



**T.C. SAĞLIK BİLİMLER ÜNİVERSİTESİ  
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**KASA İNVAZE OLMAYAN MESANE KANSERLERİNDE TÜMÖR  
COL6A3 DÜZEYLERİNİN KANSER REKÜRRENS VE PROGRESYON  
RİSKİNİ ÖNGÖRMEDEKİ ETKİNLİĞİ:  
RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

**DR. MUBAREK BARGİCHO ADEM  
ÜROLOJİ KLİNİĞİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR.AHMET YASER MÜSLÜMANOĞLU**

**EĞİTİM SORUMLUSU  
PROF. DR. ATILLA SEMERCİOZ**

**UZMANLIK TEZİ  
İSTANBUL 2020**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca, mesleki bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, Eğitim sürecimde desteklerini esirgemeyen, tez danışmanım, hocam Prof. Dr. Ahmet Yaser Müslümanoğlu'na ve kliniğimiz eğitim sorumlusu hocam Prof. Dr. Atilla Semerciöz'e,

Tezimin yapılmasında başından sonuna kadar katkılarını esirgemeyen Doç. Dr Emrah Yürük'e, mesleki katkıları yanında bir büyüğüm olarak yardımlarını gördüğüm patoloji uzmanı Dr. Şule Özsoy'a ve tezimin basım sürecine dek katkılarını gördüğüm Uzm.dr Mehmet Yılmaz'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürem boyunca, heyecanlarından hiçbir şey kaybetmeyerek, bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım, Prof. Dr. İsmail Engin Kandıralı, Doç. Dr. Muhammet Murat Dinçer, Doç. Dr. Ünsal Özkuvancı'ya ve değerli uzman abilerime,

Ayrıca asisteliğim boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan kardeşlerime, tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman destekleri ile yanımda olan, beni bugünlere getiren sevgili aileme, desteğini esirgemeyen ve büyük fedakarlık yapan sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....

İÇİNDEKİLER.....

SİMGELER VE KISALTMALAR.....

ŞEKİLLER.....

RESİMLER.....

TABLolar.....

AÇIKLAMALAR.....

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....

2. GENEL BİLGİLER.....

3. AMAÇ.....

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....

5. BULGULAR.....

6. TARTIŞMA.....

7. SONUÇLAR.....

8. ÖZET.....

9. ABSTRACT.....

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

KİOMK: Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri veya Kanseri

COL6A3: Kollajen 6 Alfa 3

TUR: Transüretral Rezeksiyon

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

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

CIS: Karsinoma in situ

TaLG: Ta Low Grade

TaHG: Ta High Grade

T1LG: T1 Low Grade

T1HG: T1 High Grade

NMP22: Nuclear Matrix Protein 22

FISH: Fluorescent In Situ Hybridization

ECM: Extracellular Matrix

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

BT: Bilgisayarlı Tomografi

İVP: İntravenoz pyelografi

mpMRG: Multiparametrik Manyetik Rezonans görüntüleme

ISUP: International Society of Urologic Pathologists

TNM: Tumour Lymph Node Metastasis

PUNLMP : Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential

NBI: Narrow Band Imaging

BCG: Calmette-Guerin basili

CUETO: Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (İspanyol Ürolojik Onkoloji Grubu)

kDa: Kilodalton

vWF-A: von Willebrand faktör A

ETP: Endotrophin

IL: İnterlökin

TFG- $\beta$ : Transforming growth factor beta

EMT: Epithelial mesenchymal transition

MMP: Matrix Metallopeptidase

UICC: Union for International Cancer Control

EAU: European Association of Urology

ROC: Receiver operating characteristic eğrisi

## TABLÖLAR

Tablo 1. Mesane Kanseri 2017 TNM sınıflandırması

Tablo 2. Mesane kanserlerinde DSÖ 1973 ve 2004 histolojik derecelendirme

Tablo 3. EORTC Rekürrens ve Progresyon skorlarının hesaplanmasında kullanılan değerler

Tablo 4 . EORTC skoruna göre Rekürrens ve Progresyon olasılığı

Tablo 5. Kasa invaze olmamış mesane kanserleri risk grupları

Tablo 6. Risk gruplarına göre Ta, T1 ve CIS tümörlerde tedavi önerileri

Tablo 7 : İnsan tümörlerinde Kollajen VI

Tablo 8: Patolojik derece analizi

Tablo 9: Hastaların klinik rekürrens ve progresyon analizi

Tablo 10: Patolojik derece ile yaş arasındaki ilişki

Tablo 11: Hastaların Col6A3 yoğunluk değerleri incelemesi

Tablo 11: Patoloji derecesi ile epitel COL6A3 yoğunluk çaprazlaması

Tablo 12: Patoloji derecesi ile stroma COLA63 yoğunluk çaprazlaması

Tablo12: Klinik toplam rekürrens ile epitel COL6A3 yoğunluk arasındaki ilişki

Tablo 13: Klinik toplam progresyon ile epitel COL6A3 yoğunluk arasındaki ilişki

Tablo 14: Klinik toplam progresyon ile stroma COL6A3 yoğunluk arasındaki ilişki

Tablo 15: Klinik toplam progresyon ile invaziv COL6A3 yoğunluk arasındaki ilişki

Tablo 16: Epitel Col6A3 yoğunluk ile EORTC rekürrens, EORTC progresyon değerleri incelemesi

Tablo 17: Stroma Col6A3 yoğunluk ile EORTC rekürrens, EORTC progresyon değerleri incelemesi

Tablo 18: İnvaziv Col6A3 yoğunluk ile EORTC rekürrens, EORTC progresyon değerleri incelemesi

Tablo 18: Değişkenler arasındaki ilişkinin (Korelasyon) İncelemesi

Tablo 19: Klinik toplam progresyon için Cut-off değerinin hesaplaması

## RESİMLER

Resim 1. Mesane Histolojisi

Resim 2. Rijid ve Fleksibl Sistoskop

Resim 3. Mesane tümör spesmenlerinde COL6A3 yoğunluğu



## ŞEKİLLER

Şekil 1. Mesane Embriyolojisi

Şekil 2. Mesanenin Erkek ve Kadında sagittal kesit anatomisi

Şekil 3. İnternal iliak arter ve dalları

Şekil 4 :TNM Sınıflandırmasına göre mesane kanserleri

Şekil 5 : DSÖ 1973 ve 2004 Sınıflandırmalarında histolojik gruplar

Şekil 6. Kollajen 6 alt tipleri

Şekil 7. EMT ve Tümör Progresyon

## **Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde Tümör COL6A3 Düzeylerinin Tümör Rekürrens ve Progresyon Riskini Öngörmedeki Etkinliği**

### **1. Giriş ve Amaç**

Mesane kanseri, erkeklerde en sık yedinci ve her iki cinsiyet göz önünde bulundurulduğunda onbirinci sırada yer alır (1) . Mesane kanserlerinin yaklaşık %75'i, tanı anında mukoza ve submukozaya sınırlı (Ta,T1 ve CIS ) olarak saptanır. Gençlerde bu oran daha yüksektir. Bu hasta grupları kasa invaze olmayan mesane kanserleri alt grubundadır. Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri (KİOMK) sebebi ile Transüretral Rezeksiyon (TUR) işlemi uygulanan hastalar, operasyon sonrası dönemde hastalık takip ve tedavi süresince hastalığa özgü rekürrens/progresyon ve hastalık risk sınıflandırmaları ile takip edilirler (2). Kasa invaze olmayan mesane kanserleri farklı progresyon, rekürrens ve hastalığa bağlı mortalite oranları sebebiyle heterojen bir gruptur. Bu yüzden hastaların tedavisi, risk grupları ve kişisel tercihlere göre farklılık göstermektedir. Nüks ve progresyon için benzer risk taşıyan bu hastaların tanımlanması, onkolojik sonuçları ön görmek ve uygun tedaviyi belirlemek açısından önemlidir. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) risk sınıflandırması rekürrens ve progresyonu öngörmek için kullanılan; önceki rekürrens, tümör sayısı, tümör boyutu, T evresi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) histolojik derecesi ve karsinoma in situ (CIS) varlığına dayalı bir skora sistemidir. Fakat bu amaç için uygun pratikte kullanılabilecek herhangi bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır. ImmunoCyt, NMP22, CYFRA21-1, LewisX, FISH, and Hb-dipstick gibi moleküler testler ve idrar belirteçleri bu amaçla çalışılmış ancak düşük sensitivite ve spesifite sebebiyle standart kullanıma girmemiştir.

Ekstraselüler matriksin (ECM) doku yapısının fiziksel temelini oluşturması yanında, hücre sel işlevleri düzenleyen biyokimyasal sinyallerin iletiminde de rol almaktadır. ECM; yapısal protein, glikoprotein ve proteoglikanlardan oluşan kompleks bir yapıdır. Güncel çalışmalarda ECM'nin kanser gelişim ve progresyonunda rol aldığı bildirilmektedir.(3).

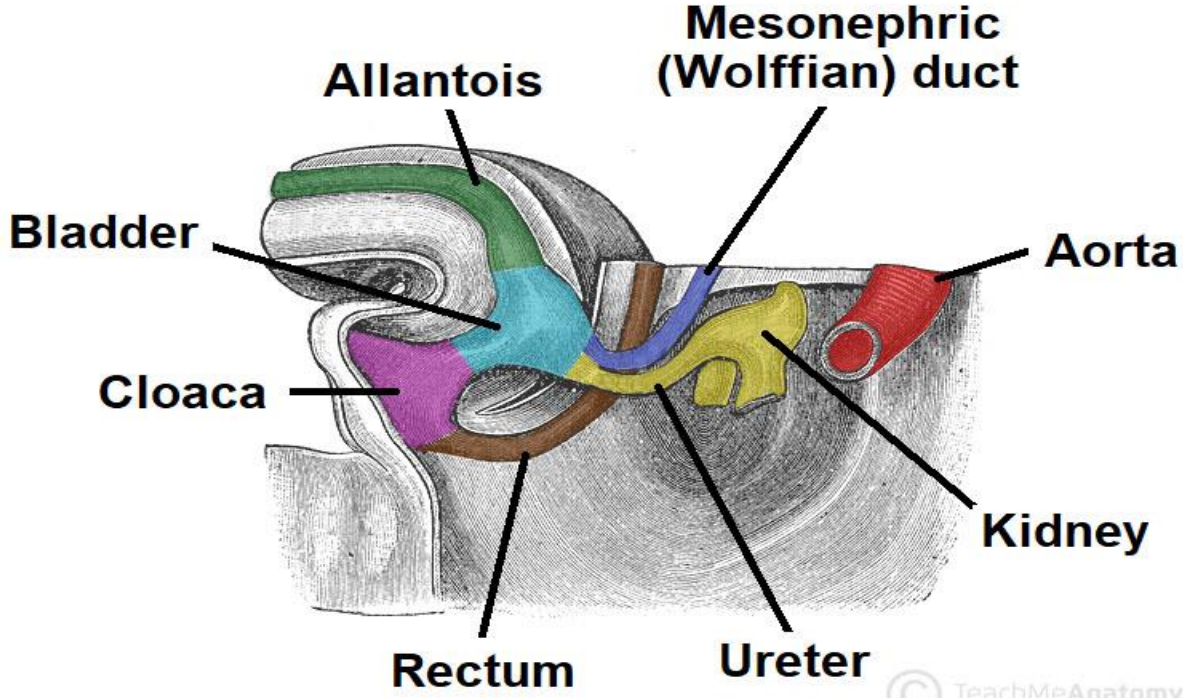
Yağ dokusu tarafından ECM'yi uyaran moleküllerden en önemlisi Kollajen 6 (COL6) dır. Kollajen 6 A1 (COL6A1), Kollajen 6A2 (COL6A2) ve Kollajen 6A3 (COL6A3) adında üç alt tipi bulunmaktadır. Pankreas duktal karsinomu, kolorektal kanser ve mesane kanser dokularında Kollajen 6A3 (COL6A3) düzeylerinin artmış olduğu ve bunun kanser progresyonu ile ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. (4,5,6).

Çalışmamızda kasa invaze olmayan mesane kanseri tumor dokusundaki Kollajen 6A3 (COL 6A3) düzeylerinin kanser rekürrens ve progresyon riskini öngörmedeki etkinliği değerlendirildi.

## 2. GENEL BİLGİ

### 2.A. MESANE EMBRİYOLOJİSİ

Üriner sistem ve genital sistem farklı işlevlere sahip olsalar da embriyolojik gelişimleri iç içe olan organ sistemleridir. Karın boşluğunun arkasında yer alan bir mezodermal kabartıdan köken alırlar. Mesane ürogenital sinüs ve onu çevreleyen mezenşimden gelişir. 4. haftada kloaka mezodermden gelişmeye başlar, ön primitif ürogenital sinüsten gelişimini sürdürür. Böbreklerin pelvisten lomber bölgeye çıkışı esnasında, 6-9. haftada üreter alt ucu ile birleşir. Kloaka 4.ve 7. haftalar arasında ürorektal septum tarafından, anorektal kanal ve ürogenital sinüs diye adlandırılan iki ayrı boşluğa bölünür. Ürogenital sinüsün superiorunda yer alan bölümünden mesane gelişir. (7). Önceleri allantoisle bağlantılı olan mesanenin bu bağlantısı 15-22. haftalar arasında oblitere olarak urakus adı verilen fibröz yapı halini alır. Mesane büyüdükçe mezonefrik kanallar kaybolup üreterlerin açıldığı trigon oluşur.



Şekil 1. Mesane Embriyolojisi

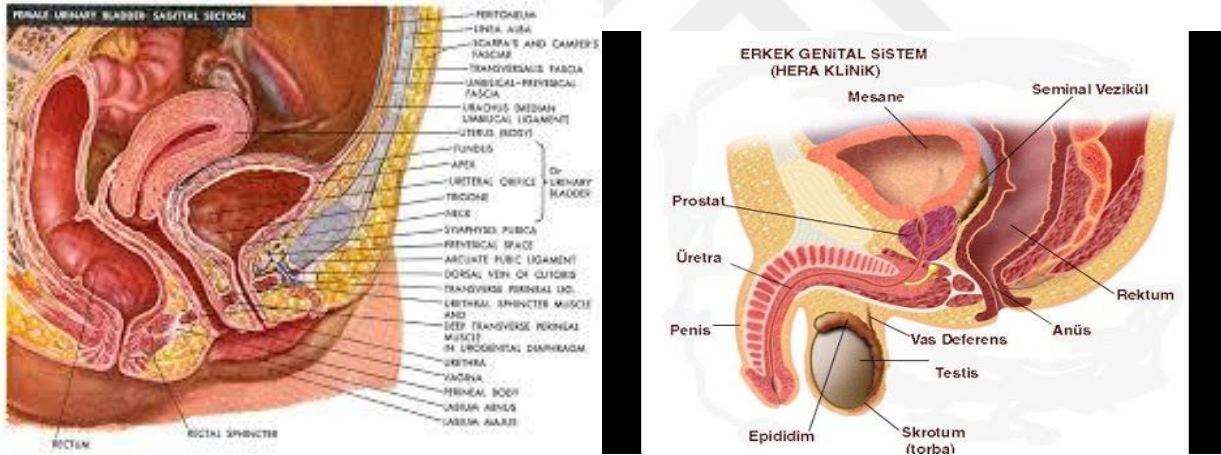
## 2.B. MESANE ANATOMİSİ

Mesane, simfizis pubisin hemen arkasında yer alan, pelvik yerleşimli, idrar depolama ve boşaltma görevi yapan, içi boş muskuler bir organdır.

Mesane boşken erişkinlerde simfizis pubisin arkasında yer alırken, yenidoğan ve çocuklarda deessensus tamamlanmadığı için abdomende yer alır. Tepesi ( apex vesicea), tabanı (fundus vesicea), tepesi ile tabanı arasındaki bölüm de gövde (corpus vesicea) olarak adlandırılır. Dolu iken pubisin üstünde yükselir ve kolaylıkla ele gelebilir. Mesanenin en üst noktasını oluşturan apeks, simfizis pubisin hemen yukarısında karın ön duvarına doğru uzanır ve embriyolojik dönemdeki allantoisin bir artığı olan fibröz bantla (urakus) göbeğe bağlanır(8).

