

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**METASTATİK ÜROTELYAL KANSERLERDE
SAĞKALIMLA İLİŞKİLİ PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

Dr. Sevinç BALLI

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Ankara- 2019

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**METASTATİK ÜROTELYAL KANSERLERDE
SAĞKALIMLA İLİŞKİLİ PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

Dr. Sevinç BALLI

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yüksel ÜRÜN**

Ankara- 2019

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr. Sevinç Ballı	Sınav tarihi: 12/ 02 /2019
Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Yüksel Ürün	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Metastatik Ürotelyal Kanserlerde Sağkalımla İlişkili Prognostik Faktörlerin Belirlenmesi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	ile karar verilmiştir.
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof. Dr. Hakan AKBULUT
Jüri Başkanı
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Aytuğ ÜNER
Jüri Üyesi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Yüksel ÜRÜN
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde emeği geçen başta Onkoloji Bilim Dalı olmak üzere Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı pek saygıdeğer öğretim üyelerine; beni tez öğrencisi olarak kabul ederek, çok mutlu eden ve bilgisi ile bana bu süreçte pek çok şey öğreten çok değerli tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Yüksel ÜRÜN'e, her zaman her koşulda yanımda olan ilk öğretmenlerim güzel biricik annem ve babam ile canım kardeşlerim Çağdaş ve Çağla'ya ; tez sürecindeki manevi desteği ile her zaman yanımda olan canım arkadaşım Dr.Arzu OKYAR BAŞ'a ve en kritik anda yanımda olan canım arkadaşım Dr.Ezgi ÇİMEN'e, bu süreçte ayrıca destek olan Dr.Kadriye BİR YÜCE'ye ve Dr.Oğuzcan GÜMÜŞÇUBUK'a ve uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığımız güzel anılar bıraktığımız can arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Dr. Sevinç BALLI

ÖZET

Giriş ve Amaç :Metastatik ürotelyal kanser olgularında sağ kalımla ilişkili prognostik faktörlerin tanımlanması amaçlandı.

Materyal Metot:3 farklı merkezde 2005 ile 2017 yılları arasında mesane kanseri tanısıyla izlenmişTNM sınıflamasına göre metastatik (M1)hastalık olarak kabul edilen103 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, komorbiditeleri, tanı tarihi, hastalık nüks ve ölüm tarihleri; metastaz yerleri, tanı ve nüks dönemindeki laboratuvar değerleri (hemogram, albumin, kalsiyum, kreatin, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, albumin, sodyum ve potasyum) kaydedildi ve bu faktörlerin genel sağkalım üzerine etkileri değerlendirildi. Ayrıca prognostik nutrisyonel indeks ve nötrofil/lenfosit oranı hesaplandı ve bu iki parametrenin metastatik mesane kanseri tanısı olan hastalarda sağkalım üzerine etkinliği değerlendirildi.

Bulgular:Ortanca genel sağkalım oranı 20 ay olarak hesaplandı. Prognostik nutriyonel indeksin yüksek olmasının sağkalımı azalttığı izlendi. Nötrofil/lenfosit oranı iki farklı kestirim değeri noktası ile belirlendi ve genel sağkalım üzerine etkisi değerlendirildi. Her iki değerin de sağkalımı azalttığı gösterildi ($p<0,05$). Çok değişkenli analizde daha önce literatürde tanımlanmış olan prognostik faktörler de değerlendirilerek bir risk skorlaması tanımlandı. Bu skorlamaya göre oluşturulan grupların sağkalım analizi yapıldığında yüksek risk grubunda sağkalımın önemli oranda azaldığı gözlemlendi ($p<0,05$).

Sonuç:Metastatik ürotelyal kanser hastalarında prognoz değerlendirmede ekonomik, tekrarlanabilir ve kolay ulaşılabilir inflamatuvar marker ve indeksler ile bir skorlama sistemi tanımlandı. Bu skorlama sistemi metastatik ürotelyal kanser hastaların genel sağkalımlarını öngörmeye kullanılabilecek bir skorlama sistemi olarak değerlendirildi. Gelecekte skorlama sistemimizin ileri dönem klasik tedavilere refrakter hastalarda ve daha geniş hasta gruplarında sağ kalım üzerindeki prognostik etkilerini değerlendirmek amacıyla daha fazla çalışma yapılabilir.

Anahtar Sözcükler:metastatik ürotelyal kanserler, prognostik faktörler, prognostik nutrisyonel indeks(PNI), nötrofil lenfosit oranı (NLR), genel sağkalım (GSK)

ABSTRACT

Prognostic Factors for Predicting Survival of Patients with Metastatic Urothelial Cancer

Background: To determine the prognostic factors related to overall survival (OS) in patients with metastatic urothelial cancer (mUC).

Material and Methods: We retrospectively evaluated the 103 patients with mUC who were treated at 3 different centres between 2005 and 2017. Age, gender, comorbidities, date of diagnosis, history of disease recurrence and death; laboratory parameters were recorded. We analyzed their effects on OS. In addition, prognostic nutritional index (PNI) and the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) were also evaluated. Also based on predefined prognostic factors risk score was generated and patients categorized in good, intermediate, and poor risk group. OS was estimated by the Kaplan-Meier method and the log-rank test was used to assess between-group differences in OS and Cox-regression for multivariate analysis.

Results: The median overall survival was 20 months. A high PNI was associated with reduced OS. The 3 and 5 were used as cut-off for NLR and higher values for both cut-offs were correlated with poorer OS ($p < 0.05$). In the multivariate analysis, a pre-defined risk scoring system was also evaluated. The risk groups were significantly associated with OS. The OS was 33, 22, and 11 months for good, intermediate, and poor risk groups, respectively ($P < 0.05$).

Conclusion: In patients with mUC, risk groups and NLR may related with OS. Both prognostic factors were defined with economic, reproducible and easily available inflammatory markers and indexes to analyse the prognosis of patients with mUC.

Keywords: metastatic urothelial cancer, prognostic factors, prognostic nutritional index (PNI), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), overall survival (OS)

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ürotelyal Kanserler.....	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji ve Patogenez.....	5
2.1.3. Klinik	6
2.1.4. Tanı ve Evreleme	6
2.1.4.1. Sistoskopi	7
2.1.4.2. Sitoloji ve diğer idrar temelli testler.....	7
2.1.4.3. Radyolojik değerlendirme	8
2.1.4.3.1. Bilgisayarlı Tomografi	9
2.1.4.3.2. Ultrasonografi.....	9
2.1.4.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	9
2.1.4.3.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET).....	10
2.1.4.3.5. BT Ürografi	10

2.1.4.4. Evreleme	10
2.1.5. Ürotelyal Kanserlerin Yönetimi	12
2.1.5.1. Metastatik Ürotelyal Kanserlerde Tedavi	12
2.1.5.1.1. Sisplatin İçin Uygun Olan Hastalarda Birinci Sıra Tedavi	12
2.1.5.1.2. Sisplatin Uygun Olmayan Hastalar İçin Birinci Sıra Tedavi	13
2.1.5.1.3. İkinci Sıra Tedavi	15
2.1.5.1.4. Hedefe Yönelik Tedavi	15
2.1.5.1.5. Sinyal Yolak İnhibitörleri.....	16
2.1.5.1.6. İmmunoterapiler	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Hasta Populasyonu	29
3.2. Değişkenler ve İzlem Parametreleri	29
3.3. İstatiksel Analiz	30
3.4. Etik Standartlar	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Hasta Karakteristikleri	31
4.2. İzlem ve Metastazlar.....	31
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ.....	43
6.1. Kısıtlılıklar.....	43
7. KAYNAKLAR	44
EK ETİK KURUL ONAYI	57

KISALTMALAR

18-FDG	: 18-Fluorodeoksiglukoz
AJCC	: Amerikan Kanser Komitesi
ASCO	: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CG	: Sisplatin-Gemcitabin
CIS	: Karsinoma İn Situ
CK20	: Sitokeratin 20
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit ilişkili protein
EAU	: Avrupa Üroloji Derneği
EGFR	: Epitelyal Büyüme Faktör Reseptörü
ERCC-1	: Eksizyon Tamir Çapraz Tamalayıcı
FISH	: Flurosens İn Situ Hibridizasyon
GC-X	: Gemcitabin-Sisplatin-Setuksimab
HD-MVAC	: Yüksek Doz Metotreksat-Vinblastin-Doksorubisin-Sisplatin
LDA	: Doğrusal Ayırt Edici Analiz
lncRNA	: Kodlama Yapmayan Uzun RNA
M-CAVI	: Metotreksat-karboplatin-vinblastin
miRNA	: MikroRNA
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MVAC	: Metotreksat-Vinblastin-Doksorubisin-Sisplatin
NER	: Nukleatoid eksizyon tamir
NLR	: Nötrofil – Lenfosit Oranı
NN	: Sinir Ağı
PCG	: Paklitaksel-Sisplatin-Gemcitabin
PDCD1/PD1	: Programlanmış Hücre Ölüm Proteini
PDL-1	: Programlanmış Ölüm Ligandı
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi

PNİ	: Prognostik Nutrisyonel İndex
SVM	: Destek Vektör Makinası
SVV	: Survivin
TCC	: Transizyonel Hücreli Kanser
TCGA	: Kanser Genom Atlası
TCR	: T hücre reseptörü
TNM	: Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
TUR	: Transüretal Rezeksiyon
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Risk etkenleri	4
Tablo 2. Ürotelyal Kanselerde TNM Sınıflaması	11
Tablo 3. Ürotelyal Kanselerde Evreleme	12
Tablo 4. PD-L1 inhibitör çalışmalarının karşılaştırılması	27
Tablo 5. Metastaz oranları ve genel sağkalım	34
Tablo 6. Risk Skorlaması	37



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Genel Sağkalım Süresi.....	32
Şekil 2. Karaciğer Metastazı Olanlarda Genel Sağkalım Süresi.....	33
Şekil 3. PNI İlişkili Sağkalım Süresi.....	34
Şekil 4. NLR3 Oranına Göre Genel Sağkalım Süresi	36
Şekil 5. NLR5 Oranına Göre Genel Sağkalım Süresi	36



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mesane kanseri üriner sistemin en sık görülen ikinci malignitesidir. En sık görülen tipi transizyonel hücreli kanserdir. Bu oran %90'dan fazlasını oluşturur. Transizyonel Hücreli Kanser (TCC) tipi üriner traktın herhangi bir yerinden köken alabilir; renal pelvis, üreter, mesane, üretra bununla genellikle mesaneden köken alır. İkinci en sık görülen tip ise skuamoz hücreli kanser olup ürotelyal kanserlerin yaklaşık %2'sini ise adenokarsinoma oluşturur. Nonürotelyal primer mesane kanseri oldukça nadirdir. Bunları küçük hücreli karsinom, karsinosarkom, primer lenfoma ve sarkom oluşturur.

