



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÜROLOJİ KLİNİğİ

KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERİNDE
TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI(PLR) VE AST/ALT(DE RİTİS)
ORANININ REKÜRRENS VE PROGRESYONU ÖNGÖRMEDEKİ
ROLÜ

Dr. Mustafa Asım Avcı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÜROLOJİ KLİNİğİ

KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERİNDE
TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI(PLR) VE AST/ALT(DE RİTİS)
ORANININ REKÜRRENS VE PROGRESYONU ÖNGÖRMEDEKİ
ROLÜ

Dr. Mustafa Asım Avcı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Burak ARSLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimimizin eksik kalmaması için her türlü olanağı sağlamaya çalışan, engin bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösterici olan; yenilikçi, hoşgörülü, adil ve eğitici kişiliğiyle her türlü bilimsel faaliyete katılmamız için bizi destekleyen, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Enver Özdemir'e;

Asistanlığım süresince tecrübesiyle cerrahi sanatının temel prensiplerinden ince ayrıntılarına kadar bize aktaran, felsefi bakış açısıyla bizlere vizyon katan, tecrübesine rağmen öğrenme arzusunun tazeliği ile bizlere örnek olan sayın hocam Doç. Dr. Muammer Aydın'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki ve akademik bilgisiyle kendine hayran bırakan, cerrahi disiplini hoşgörü ile harmanlayarak bize kazandıran, tezimin yazılma ve değerlendirme aşamasında her türlü katkı ve desteği sağlayan tez danışmanım; asistanı olmaktan gurur duyduğum değerli hocam, abim Doç. Dr. Burak Arslan'a;

Yoğun ve zorlu çalışma şartlarında hoşgörülü ve merhametli kişiliğiyle her zaman mesleki ve manevi desteğini hissettiğim, mesleğine gösterdiği özen ve saygıyla bizlere örnek olan, bilgi ve tecrübelerini koşulsuz paylaşan, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, hakkını ödeyemeyeceğim abim Op. Dr. Buğra Çetin'e;

Asistanlığa başladığım günden itibaren paylaşımlarını ve yardımlarını esirgemeyen, sabır ve anlayışla tecrübelerini aktaran ve eğitimime büyük emek veren, hekimlik sanatını öğrendiğim değerli abilerim Op. Dr. Mustafa Gökhan Köse, Op. Dr. Ersin Gökmen, Op. Dr. Murat Kars, Op. Dr. Sina Kardaş, Op. Dr. Serkan Gönültaş, Op. Dr. Oktay Özman, Op. Dr. Hüseyin Koçan, Doç. Dr. Arif Kalkanlı, Op. Dr. Arif Özkan, Op. Dr. Nusret Can Çilesiz, Op. Dr. Ali Eroğlu, Op. Dr. Cem Tuğrul Gezmiş, Op. Dr. Gökhan Yazıcı'ya;

Kısa süre de olsa çalışma fırsatı bulduğum bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım abilerim Op. Dr. A. Şener Karaca, Op. Dr. A. İsmet Hazar, Doç. Dr. M. B. Can Balcı, Doç. Dr. Memduh Aydın'a;

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, samimi, huzurlu ve sevgi dolu bir ortamda çalışmamı sağlayan, iş arkadaşından öte dostluklarını hissettiğim kardeşlerim Dr. Suat Ekinci, Dr. Mehmet Özalevli, Dr. Berk Bulut, Dr. Arif Burak Keçebaş, Dr. Abdullah Harun Kınık, Dr. Doğan Altay, Dr. Oğuzhan Cura, Dr. Mert Kahraman ve Dr. Hakan Ceylan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana huzurlu bir ortamda çalışma imkânı sağlayan Üroloji Kliniği ve ameliyathane hemşire, çalışan ve personellerine;

Her başarımda büyük emeği olan, her zaman bana güvenen, arkamda duran, koşulsuz sevgilerini hissettiğim, haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili annem, babam ve kardeşime;

Fakülte yıllarından itibaren zor zamanlarda desteğini hissettiğim, tüm sevinç ve üzüntülerime ortak olan sevgili eşim Dr. Elif Bal Avcı'ya;

Hayatıma renk ve neşe katan kendisi büyürken bizi de olgunlaştıran, gülüşüyle tüm yorgunluklarımı unutturan oğlum Ali Kerem Avcı'ya;

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa Asım Avcı

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Mesanenin Normal Yapısı ve Gelişimi.....	3
2.1.1 Mesane Embriyolojisi	3
2.1.2 Mesane Anatomisi	3
2.1.3 Mesane Histolojisi	4
2.2. Mesane Kanseri.....	4
2.2.1 Mesane Kanseri Epidemiyolojisi	4
2.2.2 Mesane Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri	5
2.2.2.1 Sigara	5
2.2.2.2 Mesleki Faktörler	5
2.2.2.3 Diyet.....	6
2.2.2.4 Aile Öyküsü	6
2.2.2.5 İyonize Radyasyon.....	6
2.2.2.6 Kronik İnflamasyon ve Enfeksiyonlar	7
2.2.2.7 Diğer Karsinogenler.....	7

2.2.3 Mesane Kanserlerinde Tanı	7
2.2.3.1 Klinik Bulgular ve Fizik Muayene	7
2.2.3.2 Görüntüleme Yöntemleri	8
2.2.3.3 Sistoskopi ve Üriner Sitoloji.....	9
2.2.3.4 Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu (TUR-MT).....	9
2.2.3.5 Mesane Kanserlerinde Evreleme ve Derecelendirme	10
2.2.3.6 Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde Prognoz	13
2.2.3.7 Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde Tedavi	14
2.2.3.7.1 İntravezikal Kemoterapi	14
2.2.3.7.2 Bacillus Calmette-Guérin(BCG) İmmünoterapisi	15
2.2.3.7.3 Radikal Sistektomi	15
2.3. De Ritis Oranı	16
2.4. Warburg Etkisi.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
3.1. Etik Kurul.....	19
3.2. Çalışma Grubunun oluşturulması.....	19
3.3. Çalışma Yöntemi ve Veritabanının Hazırlanması	19
3.4. Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntem.....	20
3.5. Çıkar Çatışması	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇLAR	30
7. KAYNAKLAR	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

AST	: Aspartat transaminaz
ALT	: Alanin transaminaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BCG	: Bacillus Calmette-Guérin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CIS	: İn situ karsinom
CUETO	: İspanyol Ürolojik Onkoloji Grubu
EAU	: Avrupa Üroloji Derneği
ECOG	: Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu
EORTC	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü
FDG	: Florodeoksiglukoz
FGFR-3	: Fibroblast büyüme faktörü-3
PLR	: Trombosit/Lenfosit oranı
HG	: Yüksek dereceli
IL-2	: İnterlökin-2
ISUP	: Uluslararası Patoloji Uzmanları Birliği
IV	: İntravenöz
LG	: Düşük dereceli
LMR	: Lenfosit monosit oranı
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NAT2	: N-asetiltransferaz-2
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
NMP22	: Nükleer matriks proteini 22
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PUNLMP	: Düşük malign potansiyelli ürotelyal neoplazi
ROC	: Alıcı işletim karakteristiği
UICC	: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

VI-RADS : Mesane görüntüleme-raporlama ve veri sistemi
WHO : Dünya Sağlık Örgütü
TCC : Transizyonel hücreli karsinom
TUR-MT : Transüretal mesane tümörü rezeksiyonu



TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo-1. Mesane kanseri TNM sınıflaması 2017	11
Tablo-2. 1973 ve 2004/2016 WHO sınıflaması	12
Tablo-3. EAU NMBIC 2021 skorlama sistemine göre risk grupları.....	14
Tablo-4. Hastaların genel özellikleri	21
Tablo-5. Kas invaze olmayan mesane kanserlerinde tümör nüksü için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri	25
Tablo-6. Kas invaze olmayan mesane kanserlerinde tümör progresyonu için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri	26

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil-1. ALT'nin glukoz-alanin siklusundaki rolü	16
Şekil-2. AST'nin malat-aspartat mekiğindeki rolü	17
Şekil-3. Warburg Etkisi	18
Şekil-4. Rekürrens için De Ritis oranının ROC analizi	22
Şekil-5. Progresyon için De Ritis oranının ROC analizi	23
Şekil-6. De Ritis oranına göre nüksüz sağkalımın Kaplan-Meier analizi	23
Şekil-7. De Ritis oranına göre progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier analizi.....	24

ÖZET

KAS İNVAZİV OLMAYAN MESANE KANSERİNDE TROMBOSİT/LENFOSİT ORANI(PLR) VE AST/ALT(DE RİTİS) ORANININ REKÜRRENS VE PROGRESYONU ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

Amaç: Çalışmamızın amacı, trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve AST/ALT oranının (De Ritis oranı) kasa invaziv olmayan mesane kanserinde nüks ve progresyon için prediktif değerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: 2016 – 2022 yılları arasında transüretral tümör rezeksiyonu uygulanan toplam 231 hasta retrospektif olarak incelendi. PLR ve De Ritis oranını hesaplamak için preoperatif testlerdeki AST ve ALT değerleri, trombosit ve lenfosit sayısı kullanıldı. Nüks ve progresyon ile ilişkili prediktif faktörleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli analizler yapıldı.

Bulgular: ROC eğrisine göre De Ritis oranının nüks ve progresyon için optimum eşik değerleri sırasıyla 1.19 ve 1.21 olarak tanımlandı. PLR için ise eşik değer nüks ve progresyon için sırasıyla 114 ve 118 olarak hesaplandı. De Ritis oranı yüksek ve düşük olan hasta grubu arasında nüksüz ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p=0.028$ ve $p=0.021$). Çok değişkenli analizde, De Ritis oranı ≥ 1.19 ve EORTC yüksek nüks riski, tümör nüksünün önemli bir öngörücüsü olarak belirlendi. Çok değişkenli analiz ayrıca T1 patolojik evre, yüksek tümör derecesi(HG), EORTC yüksek progresyon riski ve De Ritis oranı ≥ 1.21 'in tümör progresyonu için risk faktörleri olduğunu belirledi. PLR ile HG tümör arasında korelasyon bulunsa da, PLR'nin nüks ve progresyon için potansiyel prediktif rolü olmadığı saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda, preoperatif De Ritis oranı, kas invaziv olmayan mesane kanserinde progresyonun yanı sıra rekürrens için de bağımsız bir prediktif faktör olarak bulundu. Bu biyobelirtecın diğer tanı/öngörü araçlarıyla birlikte kullanılması, gelecekte klinik karar verme sürecinde üroloji hekimlerine yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: aminotransaminazlar; biyobelirteç; mesane kanseri; rekürrens; progresyon

ABSTRACT

THE ROLE OF THROMBOCYTE/LYMPHOCYTE RATIO(PLR) AND AST/ALT(DE RITIS) RATIO IN PREDICTION OF RECURRENCE AND PROGRESSION IN NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER

Aim: The purpose of study was to determine the predictive value of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and AST/ALT ratio (De Ritis ratio) for recurrence and progression in non-muscle invasive bladder cancer.

Materials and Methods: Methods: A total of 231 patients who underwent transurethral tumor resection between 2016 - 2022 were retrospectively analyzed. Pre-operative test results including AST, ALT, platelet and lymphocyte count were used to calculate PLR and DeRitis ratio. Univariate and multivariate analyses were performed to identify the predictive factors associated with recurrence and progression.

Results: Based on the ROC curve, 1.19 and 1.21 were identified as an optimal cut-off value of the De Ritis ratio for recurrence and progression, respectively. Furthermore, PLR cut-off values for recurrence and progression were 114 and 118, respectively. There is significant difference in RFS and PFS between the group of patients with high and low De Ritis ratio ($p=0.028$ and $p=0.021$, respectively). In multivariate analysis, De Ritis ratio ≥ 1.19 and EORTC high recurrence risk were determined as a significant predictors of tumor recurrence. Multivariate analysis also determined that T1 pathological stage, high tumor grade, EORTC high progression risk and De Ritis ratio ≥ 1.21 were risk factors for tumor progression. Although there was a correlation between PLR and HG tumor, it was not found to have a potential predictive role for recurrence and progression.