Mesane tabanı erkeklerde rektumla komşudur, aralarında fasya rektovezikalis (Denonviller fasyası), veziküla seminalisler ve vaz deferensin ampullaları bulunur

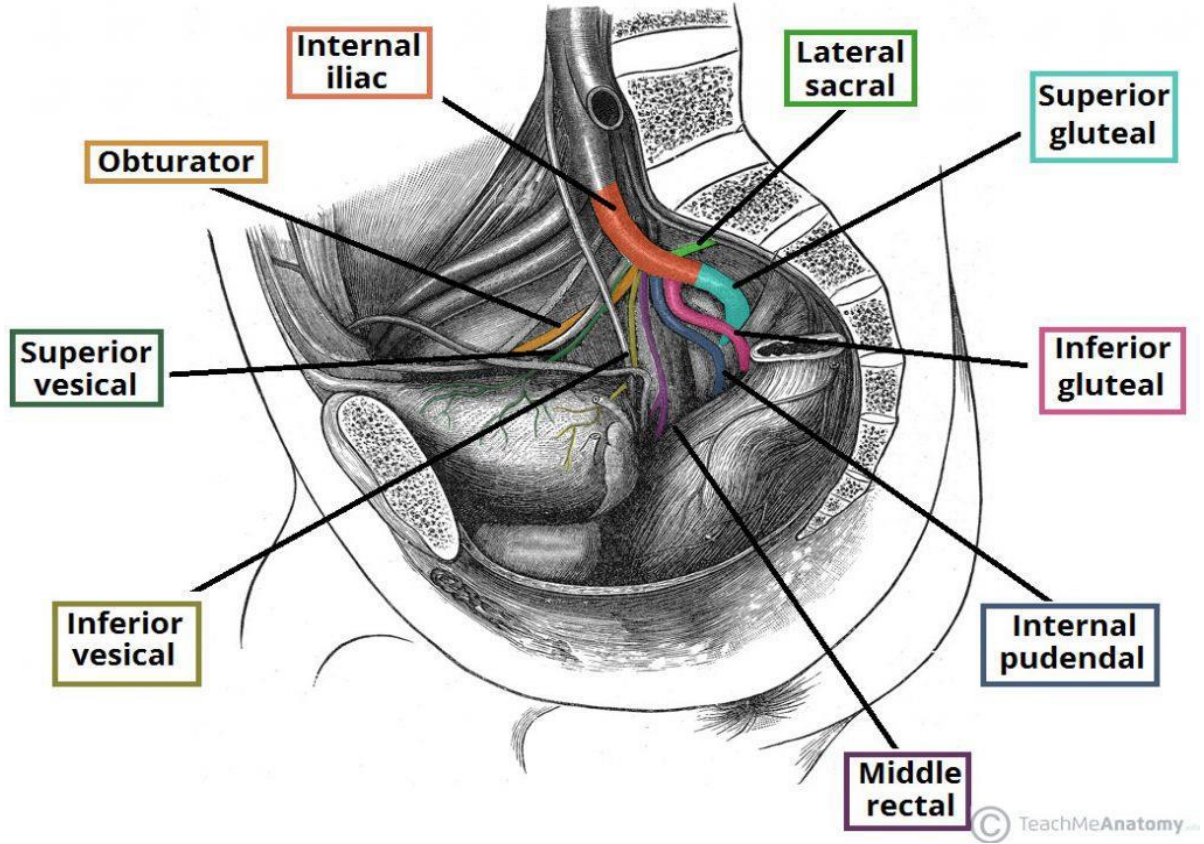
(Şekil 3). Peritonun rektumdan mesaneye geçişinde oluşan boşluğa ‘Excavatio rectovesicalis’ denir. Kadınlarda taban vajina ön duvarı ve uterus ile komşudur. Mesane üst yüzeyi erkeklerde tamamen peritonla kaplı olup sigmoid kolon ve ince bağırsaklarla, kadınlarda ise uterus ve ince bağırsaklarla komşudur (Şekil 2). Mesanenin peritonla örtülü olmayan alt yan yüzeyleri simfizis pubis, levator ani ve internal obturator kaslarla komşudur. Simfizis pubis ile aralarındaki boşluğa Retzius aralığı denir. Bu aralıkta Santorini ven pleksusu bulunur. Mesanenin hareketsiz bölümünü oluşturan mesane boynu ise prostatın tabanına oturur ve içinde üretranın başlangıcı olan internal orifis yer alır.



**Şekil 2.** Mesanenin Erkek ve Kadında sagittal kesit genel anatomisi

Mesane, internal iliak arterden çıkan superior ve inferior vezikal arterler ile obturator ve gluteal arterlerin küçük dallarıyla beslenir. Zengin anastomozlar nedeniyle bol kanlanan bir organdır. Çevresi ve adventisyası altında zengin ven

pleksusları bulunur. Bu pleksuslar, mesane ve prostatın ön, yan ve arka yüzlerini kuşatan geniş vezikal ve prostatik venöz pleksuslara, ön taraftan penisin dorsal venini de alıp v. iliaca internaya açılırlar. Lenfatikleri ise sırasıyla vezikal, eksternal, internal iliak ve ana iliak lenf nodüllerine boşalır



Şekil 3. İnternal iliak Arter ve dalları

## 2.C. MESANE HİSTOLOJİSİ

Mesaneyi oluşturan tabakalar içten dışa sırasıyla, mukoza, submukoza, kas tabakası ve serozadan oluşmaktadır (9).

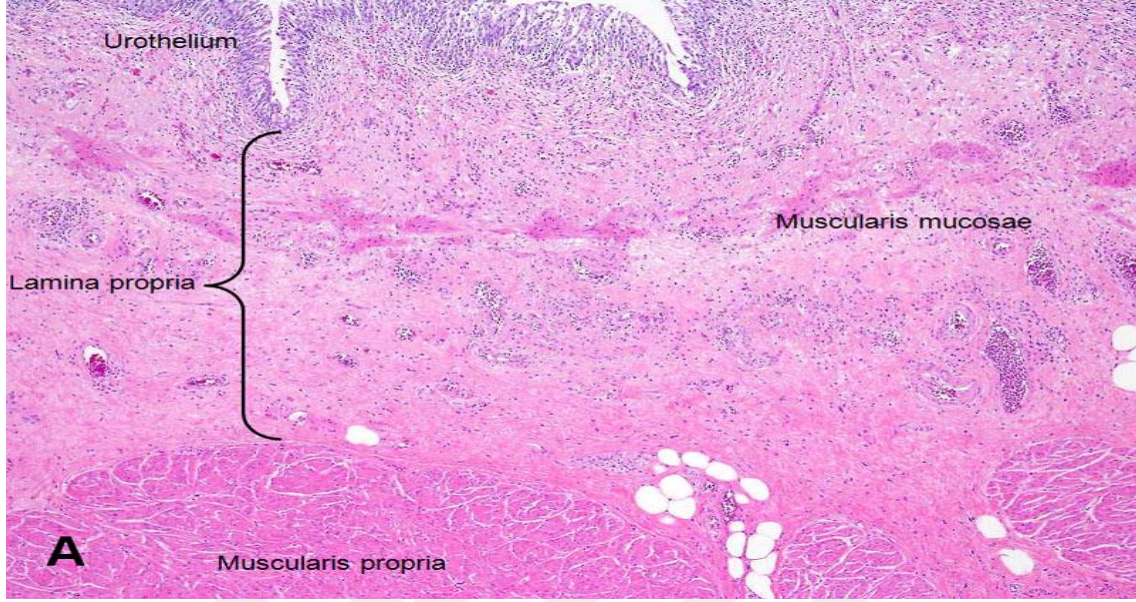
**Mukoza:** Mesanenin iç yüzeyini örten mukoza çok katlı değişici epitelden oluşmaktadır. 4-8 kat hücreden oluşan değişici epitelin yüzeyindeki hücreler oval, derindeki hücreler ise kübik şekilde sıralanır. Mesane boşken oval ve kuboid yapıda olan hücreler, mesane dolunca basınç etkisiyle yassı epitele dönüşür.

**Submukoza (Lamina propria):** İyi gelişmiş bağ dokusu ve elastik dokulardan oluşur. Lamina propria zengin bir damar ağı içerir, bu damar ağına yakın seyreden düzenli ve düzensiz şekilde düz kas demetleri bulunur. Bu kas demetleri muskularis mukozayı oluştururlar. Mesane tümör evrelemesinde bu bölgede görülen tümörler bazen kas invazyonu yapmış izlenimi vererek yanlış evrelemeye neden olabilir.

**Kas Yapısı (Detrüör):** Belirli bir düzene bağlı olmaksızın her yöne uzanan düz kas liflerinden oluşmuştur. Detrüör olarak adlandırılan bu yapı ancak mesane boynunda belirgin 3 tabaka oluşturur. Bunlar içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler yapıda demetler oluşturur.

**Seroza (Adventisya):** Mesaneyle beraber diğer pelvik organların en dış tabakasını örten kollajen ve elastik kas liflerinden oluşur. İçinde kan damarları, sinirler ve ganglionlar bulunur.





**Resim 1.** Mesane Histolojisi

## **2.D. MESANE KANSERİ**

### **2.D.1 İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ**

Mesane kanseri erkeklerde en sık 7. ve her iki cinsiyet göz önünde bulundurulduğunda 11. sırada yer alır. Erkek/kadın oranı 3/1 olarak belirtilmektedir. Mesane kanserindeki cinsiyete bağlı insidans farkının nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak kadınlarda hastalığa bağlı sağkalımın her evre düzeyinde erkeklere oranla daha düşük olduğu gösterilmiştir (10). Avrupa ve ABD’de erkeklerde görülen kanserlerin %5-10’unu mesane kanserleri oluşturmaktadır. Ülkemizde ise mesane kanseri insidansının dünya ortalamasının üstünde olduğu tahmin edilmektedir. Nitekim T.C. Sağlık Bakanlığının verilerine göre mesane kanserinin erkeklerde üçüncü sıklıkta görüldüğü bildirilmiş olup, prostat kanserinden daha sık görülmektedir. Ülkeden ülkeye mesane kanser insidansı farklı olmakla birlikte bu fark 20 kata kadar ulaşmaktadır. Batı Avrupalılarda ve ABD’de beyaz ırkta yılda 40/100.000 mesane kanseri görülürken,

Uzakdoğu ülkelerinde 3-7/100.000 mesane kanseri görülmektedir. Avrupa kökenli ABD vatandaşlarında, Afrika kökenli ABD vatandaşlarına göre iki kat risk mevcuttur. Ancak Afrikalı ABD'lilerde sağkalım daha kötü olmaktadır.

## 2.D.2 ETİYOLOJİ

Mesane kanseri için en önemli risk faktörü tütün kullanımınıdır ve hastaların %50'si ile ilişkilidir (11) . Tütün dumanı böbrek tarafından idrara atılan aromatik aminleri ve polisiklik aromatik hidrokarbonları içerir. %10'luk hasta grubunda ise boya, metal veya petrol sanayisinde kullanılan maddelere maruziyete bağılı olarak geliştiğı bildirilmektedir. Aile öyküsünde mesane kanseri olmasının mesane kanseri insidansına etkisi çok azdır , yine de genetik yatkınlığın risk faktörlerine karşı duyarlılığın artması yönünde etkisi olduğu düşünölmektedir (12). Günlük su tüketiminin mesane kanserine etkisi belirsizdir; fakat suların klorlanması ve sudaki trihalometan miktarı potansiyel karsinojeniktir. İçme suyu ile arseniğe maruz kalmak riski artırır. Saç boyası ve mesane kanseri arasındaki ilişki tam aydınlatılmıştır. Fakat saç boyasının devamlı kullanılması mesane kanseri riskini artırdığı Düşünölmektedir (13). İyonize radyasyon ve rekürren sistitle sonuçlanan endemik şistozomiazis mesane kanserinin bilinen sebepleri arasındadır (10).

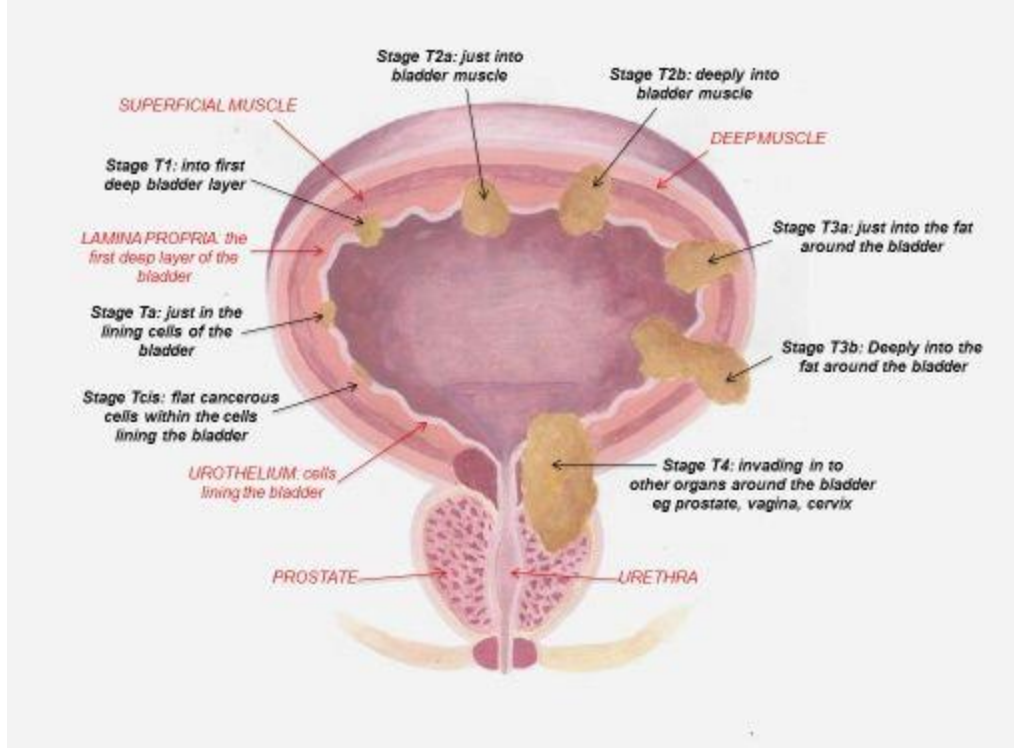
## 2.D.3 PATOLOJİ

Mesane tümörlerinin %90'ı ürotelyal kanserlerdir ve bunların da büyük

bölümü papiller morfolojidedir. Geriye kalan %10'nunu ise diğer epitelyal tümörler (skuamoz hücreli karsinom, adenokanser ve küçük hücreli kanser), mezenkimal tümörler ve komşuluk veya uzak metastaz yolu ile gelen sekonder tümörler oluşturur. Mesane ürotelyal tümörlerin sınıflandırılmasında Dünya sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Üropatoloji Uzmanları birliğinin (ISUP) beraber oluşturdukları WHO2004/ISUP sınıflandırması kullanılmaktadır. Bu sisteme göre ürotelyal neoplazmlar, Papilloma, Düşük Malign Potansiyelli Papiller Neoplazm, Düşük dereceli Papiller Karsinoma ve Yüksek dereceli Papiller Karsinoma olarak sınıflandırılmışlardır.

#### **2.D.4 Evreleme ve Sınıflama**

Mukozaya sınırlı papiller tümörler TNM (Tümör/ Lenf Nodu/ Metastaz) sınıflamasına göre Ta, ve Lamina propria invazyonu varsa T1 olarak evrelendirilmişlerdir. Düz ve yüksek dereceli mukozaya sınırlı tümörler karsinoma in situ (CIS veya Tis) olarak adlandırılır.



**Şekil 4 :** TNM sınıflandırmasına göre Mesane Kanseri

Union International Contre le Cancer (UICC) tarafından onaylanmış 2009 TNM sınıflaması, 2016 yılında güncellenmiştir, ancak mesane tümörleri ile ilgili olarak hiçbir değişiklik yapılmamıştır . TNM sınıflaması tümör invazyonunu evrelemede kullanılır.

**Tablo1.** Mesane Kanseri 2017 TNM sınıflandırması

<b>T- Primer Tümör</b>
TX: Primer tümör tespit edilemiyor
T0: Primer tümör kanıtı yok
Ta: Noninvaziv papiller karsinom
Tis: Karsinoma in situ: ‘‘flat tümör’’
T1: Tümör subepitelyal bağ dokusunu invaze etmiştir

T2: Tümör kası invaze etmiş
T2a: Tümör süperfisyal kası (iç yarı) invaze etmiş
T2b: Tümör derin kası (dış yarı) invaze etmiş
T3: Tümör perivezikal dokuyu invaze etmiş
T3a: Mikroskopik olarak
T3b: Makroskopik olarak (ekstravezikal kitle mevcut)
T4:Tümör aşağıdakilerden birine invaze:
T4a: Tümör prostat, uterus veya vajinayı invaze etmiş
T4b: Tümör pelvik duvar veya abdominal duvarı invaze etmiş
<b>N- Bölgesel Lenf Nodları</b>
NX: Lenf nodları değerlendirilemiyor
N0: Bölgesel lenf nodu invazyonu yok
N1: Gerçek pelviste 1 adet lenf nodu metastazı (hipogastrik, obturator, eksternal iliak, presakral lenf nodları)
N2: Gerçek pelviste birden çok lenf nodu metastazı
N3: Ana iliak lenf nodlarına metastaz
<b>M- Uzak Metastaz</b>
M0: Uzak metastaz yok
M1a: Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı

#### 2.D.4.A Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanselerinde Histolojik Derecelendirme

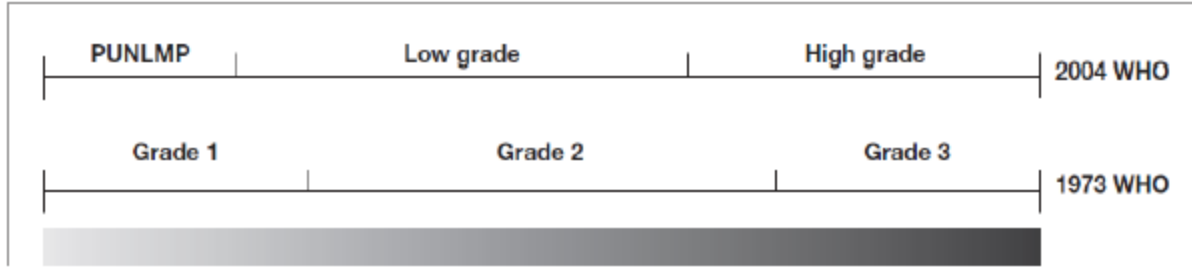
Ürotelyal kanselerın histolojik sınıflandırılması Dünya Sağlık Örgütü'nün 1973 ve 2004 yıllarında yaptıkları sınıflandırmalara göre yapılmaktadır. İlk yaptıkları sınıflandırma nüks ve progresyonu göstermede daha etkin kullanılırken

ikinci yaptıkları sınıflandırma ilkinden farklı olarak mesane kanseri güncel tedavi önerilerinde bulunmaktadır. (14) Bununla birlikte mesane kanserlerinin histolojik derecelendirmesi her iki sınıflamaya uygun olarak da yapılabilir.

