



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

SERUM SPONDİN-2 DÜZEYİNİN, MESANE TÜMÖRÜ TANISI VE PATOLOJİK EVRESİ İLE İLİŞKİSİ VAR MIDIR?

Dr. Çağlar BOYACI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2024

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÜROLOJİ KLİNİĞİ

SERUM SPONDİN-2 DÜZEYİNİN, MESANE TÜMÖRÜ TANISI VE PATOLOJİK EVRESİ İLE İLİŞKİSİ VAR MIDIR?

Dr. Çağlar BOYACI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ali Rıza TÜRKOĞLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
KISALTMALAR ..... **ii**
TABLO LİSTESİ ..... **iv**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **v**
RESİM LİSTESİ ..... **vi**
ÖZET ..... **vii**
ABSTRACT ..... **ix**
1.GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2.GENEL BİLGİLER **5**
2.1 MESANE EMBRİYOLOJİSİ 5
2.2 MESANE HİSTOLOJİSİ 7
2.2.1 Üroepitelyum 7
2.2.2 Lamina Propria 7
2.2.3 Muskularis Propria 8
2.2.4 Adventisya (Seroza) 8
2.3 MESANE ANATOMİSİ 8
2.4 MESANE TÜMÖRLERİ 10
2.4.1 Mesane Tümörlerinde Tanı ve Sınıflandırma 10
2.4.1.1 Epidemiyoloji 10
2.4.1.2 Risk Faktörleri 10
2.4.1.2.1 Tütün 10
2.4.1.2.2 Mesleki maruziyet 11
2.4.1.2.3 Genetik 11
2.4.1.2.4 Beslenme 11
2.4.1.2.5 Çevresel maruziyet 11
2.4.1.2.6 Diğer 12
2.4.1.3 Klinik bulgular 12

2.4.1.4 Görüntüleme yöntemleri 13
2.4.1.4.1 Ultrason 13
2.4.1.4.2 Bilgisayarlı tomografi ürografi ve intravenöz piyelografi 13
2.4.1.4.3 Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme 13
2.3.1.5 İdrar sitolojisi 13
2.4.1.6 Patolojik Evrelendirme ve Sınıflandırma 14
2.4.1.6.1 Kasa invaziv olmayan mesane kanseri evreleri 16
2.4.1.6.2 TNM sınıflandırması 16
2.4.1.6.3 Histolojik sınıflama ve derecelendirme 18
2.4.1.7 Karsinoma in situ ve sınıflandırması 19
2.4.1.8 İdrarda tümör belirteçleri 19
2.4.1.9 Sistoskopi 21
2.4.2 Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri 22
2.4.2.1 Tanı 22
2.4.2.2 Tedavi 23
2.4.2.2.1 Transüretral mesane rezeksiyonu 23
2.4.2.2.2 Tümör fulgurasyonu ve lazer vaporizasyonu 24
2.4.2.2.3.1 Risk sınıflaması 25
2.4.2.2.3.2 Adjuvan intravezikal tedavi 26
2.4.2.2.3.2.1 Postoperatif irrigasyon 26
2.4.2.2.3.2.2 İntravezikal kemoterapi 27
2.4.2.2.3.2.3 İntravezikal bacillus calmette guerin (BCG) 27
2.4.2.2.3.2.4 Kasa invaziv olmayan mesane kanseri için radikal sistektomi 29
2.4.2.2.3.2.5 İntravezikal BCG immünoterapisi başarısızlığında tedavi . 29
2.4.3 Takip 29
2.4.2 Kasa İnvaze Mesane Kanseri 30
2.4.2.1 Tanı 30
2.4.2.2 Prognostik belirteçler 31
2.4.2.3 Tedavi 31

2.4.2.3.1 Neoadjuvan kemoterapi/immünoterapi 31
2.4.2.3.1 Radikal sistektomi 32
2.4.2.3.2 Mesane koruyucu yaklaşımlar 35
2.4.2.3.2.1 Transüretral rezeksiyon 35
2.4.2.3.2.2 Radyoterapi 35
2.4.2.3.2.3 Kemoterapi 36
2.4.2.3.2.3.1 Trimodal Tedavi 36
2.4.2.3.2.3.2 Adjuvan Kemoterapi/İmmünoterapi 37
2.4.2.3.2.3.3 Metastatik Hastalıkta Tedavi 37
2.4.2.3 Takip 38
2.5 SPONDİN 2 38
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 48
4.BULGULAR 52
5. TARTIŞMA 68
6.SONUÇ 75
7. KAYNAKLAR 76

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinden tezin son aşamasına gelene kadar bana yol gösteren, değerli vaktini ayırarak destek veren ve yardımlarını esirgemeyen, bunların yanında mesleki anlamda da her zaman yanımda olan, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Ali Rıza TÜRKOĞLU'na,

Tezimin yazım aşamasında koşulsuz destek veren, emek ve vakit harcayan, mesleki olarak da büyük katkısı olan değerli başasistanım Doç. Dr. Anıl ERKAN'a, eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini aktaran, mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve iyi ve kötü günümde de yanımda olup beni sadece öğrencisi olarak değil ailesinin bir ferdi gibi gören kıymetli hocalarım eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Muhammet GÜZELSOY'a, Prof. Dr. Murat DEMİRBAŞ, Prof. Dr. Soner ÇOBAN, Doç. Dr. Akif KOÇ, Doç. Dr. Abdullah GÜL, Doç. Dr. Murat ÖZTÜRK ve Op. Dr. M. Hakan ÜSTÜN, Op. Dr. Metin KILIÇ, Op. Dr. Salim ZENGİN'e.

Asistanlık eğitimime katkıları olan ve birlikte çalışma fırsatı yakaladığım değerli hocalarım Prof. Dr. Sedat ÖNER ve Doç. Dr. M. Murat AYDOS'a,

Asistanlığım süresince tecrübelerinden faydalandığım Op. Dr. Atilla SATIR, Op. Dr. Serkan SEYHAN, Op. Dr. İbrahim Ethem ARSLAN ve Op. Dr. Dursun ÜNAL'a

Tezimin laboratuvar çalışmalarına destek olan, SBÜ Bursa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Yasemin ÜSTÜNDAĞ ve SBÜ Bursa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Meryem Rümeysa YEŞİL'e,

Eğitimim boyunca dostluklarını esirgemeyen ve beraber çalışmaktan keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde görev yapan tüm üroloji teknisyenleri, hemşireleri, sekreterleri ve görevli personele,

Son olarak bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip, hayatımın her anında yanımda bulunan ve tüm sıkıntılarımda arkamda olan kıymetli ailem annem Mualla BOYACI, babam Necdet BOYACI, teyzem Fatma SEÇGİN ve kardeşim Samet BOYACI'ya,

Sonsuz teşekkürler…

KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AKT: Protein kinaz B

BCG: İntravezikal Bacillus Calmette Guerin

BT: Bilgisayarlı tomografi

BTA: Mesane tümör antijen

BUN: Kan üre azotu

CBR1: Calcium binding region 1

CIS: Karsinoma in situ

DM: Diabetes mellitus

DMPPÜN: Düşük malign potansiyelli ürotelyal neoplazi

DNA: Deoksiriboz nükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EAU: Avrupa Üroloji Derneği

EGR1: Erken büyüme yanıt faktörü 1

ELISA: Enzime bağlı immünsorbent testi

ERAS: Cerrahi sonrası erken iyileşme

ERK: Ekstrasellüler regüle kinaz

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

G1: Derece 1

G2: Derece 2

G3: Derece 3

HG: Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom

Hgb: Hemoglobin

HT: Hipertansiyon

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği

JNK: C-jun N-terminal kinaz

KİMK: Kasa invaziv mesane kanseri

KİOMK: Kasa invaziv olmayan mesane kanseri

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LG: Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom

MACC1: Metastaz ilişkili kolon kanser 1

MAPK: Mitoz ile aktive edilmiş kinaz

MIDAS: Magnezyum ve mangan gibi +2 değerlikli metal iyonlarına bağımlı adhezyon bölgesi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

mTOR: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi

N1ICD: Notch sinyalizasyonunun intrasellüler alanı

NF-κB: Nükleer faktör kappa B

NMP-22: Nükleer matriks proteini 22

PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

PI3K: Fosfoinositid 3-kinazlar

Rac1: Ras ile ilişkili C3 botulinum toksin substratı 1

Rac2: Ras ile ilişkili C3 botulinum toksin substratı 2

RBP-Jk: Recombining binding protein suppressor of hairless kappa

Rho GTPaz: Rho guanozin trifosfataz

TUR-MT: Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu

UICC: Union for International Cancer Control

VI-RADS: Vesical Imaging-Reporting and Data System

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Paris İdrar Sitoloji Kategorileri 14
Tablo 2. Mesane Tümörlerinde DSÖ 2016 Sınıflama Sistemi 15
Tablo 3. 2017 Mesane Tümörü Evreleme Sistemi 17
Tablo 4. 1973 ve 2004 DSÖ KİOMK Papiller Tümör Histolojik Derecelendirmesi 18
Tablo 5. 2004 DSÖ Flat Tümörlerin Histolojik Sınıflaması 18
Tablo 6. Mesane Tümöründe Kullanılan İdrar Tümör Belirteçleri 21
Tablo 7. Nüks ve progresyonda EORTC sınıflaması 25
Tablo 8. Avrupa Üroloji Derneği 2024 Kılavuzuna Göre KİOMK Hastalarında Risk Grupları 26
Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Genel Bilgilere Yönelik Karşılaştırmalar 52
Tablo 10. Tüm Katılımcıların İçerisinde Sigara Kullanım Durumuna Göre Serum Spondin-2 Düzeyine Yönelik Karşılaştırma Sonuçları 54
Tablo 11. Hasta Grubu İçerisinde Genel Bilgilere Yönelik Karşılaştırmalar 55
Tablo 12. Hasta Grubu İçerisinde Serum Spondin-2 Düzeyine Göre Yapılan Karşılaştırmalar 57
Tablo 13. Hasta Grubu İçerisinde Serum Spondin-2 Düzeyine Göre Yapılan Karşılaştırmalar 59
Tablo 14. KİOMK ve KİMK Grupları İçerisinde Tümör Sayısına Göre Serum Spondin-2 Düzeyine Yönelik Karşılaştırma Sonuçları 63
Tablo 15. KİOMK ve KİMK Grupları İçerisinde Tümör Boyutuna Göre Serum Spondin-2 Düzeyine Yönelik Karşılaştırma Sonuçları 64
Tablo 16. Hidronefroz Saptanan Ve Saptanmayan Hasta Grupları İle Kontrol Grupları Arasında Serum Spondin-2 Düzeylerinin Karşılaştırma Sonuçları 65
Tablo 17. Metastaz Gözlenen ve Gözlenmeyen Hasta Grupları Arasında Serum Spondin-2 Düzeylerinin Karşılaştırma Sonuçları 66
Tablo 18. KİOMK ve KİMK Grupları İçerisinde Hastada Metastaz Gözlenme Durumuna Göre Serum Spondin-2 Düzeyine Yönelik Karşılaştırma Sonuçları 66

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Serum Spondin-2 Düzeyinin Çalışma Gruplarına Göre Dağılımı 56
Şekil 2. Hasta Grubunda Mesane Kanserinin Detrüsör Kas Tabakasına İnvaze Olmasına Öngörmeye Yönelik ROC Analizi 57
Şekil 3. Serum Spondin-2 Düzeyinin Tümör Evresine Göre Dağılımı.....60
Şekil 4. Tümörün Evre ve Derecesinin Birlikte Değerlendirildiği Durumda Serum Spondin-2 Düzeyi 62
Şekil 5. KİOMK ve KİMK Gruplarının Tümör Sayısına Göre Alt Grupları Arasında Serum Spondin-2 Düzeyinin Dağılımı.....63
Şekil 6. KİOMK ve KİMK Gruplarının Tümör Boyutuna Göre Alt Grupları Arasında Serum Spondin-2 Düzeyinin Dağılımı.....65

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Embriyonun Ürogenital Sistem Gelişimi.....6
Resim 2. Üroepitelyum Katmanları 7
Resim 3. Mesane ve Komşulukları 9
Resim 4. Mesanenin Anterior Görüntüsü.....9
Resim 5. Tümörlerin DSÖ 1973 ve 2004 Sınıflama Sistemindeki Derecelere Göre Ayrılması.....19
Resim 6. Mesane Diyagramı.....22
Resim 7. Mesane Tümörünün Sistoskopik Olarak Beyaz Işık Altında ve Dar Bant Görüntüleme Farklılığı.....23
Resim 8. Spondin-2'nin F-Spondin Bölgesi ile Sitozolik Fosfolipaz.....40
Resim 9. Spondin-2'nin Kalsiyum Bağlanma Bölgesi 41
Resim 10. Notch Sinyal Yolağının SPON2 Gen Ekspresyonunun Şematik Modeli. 43

ÖZET

Amaç: Ekstrasellüler matriks proteini olan spondin-2; farklı karsinom çeşitlerinde farklı düzeylerde eksprese edilmektedir. Kliniğimize primer mesane tümörü tanısıyla başvuran hastalardaki, serum spondin-2 düzeyi ile mesane tümörü ve mesane tümörünün patolojik evreleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2022 - Ekim 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Polikliniği'ne hematüri veya başka bir şikayet ile başvuran, uygulanan endoskopik prosedürler ile mesane tümörü tanısı konulan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 275 gönüllü hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara uygulanan transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-MT) sonrası; patolojik evresi Düşük malign potansiyelli ürotelyal neoplazi, Ta veya T1 olarak raporlananlar kasa invziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) ve T2 olarak raporlananlar ise kasa invaziv mesane kanseri (KİMK) olarak kabul edilmiştir. Kontrol grubu olarak; farklı nedenlerle polikliniğe başvuran, endoskopik prosedürler ile tedavi olan ve endoskopik inceleme ile mesane tümörü olmadığı kanıtlanmış, çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 75 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Toplamda 350 katılımcıyla çalışma gerçekleştirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda; serum spondin-2 düzeyi başta olmak üzere tümör histopatolojisi, boyutu ve sayısı, sigara kullanımı, hemogram, kan üre azotu ve kreatinin değerleri, metastaz ve hidronefroz durumları tespit edilerek karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Yaş ile serum spondin-2 düzeyi arasında ilişki olmadığı görülmektedir (p=0.266). Cinsiyete göre medyan serum spondin-2 düzeyleri farklılık göstermemekteydi (Kadınlarda 209,01 pg/mL, erkeklerde 220,34 pg/mL, p=0,804). Serum spondin-2 düzeyinin medyan değeri; çalışmaya dahil edilen tüm hastalar için 219,38 pg/mL, hasta grubu için 220,10 pg/mL ve kontrol grubu için 210,18 pg/mL olarak hesaplandı (p=0,58). KİMK grubunda medyan serum spondin-2 düzeyi 240,45 pg/mL ve KİOMK grubunda ise 205,83 pg/mL olup, KİMK grubunda serum spondin-2 düzeyinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi (p=0,001). Mesane kanseri hastaları tümör boyutuna göre sınıflandırıldığında; tümör boyutu ≥ 3 cm hasta grubunda

medyan serum spondin-2 düzeyinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi (Tümör boyutu < 3cm: 180,91 pg/mL, tümör boyutu ≥ 3 cm : 228,61 pg/mL, p=0,015). Tümör sayısı ile serum spondin-2 düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır (p=0,893). Çalışmamızda lenf nodu veya visseral organ metastazı olan mesane kanseri hastalarının medyan spondin değeri (267,94 pg/mL), metastazı olmayan mesane kanseri hastalarının medyan spondin değerinden (218,08 pg/mL) daha yüksek olsa da bu farklılık anlamlı bulunmamıştır (p=0,088). Bununla birlikte hasta grubu; KİOMK hastaları, metastaz olmayan ve olan KİMK hastaları olarak olarak 3 gruba ayrılıp yapılan karşılaştırmada ise hastaların serum medyan spondin değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmektedir (p=0,003). Alt grup analizlerde; KİMK grubunda olup metastaz gözlenen hastalarda medyan serum spondin-2 düzeyinin, KİMK grubunda olup metastaz gözlenmeyen ve metastazlı hasta bulunmayan KİOMK hasta grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0,029 ve p=0,040). Hasta grubu içerisinde mesane kanserinin kas tabakasına invaze olma durumuna göre serum spondin-2 düzeyine ait kesim noktasını belirleyebilmek için ROC analizi gerçekleştirilmiştir. Serum spondin-2 seviyesinin >173,85 pg/mL olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan AUC = 0,63 (duyarlılık %87,32, özgüllük %38,73, J=0,26, p<0,001) olarak hesaplanmış olup serum spondin-2 seviyesinin >173,85 pg/mL düzeyinin, mesane kanserinin kas tabakasını invaze olmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Literatürde spondin-2 ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve bu çalışmalarda karmaşık sonuçlar elde edilmiştir. Mesane kanseri ile Spondin-2 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda mesane kanserinde spondin-2 seviyesi yüksek olsa da kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak tedavi protokolünü değiştiren, hastaların sağkalımını etkileyen en önemli faktör olan kas invazyonu olan hastalarda Spondin-2 seviyesi, kas invazyonu olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Bu durum serum spondin-2 düzeyinin mesane kanseri hastalarında evrelemenin öngörülmesinde bir rol alabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: mesane kanseri, kasa invaziv olmayan mesane kanseri, kasa invaziv mesane kanseri, spondin-2

ABSTRACT

Objective: Spondin-2, an extracellular matrix protein, is expressed at different levels in different types of carcinomas. We aimed to investigate the relationship between serum spondin-2 levels and bladder tumor and pathological stages of bladder tumor in patients admitted to our clinic with a diagnosis of primary bladder tumor.

Materials and Methods: Between January 2022 and October 2023, 275 volunteer patients who presented to the Urology Outpatient Clinic of Health Sciences University Bursa Yuksek Ihtisas Training and Research Hospital with hematuria or any other complaint, were diagnosed with bladder tumor by endoscopic procedures and met the inclusion criteria were included in the study. After transurethral bladder tumor resection (TUR-TM), patients whose pathologic stage was reported as urothelial neoplasia with low malignant potential, Ta or T1 were considered as non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) and those who were reported as T2 were considered as muscle invasive bladder cancer (MIBC). As a control group, 75 people who applied to the outpatient clinic for different reasons, who were treated with endoscopic procedures and who were proven to have no bladder tumor by endoscopic examination and who met the inclusion criteria were included in the study. In total, the study was conducted with 350 participants. Serum spondin-2 level, tumor histopathology, tumor size and number, smoking, hemogram, blood urea nitrogen and creatinine values, metastasis and hydronephrosis were determined and compared in the patient and control groups.

Results: There was no correlation between age and serum spondin-2 levels (p=0.266). Median serum spondin-2 levels did not differ according to gender (209.01 pg/mL in women, 220.34 pg/mL in men, p=0.804). There was no difference between smoking and serum spondin-2 levels among all participants (p=0.96). The median serum spondin-2 level was 219.38 pg/mL for all patients included in the study, 220.10 pg/mL for the patient group and 210.18 pg/mL for the control group (p=0.58). The median serum spondin-2 level was 240.45 pg/mL in the MIBC group and 205.83 pg/mL in the NIMBC group, and the serum spondin-2 level was significantly higher in the MIBC group (p=0.001). When bladder cancer patients were classified according to tumor size, it was

determined that the median serum spondin-2 level was significantly higher in the tumor size ≥ 3 cm patient group (Tumor size < 3cm : 180.91 pg/mL, tumor size ≥ 3 cm : 228.61 pg/mL, p=0.015). No correlation was found between tumor number and serum spondin-2 level (p=0.893). In our study, although the median spondin value of bladder cancer patients with lymph node or visceral organ metastasis (267.94 pg/mL) was higher than the median spondin value of bladder cancer patients without metastasis (218.08 pg/mL), this difference was not significant (p=0.088). However, a significant difference was observed in the median serum spondin values of the patients when the patient group was divided into 3 groups as NMIBC patients, MIBC patients without metastasis and MIBC patients with metastasis (p=0.003). In subgroup analyses, the median serum spondin-2 level was significantly higher in patients with metastasis in the MIBC group compared to the MIBC group with no metastasis and NMIBC group with no metastasis (p=0.029 and p=0.040). ROC analysis was performed to determine the cut-off point of serum spondin-2 level according to the invasion of bladder cancer into the muscle layer in the patient group. The area under the ROC curve for a serum spondin-2 level >173.85 pg/mL was calculated as AUC = 0.63 (sensitivity 87.32%, specificity 38.73%, J=0.26, p<0.001) and it was found that serum spondin-2 level >173.85 pg/mL was associated with bladder cancer invading the muscle layer.

Conclusion: There are limited number of studies on spondin-2 in the literature and these studies have yielded mixed results. In our study, in which we investigated the relationship between bladder cancer and Spondin-2 level, although Spondin-2 level was high in bladder cancer, no significant difference was found between the control group. However, Spondin-2 level was found to be significantly higher in patients with muscle invasion, which is the most important factor that changes the treatment protocol and affects the survival of patients, compared to patients without muscle invasion. This suggests that serum spondin-2 level may play a role in the prediction of staging in bladder cancer patients.

Keywords: bladder cancer, non-muscle invasive bladder cancer, muscle invasive bladder cancer, spondin-2

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Mesane kanseri; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün son verilerine göre erkek popülasyonunda en sık teşhis edilen yedinci kanser olmakla birlikte her iki cinsiyet dikkate alındığında ise onuncu sıradadır. Dünya çapında standardize edilmiş insidans oranı yılda her 100000 kişi için erkekte 9,5 kadınlarda kadında ise 2,4'tür. Ayrıca yine dünya genelinde ölüm oranı yılda her 100000 kişi için erkekte 3,3 kadında ise 0,86'dır (1). Mesane kanseri insidansı ve ölüm oranları; değişken risk faktörleri, tespit etme ve tanı uygulamaları ve sağlık hizmetlerine ulaşım ve bu sağlık hizmetlerinin imkanlarındaki değişkenlikler nedeniyle ülkeler arasında farklılık göstermektedir (2). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında mesane tümörleri; 'Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri' (KİOMK) ve 'Kasa İnvaze Mesane Kanseri' (KİMK) olarak sınıflandırılmaktadır (3). Mesane kanseri tespit edilmiş olan hastaların yaklaşık %75'i mukoza (evre Ta, karsinoma in situ (CIS)) veya submukoza (evre T1) ile sınırlı yani KİOMK olarak ortaya çıkar (4). Günümüzde kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin tanı ve tedavisi, transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-MT) ile yapılmaktadır (5). Mesane kanserlerine ilk tanı konulduğunda; bu tanıların yaklaşık % 25-30'u KİMK'dir. Bununla birlikte yüksek riskli KİOMK hastalarının %50 si zaman içinde kasa invaze olmaktadır (5). KİMK tanısı da KİOMK gibi TUR-MT sonrası rezeke edilen dokunun histopatolojik incelemesi sonucu konur (6). KİMK hastalarında altın standart tedavi; radikal sistektomi ile birlikte lenf nodu diseksiyonu ve üriner diversiyondan oluşur (7). KİMK hastalarında tedavi planlanırken hastanın yaşı, ek hastalığı, Amerikan Anesteziyoloji Derneği sınıflaması, sosyokültürel düzeyi, kırılganlık skoru, geriatrik değerlendirilmesi göz önüne alınmalıdır (5). Bu nedenle KİMK hastalarında radikal sistektomi dışında mesane koruyucu yaklaşımlar da tedavi olarak uygulanabilmektedir (8).

Mesane kanseri hastalarının yarısında en önemli risk faktörü tütün kullanımıdır (2). Bir diğer önemli risk faktörü ise boya, saç boyası, metal ve petrol ürünlerinin üretimlerinin yapıldığı yerlerde çalışanlarda aromatik aminlere, polisiklik aromatik hidrokarbonlara ve klorlu hidrokarbonlara meslek nedeniyle maruz kalmaktır (2, 9-11).

Beslenmenin mesane kanser ile ilişkisi sınırlıdır (3). Doymuş yağ oranından zengin ve bol sakatat eti tüketimi ile karakterize batı diyeti yapan kişilerde mesane kanseri riskinin arttığı gözlenmiştir (12, 13). İçme sularındaki arseniğin de mesane kanseri gelişimi açısından potansiyel risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (2, 14). Bir parazit olan trematod grubuna dahil şistozomiyazis, mesane kanserine neden olabilir (2). Siklofosfamid ve pioglitazon kullanımının da mesane kanseri için risk faktörü olabileceği görülmüştür (2, 14, 15). Vücut kitle indeksi, kan şekeri düzeyi, hipertansiyon (HT) ve hiperlipidemi gibi metabolik durumların mesane kanserine etkisi tam olarak bilinmemektedir (16). Aile bireylerinde mesane kanseri öyküsü olmasının, mesane kanseri gelişme riskini genel popülasyona göre çok az da olsa arttırdığı görülmüştür (17). Klinik olarak anlamlı hiçbir genetik varyasyonun, mesane kanseri ile ilişkisi henüz ispat edilememiştir (2, 18-23).

Mesane kanserinin tanısı; mesanenin sistoskopisi ile birlikte alınan biyopsi veya rezeksiyon yoluyla alınan örneklerin patolojik incelenmesi sonucu konur (24). Sistoskopi yapılırken elde edilen mesane yıkama sıvısı veya hastanın idrar örneğinin sitolojik incelemesi mesane tümöründe tanıya yardımcı yöntemlerinden biridir (25). İdrar sitolojisi, mesane tümörü tanısında düşük duyarlılığa sahiptir. Bundan dolayı idrarda ölçülebilen, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, basit, hızlı sonuç alınabilen ideal belirteçlere ihtiyaç duyulmuştur ve bu konuda urovysion, immünosit, nükleer matriks proteini 22 (NMP-22), mesane tümör antijen (BTA) ve sitokeratin moleküler belirteçleri geliştirilmiştir (26). Bu belirteçler; sitolojiye göre yüksek duyarlılıkta olmalarına rağmen, düşük özgüllüğe sahiptir (27). Ayrıca mesane tümör insidansının düşük olması ve primer tanı için ise bu belirteçlerin, idrar sitolojisine göre spesifitesinin az olmasından dolayı bu amaçla kullanımı günümüzde EAU kılavuzları tarafından önerilmemektedir. Geçmişten günümüze tümör belirteçleri araştırılmıştır ve araştırılmaya da devam etmektedir. Ancak şu an için herhangi bir kurum tarafından kullanılması için bir öneri bulunmamaktadır (3).

Spondin-2, literatürde mindin olarak da bilinen, integrin ligandlarına bağlanma özelliği olan ve SPON2 geni tarafından kodlanan ekstrasellüler matriks proteinidir (28).

Birçok ekstrasellüler matriks proteini gibi spondin-2 de nötrofil adhezyonuna

aracılık edebilir. Spondin-2, nötrofil ve makrofaj yüzey integrinleri için bir ligand görevi görür. Bu sayede nötrofil adhezyonu ve migrasyonuna yardımcı olur (29). Ayrıca T hücreleri için de ligand olabilmektedir (30). Kazanılmış immün yanıt elemanı olan dendritik hücrelerin yüzeyindeki integrinler üzerinden sinyal yollar ve fonksiyonel yardımcı T hücreleri oluşturmasına destek olur (30). Makrofajların gerçekleştirdiği bakteri fagositozu için opsonin görevi mevcuttur (31). Spondin-2 hem enfeksiyöz patojenler hem de enfeksiyöz patojenlerle savaşan ve inflamasyonun bir parçası olan immün sistem hücreleri için bir ligand olan bir proteinidir (28).

Mide kanseri dokularında; spondin-2 ekpresyonunun arttığı ve bu tümör hücrelerinin migrasyon ve invazyon yeteneklerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca birçok yolla karsinogenez mekanizmasına katkıda bulunan Notch sinyal yolağı; spondin-2 ekspresyonunu arttırarak tümör hücre migrasyon ve invazyon gücünü desteklemektedir (32). Prostat kanserinde tümörlü hücre ve serum örneklerinde artmış spondin-2 düzeyi tespit edilmiştir. Spondin-2'nin prostat kanseri için bir yeni bir belirteç olabileceği öne sürülmektedir (33). Over kanseri olan hastalarda serum spondin-2 düzeyleri sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (34). Yüksek serum spondin-2 düzeyi over kanserinin ileri klinik evreleri ile ilişkilidir (35). Serviks kanserinde de serum spondin-2 düzeyi yüksek olup tümör invazyonu, infiltrasyonu, tümöre karşı immün yanıt ve prognoz ile ilgili olduğu görülmüştür (36).

Kolorektal kanserli tümör dokularında spondin-2 düzeyinin yükseldiği ve bu yolla tümör hücre hareketliliği, invazyonu ve koloni oluşturma özelliğinin uyarılarak metastaz olasılığının da arttığı gözlenmiştir (37). Serum spondin-2 düzeyinin kolorektal karsinom için bir tanısal veya prognostik bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (38). Ayrıca spondin-2'nin; mitoz ile aktive edilmiş kinaz (MAPK) sinyal yolağının ekstrasellüler regüle kinaz (ERK) aracılı sinyalizasyonu aracılığıyla kolon kanser hürelerinin proliferasyonunu baskıladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (39). Ayrıca bir başka çalışmada kolorektal karsinomlu hastalarda serum spondin-2 düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Kolorektal karsinomlu hastaları kendi içerisinde değerlendirdiğinde ise düşük serum spondin-2 düzeyinin kolorektal karsinomun erken evresiyle ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur (40).

Hepatosellüler karsinom tanısı alan dokular incelendiğinde spondin-2 seviyesinde normal dokulara göre daha yüksek olduğu ve tümör hücre migrasyonu ve invazyonun da arttığı gösterilmiştir (41). Bir başka çalışmada spondin-2'nin $\alpha_4\beta_1$ integrinleri üzerinden tümör ile ilişkili makrofaj aktivasyonu sağlayarak hepatosellüler karsinom hücrelerinin büyüme ve migrasyonunu engellediği de görülmüştür (42).

Berrak hücreli renal kanser tanısı konulan tümör dokularında spondin-2 ekspresyonu artmaktadır. Spondin-2; tümör evresi, Fuhrman derecesi ve ameliyat sonrası nüks ile ilişkili bulunmuştur (43). Laringeal skuamöz hücreli karsinom dokularındaki spondin-2 ekspresyon düzeyi ile klinik evre, lenf nodu metastazı ve patolojik derecesi ile ilişkisi ortaya konmuştur (44). Meme kanseri dokuları ile meme kanserine eşlik eden metastatik lenf nodları incelendiğinde SPON2 gen ekspresyonunun normal dokulara göre arttığı tespit edilmiştir (45, 46). Duktal adenokarsinom tanılı pankreas, Barrett adenokarsinomlu özefagus ve merkezi sinir sistemi menenjiom tümör dokuları incelendiğinde normal dokulara göre spondin-2 artışı gösterilmiştir (47-49). SPON2 geni; akciğer kanseri olan dokularda gen ekspresyonları incelenirken tümörlü hücrelerde, normal akciğer dokularına daha düşük düzeyde eksprese edildiği tespit edilmiştir (50).

