



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**

**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**

**ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**İLERİ EVRE MESANE KANSERLERİNDE  
NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT  
ORANININ PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Şehriban TEKEL**

**İZMİR- 2022**



**T .C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**İLERİ EVRE MESANE KANSERLERİNDE**  
**NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT**  
**ORANININ PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ŞEHRİBAN TEKEL**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. TARIK SALMAN**

**İZMİR**

**HAZİRAN-2022**



## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

**Şehriban TEKEL**

İZMİR - 2022

## TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanım olan ve asistanlık sürecinde gerek mesleki eğitimsel gerekse de manevi açıdan desteğini her zaman hissettiğim sayın hocam Doc. Dr. Tarık SALMAN olmak üzere, tez yazım sürecinde desteklerini benden esirgemeyen Uzm. Dr. M. Eren KALENDER'e yanısıra asistanlık süreci boyunca hep yanımda olan, arkamızda duran değerli hocam ve Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Servet Akar 'a ve bu güzel asistanlık sürecini yaşadığım Dahiliye Kliniği'nin her bir üyesine saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Özellikle tez sürecimde dahil olmak üzere tüm hayatımda arkadaşlığı ve desteği ile her zaman yanımda olan canım kardeşim Mehmet Şerif TEKEL'e teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak, beni bu tezi yazabilecek günlere getiren, en zor günlerimde yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım annem Kerime TEKEL ve babam İhsan TEKEL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



# İÇİNDEKİLER

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| BEYAN.....                                  | 5  |
| TEŞEKKÜR.....                               | 6  |
| İÇİNDEKİLER.....                            | 8  |
| KISALTMALAR.....                            | 10 |
| TABLO LİSTESİ.....                          | 12 |
| ŞEKİL LİSTESİ .....                         | 13 |
| I.GİRİŞ .....                               | 14 |
| II-GENEL BİLGİLER.....                      | 16 |
| 2.Mesane Kanseri .....                      | 16 |
| 2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji .....        | 16 |
| 2.2. Etiyoloji .....                        | 17 |
| 2.2.1. Sigara/ Tütün Kullanımı .....        | 17 |
| 2.2.2. İlaçlar .....                        | 18 |
| 2.2.3. Kimyasallara Mesleki Maruziyet ..... | 18 |
| 2.2.4. Kalıtsal ve Genetik Faktörler: ..... | 18 |
| 2.2.5. Beslenme Alışkanlıkları .....        | 19 |
| 2.2.6. Diğer Karsinogenler .....            | 20 |
| 2.2.7. İyonizan Radyasyon .....             | 20 |
| 2.2.8. Enfeksiyonlar.....                   | 20 |
| 2.3. Histopatolojik Sınıflama.....          | 21 |
| 2.4. Evrelendirme: .....                    | 22 |
| 2.5. Derecelendirme.....                    | 24 |
| 2.6. Klinik ve Fizik Muayene: .....         | 26 |
| 2.6.1 Semptomlar.....                       | 26 |
| 2.6.2. Fizik muayene .....                  | 27 |
| 2.7.Tanı.....                               | 27 |
| 2.7.1. İdrar Analiz.....                    | 27 |
| 2.7.2. Sistoskopi .....                     | 28 |
| 2.7.3. İdrar Sitolojisi.....                | 29 |
| 2.7.4. İdrar Bazlı Belirteçler .....        | 29 |
| 2.7.5. Radyolojik Görüntüleme: .....        | 31 |
| 2.7.5.a. Üriner USG .....                   | 31 |
| 2.7.5.b. BT, IVP ve BT Ürografi;.....       | 32 |



|                                                                                             |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.7.5.c. MRG .....                                                                          | 33        |
| 2.7.6. Metastatik Hastalık Taraması için Görüntüleme: .....                                 | 33        |
| 2.8.Tedavi .....                                                                            | 34        |
| 2.8.1. Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri Tedavi -KIOMK.....                                | 35        |
| 2.8.2. Kas İnvaziv Mesane Kanseri Tedavi (KIMK).....                                        | 39        |
| 2.8.3.Metastatik Mesane Kanseri Tedavi: .....                                               | 42        |
| 2.9.Yeni Bir Biyobelirteç olarak Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Trombosit/Lenfosit Oranı: ..... | 44        |
| <b>III.GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>                                                         | <b>47</b> |
| <b>3.1. İstatistiksel Yöntem .....</b>                                                      | <b>47</b> |
| <b>IV.BULGULAR.....</b>                                                                     | <b>49</b> |
| <b>4.1. Tüm Hastaların Değerlendirilmesi .....</b>                                          | <b>53</b> |
| <b>4.2. Metastatik Hastaların Değerlendirilmesi .....</b>                                   | <b>55</b> |
| <b>V.TARTIŞMA.....</b>                                                                      | <b>61</b> |
| <b>VII. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>                                                          | <b>66</b> |
| <b>VIII.ÖZET: .....</b>                                                                     | <b>67</b> |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                                                       | <b>69</b> |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>                                                                       | <b>71</b> |

## KISALTMALAR

|                 |                                                                                                                       |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18F-FDG:</b> | 18F- Fluorodeoksiglukoz                                                                                               |
| <b>KİOMK:</b>   | Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri                                                                                    |
| <b>KİMK:</b>    | Kas İnvaziv Mesane Kanseri                                                                                            |
| <b>CIS</b>      | Carcinoma in situ                                                                                                     |
| <b>BMI:</b>     | Vücut Kitle İndeksi                                                                                                   |
| <b>BT:</b>      | Bilgisayarlı Tomografi                                                                                                |
| <b>BCG:</b>     | Bacillus Calmette–Guérin                                                                                              |
| <b>NLR</b>      | Nötrofil Lenfosit Oranı                                                                                               |
| <b>PLR</b>      | Platelet /Lenfosit Oranı                                                                                              |
| <b>PLT</b>      | Trombosit                                                                                                             |
| <b>WBC</b>      | Lökosit                                                                                                               |
| <b>TUR-M</b>    | Transüretral Mesane Rezeksiyonu                                                                                       |
| <b>IARC</b>     | Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı                                                                                  |
| <b>NAT-2</b>    | N-asetiltransferaz                                                                                                    |
| <b>GSTM-1:</b>  | Glutasyon S-transferaz mu-1                                                                                           |
| <b>HAL</b>      | Hekzaminolevulinat                                                                                                    |
| <b>WHO</b>      | Dünya Sağlık Örgütü                                                                                                   |
| <b>NSF</b>      | Nefrojenik sistemik fibrozise                                                                                         |
| <b>TNM</b>      | Tümör Nod Metastaz                                                                                                    |
| <b>ESMO:</b>    | European Society of Medical Oncology-<br>Avrupa Medikal Onkoloji Derneği                                              |
| <b>AUA/SUO</b>  | American Urological Association/Society<br>of Urologic Oncology -Amerika Üroloji<br>Birliği/Ürolojik Onkoloji Derneği |
| <b>NCCN:</b>    | Amerika Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı -<br>National Comprehensive Cancer Network                                         |
| <b>LDH:</b>     | Laktat Dehidrogenaz                                                                                                   |
| <b>AJCC:</b>    | Amerika Birleşik Kanser Komitesi-<br>American Joint Committee on Cancer                                               |
| <b>ISUP</b>     | Uluslararası Patoloji Uzmanları Birliği-<br>International Society of Urologic<br>Pathology                            |
| <b>MR:</b>      | Manyetik Rezonans                                                                                                     |
| <b>BT:</b>      | Bilgisayarlı tomografi                                                                                                |
| <b>USG</b>      | Ultrasonografi                                                                                                        |
| <b>MRG:</b>     | Manyetik rezonans görüntüleme                                                                                         |
| <b>İVP</b>      | İntravenöz pyelografi                                                                                                 |
| <b>OS:</b>      | Genel sağkalım                                                                                                        |
| <b>PET/BT:</b>  | Pozitron Emisyon Tomografisi /                                                                                        |

|                                |                                                            |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>HPF</b>                     | Bilgisayarlı Tomografi                                     |
| <b>NCCN:</b>                   | High power field                                           |
| <b>EUA:</b>                    | National Comprehensive Cancer Network:                     |
| <b>EORTC:</b>                  | European Association of Urology)                           |
| <b>GM-CSF</b>                  | European Organization of Research and Treatment of Cancer) |
| <b>DDMVAC</b>                  | Granülosit Makrofaj Stimulan Faktör                        |
| <b>GC</b>                      | Dose-dense methotrexat, vinblastin, doxorubisin, cisplatin |
| <b>MVAC</b>                    | Gemsitabin + sisplatin                                     |
| <b>CMV</b>                     | Metotreksat-vinblastin-doksorubisin, cisplatin             |
| <b>SPSS:</b>                   | Cisplatin, methotrexate, vinblastin                        |
| <b>PUNLMP</b>                  | Statistical Package for Social Science                     |
| <b>TMT</b>                     | Düşük malignite potansiyeli olan papiller ürotelyal        |
| <b>BTA</b>                     | Mesane koruyucu üç modalite tedavi                         |
| <b>NMP</b>                     | Mesane tümör antijeni                                      |
| <b>FGFR</b>                    | Nükleer Matriks Protein                                    |
| <b>PD-L1</b>                   | Fibroblast growth factor receptor                          |
| <b>VEGF</b>                    | Programmed death ligand – 1                                |
| <b>TGF- <math>\beta</math></b> | Vasküler endotelyal büyüme faktörünün                      |
| <b>ECOG</b>                    | Transforming growth factor beta                            |
| <b>KRT:</b>                    | Performans durumu                                          |
| <b>KT:</b>                     | Kemo-Radyoterapi                                           |
| <b>LG</b>                      | Kemoterapi                                                 |
|                                | Low Grade- Düşük Dereceli                                  |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                    |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Tablo 1. İnvaziv ürotelyal karsinom histopatolojik alt tipleri .....                                               | 22                               |
| Tablo 2.Mesane kanseri tümör-lenf nodu-metastaz evrelemesi.....                                                    | 23                               |
| Tablo 3.Mesane kanserinin TNM evrelemesi .....                                                                     | 24                               |
| Tablo 4.Mesane kanserlerinde DSÖ 1973 ve 2004 histolojik derecelendirme ....                                       | 25                               |
| Tablo 5.Flat lezyonlar için WHO 2004/2016 sınıflaması .....                                                        | 26                               |
| Tablo 6.EUA (European Association of Urology) Risk Sınıflaması.....                                                | 36                               |
| Tablo 7.ECOG Performans Skorlaması.....                                                                            | 43                               |
| Tablo 8. Hastaların genel özellikleri .....                                                                        | 50                               |
| Tablo 9.Yaş, Sigara paket/yıl ve BMI değişkenlerinin tanımlayıcı istatistiksel analizi.....                        | 53                               |
| Tablo 10.Hastaların ortalama genel sağkalım verileri.....                                                          | 53                               |
| Tablo 11.Kesim değerlerine göre oluşturulan NLR gruplarında genel sağkalım süresinin (ay) karşılaştırılması .....  | 54                               |
| Tablo 12. Kesim değerlerine göre oluşturulan PLR gruplarında genel sağkalım süresinin (ay) karşılaştırılması ..... | 55                               |
| Tablo 13.Uzak metastaz durumuna göre NLR, PLR ve OS parametreleri için ROC Analizi .....                           | 55                               |
| Tablo 14.NLR kesim değeri gruplarında uzak metastaz olup olmamasına göre karşılaştırma .....                       | 56                               |
| Tablo 15.PLR kesim değeri gruplarında uzak metastaz olup olmamasına göre karşılaştırma .....                       | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| Tablo16.Değişkenler için normalite analizleri .....                                                                | 57                               |
| Tablo 17.NLR ve PLR ile OS arasında korelasyon analizi.....                                                        | 58                               |
| Tablo 18.NLR ve PLR ile OS arasında kurulan regresyon modelleri.....                                               | 59                               |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1.Uzak metastaz durumuna göre NLR, PLR ve OS parametrelerinde ROC analizi..... | 56 |
| Şekil 2. NLR ve OS arasında kurulan regresyon modeli.....                            | 60 |
| Şekil 3. PLR ve OS arasında kurulan regresyon modeli .....                           | 60 |



## I.GİRİŞ

Mesane kanseri mortalitesi ve morbiditesi en yüksek ürolojik kanserlerden biridir (1). Hem mortalite hem de insidans bakımından son yıllarda artış trendi göstermektedir (2). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı / IARC tarafından raporlanan Globocan 2020 verilerine göre mesane kanseri dünya çapında tüm kanserler içinde en çok tanı alan 10. kanserdir (3).

Mesane kanseri genellikle orta ve ileri yaş hastalığıdır. Hastaların yaklaşık %90'ını 60 yaş ve üstü bireyler oluşturmaktadır. Mesane kanseri insidansı direkt olarak yaşla artar (4,5). Mesane kanseri için olası etiyolojik risk faktörlerine baktığımızda, en önemli risk faktörleri sigara ve mesleki maruziyetlerdir. Mesane kanserinde görülen histolojik alt tip yaklaşık %90 oranında ürotelyal (tranzisyonel) hücreli karsinomadır (6,7). Mesane kanseri tipik olarak ağrısız hematüri ile ortaya çıkar (8). Mesane kanseri tanısı ve birinci basamak tedavisinde kullanılan standart yöntem transüretral mesane rezeksiyonudur.(TUR-M) Tanı anında hastaların %70-75'ini Kas invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) geri kalan %25-30'unu ise Kasa invaziv mesane kanseri (KİMK) ve metastatik mesane kanseri oluşturmaktadır (9,10). Mesane kanserinde en önemli prognostik faktör primer tümörün evresidir ve hastalığın tedavisi tümörün evresi ve derecesine göre yapılmaktadır.

Güncel olarak inflamasyonun ve inflamatuvar durumu yansıtan biyobelirteçlerin birçok hastalıktaki ilişkisi halen araştırılmaktadır. Tam kan sayımı basit, ucuz fakat birçok hastalık için önemli takip parametreleri içerir. Klinik pratikte, birçok hastalığın tedavi ve takibinde Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR) ve Platelet /Lenfosit Oranı (PLR) gibi parametreler son dönemlerde inflamatuvar belirteçlerin yeni birer ifadesi olarak birçok hastalıkta araştırılmaktadır ve onkolojik hastalarda nüks ve progresyonu öngören biomarker olabileceği düşünülmektedir.

İnflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Lökositlerin stese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan, periferik kanda nötrofili, lenfopeni, trombositoz gibi değişiklikler, sistemik

inflamasyona yanıt olarak değerlendirilmektedir (11,12).

NLR ve PLR, nötrofil veya platelet sayılarının lenfosit sayısına bölünmesi ile çok basit bir yöntemle elde edilebilir. NLR, kolay ölçülebilir ve tekrarlanabilir bir parametredir. NLR genellikle subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (13).

NLR 'nun prognostik faktör olarak en yaygın kullanıldığı alanlardan biri kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır. Kalp yetmezliğinde, stabil angina pectoriste, akut koroner sendromlarda prognozun bağımsız bir belirteci olduğu ortaya konulmuştur (13,14).

Trombositler de kanser ilerlemesinde önemli ve çok yönlü bir rol oynamaktadır bu nedenle sistemik inflamasyonun başka bir göstergesi PLR'dur. Artmış PLR, pankreas ve kolorektal kanserlerde azalmış sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (15,16).

Periferik kanda nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranı, inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi veren bir parametre olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmamızda, hesaplanması oldukça pratik olan, aynı zamanda ucuz ve noninvaziv bir belirleyici olan periferik kan nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranının, ileri evre mesane kanserlerinde prognostik bir rolü olup olmadığı, sağkalım ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

## II-GENEL BİLGİLER

### 2.Mesane Kanseri

#### 2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Mesane kanseri ürolojik kanserler içinde mortalitesi ve morbiditesi en yüksek kanserlerden biridir (1). Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen kanserlerinden olmakla birlikte Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı / IARC tarafından raporlanan Globocan 2020 verilerine göre mesane kanseri dünya çapında tüm kanserler içinde en çok tanı alan 10. kanserdir (3). 2020 yılında 573.000 yeni mesane kanseri tanısı konulmuştur. Bu sayı, yeni kanser tanılarının %3'ünü oluşturmaktadır. 2020 yılında 212.000 ölüme yol açmıştır. Bu oranla da en fazla mortaliteye yol açan 13. kanserdir (17).

Tüm dünyada erkeklerde en sık görülen 6. kanser iken, erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 4 kat fazla gözlenmektedir. Erkeklerde ölümden 9. sırada yer almaktadır (3).

2020 Globocan Türkiye verilerine göre mesane kanseri erkeklerde 4. sıklıkta gözlenmektedir. Her iki cinsiyette ise kanserler arasında en sık 6. kanser olarak izlenmektedir (17).

Cinsiyetler arasındaki bu insidans farklılığının nedeni tam olarak aydınlatılamasa da en çok erkeklerde görülen daha yüksek tütün kullanımına bağlanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde kadınlar arasındaki insidans artışı da tütün kullanımı artışına bağlı olarak açıklamaktadır (18).

Bazı hayvan deneylerinde androjen tedavisi almış sıçanlarda östrojen tedavisi almış sıçanlara göre daha fazla mesane kanseri gelişebileceği gösterilmiştir. Ayrıca bazı kayıt çalışmaları hamilelik ilişkili hormonal değişikliklerden dolayı doğurganlık sayısı arttıkça bu riskin düşebileceğini göstermiştir (2).

Mesane kanseri herhangi bir yaşta oluşmakla birlikte genellikle orta ve ileri yaş hastalığıdır. Mesane kanserinde yeni tanı hastaların yaklaşık %90'ını 60 yaş ve üstü bireyler oluşturmaktadır. Ortalama teşhis yaşı erkeklerde 69, kadınlarda ise 71'dir. ABD'de cinsiyet ayrımı yapılmaksızın 72 olarak bildirilmiştir. Mesane kanseri insidansı direkt olarak yaşla artar (4,5).

Mesane kanseri insidansı dünya üzerinde coğrafik olarak heterojen bir dağılım göstermektedir. En yüksek insidans Avrupa'nın özellikle güneyi ve doğusu, Kuzey Amerika ve Ortadoğu'da iken; Asya ve Afrika'nın özellikle geri kalmış



bölgelerinde insidans düşüktür (19).

## **2.2. Etiyoloji**

Mesane kanseri için olası etiyolojik risk faktörlerine baktığımızda, en önemli risk faktörlerinin sigara ve mesleki maruziyetler olduğunu görüyoruz.

Diğer etiyolojik faktörler arasında içme suyundaki klorlama ve arsenik, diyet, iyonize radyasyon, kronik üretral kateterizasyon, ürolitiazis, kronik sistit şistozomiyazis, siklofosamid, fenasetin ve türevi sayılabilir.

Tüm dünyada mesane kanseri vakalarının %80'den fazlası önlenabilir nedenlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple mesane kanserinin; yaşam tarzı değişikliği, mesleki ve çevresel maruziyetlerin değiştirilmesiyle önemli ölçüde azaltılabileceği bildirilmektedir. Yüksek risk oranları bulunan birden çok sayıda değiştirilebilir risk faktörüne sahip olması nedeniyle, en önlenabilir hastalıklar arasında değerlendirilmektedir (20).

### **2.2.1. Sigara/ Tütün Kullanımı**

Mesane kanseri risk faktörlerinde tütün kullanımı tüm vakaların neredeyse yarısı ile en önemli yeri almaktadır (21). Mesane kanseri gelişimi riski sigara kullananlarda 2-4 kat daha fazladır. Sigaranın bırakılması sonrası ise kanser gelişme riski, sigara içmeyenlere 12-15 yıl sonra gerileyebilmektedir (22)..

Sigara mesane kanseri oluşumunda rol alan ve etkilerini tüm üriner sistem üzerinde gösteren beta-naftilamin ve polisiklik hidrokarbonlar gibi bilinen karsinojenleri içermektedir. Bu moleküller inflamasyonu uyarma ve DNA mutasyonlarına neden olmaktadır. Karsinogenezi onkogenlerin aktivasyonu veya tümör suprese genlerin baskılanması ile tetiklemektedir (23).

Sigara dumanına maruziyet de mesane kanseri gelişimi ile ilişkilidir (21). Yaşam boyu pasif içiciliğe maruz kalmış sigara içmeyen kişilerin; pasif içiciliğine maruz kalmamış ve sigara içmeyen kişilerle kıyaslandığı bir meta-analizde pasif içiciliğe maruz kalan kişilerde mesane kanseri riskinde %22 artış olduğu saptanmıştır (24).

### **2.2.2. İlaçlar**

Bir analjezik ve antipiretik olan fenasetin artmış mesane kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Fenasetinin aromatik aminlere benzerliği ile mutajenik ve karsinojenik etkiye sahiptir. Fenasetinin yaygın olarak analjezik ve antipiretik olarak kullanılan aktif metaboliti olan asetaminofenin artmış mesane kanseri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (25,26).

İlaçlardan pioglitazon ve siklofosfamid için de mesane kanseri ile zayıf ilişki saptanmıştır (21). Bu tür kanserler de sıklıkla kasa invaziv tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

Siklofosfamid ile artmış mesane kanseri ilişkisi ilk olarak 1970 yılında bildirilmiştir. Siklofosfamidin P53 mutasyonu ve DNA bağlayıcı proteinler üzerinde karsinojenik etkiye neden olduğu düşünülmektedir (27).

### **2.2.3. Kimyasallara Mesleki Maruziyet**

Mesane kanseri gelişiminde mesleki maruziyet %10-20 ile sigara kullanımı sonrası diğer bilinen önemli bir risk faktörüdür (21). Mesleki maruziyete esas olarak kimya, kauçuk, boyacılık, boya üretimi, metal ve petrol ürünleri işleyen endüstriyel tesislerde rastlanmaktadır.

Aromatik aminler, polisiklik hidrokarbonlar ve klorinli hidrokarbonlar, naftalamin, aminobifebril kanserojen kimyasallar arasında sayılabilir (28).

