNVAZYON, REKÜRRENS VE**  
**PROGRESYONLA İLİŞKİSİ**

**Dr. Uğur AKGÜN**

**Tez Danışmanı:**

**Doç. Dr. Sedat ÖNER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**BURSA/2019**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR... ..	iii
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	vii
ÖZET .....	viii
SUMMARY .....	x
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Mesane Kanseri.....	2
2.1.1 Epidemiyoloji.....	2
2.1.2 Yaş.....	2
2.1.3 Bölgesel ve Ulusal Farklılıklar.....	3
2.1.4 Mortalite.....	3
2.1.5 Etyopatogenez.....	6
2.1.6 Semptom ve Bulgular.....	6
2.1.7 Tanı Yöntemleri.....	6
2.1.8 Sınıflandırma.....	8
2.1.9 Histopatoloji.....	10
2.1.10 İmmünohistokimya.....	18
CD47.....	20
CD138.....	21
2.1.11 Mesane Kanserinde Prognostik Belirteçler .....	21
2.1.12. Risk Grupları .....	24
2.1.13 Tedavi.....	25
GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
BULGULAR.....	45
TARTIŞMA.....	67
SONUÇ.....	72
KAYNAKÇA.....	73
ÖZGEÇMİŞ .....	79

## TEŞEKKÜRLER

Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca ilkokuldan başlayarak bugüne kadar üzerimde emeği bulunan tüm hocalarıma gönülden teşekkür ederim. Asistanlık sürecinde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Murat Demirbaş, Doç. Dr. Muhammet Güzelsoy, Doç. Dr. Soner Çoban, Doç. Dr. Ali Rıza Türkoğlu, Op. Dr. M.Murat Aydos, Op.Dr. M.Hakan Üstün, Op. Dr. Metin Kılıç, Op. Dr. Efe Önen'e ayrıca teşekkür etmek isterim.

Asistanlık süresinde eğitimime büyük katkısı olan bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım aynı zamanda tez sürecinde emeklerini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Sedat Öner' e özellikle teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık döneminde kendilerinden çok şey öğrendiğim Op. Dr. Sinan Avcı, Op. Dr. Volkan Çağlayan, Op. Dr. Murat Şambel, Op. Dr. Abdullah Erdoğan, Op. Dr. İdris Nas, Op. Dr. Kadir Acıbuca, Op. Dr. A.Tugay Yıldırım' a ayrıca asistan arkadaşlarım Dr. H.Emre Yıldız, Dr.Baran Tan, Dr. Özgür Ekici, Dr. Salim Zengin, Dr. Enes Yavuz ve Dr. Çağlar Boyacı'ya teşekkür ederim.

Beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım servis ve ameliyathane hemşire ve personellerimize, servis ve poliklinik sekreterlerimize teşekkür ederim.

Tez sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Taşkın Erkinüresin'e teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan anne ve babama ayrıca kardeşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İyi günde kötü günde her zaman yanımda olan hayat arkadaşım, sevgili eşim Ayşenur'a ve hayatımıza anlam katan biricik kızım Sedef'e teşekkür ederim.

## KISALTMALAR

<b>Ab;</b>	Antikor
<b>Ag;</b>	Antijen
<b>ALA;</b>	Aminolevülinik asid
<b>BCG;</b>	Bacille Calmette-Guerin
<b>CIS;</b>	Karsinoma in situ
<b>CUETO;</b>	Spanish Urological Oncology Group
<b>DDPÜK;</b>	Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
<b>DMPPÜN;</b>	Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
<b>DSÖ;</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EGF;</b>	Epidermal Growth Faktör
<b>EORTC;</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>GSTM-1;</b>	Glutasyon S- transferaz M1
<b>HCC;</b>	Hepatoselüler karsinom
<b>HPV;</b>	Human papilloma virüs
<b>IgV;</b>	Variable İmmünglobulin
<b>İHK;</b>	İmmünohistokimya
<b>ISUP;</b>	International Society of Urologic Pathology Consensus Classification
<b>KİOMK;</b>	Kas invaziv olmayan mesane kanseri
<b>KİMK;</b>	Kas invaziv mesane kanseri
<b>MVAC;</b>	metotreksat, vinblastin, doxorubicin, cisplatin
<b>NMP;</b>	Nükleer matriks proteinleri
<b>NAT;</b>	N-asetil transferaz
<b>SCC;</b>	Skuamoz hücreli karsinom
<b>SIRP-a;</b>	Sinyal düzenleyici protein- alfa

<b>TCC;</b>	Transizyonel hücreli karsinom
<b>TFR;</b>	Transferrin Reseptör Aktivitesi
<b>TSP-1 ;</b>	Trombospondin-1
<b>TUR-M;</b>	Transüretal rezeksiyon- mesane
<b>UBC;</b>	Urinary Bladder Cancer
<b>YDPÜK;</b>	Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom



## TABLO LİSTESİ

Tablo 1.....	9
Tablo 2.....	12
Tablo 3.....	12
Tablo 4.....	13
Tablo 5.....	17
Tablo 6.....	22
Tablo 7.....	23
Tablo 8.....	24
Tablo 9.....	45
Tablo 10.....	46
Tablo 11.....	47
Tablo 12.....	47
Tablo 13.....	48
Tablo 14.....	48
Tablo 15.....	49
Tablo 16.....	49
Tablo 17.....	50
Tablo 18.....	50
Tablo 19.....	50
Tablo 20.....	51
Tablo 21.....	51
Tablo 22.....	51
Tablo 23.....	52
Tablo 24.....	52
Tablo 25.....	53
Tablo 26.....	54
Tablo 27.....	54

Tablo 28.....	54
Tablo 29.....	55
Tablo 30.....	55
Tablo 31.....	56
Tablo 32.....	56
Tablo 33.....	57
Tablo 34.....	57
Tablo 35.....	57
Tablo 36.....	58
Tablo 37.....	58
Tablo 38.....	59
Tablo 39.....	59
Tablo 40.....	59
Tablo 41.....	60
Tablo 42.....	60
Tablo 43.....	60
Tablo 44.....	61
Tablo 45.....	62
Tablo 46.....	62
Tablo 47.....	63
Tablo 48.....	63
Tablo 49.....	64
Tablo 50.....	64
Tablo 51.....	65
Tablo 52.....	65
Tablo 53.....	65
Tablo 54.....	66

## ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1.....	19
Şekil 2.....	37
Şekil 3.....	38
Şekil 4.....	39
Şekil 5.....	40
Şekil 6.....	41
Şekil 7.....	42
Şekil 8.....	43
Şekil 9.....	44

## ÖZET

**Amaç:** Mesane kanseriyle ilgili daha önce yapılan farklı çalışmalarda CD47 ve CD138 in mesane tümörlerinin invazyon derecesiyle ilişkisi gözlenmiş ancak CD47 ve CD138 in birlikte bulunduğu bir çalışma yapılmamıştır. Ayrıca bu belirteçlerin tümörün rekürrens ve progresyonla ilişkisi incelenmemiştir. Biz bu çalışmada yapılan çalışmalara ek olarak her iki belirtecin beraber değerlendirilmesinin invazyon derecesi(evre), rekürrens ve progresyonla ilişkili olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde 2013-2017 yılları arasında mesane tümörü şüphesiyle TUR-M yapılan hastalardan toplam 116 mesane ürotelyal karsinom vakasının transüretal rezeksiyon piyeslerinden elde edilen lam preparatların hepsi aynı patoloğ tarafından retrospektif olarak yeniden incelendi. Her vaka için immunohistokimyasal inceleme için en uygun lam preparatın bloğundan immunohistokimyasal inceleme amaçlı iki kesit alınarak biri CD47 ve diğeri de CD138 ile boyandı.

**Bulgular:** CD138 ekspresyonu ile T evresi ve patolojik grade arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır. T evreleri arasındaki farka bakıldığında ise Ta evresi ile T2 evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken Ta evresi ile T1 evresi arasında ve T1 evresi ile T2 evresi arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. CD138 boyanma düzeyleri ile takiplerinde rekürrens gelişen hastalarla rekürrens gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gözlenmezken, progresyon gelişen hastalarda progresyon gelişmeyen hastalara göre CD138 boyanma düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmaktadır.

CD47 boyanma düzeyleri ile T evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon izlenmiş ancak patolojik grade ile istatistiksel anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. T evreleri arasındaki farka bakıldığında ise Ta-T1 ve Ta-T2 evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken, T1 evresiyle T2 evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. CD47 boyanma

düzeyleri ile takiplerinde rekürrens gelişen hastalarla rekürrens gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gözlenmezken progresyon gelişen hastalarda progresyon gelişmeyen hastalara göre CD47 boyanma düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmaktadır.

CD138 ve CD 47 boyanma düzeylerinin T evresi ile korelasyonunda CD138 ile negatif CD 47 ile pozitif korelasyon saptandığı için CD138 ++/+++ ve CD47negatif/+ olan hasta grubunda daha iyi prognoz olacağı düşünülmüştür. İyi prognoz beklediğimiz grupta, diğer hasta grubu karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük T evresi ve patolojik grade hasta izlenmiştir. İyi prognoz beklenen hastaların takibinde rekürrens gelişmesi açısından istatistiksel ilişki gözlenmezken progresyon riski istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır.

**Tartışma ve Sonuç:** Mesane tümörünün tanı ve prognozunu belirlemek için çeşitli immünohistokimyasal belirteçlerin incelendiği çalışmalar vardır. Bazıları umut verici olsa da rutin klinik kullanım için uygun herhangi bir belirteç bulunamamıştır.

Yaptığımız çalışmada CD47 boyanma düzeyleri arttıkça T evresi artmaktadır. Aynı zamanda CD 47 boyanma düzeylerinin artışıyla evreden bağımsız olarak progresyon riski artmaktadır. CD138 boyanma düzeyleri ise T evresi ve grade arttıkça azalmakta, aynı zamanda boyanma düzeyleri azaldıkça progresyon riski de artmaktadır.

Düşük evre ve low grade olan hastalarda iyi prognoz olan hasta grubu daha fazla gözlenmiştir. Ayrıca iyi prognostik hasta grubunda progresyon riski istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmaktadır.

CD138 boyanma düzeyinin azalmış ve/veya CD47 boyanma düzeylerinin artmış olduğu hastalarda daha agresif tedavi seçeneklerinin göz önünde bulundurulmasının yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Mevcut bulgularımızın desteklenmesi ve immünohistokimyasal belirteçlerin mesane kanserli hastalarda kullanım alanlarının genişletilmesi açısından daha yüksek hasta sayılarının olduğu prospektif çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** CD47, CD138, immünohistokimya, mesane tümörü

## SUMMARY

**Objectives:** Different studies of bladder cancer have shown the association of CD47 and CD138 with the degree of invasion of bladder tumors, but no studies involving both CD47 and CD138 have been performed. In addition, the relationship between these markers and tumor recurrence and progression has not been studied. In addition to the studies performed in this study, we aimed to show whether the evaluation of both markers is associated with the degree of invasion (stage), recurrence and progression.

**Materials and Methods:** Between 2013 and 2017, all of the slide preparations obtained from transurethral resection specimens of 116 bladder urothelial carcinoma cases from patients who underwent TUR-M in the University of Health Sciences Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital Department of Urology all were retrospectively reviewed by the same pathologist. For each case, two sections were taken from the block of the most suitable slide preparation for immunohistochemical examination and stained with CD47 and CD138 for immunohistochemical examination.

**Results:** A statistically significant negative correlation was found between CD138 expression and T stage and pathological grade. When the difference between the T stages was investigated, a statistically significant difference was observed between the Ta and T2 stages, but not between the Ta and T1 stages and between the T1 and T2 stages. There was no statistically significant relationship between CD138 staining levels and patients with recurrence at follow-up and patients without recurrence, whereas CD138 staining levels decreased significantly in patients with progression compared to patients without progression.

There was a statistically significant positive correlation between CD47 staining levels and T stage, but no statistically significant correlation was observed between pathological grade and CD47. When the differences between the T-stages were investigated, a statistically significant difference was observed between the Ta-T1 and Ta-T2 stages, but no statistically significant difference was observed between the T1 and T2 stages. There was no statistically significant relationship between

CD47 staining levels and patients with recurrence at follow-up and patients without recurrence.

CD138 ++ / +++ and CD47 negative / + patients were accepted as better prognosis group because CD138 staining levels were negative and CD 47 staining levels were positively correlated with T stage. In the group in which we expected a good prognosis, a statistically significantly lower T stage and pathologic grade patient was observed when compared with the other patient group. In the follow-up of the patients the risk of progression in the good prognosis group were significantly lower than the other group but there was no difference between the groups in terms of recurrence.

**Discussion and Conclusion:** There are studies examining various immunohistochemical markers to determine the diagnosis and prognosis of bladder tumor. Although some are promising, no suitable markers have been found for routine clinical use.

In our study, the T stage increases as CD47 staining levels increase. At the same time, the increase in CD 47 staining levels increases the risk of progression independent of the stage. CD138 staining levels decrease as T stage and grade increase and decrease in staining levels increases the risk of progression.

Patients with low stage and low grade were more likely to be present in good prognostic group and the risk of progression is significantly reduced in the good prognostic group.

Prospective studies with higher patient numbers are needed to support our current findings and to expand the use of these immunohistochemical markers in bladder cancer patients.

**Key Words:** bladder cancer, CD138, CD47, immunohistochemistry

# 1. GİRİŞ

Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen malignensisi olup erkeklerde tüm kanserlerin %6-8'ini, kadınlarda %2-3'ünü oluşturur. Sıklıkla 6. ve 7. dekatlarda görülür(1-3). Mesane kanserinin %90-95'ini ürotelyal karsinomlar oluşturur. KİOMK'lerinin yaklaşık %70'i Ta, %20'si T1 ve %10 u CİS'tir (4).

Ta ve T1 mesane kanserleri önceleri 'Yüzeysel Mesane Kanseri' olarak bilinmekteydi ancak zamanla bu grup içerisinde önemli oranda progresyon görüldüğü için 'Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri' olarak tanımlanmıştır. Mesane kanserlerinin yaklaşık %75'i ilk tanı anında mesanenin mukozasında ya da lamina propriada sınırlıdır. Bunların bir kısmı ilerleyerek kasa invaze olabilmektedir (5).

KİOMK'leri TUR-M ve/veya intravezikal kemoterapi veya immünoterapi kombinasyonu ile etkin bir şekilde tedavi edilebilmektedir. KİOMK'lerinin ilk TURMT işleminden sonra %10'undan fazlasında progresyon, %70'inden fazlasında ise rekürrens görülmektedir. Bu durum hastaların dikkatli takibini gerekli hale getirmiştir (6).

Geçtiğimiz yıllarda EORTC ve CUETO adlı iki büyük Avrupa Araştırma Konsorsiyumu'ndan elde edilmiş verilere göre iki adet skorlama sistemi ortaya konulmuştur. Bu skorlama sistemleri KİOMK'lerinin TUR-M sonrası progresyon ve rekürrens risklerini öngörmeye yardımcı olmaktadır. Skorlama sistemlerini yaş, cinsiyet, eş zamanlı CİS varlığı, tümör boyutu, tümör sayısı, evre, rekürrensler, tümör derecesi gibi parametreler oluşturmaktadır(7,8).

Mesane tümörünün tanı ve prognozunu belirlemek için çeşitli belirteçlerle çalışılan yoğun çalışmalar vardır. Onkogenler, hücre siklus regülatörleri ve apoptoz ile ilişkili belirteçlerle çalışmalar yapılmıştır. Bazıları umut verici olsa da rutin klinik kullanım için uygun herhangi bir belirteç bulunamamıştır (9).

Çalışmamızda, mesane tümörlü hastaların patoloji spesimenlerinde, birer immünohistokimyasal belirteç olan CD138 ve CD47 ekspresyon oranlarının, T evresi, patolojik grade, rekürrens ve progresyon durumları arasındaki ilişkiyi ve bunların klinik kullanımlarının olabirliğini araştırmayı planladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. MESANE KANSERİ

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Mesane kanseri, dünya genelinde erkeklerde en sık görülen yedinci kanserdir ve her iki cinsiyette ise on birinci sıklıkta görülmektedir (10). Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı 2014 istatistiklerine göre erkeklerde dördüncü, kadınlarda on üçüncü sırada yer almaktadır (10). 2014 yılında ülkemizde yaşa standartize insidans erkeklerde 19,3/100.000, kadınlarda 2,8/100.000 olarak bildirilmiştir (11). Mesane kanseri insidans ve mortalite oranları, risk faktörleri, ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Mesane kanserinin insidans ve mortalitesi, muhtemelen etyolojik ajanların etkisinin azalmasından dolayı, bazı ülkelerde azalmıştır(12,13).

Mesane tümörü insidansı, yaşla birlikte artar ve 60 yaşından sonra en yüksek orana ulaşır. Şüphesiz ki mesane tümörü görülme sıklığı yaş, cinsiyet, ırk gibi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir (14).

Mesane tümörlerinin yaklaşık %98'i epitelial orijinli olup, bunların %90'ı ürotelyal karsinomlardır. Bu tümörler ilk saptandığında, %75'i yüzeysel tümör olup, %20'si invaziv, %5'i metastaz yapmıştır. Skuamöz hücreli karsinom %5-7 oranında görülür ve sıklıkla schistosomiazis parazitinin endemik olarak görüldüğü Orta Doğu ve Afrika'da Nil vadisi boyunca görülür (15).

Ülkelere göre ürotelyal karsinomlar değişiklik göstermekle birlikte erkeklerde kadınlara oranla 3-4 kat fazla görülmektedir(15,16). Bunun sebebi muhtemelen sigara alışkanlığı ve mesleki maruziyetten doğan farklılıklardandır (15). Mesane adenokarsinomunda kadın: erkek oranı 1: 2,7 iken, skuamöz hücreli karsinomda hemen hemen eşit oranda görülür (17).

### **2.1.2. Yaş**

Mesane kanseri çocukluk dahil her yaşta görülebilir. Bununla birlikte, genellikle orta ve ileri yaştan hastalıdır. Transizyonel hücreli kanserin ortalama teşhis yaşı erkeklerde 69, kadınlarda ise 71'dir. Ayrıca mesane kanseri insidansı direk olarak yaşla artar. 65–69 yaşlarında erkeklerde 100.000'de 33'ten, 85 yaşın üstündeki erkelerde 100.000'de 75'e çıkar. Skuamoz hücreli kanserlerde de benzer eğilim vardır. Mesane kanseri adolesanlarda ve 30–40 yaş arasındaki genç yetişkinlerde iyi diferansiye histolojilidir ve daha sessiz biçimde davranır. Bu popülasyondaki mesane tümörlerindeki genetik ve moleküler değişiklikler, orta ve ileri yaş insanlarda görülen mesane tümörlerinin klinik davranış ve histoloji gradeleri ile uygunluk göstermez. Genç insanlarda prognoz çok daha iyidir, çünkü daha çok yüzeysel dereceli tümörler olarak görülür; bununla birlikte grade-grade karşılaştırıldığında hastalığın progresyon riski gençlerde yaşlılardaki ile aynıdır (18).

### **2.1.3. Bölgesel ve Ulusal Farklılıklar**

Mesane kanserinin insidansı Birleşik Devletlerin kuzeyinde güneye göre daha yüksek oranda rapor edilse de yaşlı insanların güneye göçünden dolayı, bu insidans oranları çok daha karmaşık hale gelmektedir. İnsidans oranları çeşitli ülkelerdeki farklıdır. İngiltere ve Birleşik Devletlerde, Japonya ve Finlandiya'dan daha yüksektir. Bu farklılıklar muhtemelen çevresel ve herediter faktörlerin kombinasyonlarının yansımasıdır (18).

### **2.1.4. Mortalite**

Bir kanserin mortalite oranı, bir yılda 100.000 kişide o kansere bağlı oluşan ölüm sayısıdır. Mesane kanseri erkeklerde kanser ölümlerinin %2,9'unu ve kadınlardakinin %1,5'unu oluşturur. Beş yıllık sağ kalım oranları erkeklerde kadınlardan daha yüksektir ve bu fark özellikle Afrikalı-Amerikalı kadınlarda daha anlamlıdır. (Beyaz erkekler %84; Afrikalı-Amerikalı erkekler %71; Beyaz kadınlar %76; Afrikalı-Amerikalı kadınlar %51). Tanı anındaki evreye göre hayatta kalma süresi de beyazlar için çok daha iyidir. Bu sadece tanı anında evrelere göre daha ileri ve agresif hastalıklar olduğunu yansıtmaz, ayrıca Afrikalı-Amerikan toplumun daha az geçerli ya da daha az kabul görmüş tedavi aldığını yansıtır. Sonuç olarak mesane kanserinin çok büyük çoğunluğunu her iki cinste transizyonel hücreli kanser oluştursa da transizyonel hücreli kanser dışındaki (primer skuamoz hücreli kanser ve adenokanser) kanserlerin çoğu

Afrikalı-Amerikalılarda ve kadınlarda ortaya çıkar ve bu kanserlerin kötü sonuçları mesane kanserinin mortalitesindeki ırk ve cinsiyet farkını açıklayabilir (18).

### **2.1.5. Etyopatogenez**

Mesane kanseri etyolojisinde birçok faktör rol oynar. Bunlardan en önemlisi sigara olmakla beraber, mesleki kimyasal maruziyeti, kahve, analjezik ya da yapay tatlandırıcı kullanımı, bakteriyel, viral, mantar ve parazitik enfeksiyonlar, mesane taşları, uzun süreli kateterizasyon ve bazı kemoterapotik ajanların alınması da suçlanmaktadır. Karsinojenler, hedef hücre DNA'sında hasarlar oluşturur ve tümörögenezisi hem başlatır hem de devam ettirirler (18) .

#### **Sigara**

Sigara, mesane kanseri için en önemli risk faktörüdür ve mesane kanserinin yaklaşık %50'sinden sorumlu tutulmaktadır. Tütün dumanı, renksiz olarak atılan aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar içerir(19,20). Artmış risk içilen sigara sayısı, cinsi, süresi ve inhalasyon miktarıyla ilişkili olsa da genel olarak 4 kat artmış risk söz konusudur (21). Sigaranın ihtiva ettiği  $\beta$ - naftilamin ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi maddeler böbrek yoluyla atılmakta ve üriner sistemde karsinojenik etki göstermektedir (22).

#### **Mesleki Maruziyet**

Mesleki maruziyet, tüm vakaların yaklaşık % 10'unu oluşturan, mesane kanseri için en önemli ikinci risk faktörüdür. Bu tür mesleki maruziyet esas olarak boya, metal ve petrol ürünlerini işleyen sanayi tesislerinde ortaya çıkar. Gelişmiş endüstriyel ortamlarda bu riskler iş güvenliği yönergelerine göre azaltılmıştır, bu nedenle, kimyasal işçiler artık genel nüfusa kıyasla daha yüksek mesane kanser insidansına sahip değildir(23,24).