**Tablo 2.** Mesane kanserlerinde DSÖ 1973 ve 2004 histolojik derecelendirme

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

DSÖ'nün ilk sınıflamasındaki Grade 1 kanserler, daha sonraki yapılan sınıflandırmada Grade 2 kanserler Low Grade ve High Grade olmak üzere ikiye ayrılır. Grade 3 kanserler ise DSÖ 2004 sınıflamasında tamamen High Grade kanser grubunu oluşturur.



3

**Şekil 5 : DSÖ 1973 ve 2004 sınıflamasında Histolojik gruplar**

#### **2.D.4.B Karsinoma insitu (CIS)**

Karsinoma in situ her zaman papiller olmayan (flat) ve yüksek dereceli kanser grubundadır. Sistoskopik değerlendirmede biopsi alınmadığı durumlarda tanınmayabilir ya da inflamasyona bağlı mukozal değişiklikler olarak yanlış tanımlanabilirler. Bu lezyonlar mesanede sık olarak birden fazla yerde olabildikleri gibi üst üriner sistemde, prostatik üretrada ve prostatik duktal yapılar içinde de görülebilirler.

Kliniğe göre CIS'e sınıflandırılması;

- Primer: Tanımlanmış herhangi bir Papiller tümör ile birlikte olmayan CIS (izole)
- Sekonder: Papiller tümörü olup takibi sırasında tanı alan CIS
- Konkurent: Ürotelyal tümör ile aynı zamanda tanılanan CIS

#### **2.D.5 Kasa invaze Olmayan Mesane Kanserlerinde Tanı**

##### **2.D.5.A Semptomlar**

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde en sık bulgu hematüridir. İlk başvuru anında makroskopik hematüri olması ileri evre hastalık riskini artırır. CIS olan hastalar alt üriner sistem semptomları ile başvurabilir. KİOMK için spesifik fizik muayene bulgusu yoktur.

### **2.D.5.B Görüntüleme Yöntemleri**

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile yapılan ürografi, üriner sistemde dolum defektine veya hidronefroza sebep olmuş papiller tümörleri saptamada kullanılışlıdır.. BT imkanı yoksa intravenöz ürografi yapılabilir. Özellikle kasa invaze mesane kanserlerinde ve üst üriner sistem kanserlerinde BT Ürografi lenf nodu yayılımı ve komşu organları değerlendirme avantajı sebebi ile konvansiyonel intravenöz ürografiye üstündür. Ultrason, böbrek kitlelerini değerlendirmede, hidronefrozu saptamada ve mesaneden lümene uzanım gösteren kitleleri göstermede etkin olarak kullanılır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda mesane mpMR görüntülemesinin, lokal evreleme ve tümörün lenf noduna, kemiğe ve üst sisteme yayılmasını göstermede daha iyi olduğu bildirilmektedir (15).

### **2.D.5.C İdrar Sitolojisi**

İdrar örneği veya mesane yıkantı suyunun sitolojik incelenmesidir. Sabah ilk idrar örneği sitoliz sebebi ile sitolojik incelemede kullanılmaz. İdrar sitolojisi yüksek dereceli (High Grade ve G3) kanserlerde %84 sensitivite gösterirken düşük dereceli (Low Grade ve G1) kanserlerde %16'ya kadar düşer (16). Sitolojik inceleme G3/CIS malignite varlığında sistoskopiye yardımcı olarak kullanılır. Pozitif sitoloji üriner sistemin herhangi bir yerinde tümör olabileceğini ön görürken, negatif sitoloji tümör varlığını dışlamaz. Sitolojik değerlendirme



sonuçlarını ,düşük hücresel sayı, enfekte idrar, taş varlığı ve intravezikal tedaviler etkileyebilmektedir. Ancak, deneyimli ellerde spesifite % 90 ‘ların üzerindedir. İdrar sitolojisinin patoloji raporlamasında Paris sistemi kullanılır. Paris sistemine göre raporlamada örnek yeterliliğı, yüksek dereceli kanser durumu, atipik ürotelyal hücreler, düşük dereceli ürotelyal neoplazi varlığı belirtilmelidir. Yüksek dereceli ürotelyal kanser için şüpheli sitoloji raporu sonucu varsa sitolojik inceleme tekrarlanır.

#### **2.D.5.D İdrarda Moleküler Testler**

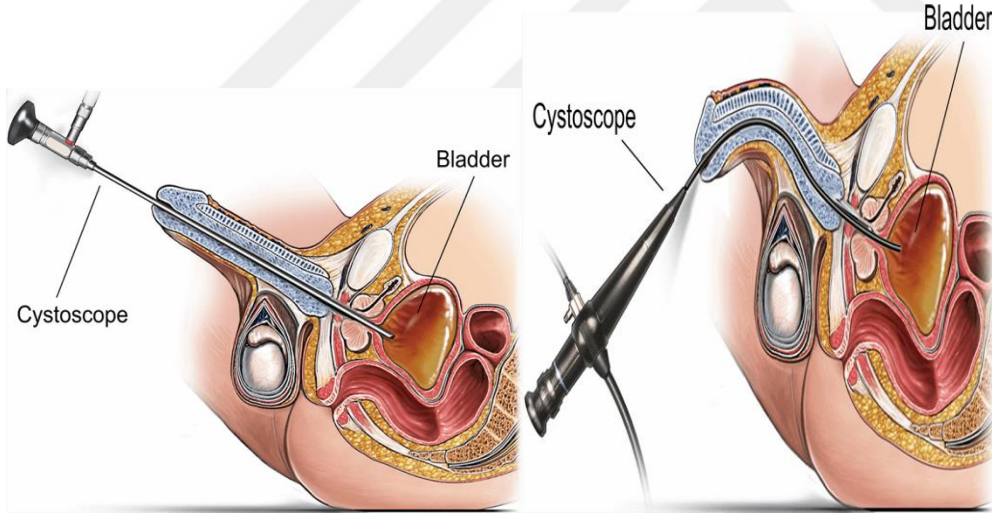
Üriner belirteçler idrar sitolojisi ile karşılaştırıldığında daha yüksek sensitivite ve daha düşük spesifiteye sahiptirler. Üriner belirteçlerin kullanımını benign hastalıklar ve intrakaviter BCG tedavisi etkilemektedir. Sistoskopik değerlendirmesi ile üst üriner sistem görüntülemesi normal olan, sitoloji pozitifliğı ve Urovysion, NMP-22, Ucyt+, mikrosatellit gibi üriner belirteç analizlerinin pozitif sonuçlarının birlikteliğı, rekürrens ve progresyon riski yüksek olan hastalığı gösterebilmektedir (17,18,19,20).

Mesane kanserine yönelik rutin toplum taraması kılavuzlar tarafından önerilmez. Hematüri şikayeti ile ilk defa başvuran hastalarda da hiçbir tanı testi sistoskopinin alternatifi değildir. Üriner belirteçleri ve sitoloji, sistoskopik değerlendirmeye ek olarak özellikle CIS tanısında kullanılır.

#### **2.D.5.E Sistoskopi**

Papiller mesane kanser tanısı sistoskopi sırasındaki biopsi veya transüretral rezeksiyon ile alınan materyelin histopatolojik incelenmesi ile konur. CIS tanısı sistoskopide şüpheli alanlardan ve birden fazla bölgeden rastlantısal biopsi alınması ve sitolojik değerlendirme ile yapılır.

Hematüri ile başvuran hastalarda ilk değerlendirme poliklinik şartlarında fleksible sistoskopi yapılır . Özellikle erkek hastalarda topikal intraüretral analjezi eşliğinde yapılan flexible sistoskopi, rijid sistoskoplara göre hastalar için daha konforlu ve ağrısız bir değerlendirme prosedürü sağlar. Sistoskopide tümör görülmesi durumunda mesane diagramı ile tümör yerleşimi, büyüklüğü, sayısı ve görünümü tanımlanmalıdır.



**Resim 2:** Rijid ve Fleksibl Sistoskop

#### **2.D.5.F Transüretral Rezeksiyon**

Mesane kitlesi olan hastada anestezi altında Transüretral rezeksiyon, histolojik tanı için materyel alınması ve kitlenin tamamen rezeke edilmesiyle tedavi amaçlı olarak yapılır.

Mesane kitlesi olan bir hastada TUR-M işlemi anestezi altında bimanual muayene ile başlar. Başarılı bir TUR-M için tümörün tam rezeksiyonu ,tumor tabanı kas dokusunun ayrı olarak alınması,şüpheli alanlardan CIS için biopsi alınması ve işlem sonunda kanama ve perforasyon kontrolünün yapılması ile sağlanır. Rezeke edilen tumor sayısı, boyutları ve şüpheli CIS alanlarının varolup olmadığı hastalık riskini tanımlayabilmek için operasyon notuna eklenmelidir.

CIS sistoskopide mukozal inflamasyondan tam olarak ayırt edilemeyen kadifemsi kırmızı lezyonlar olarak görülürler. CIS tanısı Şüpheli ve rastgele birden fazla normal alandan alınan biopsi ile yapılır. Yüksek riskli tümörlerde ve pozitif sitoloji varlığında CIS riski artar. Eğer yeterli teknolojik imkan varsa biyopsi alanlarının floresan sistoskopi ile işaretlenmesi önerilir. Trigon ve mesane boynu tutulumu, mesanede CIS olması, multipl odaklı tümör varlığı gibi risk faktörleri prostatik üretra ve prostatik duktuslarda CIS görülme oranını artırır(21).

Standart TUR prosedüründe beyaz ışık kullanılır. Mesaneye 5 aminolevulinik asit instilasyonu sonrası mor ışık altında yapılan floresan sistoskopi, CIS benzeri lezyonları tanımada daha duyarlıdır. Narrow bant görüntüleme (NBI), normal görünümlü ürotelyel doku ile hipervasküler kanser dokusu arasındaki farkı göstererek kanser dokusundan biyopsi alınmasına yardımcı olur. Tek merkezli yapılan prospektif bir çalışmada, flexible sistoskop kullanılarak NBI eşliğinde yapılan biyopside kanser saptama oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (22).

## 2.D.6 Nüks ve Progresyonu Öngörme

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde tedavi prosedürleri hastalığın prognozuna bağlıdır. Hastalığın rekürrens ve progresyonunun kısa ve uzun vadeli risklerini ayrı ayrı tahmin etmek için, EORTC Genito-Üriner Kanser Grubu bir skora sistemi ve risk tabloları geliştirmiştir(23). Skorlama sistemi altı önemli klinik ve patolojik faktöre dayanır. Toplam skora bağlı olarak 1 yıllık ve 5 yıllık rekürrens ve progresyon olasılıkları hesaplanır.

**Tablo 3.** EORTC Rekürrens ve Progresyon skorlarının hesaplanmasında kullanılan değerler

Faktör	Rekürrens	Progresyon
<b>Tümör Sayısı</b>		
Tek	0	0
1-7	3	3
≥8	6	3
<b>Tümör çapı</b>		
< 3 cm	0	0
≥ 3cm	3	3
<b>Önceki rekürrens hızı</b>		
primer	0	0
≤ 1 rekürrens/yıl	2	2
> 1 rekürrens/yıl	4	2
<b>Evre</b>		
Ta	0	0
T1	1	4

<b>Eşzamanlı CIS</b>		
hayır	0	0
evet	1	6
<b>Grade</b>		
grade 1	0	0
grade 2	1	0
grade 3	2	5
<b>Toplam Skor</b>	<b>0-17</b>	<b>0-23</b>

BCG ile tedavi edilen hastalarda kısa ve uzun dönem rekürrens ve progresyon risklerini öngören farklı bir skorum modeli CUETO (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico) tarafından hazırlanmıştır. Bu skorumada cinsiyet, yaş, rekürrens durumu, tümör sayısı, T evrelemesi, CIS ilişkisi, histolojik grade kullanılır. BCG tedavisi almış hastalarda CUETO ve EORTC skorumaları beraber değerlendirildiğinde CUETO skorumasında rekürrens skorları daha düşüktür; progresyon düşüklüğü ise sadece yüksek riskli hastalarda görülür (24) . BCG tedavisi almış hastalarda yeniden hazırlanan EORTC tablolarında rekürrens için belirleyici olan, önceki nüks oranı ve tümör sayısıdır. T evresi ve histolojik grade, progresyon ve hastalığa özgü sağ kalımı belirler. Genel sağ kalım ise yaş ve histolojik grade ile koreledir.

**Tablo 4 . EORTC skoruna göre Rekürrens ve Progresyon olasılığı**

<b>Rekürrens skoru</b>	<b>1.yılda rekürrens olasılığı (%95 CI)</b>	<b>5.yılda rekürrens olasılığı (%95 cl)</b>
------------------------	---	---

0	% 15(10-19)	%31(24-37)
1-4	%21(21-26)	%46(42-49)
5-9	%38(35-41)	%62(58-65)
10-17	%61(55-67)	%78(73-84)
<b>Progresyon Skoru</b>		
0	%0,2(0-0,7)	%8(0-1,7)
2-6	%1(0,4-1,6)	%6(5-8)
7-13	%5(4-7)	%17/14-20)
14-23	%17(10-24)	%45(35-55)

### 2.D.7 Risk Grupları

Tedavi önerilerini kolaylaştırmak için, hastaları risk gruplarına ayırmak önemlidir. Mevcut prognostik faktörlere ve özellikle de EORTC risk tablolarından elde edilen verilere dayanarak, mesane kanseri tedavi kılavuzları hastaların üç risk grubuna göre sınıflandırılmasını önermektedir.

Prognostik faktörlere dayanarak, yüksek riskli hastaları ayırmak ve en yüksek riskli tümör alt grubunu belirlemek mümkündür. CIS'in eşlik ettiği T1G3/HG tümörler, multipl ve/ veya büyük T1G3/HG tümörler, ve/ veya rekürren T1G3/HG tümörler , prostatik üretrada CIS ile birlikte T1G3/HG tümörler, nadir histolojik varyantlar, ve T1 tümörlerde lenfovasküler invazyon görülmesi en yüksek riskli gruba dahil edilme kriterleridir.

**Tablo 5.** Kasa invaze olmamış mesane kanserleri risk grupları

<b>Risk Grubu</b>	
-------------------	--

Düşük riskli tümörler	Primer, soliter, TaG1 (LG, PUNLMP), < 3cm, CIS yok
Orta riskli tümörler	Düşük ve yüksek risklikategorilerin arasında kalanlar
Yüksek riskli tümörler	Aşağıdakilerin herhangi biri: <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1 tümörler</li> <li>• HG/G3 tümörler</li> <li>• CIS</li> <li>• Multipl, tekrarlayan ve3 cm'den büyük olanTa,G1-G2 tümörler (tümbu koşullar sağlanmalıdır)</li> </ul>
	<b>En yüksek riskli tümör alt grubu</b> Mesane CIS'nin eşlikettiği T1 G3/HG tümörler,multipl ve/ veya büyükT1G3/HG, ve/ veya rekürrenT1G3/HG, prostatiküretrada CISile birlikte T1G3/HG, ürotelyal karsinomada nadirgörülen histolojilerde, ve lenfovasküler invazyonda

## 2.D.8 Kasa İnvaze Olmayan Mesane kanserlerinde Tedavi

Sigara içmenin tümör nüks ve progresyon riskini artırdığı kanıtlanmıştır. Mesane kanserlerinde sigarayı bırakmanın tedavinin sonucunu olumlu yönde etkileyip etkilemeyeceği hala tartışmalı olsa da, hastalara sigaraya bağlı genel riskler nedeniyle sigarayı bırakma konusunda danışmanlık yapılmalıdır.

## **2.D.8.A Adjuvan Tedavi**

### **2.D.8.A.1 İntravezikal Kemoterapi**

TUR tek başına Ta, T1 tümörleri tamamen ortadan kaldırılabilesine rağmen, bu tümörler sıklıkla tekrar eder ve kasa invaziv mesane kanserine ilerleyebilir. Üç aylık nüks oranındaki yüksek değişkenlik, TUR işleminde komplet olarak tümör rezeksiyonunun tamamlanamadığını ya da yüksek oranda hastalarda rekürrens geliştiğini göstermektedir (25). Bu nedenle tüm hastalarda adjuvan tedavi planlaması gerekmektedir.

### **2.D.8.A.2 Postoperatif Tek Doz İntravezikal Kemoterapi**

TUR işlemi sonrası hemen tek doz intravezikal instilasyonun, dolaşımdaki tümör hücrelerini yok ettiği ve rezeksiyon bölgesinde kalan tümör hücrelerinde ve küçük göz ardı edilmiş tümörlerde ablatif bir etki (kemo rezeksiyon) ortaya koyduğu gösterilmiştir.