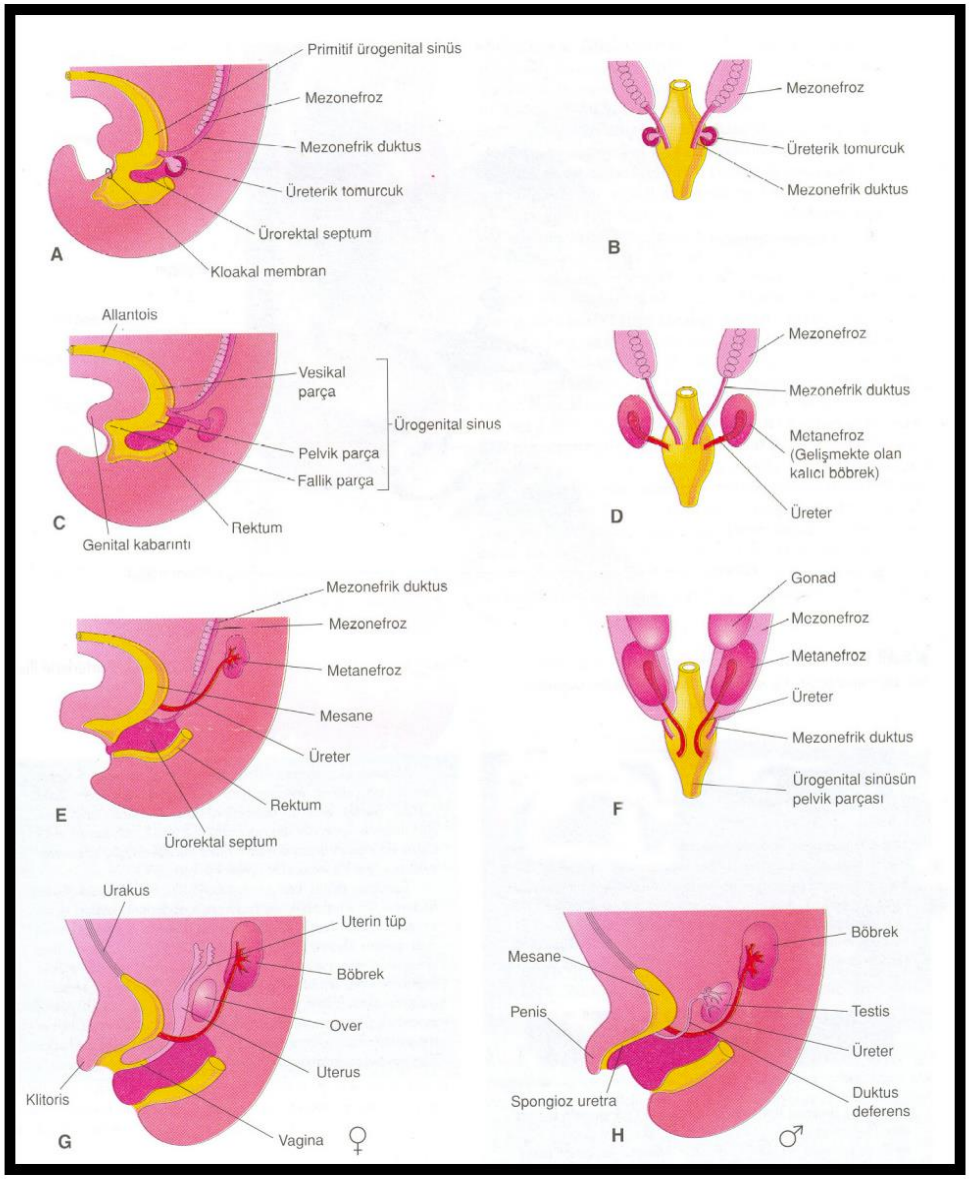
Spondin-2'nin böbreklerde podosit hasarı ile ilişkili olabileceği ve diyabetik nefropatinin ilerlemesinin erken bir biyobelirteci olabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur (51). Spondin-2; sistemik sklerozlu hastaların epidermiste fibrogenezi uyaran proinflamatuar sitokinleri uyararak fibrozisi arttırır (52).

Spondin-2; görüldüğü üzere farklı karsinom çeşitlerinde farklı düzeylerde eksprese edilmektedir, hücre migrasyonu, proliferasyonu ve progresyonu ile ilgili karmaşık sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde serum Spondin-2 düzeyinin mesane tümörü tanısı ve patolojik evresi ile ilişkisi konusunda bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, bu durumu göz önüne alarak; kliniğimizde primer mesane tümörü tanısıyla başvuran hastalardaki, serum Spondin-2 düzeyi ile mesane tümörü ve mesane tümörünün patolojik evreleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı ve literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 MESANE EMBRİYOLOJİSİ

Embriyolojik gelişimin 4. Haftasında ürogenital çıkıntının oluşması üriner sistem gelişiminin ilk işaretidir (53). Pirimitif bağırsak yapısının kaudal ucundaki genişleme kloakadır (53). 4 ve 7. Haftalar arasında gelişen ürorektal semptum ile kloaka ikiye ayrılır (54). Ventralde ürogenital sinüs, dorsalde ise rektum oluşur (Resim 1). Ürogenital sinüsün kranialde allantois ile devam eden kranial parçasından mesane, ortadaki pelvik parçasından erkekte mesane boynu ile üretra kadında ise üretranın tamamı, kaudaldeki fallik parçasından ise erkek distal üretrası gelişmektedir. Mesane ilk olarak bir kalıntı olan allantois ile devamlıdır. Allantois embriyolojik gelişimin 5-22 haftaları arasında oblitere olur ve urakus adı verilen oblitere bir yapı haline dönüşmektedir. Mesanenin apeksinden göbeğe doğru uzanıp bağlanan urakus erişkin hayatta median umblikal ligamanı oluşturur (53). Mesanenin trigonu ise mezonefrik kanaldan gelişmektedir. Mezonefrik kanalın distali, mesane dorsalindedir. Böbrekler embriyolojik yaşamda yükseldikçe bu kanallar yukarı ve laterale doğru çekilir ve üreterler mesaneye oblik bir açıyla girmiş olurlar (54).



Resim 1. Embriyonun Ürogenital Sistem Gelişimi

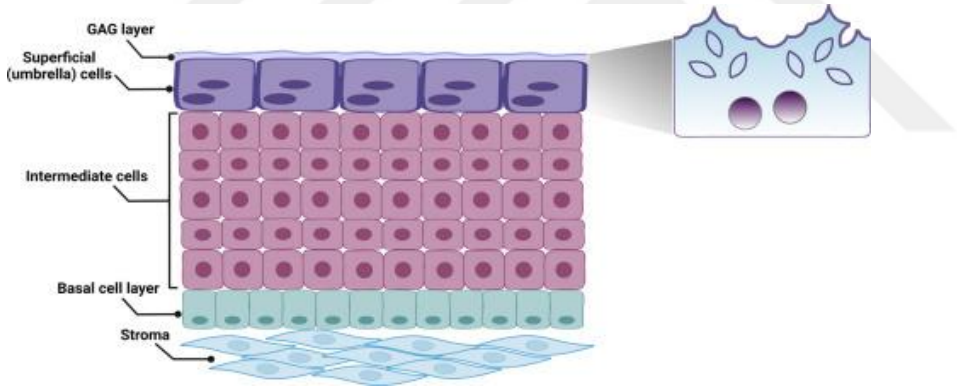
A: Kloakanın, embriyolojik gelişimin 5. haftasında ürorektal septum aracılığıyla ürogenital sinüs ve rektuma ayrıldığı görülmektedir **B,D,F:** 5. Haftadaki embriyonun dorsalden görünümleri ve 2 üreterin ürogenital sinüse ayrı açılması **C:** Ürogenital sinüsün vezikal, pelvik ve fallik parçalarının görünümü **C,E,G,H:** Lateralden görünümler (Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human Clinically Oriented Embryology. Yıldırım M, Okan İ, Dalçık H, İnsan Embriyolojisi (Çeviri). Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. 2002, 315-318).

2.2 MESANE HİSTOLOJİSİ

Mesane histolojik olarak 4 tabakadan oluşur. Mesanenin iç yüzü üroepitelyum adı verilen hücre tabakası ile kaplıdır. Üroepitelyumun dışında ise sırasıyla lamina propria, muskularis propria ve adventisya (seroza) tabakaları bulunmaktadır (55). Ürotelyal karsinomların evrelendirilmesinde histolojik tabakalar kullanıldığından dolayı tedavi seçimlerinde ve sağkalımı öngörmede de yardımcı olur (55).

2.2.1 Üroepitelyum

Üroepitelyum sadece mesaneyi değil böbrek renal pelvisin, üreterleri ve proksimal üretrayı da kaplayan çok katmanlı değişici epitel hücrelerine sahip bir tabakadır (56). Bu tabakada bazal, intermediate ve superficial hücreler bulunmaktadır. Superficial hücreler şemsiye veya faset hücreleri adıyla da bilinmektedir (57).



Resim 2. Üroepitelyum Katmanları
(Jafari NV, Rohn JL. The urothelium: a multi-faceted barrier against a harsh environment. Mucosal Immunology. 2022;15(6):1127-42)

2.2.2 Lamina Propria

Üroepitelium bazal tabakası ile muskularis propria arasında yer almaktadır. Fibroblast, adiposit, intestisyel hücreler gibi çok sayıda farklı hücre tipleri ile birlikte afferent ve efferent sinir sonlanmalarını da içeren ekstrasellüler matriks yapısı bulunur. Ayrıca zengin bir damar ağı, lenfatik damarlar, elastik lifler ve düz kas lifleri (muskularis mukoza) içerir (58).

2.2.3 Muskularis Propria

Mesanenin detrüsör tabakası olarak da bilinmektedir (59).Gevşek bağ dokusu ve kas lifi demetleri içermektedir (60). İçte ve dışta longitudinal ortada ise sirküler olmak üzere 3 tabakadan oluşur (61).

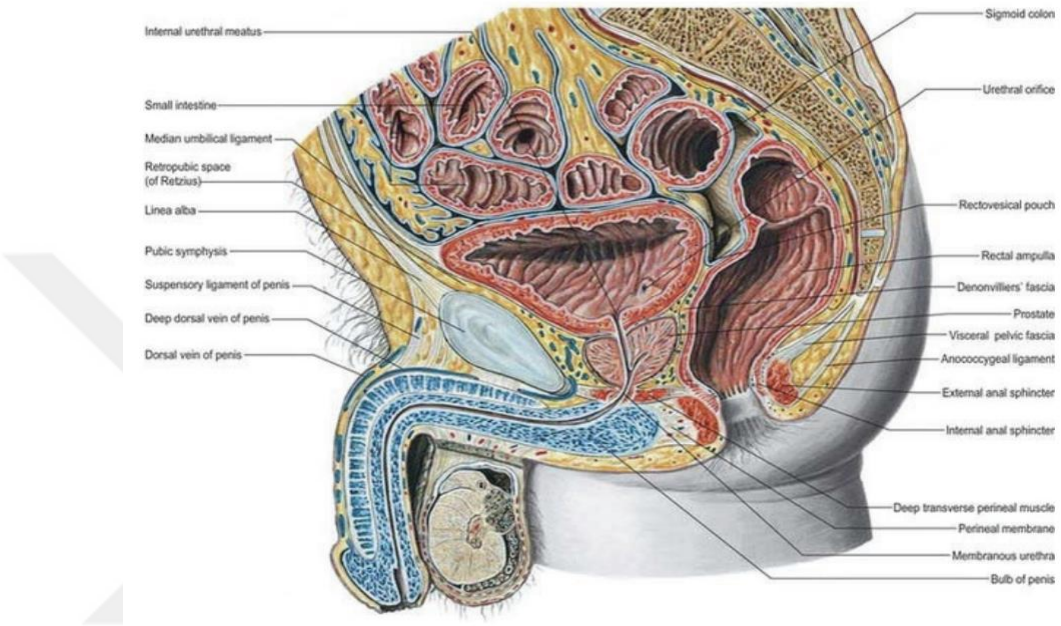
2.2.4 Adventisya (Seroza)

Mesanenin en dışarıdaki bağ dokudan oluşan tabakasıdır. Mesanenin kubbesi ve ön yüzüne periton ile bağlıdır bu nedenle bu kısımdaki adventisya, seroza olarak adlandırılmaktadır (55).

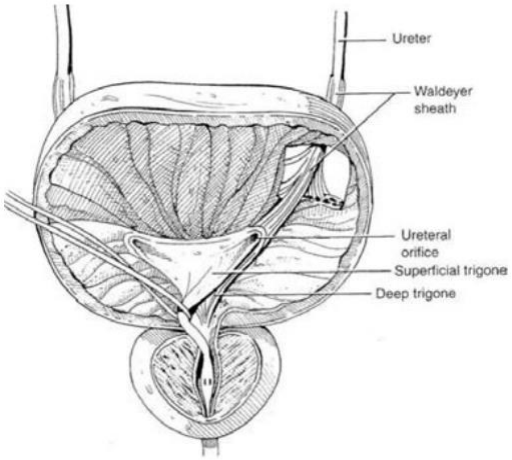
2.3 MESANE ANATOMİSİ

Mesane, hacmi 400-500 mililitre (mL) olan retroperitoneal bir organdır (62, 63). Temel görevi idrar depolamaktır (62). Anatomik olarak 3 tabakaya ayrılan mesane duvarı, içte mukozal ortada müsküler ve dışta da serozal tabakalardan oluşur. Müsküler tabaka mesanenin fonksiyonel tabakası olan detrüsör kas liflerinin bulunduğu tabakadır (62) Doğumda karın ön duvarının alt kesimlerinde olan mesane, beş altı yaş civarında minör pelvise inmeye başlar ve pubertede tam olarak minör pelvise yerleşmiş olur (64, 65). Boş bir erişkin mesanesi simfizis pubis kemiğinin üst ve arka kısmında yer alır (64. Mesanenin posteriorunda kadında uterus ve vajen, erkekte ise rektum ve seminal veziküller bulunur (66) (Resim 3). Mesanenin üst yüzeyi kubbesidir ve periton ile örtülüdür. Mesanenin posterior yüzeyi ise mesane tabanıdır. Kadınlarda posterior yüzey uterus serviksi ve vajen üst kısmıyla komşudur. Erkeklerde posterior yüzeyde rektumla aralarında seminal veziküllerin ampullaları ve vas deferens'ler bulunmaktadır. Ön üst yüzeyi ise urakus kalıntısı olan median umblikal ligamentin bağlandığı apekstir. Trigon ise mesane tabanında lokalizedir. Her iki üreter trigona oblik bir şekilde giriş yapar. Prostat ile birleşen mesane boynu mesanenin en distal kısmıdır (67, 68) (Resim 4). Mesanenin arteryel dolaşımını arteria iliaka interna'nın iki dalı olan arteria vezikalis superior ile arteria vezikalis inferior sağlar. Mesanenin venleri ise vena iliaka interna'ya drene olmaktadır. Lenfatik drenaj ise internal ve eksternal iliak lenf nodları aracılığıyla gerçekleşir (69, 70). Mesane hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemi tarafından uyarılır. Mesanenin ağrı, dokunma ve ısı hislerini taşıyan sempatik lifleri torakal 11-12 ve lumbal 1-2 sinirlerinden köken almaktadır. Mesanenin gerilme ve dolgunluk hissini

taşıyan muskularis propriada sonlanan parasempatik sinirler ise sakral 2-4 segmentlerinden kaynaklanır (68).



Resim 3. Mesane ve Komşulukları
(Sobotta J. Sobotta: atlas de anatomía humana: Ed. Médica Panamericana; 2006)



Resim 4. Mesanenin Anterior Görüntüsü
(Graham SD, Keane TE, Glenn JF. Glenn's urologic surgery: Lippincott Williams & Wilkins; 2010)

2.4 MESANE TÜMÖRLERİ

2.4.1 Mesane Tümörlerinde Tanı ve Sınıflandırma

2.4.1.1 Epidemiyoloji

Dünya sağlık örgütünün son verilerine göre erkek popülasyonunda en sık teşhis edilen yedinci kanser olmakla birlikte her iki cinsiyet de dikkate alındığında ise onuncu sıradadır. Dünya çapında standardize edilmiş insidans oranı yılda her 100000 kişi için erkekte 9,5 kadınlarda kadında ise 2,4'tür. Ayrıca yine dünya genelinde ölüm oranı yılda her 100000 kişi için erkekte 3,3 kadında ise 0,86'dır (1). Mesane kanseri insidansı ve ölüm oranları; değişken risk faktörleri, tespit etme ve tanı uygulamaları ve sağlık hizmetlerine ulaşım ve bu sağlık hizmetlerinin imkanlarındaki değişkenlikler nedeniyle ülkeler arasında farklılık göstermektedir (2). Mesane kanseri tespit edilmiş olan hastaların yaklaşık %75'i mukoza (evre Ta, karsinoma in situ (CIS)) veya submukoza (evre T1) ile sınırlı bir şekilde ortaya çıkar. 40 yaşın altında bu yüzde daha da artmaktadır (4). EAU kılavuzlarında mesane tümörleri; 'Kasa İnvaziv Olmayan Mesane Kanseri' (KİOMK) ve 'Kasa İnvaziv ve Metastatik Mesane Kanseri' (KİMK) olarak iki başlık altında anlatılmaktadır (3, 8).

2.4.1.2 Risk Faktörleri

2.4.1.2.1 Tütün

Mesane kanserinde günümüzde bilinen en önemli risk faktörü tütün kullanımıdır ayrıca tüm mesane kanserlerinin yarısının nedenidir (2, 9, 71-73). Tütün dumanının içerdiği ve insan vücudunda böbreklerden atılan polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve aromatik aminlerin mesane kanseri etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Mesane kanseri gelişme olasılığının sigara içmenin süresiyle ve miktarıyla arttığı tespit edilmiştir. Sigaradaki katran miktarının düşük olmasıyla mesane kanseri gelişme riskinin daha az olduğu görülmemiştir (72). Sigara içen kişilerde mesane kanseri gelişme riski topluma göre 2-4 kat, çok fazla içenlerde ise 5 kat daha yüksektir (74). Günümüzde elektronik sigaraların mesane kanseri ile olan ilişkisi bilinmemekle birlikte elektronik sigara içen kişilerin idrarlarında kanserojen maddeler tespit edilmiştir (75). Sigara içilmese bile sigara dumanına maruziyetin de mesane kanseri gelişme riskini arttırdığı

görülmüştür (2). Sigara kullanımı ise bırakıldığında mesane kanseri gelişme riskinin ayrıca tekrarlama olasılığının azaldığı görülmüştür (76).

2.4.1.2.2 Mesleki maruziyet

Mesane kanseri için bir diğer önemli risk faktörü ise aromatik aminlere, polisiklik aromatik hidrokarbonlara ve klorlu hidrokarbonlara olan meslek nedeniyle maruz kalmaktır. Mesane kanseri gelişen kişilerin yaklaşık %10'unda bu maddelere maruziyet tespit edilmiştir. Bu yerler boya, saç boyası, metal ve petrol ürünlerinin üretiminin yapıldığı yerlerdir (2, 9-11). Bu şekilde artan riskler nedeniyle bu tesislerde uygun çalışma şartları sağlanmıştır ve günümüzde genel popülasyon ile karşılaştırıldığında artmış bir risk faktörü bulunmamaktadır (2, 10, 11). Son yıllarda dizel egzozuna da maruz kalan kişilerde mesane kanseri gelişme riskinin artabileceği öne sürülmektedir (77).

2.4.1.2.3 Genetik

Aile bireylerinde mesane kanseri öyküsü olmasının, mesane kanseri gelişme riskini genel popülasyona göre çok az da olsa arttırdığı görülmüştür (17). Klinik olarak anlamlı hiçbir genetik varyasyonun, mesane kanseri ile ilişkisi ispat edilememiştir (2, 18-23).

2.4.1.2.4 Beslenme

Beslenmenin mesane kanseri ile ilişkisi sınırlıdır. Sebze ağırlıklı zeytinyağı gibi doymamış yağlardan zengin ve orta derecede protein tüketimi ile karakterize akdeniz diyeti yapan kişilerde mesane kanseri riskinin daha az olduğu görülmüştür. Flavonoid içeren sebze ve meyvelerin mesane kanserine karşı koruyucu olabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (78-83). Doymuş yağ oranından zengin ve bol sakatat eti tüketimi ile karakterize batı diyeti yapan kişilerde mesane kanseri riskinin arttığı gözlenmiştir (12, 13).

2.4.1.2.5 Çevresel maruziyet

İçme alışkanlıklarının etkisi kesin olmamakla birlikte klorlanmış suların ve içerisindeki trihalometanlar kanser yapma potansiyeli olan maddelerdir. İçme sularındaki arseniğin de mesane kanseri gelişimi açısından potansiyel risk faktörü

olduğu öne sürülmüştür (2, 14). Saç boyası kullanan kişilerin ise mesane kanseri gelişmesindeki risk potansiyeli açısından net bir sonuca henüz varılmamıştır (2).

2.4.1.2.6 Diğer

Vücut kitle indeksi, kan şekeri düzeyi, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi metabolik durumların mesane kanserine etkisi tam olarak bilinmemektedir (16). D vitamini düzeyinin yüksek olmasının mesane kanseri riskini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (84).

Bir parazit olan trematod grubuna dahil şistozomiyazis, mesane kanserine neden olabilir (2). Siklofosfamid ve pioglitazon kullanımının da mesane kanseri için risk faktörü olabileceği görülmüştür (2, 14, 15).

2.4.1.3 Klinik bulgular

Mesane tümörü tipik bir şekilde ağrısız, aralıklı ve makroskopik hematüri ile kendini gösterir. Makroskopik hematüri mesane tümörü tanısı almış olan hastaların %85 inde görülürken, mikroskopik hematüri ise tamamında görülmektedir (85). Hastaya tanı koyulduğunda makroskopik hematürisi olan hastaların genel olarak mikroskopik hematürisi olan hastalara göre daha ileri evrede oldukları görülmüştür (86).

Ağrı, genelde evre olarak ileri olan veya metastatik olan hastalarda semptom olarak görülmektedir. Ağrının yeri; tümörün yerine, boyutuna ve metastaz bölgesine göre değişkenlik gösterebilir. Flank bölgede gelişen ağrılar renal pelvis, üreter veya üreteri obstrükte eden mesane tümörleri nedeniyle olabilir. Suprapubik bölgedeki ağrı; perivezikal alandaki adipöz veya sinir yapılarına invazyonu sonucu veya mesane çıkım bölgesindeki obstrüksiyona bağlı gelişen idrar retansiyonuna bağlı olabilir. Sağ üst kadran ağrısı olası karaciğer metastazını, kemik ağrısı kemik metastazını, baş ağrısı ise merkezi sinir sistemi metastazını düşündürtebilir (87).

Dizüri, sık idrara çıkma, ani sıkışma hissi ve noktüri gibi irritatif semptomlar ise özellikle CIS varlığında karşımıza çıkabilmektedir (88).

2.4.1.4 Görüntüleme yöntemleri

2.4.1.4.1 Ultrason

Ultrason; böbrekteki solid veya kistik oluşumları, hidronefrozu ve mesane lümeni içerisindeki patolojik yapıların görülmesini sağlar. Hem mesane lümeninde görülen yapıları hem de bunların neden olabileceği hidronefrozun görülebilmesinden dolayı pratiktir (89).

2.4.1.4.2 Bilgisayarlı tomografi ürografi ve intravenöz piyelografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi, intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası toplayıcı sistemde epitel kaynaklı bir patolojik yapıların tespitine yardımcı olur. Lümendeki lezyonlar dolum defekti olarak kendini gösterir. BT ürografi patolojik yapıların tespitinde intravenöz piyelografiye göre daha yüksek oranda doğruluğa sahip olduğu için toplayıcı sistem tümörlerinde intravenöz piyelografinin yerini almıştır (90).

2.4.1.4.3 Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme

Multiparametrik manyetik rezonans görüntülemenin mesane kanserindeki yeri henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Yakın zamanda, Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) adında standartlaştırılmış manyetik rezonans görüntüleme (MRG) raporlama yöntemi yayınlanmıştır ancak yeteri kadarıyla validasyonu yoktur. Buna rağmen kasa invaze tümörü ayırt etmede yüksek tanısal değerlere sahip olduğu da gösterilmiştir (91).

2.3.1.5 İdrar sitolojisi

Sistoskopi yapılırken elde edilen mesane yıkama sıvısı veya hastanın kendi verdiği idrar örneğinin sitolojik incelemesi mesane tümörünün tanıya yardımcı yöntemlerinden biridir. Bu sıvılardaki ürotelyal hücreler; kümelenme, nükleus/sitoplazma oranı, nükleol yapısı ve atipi gibi özellikler açısından değerlendirilir. Sitolojik incelemenin duyarlılığı yüksek dereceli/Grade 3 (HG/G3) tümörlerde yüksek (%84) iken düşük dereceli/Grade 1 (LG/G1) tümörlerde duyarlılık düşüktür (%16) (25). Sitolojinin CIS saptamadaki duyarlılığı ise %28-100'dür (92).

Sistoskopi yapılırken sitolojik inceleme örneği alınması, özellikle üst üriner sistem tümörlerinin araştırılmasında önem arz etmektedir. Takip altındaki mesane tümörü olgularının %3-8'inde üst üriner sistemde de tümör gelişebilmektedir. Sistoskopi

sırasında mesanede tümör görülemeyen hastalarda saptanacak sitoloji pozitifliği, üst üriner sistem tümörünün tespit edilmesi açısından değerlidir çünkü bir tümör varlığını gösterir (93). Ancak sitolojinin negatif olması ise üriner sistemde bir tümörün olmadığı anlamına gelmez (94).

Paris çalışma grubu tarafından, 2016 yılında üriner sitoloji tanı kategorilerini tekrardan tanımlandığı standart bir raporlama sistemi yayınlandı. Bu sisteme göre sitolojik inceleme sonucu 6 farklı kategoride raporlanmaktadır. Bu kategoriler Tablo 1'de gösterilmiştir (95).

Tablo 1. Paris İdrar Sitoloji Kategorileri

Yeterli: İdrar örneklerinin yeterli olması
Negatif: Yüksek dereceli ürotelyal karsinom yok
Atipi: Atipik ürotelyal hücreler
Şüpheli: Yüksek dereceli ürotelyal karsinom şüphesi
Yüksek dereceli ürotelyal karsinom
Düşük dereceli ürotelyal karsinom

2.4.1.6 Patolojik Evrelendirme ve Sınıflandırma

Mesane tümörlerinin çok büyük bir kısmını değişici epitelyal hücreli karsinom (TCC) (%90-95) oluşturmaktadır. Ayrıca skuamöz hücreli karsinom (%2-5), adenokarsinom (%0,5-2), küçük hücreli karsinom (<%1) ve diğer farklı histolojik özelliklere sahip tümörler de bulunmaktadır (96). Mesanenin ürotelyal kanserleri histolojik olarak DSÖ 2016 Sınıflama Sistemi olarak Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Mesane Tümörlerinde DSÖ 2016 Sınıflama Sistemi

1. Ürotelyal tümörler
   İnfiltratif ürotelyal tümörler
   - Nested, büyük nested
   - Mikrokistik
   - Mikropapiller
   - Lenfoepitelyoma benzeri
   - Lenfoma benzeri
   - Plazmasitoid/Taşlı yüzük hücreli/Diffüz
   - Sarkomatoid
   - Dev hücreli
   - Kötü diferansiye
   - Yağdan zengin
   - Şeffaf hücreli

   İnvaze olmayan ürotelyal kanserler
   - Ürotelyal karsinoma in situ
   - Non-invaze papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli
   - Non-invaze papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli
   - Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
   - Ürotelyal papillom
   - İnverted ürotelyal papillom
   - Malign potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon
   - Ürotelyal displazi
2. Skuamoz hücreli neoplaziler
   - Saf skuamoz hücreli karsinom
   - Verrüköz karsinom
   - Skuamoz hücreli papillom
3. Glandüler neoplaziler
   - Adenokarsinom
   - Enterik
   - Musinöz
   - Mixed
   - Villöz adenom
4. Urakal karsinom
5. Müllerian tip tümörler
   - Şeffaf hücreli karsinom
   - Endometrioid karsinom
6. Nöroendokrin tümörler
   - Küçük hücreli karsinom
   - Büyük hücreli karsinom
   - İyi diferansiye nöroendokrin tümör
   - Paraganglioma

7. Melanositik tümörler
    - Malign melanom
    - Nevüs
    - Melanozis
8. Mezankimal tümörler
    - Rabdomyosarkom
    - Leiomyosarkom
    - Anjiosarkom
    - İnflamatuar myofibroblastik tümör
    - Perivezikal epiteloid hücreli tümör
      Benign
      Malign
    - Soliter fibröz tümör
    - Leiomyoma
    - Hemanjioma
    - Granüler hücreli tümör
    - Nörofibroma
9. Üriner sistemin hematopoetik ve lenfoid tümörleri
10. Diğer tümörler
    - Skene, Cowper ve Littre bezlerinin karsinomları
    - Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayılımları
    - Mesane divertikülünden kaynaklanan tümörler
    - Üretranın ürotelyal tümörleri

2.4.1.6.1 Kasa invaziv olmayan mesane kanseri evreleri

Tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemine göre; mukozaya sınırlı tümörler Ta, lamina propria tabakasını infiltre eden tümörler ise T1 olarak sınıflandırılır. Mukozaya sınırlı ve intraepitelyal olan yüksek dereceli (HG) tümörler CIS olarak tanımlanmaktadır (97).

2.4.1.6.2 TNM sınıflandırması

Tümör evrelemesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union for International Cancer Control (UICC) tarafından geliştirilen TNM sistemi kullanılmaktadır. 2017 yılında güncellemiş olup 8. versiyonu yayınlanmıştır ancak mesane tümörünün evrelendirilmesinde bir değişiklik yapılmamıştır (Tablo 3) (98).

Tablo 3. 2017 Mesane Tümörü Evreleme Sistemi

T - Primer tümör
Tx: Primer tümör değerlendirilemedi
T0: Primer tümör bulgusu yok
Ta: Noninvaze papiller karsinom
Tis: Ürotelyal karsinoma in situ: "flat tümör"
T1: Tümör lamina propriaya invaze (subepitelyal bağ doku)
T2: Tümör muskularis propriaya invaze
T2a: Tümör yüzeyel muskularis propriaya invaze (iç yarısı)
T2b: Tümör derin muskularis propriaya invaze (dış yarısı)
T3: Tümör perivezikal yumuşak dokuya invaze
T3a: Tümör mikroskopik olarak perivezikal yumuşak dokuya invaze
T3b: Tümör makroskopik olarak perivezikal yumuşak dokuya invaze (ekstravezikal kitle)
T4: Tümör prostat stroması, veziküla seminalis, uterus, vajina, pelvik duvar veya karın duvarlarından herhangi birine invaze
T4a: Tümör prostat stroması, veziküla seminalis, uterus, vajinaya invaze
T4b: Tümör pelvik duvar veya karın duvarlarına invaze
N – Bölgesel Lenf Nodları
Nx: Lenf nodu değerlendirilemedi
No: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: Pelvik lenf nodunda (perivezikal, obturator, internal, eksternal veya sakral) tek bir metastaz
N2: Pelvik lenf nodunda (perivezikal, obturator, internal, eksternal veya sakral) birden fazla metastaz
N3: Common iliak lenf nodlarına metastaz
M – Uzak Metastaz
Mo: Uzak metastaz yok
M1a: Bölgesel olmayan lenf nodları metastazı
M1b: Diğer uzak metaslazlar

2.4.1.6.3 Histolojik sınıflama ve derecelendirme

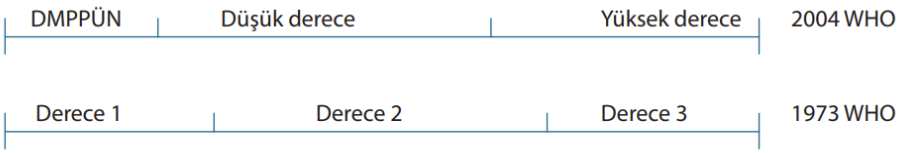
DSÖ ve Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) 2004 yılında, ürotelyal karsinomlar için 1973 yılından beri kullanılan sınıflamadan farklı yeni bir histolojik sınıflama sistemi yayınladı. Bu sınıflamada ürotelyal karsinomlar daha önceden de var olan düşük ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılırken bu iki gruba düşük malign potansiyelli ürotelyal neoplazi (DMPPÜN) adında yeni bir grup eklendi. DSÖ, en son 2016 yılında bu sınıflamayı güncellemiştir (99, 100). Tablo 4'te 1974 ve 2004 yıllarında yayınlanan DSÖ tarafından yayınlanan, KİOMK'da histolojik sınıflama gösterilmiştir. Tablo 5'te ise 2004 DSÖ flat tümörlerin histolojik sınıflaması gösterilmiştir (101). Resim 5'te 1973 ve 2004 sınıflama sistemlerinin karşılaştırılması bir şema ile gösterilmiştir (102).