#### **Kronik İdrar Yolu Enfeksiyonu ve Schistosoma Haematobium**

Mesane içi kalıcı kateter veya mesane taşı varlığında gelişen kronik sistit sonucu ortaya çıkan metaplazinin, skuamöz hücre karsinomu gelişimine neden olduğu gösterilmiştir(25,26). Viral etkenlerden HPV'nin ilişkili olabileceği söylenmektedir

(27). Schistosoma haematobiumun endemik olduğu Mısır'da mesane skuamöz hücreli karsinomu erkeklerde en sık görülen malignansidir (28).

### **İlaçlar**

Uzun süreli fenasetin kullanımı ve kemoteröpatik ajanlardan siklofosamid kullanımı, mesane kanseri riskini arttırmaktadır(29,30).

### **Diyet**

Mesane karsinogenezisinde önemli olan faktörlerden biri de diyetdir. Özellikle antioksidan içeren sebze ve meyvelerden zengin diyetin, mesane kanserini azalttığına inanılmaktadır (29). Yapay tatlandırıcılar ve kahve tüketiminin mesane kanseri riskini arttırdığını destekleyen yayınlar olmakla birlikte, veriler bu konuda yetersiz ve tartışmalıdır(15,29). Bol miktarda sıvı tüketimi, miksiyon sıklığını artırarak, mesane epiteli ile karsinogen maddelerin temasını azaltarak, mesane kanseri riskini azaltır. İçme sularındaki klor ve arseniğin mesane kanserini arttırdığını öne süren bazı yayınlar mevcuttur (29).

### **Genetik yatkınlık**

Aromatik aminleri detoksifiye eden N-asetiltransferaz enzimini kodlayan genlerdeki N-asetiltransferaz 1 ve 2 (NAT1, NAT2), genetik polimorfizmin glutatyon S- transferaz M1 (GSTM1) enzimini kodlayan genlerdeki fonksiyonel alelin yokluğu mesane kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir (29).

### **Pelvik Işınlama**

Serviks ya da over karsinomu nedeniyle radyoterapi görmüş kadınlarda yalnız cerrahi tedavi gören kadınlara oranla mesane kanseri geliştirme oranı 2-4 kat artmıştır. Protokole kemoterapi eklendiğinde (siklofosamidli yada siklofosamidsiz) yada tek başına kemoterapi kullanıldığında, insidans daha da artmaktadır. Tüm gruplarda on yıl sonunda risk artmaya devam etmektedir. Bu tümörler karakteristik olarak yüksek gradelidir ve tanı anında lokal olarak ilerlemiştir (18).

### **Diğer Risk Faktörleri**

Blackfoot hastalığı Güney Tayvan’da endemiktir. TCC’nin aralarında olduğu çok sayıda malignensi ile ilişkilidir. Artezyen kuyularından çok miktarda arsenik alımıyla ilişkilidir (18).

Aristolochia fangchi bir Çin şifalı bitkisidir ve genellikle kadınların kullandığı bir kilo verme aracı olarak Belçika tarafından imal edilmiştir. Mesane karsinomu geliştirme riski vardır. Ek risk faktörleri arasında böbrek transplantasyonu alıcısı olanlar ve kronik olarak düşük sıvı alanlar sayılabilir (18).

### **2.1.6. Semptom ve Bulgular**

Mesane kanserinin en sık görülen semptomu ağrısız hematüridir ve hastaların yaklaşık %85’inde görülür. Gerçekte sistoskopik olarak belirlenebilecek mesane kanseri olan hastaların tamamına yakınında, idrar örnekleri incelendiğinde en azından mikrohematüri görülür. Mesane kanseri riski açısından uygun yaş aralığında olan bir hastada bir kez alınan idrar örneğinde açıklanamayan hematüri (mikroskopik ya da makroskopik) varsa doğrulamak için alınan ikinci bir idrar örneğinde hematüri yoksa sistoskopik muayene yapmak daha garantili olacaktır. Mesane irritabilitesi, sık idrara çıkma, ani sıkışma hissi ve dizüriden oluşan semptom kompleksi ikinci en sık görülen geliş şeklidir ve yaygın karsinoma in situ ya da invaziv mesane kanserini düşündürür. Diğer bulgu ve belirtileri arasında üreteral obstrüksiyona bağlı kuşak tarzında ağrı, alt ekstremitte ödemi ve pelvik kitle sayılabilir. Çok nadir olarak da başvuru anında ilerlemiş hastalık belirtileri olan kilo kaybı, abdominal ağrı ya da kemik ağrısı ile başvurabilirler (18).

### **2.1.7. Tanı Yöntemleri**

#### **Görüntüleme Yöntemleri**

Mesane tümörleri çeşitli sayıda görüntüleme yöntemleri ile saptanmasına rağmen mesane tümörünün varlığı sistoskopi ve biyopsi ile kanıtlanabilir. Mesane kanserli hastalarda tedavi planını belirlemek için dikkatli bir evreleme yapmak önemlidir. Bu evrelemede radyolojik görüntülemenin önemli bir yeri vardır. Radyolojik yöntemler içinde ulaşılması en kolay ve en ucuz olan ultrasonografinin yanında klinik evreleme içinde kullanılacak bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), volumetrik MR veya BT temelinde mesanenin 3 boyutlu görüntüsünün elde edildiği sanal sistoskopi ve pozitron emisyon tomografisi (PET/CT) vardır (31,32).

### **Konvansiyonel Sitoloji**

Malign ürotelyal hücreler, idrar sedimenti ya da mesane yıkanmasının mikroskopik incelemesi ile görülebilir. Mikroskopik sitoloji yüksek gradeli tümörü ve karsinoma in situsu olan hastalarda daha duyarlı bir yöntemdir. Bununla birlikte yüksek gradeli tümörü olan hastalarda bile idrar sitolojisi %20 oranında yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Hastaların %1 ile %12'sinde yanlış pozitif sitoloji sonucu alınabilmektedir. Bunun nedeni genellikle ürotelyal atipi, inflamasyon, radyoterapi ya da kemoterapiye bağlı değişikliklerdir (18).

### **Flow Sitometri**

Flow sitometri nükleusları DNA'ya bağlanan florasan bir boya ile boyanmış olan hücrelerdeki DNA miktarını ölçer. Dolayısıyla, bir tümördeki anöplid hücre popülasyonunu ve proliferatif aktiviteyi (S fazındaki hücrelerin yüzdesi) hesaplayabilir. DNA diploid tümörler daha düşük grade ve stagede olmaya meyillidir ve bu hastaların prognozu daha iyidir. Triploid ya da tetraploid kromozom sayısına sahip olan tümörler kötü patolojik özellikler taşırlar ve hastaların prognozu kötüdür. Tetraploid tümörü olan hastaların prognozu triploidten tetraploide kadar kromozom sayısına sahip olanlara göre daha iyidir, fakat diploid tümörü olanlara göre daha kötüdür. Flow sitometri birçok parametreyi bir arada ölçebilir. Örneğin hücreler DNA ve sitokeratin (epitelyal hücre marker'ı) için boyanabilir. Flow sitometri cihazı da gerekli şekilde programlanarak yalnızca sitokeratinler için pozitif boyanan hücrelerdeki DNA içeriğinin ölçülmesi sağlanabilir (18).

### **Görüntü Analizleri**

Kantitatif floresan görüntü analizi, mikroskopik bir lam üzerine yayılmış olan hücrelerin her birindeki DNA miktarını kantitatif olarak ölçen otomatik bir sitolojik tekniktir. Bu teknik bilgisayar tarafından kontrol edilen ve slayt üzerindeki her bir hücrenin çekirdeğini tarayarak görüntüleyen floresan bir mikroskop kullanır. Görüntü analizleri ile her hücre incelenebildiğinden, bu teknik çok sayıda hücreye gereksinim duyan akım sitometrisine göre daha kolayca elde edilen miksiyonel alınan idrar örneklerini kullanabilir (18).

### **Ekskretuar Ürografi**

Ekskretuar ürografi mesane kanserini düşündüren semptom ve bulguları olan tüm hastalarda yapılmalıdır. Ürografi mesane kanseri tanısında, özellikle de küçük olanları tanımada, sensitif bir yöntem değildir. Ancak üst üriner sistemde aynı anda bulunabilecek ürotelyal tümörleri değerlendirmek için faydalıdır. Ürogramın sistogram fazında büyük tümörler mesanede dolma defekti şeklinde kendini gösterir. Mesane tümörüne bağılı olarak gelişmiş üreter obstruksiyonu genellikle kas invaziv kanserin ilk bulgusudur (18).

### **Sistoskopi**

Mesane kanseri olduğundan şüphelenilen her hastaya dikkatli bir sistoskopi ve bimanuel muayene yapılmalıdır. Anormal olanlardan biyopsi alınmalıdır. Random ya da seçilmiş alan mukoza biyopsileri de alınabilir. Porfirin prekürsörü olan 5-aminolevülinik asid (ALA)'in intravezikal uygulanımı ile beraber 375–440 Nm'lik mavi ışığı kullanmak beyaz ışıkla yapılan sistoskopide görülmeyen lezyonların görülmesini ve tanınmasını sağlar. Eğer intravenöz pyelografide üst üriner sistem yeterince görüntülenemedi ise retrograd pyelografi yapılmalıdır (18).

### **2.1.8. Sınıflandırma**

Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflama sistemine göre, mukozaya sınırlı ve lamina propriayı invaze eden papiller tümörler, sırasıyla Ta ve T1 olarak sınıflandırılmıştır (33). Mukozaya sınırlı, flat(düz), yüksek dereceli tümörler, CIS (karsinoma in situ) olarak sınıflandırılır.EAU 2017 kılavuzuna göre bu tümörler, mesanenin transüretal rezeksiyonu (TURB) ve sonrasında intravezikal instilasyonlar ile kombinasyon halinde tedavi edilebilirler ve bu nedenle terapötik amaçlar için KİOMK (kasa invaze olmayan mesane kanseri) başlığı altında gruplandırılırlar. Bununla birlikte, moleküler biyoloji teknikleri ve klinik deneyim, Ta lezyonlarına kıyasla CIS ve T1 lezyonlarının oldukça malign potansiyelini göstermiştir (33).

Union International Contre le Cancer (UICC) tarafından onaylanan 2009 TNM sınıflandırması, 2016 yılında (8. Baskı) güncellenmiş, ancak mesane tümörleri ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılmamıştır (33) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Mesane Kanserinin 2009 TNM Sınıflandırması

T-Primer tümör

T0 Primer tümöre ait kanıt yok

Ta Non-invaziv papiller karsinom

Tis karsinoma in situ

T1 Tümör subepitelyal bağ dokusuna invaze

T2 Tümör kasa invaze

T2a Tümör yüzeysel kasa invaze (iç yarı)

T2b Tümör derin kasa invaze (dış yarı)

T3 Tümör perivezikal dokuya invaze

T3a mikroskopik olarak

T3b makroskopik olarak (mesane dışı kitle)

T4 Tümör çevre dokulara invaze

T4a Tümör prostat, uterus veya vajene invaze

T4b Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarına invaze

N-Lenf nodları

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 Pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) tek bir lenf nodu metastazı

N2 Pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) multiple lenf nodu metastazı

N3 Kommon iliak lenf nodu metastazı

M-Uzak metastazlar

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

### **2.1.9. Histopatoloji**

Mesane kanseri için histolojik sınıflama önemli bir prognostik faktördür (34). Mesane tümörleri için farklı derecelendirme sistemleri kullanılmıştır. Albert C. Broders 1925’de Broders Sınıflaması ile 1’den 4’e kadar derecelendirme yapmıştır (35). 1940 yılında Ash tarafından yeni bir derecelendirme sistemi kullanılmıştır. 1960’da ise Mostofi iyi diferansiye papiller tümörleri ve papillomu tanımlamıştır (30).

Geniş çaplı ilk kabul edilmiş papiller ürotelyal neoplazm sınıflandırması DSÖ(Dünya sağlık örgütü)’nün 1973’de kabul ettiği sınıflamadır (34). Tümörler bu sınıflama ile dört kategoriye ayrılır; papillom, derece 1, derece 2 ve derece 3 karsinomlardır. Histolojik sınıflandırma hücresel anaplazinin derecesine göre yapılmıştır. Anaplazi, nükleer kalabalıklaşma, artmış hücresellik, hücresel polaritede azalma tabandan yüzeye diferansiyasyon kusuru, hücresel boyutta düzensizlik, nükleer şekil değişiklikleri, nükleer pleomorfizm, anormal mitotik şekil ve dev hücreler olarak tarif edilmiş (34).

Papillom; Histopatolojik olarak, ince fibrovasküler bir sap etrafında, minimal dallanmalar gösteren, basit ekzofitik papiller yapılardır. Epitelde atipi yoktur, şemsiye hücreler bulunur. Mitoz genellikle yoktur, varsa bazalde lokalize olup atipik değildirler. Bazı vakalarda epitelde odaksal kohezyon kaybı ve yüzeyel hücrelerde nükleer irileşme, geniş eozinofilik sitoplazma, sitoplazmik vakuolizasyonlar ve dejeneratif değişiklikler izlenebilir. Yüzeyel hücrelerde izlenebilen bu değişiklikler dışındaki saptanan her türlü atipi bulgusu papillom tanısından uzaklaştırılmalıdır (34).

Derece 1; ürotelyal hücrelerde, papilloları düzgün organize olmuş, minimum nükleer atipi ve minimum hücresel anormallikler izlenir. Bunun yanı sıra nükleer grooveler da izlenebilir. Mitotik figürler çok az ya da hiç yoktur. Derece 1 tümörlerin benign yapıda bir ürotelyal lezyon olan ürotelyal papillomdan ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Derece 1 tümörler %69 oranında üreter orifisinde yerleşim göstermektedir. Bu tümörlerin rekürrens riski yüksektir (34).

Derece 2; Grade 1 tümörlere benzer. Derece 2 tümörler hücrel polaritede orta derecede azalma, orta derecede nükleer kalabalıklaşma, nükleer hiperkromazi içerir. Derece 2 tümörlerin rekürrens riski %45-67' dir (34).

Derece 3; Papiller ürotelyal tümörler içinde en fazla nükleer anormallikler içerendir. Hücrel anaplazi, nükleer kalabalıklaşma, artmış sellülarite, nükleer pleomorfizm, artmış mitotik aktivite ve neoplastik dev hücreler ile karakterizedir. Lamina propria invazyonlu hastalarda cerrahi tedaviyi takiben % 46-71 rekürrens görülmektedir. Bu hastalarda agresif tedaviye gereksinim vardır (34).

DSÖ'nün 1973' te kabul ettiği bu sınıflama diğer sınıflamalara göre en başarılı olanıdır. Sınıflamanın basit ve prognoz tahminindeki yüksek başarısı ürologlar tarafından kabul edilmesine ve uygulanacak tedavinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (34).

Papiller ürotelyal neoplazm ile ilgili ilk derecelendirme 1973'de yapılmakla birlikte, 1998 yılında "The Bladder Consensus Conference Committee" ürologlar, patologlar ve onkologlar tarafından efektif olarak kullanılabilecek mesane neoplazileri için kabul edilebilir evrensel ortak bir terminoloji geliştirmek amacı ile mesanenin noninvaziv papiller ürotelyal neoplazileri için DSÖ/ISUP (The World Health Organization / International Society of Urologic Pathology Consensus Classification) yeni bir sınıflama geliştirdi. 2004'de bu sınıflama kabul edilerek DSÖ'nün mavi kitapları serisinde "Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs'da yayınlandı. Bu yeni sistem noninvaziv papiller ürotelyal neoplazmları dört katogoriye ayırmıştır. 1) papillom, 2) Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi, 3) Düşük dereceli karsinom, 4) Yüksek dereceli karsinom(35,36) (Tablo 2-4).

**Tablo 2. DSÖ 1973 ve daha sonraki sınıflamaların karşılaştırılması (35)**

<b>DSÖ 1973</b>	<b>DSÖ/ISUP 1998</b>	<b>DSÖ 1999</b>	<b>DSÖ /ISUP 2004</b>
Papillom	Papillom	Papillom	Papillom
Derece 1 Karsinom	DMPPÜN	DMPPÜN	DMPPÜN
Derece 2 Karsinom	DDPÜK	Düşük Dereceli Karsinom (DSÖ1)	DDPÜK
Derece 3 Karsinom	YDPÜK	Yüksek Dereceli Karsinom (DSÖ2) Yüksek Dereceli Karsinom (DSÖ3)	YDPÜK

**Tablo.3 Mesane tumorlerinin WHO/ISUP sınıflaması (36)**

<b>Ürotelyal tümörler</b>	<b>Nöroendokrin tümörler</b>
<b>İnfiltratif ürotelyal karsinom</b>	Küçük hücreli karsinom
Skvamoz diferansiyasyonlu	Karsinoid
Glandüler diferansiyasyonlu	Paraganglioma
Trofoblastik diferansiyasyonlu	<b>Melanositik tümörler</b>
Nested	Malign melanom
Mikrokistik	Nevüs
Mikropapiller	<b>Mezenkimal tümörler</b>
Lenfoepitelyoma benzeri	Rabdomyosarkom
Lenfoma benzeri	Leiomyosarkom
Plazmasitoid	Anjiosarkom
Sarkomatoid	Osteosarkom
Dev hücreli	Malign fibroz histiositom
İndiferansiye	Leiomyom
	Hemanjiom
	Diğer
<b>Non-invaziv urothelial neoplazmlar</b>	<b>Hematopoetik ve lenfoid tumorler</b>
Ürotelyal karsinoma in situ	Lenfoma
	Plazmasitom

Non-invaziv papiller ürotelyal karsinoma, high grade	Glanduler neoplaziler
Non-invaziv papiller ürotelyal karsinoma, low grade	
Düşük malign potansiyelli non-invaziv papiller ürotelyal neoplazm	
Ürotelyal papillom	
İnverted ürotelyal papillom	
<b>Skumoz neoplaziler</b>	Adenokarsinom Enterik Musinoz Taşlı yüzük hücreli Berrak hücreli Villöz adenom
Skumöz hücreli karsinom	
Verrüköz karsinom	
Skumöz hücreli papillom	

**Tablo 4. WHO/ISUP'a göre ürotelyal karsinomların sınıflandırması**

<b>NORMAL ÜROTELYUM</b>
<b>NON-İVAZİV ÜROTELYAL NEOPLAZİ</b>
<b>A-FLAT(DÜZ) ÜROTELYAL LEZYONLAR</b>
Düz (flat) ürotelyal hiperplazi
Reaktif ürotelyal hiperplazi
Önemi kestirilemeyen ürotelyal atipi
Displazi
Carcinoma in situ (CIS)
<b>B-PAPİLLER ÜROTELYAL LEZYONLAR</b>
Papiller hiperplazi
Ürotelyal papillom
Ürotelyal papillom (inverted type)
Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazm (DMPPÜN)
Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom

Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

### **İNVAZİV ÜROTELYAL NEOPLAZİ**

Lamina propria invazyonu

Muskularis propria invazyonu

### **Ürotelyal karsinoma in situ**

Karsinoma in situ (CIS), ürotelyal epitel içerisindeki sitolojik olarak malign hücrelerin oluşturduğu non-papiller lezyonlardır. CIS' nin morfolojik tanısı, anaplazi ve sitolojik atipinin olmasını gerektirir. Epiteli tam kat tutması gerekmez ancak genellikle tam kat tutulumu gözlenir. Tümöral hücreler pleomorfik ve iri olup, geniş sitoplazmaya sahiptir. Ancak bazen nukleus/sitoplazma oranı artmış küçük hücreler gözlenir. Kromatin yoğun, kaba ve kümelenmiştir. Nukleolus genellikle büyük, belirgin ve bazen çok sayıdadır. Mitotik figürler genellikle atipiktir ve üst tabakalarda gözlenir(30,36-38).

CIS' nin içerisinde geniş bir sitolojik atipi spektrumunu mevcut olup, grade'e göre CIS alt sınıflamaya tabi tutulmamalı. Çünkü bütün CIS' lar yüksek grade'li lezyonlardır. Geçmişte tam kat tutulumun olması gerekliliği düşünülerek orta derecede displazi olarak tanımlanmıştır. Fakat CIS tanısı için tam kat tutulum gerekmemektedir(30,36-38).

Primer CIS ürotelyal neoplazmların %1-3 ünü oluşturur ve en sık mesanede gözlenir. CIS' lu hastaların %50 sinden fazlasında, hematüri ve irritatif semptomlar gözlenir. Endoskopik incelemede mukoza eritemli ve ödemlidir. Normal olarak da görülebilir(30,36,37).

Primer CIS, sekonder olanlara göre daha fazla invazyon ve progresyon gösterme eğilimindedir. Prognozu yaygın lezyonu olanlarda kötüdür (36).

## **Ürotelyal Papillom**

Papillomlar WHO/ISUP(2004) sınıflamasına göre normal ürotelyal epitelle döşeli ekzofitik papiller lezyonlardır. Genellikle küçük çaplı, tek lezyonlar olarak görülürler. Büyük çaplı ve multifokal de olabilirler. İnsidansı %1-4 arasındadır. Erkek/kadın oranı 1.9/1 dir. Gençlerde görülme eğiliminde olup çocuklarda da görülebilirler. Ortalama görülme yaşı 46'dır. Transüretal rezeksiyon tedavi edici olup, rekürrens düşüktür(30,36). Papillomlar tekrarlayabilir fakat progresyon göstermezler (37). Histopatolojik olarak, ince fibrovasküler bir sap etrafında, minimal dallanmalar gösteren, basit ekzofitik papiller yapılardır (Tablo 5). Stroma ödemli ve inflamatuar hücre kümeleri içerebilir. Epitelde atipi yoktur, şemsiye hücreler bulunur. Mitoz genellikle yoktur, varsa bazalde lokalize olup atipik değildirler (37). Bazı vakalarda epitelde odaksal kohezyon kaybı ve yüzeysel hücrelerde nükleer irileşme, geniş eozinofilik sitoplazma, sitoplazmik vakuolizasyonlar ve dejeneratif değişiklikler izlenebilir. Yüzeysel hücrelerde izlenebilen bu değişiklikler dışındaki saptanan her türlü atipi bulgusu papillom tanısından uzaklaştırılmalıdır (37).

## **Inverted papillom**

Mesane tümörlerinin % 1 inden daha azını oluşturan bu lezyonlar, yüzeysel kabarıklık, soliter, bazen saplı olabilen polipoid görünümlü, 3-8 cm çaplı kitleler şeklindedir.

En sık 60-70 yaşlarda gözlenir. Erkek kadın oranı 4-5/1 dir. Sıklıkla mesane trigonunda yerleşmektedirler. Histopatolojik olarak lamina propriaya invajinasyon gösteren, ancak kas tabakasını tutmayan, hücre kordonları ve trabeküllerinden oluşur(36,37) (Tablo 5).

Trabeküllerin periferi bazal hücrelerden, santrali ise matür hücrelerden oluşur. Trabeküller ve glandüler iki ayrı tip tanımlanmıştır. Ürotelyal hücreler normal görünümde olmakla birlikte nadiren minimal atipi gözlenebilir. Mitoz oldukça nadir ya da yoktur.

