T.C.

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PREOPERATİF NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ MESANE TÜMÖRÜNÜN EVRE VE DERECESİNİ TESPİTİNDEKİ PREDİKTİF DEĞERİ

DR. KUTSAL ÖNAL

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2017

T.C.

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PREOPERATİF NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ MESANE TÜMÖRÜNÜN EVRE VE DERECESİNİ TESPİTİNDEKİ PREDİKTİF DEĞERİ

DR. KUTSAL ÖNAL

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

YRD. DOÇ. DR. SEMİH TANGAL

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin mesleki bilgi ve tecrübeleriyle bize ışık tutan, yol gösteren, uzman doktor olarak yetişmemde çok emeği olan, mesleki sorunlarımız dışında da her zaman yanımızda olan saygıdeğer hocam ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Orhan Göğüş'e; ihtisas sürem içerisinde bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, yetişmemde emeği geçen, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sadettin Küpeli'ye; hastaneye geldiğim ilk günden itibaren zevkli ve sıcak bir çalışma ortamı oluşturan, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, mesleki ve sosyal açıdan her zaman destek olan, ilkeli ve örnek kişiliği ile hem hocam hem de ağabeyim Doç. Dr. Ahmet Hakan Haliloğlu'na; eğitimim süresince her türlü ilgi ve yardımı sağlayan, bilgi ve deneyimlerini aktaran, yalnızca hastanede değil her zaman ve her yerde bana örnek bir kişi ve ağabey olan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Semih Tangal'a; birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve ihtisas sürem içerisinde beraber çalıştığım Dr. Mehmet Giray Sönmez, Dr. Mehmet Salih Boğa ve Dr. Metin Yığman'a; dostluklarıyla asistanlık sürecini kolaylaştıran diğer kliniklerdeki asistan arkadaşlarıma; bana yardımlarını esirgemeyen kliniğimizde, polikliniğimizde, ameliyathanede görevli tüm hemşire ve personele; tez hazırlama süresince yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Aslıhan Alhan'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatım boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim anneme, babama, kardeşime; üniversite ve ihtisas süresince her zaman desteğini ve sevgisini benden esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkürler…

Son olarak da 27 Nisan 2017'de ailemize katılan biricik oğlumuz Mustafa Kaan iyi ki doğdun, iyi ki varsın, hayatımızı güzelleştirdiğin için sana da teşekkürler...

Dr. Kutsal Önal

2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
KISALTMALAR ..... **vi**
TABLOLAR ..... **vii**
ŞEKİLLER ..... **viii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Mesane Embriyolojisi **2**
2.2. Mesane Anatomisi **3**
2.3. Mesane Histolojisi **6**
2.3.1. Epitel (Ürotelyum) **6**
2.3.2. Lamina Propria **7**
2.3.3. Muskularis Propria **8**
2.3.4. Adventisya/Seroza **8**
2.4. Normal Mesane Mukozasının İmmünohistokimyasal Profili **8**
2.5. Mesane Tümörü **9**
2.5.1. Epidemiyoloji **9**
2.5.1.1. İnsidans ve Prevalans **9**
2.5.1.2. Mortalite **10**
2.5.1.3. Yaş **10**
2.5.1.4. Bölgesel ve Ulusal Farklılıklar **10**
2.5.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri **10**
2.5.2.1. Onkogenler **11**
2.5.2.2. Tümör Süpresör Genler **11**
2.5.2.3. Mesleki Risk Faktörleri **12**
2.5.2.4. Sigara İçimi **12**
2.5.2.5. Kahve Tüketimi **13**
2.5.2.6. Analjezikler **13**
2.5.2.7. Yapay Tatlandırıcılar **13**
2.5.2.8. Kronik Sistit ve Diğer Enfeksiyonlar **14**
2.5.2.9. Pelvik Radyasyon **14**
2.5.2.10. Siklofosfamid **14**

2.5.2.11. Kalıtım 15
2.5.2.12. Diğer Risk Faktörleri 15
2.5.3. Semptom ve Bulgular 16
2.5.4. Patoloji 16
2.5.4.1. Normal Mesane Ürotelyumu 16
2.5.4.2. Epitelyal Hiperplazi ve Metaplazi 16
2.5.4.3. Preneoplastik Proliferatif Anormallikler 17
2.5.4.4. Displazi 17
2.5.4.5. İnverted Papilloma 17
2.5.4.6. Nefrojenik Adenom 17
2.5.4.7. Vezikal Lökoplaki 17
2.5.4.8. Psödosarkom (Postoperatif İğ Hücreli Nodül) 18
2.5.5. Ürotelyal Karsinom 18
2.5.5.1. Karsinoma İn Situ 18
2.5.5.2. Transizyonel Hücreli Karsinom 18
2.5.5.3. Skuamöz Hücreli Karsinom 21
2.5.5.4. Adenokarsinoma 21
2.5.6. Mesanenin Ürotelyal Olmayan Tümörleri 21
2.5.6.1. Küçük Hücreli Karsinom 21
2.5.6.2. Karsinosarkom 21
2.5.6.3. Metastatik Karsinom 22
2.5.6.4. Nonepitelyal Mesane Tümörleri 22
2.5.6.5. Primer Lenfoma 22
2.5.6.6. Plazmasitom, Granüler Hücreli Myoblastom, Malign Melanom, Koryokarsinom ve Yolk Salk Tümörü 22
2.5.6.7. Sarkom 23
2.5.7. Evreleme 23
2.5.8. Avrupa Üroloji Kılavuzu Ta ve T1 Mesane Tümörleri Risk Kategorisi 25
2.5.9. Mesane Kanserinde Tümör Belirteçleri 26
2.6. Yeni Bir Biyobelirteç Olarak Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) 27
3. GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1. Çalışmanın Tasarımı 30
3.2. Çalışmaya Dâhil Olma Kriterleri 30
3.3. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri 30
3.4. Veri Toplanması ve Hastaların Çalışmaya Alınması 30

3.5. İstatistiksel Değerlendirme 31
4. BULGULAR 32
4.1. Hastaların Özellikleri 32
4.2. Hastaların Cinsiyet - NLO Değeri İlişkisinin Analizi 33
4.3. Hastaların Patoloji Sonucu - NLO Değeri İlişkisinin Analizleri 34
6. SONUÇLAR 45
7. ÖZET 46
8. ABSTRACT 48
9. KAYNAKLAR 50

KISALTMALAR

BCG: Bacillus Calmette-Guerin

CIS: Carcinoma İn Situ

COX -2: Cyclooxygenase-2

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu)

ISUP: International Society of Urological Pathology (Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu)

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

NSAİD: Nonsteroidal Anti-İnflammatory Drug (Nonsteroidal antiinflamatuar ilaç)

PUNLMP: Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (Düşük Malign Potansiyeli Olan Papiller Ürotelyal Tümörler)

TUR: Trans Üretral Rezeksiyon

TUR-MT: Trans Üretral Rezeksiyon-Mesane Tümörü

UICC: İnternational Union Against Cancer (Kansere Karşı Uluslararası Birlik)

WBC: White Blood Cell (Beyaz Kan Hücresi) (Lökosit)

WHO: World Health Organization (DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü)

TABLOLAR

Sayfa No

Tablo 1. WHO 1973 ve 2004 Yılı Non-İnvaziv Ürotelyal Tümör Sınıflaması 20

Tablo 2. Mesane Kanseri 2009 TNM Sınıflandırması 24

Tablo 3. Avrupa Üroloji Kılavuzu Ta ve T1 Mesane Tümörleri Risk Sınıflaması 25

Tablo 4. Mesane Kanseri Taramasında Kullanılan Belirteçlerin Duyarlılık ve Özgüllükleri 26

Tablo 4.1. 1. Hastaların Dağılımı 32

Tablo 4.1.2. Cinsiyete Göre Yaş Ortalamaları 32

Tablo 4.2.1. Cinsiyete Göre NLO Değerleri 33

Tablo 4.3.1. Patoloji Sonuçlarına Göre Hastaların NLO Değerleri 34

Tablo 4.3.2. Ta ve T1 Olan Mesane Tümörlü Hastaların NLO Değerleri 35

Tablo 4.3.3. Kas İnvaziv Olmayan - Kas İnvaziv Olan Mesane Tümörlü Hastaların NLO Değerleri 36

Tablo 4.3.4. Kas İnvaziv Olmayan - Kas İnvaziv Olan Yüksek Grade Mesane Tümörlü Hastaların NLO Değerleri 37

Tablo 4.3.5. Tümör Negatif ve Tümör Pozitif Hastaların NLO Değerleri 38

Tablo 4.3.6. Avrupa Üroloji Kılavuzu'nun Risk Sınıflamasına Göre Ta ve T1 Mesane Tümörlü Hastaların NLO Değerleri 39

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1. Erkek Genital Organları (median - sagital kesit) 4

Şekil 2. Kadın Genital Organları (median - sagital kesit) 4

Şekil 3. Mesane Histolojisi 6

Şekil 4. Sistoskopik Olarak Mesane Kanseri Görüntüsü..... 19

Şekil 5. WHO 1973 ve 2004 Mesane Tümör Grade Sınıflaması..... 20

Şekil 6. Mesane Tümörü TNM Evrelemesinin Şekilde Gösterimi 25

Şekil 7. T2 Yüksek Grade Mesane Tümörlü Hastaların ROC Analizi Grafiği 40

1. GİRİŞ

Kanser sıklığı dünya genelinde hemen her ülkede yıllık %1-2 oranında artış göstermektedir. Mesane kanseri, dünya genelindeki erkek nüfusta sıklık bakımından 7. sırada ve her iki cinsiyet dikkate alındığında 11. sırada olan kanserdir. Ürotelyal kanserin insidans ve prevelans oranları yaşla birlikte artmaktadır. Mesane tümörlerinin %70-75'i yüzeyel şekilde prezente olur. Yüzeyel mesane tümörleri, progresyon ve rekürrens gösterme potansiyeli olan tümörlerdir. Bu nedenle mesane tümörlü hastaların kontrol ve takibi önemlidir. Rekürrens ve progresyonu etkileyen faktörlerden bahsedilmiş ve bu amaçla prognozu etkileyebilecek faktörler hakkında çeşitli çalışmalar yapılarak, önemleri hakkında değişik sonuçlar yayınlanmıştır. Ama mesane tümöründe günlük pratikte rutin kullanılan bir biyomarker hala yoktur.

Periferik kanda tespit edilen nötrofil değeri ve lenfosit değerinin oranı ile oluşturulan nötrofil lenfosit oranı (NLO), inflamatuar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi veren bir parametre olarak kullanılmaktadır. Özellikle immün süreçlerin aktif olduğu ve immüniteye bağlı spontan regresyonların saptandığı malign hastalıklardaki rolü araştırma konusudur. Biz de bu çalışmada preoperatif NLO'nun mesane tümörünün evre ve derecesini tespitindeki prediktif değerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mesane Embriyolojisi

Ürogenital sistem birbirinden farklı; üriner sistem ve genital sistem olmak üzere iki kısımdan meydana gelir. Ancak bu iki sistem anatomik ve embriyolojik olarak iç içedir. Her ikisi de ortak bir mezodermal kabarıklıktan gelişir ve her iki sistemin boşaltım kanalları da başlangıçta ortak bir boşluğa, kloakaya açılır.

Embriyonel hayatın dördüncü haftası ve yedinci haftası arasında ürogenital septum, kloakayı anorektal kanal ve primitif ürogenital sinüs olmak üzere ikiye ayırır. Kloakal membran da, ön tarafta ürogenital membran, arka tarafta anal membran kalacak şekilde ikiye bölünür.

Primitif ürogenital sinüs üç kısımdan meydana gelir.

a) Büyük Kranial Veziküler Kısım: Ürogenital sinüsün en büyük parçasıdır. Mesane buradan gelişir. Allantois başlangıçta mesanenin proksimaline yapışık olup 15. ile 20. haftalar arasında lümeni oblitere olunca kalın fibröz bir kordon olan urakusa dönüşür. Urakus, göbeği mesanenin apeksine bağlar. Erişkinde urakus ligamentum umblikale mediale adını alır.

b) Orta Pelvik Kısım: Primitif ürogenital sinüsün oldukça dar orta parçasıdır. Erkekte prostatik ve membranöz üretrayı oluşturur. Dişide üretranın bir kısmını meydana getirir. Erkekte üçüncü ayın sonunda prostatik üretra epiteli prolifere olur. Prolifere olan epitel, splenik mezoderm içine doğru bazı çıkıntılar oluşturarak prostat bezini yapar. Dişide ise bu çıkıntılardan üretral ve paraüretral bezler oluşur.

c) Fallik (Penil) Kısım: Yanlardan yassılaşmış kaudal ürogenital sinüs, ürogenital membranla sınırlı olup erkekte penil üretrayı oluşturur. Dişide ise vestibulum vajinayı meydana getirir (1).

Kloakanın bölünmesi esnasında, mezonefrik kanalların kaudal bölümü, mesane duvarı içine doğru çekilir. Mezonefrik kanalların birer çıkıntısı halindeki üreterler mesaneye iki tarafından ayrı ayrı girer. Böbreklerin yukarı doğru yükselişinin bir sonucu olarak, üreter orifisleri de superiora ve laterale doğru çekilir. Üreterler, mesane tabanı boyunca organa oblik olarak açılırlar. Mezonefrik kanal orifisleri de prostatik üretraya açılır ve erkeklerde ejakülatuvar kanalları meydana getirir. Hem mezonefrik kanallar hem de üreterler mezodermal kaynaklıdır. Bu yüzden bu kanalların birleşmesi ile oluşan mesane trigonundaki mukoza da mezodermal kaynaklıdır. Mesanenin geri kalan kesimi ise, ürogenital sinüsten

geliştiğinden endodermal kaynaklıdır. Zamanla trigondaki mezodermal epitel, endodermal epitelle yer değiştirir ve sonuçta tüm mesane mukozası endodermal kaynaklı epitelle döşeli hale gelir. Lamina propria, muskularis propria ve adventisya ise splanknik mezenkim kaynaklıdır (2).

2.2. Mesane Anatomisi

Mesane 400-500 ml'lik idrar toplama ve gerilebilme kapasitesine sahip, lümeni değişici epitelle döşeli ve kas tabakasına sahip, içi boş bir kesedir (2).

Erişkinde mesane boş olduğu zaman pelvis içindedir; dolduğu zaman ise üst duvarı hipogastrik bölgeye doğru yükselir. Küçük çocuklarda mesane, boş iken de pelvis giriminin üstünde kalır; daha sonra pelvis boşluğu genişledikçe mesane pelvis içine doğru gömülür ve erişkindeki konumuna gelir (3).

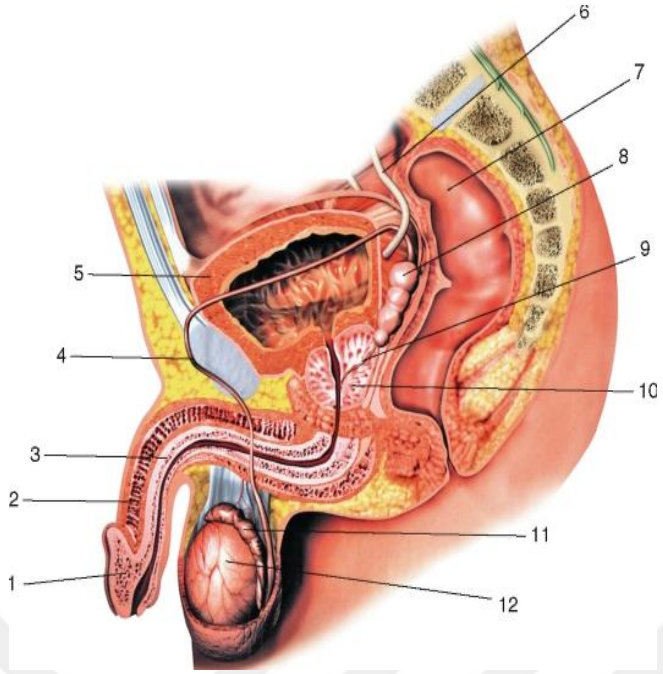
Mesane posterior yüzeyi; erkeklerde (Şekil 1) seminal veziküller, vas deferensler ve rektumla, kadınlarda (Şekil 2) uterus serviksi ve vajina üst kısmı ile komşudur. Mesane tümörlerinde bu anatomik yapıların tutulumu prognozu etkilediği için, posterior yüzeyin anatomik ilişkileri klinik açıdan önemlidir.

Mesane apeksi; mesane üst yüzeyi ile alt lateral yüzeyinin birleşim yeridir. Burası median umblikal ligamentin başlangıç noktası olup simfizis pubisin üst kenarının arkasında ön tarafa yakın olarak bulunur. Median umblikal ligament (urakus), ekstraperitoneal yağ dokusu içinde göbeğe kadar uzanır ve ligamentum umblikale medianumu meydana getirir. Urakal karsinomlar buradan gelişir (2,3).

Trigon, mesane tabanına lokalize ve mesane boynunun arkasındadır. Üreterler oblik olarak trigon bölgesinden mesaneye girerler. Bu bölgenin kompleks anatomik yapısı sayesinde mesane dolunca bir kapak vazifesi görür. Böylece idrarın tekrar üretere geçişi engellenir. Mesanenin en distal parçası mesane boynu olup, erkeklerde prostat glandı ile birleşir.

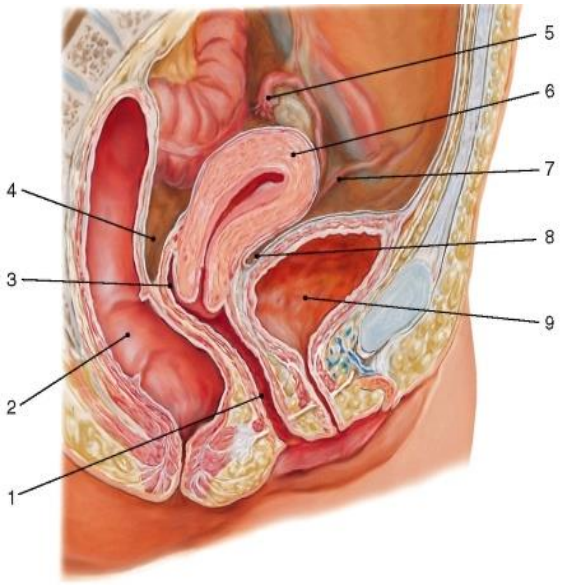
Mesanenin üst yüzü; tamamen peritonla kaplıdır. Sigmoid kolonla veya ileum anslarıyla komşudur. Bu yüzün lateral kenarları boyunca periton pelvis yan duvarlarına doğru uzanır. Mesane dolduğu zaman ovoid bir şekil alır ve üst yüz karın boşluğuna doğru yükselir. Karın ön duvarının alt kısmındaki periton örtüsünü de kaldırdığı için mesanenin ön yüzü doğrudan karın ön duvarı ile temas eder hale gelir.