Perlis ve arkadaşları 1.476 ila 3.103 hastayı içeren dört büyük meta analizde, EORTC toplam risk skoru  $< 5$  ve önceki rekürrens hızı  $\leq 1$  rekürrens/yıl olan hastalarda, TUR sonrası tek doz intravezikal kemoterapi instilasyonunun tek başına TUR ile karşılaştırıldığında nüks oranını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir



(26,27,268,29). Mitomisin C , epirubisin ve pirarubisin intravezikal kemoterapide kullanılır;Ancak randomize çalışmalar ile ilaç etkinlikleri karşılaştırılmamıştır. Tümör hücresi implantasyonunun önlenmesi için intravezikal kemoterapi TUR sonrası ilk birkaç saat içinde (önerilen ilk 2 saat) uygulanmalıdır. Daha sonraki saatlerde tümör hücreleri yoğun şekilde implante olur ve ekstraselüler matriks ile kapatılır. İntrakaviter tedavide kullanılan maddenin ekstravazasyonuna bağlı ciddi komplikasyonlar rapor edilmiştir. Bu nedenle işlem sırasında gerekli önlemler alınmalıdır.

### **2.D.8.A.3 Ek Ajduvan İntravezikal Kemoterapi**

Hastalığın takip sürecinde ek intravezikal kemoterapi gerekliliği prognoza bağlıdır. Düşük riskli tümörlerde postoperatif tek doz intravezikal kemoterapi standart tedavi olsa da; daha yüksek riskli gruplarda rekürrens ve progresyon riski daha yüksek olup tek doz kemoterapi yetersiz kabul edilir.

Yapılan çalışmalarda, orta riskli hastalık takibinde adjuvan intravezikal kemoterapi tekrarlarının, rekürrensi önlemede tek doz intravezikal kemoterapiye üstün olduğu gösterilmiştir. (30,31,32,33). TUR operasyonu sonrası hiçbir tedavi almayan hastalarla, adjuvan intravezikal kemoterapi alan hastalar karşılaştırıldığında rekürrens oranı adjuvan kemoterapi alan grupta bariz olarak düşük olduğu görülmüştür. Bu bilgilere ek olarak intravezikal immünoterapinin (BCG tedavisi) hastalık progresyonunu azalttığı kanıtlanmıştır. Shang ve arkadaşları intravezikal BCG tedavisinin rekürrensi önlemede intravezikal kemoterapiye üstünlüğünü ortaya koymuştur. BCG tedavisi rekürrens ve progresyonu önlemede kemoterapiye üstün olsa da yan etkileri daha fazla ve daha ciddi olarak görülmektedir(34,35,36). Adjuvan intravezikal kemoterapi tekrarlarının fazla bir yıl süresince uygulanması önerilir. İntravezikal kemoterapi

uygulamasında idrar pH'nın ayarlanması ve kemoterapi süresince idrar atılımının azaltılması önerilir. Kemoterapötik ajanın mesanede kalma süresi en az bir saat olmalıdır. Kuroda ve arkadaşları ilacın mesane içi konsantrasyonunun, mesanede kalma süresine göre daha önemli olduğunu belirtmiştir (37). Arends ve arkadaşları orta ve yüksek riskli hastalık için yapılan randomize kontrollü çalışmada mikrodalga ile indüklenmiş Mitomisin C kemohipertermi tedavisinin, bir yıllık BCG immünoterapisine, rekürrensiz takipte üstünlüğünü göstermiştir (38).

#### **2.D.8.A.4 İntravezikal BCG İmmünoterapisi**

Yapılan birçok çalışmada TUR sonrası BCG immünoterapisi, tek başına TUR veya TUR + kemoterapi ile karşılaştırıldığında rekürrensi önlemede üstün olduğu görülmüştür. Ayrıca immünoterapinin tümör progresyon riskini azalttığı da kanıtlanmıştır (32). EORTC meta analizleri, çeşitli BCG suşları arasında etkinlik bakımından büyük farklılıklar olmadığını göstermiştir. EORTC genito-üriner kanser grubu tarafından yapılan meta analizde TUR sonrası BCG idamesi yapılan hastalarda 2,5 yıllık takip sonrası progresyon oranı %9.8, kontrol grubunda %13.8 olarak bulunmuştur

BCG'ye bağlı yan etkiler intravezikal kemoterapiyle karşılaştırıldığında daha sık görülmektedir. Hastaların % 5'inde ciddi yan etkiler görülmekte ve hemen hemen her durumda etkin bir şekilde tedavi edilebilmektedir. İdame tedavisi indüksiyon tedavisi ile karşılaştırıldığında yan etki riskini artırmadığı gösterilmiştir (37). BCG tedavisinin sonlandırılmasını gerektirecek yan etkiler tedavinin ilk yılında daha fazla görülmektedir. TUR sonrası ilk iki haftalık sürede, makroskopik hematüri varlığında, travmatik mesane kateterizasyonu ve semptomatik üriner sistem enfeksiyonunda BCG tedavisinin uygulanması kontrendikedir. İntravezikal BCG uygulamasına bağlı olarak lokal (sistit, hematüri,

granüloamatöz prostatit, epididimoorşit) veya sistemik (ateş, artralji, sepsis, alerji) yan etkileri görülebilir.

#### **2.D.8.A.5 Optimal Tedavi Süresi**

BCG tedavisi Morales tarafından tanımlanmıştır ve başlangıçta altı hafta boyunca intravezikal olarak mesaneye uygulanır. Optimal fayda için BCG tedavisi bir program dahilinde hastalara uygulanmalıdır. BCG tedavisinin rekürrens ve progresyon üzerine etkili olabilmesi için en az bir yıllık uygulanması ve takibinde idame tekrarlarının yapılması gereklidir.EORTC'nin 1355 hasta üzerinde yaptıkları randomize kontrollü çalışmasında 6 haftalık başlangıç dozu sonrası 6-12-18-24-30 ve 36. aylarda 3 haftalık idame dozlar şeklinde 3 yıllık idame BCG tedavisini tanımlamışlardır. Bu çalışmada sadece yüksek riskli hastalıkta, 3 yıllık BCG tedavisinin, 1 yıllık BCG tedavisine Kıyasla rekürrensi azaltmada üstün olduğunu göstermiştir.(40). Multifokal tümörlerde BCG tam doz uygulanmalıdır. Standart BCG dozunun üçte biri, orta riskli tümörler için minimum etkili doz olarak kabul edilir. Bir yıllık idame tedavisinde standart BCG dozunun altında uygulanması rekürrens için daha risklidir. Mitomisin C (kemoterapi) ve BCG (immünoterapi) kombinasyonu, BCG monoterapisine göre rekürrensi daha anlamlı oranda azaltsa da, toksik etkileri açısından daha fazla risklidir.

#### **2.D.8.A.6 CIS Tedavisi**

Ta, T1 tümörlerde eş zamanlı CIS saptanması tümör rekürrens ve progresyon riskini artırır. CIS endoskopik prosedür ile tedavi edilemez. Histolojik olarak CIS tanısı konulduktan sonra tedavi olarak intravezikal BCG ya da radikal sistektomi yapılmalıdır. Retrospektif çalışmalarda, intravezikal kemoterapiye yanıt

%48 iken BCG immünoterapisine yanıt % 72-93'dür. Tedaviye yanıt veren hastaların yaklaşık yarısında ekstravezikal yayılım riski ve yüksek rekürrens olduğu bildirilmiştir. CIS'li hastalarda BCG tedavisi, kemoterapiyle kıyaslandığında progresyonu azaltmada daha başarılıdır (41,42,43,44). Prostatik üretrada veya prostatik duktuslarda CIS görülmesi sağ kalım açısından mesanede CIS görülmesinden daha tehlikelidir. Prostatik üretrada CIS görülmesi halinde tedavi standart intravezikal BCG uygulamasıdır. Ek olarak prostatik üretranın BCG ile temasını artırmak için prostata TUR işlemi uygulanabilir. Fakat CIS'in olası yayılımı dikkate alınmalıdır.

#### **2.D.8.B İntravezikal Tedavi Başarısızlığı**

Kasa invaze olmayan mesane kanserli hastalarda intravezikal kemoterapi sonrası nüks gelişen hastalar, intravezikal BCG uygulamasından fayda görebilir. İntravezikal BCG uygulamasının etkinliği daha önce uygulanan kemoterapiden etkilenmez (34).

BCG tedavi başarısızlığında iki durum söz konusudur. İlki BCG tedavisinin bitmesi sonrası yüksek Grade/Grade 3 kanser rekürrensi görülmesidir. Diğeri de BCG'ye dirençli hastalık mevcudiyetidir.. BCG dirençli hastalık, BCG tedavi sürecinde görülen CIS veya high Grade nüksleri kapsar.

BCG tedavisi sonrası yüksek Grade/Grade 3 rekürrens görülmesi durumunda ilk tercih radikal sistektomidir. BCG tedavisi almakta olan hastada 3. ayda T1 high grade nüks saptanması durumunda (BCG dirençli hastalık), tedaviye BCG ile devam etmek progresyon riskini arttırmaktadır. BCG tedavisi sırasında 3. ve 6. ayda Ta high grade ya da CIS nüks olması durumu,BCG refraktör olarak

kabul edilir. BCG tedavisi sırasında 3. ayda CIS durumunda BCG'nin devam edilmesi %50 olguda başarılı olabilmektedir (45). Güncel literatüre göre BCG başarısızlığı olan hastalarda, radikal sistektomi dışında uygulanan diğer tedaviler onkolojik olarak başarılı değildirler(46).

### 2.D.8.C. Radikal Sistektomi

Kasa invaze olmayan mesane kanserli hastalarda, kas invazyonunu içeren progresyon gelişebilir. Bu hastaların prognozu primer tanısı kasa invaze mesane kanseri olan hastalara göre daha kötüdür (47). EORTC'ye göre hazırlanmış risk sınıflamasında, en yüksek riskli tümör alt grubundaki hastalara acil radikal sistektomi önerilmektedir.

Bu hasta grubunda operasyonun riskleri, morbiditesi ve hayat kalitesine etkisi göz önünde bulundurulmalıdır . BCG dirençli hastalıkta erken radikal sistektomi kuvvetli olarak önerilir, çünkü gecikmiş operasyon hastalığa spesifik sağkalımı azaltmaktadır (47).

**Tablo 6.** Risk gruplarına göre Ta, T1 ve CIS tümörlerde tedavi önerileri

Düşük riskli tümörler	Primer, soliter, TaG1/(LG, PUNLMP), <3cm, CIS yok.	Hızlı tek doz intravezikal kemoterapi
Orta risk tümörler	Düşük ve yüksek riskli kategorilerin arasında kalanlar	(yıllık $\leq 1$ rekürrens) ve EORTC risk skoru <5 olan hastalarda TUR-M sonrası erken te k doz intravezikal kemoterapi. Tüm hastalarda ya yıllık tam doz intravezikal

		BCG(3,6 ve 12. aylarda üç haftalık tedavi)ya da en fazla biryıllık kemoterapi instilasyonu
		(optimaldoz bilinmemektedir)
Yüksek riskli tümörler	Aşağıdakilerin herhangi biri: <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1 tümörler</li> <li>• HG/G3 tümörler</li> <li>• CIS</li> <li>• Multipl, tekrarlayan ve3 cm'den büyük olan Ta,G1-G2 tümörler (tüm bu koşullar sağlanmalıdır.</li> </ul>	İntravezikal tamdoz 1-3 yıllık BCG tedavisi ya da sistektomi
En yüksek riskli tümör alt grubu	Mesane CIS'nun eşlik ettiği T1G3/ HG tümörler,multipl ve/ veya büyük T1G3/HG, ve/ veya rekürren T1G3/HG, prostatik üretrada CIS ile birlikte T1G3/HG, nadir görülen histolojiler, lenfovaskuler invazyon	intravezikal tam doz 1-3 yıllık BCG tedavisini kabul etmeyenlerde radikal sistektomi düşünülmelidir.

## 2.D.9 Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserlerinde Takip

Rekürrens ve progresyon riskinden dolayı KİOMK hastaları takip edilmelidir. Takiplerinde sistoskopi ve görüntülemelerin sıklığı hastanın riskine göre belirlenmelidir.

Kasa invaze tümörler ve kasa invaze olmayan HG/G3 tümör rekürrenslerinin erken yakalanması hayati öneme sahiptir. Düşük riskli gruptaki tümör nüksü hemen her zaman düşük evre ve derecededir (LG/G1). Küçük, invaziv olmayan (TaLG/G1), düşük dereceli papiller tümörlerin nüksleri hasta için erken bir tehlike oluşturmaz ve bunların erken yakalanması başarılı bir tedavi için şart değildir. Bu olgularda küçük papiller nükslerin gününbirlik olarak fulgurasyonu tedavi yükünü azaltan güvenli bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

TUR-T sonrası üçüncü aydaki ilk sistoskopi rekürrens ve progresyon riski açısından önemli bir prognostik göstergedir. Bundan dolayı Ta, T1 ve CIS olan tüm olgularda ilk sistoskopi TUR-T sonrası 3. ayda yapılmalıdır.

Mesane kanseri hastalarının takip sıklığı ve metodunu belirlerken aşağıdaki öneriler dikkate alınmalıdır:

- Multipl tümörlü ve yüksek riskli hastalarda, üst üriner sistemde rekürrens riski artmaktadır .Yüksek riskli tümörlerde yıllık olarak üst üriner sistem görüntülemesi (BT-Ürografi / İVP) tavsiye edilmektedir.
- Düşük riskli olgulara 3. ayda sistoskopi yapılmalı, negatif çıkarsa daha sonraki sistoskopinin 9 ay sonra, takiben 5 yıl boyunca yılda bir yapılması tavsiye edilir.
- Yüksek riskli tümörü olan olgulara 3 ayda bir sistoskopi yapılmalı ve üriner sitoloji alınmalıdır. Eğer negatif sonuçlanırsa, daha sonraki sistoskopi ve

sitoloji 2 sene boyunca 3 ayda bir ve 5 seneye kadar 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir tekrarlanmalıdır.

- Orta riskli Ta tümörü olan olgularda kişisel ve subjektif faktörlere uyumlu olarak sistoskopi ve sitoloji kullanılarak düşük ve orta riskli hastalık takip sıklığı arasında bir izlem şeması belirlenmelidir.

## 2.E. Kollajen 6 Alfa 3 (COL6A3)

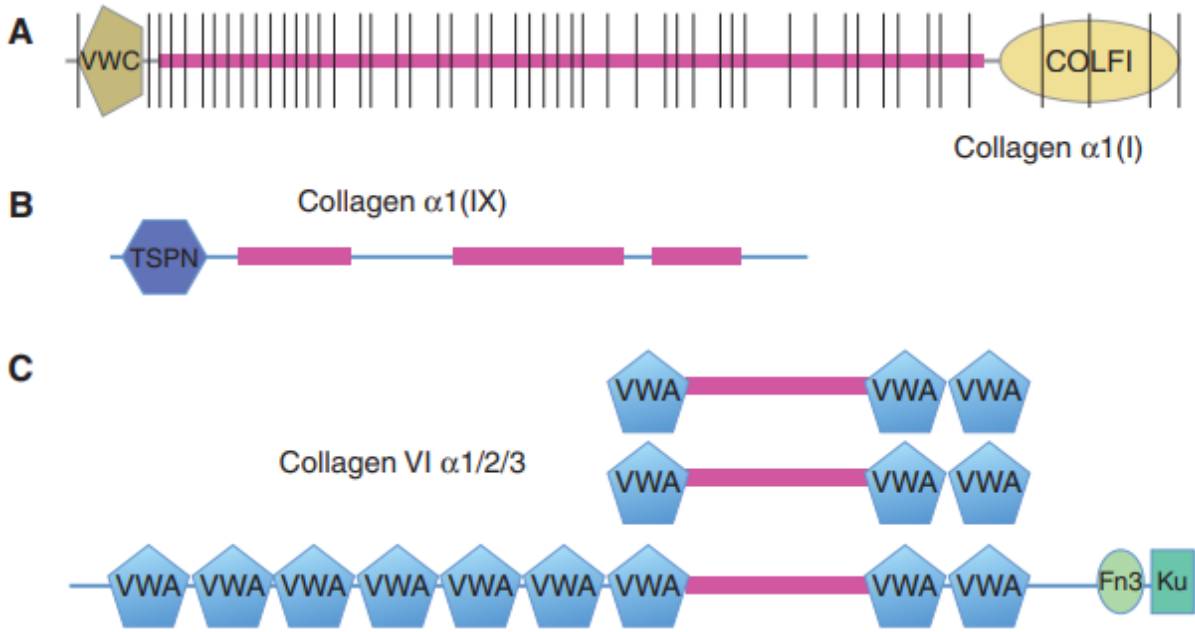
Ekstraselüler matriks (ECM), farklı fonksiyonları olan 300'e yakın protein içermektedir (48,49). ECM'de kollajen, fibronektin, laminin ve matriks metalloprotein (MMP) gibi modifiye edici proteinler bulunmaktadır. Bu oluşumlar doku yapısında önemli bir yere sahiptir. Yapılan çalışmalarda ECM'deki proteinlerin; tümör hücre proliferasyonu, farklılaşması, invazyon ve adezyon gibi kritik öneme sahip hücresel fonksiyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir (3).

ECM'de en fazla bulunan protein kollajendir. İnsan genomunda dört adet kollajen geni saptanmıştır. Bu genlerden en az 28 farklı tip kollajen sentezlenir. İntersitisyel matrikste Tip I,III,V,VI,VII ve XII kollajenler bulunmaktadır.