Vakaların az bir kısmında, aynı anda ya da inverted papillomu takiben ürotelyal karsinom gözlenebilir. Vakaların % 1 inden daha azında rekürrensler bildirilmiştir(36,37).

### **Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPPÜN)**

Normal ürotelyal hücre kalınlığında sıralanma artışı olan ekzofitik ürotelyal papilloma benzeyen noninvaziv papiller bir neoplazmdır(31,34). Histolojik olarak hücre yoğunluğunun artmış olduğu ve polaritenin korunduğu, bazal katmanlarda palizatlanma olup buralarda mitoz izlenebildiği görülmektedir(35-37) (Tablo 4). Bu lezyonların neoplazi olduğu fakat ürotelyal karsinom olmadığı belirtilmiştir (35). Klinik olarak erkeklerde daha sık (E/K:3/1) görülmektedir. Sistoskopik olarak lezyonlar 1-2 cm çapa ulaşabilmekte ve mesane yan duvarlarında veya üreteral orifislerin yakınında yerleşim gösterirler. Çalışmalar düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmların benign tümörler olmadığını, rekürrens açısından önemli bir risk taşıdıklarını göstermektedir. Bu hastalarda uzun süreli takip önerilmektedir (39).

### **Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom (DDPÜK)**

Genel olarak düzenli bir görünüme sahip olup küçük büyütmelele bile çok rahat tanınabilen minimal yapısal ve sitolojik özellikler görülür (43). Histolojik olarak dallanmalar gösteren papiller yapılar, kromatin dağılımında düzensizlik, nükleer polarite şekil ve boyut farklılıkları görülür (Tablo 4). Hücre katmanlarında herhangi bir yerde mitoz görülebilir ancak daha çok bazal tabakadadır (43).

### **Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom (YDPÜK)**

Küçük büyütmede bile kolayca görülebilen belirgin sitolojik ve yapısal düzensizlik içeren görüntüyle karakterize tümörlerdir (35). Histolojik olarak kromatinde kabalaşma, nukleuslarda polarite kaybı, nükleol belirginliği ve pleomorfizm görülür(36,37) (Tablo 5). Ürotelyumun her seviyesinde tipik ve atipik mitozlar izlenir. Farklı diferansiyasyon alanları içeren yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomda ise derecelendirme en yüksek dereceli alana göre yapılmaktadır. Bu tümörler endoskopik olarak papiller, nodüler veya solid olabilirler. Tek veya multipl tümörlerdir (36).

**Tablo 5. Ürotelyal papiller lezyonların histolojik özellikleri (40)**

	<b>Papilom</b>	<b>DMPPÜN</b>	<b>DDPÜK</b>	<b>YDPÜK</b>
<b>Papiller yapı</b>	İnce	Birleşmiş	Dallanmış, Birleşmiş	İnce yapışmış ve dallanmış
<b>Hücrelerin organizasyonu</b>	İnce	Normal polarite herhangi bir kalınlıkta	Minimal kalabalıklaşma, polarite kaybı	Hücrelerde kalabalıklaşma, belirgin polarite kaybı
<b>Sitoloji;</b>				
<b>Nükleus büyüklüğü</b>	Çoğunlukla normal	Uniform genişlemiş	Çeşitli büyüklüklerde, genişlemiş nükleus	Çeşitli büyüklüklerde genişlemiş nucleus
<b>Nükleus</b>	Normale yakın	Genişlemiş yuvarlak oval uniform	Yuvarlak oval	Yoğun, belirgin pleomorfik
<b>Nükleer kromatin</b>	İnce	İnce	İnce kromatinli	Belirgin kaba kromatinli
<b>Nükleolus</b>	Yok	Yok ya da genellikle belirsiz	Genellikle belirsiz	Çok sayıda belirgin nucleolus
<b>Mitoz</b>	Yok	Nadir, bazalde	Aralarda herhangi bir düzeyde	Genellikle herhangi bir düzeyde mitoz
<b>Şemsiye hücreleri</b>	Uniform bir şekilde var	Var	Genellikle var	Olmayabilir

### 2.1.10. İMMÜNOHİSTOKİMYA

Patolojinin kullandığı teknikler arasında yer alan immünohistokimya (İHK), immünolojik prensipler ile doku ve hücre patolojisi bilgilerinin birleşmesi ile çalışan bir yöntemdir. İlk kullanımları 1940'lerde immünfüloresan tekniğin keşfi ile başlar (41). İHK; taze veya tespit edilmiş, dekalsifikasyon veya daha önce boyanmış olma gibi işlemlere uğramış örneklerle uygulanabilir. Tamamıyla nekrotik alanlar içeren kesitlerle ve sitolojik preparatlarla çalışılabilir. Değişik protokoller sayesinde intraoperatif konsültasyon esnasında kullanılabilir (42).

İHK, doku ve hücelere spesifik antijenleri (Ag) belirlemeye yarayan bir yöntemdir. Hücreye özgü antijeni belirlemede; antikorun (Ab), antijeni tanıma ve ona bağlanma özelliğinden faydalanılır. Yapılan çeşitli işlemlerle, Ab-Ag bağlanması ışık mikroskopunda görünür hale gelir. Patolojide, hücrenin tipini tanıma gerekliliği İHK'nın önemini ortaya koyar. Hücrenin tipini tanıma, ilk başlarda morfolojik görünümü değerlendirilmesi ile sağlanmıştır. Kimyasal yöntemlerin kullanıldığı histokimya hücrenin tipini belirlemeye yardımcı olmaktadır. İHK ise hücrenin tipini; kendisine spesifik moleküllerin antijenik özelliklerinin ortaya çıkarılması ile belirlemeye çalışır (43).

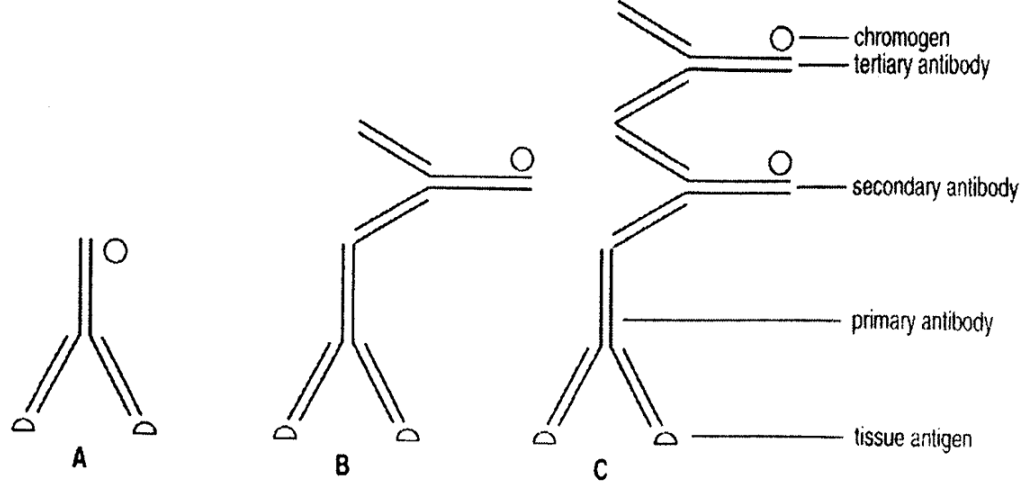
İHK işlemi, temelde 2 aşamadan oluşur:

1- Hedef hücreye spesifik moleküllerin antijenik özelliklerini ortaya çıkarma: Doku fiksasyonunda kullanılan formaldehit, proteinler arası çapraz bağlar oluşturarak proteinlerin üç boyutlu yapısını değiştirir. Antijenik özelliği de kayba uğratar (formaldehit kaynaklı "maskelenme") (44). Ancak bu değişim proteinin ikincil yapısını bozmaz ve geri döndürülebilmesi mümkündür. Proteinin normal üç boyutlu yapısına dönüştürülerek antijenik özelliğinin tekrar ortaya çıkarılması ise çeşitli proteazlar ve ısı kullanarak yapılır (45).

2- Antijenleri çeşitli moleküllerle işaretleyerek görünür hale getirme:

Bu aşamada temel mekanizma, antijene spesifik antikörlerin ortama konularak bağlanmanın gerçekleştirilmesi ve antikora eklenen kromojenler yardımıyla bu bağlanmanın görünür hale getirilmesine dayanır (şekil 1).

**şekil 1:** Temel immünohistokimya mekanizması, **A:** Ag ile primer Ab'un birleşmesi, **B-C** Primer antikora afinitesi olan ve kromojen ile işaretlenmiş sekonder ve/veya tersiyer antikörlerin ortama eklenmesi (45).



Sonuç olarak, görünür hale gelmiş olan Ag-Ab birleşmesi, ışık mikroskopunda değerlendirilir. Böylece, hücrenin tipinin ne olduğu konusunda fikir edinilerek, lezyona tanı koyma kolaylaşmış olur (45). Günümüzde en çok kullanılan, immünohistokimya yöntemi avidin-biotin yöntemidir. Avidin'in, biotin vitaminine olan afinitesinden ve geri dönüşümsüz bağ oluşturma özelliklerinden faydalanılır (43).

### **İmmünohistokimyasal (İH) belirleyiciler:**

Kromozom 17p delesyonları; p53 tümör baskılayıcı geninin 17p'nin delesyona uğrayan bölgesinde bulunmasından dolayı progresyonla ilişkilidir. BCL-2 pozitifliği ile artmış derece ve evre, artmış nüks, düşük hastalığa özgü sağkalım süresi arasında korelasyon saptanmıştır (30). Rb protein ekspresyonu düşük olan tümörler, diğerlerine oranla daha agresif bir klinik davranış sergilemektedirler (30). Transferrin reseptör aktivitesi (TFR) KİOMK'larda evre ve derece ile doğru orantılı olarak artmakta; nüks (+) olgularda TFR (+), nüks (-) olgularda TFR (-) olarak bulunmaktadır (30). EGF agresif gidişle ilişkili olup; (+) olanlarda tümör rekürrensi % 17 iken, (-) olanlarda bu oran % 7 olarak bildirilmektedir (30). İH olarak saptanabilen fokal CD44 varyant protein kaybının, yüzeysel ürotelyal karsinomlarda, kısa rekürrensiz sağ kalım süresi ile yüksek derecede korelasyon gösterdiği saptanmıştır (30). Ki-67, proliferasyona bağlı olarak nükleer antijenle etkileşen bir antikördür. Ki-67 indeksinde artma; derece, evre

ve nüks artışıyla paralel seyretmektedir (46). E-cadherin ve  $\alpha$ ,  $\beta$ , ve  $\gamma$  katenin"lerin azalmış ekspresyonunun artmış evreyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (47). Laminin bazal mebrandaki bir protein olup migrasyon, adezyon ve hücre diferansiasyonunda önemli rol oynar. Lamininin bazal membrandan kaybı, invazyon ile ilişkilidir (48). Matriks metalloproteinazlardan MMP-9 bazal membranın önemli komponenti olan Tip IV kollojeni azaltarak tümör hücrelerinin lokal invazyon sürecine ve metastaza katkıda bulunur (49) .

M344 antijeni KİOMK"larda yaklaşık % 70 oranında saptanırken KİMK"lerde nadiren görülmüştür. T138 antijeni mesaneden dökülen malign hücrelerde tespit edilmiştir ve bu antijen azalmış yaşam süresi ile ilişkilidir. 19A211 antijeni yüzeysel tümörlerde görüldüğü zaman tümörün nüks olasılığının azaldığı belirlemiştir. Bununla birlikte T138 antijeni ile beraber görüldüklerinde nüks oranında artış bildirilmiştir (50). Ekstraselüler matriksinin bir bileşeni bazal membran ve submukozada bulunan fibronektinin idrarla atılımı KİOMK"de düşükken, KİMK"de yüksektir (51).

#### **CD 47**

CD 47 hücre zarları boyunca katyon akımlarının düzenlenmesinde rol oynayan bir zar proteinidir. Spesifik olarak ekstraselüler matrikse hücre yapışması sonucu meydana gelen hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki artışta rol oynar. İnsanlarda CD47 geni tarafından kodlanan, daha önceden integrin ilişkili protein(Integrin associated protein=IAP) olarak bilinen, N- terminalinde IgV alanı olan, 5 transmembran alanı olan ve intraselüler alanda C-terminali içeren ekstraselüler transmembran 50 kDa boyutlu bir glikoproteindir(52,53). Trombospondin-1 (TSP-1) için reseptör ve sinyal düzenleyici protein- alfa(SIRP-a) için ters reseptör olarak görev yapar. CD47 ile ilişkili bu iki etkileşim hemostaz,kardiyovasküler fizyoloji, iskemik hasar, inflamasyon, radyasyon hasarı ve kanser gibi birçok süreçte yer almaktadır(52,53).

CD 47 Rh-null eritrositlerden yoksundur, ancak non-eritroid hücrelerde hücre yapışmasında rol oynar ve eritrositlerin erken atılmasını önleyebilir. Ayrıca viral enfeksiyondan sonra membran geçirgenliği değişikliklerinde de rol oynayabilir. CD47 hemopoetik hücrelerde, epitel hücrelerinde, endotel hücrelerinde ve fibroblastlarda eksprese edilir. Beyin ve mezenkimal hücrelerde kuvvetle eksprese edilir (54).

SIRP-a ile ilişkisinde, CD47 bir ligand olarak görev görür. SIRP-a inhibitör bir transmembran reseptörüdür ve intraselüler iletişime olanak sağlayan iki yönlü sinyal

yolağının düzenlenmesinde rol alır. Bazı çalışmalarda, CD47'nin bu reseptör için bir ligand olarak çalıştığı ve fagositik hücrelerde “anti fagositik mesaj” gönderdiği ve tümör hücrelerinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir(55,56). Bazı solid tümörlerde artmış CD47 mRNA ekspresyon düzeyinin hastaların sağ kalım ihtimallerinde bir azalma ile korele olduğu görülmüştür (57).

### **CD138**

Syndecan-1 (CD138) bir transmembran heparan sülfat proteoglikandır, hücre-matriks ve hücre hücre ilişkilerinde önemli rol oynar. C138 B lenfositlerinde, belirli gelişim aşamalarında ortaya çıkar. Hematopetik hücrelerde syndecan-1, B lenfositlerinin sadece pre-B ve Ig yapan plazma hücrelerinde yapılır. Syndecan, B lenfositlerin dolaşıma geçmelerinden hemen önceki dönemde hücre yüzeyinden kaybolur. Dolaşan B lenfositlerin yüzeyinde syndecan-1 yoktur (58).

CD138 ekspresyonu, evrensel olarak plazma hücreleri ve plazmasitomlarda tanınmaktadır ve CD138, plazma hücreleri için temsili bir immünomarker olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ek olarak, plazmasitoid UC(ürotelyal karsinom)'ların, plazmasitik olmayan lezyonlar olmasına rağmen, bu plazma hücre belirtecini eksprese ettiği de bildirilmiştir(59-63). Bununla birlikte, çeşitli epitellerin ve karsinomların da CD138'i eksprese ettiği iyi bilinmektedir (64).

CD138 ekspresyonunun kaybı, karsinoma hücrelerinin metastatik fenotipe ilerlemesinde önemli bir adım olabilir. Baş ve boynun SCC'sinde ve gırtlakta, CD138 ekspresyonunun seviyesi, tümör agresifliği ile ters orantılı olarak belirgin şekilde azalır(65-67).

### **2.1.11. Mesane Kanseriinde Prognostik Belirteçler**

Mesane kanseri rekürrens oranları yüksek olan bir kanser türüdür. Hastalarda gelişebilecek rekürrens ve progresyonu ön görebilmek için EORTC ( European Organisation for Research and Treatment of Cancer) tarafından noninvaziv kanserler için 6 tane risk faktörleri belirtilmiştir. Bunlar tümör sayısı, tümör büyüklüğü, rekürrens hızı, T evresi, Cis varlığı, tümör derecesidir. Risk skorunun yüksek olması klinisyene erken agresif tedavi veya daha sık izlem seçeneklerini değerlendirebilmektedir (40) (Tablo 6-7).

EAU kılavuzlarında önerilen ve son zamanlarda sıklıkla kullanılan bu nomogramların da günümüzde ihtiyaçları tam olarak karşıladığı söylenemez. Bunun birkaç nedeni vardır: Birinci neden, bu nomogramların temel aldığı EORTC çalışmalarının yapıldığı zamanda, idame BCG tedavisinin henüz ürologların günlük pratiğine geçmemiş olmasıdır. Bu çalışmalara alınan hastaların 171 'inde başlangıç BCG tedavisi yapılmış fakat idame tedavisi yapılmamıştır. Oysa yapılan meta analizler; idame BCG tedavisinin rekürrensi ve KİMK'ne progresyonu önlemede oldukça etkin olduğunu göstermiştir(68,69). Bu durumda, özellikle yüksek riskli olup da idame BCG tedavisi almış hastalar, bu nomogramlara göre değerlendirildiğinde rekürrens ve progresyon riski olduğundan daha yüksek çıkabilmektedir. Bu çelişkili durum, EORTC çalışmasını yapan yazarlar tarafından kendi yazılarında da bildirilmiştir (40). Buradan yola çıkarak, Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) (Spanish Urological Oncology Group), BCG ile tedavi edilmiş hastalarda, kısa ve uzun dönem rekürrens ve progresyonu öngörmede kullanılmak üzere yeni bir skora yöntemi yayınlamışlardır (70). Farklı intravezikal BCG tedavileri uygulanan fakat erken postoperatif intravezikal tedavi veya sekonder TÜR uygulanmayan 1062 hastayı içeren çalışmada cinsiyet, yaş, önceki rekürrens durumu, tümör sayısı, T evresi, KİS varlığı ve tümör derecesi esas alınarak skora sistemi geliştirilmiştir. CUETO verilerinden oluşturulan bu skora sistemine göre, BCG tedavisi almış hastalarda rekürrens riski EORTC tablolarına göre hesaplanan riskten daha düşük çıkmıştır.

**Tablo 6. EORTC Rekürrens ve Progresyon Skora Sistemi**

Faktör	Rekürrens	Progresyon
<b>Tümör Sayısı</b>		
1	0	0
2-7	3	3
≥ 8	6	3
<b>Tümör Boyutu</b>		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3

İlk rekürrens zamanı		
Primer	0	0
≤ 1 rekürrens/yıl	2	2
> 1 rekürrens/yıl	4	2
Kategori		
Ta	0	0
T1	1	4
Cis varlığı		
Yok	0	0
Var	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam Skor	0-17	0-23

**Tablo 7. .EORTC Rekürrens ve Progresyon Skoru Değerlendirme Tablosu**

<b>Rekürrens Skoru</b>	<b>1 yılda rekürrens olasılığı (%95 CI)</b>	<b>5 yılda rekürrens olasılığı (%95 CI)</b>	<b>Rekürrens risk grubu</b>
0	%15 (%10, %19)	%31 (%24, %37)	Düşük risk
1-4	%24 (%21, %26)	%46 (%42, %49)	Orta risk
5-9	%38 (%35, %41)	%62 (%58, %65)	Orta risk
10-17	%61 (%55, %67)	%78 (%73, %84)	Yüksek risk
<b>Progresyon Skoru</b>	<b>1 yılda progresyon olasılığı (%95 CI)</b>	<b>5 yılda progresyon olasılığı (%95 CI)</b>	<b>Progresyon risk grubu</b>
0	%0,2 (%0, %0.7)	%0.8 (%0, %1,7)	Düşük risk
2-6	%1 (%0.4, %1,6)	%6 (%5, %8.0)	Orta risk
7-13	%5 (%4.0, %7.0)	%17 (%14, %20)	Yüksek risk
14-23	%17 (%10, %24)	%45 (%35, %55)	Yüksek risk

## 2.1.12. Risk Grupları

Tedavi stratejilerini kolaylaştırmak için, hastaları risk gruplarına ayırmak önemlidir. Mevcut prognostik faktörlere ve özellikle de EORTC risk tablolarından elde edilen verilere dayanarak, EAU 2017 Kılavuzu hastaların üç risk grubuna ayrılmasını önermektedir. Tablo 8, EORTC risk tablolarının rekürrens olasılığını ve özellikle de progresyonu dikkate alan bu risk gruplarının bir tanımını sunmaktadır(40).

### Yüksek riskli tümörlerin alt grupları

Prognostik faktörlere dayanarak, yüksek riskli hastaları ayırmak ve en yüksek progresyon riskinde olanları belirlemek mümkündür. Eş zamanlı mesane CIS, multipl ve / veya büyük T1G3 / HG tümörler ve / veya tekrarlayan T1G3 / HG, CIS'li T1G3 / HG ile prostatik uretrada T1G3 / HG tümörleri, ürotelyal karsinom varyant histolojisi bazı formları olan hastalar ve lenfovasküler invazyon ile T1 tümörler (Tablo 8) en yüksek progresyon riskine sahiptir(40).

**Tablo 8: Mesane kanseri konusunda uluslararası üroloji derneklerinin geliştirdiği risk gruplamaları:**

Risk Grupları	EAU	AUA	NICE
<b>Düşük</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Primer, soliter, DG/G1, CIS yok</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Düşük grade, soliter Ta≤3 cm</li><li>PUNLMP</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Soliter pTaG1,3 cm</li><li>Soliter pTaG2 (DG) &lt;3 cm</li><li>PUNLMP</li></ul>
<b>Orta</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Düşük ve yüksek risk kategorisinde bulunmayan hastalar</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>DG Ta olup 1 yıl içerisinde nüks eden hastalar</li><li>Soliter DG Ta&gt;3cm</li><li>Multifokal DG Ta</li><li>YG Ta≤3 cm</li><li>DG T1</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Soliter pTa&gt; 3cm</li><li>Multifokal pTaG1</li><li>Soliter pTa(LG)&gt; 3 cm</li><li>Multifokal pTaG2</li></ul>
<b>Yüksek</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>T1</li><li>YG/G3</li><li>CIS</li><li>Multipl, tekrarlayan, büyük (&gt;3 cm) Ta G1/G2 tumors</li><li><b>En yüksek riskli tümör subgrubu</b></li><li>T1G3/HG ve eşlik eden CIS</li><li>Multipl ve/veya büyük T1G3/HG ve/veya tekrarlayan T1G3/YG, prostatik uretrada T1G3/YG ile birlikte CIS, varyant histolojinin bazı formları, LVI</li><li>BCG başarısızlığı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>HG T1</li><li>Tekrarlayan YG Ta</li><li>YG Ta&gt;3cm</li><li>Multifokal YG Ta</li><li>Herhangi CIS</li><li>YG vakalarda BCG başarısızlığı</li><li>Herhangi bir varyant histoloji</li><li>Herhangi LVI</li><li>Prostatik uretranın herhangi bir HG tutulumu</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>pTaG3</li><li>pT1G2</li><li>pT1G3</li><li>CIS</li><li>Agresif varyant histolojisi bulunan ürotelyal kanser</li></ul>

### **2.1.13. Tedavi**

#### **Yüzeysel Mesane Kanserinde Tedavi**

Yüzeysel mesane kanseri terimi Ta, T1 ve Tis lezyonlarını içerir. Yüzeysel mesane lezyonlarının tanı ve tedavisindeki esas yöntem endoskopik olup, genellikle sistoskopi ve TUR ile yapılmaktadır. İntravezikal tedaviler rezidüel hastalıkta ya da hastalık profilaksisinde tamamlayıcı tedavi olarak faydalı olmaktadır (18).