Özellikle kauçuk endüstrisinde çalışanlarda, maruziyet miktarlarına göre mesane kanseri ilişkili mortalite riski 159 ile 253 kat artmış olduğu saptanmıştır (29).

Mesleki karsinojenlerle maruziyet nedeniyle mesane kanseri gelişiminde; tütün kullanımında olduğu gibi yıllar süren bir latens periyodun varlığı bildirilmektedir(30).

### **2.2.4. Kalıtsal ve Genetik Faktörler:**

Mesane kanserinin kalıtsal alt yapısında rol oynayan majör mutasyonlar ve aile öyküsünün önemi klinik olarak var gibi gözükse de net ortaya konmuş bir genetik varyasyon yoktur. Genetik yatkınlık, risk faktörlerine olan duyarlılığı artırarak dolaylı yoldan mesane kanseri insidansında artışa neden olmaktadır (31,32).

Mesane kanserinin kalıtsal alt yapısında rol oynayan majör mutasyonlar tam bilinmemektedir, ancak bunların çoğul olması muhtemeldir ve onkogenlerin aktivasyonu veya tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonunu içermektedir (33). Pek çok kanser türünde olduğu gibi p53 mutasyonu mesane karsinogenezinde de rol oynamaktadır. P53 tümör baskılayıcı gen mutasyonlarını inceleyen çalışmalar; primer, rekürren ve üst üriner sistem tümörlerinde p53'ün bir klonal kökenli olabileceğini düşündürmektedir (34).

Yapılan çalışmalarda aromatik aminleri detoksifiye eden bir yavaş asetilleyici olan N-asetiltransferaz (NAT-2) ve diğer çevresel kanserojenleri detoksifikasyonunda görevli bir enzim olan glutatyon S-transferaz mu-1 (GSTM-1) p21, ras, c-myc onkogenlerinin mesane kanseri için belirlenmiş risk faktörü olduğunu göstermiştir (21). Özellikle tütün kullanımı ve NAT2 ve GSTM1 polimorfizmlerinin sinerjistik karsinojenik etkileşimde olduğu saptanmıştır (35). 9. kromozomda genetik materyal kaybı mesane kanseri gelişiminde erken dönemi işaret eden bir delil gibi görünmüştür (36). Yüksek dereceli tümörlerde c-Ha-ras protein ürünü olan p21 ekspresyonunun artması saptanmıştır, ancak düşük dereceli mesane kanserlerinde bu artış görülmemiştir (33).

#### **2.2.5. Beslenme Alışkanlıkları**

Beslenme alışkanlıklarının mesane kanseri üzerine etkisinin sınırlı olduğu düşünülmektedirken son zamanlarda yapılan çalışmalarda orta düzeyde protein alımı, sebze ve doymamış yağ tüketimiyle karakterize akdeniz tarzı beslenmenin koruyucu olduğu tespit edilmiştir. Meyve tüketiminin artmasının da risk azalmasına sebep olduğu saptanmıştır (37). Kan basıncı, plazma glikozu, kolesterol ve trigliseridler gibi metabolik faktörlerin etkisi henüz belirsizliğini korumaktadır. Yapay tatlandırıcılardan sakkarin ve siklamatin bazı hayvan çalışmalarında mesane kanseri gelişmesini etkileyebileceği gösterilmiştir. Ancak insanlardaki epidemiyolojik çalışmalarda bu etki gösterilememiştir (38).

Yüksek A ve C vitamini veya karoten kullanımının da mesane kanserinde risk azalmasına yol açtığı tespit edilmiştir (39). Obezitenin mesane kanseri gelişimi riskini %10 oranında artırdığı tespit edilmiştir. Beden-kitle indeksi ile mesane kanseri arasında tütün kullanımı, alkol tüketimi, fiziksel aktivite ve diyetten bağımsız olarak doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir (40). Kırmızı et tüketiminin yapılan

çalışmalarda mesane kanseri gelişme riskini %17 oranında, işlenmiş et ürünleri tüketiminin de %10-22 oranında artırdığı tespit edilmiştir (41).

#### **2.2.6. Diğer Karsinojenler**

İçme suyunun klorlanması, içme sularındaki dezenfektan kalıntıları ve nitratlar potansiyel olarak kanserojendir. Ayrıca çevresel maruziyet sonucu; arsenik (düşük dozlarda dahi özellikle tütün dumanı ile sinerjistik etki ile) karsinojen etkiye sahiptir. Diyetle yer alan selenyum ve çinko gibi metallerin de mesane kanseri riskini artırdığı tespit edilmiştir (42,43). Saç boyası kullanımı, yavaş NAT2 asetilasyon fenotipine sahip bireylerde mesane kanseri risk artışına sebep olmaktadır (21).

#### **2.2.7. İyonizan Radyasyon**

İyonizan radyasyon maruziyeti mesane kanseri riskinde artışa sebep olduğu bilinmektedir. 1997’de over kanseri nedeniyle kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalarda yapılan bir çalışmada radyoterapinin mesane kanseri gelişim riskini 4 kat, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun ise çok daha fazla artırdığı görülmüştür (44).

#### **2.2.8. Enfeksiyonlar**

Özellikle schistosoma haematobium bulaşmasıyla oluşan şistozomiyaz parazitik enfeksiyonu, endemik olduğu bölgelerde (Mısır, Orta Afrika ülkeleri) mesane kanserinin en sık sebebidir. Alt üriner sisteme yerleşen parazitlerin yumurtaları dikensi çıkıntıları ile mesane duvarına penetre olarak kronik irritasyon, inflamasyon ve skuamöz metaplazi oluşumuna neden olmaktadır. Şistozomiyazis ile tekrarlayan enfeksiyon aracılı özellikle kronik süreçte kronik endemik sistit ve mesane karsinogeneze neden olabilmektedir (45,46).

Ayrıca Proteus, Escherichia coli ve Mycobacterium tuberculosis’in de karsinogeneze neden olabileceği ile ilgili raporlar mevcuttur (47,48).

Üriner sistem taşları ve sık uygulanan üriner kateterizasyon aracılı da mesane kanseri riski artabilmektedir Bunun temelinde de kronik inflamasyon ve irritasyona bağlı gelişen mesane epitel değişikliği yer almaktadır. Özellikle 3 ve daha sık

geçirilen üriner sistem enfeksiyonu riski 2 kat arttırmaktadır. Kronik irritasyon nedeniyle özellikle skuamöz hücreli karsinom riski artar (49,50).

### 2.3. Histopatolojik Sınıflama

Mesane kanserinde görülen histolojik alt tip yaklaşık %90 oranında ürotelyal (tranzisyonel) hücreli karsinomadır. Skuamöz (yassı hücreli), glandüler (adenokarsinom), küçük hücreli, mikropapiller ve sarkomatid karsinom ise görülen diğer histolojik alt tiplerdi (6,7). Bu alt tipler ürotelyal karsinomla birlikte görülmekle birlikte (mikst) saf ya da varyantları olarak da görülebilir. Bu alt tipler lokal invazyon, metastaz eğilimi ve tedaviye yanıt açısından farklı davranış sergilerler.

Skuamöz hücreli karsinom ülkemizin Güneydoğu Anadolu bölgesi ve Mısır'da şistozomiazis enfeksiyonuna bağlı olarak %75'e varan oranlarda görülürken, Kuzey Amerika ve Avrupada mesane kanserlerinin sadece %5'lik kısmını geriye kalan %95 lik kısmı ürotelyal karsinom oluşturmaktadır. Genelde ileri evrede tanı almaktadırlar ve bunlarda radikal sistektomiye ek olarak lenf nodu diseksiyonu yapılması önemli bir sağ kalım avantajı sağlayabilmektedir (51,52).

Mesanenin küçük hücreli kanseri daha da nadir görülür. Seyri ve biyolojik özellikleri küçük hücreli akciğer kanserindeki gibi hızlı büyüme ve erken metastaz yapma özelliği ile benzerdir. Diğer alt tiplerden farklı olarak beyin ve kemik gibi uzak metastazlar tanı anında sıktır, agresif seyrlidir ve sistektomiye rağmen okült metastaz sıklığı fazladır. Tüm bu özelliklerinden dolayı tanıdan sonra erken dönemde sistemik kemoterapinin uygulanması gerekmektedir (51). Ürotelyal karsinom histolojik alt tipleri Tablo-1 de gösterilmiştir (53)

**Tablo 1. İnvaziv ürotelyal karsinom histopatolojik alt tipleri (53)**

|                                 |
|---------------------------------|
| Skumöz diferansiasyon           |
| Glandüler diferansiasyon        |
| Nested pattern (yuvalanan tip)  |
| Mikrokistik                     |
| Mikropapiller                   |
| Lenfo-epitelyoma benzeri        |
| Plazmasitoid ve lenfoma benzeri |
| Sarkomatoid / Karsinosarkom     |
| Dev hücreli                     |
| Trofoblastik diferansiasyon     |
| Berrak hücreli                  |
| Lipit hücreli                   |
| İndiferansiye                   |

#### **2.4. Evrelendirme:**

Mesane kanserinde en önemli prognostik faktör primer tümörün evresidir ve hastalığın tedavisi evrelemeye göre yapılmaktadır. Evreleme; transüretral rezeksiyon (TUR), TUR öncesi ve sonrası bimanuel palpasyon, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve patojik incelemeyi içeren bir modaliteler kombinasyonu ile gerçekleştirilir.

Mesane kanseri evrelemesinde en sık kullanılan sistem, tümör çapı / invazyonu (T), lenf nodu (N) ve uzak organ metastazının (M)'ın belirlendiği AJCC (Amerika Birleşik Kanser Komitesi- American Joint Committee on Cancer) tarafından tanımlanan ve geliştirilen TNM (tümör-nod-metastaz) evreleme sistemidir. Patolojik evreleme için radikal veya parsiyel sistektomi örneklerinin histolojik incelenmesi yapılmaktadır. Radyolojik/nükleer görüntüleme yöntemleri ise uzak metastazı değerlendirmek için kullanılmaktadır. İlk olarak akciğer röntgeni ile metastaz varlığı değerlendirilmekle birlikte günümüzde en sık bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya pozitron emisyon tomografisi (PET CT) kullanılmaktadır (54,55) . Tablo 2 ve 3' te AJCC (Amerika Birleşik Kanser Komitesi- American Joint Committee on Cancer) tarafından tanımlanan ve

geliştirilen mesane kanseri TNM (tümör-nod-metastaz) evrelemelerinin tümü belirtilmiştir.

**Tablo 2.Mesane kanseri tümör-lenf nodu-metastaz evrelemesi**

| <b>T</b> | <b>TÜMÖR EVRELEMESİ</b>                                                                      |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tx       | Primer tümör değerlendirilemiyor                                                             |
| T0       | Primer tümöre ait kanıt yok                                                                  |
| Ta       | Non invaziv papiller karsinom                                                                |
| Tis      | Karsinoma insitu-yüzeysel tümör                                                              |
| T1       | Tümör epitel altı dokuyu tutmuş                                                              |
| T2       | Kas dokusunu tutmuş tümör                                                                    |
| T2a      | Tümör yüzeysel kas tabakasını (iç yarı) tutmuş                                               |
| T2b      | Tümör derin kas dokusunu (dış yarı) tutmuş                                                   |
| T3       | Tümör perivezikal dokuyu tutmuş                                                              |
| T3a      | Mikroskopik tutulum                                                                          |
| T3b      | Makroskopik yayılım (ekstra vezikal kitle)                                                   |
| T4       | Tümör komşu organ veya pelvik duvarı tutmuş                                                  |
| T4a      | Tümör prostat, uterus veya vajinayı tutmuş                                                   |
| T4b      | Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutmuş                                              |
| <b>N</b> | <b>LENF NODLARI</b>                                                                          |
| NX       | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor                                                    |
| N0       | Bölgesel lenf nodu metastazı yok                                                             |
| N1       | Tek bir pelvik (eksternal iliak, obturator, sakral, internal iliak) lenf nodunda tutulum var |
| N2       | Birden çok pelvik lenf nodu bölgesinde tutulum var                                           |
| N3       | Common iliak lenf nodunda tutulum                                                            |
| <b>M</b> | <b>METASTAZ</b>                                                                              |
| MX       | Uzak metastaz değerlendirilemiyor                                                            |
| M0       | Uzak metastaz yok                                                                            |
| M1       | Uzak metastaz var                                                                            |

**Tablo 3.Mesane kanserinin TNM evrelemesi**

| EVRE      | T              | N              | M  |
|-----------|----------------|----------------|----|
| EVRE 0a   | Ta             | N0             | M0 |
| EVRE 0is  | Tis            | N0             | M0 |
| EVRE-I    | T1             | N0             | M0 |
| EVRE-II   | T2a-2b         | N0             | M0 |
| EVRE -III | T3a-3b, T4     | N0             | M0 |
| EVRE -IV  | T4b            | N0             | M0 |
|           | Herhangi bir T | N1-3           | M0 |
|           | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1 |

### 2.5. Derecelendirme

Mesane tümörlerinde tedavi seçeneği tümörün evresi ve derecesine dayanmaktadır. Risk sınıflamasında patolojik evrenin yanı sıra tümörün boyutu ve sayısı gibi diğer özellikleri de önem taşır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Patoloji Uzmanları Birliği (International Society of Urologic Pathology) (ISUP) 1973 yılında geliştirmiş olduğu dereceleme sistemini, 2004 yılında üretelyal kanserler için yeni bir histolojik sınıflama içeren büyük değişikliklerle güncellemiştir.

Bu yeni sınıflandırma, onkologlar, patologlar ve ürologlar tarafından mesane kanseri için etkili olarak kullanılabilecek bir evrensel sınıflandırma sisteminin ihtiyacından dolayı oluşturulmuştur. Bu sistem sadece neoplastik durumlarda değil preneoplastik lezyonlarda da kullanılabilir. Grad genel sağ kalım ile ilişkilidir. Grad arttıkça prognoz daha kötü seyretmektedir (9,56). WHO 1973 ile WHO/ISUP 2004 sınıflama sistemleri karşılaştırıldığında, WHO 1973'te papillom olarak adlandırılan lezyonlar yeni sınıflamada da aynı şekilde papillom olarak, Grade 1 kanserler DSÖ 2004 sınıflamasında PUNLMP (Düşük malignite potansiyeli olan papiller ürotelyal) ve Düşük dereceli displazili (Low Grade) mesane kanserleri olarak ikiye ayrılır. Benzer şekilde Grade 2 kanserler düşük dereceli displazili (Low Grade) ve yüksek dereceli displazili (High Grade) ürotelyal kanser grubu olmak üzere ikiye ayrılır. Grade 3 kanser grubu ise DSÖ 2004 sınıflamasında tamamen yüksek dereceli displazi (High Grade) kanser grubuna dahil olur (9,57).



WHO 1973 ve WHO 2004/2016 sınıflandırmalarının prognostik değerini karşılaştırmak için Avrupa ve Kanada'daki 17 merkezden yürütülen bir çalışmada sınıflandırmaların prognozu ön görme açısından sınıflandırmalar güçlü iken nüksü öngörmeye yetersiz oldukları tespit edildi. Çalışmada karşılaştırıldığında WHO 1973 'ün progresyon ve nüksü öngörme açısından daha güçlü olduğu saptandı. Ancak, her iki sınıflama sisteminden dördü bir kombinasyonun, hasta grubunu farklı prognozlu iki alt gruba ayırdığı her iki sınıflandırma sisteminden de üstün olduğu kanıtlanmıştır (11)

Bu nedenle EAU 2021 kılavuzunda evreleme için TNM 2017 sınıflaması, derecelendirme için ise hem 1973 hem de 2004/2016 WHO derecelendirme sistemlerinin kombine kullanımı önerilmektedir (58) Mesane kanserlerinin histolojik derecelendirmesi her iki sınıflamaya uygun olarak yapılır. Tablo 4 ve tablo 5 te WHO 1973 ile 2004/2016 WHO derecelendirme sistemleri belirtilmiştir (58,59).

**Tablo 4.Mesane kanserlerinde DSÖ 1973 ve 2004 histolojik derecelendirme(59)**

|                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1973 DSÖ SINIFLAMASI</b>                                                                  |
| Grade1: İyi diferansiye                                                                      |
| Grade2: Orta diferansiye                                                                     |
| Grade3: Kötü diferansiye                                                                     |
| <b>2004 DSÖ SINIFLAMASI (papiller lezyonlar)</b>                                             |
| PUNLMP: Düşük malignite potansiyelli papiller üretelyal neoplazi                             |
| Low Grade: Düşük dereceli papiller üretelyal karsinom                                        |
| High Grade: Yüksek dereceli papiller üretelyal karsinom                                      |
| <b>2004 DSÖ SINIFLAMASI ("flat" lezyonlar)</b>                                               |
| Belirsiz malignite potansiyeli olan üretelyal proliferasyon (Atipi veya papiiler lezyon yok) |
| Reaktif Atipi (flat lezyon)                                                                  |
| Önemi Bilinmeyen Atipi                                                                       |
| Üretelyal Displazi                                                                           |
| Karsinoma in situ (yüksek grade tümör                                                        |

**Tablo 5.Flat lezyonlar için WHO 2004/2016 sınıflaması (58)**

|                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Malign olmayan lezyonlar</b>                                                                              |
| Malignite potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon (atipi veya papiller özellikleri olmayan flat lezyon) |
| Reaktif Atipi (flat lezyon)                                                                                  |
| Önemi Bilinmeyen Atipi                                                                                       |
| Ürotelyal Displazi                                                                                           |
| <b>(Potansiyel) Pre-malign lezyon</b>                                                                        |
| Ürotelyal Displazi                                                                                           |
| <b>Malign lezyon</b>                                                                                         |
| Ürotelyal karsinoma in-situ(Her zaman yüksek derecelidir)                                                    |

## **2.6. Klinik ve Fizik Muayene:**

### **2.6.1 Semptomlar**

Mesane kanserinde ilk ve en sık semptom ağrısız hematüridir. Hastaların yaklaşık %85-90'ında izlenmektedir. Hematüri makroskopik veya mikroskopik olabilir ve genellikle aralıktır. Mikroskopik hematüri tespit edilen hastaların %4'ünde, makroskopik (gros) hematüri ile başvuran hastaların da %15'inde mesane kanseri saptanmıştır. Hematüri yanısıra irritatif işeme semptomları olan idrar yapma sıklığında değişme, sık idrara çıkma, acil idrar hissi, noktüri ve dizüri de mesane kanseri semptomu olabilmektedir (8).

Mesane kanserinde ağrı sıklıkla lokal ileri ve metastatik hastalığa bağlı olarak görülmektedir. Primer tümörün ve metastazın büyüklüğüne ve yerine göre ağrının yeri ve karakteri değişmektedir. Örneğin retroperitoneal metastazlardan veya üreteral obstrüksiyondan kaynaklanan yan ağrısı görülebilir. Suprapubik ağrısı sıklıkla primer kanserin direk invazyonu ya da sinirlere invazyonu sonucu görülebilir. Presakral sinirlerin ve ürogenital fossanın infiltrasyonuna bağlı perineal ağrı da görülebilmektedir. Abdominal veya sağ üst kadranda ağrısı ise abdominal lenf nodu metastazını ve karaciğer metastazını düşündürmelidir. Metastatik hastalık varlığında yorgunluk, kilo kaybı, iştahsızlık gibi konstitüsyonel semptomlar görülebilir. Bilateral üreter basısına bağlı postrenal böbrek yetmezliği ve bağlı bulantı, kusma, idrar çıkışında azalma gibi semptomlarla da karşılaşılabilir (60)

Mesane kanserine otopsi serilerinde insidental olarak nadiren rastlanır, hastaların çoğunlukla semptomatik hale geldiği düşünülmektedir (61)

### **2.6.2. Fizik muayene**

Mesane kanserli hastalarda tam bir fizik muayeneye ek olarak kadınlarda vajina ve rektumun bimanüel olarak muayenelerinin, erkeklerde de dijital prostat ve rektum muayenelerinin birlikte olarak muhakkak yapılması gerekmektedir (62). Kasa invaze olmamış mesane kanserlerinde en sık bulgu hematüridir. Hastalarda ilk başvuru anında makroskopik hematüri olması, mikroskopik hematüri ile karşılaştırıldığında ileri evre hastalık riskini artırır (63). Kasa invaze olmamış mesane kanserine spesifik fizik muayene bulgusu yoktur.

Mesane duvarını aşan büyük hacimli ve invaziv tümörü olan hastalarda anestezi altında bimanual muayene ile tümörün komşu organlara fiks olup olmadığı tespit edilebilir. Hepatomegali ve supraklaviküler lenfadenopati, metastatik hastalığın belirtileridir. Alt ekstremiteler lenfödemleri oklüzif pelvik lenfadenopatilerden kaynaklanıp nadir olarak görülebilir. Metastazlar, cilt gibi olağan dışı bölgelerde ülserağırlı nodüller olarak nadir durumlarda ortaya çıkabilir (64). Hastalar ayrıca kemik metastazlarından kaynaklanan bel ağrısı veya patolojik kırık ile başvurabilirler.

## **2.7.Tanı**

Tanısal değerlendirmenin amacı kanserin yerini, evresini ve kas invazyonunun varlığını belirlemek ve tedavi-takip planını düzenlemektir. Anamnez ve ürolojik muayene ile birlikte hematürinin kaynağının araştırılması için idrar analizi yapılmalıdır. Değerlendirme sistoskopi, idrar sitolojisi ve üst üriner sistemin görüntülenmesini içermektedir. Üst üriner sistemin görüntülenmesi ise intravenöz pyelografi (İVP), renal ultrasonografi (USG), karın ve pelvisin BT ve MRG ile incelenmesiyle yapılmaktadır (9,10).

### **2.7.1. İdrar Analiz**

İdrar tahlili, toplanan idrar örneğinin en geç 30 dk içinde mikroskopik, makroskopik ve dipstik yöntemi ile incelenmesini temel alır. İdrar rengi;

konsantrasyondan, belirli gıda veya ilaçların alınmasından veya bakteri varlığından etkilenebilir ve hematüri ile karışabilir.