Mesanenin alt lateral yüzü ise, önde retropubik aralıktaki (spatium retropubicum) yağ dokusu ve pubis kemikleri ile komşudur. Biraz arkada ise yukarıda obturator interna kası ile aşağıda levator ani kası arasında yer alır (2).



Şekil 1. Erkek Genital Organları (median - sagital kesit)
Sobotta İnsan Anatomisi Atlası'ndan değiştirilerek alınmıştır.

1 - Glans Penis	5 – Mesane	9 - Ductus Ejekülatorius
2 - Corpus Cavernosum Penis	6 – Üreter	10 – Prostat
3 - Corpus Spongiosum Penis	7 – Rektum	11 – Epididimis
4 - Ductus Deferens	8 - Vesicula Seminalis	12 – Testis



Şekil 2. Kadın Genital Organları (median - sagital kesit)
Sobotta İnsan Anatomisi Atlası'ndan değiştirilerek alınmıştır.

1 - Vajina	4 - Excavatio Rektouterina	7 - Ligamentum Teres Uteri
2 - Rektum	5 - Tuba Uterina (Fallopian)	8 - Excavatio Vesicouterina
3 - Fornix Vajina	6 – Uterus	9 - Mesane

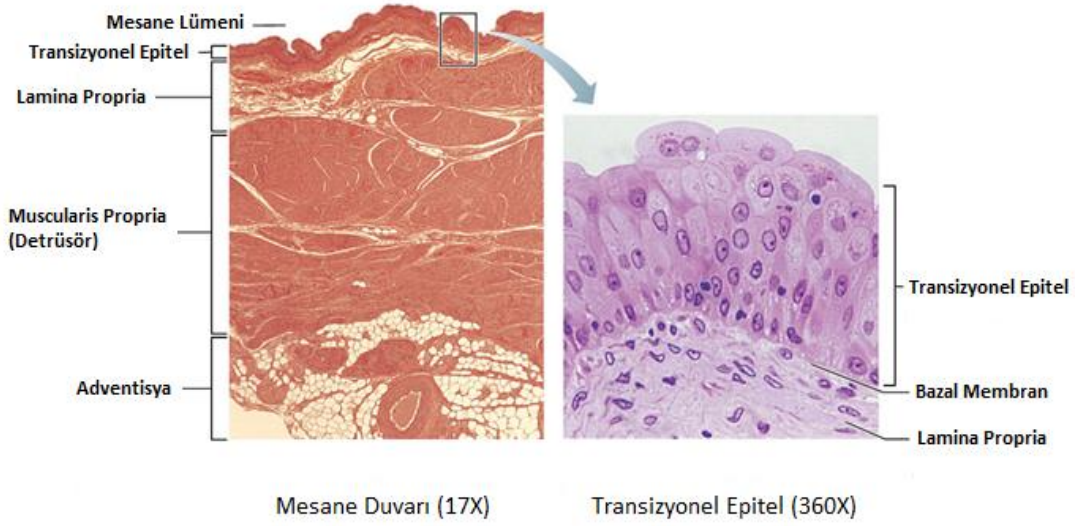
Mesane boynu, aşağıya doğru uzanarak prostatın üst yüzüne oturur. Burada mesanenin düz kas lifleri, prostatın düz kas lifleri şeklinde devam eder. Mesane boynu, erkekte ligamentum puboprostatika, kadınlarda ise ligamentum pubovezikale aracılığıyla asılı konumda durur. Bu bağlar pelvis fasyasının kalınlaşması ile oluşur (3).

Mesane arterlerini internal iliak arterin dalları olan a. vezikalis süperior ve a. vezikalis inferiordan alır. Mesane venleri esas olarak internal iliak vene açılır. Lenfatik drenaj internal ve eksternal iliak lenf nodlarına olurken, mesane boyun bölgesinin drenajı sakral veya iliak komunis lenf bezlerine olur (2).

Mesanenin inervasyonu, inferior hipogastrik pleksustan sağlanır. Birinci ve ikinci lumbal gangliondan kaynaklanan postganglioner sempatik lifler, hipogastrik pleksusları takip ederek mesaneye ulaşırlar. Preganglionik parasempatik lifler ikinci, üçüncü ve dördüncü sakral sinirlerden kaynaklanan nervi splanchnici pelvini şeklinde başlarlar. Sonra pleksus hipogastrikus inferiordan geçerek postganglionik nöronlarla sinaps yaptıkları yer olan mesane duvarına ulaşırlar. Mesaneden gelen afferent sensitif liflerin büyük çoğunluğu, nervi splanchinici pelvini yolu ile santral sinir sistemine ulaşır. Bazı sensitif liflerin afferentleri ise, hipogastrik pleksus içinde sempatik sinirlerle birlikte yol alır ve birinci, ikinci lumbal segmentlerden medulla spinalise girerler. Sempatik sinirler mesane duvarının detrusor kas kontraksiyonunu inhibe ederken, m. sphincter vezikanın kapanmasını stimüle ederler. Parasempatik sinirler mesane duvarının detrüsör kasını uyarırken, m. sphincter vezikanın kapanmasını inhibe ederler (3).

2.3. Mesane Histolojisi

Mesane lümeninden içeriye doğru sırasıyla epitelyal tabaka (transizyonel epitel) lamina propria, muskularis propria (detrüsör) ve adventisya bulunur (Şekil 3).



Şekil 3. Mesane Histolojisi
Human Anatomy 5. Baskı'dan alınmıştır.

2.3.1. Epitel (Ürotelyum)

Mesane, transizyonel (değişici) epitel ile döşelidir. Histolojik görünüm olarak nonkeratinize skuamöz epitel ve psödostratifiye kolumnar epitele benzediği için bu isim verilmiştir. Değişici epitel terimi sinonazal kavite, kadın genital sistemi ve anorektal bölgedeki bazı lezyonları belirlemek için de kullanılır, nonspesifik bir terimdir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü / Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu (WHO / ISUP) 1998 toplantısında çoğu araştırmacı, "transizyonel hücre" terminolojisinin "ürotelyal hücre" olarak değiştirilmesi gerektiğini önermiş, ancak "transizyonel hücre" teriminin de sinonim olarak kullanılabileceği kabul edilmiştir (4).

Ürotelyum kalınlığı, gerilmenin derecesi ve anatomik lokalizasyona bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Minör kalikslerde epitel sadece iki veya üç hücre kalınlığında olurken, kasılmış mesanede genellikle altı veya yedi hücre, üreterlerde ise üç veya beş hücre kalınlığında olmaktadır. Şişkin mesanede ürotelyum iki veya üç hücre kalınlığındadır ve bazal membranın uzun eksenine horizontal uzanarak düzenlenmiştir.

Epitelde; yüzeyel, intermediyer ve bazal hücreler olmak üzere üç hücre tabakası bulunur. Yüzeyel hücreler üriner boşluk ile ilişkilidir, büyük, eliptik ve şemsiye benzeri görünümdedirler. İntermediyer hücrelerden daha küçük olan bu hücreler, iki çekirdek ile bol eozinofilik sitoplazmaya sahiptirler. İntermediyer hücre tabakası, kontrakte mesanede beş

hücre kalınlığındadır. Bazal membranın uzun eksenine dik olarak dizilirler. Çekirdekleri yuvarlak olup, ince granüler kromatine sahiptir. Çekirdekçikleri küçüktür veya yoktur. Sitoplazmaları geniştir ve vakuol içerebilir. Bu hücreler desmozomlar ile birbiriyle bağlantılı olup, sitoplazmik membranları seçilebilmektedir. Gerilmiş bölgelerde ise bu tabaka seçilmeyebilir veya sadece bir hücre kalınlığında ve düzleşmiş olarak görülür. Bazal hücreler, sadece kasılmış mesanede bulunan, küboidal hücrelerden oluşan ince bir tabaka halindedir (2).

Ürotelyal farklılaşma, derideki epidermisin farklılaşmasına benzer şekilde olmaktadır. Bu teoreme göre, derinin bazal tabakasında progenitör hücreler ve erken farklılaşma hücreleri mevcuttur ve bu hücreler intermediyer hücrelere ve sonuçta da yassı epitel hücrelerine farklılaşır. Ürotelyumun bazal tabakasında da progenitör hücreler ve erken farklılaşma hücreleri mevcuttur ve bu hücrelerin intermediyer ve matür şemsiye hücrelerine farklılaştığı düşünülmektedir (5).

2.3.2. Lamina Propria

Lamina propria, mukozal bazal membran ile muskularis propria arasında bulunur. Damar yapılarından zengin olup, lenfatik kanallar, duyusal sinirler ve bir miktar elastik lif içeren gevşek bağ dokusundan oluşmaktadır. Mesane ve üreterde lamina propria gevşek olduğundan, mesanenin kasılması kalın mukozal katlanmalara neden olur. Mesanenin lamina propriasının orta kısmında ise orta büyüklükte arter ve venler bulunur. Lamina propriada bulunan düz kas demetleri sıklıkla bu damarlar ile ilişkili iken, muskularis propria ile ilişkili değildir. Bunlar izole bantlar şeklinde görülebileceği gibi, sürekli kalın bir kas tabakası şeklinde de görülebilirler.

Muskularis mukozanın ince ve devamlılık göstermeyen kas lifleri, muskularis proprianın kalın fasikülleri ile karıştırılmamalıdır. Lamina propriadaki bu kas lifleri, yaklaşık olarak orta bölgede yerleşirler, yüzeye paralel uzanırlar ve sıklıkla ince duvarlı damarlar ile birliktedirler. Tümörün evresini ve tedavisini etkilemesi nedeniyle cerrahi ve biyopsi materyallerinde muskularis propria ve yüzeyel kas demetlerinin ayırımı çok önemlidir (2).

2.3.3. Muskularis Propria

Muskularis propria, içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler tabaka olmak üzere üç düz kas demetinden oluşur. Gerçekte, bu tabakalar sadece mesane boynunda devamlılık gösterir. Diğer bölgelerde bu longutidinal ve sirküler tabakalar birbirine karışır ve uzanımları belirsizdir. Erkeklerde, mesane boynunda muskularis propria demetleri, prostatın fibromuskuler dokusuna kadar devam ederken, kadınlarda, üretra duvarı içinde kas fibrilleri ile devam eder. Diğer tabakalarda olduğu gibi, muskularis proprianın kalınlığı dayaşa ve gerilmenin derecesine bağlı olarak farklılık gösterir.

Mesane kanseri evrelemesinde muskularis propria, yüzeyel ve derin olmak üzere iki tabakada incelenir. Bu tabakaların ayrımında kullanılan belirli bir anatomik belirteç yoktur (2).

2.3.4. Adventisya/Seroza

Mesanenin en dış tabakası, damar ve sinirden zengin bağ dokusundan oluşan adventisyadır ve çevre bağ dokusu ile devam eder. Sadece mesanenin üst tarafı pariyetal periton ile temas halindedir ve bundan dolayı bir serozaya sahiptir (2).

2.4. Normal Mesane Mukozasının İmmünohistokimyasal Profili

Mesane mukozası, histolojik olarak üç hücre tipinden oluşur ve bu hücrelerin her biri immünohistokimyasal olarak farklı profil sergiler. Keratinler, epitelin intermediyer flamanları olup, epitelyal hücrelerin bütünlüğünün korunması ve stabilitesi için önemli rol oynayan epitelyal hücre iskeletinin parçasıdır. Ürotelyumun tüm katmanları düşük molekül ağırlıklı sitokeratin (CK) 7'yi eksprese eder, ancak bu belirteç ürotelyuma spesifik değildir (6). CK5, CK10 ve CK14 gibi yüksek moleküler ağırlıklı keratinler ise, ürotelyumda sadece bazal ve intermediyer hücrelerden eksprese edilirler (7). Ayrıca düşük moleküler ağırlıklı keratinler olan CK18 ve özellikle CK20'nin ekspresyonu yüzeyel "umbrella" hücrelerine sınırlıdır ve nadiren intermediyer hücrelerden eksprese edilirler (8).

P63, P53 gen ailesinden olup, epitelyal proliferasyonun ve diferansiyasyonun regülasyonunda anahtar rol oynayan bir proteindir. Yüzeyel şemsiye hücreleri hariç, ürotelyumun diğer hücre katmanlarından eksprese edilir (9).

2.5. Mesane Tümörü

Mesane kanseri üriner sistemin sık görülen kanserlerinden biridir. Mesane kanseri gibi orta ve ileri yaşta ortaya çıkan birçok kanser, DNA'daki değişikliklerle ortaya çıkar. DNA'daki değişiklikler; onkogenlerin indüksiyonu veya tümör süpresör genlerin inhibisyonu sonucunda hücrelerin malign hücrelere dönüşmesiyle meydana gelir. Virüsler, kimyasal karsinojenler ya da diğer fiziksel ve kimyasal uyaranlar (ultraviyole ışık ya da radyasyon) gibi indükleyici ajanların etkileri ve sıklıkla hücrelerin bu ajanlara direk maruz kalmasıyla kanserler oluşur. Transizyonel hücreli kanser renal pelvisten üretraya malign transformasyona yatkın tüm ürotelyumun değişik alanlarında ortaya çıkabilir. Lokal rezeksiyonla tedavi edilen tümörlerin birçok yerden nüks edebilmesi bunu desteklemektedir. Bununla beraber transizyonel hücreli kanser ayrıca implante olabilir ve ürotelyumun diğer bölümlerine göç edebilir. Bu da nüks eden tümörün, yetersiz tedavi edilmiş ilk tümöre mi ait olduğunu, tümör implantasyonu / migrasyonu mu ya da multifokal karsinogenezis etkilerine bağlı mı oluştuğunu ayırmayı zorlaştırmaktadır.

Mesane tümörü, seyri çok değişkenlik gösteren bir hastalıktır. Spektrumun bir ucunu; sadece endoskopik tedavi ile kontrol edilebilen, düşük evreli, hasta için çok nadiren tehdit oluşturan yüzeyel tümörler oluşturur. Spektrumun diğer ucunu ise yüksek malign potansiyeli olan, ciddi progresyon ile seyreden ve kansere bağlı ölümlere yol açan yüksek dereceli tümörler oluşturur. Hastalığın doğru evreleme ve derecelendirilmesi, tedavi seçeneğini belirlemek açısından çok önemlidir. Ürotelyal karsinomun derecesini, davranış biçimini belirleyebilmek, öngörebilmek ve erken teşhisini yapabilmek adına; patolojik özellikler, sitolojik analizler, moleküler belirteçler gibi çok sayıda parametre araştırılmıştır (10).

2.5.1. Epidemiyoloji

2.5.1.1. İnsidans ve Prevalans

Mesane kanseri, dünya genelindeki erkek nüfusta sıklık bakımından 7. sırada ve her iki cinsiyet dikkate alındığında 11. sırada olan kanserdir (11). Ürotelyal kanser, çevre ve yaşa bağlı kanser olduğundan, insidans ve prevelans oranları yaşla birlikte artar. Sekizincidekatta en üst seviyeye ulaşır (10). 2012 yılında, tüm dünyada 429.800 yeni mesane kanseri olgusu ve mesane kanserine bağlı 165.100 ölüm tespit edilmiş. Mesane kanseri insidansı; Avrupa'da erkeklerde 100.000'de 20,7, kadınlarda 100.000'de 4,1 olarak ölçülmüştür. Erkeklerde mesane kanseri gelişimi, büyük olasılıkla sigara içme ve çevresel toksinlere maruz kalma prevelanslarının yüksekliği nedeniyle, kadınlardan 2-6 kat daha fazladır (12).

İzmir ilinde Kanser İzleme ve Denetim Merkezi'nin elde ettiği veriler incelendiğinde erkeklerde en sık izlenen kanser olduğu görülmüştür (13). Yaşam boyu mesane tümörüne yakalanma riski yirmisekizde birdir (14,15).

2.5.1.2. Mortalite

Mesane kanseri erkeklerde kanser ölümlerinin %2,6'sını ve kadınlarda ise %1,8'ini oluşturur. 2012'de erkeklerde mesane kanserine bağlı mortalite bakımından 100.000'de 12,8 ile Türkiye Avrupa'daki en yüksek mortalite oranına sahiptir. Bu oran, Letonya (100.000'de 8,3) ve Polonya'dan (100.000'de 8) %50, Amerika Birleşik Devletleri'nden (100.000'de 4) 3 kat daha yüksektir (12).

2.5.1.3. Yaş

Mesane kanseri herhangi bir yaşta oluşmakla birlikte genellikle orta ve ileri yaş hastalığıdır. Mesane kanserinin ortalama teşhis yaşı erkeklerde 69, kadınlarda ise 71'dir. ABD'de cinsiyet ayrımı yapılmaksızın 72 olarak bildirilmiştir. Mesane kanseri insidansı direkt olarak yaşla artar. Mesane kanseri insidansı; erkeklerde 39 yaş altında %0,02, 40-59 yaş arası %0,41, 60-69 yaş arası %0,96, 70 yaş üzerinde ise %3,5 olarak saptanmıştır (12).

2.5.1.4. Bölgesel ve Ulusal Farklılıklar

İstatistik verilerinin güvenilirliği sorgulansa da endüstrileşme, sigara içme ve Kuzey Afrika'da şistozomal enfeksiyonlar, mesane kanserinin önemli risk faktörleri olarak göze çarpmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde artan endüstrileşme ve sigara kullanımıile paralel olarak mesane kanseri insidansı da artmaktadır. Mesane kanserinin uluslararası görülme sıklığı büyük değişkenlik göstermektedir. Bunun olası nedenleri; sağlık hizmetine ulaşabilme farklılıkları, yaşam sürelerindeki farklılıklar (mesane kanseri yaşla birlikte artan sıklıkta görülmektedir) ve değişen konak faktörleri olabilir (16).

2.5.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Mesane kanseri etyolojisinde kalıtım rapor edilmiş olmakla birlikte çevresel etkenler en önemli faktördür (6). Bunlar; sigara, mesleki kimyasallara maruziyet, kahve, analjezik kullanımı, yapay tatlandırıcı kullanımı, parazitik, bakteriyel, mantar veya viral enfeksiyonlar, mesane taşları ve genotoksik kemoterapötik ajanlar olarak söylenebilir (16).