#### **a) Yüzeysel Mesane Kanserinde Endoskopik Tedavi**

Sistoskopi yüzeysel hastalığın tanısını doğru koymada ve tedavide oldukça önemlidir. Üretra, prostatik fossa ve tüm ürotelyum incelenmelidir. Kanser tanısında sistoskopi altın standarttır. 5-aminolevulinik asit'in (5-ALA) sistoskopide kullanımı ile ürotelyal anormalliklerin tanısında daha sensitif (%72,7'ye karşın %96,9) sonuçlar elde edilmiştir. Bu işlemde mesane içine sistoskopiden 2-3 saat önce %3'lük 5-ALA solüsyonu verilir ve 375-445 nm aralığındaki ışık kaynağı ile aydınlatılır. Ürotelyumun değerlendirilmesi 30 ve 70 derecelik rijid ya da fleksibl sistoskop kullanılarak yapılır. Şüpheli lezyondan cold-cup biyopsi alınır (18).

Mesane tümörü TUR'u genellikle kesici lup ve elektrokoter aparatları içeren 24–26 F rezekteskop yardımıyla yapılır. Lezyonların büyük çoğunluğunda kesme ve koterizasyon işlemi birlikte uygulanırken, üreteral darlık riskini azaltmak için üreteral orifise yakın lezyonlarda sadece kesici kullanılmalıdır. Mesane divertikülü durumlarında, divertikülün boynunu rezeke etmeli ve bu yapıda derin TUR'dan kaçınılmalıdır. Cold-cup biyopsi ve koterizasyon bu durumda yeterli olabilir. Ortotopik mesane yapılması düşünüldüğünde ya da karsinoma in situ varlığında, mesane biyopsilerine ilaveten, üretra ve prostat biyopsilerinin alınması faydalı olabilir. Standart bazı durumlara rağmen TUR'un etkinliği beklenenden az olabilir (18).

TUR orijinal işlemde birkaç gün ya da birkaç haftalık süre içinde tekrarlandığında olguların %40-75'inde rezidüel tümör izlenebilir. Pek çok olguda orijinal rezeksiyon alanında persistan hastalık mevcuttur. Özellikle T1 tümörler değerlendirildiğinde olguların %25'i kadarında tekrarlayan TUR ile kötü prognostik bulgular gösterilebilir (birlikte karsinoma in situ, yaygın T1, grade III hastalık; ya da evre T2'den daha yüksek hastalık gibi). İlk patolojik incelemede kas görülmemiş ise tekrar TUR yapılması uygun olacaktır (18).

#### **TUR'un Yan Etkileri**

Başlıca yan etkilerinden biri mesane perforasyonudur. Perforasyonun ekstraperitoneal mi yoksa intraperitoneal mi olduğunun ayırımı yapılması gerekir.

Ekstraperitoneal perforasyon kateter drenajı ile tedavi edilebilirken, intraperitoneal perforasyonlar tek başına drenaja yanıt vermezler ve primer cerrahi onarım gerekir. Perforasyon insidansı mesanenin aşırı doldurulmasından kaçınmak, yan duvar lezyonlarının rezeksiyonunda obturator sinir refleks cevabını azaltmak için anesteziik paralizi uygulamak gibi teknik detaylarla azaltılabilir. Yüzeyel lezyonların metastatik yayılımı mesane perforasyonu sonucu olabilir. Üreteral orifis TUR sonrası kısmen ya da tamamen daralabilir. Şayet orifiste hasar şüphesi varsa, üst traktın ultrasonografik görüntülenmesi ve erken dönemde tekrar sistoskopi yapılmalıdır (18).

### **Komşu Üretelyumdan Doku Biyopsisi**

Ana lezyon dışındaki mesane üretelyumunun durumu tedaviye cevap ve hastalığın sonucu hakkında farklı tanısal bilgiler sağlayabilir. Cold-cup biopsiler genel olarak kas invazyonu hakkında bilgi sağlamaz, fakat yaygın yapılmış koterizasyonunun yanıtıcı etkileri olmadığından çevreleyen mukozanın doğru değerlendirilmesini sağlar (18).

### **Laser Tedavisi**

Yüzeyel mesane kanserinde lazer tedavisinin kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Neodymium: Yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) lazer sıvı ortamlardaki optimal özelliklerinden dolayı diğer cihazlardan çok daha fazla kullanılmıştır. Non-kontakt türünde, 3 saniye içinde 35W optimal güçle koagülasyon yapabilir. Çok az kanama olur ve obturator refleksi ortaya çıkmaz. Maliyetin yanı sıra bu teknolojinin temel eksikliği patolojik analiz için doku alınmamasıdır. Bu tür bir tedavi için rekkürren, düşük grade'li hastalar uygundur. Nd: YAG lazer'e ilaveten, Holmium: YAG ve potasyum titanyl fosfat (KTP) lazerler de yüzeyel mesane kanserini tedavi etmek için kullanılmaktadır. Lazer tedavisinin en önemli komplikasyonu, lazer enerjisinin komşu dokulara dağılması ve enerjinin yoğun olduğu zamanlarda ise perforasyonla sonuçlanmasıdır (18).

### **Fotodinamik Tedavi**

Fotodinamik tedavi 1,5-2 mg/kg dozda fotosensitize edici bir ajanın, genellikle porfimer sodyum (photofrin), sistemik olarak verilmesiyle yapılmaktadır. İki üç gün sonra madde normal dokudan temizlenir, hastaya intravezikal tedavi olarak kırmızı lazer ışığı (630 nm) 12–20 dakika süreyle uygulanır. İntravezikal olarak intralipid kullanımıyla lazer ışığının çok daha uniform olarak dağılması sağlanır. Hastalarda irritatif mesane semptomları meydana gelir ve 6–8 hafta boyunca direkt güneş ışığından kaçınılmalıdır (18).

### **b) Yüzeyel Hastalıkta Sistektomi**

İntravezikal tedavinin başarısız olduğu persistant ya da rekürren, yüksek riskli yüzeyel hastalığı olan sağlıklı hastalarda tekrar tekrar intravezikal tedaviyi denemek hastalığın progresyonu için önemli bir risk taşıdığından sistektomi yapmak uygun olacaktır. Yüzeyel hastalıkta sistektomi mesaneyi non-fonksiyone hale getiren çok sayıda düşük ve orta gradeli hastalıkta ya da erken intravezikal tedaviye yanıt vermeyen yüksek riskli hastalarda uygundur. Erken sistektomi özellikle multifokal yerleşimli ise yüksek grade'li T1 hastalıkta bir seçenektir, fakat genellikle bir kür intravezikal tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinden sonra tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (18).

### **c) Alternatif Tedaviler**

#### **Eksternal Radyoterapi**

Yüzeyel mesane tümörünün tedavisinde radyoterapinin rolü kısıtlıdır ve genellikle major bir cerrahi girişime uygun olmayan ya da intravezikal tedaviye cevapsızlık durumunda sistektomiyi kabul etmeyen hastalarla sınırlıdır. İnterstisyel ya da eksternal tedaviler seçilmiş bir hasta grubunda orta düzeyde bir başarıyla kullanılmıştır. Radyoterapi ve TUR'a tam yanıt hastaların yaklaşık %75'inde elde edilmektedir. Ancak radyoterapinin tek başına etkisini değerlendirmek zordur. Eksternal radyoterapi ile 4 yıllık cevap oranları %44 ile %60 arasındadır. Rekürrens genellikle progresyon ve hastalık nedeni ölümle ilişkilidir. Radyasyon tedavisinin TUR ya da kurtarma sistektomiyle kombinasyonu 5 yıllık yaşamı %77'den %90'a çıkarmaktadır. Günümüzde yüzeyel mesane tümörü tedavisinde radyoterapinin rolü minimaldir (18).

#### **Kemopreventasyon**

Mesane kanserinde kemopreventasyon stratejileri, genellikle mesane kanseri hastaları popülasyonunda mesane tümörü rekürrens oranını azaltacak bir ajanın kullanımını içerir. Fazla su alımı mesane kanseri gelişim riskini yaklaşık %50 oranında azaltmıştır. Günde 2530 ml'den fazla su alan bireyler ile 1290 ml' den az su alan bireyler arasında farklılık izlenmiştir (18).

#### **Vitaminler**

Mesane kanserinde en detaylı çalışılan ajan multivitaminlerdir. Rekürrens oranı çok yüksek doz vitamin verilen grupta %40 iken, RDA (önerilen günlük miktar) grubunda %80 olarak bulunmuştur. Yüksek doz vitaminler en çok düşük grade Ta lezyonlarda etkilidir. Bu bilgiye rağmen mesane kanserinden korunmada tek bir vitaminin rolünü destekleyen çok az kanıt vardır (18).

#### **d)İntravezikal Kemoterapi**

İntravezikal kemoterapi ilk kez gümüş nitratın tedavi edici ajan olarak kullanıldığı 1990'larda tanımlanmıştır. Kemoterapötik ajanlarla intravezikal tedavideki amaçlar, rekürrensi azaltmak, progresyonu önlemek ve TUR sonrası rezidüel hastalığı ekarte etmektir. İdeal ajan; pahalı olmamalı, lokal ya da sistemik verildiğinde minimal toksisitesi olmalı ve tek doz verilebilmelidir (18).

#### **Bacille Calmette-Guerin (BCG)**

Attenué Mikobakterium olup tüberküloz aşısı olarak kullanılmaktadır ve pek çok kanserde anti-tümör etkisi olduğu gösterilmiştir. BCG halen yüzeysel mesane kanserinin tedavi ve profilaksisi için en etkili intravezikal tedavi şeklidir. Rezidüel hastalığın tedavisi gibi karsinoma in situ'nun tedavisinde de etkilidir ve rekürren yüzeysel hastalıkta profilaktik ajan olarak da kullanılır (18).

BCG'nin kesin etki mekanizması halen bilinmemektedir. Bununla beraber bir ilişkiyi başlatabilmek için BCG'nin tümör hücreleri ile fibronektin bağlanma proteini yoluyla temasa geçtiği gösterilmiştir. Bu bağlanmayı BCG'nin tümör hücrelerinin içine girmesi izler (18).

Tedavi genellikle tümör rezeksiyonundan 2-4 hafta sonra başlar. Gros hematüri ve muhtemel bakteriyel enfeksiyonlarda kullanımı intravasküler inokülasyona bağlı toksisiteye neden olduğundan kontrendikedir. Benzer şekilde kateterizasyon atravmatik olmalı ve ilaç yerçekimi etkisiyle sağlanan akış hızında verilmelidir. İdeal olanı, hastanın solüsyonu mesanesinde 2 saat tutmasıdır (18).

-BCG Endikasyonları

-Karsinoma İn Situ

-Rezidüel Tümör

-Tümör Profilaksisi

BCG'nin karsinoma in situ tedavisinde temel tedavi formu olarak tartışılmaz yeri vardır ve bu endikasyon Amerikan Sağlık ve Gıda Merkezi tarafından da onaylanmıştır. İlk tedavi yöntemi olarak karsinoma in situda BCG tedavisi sistektominin yerine kullanılmasına rağmen, 6 haftalık tedaviye cevapsızlıkta ya da erken rekürrens gösteren yüksek riskli hastalıkta eğer hastada klinik olarak uygunsu daha agresif tedavi endikedir (18).

İntravezikal BCG rezidüel tümörleri efektif olarak tedavi edebilir ancak cerrahi rezeksiyon yapılabilecek olgularda kullanımı uygun değildir. Çeşitli araştırmacılar tek başına BCG tedavisiyle rezidüel tümörde cevabın %60 olduğunu göstermiştir (18).

T1 lezyonlar ve yüksek grade'li Ta lezyonlar genellikle komplet bir TUR'dan sonra BCG ile profilaktik olarak tedavi edilirler. Çeşitli büyük serilerde ise, BCG ve TUR yalnız başına TUR ile kıyaslandığında rekürrensteki azalma sırasıyla %65 ve %20 olup ortalama %40'lık bir avantaj söz konusudur (18).

BCG tedavisi immünsüprese ve immünkompromize hastalarda kontrendikedir. Genel performans düşüklüğü ve ileri yaş rölatif kontrendikasyonlardandır ve geçirilmiş tüberküloz hikayesi olan hastalarda yan etkilerin görülme insidansı yüksektir (18).

Hastaların çoğunda dizüri, pollaküri ve ani idrara sıkışma hissi gelişir. Yan etkiler antikolinergikler, asetaminofen ya da fenazopridin ile semptomatik olarak tedavi edilebilirler. Hematüri de hastaların yaklaşık %30'unda görülür. Eğer ateş 24 saatten uzun bir süre 38,5 derecenin üzerinde devam ederse ya da ateş 39,5 derecenin üzerinde ölçülürse izoniazid tedavisi (3 ay boyunca günlük 300 mg) gereklidir. BCG sepsisi nadir (%0 ile %4) ama hayatı tehdit eden bir durumdur ve üçlü ilaç tedavisinin yanı sıra standart yaşam desteği ile tedavi edilmelidir (18).

### **Mitomisin C**

Mitomisin C çapraz bağlanan bir ajandır, kısmen DNA sentezini inhibe eder. En çok hücre siklusunun geç G1 fazına etkili olmasına rağmen hücre siklusuna spesifik olmadığı düşünülmektedir. Mitomisin C genelde 6–8 hafta boyunca 20 ile 60 mg doz aralığında haftalık olarak uygulanır. Ortalama tam yanıt oranı yaklaşık %36'dır ve %19 ile %42 arasında rekürrenste azalma vardır. Mitomisin C'nin belirgin yan etkileri, mesane kapasitesinde azalma, palmar deskuamasyon ve citte raş'ın yanı sıra hastaların %40'ında meydana gelebilen kimyasal sistiti içerir. Cilde temasından kaçınılmalıdır. Lökopeni ve mesane kontraksiyonu (%0,05) gibi diğer etkileri nadirdir (18).

### **Doksorubisin**

Doksorubisin antrasiklin bir antibiyotiktir. DNA baz çiftlerine bağlanarak, topoizomerez II'yi ve protein sentezini inhibe ederek etki eder. Sistemik yan etkileri sık değildir. Başlıca yan etkisi kimyasal sistittir (18).

### **e) İntravezikal İmmünoterapi Yöntemleri**

#### **İnterferon**

İnterferonlar birkaç hücre tipi tarafından üretilen antijen uyarılmasında görevli glikoproteinlerdir. İnterferonların nükleotid sentezi inhibe etme; antianjiyogenez özellikleri; T ve B hücre aktivasyonunu arttıran sitokin salınımı gibi birçok antitümör

aktiviteleri vardır. İnterferon %20 ile %43 tam yanıt oranıyla rezidüel hastalığın eradikasyonunda etkili olabilir (18).

### **Keyhole-Limpet Hemocyanin**

Keyhole-Limpet Hemocyanin (KLH); bakır içeren antijenik proteindir. Nonspesifik immünstimulandır ve transizyonel hücreli karsinomada potansiyel etkisi ilk olarak 1974'te gösterilmiştir. İntradermal, intralezyonel ve intravezikal olarak uygulanmaktadır (18).

### **Bropirimine**

Bropirimine oral olarak emilen ve idrarda atılan bir arilpridinondur. İnterferon uyarıcısıdır, doğal öldürücü hücreleri ve tümör nekrozis faktör aktivasyonunu uyardığı ve doğrudan antitümör aktivite sergilediği gösterilmiştir (18).

### **f) İzlem**

#### **Sistoskopik İzlem**

Düşük rekürrens ve progresyonlu tümörü olan hastalara 3 ayda bir sistoskopi yapılmalıdır. Eğer negatifse 9 ayda bir yapılmalı ve sonraki 5 yıllık süre için yıllık yapılmalıdır. Yüksek progresyonlu tümörü olan hastalarda 3 ayda bir sistoskopi ve idrar sitoloji yapılmalıdır. Eğer negatifse sistoskopi ve idrar sitolojisi iki yıllık periyotta her üç ayda bir, 3. yılda 4 ayda bir, 5 yıla kadar 6 ayda bir ve sonraki yıllarda yıllık tekrarlanmalıdır. Üst üriner sistemin yıllık araştırılması önerilir. Orta risk faktörlerine sahip hastalar (tüm hastaların yaklaşık üçte biri) her iki takip şemasının arasında bir takiple izlenmeli ve takip şeması kişisel faktörlere göre ayarlanmalıdır (71).

### **İnvaziv Mesane Kanserinin Tedavisi**

#### **a) Radikal Sistektomi**

##### **Endikasyon**

Erkek hastada radikal sistoprostatektomi, kadın hastada anterior egzenterasyon en-blok pelvik lenfadenektomiyle birleştirildiğinde, metastatik hastalığın olmadığı kas invaziv mesane kanserinde standart cerrahi yaklaşımlar olarak durmaktadır (18).

##### **Cerrahi Teknik**

Standart radikal sistektomi bilateral pelvik lenfadenektomi ve erkek hastada prostat ve mesanenin blok olarak çıkarılmasını içerir. Kadın hastada anterior egzenterasyon; uterus, fallop tüpleri, overler, mesane, üretra ve vajinanın ön duvarının bir kısmının çıkarılmasını gerektirir. Bazı yazarlar erkek hastada standart radikal

sistektomiye sinir koruyucu modifikasyonlar önermişlerdir. Penis korpus kavernozumlarının otonom innervasyonunun korunması sonucunda erektil fonksiyonun geri dönmesi, özellikle genç hastalarda onkolojik ilkeleri tehlikeye atma ya da lokal nüks insidansında artma anlamına gelmez. Anterior egzenterasyon sırasında üretranın korunması kadın mesane kanserli hastalarda ortotopik rekonstrüksiyon için fırsat sunmaktadır. Teknik ve bu modifikasyonların sonuçları, standart tedaviye göre gözden geçirilmiştir. Lokal nüks nadirdir ve ortotopik rekonstrüksiyonlu kadın hastalarda kontinans kusursuzdur ve benzer şekilde tedavi edilmiş erkek hastalarda gözlemlenenlerle kıyaslanabilir durumdadır (18).

### **Erkek Üretrası**

Sistoprostatektomi sonrası anterior üretra rekürrensini ve uzak ya da lokal metastazları etkileyebilecek risk faktörlerini belirlemeye yönelik sonraki girişimler, erkek hastada kanser açısından prostatik üretra tutulumunun en önemli prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Sistoprostatektomi örneklerinin dikkatli bir şekilde analizi transizyonel hücreli kanserde prostatik üretra invazyonunun %43 insidansı olduğunu ortaya koydu (18).

### **Kadın Üretrası**

Mesane boynu ve üretrada belirgin kanseri, difüz karsinoma in situ ya da cerrahide pozitif bir sınırı olan kadın hastalar, ortotopik rekonstrüksiyon için uygun olmayan hastalardır ve radikal sistektomiye üreterekтоми ilavesi ile tedavi edilebilirler (18).

### **Üreteral Frozen Kesit Analizi**

Üriner traktus rekonstrüksiyonundan önce sistektomi sırasında üreteral sınırın analizi standart bir uygulamadır. Bu prosedürün mantığı karsinomun ya da kısmen karsinoma in situnun distal üreteral sınırı tutabilmesidir. Bu nedenle hastalık kontrolünü sağlayabilmek için pozitif sınırlar rezeke edilir (18).

### **Sistektominin Verimliliği**

Çeşitli seriler, preoperatif ve postoperatif hasta bakımındaki gelişmelerle, cerrahi teknikteki yeniliklerle, üriner traktus rekonstrüksiyonunun uzun dönem metabolik sonuçlarının da daha iyi tahmin edilebilmesiyle organa sınırlı hastalarda uzun dönem hastalığa spesifik sağ kalım beklenebileceğini göstermiştir. Uluslararası serilerden de cerrahi olarak tedavi edilen hastalar için benzer sonuçlar elde edilmiştir (18).

### **Lenfadenektominin Rolü**

Pelvik lenfadenektomi iki sebepten dolayı invaziv mesane kanserli hastaların tedavisinde önemli bir kısım olarak durmaktadır. Pelvik lenfadenektomi, hastalığın lokal yayılımını anlamayı sağlar. Ek olarak çok sınırlı nodal tutulumu olan hastalar ek girişimlere gerek olmadan umulmadık yüksek oranlarda uzun dönem sağ kalırlar. Pelvik lenf nodu metastazı riski tümörün evresiyle artar (18).

### **Radikal Sistektominin Komplikasyonları**

Radikal sistektominin potansiyel komplikasyonları minör ve major morbiditenin yanı sıra mortaliteyi de içerir. Radikal sistektomide mortalite oranı %1 ile %2 dir. Eş zamanlı serilerde tüm komplikasyonların oranı %25 kadardır. Cerrahi ile ilgili komplikasyonlar üç temel kategoriye ayrılır:

(1) Daha önceden varolan ya da komorbid durumlarla ilgili komplikasyonlar.

(2) Mesane ve komşu dokuların çıkarılmasından kaynaklanan komplikasyonlar.

(3) Radikal sistektomi sonrasında üriner traktus rekonstrüksiyonu amacıyla gastrointestinal traktus segmentlerin kullanımı ile oluşan komplikasyonlar.

Postoperatif pulmoner embolizm nadirdir (%2). Sistoprostatektomi yapılan hastaların %1'inden azında rektal yaralanma gelişir. Major vasküler yaralanma nadirdir. Hastaların postoperatif olarak %4 ile %10 unda barsak obstrüksiyonu gelişir. Bununla beraber %10'dan azında bu problemi düzeltmek için cerrahi girişim gerekir. Alt üriner sistemin çıkarılmasından sonra yapılan rekonstrüksiyonun şekline göre metabolik bozukluklar, vitamin yetmezlikleri, kronik idrar yolu enfeksiyonları ve böbrek taşı hastalıkları çeşitli derecelerde meydana gelir. Depresyon yaygın bir sorundur (18).

### **Radikal Sistektomi Sonrasında İzlem**

Cerrahi sonrası hastalar iki spesifik problem sebebiyle uzun dönem gözetime ihtiyaç duyarlar: 1: tümör rekürensi ve 2: barsağın üriner traktustaki interpozisyonuna bağlı komplikasyonlar. Tümör rekürensi en kolay periyodik aksiyel görüntüleme ile aranabilir.

Evre pT1 hastalar için yıllık fizik muayene, kan biyokimyası ve akciğer filmi ile yıllık değerlendirme, pT2 hastalar için 6 aylık değerlendirme, evre pT3 hastalar için her üç aylık değerlendirme önerilir. Son grup için altı aylık BT taraması da tavsiye edilir (18).