Hematüri her büyük büyütme alanında (HPF high power field – x40’lık büyütme alanı) 3’den fazla eritrosit saptanması anlamına gelir. Eritrosit morfolojisi ayrıca hematüri etiyolojisini öngörmeye yardımcı olur. Glomerüler kaynaklı hücreler genellikle dismorfiktir, normal şekilli eritrositler ise alt üriner sistem kaynaklı taş, tümör, obstrüksiyon veya enfeksiyon gibi durumları düşündürür.

### 2.7.2. Sistoskopi

Sistoskopi, mesane kanserinin ilk tanısı, evrelemesi ve tedavisi için altın standarttır. Mesane kanseri tanısı ve başlangıç evrelemesi, sistoskopi ve transüretral rezeksiyon (TUR) ile konulur. Kesin tanı sistoskopik olarak tespit edilen kitlenin endoskopik olarak eksize edilmesi ve dokunun histopatolojik incelenmesi ile konulur. Fleksibl veya rijid sistoskop ile üretradan girilip kamera yardımı ile mesanenin görüntülenmesiyle yapılır. Fleksibl sistoskop daha az rahatsızlık vermektedir ve sadece lokal anestezi gerektirmektedir. Kanama ve enfeksiyon riski çok azdır. Sistoskopi hem görüntüleme, hem evreleme, hem de transüretral rezeksiyon (TUR) ile biyopsi alma ve rezeksiyon ile (TURBT) aynı seansta tedavi imkanı sağlar (48,65,66).

Floresan sistoskopi: Mavi ışığın kullanıldığı floresanlı sistoskopi, ezyonların tespit edilmesini sağlar. Bu prosedürde, kanser hücrelerinde biriken hematorporfirin türevleri mesaneye instile edilir ve floresansla mavi bir ışık kullanılır. Porfirin biriken 5-aminolevulinik asit veya hekzaminolevulinat (HAL) gibi kanser hücreleri, floresan ışığı altında parlak kırmızı olarak tespit edilir. Bu teknolojinin özellikle karsinoma in situ saptanmasında daha etkili olduğu görülmüştür. Randomize çalışmalar, floresan sistoskopinin beyaz ışıklı sistoskopiden daha fazla tümör saptadığını doğrulamıştır (66,67).

KİOMK’de Transüretral Mesane Rezeksiyonu (TUR-M)’nin amacı, doğru tanı koymak ve görünen tüm lezyonları tamamen ortadan kaldırmaktır (68). Tümör rezeksiyonu, tanı ile beraber tedaviyi de sağlayacağı için tümör, tümör tabanı ve çevresinin tam rezeke edilmesi gerekmektedir. Mesanede CIS varlığında, mesane boynunda tümör varlığında veya şüphesi halinde, sitoloji pozitifliğinde prostatik

üretir ve da biyopsi alınması önerilmektedir (69). CIS tespitinde takip sistoskopilerde, idrar sitolojisinin pozitif olduğu ama tümörün tespit edilemediği olgularda ve parsiyel sistektomi planlanan hastalarda random-multiple mesane biyopsileri alınması önerilmektedir. Bu amaçla trigon, sağ, sol, kubbe, anterior ve posterior duvardan biyopsiler alınmalıdır (70).

### **2.7.3. İdrar Sitolojisi**

İdrar sitolojisi, mesane kanseri, karsinoma insitu ve üst üriner sistem maligniteleri, tanısında yaygın kullanılan bir yöntemdir. Sabah ilk idrar örneği sitoliz sebebi ile sitolojik incelemede kullanılmaz. Sitolojide hızla çoğalan tümörden idrara dökülen tümör hücrelerinin tespiti temel alınmıştır. İdrarın sitolojik incelemesinde, pul pul dökülmüş hücrelerin bulunması, mesane kanserinin saptanmasında yararlı olabilir. Düşük dereceli tümörler, hücreler arası yapışkanlık ve bağlantı kaybına yol açabilecek daha az morfolojik değişikliğe sahiptir. Bu sebepten yüksek dereceli tümörler kadar pul pul dökülmeyebilirler.

Düşük dereceli tümörler için özgüllüğü zayıftır. Yalancı pozitiflik çok nadir olup, pozitif sitoloji üriner sistemin herhangi bir yerinde tümör olabileceğini öngörürken, negatif sitoloji düşük dereceli tümör varlığını ekarte ettirmez. Yüksek dereceli/evreli tümörler ve karsinoma in situ, düşük dereceli tümörlerin aksine, idrar sitolojisinin pozitif olma olasılığı daha yüksektir (71). Sitolojik inceleme malignite varlığında sistoskopiye yardımcı olarak kullanılabilir. Özellikle sistoskopinin atladığı lezyonlarda sistoskopiye ek olarak kullanılması tanıda yardımcıdır. İdrar yolu enfeksiyonları, üriner sistem taşları veya sitoloji örneklerinde görülebilecek düşük hücresel sayı doğru sitolojik değerlendirmeyi etkileyebilir; ancak, deneyimli ellerde spesifite %90'ı aşar (71,72).

### **2.7.4. İdrar Bazlı Belirteçler**

İdrarın sitolojik incelemesinin düşük duyarlılığı ve sistoskopiye desteklemek için noninvaziv bir tanı aracına ihtiyaç duyulması nedeniyle idrar bazlı tümör belirteçleri testleri geliştirilmiştir. İdrar bazlı belirteçler idrara dökülen tümör hücrelerinin sitolojik incelemede olduğu gibi santrifüj edilerek, elde edilen hücrelerin moleküler ve immünolojik incelemesini içerir.

İdeal bir tümör belirtecini; kolay uygulanabilir, ucuz, hızlı, hem hassas hem spesifik, aynı zamanda da yanlış negatif ve pozitiflik oranının düşük olması beklenir. Mesane kanserinde pek çok idrar bazlı belirteç tanımlanmıştır.

Mesane tümör antijeni (BTA) stat testi, Nükleer Matriks Protein (NMP) 22 testi, Survivin, Sitokeratin, Hyalünorik asit ve hyalüronidaz testi, Telomeraz, BLCA-1 ve BLCA-4, ImmunoCyt testi ve UroVysion testi mesane kanserinde kullanılmaya başlanan yeni testlerdendir. Bu testler, idrardaki kanser-spesifik proteinleri (BTA/NMP22) tespit edebilir veya hücre yüzeyi veya çekirdekteki sitogenetik belirteçleri (UroVysion ve ImmunoCyt) tanımlayarak, sitolojiyi destekleyebilir (73).

Mesane tümör antijeni (BTA) stat testinin bildirilen duyarlılık oranı %50 ile %90 arasında değişmektedir. Test ayrıca idrar yolu enfeksiyonu, idrar yollarında yabancı cisim varlığı, taş varlığı, benign prostat hipertrofisi ve genitoüriner travma durumlarında da pozitifleşebilmektedir. BTA testi özellikle schistosomiasis öyküsü olan hastalarda mesane kanseri tespitinde daha hassas olabilir (74). Nükleer Matriks Protein (NMP) 22 testi; FDA tarafından onay almış bir belirteçtir ve NMP'ler içinde en kapsamlı araştırılan testtir. Özgüllüğü % 70- 91 arasında, duyarlılığı % 48- 100 arasında değişmektedir (75). Survivin testi; survivin antiapoptotik proteindir. Mesane tümöründe, tümörlü dokuların %10-30'unda bulunur. Hassas ölçüm teknikleri ile bu oran %42,5-100'e çıkmaktadır. Yüksek dereceli tümörlerde daha yüksek seviyede saptanır (75). Sitokeratin testi; bazı sitokeratin alt tiplerinin aşırı ekspresyonu mesane kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Sitokeratin 8.18.19.20 en çok ilişkili olan alt tiplerdir. Testin duyarlılığı %35 -79 arasında değişmektedir. İdrar yolunda enfeksiyon varlığında ve düşük evreli tümörlerde bu duyarlılık düşmektedir (75). Hyalünorik asit ve hyalüronidaz testi; hyalüronidaz testi özellikle grad 2 ve 3 tümörlerinde tespitinde mesane kanseri tespitinde kullanılır iken hyalüronik asit tümör gradı ne olursa olsun tespit edebilen bir belirteçtir. İki testin kombine kullanılması duyarlılığı %83-94 oranında arttırırken mesane tümör nüksünü saptamada da değerlidir (75). Telomeraz testi; telomeraz enzim aktivitesinin idrarda incelenmesine dayanan bir testtir. Ürotelyal karsinom teşhisi ve tümörün farklılaşma derecesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir ve duyarlılığı %80'dir (74). BLCA-1 ve BLCA-4 testi; nükleer matrisin protein bileşenleridir. BLCA-1 sadece tümöral dokudan eksprese edilirken, BLCA-4 hem tümöral hem de komşusu olan normal dokudan eksprese edilir (29).

Üst üriner sistem görüntülemesi ve sistoskopik değerlendirmesi normal olan hastalarda, sitoloji pozitifliği ve Urovysion, NMP-22, Ucyt gibi üriner marker analizlerinin pozitif sonuçlarının birlikteliği; progresyon ve rekürrens riski yüksek olan hastalığı gösterebilmektedir (76).

Bu testlerin çoğu idrar sitolojisiyle karşılaştırıldığında; mesane kanserinin saptanmasında daha iyi bir duyarlılığa sahip olup, özgüllüğü daha düşüktür. İntravezikal Calmette Guerin basili (BCG) tedavisi ve benign hastalıklar birçok üriner marker testini etkilemektedir. Üriner marker testlerinin sensitivite ve spesifitesi için gereksinimler büyük ölçüde hastanın klinik durumuna bağlıdır (tarama, ilk tanı, takip [yüksek risk, düşük / orta risk]) (77).

Hematüri şikayeti ile başvuruda bulunan hastalarda ilk tanı testi olarak sistoskopiye hiçbir tanı alternatif değildir. Üriner marker testleri ve sitoloji özellikle CIS tanısında sistoskopik değerlendirmeye ek olarak kullanılır, fakat spesifitesi sitoloji kadar yüksek olmayıp ve ilk başvuru tanısında kullanılmaya uygun değildir. Üriner marker testleri ancak kontrol sistoskopisinin kalitesini artırabilir (78). Belirteçlerin artan faydasını ve kullanımlarının maliyet etkinliğini belirlemek için ek klinik deneyler gereklidir.

#### **2.7.5. Radyolojik Görüntüleme:**

Mesane kanserinde tanı çeşitli radyolojik görüntülemeler ile saptanabilsede, kesin tanı için biyopsi ile doğrulama gerekmektedir. Görüntüleme yöntemleri üriner sistemi değerlendirmek, tümörün yerini tanımlamak ve invaziv mesane tümörleri saptandığı zaman, kas invazyonu derinliğini ve bölgesel veya uzak metastazların varlığı ile tümör derecesini değerlendirmek için kullanılmaktadır. USG, IVP, BT ve MRG kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleridir. CIS tanısında hiçbir görüntüleme yönteminin yeri bulunmamaktadır (79).

##### **2.7.5.a. Üriner USG**

Hematüri ile başvuran hastalarda ilk yapılan görüntüleme yöntemi üriner usg'dir. USG hematüri ile başvuran hastalarda mesane içi kitle ve obstrüksiyon tespitinden de kullanışlı bir görüntüleme yöntemidir (80). Mesane kanseri tespitinde sensitivitesinin düşük olması, lenf nodu tutulumu ve kanserin mesane dışına yayılımını gösterme gibi evreleme parametreleri konusunda yeterli bilgi vermemesi nedeniyle USG mesane kanseri tanısı ve evrelemesi için çok kullanışlı bir yöntem

değildir ve rutin pratiğe girememiştir. Ancak hematüri hastalarda, özellikle ilk etyolojik araştırmada diğer patolojilerin saptanması açısından kullanılmaktadır (81).

### **2.7.5.b. BT, IVP ve BT Ürografi;**

BT mesane kanseri tanı aşamasında en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Fakat inflamatuvar perivezikal hattı tümör infiltrasyonundan ayırt etmekteki zayıflığı, anatomik katmanları göstermedeki zorluğu nedeni ile lokal evrelemede geri plana düşmektedir (82). Bilgisayarlı tomografi; çekim süresinin kısa olması, geniş alanların görüntülenmesi, hasta kaynaklı faktörlerden daha az etkilenmesi ve yüksek çözünürlüğe sahip olması nedenli avantajlı bir görüntüleme yöntemidir. Evre T3a ve daha düşük evredeki tümörleri ayırt etmede yetersiz olsa da invaziv mesane kanserlerini tespit etmede kullanışlıdır (80).

BT taramaları hem abdomen hem de pelvisi içermelidir, ihtiyaca göre kontrastlı ya da kontrastsız çekilebilir. Temel rolü primer tümörün lokal derecesini değerlendirmek ve lenf nodu metastazını saptamaktır. Ancak pozitif lenf nodlarının yarısını atlamaktadır (83). Tümörleri saptamada USG'den daha iyi olmakla birlikte, mesane kubbesi ve trigonundaki 1cm altındaki tümörleri atlayabilmekle birlikte tümörün derinliğini ayırt etmekte ve ekstrapelvikal yayılımı tespit etmekte başarılı değildir (83).

İntravenöz pyelografi (IVP), üriner sistemin kontrast madde enjeksiyonu sonrası görüntülenmesi tümörlerin tespitinde kullanılır. Hem üst üriner sistemi hem de mesaneyi görüntüleyebilmektedir. Üreter ve renal pelvisteki küçük lezyonları tespit etmede daha hassastır. Tümörün transüretral rezeksiyonu sonrası meydana gelen postop değişikliklerin yanlış yorumlanmaması adına IVP TUR öncesi yapılmalıdır (84).

Bilgisayarlı Tomografi Ürografi de IVP gibi üriner sistemin kontrast madde enjeksiyonu sonrası görüntülenmesi ile epitelyal kaynaklı tümörlerin tespitinde kullanılır. Üriner traktta dolum defektine veya hidronefroza sebep olmuş tümörleri papiller tümörleri saptamada kullanılır (85). Kasa invaziv mesane tümörlerinde komşu organ tutulumu ve lenf nodu hakkında bilgi vermesi nedeni ile IVP'ye üstünlük sağlamaktadır (79). IVP önceleri hematüri değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biriyken günümüzde renal parankim ve ureterlerin daha doğru değerlendirilmesine olanak sağlaması ve yüksek doğruluğa



sahip olması nedeniyle BT ürografi, intravenöz pyelografi (IVP)'nin yerini almıştır. Fakat BT'nin olmadığı durumlarda IVP alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak halen kullanılmaktadır. Mesane kanseri tanılı hastalarda multipl odak, trigon yerleşimi, yüksek riskli tümör gibi parametreler varsa BT Ürografi ile değerlendirme önerilir (79,85).

#### **2.7.5.c. MRG**

Manyetik rezonans görüntüleme invaziv ve lokal olarak ilerlemiş hastalığın evrelemesi için BT kadar güvenilir olmakla birlikte mesane tabanı ve kubbesindeki tümörleri değerlendirmede BT'den daha başarılı olabilmektedir. Özellikle yüzeysel ve multipl tümörleri tespit etmede ayrıca ekstrevezikal tümör uzantısını ve çevre organ tutulumunu tespit etmede Gadolinyumlu dinamik MRG, ekstrevezikal yayılım, çevre doku invazyonu ve yüzeysel doku tespitinde BT'den üstün olabilmektedir (86). Fakat Gadolinyum bazlı kontrast ajanların seyredebilen nefrojenik sistemik fibrozise (NSF) neden olduğu yönünde çalışmalar yayınlanmıştır. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar özellikle risk altındadır (87).

BT'ye göre daha iyi yumuşak doku rezolüsyonu sağlaması BT ile karşılaştırıldığında hem T1 hem de T2 ağırlıklı sekanslarda mesane duvarında düşük sinyal, etraf yağlı planlarda yüksek sinyal göstermesi nedeniyle organ invazyonunun ve bu sayede lokal evrelemenin saptanması konusunda MR görüntülemenin daha iyi olduğu yönünde veriler bulunmaktadır. Mesane tümöründe doğru evreleme oranı MR görüntülemesinde %73 ile %96 arasında değişmekte ve bu oranlar BT'ye göre %19 daha yüksek bir değere sahiptir (88).

#### **2.7.6. Metastatik Hastalık Taraması için Görüntüleme:**

Mesane kanseri tanısı ve klinik evrelemesi yapıldıktan sonra metastatik hastalık açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Fizik muayane, sistoskopi ve histolojik değerlendirme sonuçlarına göre ek bir görüntüleme yapılıp yapılmayacağı kararı verilir.

**Akciğer lezyonları:** Akciğer metastazlarını değerlendirmek ve metastaz için risk taşıyan hastaları takibe almak için akciğer grafisi kullanılan bir yöntemdir, fakat 1cm altındaki lezyonları tespit etmede başarılı değildir. Akciğer röntgeninin şüpheli

olduğu ve abdominal/lenf nodu metastazı saptandığı durumunda akciğer görüntülemesi için BT tercih edilmelidir.

**Kemik taraması:** Metastaz taramasında kemik sintigrafisinden de yararlanılır. Kemik sintigrafisi ile radyonüklid tarama, iskelet semptomları olan veya serum alkali fosfatazında (ALP) açıklanamayan yükselmeleri olan invaziv veya lokal olarak ilerlemiş tümörü olan hastalarda yapılması önerilmektedir. Sintigrafide artmış tutulum spesifik bir bulgu olmayıp; dejeneratif durumlarda, travmada ve önceki kırık bölgelerinin yanı sıra metastatik hastalıkta görülebilmektedir. Metastazı doğrulamak için röntgen, BT ve MRG' a rağmen metastaz netleştirilemezse şüpheli alandan kemik biyopsisi alınabilir.

**Pozitron emiston tomografisi (FDG-PET):** Metastaz taramasında PET/BT son yıllarda önemli bir yer edinmeye başlamıştır. Pelvis dışı hastalık tespitinde ve mikroskobik nodal metastaz tanısında ciddi yarar sağlamaktadır. Florodeoksiglukoz ile yapılan pozitron emiston tomografisi (FDG-PET) glukoz metabolizmasını değerlendiren bir görüntüleme yöntemidir. Çoğu kanser dokusunda normal dokulara göre artmış glukoz kullanımı olduğu için kanser tanısında yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemi olarak yerini almıştır. FDG-PET ile elde edilen anatomik bilgilerin sınırlı olması durumu ve metabolizma temelli bilgilerin BT sayesinde eklenmesi ile tanıl ve prognostik hassasiyetin arttığı görülmüştür (89). Fakat FDG'nin idrarla atılmasından kaynaklı lokal mesane kanserinin tanısında değeri sınırlıdır. PET/BT, metastatik hastalık tespitinde değeri olup adrenal, kemik, böbrek, lenf nodu ve yumuşak dokudaki metastazlardaki duyarlılığı %80'den fazladır (90).

## 2.8.Tedavi

Mesane kanseri tedavisi hastalığın evresine göre belirlenmektedir. İmmünoterapötiklerin rutin kullanıma girmesiyle özellikle kasa invaziv ve metastatik hastalıkta son yıllarda önemli gelişmeler yaşanmıştır. Mesane kanseri tedavisi çalışmamızda genel olarak Amerika Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (91) (NCCN-National Comprehensive Cancer Network) kılavuzu Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (ESMO- European Society of Medical Oncology) kılavuzu (92), Amerika Üroloji Birliği/Ürolojik Onkoloji Derneği (AUA/SUO – American Urological

Association/Society of Urologic Oncology) kılavuzları (73,93) önerileri doğrultusunda özetlenmiştir.

### 2.8.1. Kas İnvaziv Olmayan Mesane Kanserinde Tedavi -KİOMK

Mesane kanseri hastalarının tanı anında %70-75'ini KİOMK (patolojik evresi CIS, Ta ve T1) oluşturmaktadır. Geri kalan %25-30'unu ise KİMK (T2-4) oluşturmaktadır. Mesane kanseri tanısı ve birinci basamak tedavisinde kullanılan standart yöntem TUR-M'dir (12,94).

**KİOMK** yönetiminde rekürrens ve progresyonu öngörmek adına EORTC risk grupları tanımlanmış ve hasta takip ve tedavi protokolleri bu sınıflamaya göre önerilmektedir. EORTC risk sınıflamasına göre KİOMK'ler üç temel grupta değerlendirilmektedir. Bunlar düşük riskli, orta-riskli ve yüksek-riskli tümörlerdir (94)

**Risk sınıflaması:** Tedavinin belirlenmesinde ilk olarak tümör rezeksiyonlarından sonra risk sınıflaması yapılması önemlidir. Risk sınıflaması yöntemlerinden en bilinenleri EORTC (European Organization of Research and Treatment of Cancer) ve EUA (European Association of Urology)' dir. Bu risk sınıflandırma sistemleri; patolojik grade, invazyon derinliği, hastanın daha önce nüks edip etmediği veya sayısı ve tedavi yanıtları gibi parametreler kullanarak hastaları düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflandırmaktadırlar. Böylece hastaların nüks açısından risklerinin değerlendirilmesi ve özellikle yüksek riskli hasta grubunda ileri tedavi yöntemlerinin planlanmasını sağlamaktadır. **Düşük risk:** Boyutu 3 cm'nin altında primer, tek, papiller düşük dereceli Ta tümörü ile karakterizedir. **Orta risk:** Düşük veya yüksek risk kriterlerini karşılamayan tüm tümörler. **Yüksek risk:** Cis, yüksek dereceli hastalık veya T1 lezyonun varlığı. Ek olarak, çoklu lezyonlu, tekrarlayan ve 3 cm büyük düşük dereceli Ta tümörler yüksek riskli olarak sınıflandırılır. EUA risk sınıflaması Tablo-6'da gösterilmiştir (54).