Tablo 4. 1973 ve 2004 DSÖ KİOMK Papiller Tümör Histolojik Derecelendirmesi

1973 Derecelendirme Sistemi
Derece 1 (G1): iyi diferansiye
Derece 2 (G2): orta diferansiye
Derece 3 (G3): Kötü diferansiye
2004 Derecelendirme Sistemi
Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi (DMPPÜN)
Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom (LG)
Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom (HG)

Tablo 5. 2004 DSÖ Flat Tümörlerin Histolojik Sınıflaması

Malign potansiyeli belirsiz ürotelyal proliferasyon (atipi ve papiller görünüm içermeyen flat lezyon)
Reaktif atipi (atipi içeren flat lezyon)
Önemi bilinmeyen atipi
Ürotelyal displazi
Ürotelyal karsinoma in situ



Resim 5. Tümörlerin DSÖ 1973 ve 2004 Sınıflama Sistemindeki Derecelere Göre Ayrılması

2.4.1.7 Karsinoma in situ ve sınıflandırması

CIS; intraepitelyal, yüksek dereceli ve invaze olmayan bir ürotelyal karsinomdur. Yapılan sistoskopilerde gözden kaçma ihtimali yüksektir. Görüntüsü inflamatuar lezyonlar ile karıştığından dolayı şüphelenilen durumlarda örneklemek amaçlı biyopsi yapılması gerekir. Karsinoma in situ genellikle multifokaldir ve sadece mesanede değil aynı zamanda prostatik üretra, prostatik kanallar ve üst üriner sistem epitelinde de görülebilmektedir (103).

Klinik olarak karsinoma in situ 3'e ayrılır. Primer; eşzamanlı papiller tümörün eşlik etmediği, yeni tespit edilen CIS, sekonder; mesane tümörlü(CIS olmayan) hastanın takibi esnasında saptanan CIS ve son olarak da eşzamanlı; mesanede herhangi bir ürotelyal tümör ile birlikte saptanan CIS olarak tanımlanır (104).

2.4.1.8 İdrarda tümör belirteçleri

İdrar sitolojisi, mesane tümörü tanısında düşük duyarlılığa sahiptir. Bundan dolayı idrarda ölçülebilen, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, basit, hızlı sonuç alınabilen ideal belirteçlere ihtiyaç duyulmuştur ve bu konuda birçok moleküler belirteç geliştirilmiştir (26, 105). İdrar belirteçleri, idrarın ürotelyal tümör hücreleri ile doğrudan teması ve numune toplama kolaylığı nedeniyle özellikle ilgi çekmektedir. Mesane tümörleri için bazı testler Tablo 6'da gösterilmiştir (102).

Kalitatif ölçüm yapan BTA Stat ve kantitatif ölçüm yapan BTA-TRAK; idrarda insan kompleman faktör-H ilişkili protein tespitinde kullanılır. Bu iki test sitolojiden daha duyarlıdır, ancak inflamasyon, enfeksiyon ya da hematüri gibi durumlarda ise yanlış pozitif sonuç verebilmektedir (106).

İmmünosit; sitoloji ile bir immünofloresan testi kombine etmektedir. İki mesane tümör hücre ilişkili müsin ve karsinoembrionik antijene karşı gelişen üç florasan monoklonal antikorlar kullanarak idrara dökülen ürotelyal hücrelerin içerisinde mesane tümörü hücresel belirteçlerini tespit eder. Bu test benign durumlardan etkilenmemesine rağmen teknisyen bağımlı olup yorum yapılması zor bir testtir (107, 108).

NMP hücre çekirdek iskeletinin önemli bir parçasıdır. Ürotelyal hücrelerin apoptozisi ile birlikte hücre çekirdeğinin parçalanması sonucunda ortaya çıkarlar. İdrardaki NMP-22 tespit etmek için kullanılan iki farklı NMP-22 testi vardır. Orijinal NMP-22 mesane kanser test kiti bir laboratuar tabanlı, kantitatif, sandviç tip bir enzim immünoassaydir. İkinci test ise NMP-22 bladder-check olup bu test kalitatif, NMP-22 tespit eden antikor içerir. Geniş kapsamlı bir çalışmada NMP-22 testinin; sitolojiden daha duyarlı olduğu, spesifitesinin ise daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada; sistoskopinin duyarlılığının, NMP-22 ile kombine edildiğinde %93,7'ye yükseldiği belirtilmiştir (109).

Urovysion; Deoksiriboz nükleik asit (DNA) ve Floresan in situ hibridizasyon (FISH) analiz testidir. FISH moleküler bir test olup; ürotelyal karsinomlarda en yaygın görülen kromozal değişiklikleri idrar ile birlikte dökülen hücrelerde tespit etme esasına dayanır. Urovysion, p16 tümör süpresör geninin 9p21 lokus kaybı ile birlikte 3,7 ve 17. kromozomlardaki anöploidiyi tespit eden çok hedefli bir florasan in situ hibridizasyon testidir (110). Urovysion en yüksek spesifiteye sahip tümör belirtecidir. Yapılan çalışmalarda sitoloji alımı ile tespit edilen CIS olgularının %67'sinde görülürken, FISH yöntemi ile bu oran %100'dür (111). Bu testin rekürrens riski yüksek olan hastaları öngörerek buna göre takip protokolünü düzenlemede yardımcı olabileceği tahmin edilmektedir (112). Urovysion diğer belirteçlerde görülen ve yanlış pozitifiğe neden olan hematüri, infamasyon gibi durumlardan etkilenmemektedir (113).

Testler genel olarak değerlendirildiğinde; belirteçler, sitolojiye göre yüksek duyarlılıkta olmalarına rağmen, düşük özgüllüğe sahiptir (27). Ayrıca mesane tümör insidansının düşük olması ve fiyat performans oranının yüksek olması nedeniyle bu testler rutin kullanım amacıyla önerilmemektedir (109, 114, 115). Primer tanı için ise bu belirteçlerin, idrar sitolojisine göre spesifitesinin az olmasından dolayı bu amaçla

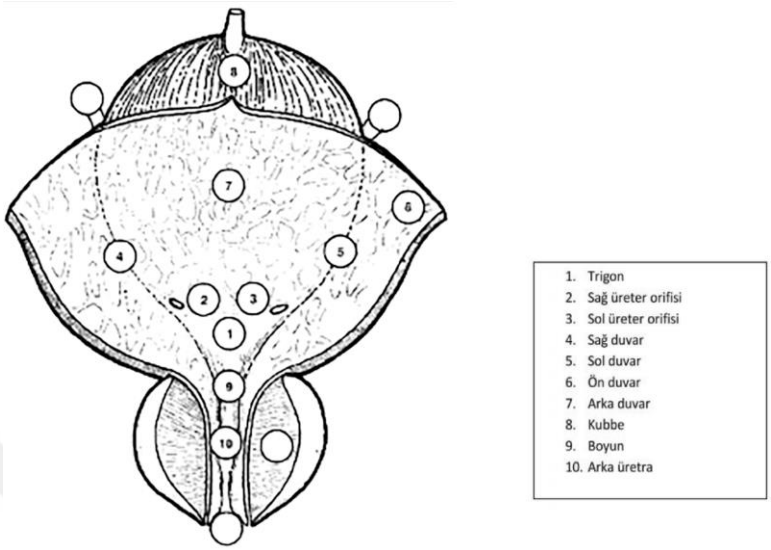
kullanımı önerilmemektedir (105, 114). Geçmişten günümüze tümör belirteçleri ve bunların prognostik rolleri araştırılmıştır ve araştırılmaya da devam etmektedir (116-120). Ancak şu an için herhangi bir patolojik kurum tarafından kullanılması konusunda bir öneri bulunmamaktadır (119, 121, 122).

Tablo 6. Mesane Tümöründe Kullanılan İdrar Tümör Belirteçleri

Belirteçler (testler)	Duyarlılık	Özgüllük	Yüksek dereceli tümör için duyarlılık
Urovysion(FISH)	30-86	63-95	66-70
İmmunosit	52-100	63-79	62-92
Nüklear matrix Protein 22	47-100	55-98	75-92
BTA stat	29-83	56-86	62-91
BTA TRAK	53-91	28-83	74-77
Sitokeratinler	12-88	73-95	33-100

2.4.1.9 Sistoskopi

Mesane kanserinin tanısı; mesanenin sistoskopisi ile birlikte alınan biyopsi veya rezeksiyon yoluyla alınan örneklerin patolojik incelenmesi sonucu konur. Sistoskopi ile alınan idrar sitolojisi ile CIS'dan şüphelenilir ve mutiple mesane biyopsisi ile alınan örneklerin incelenmesi sonucu da tanısı konabilir (24). Sistoskopi sırasında gözlenen tümörün yeri, büyüklüğü, sayısı ve özelliklerinin belirtilmesi ve bunun için de mesane diyagramının kullanılması önerilmektedir (Resim 6) (5). Erkek hastalarda; poliklinik şartlarında yapılan sistoskopilerde, lidokainli jel kullanımının yanısıra fleksibl sistoskop kullanılması hastaların işleme olan toleransını ve uyumunu arttırır (123, 124).



Resim 6. Mesane Diyagramı
(Kadıoğlu A, Seçkiner İ, Demirel HC, Şenel ODS, Sandıkçı ODF. Güncel Üroloji. 2022)

2.4.2 Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanseri

Mesane kanserlerine ilk tanı konulduğunda; bu tanıların yaklaşık %70-75'i kasa invaze olmayan mesane kanseridir yani T evresi T2'den düşüktür. KİOMK tanısı konulan hastaların; %70-75'i mukozaya sınırlı papiller ve egzofitik (Ta), %20-25'i submukozaya sınırlı (T1) ve %5-10'u yüksek dereceli flat lezyonlardır (in situ karsinom, CIS). Günümüzde kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin tanı ve tedavisi, transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-MT) ile yapılmaktadır (5).

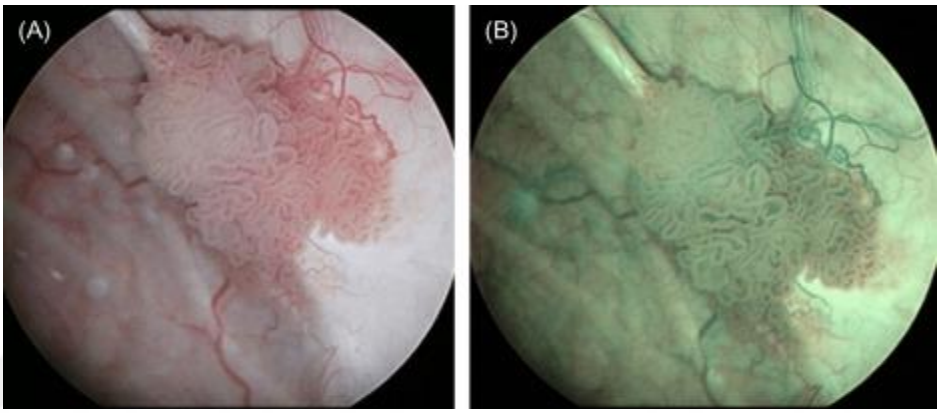
2.4.2.1 Tanı

Ta ve T1 mesane tümörlerinde TUR-MT'nin amacı; patolojik örnekleme yapmak, evrelemeyi sağlamak ve mesanedeki tümöral oluşumları ortadan kaldırmaktır (125). KİOMK hastalarının klasik değerlendirilmesinde sistoskopi incelemesi önem taşımaktadır. Bu işlem sırasında sitolojik inceleme için idrar örneği alınabilir (5).

Fotodinamik tanı yöntemi; mesaneye 5-aminolevulinik asit veya hekzaminolevulinik asit instilasyonu sonrası mor ışık kaynağı kullanılarak mesane değerlendirilmesidir. Günümüzde sıklıkla kullanılan beyaz ışık ile sistoskopi yerine bu yöntem ile yapılan biyopsi veya rezeksiyonlarda özellikle CIS olmak üzere malign

özellikli tümöral dokuların tespitinde, geleneksel sistoskopi yöntemlerine göre daha duyarlıdır (126, 127).

Dar bant görüntüleme yöntemi; mavi ve yeşil dalga boylarında ışık kullanılarak, normal mesane epiteli ile hipervasküler olan tümör dokusu arasındaki kontrast farkı arttırılarak, tümöral dokunun tanınması sağlanır. Bu yöntem ile yapılan biyopsi veya rezeksiyonlarda tümör tespit oranında artış gözlenmiştir (128-131).



Resim 7. Mesane Tümörünün Sistoskopik Olarak Beyaz Işık Altında ve Dar Bant Görüntüleme Farklılığı

A: Beyaz ışık altında mesane tümörünün görüntüsü **B:** Dar Bant Görüntüleme yöntemi ile mesane tümörünün vaskülaritesi artmış görüntüsü (Jeong BCJBC. Recent technological advances in cystoscopy for the detection of bladder cancer. 2018:135-44)

2.4.2.2 Tedavi

2.4.2.2.1 Transüretral mesane rezeksiyonu

TUR-MT; mesane kanserinin yönetimindeki en önemli işlemdir (125). Rezektoskop ile direk bakı altında tüm üretra, mesanenin ürotelyumla kaplı tüm yüzeyi değerlendirilmelidir (5). Mesane kanserinin risk durumunu belirlemede yardımcı olan; tümör sayısı, boyutu, şekli, yeri, CIS varlığına ilişkin şüphe, nüks veya primer bir tümör olması gibi faktörlerin belirlenmesi ve kaydedilmesi önemlidir. Ayrıca klinik olarak evreleme amacıyla anestezi altında bimanuel muayene de TUR-MT işleminden hemen önce uygulanması gerekmektedir. Tüm tümöral dokulara rezeksiyon uygulandığından

emin olunması ve rezeksiyon alanının tabanında mesane kas dokusunun görülmesi, rezeksiyonun yeterliliği hakkında fikir vermektedir. Mesane perforasyonu gibi gelişebilecek komplikasyon da mutlaka TUR-MT sırasında değerlendirilmelidir (132). Rezeksiyon uygulanan dokularda mesane detrüsör kas tabakasından örnek bulunmaması; rezidü tümör, erken nüks ve tümör evrelemesinin yetersiz olması ile ilişkilidir (6).

TUR-MT; monopolar veya bipolar akım kullanarak gerçekleştirilen rezeksiyonla, ayrıca uygun tümörlerde Thulium-YAG veya Holmium-YAG lazer ile tümör bir bütün halinde eksize edilerek yapılabilmektedir (125, 133-135). Monopolar akım ile karşılaştırıldığında bipolar akım kullanılarak yapılan rezeksiyonlarda; özellikle sağ ve sol yan duvarlarda obturator sinir stimülasyonuna bağlı gelişebilecek mesane perforasyonu riski daha az olmakla birlikte rezeksiyon sonucu elde edilen materyallerde daha az doku hasarı gözlenmektedir ve bu sayede daha iyi patolojik inceleme yapılmaktadır (136).

İlk rezeksiyonda mesanede tümör tamamen rezeke edilemediyse, patoloji spesmeninde kas dokusu örneklenmemiş olan T1 veya yüksek dereceli (Primer CIS hariç) tümörlerde sekonder TUR-MT uygulanması gerekmektedir. Sekonder TUR-MT işleminin ilk operasyondan 2-6 hafta sonrasında yapılması önerilmektedir (5).

Tümör, mesane boynu veya trigon yerleşimliyse, mesanede CIS varlığı, çok sayıda tümör varlığında prostatik üretra tutulum riski artmaktadır (137). Bu durumlarda prostatik üretradan biyopsi alınması gerekebilir (138). Prostatik üretra biyopsisinin saat 5 ve 7 hizası arasındaki bölgeden rezeksiyon ile alınması önerilmektedir (3).

2.4.2.2.2 Tümör fulgurasyonu ve lazer vaporizasyonu

Küçük Ta LG/G1 tümör geçmişi olan hastaların ofis şartlarında yapılan takiplerinde; sistoskopide saptanan küçük papiller nükseden tümörlerinin fulgurasyonu veya lazer ile vaporizasyonu terapötik yükü azaltmaktadır (139, 140). Poliklinik şartlarında intravezikal lidokain ile gerçekleştirilen lazer fotokoagülasyonu ile anestezi altında yapılan TUR-MT işleminden 4 ay sonrasındaki nüks oranları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (141).

2.4.2.2.3 Risk sınıflaması ve adjuvan tedaviler

2.4.2.2.3.1 Risk sınıflaması

KİOMK tedavi prosedüründe ilk olarak TUR-MT uygulansa da, bu hastaların bir kısmına adjuvan tedaviler gerekebilmektedir. Mukoza veya submukozayla sınırlı tümörü olan hastaların 5 yıllık takiplerinde % 31-78 oranında tümör nüksü veya yeniden tümör gelişimi gözlenirken; % 0,8-45 oranında ise progresyon gelişebilir (5). Bu nedenle Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) KİOMK için 6 adet klinik ve patolojik faktöre dayanan bir risk skorlaması yayınlamıştır (Tablo 7) (142). Ayrıca KİOMK'da prognozu öngörmek için risk grupları da oluşturulmuştur (Tablo 8) (101).

Tablo 7. Nüks ve progresyonda EORTC sınıflaması

Faktör	**Nüks**	**Progresyon**
Tümör sayısı		
Tek	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Tümör Boyutu (TB)		
≤ 3cm	0	0
≥ 3cm	3	3
Nüks Sayısı		
Primer	0	0
≤ 1 nüks/yıl	2	2
≥ 1 nüks/yıl	4	2
T Kategorisi		
Ta	0	0
T1	1	4
Eşzamanlı CIS		
Hayır	0	0
Evet	1	6
Tümör Derecesi		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Toplam skor	0-17	0-23

Tablo 8. Avrupa Üroloji Derneği 2024 Kılavuzuna Göre KİOMK Hastalarında Risk Grupları

Risk grubu	Özellikler
Düşük Risk	70 yaşından küçük bir hastada CIS olmadan çapı 3 cm'den küçük, primer, tek Ta ve T1 evreli LG veya G1 tümörlü hastalar Primer Ta LG/G1 olup CIS içermeyen ve en fazla 1 ek risk faktörü içeren hastalar
Orta Risk	Düşük, yüksek veya çok yüksek risk grubuna dahil olmayan CIS içermeyen hastalar
Yüksek Risk	Çok yüksek risk grubuna dahil olmayan ve T1 HG/G3 olup, CIS içermeyen hastalar Çok yüksek risk grubuna dahil olmayan ve CIS içeren hastalar Ta LG/G2 veya T1 G1 olup CIS içermeyen ve 3 ek risk faktörünü de bulunduran hastalar Ta HG/G3 veya T1 LG olup CIS içermeyen ve 2 ek risk faktörü bulunduran hastalar T1 G2 olup en az 1 ek risk faktörü içeren hastalar
Çok Yüksek Risk	Ta HG/G3 olup CIS içeren ve 3 risk faktörü bulunduran hastalar T1 G2 olup CIS içeren ve en az 2 ek risk faktörü içeren hastalar T1 HG/G3 olup CIS içeren ve en az 1 ek risk faktörü içeren hastalar T1 HG/G3 olup CIS içermeyen ve 3 ek risk faktörünü de içeren hastalar
Ek Risk faktörleri	>70 yaş Çok sayıda tümör >3cm olan tümör

2.4.2.2.3.2 Adjuvan intravezikal tedavi

TUR-MT, tek başına Ta ve T1 tümörleri ortadan kaldırsa da bu tümörler terkrarlayabilir ve KİMK'e ilerleyebilmektedir. 3 aylık nüks oranları yapılan çalışmalarda çok fazla değişkenlik göstermektedir (143). Bu nedenden dolayı hastalarda adjuvan tedavi her zaman göz önüne alınmalıdır (1).

2.4.2.2.3.2.1 Postoperatif irrigasyon

Erken dönem nükslerin önlenmesinde operasyon sonrası devamlı irrigasyonun tümör nüksünü azalttığı gösterilmiştir (144-146)

2.4.2.2.3.2.2 İntravezikal kemoterapi

TUR-MT sonrasında hemen gerçekleştirilen tek doz instilasyonun tümör hücrelerini ve rezeksiyon bölgesindeki rezidü kalan tümör hücrelerini ortadan kaldırdığı ve gözden kaçan küçük tümörler üzerinde de ablatif bir etki yarattığı gösterilmiştir (147-150). TUR-MT sonrasında intravezikal kemoterapi uygulaması; tek başına TUR-MT ile karşılaştırıldığından nüks oranını anlamlı şekilde düşürmektedir (151). Mitomisin C, epirubisin, pirarubisin ve gemsitabin nüks oranını azalttığı gösterilmiş intravezikal kemotereapi ajanlarıdır (151, 152).

TUR-MT sonrası tümör hücreleri, ilk birkaç saat içerisinde mesaneye implante olup üzeri hücre dışı matriks ile kaplanır. Bu nedenle implantasyon gerçekleşmeden instilasyon gerçekleştirilmelidir (147, 153, 154). İnstilasyonun etkinliğinin en yüksek düzeyde olması için özellikle rezeksiyon sonrası ilk 2 saatte yapılması gereklidir. (155, 156). İnstilasyonun optimum uygulanma süresinin 1 saat olduğu gösterilmiştir (157).

Düşük riskli hasta grubunda tek doz intravezikal kemoterapinin rekürrens riskini azalttığı gösterilmiştir ve bu hastalarda standart tedavi olarak uygulanmaktadır (151, 158).

Önceki nüks sayısı az ve EORTC skoru <5 olan hastalarda; intravezikal kemoterapi uygulandığında nüks riski azaldığı görülmüştür. Mesanede perforasyon şüphesi olup ekstravazasyon riski varsa veya geniş bir alana rezeksiyon yapılanlarda ve devamlı irrigasyon gerektiren pıhtılı hematürisi olanlarda ise intravezikal kemoterapi tedavisi uygulanmamalıdır (5).

Düşük riskli KİOMK olan ve TUR-MT işleminden 1 yıldan daha uzun süre geçtikten sonra Ta LG/G1 nüks gelişen hastalarda; tek başına TUR-MT ile karşılaştırıldığında rezeksiyon sonrası uygulanan intravezikal kemoterapi nüks oranını önemli bir ölçüde azaltır (3).

2.4.2.2.3.2.3 İntravezikal bacillus calmette guerin (BCG)

Orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda gerçekleştirilen geniş kapsamlı çalışmalarda, mesane tümör nüksünün önlenmesinde intravezikal kemoterapiye kıyasla intravezikal BCG uygulamasının daha etkili olduğu gösterilmiştir (159-161).

Ayrıca intravezikal BCG tedavisi, tümörün progrese olma ihtimalini azaltıp, progresyon riskini de düşürmektedir (162-164).

İntravezikal tedavi amaçlı 10 farklı BCG suşu kullanılmaktadır ve bu suşların birbirine üstünlüğü yoktur (165).

İntravezikal BCG tedavisi, intravezikal kemoterapiden daha fazla yan etkiye sahiptir (166). Sistit, hematüri, semptomatik granülomatöz prostatit, epididimo-orşit, genel halsizlik ve ateş, atralji veya artrit, kalıcı yüksek dereceli ateş, BCG sepsisi ve alerjik reaksiyonlar gibi durumlar intravezikal BCG tedavisi sonra gelişebilecek yan etkilerdir (167-170). TUR-MT'den sonraki ilk iki hafta içerisinde, makroskopik hematüri durumunda, travmatik kateterizasyon girişimi olursa ve semptomatik üriner sistem enfeksiyonlarında intravezikal BCG uygulanmamalıdır. Lökositüri, gözle görülmeyen hematüri veya asemptomatik bakteriüri varlığı ise BCG uygulaması için kontrendikasyon değildir ve bu vakalarda antibiyotik profilaksisi gerekmemektedir (3).

Nüks ve progresyonun önlenmesi amacıyla uygulanması gereken intravezikal BCG tedavisinin, intravezikal kemoterapiden üstün olması için en az 1 yıl süreyle verilmelidir (162).

İntravezikal BCG indüksiyon tedavisi 6 hafta olarak uygulanmaktadır (171). Orta riskli hasta grubunda; nüks riski düşük ve EORTC skoru 5'in altında olan hastalarda TUR-MT sonrası tek doz intravezikal kemoterapi uygulanır ve ardından 1 yıllık (3, 6 ve 12. aylarda) intravezikal BCG tedavisi veya optimal doz intravezikal kemoterapi uygulaması gerçekleştirilir. Yüksek riskli hasta grubunda; 1 ila 3 yıl (3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylarda) intravezikal BCG tedavisi veya Radikal Sistektomi uygulaması gerçekleştirilebilir (172). Çok yüksek riskli hasta grubunda tümörün progresyon riski çok yüksek olduğu için radikal sistektomi önerilmelidir. Ancak hastanın radikal sistektomi için uygun olmaması veya radikal sistektomiyi reddetmesi durumunda 1 ila 3 yıl (3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylarda) intravezikal BCG tedavisi önerilmektedir. CIS tümörler tek başına endoskopik prosedürler tedavi edilememesi nedeniyle bu hastalara intravezikal BCG tedavisi veya radikal sistektomi önerilmektedir (173).

2.4.2.2.3.2.4 Kasa invaziv olmayan mesane kanseri için radikal sistektomi

TUR-MT sonrası patolojik olarak T1 tümörlere uygulanan radikal sistektomilerde; tümörlerin %27-51 oranında T2 evresinde yani kasa invaze olduğu görülmüştür (174-176). Kasa invaziv olmayan tümörler zamanla kasa invaze duruma gelebilmektedir (3). KİOMK iken tespit edilen ve takip esnasında kasa invaze duruma gelen hastaların prognozu, ilk başvuru anında KİMK olan hastalara göre daha kötüdür (177, 178). Çok yüksek risk grubundaki hastalarda, hasta ile birlikte karar verilerek radikal sistektomi önerilebilir (179). İntravezikal BCG uygulamasının başarısız olduğu hastalarda da radikal sistektomi önerilmektedir (180). Tümör kasa invaze duruma gelmeden uygulanan radikal sistektomi sonrası hastalıksız sağkalım oranı %80'in üzerinde tespit edilmiştir (181).

2.4.2.2.3.2.5 İntravezikal BCG immünoterapisi başarısızlığında tedavi

Kasa invaze tümör gelişmesi, BCG refrakter tümör gelişmesi, intravezikal BCG tedavisi sonrası HG/G3 tümör rekürrensi görülmesi BCG immünoterapi başarısızlığı olarak tanımlanmaktadır. BCG refrakter tümör; üçüncü ay kontrolünde yüksek dereceli KİOMK (Ta HG/G3 veya T1 HG/G3), hem 3. hem de 6. ay kontrollerde CIS, BCG tedavisi sırasında HG/G3 tümör gelişmesi durumlarıdır. BCG tedavisinin başarısız olduğu durumlarda tekrar BCG uygulaması yararlı olmayacağından radikal sistektomi önerilebilmektedir. Üçüncü ayda CIS tümör görülen hastaların BCG ile tekrar tedavisinde %50'den yüksek oranda başarı elde edilmektedir (5).

2.4.3 Takip

KİOMK hastalarında takip endoskopik prosedürler ile yapılmaktadır. TUR-MT sonrası 3. ayda yapılan ilk sistoskopi, nüks ve ilerleme için önemli bir prognostik göstergedir. Bu nedenle Ta, T1 veya CIS tümörlü hastaların ilk sistoskopisi mutlaka 3 ay sonra yapılmalıdır (3).

Düşük riskli Ta tümörlerde ilk kontrol 3. ayda yapılır. Eğer negatif ise 9. ayda ve yine negatifse yılda bir yapılır (5 yıl süreyle). Orta riskli Ta tümörlerde sistoskopi ve sitoloji takibi bireysel faktörlere göre yapılır. Yüksek risk tümörlerde 3. ayda sistoskopi ve sitoloji kontrolü önerilir; negatif ise 3 ayda bir kontrol sistoskopi ve sitoloji alımı

yapılır (2 yıl süreyle). Ekstravezikal yayılımı araştırmak için ise BT ürografi ve prostatik üretra biyopsileri önerilmektedir. Yüksek riskli tümörlerde yılda bir görüntüleme yöntemleriyle (Tomografi veya intravenöz piyelografi) üst üriner sistem kontrolü yapılır (5).

2.4.2 Kasa İnvaze Mesane Kanseri

Mesane kanserlerine ilk tanı konulduğunda; bu tanıların yaklaşık % 25-30'u kasa invaze mesane kanseridir. Bununla birlikte yüksek riskli KİOMK hastalarının %50 si zaman içinde kasa invaze olmaktadır (5).

2.4.2.1 Tanı

Fizik muayene; rektal ve vajinal bimanuel palpasyonu içermelidir. Lokal ve ileri evre tümörlü hastalarda ele gelen pelvik kitle bulunabilir. Muayenede ele gelen bir kitlenin olup olmadığını veya tümörün pelvik duvara sabit olup olmadığını değerlendirmek için mesane tümörünün transüretral rezeksiyonu öncesinde ve sonrasında anestezi altında bimanuel muayene yapılmalıdır (182).

KİMK tanısı da KİOMK gibi sistoskopi ve rezeke edilen dokunun histopatolojik incelemesi sonucu konur (6).

Kasa invaze mesane kanserinde transüretral rezeksiyonun amacı; rezeke edilen örneklerde detrüsör kas dokusunun bulunmasıdır (3). KİMK'den şüpheleniliyorsa, tümörün ekzofitik kısmı, alttaki mesane duvarı ile detrüsör kası ve rezeksiyon alanının kenarları ayrı ayrı rezeke edilmesi gerekir. Doğru histopatolojik tanının konulabilmesi için; rezeksiyon alanında en derin tabakadan alınan örnekler de ayrı bir şekilde inceleme için patoloğa gönderilmelidir (183).

KİMK'de lokal ve uzak evreleme için BT ve MRG kullanılabilir (8). BT; Ta'dan T3a'ya kadar olan tümör evrelerinin ayrımını yapamaz ancak perivezikal yağlı dokuya invazyonu (T3b) ve komşu organ invazyonunu (T4) iyi değerlendirir (184). Mesane kanserinde hastaya küratif tedavi uygulanmadan önce uzak metastaz varlığı mutlaka değerlendirilmelidir. Özellikle akciğer ve karaciğer metastazları saptamada BT ve MRG kullanılan tanısal görüntüleme yöntemleridir (185, 186). Mesane kanserinde nadir gelişen kemik metastazlarını tespit etmede MRG, kemik sintigrafisinden daha duyarlı ve spesifiktir (187).

Üst üriner sistemin malignite açısından değerlendirilmesi ve hidronefroz tespiti için BT ürografi kullanılır (188). Hidronefroz, ilerlemiş hastalık ve kötü onkolojik sonuçlar ile ilişkilidir (189).

Uzak organ metastazı için pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) çekimleri yapılmaktadır (8). Lenf nodu metastazını değerlendirmede F-florodeoksi glikoz-Pozitron emisyon tomografisi, BT'den daha yüksek duyarlılığa sahiptir (190).