2.5.2.1. Onkogenler

Onkolojik araştırmalar malign dönüşüm olması için mutlaka genetik değişikliğin ortaya çıkması gerekliliğini belirlemiştir. Karsinojenler hedef hücre DNA'sında lezyonlar oluşturur. Karsinojenler tümörogenezisi başlatır ve devam ettirir. Genetik değişikliklerin oluşumunda çok farklı mekanizmalar rol oynar. Bunlardan biri onkogenlerin indüksiyonudur. Bu normal genin değişip malign fenotip kodlayan gene dönüşmesi ve normal büyüme mekanizmasının kontrolünden çıkmasına imkân veren hücrelere dönüşmesini içerir. Mesane kanserine eşlik eden onkogenler, en az birkaç çalışmada yüksek histolojik grade ile birlikte bulunan p21 ras onkogenini kapsayan ras gen ailesini içerir. Mesane kanserlerinin yaklaşık %40'ında H-ras protoonkogeni içeren 11p kromozomu silinmiştir. Düşük derecelilerin aksine displastik ve yüksek dereceli mesane kanserlerinde H-ras proteininin ürünü olan p21'in arttığı saptanmıştır (17). HER2/neu ligand bağımsız bir tirozin kinaz aktivitesi oluşturarak etki gösterir ve mesane kanseri olgularında ekspresyonunda artış izlenir (7). Yine c-myc ekspresyonu ile mesane tümörünün derecesi arasında ilişki olduğu yönünde veriler olmasına rağmen; tümör nüksü, progresyon ve yaşam süresiyle ilişkisi gösterilememiştir (8).

2.5.2.2. Tümör Süpresör Genler

Karsinogenez sürecinde, hücre büyümesi kontrolü, DNA tamiri ya da apoptozisi sağlayan proteinleri kodlayan genlerin inaktivasyonu, onkogenlerin etkisi kadar önemli bir mekanizmadır. Tümör süpresör genler olarak adlandırılan bu genlerdeki inaktivasyon ya da delesyon kontrolsüz büyüme ya da hasarlı DNA hücrelerini öldürme programında bir bozukluğa neden olabilir. Bunun sonucunda genetik olarak değişik hücreler kontrolsüz çoğalır. Bu, genetik instabiliteye yol açar ve tüm etkilenmiş hücrelerde hatalı DNA hücreleri oluşur. Mesane kanserinde delesyona uğradığı bilinen birçok kromozomal bölgede süpresör gen lokalize edilmiştir ve kalan gen kopyalarının yapılan moleküler analizlerinde ürünü ya hiç olmayan ya da nonfonksiyone olan bir ya da birkaç mutasyon belirlenmiştir. Birkaç süpresör gen mesane kanseriyle yakın olarak ilişkilendirilmiştir (9).

Kromozom 17'nin 17p13 lokalizasyonunda bulunan TP53 değişimleri insan kanserlerinde en sık tanımlanan genetik bozukluğu temsil etmekte olup mesane tümörlerinde de önemlidir (9). Tüm invaziv mesane kanserlerinin %60'ından fazlasında 17p kromozomlarında silinmeler olmasına rağmen yüzeyel mesane kanserlerinde 17p silinmeleri tanımlanmamıştır. P53 tümör supresör genler 17p kromozomu üzerinde lokalize olduğundan

bu bulgu kayda değerdir. Bu kromozomun silinmesi karsinoma insitu (CIS) ve kasa invaziv mesane kanserlerinde önemli bir bulgudur.

Retinoblastom (RB) geni kromozom 13 üzerinde bulunmaktadır. Her iki allelinin yokluğu retinoblastom proteinin yokluğu ile sonuçlanmaktadır. Mesane kanseri hastalarında %25-30 oranında retinoblastom geninde mutasyon görülür (17).

Yine kromozom 9 üzerinde bulunan üç farklı proteinin kodlandığı 9p21 bölgesindeki mutasyonların tümör baskılayıcı özelliği in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (9).

2.5.2.3. Mesleki Risk Faktörleri

Mesleki maruziyetlerin bütün mesane kanserlerinin %5-25 kadarında rol oynadığı tahmin edilmektedir. Anilin boyaları, 2-naphtylamine, 4-aminobiphenyl, 4-nitrobiphenyl, 4-diaminobiphenyl (benzidine) ve 2-amino-1-naphthol; yanıcı gazlar ve kömür tozu, muhtemelen klorize alifatik hidrokarbonlar ve kimyasalboyalar, lastik ve tekstil sanayinde kullanılan akroleyn gibi aldehitler, ürotelyal karsinojendir. ABD'deki mesane kanserlerinin %20'sinin mesleki maruz kalmaya bağlı olarak uzun latent periyotlarını takiben (30 ile 50 yıl) ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bu muhtemelen kümülatif dozlarla ilişkilidir ve daha yoğun maruz kalmayla, latent periyot kısalabilir. Mesane karsinojenlerinin çoğu aromatik aminlerdir. Diğer potansiyel kaynaklar intestinal bakteriyel flora aracılığıyla etki eden diyetsel nitrit / nitratlar ve aristolochic asit içeren bitkisel ilaçlardır. Artmış mesane kanseri riski olduğu bildirilen meslekler; boyacılar, oto sanayi işçileri, matkap operatörleri, kamyon şöförleri, deri işçileri, tornacılar, metal işçileri ve organik kimyasallar içeren mesleklerde çalışan kuru temizleme işçileri, berber, diş teknisyeni, güzellik uzmanları, doktor, giyim sanayi çalışanları ve tesisatçılardır (18).

2.5.2.4. Sigara İçimi

Epidemiyolojik çalışmalar tütün kullanımı ile mesane kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Sigara kullanımı, mesane kanseri için belirlenmiş en önemli risk faktörüdür. Sigara kullanımının mesane kanseri gelişme riskini 2-6 kat arttırdığı gösterilmiştir (12). Sigara ile mesane kanseri arasında direkt olarak patofizyolojik ilişki olduğu gösterilmiştir. Tütünde yaklaşık olarak 3800 kimyasal madde vardır. Sigara; Benzo(a)piren, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), aromatik aminler (2-naftilamin [2-NA] ve 4-ABP) ve N-nitroz bileşikler gibi pek çok önemli karsinojen içerir. Bu maddeler böbrek yoluyla atılmakta ve üriner sistemde karsinojenik etki yaratmaktadır (19). Ülkemiz kaynaklı değerlendirmede, erkeklerde mesane kanserlerinin İzmir'de %52'sinin, Türkiye'de

ise %40'ının sigaraya bağlı olduğu saptanmıştır (20). Mesane kanseri riski, sigaranın bırakılmasını takiben 1-4 yıl içinde %30, 25 yıl içinde ise %60 oranında azalmaktadır (21).

2.5.2.5. Kahve Tüketimi

Mesane kanseri ile kahve tüketimi arasındaki ilişki değişik çalışmalarda araştırılmıştır. Zayıf bir pozitif birliktelik bulguları olsa da araştırma sonuçları tutarsızdır (22). Bu tutarsızlıkların çoğunun nedeni kahveyle birlikte içilen sigara gibi faktörlerin iyi araştırılamamasına bağlanmıştır. Kahvenin sıklıkla sigara ile birlikte içilmesi mesane kanseriyle bariz ilişkiye neden olabilir. Kafein mesane kanseri riskini artıyorsa bile bu risk epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konulamayacak kadar azdır (23).

2.5.2.6. Analjezikler

Asetaminofen yaygın olarak kullanılan bir antipiretik ve analjezik olan fenasetinin aktif metabolitidir. Ayrıca Fenasetin anilin boyalarına kimyasal yapı olarak benzerlik gösterir. Aşırı miktarda (5-10 yıllık bir periyot içinde 5-15 kg) fenasetin veya asetaminofen tüketmek renal pelvis ve mesane kanseri risklerinde artış ile ilişkili bulunmuştur (24).

Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların COX-2 ekspresyonunu inhibe etme özellikleri sayesinde kolon kanserine karşı koruyucu oldukları bilinmektedir. Hayvanlarda karsinojenlerle oluşturulan mesane kanserlerinin NSAID'ler ile önlenebildiğini gösteren tutarlı deneysel çalışmalar mevcuttur (25). Düzenli olarak NSAID'leri kullananlarda mesane kanseri gelişim riskinin azaldığını gösteren epidemiyolojik bulgular mevcuttur (26).

2.5.2.7. Yapay Tatlandırıcılar

Kemirgenlerde yapılan deneysel çalışmalarda sakarin ve siklamatlar gibi yapay tatlandırıcıların yüksek dozlarda kullanılması durumunda mesane karsinojeni oldukları gösterilmiştir. Fakat bu araştırmaların sonuçları tartışmalıdır. Çünkü tatlandırıcılar aşırı yüksek dozlarda verilmiştir, kanser olguları yalnızca inutero ya da neonatal dönemde maruziyetin olduğu hayvanlarda görülmüştür ve verilen sakarin dozlarıyla hem üriner pH hem de elektrolit bileşimi belirgin biçimde değişmiştir ki bu durum karsinogenez için yatkınlığı artırmaktadır. Buna karşın insanlardaki epidemiyolojik çalışmalarda yapay tatlandırıcı kullananlarda mesane kanseri riskinde artışa ait kanıt bulunamamıştır (16).

2.5.2.8. Kronik Sistit ve Diğer Enfeksiyonlar

Uzun süre kalıcı kateterle takip edilen paraplejik hastalarda %2-10 oranında mesane kanseri gelişmektedir ve bunların %80'i skuamöz hücreli karsinomalardır. Erkeklerde şistozomiazisin endemik olduğu Mısır'da mesanenin skuamöz hücreli karsinomu en sık görülen malignitedir. Ayrıca şistozomiazisli erkeklerde transizyonel hücreli karsinom riski de artmıştır (19). Sistitle indüklenmiş mesane kanserleri ana etken ne olursa olsun çoğunlukla uzun süreli ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir. Karsinogenez mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat mesanede nitrit ve N-nitrozo bileşiklerinin oluşumuyla ilişkili olabilir ki bu bileşikler normal üriner komponentlerin parazitik ya da mikrobiyal metabolizması sonucu oluşmaktadır (27).

2.5.2.9. Pelvik Radyasyon

Radyasyona maruziyet ile mesane kanseri oluşumu arasındaki potansiyel ilişki öncelikle II. Dünya Savaşı'nda atom bombasından sağ kalanlara dayanmaktadır (28). Radyasyona bağlı ürotelyal kanser oluşumunda relatif riskler erkekler için 1,63, kadınlar için 1,74 olarak ölçülmüştür. Radyasyon sonrası urotelyal kanser oluşumu yaşa bağlı değildir, fakat latent süre 15-30 yıldır. Radyasyonun mesane kanserine yol açabileceğinin bir başka kanıtı da radyoterapi uygulanan prostat veya serviks karsinomlu hastalarda ürotelyal kanser riskinin artmasıdır (29,30). Radyasyon tedavisinin düşük dozları veya endüstriyel maruz kalınması ile mesane kanseri oluşumu arasında ilişki yoktur. Önemlisi, üroloji teknisyenleri veya nükleer radyasyon çalışanlarında ürotelyal kanser riski yüksek değildir (31,32).

2.5.2.10. Siklofosfamid

Malign neoplazmların, özellikle lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılan alkilleyici bir ajan olan siklofosfamid, açık bir doz cevap ilişkisiyle mesane kanseri riskini artırır (33). Siklofosfamid kullanımının neden olduğu ürotelyal tümörlerin, ilacın immünosupresif etkisinden mi yoksa karsinojenik özelliklerinden mi kaynaklandığı tam açık değildir. Ancak her iki özelliğin birlikte etkili olması muhtemeldir. Siklofosfamid mesane epitelinde hücresel anormalliklere yol açarak mesane mukozasında akut toksisite gösterir. Siklofosfamitle oluşan tümörlerin çoğu kısa bir latent süresiyle (6-13 yıl) ve tanı anında müsküler tabakaya infiltre olmuş yüksek gradeli tümörler olarak karşımıza çıkarlar. Siklofosfamidin üriner bir metaboliti olan akrolein hemorajik sistit ve mesane kanserinden sorumlu tutulmaktadır. Fakat hemorajik sistit gelişimi ile mesane kanseri gelişimi arasında ilişki gösterilememiştir (34).

2.5.2.11. Kalıtım

Mesane kanserli hastaların birinci derece akrabaları iki kat yüksek ürotelyal kanser gelişme riskine sahiptir. Ancak ürotelyal kanser açısından yüksek riskli aileler relatif olarak nadirdir (35). Mesane kanserinin genetik geçiş riski ürotelyal karsinomun tüm evrelerini etkiliyor görünmektedir fakat daha erken yaşta mesane kanseri oluşumu ile ilişkili değildir. Net bir mendelian genetik geçiş modeli yoktur. Büyük bir olasılıkla, bir kişiyi arsinojenik etkiye daha duyarlı kılmak için kalıtsal olabilen ve bu şekilde mesane kanseri oluşumriskini artıran düşük genetik geçişli genler vardır. Ürotelyal karsinomla ilişkili RB1 ve CDC91L1 diye iki yüksek genetik geçişli gen rapor edilmiştir. Yakın zamandaki bir çalışmada retinoblastoma olduğu bilinen 144 hastanın 5'inde mesane kanseri bulunduğu ve retinoblastoma olmayanlarla karşılaştırıldığında relatif riskin %26,3 olduğu bildirilmiştir (36).

Ailevi mesane kanserleri ile ilgili Hollanda'da yapılan çalışmada, yeni tanı konulan 1193 ürotelyal kanserli hasta değerlendirilmiş ve hastaların %8'inde, kontrollerin ise %4'ünde pozitif ailevi ürotelyal karsinom hikâyesi bulunmuştur. Pozitif aile hikâyesi olan ve olmayan hastaların ürotelyal kansere yakalanma yaşları benzer bulunmuştur. Ürotelyal karsinomluların yakınlarındaki kümülatif risk %3,8 iken kontrollerde oran %2,1'dir (37).

2.5.2.12. Diğer Risk Faktörleri

Blackfoo hastalığı, Güney Tayvan'da endemiktir. Transizyonel hücreli kanserinde aralarında olduğu çok sayıda malignite ile ilişkilidir. Artezyen kuyularından çok miktarda arsenik alımıyla ilişkilidir. Arsenik içeriği yüksek olan içme suyu kullanımında mesane kanseri ile ilişkili birçok epidemiyolojik çalışmalar yayınlanmıştır (22,38-40). Arseniğin mesane kanseri oluşturma mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat arseniğin DNA tamir mekanizmalarındaki aksamaya neden olarak mesane kanserine neden olabileceğinden şüphelenilmiştir (41). İçme suyunun kalitesinin ve miktarının artırılması ile mesane kanseri sıklığının azaltılabileceği iddia edilmiştir. Ancak eldeki veriler tartışmalıdır (38).

2.5.3. Semptom ve Bulgular

Mesane kanserinde en sık görülen semptom ağrısız hematüridir. Hastaların yaklaşık %80-85'inde görülür. Gerçekte sistoskopik olarak belirlenebilecek mesane kanseri olan hastaların tamamına yakınında, idrar örnekleri incelendiğinde en azından mikroskobik hematüri görülür. Mesane kanseri riski açısından uygun yaş aralığında olan bir hastada bir kez alınan idrar örneğinde açıklanamayan hematüri (mikroskobik ya da makroskopik) varsa doğrulamak için alınan ikinci bir idrar örneğinde hematüri yoksa sistoskopik muayene yapmak daha garantili olacaktır.

Mesane irritabilitesi; sık idrara çıkma, ani sıkışma hissi ve dizüriden oluşan semptom kompleksi hastaların yaklaşık %20'sinde görülür. Hastaların hematüriden sonra görülen sık başvuru şekli olan mesane irritabilite semptomları, yaygın karsinoma in situ ya da invaziv mesane kanserini düşündürür. Diğer bulgu ve belirtileri arasında üreteral obstrüksiyona bağlı kuşak tarzında ağrı, alt ekstremite ödemi ve pelvik kitle sayılabilir. Çok nadir olarak da başvuru anında hastalar, ilerlemiş hastalık belirtileri olan; kilo kaybı, abdominal ağrı ya da kemik ağrısı ile de başvurabilirler (10).

2.5.4. Patoloji

2.5.4.1. Normal Mesane Ürotelyumu

Normal mesane ürotelyumu 3-7 katman kalınlığındadır. Ara hücreler bir ya da daha fazla tabakadan oluşur ve bazal hücre tabakasının üzerinde yer alır. Büyük, düz şemsiye hücreleri en yüzeyel tabakayı oluşturur. Ürotelyum, lamina propriya bazal membranı üzerine yerleşir. Lamina propriya, içinde düz kas lifleri bulunan tunika muskularis mukoza vardır (2).

2.5.4.2. Epitelyal Hiperplazi ve Metaplazi

Epitelyal hiperplazi; nükleer ya da yapısal anormallikler olmaksızın hücre sayısında artış demektir. Ürotelyal metaplazi ise genellikle mesane tabanında, sıklıkla fokal alanlarda epidermoid (skuamöz metaplazi) ya da glandular (adenomatöz metaplazi) gelişim şeklinde, nontransizyonel epitel görünümdedir. Hücresel atipiden yoksun skuamöz metaplazi ya da belirgin keratinizasyon benign bir durumdur. Von Brunn's adacıkları lamina propriada yerleşmiş benign görünümlü lezyonlardır. Sistitis sistika, Von Brunn's adacıklarında, yuvanın merkezindeki ürotelyumun eozinofilik likefaksiyona uğramış şeklidir. Sistitis glandülaris de sistitis sistikaya benzer, ancak farklı olarak transizyonel hücreler glandüler metaplaziye uğrarlar. Sistitis glandülaris adenokarsinom için bir prekürsör olabilir (10).

2.5.4.3. Preneoplastik Proliferatif Anormallikler

Atipik hiperplazi epidermal hiperplaziye benzer, farklı olarak nükleer anormallikler ve şemsiye hücrelerinde parsiyel yer değişiklikleri bulunur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Grubu (ISUP), düz interepitelyal lezyonları da içeren ürotelyal neoplazmlar için bir sınıflama getirmişlerdir (10). (Tablo1)

2.5.4.4. Displazi

Displazi terimi normal ürotelyum ve karsinoma in situ (şiddetli displazi) arasındaki epitelyal değişikliklerdir. Displastik hücreler büyük, yuvarlak, çentikli normal epitelyal polaritede saptanmayan bazal yerleşimli nükleuslara sahiptir (10).

2.5.4.5. İnverted Papilloma

İnverted papilloma, kronik inflamasyona veya infravezikal obstruksiyona bağlı gelişen benign proliferatif bir lezyondur. Papiller çıkıntılar mesane lümenine değil, fibromüsküler stromaya doğru ilerler. Lezyon genellikle ince ve normal ürotelyum tabakası ile kaplıdır. İnverted papillomalar sistitis sistika ya da skuamöz metaplazi alanları içerebilir. İnverted papillomaların malign transformasyonu nadir olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte inverted papillomaların transizyonel hücreli karsinomla birlikteliği daha sıktır. Sadece %1 tümör rekürrens insidansına sahiptir (42).