Conclusion: In our study, the preoperative De Ritis ratio represented an independent predictive factor for recurrence, as well as progression in non-muscle invasive bladder cancer. The use of this biomarker in combination with other diagnostic/predictive tools might help urologist in improving the clinical decision-making process in the future.

Key Words: aminotransaminases; biomarker; bladder cancer; recurrence; progression

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri 2020 yılı kanser istatistiklerine göre dünya üzerinde en sık görülen 10. kanserdir. Erkeklerde insidansı 9,5/100.000 ve mortalitesi 3,3/100.000 iken kadınlarda insidansı 2,4/100.000 ve mortalitesi 0,9/100.000'dür(1). Mesane kanserlerinin büyük çoğunluğu üriner sisteme özgü değişici(transizyonel) hücreli epitelden kaynaklanmakta olup tanı anında %75 oranında mukoza(pTa, Cıs) ve submukoza(pT1) ile sınırlıdır(2, 3). Bu tümörlerin bir kısmı progresyon göstererek kasa invaze olabilmektedir. Kasa invaze mesane tümörleri, kasa invaze olmayan tümörlere göre daha yüksek kanser spesifik mortaliteye sahiptir(4).

Kasa invaze olmayan mesane kanserinde tümörün nüks ve progresyonunu etkileyen yaş, cinsiyet, tümör boyutu, tümör sayısı, tümör evresi gibi bir çok parametre vardır(5). Bu parametreleri kullanarak nüks ve progresyon için benzer risk taşıyan hastaların gruplandırılması; tedavi planlanması ve onkolojik sonuçların öngörülebilmesi açısından önemlidir. Geçtiğimiz yıllarda bilim insanları bu gruplamayı yapabilmek için European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Club Urologico Español de Tratamiento Oncologico (CUETO) ve EAU NMIBC 2021 scoring model gibi skrolama sistemleri geliştirmiştir.

Günlük pratikte mesane kanserinde nüks ve progreyonu öngörecekt biyokimyasal marker kullanılmamaktadır. Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü-3 (FGFR3), Nükleer Matriks Proteini-22 (NMP22), Telomeraz Ters Transkriptaz (TERT), UroVysion (FISH) gibi moleküler testler çalışılmış olsa da düşük sensitivite, spesifite ve yüksek maliyet nedeniyle günlük kullanımdan uzaktır(6).

Sistemik inflamasyonun kanser gelişimi ve ilerlemesindeki rolü çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir(7). İnflamatuvar hücrelerin proliferasyon, farklılaşma, hayatta kalma ve tümör mikro-ortamı ile etkileşim olmak üzere karsinogenez sürecine temel katkıları olduğu ortaya konulmuştur(8). Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve lenfosit-monosit oranı (LMR) gibi sistemik inflamatuvar belirteçler, tam kan sayımından kolayca hesaplanabilir ve çeşitli kanserlerde potansiyel biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (9).

Aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT), hepatik fonksiyonla ilişkili karaciğer bazı enzimlerdir(10). AST/ALT oranı, karaciğer hastalığının çeşitli nedenlerini ayırt etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda, 1957'de transaminazlar üzerinde analiz yapan Fernando De Ritis'in adını taşıyan De Ritis oranı olarak da adlandırılır(11).

İlk olarak 1924'te Otto Warburg tarafından ortaya atılan 'Warburg Etkisi' teorisine göre kanserli hücreler anormal mitokondrial fonksiyon nedeniyle glukozu CO₂'ye indirgemek yerine laktata çevirme eğilimindedir(12, 13). Bu durum, malat-aspartat mekiği üzerinden aerobik solunumda önemli rol oynayan AST'nin ekspresyonunda artışa neden olur(12).

Çalışmamızda tüm bu kanıtlara dayanarak günlük pratikte basitçe hesaplanabilecek trombosit/lenfosit(PLR) ve AST/ALT(De Ritis) oranlarının mesane kanserinde nüks ve progresyonu öngörmedeki prognostik değerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Mesanenin Normal Yapısı ve Gelişimi

2.1.1 Mesane Embriyolojisi

Embriyonun kloak olarak adlandırılan kaudal ucu, intrauterin 4. ve 7. haftalarda ürorektal septum tarafından anteriorda primitif urogenital sinüs, posteriorda anorektal kanal olmak üzere ikiye ayrılır(14). Ürorektal septumun terminal kısmı perineyi oluşturur. Primitif urogenital sinüs üç kısımda incelenir: kranial, pelvik ve kaudal(15). Kranial kısmı bunların en büyüğü olup vezikal bölüm olarak da adlandırılır. Mesane bu bölümden gelişmektedir. Mesane ilk haftalarda allantois ile devamlılık gösterir. 12. haftadan sonra allantois oblitere olarak urakus adını alır. Urakus mesane kubbesi ve göbek arasında uzanan fibröz bir kordondur ve erişkinde median umbilikal ligament olarak isimlendirilir(16).

2.1.2 Mesane Anatomisi

Mesane minör pelviste yer alan, temel görevi idrarı depolamak ve boşaltmak olan yaklaşık 400 cc kapasiteli bir organdır. Mesane boşken erişkinlerde symphysis pubisin arkasında yer alırken çocuklarda henüz desensus tamamlanmadığı için daha kranialde konumlanır(17).

Mesane boş haldeyken; süperior (peritonla kaplı), her iki yanda inferolateral yüzey ve posteroinferior yüzey olmak üzere dört yüzeyi vardır. Erkeklerde posteriorda seminal veziküller ve rektum ile komşudur ve aralarında Denonvillier fasyası (fasya rektovezikalis) bulunur. Kadınlarda posteriorda vajen, serviks ve uterus ile komşudur. Süperior yüzey perion ile örtülü olup erkeklerde sigmoid kolon ve ince bağırsaklarla, kadında uterus ve ince bağırsaklarla komşudur. Mesanenin inferolateral yüzeyleri simfizis pubis, levator ani ve internal obturator kaslarla komşudur(17)

Mesanenin arteryel kanlanması arteria iliaca internanın a. vezikalis superior ve inferior dalları ile sağlanırken, venöz drenajı vena iliaca internaya olur. Lenfatik drenaj ise internal ve eksternal iliak lenf nodlarıdır(17).

Mesane hem sempatik hem parasempatik sinirlerle innerve olur. Sempatik lifler T11 ve L2 segmentlerinden, parasempatik lifler S2-S4 segmentlerinden köken almaktadır(18).

2.1.3 Mesane Histolojisi

Mesane duvarını içten dışa doğru; mukoza(ürotelyum), lamina propria, muskularis propria ve seroza(adventisya) oluşturur. Renal pelvis, üreter ve mesane değişici(transizyonel) hücreli epitel ile döşelidir(19). Üriner sistemin mukozasını döşeyen değişici hücreli epitelle 'ürotelyum' adı verilmiştir(20). Transizyonel epitel hücreleri mesane boş iken 4-8 kat halinde olabilirken, dolu mesanede 2-3 kat tabakaya kadar azalabilir(21).

Ürotelyum yüzeyel(süperfisyal) hücreler, intermedier hücreler ve bazal hücreler olmak üzere üç farklı hücre tipinden oluşur. Şemsiye hücreleri de denen yüzeyel hücreler birbirine zonula okludens ile bağlıdır ve mesane genişledikçe yüzeye yayılan keseciklere sahiptir. Böylece mesanede meydana gelen hacim değişikliklerine uyum sağlar(22). İntermedier hücreler birbirine desmozomlarla bağlı bol vakuol içeren mesane boşken 5-6 kat, dolduğunda tek kata kadar incelebilen hücre grubudur. Bazal hücreler, ince bir bazal membran üzerine oturmuş tek katlı kübik veya prizmatik hücrelerdir(19). Bazal membran ile muskularis propria arasında kalan katmana lamina propria adı verilir. Lamina propria kapiller ağları, sinir sonlanmaları, lenfatikler ve elastik liflerden zengindir(23). Muskularis propria içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler kas lifleri olmak üzere üç tabakadır(24). Seroza mesanenin en dış kısmında fibroeslatik yapıda bir katman olup kan damarları ve sinir uçları ihtiva eder. Mesane serozası gerçek bir seroza değildir(25).

2.2. Mesane Kanseri

2.2.1 Mesane Kanseri Epidemiyolojisi

Mesane kanseri günümüz itibariyle tüm dünyada en sık görülen 10. kanserdir. Sadece erkek popülasyona bakıldığında 7. sıradadır. Erkeklerde insidansı 9,5/100.000 ve mortalitesi 3,3/100.000 iken kadınlarda insidansı 2,4/100.000 ve mortalitesi 0,9/100.000'dür. Erkeklerde 4 kat daha sık görülmektedir. 2020 yılında global kanser

istatistiklerine göre 573.000 kişi yeni mesane kanseri tanısı almış ve 212.000 kişi mesane kanserine bağlı hayatını kaybetmiştir. Tüm dünyada en sık Güney Avrupa(Yunanistan, İtalya, İspanya), Batı Avrupa(Hollanda ve Belçika) ve Kuzey Amerika'da görülür(1).

Mesane tümörlü hastaların %75'inde tanı anında tümör mukoza(pTa, Cıs) ve lamina propria (pT1) ile sınırlıdır(2).

Mesane kanserlerinin %95'i ürotelyal tipte karsinomlardır. Ürotelyal olmayan mesane kanserlerinden en sık gözlenen tipler %3-5 ile skuamöz hücreli karsinom ve %0,5-2 ile adenokarsinomdur. Doğu Afrika ve Orta Doğuda endemik Schistosoma haematobium enfeksiyonu nedeniyle skuamoz hücreli mesane kanseri daha sık görülür(26).

2.2.2 Mesane Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri

2.2.2.1 Sigara

Tütün rnleri kullanımı mesane kanseri için en önemli risk faktörüdür ve vakaların yaklaşık %50'sinde etkendir(4). Mesane kanseri riski sigara içme süresi ve yoğunluğu ile birlikte artar(27). Düşük katranlı sigaralar mesane kanseri için daha düşük risk oluşturmaz(27). Günümüzde kullanımı artan elektronik sigaralarla ilgili yapılmış yeterince çalışma yoktur ancak yapılan çalışmalarda idrarda karsinojenlere rastlanmıştır(28). Tütün dumanına çevresel maruziyet de mesane kanseri riskini arttırır(4). Tütün dumanındaki hangi maddenin mesane kanserine yol açığı kesin olarak bilinmemekle beraber en çok suçlanan moleküller polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve N-nitrozo bileşikleridir(29).

2.2.2.2 Mesleki Faktörler

Aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve klorlu hidrokarbonlara mesleri maruziyet tüm vakaların %10'unu oluşturur ve mesane kanseri için sigaradan sonra ikinci en önemli risk faktörüdür(4, 30). Bu maddelere

maruziyet en çok boya, metal ve petrol ürünlerini işleyen endüstriyel tesislerde meydana gelir.

2.2.2.3 Diyet

Beslenme alışkanlıklarının mesane kanserindeki rolü kısıtlı olmakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar ‘Flavonoid’lerin koruyucu olabileceğini düşündürmektedir. Orta düzeyde protein, zengin sebze ve doymamış yağ asidi(zeytinyağı) tüketimi ile karakterize akdeniz diyetinin mesane kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir(31). Artan meyve tüketiminin de mesane kanseri riskini azaltabileceği öne sürülmüştür(32).

İçme suyunun klorlanması sonrası oluşan trihalometan ve içme suyunda bulunan arsenik potansiyel olarak karsinojeniktir(4). Sigara kullanımı, arseniğin karsinojenik etkisini güçlendirmektedir(33).