2.4.2.2 Prognostik belirteçler

Radikal sistektomi ve lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastalarda en önemli prognostik faktör tümörün evresi ve lenf nodunda metastaz olup olmadığıdır (191). Mesane boynunda, mesane trigonunda yer alan tümörlerde lenf nodu metastazı daha yüksek oranda görülmekle birlikte genel sağkalım oranı daha düşüktür (191-193). Prostatik üretra tümörü olan hastalarda da genel sağkalım oranı daha düşüktür (194). Lenfovasküler invazyon ve rekürrens, kansere bağlı mortaliteyi arttırır (195).

Kanser genom atlası ve diğer çabalar, mesane kanseri biyolojisinin moleküler temelleri hakkında fikir sahibi olmamıza katkı sağlamıştır. Prospektif olarak onaylanmış prognostik ve prediktif moleküler belirteçler, klinik ve patolojik verilere değerli katkılar sunacaktır (5).

2.4.2.3 Tedavi

Kasa invaze mesane kanseri hastalarında tedavi planlanırken birçok parametre göz önünde bulundurulmaktadır. Hastanın yaşı, ek hastalığı, ASA sınıflaması, sosyokültürel düzeyi, kırılganlık skoru, geriatrik değerlendirilmesi göz önüne alınmalıdır (5).

2.4.2.3.1 Neoadjuvan kemoterapi/immünoterapi

Varyant patolojilere sahip mesane tümörleri için standart tedavi radikal sistektomidir. Ancak radikal sistektomi, hastaların yalnızca %50'sinde 5 yıllık sağkalım sağlar (196). Sağkalımı iyileştirmek için yıllardır sisplatin bazlı tedaviler uygulanmaktadır (8).

Neoadjuvan kemoterapinin cerrahi morbiditenin sonucunu etkilemediği görülmüştür (197). Neoadjuvan kemoterapi; sadece radikal sistektomi uygulanan hastalar ile kıyaslandığında T2 ve daha düşük evreli hastalarda ölüm riskini daha iyi azaltır (198).

Sisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapi beş yıllık sağkalımı %8, 10 yıllık sağkalımı ise %6 iyileştirir (199). Neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda tedaviye yanıtı belirlemeyi amaçlayan görüntüleme çalışmalarında, iki siklustan sonra yanıtın öngörülebileceği gösterilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası mümkün olan en kısa sürede radikal sistektomi yapılmalıdır (ideali12 hafa içinde).

Neoadjuvan immünoterapi ile ilgili yapılan çalışmalar başarılı sonuçlarla umut vermektedir. Programlanmış ölüm reseptör-1 inhibitörü pembrolizumab ile yapılan çalışmada %43 remisyon (pT0) %54 patolojik yanıt (<T2) sağladığı görülmüştür. Ancak henüz sadece klinik çalışmalarda kullanılması önerilmektedir (5).

2.4.2.3.1 Radikal sistektomi

KİMK hastalarında altın standart tedavi; hasta neoadjuvan kemoterapi alsın veya almasın radikal sistektomi; lenf nodu diseksiyonu ve üriner diversiyondan oluşur (7). Günümüzde hastanın yaşam kalitesine de fazlasıyla odaklanıldığından dolayı seçilmiş hastalarda kemoterapi veya kemoradyoterapi gibi mesane koruyucu tedavi yaklaşımlar da mevcuttur. Hastanın genel durumu ve yaşam beklentisi; sadece uygulanacak tedavinin değil üriner diversiyonun tipini de etkiler (200-202).

Bir hastaya radikal sistektomi kararı verildikten sonra 3 aydan daha uzun süren zaman kaybının genel sağkalım üzerine olumsuz bir etkisi vardır (203).

Radikal sistektomi; lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın, uzak organ metastazı olmayan ve aynı zamanda evresi T2, T3 ve T4a olan hastalara önerilir (3). Ayrıca sadece TUR-MT ve intravezikal tedavi ile kontrol edilemeyen yaygın papiller tümöre sahip hastalara, çok yüksek riskli KİOMK, BCG tedavisine dirençli, BCG tedavisi sonrası nüks eden ve BCG tedavisine yanıt vermeyen hastalara da radikal sistektomi önerilmektedir (8). Mesane koruyucu tedavi uygulanan hastalara kurtarma radikal sistektomisi uygulanabilir. Fistül oluşumu, ağrı ve tekrarlayan, kontrol

edilemeyen hematüri gibi durumlarda da palyatif radikal sistektomi uygulanabilmektedir (8).

Erkeklerde radikal sistektomi; mesane, prostat, seminal veziküller, distal üreterler ve bölgesel lenf nodlarının çıkarılmasını içerir (8).

Kadınlarda radikal sistektomi ise; mesane, tüm üretra, mesaneye komşu vajen, uterus, distal üreterler ve bölgesel lenf nodlarının çıkarılmasını kapsamaktadır (204).

Lenf nodu diseksiyonunun optimal kapsamı bugüne kadar belirlenmemiştir. KİMK hastalarında standart lenf nodu diseksiyonu; üreterin medial sınır olduğu ve internal iliak, presakral, obturator fossa ve eksternal iliak lenf nodlarını içerecek şekilde kranial iliak bifurkasyona kadar nodal dokunun çıkarılmasını içerir (205).

Radikal sistektomi açık veya robot yardımlı bir şekilde gerçekleştirilebilir. Açık radikal sistektomide ameliyat süresi daha kısadır. Robot yardımlı radikal sistektomide daha az kan kaybı olur ve hastanede kalış süresi daha kısadır. Her iki yaklaşımda da onkolojik sonuçlar ile gelişebilecek majör komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark yoktur (206). Orta vadede onkolojik sonuçlar ve yaşam kalitesi açısından açık ve robot yardımlı radikal sistektominin sonuçları benzerdir. Bu nedenle cerrahi teknikten ziyade cerrah tecrübesi uygulanacak yöntem konusunda karar almada daha ön plandadır (8).

Seminal veziküller, vas deferens ve nörovasküler demet dahil olmak üzere prostatın bir kısmı veya tamamı korunduğu prostat koruyucu sistektomi, Seminal veziküller, vas deferens ve nörovasküler demet ile birlikte prostat kapsülü veya prostatın periferik kısmı ile prostatik üretranın korunduğu kapsül koruyucu sistektomi, seminal veziküller, vas deferens ve nörovasküler demetin korunduğu seminal koruyucu sistektomi ve sadece nörovasküler demetin korunduğu sinir koruyucu sistektomi olmak üzere 4 adet cinsel işlev koruyucu sistektomi uygulaması mevcuttur. Tümörü organa sınırlı olan, mesane boynu, prostatik üretra ve prostatta tümör olmayan ve prostat malignitesi dışlanmış cinsel fonksiyonlarını korumak isteyen hastalara uygulanabilir (8). Kadınlarda cinsel fonksiyonu koruyucu sistektomide ise vajen, uterus, overler ve nörovasküler demet korunur. Kadınlarda evresi T4 olmayan organa sınırlı tümörü olan ve genital malignitesi olmayan hastalara uygulanabilir (207). Ancak yine de mesane tümörü olan hastalara cinsel fonksiyon koruyucu cerrahi önerilmez (8).

Üriner diversiyon; ileum, kolon veya apendiks gibi bağırsak segmentleri kullanılarak gerçekleştirilebilir (208). Abdominal diversiyon yöntemleri (Üreterokutanostomi, ileal konduit vb.), üretral diversiyon yöntemleri (ortotopik üriner diversiyonlar vb.) ve rektosigmoid diversiyonlar uygulanabilecek seçenekler arasındadır (5). Uygulanacak üriner diversiyon tipini belirlemede; komorbidite, kardiyak, pulmoner ve kongitif fonksiyonlar, hastanın çevresinden alabileceği destek ve hasta seçimi gibi faktörler göz önüne alınmaktadır. 80 yaş üstü hastalarda üretral diversiyon uygulanması ise önerilmez (208).

Üreterokutaneostomi; karın duvarına üreterlerin ağızlaştırılmasıdır. Ameliyat süresi, komplikasyon oranı, kan kaybı, transfüzyon miktarı, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi açısından ileal kondüite göre daha avantajlıdır (209). Düşkün hastalarda ve supravezikal diversiyon gerektiren soliter böbrekli hastalarda tercih edilen prosedürdür. Eğer hastanın 2 böbreği de varsa üreterlerden kısa olanı diğerine uç-yan anastomoz edilerek diğer üreter cilde ağızlaştırılabilir. Ayrıca her iki üreter yan-yan birbirine anastomoz edilip veya ayrı ayrı olacak şekilde cilde ağızlaştırılabilir. Üreterlerin lümen genişliğinin küçük olmasından dolayı stoma darlıkları, asendan idrar yolu enfeksiyonları ileal kondüite göre bu teknikte daha sık gözlenmektedir (210).
İleal kondüit ise daha sık kullanılan abdominal diversiyon yöntemidir. Üreterler ileal segmente, ileal segment ise cilde ağızlaştırılır. Bu hastalarda idrar yolu enfeksiyonu, piyelonefrit, üreteroileal anastomoz kaçağı ve anastomoz darlığı görülebilmektedir (211).

Ortotopik üriner diversiyon ise sıklıkla terminal ileum kullanılarak yapay bir mesane oluşturulması, üreterlerin bu yapay mesaneye, yapay mesanenin de üretraya anastomozunun gerçekleştirildiği üriner diversiyon yöntemidir. Bu yöntemde abdominal kasların kasılması üretral sfinkterin ise gevşemesi ile yapay mesaneden idrar boşalır (212). Yapay mesaneli hastalarda üretral tümör nüks oranı 0,8-13,7 arasındadır (213). Bu sonuçlar ortotopik üriner diversiyonun tümör nüksü açısından diğer yöntemlere kıyasla onkolojik sonucu etkilemediğini göstermektedir (8).

Kontinan kutanöz diversiyonlar, üreterorektosigmoidostomi gibi yöntemler ise günümüzde komplikasyonları nedeniyle çok nadir kullanılmaktadır (214).

Hastanın invaze üretral tümörünün olması üretrektomi endikasyonudur ve ortotopik üriner diversiyonlar için bir kontrendikasyon oluşturur. Prostatik üretra veya mesane boynu biyopsisi KİOMK olarak raporlanan hastalara belirli aralıklarla sistoskopi yapılması ve sitoloji alınarak takip edilmesi şartıyla ortotopik üriner diversiyon uygulanabilir (215). Operasyon öncesi yüksek doz radyoterapi uygulanmış olması, kompleks üretral darlıklar ve üretral sfinkter ilişkili üriner inkontinans ortotopik üriner diversiyon için rölatif kontrendikasyonlardır (216).

Radikal sistektomi öncesi bağırsak temizliği gerekliliği tartışmalıdır, uygulanmasının avantaj sağlamadığını gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur. Cerrahi sonrasında erken mobilizasyon, erken oral alım, metoklopramid ile gastrointestinal stimülasyon ve sakız çiğnemek bağırsak iyileşme süresini kısaltarak komplikasyon oranını azaltmaktadır. Yine, cerrahi sonrası erken iyileşme (ERAS) protokolünün parçası olarak venöz tromboembolizm profilaksisi verilmesinin uygun olacağını gösteren çalışmalar mevcuttur. Düşük molekül ağırlıklı heparin gibi farmakolojik ajanlar, radikal sistektomi yapılacak hastalara ameliyattan sonraki ilk günden başlayarak 4 hafalık süre boyunca verilmelidir. (5).

Pelvik duvar veya abdomene invaze (T4) tümörlerde ileri derecede kanama, ağrı, dizüri ve üriner obstrüksiyon varlığında palyatif amaçlı sistektomi veya radyoterapi uygulanabilmektedir (217).

2.4.2.3.2 Mesane koruyucu yaklaşımlar

2.4.2.3.2.1 Transüretral rezeksiyon

KİMK hastalarında tek başına transüretral rezeksiyon; tümörlü dokunun yüzeyel kas dokusunda sınırlı olduğu ve yeniden yapılan örnekleme sonucunda tümör tespit edilemediği durumda terapötik bir seçenektir (218). Bu hastaların yaklaşık %50'sinde KİMK tekrarlayacağı için ileride radikal sistektomi yapılması gerekecektir ve bu hastalarda mortalite oranı %47'ye kadar yükselmektedir (219). Bu nedenle TUR-MT; hastanın radikal sistektomiye uygun olmadığı ve radikal sistektomiyi kabul etmediği durumlarda veya trimodal tedavinin bir parçası olarak uygulanmaktadır (8).

2.4.2.3.2.2 Radyoterapi

Mesane kanserinde küratif toplam hedef dozu 64-66 Gray'dir (220). Mesane ve gastrointestinal sistem ile ilgili yan etkiler görülebilmektedir (221). Radyoterapinin KİMK'de tek başına kullanımı oldukça sınırlıdır. Yalnızca radikal sistektomiye uygun olmayan hasta grubunda düşünülmelidir. Lokal invazyon nedeniyle transüretral rezeksiyon ile kontrol sağlanamadığında tümöre bağlı kanamayı durdurmak için de kullanılabilir (5).

2.4.2.3.2.3 Kemoterapi

Tek başına kemoterapi mesane kanserinde nadiren kalıcı tam remisyon sağlar. Literatürde kalıcı tam remisyonun %56'ya varan oranda olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (222, 223). Ancak yine de uzun süreli sağkalıma olan katkısı için yeterli veri yoktur (8).

2.4.2.3.2.3.1 Trimodal Tedavi

Trimodal tedavi (TMT); TUR-MT, kemoterapi ve radyoterapiyi içerir. TUR-MT ile radyoterapiyi kombine etmenin nedeni tümörün lokal kontrolünü sağlamaktır. Kemoterapinin amacı ise radyoterapinin etkisini arttırıp mikrometastazları hedef almaktır. TMT'nin amacı onkolojik sonuçlardan ödün vermeden mesaneyi ve yaşam kalitesini korumaktır. Neoadjuvan kemoterapi veya adjuvan kemoterapinin TMT'ye eklenmesi konusunda yeterli veri literatürde yoktur (224). TMT'nin radikal sistektomiden üstün olduğuna dair yeterli kanıt yoktur (8).

Kasa invaze mesane kanseri hastalarında mesane koruyucu yaklaşım oldukça sınırlıdır. Tümör yerleşimi uygun olan, 3 santimetreden küçük, multiple CIS olmayan, hidronefroz olmayan, yeterli mesane fonksiyonu olan ve rezidüel T1 veya daha yüksek evreli tümörü olmayan hastalara parsiyel sistektomi veya maksimal TUR-MT önerilebilir. Bu şekilde tedavi edilen hastaların %40'ında ileride radikal sistektomi gerekeceği ve mesane kanseri mortalite riskinin giderek artacağı konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Tümör derinliği yalnızca yüzeyel kas tabakasına sınırlıysa ve rezidüel tümör için yeniden evreleme biyopsileri negatif ise transüretral rezeksiyon bir seçenek olabilir (5).

Tedavinin tamamlanmasının ardından, bilgisayarlı tomografi taramaları, sistoskopi ve idrar sitolojisi ile düzenli takip yapılmalıdır (5). TMT sonrası; %35'e varan oranda nüks görülebilmektedir. Bu durumda kurtarma radikal sistektomisi ve lenf nodu diseksiyonu uygulanabilir (225).

2.4.2.3.2.3.2 Adjuvan Kemoterapi/İmmünoterapi

Metastazı olmayan ve T3, T4 veya lenf nodu pozitif olan hastalara adjuvan tedavinin yeri günümüzde halen tartışmalıdır (8, 226). Adjuvan kemoterapi ile ilgili yapılan çalışmalarda sisplatin içeren kombinasyon tedavileri kullanılmıştır (227). Veriler yeterli olmasa da neoadjuvan kemoterapi verilmemiş ise; metastazı olmayan ve T3, T4 veya lenf nodu pozitif olan hastalara sisplatin bazlı kemoterapi önerilmektedir (8).

PD-1 inhibitörü olan pembrolizumab ve nivolumab ile programlanmış ölüm reseptör ligand inhibitörü olan atezolizumab adjuvan immünoterapi olarak ajanları olarak değerlendirilmektedir. Nivolumab'ın hastalıksız sağkalıma katkısı mevcuttur (228). Adjuvan sisplatin bazlı kemoterapiye uygun olmayan veya adjuvan sisplatin bazlı kemoterapiyi reddeden metastazı olmayan ve T3, T4 veya lenf nodu pozitif olan hastalara adjuvan nivolumab önerilmektedir (8).

2.4.2.3.2.3.3 Metastatik Hastalıkta Tedavi

Sisplatin bazlı kemoterapi günümüzde metastatik mesane kanserinin standart tedavisidir (229). Genel olarak, tedavi edilmemiş metastatik mesane kanseri olan hastalar; sisplatin bazlı kemoterapiye uygun, karboplatin bazlı kemoterapiye uygun (ancak sisplatin için uygun değil) ve herhangi bir platin bazlı kemoterapiye uygun olmayan olarak 3 kategoriye ayrılır (8). Performans skoru>1, Glomerüler filtrasyon hızı ≤ 60 mL/dk (Mililitre/dakika), derece ≥ 2 duyu kaybı, derece ≥2 periferal nöropati veya New York Kalp Birliği evre III kalp yetersizliği kriterlerinden en az birinin olması hastanın sisplatin bazlı kemoterapiye uygun olmadığının göstergesidir (223). Herhangi bir platin bazlı tedaviye uygun olmayan hasta grubu için kısıtlı veri bulunmaktadır. Bu hasta grubunda prognoz oldukça kötüdür. Genellikle sistemik tedavi yerine destekleyici tedaviler kullanılmaktadır (5).

2.4.2.3 Takip

Optimal hasta takibi yapabilmek için hastalığın doğal nüks zamanının, olası nüks yerinin bilinmesi önemlidir. Yine üriner diversiyona bağlı fonksiyonel değerlendirme ve nüks durumunda olası tedavi yöntemlerinin bilinmesi, takip sıklığını ve yöntemlerini belirlemede önemlidir. Mevcut takip protokolleri, retrospektif verilere göre geliştirilen nüks modellerine dayanmaktadır. Radikal sistektomili hastalarda %5-15 oranında pelvik nüks gelişmekte olup genellikle ilk iki yıl içerisinde görülmektedir. Pelvik nüks olan hastaların prognozu kötüdür. Tedaviye rağmen ortalama sağkalım 4-6 ay arasındadır. Yine üst üriner sistemde %4-10 oranında nüks görülmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında ise uzak metastazlar görülmektedir. Bu durum için en önemli iki prognostik gösterge patolojik evre ve lenf nodu tutulumudur. Lenf nodları, akciğer, karaciğer ve kemik olası metastaz bölgeleridir. Uzak metastazların %90'ı ilk üç yıl içerisinde görülmektedir. Takiplerinde uzak metastaz gelişen platin bazlı tedavi başlanan hastalarda ortalama sağ kalım 9-26 ay arasındadır. Bu nedenle hastaların ilk üç yıl 6 ayda bir sonrasında yıllık BT ile kontrolleri yapılmalıdır. Multifokal hastalığı, CIS tümörü olup kasa invaze olmayan mesane kanseri hastalarında veya pozitif üreter sınırları olan hastalarda, üst üriner sistemde nüks daha fazla görülmektedir. Onkolojik takibin yanında uygulanmış olan üriner diversiyonlar nedeniyle hastalar fonksiyonel açıdan da takip edilmelidir. Takiplerde ilk beş yıl içerisinde hastaların %45'inde üriner diversiyona bağlı komplikasyonlar görülmektedir. B12 vitamin eksikliği, metabolik asidoz, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme, üriner enfeksiyonlar, üriner sistem taşları, üreterointestinal anastomoz darlığı, stoma komplikasyonları en sık görülen komplikasyonlardır (5).

2.5 SPONDİN 2

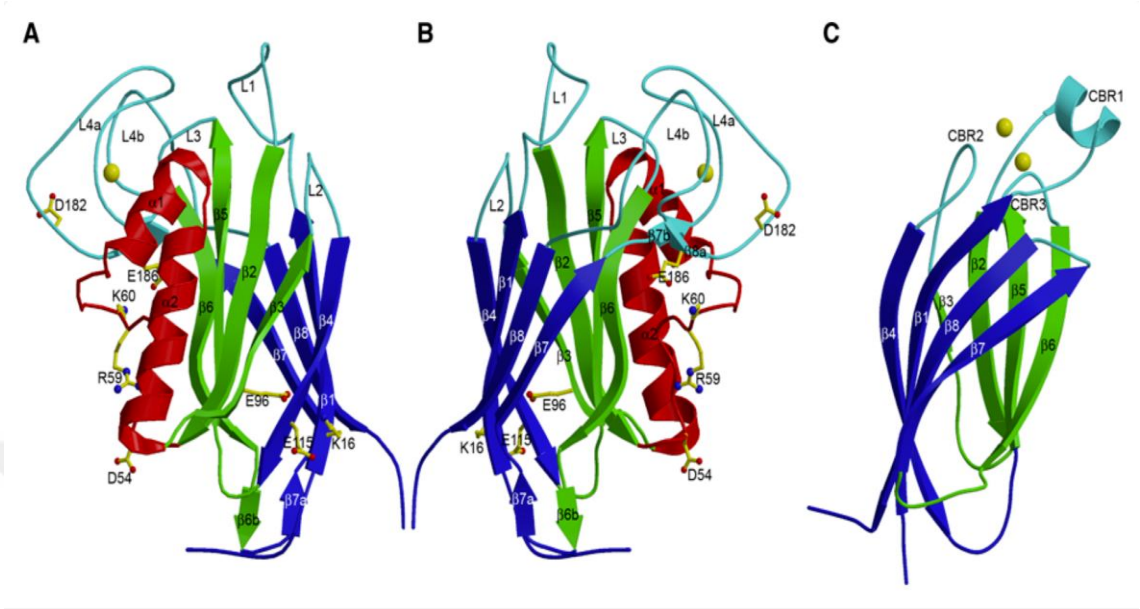
Spondin-2 literatürde mindin olarak da bilinen, integrin ligandlarına bağlanma özelliği olan ve SPON2 geni tarafından kodlanan ekstrasellüler matriks proteinidir (28).

Memeli F-spondin; zebra balığı mindin-1 ile mindin-2 ve drosophila M-spondin'in de üyesi olduğu F-spondin ailesi üyesidir (230-232). Yapısı; N-terminal F-spondin bölgesi ve C-terminal tip 1 trombospondin tekrar alanını içermektedir (28).

Spondin-2 mRNA; immün sistem elemanı olan T lenfositlerde, B hücrelerinde ve dendritik hücrelerde tespit edilmiştir (30). Dalak ve lenf düğümlerinde bol miktarda eksprese edilmektedir (31).

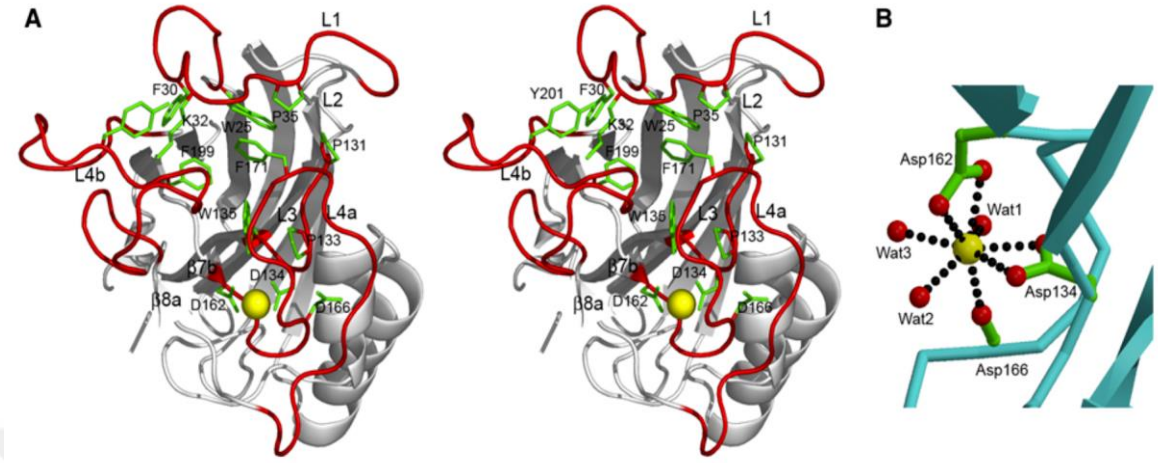
Spondin-2, 2 adet birbirine bitişik alfa (α) sarmalı ve 2 adet 4 şeritli beta (β) tabakasından oluşur. Toplamda 8 adet β tabakası antiparalel 4'er şeritli β sandviç yapısını oluşturur (28). Fosfoinositid 3-kinazlar (PI3K) hem hücre yüzeyinde hem sinyal iletimi hem de membrandan molekül geçişi ve intrasellüler protein yolaklarında görevli bir lipit kinazdır (233). Spondin-2 ile PI3K'nin C2 alanındaki 8 sarmallı antiparalel β sandviç yapılarının ileri derecede benzediği bulunmuştur. C2 alanı, sinyal iletimi ve membran molekül geçişi ve sinyal iletiminde görev alan sitozolik proteinlerde bulunur ve fosfolipidlere kalsiyum bağımlı veya kalsiyum bağımsız bağlanma yoluyla membran hedefli yapı olarak görev yaparlar (28). β iplikçik farklılıklarından olayı C2 alanı tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki çeşittir (234). Spondin-2 de PI3K gibi tip 2 C2 alanına sahiptir (28).

Tip 2 C2 alanı, 2 adet dört iplikçikli β tabakası olan β1β4β7β8 ve β2β3β5β6 iplikçiklerinden oluşur (234). Çoğu C2 alanında; β1 ve β2, β3 ve β4, β5 ve β6 iplikçikleri sırasıyla calcium binding region 1 (CBR1), CBR2 ve CBR3 döngüleri ile birbirine bağlanır. Örneğin PI3K'nin C2 alanı kalsiyum bağlamaz iken spondin-2'nin C2 alanı 1 adet kalsiyum bağlar. β2 ve β3 iplikçikleri arasında 2 adet α1 ve α2 sarmalları bulunmaktadır. Sistein kalıntıları olan Cys-9 ve Cys-145 moleküllerini bağlayan disülfid bağları içerdiği de düşünülmektedir (28) (Resim 8-9).



Resim 8. Spondin-2'nin F-Spondin Bölgesi ile Sitozolik Fosfolipaz

A_2 kalsiyum bağımlı C2 bölgesinin karşılaştırılması. **A:** Spondin-2'nin F-spondin bölgesinin yandan görünümü. 2 adet dört iplikçikli β tabakası, öndeki yeşil β6β5β2β3 ve arkadaki mavi renkte β4β1β8β7 tabaka. α1 ve α2 sarmalları kırmızıdır. Bağlı kalsiyum iyonları sarıdır. Molekül tepesindeki L1-L4 döngüleri camgöbeği rengindedir. İntegrin bağlanma bölgesini lokalize etmek için alanine mutasyone olmuş kalıntılar yuvarlak ve çubuk şeklinde ve karbon atomları sarı, oksijen atomları mavi, nitrojen atomları ise yeşil renkte çizilmiştir. **B:** Spondin-2 A şeklindeki görünüme göre dikey eksende 180 derece döndürülmüştür. **C:** Sitozolik fosfolipaz A_2'nin C2 bölgesinin yandan görünümü. B şekline benzer olacak şekilde döndürülmüştür. 2 adet dört iplikçikli β tabakası, öndeki mavi β4β1β8β7 ve arkadaki yeşil renkte β6β5β2β3 tabaka. Bağlı kalsiyum iyonları sarıdır. Kalsiyuma bağlı CBR1-CBR3 döngüleri camgöbeği rengindedir (Li Y, Cao C, Jia W, Yu L, Mo M, Wang Q, et al. Structure of the F-spondin domain of mindin, an integrin ligand and pattern recognition molecule. 2009;28(3):286-97)



Resim 9. Spondin-2'nin Kalsiyum Bağlanma Bölgesi

A: Spondin-2'nin üstten görünümü. L1, L3 ve L4 döngüleri kırmızı renktedir. Döngüler arası etkileşimi veya kalsiyum iyon (sarı) koordinasyonunu sağlayan kalıntılar yeşil renktedir. **B:** Kalsiyum iyonunun bağlantı geometrisi. Kalsiyum, 3 aspartat kalıntısı Asp134, Asp162, Asp166 ve 3 su molekülü Wat1, Wat2 ve Wat3 ile bağlanır. Oksijen atomları kırmızı, karbona atomları ise yeşildir (Li Y, Cao C, Jia W, Yu L, Mo M, Wang Q, et al. Structure of the F-spondin domain of mindin, an integrin ligand and pattern recognition molecule. 2009;28(3):286-97)

İntegrin bağlanma bölgesi, F-Spondin alanında bulunmaktadır. $\alpha_M\beta_2$ integrini, spondin-2 tarafından tanınmaktadır. Spondin-2'nin nötrofiller ile adhezyonu, lipopolisakkaritlerin de hücresel aktivasyonları güçlendirmesiyle gerçekleşir (28). İntegrinlerin; magnezyum ve mangan gibi +2 değerlikli metal iyonlarına bağımlı adhezyon bölgesi (MIDAS), ligandların aspartat veya glutamat kalıntılarına uyum sağlar (235, 236). Spondin-2'deki F-spondin bölgesi; MIDAS'ta bulunan metalleri bağlayabilen 22 adet aspartat veya glutamat kalıntıları içerir (28). Spondin-2'nin integrin bağlayıcı olan üçlü peptid yapısı (LEV), β4 iplikçiğinin ucunda yer alır (28). Bu yapı intrasellüler adhezyon molekülü 3 ile benzerdir (237).

Ektrasellüler matriks; hücreler tarafından üretilen glikoprotein ve proteoglikanlardan oluşan bir yapıdır. Dokulara destek görevinin yanında onunla temas eden hücrelerin davranışlarını da düzenler. Hücreler ve ekstrasellüler matriks proteinleri arasındaki etkileşim; hücre migrasyonu, adhezyonu, farklılaşma ve çoğalmasını etkiler (238).

Birçok ekstrasellüler matriks proteini gibi spondin-2 de nötrofil adhezyonuna aracılık edebilir. Spondin-2, nötrofil ve makrofaj yüzeylerinde bulunan α_4, α_M, β_1 ve β_2 integrinleri için bir ligand görevi görür. Bu sayede nötrofil adhezyonu ve migrasyonuna yardımcı olur (29).

Spondin-2; mikrobiyal patojenlerin tanıdığı bir moleküldür (31). Ayrıca T hücreleri için de ligand olabilmektedir (29, 30). Bakterilerde bulunan lipopolisakkarit ve lipoteikoik aside direkt bağlanarak bakterileri aglütine eder. Makrofajların bakteri fagositozu için opsonin görevi mevcuttur (31). Protein kinaz ailesi olan Syk protein ve nükleer transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NF-κB) p65 translokasyon aktivasyonu ile makrofaj fagositozunu destekler (239). Fare deneylerinde; spondin-2 eksikliğinde makrofaj ve mast hücrelerinin mikrobiyal patojenlere verdikleri yanıtın yeterli olmadığı gösterilmiştir (31). Bir başka fare deneyinde ise spondin-2 eksikliğinde influenza virüsüne karşı makrofaj aktivasyonunda bozukluk gözlenmiştir (29).