2.5.4.6. Nefrojenik Adenom

Nefrojenik adenom, histolojik olarak primitif renal kollektör tübüllerden köken alan nadir bir lezyondur. Ürotelyumun radyoterapiye, travmaya veya enfeksiyona metaplastik bir cevabıdır. Sıklıkla da dizüri ve pollaküriyle birliktedir. Ödem ve inflamatuar hücrelerin infiltrasyonu sıktır, fakat nükleer atipi ya da mitotik aktivite azdır (10).

2.5.4.7. Vezikal Lökoplaki

Lökoplaki, belirgin keratinizasyon, sellüler atipi, displazive aşağıya doğru büyüyen çıkıntılar (akontozis) ile karakterize skuamöz metaplazidir. Normal ürotelyumun zararlı uyarana cevabı olarak ortaya çıktığı düşülmektedir. Genel olarak hastaların %20'sinde skuamöz hücreli karsinoma ilerleyebilen premalign bir lezyon olarak kabul edilmektedir (10).

2.5.4.8. Psödosarkom (Postoperatif İğ Hücreli Nodül)

Postoperatif iğ hücreli nodül, mesane sarkomuna benzeyen nadir bir lezyondur. Alt üriner sistem enfeksiyonu veya girişiminden birkaç ay sonra iğ hücrelerinin reaktif proliferasyonu ile oluşur. Bu lezyonlar yanlış olarak malign olarak yorumlanmıştır ve uygunsuz olarak radikal cerrahi uygulanmıştır. Genellikle leimyosarkom ile karıştırılırlar (10).

2.5.5. Ürotelyal Karsinom

2.5.5.1. Karsinoma İn Situ

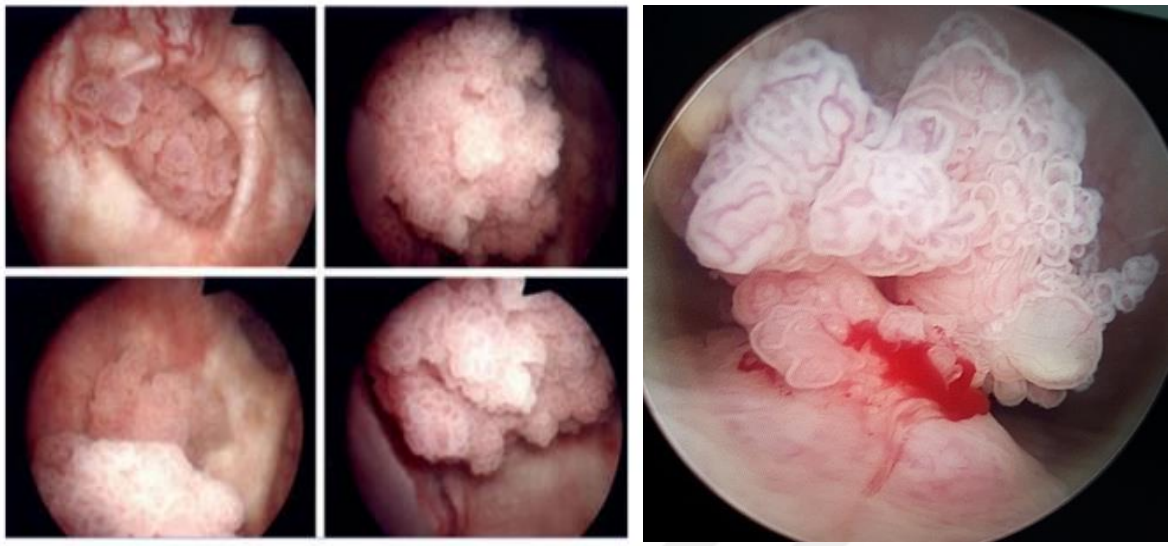
Karsinoma in situ (CIS), mesane mukozasında eritemli kadifemsi yama şeklinde lezyonlar olarak görünse de endoskopik olarak tanımak zordur. Histolojik olarak az diferansiye transizyonel hücreli karsinomdan oluşur (43).

Karsinoma in situ asemptomatik olabilir ya da urgency, pollaküri ve dizüri gibi şiddetli semptomlar oluşturabilir. Karsinoma in situda şiddetli nükleer atipi, hücresel polarite kaybı ve uyumsuz hücresel yapı vardır. Hücreler geniş ve pleomorfiktir, kromatin kümeleşmesi ve anormal şekiller yaygındır. CIS'i displaziden ayıran tipik özellik transizyonel hücrelerin azalmasıdır. CIS'lerin hepsi grade olarak yüksektir. CIS ile birlikte olan genetik anormallikler RB, TP53 ve PTEN genlerinde izlenir (44). CIS sitokeratin 20 için immünreaktiftir ve hücreler içerisinde NMP22 bulunur. CIS invaziv kanser için öncü bir lezyondur. İnvaziv tümörlerle birlikteki CIS kötü prognoza sahiptir ve 5 yıllık ölüm oranı %45 ile %65 arasındadır (45).

2.5.5.2. Transizyonel Hücreli Karsinom

Mesane tümörlerinin %90'ından fazlasını transizyonel hücreli karsinomlar (Şekil 4) oluşturmaktadır. WHO ve ISUP patologları transizyonel hücreli kanserleri ürotelyal kanserler olarak isimlendirmeye karar vermişlerse de bu terim skuamöz kanserler ve adenokanserler gibi diğer kanser tiplerininde ürotelyumda bulunabilmesinden dolayı patolog olmayanlarda kavram kargaşası yaratabilir. İsimden bağımsız olarak ürotelyal kanserler normal ürotelyumdan, mukozada papiller katlantıları olan artmış sayıda epitelyal hücre tabakaları, hücre polaritesinin kaybı, tabandan yüzey tabakalara doğru anormal hücre maturasyonu, artmış çekirdek/sitoplazma oranı, belirgin nükleoli, kromatin kümeleşmesi ve artmış sayıda mitoz ile ayrılır. Ürotelyal karsinomlar tümör büyüme şekillerine göre birtakım farklılıklar gösterir. Bunlar arasında papiller, sesil, çevreye yayılan, nodüler, mikst ve yassı,

epitelyum içine doğru büyüyen (karsinoma in situ) sayılabilir. Mesane tümörlerinin yaklaşık %70'ini papiller, %10'unu nodüler ve %20'sini mikst tip oluşturur.



Şekil 4. Sistoskopik Olarak Mesane Kanseri Görüntüsü
Nonmuscle Invasive Bladder Cancer; European Urology Guidelines for Treatment 2012'den alınmıştır.

Mesane kanseri için üzerinde uzlaşılmış tek bir derecelendirme sistemi bulunmamaktadır. En çok kullanılan sistemler ise tümör hücrelerindeki anaplazinin derecesi göz önünde tutularak yapılmaktadır. Tümörün evresi (stage) ve derecesi (grade) arasında güçlü bir bağlantı bulunmaktadır. İyi ve orta derecede diferansiye tümörler yüzeyel olmaya az differansiye tümörler ise kas invaziv olmaya meyillidir. Düşük dereceli (tamamı iyi diferansiye ve birçoğu da orta derece diferansiye) tümörlerin ve yüksek dereceli (kötü diferansiye) tümörlerin temelde birbirinden farklı orjinleri olduğu konusundaki yaygın ve kabul görmüş klinik kanıyı, günümüzde destekler nitelikte moleküler ve sitogenetik veriler bulunmaktadır (10). (Tablo 1) (Şekil 5)

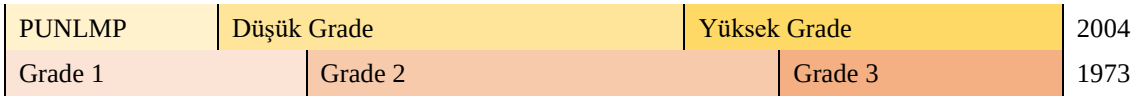
İyi diferansiye (grade 1) tümörler; ince bir fibromüsküler sapa ve yediden daha fazla sayıda tabakada kalın bir ürotelyuma sahiptir. Hücrelerinde pleomorfizm ve az miktarda da anaplazi bulunan tümörlerdir. Tabandan yüzeye doğru görülen hücresel olgunluk karmaşası azdır. Az miktarda mitotik şekillere rastlanır. Bunlar mukoza tarafından çevrelendikleri takdirde, WHO ve ISUP tarafından, düşük malign potansiyeli olan papiller ürotelyal tümörler (PUNLMP) olarak adlandırılmaktadır. Bununla birlikte tek başına saptandıklarında bile genellikle nüks ederler ve nüks tümörler daha yüksek histolojik grade ve evrede olabilir (10). (Tablo 1) (Şekil 5)

Orta derece diferansiye (grade 2) tümörler; daha geniş bir fibrovasküler çekirdeğe sahiptirler. Tabandan yüzeye doğru hücresel olgunlaşma dağılımı daha fazladır. Hücre polarite kaybı daha yüksek olan tümörlerdir. Çekirdek/sitoplazma oranı daha fazla olmakla birlikte daha fazla nükleer pleomorfizm görülür. Çekirdekçik daha belirgindir. Mitotik şekillere daha fazla rastlanır. Bu tümörler yeni WHO ve ISUP sınıflandırmasında düşük dereceli (düşük grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır (10). (Tablo 1) (Şekil 5)

Kötü diferansiye (grade 3) tümörler yeni WHO ve ISUP sınıflandırmasında yüksek dereceli (yüksek grade) ürotelyal karsinom olarak adlandırılmıştır. Tabandan yüzeye doğru gidildikçe hücrelerde farklılaşma görülmez. Belirgin nükleer pleomorfizm ve yüksek çekirdek sitoplazma oranı ve göze çarpar. Mitotik şekillere daha sık rastlanır (10). (Tablo 1) (Şekil 5)

Tablo 1. WHO 1973 ve 2004 Yılı Non-İnvaziv Ürotelyal Tümör Sınıflaması

1973 WHO derecelendirme
Ürotelyal Papillom
Derece 1: İyi diferansiye
Derece 2: Orta diferansiye
Derece 3: Kötü diferansiye
2004 WHO derecelendirme
Düz Lezyonlar
Hiperplazi (reaktif olmayan veya papiller komponenti olmayan flat lezyon)
Reaktif atipi (atipik hiperplazi)
Önemi bilinmeyen atipi
Ürotelyal displazi
Ürotelyal CIS
Papiller Lezyolar
Ürotelyal papillom
Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlar (PUNLMP)
Düşük derece papiller ürotelyal karsinom
Yüksek derece papiller ürotelyal karsinom



Şekil 5. WHO 1973 ve 2004 Mesane Tümör Grade Sınıflaması
Histologic Grading of Noninvasive Papillary Urothelial Neoplasms; European Urology'den alınmıştır.

2.5.5.3. Skuamöz Hücreli Karsinom

İngiltere'de mesane kanserlerinin %1'ini oluşturmakta iken Amerika Birleşik Devletleri'nde bu oran %3 ile %7 arasında değişmektedir. Mısır'da ise oran %75'e kadar çıkmaktadır. Mısır'daki skuamöz kanserlerin çoğu S. haematobium enfeksiyonu ile ilişkilidir. Bu tür kanserler transizyonel hücreli kanserlere yakalanmış kişilere oranla ortalama 10 ile 20 yaş daha genç kimselerde görülmektedir. S. haematobium enfeksiyonuna bağlı kanserler ekzofitik, nodüler ve dallanan lezyonlar olup genellikle iyi diferansiyedir. Lenf nodu ve uzak metastaz oranları daha düşüktür. Uzak metastaz oranının düşük olma nedeninin kronik şistozoma enfeksiyonuna bağlı kapiller ve lenfatik fibrozise mi yoksa bu tümörlerin göreceli olarak daha düşük histolojik grade olmasına mı bağlı olduğu tam alarak anlaşılamamıştır. S. haematobium enfeksiyonuna bağlı olmayan skuamöz hücreli kanserler genellikle üriner taşların ya da uzun süreli kateterizasyonun kronik irritasyonuna, kronik üriner enfeksiyonlara ya da mesane divertikülüne bağlı ortaya çıkmaktadır (10).

2.5.5.4. Adenokarsinoma

Adenokarsinomalar primer mesane kanserlerinin %2'sinden azını oluşturur. Primer vezikal, urakal ve metastatik diye üç gruba ayrılır. Adenokarsinomalar aynı zamanda barsaklardaki üriner kalıntılarda, augmentasyonlarda, poşlarda ve üreterosigmoidostomilerde görülebilir (10).

2.5.6. Mesanenin Ürotelyal Olmayan Tümörleri

2.5.6.1. Küçük Hücreli Karsinom

Mesanenin küçük hücreli karsinomunun nöroendokrin hücrelerden ya da dendritik hücrelerden kaynaklandığına inanılmaktadır. Küçük hücreli karsinomlar, değişici epitel hücreli kanser elemanlarıyla aynı tümörde karışık olarak da bulunabilirler. Spesifik enolaz pozitif boyanması gibi nöroendokrin belirleyiciler gösterirler. Genellikle agresif tümörler olup erken vasküler invazyon ve kas invazyonu gösterirler (10).

2.5.6.2. Karsinosarkom

Karsinosarkomlar oldukça malign tümörler olup, malign mezenşimal ve epitelyal elemanlar içerirler. Mezenşimal elemanlar genellikle kondrosarkom veya osteosarkomdur. Epitelyal elemanlar transizyonel hücreli kanser, yassı hücreli kanser ya da adenokanser olabilir. Bunlar nadir tümörler olup genellikle orta yaşlı erkeklerde olur. Prognoz sistektomi, radyoterapi ve/veya kemoterapi ile yapılan agresif tedaviye rağmen kötüdür (10).

2.5.6.3. Metastatik Karsinom

Mesane sekonder olarak başka bir yerin primer kanseri tarafından tutulabilir. En sık primer yerleri prostat, over, uterus, akciğer, böbrek ve mide olup primer melanoma, lenfoma ve lösemi de mesaneyi tutabilir (10).

2.5.6.4. Nonepitelyal Mesane Tümörleri

Mesane tümörlerinin %1-5'i nonepitelyal kökenlidir. En sık görülen nonepitelyal mesane tümörleri nörofibroma ve feokromastomadır.

Nörofibroma, sinir kılıfının benign tümörü olup, schwann hücrelerinin aşırı büyümesi ile olur. Multipl nörofibromlar, değişken penetrans özellikli kalıtsal otozomal dominant geçişli olabilir. Mesanede nörofibromlar mesane duvarındaki ganglionlardan gelişir.

Mesane feokromasitoması, tüm mesane kanserlerinin %1'inden azını ve tüm feokromasitomaların yine %1'inden azını oluşturur. Genellikle trigon bölgesinde paraganglionik hücrelerden köken alır. Mesane feokromasitomasının cinsiyeti, yaşı yoktur ve pik insidans yaşı ikinci ile dördüncü dekatlar arasındadır. Mesanedeki feokromasitomaların çoğu hormonal olarak aktiftir ve hastaların üçte ikisinde mesanenin dolması ve/veya boşalması hipertansiyon ya da senkop krizlerine neden olur. Hematüri, hastaların sadece yarısında gelişir.

Sistoskopik muayenede tümör, intakt ürotelyum ile örtülü bir submukozal nodül olarak görülür. Parsiyel sistektomi ile birlikte tümörün komple eksizyonu, mesane feokromasitomalı hastalarda tercih edilen tedavi seçeneğidir. Trans üretral rezeksiyon (TUR), hipertansif bir krizi presipite edebileceğinden genellikle kontrendikedir (10).

2.5.6.5. Primer Lenfoma

Primer mesane lenfoması submukozal lenf foliküllerinden köken alır ve nonepitelyal mesane tümörlerindendir. Pik yaşı 40 ile 60'tır. Kadınlar, erkeklerden daha çok etkilenir. Malign lenfomaların tüm histolojik tipleri mesanede görülür ve tedavi yaklaşımı diğer bölge lenfomaları ile aynıdır (10).

2.5.6.6. Plazmasitom, Granüler Hücreli Myoblastom, Malign Melanom, Koryokarsinom ve Yolk Salk Tümörü

Bu nadir primer mesane tümörleri vücudun diğer bölgelerindeki benzer tümörler ile aynı özellikleri gösterir ve tedavileri benzerdir (10).

2.5.6.7. Sarkom

Normalde mesanede bulunan hücre tiplerini içeren malign bağ dokusu tümörleri arasında Anjiosarkom ve Leimyosarkom bulunur.

a) Anjiosarkom ve Hemanjiosarkom: Mesane duvarında gelişen anjiosarkomlar oldukça nadir tümörlerdir. Hemen hemen tüm hastalarda çoğu zaman masif, bazen de hayatı tehdit eden hematüri görülür. Hemanjiosarkomlar, anjiosarkomlardan daha sık olsa da yine de oldukça nadir lezyonlardır. Genellikle makroskopik hematüriye neden olmaları ile tanı alırlar.

b) Leimyosarkom: Erişkinlerde mesanede oluşan en sık malign mezenkimal tümördür. Erkeklerde kadınlardan iki kat daha sıktır. Gross olarak submukozal nodül ya da ülsere kitle olarak görülür.

c) Rabdomyosarkom: Herhangi bir yaşta görülebilirse de çocuklarda daha sıktır. Çocuklardaki embriyonal rabdomyosarkomlar karakteristik olarak mesane tabanında polipoid lezyonlar oluşturur ve sarcoma botryoides olarak adlandırılır. Erişkin rabdomyosarkomları; iğ hücre, alveolar hücre ve dev hücre olmak üzere üç hücre tipi içerir. Bu agrasif tümörler radyoterapi ya da kemoterapiye kötü yanıt verirler ve genellikle prognoz kötüdür.

d) Diğer Sarkomlar: Oldukça nadir görülen mesane liposarkomu, kondrosarkomu ve osteosarkomu tek başına ya da karsinosarkom gibi malign epitelyal elemanlar ile birlikte olabilir (10).