**Tablo 6.EUA (European Association of Urology) Risk Sınıflaması**

| <b>Risk Sınıflaması</b>                                                                            | <b>Özellikleri</b>                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Düşük Risk</b>                                                                                  | Primer, TaG1 (PUNLMP, LG*), <3cm, Cis yok                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Orta Risk</b>                                                                                   | Düşük risk ve yüksek risk kategorisine girmeyen tümörler                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Yüksek Risk</b><br>(*LG (low grade): G1 ve G2'yi içerir, ** HG (high grade): G2 ve G3'ü içerir) | Aşağıdakilerden herhangi biri: <ul style="list-style-type: none"><li>• T1 tümörü</li><li>• G3 (HG **) tümörü</li><li>• Karsinoma in situ varlığı (Cis)</li><li>• Çoklu, tekrarlayan ve büyük (&gt; 3 cm) TaG1G2 / LG tümörleri (tüm özellikler mevcut olmalıdır) *.</li></ul> |
| <b>En yüksek riskli tümör subgrubu</b>                                                             | T1G3/HG ile eş zamanlı Cis varlığı<br>Çoklu ve/veya büyük T1G3/HG ve/veya tekrarlayan T1G3/HG ve/veya prostatik üretrada T1G3/HG ile birlikte Cis varlığı<br>Varyant histolojilerin bazı formları<br>Lenfovasküler invazyon BCG başarısızlığı                                 |

**Yönetim:** Hastalara öncelikli olarak sigarayı bırakma konusunda danışmalık yapılmalıdır. Tedavinin belirlenmesinde ilk olarak tümör rezeksiyonlarından sonra risk sınıflaması yapılması önemlidir.

**Düşük riskli KİOMK hastaları,** genellikle sadece TUR ile tedavi edildikten sonra TUR'un hemen ardından (ameliyathanede veya sonraki birkaç saat içinde) verilen tek doz perioperatif intravezikal kemoterapiyle tedavi edilebilir. Kemoterapi tipik olarak bir saat süreyle tutulur. **Orta riskli KİOMK hastaları,** TUR ile tedavi edildikten hemen sonra postoperatif intravezikal kemoterapi uygulaması (tek doz) ve müteakip ek intravezikal kemoterapi veya BCG immünoterapisiyle tedavi edilmektedir. **Yüksek riskli KİOMK hastaları,** tam ve dikkatli TUR'dan sonra intravezikal immünoterapi ile tedavi edilmelidir. Daha büyük tümörleri, varyant

histolojisi veya lenfovasküler invazyonu olan bazı hastalar erken radikal sistektomi için aday olabilirler (73).

**Transüretral rezeksiyon:** Tüm KIOMK'lerin ilk tedavisi, genellikle tanı sırasında yapılan mesane tümörünün tam bir transüretral rezeksiyonu (TURBT) olmaktadır. Görünen tüm tümöral dokuların rezeke edilmesi gerekmektedir. Hastalık nüksünün en önemli nedeni rezidü tümör dokusu bulunması olarak gösterilmektedir. Çalışmalarda TURBT sonrası yaklaşık %45 hastada rezidü tümör tespit edilmiştir. (95). Yine yapılan bir çalışmada, ilk TURBT'den 2-6 hafta sonra tekrar TURBT yapılmasının 3 yıllık rekürrenssiz sağkalım üzerine faydası gösterilmiştir. Kılavuzlarca da tekrar TURBT yapılması önerilmektedir (96).

**İntravezikal tedavi:** T1, Tis, yüksek grade Ta ile yüksek riskli düşük grade Ta tümörlere TURBT sonrası intravezikal tedavi uygulanması önerilmektedir. İntravezikal tedavi intravezikal kemoterapi (sıklıkla mitomisin veya gemitabisin) veya Bacillus Calmette–Guérin (BCG) ile uygulanabilir. İntravezikal tedavi; TURBT sonrası ilk 24 saatte tek doz olarak (immediate intravesical therapy) ya da indüksiyon (adjuvan) intravezikal tedavi olarak uygulanabilir. İndüksiyon (adjuvan) intravezikal tedavide TURBT sonrası 6 hafta boyunca haftada bir intravezikal BCG veya kemoterapötik uygulanır. Ardından 4-6 haftalık bir dinlenme periyodu, sonrasında yeniden sistoskopik değerlendirme (ilk TURBT sonrası yaklaşık 3. ayda) uygulanır. TURBT sonrası tek doz kemoterapinin nüks riskini %35 azalttığı, 5 yıllık nüks oranını da %58.8'den %44.8'e azalttığı on üç randomize klinik araştırmanın meta-analizinde saptanmıştır (97).

**BCG:** Orta, yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda intravezikal BCG immünoterapisi uygulanması tercih edilmektedir. Bcg immünoterapisi hem nüks, hem de progresyonun düşürülmesi yönünden intravezikal kemoterapi instilasyonu göre daha etkilidir fakat BCG'nin yan etki profili daha fazladır (11,98). Başlıca yan etkiler hematüri, semptomatik sistit, ateş, epididimoorşit, granülatöz prostatit, artralji, alerjik reaksiyonlar ve sepsis olarak sayılabilir. BCG tedavi şeması için çeşitli programlar tanımlanmıştır (99).

**Yüksek riskli hastalarda** 3 yıl (6 hafta indüksiyon ardından 3, 6, 12,18,24,30,36. aylarda 3'er hafta idame), **Orta riskli hastalarda** 1-2 yıl tedavi optimal program gibi görünmektedir. Yan etkiler nedeniyle çoğunlukla instilasyon

sayısını azaltmak amacı güdülmektedir (17,100,101). **Çok yüksek riskli hastalarda** acil radikal sistektomi önerilmelidir. Radikal sistektominin hasta tarafından reddedilmesi durumunda veya uygun olmaması durumunda, intravezikal BCG üç yıla kadar uygulanmalıdır. BCG tedavisine yanıtızsız hastalarda radikal sistektomi yapılmalıdır. Sistektominin hasta tarafından reddedilmesi veya sistektomiye uygun olmayan hasatlarda mesane koruyucu yaklaşımlar düşünülebilir. BCG refrakter olan veya BCG altında nüks gelişen hastalarda kişiye özelleştirilmiş BCG uygulamaları veya radikal sistektomi önerilebilir. Yine mesane koruyucu yaklaşımlar da gündeme gelebilir (102–104). Fakat BCG immünoterapisine rağmen özellikle yüksek-riskli hastalarda %40-50 oranlarında tümör rekürrensi ve KİMK'e progresyon gözlenebilmektedir (11). Yapılan dört farklı metaanalizde; intravezikal BCG uygulamasının tek başına TURBT veya TURBT + intravezikal kemoterapiye üstün olduğu da gösterilmiştir (105–108). İntravezikal BCG tedavisinde; üç yıllık idame tedavinin bir yıllık tedaviye göre; orta riskli hasta grubunda ek bir faydası olmadığı, yüksek riskli grupta ise nüksü azalttığı ancak ileri evrede progresyon ve sağkalım üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (109).

#### **Sürveyans:**

**Düşük riskli vakalarda,** ilk 1 yıl 3. ve 12. aylarda kontrol sistoskopi yapılmalı buna ek olarak da bazal bir üst üriner sistem ve abdomino/pelvik görüntüleme yapılmalıdır. Kan testi ve üriner sitoloji bakılması önerilmemektedir. **Orta riskli vakalarda,** ilk yıl 3.6.12. aylarda ve 2.yıl her 6 ayda bir sistoskopi yapılmalıdır ve yine bazal bir üst üriner sistem ve abdomino/pelvik görüntüleme yapılması önerilmektedir. Kan testi yine önerilmemekle birlikte üriner sitoloji 3.6.12. aylarda ve 2.yıl her 6 ayda bir yapılmalıdır. **Yüksek riskli vakalarda** ilk 2 yıl her 3 ayda bir sistoskopi yapılması önerilmekle birlikte, 5 yıla kadar da her 6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Abdomino/pelvik ve üst üriner sistem görüntülemesi yine bazal yapılması önerilemekle birlikte üst üriner sistem görüntülemesi 12.ayda tekrarlanmalı ve takip eden 1-2 yılda da yeniden yapılmalıdır. Kan testi yine önerilmemekle birlikte üriner sitoloji ilk 2 yıl her 3 ayda bir 2 yıldan sonra da her 6 ayda bir tekrarlanmalıdır (91).

**Sistektomi endikasyonları:** KİOMK'leri hastalarında ilk basamak tedavi sonrası sistoskopik izlem yapılmalıdır. İzlem esnasında nüks saptanması halinde TURBT yapılması ve saptanan tümörün evresine göre adjuvan intravezikal tedavi

uygulanması önerilmektedir. İntravezikal tedaviye rağmen yapılan değerlendirmede nüks halen saptanır ise sistektomi önerilmektedir. İndüksiyon intravezikal tedavinin bir doz daha yapılması da diğer bir seçenektir

### **2.8.2. Kas İnvaziv Mesane Kanseri (KIMK)**

Muskularis propria invazyonu olan tümörler; Kas invaziv olmayan mesane kanseri (KIMK) olarak adlandırılır. Evre 2-3A-3B ve 4A tümörler bunun içinde her alır. KIMK’de tanıdan hemen sonra abdominal/pelvik CT veya MRG ve akciğer görüntülemesi yapılmalıdır. Semptom varlığı veya klinik şüphe halinde kemik taraması da eklenmelidir.

#### **Parsiyel ve Radikal sistektomi:**

Cerrahi olarak tedavide parsiyel sistektomi veya radikal sistektomi/sistoprostektomi uygulanmaktadır. Parsiyel sistektomi; mesane kubbesine lokalize olan ve mesanenin diğer bölgelerinde eşlik eden in situ karsinom odakları bulunmayan vakalarda, mesane kapasitesini ve üriner kontinansı korumak adına düşünülebilir. Parsiyel sistektomi tedavi, sisplatin bazlı kombine neoadjuvan kemoterapiden sonra tercih edilmelidir. Minimal common iliak, internal iliak, external iliak ve obturator lenf nodları diseksiyonu da eklenebilmektedir.

Ancak KIMK’de altın standart tedavi radikal sistektomi/sistoprostektomidir. Yüksek gradeli T1 hastalıkta da uygulanabilmektedir. Radikal sistektomi ile mesane, komşu organları ve bölgesel lenf bezleri çıkarılmaktadır. Erkeklerde, genellikle prostat, seminal veziküller de kapsamlı olarak çıkarılır. Rezeksiyona sekonder sinir hasarına bağlı erektil disfonksiyonda gelişebilir. Kadınlarda ise uterus, serviks, yumurtalıklar ve anterior vajina blok olarak çıkarılır. Bilateral pelvik lenfadenektomi de sıklıkla yapılmaktadır.

Radikal sistektomi sonrası üriner diversiyon da yapılmalıdır. Bu amaçla kullanılan farklı yöntemler bulunmaktadır. Kutanöz üriner diversiyon yöntemi olarak ince bir barsak segmenti (sıklıkla ileum) kullanılarak üreterden cilde stoma açılıp oradan düzenli olarak kişi tarafından rezervuar boşaltımı yapılabilir. Veya başka bir yöntem olarak bir bağırsak segmentinden ortotopik bir neo-mesane oluşturulabilir. Bu yöntem ile radikal sistektominin daha kabullenebilir olması sağlanmakta ve

yaşam kalitesinde yükselme sağlanmaktadır. Neoadjuvan tedavi sonrası sonrası radikal sistektomi yapılabileceği gibi adjuvan kemoterapi de planlanabilir. Tanı sonrasında tedavi almamış hastalarda ilk 3 ay içinde yapılmalıdır. Radikal sistektomi için açık cerrahi veya laparoskopik yöntemler kullanılabilir. Sistektomi sonrası hastaların %42'sinin TURBT ve görüntülemeler ile konulan tanıdan daha yüksek evrede olduğu yapılan bir araştırmada saptanmıştır (110). Komorbid hastalıkları olan veya cerrahinin riskini kabul etmeyen hastalarda radikal sistektomi kontrendikedir.

### **Neoadjuvan ve adjuvan tedavi:**

Üretelyal mesane kanseri, cisplatin bazlı kemoterpilere en duyarlıdır.

### **Neoadjuvan kemoterapi:**

Neoadjuvan kemoterapi tedavisi alan hastalar için sisplatin bazlı kombinasyon rejimleri kullanılmalıdır. En sık kullanılan neoadjuvan rejimler: DDMVAC (dose-dense methotrexat, vinblastin, doxorubisin, cisplatin) ve gemitabin + sisplatin (GC) kombinasyonudur. Performans durumu iyi olan ve komorbiditesi olmayan genç hastalarda doz yoğun MVAC tercih edilirken, daha yaşlı ve tıbbi komorbiditeleri nedeniyle bu kombinasyonu tolere edemeyecek hastalara GC kombinasyonu tercih edilir.

Mesane kanserinde perioperatif kemoterapide (neoadjuvan veya adjuvan) rejimleri; GC (gemitabin + sisplatin) kombinasyonunun 4 siklus uygulanması, MVAC (metotreksat-vinblastin-doksorubisin, cisplatin), DDMVAC (dose-dense methotrexat, vinblastin, doxorubisin, cisplatin) ve GCSF desteğinin 3-4 siklus uygulanması veya CMV (cisplatin, methotrexate, vinblastin) kemoterapisinin 3 siklus uygulanması protokolleri bulunmaktadır.

KIMK' de 3-4 siklus sisplatin bazlı kombine neoadjuvan kemoterapinin uygulanması sağ kalımda faydalı olduğu görülmüştür (91). 307 hasta ile yapılan bir radomize kontrollü çalışmada KIMK'de neoadjuvan kemoterapinin etkinliğinin araştırılmış ve neoadjuvan metotreksat-vinblastin-doksorubisin-cisplatin (MVAC) kombinasyonunun 3 siklus (28 gün – standart doz olarak verilmesinin sağkalım avantajı sağladığı saptanmıştır (111). Sisplatin bazlı kombinasyon neoadjuvan kemoterapi ile yapılan başka bir meta-analizde de kemoterapinin 5 yıllık hastaliksiz



ve genel sağkalım üzerine avantajı sağladığı gösterilmiştir (112).

**Adjuvan tedavi:** Radikal sistektomi adayı olan KİMK hastalarında, sistektomi öncesi neoadjuvan kemoterapi standart tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, patolojik evreleme temelinde nüks riski yüksek olan, ilk tedaviyi cerrahi ile alan veya neoadjuvan kemoterapi ve sistektomi sonrası rezidüel KİMK olan hastalar adjuvan kemoterapi için aday olabilirler.

Adjuvan kemoterapiye uygun hastalar için tek ajanlı sisplatin veya sisplatin kombinasyonlu: GC (gemsitabin + sisplatin), MVAC (metotreksat-vinblastin-doksorubisin, cisplatin), DDMVAC (dose-dense methotrexat, vinblastin, doxorubisin, cisplatin) protokolleri bulunmaktadır. Sistektomi sonrası adjuvan kemoterapinin araştırıldığı dokuz randomize klinik araştırmanın incelendiği meta-analizde de; sisplatin bazlı kemoterapilerin hastalıksız ve genel sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. Özellikle lenf nodu pozitif hasta grubunda bu etki daha ön plana çıkmıştır (113). Adjuvan kemoterapi tedavisine ameliyattan sonraki altı ile sekiz hafta arasında başlanır. Sistektomi sonrası en geç üç ay içinde adjuvan tedaviye başlanır.

#### **Mesane koruyucu üç modalite tedavi (TMT):**

Radikal sistektomi adayı olamayan KİMK'li hastalar ve doğal mesanelerini korumak isteyen haastalarda, TURBT, radyasyon tedavisi ve eş zamanlı kemoterapiyi içeren TMT'dir. Yaş, komorbidite veya toksisite yönünden sistektomi veya sistektomi+adjuvan kemoterapiye uygun olmayan hastalarda uygulanabilir. TURBT sonrası eşzamanlı kemoradyoterapi en çok verisi olan ve en iyi olan mesane koruyucu tedavi modalitesi olarak kabul edilir. Radyosensite edici (radyoterapi duyarlaştırıcı) kemoterapi olarak sisplatin, sisplatin+paklitaksel, sisplatin + 5-fluorourasil, veya 5- 20 fluorourasil+mitomisin kullanılabilir. Kemoradyoterapinin uygulanamadığı hastalar dışında tek başına radyoterapi, kemoterapi veya TURBT önerilmemektedir.

#### **Tedavi sonrası sürveyans:**

**Sistektomi ile tedavi edilen hastalar:** Sistektomi uygulanmış kas invaziv hastaların takibinde ilk yıl üç ayda bir, ikinci ve üçüncü yıllar içinde altı ayda bir ve beşinci yıla kadar yıllık değerlendirme yapılır. Değerlendirmede elektrolit izlemi,

abdominal/pelvik ve üst üriner sistemin CT ve MRG ile görüntülenmesi, akciğerin CT veya röntgen ile görüntülenmesi yapılmalıdır (73,91,93).

#### **Mesane koruyucu üç modalite yaklaşımları ile tedavi edilen hastalar:**

Mesane koruyucu TMT alan hastalar, lokal nüks kanıtı ve yeni ürotelyal kanserlerin tespiti için tedaviyi takiben dikkatli gözlemlenmelidir.

Sistektomiye uygun olmayan hastada eş zamanlı KRT, tekrarlayan TURBT'yi takiben BCG veya RT tedavi seçenekleri arasındadır. Tedaviden 2-3 ay sonra tümör durumu yeniden gözden geçirilmelidir. Tümör yoksa intravezikal BCG veya gözlem uygulanabilir. Eğer takipte tümör varsa palyatif TURBT, kemoterapi, eş zamanlı KRT (tek başına RT'ye üstün değil),'den biri uygulanabilir veya destek tedavi ile takip edilebilir. Metastatik hastalık şüphesi varsa PET CT çekilmelidir. İlk 1 sene içinde her 3-6 ayda bir renal fonksiyon testleri (kreatinin, elektrolitler), karaciğer fonksiyon testleri hasta KT almışsa her 3 ayda bir hemogram bakılmalıdır.

#### **2.8.3. Metastatik Mesane Kanseri Tedavi:**

Metastatik mesane kanserinde sispatin bazlı kombinasyon kemoterapisi, kontrol noktası inhibitörü immünoterapisi ve hedefe yönelik tedaviler kullanılan tedavi modaliteleridir.

**Kemoterapi:** Metastatik mesane kanserinin birinci basamak tedavi yöntemi sistemik kemoterapidir. Hastanın metastatik olarak saptanması sonrası kreatinin ile GFR hesaplanıp sisplatin bazlı rejimler açısından uygunluğu değerlendirilmelidir. Sisplatin açısından uygun olan hastada gemsitabin-sisplatin (GC) veya DDMVAC-GCSF kombinasyon rejimleri metastatik hastalıkta randomize klinik araştırmalar ile etkinliği gösterilmiş sistemik kemoterapi seçenekleridir.

Gemsitabin+sisplatin ve doz-dens MVAC (DDMVAC) protokolü (14 gün), standart doz (28 gün) MVAC protokolüne göre sağkalım ve toksisite avantajı sağladığı için günümüzde standart doz MVAC protokolüne tercih edilmektedir. DDMVAC protokolü granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ile birlikte uygulanmaktadır (114,115). Sisplatin bazlı tedavi üzerinden 12 aydan uzun süre geçmiş ve hasta hala sisplatine uygunsa platin bazlı bir kombinasyon ile yeniden tedavi edilebilir veya alternatif olarak atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab,

durvalumab, avelumab ve erdafinitib (sadece FGFR3 ve FGFR2 pozitif hastalarda) rejimleri önerilmektedir. Özellikle sisplatin uygulanamadığı hastalarda diğer tercih edilebilecek tedaviler; paklitaksel, dosetaksel, gemsitabin, pemetrexet, ifosfamid, veya metotreksat'ın tek ajan olarak kullanılması, albümin bağlı paklitaksel tedavisi, ifosfamid-gemsitabin-doxorubisin kombinasyonu, gemsitabin+paklitaksel kombinasyonu, gemsitabin+sisplatin kombinasyonudur. Performans durumu (ECOG  $\leq 2$ ) ve böbrek fonksiyonu iyi olan hastaların bazılarında ifosfamid, doxorubisin ve gemsitabin kombinasyonu da tercih edilebilmektedir. ECOG performans durumu tablo-7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.ECOG Performans Skorlaması**

| ECOG | Kriter                                                                                                                     |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0    | Aseptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir)                                 |
| 1    | Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fiziksel aktivitelerde kısıtlanma var ama ofis işi gibi basit işlerde çalışabilir) |
| 2    | Semptomatik, %50'den az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir ancak düzenli işlerde çalışamaz)                       |
| 3    | Semptomatik, %50'den fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor, gündüz saatlerinin %50'sinde yatakta)              |
| 4    | Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak yatağa veya sandalyeye bağımlı)                                              |
| 5    | Ölüm                                                                                                                       |

### **İmmünoterapi ve Hedefe yönelik tedavi:**

Platin bazlı kemoterapi sonrası ikinci basamak tedavide hedefe yönelik ajanlar, özellikle de immünoterapötikler ön plana çıkmaktadır. Tümörde programlanmış hücre ölüm ligandı- 1 (PD-L1- programmed death ligand – 1) ekspresyonu %5 ten fazla olan ve herhangi bir platin içeren kemoterapiye uygun olmayan hastalarda kontrol noktası (checkpoint) inhibitörü immünoterapötiklerden atezolizumab veya pembrolizumab (116,117), nivolumab (118) ile PD-L1 inhibitörü avelumab ikinci basamak tedavide önerilen immünoterapötiklerdir. FGFR

mutasyonu (FGFR2 veya FGFR3) olan hastalarda yapılan çalışmada bir pan-FGFR inhibitörü olan erdafitinib, en az bir seri kemoterapi sonrası sağkalım avantajı sağlamıştır ve ikinci seri metastatik mesane kanseri tedavisinde önerilmektedir (119). İlk seri platin bazlı kemoterapiye en az stabil yanıt olmak üzere yanıt alınan hastalarda avelumab ile idame tedavi, destek tedavileri ile izleme (best supportive care) göre sağkalım avantajı (21.4 ay vs 14.3 ay) sağlamıştır (120).