Hastaların %90'ı ağrısız gross hematüri ile başvurur. Hastaların %20-30'u disüri, urgency, sık idrara çıkma gibi irritatif semptomlarla başvurabilir. İrritatif semptomlar daha çok ilerlemiş kas tutulumu olan hastalıkla ilişkilidir. Hastaların %10-15'inde ise tanı anında metastaz mevcuttur.

Ürotelyal kanserlerde sağ kalımla ilişkili faktörlerin belirlenmesi artan bir ilgi alanı oluşturmaktadır. Ürotelyal kanserlerde en önemli prognostik etken tümörün organa sınırlı olup olmamasıdır. Bu nedenle TNM sınıflaması kullanılır. Kas invaziv mesane kanserlerinde radikal sistektomi ile bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu altın standart tedavi olarak kabul edilmekle birlikte hastaların %40' ında sistektomi sonrası rekurrens olmaktadır. Çalışmalar sistektomi sonrası rekurrens ve sağ kalımla ilişkili faktörler tanımlamıştır. Patolojik evre, nodal tutulum, histolojik sınıf ve üriner obstruksiyon bunlardan bazılarıdır. Ancak aynı evrede ve sınıfta olan benzer vakalarda farklı klinik sonuçlarımlar izlenebilmektedir.

Histolojik özellikler kadar klinik özellikler de sağkalımı etkiler. Kötü performans durumu, semptomların olması, paraneoplastik sendrom varlığı prognozu etkiler. Moleküler olarak prognostik değeri olanlar FGF-2, CTLA-4, PD-1, PDL-1, FGFR3, HRAS, CIP2A, fibronektin, microRNA olarak değerlendirilmiş. Laboratuardan bakılabilen değerdne ürotelyal kanserlerde kötü prognoz ile ilişkili bulunanlar ALP, Ca, Hb, nötröfil lenfosit oranı olarak saptanmış.

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri, Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi veritabanları ve arşiv bilgileri ile ulaşılan metastatik ürotelyal kanser tanılı 103 hastada birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü sıra tedavi öncesi, tedavi dönemi ve sonrası dönemde prognostik, klinik ve laboratuvar etkenlerini değerlendirmeyi ve bunun tedavi yanıtının hastalık progresyona katkısını incelemeyi hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ürotelyal Kanserler

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Dünya genelinde, 2012 yılı için 428.800 yeni tanı mesane kanser izlenmiş ve bunların 165.100 tanesi ölümle sonuçlanmıştır [1]. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Sıklığı ulusal varyasyon göstermekle birlikte en sık Avrupa, Kuzey Amerika ve Batı Asyada izlenmektedir. 2012’de erkeklerde ürotelyal kanserlerle ilişkili mortalite hesaplandığında; Türkiye’de 100.000’de 12,8 olup Avrupa’ya göre %50, Amerika’ya göre ise 3 kat fazla ölüm izlenmektedir. Sigara ürotelyal kanserlerle ilişkili en iyi tanımlanmış risk faktörü olup, sigara kullananlarda sigara kullanmayanlara göre 2-6 kat fazla ürotelyal kanser izlenmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde özellikle Afrika ve Batı Asya’da ise *Schistosoma hematobium* kronik enfeksiyonu ile ilişkili görünmektedir. Kontamine sulardan bulaşan bir parazit olup bazı Afrika ülkelerinde ürotelyal kanserlerin %50’sinden sorumlu iken dünya genelinde yaklaşık %3’ünden sorumlu tutulmaktadır [1,2]. Schistosomiasis nedenli ürotelyal kanserler farklı histolojiye sahip olup transizyonelden çok skuamoz epitalyal karsinomla seyretmektedir [2].

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN 2012 verilerine göre en sık görülen 9.kanser (erkeklerde en sık görülen 5. Kanser) olmakla birlikte 2014 Türkiye Birleşik Veri Tabanı’na göre Türkiye’de erkeklerde AC, prostat ve kolorektal kanserlerden sonra en sık görülen 4. kanser olmakla birlikte 2014 yılında 17.300 yeni vaka ürotelyal kanser tanısı almıştır [3].

Tanı anında hastaların %25-30 unda kas invazyonu veya metastatik hastalık söz konusudur. Tanıda non-invaziv olan %50-70’ini oluşturan grupta ise izlemde %10-25’inde kas invazyonu gelişir [4].

Ürotelyal kanserler genelde ileri yaş hastalığıdır. Erkeklerde daha sık görülürken kadınlarda daha çok ileri evre hastalık ile başvurmaktadır. Ürotelyal kanserler

içerisinde en sık görülen kanseri ile mesane kanseri oluşturmaktadır. Mesane kanseri erkeklerde kadınlara göre 4-5 kat daha sık görülürken üst ürotelyal kanserlerde bu oran 2 kata kadar gerilemektedir [5].

Risk faktörleri genetik ve moleküler anormallikler ile çevresel, kimyasal maruziyet ve kronik irritasyon olarak sınıflandırılabilir. En önemli çevresel etken sigaradır. Ürotelyal kanserlerin %50'si sigara ile ilişkilendirilebilir. Sigara karsinojenik etkileri iyi bilinen aromatik hidrokarbonlardan ve nitrozamino türevlerinden zengindir [5]. 83 çalışmanın alındığı bir meta analizde ise sigara içenlerle sigarayı bırakanlar karşılaştırıldığında, sigarayı bırakanlarda hastalığa spesifik mortalitenin azaldığı izlenmiştir [6]. En yaygın 2. karsinojen maruziyetinin ise mesleksi maruziyet olduğu düşünülüyor. Riskin en yüksek olduğu grubu ise aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlarla çalışanlar oluşturmaktadır [7]. Aliminyum, kömür endüstrisi ile kauçuk, kimyasal sanayide çalışanlar bu risk grubunu oluşturur. Risk etkenleri için bakınız tablo 1.

Tablo 1. Risk etkenleri

ÜROTELYAL KANSERLERDE RİSK ETKENLERİ	
Sigara	Aile Öyküsü
Mesleksi maruziyet • 2-Naftilamin • Benzidin • 4-Aminobifenil • 2-kloranilin • Toluidin • Tetrakloroetilen^a • Poliaromatik hidrokarbon^a • Arsenik • Nitratlar^a	Tıbbi geçmiş • Radyoterapi • Şistozomiyazis • NSAİİ (riski azaltıyor) • Siklofosamid • Fenobarbital (riski azaltıyor) • Pioglitazon^a
	Sosyoekonomik durum • Endüstriyel ülkeler
Diyet • Yetersiz hidrasyon • Yetersiz vitamin A,D ve folat ^a • Fazla et tüketimi^a	Irk • Beyaz ırk
	Cinsiyet • Erkek cinsiyet • Hormonal tedavi ve reproduktif durum^a
	Yaş • Ortalama yaş 73

^aOlası risk etkenleri

Ürotelyal kanserler morfolojik ve genetik olarak heterojen bir hastalık grubu olup geniş bir spekturumda morfolojik belirtiler ve moleküler değişiklikler ile subtipler sergiler [8]. 2017’de Robertson ve arkadaşları tarafından, 412 kasa invaziv ürotelyal kanserin değerlendirildiği bir çalışmada kanser genom atlası (TCGA-The Cancer Genome Atlas) projesi içeriğinde çok sayıda mutasyon tanımlandı [9].

Ürotelyal kanserler melanom ve küçük hücre dışı akciğer kanserlerinden sonra mutasyon hızının en yüksek olduğu kanserdir [10]. Kapsamlı genom analizleri ile tanımlanan çok sayıda sürükleyici mutasyonla beraber yeni tedavi hedefleri belirlenmektedir. ERBB, FGFR3 ve PI3K-mTOR yolağı sıklıkla etkilenen ve tedavi için hedeflenebilir genler olup ayrıca KDM6A, ARID1A, CREBBP, TP53, CDKN2A, RB1, CCDN1 mutasyonları da sık görülmektedir [9,10].

2.1.2. Etyoloji ve Patogenez

Ürotelyal kanserler heterojen epitelyal maligniteler olup daha çok ekzofitik tümörler şeklinde mukoza ve lamina propria ile sınırlıdır. Bununla birlikte %25’i tanı anında kas invaziv veya metastatiktir ve kötü prognoza sahiptir [9]. Kanser Genom Atlası Projesi 2014 verilerine göre mesane kanseri mutasyon hızı yüksek olup ortalama 5,5 megabase olarak hesaplanmış küçük hücre dışı akciğer kanseri ve melanom ile benzer görülmüş. Tümör heterojenitesinin yüksek olması nedeni ile mesane kanseri yavaş progresif seyrine rağmen tedavi direnci rekürrenslerle seyredabilmektedir [11].