2.2.2.4 Aile Öyküsü

Aile öyküsünün az da olsa klinik önemi olduğu düşünülse de mesane kanseri için riski arttıran bir genetik varyasyon ortaya konulmamıştır. Genetik yatkınlığın, risk faktörlerine duyarlılığı arttırarak dolaylı yoldan mesane kanseri insidansını arttırdığı düşünülmektedir(34, 35).

2.2.2.5 İyonize Radyasyon

İyonize radyasyon maruziyeti mesane kanserinde risk artışına sebep olmaktadır. Pelvik bölgeye uygulanan radyoterapi mesane kanseri riskini arttırır(36). Radyoterapiye sekonder gelişen ürotelyal kanserler radyasyon almamış vakalara göre tanı anında daha ileri evre ve yüksek dereceli saptanmış ve daha kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur(37, 38).

2.2.2.6 Kronik İnflamasyon ve Enfeksiyonlar

Uzun süreli kateterizasyon, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, üriner sistem taş hastalığı, şistozoma sistiti gibi mesanede kronik inflamasyona yol açan faktörler mesane kanser riskini artırır(39). Kronik inflamasyon, önce metaplazik değişikliklere ardından displaziye ve son olarak da karsinoma yol açabilir. Bu ortam non-üretelyal mesane kanseri riskini, özellikle skuamöz hücreli karsinom, artırır(40).

2.2.2.7 Diğer Karsinojenler

NAT2 yavaş asetilasyon fenotipine sahip kişilerde kalıcı saç boyalarının riski artırdığı öne sürülmüştür(4). Alkol bir çok kanser ile ilişkili bulunsa da mesane kanseri riskinde anlamlı bir artışa sebep olmamaktadır(41). Piaglitazon ve siklofosamid ile mesane kanseri arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır(42, 43).

2.2.3 Mesane Kanserlerinde Tanı

2.2.3.1 Klinik Bulgular ve Fizik Muayene

Tanıda öncelikli olarak detaylı bir anamnez vazgeçilmezdir. Hastanın semptomlarının detaylandırılması, sigara kullanımı, meslek ve olası risk faktörlerine maruziyet mutlaka sorgulanmalıdır. Mesane kanserinin esas semptomu hematüridir ve mesane tümörlü hastaların %85'inde saptanır(44). Hastalarda alt üriner sistem semptomları ve irritatif işeme semptomları da görülebilir. Makroskopik hematürisi olan hastalarda mesane kanseri insidansı %10-20 oranındayken mikroskopik hematürisi olanlarda insidans %2-5'tir(45).

Fizik muayenede mesane tümörü tanısı için spesifik bir bulguya rastlanmaz. Nadir olarak büyük kitlelerde suprapubik palpasyon ve rektal muayenede kitle ele gelebilir. Üreter orifisi tutulumuna bağlı olarak yan ağrısı görülebilir(46).

2.2.3.2 Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri mesane tümörü yönetiminde önemli bir yere sahiptir. USG günlük üroloji pratiğinde kolay uygulanabilen non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olduğundan sık kullanılan görüntüleme aracıdır. Renal kitleler, hidronefroz ve lümen içine uzanan mesane tümörlerinin tespitine olanak verir ancak hematürinin tüm potansiyel nedenlerini dışlayamaz ayrıca üst üriner sistem tümörleri(TCC)'nin tanısında yeterli değildir(47).

İntravenöz ürografi eskiden sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biriyken günümüzde daha detaylı bilgi sunan yüksek çözünürlüklü tomografiler sayesinde BT ürografi, IV ürografinin yerini almıştır. IV ürografi , kasa invaziv mesane tümörlerinin görüntülenmesinde özellikle komşu organ tutulumu, lenf nodu tutulumu açısından yetersizdir(48).

BT ürografi üriner traktta dolum defekti yapan papiller tümörleri ve hidronefroz varlığını tespit eder(49). Mesane tümörü tanısı alan hastalarda rutin BT ürografi görüntülemesi gerekliliği konusunda henüz fikir birliği yoktur(50). Mesane tümörüne eşzamanlı üst üriner sistem TCC eşlik etme olasılığı %1.8'iken, trigon yerleşimli tümörlerde bu oran %7.5'a yükselir(51). Çoklu ve yüksek riskli tümörü olan hastalarda da eşzamanlı üst üriner sistem TCC görülme riski artmıştır(52). Mesane tümörü tanısı alan hastalarda üst üriner sistem TCC açısından artmış risk varsa BT ürografi görüntülemesi fayda sağlayacaktır.

Multiparametrik MR'ın mesane kanserinin tanı ve evrelemesindeki rolü henüz tam olarak netleşmemiştir. Yakın zamanda mesane kanserli hastalarda standart bir MR raporlama metodolojisi(VI-RADS) yayınlanmıştır ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(53). VI-RADS skorlama sistemi hakkında yapılan ilk sistematik derlemede kas invaze mesane tümörünü, kas invaziv olmayandan başarılı bir şekilde ayırt ettiği gösterilmiştir(54). Bu bağlamda multiparametrik MR'ın mesane kanserinde kullanımı umut vericidir.

FDG PET/BT taraması mesane kanserinin uzak metastazlarını tespit eder, evreleme ve tedavi stratejisine katkıda bulunur(55).

2.2.3.3 Sistoskopi ve Üriner Sitoloji

Papiller mesane tümörlerinin kesin tanısı sistoskopiye tespit edilen kitlenin eksize edilip histopatolojik olarak incelenmesi ile konulur. Karsinoma in situ(CIS) tanısı ise sistoskopi, idrar sitolojisi ve çoklu mesane biyopsilerinin histopatolojik değerlendirilmesinin kombinasyonu ile konulabilir(56).

Mesane yıkantısı veya idrardan alınan üriner sitolojide eksfolye olmuş kanser hücrelerinin incelenmesi amaçlanır. Sitoloji HG(high grade)/G3 tümörlerde yüksek duyarlılığa sahipken(%84), LG(low grade)/G1 tümörlerde düşük duyarlılığa sahiptir(%16)(57). CIS varlığında sitolojinin duyarlılığı değişken bulunmuştur(%28-100)(58). Özellikle HG/G3 hastalarda sitolojinin sistoskopiye ek olarak kullanılması oldukça fayda sağlar. Pozitif üriner sitoloji, üriner sistemin herhangi bir yerindeki ürotelyal karsinomun habercisi olabilir ancak negatif sitolojik tümör varlığını dışlamaz. Sitoloji yorumu değerlendiren kişiye bağlıdır, deneyimli ellerde spesivite %90'ları aşar. Hiposelüler materyal, üriner enfeksiyon ve taşlar, intravezikal instilasyonlar ideal sitolojik değerlendirmenin önüne geçebilir(59).

2.2.3.4 Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu (TUR-MT)

Kas invaziv olmayan mesane tümörlerinde TUR-MT'nin amacı doğru tanıyı koymak ve görünen tüm lezyonları mesaneden temizlemektir(60). Başarılı bir TUR-MT için operasyon öncesi tümörün riski(tümör sayısı, boyut, çok odaklılık, primer/nüks tümör vs.); operasyon sonrası rezeksiyon yeterliliği(komplet, inkomplet rezeksiyon) ve komplikasyonlar(perforasyon değerlendirmesi) mutlaka kaydedilmelidir(61). İyi prognoz için fraksiyone veya en-blok teknikle tam bir rezeksiyon şarttır(62). Spesimde detrusor kasının varlığı rezeksiyon kalitesinin kriteridir ve gereklidir(60). Örnekte detrusor kasının yokluğu daha yüksek rezidüel hastalık, erken rekürrens ve tümör yanlış evreleme ile ilişkilidir(63).

Karsinoma in situ, iltihaplanmadan net ayırt edilemeyen kadife benzeri kırmızımsı alan olarak ortaya çıkabilir veya hiç görülmeyebilir. Bu nedenle şüpheli görülen ürotelyumdan biyopsi alınmalıdır. Pozitif idrar sitolojisi olan hastalarda mesanenin tüm duvarlarından random biyopsiler alınmalıdır(64, 65).

Kasa invaze olmayan mesane tümörlü hastalarda prostatik üretra tutulumu olabileceği bildirilmiştir(66). Tümör trigon veya mesane boynunda yer alıyorsa, mesanede CIS veya çoklu tümör varlığında prostatik üretradan da biyopsi alınması önerilmektedir(67).

Ta ve T1 tümörlerin ilk TUR-MT'sinden sonra önemli derecede rezidü tümör riski gösterilmiştir(62). İkinci bir TUR-MT nüksüz sağkalımı, progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı iyileştirebilir(68). İnkomplet rezeksiyondan şüpheleniliyorsa, spesimende detrusor kası yokluğunda ve T1 tümörlerde ikinci bir TUR-MT önerilmektedir(69).

2.2.3.5 Mesane Kansерlerinde Evreleme ve Derecelendirme

Mesane kanseri evrelemede Union International Contre le Cancer (UICC) 2017 TNM evreleme sistemi kullanılır(70).

Tablo-1: Mesane Kanseri TNM sınıflaması 2017

T - Primer Tümör	
Tx	Değerlendirilemeyen primer tümör
T0	Primer tümör bulgusu yok
Ta	Non-invazif papiller tümör
Tis	Karsinoma in situ: “flat tümör”
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusuna invaze
T2	Tümör kasa invaze T2a - Tümör yüzeysel kas dokusuna invaze(iç yarısı) T2b - Tümör derin kas dokusuna invaze (dış yarısı)
T3	Tümör perivezikal bağ dokuya invaze T3a - Mikroskopik T3b - Makroskopik (ekstravezikal kitle)
T4	Tümör şunlardan birine invaze: prostatik stroma, seminal vezikül, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar T4a - Tümör prostatik stroma, seminal vezikül, uterus veya vajinaya invaze T4b - Tümör pelvik duvar veya abdominal duvara invaze
N – Rejyonel Lenf Nodu	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Gerçek pelviste tek bir lenf nodunda metastaz (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)
N2	Gerçek pelviste birden fazla rejyonel lenf nodunda metastaz (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral)
N3	Ana iliak lenf nodlarına metastaz
M – Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var M1a - Rejyonel olmayan lenf nodlarına metastaz M1b - Diğer uzak metastazlar

Dünya Sağlık Örgütü(WHO) ve Uluslararası Patoloji Uzmanları Birliği(ISUP) mesane kanserleri için 1973 yılında geliştirdikleri derecelendirme sistemini(WHO 1973) 2004 yılında büyük değişikliklerle güncellemiştir. 2016 yılında da 2004 yılının derecelendirme sistemine küçük değişikliklerle güncelleme yapılmıştır(WHO 2004/2016).

Tablo-2: 1973 ve 2004/2016 WHO sınıflaması

1973 WHO sınıflaması
Grade 1: İyi diferansiye Grade 2: Orta diferansiye Grade 3: Kötü diferansiye
2004/2016 WHO sınıflaması
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi(PUNLMP) Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom(LG) Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom(HG)

Her iki WHO sınıflandırmasının birbiri ile prognostik değerini kıyaslamak için 17 merkezden yürütülen 5145 hastanın analizinin yapıldığı çalışmada her iki WHO sınıflandırma sistemi de progresyon için prognostik iken, rekürrensi öngörme açısından yetersiz olduğu tespit edilmiştir. WHO 1973 sistemi progresyon açısından daha güçlü prognostik olarak saptandı. Ancak, her iki sınıflama sisteminin kombinasyonundan elde edilen 4 kademeli yeni bir sınıflama (LG/G1, LG/G2, HG/G2 ve HG/G3) G2 grubunu iki alt gruba (LG/HG) böldüğünden her iki sınıflama sisteminden de üstün kabul edilmiştir(71).

Mesane kanserlerinde evreleme için TNM 2017 sınıflaması, derecelendirme için ise WHO 1973 ve WHO 2004/2016 derecelendirme sistemlerinin kombine kullanımı önerilmektedir(72).