## **2.9.Yeni Bir Biyobelirteç olarak Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Trombosit/Lenfosit Oranı:**

### **Kanser ve İnflamasyon**

Bağışıklık sistemi vücudumuzda, lökositler aracılı organizmayı hastalıklara ve zararlı etkenlere karşı savunma görevini yerine getirmektedir. Lökositler, granülositler ve lenfositlerden (agranülositler) oluşmaktadır ve bu iki temel hücre grubunun birlikte fonksiyon göstermesi neticesinde bağışıklık sisteminde yer almaktadır. Lenfositler patojenlere karşı özgül yanıtı, tekrarlayan enfeksiyonlara karşı bağışıklık oluşturarak immün sistemin çekirdeğini oluşturur. B ve T olmak üzere iki formu olup B lenfositler yüzeylerinde immunglobulinler barındırarak humoral immüniteden, T lenfositler hücresel immüniteden sorumlu olup periferik kanda %90 oranında temsil edilirler. Granülositler; nötrofil, eozinofil, bazofil, mast hücreleri, dendritik hücreler, monosit-makrofajlar ve fagositleri kapsamaktadır. Granülositler, organizma dünyaya geldiği anda aktif olarak görev aldıkları için “doğuştan gelen” bağışıklık sistemi içerisinde sınıflandırılırken; lenfositler ise, görevini yerine getirebilmesi için öncelikle hedef molekülü veya patojeni tanınması ve bu hedefe yönelik özelleşmiş bazı molekülleri sentezlemesi gerektiğinden dolayı “edinilmiş bağışıklık sistemi” içerisinde yer almaktadır. Patojen bir mikroorganizma mevcut bariyerleri aşarak canlı vücuduna girmeyi başarabilirse, öncelikle doğuştan gelen savunma sistemi (granülositler) ile karşılaşır. Dolayısı ile çoğu canlı için vücudun korunmasında baskın olan sistem doğuştan gelen bağışıklık sistemidir. Doğuştan olan bu yanıt sıklıkla mikroorganizmaların geniş gruplarında bulunan genel özellikleri tanıyarak tetiklenir (13).

**İnflamatuvar Yanıt:** Organizmanın endojen veya eksojen uyaranlara karşı başlattığı, spesifik olmayan ama yaşamın devamı için gerekli olan yanıttır.

İnflamasyona bağılı hücre hasarına ait teorilerin birçoğunun temeli nötrofil ve lökosit aktivasyonuna dayanır. Lökositlerin herhangi bir uyaran ile teması yani aktivasyonu bu hücrelerden inflamasyonda rol alan mediatörlerin salgılanmasına neden olur (121,122). Karsinomların birçoğu enfeksiyon, kronik irritasyon ve inflamasyon zemininde gelişmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, inflamatuvar cevabın kanser gelişmesi ve yayılmasında çok önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir. Tümör hücreleri nötrofil, monosit ve lenfositleri çeken farklı kemokinler sekrete ederler. İnflamatuvar cevabın antitümör etkisi olmasına rağmen kanser gelişen kişilerde bu cevap değişmiştir. Tümör gelişiminin ilk evrelerinde bu hücreler büyümeyi uyaran ve anjiogenezi sitümüle eden bir ortam oluşturlar (123).

Dolaşımda polimorf nükleer lökositler olarak da isimlendirilen nötrofiller, periferik dolaşımda en çok rastlanan immün hücresel elemanlar olup kanda bulunan lökositlerin yaklaşık %50-60'ını nötrofiller oluşturmaktadır. Nötrofiller kemik iliğinde üretilmekte daha sonra kan dolaşımına geçmektedir. İnflamatuvar aksiyonların erken fazını oluşturmakta olup, kandaki ömürleri yaklaşık bir gün kadardır. Kanda nötrofil sayısının artması “nötrofili” olarak adlandırılırken, bu sayının azalması ise “nötropeni” şeklinde isimlendirilmektedir. İnflamasyon alanından salınan kemokinlerin aracılığıyla ilgili alana taşınırlar. Birçok ileri evre kanserde, neoplastik hücreden salınan granülosit/makrofaj koloni stimulan faktör ve IL1, IL6 gibi sitokinlere bağılı olarak kanda yüksek düzeyde nötrofil bulunur. Nötrofiller, VEGF aracılı anjiyogenez, tümör büyümesi, rekürrens, invazyon ve metastaz için gerekli olan vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) biyoyararlanımını ve biyoaktivitesini artırır. Dolaşımdaki nötrofil sayısının ve nötrofil/lenfosit oranının artması onkolojik açıdan kötü prognoz göstergesidir (13,124).

#### **Yeni Bir Biyobelirteç olarak Nötrofil/Lenfosit ve Platelet /Lenfosit Oranı**

Klinik pratikte, son zamanlarda birçok hastalığın tedavi ve takibinde biomarker olarak aktif olarak kullanılması planlanan Netrofil Lenfosit oranı (NLR) ve Platelet /Lenfosit Oranı (PLR) onkolojik hastalarda nüks ve progresyonu öngören biomarker olabileceği düşünülmektedir. Tam kan sayımı basit, ucuz fakat birçok hastalık için önemli takip parametreleri içerir. Lökositlerin strese karşı verdikleri

fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan, bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (14). NLR ve PLR, nötrofil veya platelet sayılarının lenfosit sayısına bölünmesi ile çok basit bir yöntemle elde edilebilir. NLR, kolay ölçülebilir ve tekrarlanabilir bir parametredir. NLR genellikle subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (13).

NLR'nun prognostik faktör olarak en yaygın kullanıldığı alanlardan biri kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır. Kalp yetmezliğinde, stabil angina pectoriste, akut koroner sendromlarda prognozun bağımsız bir belirteci olduğu ortaya konulmuştur (15,16). NLR'nun, kolorektal ve over kanserinde yaşamda kalma üzerinde prognostik bir faktör olduğu da gösterilmiştir (125,126). Prostat kanserli hastalarda yapılan bir başka çalışmada yüksek NLR oranı ile paklitaksel, abirateron ve kabazitaksel tedavilerine direnç arasında bir ilişki olduğu da iddia edilmiştir (127). Metastatik böbrek hücreli karsinomda da tedavi başladıktan sonra, NLR oranının erken dönemde düşmesinin daha iyi sonuçlar verdiği ve daha yüksek cevap oranları ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (128).

Periferik kanda NLR, inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi vermesinden dolayı önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır. Diğer taraftan trombositler de kanser ilerlemesinde önemli ve çok yönlü bir rol oynamaktadır bu nedenle sistemik inflamasyonun başka bir göstergesi olan PLR'dur. Yapılan bazı çalışmalarda, trombositlerin aktivasyonunun ve pıhtılaşma sisteminin tümör metastazı için çok önemli olduğunu göstermiştir. Fakat mekanizmalar net olarak ortaya konulamamıştır. Trombositlerin VEGF ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (Transforming growth factor beta, TGF-  $\beta$ ) gibi sitokinlerin ana kaynağı olduğunu savunan görüşler bulunmaktadır (129). Yine trombositlerin prokoagülan bir yüzey sağlayarak kanser yayılmasını sağladığı ve tümör hücrelerini bağışıklık yanıtlarından koruyarak büyümelerini ve metastaz yapmalarını kolaylaştırdığını düşünüyor (130,131). Artmış PLR, pankreas ve kolorektal kanserlerde azalmış sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (132,133). Ayrıca Meme, over, hepatoselüler kanser ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi birçok kanserde prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (134,135).

### III.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda İzmi Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde Ocak 2015- Aralık 2021 yılları arasında İleri Evre Mesane Kanseri tanısıyla takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm verilerine ulaşılan hastaların değerlendirmeye alınması düşünüldü. Serum nötrofil, lökosit, platelet değerlerinde artışa neden olabilecek eşlik eden enfeksiyonu, hematolojik hastalığı, romatolojik hastalığı vs. olan olguların çalışma dışı bırakılması kararlaştırıldı. Tüm hastaların tanı anındaki nötrofil, lenfosit ve platelet değerleri tespit edilmesi planlandı. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, operasyon tarihi, metastaz durumu, patolojik bulgular, aldığı tedavi, tedaviye yanıt, nüks/progresyon tarihinin kaydedilmesi planlandı. Nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranının prognostik faktör olarak kullanılıp kullanılmayacağı ve hastalığın şiddeti ile korelasyonunun değerlendirilmesi planlandı. Tüm verilerine ulaşılan 93 hasta çalışmaya dahil edildi.

#### 3.1. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi IBM® SPSS® 26 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için ortanca (medyan) ve min-maks kullanılarak verildi. Sosyodemografik ve klinik bilgilerden elde edilen kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri verilerek tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. NLR ve PLR Kesim değerleri (Düşük/Yüksek) gibi dikotom bağımsız gruplarda sürekli verilerin analizi için normal dağılım göstermediğinden dolayı Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin (uzak metastaz varlığı vs. NLR ve PLR kesim grupları) analizinde Pearson'n ki-kare analizi veya Fisher's Kesin Ki Kare analizi uygulandı. NLR ve PLR'nin OS ile ilişkisi Spearman's rho korelasyon testi ile incelendi. NLR ve PLR ile OS arasında lineer regresyon analizi ile kurulan modeller incelendi ve anlamlı model belirlendi. ROC analizi ile uzak metastaz durumu ile NLR, PLR ve OS değişkenlerinde kesim değerleri incelendi. p-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar

istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastaların tanı anındaki hemogramları baz alınarak nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı ve platelet sayısının lenfosit sayısına oranı hesaplandı. Roc eğrisine göre cut off değeri belirlendi. NLR için cut off değeri 2,88 olarak saptandı. PLR için cut off değeri 153 olarak saptandı. Tüm hastalar, NLR ve PLR cut off değerlerine göre yüksek ve düşük olarak iki gruba ayrıldı.

**Etik Kurul Onayı:** aÇışma İzmir Kâtip eÇlebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulundan onay alındı (24.02.2022 tarih ve 0033 karar numaralı) ve çalışmaya katılan tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alınmıştır.





## IV.BULGULAR

Çalışmamızda İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği’de 2015-2021 yılları arasında İleri Evre Mesane Kanseri tanısıyla takip edilen tüm verilerine ulaşılan 93 hasta alındı. Bu hastaların 33’ü tanı anında metastatik hasta idi. Çalışmamıza dahil edilen olgular tanı anında metastatik olan hastalar ile metastatik olmayan hastalar şeklinde iki gruba ayrılarak incelendi. Bu hastaların 7’si (%7,5) kadın, çoğunluğu 86’sı (%92,5) erkek hastalardan oluşmaktadır. Hastaların ortalama yaşı 63,9 olup çoğunluğunda (%65,6) komorbid hastalık eşlik etmektedir. Hastaların %66,7’ sinin ECOG PS düzeyi evre 1 saptanmıştır. Hastaların %58,1 oranı ile büyük çoğunluğu radikal sistektomi operasyonu geçirmiş olup, komorbitesi veya operasyonu kabul etmemesi nedeni operasyon olmayan hasta yüzdesi %15,1 olarak saptanmıştır. Hastaların %15,1’i neoadjuvan kemoterapi tedavisi almıştır.

Hastaların büyük bir çoğunluğunun sigara maruziyeti mevcuttur. %94,6’sı hayatlarının bir döneminde sigara içmiş %10,8 ’i aktif olarak sigara içmeye devam etmektedir. Ortalama 47.9 paket/ yıl sigara içimi saptanmıştır.

Hastaların %59,1 oranı ile büyük çoğunluğu evre 4 hastalardan oluşmakta olup bu hastalarında %35,5 ’i metastatik hasta idi. Hastaların büyük bir kısmında primer mesane lokalizasyonu net olarak değerlendirilememiş olup değerlendirilen hastalarında büyük bir kesimi diffüz mesane tutulumu göstermekteydi. Histopatolojik olarak hastalarda %87,1’i transisyonel ürotelyal karsinom saptanmış olup, hastaların %84,9 ’da CIS (Carcinoma in situ), %71 ’inde lenfovasküler invazyon, %75,3 ’inde prostatik üretra tutulumu saptanmamıştır. Hastaların genel özellikleri tablo 8 ve 9 belirtilmiştir (Tablo 8-Tablo 9).

**Tablo 8. Hastaların genel özellikleri**

| <b>Değişkenler</b>          | <b>Alt Gruplar</b>    | <b>Frekans<br/>(n)</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------|------------------|
| <b>Cinsiyet</b>             |                       |                        |                  |
|                             | Kadın                 | 7                      | 7,5              |
|                             | <b>Erkek</b>          | <b>86</b>              | <b>92,5</b>      |
| <b>Sigara</b>               |                       |                        |                  |
|                             | Hiç içmemiş           | 5                      | 5,4              |
|                             | <b>İçmiş bırakmış</b> | <b>78</b>              | <b>83,9</b>      |
|                             | <b>Halen içiyor</b>   | <b>10</b>              | <b>10,8</b>      |
| <b>Komorbidite Durumu</b>   |                       |                        |                  |
|                             | Yok                   | 32                     | 34,4             |
|                             | <b>Var</b>            | <b>61</b>              | <b>65,6</b>      |
| <b>Komorbid Hastalıklar</b> |                       |                        |                  |
|                             | Yok                   | 32                     | 34,4             |
|                             | <b>HT</b>             | <b>8</b>               | <b>8,6</b>       |
|                             | <b>KBY</b>            | <b>5</b>               | <b>5,4</b>       |
|                             | <b>KKY</b>            | <b>5</b>               | <b>5,4</b>       |
|                             | HT KKY                | 4                      | 4,3              |
|                             | HT KBY KKY DM         | 2                      | 2,2              |
|                             | DM KBY                | 1                      | 1,1              |
|                             | HT KBY                | 1                      | 1,1              |
|                             | HT KBY KKY            | 3                      | 3,2              |
|                             | DM KKY                | 3                      | 3,2              |
|                             | DM                    | 1                      | 1,1              |
|                             | HT DM KBY             | 3                      | 3,2              |
|                             | HT DM                 | 4                      | 4,3              |
|                             | KBY KKY               | 3                      | 3,2              |
|                             | HT DM KKY             | 1                      | 1,1              |
|                             | <b>DİĞER</b>          | <b>17</b>              | <b>18,3</b>      |
| <b>Polifarmasi</b>          |                       |                        |                  |

|                                |                 |           |              |
|--------------------------------|-----------------|-----------|--------------|
|                                | Yok             | 79        | 84,9         |
|                                | Var             | 14        | 15,1         |
| <b>Hidronefroz</b>             |                 |           |              |
|                                | Yok             | 73        | 78,5         |
|                                | Var             | 20        | 21,5         |
| <b>Hidronefroz Derecesi</b>    |                 |           |              |
|                                | Yok             | 73        | 78,5         |
|                                | Grade 1-2       | 6         | 6,5          |
|                                | Grade 3-4       | 14        | 15,1         |
| <b>İntravezikal BCG</b>        |                 |           |              |
|                                | <b>Hayır</b>    | <b>85</b> | <b>91,4</b>  |
|                                | <b>Evet</b>     | <b>7</b>  | <b>7,5</b>   |
| <b>İntravezikal Kemoterapi</b> |                 |           |              |
|                                | <b>Hayır</b>    | <b>93</b> | <b>100,0</b> |
| <b>ECOG PS</b>                 |                 |           |              |
|                                | 0               | 20        | 21,5         |
|                                | 1               | 62        | 66,7         |
|                                | 2               | 10        | 10,8         |
|                                | 3               | 1         | 1,1          |
| <b>Operasyon Tipi</b>          |                 |           |              |
|                                | <b>Parsiyel</b> | <b>25</b> | <b>26,9</b>  |
|                                | <b>Radikal</b>  | <b>54</b> | <b>58,1</b>  |
|                                | Opere Olmamış   | 14        | 15,1         |
| <b>KRT Aldı mı?</b>            |                 |           |              |
|                                | <b>Almadı</b>   | <b>61</b> | <b>65,6</b>  |
|                                | Aldı            | 32        | 34,4         |
| <b>Neoadjuvant KT</b>          |                 |           |              |
|                                | Aldı            | 14        | 15,1         |
|                                | <b>Almadı</b>   | <b>79</b> | <b>84,9</b>  |
| <b>UzakMetastaz(M)</b>         |                 |           |              |

|                                    |                                                    |           |             |
|------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------|-------------|
|                                    | Yok                                                | 59        | 63,4        |
|                                    | <b>Var</b>                                         | <b>33</b> | <b>35,5</b> |
| <b>Evre</b>                        |                                                    |           |             |
|                                    | 2                                                  | 29        | 31,2        |
|                                    | 3                                                  | 9         | 9,7         |
|                                    | <b>4</b>                                           | <b>55</b> | <b>59,1</b> |
| <b>Primer Mesane Lokalizasyonu</b> |                                                    |           |             |
|                                    | Sağ lateral duvar                                  | 2         | 2,2         |
|                                    | Trigon                                             | 1         | 1,1         |
|                                    | <b>Diffüz tutulum</b>                              | <b>42</b> | <b>45,2</b> |
|                                    | <b>Değerlendirilemedi</b>                          | <b>48</b> | <b>51,6</b> |
| <b>Histopatolojik Özellikleri</b>  |                                                    |           |             |
|                                    | <b>Transisyonel/papiller /ürotelyal karsinom</b>   | <b>81</b> | <b>87,1</b> |
|                                    | Urothelial carcinoma with squamous differentiation | 10        | 10,8        |
|                                    | Nöroendokrin karsinom/küçük hücreli                | 1         | 1,1         |
|                                    | Urachal carcinoma                                  | 1         | 1,1         |
| <b>CIS (Carcinoma in situ)</b>     |                                                    |           |             |
|                                    | <b>Yok</b>                                         | <b>79</b> | <b>84,9</b> |
|                                    | Var                                                | 11        | 11,8        |
| <b>Lenfovasküler invazyon</b>      |                                                    |           |             |
|                                    | <b>Yok</b>                                         | <b>66</b> | <b>71,0</b> |
|                                    | Var                                                | 24        | 25,8        |
|                                    | Belirtilmemiş                                      | 1         | 1,1         |
| <b>Prostatik üretra tutulumu</b>   |                                                    |           |             |
|                                    | <b>Yok</b>                                         | <b>70</b> | <b>75,3</b> |

|  |     |    |      |
|--|-----|----|------|
|  | Var | 21 | 22,6 |
|--|-----|----|------|

**Tablo 9.Yaş, Sigara paket/yıl ve BMI değişkenlerinin tanımlayıcı istatistiksel analizi**

| Yaş         | Paket/Yıl   | BMI         |
|-------------|-------------|-------------|
| <b>63,9</b> | <b>47,6</b> | <b>25,6</b> |
| 93          | 39          | 58          |

#### 4.1. Tüm Hastaların Değerlendirilmesi

Hastaların genel sağkalım analizi yapıldı. Tüm hastaların sağkalım analizinde OS ortalama 36.2 ay olarak saptandı. (Tablo 4)

**Tablo 10.Hastaların ortalama genel sağkalım verileri**

| Tüm hastalar    | OS (ay)     |
|-----------------|-------------|
| <b>Ortalama</b> | <b>36,2</b> |
| SS              | 31,4        |
| Medyan          | 25,6        |
| Minimum         | 2,4         |
| Maksimum        | 159,8       |
| <b>n</b>        | <b>93</b>   |

NLR için medyan değer 2,88 olarak bulundu ve bu değere göre kesim değeri oluşturulup ( $\geq 2,88$  şartı ile) OS için karşılaştırmalar yapıldı. NLR düşük olan grupta median genel sağkalım 26.1 ay, NLR yüksek olan grupta median genel sağkalım 21 ay olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ( $p=0.053$ ). Çalışmamızda OS için anlamlı ve belirleyici bir kesim noktası saptanamaması nedeni ile daha önce yapılmış olan yayınlardan ve ilgili çalışmalardan elde edilen sıklıkla kullanılan 2,40 kesim değeri ile bir değerlendirme yapıldı ve genel sağkalım süresi üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı belirgin bir kesim noktası saptanabildi. NLR düşük ( $<2.40$ ) olan grupta median genel sağkalım 37 ay, NLR yüksek olan grupta median genel sağkalım 19.7 ay olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı. ( $p=0.007$ ). (Tablo 11.)

**Tablo 11. Kesim değerlerine göre oluşturulan NLR gruplarında genel sağkalım süresinin (ay) karşılaştırılması**

| NLR_Grup                                               | Ortalama | Std. Sapma | Median | Minimum | Maximum | N  | P Değeri |
|--------------------------------------------------------|----------|------------|--------|---------|---------|----|----------|
| <2,88                                                  | 42,7     | 36,4       | 26,1   | 2,4     | 159,8   | 47 | 0,053    |
| >=2,88                                                 | 29,5     | 23,7       | 21,0   | 2,8     | 98,9    | 46 |          |
| <2,40                                                  | 46,9     | 38,0       | 37,0   | 2,4     | 159,8   | 39 | 0,007    |
| >=2,40                                                 | 28,4     | 22,9       | 19,7   | 2,8     | 98,9    | 54 |          |
| Mann-Whitney U testi uygulandı ve $p<0,05$ anlamlıdır. |          |            |        |         |         |    |          |

Tüm hastaların ortalama genel sağkalımı üzerine diğer parametre olan PLR etkisi incelendi. PLR düşük olan grupta OS 32,1 ay, PLR yüksek olan grupta OS 19,7 ay olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi ( $p=0,065$ )

PLR için medyan değer 153 olarak bulunmuş ve bu değere göre kesim değeri oluşturulup ( $\geq 153$  ve  $<153$  şartı ile) OS için karşılaştırmalar yapılmıştır. Ancak, OS için anlamlı ve belirleyici bir kesim noktası saptanamamıştır. Bu nedenle yayınlardan ve ilgili çalışmalardan elde edilen sıklıkla kullanılan ve bizim belirlediğimiz 160 kesim değeri ile bir değerlendirme yapılmış ve genel sağkalım süresi üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı belirgin bir kesim noktası 160 kesim değeri ile saptanabilmiştir. PLR düşük olan grupta OS 32,1 ay, PLR yüksek olan grupta OS 19,6 ay olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark

gözlendi ( **0,049** )(Tablo 12.)