## **b) Standart Cerrahi Tedaviye Ekler**

Preoperatif Radyoterapi

Neoadjuvan Kemoterapi

Perioperatif Kemoterapi

Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan kemoterapideki mantık, metastatik hastalık kanıtları olan patolojik olarak evrenmiş hastaların sistemik tedaviden fayda görebilmesi, bunun lokal nüks ve uzak metastaz çıkması ihtimalini azaltabilmesidir. Adjuvan uygulamanın dezavantajları, metastatik hastalığı kanıtlanmış hastalarda sistemik tedavi verilmesinde gecikme, radyografik olarak gösterilebilir rezidüel hastalık yokluğunda tedaviye tümör cevabını değerlendirme zorluğu, adjuvan protokolün tamamlanmasını etkileyen postoperatif komplikasyonları ve major cerrahi sonrasında hastanın adjuvan terapiye uyumda azalmış isteğini içerir (18).

## **c) Standart Tedaviye Alternatifler**

### **Radyoterapi**

Radyoterapiyi tek başına radikal sistektomiyle kıyaslayan randomize çalışma yapılmamıştır. Konvansiyonel eksternal ışın terapisi hastaların %30-%50'sinde lokal invaziv tümörleri kontrol eder (18).

### **TUR ve Parsiyel Sistektomi**

İyi tanımlanmış, küçük, yüzeysel invaziv mesane kanseri yıllardır TUR ya da parsiyel sistektomiyle tedavi edilmiştir. Bu deneyimlerin sonuçları küçük, düşük evre (T2) lezyonlu iyi seçilmiş hastalarda konservatif cerrahi monoterapinin mükemmel lokal ve uzak kontrol sağlayabileceğini göstermiştir (18).

### **Metastatik Mesane Kanserinin Tedavisi**

#### **Sistemik Kemoterapi**

Metastatik mesane kanserli hastalar özellikle rezeke edilemeyen, yaygın metastatik hastalık durumlarında rutin olarak sistemik kemoterapi uygulanır. En sık başvuru ajanlar metotreksat, vinblastin, doksorubisin ve sisplatindir. Bu ilaçları içeren rejimlerde hastaların yaklaşık %20'sinde tam yanıt görülmekle birlikte uzun dönem hastaliksız sağ kalım nadirdir. MVAC, tek ajanlı tedaviye üstün olmasına rağmen belirgin toksisiteyle birlikte (%20'sinden fazlasında nötropenik ateş görülür) (18).

### **Yeni Ajanlar**

Gemstabin (gemzar) sitozin arabinozid analogu olan yeni bir antimetabolit kemoterapötik ajandır. Taksoitler mikrotübül ayrılması inhibitörleridir ve kanser kemoterapisinde yeni bir ajan sınıfını temsil ederler. Paklitaksel ve yarı sentetik bir taksan olan dosetaksel kombinasyon rejimlerinde % 25 ile % 83 arasında değişen yanıt oranlarıyla ilerlemiş mesane kanserli hastaların klinik çalışmalarında kullanılmaktadır (18).

### **Lokal Kurtarma ve Palyatif Tedavi**

#### **Kurtarma Sistektomisi**

İnvaziv ya da bölgesel olarak ilerlemiş mesane kanserleri için konservatif ya da primer olarak cerrahi dışı tedavi seçen hastalarda konservatif tedavide kısmi yanıt gelişirse ve kalan hastalık klinik olarak mesaneye sınırlı ise tamamlayıcı cerrahi girişim gerektirebilir. Rezeksiyon sistemik tedavide tam yanıt elde edilen hastalarda yardımcı oluyor görünmekte, fakat rezüdüel ekstravezikal hastalık için cerrahi uzun dönem sağ kalım avantajı vaad etmemektedir ve genelde cesaret kırıcı olabilir (18).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde 2018/06-37 numaralı ve 06.06.2018 tarihli etik kurul onayı ile 01.09.2018-01.03.2019 tarihleri arasında retrospektif olarak yürütülmüştür. Çalışmamıza Üroloji Kliniğimize 2013-2017 yılları arasında mesane kanser şüphesi ile TUR-M yapılmış ve ilk defa mesane tümörü tanısı almış 120 hasta dahil edilmiştir.120 hastadan veri yetersizliği gösterilmiş 4 hasta çıkarılmıştır. Çalışmamıza olguların dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

#### **Çalışmaya dahil edilme kriterleri:**

a) SBÜ Bursa Yüksek İhtisas E.A.H. Üroloji kliniğinde mesane tümörü sebebiyle TUR- M yapılan hastalardan Tcc Ta,T1, T2 ve CİS patolojisi olan hastalar

#### **Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:**

a) Tcc hariç mesane tümörü patolojisi olan hastalar(adenokarsinom, yassı hücreli karsinom vs)

b)Mesane dışı malignitesi olan hastalar

c) Herhangi bir sebepten dolayı RT ve KT almış olan hastalar

Yaş, cinsiyet hastaların demografik özelliklerini oluşturmuştur. TUR-M sonrası patolojik grade ve evreleri kayıt altına alınmıştır. Ayrıca hastaların öyküsündeki geçirdikleri TUR ve sistoskopi sayıları ve sonraki patolojik tanıları da kaydedilmiştir. Hastaların sonraki sistoskopilerinde herhangi bir nüks olması rekürrens, evresinde ilerleme veya metastaz gelişmesi progresyon olarak tanımlanmıştır.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji bölümünde 2013-2017 yılları arasında incelenen toplam 116 mesane ürotelyal karsinom vakasının transüretal rezeksiyon piyeslerinden elde edilen lam preparatların hepsi aynı patolog tarafından yeniden incelendi. Her vaka için

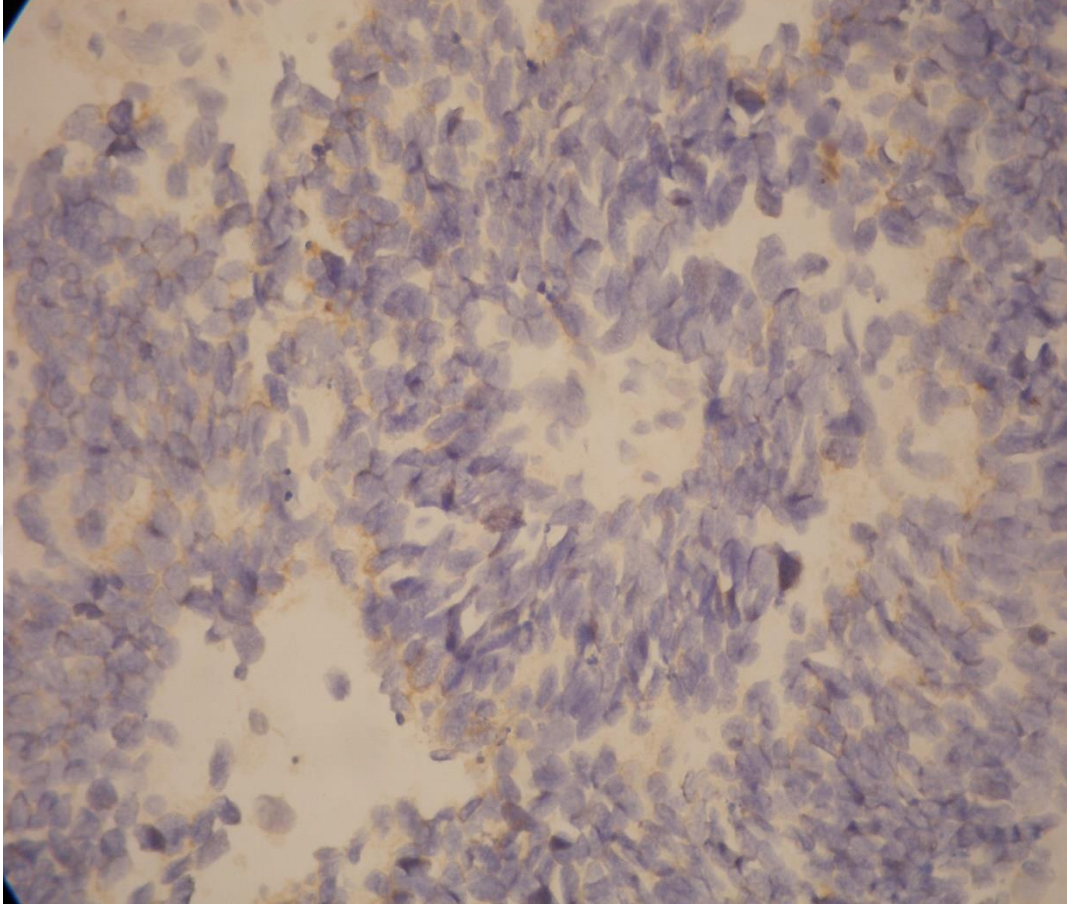
immunohistokimyasal inceleme için en uygun lam preparatın bloğundan immunohistokimyasal inceleme amaçlı iki kesit alınarak biri CD47 ve diğeri de CD138 ile boyandı.

Örnekler: 2013 ile 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinde mesanede kitle nedeniyle transuretral rezeksiyon uygulanan 34 pTa ürotelyal karsinom, 2 pTis ürotelyal karsinom, 35 pT1 ürotelyal karsinom, 45 pT2 ürotelyal karsinomlu toplam 116 hastanın patolojik piyeslerinden elde edilen parafin bloklardır.

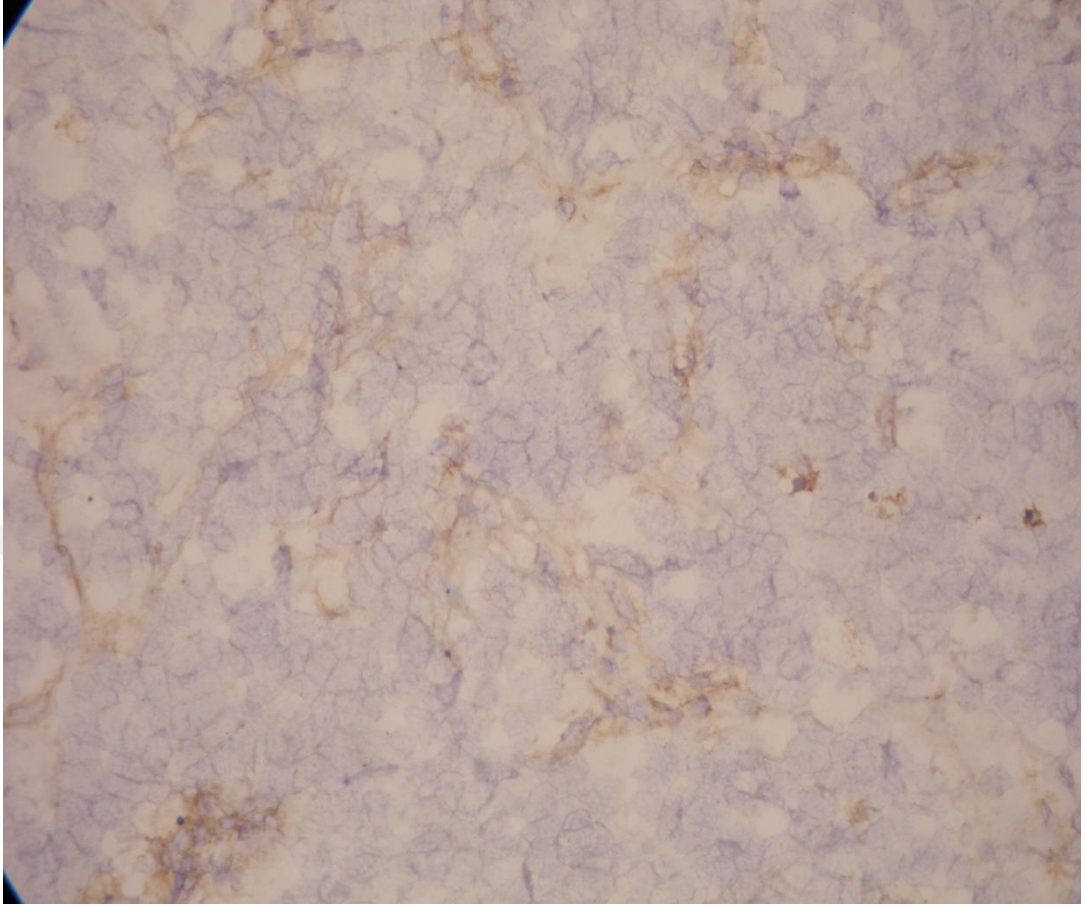
İmmunohistokimya: Transuretral rezeksiyon materyelleri 24-48 saat içinde %10'luk nötral tamponlu formolde fikse edildi. Makroskopik inceleme yapılarak transuretral rezeksiyon materyelleri bloklanarak bir gece doku takibinden sonra parafine gömüldü. Her vakada yeterli tümör dokusu içeren bir blok seçildi. Leica Bond-Max üreticinin talimatlarına göre Leica Bond-Max otomatik immunohistokimya boyama makinasında CD47 B6H12 klon (Santa Cruz) ve CD138 MI15 klon (Leica) immunohistokimyasal boyaları ile 1/50 dilusyonda boyandı. Preparatlar ksilende deparafinize edildi ve etanol/su karışımı serilerinde kademeli olarak rehidrate edildi.

İmmunohistokimyanın değerlendirilmesi: Ürotelyal Karsinom için CD47 ve CD138 negativitesi boyanmanın yoğunluğuna bakılmaksızın kanser hücrelerinin %5'inden azında bir membranöz boyanma ile tanımlandı. Ürotelyal Karsinom için CD47 ve CD138 pozitivitesi %5 ve daha fazla boyanma gösteren hücrelerin varlığında boyanan kanser hücrelerin yüzde oranına bakılarak 3 grup halinde sınıflandırıldı: 1+: %6-35 oranında membranöz boyanma, 2+: %36-65 oranında membranöz boyanma, 3+: %66-100 oranında membranöz boyanma (şekil 2-9).

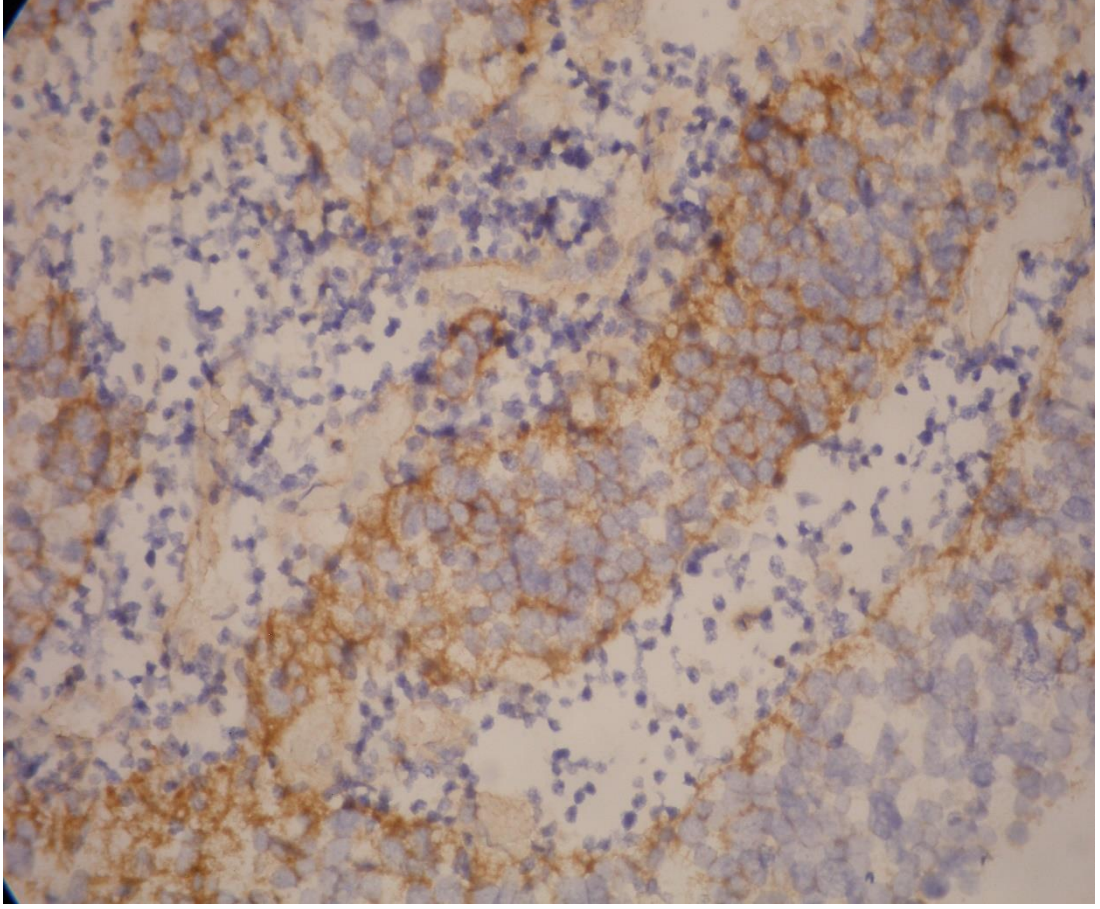
**Şekil 2:** CD47 ile yapılan immunohistokimyasal boyamada ürotelyal karsinom hücrelerinde boyanma görülmemektedir (Negatif) (CD47, 40X).



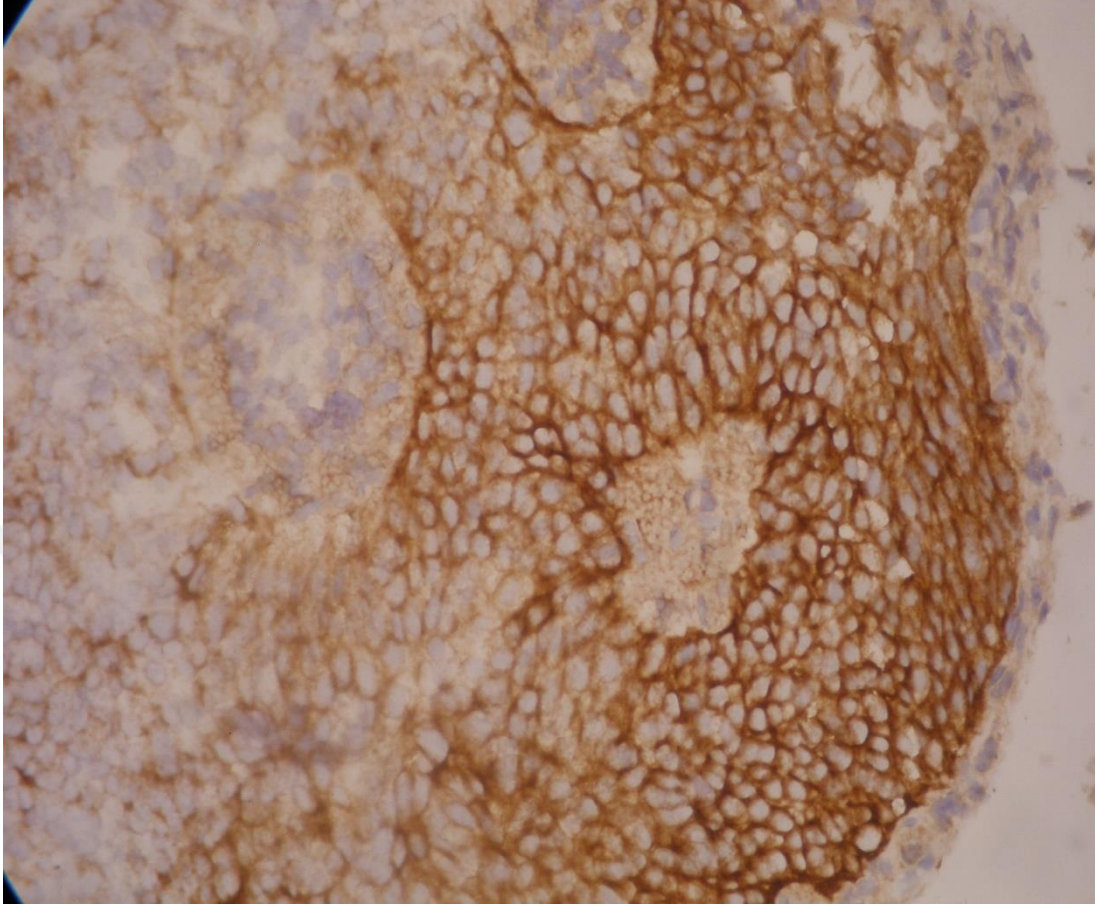
**Şekil 3:** CD47 ile yapılan immunohistokimyasal boyamada ürotelyal karsinom hücrelerinde fokal zayıf (+) membranöz boyanma görülmektedir (CD47, 40X).



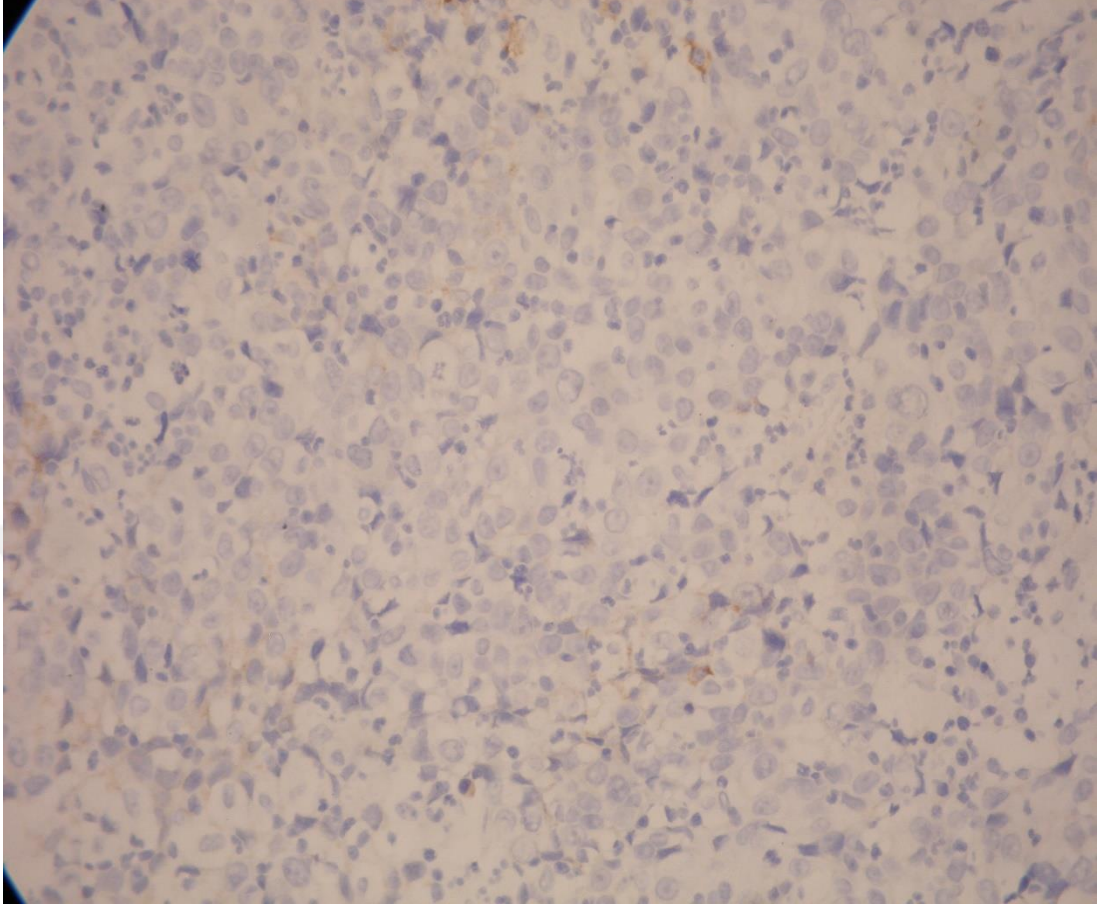
**Şekil 4:** CD47 ile yapılan immunohistokimyasal boyamada ürotelyal karsinom hücrelerinde fokal orta derecede ve kuvvetli (++) membranöz boyanma görülmektedir (CD47, 40X).