Mesane kanseri malign transformasyonu yüksek tekrarlayan poliklonal defektlerle seyretmekle beraber bir kısmının da dolaşan tümör hücresi implantasyonu ile olmaktadır. Bu oldukça küçük bir yüzdede izlenmektedir.

Yaygın kullanılmakta olan superfisiyal mesane kanseri terimi günümüzde artık terkedilmektedir. Bu terim yanlış benign kliniği temsil etmekle birlikte pek çok durumda yanlış isimlendirilmektedir. Bu nedenle DSÖ düşük evre papiller kanser ile daha agresif form ayrımı için karsinoma in situ (CIS) terimini önermektedir.

2.1.3. Klinik

Hastaların yaklaşık %80-90 ağrısız gross hematüri ile başvururlar. İleri yaşta ağrısız hematüri ile başvuran hastaların üçte biri mesane kanseri tanısı alır. Hastaların yaklaşık %20-30'unda ise disüri, sık idrara çıkma, urgency şikâyeti mevcuttur. İrritatif semptomlar daha çok kas invaziv hastalıkla ilişkili olsa da CIS durumunda da görülebilir. Bu şikayetler taş hastalığı, enfeksiyon gibi nedenlere de bağlı olabileceğinden tanıda gecikmeye neden olabilir. Bu nedenle tekrarlayan ve açıklanamayan iritativ semptomlar ile takipli hastalar sistoskopi ve idrar sitolojisi ile değerlendirilmelidir. Yaygın hastalığı olanlar ise pelvik ağrı veya kemik ağrısı, kilo kaybı, anoreksi, yorgunluk iliak damar kompresyonuna bağlı alt ekstremitte ödemi veya ürotelyal obstruksiyona bağlı yan ağrısı ile başvurabilirler.

2.1.4. Tanı ve Evreleme

Gross veya mikroskopik hematüri ile başvuran hastalarda öncelikle ürolojik açıdan değerlendirilmelidir. Hematürinin spontan olarak çözülmesi yanlışlıkla önemsiz bir klinik antite olduğunu düşündürebilir. Mesane kanseri idrar yolu enfeksiyonuna benzer klinik verebileceği gibi her ikisi beraber de bulunabilir. Hem idrar yolu enfeksiyonu hem ürotelyal kanserler hematüriye neden olabilirken skuamöz hücreli ürotelyal kanserlerin %50'sinde bakteriüri eşlik eder. İdrar yolu enfeksiyonu sıklıkla iritativ semptomlarla bulgu verir. İrritatif semptomlar CIS ya da kas invaziv kanser bulgusu da olabilir.

CIS yanlışlıkla idrar yolu enfeksiyonu tanısı alarak tedavi edilir ve tedaviden sonra semptomlar gerilemez. Bu hastalarda ileri değerlendirilme yapılması gerekmektedir. Mantar ve tüberküloz için alınan kültürlerle ek olarak sitoloji de değerlendirilmelidir. Hastaya açıklayabilecek bir etken saptanmaması durumunda sitoloji bakılmalıdır. Sistoskopide kırmızı kadifemsi görünüm inflamasyonu düşündürür bununla birlikte gross bakıda CIS değerlendirilemeyebilir.

Tanısal testler idrar sitolojisini ve kullanılabilir çeşitli tümör belirteçlerini içermektedir. Bu testler CIS saptamak için yüksek duyarlılığa sahip olsa da tümör tipini belirlemek için biyopsi yapılmalıdır.

2.1.4.1. Sistoskopi

Başlangıç tanı ve evrelemede altın standart sistoskopidir. Çünkü düşük risklidir görüntüleme esnasında biyopsi örneği alınabilmekle birlikte papiller tümörün tek girişimle rezeksiyonuna olanak sağlar [12, 13]. Sistoskopi sırasında tüm şüpheli lezyonlardan biyopsi veya transüretal rezeksiyon (TUR) yapılmalıdır. Sistoskopi genellikle ayaktan hastalarda genel anestezi altında yapılmaktadır. İdrar sitolojisi pozitif ancak başlangıç sistoskopik incelemede patoloji saptanmayan hastalarda, normal görünen epitel biyopsisi, prostatik üretra, üreterler ve renal pelvis mutlaka değerlendirilmelidir. Yüksek riskli hastalarda doğru evreleme için ilk yapılan tanısal TUR dışında ikinci rezeksiyon yararlı olabilir.

2.1.4.2. Sitoloji ve diğer idrar temelli testler

Ürotelyal kanser değerlendirilmesinde idrar sitolojisi altın standart noninvaziv metoddur. Sitoloji ile intakt hücrelerdeki morfolojik değişiklikler değerlendirilir. Dökülen hücreler mikroskopta görülebilir. Ayrıca ürotelyal kanserler, hücresel kümeleşme, artmış nükleer sitoplazmik oran, nukleolus ve atipi görülebilir. Sitoloğun deneyimi tanısal duyarlılıkta ayrıca önem arz etmektedir.

Yeterli üriner sitolojik değerlendirilme için en az 100 mL idrar örneği çalışılmalıdır. Sabah ilk idrar tercih edilmez, gece boyunca mesanede hücreler çöker distorsiyone olur tanısal değerlendirme güçleşir. Mesane yıkaması ile alınan örneklerin değerlendirmesinde duyarlılık özellikle yüksek dereceli tümörler için daha yüksek olmakla beraber yine de yanlış pozitif sonuçlar izlenebilmektedir.

Sistoskopi ile beraber idrar sitolojisi özellikle yüksek dereceli lezyonların değerlendirilmesinde katkı sağlayabilmekte olup düşük dereceli lezyonların saptanmasında duyarlılığı düşüktür. Sitoloji kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin tanısında altın standart kabul edilmekle birlikte duyarlılığı düşük olup son yıllarda destekleyici biyomarkerlar tanımlanmıştır. Tümör ilişkili biyomarker olarak çalışılmakta olan biyomarkerlar Ki67, survivin (SVV), sitokeratin 20 (CK20). Ki-67 nukleer bir protein olup hücre bölünme hızı ve sayısı ile koreledir. Ki-67 mRNA idrarda saptanabilir ve mesane kanser tanısında kullanılabilecek non-invaziv potansiyel bir biyomarkeri oluşturmaktadır. SVV ise apoptozis inhibitörü proteindir. Sadece timus, plasenta ve endotelyumda bulunur. Mesane kanserini de içeren pek çok kanserde kemoterapi indüklü apoptozise dirençli kötü prognoz kriteri olarak bulunmuştur. CK20 ise bir sitokeratin alt tipi olup ürotelyal kanserlerde idrarda saptanabilir [14].

Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) pek çok kanserdeki genetik aberrasyonların değerlendirildiği bir teknik olup, ürotelyal kanserlerde en sık görülen genetik değişiklikler p16, 9p21 kaybı ve 3, 7, 17 kromozom anöplöidileri izlenmekte ve bu nedenle multitarget FISH problemleri ile bu spesifik aberrasyonları tanımlamak sureti ile ürotelyal kanser tanılarında kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır [15].

Tanımlanan bu yeni yöntemlerin sistoskopi sitoloji kombinasyonuna üstünlüğü gösterilememiştir.

2.1.4.3. Radyolojik değerlendirme

Ürotelyal kanserler multifokal olabileceği için tüm üriner sistem değerlendirilmelidir. Ayrıca tümörün yeri, yaygınlığı ve derinliğini saptamak için de görüntüleme testleri yararlı olabilir. Anatomik olarak mesane çeşitli katmanlardan oluşur. Doğru lokal evreleme görüntüleme ile bu katmanların güvenilir ayırımına bağlıdır. Radyolojik değerlendirme hasta yönetimine rehberlik etmede önemlidir. Objektif evreleme için primer tümör elverişli şekilde tanımlanmalı, lokorejyonel hastalık yayılımı ve metastaz varlığı değerlendirilmelidir. Yeni görüntüleme yöntemleri tedavi öncesi evreleme, tedavi yanıt değerlendirme ve uzun dönem gözetimde sistoskopiye alternatif

sağlamaktadır. Bu gün bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezolusyonlu görüntüleme (MRG) standart evreleme yaklaşımını oluşturmaktadır [16].

2.1.4.3.1. Bilgisayarlı Tomografi

Multidetektörlü bilgisayarlı tomografi mesane kanseri radyolojik değerlendirmesinde başlıca yöntemi oluşturmaktadır. Mesane kanseri tanısında sensitivitesi %85 ve spesifitesi %94 olarak raporlanmıştır. Tümörün saptanması boyutuna ve morfolojisine bağlıdır. Flat lezyonlar, CIS, 1 cm'den küçük tümörler ve yakın zamanda rezeksiyon öyküsü olanlar yüksek olasılıkla yanlış negatif olarak değerlendirilmektedir [17].

2.1.4.3.2. Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) klinik pratikte bilinen mesane kanser takibinde kasa invazyon düşündüren hidronefroz varlığında dahi değerlendirilmek için kullanılmaz. Bununla birlikte hematüri araştırılmasında özellikle geniş renal kitleleri ve üst üriner traktı değerlendirmede önemli bir tanısal araçtır. USG de tümör saptanmaması mesane kanseri tanısını ekarte ettirmez [18].