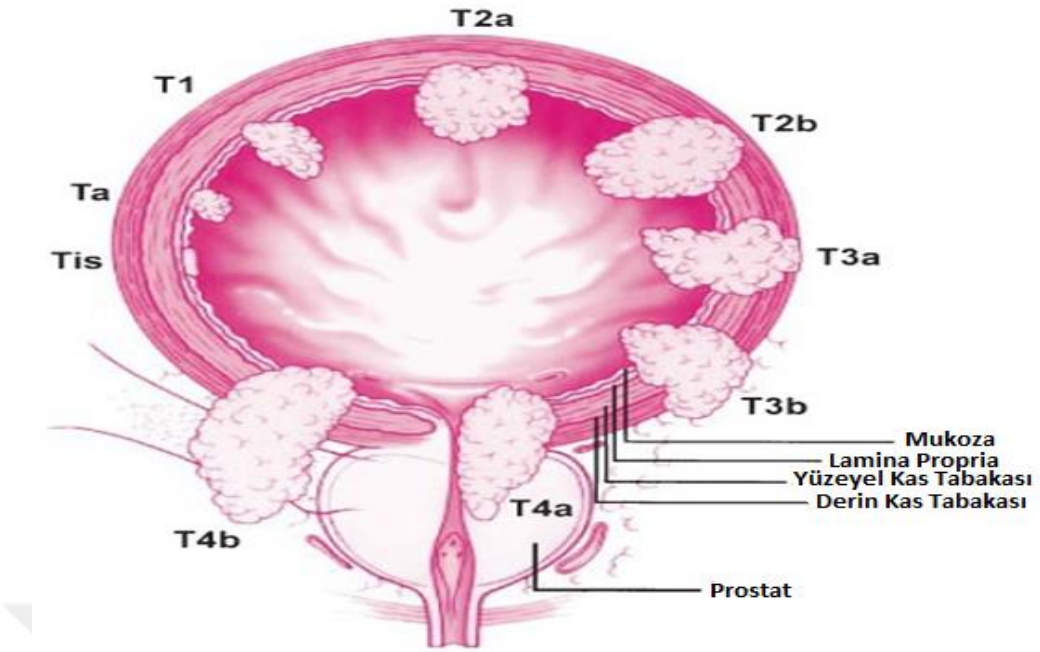
2.5.7. Evreleme

Mesane kanserinde temel evreleme sistemi, İnternational Union Against Cancer (UICC) tarafından onaylanmış TNM 2009 yaygın kabul görmüştür. TNM 2009 tablo 2'de gösterilmiştir (46). (Tablo 2) (Şekil 6)

Tablo 2. Mesane Kanseri 2009 TNM Sınıflandırması

T-Primer Tümör	
TX	Primer tümör tespit edilemeyen
T0	Primer tümör yok
Tis	Karsinoma in situ
Ta	Non invasiv papiller karsinom
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiş
T2	Tümör kasa invaze
T2a	Tümör yüzeyel kasa invaze (iç yarı)
T2b	Tümör derin kasa invaze (dış yarı)
T3	Tümör perivezikal dokuya invaze
T3a	Mikroskobik olarak
T3b	Makroskopik olarak (mesane dışı kitle)
T4	Tümör şu dokulardan herhangi birini tutar; prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar
T4a	Tümör prostat, uterus veya vajeni tutar
T4b	Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı tutar
N-Lenf Düğümleri	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) tek bir lenf nodu metastazı
N2	Pelviste (hipogastrik, obturator, eksternal iliak veya presakral) multiple lenf nodu metastazı
N3	Kommon iliak lenf nodu metastazı
M-Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz

Mesane tümörlerinin %70-85'i yüzeyel şekilde prezente olur. Bu yüzeyel tümörlerin de yaklaşık %70'i evre Ta, %20'si T1 ve %10'u da CIS olarak izlenir (46).



Şekil 6. Mesane Tümörü TNM Evrelemesinin Şekilde Gösterimi
Bladder Cancers Staging; BJU Int.'den alınmıştır.

2.5.8. Avrupa Üroloji Kılavuzu Ta ve T1 Mesane Tümörleri Risk Kategorisi

Tedavi seçenekleri evresine göre çeşitli olabilen mesane kanserleri için Avrupa Üroloji Kılavuzu'nda Ta ve T1 mesane tümörleri risk kategorilerine göre ayrılmıştır (46). (Tablo 3)

Tablo 3. Avrupa Üroloji Kılavuzu Ta ve T1 Mesane Tümörleri Risk Sınıflaması

Risk Kategorisi	Tanımlama
Düşük Riskli Tümörler	Primer, soliter, Ta, Düşük Grade, <3cm, CIS yok
Orta Riskli Tümörler	Düşük ve Yüksek Riskli kategorilerin arasında kalanlar
Yüksek Riskli Tümörler	Aşağıdakilerden herhangi biri: - T1 Tümörler - Yüksek Grade Tümörler - CIS - Multipl, nüks veya büyük (>3cm) Ta Düşük Grade Tümörler (tüm bu koşullar sağlanmalıdır)
En Yüksek Riskli Tümörler	- CIS ile birlikte ve alakalı T1 Yüksek Grade Tümörler - Multipl ve / veya büyük T1 Yüksek Grade ve / veya nüks T1 Yüksek Grade Tümörler - Prostatik üretrada CIS ile birlikte T1 Yüksek Grade Tümörler - Ürotelyal karsinomun mikropapiller varyantı - Lenfovasküler invazyon
	İntravezikal BCG yanıtsız tümörler

2.5.9. Mesane Kanserinde Tümör Belirteçleri

Tümör belirleyicileri organizmada kanser hücrelerinin oluşması ile birlikte ölçülebilen veya düzeyi artan moleküllerdir. Tümörlü dokuda veya tümörün etkisi ile organizma tarafından yapılabilen moleküllerdir.

İdeal bir tümör belirtecinin ölçümü kolay ve ucuz olmalıdır. Tümöre spesifik olmalı ve tümörün orjinini göstermelidir. Tümör kitlesiyle tümör belirtecinin serum düzeyi uyumlu olmalıdır. Mikrometastazın varlığında anormal plazma ve/veya idrar düzeyine sahip olmalıdır. Kanserin tüm evreleri ile ilişkili olmalıdır. Çok küçük konsantrasyonlarda bile saptanabilmelidir. Uluslararası Konsensus Paneli teknik olarak basit, yüksek dereceli duyarlı, özgül ve güvenilir bir grup tümör belirleyicisi yayınlamıştır (47). (Tablo 4)

Tablo 4. Mesane Kanseri Taramasında Kullanılan Belirteçlerin Duyarlılık ve Özgüllükleri

Mesane Kanseri Taramasında Kullanılan Belirteçlerin Duyarlılık ve Özgüllükleri		
Belirteç	**Özgüllük (%)**	**Duyarlılık (%)**
BTA stat	70 (24 - 89)	75 (52 - 93)
BTA trak	69 (57 - 79)	65 (48 - 95)
NMP 22	73 (47 - 100)	80 (56 - 95)
FDP	61 (52 - 81)	79 (75 - 96)
ImmunoCyt	83 (50 - 100)	80 (69 - 90)
Cytometry	60 (45 - 83)	80 (36 - 87)
Quanticyt	59 (45 - 69)	79 (70 - 93)
Hb-dipstick	52 (41- 95)	82 (68 - 93)
Lewis X	83 (80 - 89)	85 (80 -86)
FISH	84 (73 - 92)	95 (92 - 100)
Telomerase	75 (7 - 100)	86 (24 - 93)
Microsatellite	91 (83 - 95)	94 (89 - 100)
CYFRA21-1	94 (74 - 99)	86 (67 - 100)
UBC	78 (66 - 87)	91 (80 - 97)
Cytokeratin 20	91 (82 - 96)	84 (67 - 97)
BTA	50 (28 - 80)	86 (66 - 95)
TPS	72 (64 - 88)	78 (55 - 95)
Sitoloji	48 (31 - 100)	94 (62 - 100)

2.6. Yeni Bir Biyobelirteç Olarak Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)

İnflamasyon, endojen ya da eksojen uyaranlara karşı organizmanın başlattığı, yaşamın devamı için gerekli fakat spesifik olmayan yanıttır. Bu yanıtın biyolojik amacı, uyaranın neden olduğu hücresel yaralanmayı onarmak, hücre ve yabancı cisim atıklarını temizlemek, bakteri ve/veya uyaranı sınırlandırarak organizma üzerine olan zararlı etkileri engellemektir. İnflamasyonun tetiklenmesi gerek enfeksiyöz gerekse enfeksiyöz olmayan birçok farklı mekanizma ile olsa da verilen cevap aynıdır. İnflamasyonun şekillenmesinde vücudumuzdaki beyaz kan hücreleri kilit rol oynamaktadır. Lökositlerin herhangi bir uyaran ile teması yani aktivasyonu bu hücrelerden inflamasyonda önemli rol alan mediatörlerin salgılanmasına neden olur (48,49).

Dolaşımda polimorf nükleer lökositler, beyaz kan hücrelerinin çoğunluğunu ve inflamatuar reaksiyonların erken fazını oluşturmaktadır. Polimorf nükleer lökositler antimikrobiyal aktivitenin yanısıra farklı hücrelerden sitokin ve kemokin üretiminin modülasyonu ve efektör hücrelere kemoatraktan özellik sağlamaktadır (50). Lenfositler, farklı antijenik determinantlara klonal olarak çeşitlilik gösteren, antijen reseptörleri eksprese eden edinsel immün yanıtın hücreleridir. Her bir lenfosit klonu tek bir hücreden köken almakta ve tek bir spesifiteye sahip antijen reseptörü taşımaktadır. Lenfositlerin farklı fonksiyon, yüzey reseptörleri ve sitokin salınımlarına göre farklı alt tipleri bulunmaktadır. B lenfositleri antikor üretiminden sorumludur ve olgunlaşmalarının erken evreleri kemik iliğinde gerçekleşmektedir. Hücresel immünitenin yapı taşı olan T lenfositleri ise kemik iliğinden köken almakta ve timusta olgunlaşmaktadır (51,52). Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; asit fosfataz, myeloperoksidaz ve elastaz gibi enzimler salarlar. İnflamatuar yanıt esnasında, lökositlerin dolaşımdaki oranlarında değişiklikler olur. Relatif lenfopeni ve nötrofili gelişir (53-55).

Son yıllarda inflamasyonun ve inflamatuar durumu yansıtan biyobelirteçlerin birçok hastalıktaki ilişkisi araştırılmıştır. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan, bu iki alt grubun birbirine oranı (NLO) bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (56,57). NLO, inflamatuar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir (53-55).

NLO'nun prognostik faktör olarak en yaygın kullanıldığı alanlardan biri kardiyovasküler sistem hastalıklarıdır. Kalp yetmezliğinde, stabil angina pektoriste, akut koroner sendromlarda prognozun bağımsız bir belirteci olduğu ortaya konulmuştur (58-59). Relatif lenfopeninin prognostik faktör olarak kullanılmasından sonra koroner arter bypass operasyonu ve kronik kalp yetmezliğinde NLO kullanılmaya başlanmıştır (54,60-62).

NLO'nun prognostik faktör olarak kullanıldığı bir diğer hasta grubu akut iskemik inme nedeni ile izlenen hastalardır. Nötrofil sayısında ve NLO'da artış, özellikle büyük damar hastalığı alt tipi ve inme şiddeti için iyi bir gösterge olarak kabul görmüştür (63). Yapılan çalışmalarda parankimde lezyonu olan, serebral ven trombozlu hasta grubunda, erken dönem nötrofil değeri ile NLO, kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek saptanmıştır. Buna göre serebral ven trombozu olan hastalarda başvuru sırasındaki inflamasyonun düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki saptanmış ve bu ilişki tedavi ve prognoz açısından yol gösterici olarak değerlendirilmiştir (64). Benzer şekilde kronik obstüktif akciğer hastalığında da NLO'nun atak şiddeti, asidoz durumu, solunum fonksiyonları ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiş, prognostik faktör olarak kullanıma girmiştir (65).

Sistemik inflamasyonun, kanser gelişimini ve progresyonunu; proliferasyon, migrasyon, anjiyogenez ve survey üzerinden etkilediği bildirilmiştir. Sistemik bir inflamasyon reaksiyonunun varlığı, çeşitli kanserlerde zayıf bir prognostik belirteç olabilir (66-68).

Yaklaşık 150 yıl önce, malign doku örneklerindeki lökositler Rudolf Virchow adlı patolog tarafından keşfedilmiştir (69). İnflamasyon birçok malign hastalığın gelişmesi ve ilerlemesinde hayati bir role sahiptir (70-72). Araştırmalar, tümörün inflamatuar mikro çevresi ve indüklediği sistemik inflamatuar cevap arasında bir bağlantı olduğunu doğrulamaktadır. Tümör içerisinde T hücrelerinin bulunuşu belirgin lokal immün cevabın varlığını gösterir (73,74).

Kanserin periferik kan hücrelerinin eritrosit, lökosit, platelet, üzerinde etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte nötrofil ve monosit sayısındaki artışın nedeni hala net değildir. Lökositlerdeki çoğalmanın nedeni kısmen sitokinlerle açıklanabilmektedir (75).

Tümörün fiziksel etkileri sonucu oluşan doku hasarı, jeneralize ve non spesifik inflamatuar cevabı tetikleyebilir (76). Tümör tarafından tetiklenen immün cevap kompleks bir yapıya sahiptir. Sistemik inflamatuar yanıt tarafından indüklenen lenfositopeni doğal selüler bağışıklığı gösterir. T-8 supresör lenfositlerde artış ve T-4 yardımcı lenfositlerde belirgin düşüş ile birliktedir (77). Sistemik inflamasyon aynı zamanda, interlökin-10 (IL-10) ve transforming growth factor-β (TGF-β) gibi bir takım inhibitör immünolojik mediyatörlerin salınması ile de ilişkilidir ve bozulmuş lenfosit fonksiyonu ile birlikte belirgin immünosupresif etki ile sonuçlanır (78). Kanser inflamasyonunda salıverilen IL-1 ve tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) da nötrofiliye neden olabilir (79).

Nötrofilinin kanserle olan ilişkisini açıklayan nedenlerden biri de granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)'dür. G-CSF tümör tarafından salınan bir büyüme

faktörüdür ve kemik iliğindeki granulositik hücreler üzerine etki göstererek nötrofiliye neden olur (80).

Sistemik inflamasyonun hematolojik belirteçlerinin (C-reaktif protein, albümin, nötrofiller vb.) çeşitli kanser türlerinde hastaların sağkalımını öngörmesine yardımcı olabileceği iyi bilinmektedir (81-84). Bu öngörücüler arasında, NLO, rutin klinik pratikte tekrarlanabilir ve yaygın olarak bulunan bir hematolojik göstergedir. Birçok çalışma, birçok kanserde artmış NLO'nun bozulmuş prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (85-88). Bağışıklık sisteminin önemli üyelerinden olan lenfosit sayısının düşüklüğünün kanser sonuçlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Araştırmalarda NLO yüksek olan kanser hastalarında tedavi sonuçlarının daha kötü olduğu, yaşam sürelerinin de daha kısa olduğu gösterilmiştir. Birçok klinik durumda sağkalım tahmininde NLO'nun yararlı olduğunu gösteren kanıtlar gittikçe artmaktadır (89).

Preoperatif NLO'nun kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (85). Yine NLO akciğer (90), over 91-94), böbrek (95-98) ve mesane (99-108) malignite olgularında araştırılmış, NLO'nun kansere özgül ve genel yaşam süresiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (109,110). Bununla birlikte yapılan bazı çalışmaların sonuçları da tutarsızdır (111-114).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

2006 ve 2015 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda TUR-MT operasyonu uygulanmış hastalar, hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak retrospektif olarak taranmış, 302 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalardan operasyon öncesi bir aylık dönem içerisinde alınan tam kan ölçümü, 19 parametre halinde Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi klinik biyokimya laboratuvarında Cell-Dyn/Rubby (Abbott) cihazında yapılmıştır. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) değeri, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilmiştir. Operasyon uygulanan hastaların patoloji sonuçları Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı ve Üroloji Anabilim Dalı kayıtlarından ortaya konmuştur.

3.2. Çalışmaya Dâhil Olma Kriterleri

Çalışmaya 2006 ve 2015 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda TUR-MT operasyonu uygulanmış hastalar dâhil edilmiştir.

3.3. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

WBC değeri 4,2'nin altındaki hastalar, WBC değeri 10,2'nin üzerindeki hastalar, aktif enfeksiyonu olan hastalar, hematolojik hastalığı olan hastalar, romatolojik hastalığı olan hastalar, aktif koroner arter hastalığı olan hastalar, ek başka kanser tanısı olan hastalar, tekrarlayan mesane tümörü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4. Veri Toplanması ve Hastaların Çalışmaya Alınması

2006-2015 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda TUR-MT operasyonu uygulanan hastaların klinikopatolojik değişkenleri; yaş, cinsiyet, operasyon öncesi bakılan tam kan sayımı ve hastaların TUR-MT patoloji sonuçları bilgileri hasta kayıt sisteminden ve klinik kayıtlarından geriye dönük olarak tarandı, toplandı.

Hastaların patolojik tanıları T evresine göre Ta, T1 ve T2 olarak, derecesine göre de yüksek grade ve düşük grade olarak değerlendirildi. Hastalar tümör negatif (sistitis glandülaris, sistitis sistika, metaplazi, papillom, inverted papillom), Ta düşük grade, Ta yüksek grade, T1 düşük grade, T1 yüksek grade ve T2 yüksek grade olarak ayrılarak

değerlendirildi. Yine bu patoloji sonuçlarına göre hastalar; tümör negatif, tümör pozitif, kas invaziv olmayan mesane kanseri ve kas invaziv mesane kanseri olarak ayrılıp değerlendirildi. Ayrıca Avrupa Üroloji Kılavuzu'nun risk sınıflamasına göre evre Ta ve T1 tümörlü hastalar tümör boyutu, tümör derecesi ve tümör sayısına göre düşük riskli, orta riskli, yüksek riskli ve en yüksek riskli olarak da ayrılıp değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmadan elde edilen veriler IBM Statistics 21.0 programına girildi. Cinsiyet, yaş ve patoloji gruplandırmaları ile ilgili yapılan normallik testi sonucunda elde edilen sonuçlara göre verilerin normal dağılım gösterdiği görüldü. Çarpıklık ve basıklık sonuçlarına göre verilerin normal dağılım gösterdiği bunun için de parametrik testlerden yararlanılmasına karar verildi.