Kollajen VI, üç ana polipeptit zincirden oluşan ECM'nin başlıca proteindir.  $\alpha 1(VI)$ ,  $\alpha 2(VI)$  ve  $\alpha 3(VI)$  genleri tarafından sırası ile COL6A1, COL6A2, ve COL6A3 kodlanır.  $\alpha 1(VI)$  ve  $\alpha 2(VI)$  zincirleri 1000'e yakın aminoasit ile 140-150 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. Fakat  $\alpha 3(VI)$  zinciri, 2500-3100 aminoasit içeren değişken varyantlarla birleştirilmiş üç kat daha büyük (250-300 kDa) bir yapıdadır. Her bir zincir, büyük N- ve C- terminal globüler bölgeler ile çevrili kısa üçlü sarmal bölge ile karakterize edilir. Zincirler von Willebrand faktör



A (vWF-A) ile benzerlik gösteren tekrarlayan 200 aminoasit dizelerinden oluşur.  $\alpha 1$  (VI) ve  $\alpha 2$  (VI) zincirleri bir N-terminal (N1) ve iki C-terminal (C1 ve C2) vWF-A modülüne sahiptir.  $\alpha 3$  (VI) zinciri, 12 vWF-A modülden (N1 – N10, C1, C2) ve üç farklı C-terminal alanından (C3-C5) oluşan daha büyük N ve C-terminal globüler bölgeden oluşur(49,50)



**şekil 6.** kollajen 6 alt tipleri

Kollajen VI; iskelet kası, cilt, akciğer, kan damarları, kornea, spinal disk, periferik sinir , beyin, miyokard ve adipoz dokularda yaygın olarak bulunmaktadır. Kollajen VI, ECM içinde mikrofilamentleri oluşturarak doku yapısında rol almaktadır. Ayrıca yapılan bir çalışmada Kollajen VI'nın hücresel sinyal yollarını tetikleyerek apoptoz, otofaji, hücre proliferasyonu, angiogenez, fibrozis ve inflamasyon düzenleyici etkisinin de olduğu gösterilmiştir (51).

Kollajen VI (COL6A1, COL6A2, ve COL6A3), bir çok farklı tümör dokusu ve stromasında yüksek düzeyde bulunmuştur. İnsan ve transgenik farelerde yapılan Pankreas duktal karsinom çalışmalarında COL6A3 düzeyinin arttığı saptanmıştır(4,52).

COL6A3'ün proteolitik işlevi sonrası C-terminalin ( C5) ayrılması ile oluşan protein parçası endotrofin (ETP) olarak adlandırılır. ETP, meme ve kolon kanser stromasında bol miktarda bulunmuştur (53).

**Tablo 7 : İnsan tümörlerde Kollajen VI (54)**

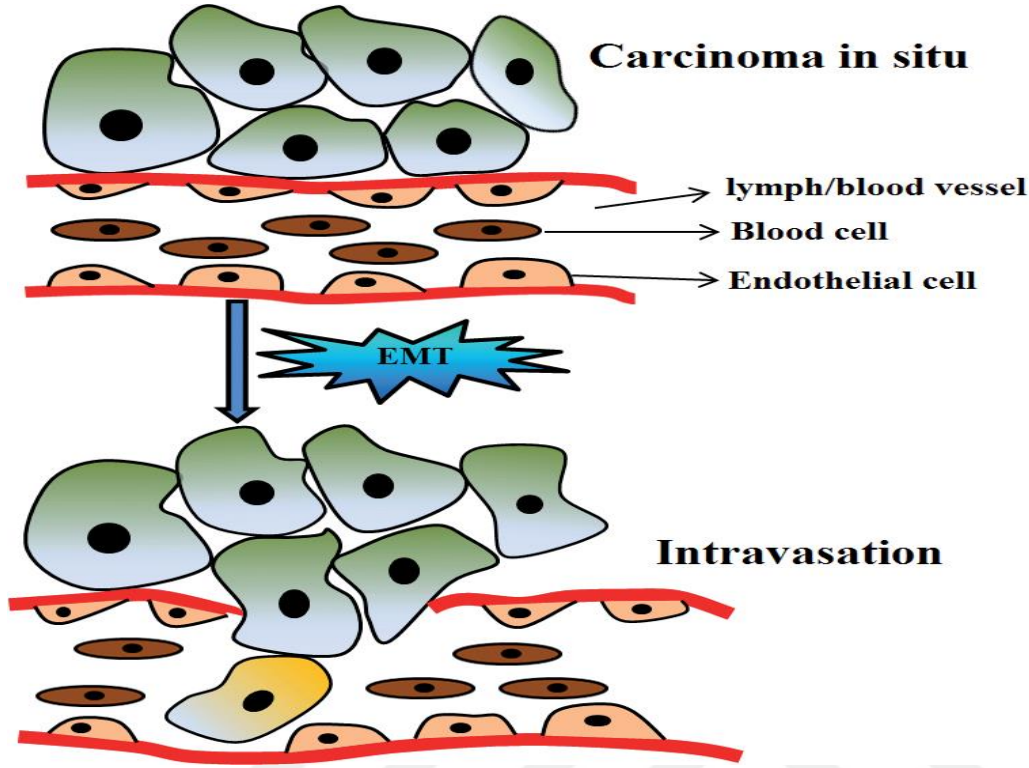
Tümör tipleri	Gen/Protein	Bulduğu yer
Glioblastom	Kollajen VI	Normal damarın adventisiası
Kutanöz nörofibromatoz	COL6A3 ve COL6A2	Endotelial hücre
Melanom	Kollajen VI	Vasküler bölge ve tümör hücre
Over kanser	cOL6A3 ve Kollajen VI	Tümör hücre,ECM,Tümöre derive over epitelyal hücre
Akciğer kanser	COL6A3	Tümör endotelyum
Özofagus kanser	COL6A3	Tümör endotelyum
Astrojitoma	COL6A1	Belirtilmemiş
Juvenil angiofibroma	COL6A1,COL6A2,COL6A3 ve Kollajen VI	Tümör endotelyum
Pankreas cancer	COL6A3 ve $\alpha 3(VI)$	Desmoplastik Stroma
Meme Kanser	Kollajen VI, $\alpha 3(VI)$ ve ETP	Tümör invaziv odakta,adipoz doku
Kolon cancer	COL6A3, ETP	Tümör endotelyum

### **2.E.1. COL6A3 ve İnflamasyon**

İnflamasyon, tümör gelişimi ve metastazında önemli bir rol oynar. İnflamasyon faktörleri arasında, Tümör ilişkili makrofaj (TAM) en önemlisi olarak görülmektedir. TAM hücreleri antitümör mekanizmaları engelleyerek tümör anjiogenezi, büyümesi ve metastazını kolaylaştırır. Makrofajlar; tümör supresor M1 ve tümör promoter M2 olarak iki tipe ayrılır. TAM hücrelerini oluşturan M2 tip, TFG- $\beta$ , interlökin(IL) -4 ,IL-10 ve IL-13 tarafından indüklenerek çok yüksek düzeyde COL6A3 sentezine neden olurlar. Ayrıca in vitro yapılan çalışmalarda, Kollajen VI'nın makrofaj adezyonunu artırarak makrofaj aktivasyonunda rol oynadığı görülmüştür (55). Tümör dokularında Kollajen VI ekspresyonu ve makrofaj aktivasyonu arasında pozitif feedback mekanizması olduğu düşünülmektedir (55).

### **2.E.2 COL6A3 ve Epitelyal Mezenkimal Geçiş (EMT)**

Kanser hücreleri epitel hücrelerinden kaynaklanan adezyon özellikleri nedeniyle birbiriyle yapışık olarak bulunurlar. Fakat bazı durumlarda kanser hücreleri epitel özelliklerini kaybederek mezenkimal fenotipe dönüşürler. Hücrelerin bu özellikleri epitelyal mezenkimal geçiş (EMT) olarak adlandırılır. EMT geçiren kanser hücreleri E- kadherin ekspresyonu ve epitelyal hücreler arasındaki junction komponentlerini kaybederek invaziv özellik kazanır ve bazal membranı yıkararak intravazasyon ile dolaşıma girerler (54,55,56)



Şekil 7. EMT ve Tümör Progresyon

EMT'ye neden olan TGF- $\beta$ /Smad sinyal yolağı, TGF- $\beta$  reseptör kinaz Smad2/3'ü fosforile ederek Smad4 ile kompleks bir yapı oluşmasını sağlar. Yapılan çalışmalarda COL6A3'ün bu yolağı indüklediği görülmüştür. Yan Huag ve arkadaşları tarafından COL6A3'ün EMT üzerindeki etkisi araştırılmıştır. EMT'nin tümör invazyonu ve progresyonu üzerindeki etkisi E- kadherin gibi adezyon moleküllerin ekspresyonunu azaltıp; N-kadherin, MMP2, MMP9 ve vimentin ekspresyonunu artırarak olduğu gösterilmiştir. Çalışmada COL6A3 geninin inaktivasyonu sonrası MMP2, MMP9 ve vimentin ekspresyonun azaldığı görülmüştür. Sonuç olarak mesane kanserlerinde COL6A3'ün tümör migrasyon ve progresyon ile bağlantılı EMT proteinlerini regüle ettiği gösterilmiştir (56).

### **3.AMAÇ**

Bu çalışma kliniğimizde primer Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri tanısı alan hastalarda,

- 1.Rekürrens ve progresyon oranını, EORTC rekürrens ve progresyon risk skoru ile değerlendirmek,
2. Tümör materyallerinde COL6A3 düzeylerini tanımlamak ve EORTC skoru , klinik bilgi ile birleştirerek; COL6A3'ün tümör rekürrens ve progresyon riskini öngörmedeki etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır.

### **4. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **4.A Hasta Seçimi ve Yöntem**

Çalışma, Sağlık bilimleri üniversitesi tıp fakültesi dekanlığı tarafından tez olarak kabul edildikten sonra, SBÜ Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 2018.06.2.05.061 karar no ile onaylanmıştır. İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği'nde 2012 ve 2017 yılları arasında primer kasa invaze olmayan mesane kanseri (KİOMK) nedeniyle TUR (Mesane) operasyonu yapılan hastaların retrospektif olarak kayıtları bütün hastalardan, medikal bilgilerinin bilimsel çalışmalarda kullanılabileceğine dair aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra incelendi. Kasa invaze olmayan mesane kanseri tanısı almış 86 hasta ve kontrol grubu olarak 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların kişisel medikal kayıtları, laboratuvar sonuçları ve patoloji raporları değerlendirildi.

Hastalarımızın önemli bir kısmında ilk görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi kullanılmış pek azında buna ek olarak BT ya da MR ürografi yapıldığı anlaşılmaktadır. Kanselerin histopatolojik derecelenmesinde 2004 DSÖ sınıflamasının, evrelendirilmesinde ise UICC'nin TNM 2009 sınıflandırmasının

kullanılmış olduğu görüldü. Hastalarımızın EORTC önerilerine göre tümör sayısı, tümör çapı, rekürrens hızı, T evresi, eş zamanlı CIS varlığı ve histolojik derecesi değerlendirildi. Rekürrens ve progresyon risk skorları ile 1. ve 5. yıl rekürrens ve progresyon yüzdeleri hesaplandı. Hastaların takip süresi 12 - 60 ay (ortalama 32.6 ay) arasındaydı. 60 ay'ı tamamlayan hasta sayımızın az olması nedeniyle 12. Ay rekürrens ve progresyon ile toplam takip süresince olan rekürrens ve progresyon durumu incelenmiştir. Hastalarımıza EAU kılavuzuna uygun olarak postoperatif adjuvan kemoterapi ya da immunoterapi uygulanmıştır.

Hastalar ilk TUR mesane sonrası histopatolojik derecelendirmesine göre üç gruba ayrılarak incelendi. Hastaların 27'si ( %27,6) Ta düşük dereceli (TaLG) , 27'si ( %27,6) Ta yüksek dereceli (TaHG) ve 32'si (%32,7) T1 düşük/yüksek dereceli (T1LG/HG) ' idi. Kontrol grubu 12 hastadan oluşturuldu. Kontrol grup, mesane kanser hikayesi olmayan BPH nedeniyle TUR prostat sırasında alınan prostatik üretra örneğinden oluşturuldu.

**Tablo 8:** Patoloji derecesi incelenmesi

	Hasta Sayısı	Yüzdesi
<b>TaLG</b>	27	27,6
<b>TaHG</b>	27	27,6
<b>T1LG/HG</b>	32	32,7
<b>Kontrol</b>	12	12,2
<b>Total</b>	98	100,0

## **4.B İmmünohistokimyasal Boyama**

Olguların TUR materyallerine ait Hematoksilen-Eozin boyalı preparatları incelenerek tümörü en iyi temsil eden; nekroz, kanama ve artefaktın en az olduğu doku blokları seçildi. Bu bloklardan immünohistokimyasal olarak COL6A3 antikorları çalışılmak üzere 3-4 mikron kalınlığında kesitler, pozitif şarjlı lamlara alındı. Kesitler 60 derece sıcaklıktaki etüvde 60 dakika bekletildi. Etüvden alınan kesitler, oda sıcaklığında 10 dakika bekletildikten sonra ventana benchmark XT modeli cihazda multimer teknolojiye dayalı XT DAB V3 protokolüyle otomatik olarak boyandı. Boyama işlem bittikten sonra cihazdan alınan kesitler 5-10 dakika sabunlu suda yıkandı. Kurutularak %96'lık alkol ve ksilenden geçirilen lamlar, sakura Tissue Tek Film model otomatik film kapama cihazında kapatıldı.

## **4.C. İmmünoreaktivitenin Değerlendirilmesi**

Değerlendirmeler Olympus marka U-MDOB3 model 8H16329 seri nolu mikroskopta yapıldı. Yüksek gradeli, düşük gradeli invaziv ve noninvaziv tümör camlar tarandı. Lam ve blok seçildi. Tümör ve kontrol kesitlerine COL6A3 antikor uygulandı. İnceleme tek Üropatolog tarafından yapıldı. T1LG/HG'de COL6A3 yoğunluk düzeyleri stroma, epitel, invaziv ve varyant alanlarında bakıldı. TaLG/HG ve kontrol gruplarında COL6A3 yoğunluk düzeyleri epitel ve stromada bakıldı. Boyanma yoğunluğu kontrol grubuna göre hiç(0), hafif (+1), orta kuvvetli (+2) ve kuvvetli (+3) olarak semikantitatif değerlendirildi

#### 4.D. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistik analizinde IBM SPSS STATISTICS 25.0 paket programı kullanılmıştır. Frekans, yüzde gibi tanımlayıcı istatistiklerden faydalanılmıştır ve analitik karşılaştırmalar yapılmıştır. Kategorik verilerde ve nümerik verilerde parametrik olmayan istatistikler kullanılmıştır. Gruplar arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan iki değişken grubu arasında anlamlı farklılık incelemesinde ise Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri değişken grubu arasında anlamlı farklılık değerlendirilmesinde ise Kuruskal Wallis testi kullanılmıştır. Rekürrens ve progresyon tanısı amacıyla cut-off değeri bulunması için ROC analizi yapıldı. ROC eğrisi altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlılığı  $p < 0,05$  olarak alındı.

#### 5. BULGULAR

Çalışmaya, 2012-2017 yılları arasında primer mesane kanseri nedeniyle TUR Mesane operasyonu olan, patolojisi kasa invaze olmayan, ürotelyal mesane kanseri tanısı almış, adjuvan kemoterapi ya da immünoterapi uygulanan ve kliniğimizde en az 12 ay takip süresi olan 86 hasta dahil edildi. Kontrol grubu, mesane kanser hikayesi olmayan, BPH nedeniyle TUR-P yapılan 12 hastanın prostatik üretra örneklerinden oluşturuldu. Toplam olarak 98 hasta çalışmaya eklendi.

Hastaların 87'si erkek (%88,7), 11'i kadın (%11,2) idi. Mesane kanseri hastalarının ortalama yaşı 63,7 yıl (reng 26-90), kontrol grubunun ortalama yaşı 59,3 (reng 55-69). Çalışmamızda rekürrens 1. Yılda toplam 18 hastada (%20,9),



toplam takip sürecinde ise 19 hastada ( %22.1) görülmüştür.. Progresyon 1. yılda 5 hastada (%5,8), toplam takip süresince 9 hastada (%10,5) görülmüştür (Tablo 9).

**Tablo 9:** Hastaların klinik rekürrens ve progresyon incelemesi

Değişkenler	Yok		Var	
	Hasta Sayısı	Yüzdesi	Hasta Sayısı	Yüzdesi
<b>Bir yıllık rekürrens</b>	68	79,1	18	20,9
<b>Toplam rekürrens</b>	67	77,9	19	22,1
<b>Bir yıllık progresyon</b>	81	94,2	5	5,8
<b>Toplam progresyon</b>	77	89,5	9	10,5

Yaşa göre patoloji dereceleri incelendiğinde arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ( $p=0,00$ ;  $p<0,05$ ). En düşük 57,18 ortalama ile hastalar TaLG patolojisindedir, ikinci olarak 63,81 ortalama ile TaHG patolojisinde ve 70.03 ortalama ile T1LG/HG patoloji evresindedir (Tablo 10).