2.1.4.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG nin yumuşak doku değerlendirmesindeki üstünlüğü mesane kanseri değerlendirmesinde önemlidir. Gadolonyumlu görüntüleme %85 doğrulukla kasa invaziv olmayan mesane kanserini kasa invaziv mesane kanserinden ayırırken ayrıca %82 doğrulukla organ sınırlı hastalığı organ sınırlı olmayan hastalıktan ayırır [19]. Kasa invaziv ve ekstrevezikal hastalık değerlendirmede MRG, BT'ye üstündür, bu nedenle lokal evrelemede definitif tedavi öncesi MRG önerilir [18, 19].

2.1.4.3.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET/BT birleşik değerlendirilmesi tümörün 3 boyutlu yapısı ve fonksiyonu hakkında bilgi verir. 18-Fluorodeoksiglukoz (18-FDG) güncel olarak PET değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan izleyici olup, pek çok kanser tipinde izlemde başlangıç evresi, tedavi yanıt değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. 18-FDG-PET mesane kanseri primer hastalık evrelemesinde, lokal rekürrens ve perivezikal nodal hastalık değerlendirilmesinde kullanımı güçtür çünkü üriner atılıma uğrayan izotopu ile interferans gösterir. Bu nedenle mesane tekrarlayan hastalık değerlendirilmesi için diüretik infüzyonu, oral hidrasyon ile FDG-yıkama yapılarak sensitivitesi %86,7 spesifitesi %100'e yükseltilebilmektedir [20]. Metastatik mesane kanseri değerlendirilmesinde 18-FDG-PET'in klinik kanıtları olsa da başlangıç değerlendirilmesinde kısıtlılıklarından ötürü kullanılması önerilmemektedir [18].

2.1.4.3.5. BT Ürografi

Son zamanlarda BT eşliğinde ürografi ile mesane kanser evrelemesi için kullanılabilirliği değerlendirilmekte ve “machine learning” yaklaşımı üzerine çalışılmaktadır. Mesane kanser evrelemesinde öngörü niteliğinde olup mesane lezyonlarının morfolojik yapısını ve dokusunu değerlendirmede kullanışlıdır. LDA (linear discriminant analysis), NN (neural network), SVM (support vector machine) yöntemleri kullanılmakta olup sonuçlar tutarlı görülmektedir. Bu konuda mesane evrelemesinin geliştirilmesi için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir [21].

2.1.4.4. Evreleme

Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) kanser evrelemesinde tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) sistemini tanımlamış olup günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ta, T1 ve CIS eskiden superfisial mesane kanseri olarak adlandırılırken T2, T3 ve T4 geleneksel olarak invaziv mesane kanseri olarak adlandırılmaktadır. Bununla birlikte

ürolojik onkologlar bugün Ta, T1 ve CIS için superfisiyal kanser terimi kullanılmasını önermemektedir, çünkü her birinin tedavisinin ve prognozunun farklı olduğunu ifade etmektedirler [22].

Ürotelyal kanserler histolojik olarak düşük grad (grad 1-2) ve yüksek grad (grad 3) olarak ikiye ayrılabilir. CIS tam kat mukozal kalınlaşma ve epitelyumda yüksek grad displazi olup kötü prognozla ilişkilidir.

Evreleme için tablo 2 ve 3'e bakınız.

Tablo 2. Ürotelyal Kanserlerde TNM Sınıflaması

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
T0	Primer tümör kanıtı yok
Ta	Non-invaziv papiller karsinom
Tis	Karsinoma in situ: flat tümör
T1	Lamina propriyaya invaze
T2	Muskularis propriyaya invaze
pT2a	Superfisiyal muskularis propriyaya invaze (iç yarısı)
pT2b	Derin muskularis propriyaya invaze (dış yarısı)
T3	Perivezikal dokuya invaze
pT3a	Mikroskopik olarak tespit edilebilen
pT3b	Makroskopik
T4	Çevre dokuya invazyon
T4a	Prostatik stroma, uterus, vajinaya invazyon
T4b	Pelvik duvar, abdominal duvara invazyon
Bölgesel Lenf Nodu (N)	
Nx	Lenf nodu değerlendirilemedi
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Gerçek pelviste tek lenf nodu tutulumu (perivezikal, obturator, internal ve eksternal iliak, sakral lenf nodu)
N2	Gerçek pelviste multiple lenf nodu tutulumu (perivezikal, obturator, internal ve eksternal iliak, sakral lenf nodu)
N3	Common iliak lenf nodu tutulumu
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Common iliak arterin ötesinde lenf nodu tutulumu ile sınırlı
M1b	Lenf nodu tutulumu olmayan uzak metastaz

Tablo 3. Ürotelyal Kanserlerde Evreleme

Evre	T	N	M
Evre 0a	Ta	N0	M0
Evre 0is	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Evre 3A	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
	T1-4a	N1	M0
Evre 3B	T1-4a	N2-N3	M0
Evre 4A	T4b	N1-3	M0
	T1-4	N1-3	M1a
Evre 4B	T1-4	N1-3	M1b

2.1.5. Ürotelyal Kanserlerin Yönetimi

2016’da prostat ve mesane kanseri ile renal hücreli kanserde major gelişmeler yayınlandı. Tümör onkogenezinde patolojik mekanizmaları aydınlatan moleküler ve genetik bozuklukların anlaşılması ile ürolojik tümörlerin tedavisinde pek çok gelişme kaydedildi [23]. Kanser genom atlası projesine göre, ürotelyal kanserlerdeki yeni potansiyel moleküler tedavi hedefleri FGFR23, PI3 K/AKT, RTK/RAS, CDKN2A, ARIDIA, ERBB2 olarak tanımlanmıştır [23].

2.1.5.1. Metastatik Ürotelyal Kanserlerde Tedavi

2.1.5.1.1. Sisplatin İçin Uygun Olan Hastalarda Birinci Sıra Tedavi

İleri evre ürotelyal kanserlerde sisplatin içerikli kombine tedavi standart rejimi oluşturmaktadır. Sisplatin temelli tedavilerin üstünlüğü çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. CG (sisplatin-gemsitabin) ve MVAC (metotreksat-vinblastin-doksorubisin-sisplatin) Her iki rejimin de etkinliği arasında belirgin fark yokken,

MVAC tedavi rejiminin toksisitesi daha yüksektir [24]. Her iki rejimin de etkinliğinin karşılaştırıldığı uzun dönem bir çalışmada 5 yıllık sağ kalım oranları CG de 14 ay iken MVAC da 15,3 ay olarak izlenmiş olup genel sağkalım arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir [25]. Yan etki profilinin daha iyi olması (düşük oranda nötropeni, oral mukozit, alopesi...) nedeni ile ilk sırada daha çok CG tercih edilmektedir.

Yüksek yoğunlukla (high dose metotreksat vinblastin doksorubisin sisplatin – HD MVAC) iki hafta GCSF desteği sonrası çift doz sisplatin ve doksorubisin verilmesine olanak sağlar [26].Yüksek yoğunluklu MVAC, standart doz MVAC'a göre daha yüksek oranda tam remisyon sağlar. GC rejimi ise standart olarak önce 1. , 8. Ve 15. gün 1000-1250 mg gempitabin ile 2.gün 70 mg/m²sisplatin 28 günde bir olarak planlanmış olup bu doz altında hastaların %58'inde grade 3-4 nötropeni ile %78'inde grade 3-4 trombositopeni izlenmiştir [27].

Erken dönem fazI/II çalışmalarda paklitaksel içeren üçlü rejimlerin etkili olması üzerine gempitabin/sisplatin/paklitaksel ile gempitabin/sisplatin karşılaştırmalı değerlendirilmesini içeren faz III EORTC çalışması yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda üçlü rejimde paklitaksel-sisplatin-gempitabin (PCG) genel sağ kalımda 3,1 ay artış izlendiği raporlanmıştır. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişememiştir [28].

EAU metastatik ürotelyal kanserlerde fit hastalarda 1. sıra tedavide GC, PCG, MVA (tercihen GCSF ile) veya HD-MVAC (G-CSF ile birlikte); ASCO ise GC, MVAC veya HD-MVAC (G-CSF ile birlikte) rejimlerini önermektedir. Her iki rehber de sisplatin alabilecek hastalarda karboplatin ve nonplatin içerikli kombine kemoterapiyi önermemektedir.

2.1.5.1.2. Sisplatin Uygun Olmayan Hastalar İçin Birinci Sıra Tedavi

İleri evre ürotelyal kanserlerin önemli bir kısmı sisplatin bazlı tedavi alamayacak fit olmayan hasta olarak tanımlanmaktadır [24]. EORTC tarafından 1997 yılında ve

sonrasında çeşitli çalışma gruplarınca statin alamayacak hasta kriterleri tanımlanmıştır. Bunları; ECOG performans statüsü 2 veya Karnofsky indeksi %60-70 olan, kreatin klirensi 60 mL/dk nın altında olan, işitme kaybı veya grade 2 nöropatisi olan NYHA III kalp yetmezliği olan hastalar oluşturur.

Bu hasta grubuna özel açık standart bir tedavi olmamakla birlikte genellikle sisplatin yerine karboplatin tercih edilir. Tamamlanmış faz III karşılaştırmalı randomize kontrollü çalışma olmamakla birlikte, yapılan çalışmaların metaanalizii sisplatin bazlı tedavilerin karboplatin bazlı tedavilere göre tam yanıt (rölatif risk:3,54; %95 CI: 1,48 - 8,49;P=0,004) ve genel sağkalım (rölatif risk: 1,33; %95 CI: 1.04 to 1.71;P=.025 oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir.), [29]. NCCN rehberleri metastatik ürotelyal kanserlerde 1.sıra tedavide gemsitabin sisplatin veya MVAC önermektedir. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda karboplatin önermemektedir.