2.2.3.6 Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde Prognoz

Mesane kanserinde nüks ve progresyon için benzer risk taşıyan hastaların gruplandırılması; tedavi yönetimi ve onkolojik sonuçların öngörülebilmesi açısından önemlidir. Bu gruplandırma için EORTC, CUETO ve EAU NMBIC 2021 skarlama sistemleri kullanılmaktadır.

2006 Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) skarlama modeli, Genito-Üriner Kanser Grubu(CUCG) tarafından hastalarda rekürrens ve progresyon riskini kısa ve uzun vadeli tahmin edebilmek amacıyla hazırlandı. EORTC puanlama sistemine göre hastaların bir ve beş yıllık nüks ve progresyon riski hesaplanabilir. EORTC skarlama sisteminde tümör sayısı, tümör çapı, rekürrens sayısı, T evresi, eşlik eden CIS ve WHO 1973 tümör derecesi dikkate alınır(5).

Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) BCG ile tedavi edilen hastalar için kullanılan skarlama modelidir. TUR-MT'yi takiben 6 aylık süreçte, 12 doz intravezikal BCG tedavisi alan hastalarda rekürrens ve progresyonu öngörmek amacıyla CUETO tarafından yayınlanmıştır. Yaş, cinsiyet, nüks durumu, tümör sayısı, T evresi, eşlik eden CIS ve WHO 1973 tümör derecesi dikkate alınarak hesaplanmaktadır(73).

EAU NMBIC 2021 skarlama sistemi WHO 1973 ve WHO 2004/2016 sınıflandırma sistemlerinin her ikisini de kullanarak özellikle tümörün progresyon riskini hesaplamak amacıyla oluşturulmuştur. Bu model düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk olmak üzere dört farklı risk grubu oluşturur. EAU NMBIC 2021 skarlama T evresi, WHO 1973 derecesi, WHO 2004/2016 derecesi, eşlik eden CIS, tümör sayısı, tümör boyutu, yaş dikkate alınarak hesaplanır(72).

Tablo-3: EAU NMBIC 2021 skrolama sistemine göre risk grupları

Risk Grupları	
Düşük Risk	• CIS olmadan < 3 cm çapında primer, tek, Ta/T1 LG/G1 tümör
	• CIS olmadan primer bir Ta LG / G1 tümör, en fazla bir ek klinik risk faktörü*
Orta Risk	• Düşük, yüksek veya çok yüksek riskli gruplara dahil edilmeyen CIS bulunmayan hastalar
Yüksek Risk	• �ok yüksek risk grubuna dahil olanlar hariç, CIS olmadan tüm T1 HG/G3 tümörler • �ok yüksek risk grubuna dahil olanlar dışında tüm CIS hastaları
	• Ta LG / G2 veya T1 G1, 3 risk faktörünün hepsiyle birlikte CIS yok • Ta HG / G3 veya T1 LG, en az 2 risk faktörüne sahip, CIS yok • T1 G2, en az 1 risk faktörüne sahip CIS yok
Çok Yüksek Risk	• 3 risk faktörünün tümü ile Ta HG / G3 ve CIS • En az 2 risk faktörüne sahip T1 G2 ve CIS • En az 1 risk faktörüne sahip T1 HG / G3 ve CIS • T1 HG / G3, 3 risk faktörünün tümü ile CIS yok

*Klinik risk faktörleri: ya  > 70, multiple papiller tümör, tümör çapı > 3 cm.

2.2.3.7 Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde Tedavi

Sigara içmenin mesane tümör nüks ve progresyonunu artırdığı do rulanmı tır(74). Ayrıca tütün ürünleri kullanımının getirdiği genel riskler dolayısıyla hastalara sigarayı bırakmaları tavsiye edilmelidir.

TUR-MT tek başına Ta ve T1 tümörü tamamen ortadan kaldıracabilirse de bu tümörler sıklıkla tekrarlar ve kas invazif hale gelebilir(62). Bu nedenle tüm hastalara adjuvan tedavi d   lmelidir(69).

2.2.3.7.1 İnvaziv Kemoterapi

İnvaziv tek doz postoperatif kemoterapi TUR-MT sonrası mesane içerisinde dolaşan tümör hücreleri, operasyon bölgesindeki tümör rezidüleri ve gözden

kaçabilecek küçük tümörlere karşı ablatif etkiye sahiptir(75). Tek doz intravezikal kemoterapinin tümör rekürrensini azalttığı gösterilmiştir. Post-operatif intravezikal kemoterapi için epirubisin, mitomisin-C, ve pirarubisin kullanılabilir ve benzer etki profiline sahiplerdir(76). Yapılan çalışmalar mesane tümör hücrelerinin adezyon ve implantasyonunun 1 saat içinde başladığı ve 24 saatte maksimuma ulaştığını göstermiştir. Bu yüzden intravezikal kemoterapi TUR-MT sonrası ilk birkaç saat içinde uygulanmalıdır(77).

2.2.3.7.2 Bacillus Calmette-Guérin(BCG) İmmünoterapisi

TUR-MT sonrası BCG'nin rekürrensi önlemede tek başına TUR-MT'den ve intravezikal kemoterapiden üstün olduğu gösterilmiştir. BCG, mitomisin-C'ye göre rekürrenste %32'lik azalma sağlamaktadır(78, 79). Metaanalizler BCG'nin tümör progresyonunu da azalttığını göstermiştir. BCG mesane kanserinde progresyonu %27 oranında azaltır(80).

Optimal etkinlik için BCG belirli bir programa göre verilmelidir. Yüksek riskli hastalarda haftada bir 6 doz indüksiyonun ardından 3 yıla kadar idame(3, 6, 12, 18, 24, 30, 36. aylarda 3'er hafta idame), orta riskli hastalarda haftada bir 6 doz indüksiyonun ardından 1-2 yıl idame tedavisi şuan için ideal programdır(81, 82).

BCG sistitten sepsise kadar geniş bir yan etki profiline sahiptir. BCG'nin lokal yan etkileri sistit, hematüri, granülomatöz prostatit ve epididimo-orşittir. Sistemik yan etkileri persistan yüksek ateş, artralji/artrit, allejik reaksiyonlar ve BCG sepsisidir(83). BCG'nin ciddi yan etkilerine hastaların %5'inden azında rastlanır ve neredeyse tüm yan etkiler etkili bir şekilde tedavi edilebilir(84).

2.2.3.7.3 Radikal Sistektomi

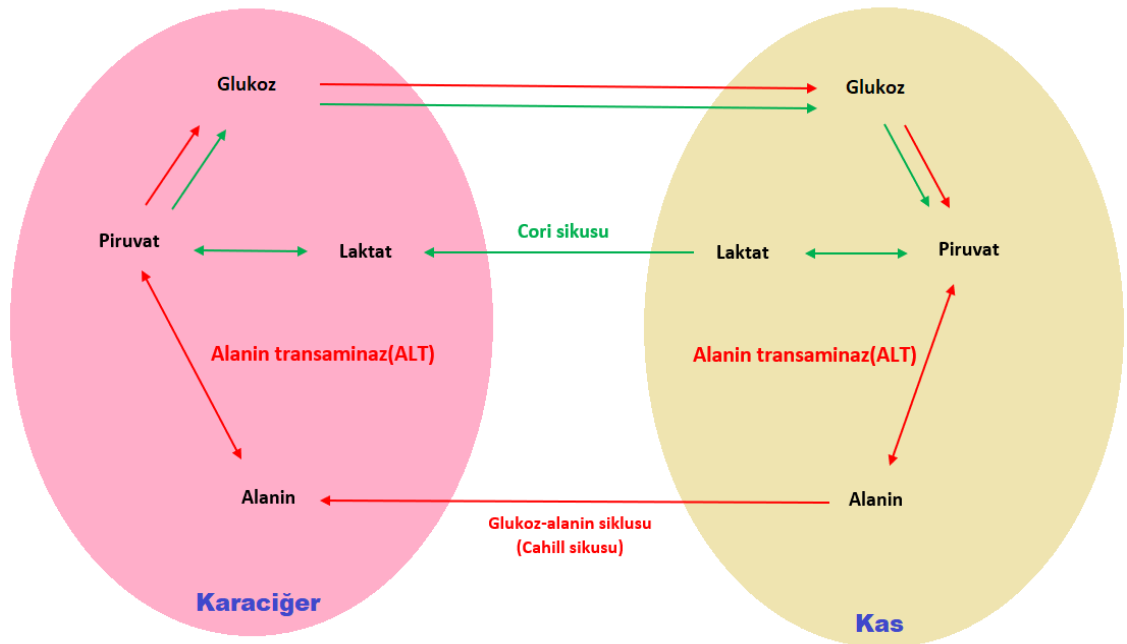
Çok yüksek riskli hasta grubunda ve BCG başarısızlığında radikal sistektomi mutlaka düşünülmelidir(85). Kas invaze hale gelmeden önce radikal sistektomi yapılan hastalarda 5 yıllık tümör spesifik sağkalım oranı %80'i aşmaktadır(86).

2.3. De Ritis Oranı

AST ve ALT'nin serum aktivitelerinin oranı ilk olarak 1957'de Fernando De Ritis tarafından tanımlanmıştır ve De Ritis oranı olarak bilinmektedir(11). AST ve ALT günlük pratikte çok sık istenen karaciğer fonksiyon testleri panelinin bir parçasıdır.

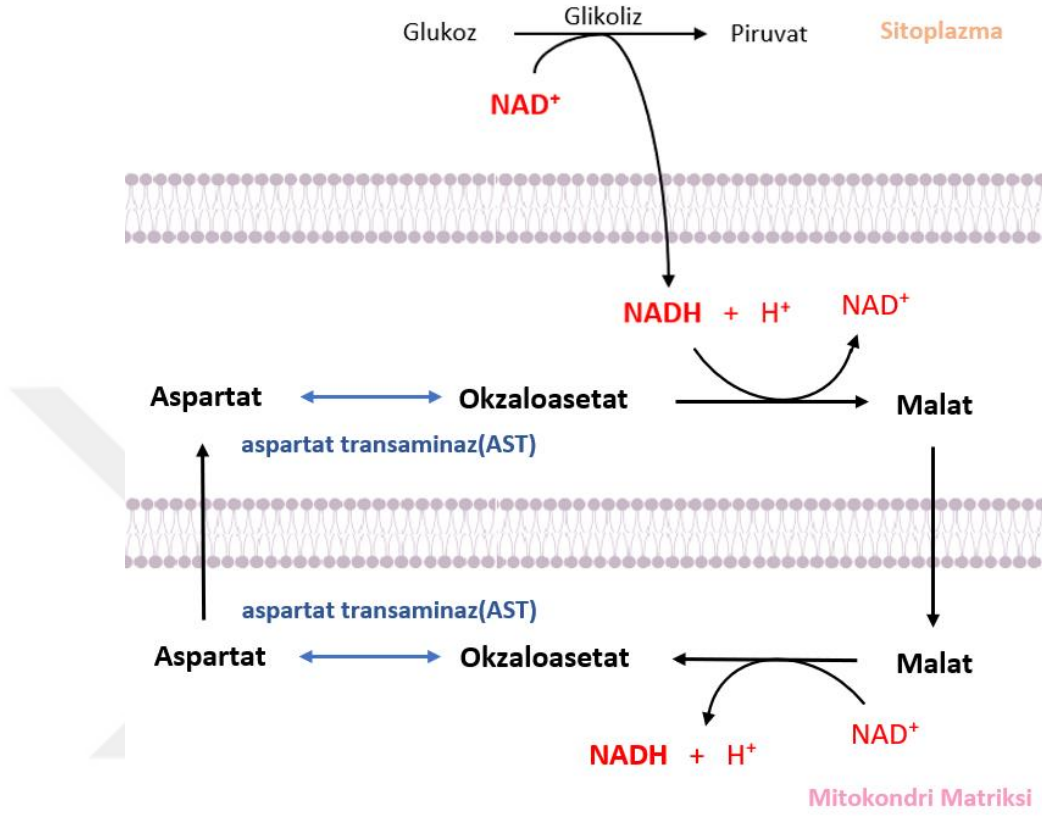
ALT sadece hepatosit sitoplazmasında bulunurken, AST hem hepatosit sitoplazmasında hem de mitokondride bulunur. AST'nin mitokondrial(mAST) ve sitozolik(sAST) olmak üzere iki izoenzimi vardır. Mitokondrial AST toplam AST aktivitesinin %80'inden sorumludur ve daha yaygın bulunan izoenzimdir(87).