**Tablo 10 : Patoloji derecesi ile yaş arasındaki ilişki**

Değişkenler	Patoloji	N	Ort	SS	Min	Mak	Test değeri	P değeri	N
Yaş	TaLG	27	57,18	14,24	26	80	60	17,65	<b>0,000*</b>
	TaHG	27	63,81	9,15	42	83	65		
	T1LG/HG	32	70,03	9,77	44	90	70		

*Kruskal Wallis Analysis*

*\*p<0,005*

Hastaların epitel COL6A3 yoğunluk düzeylerine göre incelendiğinde; %57,1'i hafif, %33,7'si orta kuvvetli ve %9,2'sinin kuvvetli düzeyde olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubundaki hastaların hiç birinde epitelde boyanma görülmedi. Stroma COL6A3 yoğunluk düzeyleri incelendiğinde %43,9'u hafif, %37,8'i orta kuvvetli ve %18,4'ü kuvvetli düzeyindedir. T1LG/HG grubun içinde 23 hastada invaziv alan COL6A3 düzeyi değerlendirildi. Geri kalan 9 hastanın patolojisi T1 olmasına rağmen teknik yetersizlik nedeniyle invaziv alan seçilemedi. İnvaziv alandaki COL6A3 yoğunluk düzeyi %34,8 oranla hafif, %34,8 oranla orta kuvvetli ve %30,4 oranla ise kuvvetli düzeyindedir. T1LG/HG grubunda 4 tane mikropapiller varyant odağı saptandı. Varyant odaklarında COL6A3 yoğunluk düzeyleri hepsinde kuvvetli (3+) olarak bulundu. Fakat sayı yetersizliği nedeniyle istatistiksel incelemeye alınmadı (Tablo 11).

**Tablo 11:** Hastaların Col6A3 yoğunluk düzeyleri incelemesi

Değişkenler	Hafif(1+)		Orta Kuvvetli(2+)		kuvvetli(3+)	
	Hasta Sayısı	Yüzdesi	Hasta Sayısı	Yüzdesi	Hasta Sayısı	Yüzdesi
<b>Epitel COL6A3 yoğunluk</b>	44	51,2	33	38,3	9	10,4
<b>Stroma COL6A3 yoğunluk</b>	43	43,9	37	37,8	18	18,4
<b>Invasive COL6A3 yoğunluk</b>	8	34,8	8	34,8	7	30,4

Mesane kanser spesimenlerinde epitel COL6A3 yoğunluk düzeyleri ile patoloji derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ( $p=0,034$ ;  $p<0,05$ )., Epitel COL6A3 yoğunluk düzeyleri hafif olanlarda 44 hasta vardır; %45,7'si TaLG , %27,7'si TaHG , %31,8'i T1LG/HG derecesindedir. Epitel COL6A3 yoğunluk düzeyleri orta kuvvetli olanlarda 33 hasta vardır; %21,2'si TaLG, %36,4'ü TaHG, %42,4'ü T1LG/HG derecesindedir. Epitel COL6A3 yoğunluk düzeyleri kuvvetli olanlarda 9 hasta vardır; %55'i TaHG ve %44'ü T1LG/HG derecesindedir. Kontrol grubunda epitelde anlamlı COL6A3 boyanması görülmedi.

**Tablo 11:** Patoloji derecesi ile epitel COL6A3 yoğunluk çaprazlaması

			Epitel COL6A3 yoğunluk			Toplam	Test değeri	P değeri
			Hafif	Orta kuvvetli	kuvvetli			
Patoloji Grade	TaLG	Hasta sayısı	20	7	0	27	10,38	<b>0,034*</b>
		Yüzdesi	45,7	21,2	0,0	31,4		
	TaHG	Hasta sayısı	10	12	5	27		
		Yüzdesi	27,7	36,4	55,6	31,4		
	T1LG/HG	Hasta sayısı	14	14	4	32		
		Yüzdesi	31,8	42,4	44,4	37,2		
Toplam		Hasta sayısı	44	33	9	86		
		Yüzdesi	100,0	100,0	100,0	100,0		

*Chi-Square Analysis**\*p<0,05*

Stroma COL6A3 yoğunluk düzeyi ile patolojik derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,001$ ;  $p<0,05$ ). Stroma COL6A3 yoğunluk düzeyleri hafif olanlarda 43 hasta vardır; %34,9'u TaLG, %14'ü TaHG, %25,6'sı T1LG/HG derecesinde ve %25,6'sı kontrol grubudur. Stroma COL6A3 yoğunluk

düzeyleri orta kuvvetli olanlarda 37 hasta vardır; %18,9'u TaLG, %32,4'ü TaHG, %45,9'u T1LG/HG derecesinde ve kontrol grubu hastası %2,7'dir. Stroma COL6A3 yoğunluğu düzeyleri kuvvetli kategorisinde 18 hasta vardır; %27,8'i TaLG, %50'si TaHG, %22,2'si T1LG/HG derecesinde ve kontrol grubu hastası yoktur.

**Tablo 12:** Patoloji derecesi ile stroma COLA63 yoğunluk çaprazlaması

			Stroma Col6A3 yoğunluk			Toplam	Test değeri	P değeri
			Hafif	Orta kuvvetli	Kuvvetli			
Patoloji Evreleri	TaLG	Hasta sayısı	15	7	5	27	22,80	0,001*
		Yüzdesi	34,9	18,9	27,8	27,6		
	TaHG	Hasta sayısı	6	12	9	27		
		Yüzdesi	14,0	32,4	50,0	27,6		
	T1LG/HG	Hasta sayısı	11	17	4	32		
		Yüzdesi	25,6	45,9	22,2	32,7		
	Kontrol	Hasta sayısı	11	1	0	12		
		Yüzdesi	25,6	2,7	0,0	12,2		

<b>Toplam</b>	<b>Hasta sayısı</b>	43	37	18	98		
	<b>Yüzdesi</b>	100,0	100,0	100,0	100,0		

Klinik toplam rekürrens ve progresyon oranı ile epitel , stroma ve invaziv alandaki COL6A3 yoğunluğu arasında istatistik anlamlılık saptanmadı (Tablo 12).

**Tablo 12:** Klinik toplam rekürrens ile epitel COL6A3 yoğunluk arasındaki ilişki

Değişkenler			Klinik toplam rekürrens		Toplam	Test değeri	P değeri
			yok	var			
Epitel Col6A3yoğunluk	Hafif	Hasta sayısı	34	8	44	0,795	0,672
		Yüzdesi	50,7	52,6	51,2		
	Orta kuvvetli	Hasta sayısı	25	8	33		
		Yüzdesi	37,3	42,1	38,4		
	kuvvetli	Hasta sayısı	8	1	9		
		Yüzdesi	11,9	5,3	10,5		

<b>Toplam</b>	<b>Hasta sayısı</b>	67	19	86		
	<b>Yüzdesi</b>	100,0	100,0	100,0		

Chi-Square Analysis

\* $p < 0,05$

Klinik progresyon ile epitel, stroma ve invaziv alan COL6A3 yoğunluğu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 13, 14,15).

**Tablo 13:** Klinik progresyon ile epitel COL6A3 yoğunluk arasındaki ilişki

Değişkenler			Klinik toplam progresyon		Toplam	Test değeri	P değeri
			yok	var			
Epitel Col6A3 yoğunluk	Hafif	Hasta sayısı	41	3	44	1,162	0,169
		Yüzdesi	53,2	33,3	51,2		
	Orta kuvvetli	Hasta sayısı	28	5	33		
		Yüzdesi	36,4	55,6	38,4		
	Kuvvetli	Hasta sayısı	8	1	9		
		Yüzdesi	10,4	11,1	10,5		
<b>Toplam</b>		Hasta sayısı	77	9	86		

	<b>Yüzdesi</b>	100,0	100,0	100,0		
--	----------------	-------	-------	-------	--	--

Chi-Square Analysis

\* $p < 0,05$

**Tablo 14:** Klinik progresyon ile stroma COL6A3 yoğunluk arasındaki ilişki

Değişkenler			Klinik toplam progresyon		Toplam	Test değeri	P değeri
			yok	var			
Stroma Col6A3 yoğunluk	Hafif	Hasta sayısı	29	3	32	1,158	0,560
		Yüzdesi	37,7	33,3	37,2		
	Orta kuvvetli	Hasta sayısı	31	5	36		
		Yüzdesi	40,3	55,6	41,9		
	Kuvvetli	Hasta sayısı	17	1	18		
		Yüzdesi	22,1	11,1	20,9		
Toplam		Hasta sayısı	77	9	86		
		Yüzdesi	100,0	100,0	100,0		

Chi-Square Analysis

\* $p < 0,05$



**Tablo 15:** Klinik progresyon ile İnvaziv COL6A3 yoğunluk arasındaki ilişki

Değişkenler			Klinik toplam progresyon		Toplam	Test değeri	P değeri	
			None	Present				
Invasive Col6A3 yoğunluk	Hafif	Hasta sayısı	6	2	8	2,060	0,160	
		Yüzdesi	30,0	66,7	34,8			
	Orta kuvvetli	Hasta sayısı	7	1	8			
		Yüzdesi	35,0	33,3	34,8			
	kuvvetli	Hasta sayısı	7	0	7			
		Yüzdesi	35,0	0,0	30,4			
	Toplam		Hasta sayısı	20	3			23
			Yüzdesi	100,0	100,0			100,0

Chi-Square Analysis

\* $p < 0,05$

1.yıl ve 5.yıl EORTC rekürrens ve epitel Col6A3 yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tablo 16). 1. yıl ve 5. yıl EORTC progresyon skoruna göre epitel COL6A3 yoğunluk düzeyleri incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (tablo 16).

1. yıl beklenen progresyon ortalama yüzdesi epitel COL6A3 yoğunluk hafif düzeyinde %4,85, orta kuvvetli düzeyinde % 4,95 ve kuvvetli düzeyinde %9'dur (Tablo16).

5. yıl EORTC progresyon değerine göre epitel COL6A3 yoğunluk grupları incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (tablo 16). 5. yıl beklenen progresyon ortalama yüzdesi epitel COL6A3 yoğunlukları bakıldığında; hafif düzeyinde 15,29, orta kuvvetli düzeyinde 16,07 ve kuvvetli düzeylerinde 26,03'tür (Tablo 16).

**Tablo 16:** Epitel Col6A3 yoğunluk ile EORTC rekürrens, EORTC progresyon değerleri incelemesi

Değişkenler	Epitel Col6A3 yoğunluk	N	Ort	SS	Min	Mak	Test değeri	P değeri
Yaş	Hafif	39	62,41	11,74	26	80	2,59	0,273
	Orta kuvvetli	33	66,36	12,85	33	90		
	Kuvvetli	9	69,00	8,18	59	83		
EORTC Rekürrens skor	Hafif	39	4,89	3,33	0	12	2,363	0,307
	Orta kuvvetli	33	5,54	3,32	0	12		
	Kuvvetli	9	6,88	2,36	5	12		
EORTC 1. yıl rekürrens	Hafif	39	32,41	12,39	15	61	4,326	0,115
	Orta kuvvetli	33	35,42	13,27	15	61		
	Kuvvetli	9	40,55	7,66	38	61		

EORTC 5. yıl rekürrens	Hafif	39	54,38	13,84	31	78	3,876	0,144
	Orta kuvvetli	33	57,21	12,82	31	78		
	Kuvvetli	9	63,77	5,33	62	78		
EORTC Progresyon skor	Hafif	39	7,435	5,33	0	18	4,415	0,110
	Orta kuvvetli	33	8,09	4,15	0	15		
	Kuvvetli	9	11,11	3,14	8	15		
EORTC 1. yıl progresyon	Hafif	39	4,85	5,62	0,20	17	6,594	<b>0,037*</b>
	Orta kuvvetli	33	4,95	4,94	0,20	17		
	Kuvvetli	9	9,00	6,00	5,00	17		
EORTC 5. yıl progresyon	Hafif	39	15,29	14,28	0,80	45	6,594	<b>0,037*</b>
	Orta kuvvetli	33	16,07	12,30	0,80	45		
	Kuvvetli	9	26,33	14,00	17	45		

*Kruskal Wallis Analysis*

*\*p<0,05*

EORTC rekürrens değerine göre stroma COL6A3 yoğunluğu incelendiğinde aralarında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (tablo 17). 1. yıl EORTC progresyon değerine göre stroma COL6A3 yoğunluk grupları incelendiğinde aralarında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,046$ ;  $p<0,05$ ). 1. yıl EORTC progresyon ortalama yüzdesi stroma COL6A3 yoğunluk hafif düzeyinde 3,78, orta kuvvetli düzeyinde 6,60 ve kuvvetli düzeyinde 5,13'tür. (Tablo 17).

EORTC 5. yıl progresyon değerine göre stroma COL6A3 yoğunluk grupları incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,046$ ;  $p<0,05$ ). 5. yıl EORTC progresyon ortalama yüzdesi, stroma COL6A3 yoğunluk hafif düzeylerinde 12,90, orta kuvvetli düzeylerinde 20,03 ve kuvvetli düzeylerinde 16,20'dir. Beşinci yıl beklenen progresyon ortalaması, en yüksek orta kuvvetli düzeylerinde, en düşük olarak hafif düzeylerinde (Tablo 17).

**Tablo 17:** Stroma Col6A3 yoğunluk ile rekürrens EORTC, progresyon EORTC değerleri incelemesi

Değişkenler	Stroma Col6A3 yoğunluk	N	Ort	SS	Min	Mak	Test değeri	P değeri
Yaş	Hafif	29	65,20	13,48	32	84	4,502	0,105
	Orta kuvvetli	36	65,97	10,19	38	90		
	kuvvetli	18	58,77	13,96	26	80		
EORTC rekürrens skor	Hafif	29	5,51	3,34	0	12	3,186	0,203
	Orta kuvvetli	36	5,97	3,46	0	12		
	Kuvvetli	18	4,27	2,56	0	9		
EORTC	Hafif	29	35,58	13,42	15	61		

1. yıl rekürrens	Orta kuvvetli	36	36,41	13,55	15	61	1,925	0,382
	Kuvvetli	18	30,77	8,72	15	38		
EORTC 5. yıl rekürrens	Hafif	29	57,17	13,97	31	78	1,220	0,352
	Orta kuvvetli	36	58,08	13,27	31	78		
	Kuvvetli	18	54,11	11,06	31	62		
EORTC Progresyon skor	Hafif	29	7,34	4,50	0	15	2,091	0,352
	Orta kuvvetli	36	8,91	4,74	0	17		
	Kuvvetli	18	7,55	4,90	0	18		
EORTC 1. yıl progresyon	Hafif	29	3,78	4,21	0,20	17	4,680	<b>0,046*</b>
	Orta kuvvetli	36	6,60	5,91	0,20	17		
	Kuvvetli	18	5,13	5,80	0,20	17		
EORTC 5. yıl progresyon	Hafif	29	12,90	10,92	0,80	45	4,680	<b>0,046*</b>
	Orta kuvvetli	36	20,03	14,5	0,80	45		
	Kuvvetli	18	16,20	14,53	0,80	45		

Kruskal Wallis Analysis

\* $p < 0,05$

- EORTC'nin beklenen progresyon skoruna göre invaziv COL6A3 yoğunluk düzeyleri incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,043$ ;  $p < 0,05$ ). EORTC'nin beklenen progresyon skoru

ortalaması invaziv COL6A3 hafif yoğunluk düzeylerinde 11,88, orta yoğunluk düzeylerinde 10,88 ve kuvvetli yoğunluk düzeylerinde 14,14'tür (Tablo 18).

**Tablo 18:** Invaziv COL6A3 yoğunluk ile rekürrens EORTC, progresyon EORTC değerleri incelemesi

Değişkenler	Invasiv Col6A3 yoğunluk	N	Ort	SS	Min	Mak	Test değeri	P değeri
Yaş	Hafif	8	68,00	11,29	44	81	1,462	0,481
	Orta kuvvetli	8	68,38	10,65	46	84		
	Kuvvetli	7	73,57	6,85	63	82		
EORTC Rekürrens skor	Hafif	8	7,00	3,21	3	12	0,923	0,630
	Orta kuvvetli	8	7,13	2,90	4	12		
	Kuvvetli	7	8,29	2,75	6	12		
EORTC 1. yıl rekürrens	Hafif	8	40,25	14,19	24	61	0,806	0,668
	Orta kuvvetli	8	40,25	14,19	24	61		
	Kuvvetli	7	44,57	11,22	38	61		
EORTC 5. yıl rekürrens	Hafif	8	64,00	10,25	46	78	0,663	0,718
	Orta kuvvetli	8	62,00	12,09	46	78		

	Kuvvetli	7	66,57	7,81	62	78		
EORTC Progresyon skor	Hafif	8	11,88	2,75	9	15	4,743	<b>0,043*</b>
	Orta kuvvetli	8	10,88	2,75	7	15		
	kuvvetli	7	14,14	2,27	12	18		
EORTC 1. yıl progresyon	Hafif	8	9,50	6,21	5	17	3,176	0,204
	Orta kuvvetli	8	6,50	4,24	5	17		
	Kuvvetli	7	11,86	6,41	5	17		
EORTC 5. yıl progresyon	Hafif	8	27,50	14,49	17	45	3,176	0,204
	Orta kuvvetli	8	20,50	9,90	17	45		
	Kuvvetli	7	33,00	14,97	17	45		

*Kruskal Wallis Analysis*

*\*p<0,05*

Değişkenler arasında korelasyon incelemesinde yaş ve patolojik derece arasında orta şiddetli ve pozitif (paralel) bir ilişki vardır. Klinik rekürrens değişkeni ile EORTC rekürrens skoru, EORTC bir yıllık rekürrens tahmini ve EORTC beş yıllık rekürrens tahmini arasında zayıf ve pozitif (paralel) bir ilişki tespit edilmiştir.(tablo 18).