Sisplatin alamayan hastalara alternatif kemoterapi için çok sayıda çalışma yapılmış olmakla birlikte en çok araştırılan gemsitabin-karboplatin ikilisi olmuştur [29]. EORTC faz II/III randomize kontrollü gemsitabin-karboplatin (GC) ile metotreksat-vinblastin-karboplatin (M-CAVI) karşılaştırılmalı çalışmasında fit olmayan hasta olarak tanımlanan ECOG performans statüsü 2 olan veya GFR 30-60 mL/dk arasında olan hastalar alınmıştır. Progresyonsuz sağ kalım GC kolunda 5,8 ay iken M-CAVI kolunda 4,2 ay olarak izlenmiş; genel sağ kalım ise GC kolunda 9,3 ay iken M-CAVI kolunda 8,1 ay izlenmiştir. Tedavi yanıtı anlamında önemli farklılık izlenmezken toksisite M-CAVI kolunda daha yüksek oranda izlenmiştir [28].

Sisplatin alamayan hastalarda en çok tercih edilen rejim gemsitabin karboplatin olmakla birlikte hematolojik toksisite nedeni ile karboplatin genellikle AUC<5 önerilmektedir [30].

2.1.5.1.3. İkinci Sıra Tedavi

Sisplatin içerikli tedaviye yanıt oranı yüksek olmakla beraber progresyonsuz sağ kalım ortalaması 8 ayken, 5 yıllık genel sağkalım oranı %15'tir. Platin bazlı tedavi sonrası relaps olan hastalar kötü prognozludur. Bu hastalar için tanımlanmış standart bir tedavi protokolu yoktur. Paklitaksel, pemetrekset, docetaksel, gemsitabin gibi çok sayıda sitotoksik tedavi ile yapılmış tek ajan faz II çalışmalar mevcut olup yanıt oranları %8-30 arasında, genel sağkalım ise 5,5-10,8 ay arasında değişmektedir [31].

2009'da yeni bir mikrotübül inhibitörü olan vinflunin ile yapılan en iyi destek tedavisi karşılaştırmalı faz III çalışmada sağ kalım 6,9 aya 4,3 ay olup anlamlı olarak sağkalımda artış izlendiğini görülmüştür [32]. Ayrıca genel yanıt, hastalık kontrol oranı ve hastalıksız sağ kalım oranı da anlamlı yüksek bulunmuş olup EMA tarafından 2. sıra tedavide onay almıştır [33]. İkinci sıra tedavide çeşitli kombine tedaviler çalışılmakla birlikte en yüksek tedavi yanıt oranı ve genel sağkalım gemsitabin+paklitaksel ile izlenmiştir [34].

Genellikle kombine kemoterapilerin tedavi yanıtları daha iyi olmakla birlikte toksisitelerinin daha yüksek olması nedeni ile daha iyi sağkalım sağlayamamaktadır. Bu nedenle konvansiyonel kemoterapitiklerin kombinasyonu tedavide önerilmemektedir [35].

2.1.5.1.4. Hedefe Yönelik Tedavi

Ürotelyal kanserler dünya genelinde önemli bir mortalite nedenidir. Mevcut tedaviler ile tam remisyon sağlanamaması ve mevcut tedavilerin toksisitelerinin yüksek olması yeni tedavi seçeneklerine olan ihtiyacı göstermektedir.

Kanser patogenezi ile ilgili çalışmalarla beraber hedefe yönelik tedaviler geliştirilmektedir. Ürotelyal kanser kök hücresi ilk 2009'da tanımlanmıştır. Ürotelyal kanser kök hücreleri orijini ile ilgili bir konsensus bulunmamaktadır. Bununla birlikte

son çalışmalar normal ürotelyal hücrenin çeşitli mutasyonlarla kanser kök hücresine transformasyonu sonucu ürotelyal kök hücre, bazal hücre, intermediate hücre ve iyi diferansiye şemsiye hücrelerine dönüştüğünü göstermektedir [36].

En yaygın tanımlanan markerlar ile yolaklar CD44, CD133, ALDH1, SOX2 & SOX4, BMI1, EZH1, PD-L1, MAGE-A3, COX2/PGE2/STAT3, AR, Shh, Wnt/b-catenin, Notch, PI3K/Akt, TGF-b, miRNA'dır [37].

Kanser genom atlası (TCGA) kapsamında 131 ürotelyal kanserin ayrıntılı değerlendirmesi sonucunda; tümörlerin %76'sında, bir kısmı daha önceden bilinen, bir kısmı ise ilk kez ortaya konan, tedavi için hedef olmaya aday potansiyel moleküler değişiklikler belirlenmiş olup örneklerin %42'sinde PI (3)K/AKT/mTOR yolağı, %45'inde de ERBB2 dahil RTK/MAPK yolağı ile ilgili hedefler saptanmıştır. Ayrıca diğer sık görülen tümörlerle karşılaştırıldığında daha yüksek oranda kromatin düzenleyici genler ile ilgili mutasyonlar izlenmiştir [38].

2.1.5.1.5. Sinyal Yolak İnhibitörleri

PI3K/AKT/mTOR inhibitörleri: Ürotelyal kanserlerin %40'ında PI3K/AKT/mTOR yolağı bozulmuştur. Bu yolağı hedef alan ilaçlar 5 gruba ayrılabilir; PI3K inhibitörleri, PI3K/mTOR dual inhibitörleri, mTOR inhibitörleri, AKT inhibitörleri ve PDK1 inhibitörleri [39]. Preklinik çalışmalar bir mTOR inhibitörü rapamisin'in mesane kanseri gelişimini önlemede etkili olabileceğini göstermiştir [39]. Benzer sonuçlar yine bir mTOR inhibitörü olan everolimus 9 mesane tümör hücre serisi ve ksenograft çalışmasında da elde edilmiştir [40]. Ancak klinik çalışmalar hayal kırıklığına uğratmıştır [39]. Platin tuzlarına refrakter hastalar üzerinde çalışılmıştır. Ancak bir faz II çalışmada kötü prognostik faktörlere rağmen hastalık 14 ay süre ile kontrol altına alınmıştır. İlginç olarak tedaviye cevap vermeyenlerin yarısından fazlasında PTEN ekspresyonu olmadığı ve PTEN ekspresyon kaybı olduğu izlenmiştir. Bu da everolimus tedavi yanıt öngörüsünde PTEN'in bir biyomarker olarak kullanılabileceğinin altını çizmiştir [40]. PI3K/AKT/mTOR yolağının mesane kanser patogeneğinde genetik

bozukluklarında önemli bir yüzdeye sahip olması nedeni ile bir tedavi hedefi olarak yerini korumaktadır. Tek başına mTOR inhibisyonunun negatif geribeslemeyi ortadan kaldırarak PI3K aktivasyonunu artırmasıyla tedavi yanıtını azalttığı düşünülmektedir. Bu nedenle yolağın kombine inhibisyonu ile birlikte, tedavi yanıtını öngören biyomarkerlar tanımlanması ile tedavi seçiminin yanıtı arttıracacağı düşünülmektedir [39].

FGFR sinyal inhibisyonu: Ürotelyal kanserler FGFR genetik bozukluk sıklığı yüksek olan kanserlerdendir. Bu nedenle potansiyel bir tedavi hedefi oluşturmaktadır. 126 hastada çalışılan yeni jenerasyon sekans analizinde ürotelyal kanserlerin %33'ünde FGFR aberrasyonu izlenirken en sık görülen alt grubu FGFR3 oluşturmaktadır [41]. FGFR3 aktivasyonu ürotelyal kanserlerde tümör gelişimi ve anjiogenezisde önemli bir etkidir. FGFR3 mutasyonu, kasa invaziv olmayan, kasa invaziv ve metastatik mesane kanserlerinde değişkenlik göstermektedir. Bazı literatürler kasa invaziv kanselerde daha yüksek ekspresyonu olduğunu belirtirken bazı literatürler düşük riskli kanserler wild tip FGFR3 ile karşılaştırıldığında daha yüksek ekspresyonu olduğunu belirtmektedirler [42].

Mesane kanser hücre serileri ve xenograft ile yapılmış bir çok prelinik çalışmada FGFR inhibitörlerinin ve onlar aracılığı ile FGFR sinyal yolağı blokajının antiproliferatif aktivite gösterdiği izlenmiştir [41]. Küçük molekül inhibisyonları (FGFR1,FGFR2 ve FGFR3) sonuçları cesaret vericidir. Henüz araştırılmakta olan oral FGFR3'ü içeren anjiojenik inhibitör olan dovitinib (TKI258) ürotelyal kanserlerde çalışılmıştır. FGFR3 mutasyonu olan grupta progresyonsuz sağ kalım 3 ay iken, FGFR3 mutasyonu olmayan grupta progresyonsuz sağkalım 1,8 ay olarak hesaplanmıştır [41]. Bir diğer FGFR inhibitör çalışması ise BGJ398 olup çalışması (NCT0210967) henüz devam etmektedir.

FIERCE-21 faz Ib/II çalışmasında FGFR3'e karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikoru vofatumab (B701)'ın birinci sıra tedaviye dirençli lokal ileri ve metastatik hastalarda tek başına veya dosateksel ile kombine kullanımının plasebo ile karşılaştırıldığı çalışma devam etmekte olup paylaşılan ilk sonuçlara göre beklenen myelosupresyonla birlikte metastatik ürotelyal kanserlerde tolere edildiği görülmüştür (NCT02401542).

FIERCE-22 faz Ib/II çalışmasında ise platin bazlı tedaviye refrakter lokal ileri veya metastatik, hiç immun kontrol noktası inhibitörü kullanmamış hastalarda vofatumab ile pembrolizumab kombinasyonu çalışılmaktadır (NCT03123055).