Transaminazlar karbonhidrat ve protein metabolizması arasında köprü rolü üstlenir. ALT, pirüvat ve alanin değişimini sağlayarak glukoz-adenin siklusunda(Cahill siklusu) kilit rol oynar. ALT aktivitesi sonrası oluşan pirüvat Cori siklusunda laktattan yeniden glukoz elde edilmesinde kullanılır(Şekil-1).



Şekil-1: ALT'nin glukoz-alanin siklusundaki rolü

AST, aerobik solunum sonrası sitoplazmada oluşan NADH(Nikotinamid Adenin Dinükleotid)'ın mitokondride yeniden kullanılmasını sağlayan malat-aspartat mekiğinde görev alır(Şekil-2)(10).



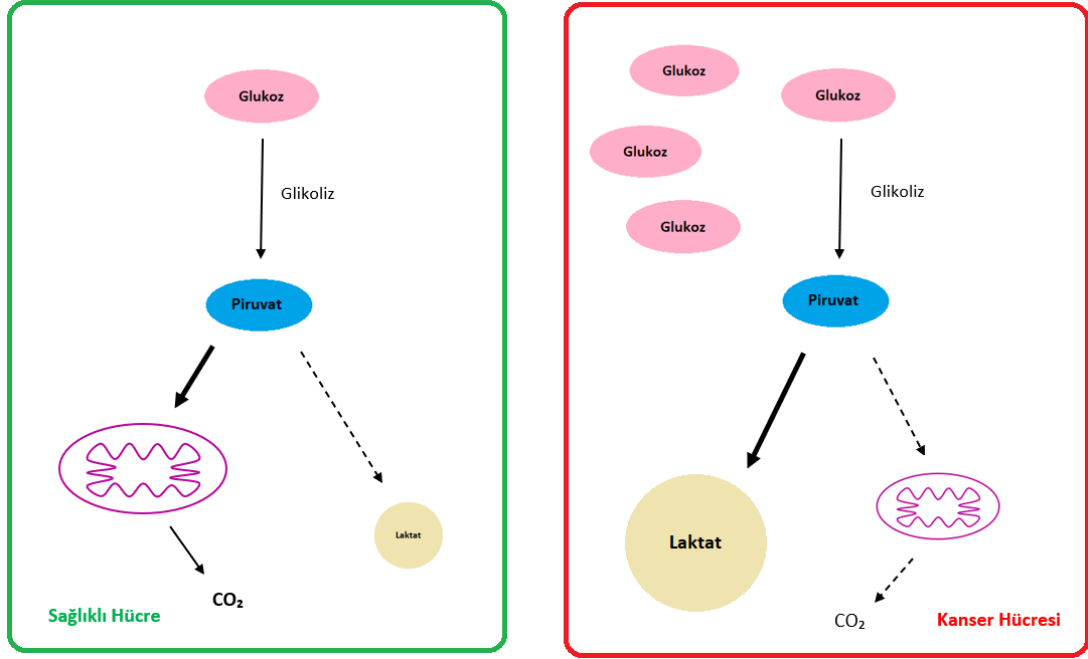
Şekil-2: AST'nin malat-aspartat mekiğindeki rolü

Karaciğer parankiminde AST/ALT oranı yaklaşık 2,5:1'dir. Ancak serumda bu oran 1'dir. AST, karaciğer sinüzoidleri tarafından ALT'ye göre 2 kat daha hızlı serumdan uzaklaştırıldığından serum AST ve ALT seviyeleri birbirine oldukça yakındır(10). Bazı patolojik durumlarda bu oran AST veya ALT lehine değişebilir. Örneğin akut viral hepatitlerde ALT daha fazla yükselir De Ritis oranı 1'in altındadır(88). Alkolik hepatitlerde ise AST, ALT'ye baskındır ve De Ritis oranı 1,5'dan yüksektir(89). Tümör hücrelerinde artmış glukoz aktivitesi, glukoz metabolizmasında önemli rol oynayan AST ve ALT düzeylerinde değişime neden olabilir(90).

2.4. Warburg Etkisi

1920’lerde Otto Warburg ve arkadaşları, tümör hücrelerinin büyük miktarda glukoz aldığı ancak bu glukozu ortamda yeterli oksijen olmasına rağmen mitokondrial solunumla değil sitozolik aerobik glikoliz ile kullandığı ve laktat ürettiği gözlemini yaptılar(91)(Şekil-3).

Birim glukoz başına aerobik glikoliz, mitokondriyal solunumla elde edilen miktara kıyasla ATP üretiminin verimsiz bir yoludur(92). Ancak, aerobik solunum ile glukozdan laktat üretimi, mitokondriyal solunum ile glukozun tam oksidasyonundan 10-100 kat daha hızlı gerçekleşir(93). Bu, kanser hücrelerinin neden aerobik solunum kullanışını açıklar.



Şekil-3: Warburg Etkisi

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Etik Kurul

Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 19.01.2022 tarihli ve 13 nolu kararı ile çalışmamızın yapılmasında etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığı onaylanmıştır.

3.2. Çalışma Grubunun oluşturulması

2016-2022 yılları arasında kliniğimizde TUR-MT uygulanan kas invaziv olmayan mesane tümörlü toplam 245 hasta retrospektif olarak incelendi. Klinik, patolojik ve laboratuvar verilerini içeren tıbbi kayıtlar hastanemizin elektronik veri tabanından alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, ECOG skoru ve sigara içme öyküsü gibi özellikleri ve tümör boyutu, evresi ve derecesi gibi patolojik özellikleri kaydedildi. 245 hastadan 14'ü karaciğer hastalığı, eksik veri veya düzensiz takip nedeniyle çalışma dışı bırakılarak 231 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.3. Çalışma Yöntemi ve Veritabanının Hazırlanması

Çalışmamız retrospektif olarak planlandı.

PLR ve De Ritis oranını hesaplamak için AST, ALT, trombosit ve lenfosit sayısını içeren rutin preoperatif test sonuçları kullanıldı. PLR, trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edildi.

Hastalar 2004 WHO/ISUP derecelendirme sistemine göre sınıflandırıldı ve TNM sınıflandırma sistemine göre evrelendirildi(94). Ayrıca EORTC tümör nüksü ve progresyon risk tablolarına göre sınıflandırıldı. 0, 1-9 ve ≥ 10 nüks skorları sırasıyla tümör nüksü için düşük, orta ve yüksek risk olarak kabul edildi. 0, 2-6 ve ≥ 7 olan progresyon skorları sırasıyla tümör progresyonu için düşük, orta ve yüksek risk olarak kabul edildi(95). Hastanın risk skorlarına ve üroloğun tercihinine göre intravezikal kemoterapi veya immünoterapi uygulandı. Patolojik olarak doğrulanmış ilk tümör nüksü, tümör nüksü olarak kabul edildi. T kategorisinde karsinoma in situ veya Ta'dan T1 evresine (lamina propria invazyonu) ilerleme durumunda, $\geq T2$ evresinin ortaya

ıkması veya düşükten yüksek dereceye yükselme tümör progresyonu olarak tanımlandı(96).

3.4. Çalışmada Kullanılan İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS 17.0 sürümü (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Sayı veya yüzde olarak ifade edilen kategorik değişkenler Ki-Kare veya Fisher Exact testi ile medyan (aralık) olarak ifade edilen sürekli değişkenler Mann-Whitney U veya Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. ROC(Alıcı işletim karakteristiği, Receiver Operating Characteristic) eğrisi PLR ve De Ritis oranının pediktif cut-off değerlerinin belirlenmesinde kullanıldı. Tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri, tümör nüksü ve progresyonu ile ilişkili bağımsız öngörücü faktörleri belirlemek için yapıldı. De Ritis oranının hastaların nkssz ve progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edildi. Tüm istatistiksel testler için, $p < 0,05$ olduğunda farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. ıkar atışması

Tezi yazan kişi, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan ve bu yazı bilimsel makale olarak yazılırken ismi bu çalışmada yer alacak kişiler arasında, karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek bir ilişki (maddi-manevi) yoktur.

4. BULGULAR

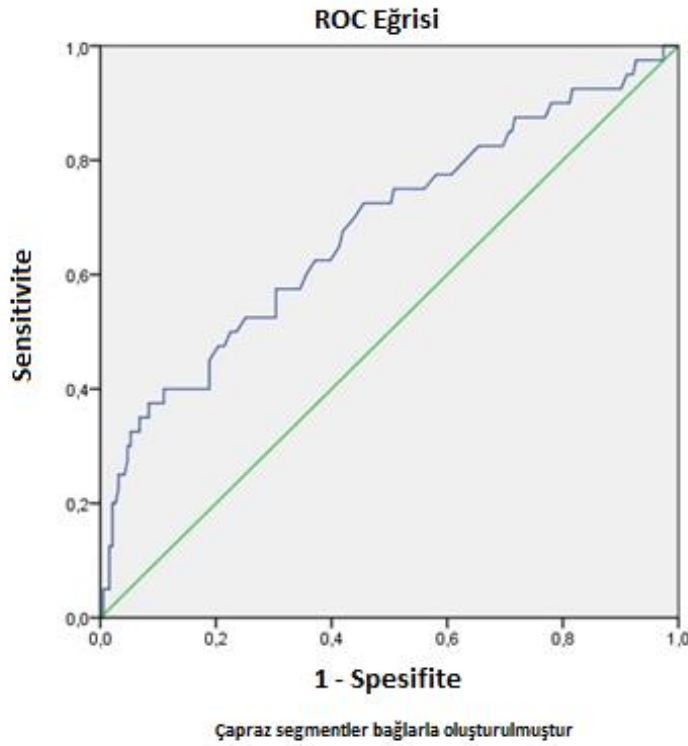
Çalışma popülasyonu, medyan yaşı 62.3(44-89) yıl olan 29 kadın ve 202 erkekten oluşmaktadır. Tüm mesane tümörlerinin histolojik olarak ürotelyal karsinom olduğu doğrulandı. En sık görülen patolojik tümör evresi ve derecesi T1 (%58.8) ve HG (%52.3) idi. Toplam 197 hastaya intravezikal instilasyon uygulandı, bunun 128'i (%65) BCG instilasyonu aldı. Çalışma grubumuzdaki hastaların 164'ü(%71) yaşamının bir döneminde sigara kullanmış veya halen kullanan hastalardan oluşmaktayken, 67'si(%29) hiç sigara kullanmamıştı. Çalışma grubunun temel özellikleri Tablo-4'te özetlenmiştir.