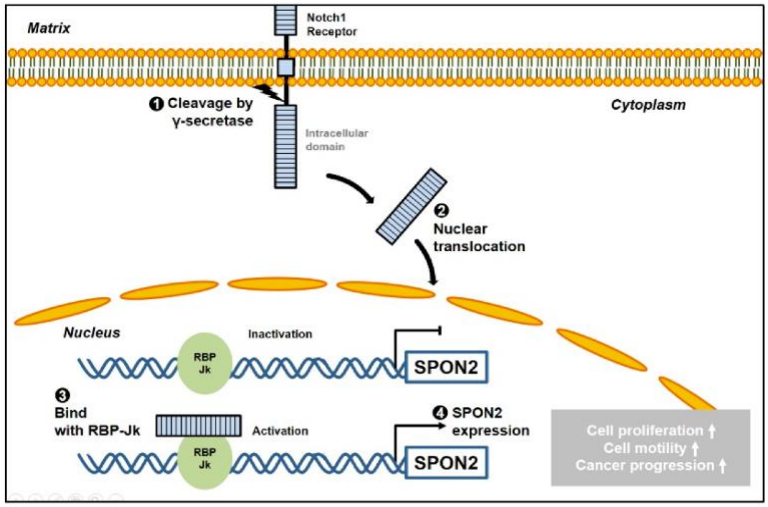
Spondin-2 hem bakteriyel hem de viral enfeksiyon patojenlerini tanıyan bir moleküldür (29, 240). Nötrofilleri, nötrofil üzerindeki $\alpha_M\beta_2$ ve $\alpha_4\beta_1$ integrinleri üzerinden nötrofil migrasyonunu uyarır ve nötrofillerin bir araya gelmesini sağlar (29).

Spondin-2; kazanılmış immün yanıt elemanı olan dendritik hücrelerin yüzeyindeki $\alpha_4\beta_1$ ve $\alpha_5\beta_1$ integrinleri üzerinden sinyal yollayarak Rho guanozin fosfatazın Ras ailesine ait Ras ile ilişkili C3 botulinum toksin substratı 1 (Rac1) ve Ras ile ilişkili C3 botulinum toksin substratı 2 (Rac2) mRNA ekspresyonunu düzenler. Bu integrinler üzerinden gönderilen sinyaller Rho guanozin trifosfatazı (Rho GTPaz) aktive eder. Aktive olan Rho GTPaz, Rac'ı guanozin difosfat bağlı inaktif formdan guanozin trifosfat bağlı aktif forma dönüştürür. İntegrin sinyali ayrıca Rho GTPaz'ların efektör proteinler ve hücre membranı ile etkileşimini stimüle eder. Bu sayede immün sistem hücresi olan dendritik hücrelerin, fonksiyonel yardımcı T hücreleri oluşturmasına destek olur. Spondin-2 ekspresyonu azaldığında Rac1 ve Rac2 ekspresyonu da azalır (30). Ayrıca fonksiyonel T hücreler için gerekli olan interlokin-6'nın, spondin-2 seviyesi düşük olan makrofajlarda daha düşük seviyelerde üretildiği tespit edilmiştir (30). Spondin-2 negatif farelerde yapılan deneylerde; yardımcı T hücrelerinin çalışmasında ve

T bağımlı antijenlere karşı gelişen hümoral immün yanıtta bozulma meydana geldiği görülmüştür (241).

Spondin-2 hem enfeksiyöz patojenler için hem de enfeksiyöz patojenlerle savaşan ve inflamasyonun parçası olan immün sistem hücreleri için bir ligand olan bir proteinidir (28).

Notch sinyal yolağında; γ-sekretaz aracılığıyla Notch sinyalizasyonunun intrasellüler alanı (N1ICD) aktive olur. Aktive olan N1ICD, hücre nükleusuna translokasyonu gerçekleşir ve DNA üzerindeki spondin-2 promoter bölgesinde Notch sinyaliyle ilişkili transkripsiyon faktörü olan recombining binding protein suppressor of hairless kappa (RBP-Jk) yapısına bağlanır. Bunun sonucunda spondin-2 mRNA ve protein ekspresyonu artar (Resim 9). Birçok yolla karsinogenez mekanizmalarında rol oynayan Notch sinyal yolağının; spondin-2 ekspresyonunu arttırarak mide kanseri olan dokularda tümör hücre migrasyon ve invazyon gücünü desteklemektedir (32).



Resim 10. Notch Sinyal Yolağının SPON2 Gen Ekspresyonunun Şematik Modeli.
γ-sekretaz aracılığıyla N1ICD aktive olur. Aktive olan N1ICD, hücre nükleusuna translokasyonu gerçekleşir ve DNA üzerindeki spondin-2 promoter bölgesinde RBP-Jk yapısına bağlanır. Spondin-2 mRNA ve protein ekspresyonu artar (Kang H-G, Kim W-J, Noh M-G, Chun K-H, Kim S-JJC. SPON2 is upregulated through notch signaling pathway and promotes tumor progression in gastric cancer. 2020;12(6):1439)

Spondin-2 embriyogenez sürecinde özellikle hipokampus olmak üzere serebral kortekste yüksek düzeyde eksprese edilmekte birlikte nöronal hücre göçünü uyararak nöron gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir (242).

Prostat kanseri hücrelerinde polimeraz zincir reaksiyon tekniği ile spondin-2'nin mRNA ve protein ekspresyonunun normal veya benign prostat hiperplazisi olan hücrelere göre anlamlı derecede yükseldiği gösterilmiştir (33, 243, 244). Prostat kanseri olan hastalarda; enzime bağlı immünsorbent testi (ELISA) kullanılarak serum spondin-2 düzeyinin yine anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiş çalışmalar mevcuttur (33, 245, 246). Bu sayede; spondin-2'nin prostat kanseri için bir yeni bir belirteç olabileceği öne sürülmektedir (33). Ayrıca androjen hormonlar, tümör hücrelerindeki SPON2 gen ekpresyonunu arttırmaktadır (243). Kemikteki osteoblast hücrelerin tarafından üretilen $\alpha_5\beta_1$ integrin aktivasyonu ile; PI3K/protein kinaz B (AKT)/rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) sinyalizasyonunu aktive ederek osteojenik etki gösterir. Prostat kanserli hastalardaki kemik metastazı ile spondin-2 arasında ilişki olduğu görülmüştür (247).

Over kanseri olan hastalarda serum spondin-2 düzeyleri sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (34). Bir başka çalışmada ise yüksek serum spondin-2 düzeyi over kanserinin ileri klinik evreleri ile ilişkilidir (35). Serviks kanserinde de serum spondin-2 düzeyi yüksek olup tümör invazyonu, infiltrasyonu, tümöre karşı immün yanıt ve prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür (36).

Berrak hücreli renal kanser tanısı konulan tümör dokularında spondin-2 ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Ayrıca bu hastalardaki spondin-2 düzeyi tümör evresi, Fuhrman derecesi ve ameliyat sonrası nüks ile ilişkili bulunmuştur (43).

Laringeal skuamöz hücreli karsinom dokularındaki spondin-2 ekspresyon düzeyi ile klinik evre, lenf nodu metastazı ve patolojik derece ile ilişkisi ortaya konmuştur (44).

Bir tiroid hormonu olan triiyodotironin; hepatosellüler karsinom tümör hücrelerinde SPON2 geni üzerinde bulunan tiroid reseptör bağlanma bölgeleri üzerinden gen transkripsiyonunu arttırarak spondin-2 ekspresyonunu arttırdığı gözlenmiştir. Artmış olan spondin-2 sonucu hücre migrasyonu ve invazyonu da artar. Hepatosellüler

karsinom tanısı alan dokular incelendiğinde spondin-2 seviyesinde normal dokulara göre artış mevcuttur (41).

Sadece androjen hormonları veya tiroid hormonu dışında, eksize edilen merkezi sinir sistemi menenjiom tümör dokuları incelendiğinde DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar ile de SPON2 gen ekpresyonunun kontrol edildiği görülmüştür (41, 49, 243).

Meme kanseri dokuları ile meme kanserine eşlik eden metastatik lenf nodları incelendiğinde SPON2 gen ekspresyonu normal dokulara göre artmaktadır (46).

Kolorektal karsinomlu dokularda; kolorektal adenomlara kıyasla SPON2 gen ekspresyonunun artmış olduğu görülmüştür (248, 249). Kolorektal kanser oluşumunda, spondin-2'nin etkisi olabileceği ve tümör hücre çoğalmasını arttırdığı, ayrıca serum spondin-2 düzeyinin kolorektal karsinom için bir tanısal veya prognostik bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (38). Metastaz ilişkili kolon kanser 1 (MACC1); kolorektal kanser gibi solid tümörler için tümör progresyonu, metastazı ve hasta sağkalımı için prognostik bir belirteçtir. MACC1'in kolorektal tümör hücrelerinde, SPON2 gen transkripsiyonunu, dolayısıyla spondin-2 düzeyini arttırdığı ve bu yolla tümör hücre hareketliliği, invazyonunu ve koloni oluşturma özelliğini uyararak metastaz olasılığını da arttırdığı gözlenmiştir (37). Erken büyüme yanıt faktörü 1 (EGR1); kolorektal karsinom hücrelerinde, spondin-2'nin hem mRNA hem de protein ekspresyonunu düzenler. EGR1 ve spondin-2 ekspresyonu kolorektal karsinomlu dokularda normal dokulara göre daha düşüktür. Kolorektal karsinomlu hücrelerde EGR1, spondin-2 aracılığı ile anjiyogenezi bloke ederek tümör büyümesini engeller. Ayrıca kolorektal karsinomlu hastalarda serum spondin-2 düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Kolorektal karsinomlu hastaları kendi içerisinde değerlendirdiğinde düşük serum spondin-2 düzeyinin kolorektal karsinomun erken evresiyle ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur. Serum spondin-2 düzeyinin kolorektal karsinomun erken evre tespiti için bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (40). Ayrıca spondin-2'nin; MAPK sinyal yolağının ERK aracılı sinyalizasyonu aracılığıyla kolon kanser hürelerinin proliferasyonunu baskıladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (39)

Dekstran sülfat sodyum ile indüklenmiş kolit ataklarında; dokulardaki spondin-2 mRNA düzeyinin arttığı ve toll benzeri reseptör 9 (TLR9) aracılığı ile NF-κB aktivasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir (250).

Duktal adenokarsinom tanısı konulan pankreas tümör dokularında, spondin-2 düzeyi normal dokulara göre artmış bir şekilde bulunmuştur (47).

Özofagustaki normal skuamöz epitelin yerini kolumnar epitelin aldığı metaplazi sonrası gelişen Barrett adenokarsinomu olan dokular incelendiğinde SPON2 gen ekpresyonunun yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir (48).

Karaciğer transplantasyonu, karaciğerin majör rezeksiyonu veya hemorajik şok gibi durumlarda ortaya karaciğerin iskemik reperfüzyon hasarı ortaya çıkabilir. Bu durum, daha sonra karaciğer yetmezliğine de ilerleyebilmektedir. Spondin-2 ekspresyonu yüksek ise bu dokularda inflamatuar yanıtın ve hepatosit apoptozunun arttığı, hepatosit proliferasyonunun ise azaldığı gösterilmiştir (251). Fare deneylerinde spondin-2'nin hepatik steatozu, obeziteyi ve insülin direncini inhibe ettiği görülmüştür (252).

Spondin-2'nin böbreklerde podosit hasarı ile ilişkili olabileceği ve diyabetik nefropatinin ilerlemesinin erken bir biyobelirteci olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (51). Primer glomerüler hastalıklarda serum spondin-2 düzeyi araştırılmış olup anlamlı bir fark bulunamamıştır. Glomerüler hastalıklarda proteinüri derecesiyle serum spondin-2 düzeyi de karşılaştırılmış ancak yine anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (253). Fare deneylerinde böbreklerde oluşturulan iskemi ve ardından gerçekleştirilen reperfüzyon sonrası böbrek dokusunda spondin-2 ekspresyonunun artmıştır, spondin-2 eksikliği mevcut ise renal iskemi ve ardından reperfüzyon sonrası tübüler hasar daha az görülmüştür (254). Toll benzeri reseptör ailesi üyelerinden toll benzeri reseptör 4 (TLR4), renal iskemik reperfüzyon hasarı gibi inflamatuar süreçlerde etkilidir. C-jun N-terminal kinaz (JNK)/NF-κB sinyalizasyonu TLR4 aktivasyonu ile ilişkilidir (255). Spondin-2, TLR4 ile doğrudan etkileşime girerek; TLR4/JNK/NF-κB sinyalizasyonunu aktive ederek renal iskemik reperfüzyon hasarını arttırmaktadır. Ayrıca hidronefrotik böbrek dokularında yüksek oranda spondin-2 ekprese edildiğini görülmüştür (254). Diyabetik nefropati evresi arttıkça serum spondin-2 düzeyinin arttığı görülse de

diyabetik nefropati hasar tespitinde idrar ve dokudaki spondin-2 düzeyi kadar anlamlı bulunmamıştır (256).

Spondin-2; sistemik sklerozlu hastaların epidermiste fibrogenezi uyaran proinflamatuar sitokinleri uyararak fibrozisi arttırır (52).

Literatürde çalışmalar spondin-2'nin hücre migrasyonu ve tümör hücre progresyonu ile ilgili karmaşık sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin $\alpha_4\beta_1$ integrinleri üzerinden tümör ile ilişkili makrofaj aktivasyonu sağlayarak hepatosellüler karsinom hücrelerinin büyüme ve migrasyonunu engellediği de görülmüştür (42). SPON2 geni; akciğer kanseri olan dokularda gen ekspresyonlarını incelenirken tümörlü hücrelerde, normal akciğer dokularına daha düşük düzeyde eksprese edildiği tespit edilmiştir (50). Ayrıca spondin-2; akciğer adenokarsinomunda NF-κB sinyalizasyonu aktivasyonu sonucu gelişen kemik metastazı ile ilişkilidir (257).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik kurulundan 2011-KAEK-25 2021/12-21 sayılı etik kurulu onayı alındıktan sonra Helsinki Deklerasyonu Pirensipleri'ne uygun olacak şekilde 01.01.2022 – 01.10.2023 tarihleri arasında prospektif olarak yürütülmüştür.

Ocak 2022 - Ekim 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Polikliniği'ne hematüri veya başka bir şikayet ile başvuran, uygulanan endoskopik prosedürler ile mesane tümörü tanısı konulan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 275 gönüllü hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara uygulanan TUR-MT sonrası; patolojik evresi PUNLMP, Ta veya T1 olarak raporlananlar KİOMK ve T2 olarak raporlananlar ise KİMK olarak kabul edilmiştir. Kontrol grubu olarak; farklı nedenlerle polikliniğe başvuran, tetkik sonuçlarına göre ayaktan medikal tedavi yapılan ve ileri incelemeye gerek görülmeyen hastalar, endoskopik prosedürler ile tedavi olan ve endoskopik bakı ile mesane tümörü olmadığı kanıtlanmış, çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 75 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Toplamda 350 katılımcıyla çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm kişiler çalışma hakkında bilgilendirilmiştir ve tüm kişilerden aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

a) 18 yaşından büyük, TUR-MT ile mesane tümörü tanısı konulmuş kişiler
b) Dışlama kriterlerini taşımayan, endoskopik prosedürler ile tedavi olan ve endoskopi ile mesane tümörü olmadığı kanıtlanmış sağlıklı gönüllüler

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

a) 18 yaşından küçük hastalar
b) Varyant mesane kanseri patolojisine sahip hastalar
c) Herhangi bir nedenle hormonal androjen tedavisi alan ve serum androjen düzeyini arttıran ilaç kullanan kişiler

d) Hipotiroidi veya hipertiroidisi olan hastalar ve herhangi bir nedenle tiroid hormon tedavisi alan veya tiroid hastalıkları ile ilişkili tedavi almış kişiler
e) Diyabetik nefropati tanılı hastalar
f) İmmün sistem ile ilgili hastalığa (Sistemik skleroz vb.) sahip olanlar
g) Herhangi bir nedenle immün sistemi etkileyici ilaç kullanan veya kullanmış hastalar
h) İnflamatuar sistem ile ilişkili hastalığı (Kolit vb.) olan kişiler
i) Enfeksiyonu olan hastalar
j) Eşlik eden malignitesi olan hastalar
k) Geçmişte malignite nedeniyle cerrahi ya da medikal tedavi uygulanmış hastalar

Çalışmaya katılan tüm hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayene yapıldı.

Katılımcıların hepsi dışlama kriterlerine sahip olma durumları açısından ayrıntılı bir şekilde sorgulandı ve sigara kullanım durumları da not edildi.

Katılımcılardan 8 saat açlığı takiben sabah saat 7:00 ile 11:00 saatleri arasında kan örnekleri alındı. Hastalardan alınan kan örneklerinden; hemoglobin (Hgb), kan üre azotu (BUN) ve kreatinin ayrıca 50 yaş üzeri hastalardan Prostat Spesifik Antijen çalışıldı. Bu alınan kanlar kendi hastanemizde bulunan labotuvarlarda çalışılmıştır. Hastalardan bu kanlar alınırken ayrıca venöz yolla sarı kapaklı jelli serum ayırma tüpüne 3 mL kan alındı. Bu kan örnekleri alınıp 1 gece artı 4 santigrat derecede bekletilip pıhtılaştırıldıktan sonra dakikada 1000 devirde olacak şekilde toplam 20 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrası ayrılmış olan serum kısmı eppendorf tüplerine alındı ve ağızları kapalı bir şekilde çözülme olmadan eksi 80 santigrat derecedeki dolapta muhafaza edildi.

Serum spondin-2 düzeyini sandviç ELISA yöntemi ile ölçmek amacıyla ELK Biotechnology marka kit kullanılmıştır (ELK Biotechnology Company Limited Wuhan, China). Soğuk zincir ile temin edilen kitler, eksi 80 santigrat derece dolapta saklanmıştır.

Üretici firma tarafından yapılan presizyon çalışmalarında kitlerin çalışma içi varyasyon katsayısı (% CV) <%8 ve çalışmalar arası % CV'si <%10 olarak ifade edilmiştir. Tüm kitler ve numuneler oda sıcaklığına getirildikten sonra çalışmaya

başlanmıştır. Kit prospektüslerinde, belirtilen şekilde kalibrasyon eğrisi için standartlar seri dilüsyonla hazırlanmıştır. Standartlar ve serum örnekleri 100 mikrolitre (µL) alınarak kuyucuklara pipetlenip 1 saat 20 dk 37°C de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası 200 µL "wash buffer" ile 3 defa 1 dk yıkama yapılmıştır. Üzerine 100 µL antikor eklenmiştir. 50 dk 37°C de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası 200 µL "wash buffer" ile 3 defa 1 dk yıkama yapılmıştır. Son aşamada 100 µL Horseradish Peroxidase (HRP) eklenerek 50 dk 37°C de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası 200 µL "wash buffer" ile 5 defa 1 dk yıkama yapılmıştır. Kuyucuklara 90 µL "TMB" solüsyonundan eklenerek karanlık ortamda 37°C de 20 dk inkübe edilmiştir. Son aşamada 50 µL stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durdurulmuştur. Prospektüste belirtilen 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüm yapılmıştır. Ölçümler için Chromate 4300 Microplate Reader Okuyucu (Awareness Technology,Palm City, FL, USA) kullanılmıştır. Her ölçüm kiti için verilen standart konsantrasyonlarından kalibrasyon grafiği çizilmiş ve ilgili molekül düzeyleri bu kalibrasyon eğrisinden hesaplanmıştır.

Çalışmada sürekli değişkenleri normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler çalışmada normal dağılıma uygunluk göstermemesi nedeniyle medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiş olup kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleri ile ifade edilmişlerdir. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları iki grup olması durumunda Mann-Whitney U testi, grup sayısının ikiden fazla olması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kruskal Wallis testi sonrasında genel anlamlılık elde edilmesi durumunda alt grup analizler Dunn-Bonferroni testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler ise gruplar arasında Pearson ki-kare testi, Fisher' in kesin ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Serum spondin-2 seviyesine ait kesme noktasını tahmin etmek amacıyla ROC (Receiver operator characteristic curve) analiz kullanılarak kesim noktası değeri belirlenmiştir. Serum spondin-2 seviyesi ile yaş ve tümör sayısı arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiştir. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0.

Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

Çalışmanın güç analizi G-Power 3.1 (HHU, Düsseldorf) programı kullanılarak hesaplandı. Alfa hatası 0,05 olarak alındığında; çalışmamızda kullanılan serum spondin-2 düzeyi hasta ve kontrol grubunu ayırmak için %94 güce sahip olduğu bulundu.

4.BULGULAR

Hasta (KİOMK hastaları ve KİMK hastaları) ve sağlıklı kontrol grupları arasında genel bilgilere yönelik karşılaştırmalar Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Genel Bilgilere Yönelik Karşılaştırmalar

	Total (n=350)	**Hasta (n=275)**	**Kontrol (n=75)**	**p-değeri**
Yaş (yıl)	67(28-92)	68(28-92)	64(33-82)	**0,001[a]**
Cinsiyet				
• Kadın	60(%17,10)	43(%15,60)	17(%22,70)	0,152[b]
• Erkek	290(%82,90)	232(%84,40)	58(%77,30)	
Komorbid Hastalık				
• **Hipertansiyon**	139(%39,70)	106(%38,80)	33(%44)	0,392[b]
• **Diabetes Mellitus**	75(%21,40)	58(%21,10)	17(%22,70)	0,768[b]
• **Koroner Arter Hastalığı**	89(%25,40)	73(%26,50)	16(%21,30)	0,358[b]
• **Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı**	32(%9,10)	31(%11,30)	1(%1,30)	**0,008[b]**
• **Kronik Böbrek Hastalığı**	16(%4,60)	11(%4)	5(%6,70)	0,350[c]
• **Diğer**	50(%14,30)	36(%13,10)	14(%18,70)	0,221[b]
Hemoglobin (g/dL)	13,30(6,30-17,40)	13,30(6,30-17,40)	13,20(9-17)	0,649[a]
Kan Üre Azotu (mg/dL)	17(1-120)	17(1-120)	17(7-56)	0,120[a]
Kreatinin (mg/dL)	1(0,50-9,60)	1(0,50-9,60)	0,90(0,50-7,50)	0,403[a]
Serum Spondin-2 (pg/mL)	219,38 (78,13-2797,09)	220,10 (78,13-2797,09)	210,18 (78,13-906,04)	0,580[a]

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.
a: Mann-Whitney U Testi, b: Pearson Ki-kare Testi, c: Fisher' in Kesin Ki-kare Testi

Çalışmaya dahil edilen tüm birimlerin medyan yaşı 67 yıl idi. Hasta grubunda medyan yaş 68 yıl, kontrol grubunda ise 64 yıl olarak hesaplanmış ve gruplar arasında yaşa göre farklılık saptanmıştır (p=0,001). Çalışmaya dahil edilen birimlerin %17,10'u

kadın ve %82,90'ı erkek idi. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımına göre farklılık yoktu (p=0,152). Komorbid hastalık dağılımına göre incelendiğinde çalışmaya dahil edilen 350 birimin %39,70'inde HT saptandı. Hasta grubunda HT görülme oranı %38,80 ve kontrol grubunda ise %44 olup gruplar arasında HT görülme oranları farklılık göstermemekteydi (p=0,392). Çalışmaya dahil edilen 350 birimin %21,40'ında diabetes mellitus (DM) saptandı. Hasta grubunda DM görülme oranı %21,10 ve kontrol grubunda ise %22,70 olup gruplar arasında DM görülme oranları farklılık göstermemekteydi (p=0,768). Çalışmaya dahil edilen 350 birimin %25,40'ında koroner arter hastalığı saptandı. Hasta grubunda koroner arter hastalığı görülme oranı %26,50 ve kontrol grubunda ise %21,30 olup gruplar arasında koroner arter hastalığı görülme oranları farklılık göstermemekteydi (p=0,358). Çalışmaya dahil edilen 350 birimin %9,10 unda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) saptandı. Hasta grubunda KOAH görülme oranı %11,30 olarak saptanmış olup, kontrol grubunda 1(%1,30) kişide KOAH mevcut olup hasta grubunda KOAH görülme oranının daha yüksek olduğu belirlendi (**p=0,008**). Çalışmaya dahil edilen 350 birimin %4,60'ında kronik böbrek hastalığı saptandı. Hasta grubunda kronik böbrek hastalığı görülme oranı %4 ve kontrol grubunda ise %6,70 olup gruplar arasında kronik böbrek hastalığı görülme oranları farklılık göstermemekteydi (p=0,350). Tabloda yer verilen komorbid hastalıklar dışında farklı bir hastalık görülme oranı çalışmaya dahil edilen tüm birimler dikkate alındığında %14,30 düzeyinde idi. Hasta grubundaki hastaların %13,30' unda ve kontrol grubunda ise %18,70 düzeyinde farklı bir komorbid hastalık varlığı mevcut olup gruplar arasında farklılık yoktu (p=0,221). Çalışmaya dahil edilen birimlerin medyan hemoglobin düzeyi 13,30 g/dL idi. Hasta grubunda medyan hemoglobin düzeyi 13,30 g/dL ve kontrol grubunda ise 13,20 g/dL olarak saptanmış olup gruplar arasında hemoglobin düzeylerinin farklılık göstermediği belirlendi (p=0,649). Benzer şekilde kan üresi düzeyine göre de gruplar arasında farklılık yoktu (p=0,120). Kan üresi düzeyinin medyan değeri çalışmaya dahil edilen tüm birimler için 17 mg/dL, hasta grubu için 17 mg/dL ve kontrol grubu için yine 17 mg/dL olarak hesaplandı. Kreatinin düzeyi de çalışma grupları arasında farklılık göstermemekte idi (p=0,403). Kreatinin düzeyinin medyan değeri çalışmaya dahil edilen tüm birimler için 1 mg/dL, hasta grubu için 1 mg/dL ve kontrol grubu için 0,90 mg/dL

olarak hesaplandı. Serum spondin-2 düzeyine göre incelendiğinde ise çalışma grupları arasında farklılık bulunmadığı belirlendi (p=0,580). Serum spondin-2 düzeyinin medyan değeri çalışmaya dahil edilen tüm birimler için 219,38 pg/mL, hasta grubu için 220,10 pg/mL ve kontrol grubu için 210,18 pg/mL olarak hesaplandı.

Tüm katılımcıların sigara kullanım durumuna göre serum spondin-2 düzeylerinin karşılaştırılmasına yönelik bulgular Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Tüm Katılımcıların İçerisinde Sigara Kullanım Durumuna Göre Serum Spondin-2 Düzeyine Yönelik Karşılaştırma Sonuçları

	Serum Spondin-2 (pg/mL)
• Sigara Var (n=101)	224,35 (78,13-2068,36)
• Sigara Yok (n=249)	214,62 (78,13- 2797,01)
• p-değeri	0,96[e]

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.
e: Mann-Whitney U Testi

Tablo 10 incelendiğinde gruplar arasında serum spondin-2 düzeylerine göre farklılık olmadığı görülmektedir (p=0,96).

Hasta grubu içerisinde genel bilgilere yönelik karşılaştırmalar Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Hasta Grubu İçerisinde Genel Bilgilere Yönelik Karşılaştırmalar

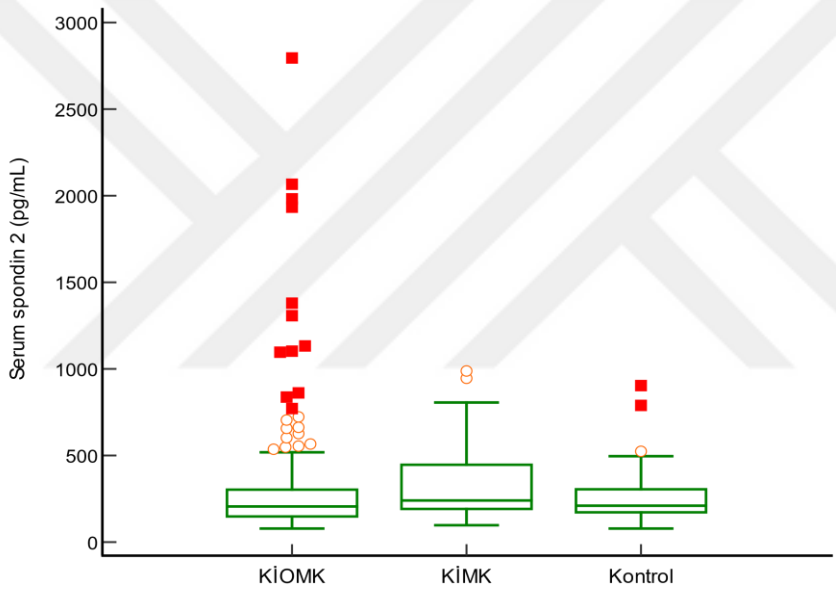
	KİMK (n=71)	KİOMK (n=204)	p-değeri
Yaş (yıl)	73(44-92)	67(28-92)	**0,003[a]**
Cinsiyet			
• Kadın	16(%22,50)	27(%13,20)	0,063[b]
• Erkek	55(%77,50)	177(%86,80)	
Komorbid Hastalık			
• **Hipertansiyon**	28(%39,40)	78(%38,20)	0,858[b]
• **Diabetes Mellitus**	13(%18,30)	45(%22,10)	0,505[b]
• **Koroner Arter Hastalığı**	21(%29,60)	52(%25,50)	0,502[b]
• **Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı**	11(%15,50)	20(%9,80)	0,192[b]
• **Kronik Böbrek Hastalığı**	5(%7)	6(%2,90)	0,159[c]
• **Diğer**	10(%14,10)	26(%12,70)	0,773[b]
Hemoglobin (g/dL)	11,10 (6,30-16)	13,90 (7,30-17,40)	**<0,001[a]**
Kan Üre Azotu (mg/dL)	21 (8-120)	17 (1-56)	**<0,001[a]**
Kreatinin (mg/dL)	1,10 (0,60-9,60)	0,93 (0,50-2,70)	**0,001[a]**
Serum Spondin-2 (pg/mL)	240,45 (97,19-989,54)	205,83 (78,13-2797,09)	**0,001[a]**

Veriler medyan(minimum-maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.
a: Mann-Whitney U Testi, b: Pearson Ki-kare Testi, c: Fisher' in Kesin Ki-kare Testi

Mesane kanseri tanısı almış KİMK ve KİOMK hasta grupları arasında yaşa göre farklılık vardı (p=0,003). KİMK grubunda medyan yaş 73 yıl ve KİOMK grubunda ise 67 yıl olarak hesaplanmış olup, KİMK grubunda medyan yaş düzeyinin daha yüksek olduğu belirlendi. Hasta grupları arasında cinsiyet dağılımı ve komorbid hastalık gözlenme oranlarına göre farklılık yoktu (p>0,05). Hemoglobin düzeyine göre gruplar arasında farklılık mevcuttu (**p<0,001**). KİMK grubunda medyan hemoglobin düzeyi 11,10 g/dL ve KİOMK grubunda ise 13,90 g/dL olup, KİMK grubunda hemoglobin düzeyinin daha düşük olduğu belirlendi. BUN düzeyine göre gruplar arasında farklılık mevcuttu (**p<0,001**). KİMK grubunda medyan BUN düzeyi 21 mg/dL ve KİOMK grubunda ise 17 mg/dL olup, KİMK grubunda BUN düzeyinin daha yüksek olduğu belirlendi. Kreatinin düzeyine göre gruplar arasında farklılık mevcuttu (**p=0,001**). KİMK grubunda medyan kreatinin düzeyi 1,10 mg/dL ve KİOMK grubunda ise 0,93 mg/dL

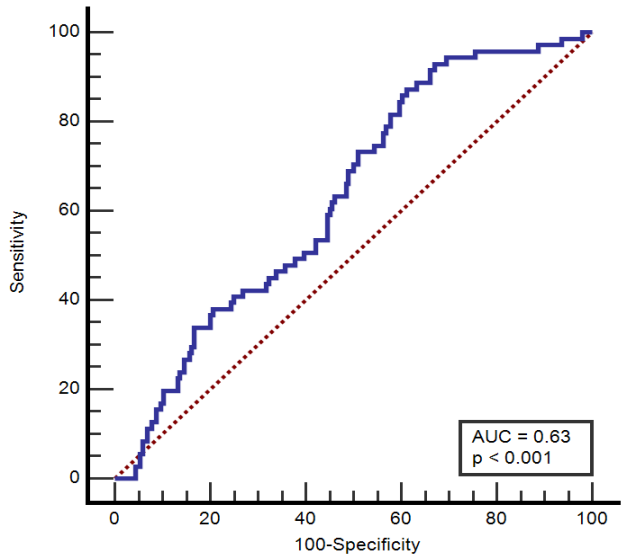
olup, KİMK grubunda kreatinin düzeyinin daha yüksek olduğu belirlendi. Serum spondin-2 düzeyine göre gruplar arasında farklılık mevcuttu (**p=0,001**). KİMK grubunda medyan serum spondin-2 düzeyi 240,45 pg/mL ve KİOMK grubunda ise 205,83 pg/mL olup, KİMK grubunda serum spondin-2 düzeyinin daha yüksek olduğu belirlendi.