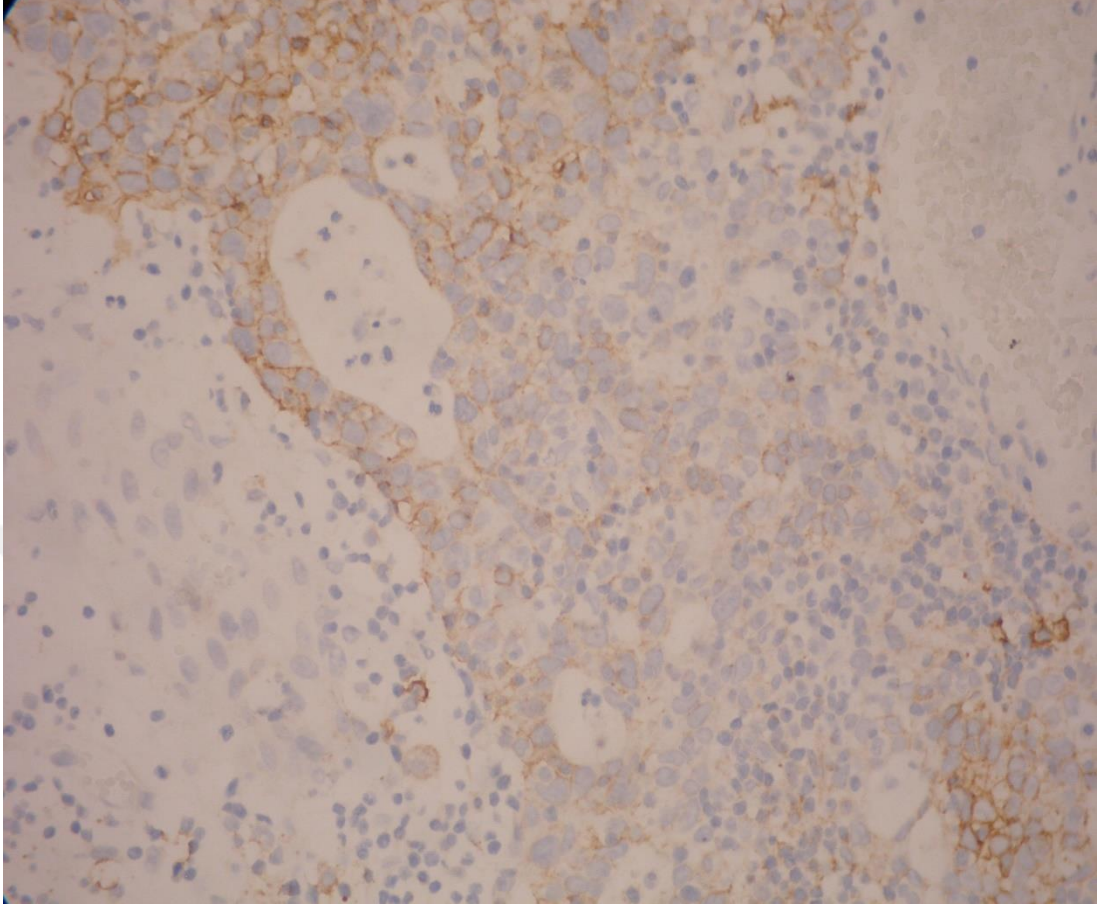
**Şekil 5:** CD47 ile yapılan immunohistokimyasal boyamada ürotelyal karsinom hücrelerinde yaygın orta derecede ve kuvvetli (+++) membranöz boyanma görülmektedir (CD47, 40X).



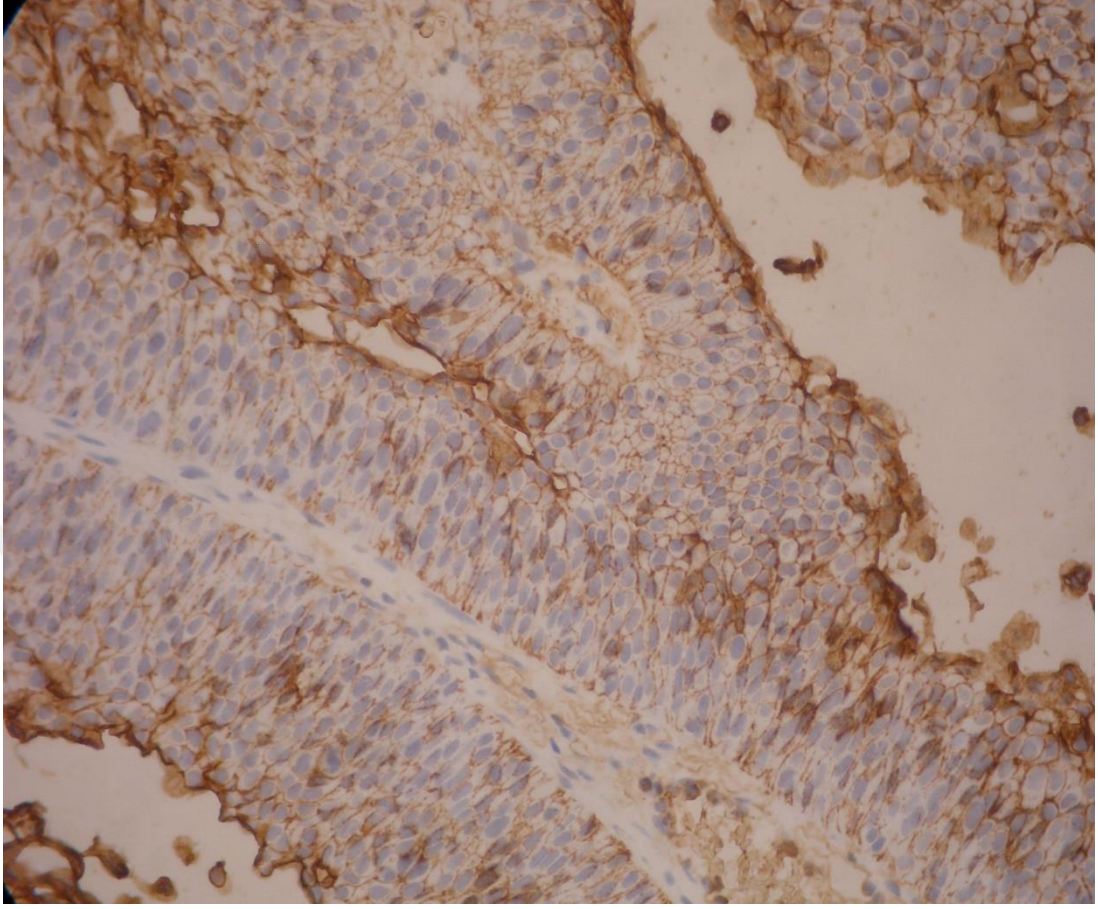
**Şekil 6:** CD138 ile yapılan immunohistokimyasal boyamada ürotelyal karsinom hücrelerinde boyanma görülmemektedir (Negatif) (CD138, 40X).



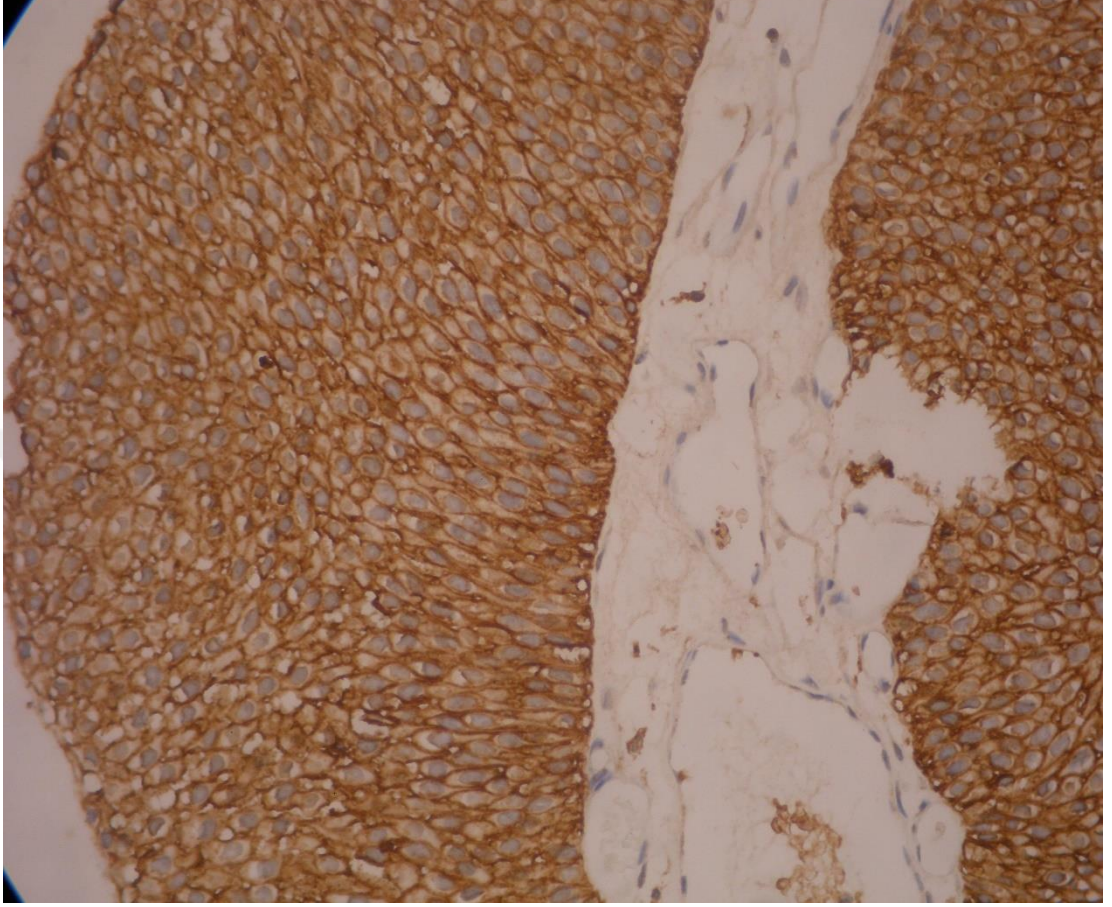
**Şekil 7:** CD138 ile yapılan immunohistokimyasal boyamada ürotelyal karsinom hücrelerinde fokal orta derecede (+) membranöz boyanma görülmektedir (CD138, 40X).



**Şekil 8:** CD138 ile yapılan immunohistokimyasal boyamada ürotelyal karsinom hücrelerinde yaygın zayıf ve orta derecede (++) membranöz boyanma görülmektedir (CD138, 40X).



**Şekil 9:** CD138 ile yapılan immunohistokimyasal boyamada ürotelyal karsinom hücrelerinde yaygın kuvvetli derecede (+++) membranöz boyanma görülmektedir (CD138, 40X).



#### **İstatistiksel Analiz:**

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Kategorik veriler için sayı ve yüzde kullanıldı. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar ve değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare ve Fisher-Exact testleri ile incelendi. Ayrıca değişkenler arası korelasyonlar Spearman testi ile değerlendirildi. Niceliksel verilerin incelenmesinde ise verilerin dağılımına bakılarak (Kolmogorov-Smirnov), gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney-U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Sonuçların anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlendi.

## 4.BULGULAR

Kliniğimizde 2013-2017 yılları arasında TUR-M uygulanan 116 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu hastaların tamamı mesanede kitle şüphesiyle sistoskopiye alınmış ve mesane tümörü saptanarak TUR-M yapılmış primer hastalardır. Hastaların TUR-M sonrası 2-6 yıl boyunca takipleri yapılmış olup progresyon ve rekürrensleri değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 116 hastanın yaş ortalaması  $67.845 \pm 10,48$  dir (min:38-max:89). Hastaların %12,06'ı kadın, %87,94'ü erkektir. Hastaların sosyodemografik özellikleri tablo 9'de verilmiştir.

Tablo 9: Hastaların sosyodemografik özellikleri

<b>Cinsiyet</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Kadın	14	12,06
Erkek	102	87,94
<b>Toplam</b>	<b>116</b>	<b>100,0</b>
<b>Yaş</b>		
Mean	$67,845 \pm 10,48$	
Minimum	38	
maximum	89	

H0: Normal dağılım ile yaş değişkeni arasında fark yoktur. H1: Normal dağılım ile yaş değişkeni arasında fark vardır.

Yapılan Kolmogorov-Smirnov testine göre  $p=0,01 < 0,05$  olduğu için H1 hipotezi kabul edilir ve Yaş değişkeninin %95 güven aralığı ile normal dağılıma uymadığı söylenebilir (Tablo 10).

**Tablo 10: Normal dağılım testi**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Yaş	,092	116	,017	,978	116	,054

a. Lilliefors Significance Correction

Toplam 116 hastanın 113'ünün(%97,5) patolojik spesimenlerinde CD138 ile boyanma görülmüş (CD138 pozitif), 3'ünde(%2.5) boyanma görülmemiştir (CD138 negatif). Yine 116 hastanın 57'sinin(%49,5) patolojik spesimenlerinde CD47 ile boyanma görülmüş (CD47 pozitif), 59'unda(%50,5) boyanma görülmemiştir (CD47 negatif) (Tablo 11).

CD138 pozitif olan hastaların yaş ortalaması 67,83±10,47 yıl ve CD138 negatif hastaların yaş ortalaması 66,66±12,09 yıldır. Kruskal wallis test sonucuna göre yaş ile CD138 pozitifliği arasında ilişki gösterilememiştir (p=0,855) (Tablo 11-12).

CD47 pozitif olan hastaların yaş ortalaması 68,56±10,99 yıl ve CD47 negatif hastaların yaş ortalaması 67,06±9,95 yıldır. Kruskal wallis test sonucuna göre yaş ile CD47 pozitifliği arasında ilişki gösterilememiştir (p=0,628) (Tablo 11-12).

CD138 pozitif olan hastaların 99'u erkek 14'ü kadındır. CD138 negatif olan 3 hastanın tamamı erkektir. Fischer exact test sonucuna göre cinsiyet ile CD138 pozitifliği arasında ilişki gösterilememiştir (p=0,242) (Tablo 11-12).

CD47 pozitif olan hastaların 48'i erkek 9'u kadındır. CD47 negatif olan hastaların ise 54'ü erkek 5'i kadındır. Fischer exact test sonucuna göre cinsiyet ile CD47 pozitifliği arasında ilişki gösterilememiştir (p=0,483) (Tablo 11-12).

Tablo 11: Hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyetlerine göre CD47-CD138 pozitif/negatifliği

	CD 138		<i>P</i>	CD 47		<i>P</i>
	Negatif	Pozitif		Negatif	Pozitif	
<b>Cinsiyet(n/%)</b>						
<b>Erkek</b>	3(%2,9)	99(%97,1)	0,516	54(%52,9)	48(%47,1)	0,227
<b>Kadın</b>	0(%0,0)	14(%100,0)		5(%33,3)	9(%66,7)	
<b>Toplam</b>	<b>3(%2,5)</b>	<b>113(%97,5)</b>		<b>59(%50,5)</b>	<b>57(%49,5)</b>	
<b>Yaş(ort±sd)</b>	66,66±12,09	67,83±10,47	0,924	67,06±9,95	68,56±10,99	0,308

Tablo 12: Hastaların cinsiyet ve yaşlarına göre CD138 ve CD 47 boyanma düzeyleri arasındaki p değerleri (kruskal wallis, fischer exact test)

	CD 138 boyanma düzeyleri <i>p</i> değeri	CD 47 boyanma düzeyleri <i>p</i> değeri
<b>Yaş</b>	0,855	0,628
<b>Cinsiyet</b>	0,242	0,483

Hastalara uygulanan TUR sonucunda, tümör evreleri, 34 hastada TccTa, 35 hastada TccT1, 45 hastada TccT2, 2 hastada CIS (karsinoma in situ) bulunmuştur. Yapılan istatistiksel incelemelerde CIS olan 2 hasta ihmal edilmiştir.

Evreye göre CD138 ve CD47 boyanma düzeyleri tablo 13 ve tablo 14 de belirtilmiştir.

Tablo 13: Evrelere göre CD138 boyanma düzeyleri

		CD 138 boyanma düzeyleri				Total
		negatif	+	++	+++	
Evre	Ta	1	1	3	29	34
	T1	0	2	8	25	35
	T2	2	8	9	26	45
	CİS	0	0	1	1	2
Total		3	11	21	81	116

Tablo 14: Evrelere göre CD47 boyanma düzeyleri

		CD 47 boyanma düzeyleri				Total
		negatif	+	++	+++	
Evre	Ta	23	7	3	1	34
	T1	14	14	7	0	35
	T2	21	11	9	4	45
	CİS	1	1	0	0	2
Total		59	33	19	5	116

T evresi ile CD 138 boyanma düzeyleri arasında bakılan korelasyonda, istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. ( $p=0,005$ , korelasyon katsayısı=-0,259) (Spearman korelasyon) (tablo:15).

Tablo 15: T evresi ile CD 138 boyanma düzeyleri arasındaki korelasyon

			CD 138 boyanma düzeyleri				Total
			negatif	+	++	+++	
T evrelemesi	Ta	N	1	1	3	29	34
		%	2,9%	2,9%	8,8%	85,3%	100,0%
	T1	N	0	2	8	25	35
		%	0,0%	5,7%	22,9%	71,4%	100,0%
	T2	N	2	8	9	26	45
		%	4,4%	17,8%	20,0%	57,8%	100,0%
Total		N	3	11	20	80	114
		%	2,6%	9,6%	17,5%	70,2%	100,0%

TNM deki T evresi ile CD 47 boyanma düzeyleri arasında bakılan korelasyonda, istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ( $p=0,047$ , korelasyon katsayısı= $+0,186$ ) (Spearman korelasyon) (tablo 16).

Tablo 16: T evresi ile CD 47 boyanma düzeyleri arasındaki korelasyon

			CD 47 boyanma düzeyleri				Total
			negatif	+	++	+++	
T evrelemesi	Ta	N	23	7	3	1	34
		%	67,6%	20,6%	8,8%	2,9%	100,0%
	T1	N	14	14	7	0	35
		%	40,0%	40,0%	20,0%	0,0%	100,0%
	T2	N	21	11	9	4	45
		%	46,7%	24,4%	20,0%	8,9%	100,0%
Total		N	58	32	19	5	114
		%	50,9%	28,1%	16,7%	4,4%	100,0%

CD138 boyanma düzeyleri ile TNM evresi Ta ve T1 arası ikili karşılaştırmada iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi (fisher-exact test  $p=0,274$ ) (tablo 17).

Tablo 17: Ta ve T1 evrelerinde CD 138 boyanma düzeyleri

		CD 138 boyanma düzeyleri				Total
		negatif	+	++	+++	
Evre	Ta	1(%2,9)	1(%2,9)	3(%8,8)	29(%85,3)	34(%100,0)
	T1	0(%0,0)	2(%5,7)	8(%22,9)	25(%71,4)	35(%100,0)
Total		1(%1,4)	3(%4,3)	11(%15,9)	54(%78,4)	69(%100,0)

T2 evre hastalarda Ta hastalara göre CD138 boyanma düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmaktadır (fisher-exact test  $p=0,049$ ) (tablo 18).

Tablo 18 : Ta ve T2 evrelerinde CD 138 boyanma düzeyleri

		CD 138 boyanma düzeyleri				Total
		negatif	+	++	+++	
Evre	Ta	1(%2,9)	1(%2,9)	3(%8,8)	29(%85,3)	34(%100,0)
	T2	2(%4,4)	8(%17,8)	9(%20,0)	26(%57,8)	45(%100,0)
Total		3(%3,7)	9(%11,3)	12(%15,1)	55(%69,9)	79(%100,0)

CD138 boyanma düzeyleri ile TNM evresi T1 ve T2 arası ikili karşılaştırmada iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi (fisher-exact test  $p=0,212$ ) (tablo 19).

Tablo 19: T1 ve T2 evrelerinde CD 138 boyanma düzeyleri

		CD 138 boyanma düzeyleri				Total
		negatif	+	++	+++	
Evre	T1	0(%0,0)	2(%5,7)	8(%22,9)	25(%71,4)	35(%100,0)
	T2	2(%4,4)	8(%17,8)	9(%20,0)	26(%57,8)	45(%100,0)
Total		2(%2,5)	10(%12,5)	17(%21,2)	51(%63,8)	80(%100,0)

T1 evre hastalarda Ta hastalara göre CD47 boyanma düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmaktadır (fisher-exact test  $p=0,048$ ) (tablo 20).

Tablo 20: Ta ve T1 evrelerinde CD 47 boyanma düzeyleri

		CD 47 boyanma düzeyleri				Total
		negatif	+	++	+++	
Evre	Ta	23(%67,6)	7(%20,6)	3(%8,8)	1(%2,9)	34(%100,0)
	T1	14(%40,0)	14(%40,0)	7(%20,0)	0(%0,0)	35(%100,0)
Total		37(%53,6)	21(%30,4)	10(%14,4)	1(%1,6)	69(%100,0)

T2 evre hastalarda Ta hastalara göre CD47 boyanma düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmaktadır ( spearman korelasyon,  $p=0,041$ ) (tablo 21).

Tablo 21: Ta ve T2 evrelerinde CD 47 boyanma düzeyleri

		CD 47 boyanma düzeyleri				Total
		negatif	+	++	+++	
Evre	Ta	23(%67,6)	7(%20,6)	3(%8,8)	1(%2,9)	34(%100,0)
	T2	21(%46,7)	11(%24,4)	9(%20,0)	4(%8,9)	45(%100,0)
Total		44(%55,6)	18(%22,7)	12(%15,1)	5(%6,6)	79(%100,0)

CD 47 boyanma düzeyleri ile TNM evresi T1 ve T2 arası ikili karşılaştırmada iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi (spearman korelasyon,  $p=0,88$ )(Tablo 22).

Tablo 22: T1 ve T2 evrelerinde CD 47 boyanma düzeyleri

		CD 47 boyanma düzeyleri				Total
		negatif	+	++	+++	
evre	T1	14(%40,0)	14(%40,0)	7(%20,0)	0(%0,0)	35(%100,0)
	T2	21(%46,7)	11(%24,4)	9(%20,0)	4(%8,9)	45(%100,0)
Total		35(%43,7)	25(%31,3)	16(%20,0)	4(%5,0)	80(%100,0)

Patolojik grade olarak 39 hasta(%34) low grade, 75 hasta(%66) high grade bulunmuştur

Tm patolojik grade ile CD 138 boyanma düzeyleri arasında bakılan korelasyonda, istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (p:0.02)(korelasyon katsayısı:-0.288) (spearman korelasyon) (tablo 23).