**Tablo 12. Kesim değerlerine göre oluşturulan PLR gruplarında genel sağkalım süresinin (ay) karşılaştırılması**

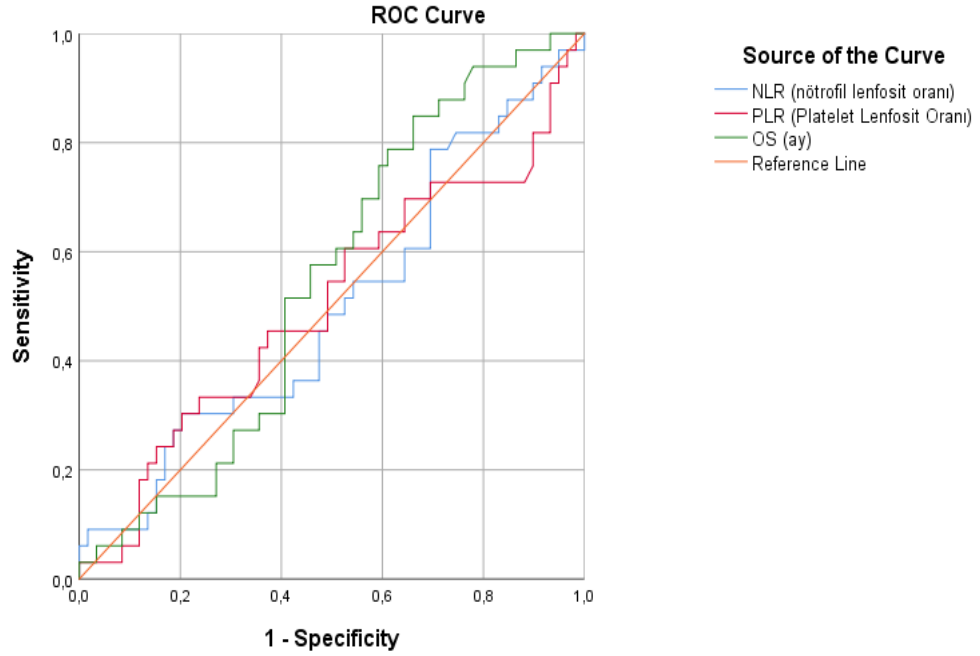
| PLR Kesim Değeri Grupları                                | Ortalama | Std. Sapma | Medyan      | Minimum | Maximum | N  | p            |
|----------------------------------------------------------|----------|------------|-------------|---------|---------|----|--------------|
| < 153                                                    | 41,2     | 32,6       | <b>32,1</b> | 2,4     | 119,7   | 46 | 0,065        |
| >= 153                                                   | 31,3     | 29,6       | <b>19,7</b> | 2,8     | 159,8   | 47 |              |
| < 160                                                    | 40,5     | 31,5       | <b>32,1</b> | 2,4     | 119,7   | 50 | <b>0,049</b> |
| >= 160                                                   | 31,2     | 30,8       | <b>19,6</b> | 2,8     | 159,8   | 43 |              |
| Mann-Whitney U testi uygulandı ve $p < 0,05$ anlamlıdır. |          |            |             |         |         |    |              |

#### 4.2. Metastatik Hastaların Değerlendirilmesi

Tanı anında metastatik olan hastaların genel sağkalımı üzerine NLR ve PLR etkisi incelendi. Uzak metastaz var olup olmamasına göre NLR, PLR ve OS değişkenlerinde kesim değeri (cut-off) belirlenmesi için yapılan ROC analizinde anlamlı olmayan durumlar saptanmıştı. Uzak metastaz durumuna göre bu parametreler üzerinde belirleyicilik saptanmadı ve anlamlı bir sensivite ve spesifite bulunamadı (Tablo 13, Şekil1)

**Tablo 13. Uzak metastaz durumuna göre NLR, PLR ve OS parametreleri için ROC Analizi**

| Test Result Variable(s)                                                                  | AUC   | Std. Hata | p değeri | %95 GA    |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|----------|-----------|-----------|
|                                                                                          |       |           |          | Alt Sınır | Üst Sınır |
| NLR (nötrofil lenfosit oranı)                                                            | 0,499 | 0,064     | 0,987    | 0,374     | 0,624     |
| PLR (Platelet Lenfosit Oranı)                                                            | 0,503 | 0,065     | 0,958    | 0,375     | 0,632     |
| OS (ay)                                                                                  | 0,546 | 0,06      | 0,469    | 0,428     | 0,664     |
| ROC analizi uygulandı ve $p < 0,05$ anlamlıdır. AUC; Area under curve, GA; Güven aralığı |       |           |          |           |           |



**Şekil 1.Uzak metastaz durumuna göre NLR, PLR ve OS parametrelerinde ROC analizi**

Tablo 11 'den elde edilen bulgular sayesinde, NLR'nin 2,40 kesim değerine göre oluşturulan gruplarda uzak metastaz olup olmamasına göre karşılaştırma yapılmıştır. Ancak, uzak metastaz olup olmamasına göre bu kesim değerine ait gruplarda yani 2,40 altı ve üzerinde anlamlı fark saptanmamıştır Tablo14 (p=0,545).

**Tablo 14.NLR kesim değeri gruplarında uzak metastaz olup olmamasına göre karşılaştırma**

| Değişken             | Alt Gruplar | Frekans | NLR Kesim Değeri Grupları |        | Toplam |
|----------------------|-------------|---------|---------------------------|--------|--------|
|                      |             | Yüzde   | <2,40                     | >=2,40 |        |
| Uzak Metastaz Durumu | Yok         | n       | 23                        | 36     | 59     |
|                      |             | %       | 61%                       | 67%    | 64%    |
|                      | Var         | n       | 15                        | 18     | 33     |
|                      |             | %       | 40%                       | 33%    | 36%    |



|                                                             |  |   |      |      |      |
|-------------------------------------------------------------|--|---|------|------|------|
| Toplam                                                      |  | n | 38   | 54   | 92   |
|                                                             |  | % | 100% | 100% | 100% |
| Pearson's ki kare analizi uygulandı ve $p<0,05$ anlamlıdır. |  |   |      |      |      |

Tablo 12.'den elde edilen bulgular sayesinde, PLR'nin 160 kesim değerine göre oluşturulan gruplarda uzak metastaz olup olmamasına göre karşılaştırma yapılmıştır. Ancak, uzak metastaz olup olmamasına göre bu kesim değerine ait gruplarda yani 160 altı ve üzerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Tablo 15. ( $p=0,853$ ).

**Tablo 15. PLR kesim değeri gruplarında uzak metastaz olup olmamasına göre karşılaştırma**

| Değişken                                                    | Alt Gruplar | Frekans | PLR Kesim Değeri Grupları |       | Toplam |
|-------------------------------------------------------------|-------------|---------|---------------------------|-------|--------|
|                                                             |             | Yüzde   | <160                      | >=160 |        |
| Uzak Metastaz Durumu                                        | Yok         | n       | 31                        | 28    | 59     |
|                                                             |             | %       | 63%                       | 65%   | 64%    |
|                                                             | Var         | n       | 18                        | 15    | 33     |
|                                                             |             | %       | 37%                       | 35%   | 36%    |
| Toplam                                                      |             | n       | 49                        | 43    | 92     |
|                                                             |             | %       | 100%                      | 100%  | 100%   |
| Pearson's ki kare analizi uygulandı ve $p<0,05$ anlamlıdır. |             |         |                           |       |        |

Tablo 16.'da değişkenler arasında ilişkiye bakılmadan önce uygun analiz metodun belirlenmesi için öncesinde değişkenlerde **normalite analizleri yapılmıştır ve her iki test sonucunun  $p<0,0001$**  olmasından dolayı normal dağılmadığı bu nedenle korelasyon analizinde **Spearman' rho testinin** seçilmesinin doğru olacağı belirlenmiştir.

**Tablo16. Değişkenler için normalite analizleri**

|                                      | Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |    |                   | Shapiro-Wilk |    |                   |
|--------------------------------------|---------------------------------|----|-------------------|--------------|----|-------------------|
|                                      | Statistic                       | sd | p                 | Statistic    | sd | p                 |
| <b>NLR</b> (nötrofil lenfosit oranı) | 0,131                           | 93 | <b>&lt;0,0001</b> | 0,912        | 93 | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>PLR</b> (Platelet)                | 0,206                           | 93 | <b>&lt;0,0001</b> | 0,819        | 93 | <b>&lt;0,0001</b> |

|                                                                |       |    |                   |       |    |                   |
|----------------------------------------------------------------|-------|----|-------------------|-------|----|-------------------|
| <b>Lenfosit Oranı)</b>                                         |       |    |                   |       |    |                   |
| <b>OS (ay)</b>                                                 | 0,155 | 93 | <b>&lt;0,0001</b> | 0,830 | 93 | <b>&lt;0,0001</b> |
| a. Lilliefors Significance Correction; sd; serbestlik derecesi |       |    |                   |       |    |                   |

Tablo 17.'de NLR ve PLR arasında orta düzeyde ( $r=0,565$ ) pozitif yönde (yani biri artarken diğeri de artıyor) istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,0001$ ) ilişki bulundu. NLR ile OS arasında negatif yönde orta-düşük düzeyde ( $r=-0,319$ ) anlamlı korelasyon saptandı ( $p<0,0001$ ). Ancak PLR ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $r=-0,17$ ;  $p=0,104$ ).

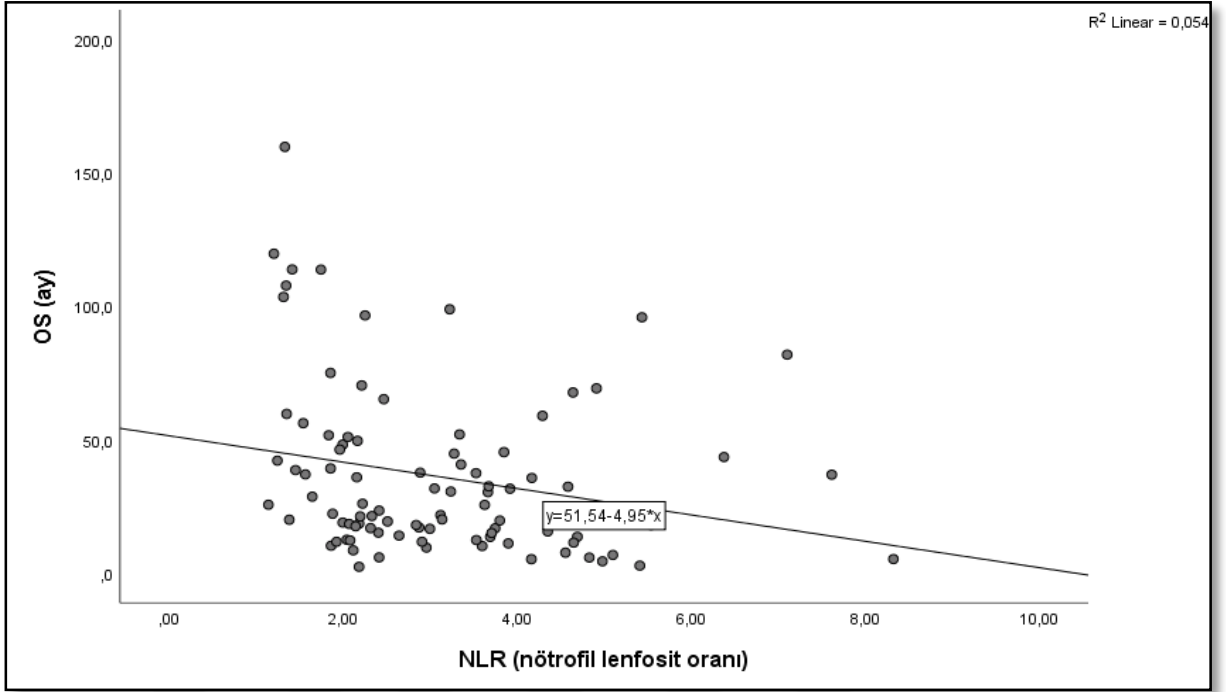
**Tablo 17.NLR ve PLR ile OS arasında korelasyon analizi**

| <b>Değişkenler</b>                                                                                                                    | <b>İstatistik</b> | <b>NLR(nötrofil lenfosit oranı)</b> | <b>PLR (Platelet Lenfosit Oranı)</b> | <b>OS (ay)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| NLR (nötrofil lenfosit oranı)                                                                                                         | r                 |                                     | <b>,565**</b>                        | <b>-,319**</b> |
|                                                                                                                                       | p                 |                                     | 0,000                                | 0,002          |
|                                                                                                                                       | N                 |                                     | 93                                   | 93             |
| PLR (Platelet Lenfosit Oranı)                                                                                                         | r                 |                                     |                                      | <b>-0,170</b>  |
|                                                                                                                                       | p                 |                                     |                                      | 0,104          |
|                                                                                                                                       | N                 |                                     |                                      | 93             |
| <b>Spearman's rho analizi uygulandı ve ** korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2-kuyruklu). r; Spearman rho korelasyon katsayısı</b> |                   |                                     |                                      |                |

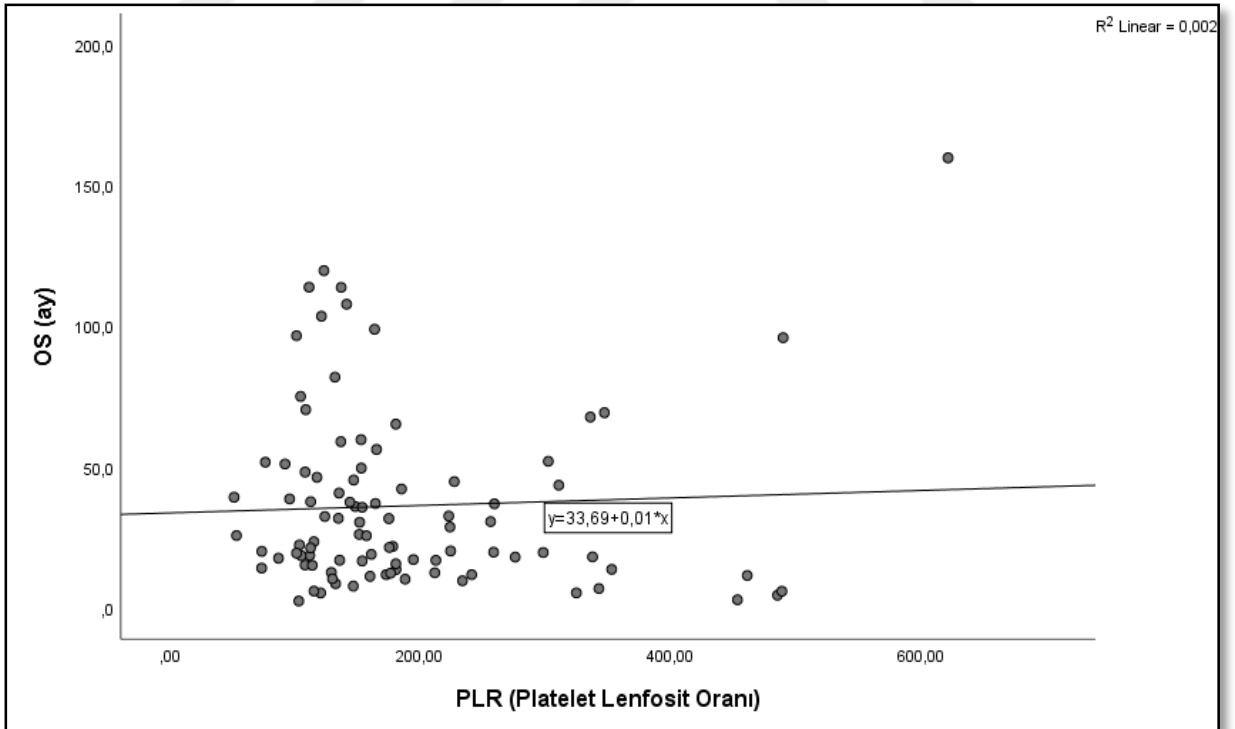
Tablo 18.'da NLR ve PLR ile OS arasında kurulan regresyon modelleri gösterilmiştir. NLR ve PLR birlikte aynı model içinde olması denenmiştir ama Model 1'de görüleceği üzere PLR anlamlı olmayan bir model sergilemiştir ( $p=0,060$ ). Bu nedenle Model 2 'de yer alan NLR'nin yalnız değerlendirildiği model daha uygun bulunmuştur ve Şekil 1.'de elde edilen grafikte model ve denklemi gösterilmiştir. NLR hesaplandığında OS'nin tahmin edilmesi mümkündür

**Tablo 18.NLR ve PLR ile OS arasında kurulan regresyon modelleri**

| Model                                                                             | Değişken<br>ve Sabit<br>Değerler                 | Unstandardized<br>Coefficients |              | Standardized<br>Coefficients | t          | p            | B için %95<br>GA |              |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------|--------------|------------------------------|------------|--------------|------------------|--------------|
|                                                                                   |                                                  | B                              | Std.<br>Hata | Beta                         |            |              | Alt<br>Sınır     | Üst<br>Sınır |
| 1                                                                                 | Sabit<br>(Constan)                               | 46,970                         | 7,737        |                              | 6,071      | <0,0001      | 31,60            | 62,34        |
|                                                                                   | <b>NLR<br/>(nötrofil<br/>lenfosit<br/>oranı)</b> | -7,375                         | 2,495        | -0,346                       | -<br>2,956 | <b>0,004</b> | -<br>12,33       | -2,42        |
|                                                                                   | <b>PLR<br/>(Platelet<br/>Lenfosit<br/>Oranı)</b> | 0,064                          | 0,034        | 0,223                        | 1,904      | <b>0,060</b> | 0,00             | 0,13         |
| 2*                                                                                | Sabit<br>(Constant)                              | 51,545                         | 7,459        |                              | 6,910      | <0,0001      | 36,73            | 66,36        |
|                                                                                   | <b>NLR<br/>(nötrofil<br/>lenfosit<br/>oranı)</b> | -4,950                         | 2,176        | -0,232                       | -<br>2,274 | <b>0,025</b> | -9,27            | -0,63        |
| 3                                                                                 | Sabit<br>(Constant)                              | 33,690                         | 6,560        |                              | 5,136      | <0,0001      | 20,66            | 46,72        |
|                                                                                   | <b>PLR<br/>(Platelet<br/>Lenfosit<br/>Oranı)</b> | 0,013                          | 0,030        | 0,046                        | 0,441      | <b>0,660</b> | -0,05            | 0,07         |
| Regresyon analizi uygulandı ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi. GA; Güven aralığı |                                                  |                                |              |                              |            |              |                  |              |



Şekil 2. NLR ve OS arasında kurulan regresyon modeli



Şekil 3. PLR ve OS arasında kurulan regresyon modeli

## V.TARTIŞMA

Çalışmamızda, ileri evre mesane kanseri hastalarında genel sağkalım ilişkili olabilecek yol gösterici, ucuz, kolay bakılabilen, tekrarlanabilir ve yaygın olarak kullanılabilir kan testi olan NLR ve PLR'nin prognostik değerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Günümüzde kanser ile inflamasyonun ilişkisi, çoğu kanser türünde sağkalım ve hastalığın progresyonunun belirlenmesinde önem kazanmıştır (136). Sistemik inflamatuvar cevap, periferik kandaki beyaz küre ve trombosit miktarında değişimler ve özellikle rölatif lenfopeni ile birlikte gelişen nötrofili tablosuyla ilişkilidir. Buna dayanarak bazı kanserlerde NLR ve PLR'nin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (137,138). NLR'nin, kolorektal ve over kanserinde yaşamda kalma üzerinde prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (125,126). Metastatik böbrek hücreli karsinomda da tedavi başladıktan sonra, NLR oranının erken dönemde düşmesinin daha iyi sonuçlar verdiği ve daha yüksek cevap oranları ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (128).

Literatürü incelediğimizde, NLR değerinin hastalarda preoperatif dönemde bakılarak karsinomların daha çok prognozunu değerlendirmek için kullanıldığı görülmektedir. Bunlardan biri olan, Yao ve arkadaşlarının Çinli meme kanseri hastalarında yaptığı bir çalışmada; yüksek NLR'nin ( $NLR > 2.57$ ) düşük OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (139). Nakano K ve arkadaşlarının 167 Japon meme kanserli hastada NLR'nin prognoza etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; NLR değeri  $\geq 2.5$  olan hastalarda erken hastalık nüksü ve erken mortalite tespit edilmiştir (140). Yusuke Takahashi ve arkadaşlarının komplet rezeksiyon yapılan akciğer adenokarsinomlu hastalarda NLR'nin prognoza etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; yüksek NLR'nin ( $NLR \geq 2.5$ ) kısa OS ( $p < 0.001$ ) ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (141). Nuhn ve ark. yaptığı 238 hastanın bilgilerini içeren bir çalışmada prostat kanseri tedavisi öncesi NLR bakılmış, çalışmada NLR cut-off değeri 3 olarak alınmış. NLR'si yüksek ( $> 3.0$ ) hastalarda, NLR'si yüksek olmayanlara ( $\leq 3.0$ ) göre postoperatif daha kısa bir genel sağ kalım (14.4'e karşı 18.3 ay) bulunmuştur (142).

Görgel ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da parsiyel nefrektomi yapılan hastaların patolojik sonuçlarına göre benign ve malign tümörü olan hastaların nötrofil/lenfosit oranları arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (143). Özyalvaçlı ve arkadaşları, 120 meme kanserli ve 50 benign proliferatif meme hastalığı olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, Roc analizi ile NLR

cut off değeri 2,96 olarak belirlenmiş, yüksek NLR değerlerinin kötü prognostik faktörler ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Preoperatif yüksek NLR oranının malign olguları tahmin etmede yüksek prediktif değeri olduğunu saptamışlardır. Aynı zamanda NLR oranının meme kanseri hastalarında anlamlı prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir (144).