Serum spondin-2 düzeyinin çalışma gruplarına göre dağılımı Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Serum Spondin-2 Düzeyinin Çalışma Gruplarına Göre Dağılımı

Hasta grubu içerisinde mesane kanserinin kas tabakasını invaze olma durumuna göre serum spondin-2 düzeyine ait kesim noktasını belirleyebilmek için ROC analizi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2). Serum spondin-2 seviyesinin >173,85 pg/mL olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan AUC = 0,63 (duyarlılık %87,32, özgüllük %38,73, J=0,26, p<0,001) olarak hesaplanmış olup serum spondin-2 seviyesinin >173,85 pg/mL düzeyinin, mesane kanserinin kas tabakasını invaze olmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır.



Şekil 2. Hasta Grubunda Mesane Kanserinin Detrüsör Kas Tabakasına İnvaze Olmasına Öngörmeye Yönelik ROC Analizi

Serum spondin-2 ölçümü için eğri altında kalan alan AUC = 0,63 (Kesme noktası >173,85 pg/mL, Duyarlılık = %87,32 ve Özgüllük= %38,73, p<0,001) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 12'de serum spondin-2 düzeyinin yaş, cinsiyet, tümör sayısı ve tümör boyutu ile ilişkisine ait analiz bulguları raporlanmıştır.

Tablo 12. Hasta Grubu İçerisinde Serum Spondin-2 Düzeyine Göre Yapılan Karşılaştırmalar

		Serum Spondin-2 (pg/mL)
Yaş (yıl)	• r_s	0,07
	• **p-değeri**	0,266[d]
Cinsiyet	• Kadın (n=43)	209,01(79,11-1308,33)
	• Erkek (n=232)	220,34(78,13-2797,09)
	• **p-değeri**	0,804[a]
Tümör Sayısı	• 1 (n=88)	227,30(96,33-2797,09)
	• 2-7 (n=139)	218,08(78,13-2068,36)
	• >7 (n=48)	215,02(78,13-989,54)
	• **p-değeri**	0,937[e]
Tümör Boyutu	• < 3cm (n=60)	180,91(78,13-1981,72)
	• ≥ 3cm (n=215)	228,61(78,13-2797,09)
	• **p-değeri**	**0,015[a]**

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. a: Mann-Whitney U Testi, d: Korelasyon Analizi, e: Kruskal-Wallis Testi

Tablo 12 incelendiğinde yaş ile serum spondin-2 düzeyi arasında ilişki olmadığı görülmektedir (p=0,266). Cinsiyete göre de serum spondin-2 düzeyleri farklılık göstermemektedir (p=0,804). Kadınlarda medyan serum düzeyi 209,01 pg/mL ve erkeklerde 220,34 pg/mL idi. Serum spondin-2 düzeyinin tümör sayısına göre de farklılık göstermediği saptandı (p=0,937). Buna karşın tümör boyutuna göre serum spondin-2 düzeyinin farklılık gösterdiği belirlendi (**p=0,015**). Tümör boyutu < 3 cm olan hasta grubunda medyan serum düzeyi 180,91 pg/mL ve tümör boyutu ≥ 3 cm olan hasta grubunda ise 228,61 pg/mL olarak saptanmış olup, tümör boyutu ≥ 3 cm hasta grubunda serum spondin-2 düzeyinin daha yüksek olduğu belirlendi.

Tablo 13'te ise tümör evresi, tümör derecesi, KİOMK hastalarındaki yeni risk sınıflaması ve eski risk sınıflaması ile serum spondin-2 düzeyi arasındaki analiz sonuçlarına ait bulgular raporlanmıştır.

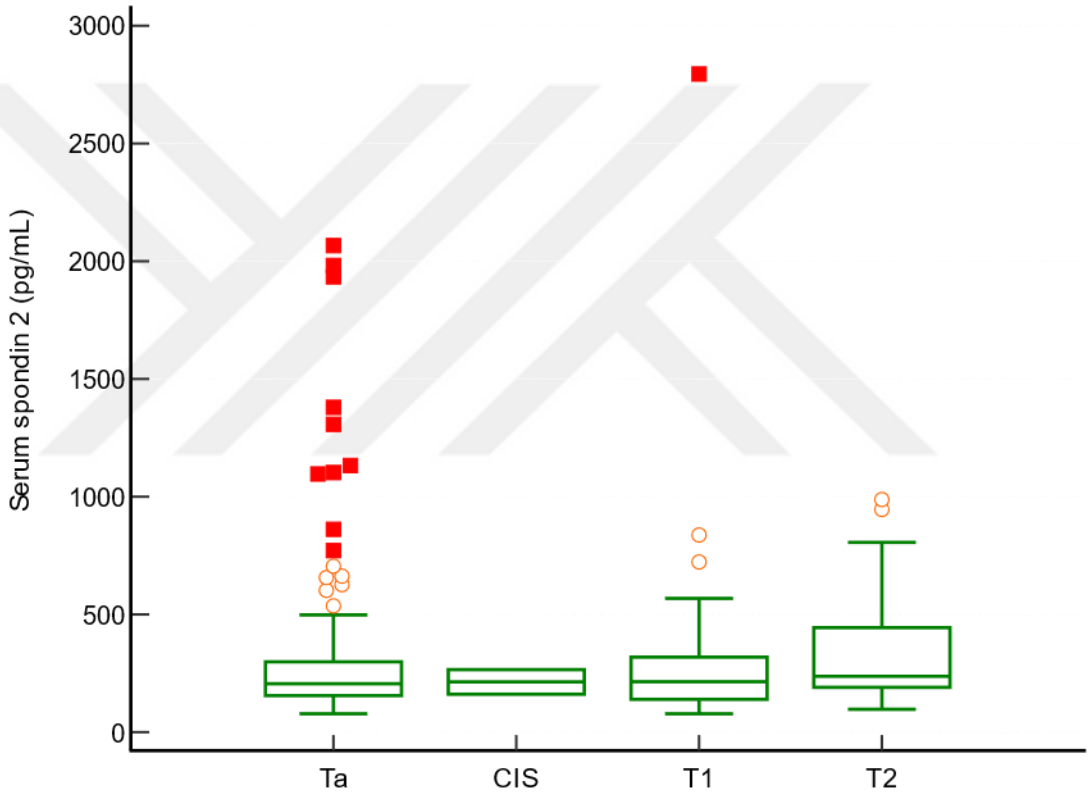
Tablo 13. Hasta Grubu İçerisinde Serum Spondin-2 Düzeyine Göre Yapılan Karşılaştırmalar

		Serum Spondin-2 (pg/mL)
Tümör Evresi	• Ta (n=125)	205,63(78,13-2068,36)
	• T1 (n=78)	214,35(78,13-2797,09)
	• T2 (n=70)	237,18(97,19-989,54)
	• CIS (n=2)*	213,41(16122-265,62)
	• **p-değeri**	**0,007[e]**
Tümör Grade	• DMPPÜN (n=11)	168,24(96,33-537,55)
	• LG/G1 (n=125)	206,03(78,13-2068,36)
	• HG/G3 (n=139)	230,30(7813-2797,09)
	• **p-değeri**	0,087[e]
Tümör Evresi & Grade	• DMPPÜN (n=11)	168,24(96,33-537,55)
	• Ta LG/G1 (n=102)	208,79(78,13-2068,36)
	• Ta HG/G3 (n=12)	215,63(79,11-484,05)
	• CIS (n=2)*	213,42(161,22-265,62)
	• T1 LG/G1 (n=23)	186,33(99,31-551,84)
	• T1 HG/G3 (n=54)	214,35(78,13-2797,09)
	• T2 HG/G3 (n=71)	240,45(97,19-989,54)
	• **p-değeri**	**0,020[e]**
Yeni Risk Sınıflaması	• Düşük Risk (n=49)	188,67(96,33-1981,72)
	• Orta Risk (n=62)	223,67(78,13-2068,36)
	• Yüksek Risk (n=71)	204,31(79,11-2797,09)
	• Çok Yüksek Risk (n=22)	200,57(78,13-719,89)
	• **p-değeri**	0,486[e]
Eski Risk Sınıflaması	• Düşük Risk (n=29)	173,85(96,33-1382,02)
	• Orta Risk (n=85)	218,08(78,13-2068,36)
	• Yüksek Risk (n=55)	200,89(79,11-2797,09)
	• Çok Yüksek Risk (n=35)	237,41(78,13-838,61)
	• **p-değeri**	0,509[e]

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.
*: Veri sayısının istatistiksel analiz için yeterli olmamasından ötürü (n=2) ilgili grup analiz dışı bırakılmıştır.
e: Kruskal-Wallis Testi

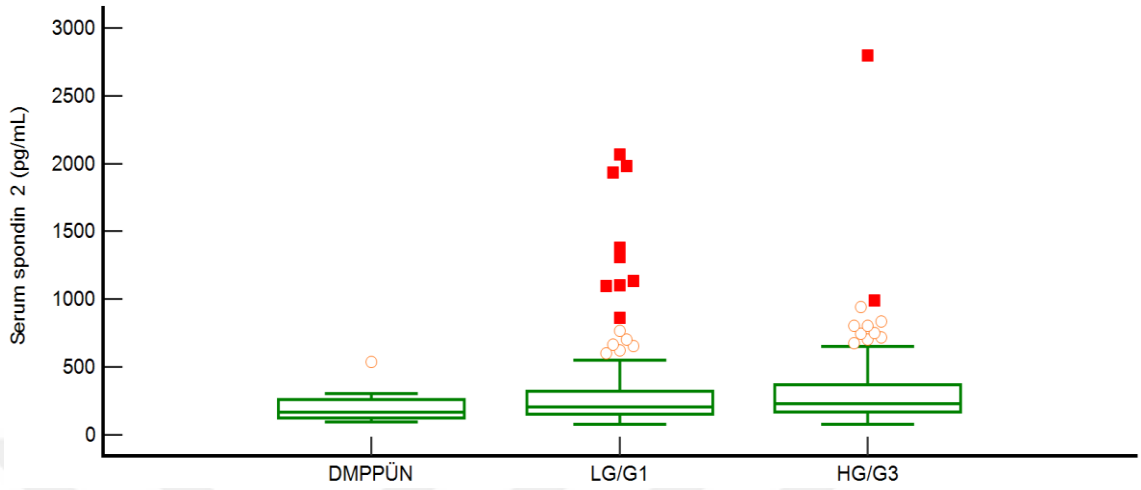
Tümör evresi Ta olarak belirlenen hasta grubunda medyan ölçüm düzeyi 205,63 pg/mL, evresi T1 olan hastalarda 214,35 pg/mL, evresi T2 olan hasta grubunda 237,18 pg/mL ve tümör evresi CIS olarak saptanan hastalarda ise 213,41 pg/mL düzeyinde idi. CIS grubundaki hasta sayısının istatistiksel analiz için yeterli olmamasından ötürü ilgili grup analiz dışı bırakıldı, yapılan analizlerde Ta, T1 ve T2 tümör evresindeki hasta

grupları arasında serum spondin-2 düzeyinin farklılık gösterdiği belirlendi (Şekil 3, **p=0,007**). Alt grup analizler kapsamında T2 evreli hasta grubunda serum spondin-2 düzeyinin Ta ve T1 grubundaki hastalara göre daha yüksek olduğu belirlendi (sırasıyla **p=0,015** ve **p=0,015**), buna karşın T1 ve Ta evreli hasta grupları arasında serum spondin-2 düzeyinin farklılık göstermediği saptandı (p>0,999).



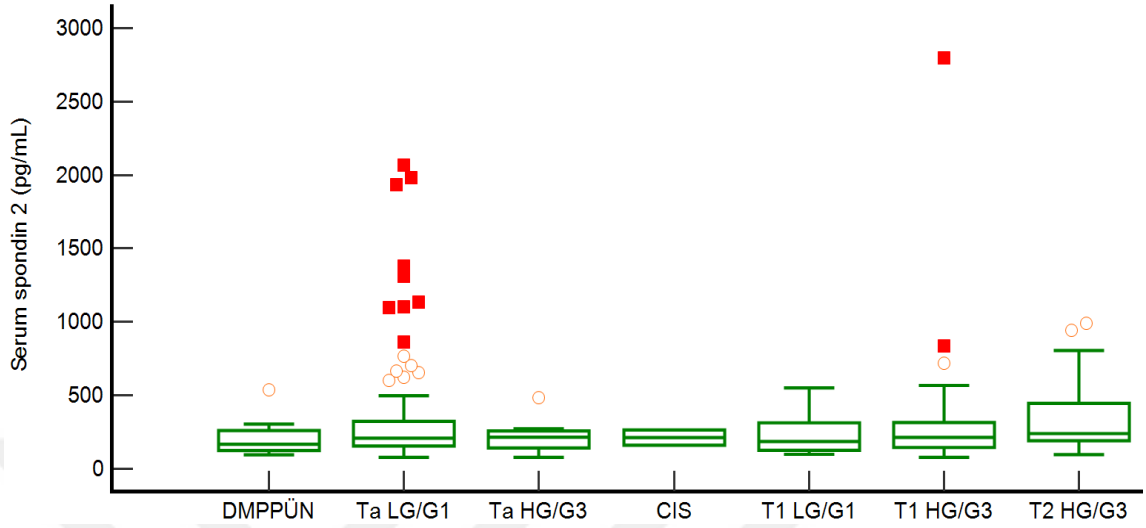
Şekil 3. Serum Spondin-2 Düzeyinin Tümör Evresine Göre Dağılımı

Tümörün histolojik derecelemesine göre ise serum spondin-2 düzeyinin farklılık göstermediği belirlendi (Şekil 4, p=0,087). DMPPÜN hastalarında medyan ölçüm düzeyi 168,24 pg/mL, LG/G1 hasta grubunda 206,03 pg/mL, HG/G3 hastalarında 230,30 pg/mL olarak hesaplandı.



Şekil 4: Serum spondin-2 düzeyinin tümör histolojik derecelemesine göre dağılımı

Hasta grubunda tümörün evre ve derecesinin birlikte değerlendirildiği durumda serum spondin-2 düzeyinin farklılık gösterdiği belirlendi (Şekil 5, **p=0,020**). CIS grubundaki hasta sayısının istatistiksel analiz için yeterli olmamasından ötürü bu hastalar analiz dışı bırakıldı. DMPPÜN hastalarının serum spondin-2 düzeyine ait medyan ölçüm değeri 168,24 pg/mL, Ta LG/G1 hastalarının 208,79 pg/mL, Ta HG/G3 hastalarının 215,63 pg/mL, T1 LG/G1 hastalarının 186,33 pg/mL, T1 HG/G3 hastalarının 214,35 T1 HG/G3 ve T2 HG/G3 hastalarının ise 240,45 pg/mL olarak hesaplandı. Serum spondin-2 düzeyindeki farklılaşmayı meydana getiren grup ya da grupları belirlemeye yönelik gerçekleştirilen alt grup analizlerde ise anlamlı farklılık elde edilmedi (p>0,05).



Şekil 4. Tümörün Evre ve Derecesinin Birlikte Değerlendirildiği Durumda Serum Spondin-2 Düzeyi

KİOMK hastaları yeni ve eski risk sınıflamasına göre incelendiğinde ise serum spondin-2 düzeyinin farklılık göstermediği saptandı (sırasıyla p=0,486 ve p=0,509).

KİOMK ve KİMK gruplarının tümör sayısına göre alt grupları oluşturulmuş ve bu gruplar arasında serum spondin-2 düzeylerinin karşılaştırılmasına yönelik bulgular Tablo 14'te verilmiştir.

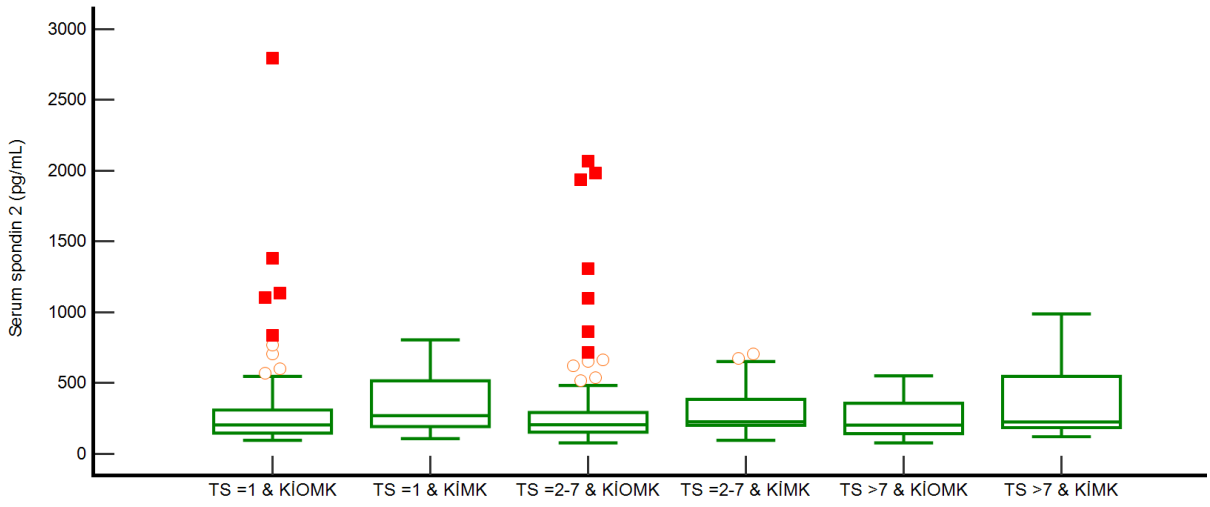
Tablo 14 incelendiğinde gruplar arasında serum spondin-2 düzeylerine göre farklılık olduğu görülmektedir (Şekil 6, **p=0,046**). KİOMK grubunda tümör sayısı 1 olan hastaların medyan ölçüm düzeyi 206,13 pg/mL, KİMK grubunda bulunup tümör sayısı 1 olan hastaların medyan ölçüm düzeyi 270,47 pg/mL, KİOMK grubunda bulunup tümör sayısı 2-7 olarak saptanan hastaların ölçüm düzeyi 206,37 pg/mL, KİMK grubunda bulunup tümör sayısı 2-7 olarak saptanan hastaların ölçüm düzeyi 227,25 pg/mL, KİOMK grubunda bulunup tümör sayısı 7 den fazla saptanan hastaların ölçüm düzeyi 204,31 pg/mL ve KİMK grubunda bulunup tümör sayısı 7 den fazla saptanan hastaların ölçüm düzeyi 226,22 pg/mL olarak hesaplanmıştır.

Tablo 14. KİOMK ve KİMK Grupları İçerisinde Tümör Sayısına Göre Serum Spondin-2 Düzeyine Yönelik Karşılaştırma Sonuçları

	Serum Spondin-2 (pg/mL)
• TS =1 & KİOMK (n=73)	206,03(96,33-2797,09)
• TS =1 & KİMK (n=15)	270,47(108,72-806,02)
• TS =2-7 & KİOMK (n=106)	206,37(78,13-2068,36)
• TS =2-7 & KİMK (n=33)	227,25(97,19-705,59)
• TS > 7 & KİOMK (n=25)	204,31(78,13-551,84)
• TS > 7 & KİMK (n=23)	226,22(122,35-989,54)
• **p-değeri**	**0,046[e]**

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.
TS: Tümör Sayısı
e: Kruskal-Wallis Testi

Ancak serum spondin-2 düzeyindeki farklılığı meydana getiren hasta grubu ya da gruplarını belirlemeye yönelik gerçekleştirilen alt grup analizlerde grupların kendi aralarında ikişerli karşılaştırma sonuçlarına göre anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p>0,05).



Şekil 5. KİOMK ve KİMK Gruplarının Tümör Sayısına Göre Alt Grupları Arasında Serum Spondin-2 Düzeyinin Dağılımı

KİOMK ve KİMK gruplarının tümör boyutuna göre alt grupları oluşturuldu ve bu gruplar arasında serum spondin-2 düzeylerinin karşılaştırılmasına yönelik bulgular Tablo 15'te verildi.

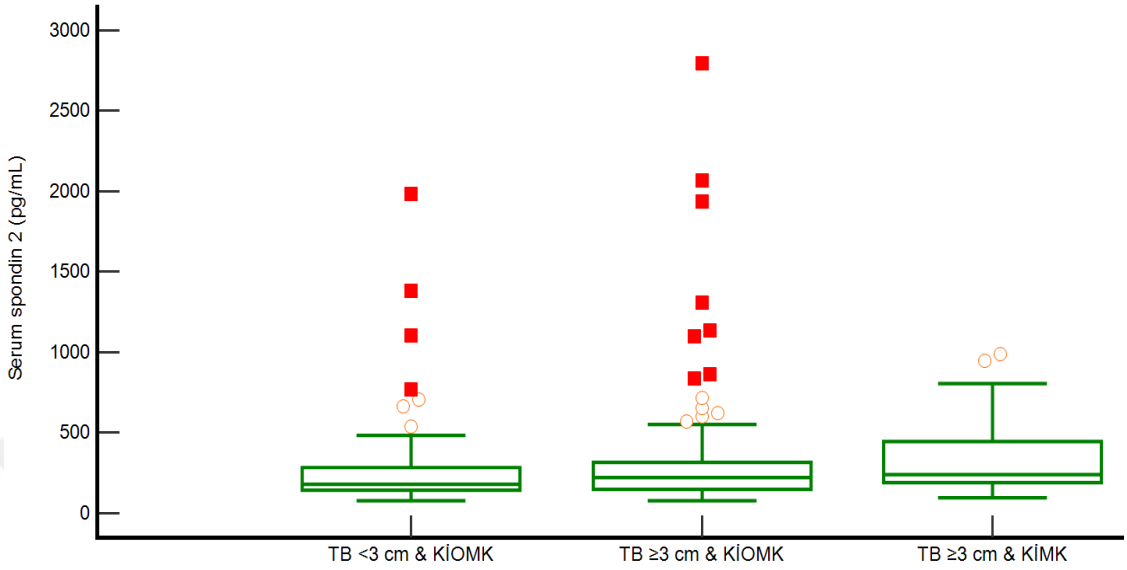
Tablo 15 incelendiğinde gruplar arasında serum spondin-2 düzeylerine göre farklılık olduğu görülmektedir (Şekil 7, **p=0,001**). KİOMK grubunda tümör boyutu <3 cm olan hastaların medyan ölçüm düzeyi 180,91 pg/mL, KİOMK grubunda tümör boyutu ≥3 cm olan hastaların medyan ölçüm düzeyi 222,75 pg/mL ve KİMK grubunda tümör boyutu ≥3 cm olan hastaların medyan ölçüm düzeyi 240,45 pg/mL olarak hesaplandı.

Tablo 15. KİOMK ve KİMK Grupları İçerisinde Tümör Boyutuna Göre Serum Spondin-2 Düzeyine Yönelik Karşılaştırma Sonuçları

	Serum Spondin-2 (pg/mL)
• TB <3 cm & KİOMK (n=60)	180,91(78,13-1981,72)
• TB ≥3 cm & KİOMK (n=144)	222,75(78,13-2797,09)
• TB ≥3 cm & KİMK (n=71)	240,45(97,19-989,54)
• **p-değeri**	**0,001[e]**

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.
TB: Tümör Boyutu
e: Kruskal-Wallis Testi

Serum spondin-2 düzeyindeki farklılığı meydana getiren hasta grubu ya da gruplarını belirlemeye yönelik gerçekleştirilen alt grup analizlerde grupların kendi aralarında ikişerli karşılaştırma sonuçlarına göre TB ≥3 cm & KİMK grubundaki hastaların serum spondin-2 düzeyinin TB <3 cm & KİOMK ve TB ≥3 cm & KİOMK grubundaki hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (**p=0,001 ve p=0,023**). Bununla birlikte TB <3 cm & KİOMK grubundaki hastalar ve TB ≥3 cm & KİOMK grubundaki hastaların serum spondin-2 düzeyinin farklılık göstermediği saptandı (p=0,412).



Şekil 6. KİOMK ve KİMK Gruplarının Tümör Boyutuna Göre Alt Grupları Arasında Serum Spondin-2 Düzeyinin Dağılımı

Tablo 16 hasta grubu içerisinde hidronefroz saptanan ve saptanmayan hasta grupları ile kontrol grupları arasında serum spondin-2 düzeylerinin karşılaştırma sonuçlarını içermektedir.

Tablo 16. Hidronefroz Saptanan Ve Saptanmayan Hasta Grupları İle Kontrol Grupları Arasında Serum Spondin-2 Düzeylerinin Karşılaştırma Sonuçları

	Serum Spondin-2 (pg/mL)
• Hidronefroz Var (n=45)	230,69(99,31-806)
• Hidronefroz Yok (n=230)	218,40(78,13-2797,09)
• Kontrol Grubu (n=75)	210,18(78,13-906,04)
• **p-değeri**	0,798[e]

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.
e: Kruskal-Wallis Testi

Tablo 16 incelendiğinde gruplar arasında serum spondin-2 düzeylerine göre farklılık bulunmadığı görülmektedir (p=0,798). Hidronefroz gözlenen hasta grubunda medyan ölçüm düzeyi 230,69 pg/mL, hidronefroz gözlenmeyen hastalarda 218,40 pg/mL ve kontrol grubunda 210,18 pg/mL olarak hesaplandı.

Tablo 17 hasta grubu içerisinde metastaz gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında serum spondin-2 düzeylerinin karşılaştırma sonuçlarını içermektedir.

Tablo 17. Metastaz Gözlenen ve Gözlenmeyen Hasta Grupları Arasında Serum Spondin-2 Düzeylerinin Karşılaştırma Sonuçları

	Serum Spondin-2 (pg/mL)
• Metastaz Var (n=15)	267,94(97,19-989,54)
• Metastaz Yok (n=260)	218,08(78,13-2797,09)
• **p-değeri**	0,088[a]

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.
a: Mann-Whitney U Testi

Tablo 17 incelendiğinde gruplar arasında serum spondin-2 düzeylerine göre farklılık bulunmadığı görülmektedir (p=0,088). Metastaz gözlenen hasta grubunda medyan ölçüm düzeyi 267,94 pg/mL ve metastaz gözlenmeyen hastalarda 218,08 pg/mL olarak hesaplandı.

KİOMK ve KİMK gruplarının metastaz gözlenme durumuna göre alt grupları oluşturulmuş ve bu gruplar arasında serum spondin-2 düzeylerinin karşılaştırılmasına yönelik bulgular Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. KİOMK ve KİMK Grupları İçerisinde Hastada Metastaz Gözlenme Durumuna Göre Serum Spondin-2 Düzeyine Yönelik Karşılaştırma Sonuçları

	Serum Spondin-2 (pg/mL)
• KİMK & Metastaz Var (n=15)	270,43(97,19-989,54)
• KİMK & Metastaz Yok (n=56)	229,81(108,72-95478)
• KİOMK & Metastaz Yok (n=204)	206,03(78,13-2797,09)
• **p-değeri**	**0,003[e]**

Veriler medyan(minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.
e: Kruskal-Wallis Testi

Tablo 18 incelendiğinde gruplar arasında serum spondin-2 düzeylerine göre farklılık olduğu görülmektedir (**p=0,003**). KİMK grubunda metastaz gözlenen hastalarda medyan ölçüm düzeyi 270,43 pg/mL, KİMK grubunda metastaz gözlenmeyen hastaların medyan ölçüm düzeyi 229,81 pg/mL, KİOMK grubunda metastaz gözlenmeyen

hastaların medyan ölçüm düzeyi 206,03 pg/mL olarak hesaplanmıştır. Serum spondin-2 düzeyindeki farklılığı meydana getiren hasta grubu ya da gruplarını belirlemeye yönelik gerçekleştirilen alt grup analizlerde grupların kendi aralarında ikişerli karşılaştırma sonuçlarına göre KİMK grubunda olup metastaz gözlenen hastalarda serum spondin-2 düzeyinin, KİMK grubunda olup metastaz gözlenmeyen ve KİOMK grubunda olup metastaz gözlenmeyen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla **p=0,029 ve p=0,040**). KİMK grubunda olup metastaz gözlenmeyen hastalar ile KİOMK grubunda olup metastaz gözlenmeyen hasta grup arasında serum spondin-2 düzeyine göre farklılık olmadığı saptandı (p>0,999).

5. TARTIŞMA

Tüm ürogenital maligniteler göz önüne alındığında; prostat kanserinden sonra en sık görülen ürogenital malignite mesane kanseridir (258). Mesane kanserinin etiyolojisinde en sık görülen neden tütün kullanımı olarak görülmektedir (2). Günümüzde mesane kanserine neden olan klinik olarak anlamlı genetik varyasyon bulunmamaktadır (2). Mesane kanseri için geliştirilmiş bazı idrar belirteçleri olsa da bu belirteçler tanı ve histopatolojik veriler ile korelasyon amacıyla çalışmalar yapılmıştır ve hala yapılmaya da devam etmektedir (116-120). Ancak bu belirteçlerin mesane kanseri tanı veya histopatolojisi ile korelasyonunu öngörme amacıyla kullanılması henüz önerilmemektedir (119, 121, 122).

Saginala ve ark. mesane kanserinin erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 4 kat daha fazla tespit edildiğini göstermiştir (259). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak mesane kanseri olan hastalarda erkek sayısı kadın sayısının 5,4 katıdır.

Kohansal ve ark. tütün kullanımının mesane kanserinde olduğu gibi KOAH için en sık görülen risk faktörü olduğunu belirtmiştir (2, 260). Çalışmamızda tütün kullanımının etiyolojide önemli olduğu mesane kanseri hastalarında KOAH, kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,008). KOAH dışında HT, DM, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve diğer komorbid durumlar hasta ve kontrol grubunda benzer oranda görülmektedir. Ayrıca çalışmamızda sigara kullanımı ile serum spondin-2 düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Spondin-2, integrin ligandlarına bağlanma özelliği olan ve SPON2 geni tarafından kodlanan ekstrasellüler matriks proteinidir (28). Ekstrasellüler matriks proteinleri ve ona temas eden hücreler arasındaki etkileşim; hücre migrasyonu, adhezyonu, farklılaşma ve çoğalmasını etkiler (238).

Karsinogenezde etkili olan Notch sinyal yolağında; aktive olan N1ICD, DNA üzerindeki spondin-2 promoter bölgesine bağlanır. Bunun sonucunda spondin-2 mRNA ve protein ekspresyonu artar (Resim 9) (32).

Oikonomopoulou ve ark. over kanseri olan hastalarda yapmış olduğu çalışmada, ileri yaş ile düşük serum spondin-2 düzeyi arasında bir ilişki bulmuştur (35). Bir başka

çalışmada Wang ve ark. serum spondin-2 düzeyinin yaş veya cinsiyet ile korelasyonunun olmadığını göstermiştir (40). Lucarelli ve ark. prostat kanseri ile spondin-2 ilişkisini incelediği çalışmasında yaş ile spondin-2 düzeyi arasında ilişki olmadığını belirtmiştir (246). Çalışmamız da literatürle uyumlu olarak serum spondin-2 düzeyleri yaş veya cinsiyete göre farklılık içermemektedir.