Toplamda 302 hastadan elde edilen verilerle yapılacak analizler öncesinde, değişkenlerin normal dağılımlı olup olmadığını tespit etmek için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Elde edilen değer ile verilerin normal dağılım gösterdiği bulundu. Dolayısıyla verilerin parametrik testlere uygun olduğu sonucuna varıldı. Bu sonuçlar ışığında normal dağılım gösteren verilere parametrik analizlerden olan t-testi, tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) testlerinin kullanılmasına karar verildi. Varyans analizleri sonucunda gruplar arasında anlamlı farklılık olması durumunda, farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı ise post doc test olarak Tukey testi ile belirlendi. Tanı testleri için de ROC analizi kullanıldı. Yapılan analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Özellikleri

Tablo 4.1. 1. Hastaların Dağılımı

		f	%
Cinsiyet	Kadın	63	20,9
	Erkek	239	79,1
Patoloji Sonuçları	Tümör negatif	52	17,2
	Ta düşük grade	84	27,8
	Ta yüksek grade	7	2,3
	T1 düşük grade	81	26,8
	T1 yüksek grade	48	15,9
	T2 yüksek grade	30	9,9
		302	**100,0**

302 kişi ile gerçekleştirilen bu araştırmadaki hastaların 239'u (%79,1) erkek, 63'ü (%20,9) kadın hastadan oluşmaktaydı. Hastaların dağılımına ilişkin tablo yukarıda verilmiştir. (Tablo 4.1.1)

Hastaların 52'sinin (%17,2) patoloji sonucu tümör negatif, 84'ünün (%27,8) Ta düşük grade, 7'sinin (%2,3) Ta yüksek grade, 81'inin (%26,8) T1 düşük grade, 48'inin (%15,9) T1 yüksek grade ve 30'unun (%9,9) T2 yüksek grade olarak raporlandı. Bu patoloji sonuçlarına göre hastaların 220'si (%72,8) kas invaziv olmayan mesane kanseri, 30'u (%9,9) kas invaziv mesane kanseri tanısı alan hastalardan oluşmaktaydı. (Tablo 4.1.1)

Tablo 4.1.2. Cinsiyete Göre Yaş Ortalamaları

	Cinsiyet	**N**	$\bar{X}$	**SS**
Yaş	Kadın	63	63,43	11,26
	Erkek	239	66,02	10,28
	Toplam	302	65,48	10,52

Hastaların genel yaş ortalaması 65,48±10,28 iken, erkeklerde 66,02±10,28, kadınlarda 63,43±11,26 olarak ölçüldü. (Tablo 4.1.2)

4.2. Hastaların Cinsiyet - NLO Değeri İlişkisinin Analizi

Tablo 4.2.1. Cinsiyete Göre NLO Değerleri

	Cinsiyet	N	$\bar{X}$	SS
NLO	Kadın	63	2,35	0,86
	Erkek	239	2,37	0,81
	Toplam	302	2,36	0,82

Hastaların genelinde NLO değeri 2,36±0,82, erkeklerde 2,37±0,81, kadınlarda 2,35±0,86 olarak hesaplandı. (Tablo 4.2.1)

Cinsiyet NLO değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,885).

4.3. Hastaların Patoloji Sonucu - NLO Değeri İlişkisinin Analizleri

Tablo 4.3.1. Patoloji Sonuçlarına Göre Hastaların NLO Değerleri

	N	Min.	Max.	$\overline{X}$	SS
Tümör negatif	52	1,05	3,76	2,16	0,71
Ta düşük grade	84	1,13	4,93	2,28	0,77
Ta yüksek grade	7	1,43	4,0	2.78	0,94
T1 düşük grade	81	1,16	4,0	2,24	0,71
T1 yüksek grade	48	1,14	4,45	2,44	0,73
T2 yüksek grade	30	1,05	5,92	3,07	1,09
	302	**1,05**	**5,92**	**2,37**	**0,82**

Hastalardan patoloji sonucu tümör negatif olan 52 hastanın NLO değeri 2,16±0,71, Ta Düşük Grade olan 84 hastanın NLO değeri 2,28±0,77, Ta yüksek grade olan 7 hastanın NLO değeri 2,78±0,94, T1 düşük grade olan 81 hastanın NLO değeri 2,24±0,71, T1 yüksek grade olan 48 hastanın NLO değeri 2,44±0,73, T2 yüksek grade olan 30 hastanın NLO değeri 3,07±1,09 olarak hesaplandı. (Tablo 4.3.1)

Hastaların patoloji sonuçlarına göre NLO değerleri ikili gruplar olarak karşılaştırıldığında T2 yüksek grade ile tümör negatif, Ta düşük grade, T1 düşük grade, T1 yüksek grade grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0,001$). Fakat diğer ikili gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.3.2. Ta ve T1 Olan Mesane Tümörlü Hastaların NLO Değerleri

	N	Min.	Max.	$\bar{X}$	SS
Ta (düşük + yüksek grade)	91	1,13	4,93	2,31	0,78
T1 (düşük + yüksek grade)	129	1,14	4,45	2,31	0,72
	220	**1,13**	**4,93**	**2,31**	**0,74**

Patoloji sonucu Ta (düşük + yüksek grade) olan 91 hastanın NLO değeri 2,31±0,78, T1 (düşük + yüksek Grade) olan 129 hastanın NLO değeri 2,31±0,72 olarak hesaplandı. (Tablo 4.3.2)

Patoloji sonucu Ta (düşük + yüksek grade) ve T1 (düşük + yüksek grade) olan hastalar arasında NLO değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,70).

Tablo 4.3.3. Kas İnvaziv Olmayan - Kas İnvaziv Olan Mesane Tümörlü Hastaların NLO Değerleri

	N	Min.	Max.	$\bar{X}$	SS
Kas invaziv olmayan	220	1,13	4,93	2,31	0,74
Kas invaziv olan	30	2,14	5,92	3,07	1,09
	250	**1,13**	**5,92**	**2,41**	**0,83**

Kas invaziv olmayan mesane kanseri hastalarının NLO değeri 2,31±0,74, kas invaziv olan mesane kanserli hastaların NLO değeri 3,07±1,09 olarak hesaplandı. (Tablo 4.3.3)

Kas invaziv olmayan ve kas invaziv olan hastalar arasında NLO değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Tablo 4.3.4. Kas İnvaziv Olmayan - Kas İnvaziv Olan Yüksek Grade Mesane Tümörlü Hastaların NLO Değerleri

	N	Min.	Max.	$\bar{X}$	SS
Kas invaziv olmayan yüksek grade	55	1,05	4,45	2,48	0,76
Kas invaziv olan yüksek grade	30	2,14	5,92	3,07	1,09
	85	**1,05**	**5,92**	**2,69**	**0,88**

Kas invaziv olmayan yüksek grade mesane kanseri olan; Ta yüksek grade 7 hasta ve T1 yüksek grade 48 hasta olmak üzere toplam 55 hastanın NLO değeri 2,48±0,76, kas invaziv mesane kanseri olan, yani patoloji sonucu T2 ve hepsi yüksek grade olan 30 hastanın NLO değeri 3,07±1,09 olarak hesaplandı. (Tablo 4.3.4)

Kas invaziv olmayan yüksek grade mesane kanserli hastalar ile kas invaziv olan yüksek grade mesane kanserli hastalar arasında NLO değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Tablo 4.3.5. Tümör Negatif ve Tümör Pozitif Hastaların NLO Değerleri

	N	Min.	Max.	$\bar{X}$	SS
Tümör negatif	52	1,05	3,76	2,16	0,71
Tümör pozitif	250	1,13	5,92	2,41	0,83
	302	**1,05**	**5,92**	**2,37**	**0,82**

Patoloji sonucu tümör negatif olarak gelen 52 hastanın NLO değeri 2,16±0,71, patoloji sonucu mesane malignite pozitif olarak gelen 250 hastanın NLO değeri 2,41±0,83 olarak hesaplandı. (Tablo 4.3.5)

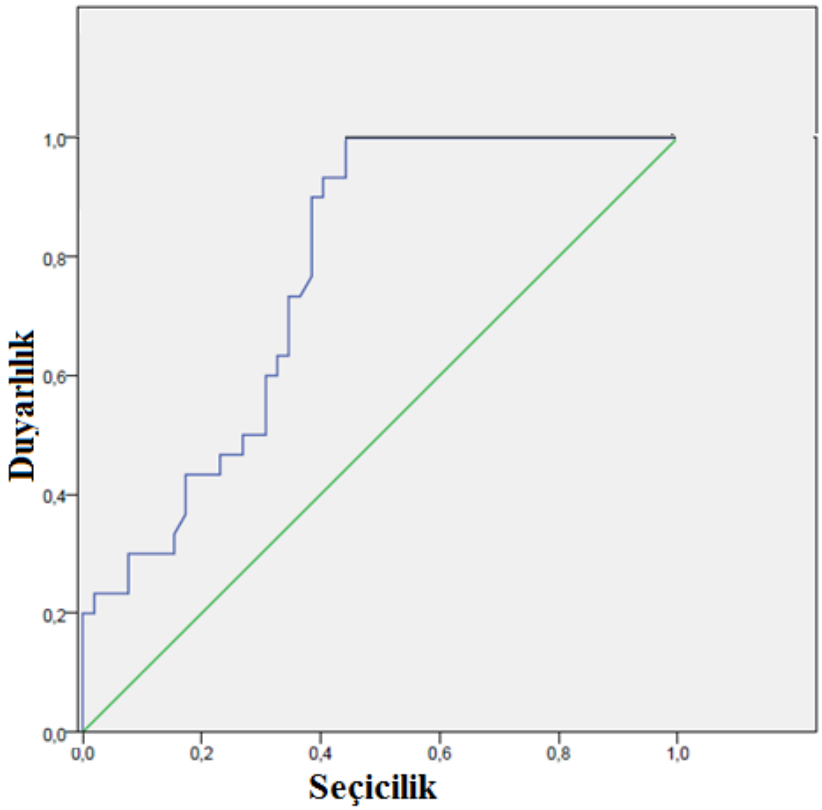
Patoloji sonucu tümör negatif olan hastalar ve tümör pozitif hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Tablo 4.3.6. Avrupa Üroloji Kılavuzu'nun Risk Sınıflamasına Göre Ta ve T1 Mesane Tümörlü Hastaların NLO Değerleri

	N	%	Min.	Max.	$\bar{X}$	SS
Düşük riskli	82	37,2	1,13	4,93	2,30	0,78
Orta riskli	9	4,1	1,43	4,0	2,61	0,88
Yüksek riskli	118	53,6	1,14	4,45	2,30	0,74
En yüksek riskli	11	5,0	1,44	3,22	2,45	0,58
Ta + T1	**220**	**100**	**1,13**	**4,93**	**2,31**	**0,74**

Avrupa Üroloji Kılavuzu'nun risk sınıflamasına (Tablo 3) göre evre Ta ve T1 tümörlü toplam 220 hasta; düşük riskli, orta riskli, yüksek riskli ve en yüksek riskli olarak ayrılarak değerlendirildi. Düşük riskli grupta 82 (%37,2) hasta, orta riskli grupta 9 (%4,1) hasta, yüksek riskli grupta 118 (%53,6) hasta ve en yüksek riskli grupta 11 (%5) hasta yer aldı. Düşük riskli gruptaki hastaların NLO değeri 2,30±0,78, orta riskli gruptaki hastaların NLO değeri 2,61±0,88, yüksek riskli gruptaki hastaların NLO değeri 2,30±0,74, en yüksek riskli gruptaki hastaların NLO değeri 2,45±0,58 olarak ölçüldü. Ta ve T1 tümörlü hastaların toplamının NLO değeri 2,31±0,74 olarak ölçüldü. (Tablo 4.3.6)

Risk sınıflamasına göre evre Ta ve T1 tümörlü hastalar; düşük riskli, orta riskli, yüksek riskli ve en yüksek riskli olarak gruplandırılarak karşılaştırıldığında NLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,595).



Şekil 7. T2 Yüksek Grade Mesane Tümörlü Hastaların ROC Analizi Grafiği

Patolojik tanısı T2 yüksek grade olan hastalarda NLO değeri için ROC analizi yapıldığında AUC değeri 0,77 (0,673-0,871: %95 güven aralığı), T2 yüksek grade için NLO eşik değeri 2,19 olarak ölçüldü. Bu eşik değerinin duyarlılığı %90, seçiciliği %61 olarak bulundu. (Şekil 7)

5. TARTIŞMA

Mesane kanseri üriner sistemin sık görülen kanserlerinden biridir. Sıklık bakımından dünya genelindeki erkek nüfusta 7. sırada ve her iki cinsiyet dikkate alındığında 11. sırada yer alır (11). Hastaların yaklaşık %70-75'i ilk tanı sırasında kas invaziv olmayan mesane kanseri olarak karşımıza çıkmakta, takiplerde %70-80'i nüks etmektedir. Bu durum bu hastalardaki yeterli tedavi ve doğru takibin önemini göstermektedir. Prognostik biyolojik belirteçlerin etkin biçimde kullanılmaması, kanserin neden olduğu yüksek ölüm hızlarından kısmen sorumludur. Bu nedenle ek prognostik bilgi sağlamak, hastalığın yönetimini ve muhtemel gidişatını tahmin etmek için etkin ve güvenilir biyolojik belirteçlere ihtiyaç vardır (101).

Periferik kanda tespit edilen NLO'nun özellikle immün süreçlerin aktif olduğu malign hastalıklardaki rolü araştırma konusudur.

Ürotelyal karsinomların büyük çoğunluğu olan kasa invaze olmayan tümörler, kanser tedavisinde maliyeti en yüksek grubu oluşturmaktadır (115). Bu hastaların tanı ve takiplerinde altın standart sistoskopidir (116). İdrar sitolojisinin, yanlış pozitiflik oranının çok düşük ve özgüllüğünün yüksek olması sebebiyle sistoskopinin yerini alması beklenmiş fakat duyarlılığının düşüklüğü ve düşük dereceli tümörleri tanımadaki yetersizliği sebebiyle de istenileni verememiştir (117-119).

İdeal bir tümör belirteci taranan tümör için özgün olmalı, başka hastalıklarda veya durumlarda pozitif olmamalı, küçük tümörlerin erken tanı ve taramasında duyarlı olup tümörlerin hepsini gösterebilmelidir. Yani, duyarlılık ve özgüllüğü %100 olmalıdır. Böyle ideal bir belirtece hiçbir tümör veya hastalık için sahip değiliz. Bugüne kadar tüm araştırmalardaki veriler, mesane tümörü tespitinde altın standart yöntem olan sistoskopiye göre değerlendirilerek bir takım duyarlılık ve özgüllük rakamlarına ulaştırmıştır (120). Tümör belirteçlerinin öne çıkan ve yetersiz kaldığı durumlar vardır. Sistoskopinin uygulayıcı bağımlı olduğu düşünüldüğünde ek bir yöntem kullanılması ve bunun sonucunun sistoskopi işlemi öncesinde ürolog tarafından bilinmesi, tümörü yakalamada sistoskopinin başarısını arttırabilecektir (121). Çalışmamızda patoloji sonucu tümör negatif olarak gelen hastalarla patoloji sonucu mesane kanseri pozitif olarak gelen hastalar arasında NLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Bu durum sistoskopi öncesi tespit edilen yüksek NLO değerinin üroloğu daha dikkatli sistoskopi yapması için uyarıcı olabilecek bir parametre olduğunu düşündürmektedir.

Farklı kanser tiplerinde inflamatuar yanıtın bir göstergesi olarak kullanılan yüksek NLO değeri ile invaziv hastalık, hastalık tekrarlaması ve sağkalım arasındaki bu ilişki, yüksek riskli, agresif tümörlü hastalar için bir belirteç anlamına gelebilir. Literatürler değerlendirildiğinde NLO değerinin hastalarda preoperatif dönemde bakılarak karsinomların daha çok prognozunu değerlendirmek için kullanıldığı görülmektedir. Üriner sistem maligniteleri de bu karsinomlar arasında yer almaktadır. Mart 2014'te yayınlanan, 17 çalışmanın dâhil edildiği 3159 hastadan oluşan metaanalizde NLO'nun üriner sistem kanserlerinde, prognostik değerlendirmede etkin olduğunu ve yüksekliğinin kötü klinik gidişi öngördüğü tespit etmiştir. Ayrıca NLO yüksekliğinin, renal hücreli kanser hastalarında düşük genel sağkalımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yüksek NLO'nun ürotelyal kanserde, renal hücreli kanserde ve mesane kanserinde, düşük rekürrenssiz sağkalım süresi veya kansere özgül sağkalım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu metaanalizde kolay hesaplanabilen NLO yüksekliğinin üriner kanserli hastalarda sağkalım için zayıf bir belirteç olduğu vurgulanmakla birlikte, üriner kanserlerin tedavisinde hastalar için uygun prognostik bilgi sağlayabildiği sonucuna varılmıştır (108). Mano ve arkadaşları mesane tümörü sebebiyle TUR-MT yaptıkları hastalardan kas invaziv olmayan 122 hastayı incelemiş, yüksek NLO değerinin, hastalığın tekrarlaması ve ilerlemesi ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu bulmuşlardır (102). Özyalvaçlı ve arkadaşları da T1 mesane tümörlü hastalarda yaptıkları çalışmada NLO'nun hastalık tekrarlaması ve ilerlemesi ile ilişkisini doğrulamıştır (122). Radikal sistektomi yapılan hastaların değerlendirmesinde, yükselmiş NLO'nun, ileri evre veya ekstravezikal hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuş ve rekürrenssiz sağkalım, hastalığa özgü sağkalım ve genel sağkalımı için bağımsız öngörürücü olduğu tespit edilmiş (104-106). Biz yaptığımız bu çalışmada NLO değerinin mesane kanserlerinde tümörün evre ve derecesini tespit etmedeki prediktif değerini araştırmayı hedefledik. Patoloji sonucu tümör negatif olan hastalar ve tümör pozitif hastalar; kas invaziv olmayan hastalar ve kas invaziv olan hastalar arasında NLO değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandık. Bu da diğer ürotelyal kanser çalışmalarını destekler nitelikte; yüksek NLO değerinin tümör pozitifliğini ve yüksek evreyi predikte ettiğini, dolayısıyla da hastalığın progresyonu açısından anlamlı olduğunu düşündürmektedir.

Güncel litaratürde kas invaziv olmayan mesane kanserli hastalarda preoperatif hesaplanan NLO'nun yüksek olmasının hastalığın progresyon ve nüksünü gösteren bağımsız prediktif bir faktör olduğunu göstermektedir. Fakat progresyon riski öncelikle tümörün derecesine, sayısına ve tümör boyutuna bağlıdır (123,124). Biz de bu durumu göz önünde bulundurarak Avrupa Üroloji Kılavuzu'nun risk sınıflamasına (Tablo 3) göre; çalışmamızda

yer alan evre Ta ve T1 tümörlü hastaları; düşük riskli, orta riskli, yüksek riskli ve en yüksek riskli olarak gruplandırdık ve karşılaştırdık. Gruplar arasında NLO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlemedik (p=0,595). Anlamlı fark olmaması gruplar arasında hasta sayılarının birbirlerine yakın olmamasına bağlanabilir. Bu durum mesane kanseri prognozunda NLO'nun rolünü daha iyi anlamak için, çok geniş hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

NLO'nun preoperatif ölçümünün kas invaziv olmayan mesane kanserli hastalarda lamina propria invazyonunu öngörüp göremediğini değerlendiren Çimen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, patoloji sonucu Ta olan hastaların preoperatif NLO değeri 2,19 ±1,62, patoloji sonucu T1 olan hastaların preoperatif NLO değeri 2,62±1,5 olarak hesaplanmıştır. NLO'nun T1 tümörlerde Ta'ya göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür (p<0,05) (125). Bizim çalışmamızda ise patoloji sonucu Ta (düşük + yüksek grade) olan 91 hastanın NLO değeri 2,31±0,78, T1 (düşük + yüksek grade) olan 129 hastanın NLO değeri 2,31±0,72 olarak hesaplandı. Literatürden farklı olarak olarak bizim çalışmamızda patoloji sonucu Ta ve T1 olan hastalar arasında NLO değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,70). Bu durum kas invaziv olmayan mesane kanserli hastalarda NLO değerinin lamina propria invazyonunu öngörüp göremediğini değerlendiren daha fazla sayıda çalışma yapılması ile daha doğru çıkarımlarda bulunabileceğini düşündürmüştür.