NLR'nin preoperatif ölçümünün KİOMK hastaların takiplerinde rekürrens gelişip gelişmeyeceğini değerlendiren Çelen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ameliyat öncesi NLR değerine göre hastaları  $NLR \geq 2.5$  ve  $< 2.5$  olacak şekilde iki gruba ayırmış, 1 yıllık takip süreci sonrası yapılan değerlendirmeler ile  $NLR \geq 2.5$  hastaları (%55,6),  $NLR < 2.5$  hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek rekürrens oranlarına sahip olduğunu tespit etmişler ( $P=0.005$ ) (145) .

2015 yılında Mano ve arkadaşlarının yaptıkları yüksek NLR değerinin yüzeysel mesane tümörlerinde nüks ve progresyon için bir gösterge olup olmadığını araştıran çalışmada KİOMK tanısı alan 122 hastanı 40 ay içinde takip etmişler. Hastaların ortalama NLR 2,81 hesaplamışlar. Hastaların yaklaşık %64 de  $NLR > 2,41$  olarak değerlendirilmiş. 3 yıllık takiplerde  $NLR > 2,41$  grupta progresyon %84 izlenirken  $NLR < 2,41$  olan hastalarda %61 olarak izlenmiş. Mevcut çalışmada preoperatif yüksek NLR değeri nüks ve progresyonu öngörmede bir marker olabileceğini düşündürmektedir (146).

Nötrofiller VEGF salınımından büyük oranda sorumlu olan hücrelerdir. VEGF anjiogenik etkisi ile tümör büyümesinde tamamlayıcı rol oynamaktadır. Diğer yandan lenfositopeni nedeniyle Nötrofil/Lenfosit oranı artan hastalarda tümöre karşı oluşan immun yanıt azalmıştır. Böylece bu hastalarda daha kötü prognoz ve artmış nüks görülebilir (147). Bu açıdan bakıldığında Nötrofil/Lenfosit oranı mesane kanserli hastalarda prognozu öngörmede kullanılabilen bir tetkik olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak genel sağkalım ile ilişkisi net olarak ortaya konamamıştır. Bunun sebebi; çalışmalarda Nötrofil/Lenfosit oranı için farklı cut-off değerlerinin kullanılması olabilir. Literatürde yapılan çalışmalarda da NLR 2-5 değişmekle beraber 2.5 kesim değerinin altında anlamlı veriler saptandığı görülmüştür.

Bizim çalışmamızda da Nötrofil/Lenfosit için medyan değer 2,88 olarak bulundu ve bu değere göre kesim değeri oluşturulup ( $\geq 2,88$  şartı ile) OS için karşılaştırmalar yapıldı. NLR düşük olan grupta median genel sağkalım 26.1 ay, NLR yüksek olan grupta median genel sağkalım 21 ay olarak saptandı. İki grup

arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ( $p=0.053$ ). NLR değerinde OS için anlamlı ve belirleyici bir kesim noktası saptanamaması nedeni ile daha önce yapılmış olan yayınlardan ve ilgili çalışmalardan elde edilen sıklıkla kullanılan ve bizim belirlediğimiz 2,40 kesim değeri ile bir değerlendirme yapıldı ve genel sağkalım süresi üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı belirgin bir kesim noktası saptanabildi. NLR düşük ( $<2.40$ ) olan grupta median genel sağkalım 37 ay, NLR yüksek olan grupta median genel sağkalım 19.7 ay olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı. ( $p=0.007$ ). Çalışmamızda ayrıca tanı anında metastatik olan hastaların genel sağkalımı üzerine NLR etkisi incelendi. NLR'nin 2,40 kesim değerine göre oluşturulan gruplarda uzak metastaz olup olmamasına göre karşılaştırma yapıldı. Ancak, uzak metastaz olup olmamasına göre bu kesim değerine ait gruplarda yani 2,40 altı ve üzerinde anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,545$ ).

PLR'nın prediktif değeri ile ilgili yapılan araştırmalarda, pankreas ve kolorektal kanserlerde azalmış sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (132,133). Ayrıca meme, over, hepatoselüler kanser ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi birçok kanserde prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (134,135).

Over kanseri ile ilgili 2011 yılında literatürde ilk kez Asher ve arkadaşları, PLR'nin genel sağkalım üzerine etkisini araştırmışlardır. Preoperatif 235 over kanserli hastayı kapsayan bu çalışmada,  $PLR>300$  olan hastalarda medyan genel sağkalım 37,4 ay;  $PLR<300$  altında olan grupta ise 14,5 ay olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark yarattığı görülmüştür ( $p=0,03$ ) (148).

Bangkok'ta Raungkawmanee ve arkadaşları, 2012 yılında 166 over kanserli hastada progresyonsuz ve genel sağkalım üzerine NLR ve PLR etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada da yüksek PLR değerleri ile azalmış genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüş ( $p=0,003$ ) ve NLR'ye göre PLR'nin daha prediktif bir değer ve bağımsız bir prognostik faktör olduğu düşünülmüştür (149).

Tümör nedeniyle oluşan sistemik inflamasyona bağlı olarak platelet sayısı artabilir. Platelet agregasyonu ve degranulasyonu nedeniyle platelet kaynaklı proanjiogenik mediatörler ortama salınır. Bu mediatörler tümör mikrovasküleritesini artırarak tümör büyümesine neden olurlar (150). Yine trombositlerin prokoagülan bir yüzey sağlayarak kanser yayılmasını sağladığı ve

tümör hücrelerini bağışıklık yanıtlarından koruyarak büyümelerini ve metastaz yapmalarını kolaylaştırdığını düşünüyor (130,131).

Platelet/Lenfosit oranı tümör büyümesinin klinik yansıması olarak hastalık prognozu için yol gösterici olabilir. Platelet/Lenfosit oranının da tıpkı Nötrofil/Lenfosit oranı gibi literatürde prognoz üzerine etkisi net olarak gösterilememiştir. Bu durumun bir sebebi olarak; Platelet/Lenfosit oranının prognoza etkisini belirlemede kullanılan cut-off değerinin yapılan çalışmalara göre farklılık göstermesi düşünülebilir. Literatürde yapılan çalışmalarda PLR genellikle 100-300 arasında değişmektedir.

Çalışmamızda Platelet/Lenfosit oranı için medyan değer 153 olarak bulunmuş ve bu değere göre kesim değeri oluşturulup ( $\geq 153$  ve  $<153$  şartı ile) OS için karşılaştırmalar yapılmıştır. PLR düşük olan grupta OS 32,1 ay, PLR yüksek olan grupta OS 19,7 ay olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark gözlenmedi ( $p=0,065$ ). PLR değerinde OS için anlamlı ve belirleyici bir kesim noktası saptanamaması nedeni ile daha önce yapılmış olan yayınlardan ve ilgili çalışmalardan elde edilen sıklıkla kullanılan ve bizim belirlediğimiz 160 kesim değeri ile bir değerlendirme yapılmış ve genel sağkalım süresi üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı belirgin bir kesim noktası 160 kesim değeri ile saptanabilmiştir( $p=0,049$ ). PLR'nin 160 kesim değerine göre oluşturulan gruplarda uzak metastaz olup olmamasına göre karşılaştırma yapıldı. Ancak, uzak metastaz olup olmamasına göre bu kesim değerine ait gruplarda yani 160 altı ve üzerinde anlamlı fark saptanmadı. ( $p=0,853$ ).

Çalışmamızda ayrıca NLR ve PLR ve OS arasında regresyon modeli kurulması planlandı. Bu amaçla değişkenler arasında ilişkiye bakılmadan önce uygun analiz metodun belirlenmesi için öncesinde değişkenlerde normalite analizleri yapıldı ve korelasyon analizinde Spearman' rho testinin seçilmesinin doğru olacağı belirlendi. NLR ve PLR arasında orta düzeyde pozitif yönde (yani biri artarken diğeri de artıyor) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. NLR ile OS arasında negatif yönde orta-düşük düzeyde anlamlı korelasyon saptandı. Ancak PLR ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Model 1'de NLR ve PLR'nin birlikte aynı model içinde olması denendi ama PLR ile anlamlı olmayan bir model sergilendi. Bu nedenle NLR'nin yalnız değerlendirildiği model olan Model 2 daha uygun bulundu. Model 2 'de ve Şekil 1.'de elde edilen grafikte NLR hesaplandığında OS'nin tahmin edilmesi mümkün



olan bir modelleme saptandı.

Sonuç olarak, periferik kan örnekleme ile numuneler hastalardan kolayca elde edilir ve rutin olarak kullanılan bir prosedürdür. PLR ve NLR için saptadığımız eşik değerin doğru değerler olup olmadığı, yüksek ve düşük NLR ve PLR ayrımı için kullanılan yöntemin uygun olup olmadığı daha fazla araştırma gerektirmektedir. Literatürdeki benzer çalışmalardan farklı çıkan bu durum hasta sayısının düşük volümlü olmasından kaynaklanmakta olduğuna ve daha geniş serili, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Bahsettiğimiz sınırlamalar dikkate alınarak, her ne kadar daha fazla doğrulama gerekli olmasına rağmen, sonuçlarımız tedavi öncesi artan NLR ve PLR düzeylerinin, mesane kanseri hastalarında bağımsız bir prognostik faktörü temsil edebileceğinin ipuçlarını vermektedir.

## VII. SONUÇ VE ÖNERİLER

Biz de bu çalışmamızda, Roc analizi ile belirlediğimiz cut off değerine göre yüksek NLR ( $>2,88$ ) ve PLR ( $>153$ ) değerlerinde tüm hasta grubunda azalmış genel sağkalım süresi saptadık. Ancak bulduğumuz sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde yapılan çalışmalarda da NLR ve PLR değeri genel olarak aynı yöntemle belirlenmiş olup, çalışmalarda alınan NLR 2-5 ve PLR ise genellikle 100-300 arasında değişmektedir. OS için anlamlı ve belirleyici bir kesim noktası saptanamaması nedeni ile daha önce yapılmış olan yayınlardan ve ilgili çalışmalardan elde edilen sıklıkla kullanılan ve bizim belirlediğimiz cut of değerler olan  $NLR > 2.4$ 'ün ve  $PLR > 160$  değerinin daha kısa bir genel sağkalımı öngördüğünü göstermektedir. Metastatik hasta grubu incelendiğinde, yüksek NLR ve PLR değerleri ile azalmış OS ile ilişkisi incelendiğinde, NLR ve PLR'nin artmış değerlerinde azalmış ortalama genel sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır ancak her iki incelemede de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda ayrıca farklı olarak NLR ve PLR ve OS arasında regresyon analizi ile belirlenen ve NLR hesaplandığında OS'nin tahmin edilmesinin mümkün olduğu anlamlı bir modelleme elde edildi. Elde edilen sonuçlar ışığında NLR'nin ve PLR'nin kötü prognozlu hastaları tanımlamak için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

# İLERİ EVRE MESANE KANSERLERİNDE NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT ORANININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

## VIII.ÖZET

**Tekel, Ş. (2022). İleri evre mesane kanseri tanılı hastalarda nötrofil /lenfosit (NLR) ve platelet/lenfosit (PLR) oranının prognostik önemi. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği.**

**Uzmanlık tezi.**

**İzmir.**

**Amaç:** Mesane kanseri, üriner sistemin en sık görülen tümörleridir. Mesane kanseri doğal seyrinde immün cevabın rolü giderek belirginleşmektedir. Bu çalışmada, ileri evre mesane kanserinde, tümöre karşı geliştirilen immün yanıtın dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirebileceğimiz, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranının (PLR) prognostik önemini araştırmayı hedefledik.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde Ocak 2015- Aralık 2021 yılları arasında İleri Evre Mesane Kanseri tanısıyla takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm verilerine ulaşılan hastaların değerlendirmeye alındı. Serum nötrofil, lökosit, platelet değerlerinde artışa neden olabilecek eşlik eden enfeksiyonu, hematolojik hastalığı, romatolojik hastalığı vs. olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların tanı anındaki nötrofil, lenfosit ve platelet değerleri tespit edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, operasyon tarihi, metastaz durumu, patolojik bulgular, aldığı tedavi, tedaviye yanıt, nüks/progresyon tarihinin kaydedildi. Tüm verilerine ulaşılan 93 hasta çalışmaya dahil edildi.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. NLR ve PLR değerleri normal dağılım göstermediğinden dolayı Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Pearson'n ki-kare analizi veya Fisher's Kesin Ki Kare analizi uygulandı. NLR ve PLR'nin OS ile ilişkisi Spearman's rho korelasyon testi ile incelendi. NLR ve PLR ile OS arasında lineer regresyon analizi ile kurulan modeller incelendi ve anlamlı model belirlendi. ROC analizi ile  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Demografik özelliklere bakıldığında toplam 93 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup: hastaların çoğunluğu (%92,5) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların ortalama yaşı 63,9 olup çoğunluğunda (%65,6) komorbid hastalık eşlik

etmekteydi. Çalışmamıza dahil edilen olgular tanı anında metastatik olan hastalar ile metastatik olmayan hastalar şeklinde iki gruba ayrılarak incelendi. Hastaların 33'ü tanı anında metastatik hasta idi. Tanı anındaki NLR ve PLR'nin yüksek değerlerinin ( $NLR > 2,88$ ,  $PLR > 153$ ) azalmış ortalama genel sağkalımla (OS) ilişkili olduğu saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. NLR ve PLR değerinde OS için anlamlı ve belirleyici bir kesim noktası saptanamaması nedeni ile daha önce yapılmış olan yayınlardan elde edilen ve bizim belirlemiş olduğumuz NLR için 2,40 değeri ve PLR için 160 değeri bir değerlendirme yapıldı ve istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ( $p=0,007$  ve  $p=0,049$ ). NLR'nin 2,40 ve PLR'nin 160 değeriyle uzak metastaz olup olmamasına göre yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,545$  ve  $p=0,853$ ). Çalışmamızda ayrıca farklı olarak NLR ve PLR ve OS arasında regresyon analizi ile belirlenen ve NLR hesaplandığında OS'nin tahmin edilmesinin mümkün olduğu anlamlı bir modelleme elde edildi.

**Sonuç:** Tümöre karşı gelişen immün yanıtın dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirebileceğimiz NLR ve PLR ucuz, kolay bakılabilen, noninvaziv olabilecek yeni bir belirteçlerdir. Bazı sınırlamalar ve daha fazla doğrulama gerekli olmasına rağmen, sonuçlarımız tedavi öncesi artan NLR ve PLR düzeylerinin, metastatik ve lokal ileri evre mesane kanseri hastalarında prognostik açıdan yol gösterici olarak kullanılabileceğinin ipuçlarını vermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane kanseri, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranı

# THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE AND PLATELET/LYMPHOCYTE RATIO IN ADVANCED STAGE BLADDER CANCER

## VIII. SUMMARY

**Tekel, S. (2022). Prognostic significance of neutrophil/lymphocyte (NLR) and platelet/lymphocyte (PLR) ratio in patients with advanced bladder cancer. İzmir Katip Çelebi University, Atatürk Training and Research Hospital Department of Internal Medicine. Specialization thesis.**

**Izmir.**

**Objective:** Bladder cancer is the most common tumor of the urinary system. The role of the immune response in the natural history of bladder cancer is becoming increasingly evident. In this study, we aimed to investigate the prognostic importance of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR), which we can evaluate as an indirect indicator of the immune response against the tumor in advanced bladder cancer.

**Materials and Methods:** In our study, patients who were followed up in İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital Medical Oncology Clinic between January 2015 and December 2021 with the diagnosis of Advanced Bladder Cancer were evaluated retrospectively. Patients whose data were accessed were evaluated cases with concomitant infection, hematological disease, rheumatological disease, etc. that may cause an increase in serum neutrophil, leukocyte, platelet values were excluded from the study.

Neutrophil, lymphocyte and platelet values of all patients at the time of diagnosis were determined. The patients' age, gender, age at diagnosis, date of operation, metastasis status, pathological findings, treatment received, response to treatment, history of recurrence/progression were recorded. 93 patients whose data were accessed were included in the study.

The conformity of the variables to normal distribution was examined using analytical methods (Kolmogorov-Smirnov-Wilk tests). Since NLR and PLR values were not show normal distribution, Mann-Whitney U test was used. Pearson's chi-square analysis or Fisher's exact chi-square analysis was used in the analysis of categorical data. The relationship of NLR and PLR with OS was analyzed by Spearman's rho correlation test. The models established by linear regression analysis

between NLR and PLR and OS were examined and significant model was determined.  $P < 0.05$  was considered statistically significant by ROC analysis.

**Results:** When the demographic characteristics were examined, a total of 93 patients were included in the study: the majority of the patients (92.5%) were male patients. The mean age of the patients was 63.9 years and the majority (65.6%) were accompanied by comorbid disease. The cases included in our study were divided into two groups as patients who were metastatic at the time of diagnosis and patients who were not metastatic. Thirty-three of the patients were metastatic at the time of diagnosis. High values of NLR and PLR at the time of diagnosis ( $\text{NLR} > 2.88$ ,  $\text{PLR} > 153$ ) were found to be associated with decreased mean overall survival (OS), but not statistically significant. Since a significant and determinant cut-off point for OS could not be determined in NLR and PLR values, an evaluation was made with a value of 2.40 for NLR and a value of 160 for PLR, which we determined and obtained from previous publications, and a statistically significant difference was found ( $p = 0.007$  and  $p = 0.049$ ). There was no significant difference between the NLR values of 2.40 and the PLR values of 160, according to whether there was distant metastasis ( $p = 0.545$  and  $p = 0.853$ ). In addition, a meaningful modeling was obtained in our study, which is determined by regression analysis between NLR and PLR and OS, and it is possible to estimate OS when NLR is calculated.

**Conclusion:** NLR and PLR, which we can evaluate as indirect indicators of the immune response against the tumor, are new markers that can be inexpensive, easy to look at and non-invasive. Although some limitations and further validation are required, our results suggest that increased NLR and PLR levels before treatment can be used as prognostic guides in patients with metastatic and locally advanced bladder cancer.

**Keywords:** Bladder cancer, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR)

## KAYNAKLAR

1. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. Eur Urol [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 May 21];79(1):82–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360052/>
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin [Internet]. 2021 Jan [cited 2022 May 2];71(1):7–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433946/>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 May 21];71(3):209–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin [Internet]. 2015 Mar [cited 2022 May 2];65(2):87–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651787/>
5. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. Oncologist [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2022 May 2];8(6):541–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657533/>
6. Hahn N.-, J.L. Jameson et al. . E. Cancer of the Bladder and Urinary Tract | Harrison’s Principles of Internal Medicine, 20e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. McGraw-Hill Education: New York, NY. 2018 [cited 2022 May 21]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129&sectionid=192016282>
7. Takeuchi M, Sasaki S, Ito M, Okada S, Takahashi S, Kawai T, et al. Urinary bladder cancer: diffusion-weighted MR imaging--accuracy for diagnosing T stage and estimating histologic grade. Radiology [Internet]. 2009 [cited 2022 May 21];251(1):112–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19332849/>
8. Sutton JM. Evaluation of hematuria in adults - PubMed [Internet]. JAMA. 1990 May 9;263(18):2475–80. . 1990 [cited 2022 May 21]. p. 2475–80. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2184261/>
9. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* [Internet]. 2005 Dec [cited 2022 May 20];66(6 Suppl 1):4–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16399414/>
  10. Morgan TM, Keegan KA, Clark PE. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol* [Internet]. 2011 May [cited 2022 May 21];23(3):275–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21311329/>
  11. van Rhijn BWG, Hentschel AE, Bründl J, Compérat EM, Hernández V, Čapoun O, et al. Prognostic Value of the WHO1973 and WHO2004/2016 Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. *Eur Urol Oncol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 May 21];4(2):182–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33423944/>
  12. Hahn NM, Necchi A, Loriot Y, Powles T, Plimack ER, Sonpavde G, et al. Role of Checkpoint Inhibition in Localized Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 May 21];1(3):190–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102620/>
  13. K S, MM L-B, MA G. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal approaches for infrarenal aortic surgery: early and late results. *Cardiovasc Surg* [Internet]. 1997 Feb [cited 2022 Jun 11];5(1):71–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9158126/>
  14. O’Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, McIrvine A, Rodrick ML, Demling RH, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* [Internet]. 1984 [cited 2022 Jun 11];24(10):869. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6238173/>
  15. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Jun 11];395(1–2):27–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18498767/>
  16. Acanfora D, Gheorghiadu M, Trojano L, Furgi G, Pasini E, Picone C, et al. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J* [Internet]. 2001 [cited 2022 Jun 11];142(1):167–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11431674/>



17. Grimm MO, van der Heijden AG, Colombel M, Muilwijk T, Martínez-Piñeiro L, Babjuk MM, et al. Treatment of High-grade Non-muscle-invasive Bladder Carcinoma by Standard Number and Dose of BCG Instillations Versus Reduced Number and Standard Dose of BCG Instillations: Results of the European Association of Urology Research Foundation Randomised Phase III Clinical Trial “NIMBUS.” *Eur Urol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 May 21];78(5):690–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446864/>
18. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* [Internet]. 2011 Aug 17 [cited 2022 May 2];306(7):737–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21846855/>
19. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J cancer* [Internet]. 2010 Dec 15 [cited 2022 May 20];127(12):2893–917. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21351269/>
20. K S, A B, JS A, P R, SA P, A B. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 20];8(1):11–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32183076/>
21. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 21];63(2):234–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22877502/>
22. Malats N, Real FX. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2015 [cited 2022 May 21];29(2):177–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25836927/>
23. Al-Zalabani AH, Stewart KFJ, Wesselius A, Schols AMWJ, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 May 20];31(9):811–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27000312/>
24. Yan H, Ying Y, Xie H, Li J, Wang X, He L, et al. Secondhand smoking increases bladder cancer risk in nonsmoking population: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2018 [cited 2022 May 21];10:3781–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288109/>
25. Malmström PU. Drugs and risk of cancer. *Scand J Urol* [Internet]. 2017 May 4 [cited