Glomerüler hastalıklarda serum spondin-2 düzeyinde çalışmalar mevcut olup anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür (253). Spondin-2'nin böbreklerde podosit hasarı ile ilişkisini gösteren ve diyabetik nefropatinin progresyonunda erken dönem bir biyobelirteç olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (51). Anderson ve ark. over kanseri olan hastalarda 6 farklı serum biyobelirteci için yaptıkları çalışmada istatistiksel olarak anlamlılığa en yakın biyobelirteci spondin-2 olarak bulmuşlardır ($p=0,07$) (34). Bir başka çalışmada serviks kanserinde serum spondin-2 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiş olup spondin-2'nin tümör invazyonu, infiltrasyonu, tümöre karşı immün yanıt ve prognoz ile ilgili olduğunu göstermiştir (ortalama değerler sırasıyla $25,68 \pm 7,11$ μg/L, $14,16 \pm 4,96$ μg/L, $p<0,05$) (36). Zhang ve ark. kolorektal kanser oluşumunda, spondin-2'nin tümör hücre çoğalmasını arttırdığı, serum spondin-2 düzeyinin kolorektal karsinom için bir tanısal veya prognostik bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (ortalama değer 21,6 ng/ml , $p<0,0001$) (38). Wang ve ark. kolorektal karsinomlu hastalarda serum spondin-2, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde bulmuştur (40). Lucarelli ve ark. prostat kanserinde prostat kanseri tanısı almış hastaların serum örneklerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artmış spondin-2 düzeyi tespit etmiştir (medyan değerler sırasıyla 77,5 ng/ml, 23,6 ng/ml, $p<0,0001$). Spondin-2'nin prostat kanseri için bir yeni bir belirteç olabileceği öne sürülmektedir. Yine aynı çalışma benign prostat hipeplazisi tanısı konulan hastalardaki serum spondin-2 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediğini ortaya koymuştur (sırasıyla 24,3 ng/ml, 23,2 ng/ml, $p=0,56$) (33, 246). Günümüzde güncel literatürde spondin-2 ile mesane tümörü arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda mesane tümörlü hastalar ile kontrol grubunun serum spondin-2 düzeyleri karşılaştırıldığında mesane tümörü tanısı olan hastalarda medyan spondin-2 düzeyi (220,10 pg/mL) kontrol grubuna (210,18 pg/mL) göre yüksek olsa da aralarında

istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,580). Tek başına spondin-2 düzeyi ile mesane tümörü tanısı konulamayacağı ve geçmişte olduğu gibi günümüzde de mesane tümörü tanısının altın standardı endoskopik inceleme ile doğrulanacak histopatolojik tanı olmaya devam etmektedir.

Fonteyne ve ark. yaptığı sistematik incelemede KİMK'in görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir (261). Çalışmamızda KİMK ve KİOMK hasta grupları arasında yaşa göre farklılık mevcuttur (p=0,003). Çalışmamızda da literatürle uyumlu bir şekilde KİMK grubunda medyan yaş 73 yıl ve KİOMK grubunda ise 67 yıl olarak hesaplanmış olup, KİMK grubunda medyan yaş düzeyinin daha yüksek olduğu belirlendi.

Çelik ve ark. preoperatif periferik kandan bakılan hemoglobin değerinin KİMK hastalarında KİOMK hastalarına göre daha düşük düzeyde olduğu görülmüştür (262). Çalışmamızda KİMK ve KİOMK grupları preoperatif hemoglobin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; KİMK grubunda medyan hemoglobin düzeyi 11,10 g/dL ve KİOMK grubunda ise 13,90 g/dL olup, KİMK grubunda hemoglobin düzeyinin literatürü destekler nitelikte anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu belirlendi (**p<0,001**).

Hackemer ve ark. mesane kanseri hastalarında; patolojik T evresi arttıkça, preoperatif kandan bakılan serum kreatinin düzeyinin yükseldiğini göstermiştir (263). Çalışmamızda patolojik evresi T2 olan KİMK grubunda medyan kreatinin düzeyi 1,10 mg/dL ve patolojik T evresi daha düşük olan KİOMK grubunda ise 0,93 mg/dL olup, KİMK grubunda kreatinin düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi (**p=0,001**).

Oikonomopoulou ve ark. over kanserinde; serum spondin-2 düzeyinin klinik evre ile ilişkisi olduğunu tespit etmiştir (Evre 1-2 ortalama değeri 3,84 µg/L, Evre 3-4 ortalama değeri 4,45 µg/L, p=0,001) (35). Wang ve ark. kolorektal karsinomlu hastalarda serum spondin-2 düzeyinin daha düşük olduğunu ayrıca kolorektal karsinomlu hastaları kendi içerisinde değerlendirdiğinde düşük serum spondin-2 düzeyinin kolorektal karsinomun erken evresiyle ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur (40). Ni ve ark. tarafından laringeal skuamöz hücreli karsinom dokularındaki spondin-2 ekspresyon düzeyi ile klinik evre ile ilişkisi ortaya konmuştur (44). Ma ve ark. Berrak hücreli renal kanser tanısı konulan tümör dokularında spondin-2 ekspresyonunun arttığı

görülmüştür. Ayrıca bu hastalardaki doku spondin-2 düzeyinin tümör evresi ile ilişkisi olduğunu göstermiştir (43). Lucarelli ve arkadaşları prostat kanseri olan hastaların serum ve dokudaki spondin-2 düzeylerinin klinik evre ile negatif bir korelasyonu olduğunu tespit etmiştir (p=0,03) (246). Çalışmamızda mesane kanseri olan hastalar KİOMK ve KİMK olarak iki gruba ayrıldığında serum spondin-2 düzeyine göre gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu (**p=0,001**). KİMK grubunda medyan serum spondin-2 düzeyi 240,45 pg/mL ve KİOMK grubunda ise 205,83 pg/mL olup, KİMK grubunda serum spondin-2 düzeyinin daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca patolojik evre olarak Ta, T1 ve T2 tümör evresindeki hasta grupları arasında serum spondin-2 düzeyinin farklılık gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 3, **p=0,007**). Alt grup analizler kapsamında T2 evreli hasta grubunda serum spondin-2 düzeyinin Ta ve T1 grubundaki hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla **p=0,015** ve **p=0,015**). Buna karşın Ta ve T1 evreli hasta grupları arasında serum spondin-2 düzeyinin farklılık göstermediği saptanmıştır (p>0,999). Serum spondin-2 düzeyinin mesane kanseri evrelemesindeki potansiyel rolü sayesinde, hastaların prognozunu öngörme ve tedavi protokollerini belirleme amacıyla klinik pratikte rol alabilir.

Ni ve ark. Laringeal skuamöz hücreli karsinom dokularındaki spondin-2 ekspresyon düzeyi ile tümörün patolojik derecesinin ilişkisi ortaya konmuştur (44). Ma ve ark. berrak hücreli renal kanseri tanısı konulan tümör dokularındaki spondin-2 ekspresyonu ile tümörün Fuhrman derecelendirmesi ile ilişkisini belirtmiştir (43). Lucarelli ve ark. prostat kanseri hastalarındaki histolojik derecelendirme sistemi olan Gleason skoru ile serum spondin-2 düzeyi arasında negatif bir korelasyon bulmuşlardır (p=0,001) (246). Çalışmamızda hastalar histolojik derecelerine göre DMPPÜN, LG/G1 ve HG/G3 olarak karşılaştırıldığında derece yükseldikçe medyan serum spondin-2 düzeyi artsa da anlamlı bir farklılık göstermediği belirlendi (p=0,087). Tümörün evre ve derecesinin birlikte (DMPPÜN, Ta LG/G1, Ta HG/G3, T1 LG/G1, T1 HG/G3, T2 HG/G3) değerlendirildiği durumda serum spondin-2 düzeyinin anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir (**p=0,020**). Genel anlamda tümör evresi ve histolojik derecesi yükseldikçe spondin-2 seviyesi artsa da ikili grup karşılaştırmalarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi.

Zhang ve ark. kolorektal karsinomalı hastalarda yapmış olduğu çalışmada; operasyon sonrası serum spondin-2 düzeyinin preoperatif döneme göre yaklaşık %40 oranında azaldığı gözlenmiştir. Bunun serum spondin-2 düzeyinin tümör yükü ile ilişkisi olabileceğini belirtmiştir (operasyon öncesi ortalama değer 21,6 ng/mL, operasyon sonrası ortalama değer 12,7 ng/mL, $p<0,0001$) (38). Çalışmamızda mesane kanseri hastaları tümör boyutuna göre sınıflandırıldığında; tümör boyutu ≥ 3 cm hasta grubunda medyan serum spondin-2 düzeyinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi (TB <3cm : 180,91 pg/mL, TB ≥ 3 cm : 228,61 pg/mL) (**p=0,015**). Tümör sayısı ile serum spondin-2 düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır. Bunun sebebinin ise her bir tümörün boyutunun farklı olması ve tümör sayısının, toplam tümör boyutuna ve yüküne olan katkısının her zaman yüksek bir oranda olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. KİOMK ve KİMK grubunda hastalar tümör sayılarına göre gruplara ayrıldığında (1, 2-7, >7) yine anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Zhang ve ark. serviks kanseri olan hastalarda yapmış olduğu çalışmada serum spondin-2 düzeyinin lenf nodu metastazı olan hastalarda anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu göstermiştir ($p=0,024$) (36). MACC1; kolorektal kanser gibi solid tümörler için tümör progresyonu, metastazı ve hasta sağkalımı için prognostik bir belirteçtir. Schmid ve ark. MACC1'in kolorektal tümör hücrelerinde, SPON2 gen transkripsiyonunu, dolayısıyla spondin-2 düzeyini arttırdığı ve bu yolla tümör hücre hareketliliği, invazyonunu ve koloni oluşturma özelliğini uyararak metastaz olasılığını da arttırdığı gözlenmiştir (37). Ellsworth ve ark. çalışmasında meme kanserine eşlik eden metastatik lenf nodlarını incelendiğinde SPON2 gen ekspresyonunun normal dokulara göre arttığı görülmektedir (46). Wu ve ark. akciğer adenokarsinomunda NF-κB sinyalizasyon aktivasyonu sonucu gelişen kemik metastazı ile spondin-2 ilişkisi olduğunu tespit etmiştir (257). Ni ve ark. laringeal skuamöz hücreli karsinom dokularındaki spondin-2 ekspresyon düzeyi ve lenf nodu metastazı ile ilişkisi ortaya konmuştur (44). Wang ve ark. kemikteki osteoblast hücreleri tarafından üretilen $\alpha_5\beta_1$ integrinin spondin-2 aracılığıyla gerçekleştirilen aktivasyonu ile; AKT/mTOR sinyalizasyonunu aktive ederek osteojenik etki gösterir. Prostat kanserli hastalarda gelişen kemik metastazı ile spondin-2 arasında ilişki olduğu görülmüştür (247).

Çalışmamızda lenf nodu veya visseral organ metastazı olan mesane kanseri hastalarının medyan spondin değeri (267,94 pg/mL), metastazı olmayan mesane kanseri hastalarının medyan spondin değerinden (218,08 pg/mL) daha yüksek olsa da bu farklılık anlamlı bulunmamıştır (p=0,088). Bununla birlikte hasta grubu; KİOMK hastaları, metastaz olmayan ve olan KİMK hastaları olarak olarak 3 gruba ayrılıp yapılan karşılaştırmada ise hastaların serum medyan spondin değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmektedir (**p=0,003**). Alt grup analizlerde; KİMK grubunda olup metastaz gözlenen hastalarda medyan serum spondin-2 düzeyinin, KİMK grubunda olup metastaz gözlenmeyen ve metastazlı hasta bulunmayan KİOMK hasta grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla **p=0,029 ve p=0,040**).

Bai ve ark. hidronefrotik böbrek dokularında yüksek oranda spondin-2 ekprese edildiğini görülmüştür (254). Çalışmamızda hidronefroz görülen ve görülmeyen gruplar arasında serum spondin-2 düzeylerine göre farklılık bulunmadığı görülmektedir (p=0,798).

Zhang ve ark. serviks kanseri tanısında serum spondin-2 düzeyi için gerçekleştirdiği ROC analizinde AUC = 0,866 (Kesme noktası > 21,20 μg/L, Duyarlılık = %71,1 ve Özgüllük = %95,3, p<0,001). Bu kesme değerine göre hastalar düşük ve yüksek spondin değerlerine göre gruplara ayrıldığında; Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu sınıflamasına göre evre 3 hastalar, lenf nodu metastazı, nöronal ve vasküler invazyonu açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde bu hastalar yüksek serum spondin-2 grubunda anlamlı düzeyde daha fazla hasta bulunduğunu tespit etmiştir (p<0,001) (36). Zhang ve ark. kolorektal karsinomlu hastalarda yapmış olduğu çalışmada tanıda serum spondin-2 düzeyi için gerçekleştirdiği ROC analizinde AUC = 0,959 (Kesme noktası > 12,1 ng/mL, Duyarlılık = %100 ve Özgüllük = %90) (38). Lucarelli ve ark. prostat kanseri olan hastalarda serumdaki medyan spondin değerini 77,5 ng/mL bulmuştur. Malignitesi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksektir (p<0,0001). ROC analizinde AUC = 0,952 (Kesme noktası >36 ng/mL, Duyarlılık = %86 ve Özgüllük = %100, p<0,0001) tespit edilmiştir (246). Qian ve ark. prostat kanseri hastalarını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığında gerçekleştirdiği ROC analizinde AUC = 0,942 (Kesme noktası > 8 ng/ml, Duyarlılık = %100 ve

Özgüllük = %84,6, p<0,0001) olarak tespit etmiştir (33). Çalışmamızda hasta grubu içerisinde mesane kanserinin kas tabakasını invaze olma durumuna göre serum spondin-2 düzeyine ait kesim noktasını belirleyebilmek için ROC analizi gerçekleştirilmiştir. Serum spondin-2 seviyesinin >173,85 pg/mL olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan AUC = 0,63 (duyarlılık %87,32, özgüllük %38,73, p<0,001) olarak hesaplanmış olup serum spondin-2 seviyesinin >173,85 pg/mL düzeyinin, mesane kanserinin kas tabakasını invaze olmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık tek merkezli olmasıdır. Hasta ve kontrol grubu arasında demografik özellik olarak yaş ortalamaları arasında anlamlı fark olmaması, kontrol ve hasta grubunun karşılaştırılmasının daha sağlıklı olmasını sağlayabilirdi. Spondin-2 hakkında literatürde az sayıda çalışma olması, serum spondin-2 düzeyini etkileyebilecek, medikal tedaviler, çevresel veya genetik faktörler ayrıca diğer komorbiditeler ile ilgisi konusunda yeterli çalışma yoktur. Yine kişilerin beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyleri veya diğer yaşam tarzı faktörlerinden etkilenip etkilenmediği konusunda literatürde yeterli veri bulunmaması dolayısıyla çalışmaya katılan kişileri seçimindeki güvenilirliği azaltsa da mesane tümörü ile spondin-2 ilişkisi konusunda literatürde ilk yapılan çalışma olması çalışmamızın değerini arttırmaktadır.

6.SONUÇ

Literatürde spondin-2 ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve bu çalışmalarda karmaşık sonuçlar elde edilmiştir. Mesane kanseri ile spondin-2 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda mesane kanserinde spondin-2 seviyesi yüksek olsa da kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla 220,1 pg/mL, 210,18 pg/mL, p=0,58). Ancak tedavi protokolünü değiştiren, hastaların sağkalımını etkileyen en önemli faktör olan kas invazyonu olan hastalarda spondin-2 seviyesi, kas invazyonu olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (240,45 pg/mL, 205,83 pg/mL, p=0,001). Bu durum serum spondin-2 düzeyinin mesane kanseri hastalarında evrelemenin öngörülmesinde bir rol alabileceğini göstermektedir.

Serum spondin-2 düzeyinin mesane kanseri evrelemesindeki bu potansiyel rolü sayesinde; klinik ve biyokimyasal parametrelerle birlikte gerçekleştirilecek ileri çalışmalar ışığında, hastaların prognozunu öngörme ve tedavi protokollerini belirleme amacıyla klinik pratikte görev alabilir. Bu sayede çalışmamız; serum spondin-2 düzeyinin mesane kanseri yönetimindeki potansiyelini vurgulamakta ve ileriye dönük çalışmalar için bir temel oluşturmaktadır. Bu açıdan literatüre değerli bir katkıda bulunduğumuza inanmaktayız. Ancak bulgularımızı destekleyecek, klinik uygulamalar ile daha fazla entegre olan, daha kapsamlı, daha geniş örneklemli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Professionals SJUDnhuogn-m-b-c. EAU Guidelines: Non-muscle-invasive Bladder Cancer. 2020.
2. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. 2013;63(2):234-41.
3. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comperat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). Eur Urol. 2022;81(1):75-94.
4. Compérat E, Larré S, Roupret M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. 2015;466:589-94.
5. Kadıoğlu A, Seçkiner İ, Demirel Hc, Şenel Ods, Sandıkçı Odf. Güncel Üroloji. 2022.
6. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM, Edinburgh Uro-Oncology G. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. Eur Urol. 2010;57(5):843-9.
7. Lenis AT, Lec PM, Chamie KJJ. Urinary diversion. 2020;324(21):2222-.
8. Alfred Witjes J, Max Bruins H, Carrion A, Cathomas R, Comperat E, Efstathiou JA, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. Eur Urol. 2024;85(1):17-31.
9. Teoh JY-C, Huang J, Ko WY-K, Lok V, Choi P, Ng C-F, et al. Global trends of bladder cancer incidence and mortality, and their associations with tobacco use and gross domestic product per capita. 2020;78(6):893-906.
10. Colt JS, Friesen MC, Stewart PA, Donguk P, Johnson A, Schwenn M, et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. Occup Environ Med. 2014;71(10):667-74.
11. Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gawrych K, Bonberg N, Schwentner C, et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. Int Arch Occup Environ Health. 2014;87(7):715-24.
12. Dianatinasab M, Wesselius A, Salehi-Abargouei A, Yu EY, Fararouei M, Brinkman M, et al. Dietary fats and their sources in association with the risk of bladder cancer: a pooled analysis of 11 prospective cohort studies. 2022;151(1):44-55.
13. Dianatinasab M, Wesselius A, de Loeij T, Salehi-Abargouei A, Yu EY, Fararouei M, et al. The association between meat and fish consumption and bladder cancer risk: a pooled analysis of 11 cohort studies. 2021;36(8):781-92.

14. Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, Yuan Y, Liaw J, Durán V, et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. 2014;23(8):1529-38.

15. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Oriana HY, Platt RW, Azoulay LJb. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. 2016;352.

16. Teleka S, Häggström C, Nagel G, Bjørge T, Manjer J, Ulmer H, et al. Risk of bladder cancer by disease severity in relation to metabolic factors and smoking: a prospective pooled cohort study of 800,000 men and women. 2018;143(12):3071-82.

17. Egbers L, Grotenhuis AJ, Aben KK, Alfred Witjes J, Kiemeney LA, Vermeulen SH. The prognostic value of family history among patients with urinary bladder cancer. Int J Cancer. 2015;136(5):1117-24.

18. Corral R, Lewinger JP, Van Den Berg D, Joshi AD, Yuan JM, Gago-Dominguez M, et al. Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer risk in Los Angeles and Shanghai. 2014;135(2):335-47.

19. Figueroa JD, Middlebrooks CD, Banday AR, Ye Y, Garcia-Closas M, Chatterjee N, et al. Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement of the 20p12. 2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals of European ancestry. 2016;25(6):1203-14.

20. Zhong J-H, Zhao Z, Liu J, Yu H-L, Zhou J-Y, Shi RJO, et al. Association between APE1 Asp148Glu polymorphism and the risk of urinary cancers: a meta-analysis of 18 case–control studies. 2016:1499-510.

21. Al-Zalabani AH, Stewart KF, Wesselius A, Schols AM, Zeegers MPJEjoe. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. 2016;31:811-51.

22. Wu J, Huang Q, Meng D, Huang M, Li C, Qin TJPo. A functional rs353293 polymorphism in the promoter of miR-143/145 is associated with a reduced risk of bladder cancer. 2016;11(7):e0159115.

23. Martin C, Leiser CL, O'Neil B, Gupta S, Lowrance WT, Kohlmann W, et al. Familial cancer clustering in urothelial cancer: a population-based case–control study. 2018;110(5):527-33.

24. Akdas A, Jakse G, Hen H, Silva FCd, Fukushima S, Nagayama TJIjou. Current methods of assessing and treating carcinoma in situ of the bladder with or without involvement of the prostatic urethra. 1995;2(1):8-22.

25. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W, editors. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. Urologic oncology: seminars and original investigations; 2015: Elsevier.

26. Yutkin V, Nisman B, Pode DJERoAT. Can urinary biomarkers replace cystoscopic examination in bladder cancer surveillance? 2010;10(6):787-90.

27. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet III GP, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. 2005;66(6):35-63.

28. Li Y, Cao C, Jia W, Yu L, Mo M, Wang Q, et al. Structure of the F-spondin domain of mindin, an integrin ligand and pattern recognition molecule. 2009;28(3):286-97.
29. Jia W, Li H, He Y-WJB. The extracellular matrix protein mindin serves as an integrin ligand and is critical for inflammatory cell recruitment. 2005;106(12):3854-9.
30. Li H, Oliver T, Jia W, He YWJTEj. Efficient dendritic cell priming of T lymphocytes depends on the extracellular matrix protein mindin. 2006;25(17):4097-107.
31. He Y-W, Li H, Zhang J, Hsu C-L, Lin E, Zhang N, et al. The extracellular matrix protein mindin is a pattern-recognition molecule for microbial pathogens. 2004;5(1):88-97.
32. Kang H-G, Kim W-J, Noh M-G, Chun K-H, Kim S-JJC. SPON2 is upregulated through notch signaling pathway and promotes tumor progression in gastric cancer. 2020;12(6):1439.
33. Qian X, Li C, Pang B, Xue M, Wang J, Zhou JJPo. Spondin-2 (SPON2), a more prostate-cancer-specific diagnostic biomarker. 2012;7(5):e37225.
34. Anderson GL, McIntosh M, Wu L, Barnett M, Goodman G, Thorpe JD, et al. Assessing lead time of selected ovarian cancer biomarkers: a nested case–control study. 2010;102(1):26-38.
35. Oikonomopoulou K, Li L, Zheng Y, Simon I, Wolfert R, Valik D, et al. Prediction of ovarian cancer prognosis and response to chemotherapy by a serum-based multiparametric biomarker panel. 2008;99(7):1103-13.
36. Zhang L-L, Lin S, Zhang Y, Yao D-M, Du XJWJoCC. Serum Spondin-2 expression, tumor invasion, and antitumor immune response in patients with cervical cancer. 2022;10(36):13304.
37. Schmid F, Wang Q, Huska M, Andrade-Navarro M, Lemm M, Fichtner I, et al. SPON2, a newly identified target gene of MACC1, drives colorectal cancer metastasis in mice and is prognostic for colorectal cancer patient survival. 2016;35(46):5942-52.
38. Zhang Q, Wang X-Q, Wang J, Cui S-J, Lou X-M, Yan B, et al. Upregulation of spondin-2 predicts poor survival of colorectal carcinoma patients. 2015;6(17):15095.
39. Cheng XS, Huo YN, Fan YY, Xiao CX, Ouyang XM, Liang LY, et al. Mindin serves as a tumour suppressor gene during colon cancer progression through MAPK/ERK signalling pathway in mice. 2020;24(15):8391-404.
40. Wang L, Liu Y, Yang B, Li P, Cheng X, Xiao C, et al. The extracellular matrix protein mindin attenuates colon cancer progression by blocking angiogenesis via Egr-1-mediated regulation. 2018;37(5):601-15.
41. Liao C-H, Yeh S-C, Huang Y-H, Chen R-N, Tsai M-M, Chen W-J, et al. Positive regulation of spondin 2 by thyroid hormone is associated with cell migration and invasion. 2010;17(1):99-111.
42. Zhang Y-L, Li Q, Yang X-M, Fang F, Li J, Wang Y-H, et al. Spon2 promotes m1-like macrophage recruitment and inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by distinct integrin–rho gtpase–hippo pathways. 2018;78(9):2305-17.

43. Ma HM, Yu M, Wu C, Huang HB, Li YW, Zhang P, et al. Overexpression of Spondin-2 Is Associated with Recurrence-Free Survival in Patients with Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Dis Markers. 2020;2020:5074239.

44. Ni H, Ni T, Feng J, Bian T, Liu Y, Zhang JJP-R, et al. Spondin-2 is a novel diagnostic biomarker for laryngeal squamous cell carcinoma. 2019;215(2):286-91.

45. Rajkumar T, Vijayalakshmi N, Gopal G, Sabitha K, Shirley S, Raja UM, et al. Identification and validation of genes involved in gastric tumorigenesis. 2010;10:1-12.

46. Ellsworth RE, Seebach J, Field LA, Heckman C, Kane J, Hooke JA, et al. A gene expression signature that defines breast cancer metastases. Clin Exp Metastasis. 2009;26(3):205-13.

47. Badea L, Herlea V, Dima SO, Dumitrascu T, Popescu IJH-g. Combined gene expression analysis of whole-tissue and microdissected pancreatic ductal adenocarcinoma identifies genes specifically overexpressed in tumor epithelia-the authors reported a combined gene expression analysis of whole-tissue and microdissected pancreatic ductal adenocarcinoma identifies genes specifically overexpressed in tumor epithelia. 2008;55(88):2016.

48. Razvi MH, Peng D, Dar AA, Powell SM, Frierson Jr HF, Moskaluk CA, et al. Transcriptional oncogenomic hot spots in Barrett's adenocarcinomas: serial analysis of gene expression. 2007;46(10):914-28.

49. Gao F, Shi L, Russin J, Zeng L, Chang X, He S, et al. DNA methylation in the malignant transformation of meningiomas. 2013;8(1):e54114.

50. Manda R, Kohno T, Matsuno Y, Takenoshita S, Kuwano H, Yokota JJG. Identification of genes (SPON2 and C20orf2) differentially expressed between cancerous and noncancerous lung cells by mRNA differential display. 1999;61(1):5-14.

51. Murakoshi M, Tanimoto M, Gohda T, Hagiwara S, Takagi M, Horikoshi S, et al. Mindin: a novel marker for podocyte injury in diabetic nephropathy. 2011;26(7):2153-60.

52. Rana I, Kataria S, Tan TL, Hajam EY, Kashyap DK, Saha D, et al. Mindin (SPON2) is essential for cutaneous fibrogenesis in a mouse model of systemic sclerosis. 2023;143(5):699-710. e10.

53. Rehman S, Ahmed D. Embryology, Kidney, Bladder, and Ureter: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023 2023.

54. Sadler TW. Langman's medical embryology: Lippincott Williams & Wilkins; 2022.

55. Epstein JI, Zhou M, Netto GJ. Uropathology: High-yield Pathology: Elsevier Health Sciences; 2012.

56. Winder M, Tobin G, Zupančič D, Romih RJBri. Signalling molecules in the urothelium. 2014;2014.

57. Jaimes-Parra BJIJU. Valle-Diaz de la Guardia F, Arrabal-Polo MA, Herrera-Imbroda B, Lara MF, Machuca-Santa-Cruz FJ, Campos A, Alaminos M, Crespo PV, Garzon I. 2016. Ex vivo construction of a novel model of bioengineered bladder mucosa: a preliminary study.23(1):85-92.

58. Andersson KE, McCloskey KDJN, urodynamics. Lamina propria: the functional center of the bladder? 2014;33(1):9-16.
59. Sánchez Freire V, Burkhard FC, Schmitz A, Kessler TM, Monastyrskaya KJBi. Structural differences between the bladder dome and trigone revealed by mRNA expression analysis of cold-cut biopsies. 2011;108(2b):E126-E35.
60. Lopez-Beltran A, Menendez CL, Montironi R, Cheng L. Rare tumors and tumor-like conditions in urological pathology: Springer; 2014.
61. Ananthanarayanan V, Pan Y, Tretiakova M, Amin MB, Cheng L, Epstein JI, et al. Influence of histologic criteria and confounding factors in staging equivocal cases for microscopic perivesical tissue invasion (pT3a): an interobserver study among genitourinary pathologists. 2014;38(2):167-75.
62. Graham SD, Keane TE, Glenn JF. Glenn's urologic surgery: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
63. Partin AW, Wein AJ, Kavoussi LR, Peters CA. Campbell-Walsh urology E-book: Elsevier Health Sciences; 2015.
64. TW SJABÇAPY. Langman Medikal Embriyoloji, 9. baskı. 2005.
65. Moore KL, Dalley AF, Şahinoğlu K. Kliniğe yönelik anatomi: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.
66. Woodburne RTJTJou. Anatomy of the bladder and bladder outlet. 1968;100(4):474-87.
67. Sobotta J. Sobotta: atlas de anatomía humana: Ed. Médica Panamericana; 2006.
68. Reuter VJHfp. Urinary bladder, ureter, and renal pelvis. 1997.
69. Shehata RJTJotEMA. The arterial supply of the urinary bladder. 1964;47:254-61.
70. JL BJBjoU. The arterial supply of the male urinary bladder. 1952;24(1):64-71.
71. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CCJJ. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. 2011;306(7):737-45.
72. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten F-J, Bryan RT, Zeegers MPJIjoe. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. 2016;45(3):857-70.
73. Laaksonen MA, MacInnis RJ, Canfell K, Giles GG, Hull P, Shaw JE, et al. The future burden of kidney and bladder cancers preventable by behavior modification in Australia: A pooled cohort study. 2020;146(3):874-83.
74. MP ZJWJU. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. 2004;21:392-401.
75. Bjurlin MA, Matulewicz RS, Roberts TR, Dearing BA, Schatz D, Sherman S, et al. Carcinogen biomarkers in the urine of electronic cigarette users and implications for the development of bladder cancer: a systematic review. 2021;4(5):766-83.

76. Lammers RJ, Witjes WP, Hendricksen K, Caris CT, Janzing-Pastors MH, Witjes JAJEu. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non–muscle-invasive bladder cancer. 2011;60(4):713-20.

77. Koutros S, Kogevinas M, Friesen MC, Stewart PA, Baris D, Karagas MR, et al. Diesel exhaust and bladder cancer risk by pathologic stage and grade subtypes. Environ Int. 2020;135:105346.

78. Buckland G, Ros M, Roswall N, Bueno-de-Mesquita H, Travier N, Tjonneland A, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. 2014;134(10):2504-11.

79. Liu H, Wang X-C, Hu G-H, Guo Z-F, Lai P, Xu L, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. 2015;24(6):508-16.

80. Vieira AR, Vingeliene S, Chan DS, Aune D, Abar L, Navarro Rosenblatt D, et al. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. 2015;4(1):136-46.

81. Zhao L, Tian X, Duan X, Ye Y, Sun M, Huang JJO. Association of body mass index with bladder cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. 2017;8(20):33990.

82. Rossi M, Strikoudi P, Spei M-E, Parpinel M, Serraino D, Montella M, et al. Flavonoids and bladder cancer risk. 2019;30:527-35.

83. Witlox WJ, van Osch FH, Brinkman M, Jochems S, Goossens ME, Weiderpass E, et al. An inverse association between the Mediterranean diet and bladder cancer risk: a pooled analysis of 13 cohort studies. 2020;59:287-96.

84. Hektoen HH, Robsahm TE, Stenehjem JS, Axcrona K, Babigumira R, Mondul AM, et al. Vitamin D and Vitamin D-binding protein and risk of bladder cancer: A nested case-control study in the Norwegian Janus Serum Bank Cohort. 2021;10(12):4107-16.