NLO'nun mesane kanseri kas invazivitesini öngörücü bir biyobelirteç görevi görebileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kas invaziv olmayan hastaların NLO değeri 3,44±2,03, kas invaziv olanların NLO değeri 4,6±2,8 olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (101). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında da Çelik ve arkadaşlarını destekler nitelikte istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (126). Bizim çalışmamızda ise kas invaziv olmayan mesane kanserli hastaların NLO değeri 2,31±0,74, kas invaziv mesane kanserli hastaların NLO değeri 3,07±1,09 olarak ölçüldü. Literatürle uyumlu olarak kas invaziv mesane kanseri ile kas invaziv olmayan mesane kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001). Bu da preoperatif ölçülen NLO değerinin kas invazivitesini öngörmede kullanılabileceği fikrini desteklemektedir.

Çalışmamızda yapılan analizler sonucunda patoloji sonuçlarına göre NLO değeri ikili gruplar olarak karşılaştırıldığında T2 yüksek grade ile tümör negatif, Ta düşük grade, T1 düşük grade, T1 yüksek grade grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p<0,001). Diğer hasta gruplarının ikili karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark

izlenmedi. Bu durum yüksek NLO'nun kas invazivitesini tespit etmede prediktif değeri olduğunu destekleyen diğer bir bulgu olmakla birlikte, kas invazivitesi dışında mesane kanseri evre ve derecesi tespitinde prediktif değeri olabileceği düşüncesini desteklememektedir.

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kas invaziv mesane kanserli hastalarda NLO değerinin prognostik önemini hesaplamak için yapılan analizde ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,71 ve NLO eşik değeri 3,89 olarak ölçülmüştür. Bu eşik değerin duyarlılığı %52,9, seçiciliği %84 olarak hesaplanmıştır (126). Can ve arkadaşlarının çalışmasında ise kas invazivitesi için NLO eşik değeri 2,57 olarak hesaplanmıştır (127). Ceylan ve arkadaşlarının çalışmasında kas invaziv olmayan mesane kanserli hastalarda NLO değeri 4,14±2,76, kas invaziv mesane kanserli hastalarda NLO değeri 3,36±2,88 olarak, kas invazivitesi eşik değeri 3,96 ($p<0,05$) olarak hesaplanmıştır (128). Bu çalışmalarda, preoperatif hesaplanan NLO değeri mesane kanseri için kas invazivitesini göstermekte istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Çalışmamızda patoloji sonucu T2 yüksek grade olan hastalarda NLO değeri için ROC analizi yapıldığında AUC değeri 0,77 ve NLO eşik değeri 2,19 olarak ölçüldü. Bu eşik değerin duyarlılığı %90, seçiciliği %61 olarak hesaplandı. Fakat yayınlarda NLO için ROC eğrisinin eşik değerlerinin farklı olduğu dikkat çekmektedir. Bu durum, enfeksiyon gibi birtakım nedenlerden etkilenen nonspesifik bir belirteç olan NLO'nun doğası ile açıklanabileceği gibi, çalışmaya alınan hasta sayısı ve hastaların alt gruplara dağılımıyla hesaplanmasına da bağlanabilir.

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar mevcuttur. Sadece kliniğimizde ve ilk kez TUR-MT operasyonu uygulanmış hastaların patoloji ve NLO değerleri çalışmaya alındı. Buna bağlı olarak hasta sayısının azlığı ve hasta grupları arasındaki sayı farkının fazla olması çalışmamızdaki en önemli sınırlılıktır. Çalışmamızın retrospektif olarak düzenlenmiş olması bir sınırlılık olarak görülmektedir.

6. SONUÇLAR

Mesane kanserinin optimum yönetimi için patoloji ve doğru evrelendirme çok önemlidir. Olduğundan farklı evreleme son derece yaygındır.

Tümöre karşı geliştirilen immün yanıtın dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirebileceğimiz, hesaplanması oldukça pratik ve noninvaziv bir belirleyici olan NLO'nun özellikle mesane kanseri kas invazivitesini göstermekteki değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. Yüksek NLO değerli, yüksek riskli hastalarda, ilk ameliyat sırasında tanımlanamamış kas invaziv mesane tümörünü tespit etmek için erken kontrol planlanabilir veya TUR-MT operasyonu tekrarlanabilir.

Tümör negatif ve tümör pozitif hastaların istatistiksel olarak anlamlı NLO farkı göz önüne alındığında, operasyon öncesi tespit edilen yüksek NLO değeri ile tümör varlığının öngörebileceği fikri oluşmaktadır. Bu yüzden operasyon öncesi tespit edilen yüksek NLO değeri hekim için uyarıcı olabilir.

NLO invaziv mesane kanseri için umut veren bir belirteç gibi görünmekte ve gelecekteki prediktif nomogramlarda yararlı bir değişken olabileceği düşünülmektedir. Klinik ortamda kullanımını tam olarak tanımlamak için geniş hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

PREOPERATİF NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ MESANE TÜMÖRÜNÜN EVRE VE DERECESİNİ TESPİTİNDEKİ PREDİKTİF DEĞERİ

Amaç: Periferik kanda tespit edilen mutlak nötrofil değerinin mutlak lenfosit değerine bölünmesi ile oluşturulan nötrofil lenfosit oranı (NLO), çeşitli inflamatuar ve malign hastalıklarda prognostik bir parametre olarak kullanılmaktadır. Biz de bu çalışmada preoperatif NLO'nun mesane tümörünün evre ve derecesini tespitindeki prediktif değerini tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2006-2015 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda TUR-MT operasyonu uygulanan hastaların klinikopatolojik değişkenleri; yaş, cinsiyet, patoloji sonuçları ve operasyon öncesi bakılan tam kan sayımı bilgileri hasta kayıt sisteminden ve klinik kayıtlarından elde edildi. Hastaların patolojik tanıları; tümör negatif, Ta düşük grade, Ta yüksek grade, T1 düşük grade, T1 yüksek grade ve T2 yüksek grade olarak; Ta ve T1 olarak; kas invaziv olmayan ve kas invaziv olarak; kas invaziv olmayan yüksek grade ve kas invaziv yüksek grade olarak; tümör negatif ve tümör pozitif olarak; Avrupa Üroloji Kılavuzu'nun Ta ve T1 mesane tümörlü hastalar için olan risk sınıflamasına göre düşük riskli, orta riskli, yüksek riskli ve en yüksek riskli olarak ayrılıp NLO değerleri arasındaki ilişki araştırıldı. T2 yüksek grade hastalarda NLO değeri için ROC analizi yapıldı.

Bulgular: 302 hasta ile gerçekleştirilen bu araştırmadaki hastaların 239'u (%79,1) erkek, 63'ü (%20,9) kadın hastadan oluşmaktaydı. Hastaların 52'sinin (%17,2) patoloji sonucu tümör negatif, 84'ünün (%27,8) Ta düşük grade, 7'sinin (%2,3) Ta yüksek grade, 81'inin (%26,8) T1 düşük grade, 48'inin (%15,9) T1 yüksek grade ve 30'unun (%9,9) T2 yüksek grade olarak raporlandı. Bu patoloji sonuçlarına göre hastaların 220'si (%72,8) kas invaziv olmayan mesane kanseri, 30'u (%9,9) kas invaziv mesane kanseri tanısı alan hastalardan oluşmaktaydı.

Hastaların genel yaş ortalaması 65,48±10,28 iken, erkeklerde 66,02±10,28, kadınlarda 63,43±11,26 olarak ölçüldü.

Hastaların genelinde NLO değeri 2,36±0,82, erkeklerde 2,37±0,81, kadınlarda 2,35±0,86 olarak hesaplandı. Cinsiyet NLO değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,885).

Hastaların T2 yüksek grade (NLO: 3,07±1,09) ile tümör negatif (NLO: 2,16±0,71), Ta düşük grade (NLO: 2,28±0,77), T1 düşük grade (NLO: 2,24±0,71), T1 yüksek grade (NLO: 2,44±0,73) grupları arasında (p<0,001); kas invaziv olmayan (NLO: 2,31±0,74) ve kas invaziv (NLO: 3,07±1,09) grupları arasında (p<0,001); kas invaziv olmayan yüksek grade (NLO: 2,48±0,76) ile kas invaziv yüksek grade (NLO: 3,07±1,09) grupları arasında (p<0,05); tümör negatif (NLO : 2,16±0,71) ve tümör pozitif (NLO: 2,41±0,83) grupları arasında (p<0,05); NLO değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi.

Patoloji sonucu Ta (NLO: 2,31±0,78) ve T1 (NLO: 2,31±0,72) olan hastalar arasında (p=0,70); Avrupa Üroloji Kılavuzu'nun risk sınıflamasına göre de düşük riskli (NLO: 2,30±0,78), orta riskli (NLO: 2,61±0,88), yüksek riskli (NLO: 2,30±0,74) ve en yüksek riskli (NLO: 2,45±0,58) grupları arasında (p=0,595); NLO değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Patolojik tanısı T2 yüksek grade olan hastalarda NLO değeri için ROC analizi yapıldığında AUC değeri 0,77 (0,673-0,871: %95 güven aralığı), T2 yüksek grade için NLO eşik değeri 2,19 olarak ölçüldü. Bu eşik değerinin duyarlılığı %90, seçiciliği %61 olarak ölçüldü.

Sonuç: NLO'nun özellikle mesane kanseri kas invazivitesini göstermekteki değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. Tümör negatif ve tümör pozitif hastaların istatistiksel olarak anlamlı NLO farkı göz önüne alındığında, operasyon öncesi tespit edilen yüksek NLO değeri, tümör varlığını öngörerek hekim için uyarıcı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Nötrofil lenfosit oranı (NLO), mesane karsinomu, tümör derecesi, kas invazivitesi

8. ABSTRACT

THE PREDICTIVE VALUE OF PREOPERATIVE NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO IN THE DETERMINATION OF THE STAGE AND GRADE OF THE BLADDER TUMORS

Purpose: The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) which is calculated by dividing the absolute neutrophil number by the absolute lymphocyte number in peripheral blood is used as a prognostic parameter in various inflammatory and malign diseases. In this study, we aimed to determine the predictive value of preoperative NLR in detecting the stage and grade of bladder tumor.

Material and Method: The clinicopathologic variables, age, gender, pathological results and pre-operative complete blood count data of the patients who underwent Transurethral Resection of Bladder Tumor (TURBT) at The Department of Urology in Ufuk University Medical Faculty Hospital between 2006-2015 were obtained from the registries and clinical records of the patients. The pathological diagnoses of the patients were classified as tumor negative, Ta low grade, Ta high grade, T1 low grade, T1 high grade and T2 high grade; Ta and T1; non-muscle invasive and muscle invasive; non-muscle invasive high grade and muscle invasive high grade; tumor negative and tumor positive; and also classified as low risk, intermediate risk, high risk, and highest risk according to the risk classification of The European Association of Urology Guidelines for Ta and T1 bladder cancer cases; the relationship between them and NLR values was investigated. The ROC analyses for NLR values were performed in T2 high grade patients.

Results: This study was performed with 302 patients, consisting of 239 (79,1%) male and 63 (20,9%) female patients. According to the pathological results, 52 (17,2%) of the patients were tumor negative, 84 (27,8%) of them had Ta low grade, 7 (2,3%) of them had Ta high grade, 81 (26,8%) of them had T1 low grade, 48 (15,9%) of them had T1 high grade and 30 (9,9%) of them had T2 high grade tumors. According to these pathological results, 220 (72,8%) of the patients had non-muscle invasive bladder cancer and 30 (9,9%) of the patients had muscle invasive bladder cancer.

The mean age of the patients was 65,48±10,28 (66,02±10,28 in males and 63,43±11,26 in females).

The mean NLR value of the patients was calculated as 2,36±0,82 (2,37±0,81 for male patients and 2,35±0,86 for female patients). There was no statistically significant relationship between gender and NLR value (p=0,885).

There were statistically significant differences between T2 high grade (NLR: 3,07±1,09) and tumor negative (NLR: 2,16±0,71), Ta low grade (NLR: 2,28±0,77), T1 low grade (NLR: 2,24±0,71) and T1 high grade (NLR: 2,44±0,73) groups (p<0,001); between non-muscle invasive (NLR: 2,31±0,74) and muscle invasive (NLR: 3,07±1,09) groups (p<0,001); between non-muscle invasive high grade (NLR: 2,48±0,76) and muscle-invasive high grade (NLR: 3,07±1,09) groups (p<0,05); between tumor negative (NLR: 2,16±0,71) and tumor positive (NLR: 2,41±0,83) groups (p<0,05) in terms of NLR value.

According to the pathological results, there was no statistically significant difference between the patients with Ta (NLR: 2,31±0,78) and the patients with T1 (NLR: 2,31±0,72) (p=0,70) in terms of NLR value. Moreover, there was no statistically significant difference between low risk (NLR: 2,30±0,78), medium risk (NLR: 2,61±0,88), high risk (NLR: 2,30±0,74) and the highest risk (NLR: 2,45±0,58) groups (p=0,595) in terms of NLR value according to the risk classification of The European Association of Urology Guidelines.

The AUC value was found to be 0,77 (0,673-0,871: 95% confidence interval) when ROC analysis was performed for NLR values of the patients pathologically diagnosed as T2 high grade and the NLR threshold value was found as 2,19 for T2 high grade. The sensitivity of this threshold was 90% and the specificity was 61%.

Conclusion: The NLR value was found to be statistically significant especially for the detection of muscle invasiveness of bladder cancer. When the statistically significant NLR difference between tumor-negative and the tumor positive patients is considered, high preoperative NLR value may be predictive for the physician by predicting tumor presence.

Key Words: Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), bladder carcinoma, tumor grade, muscle invasiveness

9. KAYNAKLAR

1. Sadler TW, Sadler & Langman, Langman's Medikal Embryoloji, 2004, 3. Cilt, 260-297.
2. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH, Sternberg's diagnostic surgical pathology, The Urothelial Tract, Fifth Edition, 2012, Section IX 44.
3. Snell RS, Ch7. The Pelvis Part II. The Pelvic Cavity, Clinical Anatomy, 2004. 275-296.
4. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi, FK, The bladder consensus conference committee, The World Health Organization/International Society of urological pathology consensus classification of urothelial (Transitional Cell) neoplasms of the urinary bladder, American Journal of Surgical Pathology, 1998 Dec, Volume 22, Issue 12, 1435-1448.
5. Fuchs E, Hoesley V, More than one way to skin, Genes&Development, 2008, 22: 976-985.
6. Moll R, Divo M, Langbein L, The human keratins: biology and pathology, Histochemistry and Cell Biology, 2008 June, 129:705-733.
7. Martin MC, Domenech JD, Schmidt OK, Matos T, Cardo CC, Molecular pathways of urothelial development and bladder tumorigenesis, Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2010 July-August, Volume 28, Issue 4, 401–408.
8. Harnden P, Eardley I, Joyce AD, Southgate J. Cytokeratin 20 as an objective marker of urothelial dysplasia. British Journal of Cancer, 1996, 78, 870-875
9. Di Como CJ, Urist MJ, Babayan I, Drobnjak M, Hedvat CV, Feldstein JT, Pohar K, Hoos A, and Cardo C C, p63 Expression profiles in human normal and tumour tissues, Clinical Cancer Research, American Association Of Cancer Research, feb 2002, vol 8, issue2.
10. Wood DP, Urothelial tumors of the bladder chapter 80-83. Campbell Walsh Urology 10th. Edition, 2012, 2309-2385.
11. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, Globocan F, Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012, 2015.
12. Lindsey A. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Tieulent JL, Jemal A, Global cancer statistics, 2012; CA, A Cancer Journal Of Clinicians, 2015 March/April, Volume 65, Issue 2, 87–108.
13. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilinde ürogenital kanserlerin insidans hızları (1995-1996). Üroonkoloji Bülteni, 2004, 1: 2-9.

14. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N, The Health Ministry of Republic of Turkey the final report of national disease responsibility and the Project of cost-effectiveness, Ankara, 2000.

15. Franekova M, Halasova E, Bukovska E, Luptak J, Dobrota D. Gene polymorphisms in bladder cancer, Urol Oncol, 2008, 26(1):1–8.

16. Dinçel Ç, Üriner sistemin ürotelyal tümörleri, mesane kanseri, Üroonkoloji, 2013, 251-524.

17. McAninch JW, Lue TF, Mesane, üreter ve böbrek pelvisi kanserleri, Smith ve Tanagho, Genel Üroloji, 2014, 310-329.

18. 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, 2006, 99:1256-1263.

19. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, et al, Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer, Eur Urol 2012, 2013 Feb, 63(2):234-41.

20. Eser S, Yakut C, Özdemir R, et al. Cancer incidence rates in Turkey 2006: A detailed registry based estimation, Asian Pac J Cancer Prev, 2010, 11:1731-39.

21. Murta-Nascimento C, Schmitz-Drager BJ, Zeegers MP, et al, Epidemiology of urinary bladder cancer: From tumor develepment to patient's death, World J Urol 2007, 25:285-95.

22. Sala M, Cordier S, Chang-Claude J, Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers: A pooled analysis of case-control studies in European contries, Cancer Causes Control, 2000, 925-931.

23. Ross RK, Yu MC, Yuan JM, The epidemiology of bladder cancer, In Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Debruyne FMJ, Linehan WM: Comphesensive textbook of Genitourinary Oncology, Lipincott Wiliams and Wilkins, Philadelpia, 2006, 3rd edit ch18, 357-563.

24. Piper JM, Tonascia J, Matanoski GM, Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years, New Engl. J. Med, 1985, 313, 292–295.

25. Rao KV, Detrisac CJ, Steele VE, et al, Differential activity of aspirin, ketoprofen and sulindac as cancer chemopreventive agents in the mouse urinary bladder carcinogenesis, 1996, 17:1435-1438.

26. Castello JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, et al, Non steroidal antiinflamatory drugs and bladder cancer prevention, Br J Cancer, 2000, 82:1364-1369.