Tablo-4: Hastaların genel özellikleri

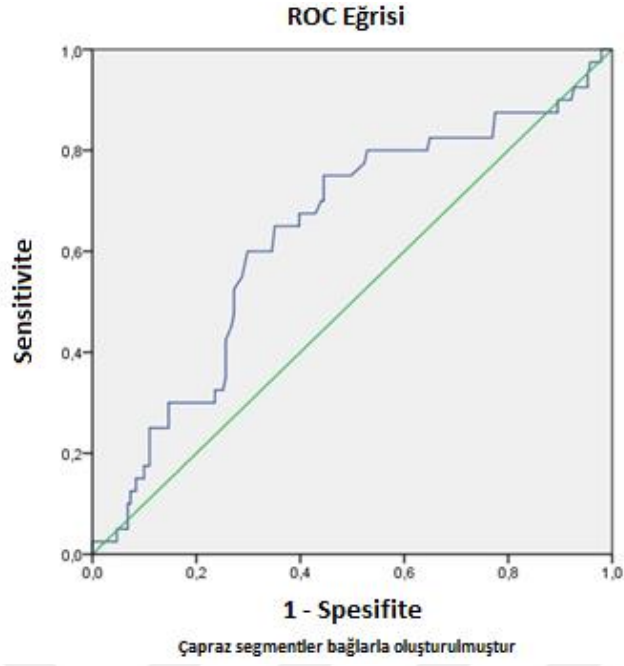
Özellikler	Hastalar, n(%)
Yaş,yıl, ortalama (aralık)	62.3(44-89)
Cinsiyet Kadın Erkek	29(12.5%) 202(87.5%)
Sigara Öyküsü Hiç kullanmamış Bırakmış/halen kullanan	67(29%) 164(71%)
ECOG skoru 0 1 2	175(75.7%) 40 (17.3%) 16 (7%)
Tümör Boyutu <3cm ≥3cm	127 (55%) 104 (45%)
Patolojik Evre Ta T1	95 (41.2%) 136 (58.8%)
Patolojik Grade Low High	121 (52.3%) 110 (47.7%)
EORTC risk grubu (rekürrens) Düşük Orta Yüksek	49 (21.2%) 168 (72.7%) 14 (6.1%)
EORTC risk grubu (progresyon) Düşük Orta Yüksek	58 (25.1%) 69 (29.8%) 104 (45.1%)
İntravezikal instilasyon Uygulanmayan Uygulanan	34 (14.7%) 197 (85.3%)

Ortalama 42(6-69) aylık takip sonunda 105 hastada (%45,4) nüks, 40 hastada (%17,3) tümör progresyonu tespit edildi. Tümör nüksü olan, nüks olmayan, progresyon gösteren ve progresyon göstermeyen grupların medyan De Ritis oranı sırasıyla 1.30(1.01-2.86), 1.09(1.05-2.61), 1.32(1.04-2.72) ve 1.13(1.0-2.85) idi.

ROC eğrisine göre, De Ritis oranı optimal cut-off değerleri nüks ve progresyon için sırasıyla 1.19 (%68 duyarlılık, %65 özgüllük, $p<0.05$; AUC: 0.672) ve 1.21 (%72 duyarlılık, %64 özgüllük, $p<0.05$; AUC: 0.680) olarak belirlendi(Şekil-4, Şekil-5). Ayrıca nüks ve progresyon için PLR cut-off değerleri 114 (%65 duyarlılık, %65 özgüllük, $p<0.05$; AUC:0.635) ve 118 (%57 duyarlılık, %61 özgüllük, $p<0.05$; EAA:0.591) olarak bulundu. Şekil 4 ve 5, rekürrens ve progresyon için De Ritis oranının ROC analizini göstermektedir.

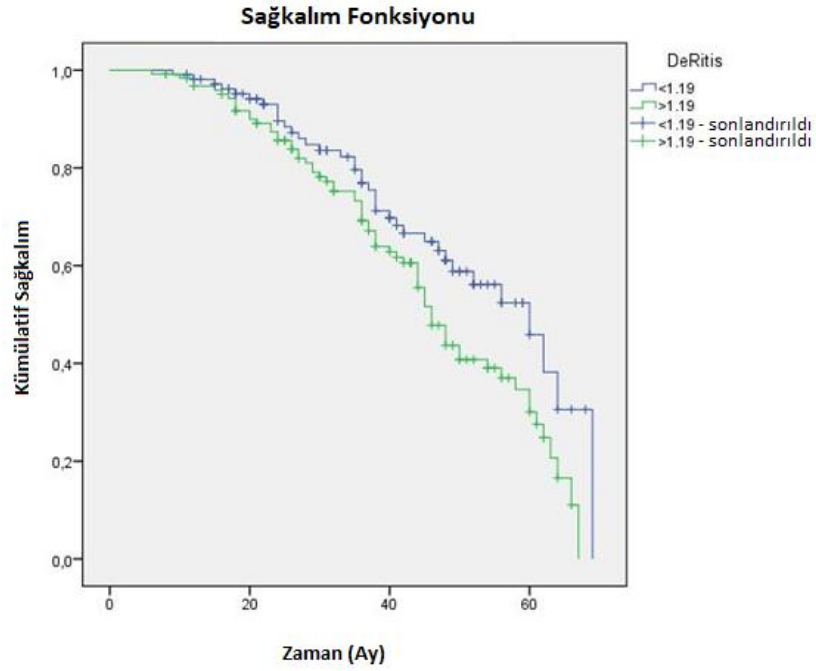


Şekil-4: Rekürrens için De Ritis oranının ROC analizi

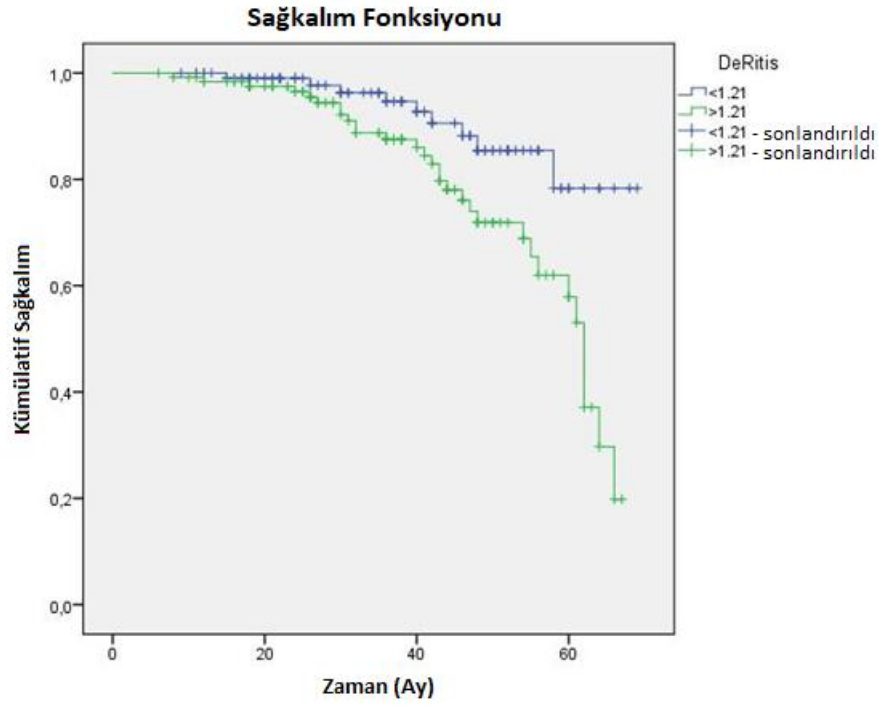


Şekil-5: Progresyon için De Ritis oranının ROC analizi

De Ritis oranı yüksek ve düşük hasta grubu arasında rekürrenssiz sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark vardır (sırasıyla $p=0.028$ ve $p=0.021$) (Şekil-6 ve Şekil-7).



Şekil-6: De Ritis oranına göre nüksüz sağkalımın Kaplan-Meier analizi



Şekil-7: De Ritis oranına göre progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier analizi

De Ritis oranı yüksek olan hastaların sigara içme oranı daha yüksekti ($p=0.028$) ve çoğunlukla T1 evre ($p=0.025$) ve HG tümörleri ($p=0.015$) vardı. Öte yandan, yüksek PLR değerleri HG tümör ile anlamlı olarak ilişkiliydi ($p=0.023$). Cinsiyet, ECOG skoru, tümör boyutu, EORTC nüks ve progresyon skorları De Ritis oranı ve PLR ile ilişkili değildi.

Tek değişkenli analizde, sigara içme öyküsü, EORTC yüksek nüks riski grubu, intravezikal instilasyon, De Ritis oranı ≥ 1.19 ve PLR ≥ 114 , tümör nüksü için bir risk faktörü olarak bulundu. Ancak çok değişkenli analizde tümör nüksü için sadece De Ritis oranı ≥ 1.19 (OR:4.31 ;1.51-13,2 %95 GA ; $p=0,038$) ve EORTC yüksek nüks riski grubu(OR:4.21 ;1.49-10.1 %95 GA ; $p=0,042$) prediktif olarak belirlendi(Tablo-5).

Tablo-5: Kas invaze olmayan mesane kanserlerinde tümör nüksü için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	HR	95%CI	p değeri	HR	95%CI	p değeri
Yaş (yıl)						
<65	1(Ref)					
≥65	1.16	0.80-1.26	0.195			
Cinsiyet						
Kadın	1(Ref)					
Erkek	1.77	0.49-2.15	0.284			
Sigara Öyküsü						
Hiç kullanmamış	1(Ref)			1(Ref)		
Bırakmış/Halen	5.14	0.88-18.6	0,017	2.11	0.72-2.50	0.118
ECOG skoru						
0-1	1(Ref)					
2	1.19	0.72-1.61	0.527			
Tümör Boyutu						
<3cm	1(Ref)					
≥3cm	1.81	0.59-2.11	0.398			
Patolojik Evre						
Ta	1(Ref)					
T1	2.63	1.40-3.21	0.184			
Patolojik Grade						
Low	1(Ref)					
High	2.61	1.57-4.45	0.093			
EORTC rekürrens riski						
Düşük-Orta	1(Ref)			1(Ref)		
Yüksek	4.92	1.67-12.6	0,023	4.21	1.49-10.1	0,042
İntravezikal İnstilasyon						
Uygulanmayan	1(Ref)			1(Ref)		
Uygulanan	3.09	1.49-8.65	0,035	2.15	1.03-7,09	0,094
AST/ALT oranı						
<1.19	1(Ref)			1(Ref)		
≥1.19	4.80	1.62-13.8	0,029	4,31	1.51-13,2	0,038
PLR						
<114	1(Ref)			1(Ref)		
≥114	2.36	1.12-6.71	0,045	2.23	1.51-6,12	0,088

Tek değişkenli analiz ayrıca eski veya mevcut sigara içme öyküsünün, T1 patolojik evresinin, yüksek tümör derecesinin, EORTC yüksek progresyon riskinin ve

De Ritis oranının ≥ 1.21 'in tümör progresyonu için risk faktörleri olduğunu belirledi. Çok değişkenli analizde, sigara öyküsü dışında tüm bu faktörler progresyonun önemli belirleyicileri olarak bulundu (Tablo-6).

Tablo-6: Kas invaze olmayan mesane kanserlerinde tümör progresyonu için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	HR	95%CI	p değeri	HR	95%CI	p değeri
Yaş (Yıl)						
<65	1(Ref)					
≥ 65	1.41	0.93-1.81	0.285			
Cinsiyet						
Kadın	1(Ref)					
Erkek	1.61	0.50-1.85	0.276			
Sigara Öyküsü						
Hiç kullanmamış	1(Ref)			1(Ref)		
Bırakmış/Halen	6.22	1.03-16,1	0,027	3.10	1.65-12,7	0,053
ECOG skoru						
0-1	1(Ref)					
2	1.46	0.61-1.69	0.410			
Tümör boyutu						
<3cm	1(Ref)					
≥ 3 cm	1.60	0.63-2.01	0.572			
Patolojik evre						
Ta	1(Ref)			1(Ref)		
T1	3.82	1.40-8.15	0,031	3.49	1.31-7.79	0,029
Patolojik grade						
Low	1(Ref)			1(Ref)		
High	4.07	1.52-10.0	0,028	4.01	1.31-8.99	0,025
EORTC progresyon riski						
Düşük-Orta	1(Ref)			1(Ref)		
Yüksek	4.97	1.52-12.9	0,019	4.03	1.65-11.0	0,021
İntravezikal İnstilasyon						
Uygulanmayan	1(Ref)					
Uygulanan	2.83	1.78-5.22	0.081			
AST/ALT oranı						
<1.21	1(Ref)			1(Ref)		
≥ 1.21	5.19	1.35-15.9	0,015	3.88	1.41-11.1	0,022
PLR						
<118	1(Ref)					
≥ 118	2.28	1.58-4.71	0.127			

5. TARTIŞMA

Kasa invaze olmayan mesane kanserleri sahip olduğu özelliklere göre heterojen bir gruptur bu nedenle farklı nüks ve progresyon oranları ile kendini gösterir. Buna göre kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde tedavi TUR-MT ile başlar ve hastanın bireysel risk paternine göre seçilerek devam eder(intravezikal kemoterapi, immünoterapi veya radikal sistektomi)(81). EORTC nüks ve progresyon risk skorları, bu riskleri ölçmek ve hastaları toplam skora göre sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Öteyandan, yıllardır ek tahmin bilgisi sağlayan daha kullanışlı ve güvenilir serum/idrar biyobelirteç için araştırmalar sürmektedir. Tam kan sayımından türetilen biyobelirteçler (NLR, LMR, PLR ve trombosit-hemoglobin oranı), C-reaktif protein ve albümin literatürde araştırılan belirteçlerden bazılarıdır(97, 98).