Klinik progresyon değişkeni ile EORC progresyon skoru, EORTC bir yıllık ve beş yıllık progresyon tahmini arasında zayıf ve pozitif (paralel) bir ilişki bulunmuştur. (tablo 18).

**Tablo 18:** Değişkenler arasında korelasyon (ilişki) İncelemesi

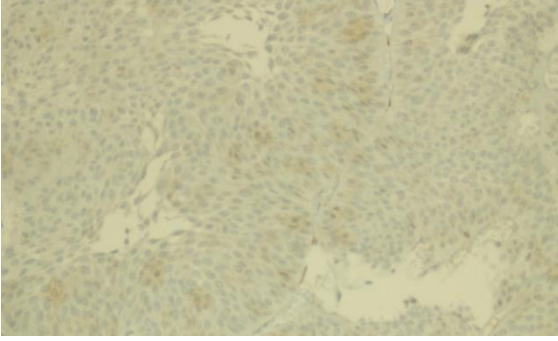
Değişkenler	Pato	Yaş	takip	SEORTC	REORTC1Y	REORTC5Y	SEORTC	REORTC1Y	REORTC5Y	linik RT	linik R1Y	linik PT	linik P1Y
pato	1												
yaş	,434**	1											
takip	0,103	046	1										
SEORTC	,497**	401**	-0,045	1									
REORTC1Y	,471**	347**	-0,054	0,948**	1								
REORTC5Y	,518**	373**	-0,016	0,935**	0,964**	1							
SEORTC	,749**	442**	0,034	0,825**	0,780**	0,828**	1						
REORTC1Y	,665**	351**	0,001	0,769**	0,629**	0,612**	0,846**	1					
REORTC5Y	,609**	376**	0,008	0,707**	0,666**	0,665**	0,885**	0,995**	1				
linik RT	0,139	065	-0,042	0,182*	0,153*	0,156*	-0,008	-0,044	-0,042	1			
linik R1Y	0,093	077	-0,048	0,183	0,152	0,153	0,014	-0,023	-0,020	,966**	1		
linik PT	0,068	179	-0,008	0,207	0,258*	0,236*	0,131*	0,102*	0,111*	0,093	0,101	1	
linik P1Y	0,011	060	-0,134	0,172	0,195	0,167	0,071	0,028	0,033	0,105	0,114	,726**	1

Correlation Analysis \* $p < 0,05$

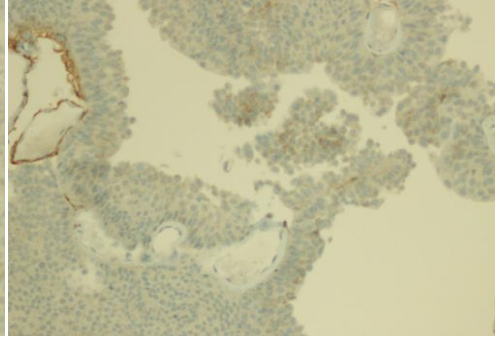
\*\* $p < 0,01$



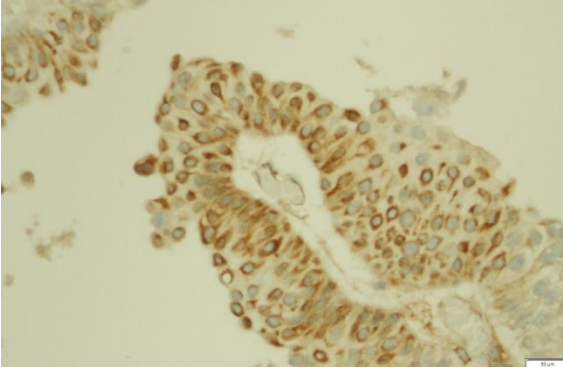
A



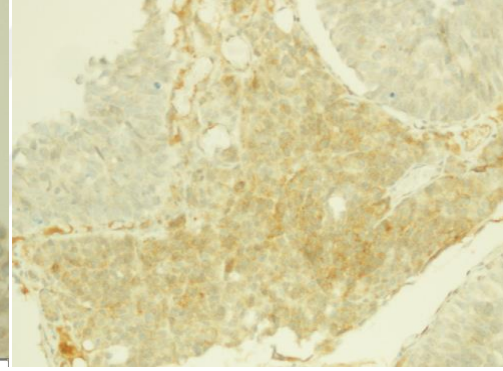
B



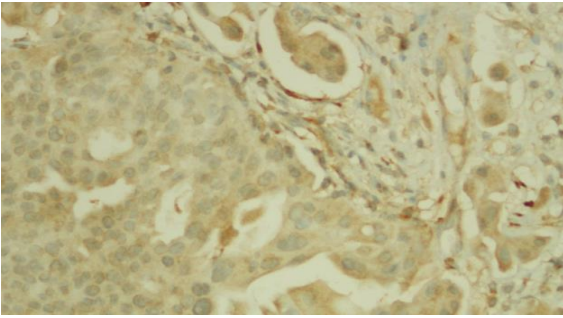
C



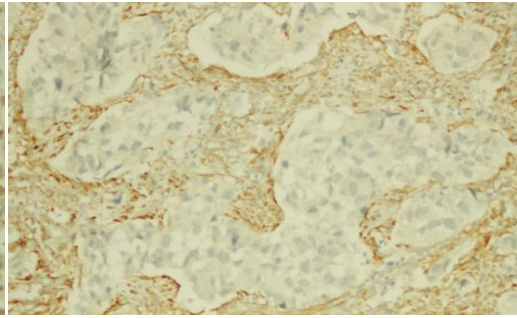
D



E



F



**Resim3:** A) COL6A3 X200 Ta düşük gradeli 1+ B) COL6A3 X200 Ta düşük gradeli 2+  
C) COL6A3 X400 Ta yüksek gradeli 3+ D) COL6A3 X400 T1 yüksek grad invaziv alan 3+  
E) COL6A3 X T1 yüksek grad mikropapiller varyant 3+ , invaziv alanlar 3+ ve non invaziv  
epitel alanlar 2+ F) COL6A3 X400 stroma 3+ epitelde boyanma izlenmedi.

Progresyon tanısı amacıyla cut-off puanının bulunması için yapılan ROC analizinde yaş için cut-off değerinin 74,5 olduğu görülmüştür. . Duyarlılık için 0,44 ve özgüllük için 0,14 değerleri elde edilmiştir. Ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıdır (AUC= 0,642) (p=0,045; p<0,05). (tablo 19).

Progresyon tanısı amacıyla epitel COL6A3 yoğunluk cut-off puanı 1,5 olarak bulunmuştur. Duyarlılık 0,77 , özgüllük 0,44 olarak bulundu. Ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıdır (AUC=0,666) (p=0,006; p<0,05)(tablo 19).

Progresyon tanısı amacıyla invaziv COL6A3 yoğunluk cut-off puanı 1,5 olarak bulunmuştur. Duyarlılık için 0,99 , özgüllük için 0,65 değerleri elde edilmiştir. Ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıdır ( AUC=0,350) (p=0,011; p<0,05) (tablo 19).

**Tablo 19: Klinik toplam progresyon için kesme noktası hesaplaması**

Değişkenler	Poz- Neg	AUC	SS	P	CL	Duyarlılık	Özgüllük	Cut- Off
Yaş	9-77	0,642	0,095	0,045*	0,45- 0,82	0,444	0,143	74,5
Takip süresi	9-77	0,483	0,115	0,866	0,25- 0,70	0,556	0,481	33
Epitel Col6A3	9-74	0,666	0,088	0,006*	0,49- 0,83	0,778	0,446	1,5

Stroma Col6A3	9-85	0,505	0,104	0,964	0,30- 0,70	0,333	0,247	2,5
İnvaziv Col6A3	2-20	0,350	0,096	0,011*	0,06- 0,43	0,999	0,650	1,5

## 6.TARTIŞMA

Mesane kanseri, dünya genelinde erkek popülasyonunda en sık rastlanan yedinci kanser olup, her iki cinsiyet dikkate alındığında on birinci sıraya kadar düşmektedir. Dünya genelinde yaşa standardize insidans oranı (100.000 kişi / yıl) erkeklerde 9 ve kadınlarda 2,2 dir. Avrupa ülkelerinde bu oran daha yüksektir. Türkiye’de erkeklerde 19,3 ve kadınlarda 2,8 dir. 2012 yılı verilerine göre dünya genelinde yaşa standardize ölüm oranı (100.000 kişi / yıl) erkeklerde 3,2 kadınlarda 0,9’ dur (1).

Son zamanlarda tümör invazyon ve progresyon patofizyolojisini ortaya koymak için tümör mikroçevresi önemli bir çalışma odağı olmuştur. Ekstraselüler matriks (ECM) içinde en fazla bulunan protein olan kollajenler araştırmada önemli yer tutmuştur. Adipoz dokular tarafından ECM’ye salgılanan COL6A3’ün, obezitede kronik enflamasyona ve sistemik insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (3).

Çalışmamızda COL6A3’ün mesane kanser rekürrens ve progresyon riskini öngörmedeki etkinliği değerlendirilirken klinik ve EORTC risk skoru kullanıldı. Çalışmamızda değişkenler arasındaki korelasyon incelemesinde yaş ve patoloji derecesi arasında orta şiddetli ve pozitif (paralel) bir ilişki bulundu. Mesane

kanserinde yaş arttıkça tümör derecesi ve evrenin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Parag Gupta ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ortalaması 62 olan 561 mesane kanser hastasından 60 yaşın altındakilerde düşük grade patoloji oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (57). Progresyon tanısı amacıyla kesme puanının bulunması için yapılan ROC analizinde yaş cut off değeri 74,5, duyarlılığı %44 ve özgüllük % 14 olarak hesaplandı.

Klinik rekürrens ve progresyon değişkeni ile EORTC rekürrens ve progresyon skoru arasında zayıf ve pozitif (paralel) bir ilişki vardır. Literatüre bakıldığında çalışmalarda klinik progresyon, EORTC progresyon skoruna göre daha düşük olarak bulunmuştur. Fauoza Ajili ve arkadaşlarının 112 hasta ile yaptığı çalışmada bir yıl BCG tedavisi almış KİOMK hastalarda EORTC rekürrens ve progresyon skoru ile klinik rekürrens ve progresyonu karşılaştırılmış ve klinik rekürrens ile EORTC rekürrens arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat klinik progresyon EORTC progresyon skorundan daha düşük olarak bulunmuştur (58).

EORTC skorlamasında BCG tedavisi alan hastaların bulunmaması nedeniyle BCG ile tedavi edilen hastalar için kısa ve uzun vadeli rekürrens ve progresyon risklerini öngören bir skorlama modeli CUETO (İspanyol Üroloji Onkoloji Grubu) tarafından yayınlanmıştır. CUETO ve EORTC skorlamaları kıyaslandığında rekürrens riski, EORTC skorlamasından daha düşüktür. Progresyon skorlarının düşüklüğü ise sadece yüksek riskli KİOMK grubunda görülmüştür. Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın EAU risk gruplarına göre adjuvan kemoterapi veya immünoterapi almış hastalardan oluşması nedeniyle hem klinik rekürrens hemde klinik progresyon EORTC rekürrens ve progresyon skoruna göre daha düşük saptandığı düşünülmektedir.

COL6A3'ün kanser progresyonu üzerindeki etkisi farklı solid organ kanserlerinde araştırılmıştır. COL6A3 üzerinden immünokimyasal olarak yapılan farklı hayvan ve insan doku çalışmaları mevcuttur. Çalışmalarda daha çok ekstrasellüler matriks stromadaki COL6A3 incelenmiştir(4,5). Bizim çalışmamızda sadece stromal COL6A3 değil ek olarak epitel , T1 tümörlerde invazyon ve varyant odaklardaki COL6A3 klinik rekürrens ve progresyon ile karşılaştırıldı. Ayrıca COL6A3 düzeyleri rekürrens ve progresyon tahmini için kullanılan EORTC skoru ile karşılaştırıldı. Bilinen COL6A3'ün KIOMK rekürrens ve progresyon üzerindeki etkisini araştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Hawya Arafat ve arkadaşlarının 2012 de hayvan ve insan pankreatik duktal adenokarsinom dokularında (PDA) yaptığı çalışmada; PCR ve immünohistokimyasal yöntem ile tümör COL6A3 düzeyi bakılmıştır. COL6A3 düzeyinin ileri evre PDA ile korele olduğu gösterilmiştir. İmmünohistokimyada COL6A3 düzeyi sadece stromada gösterilmiştir. Fakat çalışmada COL6A3 malign epitel dokularda gösterilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise stroma COL6A3'ün yanısıra epitel ve invaziv alan COL6A3 düzeyleri de EORTC progresyon skoru ile korele bulundu. Fakat Cox regresyon çözümlemesinde epitel COL6A3 düzeyi stromal ve invaziv alandaki COL6A3 kadar progresyon üzerinde etkili bulunmadı. Hei Lui ve arkadaşları tarafından 2018'de kolon kanseri progresyonunun moleküler mekanizmasını incelemek için yapılan genetik çalışmada COL6A3'ün kolon kanseri progresyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sonucu olarak kanser progresyonu öngörme ve tedaviyi belirlemede COL6A3 ümit verici bir marker olabileceği belirtilmiştir (5).

Zhu ve arkadaşları tarafından 2019'da kasa invaze olmayan ve kasa invaze olan mesane kanseri stroması üzerinde geniş kapsamlı çalışma yapılmıştır. Çalışma

genetik analizi, PCR ve immünohistokimya boyama ile yapılmış, çalışmanın sonucu olarak COL1A1, COL1A2, COL5A2, COL6A1, COL6A2 ve COL6A3'ün mesane kanser progresyonu üzerinde olumsuz etkileri gösterilmiş ve her bir kollajen alt tipinin birbirinden bağımsız prognostik biyomarker olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmanın sonucu olarak kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde tümör rekürrens ve progresyonunu değerlendirmede ve cerrahi sonrası adjuvan tedavinin gerekliliğini ortaya koymada yardımcı olabileceği belirtilmiştir (6).

Çalışmamızda epitel, stroma ve invaziv alandaki COL6A3 yoğunluğu ile klinik ve EORTC rekürrens skoru arasındaki karşılaştırmada anlamlılık bulunmadı. literatürler bakıldığında kanser rekürrens ve COL6A3 arasındaki ilişkiye tanımlayan çalışma bulunmamaktadır. Bu sonuç ile COL6A3 düzeylerinin mesane kanser rekürrens riskini öngörmeye etkili olmadığını ortaya koyabileceği gibi rekürrensi öngörmeye farklı bir alt tipin ya da daha geniş bir hasta popülasyonunun incelenmesini gerektirebilir.

Klinik progresyon ile epitel, stroma ve invaziv alandaki COL6A3 düzeyleri arasında anlamlılık saptanmadı. Ancak yukarıda belirtilen pankreas duktal karsinom ve kolon kanser üzerinde yapılan çalışmalarda COL6A3'ün kanser progresyonunda önemli olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda anlamlı çıkmamasının nedeni, dahil edilen hastaların adjuvan kemoterapi yada immünoterapi almış olması sebebiyle olduğu düşünülmektedir. Fakat EORTC 1. ve 5. yıl progresyon tahmin skoru ile epitel ve stroma COL6A3 yoğunluk düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulundu. İnvaziv odaktaki COLA6A3 düzeyleri ile EORTC skoru arasında anlamlılık mevcuttu. Ayrıca mikropapiller varyant alanlarında COL6A3 yoğunluk düzeylerinin yüksek saptanması ile birlikte

değerlendirildiğinde COL6A3'ün kanser progresyon üzerindeki rolünü ortaya koymaktadır.

. Çalışmamızda epitel COL6A3 yoğunluğun cut off değeri olarak 1,5 bulundu. Duyarlılığı % 77 ve özgürlüğü %44 olarak hesaplandı. İnvaziv alandaki COL6A3 yoğunluğun cut off değeri 1,5 olarak bulundu. Duyarlılığı % 99 ve özgürlüğü %65 olarak hesaplandı. Kanser dokularda COL6A3'ün sadece yoğunluk düzeyleri değil yaygınlık düzeyler de semi kantitatif olarak bakılması, kanser progresyonu öngörmede duyarlılığını ve özgürlüğünü artırabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak COL6A3 yoğunluk düzeyleri Mesane kanser progresyon riskini öngörmede, daha önce kullanılan EORTC ve diğer tahmini skorlar ile birlikte tümör COL6A3 yoğunluk düzeylerinin kullanılması progresyon tahminini güçlendirebilir.