EGFR sinyali inhibisyonu: EGFR overekspresyonu ürotelyal kanserlerde kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. İleri evre ürotelyal kanserlerde gemsitabin, sisplatin tedavisinin setuksimab ile kombine kullanımının karşılaştırıldığı faz II randomize kontrollü bir çalışmada, genel cevap oranı her iki kolda da benzer görülmüş. Gemitabin-sisplatin (GC) kolundaki yanıt oranı %57,1, iken, gemitabin-sisplatin-setuksimab (GC-X) kolunda %61,4 olarak görülmüş. Progresyonsuz sağkalım ise GC kolunda 8,5 ay iken GC-X kolunda 9,5; ay; genel sağ kalım sıra ile 12,8 ay ve 14,3 ay olarak izlenmiş. Bu çalışmada gemitabin ve sisplatin ile setuksimabın kombine tedavisinin yararı gösterilememiştir [43].

EGFR2 (HER2)/ERBB2: EGFR2 (Her-2/neu, c-erbB2) mesane kanserinde de aktif olduğu gösterilmiş hücre büyümesinde, anjiojenezde ve hücre sağkalım sinyalinde etkin transmembran reseptörüdür [42]. Kanser genom atlasında ürotelyal kanserlerdeki HER2 mutasyon ve amplifikasyonunun %9 oranında olduğu gösterilmiştir [41].

Ürotelyal kanserlerde HER2 ekspresyonun artmış olduğunun gösterilmesi yeni bir tedavi hedefini gündeme getirmiş olup metastatik hastalarda. Birinci sıra tedavide PCG + transtuzumab ile yapılan 44 hastanın alındığı bir faz 2 çalışmada 26 hastada kısmi yanıt, 5 hastada tam yanıt elde edilirken progresyonsuz sağkalım 9,3 ay genel sağkalım 14,1 ay olarak hesaplanmıştır [44].

Bir başka faz II çalışmada ise daha önce bir sıra tedavi almış (neoadjuvan veya metastatik) hastalarda setuksimab tek başına veya paklitaksel ile kombine kullanımı karşılaştırılmış. Setuksimabın tek başına etkili olmadığı görülürken, paklitaksel ile olan kombinasyonunda progresyonsuz sağ kalım 16,4 hafta genel sağ kalım ise 42 hafta olarak hesaplanmıştır [45].

HER1/HER2 reseptör inhibitörü lapatinib ile yapılan randomize kontrollü bir faz III çalışmada ise lapatinibin plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir. Progresyonsuz

sağkalım lapatinib kolunda 4,5 ay iken plasebo kolunda 5,1 ay olarak hesaplanmıştır [46].

Afatinib ise yüksek selektif, geridönüşümsüz EGFR ve HER2 reseptör inhibitörü olup in vitro ortamda mesane kanser hücrelerine de inhibitör özellik göstermiştir [47]. Platine refrakter metastatik ürotelyal kanser hastalarında yapılan 23 vakalık bir seride, primer sonlanım noktası 3 aylık sağkalım olarak değerlendirilmiş ve düşük bulunmuş olmakla birlikte platine refrakter somatik mutasyon ERBB3 overekspresyonu olan subgruplarda anlamlı tedavi yanıtı gözlenmiştir [48].

VEGF reseptör inhibitörleri: Normal ürotelyal doku ile karşılaştırıldığında, ürotelyal kanser örneklerinde artmış anjiogenezis gözlenir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) malign hücrelerin neovaskülarizasyonunu düzenler. VEGF kanser hücre büyümesinde ve tümör progresyonunda bir mitojen gibi davranır [49]. Bu nedenle bir tedavi hedefi olarak belirlenen VEGF reseptörleri ile ilgili çalışmalar olumsuz sonuçlanmıştır.

Hoosier Onkoloji Grubunun yaptığı faz II çalışmada, birinci basamak gempitabin-sisplatin tedavisine bevasizumabın eklendiği 43 hastalık seridetedavi yanıt oranı %72, progresyonsuz sağkalım 8,2 ay, genel sağkalım ise 19,1 ay olarak izlenmiştir. Progresyonsuz sağkalım oranı diğer birinci sıra tedavilerle benzerlik göstermekle birlikte genel sağkalım oranları diğer tedavilere üstün görülmüştür. Diğer tedavilerde ortalama 13,8 ile 18,3 ay sağ kalım oranı izlenmiştir [50]. Bu sonuçlar faz III çalışmalar için cesaret verici olup Alliance grup tarafından yürütülen gempitabin-sisplatin ve gempitabin-sisplatine bevasizumab eklenmesini karşılaştıran faz III çalışma ise devam etmektedir (NCT00942331).

Kaliforniya Kanser Birliği tarafından bir VEGF-trap inhibitörü olan aflibercept ile yapılan bir faz II çalışmada toksisitesi diğer VEGF inhibitörleri ile benzer olmakla birlikte tek başına etkinliği sınırlı izlenmiştir [51].

Ramuricumab VEGFR2 reseptör monoklonal antikoru olup, bu grupta çalışılmış bir diğer tedavi ajanıdır. Çok merkezli randomize 140 hastanın alındığı bir faz II çalışmada hastalar 3 kolda incelenerek ikinci sıra kurtarma tedavileri

karşılaştırılmıştır. Dosataksel-ramuricumab, dosataksel-icrumab ve tek başına dosatakselin karşılaştırıldığı çalışmada progresyonsuz sağkalım sırası ile 5,4 ay;2,8 ay ve 1,6 ay olarak izlenmiştir. Progresyonsuz sağ kalımda anlamlı artış izlenirken genel sağkalım oranları benzer görülmüştür. Ancak lokal ileri ve metastatik ürotelyal kanserlerde platin bazlı tedavi sonrası veya sırasında VEGF sınıfında anlamlı yanıt alınan ilk hedefe yönelik tedavidir [52]. RANGE faz III çalışmasında platine refrakter metastatik ve lokal ileri mesane kanserlerinde (hastaların bir sıra immun kontrol noktası inhibitörü kullanmış olmasına izin verilmiş) ramuricumab ve dosataksel ile plasebo ve dosataksel karşılaştırıldığı 530 hastanın alındığı (ramuricumab kolunda 263 plasebo kolunda 267 hasta) çalışmada progresyonsuz sağkalım ramuricumab kolunda ortalama 4,07 ay (%95 GA:2,96-4,47) iken plasebo kolunda 2,76 ay (%95 GA:0,607-0,943) olarak hesaplanmış olup platine refrakter metastatik hastalarda yeni bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir [53].

Sunitinib VEGFF1-2-3, PDGFA-B, KIT ve fms-like tirozin kinaz 3 inhibitörü olup in vitro çalışmalarda kanser hücre serilerinde inhibitör etkisi gözlenmiştir [54]. Ancak sunitinib ve plasebo karşılaştırması yapılan randomize çift kör bir faz II çalışmada, sunitib kolunda progresyonsuz sağkalım 2,9 ay iken plasebo kolunda 2,7 ay olarak izlenmiş olup anlamlı fark görülmemmiştir [55].

Pazopanib ile paklitakselin karşılaştırıldığı 2.sıra tedavi alan hastalarda yapılmış bir faz II çalışmada ise, genel sağkalım oranları sırası ile 4,7 aya; 8 ay olup; paklitaksel üstün bulunmuştur [56].

2.1.5.1.6. İmmunoterapiler

Kanser genom atlası (TCGA) kapsamında 412 kas invaziv, yüksek gradlı mesane kanseri mutasyon analizinin değerlendirildiği çalışmada 58 gende mutasyon saptanmış ve genel mutasyon yükü APOBEC signaturü ile ilişkilendirilmiş. mRNA'nın alt tipleri olan lncRNA (kodlama yapmayan uzun RNA) ile miRNA (mikro RNA) ekspresyonu sırasıyla luminal papiller subtip ve bazal skuamöz subtip bağlı sağkalım ile ilişkilendirilmiş [38].

Lawrence ve ark. çalışmasında birçok tümör mutasyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında, melanom ve akciğer kanserinden sonra mutasyon yükü en fazla olan tümör mesane kanseri olarak görülmüş [57].

RNA ekspresyon alt tipleri mesane kanseri için luminal, luminal papiller, luminal-infiltrate, bazal skuamöz ve nöronal olmak üzere 5 farklı moleküler alt tipe nitelendirilmiştir. Nöronal subtip en kötü prognoza sahip olup p53 ve RB1 bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir [58].

Protein kodlama sekansını değiştiren mutasyonlar kanser immünoterapisi için gerekli yabancı sinyali sağlayabilen kişisel, yeni antijenler (neoantijenler) yaratır [59].

Bununla birlikte tümör hücreleri tarafından immun sistem baskılanarak adaptif immun sistemin neoantijenleri tanıyarak yanıt geliştirmesi önlenir, tümör hücrelerine karşı tolerans oluşturulur. Normalde selftoleranstaki ve antimikrobiyal immun cevap sırasında doku hasarını sınırlandırmaktan sorumlu olan immun kontrol noktaları, kanser hücreleri tarafından immun yıkımdan kurtulmak için kullanılır [60]. İmmun hücre yüzeyinde bulunan immun kontrol nokta reseptörlerinden en iyi tanımlanmış olanları CTLA-4 (sistotoksik T lenfosit ilişkili protein 4) ve PDCD1/PD1 (programlanmış hücre ölüm proteini) dir. Sağlıklı kişilerde immun sistemin negatif düzenleyicileri olup otoimmunitiyi önlerler. CTLA-4 sinyali immun cevap başlangıcıyla T hücre aktivasyonunu sınırlarken; PD1 yolağı geç immun cevapta etkilidir. Kronik inflamasyon alanlarındaki periferik doku hasarını önler [61]. Fizyolojik koşullarda CD8-sitotoksik T hücresi ve NK (doğal katil) hücreleri tarafından tümör yüzeyindeki antijenler tanınarak yok edilirken; tümör hücrelerinin CD4, CD8, DC (dentritik hücre), B hücresi ve NK hücrelerinde PD-1 ekspresyonunu uyarması ile immun cevap baskılanır ve böylece tümör hücresi immun cevaptan kaçır. PD-1, PDL-1 ligandı ile etkileşerek T hücre aktivasyonunu ve sitokin salınımını inhibe eder [62]. Ayrıca CD4⁺/CD25⁻ (T reg- düzenleyici) dönüşümünü uyararak antijen sunucu hücre inhibisyonu üzerinden de immunsupresyon sağlar [63].