27. Abol-Enein H, Infection: Is it cause of bladder cancer?, Scand J Urol Nephrol Suppl, 2008 Sep, (218);79-84.

28. Hall EJ, Brenner DJ, Cancer risks from diagnostic radiology, Br J Radiol, 2008 May, 81 (965):362-78.

29. Boice JD, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix, Radiat Res, 1988 Oct, 116(1):3-55.

30. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E, Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery, Cancer, 2000 Jan 15, 88(2):398-406.

31. Sigurdson AJ, Jones IM, Second cancers after radiotherapy: Any evidence for radiation-induced genomic instability?, Oncogene, 2003 Oct 13, 22(45):7018-27.

32. Sont WN, Zielinski JM,Ashmore JP, Jiang H, Krewski D, Fair ME, Band PR, Létourneau EG, Sont et al, Respond to "Studies of workers exposed to low doses of radiation", Am J Epidemiol, 2001, 153 (4): 323-324.

33. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, et al, Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for nonhodgkin's lymphoma, J Natl Cancer Inst, 1995, 87: 524-530.

34. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis, Urology, 2005, 66: 4-34.

35. Kiemeney LA, Hereditary bladder cancer, Scand J Urol Nephrol Suppl, 2008, 42: 110-115.

36. Fletcher C, Diagnostic histopathology or tumours, 2004, Forth Edition, vol 1 610-657.

37. Aben KKH, Witjes JA, Schoenberg MP, Familial aggregation of urothelial cell carcinoma, Int J Cancer, 2002, 98: 274-278.

38. Djousse L, Schatzkin A, Chibnik LB, et al, Alcohol consumption and the risk of bladder cancer in the Framingham Heart Study, J Natl Cancer Inst, 2004, 96: 1397-1400.

39. Viscoli CM, Lachs MS, Horwitz RI. Bladder cancer and coffee drinking: A summary of case-control research, Lancet, 1993, 341:1432-1437.

40. Sontag JM, Experimental identification of genitourinary carcinogens, Urol Clin North Am, 1980, 7: 803-814.

41. Weihrauch MR, Diehl V, Artificial sweeteners: do they bear a carcinogenic risk ?, Annals of Oncology, 2004:1460-1465.

42. Sung MT, Maclennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R, Cheng L, Natural history of urothelial inverted papilloma, Cancer, 2006 Dec 1, 107(11): 2622-2627.

43. Sauter G, Algaba F, Amin MB, et al, Non-invasive urothelial tumors. In: Elbe JN, Sauter G, Epstein Jim Sesterhenn IA, editors: World Health Organization Classification of tumors: Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organ, Lyon, France, IARC Press, 2004, 110–123.

44. Cordon-Cardo C, Molecular alterations associated with bladder cancer initiation and progression, Scand J Urol Nephrol Suppl, 2008 Sep, (218):154-65.

45. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Mazzucchelli R, M Scarpelli M, Montironi R, Changes produced in the urothelium by traditional and newer therapeutic procedures for bladder cancer, J Clin Pathol, 2002 Sep, 55(9): 641–647.

46. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Compérat E, Kaasinen E, Palou J, Rouprêt M, van Rhijn BWG, Shariat S, Sylvester R, Zigeuner R, EAU Guidelines on Non-Muscle invasive urothelial Carcinoma of Bladder the 2015, Eur Urol, 2015

47. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al, Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel On Bladder tumor markers, Urology, 2005, 66: 35-63.

48. Jaeschke H, Smith CW, Mechanisms of neutrophil induced parenchymal injury, J Leukoc Biol, 1997, 61: 647-655.

49. Tapper H, The secretion of preformed granules by macrophages and neutrophils, J Leukoc Biol, 1996, 59: 613-622.

50. Kuby J, Overview of the immune system, Immunology 3rd edition, WH. Freeman and Company, New York, 2009, 3-24.

51. Abbas AK, Lichtman AH, Humoral immün yanıtlar: B lenfosit aktivasyonu ve antikor üretimi Çeviri editörleri: Camcıoğlu Y, Deniz G. Temel immünoloji: İmmun sistemin işlev ve bozuklukları, İstanbul Tıp Kitabevi, 2007, 123-142.

52. Doan T, Melvoid R, Visell S, Waltenbaugh C. Lympocyte activation, İmmunology 2 edition, Series Editor Harvey RA Walter Kluwer/Lippinctt Williams&Wilkins, 2013, 123-140.

53. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al, Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure, Clin Chem, 2010, 56: 944-951.

54. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al, Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes, Circulation, 2003, 108:1440-1445.

55. Tousoulis D, Antoniades C, Koumallos N, Stefanadis C, Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside, Cytokine Growth Factor Rev, 2006, 17: 225-233.

56. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al, Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia, no acute effects of aspirin, Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159:857-863.

57. Zahorec R, Ratio of neutrophil to lymphocyte counts- Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill, Bratisl Lek Listy, 2001, 102:5-14.

58. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS, Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome, Am J Cardiol, 2008, 102(6):653– 657.

59. 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, 2008, 395(1-2): 27–31.

60. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, et al, Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure, Circulation 1998, 97: 19-22.

61. Huehnergarth KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, et al, Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure, Am J Cardiol, 2005, 95: 1492-1495.

62. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, et al, Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting, Am Heart J, 2007, 154: 995-1002.

63. Beray-Berthat V, Croci N, Plotkine M, Margaill I, Polymorphonuclear neutrophils contribute to infarction and oxidative stress in the cortex but not in the striatum after ischemia-reperfusion in rat, Brain Res, 2003, 987: 32-37.

64. Nagai M, Terao S, Yilmaz G et al, Roles of inflammation and the activated protein C pathway in the brain edema associated with cerebral venous sinus thrombosis, Stroke, 2010, 41: 147-152.

65. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin Don D, Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflamation: A systematic review and a metaanalysis, Thorax, 2004, 59: 574-580.

66. Donskov F, Von der Maase H, Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma, J Clin Oncol, 2006, 24:1997-2005.

67. Ilie M, Hofman V, Ortholan C, et al, Predictive clinical outcome of the intratumoral CD66b positive neutrophil to CD8 positive T-cell ratio in patients with resectable nonsmall cell lung cancer, Cancer, 2012, 118:1726-37.

68. Jensen TO, Schmidt H, Moller HJ, et al, Intratumoral neutrophils and plasmacytoid dendritic cells indicate poor prognosis and are associated with pSTAT3 expression in AJCC stage I/II melanoma, Cancer, 2012, 118:2476-85.

69. Balkwill F, Mantovani A, Inflammation and cancer: back to Virchow?, Lancet, 2001, 357:539–545.

70. Biarc J, Nguyen IS, Pini A, Gosse F, Richert S, Thierse D, Van Dorsselaer A, Leize Wagner E, Raul F, Klein JP, Scholler-Guinard M, Carcinogenic properties of proteins with pro-inflammatory activity from Streptococcus infantarius (formerly S. bovis), Carcinogenesis, 2004, 25(8):1477-1484.

71. Brower V, Feeding the flame: New research adds to role of inflammation in cancer development, J Natl Cancer Inst, 2005, 97(4):251-253.

72. Jaiswal M, LaRusso NF, Gores GJ, Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 281(3):626-634.

73. Ropponen KM, Eskelinen MJ, Lipponen PK, Alhava E, Kosma VM, Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer, J Pathol, 1997, 182(3):318-324.

74. Dolcetti R, Viel A, Doglioni C, Russo A, Guidoboni M, Capozzi E, Vecchiato N, Macri E, Fornasarig M, Boiocchi M, High prevalence of activated intraepithelial cytotoxic T lymphocytes and increased neoplastic cell apoptosis in colorectal carcinomas with microsatellite instability, Am J Pathol, 1999, 154(6):1805-1813.

75. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F, Cancer-related inflammation, Nature, 2008, 454:436-444.

76. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenberg EK, et al, Local and distant recurrences in rectal cancer patients are predicted by the nonspecific immune response; specific immune response has only a systemic effect a histopathological and mmunohistochemical study, BMC Cancer, 2001, 1: 7.

77. Menges T, Engel J, Welters I, Wagner RM, Little S, Ruwoldt R, Wollbrueck M, Hempelmann G, Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: Association with posttraumatic complications, Crit Care Med, 1999, 27: 733–740.

78. Salazar-Onfray F, Lopez MN, Mendoza-Naranjo A, Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape, Cytokine Growth Factor Rev, 2007, 18: 171–182.

79. Ulich TR, del Castillo J, Keys M, Granger GA, Ni RX, Kinetics and mechanisms of recombinant human interleukin 1 and tumor necrosis factor-α-induced changes in circulating numbers of neutrophils and lymphocytes, J Immunol, 1987, 139: 3406-3415.

80. Lord BI, Bronchud MH, Owens S, Chang J, Howell A, Souza L, Dexter TM, The kinetics of human granulopoiesis following treatment with granulocyte colonystimulating factor in vivo, Proc Natl Acad Sci USA, 1989, 86: 9499-9503.

81. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Shibuya N, Kubota K, Clinical significance of the C-Reactive protein to albumin ratio for survival after surgery for colorectal cancer, Annals of Surgical Oncology, 2015 Nov 3.

82. Li MX, Bi XY, Li ZY, Huang Z, Han Y, Zhou JG, et al, Prognostic role of glasgow prognostic score in patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis, Medicine, 2015 Dec, 94(49): e2133.

83. Bishara S, Griffin M, Cargill A, Bali A, Gore ME, Kaye SB, et al, Pretreatment white blood cell subtypes as prognostic indicators in ovarian cancer, European Journal Of Obstetrics, Gynecology And Reproductive Biology, 2008 May, 138(1):71–75.

84. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer, Critical Reviews In Oncology/Hematology, 2013 Oct, 88(1):218–30.

85. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ, Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer, J Surg Oncol, 2005, 91: 181-4.

86. Goh BK, Chok AY, Allen JC Jr, Quek R, Teo MC, Chow PK, et al, Blood neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are independent prognostic factors for surgically resected gastrointestinal stromal tumors, Surgery, 2015 Dec 10.

87. Han S, Liu Y, Li Q, Li Z, Hou H, Wu A, Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with neutrophil and T-cell infiltration and predicts clinical outcome in patients with glioblastoma, BMC Cancer, 2015, 15:617.

88. Zhang GM, Zhu Y, Ma XC, Qin XJ, Wan FN, Dai B, et al, Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio: A predictor of advanced prostate cancer and biochemical recurrence in patients receiving radical prostatectomy, Medicine, 2015 Oct, 94(41):e1473.

89. Kaneko M, Nozawa H, Sasaki K, Hongo K, Hiyoshi M, Tada N, Murono K, Nirei T, Kawai K, Sunami E, Tsuno NH, Kitayama J, Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin-based chemotheraphy, Oncology, 2012, 82: 261-268.

90. Cedre´s S, Torrejon D, Martı´nez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E, Mulet Margalef N, Felip E, Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer, Clin Transl Oncol, 2012, 14: 864– 869.

91. Cho H, Hur HW, Kim SW, et al, Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment, Cancer Immunol Immunother, 2009, 58:15-23.

92. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T, Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer, Journal Of Gynecologic Oncology, 2012 Oct, 23(4):265–273.

93. Williams KA, Labidi-Galy SI, Terry KL, Vitonis AF, Welch WR, Goodman A, et al, Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer, Gynecologic Oncology, 2014 Mar, 132(3):542–550.

94. Feng Z, Wen H, Bi R, Jul X, Chen X, Yang W, Wu X, Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive and prognostic factor for high-grade serous ovarian cancer, Plos One, 2016 May 20.

95. Dirican A, Küçükzeybek Y, Erten C, Somalı I, Demir L, Can A, et al, Hematologic parameters and prognosis of renal cell carcinoma, Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention, 2013, 2101-2105.

96. Fox P, Hudson M, Brown C, Lord S, Gebski V, De Souza P, Lee C, Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer, British Journal Of Cancer, 2013 Jul 9, 109(1): 147–153.

97. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Tanaka A, Hashimoto T, Gondo T, Hatano T, Tachibana M, Clinical variables for predicting metastatic renal cell carcinoma patients who might not benefit from cytoreductive nephrectomy: Neutrophil-to-lymphocyte ratio and performance status, Int. J. Clin. Oncol, 2014 February 1, Volume 19, Issue 1;139-45.

98. Bazzi WB, Dejbakhsh SZ, Bernstein M, Russo P, Neutrophil-lymphocyte ratio in small renal masses, ISRN Urology, 2014 Mar 12.

99. Gondo T, Nakashima J, Ohno Y, Choichiro O, Horiguchi Y, et al, Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and establishment of novel preoperative risk stratification model in bladder cancer patients treated with radical cystectomy, Urology, 2012 May, Volume 79, Issue 5,1085-1091.

100. Dalpiaz o, Ehrlich GC, Mannweiler S, Hermandez JM, Gerger A, Stojakovic T, Pummer K, Zigeunner R, Pichler M, Hutterer GC, Validation of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a European cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma, BJU Int, 2014 Sep, 114(3):334-339.

101. Çelik O, Akand M, Keskin MZ, Yoldaş M, İlbey YO, Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) may be predictive of pathologic stage in patients with bladder cancer larger than 3 cm, Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(4):652-656

102. Mano R, Baniel J, Shoshany O, Margel D, Baron T, Nativ O, Rubinstein J, Halachmi S, Neutrophil-tolymphocyte ratio predicts progression and recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer, Urol Oncol, 2015, 33: 67.e1-7.

103. Takeshi Azuma, Yukihide Matayoshi, Keiko Odani, Yohsuke Sato, Yujiro Sato, Yasushi Nagase, Masaya Oshi, Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio as an independent prognostic marker for patients with upper urinary tract urothelial carcinoma, Clinical Genitourinary Cancer, 2013 Sep, 11(3), 337-341.

104. Krane LS, Richards KA, Kader AK, Davis R, Balaji KC, Hemal AK, Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio predicts overall survival and extravesical disease in patients undergoing radical cystectomy, J Endourol, 2013, 27: 1046-1050.

105. Potretzke A, Hillman L, Wong K, Shi F, Brower R, Mai S, Cetnar JP, Abel EJ, Downs TM, NLR is predictive of upstaging at the time of radical cystectomy for patients with urothelial carcinoma of the bladder, Urol Oncol, 2014, 32: 631-636.

106. Viers BR, Boorjian SA, Frank I, Tarrell RF, Thapa P, Karnes RJ, Thompson NRH, Tollefson MK, Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with advanced pathologic tumor stage and increased cancer-specific mortality among patients with urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy, Eur Urol, 2014, 66: 1157-1164.

107. Hermanns T, Bhindi B, Wei Y, Yu J, Noon AP, Richard PO, Bhatt JR, Almatar A, Jewett MA, Fleshner NE, Zlotte AR, Temleton AJ, Kulkarini GS, Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictor of adverse outcomes in patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder, Br J Cancer, 2014, 111: 444-451.

108. Wei Y, Jiang YZ, Qian WH, Prognostic Role of NLR in Urinary Cancers: A Meta-Analysis, Plos One, 2014 March 18, Volume 9, Issue 3.

109. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al, Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases, Eur J Surg Oncol, 2008, 34: 55-60.

110. Blake Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al, Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer, Breast J, 2004, 10: 195-199.

111. Que Y, Qiu H, Li Y, Chen Y, Xiao W, Zhou Z, et al, Preoperative platelet-lymphocyte ratio is superior to neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor for soft-tissue sarcoma, BMC Cancer, 2015, 15:648.

112. Wang Y, Liu P, Xu Y, Zhang W, Tong L, Guo Z, et al, Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts response to first-line platinum-based chemotherapy and prognosis in serous ovarian cancer, Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2015 Feb, 75(2):255–62.

113. Suppan C, Bjelic-Radisic V, La Garde M, Groselj-Strele A, Eberhard K, Samonigg H, et al, Neutrophil/lymphocyte ratio has no predictive or prognostic value in breast cancer patients undergoing preoperative systemic therapy, BMC Cancer, 2015, 15(1):1027.

114. Demirtaş A, Sabur V, Akınsal EC, Demirci D, Ekmekçioğlu O, Gülmez I, Tatlıesen A, Can neutrophil lymphocyte ratio and lymph node density be used as prognostic factors in patients undergoing radical cystectomy?, Scientific World Journal, 2013, 703579.

115. Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, et al, The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature, Pharmacoeconomics, 2003, 21:1315-1330.

116. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al, EAU Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, Eur Urol 2008, 54:303-314.

117. Koss L, Melamed M. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases, 5nd editon, Philadelphia PA, Lippincott Williams&Wilkins, 2005, 38-46.

118. Bostwick DG, Cheng L, David G, Bostwick DG, Cheng L, Urologic Surgical Pathology, 3rd Edition, Saunders, 2014, 318-349.

119. Barkan GA, Wojcik EM, Genitourinary Cytopathology (Kidney and Urinary Tract), Cancer Treatment and Research, 2014, 160:149-183.

120. Yörükoğlu K, İdrar Sitolojisi Günümüzde Mesane Kanserinin Tanı ve Takibinde Gereken Değeri Buluyor mu?, Üroonkoloji Bülteni, 2014, 13:109-112

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

122. Özyalvaçlı ME, Özyalvaçlı G, Kocaaslan R, Çeçen K, Üyetürk U, Kemahlı E, et al, Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of recurrence and progression in patients with high-grade pT1 bladder cancer, Can Urol Assoc J, 2015, 9:E126-131.

123. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodríguez J, Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer, J Urol, 2000, 163: 73-78.

124. Busato Júnior WF, Almeida GL, Ribas CA, Ribas Filho JM, De Cobelli O, EORTC risk model to predict progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: Is it safe to use in clinical practice?, Clin Genitourin Cancer, 2016, 14:176-182.

125. Çimen Hİ, Halis F, Sağlam HS, Gökçe A, Can neutrophil to lymphocyte ratio predict lamina propria invasion in patients with non muscle invasive bladder cancer?, International Brazilian Journal Of Urology, 2017 Jan- Feb, Vol. 43 (1): 67-72.

126. Lee SM, Russell A, Hellawell G, Predictive value of pretreatment inflammation-based prognostic scores (neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio) for invasive bladder carcinoma, Korean J Urol, 2015, 56:749-755.

127. Can C, Baseskioglu B, Yılmaz M, Çolak E, Özen A, Yenilmez A, Pretreatment parameters obtained from peripheral blood sample predicts invasiveness of bladder carcinoma, Urologia International, 2012, 89:468–472.

128. Ceylan C, Doluoğlu ÖG, Keleş İ, Gazel E, Temuçin, T, Odabaş Ö, Karalar M, Importance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in muscle-invasive and non-muscle invasive bladder tumors, Urologia, 2014, Vol. 81 Issue 2, p120-124.