Yapılan çalışmalarda COL6A3'ün mesane kanserinde, TGF-beta/Smad sinyal yolağında EMT indüksiyonu ile tümör invazyonuna ve metastaza neden olduğu gösterilmiştir(55,56). Donghao ve arkadaşlarının 2017'de ürotelyal kanser doku üzerinde yaptığı çalışmada TGF-beta; MMP -2, MMP-9 ve calpain-2 ekspresyonunu up regüle ederek ürotelyal kanser hücrelerinin adezyon, migrasyon ve invazyon yeteneğini artırdığı gösterilmiş. Bu çalışmada epirubisinin TGF-betayı baskıladığını ve tedaviyi belirlemede rol alabileceği rapor edilmiştir (59). Sonuç olarak tümör COL6A3 düzeyinin sadece progresyon öngörmede değil adjuvan tedavi seçeneklerini değerlendirmede de yol gösterici bir marker olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın limitasyonlarının başında retrospektif çalışma olması ve verilen adjuvan tedavinin ne olduğu ve hangi süreyle verildiğinin belirtilmemesi

gelmektedir. Ayrıca hasta takip sürelerimizin genellikle 5 yılın altında olması nedeniyle EORTC 5.yıl rekürrens ve progresyon ile klinik 5. yıl rekürrens ve progresyon arasında korelasyon yapılamamıştır. Patoloji spesmenlerinin bir kısmının eski olması nedeniyle boyanmanın minimal olması ve bazı spesmenlerin T1 olarak rapor edilmesine rağmen inceleme sırasında invaziv alan seçilememesi de diğer limitasyonlarımız olarak sayılabilir.

## 7. SONUÇ

Bu çalışmada Kasa İnvaze Olmayan Mesane kanserlerinde COL6A3 düzeylerin kanser rekürrens ve progresyon riski öngörmedeki etkinliği araştırılmıştır. Ayrıca EORTC ile klinik rekürrens ve progresyon arasındaki ilişki bakılmıştır.

Çalışmamızda klinik rekürrens ile EORTC rekürrens skoru, bir yıllık rekürrens tahmini ve beş yıllık rekürrens tahmini arasında zayıf ve pozitif (paralel) bir ilişki vardır. Aynı şekilde klinik progresyon ile EORTC progresyon skoru, bir yıllık progresyon tahmini ve beş yıllık progresyon tahmini arasında zayıf ve pozitif (paralel) bir ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda epitel ve stroma COL6A3 yoğunluk ile patoloji derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. COL6A3 yoğunluk düzeyi arttıkça yüksek gradeli ve T1 tümör sayısı artmaktadır. COL6A3 yoğunluğu kuvvetli düzeydeki hastaların hepsi TaHG ve T1LG/HG gruplar tarafından oluşmaktadır.



Çalışmamızda epitel, stroma ve invaziv alandaki COL6A3 yoğunluğu ile klinik ve EORTC rekürrens skoru arasındaki karşılaştırmada anlamlılık bulunmadı. Benzer bir şekilde klinik progresyon ile epitel, stroma ve invaziv alan COL6A3 yoğunluk düzeyleri arasında anlamlılık saptanmadı. Fakat EORTC progresyon skorları ile epitel , stroma ve invaziv alan COL6A3 düzeyler arasında anlamlılık saptandı. COL6A3 yoğunluk düzeyi kuvvetli olanlarda EORTC progresyon yüzdesi ve progresyon skoru daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak mesane kanser progresyon riskini öngörmeye daha önce kullanılan EORTC ve diğer tahmini skorlar ile birlikte tümör COL6A3 yoğunluk düzeylerinin kullanılmasının, mesane kanseri progresyonunu öngörmedeki etkinliği artırabileceği düşünülmektedir.

## 8. ÖZET

### **Kasa İnvaze Olmayan Mesane kanserlerinde Tümör COL6A3 Düzeylerinin Kanser Rekürrens ve Progresyon Riskini Öngörmedeki Etkinliği : Retrospektif Çalışma**

#### **Amaç**

Bu çalışma kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde tümör COL6A3 düzeylerinin kanser rekürrens ve progresyon riskini öngörmedeki etkinliği araştırmayı planlandı.

#### **Materyal ve Metod**

2012 ve 2017 yılları arasında Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniğinde primer mesane kanseri nedeniyle TUR/Mesane operasyonu yapılan hastaların patoloji spesmenleri ve klinik bilgiler retrospektif olarak incelendi ve kasa invaze olmayan mesane kanseri tanısı almış 86 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu, mesane kanser hikayesi olmayan, BPH nedeniyle TUR-P yapılan 12 hastanın prostatik üretra örneklerinden oluşturuldu. Hastaların yaş ortalaması 63,7'di. Kanserlerin Histolojik derecelemesi 2004 DSÖ sınıflamasına göre yapıldı. Evrelemede ise UICC'nin TNM 2009 sınıflandırması kullanıldı. Ortalama takip

süresi 32,6 aydı. Hastalar TaLG, Ta HG, T1LG/HG ve kontrol grubu olarak incelendi. Her hasta için EORTC rekürrens ve progresyon risk skorları ile 1. ve 5. yıl rekürrens/progresyon yüzdeleri hesaplandı. Ayrıca takip süresince gelişen rekürrens ve progresyonu kaydedildi. Hastaların spesmenleri seçilerek COL6A3 antikor uygulandı. T1LG/HG'de COL6A3 yoğunluk düzeyleri; stroma, epitel, invaziv ve varyant alanlarında bakıldı. TaLG/HG ve kontrol gruplarında COL6A3 yoğunluk düzeyleri, epitel ve stromada bakıldı. Boyanma yoğunluğu kontrol grubuna göre hiç(0), hafif (+1), orta kuvvetli (+2) ve kuvvetli (+3) olarak belirlendi.

## **Bulgular**

Mesane kanser spesimenlerinde epitel ve stroma COL6A3 yoğunluk ile patoloji grade arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. (epitel,  $p=0,034$ ;  $p<0,05$ , stroma  $p=0,001$ ;  $p<0,05$ ). TaLG gruptaki hastaların çoğu hafif düzeyinde iken TaHG/T1 gruptaki hastaların çoğu orta kuvvetli ve kuvvetli düzeyindedir. Kontrol grubunda epitelde boyanma görülmedi. Varyant alandaki COL6A3 yoğunluk düzeyleri hepsinde kuvvetliydi. Fakat sayı yetersizliği nedeniyle istatistik değerlendirme yapılamadı.

Klinik toplam rekürrens ve progresyon ile epitel , stroma ve invaziv alandaki COL6A3 yoğunluğu arasında istatistik anlamlılık saptanmadı. Benzer bir şekilde 1. yıl ve 5. yıl EORTC rekürrens ile epitel, stroma ve invaziv alan Col6A3 yoğunluk düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Fakat 1.yıl ve 5.yıl EORTC progresyon değerine göre epitel ve stromal COL6A3 yoğunluk grupları incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (epitel  $p=0,037$ ;  $p<0,05$  stroma  $p=0,046$ ;  $p<0,05$ ). EORTC progresyon yüzdesi,

hafif COL6A3 yoğunluk düzeyinde düşükken orta kuvvetli ve kuvvetli düzeyinde daha yüksektir. EORTC'nin beklenen progresyon skoruna göre invaziv COL6A3 yoğunluk düzeyi incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Beklenen progresyon skoru, hafif COL6A3 yoğunluk düzeylerinde düşükken, orta kuvvetli ve kuvvetli yoğunluk düzeylerinde daha yüksektir.

## **Sonuç**

Çalışmamızda epitel ve stroma COL6A3 yoğunluk ile patoloji derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. COL6A3 yoğunluk düzeyi arttıkça, düşük gradeli patolojiler azalmaktadır.

COL6A3 yoğunluk düzeyleri ile klinik rekürrens, EORTC rekürrens ve klinik progresyon arasında anlamlı fark saptanmadı. Fakat COL6A3 yoğunluk düzeyleri ile EORTC progresyon tahmini skoru arasında korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak mesane kanseri progresyon riskini öngörmeye daha önce kullanılan EORTC ve diğer tahmini skorlar ile birlikte tümör COL6A3 yoğunluk düzeylerinin kullanılmasının, mesane kanseri progresyonunu öngörmeye etkinliği artırabileceği düşünülmektedir.

## **The Efficacy of Tumor COL6A3 Levels on Prediction of Recurrence and Progression in Non Muscle Invasive Bladder Cancer :Retrospective study**

### **Objective**

The aim of this study is to evaluate the efficacy of tumor COL6A3 levels on prediction of recurrence and progression in non muscle invasive bladder cancer (NMIBC).

### **Material-Methods**

The Pathology specimens and clinical information of 86 patients who underwent TUR-BT due to primary bladder cancer in the Urology department of Bağcılar Training and Research Hospital between 2012 and 2017 were retrospectively analyzed. The control group was formed from prostatic urethra specimen of 12 BPH patients underwent TUR-P. The median age for primer NMIBC patient was 63.7 and 59 for the control group. Histological grading of cancers was done according to 2004 WHO classification and for staging the TNM 2009 classification of UICC was used. The median follow up was 32.6 months. Patients were divided as TaLG, Ta HG, T1LG / HG and control group. For each patients EORTC recurrence, progression score and EORTC recurrence and progression probability at 1 year and 5 year were calculated. In addition, the clinical recurrence and progression developed during follow-up were recorded. The prostatic urethra specimen of control group and TURBT specimen of the bladder cancer patients were re-selected and COL6A3 antibody was applied. The

intensity of COL6A3 levels were evaluated by immunohistochemical method. The intensity level was specified as negative(-), mild (1+), moderate (2+) and strong (3+). Evaluation done in tumor epithelium, stroma as well as invasive and variant area for T1 tumour.

## Results

In bladder cancer specimens there was a statistically significant difference between epithelial, stromal COL6A3 intensity levels and pathology grade (epithelial,  $p=0,034$  stromal  $p=0,001$ ). When COL6A3 levels are analyzed from Mild to strong, the number of TaLG patients decreases while the number of high grade and T1 pathologies increases. There was no epithelial staining in control group whereas, Only in 4 patients, variant area was evaluated and staining was strong. However, because of the small number of variant pathology we couldn't made statistical evaluation. Statistical significance was not found between epithelial, stromal and invasive area COL6A3 intensity levels with clinical recurrence, EORTC recurrence and clinical progression. However, there was a statistically significant difference when epithelial and stromal COL6A3 intensity levels were examined according to the probability of EORTC progression in the first and the fifth year (epithel  $p=0,037$  stromal  $p=0,046$ ). The probability of EORTC Progression was low for mild COL6A3 intensity level, whereas it is high for moderate and strong level. There was statistically significant differences between Invasive COL6A3 intensity level and EORTC progression score. EORTC Progression score was low for mild COL6A3 intensity level, whereas it was high for moderate and strong level

## **Conclusions**

In our study, a statistically significant difference was found between epithelial, stroma COL6A3 intensity levels and pathology grade. The number of low grade pathologies decreases when COL6A3 intensity level increases

There was no statistically significant difference between COL6A3 intensity level with clinical recurrence, EORTC recurrence and clinical progression. However, there was statistically significant correlation between COL6A3 intensity levels and EORTC progression estimate score.

In conclusion, the usage of COL6A3 intensity levels with EORTC and other prediction tools, it may increase the efficacy of predicting bladder cancer progression risk.

## **10. KAYNAKLAR**

1. Ferlay J.,et al. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2015
2. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006.49:466–75
3. Jiyoun park, philipp E schere. Endotrophin in the tumor stroma: Anew therapeutic target for breast cancer: Themed Article 2013 (111-113)

4. Hwya Arafat, MD, PhD et al. Tumor-specific expression and alternative splicing of the COL6A3 gene in pancreatic cancer: *Surgery* 2011 (306-315)
5. Wei Liu et al. Rol of COL6A3 in colorectal cancer: *Onkology reports* 39: 2018. 2527-2536
6. Huier zhu et al. Collagen stiffness promoted non-muscle-invasive bladder cancer progression to muscle-invasive bladder cancer: *OncoTargets and Therapy* 2019:12 3441–3457
7. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Ürogenital Sistem Embriyolojisi. *Temel Üroloji, Dördüncü baskı Güneş Kitapevleri* 2011. 2-21
8. Tanagho EA, Smith DR. The anatomy and function of the bladder neck. *Br J Urol.* 1966. 38(1): 54-71
9. Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y. Ürogenital Organların Anatomik ve Histolojik Yapısı. *Temel Üroloji, Dördüncü baskı Güneş Kitapevleri* 2011. 1-10.
10. Burger, M., et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 2013. 63: 234
11. Freedman, N.D., et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*, 2011. 306: 737
12. Figueroa, J.D., et al. Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement of the 20p12.2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet*, 2016. 25: 1203.
13. Steinmaus, C., et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 1529.
14. Soukup, V., et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems



- in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol*, 2017. 72: 801
15. İztok Caglic,MD,PhD et al. MRI of Bladder Cancer: Local and Nodal Staging: *J. MAGN. RESON. IMAGING* 2020. 1-16
  16. Yafi, F.A., et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol*, 2015.33: 66 e25.
  17. Beukers, W., et al. FGFR3, TERT and OTX1 as a Urinary Biomarker Combination for Surveillance of Patients with Bladder Cancer in a Large Prospective Multicenter Study. *J Urol*, 2017
  18. Critelli, R., et al. Detection of multiple mutations in urinary exfoliated cells from male bladder cancer patients at diagnosis and during follow-up. *Oncotarget*, 2016. 7: 67435
  19. van der Aa, M.N., et al. Microsatellite analysis of voided-urine samples for surveillance of low-grade non-muscle-invasive urothelial carcinoma: feasibility and clinical utility in a prospective multicenter study (Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer trial [CEFUB]). *Eur Urol*, 2009. 55: 659.
  20. Kim, P.H., et al. Reflex fluorescence in situ hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. *BJU Int*, 2014. 114: 354.
  21. Mungan, M.U., et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2005. 48: 760.
  22. Naito, S., et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted

Transurethral Resection of Bladder Tumour(TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol*, 2016. 70: 506.

23. Sylvester, R.J., et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*, 2006. 49: 466.
24. Fernandez-Gomez, J., et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol*, 2009. 182: 2195.
25. Brausi, M., et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*, 2002. 41: 523.
26. Sylvester, R.J., *et al.* Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*, 2016. 69: 231.
27. Sylvester, R.J., *et al.* A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 2004. 171: 2186.
28. Abern, M.R., *et al.* Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013. 11: 477.

29. Perlis, N., *et al.* Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *Eur Urol*, 2013. 64: 421
30. Bosschieter, J., *et al.* Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. *Eur Urol*, 2018. 73: 226.
31. Bouffieux, C., *et al.* Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol*, 1995. 153: 934.
32. Kaasinen, E., *et al.* Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol*, 2002. 42:
33. Sylvester, R.J., *et al.* The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol*, 2008. 53: 709.
34. Malmstrom, P.U., *et al.* An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2009. 56: 247.
35. Sylvester, R.J., *et al.* Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations

of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with interm

36. Shang, P.F., et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD006885.
37. Kuroda, M., *et al.* Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer--The 6th Trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG): a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40ml, 30mg/40ml, 40mg/40ml. *Eur Urol*, 2004. 45: 600
38. Arends, T.J., *et al.* Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer.
39. van der Meijden, A.P., *et al.* Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol*, 2003. 44: 429
40. Oddens, J., *et al.* Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol*, 2013. 63: 462.
41. Lamm, D.L. Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am*, 1992. 19: 499.
42. Losa, A., *et al.* Low dose bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol*, 2000. 163: 68.
43. Griffiths, T.R., *et al.* Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. *J Urol*, 2002. 167: 2408.

44. Takenaka, A., *et al.* Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol*, 2008. 15: 309.
45. Sylvester, R.J., *et al.* High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*, 2005. 66: 90.
46. Lerner, S.P., *et al.* Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*, 2009. 27: 155.
47. Huguet, J., *et al.* Cystectomy in patients with high risk superficial bladder tumors who fail intravesical BCG therapy: pre-cystectomy prostate involvement as a prognostic factor. *Eur Urol*, 2005. 48: 53.
48. Andrea Malandino *et al.* Complex mechanics of the heterogeneous extracellular matrix in cancer: *Extreme Mechanics Letters*, 2018. 1-13
49. Richard O. Hynes and Alexandra Naba. Overview of the matrisome-An inventory of Extracellular Matrix Constituents and Function: *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012.4:a00490
50. Igor Martianov *et al.* TAF4 Inactivation Reveals the 3 Dimensional Growth Promoting Activities of Collagen 6A3: *PLOS ONE* 2014
51. Peiwen Chen, Matilde Cescon, and Paolo Bonaldo. Collagen VI in cancer and its biological mechanisms: *Trends in Molecular Medicine* xx, 2013.1–8
52. Christopher Y. Kang *et al.* Clinical Significance of Serum COL6A3 in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: *J Gastrointest Surg*, 2014. 18:7–15
53. Dawei Bu *et al.* Human endotrophin as a driver of malignant tumor growth: *Insight*, 2019. 4(9):e125094.

54. H. YU, Y. SHEN, et al. The contribution of TGF- $\beta$  in Epithelial–Mesenchymal Transition (EMT): Down-regulation of E-cadherin via snail:Neoplasma, 2015. 1,62
55. Hervé Acloque et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease: J Clin Invest, 2009. 119(6):1438-1449
56. Yan Huang et al. Collagen Type VI Alpha 3 Chain Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition in Bladder Cancer Cells via Transforming Growth Factor b (TGF-b)/Smad Pathway: Med Sci Monit, 2018. 24: 5346-5354
57. Parag Gupta et al. Impact of age and gender on the clinicopathological characteristics of bladder cancer: [Indian J Urol](#), 2009
58. Fauoza Ajili et al. The efficiency of the EORTC scoring system for the prediction of recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder ultrastructural pathology, 2013. 37(4):249-253
59. Donghao Shang, Bo Song, Yuting Liu. Epirubicin suppresses proliferative and metastatic potential by downregulating transforming growth factor-b-induced expression in urothelial carcinoma: Cancer Science, 2018. 109:980–987.