Yüksek AST ve ALT enzim seviyeleri, alkolizm, viral hepatit ve hepatoselüler karsinom gibi nedenlere bağlı karaciğer hasarına işaret eder. ALT'nin karaciğer için daha spesifik olduğu düşünülse de, AST yaygın olarak karaciğer, böbrek, kas dokusu ve kalp gibi farklı organlar tarafından eksprese edilir(10). Tümöre bağlı proliferasyon ve doku hasarının ALT'ye kıyasla AST düzeylerini artırması daha olasıdır; bu nedenle De Ritis oranı, araştırmalar için potansiyel bir biyobelirteç haline gelmiştir(99).

Yapılan son çalışmalarda, yüksek De Ritis oranının bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve ürolojik kanserlerde daha kötü postoperatif sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (99-103). Laukhtina ve arkadaşları tarafından yapılan, invaziv olmayan mesane kanserlerinde onkolojik sonuçlar ile De Ritis oranı ilişkisinin araştırıldığı çalışmada De Ritis oranı ile rekürrensiz sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmuş, progresyon ile ilişkisi saptanmamıştır(104). Su ve arkadaşlarının yaptığı metaanalize göre yüksek De Ritis oranı ile ürotelyal kanserlerde genel sağkalım, tümör spesifik sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında negatif korelasyon bulunmuştur(105). Ishihara ve Lee'nin hem lokalize hem de metastatik renal hücreli karsinomda De Ritis oranı ile sağkalım arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, De Ritis oranı yüksek olan hastalarda kanser spesifik ve genel sağkalımın önemli ölçüde düşük olduğu saptanmıştır(101, 103). Görgel ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada radikal sistektomi yapılan hastalarda preoperatif De Ritis oranının 1.3'ten yüksek olması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(99). Wang ve arkadaşları'nın

lokalize prostat kanseri hastalarında De Ritis oranı, biyokimyasal nüks ve patolojik sonuçları analiz ettikleri çalışmaya göre; artmış De Ritis oranı olan hastaların biyokimyasal nüks yaşama olasılığı daha yüksekti ve düşük olan gruba göre daha kötü patolojik evre ile ilişkiliydi(106). Benzer şekilde, biz de çalışmamızda ameliyat öncesi yüksek De Ritis oranının T1 evresi, HG tümör, hastalık nüksü ve progresyonu ile ilişkili olduğunu gösterdik.

De Ritis oranının, mesane kanseri hastalarında nüks, progresyon veya sağkalımı tahmin etmedeki mekanizması ‘Warburg Etkisi’ teorisi ile açıklanabilir. Warburg etkisi olarak da adlandırılan aerobik glikoliz fenomeni ilk olarak 1924'te Otto Warburg tarafından tanımlanmıştır(91). Oksijen varlığında, normal dokular mitokondriyal trikarboksilik asit döngüsünde glikozu karbondioksite metabolize eder. Oksijen yokluğunda normal dokular glikozdan büyük miktarlarda laktat üretir. Warburg, aktif olarak çoğalan kanser hücrelerinin, mitokondriyal disfonksiyon nedeniyle yeterli oksijenin varlığına rağmen glikozu laktata dönüştürme eğiliminde olduğunu öne sürdü(13). AST'nin, malat-aspartat-mekik yoluyla aerobik glikolizde önemli rol oynaması, Warburg etkisi sonucu ekspresyonunun artabileceğini düşündürmektedir(12). AST'nin yüksek ekspresyonunun ve dolayısıyla De Ritis oranında artışın nüks veya progresyonu öngörmeye kullanılabileceğini düşünüyoruz.

BCG instilasyonları orta veya yüksek riskli kas invaze olmayan mesane kanserleri için önerilen tedavidir ancak bu tedaviye yanıt tahmin edilemez(81). Kas invaze olmayan mesane kanserli hastalarda BCG yanıtını öngören NLR, CRP, üriner IL-2 gibi çeşitli biyobelirteçlerin literatürde değerli olduğu öne sürülmüştür(97). Ayrıca De Ritis oranının BCG tedavisi alan hastalarda potansiyel bir prediktif belirteç olarak araştırılabileceğini düşünüyoruz. Ancak, çalışmamızda BCG instilasyonu yapılan hastaların örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle prediktif değer değerlendirilememiştir.

Kas invaze olmayan mesane kanserlerinde PLR'nin potansiyel prediktif değerine ilişkin bazı araştırmalar literatürde yayınlanmıştır. Wang ve arkadaşlarının 8 çalışmayı derleyerek yaptıkları metaanaliz, mesane kanserli hastalarda artmış PLR'nin daha kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir(107). Zhang ve arkadaşları, radikal sistektomi geçiren mesane kanserli hastalarda PLR'nin prognostik değerini

değerlendirdi. Tedavi öncesi yüksek PLR düzeyinin prognozu öngörmede yararlı olmadığını ancak uzak metastazlarla ilişkili olduğunu bulmuşlardır(108). Kaynar ve arkadaşları, PLR ile mesane kanserinin patolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi inceledi, ancak anlamlı bir ilişki saptanmadı(109). Yüksek PLR seviyeleri ile HG tümör arasında bir korelasyon bulmamıza rağmen, istatistiksel analiz PLR'nin nüks ve progresyonun güvenilir bir öngörücüsü olmadığını gösterdi.

Küçük örneklem büyüklüğü, birden fazla cerrahın varlığı, AST ve ALT düzeylerini etkileyebilecek tanı konmamış bir inflamatuvar durum veya karaciğer hastalığı olasılığı çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Ayrıca ölümle ilgili mevcut veri olmadığı için sağkalım hesaplanamamıştır.



6. SONUÇLAR

Mevcut çalışma, ameliyat öncesi değerlendirilen De Ritis oranının, kasa invaze olmayan mesane kanseri hastalarında nüks ve progresyonun bağımsız bir öngörücüsü olabileceğini göstermektedir. Diğer tanı/öngörü araçlarıyla (ör. EORTC risk skorlaması) birlikte kullanılması, gelecekte klinik karar verme sürecinde ürologlara kolaylık sağlayabilir.



7. KAYNAKLAR

1. 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: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Babjuk M, Burger M, Comp  rat 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. *European urology*. 2019;76(5):639-57.
3. Lobo N, Shariat SF, Guo CC, Fernandez MI, Kassouf W, Choudhury A, et al. What Is the Significance of Variant Histology in Urothelial Carcinoma? *European urology focus*. 2020;6(4):653-63.
4. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *European urology*. 2013;63(2):234-41.
5. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *European urology*. 2006;49(3):466-5; discussion 75-7.
6. Roobol MJ, Bangma CH, el Bouazzaoui S, Franken-Raab CG, Zwarthoff EC. Feasibility study of screening for bladder cancer with urinary molecular markers (the BLU-P project). *Urologic oncology*. 2010;28(6):686-90.
7. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.
8. Marchioni M, Primiceri G, Ingrosso M, Filograna R, Castellan P, De Francesco P, et al. The Clinical Use of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Urothelial Cancer: A Systematic Review. *Clinical genitourinary cancer*. 2016;14(6):473-84.
9. Song A, Eo W, Lee S. Comparison of selected inflammation-based prognostic markers in relapsed or refractory metastatic colorectal cancer patients. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(43):12410-20.
10. Botros M, Sikaris KA. The de Ritis ratio: the test of time. *The Clinical biochemist Reviews*. 2013;34(3):117-30.
11. De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis; the transaminase serum activities. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1957;2(1):70-4.
12. Greenhouse WV, Lehninger AL. Occurrence of the malate-aspartate shuttle in various tumor types. *Cancer research*. 1976;36(4):1392-6.
13. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science (New York, NY)*. 2009;324(5930):1029-33.
14. Ba  aklar AC. Langman Medikal Embriyoloji. 9 ed. Ankara: Palme Yayıncılık; 2004. 325-6 p.
15. M  ft  o  lu S. Embriyoloji ve Do  um Defektlerinin Temelleri. 7 ed. Ankara: G  ne   Tıp Kitabevi; 2004. 168-73 p.
16. Tanagho EA. Embryology of the genitourinary system. In: Tanagho EA, editor. *Smith's General Urology*. 17 ed2008. p. 21.
17. Brooks J. Anatomy of the lower urinary tract and male genitalia. In: Walsh P, editor. *Campbell's Urology*. 9 ed2007. p. 41-80.
18. Clemens JQ. Basic bladder neurophysiology. *The Urologic clinics of North America*. 2010;37(4):487-94.
19. Reuter VE. Urinary Bladder,Ureter,and Renal Pelvis. In: Mills SE, editor. *Histology for Pathologists*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 909-22.

20. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. The American journal of surgical pathology. 1998;22(12):1435-48.
21. Jost SP, Gosling JA, Dixon JS. The morphology of normal human bladder urothelium. Journal of anatomy. 1989;167:103-15.
22. Woldemeskel M, Drommer W, Wendt M. Histology and ultrastructure of the urothelium lining the ureter and the renal pelvis in sows. Anatomia, histologia, embryologia. 1998;27(1):51-5.
23. Reuter VE. The Urothelial Tract: Renal Pelvis, Ureter, Urinary Bladder, and Urethra In: Mills SE, editor. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology Fifth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 1829-70.
24. Ross MH, Pawlina W. Histology: A Text and Atlas. USA: Williams and Wilkins Publishing; 1995. 579 p.
25. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Temel Üroloji. 4. ed: Güneş Kitabevi; 2011. 1-9 p.
26. Dahm P, Gschwend JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. European urology. 2003;44(6):672-81.
27. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, Bryan RT, Zeegers MP. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. International journal of epidemiology. 2016;45(3):857-70.
28. Bjurlin MA, Matulewicz RS, Roberts TR, Dearing BA, Schatz D, Sherman S, et al. Carcinogen Biomarkers in the Urine of Electronic Cigarette Users and Implications for the Development of Bladder Cancer: A Systematic Review. European urology oncology. 2021;4(5):766-83.
29. Hecht SS. Cigarette smoking: cancer risks, carcinogens, and mechanisms. Langenbeck's archives of surgery. 2006;391(6):603-13.
30. Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gawrych K, Bonberg N, Schwentner C, et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. International archives of occupational and environmental health. 2014;87(7):715-24.
31. Buckland G, Ros MM, Roswall N, Bueno-de-Mesquita HB, Travier N, Tjonneland A, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. International journal of cancer. 2014;134(10):2504-11.
32. Jochems SHJ, Reulen RC, van Osch FHM, Witlox WJA, Goossens ME, Brinkman M, et al. Fruit consumption and the risk of bladder cancer: A pooled analysis by the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants Study. International journal of cancer. 2020;147(8):2091-100.
33. Koutros S, Baris D, Waddell R, Beane Freeman LE, Colt JS, Schwenn M, et al. Potential effect modifiers of the arsenic-bladder cancer risk relationship. International journal of cancer. 2018;143(11):2640-6.
34. Okuno H, Takehi Y, Ogawa O, Yamada H, Ozdemir E, Okada Y, et al. Immunocytochemical detection of p53 in cultures of exfoliated cells from urine of patients with urothelial cancers. Japanese journal of cancer research : Gann. 1996;87(7):718-23.
35. 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. Human molecular genetics. 2016;25(6):1203-14.
36. Guo X, Liu M, Hou H, Liu S, Zhang X, Zhang Y, et al. Impact of prostate cancer radiotherapy on the biological behavior and specific mortality of subsequent bladder cancer. International journal of clinical oncology. 2019;24(8):957-65.
37. Shah SK, Lui PD, Baldwin DD, Ruckle HC. Urothelial carcinoma after external beam radiation therapy for prostate cancer. The Journal of urology. 2006;175(6):2063-6.