Tablo 23 : Patolojik grade ile CD 138 boyanma düzeyleri arasındaki korelasyon

			CD 138 boyanma düzeyleri				Total
			negatif	+	++	+++	
Grade	Low	n	0	0	5	34	39
	grade	%	0,0%	0,0%	12,8%	87,2%	100,0%
High	n		3	11	15	46	75
	grade	%	4,0%	14,7%	20,0%	61,3%	100,0%
Total	n		3	11	20	80	114
	%		2,6%	9,6%	17,5%	70,2%	100,0%

Tm patolojik grade ile CD 47 boyanma düzeyleri arasında bakılan korelasyonda, istatistiksel olarak anlamlı pozitif/negatif korelasyon saptanmadı(p:0.577) (spearman korelasyon) (tablo 24).

Tablo 24: Patolojik grade ile CD 47 boyanma düzeyleri arasındaki korelasyon

			CD 47 boyanma düzeyleri				Total
			negatif	+	++	+++	
Grade	Low	n	22	11	5	1	39
	grade	%	56,4%	28,2%	12,8%	2,6%	100,0%
High	n		36	21	14	4	75
	grade	%	48,0%	28,0%	18,7%	5,3%	100,0%
Total	n		58	32	19	5	114
	%		50,9%	28,1%	16,7%	4,4%	100,0%

CD 138 ile CD 47 boyanma düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (tablo:25).

Tablo 25: CD138 - CD 47 arasındaki korelasyon

			CD 138 boyanması	CD 47 boyanması
Spearman's rho	CD 138 boyanması	Correlation Coefficient	1,000	-,053
		Sig. (2-tailed)	.	,577
		N	114	114
		<hr/>		
	CD 47 boyanması	Correlation Coefficient	-,053	1,000
		Sig. (2-tailed)	,577	.
		N	114	114

TNM evresi Ta olan 34 hastanın takiplerinde 14'ünde rekürrens gelişti 20'sinde ise herhangi bir rekürrens gözlenmedi. Rekürrens gelişen hastalardan yalnız birinde progresyon gözlendi (tablo 26-27).

TNM evresi T1 olan 35 hastanın 11'inde takiplerinde rekürrens gelişti 24'ünde herhangi bir rekürrens gözlenmedi. Rekürrens gelişen hastalardan 3 tanesinde progresyon gözlendi (tablo 26-27).

TNM evresi T2 olan 45 hastanın 25'inde takiplerinde rekürrens ve progresyon gözlendi (tablo 26-27).

TNM evresinde evre arttıkça hem rekürrenste hem de progresyonda istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (rekürrens için  $p=0,009$  progresyon için  $p=0,00$ ).

Tablo 26: Evrelere göre rekürrens varlığı

		Rekürrens		Total
		yok	var	
Evre	Ta	20(% 59,0)	14(% 41,0)	34(% 100,0)
	T1	24(% 68,5)	11(% 31,5)	35(% 100,0)
	T2	20(% 44,4)	25(% 55,6)	45(% 100,0)
Total		64(% 56,0)	50(% 44,0)	114(% 100,0)

Tablo 27 : Evrelere göre progresyon varlığı

		Progresyon		Total
		yok	var	
Evre	Ta	33(% 97,0)	1(% 3,0)	34(% 100,0)
	T1	32(% 91,4)	3(% 8,6)	35(% 100,0)
	T2	20(% 44,4)	25(% 55,6)	45(% 100,0)
Total		85(% 74,5)	29(% 25,5)	114(% 100,0)

TNM evresi Ta olup takiplerinde rekürrens gelişen hastalarla, rekürrens gelişmeyen hastalar arasında, CD138 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,396$ )(tablo 28).

Tablo 28: Ta hastalarda rekürrens ile CD138 ilişkisi

		CD138		Total
		negatif	pozitif	
rekürrens	yok	1(% 5,0)	19(% 95,0)	20(% 100,0)
	var	0(% 0,0)	14(% 100,0)	14(% 100,0)
Total		1(% 3,0)	33(% 97,0)	34(% 100,0)

TNM evresi T1 olup takiplerinde rekürrens gelişen hastalarla, rekürrens gelişmeyen hastalar arasında, CD138 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=değerlendirilemedi)(tablo 29).

Tablo 29: T1 hastalarda rekürrens ile CD138 ilişkisi

		CD138		Total
		negatif	pozitif	
Rekürrens	Yok	0(%0,0)	24(%100,0)	24(%100,0)
	var	0(%0,0)	11(%100,0)	11(%100,0)
Total		0(%0,0)	35(%100,0)	35(%100,0)

TNM evresi T2 olup takiplerinde rekürrens gelişen hastalarla, rekürrens gelişmeyen hastalar arasında, CD138 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi p=0,303 (tablo 30).

Tablo 30: T2 hastalarda rekürrens ile CD138 ilişkisi

		CD138		Total
		negatif	pozitif	
Rekürrens	Yok	0(%0,0)	20(%100,0)	20(%100,0)
	var	2(%8,0)	23(%92,0)	25(%100,0)
Total		2(%4,5)	43(%95,5)	45(%100,0)

TNM evresi Ta olup takiplerinde progresyon gelişen hastalarla, progresyon gelişmeyen hastalar arasında, CD138 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=0.86)(tablo 31).

Tablo 31: Ta hastalarda progresyon ile CD138 ilişkisi

		CD138		Total
		negatif	pozitif	
progresyon	yok	1(%3,0)	32(%97,0)	33(%100,0)
	var	0(%0)	1(%100,0)	1(%100,0)
Total		1(%2,9)	33(%97,1)	34(%100,0)

TNM evresi T1 olup takiplerinde progresyon gelişen hastalarla, progresyon gelişmeyen hastalar arasında, CD138 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=değerlendirilemedi)(tablo 32).

Tablo 32: T1 hastalarda progresyon ile CD138 ilişkisi

		CD138		Total
		negatif	pozitif	
Progresyon	Yok	0(%0,0)	32(%100,0)	32(%100,0)
	var	0(%0,0)	3(%100,0)	3(%100,0)
Total		0(%0,0)	35(%100,0)	35(%100,0)

TNM evresi T2 olup takiplerinde progresyon gelişen hastalarla, progresyon gelişmeyen hastalar arasında, CD138 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi p=0,303(tablo 33).

Tablo 33: T2 hastalarda progresyon ile CD138 ilişkisi

		CD138		Total
		negatif	pozitif	
Progresyon	Yok	0(%0,0)	20(%100,0)	20(%100,0)
	Var	2(%8,0)	23(%92,0)	25(%100,0)
Total		2(%4,5)	43(%95,5)	45(%100,0)

TNM evresi Ta olup takiplerinde rekürrens gelişen hastalarla, rekürrens gelişmeyen hastalar arasında, CD47 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,06$ )(tablo 34).

Tablo 34 : Ta hastalarda rekürrens ile CD47 ilişkisi

		CD47		Total
		negatif	pozitif	
Rekürrens	yok	11(%55,0)	9(%45,0)	20(%100,0)
	var	12(%86,0)	2(%14,0)	14(%100,0)
Total		23(%67,0)	11(%33,0)	34(%100,0)

TNM evresi T1 olup takiplerinde rekürrens gelişen hastalarla, rekürrens gelişmeyen hastalar arasında, CD47 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,766$ )(tablo 35).

Tablo 35: T1 hastalarda rekürrens ile CD47 ilişkisi

		CD47		Total
		negatif	pozitif	
rekürrens	Yok	10(%41,6)	14(%58,4)	24(%100,0)
	var	4(%36,4)	7(%63,6)	11(%100,0)
Total		14(%40,0)	21(%60,0)	35(%100,0)

TNM evresi T2 olup takiplerinde rekürrens gelişen hastalarla, rekürrens gelişmeyen hastalar arasında, CD47 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,54$ )(tablo 36).

Tablo 36: T2 hastalarda rekürrens ile CD47 ilişkisi

		CD47		Total
		Negatif	Pozitif	
rekürrens	Yok	9(%45,0)	11(%55,0)	20(%100,0)
	Var	12(%48,0)	13(%52,0)	25(%100,0)
Total		21(%46,0)	24(%54,0)	45(%100,0)

TNM evresi Ta olup takiplerinde progresyon gelişen hastalarla, progresyon gelişmeyen hastalar arasında, CD47 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,483$ )(tablo 37).

Tablo 37: Ta hastalarda progresyon ile CD47 ilişkisi

		CD47		Total
		negatif	pozitif	
progresyon	yok	22(%66,6)	11(%33,4)	33(%100,0)
	var	1(%100,0)	0(%0,0)	1(%100,0)
Total		23(%68,0)	11(%32,0)	34(%100,0)

TNM evresi T1 olup takiplerinde progresyon gelişen hastalarla, progresyon gelişmeyen hastalar arasında, CD47 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,139$ )(tablo 38).

Tablo 38: T1 hastalarda progresyon ile CD47 ilişkisi

		CD47		Total
		negatif	pozitif	
progresyon	yok	14(%43,7)	18(%56,3)	32(%100,0)
	var	0(%0,0)	3(%100,0)	3(%100,0)
Total		14(%40,0)	21(%60,0)	35(%100,0)

TNM evresi T2 olup takiplerinde progresyon gelişen hastalarla, progresyon gelişmeyen hastalar arasında, CD47 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,54$ )(tablo 39).

Tablo 39: T2 hastalarda progresyon ile CD47 ilişkisi

		CD47		Total
		negatif	pozitif	
progresyon	Yok	9(%45,0)	11(%55,0)	20(%100,0)
	Var	12(%48,0)	13(%52,0)	25(%100,0)
Total		21(%46,0)	24(%54,0)	45(%100,0)

Evreden bağımsız olarak rekürrens olup olmamasıyla CD 138 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (spearman korelasyon,  $p=0,795$ ) (Fischer exact test,  $p=0,30$ )(tablo 40).

Tablo 40: CD138 boyanma düzeyleriyle rekürrens ilişkisi

		CD 138 boyanma düzeyleri				Total
		Negatif	+	++	+++	
Rekürrens	Yok	1(%1,5)	5(%7,5)	13(%20,0)	45(%71,0)	64(%100,0)
	Var	2(%4,0)	6(%12,0)	7(%14,0)	35(%70,0)	50(%100,0)
Total		3(%2,4)	11(%9,5)	20(%17,5)	80(%70,6)	114(%100)

Evreden bağımsız olarak CD138 boyanma düzeyleri arttıkça istatistiksel olarak anlamlı şekilde progresyon daha az gözlenmektedir (spearman korelasyon,  $p=0,016$ ) (Fischer exact test,  $p=0,006$ ) (tablo 41).

Tablo 41: CD138 boyanma düzeyleriyle progresyon ilişkisi

		CD 138 boyanma düzeyleri				Total
		Negatif	+	++	+++	
progresyon	Yok	1(%1,1)	5(%5,5)	15(%13,5)	64(%79,9)	85(%100,0)
	Var	2(%7,0)	6(%21,0)	5(%17,5)	16(%54,5)	29(%100,0)
Total		3(%2,4)	11(9,5)	20(%17,2)	80(%71,9)	114(%100)

Evreden bağımsız olarak rekürrens olup olmamasıyla CD 47 boyanma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (spearman korelasyon,  $p=0,464$ ) (Fischer exact test,  $p=0,355$ )(tablo 42).

Tablo 42: CD 47 boyanma düzeyleriyle rekürrens ilişkisi

		CD 47 boyanma düzeyleri				Total
		Negatif	+	++	+++	
rekürrens	Yok	30(%46,5)	20(%31,0)	12(%19,0)	2(%3,5)	64(%100,0)
	Var	28(%56,0)	12(%24,0)	7(%14,0)	3(%6,0)	50(%100,0)
Total		58(%50,8)	32(%28,0)	19(%17,0)	5(%4,2)	114(%100,0)

Evreden bağımsız olarak CD47 boyanma düzeyleri arttıkça progresyon riski istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmaktadır (Fischer exact test,  $p=0,048$ )(tablo 43).

Tablo 43: CD 47 boyanma düzeyleriyle progresyon ilişkisi

		CD 47 boyanma düzeyleri				Total
		Negatif	+	++	+++	
Progresyon	Yok	45(%52,5)	25(%29,5)	13(%15,0)	2(%2,5)	85(%100,0)
	Var	13(%45,0)	7(%24,0)	6(%20,5)	3(%10,5)	29(%100,0)
Total		58(%51)	32(%28)	19(16,5)	5(%4,5)	114(%100)

CD138 düzeyi ortalamaları ile TNM evresi Ta T1 olan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi (mann-whitney u p=0,201)(tablo 44).

CD138 düzeyi ortalamaları ile TNM evresi Ta T2 olan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık gözlendi (mann-whitney u p=0,009) (tablo 44).

CD138 düzeyi ortalamaları ile TNM evresi T1 T2 olan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi (mann-whitney u p=0,111) (tablo 44).

Tablo 44: CD138 boyanma düzeyi ortalamaları ile evrelerin kendi aralarında karşılaştırılması

	<b>n</b>	<b>CD 138 düzeyi</b>	<b>p</b>
<b>Ta</b>	34	2,76 +/- 0,65	0,201
<b>T1</b>	35	2,65 +/- 0,59	
<b>Ta</b>	34	2,76 +/- 0,65	0,009
<b>T2</b>	35	2,31 +/- 0,92	
<b>T1</b>	35	2,65 +/- 0,59	0,111
<b>T2</b>	35	2,31 +/- 0,92	

CD47 düzeyi ortalamaları ile TNM evresi Ta T1 olan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık gözlendi (mann-whitney u p=0,036) (tablo 45).

CD47 düzeyi ortalamaları ile TNM evresi Ta T2 olan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlendi (mann-whitney u p=0,041)(tablo 45).

CD47 düzeyi ortalamaları ile TNM evresi T1 T2 olan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi (mann-whitney u p=0,885) (tablo 45).

Tablo 45: CD47 boyanma düzeyi ortalamaları ile evrelerin kendi aralarında karşılaştırılması

	<b>n</b>	<b>CD47 düzeyi</b>	<b>p</b>
<b>Ta</b>	34	0,471 +/- 0,78	0,036
<b>T1</b>	35	0,800 +/- 0,75	
<b>Ta</b>	34	0,471 +/- 0,78	0,041
<b>T2</b>	35	0,911 +/- 1,01	
<b>T1</b>	35	0,800 +/- 0,75	0,885
<b>T2</b>	35	0,911 +/- 1,01	

CD138 düzeyi ortalamaları ile patolojik grade'i G1(low grade) ve G3(high grade) olan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlendi (mann-whitney u p=0,002) (tablo 46).

Tablo 46: CD138 boyanma düzeyi ortalamaları ile grade arasındaki ilişki

	<b>N</b>	<b>CD138</b>	<b>p</b>
<b>G1</b>	39	2,87 +/- 0,33	0,002
<b>G3</b>	75	2,38 +/- 0,88	

CD47 düzeyi ortalamaları ile patolojik grade'i G1(low grade) ve G3(high grade) olan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi (mann-whitney u p=0,292)(tablo 47).

Tablo 47: CD47 boyanma düzeyi ortalamaları ile grade arasındaki ilişki

	N	CD47 düzeyi	p
<b>G1</b>	39	0,61 +/- 0,81	0,292
<b>G3</b>	75	0,81 +/- 0,92	

CD138 ve CD 47 boyanma düzeylerinin T evresi ile korelasyonunda CD138 ile negatif CD 47 ile pozitif korelasyon saptandığı için CD138 ++/+++ ve CD47negatif/+ olan hasta grubunda daha iyi prognoz, CD138 negatif/+ ve CD47 ++/+++ olan hasta grubunda daha kötü prognoza sahip olabileceği düşünülmüştür. Kötü prognoz öngörülen hasta sayısı 3 olduğu için efektif bir değerlendirme yapılamayacağından iyi prognoz olan hasta grubu(n:80) ile geri kalan diğer hasta grubu arasında karşılaştırmalar yapılmıştır.

TNM T evresine göre iyi prognoz olduğu düşünülen grup ile diğer hastalar karşılaştırıldığında evre arttıkça iyi prognoz olan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmaktadır (ki kare p=0,006)(spearman korelasyon p=0,003) (tablo 48).

Tablo 48: Evrelere göre iyi prognostik grup ile diğer hastaların karşılaştırılması

				Total
		İyi prognoz	diğer	
Evre	Ta	28(%82,5)	6(%17,5)	34(%100,0)
	T1	28(%80,0)	7(%20,0)	35(%100,0)
	T2	24(%53,5)	21(%46,5)	45(%100,0)
Total		80(%70,0)	34(%30,0)	114(%100,0)

İyi prognoz olduğu düşünölen grup ile diğer gruplar karşılaştırıldığında iyi prognostik grupta istatistiksel olarak anlamlı daha fazla low grade hasta bulunmaktadır (ki kare  $p=0,012$ )(spearman korelasyon  $p=0,015$ )(tablo 49).

Tablo 49: Patolojik grade'e göre iyi prognostik grup ile diğer hastaların karşılaştırılması

		İyi prognoz		diğer	Total
		İyi prognoz	diğer		
Grade	G1	33(%84,5)	6(%15,5)	39(%100,0)	
	G3	47(%62,7)	28(%37,3)	75(%100,0)	
Total		80(%70,0)	34(%30,0)	114(%100,0)	

İyi prognoz olduğu düşünölen grup ile diğer gruplar karşılaştırıldığında takiplerinde rekürrens gelişen hastalarla rekürrens gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (ki kare  $p=0,403$ )(spearman korelasyon  $p=0,684$ )(tablo 50).

Tablo 50: Rekürrense göre iyi prognostik grup ile diğer grupların karşılaştırılması

	Rekürrens		Total
	yok	var	
İyi prognoz	46(%57,5)	34(%42,5)	80(%100)
Diğer	18(%52,9)	16(%47,1)	34(%100)

İyi prognoz olduğu düşünölen grup ile diğer gruplar karşılaştırıldığında iyi prognostik grupta takiplerde istatistiksel olarak anlamlı daha az progresyon gözlenmiştir (ki kare  $p=0,004$ )(spearman korelasyon  $p=0,005$ )(tablo 51).

Tablo 51: Progresyona göre iyi prognostik grup ile diğer grupların karşılaştırılması

	Progresyon		Total
	yok	var	
İyi prognoz	66(% 82,5)	14(% 17,5)	80(% 100)
Diğer	19(% 55,5)	15(% 44,5)	34(% 100)

TNM T evresine göre Ta ve T1 olan hastalarda iyi prognoz olduğu düşünülen grup ile diğer gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (ki kare  $p=0,523$ )(tablo 52).

Tablo 52: Ta ve T1 hastalarda iyi prognostik grupla diğer hastaların karşılaştırılması

				Total
		İyi prognoz	diğer	
Evre	Ta	28(% 82,5)	6(% 17,5)	34(% 100,0)
	T1	28(% 80,0)	7(% 20,0)	35(% 100,0)
Total		56(% 82)	13(% 18)	69(% 100)

Ta ve T2 olan hastalarda iyi prognoz olduğu düşünülen grup ile diğer gruplar karşılaştırıldığında Ta hastalarda T2 hastalara kıyasla daha fazla iyi prognostik hasta gözlenmiştir (ki kare  $p=0,006$ )(tablo 53).

Tablo 53: Ta ve T2 hastalarda iyi prognostik grupla diğer hastaların karşılaştırılması

				Total
		iyi prognoz	diğer	
Evre	Ta	28(% 82,5)	6(% 17,5)	34(% 100,0)
	T2	24(% 53,5)	21(% 46,5)	45(% 100,0)
Total		52(% 67,0)	27(% 33,0)	79(% 100,0)

TNM T evresine göre T1 ve T2 olan hastalarda iyi prognoz olduğu düşünölen grup ile diğer gruplar karşılaştırıldığında T1 hastalarda T2 hastalara kıyasla daha fazla iyi prognostik hasta gözlenmiştir (ki kare  $p=0,012$ )(tablo 54).

Tablo 54: T1 ve T2 hastalarda iyi prognostik grupla diğer hastaların karşılaştırılması

				Total
		İyi prognoz	diğer	
Evre	T1	28(%80,0)	7(%20,0)	35(%100,0)
	T2	24(%53,5)	21(%46,5)	45(%100,0)
Total		52(%64,0)	28(%36,0)	80(%100,0)

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, mesane tümörlü hastaların patoloji spesimenlerinde, birer immünohistokimyasal marker olan CD138 ve CD47 ekspresyon oranlarının, T evresi, patolojik grade, rekürrens ve progresyon durumları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmaya dahil ettiğimiz 116 hastanın demografik özellikleri literatür ile uyumlu izlenmiştir. Ortalama tanı yaşı 67,8 olarak tespit edilmiş olup EORTC'nin mesane tümörüyle ilgili yaptığı bir çalışmada median yaş 65 bulunmuştur. Yine aynı çalışmada erkek kadın oranı 4,1 iken çalışmamızda bu oran 7,2 olmuş, bu durumun coğrafi ve sosyo-kültürel farklılıklardan dolayı olabileceği düşünülmüştür (72).

Mesane tümörünün tanı ve prognozunu belirlemek için çeşitli belirteçlerle çalışılan yoğun çalışmalar vardır. Onkogenler, hücre siklus regülatörleri ve apoptoz ile ilişkili belirteçlerle çalışmalar yapılmıştır. Bazıları umut verici olsa da rutin klinik kullanım için uygun herhangi bir belirteç bulunamamıştır (9).

CD138 ekspresyonu, evrensel olarak plazma hücreleri ve plazmasitomlarda tanınmaktadır ve CD138, plazma hücreleri için temsili bir immünomarker olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca, ürotelyal karsinomların plazmasitoid varyantının, plazmasitik lezyonlar olmamasına rağmen, bu plazma hücre belirtecini eksprese ettiği de bildirilmiştir(59-63).

CD138 immünohistokimyasal ekspresyonunun genellikle idrar yolunun çeşitli epitel lezyonlarında ve normal ürotel epitelinde gözlemlendiği ortaya konulmuştur (73).

Shimada ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CD138'in CIS'te ve invaziv ürotelyal karsinomda yukarı doğru düzenlendiğini ve apoptoza direnç artışı ve hücre büyümesinin artırılması yoluyla jun B-FLIP uzun sinyalleri yoluyla kanser hücresi sağkalımını arttırdığını göstermiştir. Düşük dereceli ve invaziv olmayan ürotelyal lezyonlarda daha düşük derecede CD138 ekspresyonu göstermişlerdir (74).

CD47 hücre membran reseptörlerinin fonksiyonları; nötrofilik transfer, T hücre ko-stimülasyonu ve nöronal rejenerasyondur. CD47, makrofajlarda spesifik bir reseptör olan ve makrofajların fonksiyonlarını down regüle eden SIRP-a ile etkileşim halindedir(75,76).