85. Olsson H, Hultman P, Rosell J, Jahnson SJSJoU. Population-based study on prognostic factors for recurrence and progression in primary stage T1 bladder tumours. 2013;47(3):188-95.

86. Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. 2016;117(5):783-6.

87. Lotan Y, Choueiri TKJWUc. Clinical presentation, diagnosis, and staging of bladder cancer. 2014.

88. Dn MJJ. Offord KP. Owen RA. Melton LJ III: Asymptomatic micro hematuria and urologic disease: A population-based study. 1986;256(2):124-229.

89. Datta S, Allen G, Evans R, Vaughton K, Lucas MJAotRCoSoE. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria--a report of over 1,000 cases. 2002;84(3):203.

90. Nolte-Ernsting C, Cowan NJEr. Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. 2006;16:2670-86.

91. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). 2018;74(3):294-306.

92. Têtu BJMP. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. 2009;22:S53-S9.

93. Takaoka Ei, Hinotsu S, Joraku A, Oikawa T, Sekido N, Miyanaga N, et al. Pattern of intravesical recurrence after surgical treatment for urothelial cancer of the upper urinary tract: A single institutional retrospective long-term follow-up study. 2010;17(7):623-8.

94. Raitanen M-P, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, et al. Differences between local and review urinary cytology in diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. 2002;41(3):284-9.

95. Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, Savic-Prince S, Quek ML, Kurtycz DF, et al. The Paris system for reporting urinary cytology: the quest to develop a standardized terminology. 2016;60(3):185-97.

96. Ulbright T, Amin M, Balzer B, Berney D, Epstein J, Guo C, et al. WHO Classification of of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. WHO Classification of of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs2016. p. 189-226.

97. Otto W, Breyer J, Herdegen S, Eder F, Bertz S, May M, et al. WHO 1973 grade 3 and infiltrative growth pattern proved, aberrant E-cadherin expression tends to be of predictive value for progression in a series of stage T1 high-grade bladder cancer after organ-sparing approach. 2017;49:431-7.

98. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons; 2017.

99. Sauter G, Algaba F, Amin M, Busch C, Cheville J, Gasser T, et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. WHO classification of classification of tumours of the urinary system and …; 2004.

100. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol. 1998;22(12):1435-48.

101. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) prognostic factor risk groups for non–muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 classification systems for grade: an update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. 2021;79(4):480-8.

102. Ateş MÖYPD, TAŞÇI KPDAİ. Güncel Üroloji. 2018.

103. Andersson M, Berger M, Zieger K, Malmström P-U, Bläckberg MJSjou. The diagnostic challenge of suspicious or positive malignant urine cytology findings when cystoscopy findings are normal: an outpatient blue-light flexible cystoscopy may solve the problem. 2021;55(4):263-7.

104. Lamm D, Herr H, Jakse G, Kuroda M, Mostofi FK, Okajima E, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. Urol Oncol. 1998;4(4-5):130-8.

105. Lotan Y, Shariat SF, Schmitz-Dräger BJ, Sanchez-Carbayo M, Jankevicius F, Racioppi M, et al., editors. Considerations on implementing diagnostic markers into clinical decision making in bladder cancer. Urologic oncology: seminars and original investigations; 2010: Elsevier.

106. Liou LSJU. Urothelial cancer biomarkers for detection and surveillance. 2006;67(3):25-33.

107. Toma MI, Friedrich MG, Hautmann SH, Jäkel KT, Erbersdobler A, Hellstern A, et al. Comparison of the ImmunoCyt test and urinary cytology with other urine tests in the detection and surveillance of bladder cancer. 2004;22:145-9.

108. Têtu B, Tiguert R, Harel F, Fradet YJMP. ImmunoCyt/uCyt+™ improves the sensitivity of urine cytology in patients followed for urothelial carcinoma. 2005;18(1):83-9.

109. Grossman HB, Messing E, Soloway M, Tomera K, Katz G, Berger Y, et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. 2005;293(7):810-6.

110. Junker K, Boerner D, Schulze W, Utting M, Schubert J, Werner WJU. Analysis of genetic alterations in normal bladder urothelium. 2003;62(6):1134-8.

111. Sarosdy MF, Schellhammer P, Bokinsky G, Kahn P, Chao R, Yore L, et al. Clinical evaluation of a multi-target fluorescent in situ hybridization assay for detection of bladder cancer. 2002;168(5):1950-4.

112. Yoder BJ, Skacel M, Hedgepeth R, Babineau D, Ulchaker JC, Liou LS, et al. Reflex UroVysion testing of bladder cancer surveillance patients with equivocal or negative urine cytology: a prospective study with focus on the natural history of anticipatory positive findings. 2007;127(2):295-301.

113. Kipp BR, Karnes RJ, Brankley SM, Harwood AR, Pankratz VS, Sebo TJ, et al. Monitoring intravesical therapy for superficial bladder cancer using fluorescence in situ hybridization. 2005;173(2):401-4.

114. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU guidelines on non–muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. 2017;71(3):447-61.

115. Kim PH, Sukhu R, Cordon BH, Sfakianos JP, Sjoberg DD, Hakimi AA, et al. Reflex fluorescence in situ hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. 2014;114(3):354-9.

116. Burger M, van der Aa MN, van Oers JM, Brinkmann A, van der Kwast TH, Steyerberg EC, et al. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. Eur Urol. 2008;54(4):835-43.

117. Fristrup N, Ulhoi BP, Birkenkamp-Demtroder K, Mansilla F, Sanchez-Carbayo M, Segersten U, et al. Cathepsin E, maspin, Plk1, and survivin are promising prognostic protein markers for progression in non-muscle invasive bladder cancer. Am J Pathol. 2012;180(5):1824-34.

118. Palou J, Algaba F, Vera I, Rodriguez O, Villavicencio H, Sanchez-Carbayo M. Protein expression patterns of ezrin are predictors of progression in T1G3 bladder tumours treated with nonmaintenance bacillus Calmette-Guerin. Eur Urol. 2009;56(5):829-36.

119. Remy E, Rebouissou S, Chaouiya C, Zinovyev A, Radvanyi F, Calzone L. A Modeling Approach to Explain Mutually Exclusive and Co-Occurring Genetic Alterations in Bladder Tumorigenesis. Cancer Res. 2015;75(19):4042-52.

120. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Liu L, Fleshner NE, Bostrom PJ, Vis AN, et al. The FGFR3 mutation is related to favorable pT1 bladder cancer. J Urol. 2012;187(1):310-4.

121. Marzouka NA, Eriksson P, Bernardo C, Hurst CD, Knowles MA, Sjodahl G, et al. The Lund Molecular Taxonomy Applied to Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. J Mol Diagn. 2022;24(9):992-1008.

122. Comperat E, Amin MB, Epstein JI, Hansel DE, Paner G, Al-Ahmadie H, et al. The Genitourinary Pathology Society Update on Classification of Variant Histologies, T1 Substaging, Molecular Taxonomy, and Immunotherapy and PD-L1 Testing Implications of Urothelial Cancers. Adv Anat Pathol. 2021;28(4):196-208.

123. Krajewski W, Kościelska-Kasprzak K, Rymaszewska J, Zdrojowy RJQoLR. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: a randomized prospective trial. 2017;26:625-34.

124. Aaronson DS, Walsh TJ, Smith JF, Davies BJ, Hsieh MH, Konety BRJBi. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? 2009;104(4):506-10.

125. Teoh JY-C, MacLennan S, Chan VW-S, Miki J, Lee H-Y, Chiong E, et al. An international collaborative consensus statement on en bloc resection of bladder tumour incorporating two systematic reviews, a two-round Delphi survey, and a consensus meeting. 2020;78(4):546-69.

126. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. Photodynamic diagnosis in non–muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. 2010;57(4):595-606.

127. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. 2011;27(1):3-10.

128. Drejer D, Béji S, Munk Nielsen A, Høyer S, Wrist Lam G, Jensen JBJSjou. Clinical relevance of narrow-band imaging in flexible cystoscopy: the DaBlaCa-7 study. 2017;51(2):120-3.

129. Kim SB, Yoon SG, Tae J, Kim JY, Shim JS, Kang SG, et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. 2018;59(2):98-105.

130. Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang QJBi. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. 2012;110(11b):E680-E7.

131. Ye Z, Hu J, Song X, Li F, Zhao X, Chen S, et al. A comparison of NBI and WLI cystoscopy in detecting non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized and multi-center study. 2015;5(1):10905.

132. Anderson C, Weber R, Patel D, Lowrance W, Mellis A, Cookson M, et al. A 10-item checklist improves reporting of critical procedural elements during transurethral resection of bladder tumor. 2016;196(4):1014-20.

133. Yanagisawa T, Mori K, Motlagh RS, Kawada T, Mostafaei H, Quhal F, et al. En bloc resection for bladder tumors: an updated systematic review and meta-analysis of its differential effect on safety, recurrence and histopathology. 2022;207(4):754-68.

134. Zhang X-R, Feng C, Zhu W-D, Si J-M, Gu B-J, Guo H, et al. Two micrometer continuous-wave thulium laser treating primary non-muscle-invasive bladder cancer: is it feasible? A randomized prospective study. 2015;33(10):517-23.

135. Hashem A, Mosbah A, El-Tabey NA, Laymon M, Ibrahiem E-H, Abd Elhamid M, et al. Holmium laser en-bloc resection versus conventional transurethral resection of bladder tumors for treatment of non–muscle-invasive bladder cancer: a randomized clinical trial. 2021;7(5):1035-43.

136. Mao X, Zhou Z, Cui Y, Zhang Y, Yang MJFiS. Outcomes and complications of bipolar vs. monopolar energy for transurethral resection of bladder tumors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2021;8:583806.

137. Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K, Kirkali ZJEu. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. 2005;48(5):760-3.

138. Brant A, Daniels M, Chappidi MR, Joice GA, Sopko NA, Matoso A, et al. Prognostic implications of prostatic urethral involvement in non-muscle-invasive bladder cancer. 2019;37:2683-9.

139. Xu Y, Guan W, Chen W, Xie C, Ouyang Y, Wu Y, et al. Comparing the treatment outcomes of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization and transurethral electroresection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized study. 2015;47(4):306-11.

140. Planelles Gómez J, Olmos Sánchez L, Cardosa Benet JJ, Martínez López E, Vidal Moreno JFJJoE. Holmium YAG photocoagulation: safe and economical alternative to transurethral resection in small nonmuscle-invasive bladder tumors. 2017;31(7):674-8.

141. Pedersen GL, Erikson MS, Mogensen K, Rosthøj S, Hermann GGJEu. Outpatient photodynamic diagnosis–guided laser destruction of bladder tumors is as good as conventional inpatient photodynamic diagnosis–guided transurethral tumor resection in patients with recurrent intermediate-risk low-grade Ta bladder tumors. A prospective randomized noninferiority clinical trial. 2023;83(2):125-30.

142. Sylvester RJ, Van Der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffioux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. 2006;49(3):466-77.

143. Brausi M, Collette L, Kurth K, Van Der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes J, 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. 2002;41(5):523-31.

144. Li M, Toniolo J, Nandurkar R, Papa N, Lawrentschuk N, Davis ID, et al. Continuous bladder irrigation after transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer for prevention of tumour recurrence: a systematic review. 2021;91(12):2592-8.

145. Mahran A, Bukavina L, Mishra K, Buzzy C, Fish ML, Bobrow A, et al. Bladder irrigation after transurethral resection of superficial bladder cancer: a systematic review of the literature. 2018;25(6):9579-84.

146. Zhou Z, Zhao S, Lu Y, Wu J, Li Y, Gao Z, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared with intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors. 2019;37:1075-84.

147. Soloway MS, Masters SJC. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation influence of cauterization. 1980;46(5):1158-63.

148. Pan JS, Slocum HK, Rustum YM, Greco WR, Gaeta JF, Huben RPJTJou. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. 1989;142(6):1589-93.

149. Brocks CP, Büttner H, BöHLE AJTJou. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. 2005;174(3):1115-8.

150. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. J Urol. 1993;149(4):749-52.

151. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa–pT1 urothelial carcinoma of the bladder: which patients benefit from the instillation? 2016;69(2):231-44.

152. Perlis N, Zlotta AR, Beyene J, Finelli A, Fleshner NE, Kulkarni GSJEu. 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. 2013;64(3):421-30.

153. Pode D, Alon Y, Horowitz AT, Vlodavsky I, Biran SJTJou. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. 1986;136(2):482-6.

154. Böhle A, Jurczok A, Ardelt P, Wulf T, Ulmer A, Jocham D, et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. 2002;167(1):357-63.

155. Oddens J, Van Der Meijden A, Sylvester RJEu. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? 2004;46(3):336-8.

156. Elmamoun MH, Christmas TJ, Woodhouse CRJBi. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cell carcinoma (TCC)-avoidance, recognition, management and consent. 2014;113.

157. Giesbers A, HELSDINGEN PV, Kramer AJBjou. Recurrence of Superficial Bladder Carcinoma after Intravesical Instillation of Mitomycin-Comparison of Exposure Times. 1989;63(2):176-9.

158. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. 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(6 Pt 1):2186-90, quiz 435.

159. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Da Silva FC, Powell PH, 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 intermediate-and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. 2010;57(5):766-73.

160. Duchek M, Johansson R, Jahnson S, Mestad O, Hellström P, Hellsten S, et al. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon-α2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. A prospective, randomized, Nordic study. 2010;57(1):25-31.

161. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E, urology FGJE. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. 2009;56(2):260-5.

162. Böhle A, Bock PJU. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. 2004;63(4):682-6.

163. Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DLJTJou. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. 2002;168(5):1964-70.

164. Böhle A, Jocham D, Bock PJTJou. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. 2003;169(1):90-5.

165. Boehm BE, Cornell JE, Wang H, Mukherjee N, Oppenheimer JS, Svatek RSJTJou. Efficacy of bacillus Calmette-Guérin strains for treatment of nonmuscle invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis. 2017;198(3):503-10.

166. Schmidt S, Kunath F, Coles B, Draeger DL, Krabbe L-M, Dersch R, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer: Abridged summary of the Cochrane Review. 2020;61(4):349.

167. Witjes JA, Palou J, Soloway M, Lamm D, Brausi M, Spermon JR, et al. Clinical practice recommendations for the prevention and management of intravesical therapy–associated adverse events. 2008;7(10):667-74.

168. Palou J, Rodríguez-Villamil L, Andreu-Crespo A, Salvador-Bayarri J, Vicente-Rodríguez JJIu, nephrology. Intravesical treatment of severe bacillus Calmette-Guerin cystitis. 2001;33:485-9.

169. Falkensammer C, Gozzi C, Hager M, Maier H, Bartsch G, Höltl L, et al. Late occurrence of bilateral tuberculous-like epididymo-orchitis after intravesical bacille Calmette-Guérin therapy for superficial bladder carcinoma. 2005;65(1):175.

170. Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, Artibani W, Lunardi CJRi. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. 2006;26:481-8.

171. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol. 1976;116(2):180-3.

172. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, Van De Beek C, Van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-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. 2013;63(3):462-72.

173. Lamm DL. Carcinoma in situ. Urol Clin North Am. 1992;19(3):499-508.

174. Fritsche H-M, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. 2010;57(2):300-9.

175. May M, Bastian PJ, Brookman-May S, Burger M, Bolenz C, Trojan L, et al. Pathological upstaging detected in radical cystectomy procedures is associated with a significantly worse tumour-specific survival rate for patients with clinical T1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. 2011;45(4):251-7.

176. Huguet J, Crego M, Sabate S, Salvador J, Palou J, Villavicencio HJEu. Cystectomy in Patients with High Risk Superficial Bladder Tumors Who Fail Intravesical BCG Therapy:: Pre-Cystectomy Prostate Involvement as a Prognostic Factor. 2005;48(1):53-9.

177. Moschini M, Sharma V, Dell'Oglio P, Cucchiara V, Gandaglia G, Cantiello F, et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. 2016;117(4):604-10.

178. Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW, Kiemeney LA, Witjes JAJEu. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. 2004;45(3):292-6.

179. Kamat AM, Gee JR, Dinney CP, Grossman HB, Swanson DA, Millikan RE, et al. The case for early cystectomy in the treatment of nonmuscle invasive micropapillary bladder carcinoma. 2006;175(3):881-5.

180. GV RJJU. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. 2007;177:1283-6.

181. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng A-C, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. 2023;41(22):3772-81.

182. FOSSÅ SD, Ous S, Berner AJBjou. Clinical Significance of the "Palpable Mass" in Patients with Muscle-infiltrating Bladder Cancer Undergoing Cystectomy after Pre-operative Radiotherapy. 1991;67(1):54-60.

183. Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Drăgoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non–muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. 2013;64(5):846-54.

184. Kundra V, Silverman PM. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. AJR Am J Roentgenol. 2003;180(4):1045-54.

185. Girvin F, Ko JPJAJoR. Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. 2008;191(4):1057-69.

186. Heidenreich A, Albers P, Classen J, Graefen M, Gschwend J, Kotzerke J, et al. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. 2010;85(1):1-10.

187. Papageorgiou I, Dvorak J, Cosma I, Pfeil A, Teichgraeber U, Malich AJC, et al. Whole-body MRI: a powerful alternative to bone scan for bone marrow staging without radiation and gadolinium enhancer. 2020;22:1321-8.

188. Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, Miyajima A, Mikami S, Jinzaki M, et al. Preoperative hydronephrosis grade independently predicts worse pathological outcomes in patients undergoing nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. 2011;185(5):1621-6.

189. Messer JC, Terrell JD, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, et al., editors. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations; 2013: Elsevier.

190. Einerhand SM, van Gennep EJ, Mertens LS, Hendricksen K, Donswijk ML, van der Poel HG, et al. 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in muscle-invasive bladder cancer. 2020;30(5):654-64.

191. Dutta R, Abdelhalim A, Martin JW, Vernez SL, Faltas B, Lotan Y, et al., editors. Effect of tumor location on survival in urinary bladder adenocarcinoma: a population-based analysis. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations; 2016: Elsevier.

192. Svatek RS, Clinton TN, Wilson CA, Kamat AM, Grossman HB, Dinney CP, et al. Intravesical tumor involvement of the trigone is associated with nodal metastasis in patients undergoing radical cystectomy. 2014;84(5):1147-51.

193. DONAT SM, GENEGA EM, HERR HW, REUTER VEJTJou. Mechanisms of prostatic stromal invasion in patients with bladder cancer: clinical significance. 2001;165(4):1117-20.

194. Moschini M, Soria F, Susani M, Korn S, Briganti A, Roupret M, et al. Impact of the level of urothelial carcinoma involvement of the prostate on survival after radical cystectomy. 2017;3(3):161-9.

195. Kimura S, Mari A, Foerster B, Abufaraj M, Vartolomei MD, Stangl-Kremser J, et al. Prognostic value of concomitant carcinoma in situ in the radical cystectomy specimen: a systematic review and meta-analysis. 2019;201(1):46-53.

196. Stein JP, Skinner DGJWjou. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. 2006;24:296-304.

197. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med. 2003;349(9):859-66.

198. Pfail JL, Audenet F, Martini A, Tomer N, Paranjpe I, Daza J, et al. Survival of patients with muscle-invasive urothelial cancer of the bladder with residual disease at time of cystectomy: a comparative survival analysis of treatment modalities in the National Cancer Database. 2020;6(3):265-76.

199. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and two-step meta-analysis. 2016;21(6):708-15.

200. Ornaghi PI, Afferi L, Antonelli A, Cerruto MA, Odorizzi K, Gozzo A, et al. The impact of preoperative nutritional status on post-surgical complication and mortality rates in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review of the literature. 2021;39:1045-81.

201. Ornaghi PI, Afferi L, Antonelli A, Cerruto MA, Mordasini L, Mattei A, et al. Frailty impact on postoperative complications and early mortality rates in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. 2021;19(1):9-23.

202. Niu S, Graw S, Jensen D, Glazyrine V, Wyre H, Holzbeierlein JM, et al. Preoperative risk factors predicting postoperative complications in radical cystectomy for bladder cancer. 2020;6(2):151-9.

203. Russell B, Liedberg F, Khan MS, Nair R, Thurairaja R, Malde S, et al. A systematic review and meta-analysis of delay in radical cystectomy and the effect on survival in bladder cancer patients. 2020;3(2):239-49.

204. Voigt M, Hemal K, Matthews CJSMR. Influence of simple and radical cystectomy on sexual function and pelvic organ prolapse in female patients: a scoping review of the literature. 2019;7(3):408-15.

205. Simone G, Papalia R, Ferriero M, Guaglianone S, Castelli E, Collura D, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. 2013;20(4):390-7.
206. Faraj K, Chang Y-HH, Neville MR, Blodgett G, Etzioni DA, Habermann EB, et al., editors. Robotic vs. open cystectomy: how length-of-stay differences relate conditionally to age. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations; 2019: Elsevier.
207. Ali-El-Dein B, Mosbah A, Osman Y, El-Tabey N, Abdel-Latif M, Eraky I, et al. Preservation of the internal genital organs during radical cystectomy in selected women with bladder cancer: a report on 15 cases with long term follow-up. 2013;39(4):358-64.
208. Cerruto MA, D'Elia C, Siracusano S, Saleh O, Gacci M, Cacciamani G, et al. Health-related quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in elderly patients with ileal orthotopic neobladder or ileal conduit: results from a multicentre cross-sectional study using validated questionnaires. 2018;100(3):346-52.
209. Korkes F, Fernandes E, Gushiken FA, Glina FPA, Baccaglini W, Timóteo F, et al. Bricker ileal conduit vs. Cutaneous ureterostomy after radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. 2022;48:18-30.
210. Deliveliotis C, Papatsoris A, Chrisofos M, Dellis A, Liakouras C, Skolarikos AJU. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? 2005;66(2):299-304.
211. Rezaee ME, Atwater BL, Bihrle W, Schroeck FR, Seigne JDJU. Ileal conduit versus continent urinary diversion in radical cystectomy: a retrospective cohort study of 30-day complications, readmissions, and mortality. 2022;170:139-45.
212. Izquierdo L, Bolton D, Lawrentschuk NJMUeNTIJoU, Nephrology. Radical cystectomy and orthotopic bladder substitution: surgical tricks and management of complications. 2013;65(4):225-34.
213. Laukhtina E, Mori K, David D, Moschini M, Abufaraj M, Soria F, et al., editors. Incidence, risk factors and outcomes of urethral recurrence after radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations; 2021: Elsevier.
214. Wiesner C, Bonfig R, Stein R, Gerharz EW, Pahernik S, Riedmiller H, et al. Continent cutaneous urinary diversion: long-term follow-up of more than 800 patients with ileocecal reservoirs. 2006;24:315-8.
215. Roth B, Furrer MA, Giannakis I, Vartolomei MD, Boxler S, Wuethrich PY, et al. Positive pre-cystectomy biopsies of the prostatic urethra or bladder neck do not necessarily preclude orthotopic bladder substitution. 2019;201(5):909-15.
216. Xing W, Zeng S, Xu Z, Xing S, Liu QJFiO. Comparison of health-related quality of life between ileal conduit diversion and orthotopic neobladder in women: a meta-analysis. 2022;12:862884.
217. Maisch P, Lunger L, Düwel C, Schmid SC, Horn T, Gschwend JE, et al., editors. Outcomes of palliative cystectomy in patients with locally advanced pT4 bladder cancer. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations; 2021: Elsevier.

218. Herr HWJTJou. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. 1987;138(5):1162-3.

219. Herr HWJJoco. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. 2001;19(1):89-93.

220. Korpics M, Block AM, Altoos B, Martin B, Carey K, Welsh J, et al. Maximizing survival in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing curative bladder-preserving radiotherapy: the impact of radiotherapy dose escalation. 2017;6:387-95.

221. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F, Haustermans K, Moonen L, et al. Radiotherapy for bladder cancer. 2007;69(1):80-92.

222. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. 2011;12(3):211-4.

223. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy. 2011;29(17):2432-8.

224. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. 2014;66(1):120-37.

225. Sanchez A, Wszolek MF, Niemierko A, Clayman RH, Drumm M, Rodríguez D, et al. Incidence, clinicopathological risk factors, management and outcomes of nonmuscle invasive recurrence after complete response to trimodality therapy for muscle invasive bladder cancer. 2018;199(2):407-15.

226. Cohen SM, Goel A, Phillips J, Ennis RD, Grossbard MLJTo. The role of perioperative chemotherapy in the treatment of urothelial cancer. 2006;11(6):630-40.

227. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized trial. 1994;152(1):81-4.

228. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. 2021;384(22):2102-14.

229. Bellmunt J, Petrylak DP, editors. New therapeutic challenges in advanced bladder cancer. Seminars in oncology; 2012: Elsevier.

230. Higashijima S-i, Nose A, Eguchi G, Hotta Y, Okamoto HJDb. Mindin/F-spondin family: novel ECM proteins expressed in the zebrafish embryonic axis. 1997;192(2):211-27.

231. Umemiya T, Takeichi M, Nose AJDb. M-Spondin, a Novel ECM Protein Highly Homologous to Vertebrate F-Spondin, Is Localized at the Muscle Attachment Sites in theDrosophilaEmbryo. 1997;186(2):165-76.

232. Zisman S, Marom K, Avraham O, Rinsky-Halivni L, Gai U, Kligun G, et al. Proteolysis and membrane capture of F-spondin generates combinatorial guidance cues from a single molecule. 2007;178(7):1237-49.

233. Walker EH, Perisic O, Ried C, Stephens L, Williams RLJN. Structural insights into phosphoinositide 3-kinase catalysis and signalling. 1999;402(6759):313-20.

234. Nalefski EA, Falke JJJPS. The C2 domain calcium-binding motif: structural and functional diversity. 1996;5(12):2375-90.

235. Shimaoka M, Xiao T, Liu J-H, Yang Y, Dong Y, Jun C-D, et al. Structures of the αL I domain and its complex with ICAM-1 reveal a shape-shifting pathway for integrin regulation. 2003;112(1):99-111.

236. Arnaout MA, Goodman SL, Xiong J-PJCoicb. Structure and mechanics of integrin-based cell adhesion. 2007;19(5):495-507.

237. Song G, Yang Y, Liu J-h, Casasnovas JM, Shimaoka M, Springer TA, et al. An atomic resolution view of ICAM recognition in a complex between the binding domains of ICAM-3 and integrin αLβ2. 2005;102(9):3366-71.

238. Kreis T, Vale R. Guidebook to the extracellular matrix, anchor, and adhesion proteins: Sambrook and Tooze Publications; 1999.

239. Liu Ys, Wang Lf, Cheng XS, Huo YN, Ouyang XM, Liang LY, et al. The pattern-recognition molecule mindin binds integrin Mac-1 to promote macrophage phagocytosis via Syk activation and NF-κB p65 translocation. 2019;23(5):3402-16.

240. McDonald C, Nuñez GJNi. Mindin the fort. 2004;5(1):16-8.

241. Benvenuti F, Hugues S, Walmsley M, Ruf S, Fetler L, Popoff M, et al. Requirement of Rac1 and Rac2 expression by mature dendritic cells for T cell priming. 2004;305(5687):1150-3.

242. Feinstein Y, Borrell V, Garcia C, Burstyn-Cohen T, Tzarfaty V, Frumkin A, et al. F-spondin and mindin: two structurally and functionally related genes expressed in the hippocampus that promote outgrowth of embryonic hippocampal neurons. 1999;126(16):3637-48.

243. Romanuik TL, Ueda T, Le N, Haile S, Yong TM, Thomson T, et al. Novel biomarkers for prostate cancer including noncoding transcripts. 2009;175(6):2264-76.

244. Parry R, Schneider D, Hudson D, Parkes D, Xuan J-A, Newton A, et al. Identification of a novel prostate tumor target, mindin/RG-1, for antibody-based radiotherapy of prostate cancer. 2005;65(18):8397-405.

245. Sardana G, Jung K, Stephan C, Diamandis EPJJopr. Proteomic analysis of conditioned media from the PC3, LNCaP, and 22Rv1 prostate cancer cell lines: discovery and validation of candidate prostate cancer biomarkers. 2008;7(8):3329-38.

246. Lucarelli G, Rutigliano M, Bettocchi C, Palazzo S, Vavallo A, Galleggiante V, et al. Spondin-2, a secreted extracellular matrix protein, is a novel diagnostic biomarker for prostate cancer. 2013;190(6):2271-7.

247. Wang H, Zhang M, Lu W, Yuan CJOR. Prostate cancer cell-derived spondin 2 boosts osteogenic factor levels in osteoblasts via the PI3K/AKT/mTOR pathway. 2023;49(1):1-7.

248. Carvalho B, Sillars-Hardebol AH, Postma C, Mongera S, Droste JTS, Obulkasim A, et al. Colorectal adenoma to carcinoma progression is accompanied by changes in gene expression associated with ageing, chromosomal instability, and fatty acid metabolism. 2012;35:53-63.

249. Pesson M, Volant A, Uguen A, Trillet K, De La Grange P, Aubry M, et al. A gene expression and pre-mRNA splicing signature that marks the adenoma-adenocarcinoma progression in colorectal cancer. 2014;9(2):e87761.

250. Guleng B, Lian Y-M, Ren J-LJWJoGW. Mindin is upregulated during colitis and may activate NF-κB in a TLR-9 mediated manner. 2010;16(9):1070.

251. Sun P, Zhang P, Wang P-X, Zhu L-H, Du Y, Tian S, et al. Mindin deficiency protects the liver against ischemia/reperfusion injury. 2015;63(5):1198-211.

252. Zhu L-H, Wang A, Luo P, Wang X, Jiang D-S, Deng W, et al. Mindin/Spondin 2 inhibits hepatic steatosis, insulin resistance, and obesity via interaction with peroxisome proliferator-activated receptor α in mice. 2014;60(5):1046-54.

253. Kahvecioglu S, Ersoy A, Üstundag Y, Ayar Y, Gül CB, Yildiz A, et al. The Comparison Spondin 2 Levels in Primary Glomerular Diseases. 2020;31(5):1014-24.

254. Bai T, Wang X, Qin C, Yang K, Duan Z, Cao Z, et al. Deficiency of mindin reduces renal injury after ischemia reperfusion. 2022;28(1):152.

255. Song Y, Dou H, Gong W, Liu X, Yu Z, Li E, et al. Bis-N-norgliovictin, a small-molecule compound from marine fungus, inhibits LPS-induced inflammation in macrophages and improves survival in sepsis. 2013;705(1-3):49-60.

256. Kahvecioglu S, Guclu M, Ustundag Y, Gul CB, Dogan I, Dagel T, et al. Evaluation of serum S pondin 2 levels in the different stages of T ype 2 diabetic nephropathy. 2015;20(10):721-6.

257. Wu M, Kong D, Zhang YJB. SPON2 promotes the bone metastasis of lung adenocarcinoma via activation of the NF-κB signaling pathway. 2023;167:116630.

258. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal AJCacjfc. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2018;68(6):394-424.

259. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk AJMs. Epidemiology of bladder cancer. 2020;8(1):15.

260. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JBJAjor, et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. 2009;180(1):3-10.

261. Fonteyne V, Ost P, Bellmunt J, Droz JP, Mongiat-Artus P, Inman B, et al. Curative treatment for muscle invasive bladder cancer in elderly patients: a systematic review. 2018;73(1):40-50.

262. Celik O, Akand M, Keskin M, Yoldas M, Ilbey YJERMPS. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) may be predictive of pathologic stage in patients with bladder cancer larger than 3 cm. 2016;20(4):652-6.

263. Hackemer P, Małkiewicz B, Menzel F, Drabik A, Tupikowski K, Zdrojowy RJAic, et al. Determinants of survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: The impact of serum creatinine level. 2021;30(1):77-82.