İmmun kontrol noktalarının blokajı ile melanom, küçük hücre dışı akciğer kanseri ve renal hücreli kanser tedavilerinde başarı sağlanmış olup benzer mutasyonlara sahip

olan mesane kanserinde de başarılı olacağı öngörülmüştür [64, 65, 66]. 2016 yılından bu yana platin bazlı tedaviye refrakter metastatik ürotelyal kanserlerde beş farklı PD-1 inhibitör ajanı onaylanmıştır [67].

1980 yılından beri kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin tedavisinde kullanılmakta olan ve altın standart tedaviyi oluşturan intrazevikal BCG de tam olarak etki mekanizması bilinmemekle birlikte modern immunoterapinin mesane kanser tedavisinde faydalı olabileceğini düşündüren ilk immunmodulatör tedavidir [68, 69, 70].

CTLA-4 blokajının anti-tümör aktivite gösterdiği gösterilmiştir. Patojenlere karşı olan immun yanıtta ve otoimmunetede T hücresi pivotal bir rol oynar. T hücre aktivasyonu için iki sinyal gereklidir. İlk sinyali TCR (T cell receptor)'e spesifik antijenin bağlanması oluşturur. T hücre aktivasyonun tamamlanması için ikinci bir sinyale daha ihtiyaç vardır. İkinci sinyal ise parsiyel aktif T hücresi yüzeyinde bulunan CD28 ile matür antijen sunucu yüzeyinde bulunan tamamlayıcı B7 ligandları B7-1 (CD80), B7-2 (CD86) ile bağlanması sonucu meydana gelir. CD28 ligasyonunun olmaması durumu anerjik durum veya apoptozis ile sonlanır. Antijen sunucu hücre ile T hücresi etkileşimiyle CD28 ile beraber CTLA-4 ailesi de uyarılır ve T hücre yüzeyinde CTLA-4 reseptörü oluşur. CTLA-4 B7 ligandları ile bağlanarak CD28 ligasyonunu engeller. Böylece T hücre aktivasyonunun tamamlanmasını önler. CD28 ve CTLA-4 fonksiyonları birbirine bağlı olup hücre selftoleransı ve yabancı antijenlere karşı immun yanıtta önemlidir. Sonuç olarak CTLA-4'ün fonksiyonu T hücre aktivasyonunu yavaşlatma yönündedir. Bu nedenle de CTLA-4 blokajı T hücre aktivasyonunu artırır [71]. Kanser hücrelerinin inhibitör ligandların aşırı üretimi ile immun yanıtı kaçarak immunolojik surveyansını sağladığı bilinmektedir. İlk olarak murin kanser modellerinde CTLA-4 blokajının tümör regresyonu ve kanser reinokulasyonuna dirençle sonlandığı görülmüş [72]. Daha sonra yapılan insan çalışmalarında melanom, küçük hücre dışı akciğer kanseri, mezotelyoma, prostat, over, meme ve ürotelyal kanser tedavilerinde de etkili olduğu gösterilmiş [72].

İpilimumab CTLA-4 blokajında ilk sınıfta tanımlanmış insan monoklonal antikoru olup metastatik melanomlarda genel sağkalımda anlamlı artış sağladığı gösterilmiş ve 2011 yılında FDA tarafından metastatik melanom tedavisinde kullanımı onaylanmıştır [73].

Hoosier Onkoloji Grubu tarafından yapılan faz II çalışmada gemsitabin-sisplatin ile gemsitabin-sisplatin-ipilimumab karşılaştırmalı değerlendirilmiş olup ipilimumab kolunda objektif yanıt %69 iken tam yanıt %17; genel sağkalım 13,9 ay; progresyonsuz sağ kalım ise 7,9 ay olarak hesaplanmıştır. Hastalarda ayrıca immün aracılı toksisiteler izlenmiş olup; ishal (%8), kolit (%6) ve döküntü (%6) oranlarında görülmüştür [74].

PD-1/PDL-1 (Programlanmış Ölüm-1) / (Programlanmış Ölüm Ligandı-1)'in fonksiyonu CTLA-4'ün tersine, enfeksiyona cevap olarak oluşan inflamasyondan sorumlu T hücre aktivitesini ve otoimmüniteyi sınırlamaktır [75]. PD-1 aktivasyonu T hücre aktivasyonu ile indüklenir [76]. Bu da tümör mikroçevresindeki immün dirençten sorumlu mikroçevreyi oluşturur. Kronik antijen maruziyeti kronik viral enfeksiyon veya kanser gibi yüksek persistan PD1 ekspresyonuna neden olur bu da antijen spesifik T hücrelerinde anejriyi indükler [77]. PD1 yolağının major rolü doku ve tümörlerdeki immün cevabı, aktif T hücresinden sekonder lenfoid organlardaki antijen sunulan erken T hücresine kaydırarak sınırlamaktır. Tümörü infiltre eden lenfositlerde PD1 ekspresyonu artarken, tümör hücre yüzeyinde ise PD1 ligandları artar [78]. Pek çok çalışmada ürotelyal kanserlerde de PD-L1 ekspresyonunun diğer solid tümörlerle benzer olduğu gösterilmiş (tümör hücrelerinin yaklaşık %10-20'sinde) olmakla birlikte, lokal ileri ve metastatik kanserlerde ekspresyon oranının daha çok arttığı gözlemlenmiştir [79, 80]. Dahası PD-L1 artması düşük genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur [68]. Bu veriler ürotelyal kanserlerin PD-L1 ekspresyonunu arttırarak immün sistemden kaçtığı düşüncesini desteklemektedir [70].

Atezolizumab, PD-L1 insan monoklonal antikoru olup, PD-1 ile B7.1 (CD80) etkileşimini önler. FDA 2016 da atezolizumabın lokal ileri ve metastatik ürotelyal kanserlerde sisplatin bazlı kemoterapi yetersizliği, adjuvan veya neoadjuvan tedavi

sonrası 12 ay içinde progresyon olması durumunda kullanımını onaylamıştır. Daha sonra ise sisplatin alamayan non-fit kemoterapi naive hastalarda da kullanımı onaylanmıştır [81].

Powles ve arkadaşları tarafından yapılan faz I çalışmasında anti-PD-L1 antikoru olan MPDL3280A (atezolizumab) ile daha önce çoğunluğu en az iki sıra tedavi almış olan, kötü prognostik özellikler taşıyan metastatik ürotelyal kanserli 67 hastanın sonuçlarına bakıldığında PD-L1 ekspresyonu yüksek olanda yanıt oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. PD-L1, 30 hastada immünohistokimya ile 2 veya 3 pozitif boyanma gösterirken (IHC 2/3 grubu), 35 hastada ise IHC skoru 0/1 olarak değerlendirilmiş olup objektif yanıt oranı IHC 2/3 grubunda %43,3 iken IHC 0/1 grubunda %11,4 olarak saptanmıştır [80].

Çok merkezli, kohort atezolizumabın etkinliğinin değerlendirildiği iki koldan bir faz II çalışmada, sisplatin alamayan non-fit tedavi naive hastalar ile platin tedavisine refrakter lokal ileri ve metastatik ürotelyal kanserli hastalar çalışılmış. Sisplatin alamayan non-fit grupta, tedavi yanıt değerlendirmesinde PD-L1 in yüksek pozitif olduğu grup ve negatif olduğu grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiş, sırasıyla tedavi yanıt oranları %28 ve %21 olarak görülmüş. Sisplatine refrakter lokal ileri ve metastatik grupta PD-L1 yüksek ekspresyonu olan grupla düşük olan grubun sağkalımları ise sırası ile 11,4 ay ve 7,9 ay olarak hesaplanmış [82].

IMvigor 211 çok merkezli faz III çalışmasında platin bazlı tedaviye refrakter lokal ileri ve metastatik ürotelyal kanserlerde atezolizumab ile araştırmacının tercihi olan klasik kemoterapi (vinflunin, paklitaksel, dosetaksel birisi) ile karşılaştırmalı çalışmasında gruplar PD-L1 ekspresyonu ile katmanlanarak randomize edilmiş olup (tümör infiltre edici immün hücrelerin <1 [IC0], $1-5$ [IC1], >5 [IC2/3]) genel sağkalımda her kol arasında anlamlı farklılık bulunmazken ortanca genel sağkalım atezolizumab kolunda 11,1 ay (%95 GA:8,6-15,5) iken kemoterapi kolunda 10,6 ay (%95 GA:8,4-12,2) olarak hesaplanmıştır. Ancak hastalar PD-L1 ekspresyon oranı ile tekrar değerlendirildiğinde IC2/3 olan grupta ortanca genel sağkalım oranı atezolizumab kolunda 17,8 ay (%95 GA: 9,7–hesaplanamadı) iken kemoterapi alan kolda 10,6 ay (%95 GA:8,2-14,3) olarak hesaplanmıştır. Çalışmada beklenmedik bir

şekilde PD-L1 ekspresyonu yüksek olan grupta her iki kolda da genel sağkalım oranı yüksek bulunmuş. PD-L1 e alternatif biyomarker olarak tümör mutasyon yükü değerlendirilmiş. Tümör mutasyon yükü yüksek olan grupta ortanca genel sağkalım atezolizumab 11,3 ay (%95 GA: 8,7-13,2) iken kemoterapi kolunda 8,3 ay (%95 GA:7,2-10,4) olarak hesaplanmıştır [83].