İnsanlarda görülen birçok malignitede CD47 ekspresyonunda artış izlenmiştir. Yüksek CD47 ekspresyonunun lösemi ve over kanserli hastalarda tanısal bir belirteç ve negatif prognostik bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Willingham ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çok merkezli çalışmada, CD47 ekspresyonunun normal doku ile karşılaştırıldığında mesane, prostat, akciğer, böbrek, mide kanserleri, hepatoselüler karsinom(HCC) ve sarkom gibi solid kanserlerde arttığı ve bu durumun negatif prognostik bir faktör olduğu saptanmıştır(55,57,77,78).

Birçok kanser tipinde periferik kanda kanser hücrelerinin dolaştığı gösterilmiştir (Dolaşan Tümör Hücreleri, CTC) (79). Kendini yenileme yeteneğine sahip bir alt popülasyon bu CTC grupları arasında tanımlanmıştır. Metastazı başlatıcı hücreler (Metastasis initiating cells = MIC) olarak adlandırılan bu hücreler ve kanser kök hücreleri (CSC) meme, prostat, akciğer ve kolorektal kanserde gösterilmiştir(80-82). CSC hücrelerinin CD44+, CD47+, CD123+, EpCAM+, CD133+, IGF-1 reseptör pozitif olduğu gösterilmiştir. CSC'lerin modern kanser tedavisinde dirençte önemli bir rol oynadığı kanıtlanmış ve yukarıda belirtilen reseptörlerin hedeflenmesinin kanser tedavisinde başarı oranlarını arttıracakları öngörülmektedir(83-85). HCC'li hastalarda, kemoterapiye dirençli hastalarla kemosenitif hastalar karşılaştırıldığında, tümör başlatıcı hücrelerde CD47 ekspresyonunun up regüle olduğu gösterilmiştir (86).

2009 da Chan ve arkadaşları mesane kanserinde tümör başlatıcı hücrenin olabildiğince yüksek miktarda CD47 eksprese ettiğini belirlemiştir. Ayrıca bu hücrelerin kötü prognozla ilişkili olduğu da gösterilmiştir (87).

2016 da Goto nun yayınladığı çalışmada CD138 ekspresyonu üretelyal karsinomların tüm varyantlarında ve idrar yolunun çeşitli diğer epitelyal tümörlerinde yaygın olarak gözlemlenmiş ve CD138 ekspresyonunun sadece plazmasitoid üretelyal karsinoma spesifik olmadığı belirtilmiştir (73).

2009 da Shimada ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, CD138 ekspresyonu ile T evresi, grade ve tümör rekkürrensi arasında pozitif bir korelasyon izlenmiştir (88).

Yukarıda belirtilenlerin aksine, CD138 ekspresyonunun kaybının, karsinoma hücrelerinin metastatik fenotipe ilerlemesinde önemli bir adım olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Baş ve boynun SCC'sinde ve gırtlakta, CD138 ekspresyonunun

seviyesi, tümör agresifliği ile ters orantılı olarak belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir(65-67) .

Bizim çalışmamızda ise baş boyun SCC lerine benzer, Shimada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya karşıt olarak CD138 ekspresyonu ile T evresi ve grade arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır. T evreleri arasındaki farka bakıldığında ise Ta evresi ile T2 evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken Ta evresi ile T1 evresi arasında ve T1 evresi ile T2 evresi arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir.

Çalışmamızda rekürrensle CD138 boyanma düzeyleri arasında ilişki gözlenmezken, CD138 boyanma düzeyleri azaldıkça progresyon riski istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre mesane tümörlerinde CD138 ekspresyonu izlenmekte olup, tümör evresi arttıkça bu ekspresyon seviyesinin azaldığı, bu durumun da invazyon arttıkça tümör daha kötü diferansiyasyon gösterdiğinden CD138 ekspresyonunun bozulmasıyla açıklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca CD138 boyanma düzeyleri tümör progresyonunu öngörmede bir belirteç olarak düşünülebilir. CD138 boyanma düzeyi düşük olan hastalarda tümörün ileri evre olması ve takiplerinde progresyon gelişebilmesi açısından dikkatli yaklaşılmasının gerekliliği düşünülebilir.

Ölçücüoğlu ve arkadaşlarının 2017 yılında CD47 boyanma düzeyleri ile mesane tm evresi arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki ilk çalışmada CD47 boyanma düzeyleri ile T evrelerinin karşılaştırılmasında Ta evresi ile T1 arasında ve Ta evresi ile T1-4 hastaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiş ancak T evresinin ve patolojik grade'in artışı ile CD47 boyanma düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca CİS pozitifliği olan hastalarla diğer hastalar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmiş, lenf nodu tutulumu ile CD47 pozitifliği arasında ilişki gösterilememiştir. (89)

Bizim çalışmamız ise CD47 boyanma düzeyleri ile mesane tm evresi arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki ikinci çalışmadır. Sonuçlarımıza göre ise Ölçücüoğlu ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak CD47 boyanma düzeyleri ile T evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon izlenmiş ancak patolojik grade ile istatistiksel anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Çalışmamızda T

evreleri arasındaki farka bakıldığında ise Ta-T1 arasında ve Ta-T2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken, T1-T2 evreleri arasında CD47 boyanma düzeyleriyle istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

CD47 boyanma düzeylerinin artışıyla progresyon görülme riski istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmaktadır. Evreden bağımsız olarak bakıldığında CD47 boyanma düzeyleri ile rekürrens riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

Mesane tümörlerinin tedavisinde lamina propria ve kas tabakası invazyonu büyük önem taşımaktadır. Biz de çalışmamızda evreye göre CD47 boyanma düzeylerinde pozitif bir korelasyon saptanmıştır. CD47 ekspresyon artışı invazyonu ve evreden bağımsız olarak progresyonu öngörmeye bir belirteç olarak düşünülebilir. Gelecekte yapılacak olan çalışmalarla CD47'yi hedef alacak tedavi yöntemlerinin mesane tümörlerindeki etkinliği değerli olabilir.

CD138 ve CD 47 boyanma düzeylerinin T evresi ile korelasyonunda CD138 ile negatif, CD 47 ile pozitif korelasyon saptandığı için CD138 ++/+++ ve CD47 -/+ olan hasta grubunda daha iyi prognoz, CD138 -/+ ve CD47 ++/+++ olan hasta grubunda daha kötü prognoza sahip olabileceği düşünülmüştür. Kötü prognoz öngörülen hasta sayısı 3 olduğu için efektif bir değerlendirme yapılamayacağından iyi prognoz olan hasta grubu(n:80) ile geri kalan diğer hasta grubu arasında karşılaştırmalar yapılmıştır.

İyi prognoz beklediğimiz grup ile T evresi ve patolojik grade arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmiştir. T evreleri arasındaki farka bakıldığında ise bu hasta grubunda Ta-T1 ve T1-T2 evreleri arasında istatistiksel farklılık gözlenmiştir.

Çalışmamıza göre iyi prognoz kriterlerine sahip olan hastaların rekürrens oranlarında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmezken bu hasta grubunda progresyon riski istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmaktadır.

Sonuçlarımıza göre iyi prognoz hasta grubunda Ta ve T1 e göre daha az T2 evre hastalık gözlenmiştir. Kas tabakası invazyonu mesane tümörlerinin tedavi seyrini değiştirecek en önemli basamaklardan bir tanesi olduğundan dolayı mesane tümörlerinin patolojik incelemesinde hem CD138 hem de CD47 gibi iki önemli

immünohistokimyasal belirtecin birlikte incelenmesi prognozu öngörmeye ve tedavi seyrine yön vermede yarar sağlayabilecektir.



## SONUÇ

CD138 boyanma düzeylerindeki azalmanın ve CD47 boyanma düzeylerindeki artışın invazyon artışıyla ve progresyon riskindeki artışla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bundan dolayı CD138 boyanma düzeyinin azalmış ve/veya CD47 boyanma düzeylerinin artmış olduğu hastalarda daha agresif tedavi seçeneklerinin göz önünde bulundurulmasının yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki sonuçların desteklenmesi ve geliştirilebilmesi açısından prospektif, daha yüksek hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.



## Kaynakça

1. Babjuk, M., et al., EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol*, 2017. 71(3): p. 447-461.
2. MacVicar AD. Bladder cancer staging. *BJU Int* 2000;86(Suppl 1):111-122.
3. Erişim [http //www.ism.gov.tr/kidem/Tdoc3.html](http://www.ism.gov.tr/kidem/Tdoc3.html).
4. Hendricksen K, Witjes JA. Treatment of intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *Eur Urol*, 2007 supp 6: 800-808.
5. Bedük Y. Mesane tümörleri, Ürogenital tümörler, 16.bölüm. *Temel Üroloji* 4. baskı. Editörler Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul, 2011 774-792.
6. Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. *J Urol*, 2000; 163:60-2.
7. Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: Multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 2008;53:992-1001.
8. Sylvester RJ, van der Meijden AP, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-477.
9. Xylinas E, Kluth LA, Lotan Y, et al. Blood and tissue-based biomarkers for prediction of outcomes in urothelial carcinoma of the bladder. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier 2014; vol. 32, No. 3; pp. 230-242.
10. . Ferlay J., et al. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. 2015.
11. <http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>. [Çevrimiçi]
13. Chavan, S., et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*, 2014. 66: 59.
14. Bozkırlı İ. Urogenital sistem tümörleri: Yeni Üroloji, 2.baskı. Türk Hava Kurumu Basımevi, Ankara, 1999, S:411-427.
15. Reuter VE. The urotelial tract: Renal pelvis, Ureter, Urinary Bladder, and urethra In: Mills S, Carter D, Reuter V, Greenson J, Stoler M, Oberman H. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*, Philadelphia, Lippincott Williams& Wilkins, 2004;44:2035-2081.
16. Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. *Urol Oncol*, 2004;22:86-92.
17. Johansson SL, Cohen SM, *Epidemiology and Etiology of Bladder Cancer*. *Semin Surg Oncol*, 1997;13:291-298.
18. David P. Wood, Jr, MD. Urothelial tumors of the bladder chapter 80. *Campbell Walsh Urology* 10th. Edition 2012.

19. . Freedman, N.D., et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*, 2011. 306: 737.
20. van Osch, F.H., et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol*, 2016. 45: 857.
21. Holmang, S., et al. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol*, 2002. 167: 1634.
22. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, Coviello GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JW. Specific Association of Human Telomerase Activity with Immortal Cells and Cancer. *Science* 1994; 266: 2011-5.
23. Colt, J.S., et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med*, 2014. 71: 667.
24. Pesch, B., et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health*, 2013.
25. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, Kassouf W, Kiemenev LA, La Vecchia C, Shariat S, Lotan Y. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2012; Feb;63(2):234- 41.
26. Kunter AF, Hartge P, Hoover RN, et al: Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1984; 119:510.
27. Gutiérrez J, Jiménez A, de Dios Luna J, Soto MJ, Sorlózano A. Meta- analysis of studies analyzing the relationship between bladder cancer and infection by human papillomavirus. *J Urol*. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2474-81; discussion 2481.
28. Salem HK, Mahfouz S. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. *Urology*. 2012 Feb;79(2):379-83. doi: 10.1016/j.urology.2011.08.072.
29. Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev*, 2001;10:7-14.
30. Rosai J. Urinary Tract. In: Rosai J, ed. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 9th ed. New York: Mosby Edinburg, 2004:1317-1359.
31. Lodde M, Lacombe L, Friede J, Morin F, Saourine A, Fradet Y. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron-emission tomography with computed tomography for staging of urothelial carcinoma. *BJU Int*. 2010;106:658-663.
32. Apolo AB, Riches J, Schöder H, Akin O, Trout A, Milowsky MI, Bajorin DF. Clinical value of fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography in bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2010;28:3973- 3978.
33. Sobin LH, G.M., Wittekind C., *TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer*. 7th edn. 2009, Wiley-Blackwell.
34. Bostwick GD, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology 2 nd Ed. Chapter 6*, Mosby Elsevier, China, 2008: 216-227, 274-275, 287-296.

35. Seitz M, Zaak D, Knüchel-Clarke R, Stief C. Harnblasentumoren Die neu WHO Klassifikation 2004. *Urology*, 2005; 44: 1073-1086.
36. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn AI; *Pathology and Genetics Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Chapter: 2, Lyon France, 2004: 90-157.*
37. Montironi R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Bostwick DG. Classification and grading of the non-invasive urothelial neoplasms: Recent advances and controversies. *J Clin Pathol*, 2003; 56:91-95.
38. Hartmann A, Moser K, Krigmair M, Hofstetter A, Hofstaedter F, Knuechel R. Frequent genetic alterations in simple urothelial hyperplasias of the bladder in patients with papillary urothelial carcinoma. *Am j Pathol*, 1999;154:721-727.
39. Cheng L, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Montironi R, Bostwick DG. Neoplasms of the urinary bladder. In: Bostwick DG, Cheng L, editors. *Urologic surgical pathology. 2nd ed. China: Mosby Elsevier, 2008. p.259-352.*
40. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49 :
41. Coons A.H., Creech H.J., Jones R.N.: Immunological Properties of an Antibody containing a fluorescent group. *Proc Soc Exp Biol Med*, 47:200, 1941.
42. *Special Techniques in Surgical Pathology. Rosai and Ackerman`s Surgical Pathology, 9th Edition Vol 1 (Ed) Rosai J. China, Elsevier Inc. 2004, 37-93.*
43. Taylor R.C., Shi S., Barr N.J., Wu N.: *Techniques of Immunohistochemistry: Principles, Pitfalls and Standardization. Diagnostic Immunohistochemistry (Ed) Dabbs D.J. China Churchill Livingstone Co. 2002, 3-45.*
44. Faenkel-Conrat H., Olcott H.S.: Reaction of Formaldehyde with Proteins. IV: Cross-linking of Amino Groups With Phenol, Imidazole or Indole Groups. *J Biol Chem*, 174:827, 1948.
45. *İmmünohistokimya yöntemleri I, Marmara Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksek Okulu Ders Notları, Marmara Üniversitesi Sürekli Eğitim Merkezi, 2002.*
46. Stavropoulos NE, Ioachim-Velogianni E, Hastazeris K, Kitsiou E, Stefanaki S, Agnantis N. Growth fractions in bladder cancer defined by Ki67: association with cancer grade, category and recurrence rate of superficial lesions. *Br J Urol* 1993;72(5Pt 2):736-9.
47. Mialhe A, Levacher G, Champelovier P, Martel V, Serres M, Knudsen K, Seigneurin C. Ekspression of E-, P-, N-cadherins and catenins human bladder carcinoma cell lines. *The Journal of Urology* 2000; 164:826-835.
48. Hindermann W, Berndt A, Haas KM, Wunderlich H, Katenkamp D, Kosmehl H. Immunohistochemical demonstration of the  $\gamma$  2 chain of lamnin-5 in urinary bladder urothelial carcinoma. *Cancer Det and Prevention* 2003;27:109-115.
49. Durkan GC, Nutt JE, Marsh C, Rajjayabun PH, Robinson MC, Neal DE, Lunec J, Mellon JK. Alteration in Urinary Matrix Metalloproteinase-9 to Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Ratio Predicts Recurrence in Nonmuscle-invasive Bladder Cancer. *Clin Cancer Research* 2003;9:2576-2582.

50. Allard P, Fradet Y, Tzui B, et al: Tumor associated antigens as prognostic factors for recurrence in 382 patients with primary transitional cell carcinoma of the bladder. *Clin Cancer Res* 1995; 1:119.
51. Malmstrom PU, Larssen A, Johansson S: Urinary fibronectin in diagnosis and follow-up of patients with urinary bladder cancer. *Br J Urol* 1993; 72:307.
52. Miller YE, Daniels GL, Jones C, Palmer DK. Identification of a cell-surface antigen produced by a gene on human chromosome 3 (cen-q22) and not expressed by Rhnull cells. *Am J Hum Genet.* 1987; 41: 1061.
53. Isenberg JS, Frazier WA, Roberts DD. Thrombospondin-1: a physiological regulator of nitric oxide signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2008; 65: 728-742.
54. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/cdmarkerscd47.html>.
55. Majeti R, Chao MP, Alizadeh AA, et al. CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells. *Cell.* 2009; 138: 286-299.
56. Kershaw MH, Smyth MJ. Immunology. Making macrophages eat cancer. *Science.* 2013; 341: 41-42.
57. Willingham SB, Volkmer J P, Gentles AJ, Sahoo D, Dalerba P, Mitra SS. The CD47- signal regulatory protein alpha (SIRPα) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109: 6662-6667.
58. Sebestyen A.,Berczi L., Mihalik R.,Paku S.,Matolcsy A.,Kopper L.:First Institute of Pathology,Semmelweis University of Medicine,Budapest and \*Department of Pathology,University Medical School of Pecs,Hungary.*British Juurnal of Haematology,1999,104,412-419.*
59. Patriarca C, Di Pasquale M, Giunta P, Bergamaschi F. CD138-positive plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. *Int J Surg Pathol.* 2008;16:215-217.
60. Ro JY, Shen SS, Lee HI, et al. Plasmacytoid transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 9 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:752-757.
61. Nigwekar P, Tamboli P, Amin MB, Osunkoya AO, Ben-Dor D, Amin MB. Plasmacytoid urothelial carcinoma: detailed analysis of morphology with clinicopathologic correlation in 17 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:417-424.
62. Lopez-Beltran A, Requena MJ, Montironi R, Blanca A, Cheng L. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol.* 2009;40:1023-1028.
63. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE, eds. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
64. O'Connell FP, Pinkus JL, Pinkus GS. CD138 (syndecan-1), a plasma cell marker immunohistochemical profile in hematopoietic and nonhematopoietic neoplasms. *Am J Clin Pathol.* 2004;121:254-263.
65. Anttonen A, Kajanti M, Heikkila P, Jalkanen M, Joensuu H. Syndecan-1 expression has prognostic significance in head and neck carcinoma. *Br J Cancer* 1999;79:558-64.

66. Pulkkinen J, Penttinen M, Jalkanen M, Klemi P, Grenman R. A new prognostic marker in laryngeal cancer. *Acta Otolaryngol* 1997;117:312–5.
67. Inki P, Joensuu H, Grenman R, Klemi P, Jalkanen M. Association between syndecan-1 expression and clinical outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 1994;70:319–23.
68. Malmstrom P-U, Sylvester RJ, Crawford DE, 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*.
69. Witjes JA. Management of the first recurrence of T1G3 bladder cancer: does intravesical chemotherapy deserve a chance? *Urol Oncol* 2009;27:322–324.
70. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guérin: the CUETO scoring model. *J Urol* 2009;182:2195–2203.
71. Makro B, Willien O, Richen S, Eero K, Andros B, Juan PR, Morgan R. EAU Guidelines on Non-Muscle invasive urothelial Carcinoma of Bladder the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59(6):997-1008.
72. 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 Richard J. Sylvester et al. *Eur Urol* 2006;49 466–477.
73. Keisuke Goto, MD CD138 Expression Is Observed in the Urothelial Epithelium and in Various Urothelial Carcinomas, and Cannot Be Evidence for Plasmacytoid Urothelial Carcinoma *International Journal of Surgical Pathology* 2016; 1-61-6 .
74. Shimada K, Nakamura M, De Velasco MA, Tanaka M, Ouji Y, Miyake M, et al. Role of syndecan-1 (CD138) in cell survival of human urothelial carcinoma. *Cancer Sci* 2010;101:155–60.
75. Matozaki T, Murata Y, Okazawa H, Ohnishi H. Functions and molecular mechanisms of the CD47–SIRPα signalling pathway. *Trends Cell Biol.* 2009; 19: 72-80.
76. van den Berg TK, van der Schoot CE. Innate immune self-recognition: a role for CD47–SIRPα interactions in hematopoietic stem cell transplantation. *Trends Immunol.* 2008; 29: 203-206.
77. Van Niekerk CC, Ramaekers FC, Hanselaar AG, Aldeweireldt J, Poels LG. Changes in expression of differentiation markers between normal ovarian cells and derived tumors. *Am J Pathol.* 1993; 142: 157.
78. Buist MR, Kenemans P, Molthoff CF, et al. Tumor uptake of intravenously administered radiolabeled antibodies in ovarian carcinoma patients in relation to antigen expression and other tumor characteristics. *Int J Cancer.* 1995; 64: 92-98.
79. Naoe M, Ogawa Y, Morita J, et al. Detection of circulating urothelial cancer cells in the blood using the Cell Search System. *Cancer.* 2007; 109; 1439-1445.
80. Krebs MG, Sloane R, Priest L, et al. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-smallcell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29: 1556-1563.
81. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castrationresistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2008; 14: 6302-6309.

82. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *NEngl J Med.* 2004; 351: 781-791.
83. Nguyen LV, Vanner R, Dirks P, et al. Cancer stem cells: an evolving. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 133-143.
84. Magee JA, Piskounova E, Morrison SJ. Cancer stem cells: impact, heterogeneity, and uncertainty. *Cancer Cell.* 2012; 21: 283-296.
85. Valent P, Bonnet D, De Maria, et al. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12: 767-775.
86. Lee TK, Cheung VC, Lu P, et al. Blockade of CD47-mediated cathepsin S/protease activated receptor signaling provides a therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2014; 60: 179-191.
87. Chan KS, Espinosa I, Chao M, et al. Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor initiating cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106: 14016-14021.
88. Keiji Shimada, Mitsutoshi Nakamura, Marco A. De Velasco, Motoyoshi Tanaka, Yukiteru Ouji, Makito Miyake, Kiyohide Fujimoto, Kazuya Hirao, Noboru Konishi Role of syndecan-1 in cell survival of human urothelial carcinoma *Japanese Cancer Association* 2010; 101: 155-160.
89. Olcucuoglu E, Sirin ME, Aydog G, Gazel E, Tastemur S, Odabas O. Relationship between immunohistochemical staining extent of CD47 and histopathologic features of bladder tumor. *Cent European J Urol.* 2017; 70: 349-355.

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

**Adı-Soyadı:** Uğur AKGÜN

**Doğum yeri ve tarihi:** Elbistan, 19.05.1989

**Medeni durumu:** Evli

**Askerlik durumu:** Terhis

**İletişim adresi ve telefonu:** ugurragun@hotmail.com  
05542635225

### II- Eğitimi

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Bölümü,  
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006-2012

Kahramanmaraş Süleyman Demirel Fen Lisesi 2003-2006

Özel İlkem Yükseliş İlköğretim Okulu 2002-2003

Atatürk İlköğretim Okulu 2000-2002

Yunus Emre İlköğretim Okulu 1995-2000

### III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

### IV- Mesleki Deneyimi

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

### VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: Coban S, Ustundag Y, Turkoglu AR, Guzelsoy M, Aydos MM, Keles I, Akgun U, Balik AR, Erel O. Thiol-disulphide balance in infertility secondary to varicocele. Andrologia 2019 May 6:e13300. doi: 10.1111/and.13300.

### VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

### VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar Diğer üyelikleri