- 2022 May 21];51(3):212–8. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28657390/>
26. Rosenberg L, Rao RS, Palmer JR, Strom BL, Zauber A, Warshauer ME, et al. Transitional cell cancer of the urinary tract and renal cell cancer in relation to acetaminophen use (United States). *Cancer Causes Control* [Internet]. 1998 [cited 2022 Jun 6];9(1):83–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9486467/>
  27. Nilsson S, Ullén A. Chemotherapy-induced bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* [Internet]. 2008 [cited 2022 May 21];42(218):89–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18815922/>
  28. Zeegers MPA, Swaen GMH, Kant I, Goldbohm RA, Van den Brandt PA. Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands. *Occup Environ Med* [Internet]. 2001 [cited 2022 May 21];58(9):590–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11511746/>
  29. Golka K, Wiese A, Assennato G, Bolt HM. Occupational exposure and urological cancer. *World J Urol* [Internet]. 2004 [cited 2022 May 21];21(6):382–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14648102/>
  30. Chen HI, Liou SH, Loh CH, Uang SN, Yu YC, Shih TS. Bladder cancer screening and monitoring of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. *Urology* [Internet]. 2005 Aug [cited 2022 May 21];66(2):305–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16098360/>
  31. Okuno H, Kakehi Y, Ogawa O, Yamada H, Özdemir E, Okada Y, et al. Immunocytochemical detection of p53 in cultures of exfoliated cells from urine of patients with urothelial cancers. *Jpn J Cancer Res* [Internet]. 1996 [cited 2022 May 21];87(7):718–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8698621/>
  32. Figueroa JD, Middlebrooks CD, Banday AR, Ye Y, Garcia-Closas M, Chatterjee N, et al. Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement of the 20p12.2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2016 Aug 17 [cited 2022 May 21];25(6):1203–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26732427/>
  33. A F Olumi 1 ECS, P A Jones. Molecular analysis of human bladder cancer - PubMed [Internet]. 1990 Nov;8(4):270-7. 1990 [cited 2022 May 21]. p. 270-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1980959/>
  34. G Dalbagni 1, Z P Ren, C Cordon-Cardo, V Reuter. Genetic alterations in tp53 in

- recurrent urothelial cancer: a longitudinal study - PubMed [Internet]. Clin Cancer Res . 2001 Sep;7(9):2797-801. 2001 [cited 2022 May 21]. p. 7(9):2797-801. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11555595/>
35. Rothman N, Garcia-Closas M, Chatterjee N, Malats N, Wu X, Figueroa JD, et al. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. Nat Genet [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2022 May 21];42(11):978–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20972438/>
  36. LastNameN Miyao 1, Y C Tsai, S P Lerner, A F Olumi, C H Spruck 3rd, M Gonzalez-Zulueta, et al. Role of chromosome 9 in human bladder cancer - PubMed [Internet]. Cancer Res . 1993 Sep 1;53(17):4066-70. 1993 [cited 2022 May 21]. p. 1;53(17):4066-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8358736/>
  37. Buckland G, Ros MM, Roswall N, Bueno-De-Mesquita HB, Travier N, Tjonneland A, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. Int J cancer [Internet]. 2014 May 15 [cited 2022 May 21];134(10):2504–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24226765/>
  38. Cohen SM, Garland EM, Cano M, John MK s., Khachab M, Wehner JM, et al. Effects of sodium ascorbate, sodium saccharin and ammonium chloride on the male rat urinary bladder. Carcinogenesis [Internet]. 1995 Nov [cited 2022 May 21];16(11):2743–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7586194/>
  39. Yalçın O, Karataş F, Erulaş FA, Özdemir E. The levels of glutathione peroxidase, vitamin A, E, C and lipid peroxidation in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. BJU Int [Internet]. 2004 Apr [cited 2022 May 21];93(6):863–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15050006/>
  40. Sun JW, Zhao LG, Yang Y, Ma X, Wang YY, Xiang YB. Obesity and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis of 15 cohort studies. PLoS One [Internet]. 2015 Mar 24 [cited 2022 May 21];10(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25803438/>
  41. Wang C, Jiang H. Meat intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. Med Oncol [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 May 21];29(2):848–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21607770/>
  42. Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, Bates MN, Steinmaus C, Selvin S, et al. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2007 Jun 20 [cited 2022 May 21];99(12):920–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17565158/>

43. Meliker JR, Wahl RL, Cameron LL, Nriagu JO. Arsenic in drinking water and cerebrovascular disease, diabetes mellitus, and kidney disease in Michigan: a standardized mortality ratio analysis. *Environ Health* [Internet]. 2007 [cited 2022 May 24];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17274811/>
44. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, Pettersson F, Langmark F, Pedersen D, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J cancer* [Internet]. 1995 [cited 2022 May 21];63(1):1–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7558434/>
45. Steinmann P, Keiser J, Bos R, Tanner M, Utzinger J. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2006 Jul [cited 2022 May 21];6(7):411–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16790382/>
46. Pearce EJ, MacDonald AS. The immunobiology of schistosomiasis. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 21];2(7):499–511. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12094224/>
47. Olfert SM, Felknor SA, Delclos GL. An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. *South Med J* [Internet]. 2006 Nov [cited 2022 May 21];99(11):1256–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17195421/>
48. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2022 May 21];57(4):595–606. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20004052/>
49. Delnay KM, Stonehill WH, Goldman H, Jukkola AF, Dmochowski RR, Subramonian K, et al. Re: Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter [6] (multiple letters). *J Urol*. 1999;162(6):2105–6.
50. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1984 [cited 2022 May 21];119(4):510–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6711540/>
51. Black PC, Brown GA, Dinney CPN. The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. *Urol Oncol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 May 21];27(1):3–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18367107/>
52. CULP DA. THE HISTOLOGY OF THE EXSTROPHIED BLADDER. *J Urol*

- [Internet]. 1964 May 1 [cited 2022 May 21];91(5):538–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14154540/>
53. John N. Eble, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein, Isabell A. Sesterhenn. IA. Tumors of the urinary system; Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs / edited by John N. Eble, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein, Isabell A. Sesterhenn. | Wellcome Collection [Internet]. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs 1st Edition. 2004 [cited 2022 May 21]. p. ;90-135. Available from: <https://wellcomecollection.org/works/jpz7xz7s>
  54. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Mar [cited 2022 May 21];67(2):93–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094848/>
  55. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 May 21];17(6):497–505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20180029/>
  56. Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, Sylvester R, Debruyne FMJ, Pavone-Macaluso M, et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer* [Internet]. 1995 [cited 2022 May 21];31A(11):1840–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8541110/>
  57. Pan CC, Chang YH, Chen KK, Yu HJ, Sun CH, Ho DMT. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: A clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol*. 2010 May;133(5):788–95.
  58. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 May 21];79(4):480–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419683/>
  59. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health

- Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Jun 14];72(5):801–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457661/>
60. Yazbek-Hanna, M., P. Whelan and SJ. Bladder cancer. *Medicine* (Baltimore). 2016;44(1): p. 52-55.
  61. V F MARSHALL. Current clinical problems regarding bladder tumors - PubMed [Internet]. *Cancer*, 1956. 9(3): p. 543-550. . 1956 [cited 2022 May 21]. p. 543-550. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13330005/>
  62. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2009 [cited 2022 May 21];374(9685):239–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19520422/>
  63. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 May 21];117(5):783–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26435378/>
  64. Block CA, Dahmouch L, Konety BR. Cutaneous metastases from transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* [Internet]. 2006 [cited 2022 May 21];67(4):846.e15-846.e17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600346/>
  65. René C Krieg I, Helmut Messmann, Joachim Rauch, Stefan Seeger, Ruth Knuechel. Metabolic characterization of tumor cell-specific protoporphyrin IX accumulation after exposure to 5-aminolevulinic acid in human colonic cells - PubMed [Internet]. ¶. *Photochemistry and photobiology*, 2002. 76(5): p. 518-525. 66 . [cited 2022 May 21]. p. 518-525. 66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12462647/>
  66. Jocham D, Witjes F, Wagner S, Zeylemaker B, Van Moorselaar J, Grimm MO, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol* [Internet]. 2005 [cited 2022 May 21];174(3):862–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093971/>
  67. Loidl W, Schmidbauer J, Susani M, Marberger M. Flexible cystoscopy assisted by hexaminolevulinate induced fluorescence: a new approach for bladder cancer detection and surveillance? *Eur Urol* [Internet]. 2005 [cited 2022 May 21];47(3):323–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15716195/>

68. Suarez-Ibarrola R, Soria F, Abufaraj M, D'Andrea D, Preto M, Gust KM, et al. Surgical checklist impact on recurrence-free survival of patients with non-muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumour. *BJU Int* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 May 21];123(4):646–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30248235/>
69. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali Z. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* [Internet]. 2005 [cited 2022 May 21];48(5):760–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16005563/>
70. Hara T, Takahashi M, Gondo T, Nagao K, Ohmi C, Sakano S, et al. Risk of concomitant carcinoma in situ determining biopsy candidates among primary non-muscle-invasive bladder cancer patients: retrospective analysis of 173 Japanese cases. *Int J Urol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2022 May 21];16(3):293–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19207607/>
71. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2022 May 21];61(1):109–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559279/>
72. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2022 May 21];33(2):66.e25-66.e31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037483/>
73. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. *J Urol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2022 May 21];196(4):1021–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27317986/>
74. Raitanen MP. The role of BTA stat Test in follow-up of patients with bladder cancer: results from FinnBladder studies. *World J Urol* [Internet]. 2008 Feb [cited 2022 May 21];26(1):45–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18180926/>
75. Lokeshwar VB, Selzer MG. Urinary bladder tumor markers. *Urol Oncol* [Internet]. 2006 Nov [cited 2022 May 21];24(6):528–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17138134/>
76. Kim PH, Sukhu R, Cordon BH, Sfakianos JP, Sjoberg DD, Hakimi AA, et al. Reflex fluorescence in situ hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients

- with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. *BJU Int* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 21];114(3):354–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24128299/>
77. Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Dräger BJ, Sanchez-Carbayo M, Jankevicius F, Racioppi M, et al. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. *Urol Oncol* [Internet]. 2010 [cited 2022 May 21];28(4):441–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20610281/>
  78. van der Aa MNM, Steyerberg EW, Bangma C, van Rhijn BWG, Zwarthoff EC, van der Kwast TH. Cystoscopy revisited as the gold standard for detecting bladder cancer recurrence: diagnostic review bias in the randomized, prospective CEFUB trial. *J Urol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2022 May 21];183(1):76–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19913254/>
  79. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 May 21];71(3):447–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324428/>
  80. SN Datta 1, G M Allen, R Evans, K C Vaughton, M G Lucas. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria--a report of over 1,000 cases - PubMed [Internet]. *Ann R Coll Surg Engl* . 2002 May;84(3):203-5. 2002 [cited 2022 May 21]. p. 203-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12092877/>
  81. Fernández MI, Brausi M, Clark PE, Cookson MS, Grossman HB, Khochikar M, et al. Epidemiology, prevention, screening, diagnosis, and evaluation: update of the ICUD-SIU joint consultation on bladder cancer. *World J Urol* [Internet]. 2019 Jan 23 [cited 2022 May 21];37(1):3–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30105454/>
  82. Tritschler S, Mosler C, Straub J, Buchner A, Karl A, Graser A, et al. Staging of muscle-invasive bladder cancer: can computerized tomography help us to decide on local treatment? *World J Urol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2022 May 21];30(6):827–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22198726/>
  83. Herr HW, Hilton S. Routine CT scan in cystectomy patients: does it change management? *Urology* [Internet]. 1996 Mar 1 [cited 2022 May 21];47(3):324–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8633395/>
  84. M H Khadra 1, R S Pickard, M Charlton, P H Powell DEN. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice - PubMed



- [Internet]. Journal of Urology. 2000 [cited 2022 Jun 7]. p. 163(2):524-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647670/>
85. Nolte-Ernsting C, Cowan N. Understanding multislice CT urography techniques: Many roads lead to Rome. Eur Radiol [Internet]. 2006 Dec [cited 2022 May 21];16(12):2670–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16953373/>
  86. Tekes A, Kamel I, Imam K, Szarf G, Schoenberg M, Nasir K, et al. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy. AJR Am J Roentgenol [Internet]. 2005 [cited 2022 Jun 7];184(1):121–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15615961/>
  87. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. Hered Cancer Clin Pract [Internet]. 2010 Jun 17 [cited 2022 May 21];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20565722/>
  88. Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, Ruijs JHJ. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and a comparison with CT. Eur Radiol [Internet]. 1996 [cited 2022 May 21];6(2):129–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8797968/>
  89. Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, Klim AP, Grubb RL, Humphrey PA, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for staging of muscle-invasive bladder carcinoma. J Clin Oncol [Internet]. 2009 Sep 10 [cited 2022 May 21];27(26):4314–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19652070/>
  90. Jana S, Blaurock MD. Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder. Semin Nucl Med [Internet]. 2006 [cited 2022 May 21];36(1):51–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16356796/>
  91. NCCN- National Comprehensive Cancer Network) kılavuzu v3.2021 [885: National Comprehensive Cancer Network. Bladder Cancer [Internet]. [cited 2022 Jun 7]. Available from: [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_1](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)
  92. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2022 May 21];25 Suppl 3:iii40–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25096609/>
  93. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO

- Guideline. J Urol [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 May 21];198(3):552–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28456635/>
94. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. Eur Urol [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 May 21];76(5):639–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31443960/>
  95. Brausi M, Collette L, Kurth K, Van Der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol [Internet]. 2002 May 1 [cited 2022 May 21];41(5):523–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074794/>
  96. Divrik RT, Yildirim Ü, Zorlu F, Özen H. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. J Urol [Internet]. 2006 May [cited 2022 May 21];175(5):1641–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16600720/>
  97. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? Eur Urol [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 May 21];69(2):231–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26091833/>
  98. Ślusarczyk A, Zapała P, Zapała Ł, Piecha T, Radziszewski P. Prediction of BCG responses in non-muscle-invasive bladder cancer in the era of novel immunotherapeutics. Int Urol Nephrol [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 May 21];51(7):1089–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31154583/>
  99. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, Tian J, Jiang L, Yang K, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2011 May 11 [cited 2022 May 21];(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21563157/>
  100. Lamm DL., B A Blumenstein, J D Crissman, J E Montie, J E Gottesman, B A Lowe MFS, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA,

- T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study - PubMed [Internet]. *J Urol* . 2000 Apr;163(4):1124-9. 2000 [cited 2022 May 21]. p. 1124-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10737480/>
101. Martínez-Piñeiro L, Portillo JA, Fernández JM, Zabala JA, Cadierno I, Moyano JL, et al. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guérin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. *Eur Urol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2022 May 21];68(2):256–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25794457/>
  102. SOLSONA E, IBORRA I, DUMONT R, RUBIO-BRIONES J, CASANOVA J, ALMENAR S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* [Internet]. 2000 Sep [cited 2022 May 21];164(3 Pt 1):685–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10953125/>
  103. Gallagher BL, Joudi FN, Maymí JL, O'Donnell MA. Impact of previous bacille Calmette-Guérin failure pattern on subsequent response to bacille Calmette-Guérin plus interferon intravesical therapy. *Urology* [Internet]. 2008 Feb [cited 2022 May 21];71(2):297–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308107/>
  104. Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2022 May 21];27(2):155–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18367117/>
  105. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2022 May 21];169(1):90–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478111/>
  106. Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 May 21];67(6):1216–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16765182/>
  107. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-

- risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* [Internet]. 2004 Mar [cited 2022 May 21];93(4):485–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15008714/>
108. Shelley MD, Kynaston H, Court J, Wilt TJ, Coles B, Burgon K, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int* [Internet]. 2001 [cited 2022 May 21];88(3):209–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11488731/>
  109. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, Van De Beek C, Van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2022 May 21];63(3):462–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23141049/>
  110. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *Eur Urol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 May 21];51(1):137–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16793197/>
  111. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Aug 28 [cited 2022 May 21];349(9):859–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12944571/>
  112. Vale CL. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* [Internet]. 2005 [cited 2022 May 21];48(2):202–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939524/>
  113. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 21];66(1):42–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24018020/>
  114. Sternberg CN, De Mulder PHM, Schornagel JH, Théodore C, Fossa SD, Van Oosterom AT, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced

- urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001 May 15 [cited 2022 May 21];19(10):2638–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11352955/>
115. Sternberg CN, De Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, Van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* [Internet]. 2006 Jan [cited 2022 May 21];42(1):50–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16330205/>
  116. Balar A V., Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2017 Jan 7 [cited 2022 May 21];389(10064):67–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27939400/>
  117. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Mar 16 [cited 2022 May 21];376(11):1015–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28212060/>
  118. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 May 21];18(3):312–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131785/>
  119. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jul 25 [cited 2022 May 21];381(4):338–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31340094/>
  120. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Sep 24 [cited 2022 May 21];383(13):1218–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945632/>
  121. Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *J Leukoc Biol* [Internet]. 1997 [cited 2022 Jun 11];61(6):647–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9201255/>
  122. Tapper H. The secretion of preformed granules by macrophages and neutrophils. *J Leukoc Biol* [Internet]. 1996 [cited 2022 Jun 11];59(5):613–22. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8656045/>
123. Benz J, Cohen HJ, Furie B. Cornutte JT: disorders of phagocyte function. *Heamatology Basic Princ Pract New York Churchill Livingstone*,. :792–818.
  124. C T McGary 1, M E Miele DRW. Highly metastatic 13762NF rat mammary adenocarcinoma cell clones stimulate bone marrow by secretion of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor/interleukin-3 activity - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jun 11]. p. 147(6):1668-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7495292/>
  125. Akemi Tsujimura 1, Naoki Kawamura, Tomoyuki Ichimura, Ken-Ichi Honda, Osamu Ishiko SO. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas - PubMed [Internet]. *Int J Oncol* . 2002 [cited 2022 Jun 11]. p. 20(2):361-5.2002 Feb. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11788902/>
  126. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, Stites D, Spiegel D. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* [Internet]. 2004 May [cited 2022 Jun 11];10(3):195–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15125744/>
  127. Lorente D, Mateo J, Templeton AJ, Zafeiriou Z, Bianchini D, Ferraldeschi R, et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 Jun 11];26(4):750–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25538172/>
  128. Templeton AJ, Knox JJ, Lin X, Simantov R, Xie W, Lawrence N, et al. Change in Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in Response to Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma as a Prognosticator and Biomarker of Efficacy. *Eur Urol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Jun 11];70(2):358–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26924770/>
  129. Pinedo HM, Verheul HMW, D’Amato RJ, Folkman J. Involvement of platelets in tumour angiogenesis? *Lancet (London, England)* [Internet]. 1998 Nov 28 [cited 2022 Jun 11];352(9142):1775–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9848370/>
  130. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 Jun 11];9(2):237–49. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21040448/>
131. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 Jun 11];11(2):123–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258396/>
  132. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg* [Internet]. 2009 Apr [cited 2022 Jun 11];197(4):466–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18639229/>
  133. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers* [Internet]. 2012 May [cited 2022 Jun 11];17(3):216–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22424597/>
  134. Zhou X, Du Y, Huang Z, Xu J, Qiu T, Wang J, et al. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jun 26 [cited 2022 Jun 11];9(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24968121/>
  135. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'reilly DSJ, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* [Internet]. 2011 Nov [cited 2022 Jun 11];47(17):2633–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21724383/>
  136. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* [Internet]. 2000 Jan 7 [cited 2022 Jun 21];100(1):57–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647931/>
  137. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 Jun 21];73(3–4):215–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18424885/>
  138. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Jun 21];58(1):15–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18414853/>
  139. Yao M, Liu Y, Jin H, Liu X, Lv K, Wei H, et al. Prognostic value of preoperative inflammatory markers in Chinese patients with breast cancer. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2014 Sep 26 [cited 2022 Jun 21];7:1743–52. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25328407/>

140. Kiichiroh Nakano 1, Mitsuchika Hosoda 2, Mitsugu Yamamoto 2 HY. Prognostic significance of pre-treatment neutrophil: lymphocyte ratio in Japanese patients with breast cancer - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jun 21]. p. 34(7):3819-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982408/>
141. Takahashi Y, Kawamura M, Hato T, Harada M, Matsutani N, Horio H. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker for Lung Adenocarcinoma After Complete Resection. *World J Surg* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Jun 21];40(2):365–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26493696/>
142. Nuhn P, Vaghasia AM, Goyal J, Zhou XC, Carducci MA, Eisenberger MA, et al. Association of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and overall survival (OS) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with first-line docetaxel. *BJU Int* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Jun 21];114(6b):E11–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24529213/>
143. Gorgel SN, Ozer K, Kose O, Dindar AS. Can preoperative neutrophil lymphocyte ratio predict malignancy in patients undergoing partial nephrectomy because of renal mass? *Int Braz J Urol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Jun 21];44(3):461–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29211406/>
144. Ozyalvacli G, Yesil C, Kargi E, Kizildag B, Kilitci A, Yilmaz F. Diagnostic and prognostic importance of the neutrophil lymphocyte ratio in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 21];15(23):10363–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556476/>
145. Çelen S, Ömür Günseren K, Özlülerden Y, Mete A, Tuncay ÖL, Yavaşcaoğlu İ, et al. Does neutrophil-lymphocyte ratio show recurrence in patients who underwent curative resection for non-muscle-invasive bladder cancer? *J Surg Med* [Internet]. 2019 Apr 28 [cited 2022 Jun 22];3(4):324–7. Available from: <https://jsurgmed.com/article/view/557054>
146. Mano R, Baniel J, Shoshany O, Margel D, Bar-On T, Nativ O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts progression and recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2022 May 21];33(2):67.e1-67.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25060672/>
147. Lee S, Oh SY, Kim SH, Lee JH, Kim MC, Kim KH, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer* [Internet]. 2013 Jul 22



- [cited 2022 Jun 21];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23876227/>
148. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2022 Jun 21];13(7):499–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21775277/>
149. Raunkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jun 21];23(4):265–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23094130/>
150. Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2004 Feb [cited 2022 Jun 21];30(1):95–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15034801/>