38. Yee DS, Shariat SF, Lowrance WT, Sterbis JR, Vora KC, Bochner BH, et al. Impact of previous radiotherapy for prostate cancer on clinical outcomes of patients with bladder cancer. *The Journal of urology*. 2010;183(5):1751-6.
39. Groah SL, Weitzenkamp DA, Lammertse DP, Whiteneck GG, Lezotte DC, Hamman RF. Excess risk of bladder cancer in spinal cord injury: evidence for an association between indwelling catheter use and bladder cancer. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2002;83(3):346-51.
40. Kunze E. Histogenesis of nonurothelial carcinomas in the human and rat urinary bladder. *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*. 1998;50(4-6):341-55.
41. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *British journal of cancer*. 2001;85(11):1700-5.
42. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;352:i1541.
43. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87(7):524-30.
44. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kuchеров V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU international*. 2016;117(5):783-6.
45. Bruyninckx R, Buntinx F, Aertgeerts B, Van Casteren V. The diagnostic value of macroscopic haematuria for the diagnosis of urological cancer in general practice. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2003;53(486):31-5.
46. Konety BR, Carroll PR. Urothelial Carcinoma: Cancers of the Bladder, Ureter and Renal Pelvis. In: McAninch JW, Lue TF, editors. *Smith & Tanagho's General Urology*. 19th ed: McGraw-Hill Education; 2020.
47. Choyke PL. Radiologic evaluation of hematuria: guidelines from the American College of Radiology's appropriateness criteria. *American family physician*. 2008;78(3):347-52.
48. Gray Sears CL, Ward JF, Sears ST, Puckett MF, Kane CJ, Amling CL. Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. *The Journal of urology*. 2002;168(6):2457-60.
49. Trinh TW, Glazer DI, Sadow CA, Sahni VA, Geller NL, Silverman SG. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdominal radiology (New York)*. 2018;43(3):663-71.
50. Goessl C, Knispel HH, Miller K, Klän R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *The Journal of urology*. 1997;157(2):480-1.
51. Palou J, Rodríguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *The Journal of urology*. 2005;174(3):859-61; discussion 61.
52. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Pérez J, Vicente-Rodríguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *The Journal of urology*. 2000;164(4):1183-7.
53. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *European urology*. 2018;74(3):294-306.
54. Del Giudice F, Pecoraro M, Vargas HA, Cipollari S, De Berardinis E, Bicchetti M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) Inter-Observer Reliability: An Added Value for Muscle Invasive Bladder Cancer Detection. *Cancers*. 2020;12(10).

55. Yildirim-Poyraz N, Ozdemir E, Uzun B, Turkolmez S. Dual phase 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography with forced diuresis in diagnostic imaging evaluation of bladder cancer. *Revista espanola de medicina nuclear e imagen molecular*. 2013;32(4):214-21.
56. Kurth KH, Schellhammer PF, Okajima E, Akdas A, Jakse G, Herr HW, et al. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 1995;2 Suppl 2:8-22.
57. 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. *Urologic oncology*. 2015;33(2):66.e25-31.
58. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2009;22 Suppl 2:S53-9.
59. Raitanen MP, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *European urology*. 2002;41(3):284-9.
60. 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 international*. 2019;123(4):646-50.
61. Anderson C, Weber R, Patel D, Lowrance W, Mellis A, Cookson M, et al. A 10-Item Checklist Improves Reporting of Critical Procedural Elements during Transurethral Resection of Bladder Tumor. *The Journal of urology*. 2016;196(4):1014-20.
62. 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. *European urology*. 2002;41(5):523-31.
63. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *European urology*. 2010;57(5):843-9.
64. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *European urology*. 1999;35(4):267-71.
65. 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. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2009;16(3):293-8.
66. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *European urology*. 2012;62(1):118-25.
67. 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. *European urology*. 2005;48(5):760-3.
68. Gontero P, Sylvester R, Pisano F, Joniau S, Oderda M, Serretta V, et al. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette-Guérin. *BJU international*. 2016;118(1):44-52.

69. Gontero(Chair) P, Birtle A, Compérat DE, Escrig JLD, Andersson IBG, Liedberg F, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. EAU Guidelines Office. Arnhem: The Netherlands; 2022.
70. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC (Union International Contre le Cancer) TNM classification of malignant tumors. 8th ed. New York: Wiley-Blackwell and UICC; 2017.
71. 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. *European urology*. 2021;4(2):182-91.
72. 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. *European urology*. 2021;79(4):480-8.
73. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guérin: the CUETO scoring model. *The Journal of urology*. 2009;182(5):2195-203.
74. Lammers RJ, Witjes WP, Hendricksen K, Caris CT, Janzing-Pastors MH, Witjes JA. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *European urology*. 2011;60(4):713-20.
75. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *The Journal of urology*. 1993;149(4):749-52.
76. 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? *European urology*. 2016;69(2):231-44.
77. Pode D, Alon Y, Horowitz AT, Vlodavsky I, Biran S. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *The Journal of urology*. 1986;136(2):482-6.
78. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *European urology*. 2009;56(2):247-56.
79. 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 international*. 2001;88(3):209-16.
80. Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *The Journal of urology*. 2002;168(5):1964-70.
81. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *European urology*. 2022;81(1):75-94.
82. 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. *European urology*. 2015;68(2):256-62.

83. Rodríguez F, Palou J, Martínez R, Rodríguez O, Rosales A, Huguet J, et al. [Practical guideline for the management of adverse events associated with BCG installations]. *Archivos españoles de urologia*. 2008;61(5):591-6.
84. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *European urology*. 2003;44(4):429-34.
85. Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM, Bochner BH, Vickers AJ, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *The Journal of urology*. 2007;177(4):1283-6; discussion 6.
86. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *European urology*. 2012;61(5):1039-47.
87. Rej R. Aspartate aminotransferase activity and isoenzyme proportions in human liver tissues. *Clinical chemistry*. 1978;24(11):1971-9.
88. Deritis F, Giusti G, Piccinino F, Cacciatore L. BIOCHEMICAL LABORATORY TESTS IN VIRAL HEPATITIS AND OTHER HEPATIC DISEASES. EVALUATION AND FOLLOW-UP. *Bulletin of the World Health Organization*. 1965;32(1):59-72.
89. Torkadi PP, Apte IC, Bhute AK. Biochemical Evaluation of Patients of Alcoholic Liver Disease and Non-alcoholic Liver Disease. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*. 2014;29(1):79-83.
90. DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, Nissim I, Yudkoff M, Wehrli S, et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(49):19345-50.
91. Warburg O. The Metabolism of Carcinoma Cells1. *The Journal of Cancer Research*. 1925;9(1):148-63.
92. Locasale JW, Cantley LC. Metabolic flux and the regulation of mammalian cell growth. *Cell metabolism*. 2011;14(4):443-51.
93. Shestov AA, Liu X, Ser Z, Cluntun AA, Hung YP, Huang L, et al. Quantitative determinants of aerobic glycolysis identify flux through the enzyme GAPDH as a limiting step. *eLife*. 2014;3.
94. Power NE, Izawa J. Comparison of Guidelines on Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (EAU, CUA, AUA, NCCN, NICE). *Bladder cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2016;2(1):27-36.
95. 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. *European urology*. 2017;71(3):447-61.
96. Lamm D, Persad R, Brausi M, Buckley R, Witjes JA, Palou J, et al. Defining progression in nonmuscle invasive bladder cancer: it is time for a new, standard definition. *The Journal of urology*. 2014;191(1):20-7.
97. Mbeutcha A, Shariat SF, Rieken M, Rink M, Xylinas E, Seitz C, et al. Prognostic significance of markers of systemic inflammatory response in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Urologic oncology*. 2016;34(11):483.e17-.e24.
98. Quhal F, Pradere B, Laukhtina E, Sari Motlagh R, Mostafaei H, Mori K, et al. Prognostic value of albumin to globulin ratio in non-muscle-invasive bladder cancer. *World journal of urology*. 2021;39(9):3345-52.
99. Gorgel SN, Kose O, Koc EM, Ates E, Akin Y, Yilmaz Y. The prognostic significance of preoperatively assessed AST/ALT (De Ritis) ratio on survival in patients underwent radical cystectomy. *International urology and nephrology*. 2017;49(9):1577-83.

100. Lee H, Choi YH, Sung HH, Han DH, Jeon HG, Chang Jeong B, et al. De Ritis Ratio (AST/ALT) as a Significant Prognostic Factor in Patients With Upper Tract Urothelial Cancer Treated With Surgery. *Clinical genitourinary cancer*. 2017;15(3):e379-e85.
101. Lee H, Lee SE, Byun SS, Kim HH, Kwak C, Hong SK. De Ritis ratio (aspartate transaminase/alanine transaminase ratio) as a significant prognostic factor after surgical treatment in patients with clear-cell localized renal cell carcinoma: a propensity score-matched study. *BJU international*. 2017;119(2):261-7.
102. Bezan A, Masic E, Krieger D, Stojakovic T, Pummer K, Zigeuner R, et al. The Preoperative AST/ALT (De Ritis) Ratio Represents a Poor Prognostic Factor in a Cohort of Patients with Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma. *The Journal of urology*. 2015;194(1):30-5.
103. Ishihara H, Kondo T, Yoshida K, Omae K, Takagi T, Iizuka J, et al. Evaluation of Preoperative Aspartate Transaminase/Alanine Transaminase Ratio as an Independent Predictive Biomarker in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Undergoing Cytoreductive Nephrectomy: A Propensity Score Matching Study. *Clinical genitourinary cancer*. 2017;15(5):598-604.
104. Laukhtina E, Mostafaei H, D'Andrea D, Pradere B, Quhal F, Mori K, et al. Association of De Ritis ratio with oncological outcomes in patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *World journal of urology*. 2021;39(6):1961-8.
105. Su S, Liu L, Li C, Zhang J, Li S. Prognostic Role of Pretreatment De Ritis Ratio (Aspartate Transaminase/Alanine Transaminase Ratio) in Urological Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in oncology*. 2020;10:1650.
106. Wang H, Fang K, Zhang J, Jiang Y, Wang G, Zhang H, et al. The significance of De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio in predicting pathological outcomes and prognosis in localized prostate cancer patients. *International urology and nephrology*. 2017;49(8):1391-8.
107. Wang X, Ni X, Tang G. Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Frontiers in oncology*. 2019;9:757.
108. Zhang GM, Zhu Y, Luo L, Wan FN, Zhu YP, Sun LJ, et al. Preoperative lymphocyte-monocyte and platelet-lymphocyte ratios as predictors of overall survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2015;36(11):8537-43.
109. Kaynar M, Yıldırım ME, Badem H, Caviş M, Tekinarslan E, Istanbuluoğlu MO, et al. Bladder cancer invasion predictability based on preoperative neutrophil-lymphocyte ratio. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2014;35(7):6601-5.