Durvalumab da yine bir PD-L1 inhibitörü olup, PD-L1 ile PD-1 aktivasyonun önler. FDA tarafından inop ve metastatik mesane kanserlerinde kullanımı onaylanmıştır. Çok merkezli fazI/II 191 hastanın alındığı metastatik ve inop mesane kanserleri ile yapılan bir çalışmada, PD-L1 (+) grupta tedavi yanıt oranı 17,8 ay (%95 GA:12,7-24). Ortanca progresyonsuz sağkalım 1,5 ay (%95 GA:1,4-1,9) iken ortanca genel sağkalım 18,2 ay (%95 GA:8,1-hesaplanmamış) olarak hesaplanmıştır [84].

Avelumab bir diğer PD-L1 inhibitörüdür. FDA tarafından 2017 yılında platin bazlı tedaviye lokal ileri ve metastatik mesane kanserleri ile platin bazlı neoadjuvan veya adjuvan tedavi sonrası ilk on iki ayda nüks olan hastalarda kullanımı onaylanmıştır. Platine refrakter 44 hastanın alındığı JAVELİN kohort çalışmasında %29,5'i PD-L1 reseptörü (+) izlenmiş. %11,4'ünde tam yanıt %6,3 ünde ise parsiyel yanıt izlenmiş. PSK 11,6 hafta GSK 13,7 ay olarak hesaplanmıştır [85].

Nivolumab PD-1 monoklonal antikoru olup lokal ileri ve metastatik mesane kanserlerinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Checkmate 032 çok merkezli fazI/II çalışmasında nivolumab platine refrakter lokal ileri ve metastatik kötü prognozlu hastalar alınmış olup, tedavi yanıt oranı %24,4 ortalama sağkalım 9,7 ay ve 1 yıllık sağkalım oranı %45,6 olarak hesaplanmış, nivolumab güvenilirliği ve etkinliği gösterilmiştir [86]. Sonuçlar Rosenberg'in PD-L1 inhibitörü atezolizumab ile yapılan faz 2 çalışması ile benzer nitelikte [82]. Dako immunhistokimyasal yöntemi ile değerlendirilen PD-L1 ekspresyon oranına göre >%1 genel sağkalım 16,2 ayken <%1 olanlarda 9,9 ay olarak hesaplanırken tedavi yanıt oranı ile PD-L1 ekspresyon oranı korele izlenmemiş. Bu nedenle PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak nivolumab platine refrakter hastalarda yanıt izlenmiş [86]. Check mate 275 (NCT02387996) platine refrakter ve metastatik veya lokal ileri mesane kanserlerinde faz II nivolumab çalışmasında ise PD-L1 ekspresyon oranını %5 altı ve üstüne göre

düşük ve yüksek olarak sınıflamış olup, yüksek olan grupta tedavi yanıt oranı %28,4 iken düşük olan grupta tedavi yanıt oranı %15,8 olarak hesaplanmış. Sağ kalım oranları ise PD-L1 ekspresyonu >%1 olanlarda 11,3 ay iken, <%1 olanlarda 5,95 ay olarak hesaplanmış [87].

Pembrolizumab da PD-1'e karşı geliştirilmiş IgG4/kappa izotopu olan insan monoklonal antikorudur. KEYNOTE 012 (NCT01848834) lokal ileri ve metastatik mesane kanserleri kohortu olan faz IB pembrolizumab çalışması devam etmektedir. IHC ile %1 ve daha fazla boyananlar PD-L1 pozitif kabul edilmekte olup 2 haftadabir 10 mg/kg pembrolizumab verilmekte olup 4 haftada bir RECIST kriterlerine göre yanıt değerlendirilmektedir. 33 hastanın 8'inde (%28) tedaviye tam yanıt alınırken, genel sağkalım 12,7 ay olup; 1 yıllık sağkalım oranı 52,9 olarak hesaplanmıştır [88].

Bu çalışmayı platine refrakter ileri evre ürotelyal kanserlerde faz III pembrolizumab ile araştırmacının seçimi olan sitotoksik kemoteröpatikler dosetaksel, paklitaksel ve vinflunin ile randomize karşılaştırmalı KEYNOTE-045 (NCT02256436) çalışması izledi. 266 hasta pembrolizumab 255 hasta standart kemoterapi kolunda olup, progresyona veya kabul edilemez toksisiteye kadar 3 haftada bir tedavi verilmiş. Pembrolizumab kolunda ortalama sağkalım 10,3 ay; standart kemoterapi kolunda 7,4 ay olarak hesaplanmış (p=0,002). Tam yanıt oranı ise pembrolizumab kolunda %21,1 iken kemoterapi kolunda %11,4 olarak hesaplanmış [89].

Sisplatin alamayan lokal ileri ve metastatik ürotelyal kanserlerde birinci sıra tedavide pembrolizumab etkinliğinin değerlendirildiği çok merkezli faz II KEYNOTE052 (NCT02335424) çalışmasında, 3 haftada bir 200mg pembrolizumab hastalık progresyonuna veya karşılanamayan toksisiteye kadar bu etkiler görülmeyen hastalarda ise 24 aya tamamlanacak şekilde verilmiş.%24 hastada tam veya parsiyel cevap alınırken; 6 aylık progresyonsuz sağkalım %30, genel sağkalım ise %67 hastada görülmüş. Çalışma sonucunda sisplatin alamayan hastaların tolere edebilmesi durumunda birinci sıra tedavide pembrolizumab önerilmektedir. Grad 4 yan etki profili hastaların %5'inden azında görülmektedir [90].

KEYNOTE-361 faz III çalışması devam etmektedir. (NCT02335424).

Atezolizumab, avelumab, durvalumab, nivolumab ve pembrolizumabın platine refrakter lokal ileri veya metastatik mesane kanserlerindeki etkilerinin izlendiği çalışmaları karşılaştırdığımızda yanıt oranı sırasıyla %15, %18,2, %20,4, %19,6 ve %21,1 olarak izlenirken progresyonsuz sağkalım ise yine sırasıyla 2,1 ay; 2,9 ay; durvaluman için çalışılmamış, 2 ay; 2,1 ay ve genel sağ kalım size yine sırayla 7,9 ay; 13,7 ay; durvalumab için çalışılmamış, 2 ay ve 2,1 ay olarak hesaplanmış [88].

Tablo 4. PD-L1 inhibitör çalışmalarının karşılaştırılması

İlaç	Çalışma	Faz	Yanıt Oranı %	GSK (ay)	PSK (ay)
Atezolizumab[83] (n=931)	NCT02302807IMvigor211	III	23 ^a	11,1	-
Avelumab[85] (n=249)	NCT01772004 JAVELIN	Ib	17,4	7,4	1,6
Durvalumab[84] (n=191)	NCT01693562	I/II	17,8	18,2	1,5
Nivolumab[87] (n=265)	NCT02387996 CheckMate 275	II	19,6	11,3	5,95
Pembrolizumab[89] (n=542)	NCT02256436 KEYNOTE-052	III	21,1	10,1	2,1

* Atezolizumab çalışmasında progresyonsuz sağkalım hesaplanmamış
a-PD-L1 %5 üzerinde olan grup değerlerini içerir tablo.

İmmun Tedaviler İçin Prediktif/Prognostik Değerler: İmmun kontrol noktası inhibitörlerinin ürotelyal kanserlerde etkin ve tolerabilitesini yüksek olması nedeni ile alternatif bir alternatif bir kemoterapi vaatmektedir. Ancak bazı hastaların immünoterapiye yanıt verirken bazılarının vermemesi cevaplanması gereken sorulardan birisidir. Bunları belirleyecek prognostik etkenler ve biyomarkerlar tanımlanmaya çalışılmaktadır.

PD-L1 ekspresyonu: PD-L1 ekspresyonu PD-1/PD-L1 blokajı etkinliğini belirlemede bugün en geniş kullanım alanı bulan biomarkerdir. Metastatik hastalığı olan ve kemoterapi almış hastaların formalin ile fikse edilmiş parafin örneklerinde tümörü infiltre eden mononükleer hücrelerde PD-L1 ekspresyonu çalışılmış ve ekspresyonu %5'den fazla olan hücreler PD-L1 pozitif olarak tanımlanmış. PD-L1 ekspresyonun pozitif olması sağkalımı artışı ile yüksek ilişkili olduğu gösterilmiş. PD-L1 pozitif olan grubun sağkalımı 23 ay iken, PD-L1 negatif olan grubun

sağkalımı 12 ay olarak hesaplanmış. Bununla birlikte tümör yüzeyindeki PD-L1 ekspresyonu ise sağkalımla ilişkili bulunmamış [91].

İmmün kontrol noktası inhibitörü klinik çalışmalarında, klinik sonuçları öngören PD-L1 ekspresyon cut-off değerleri sağkalım ve tedavi cevabına korelasyonla değerlendirilmiş. Örneğin öncesinde platin ile tedavi edilmiş Imvigor 210 kohortunda PD-L1 ekspresyonu SP142 Ventana yöntemiyle ölçülmüş olup cut-off noktaları IC0 ($\leq 1\%$, IC1 ($> 1\%$, $\leq 5\%$), IC2/3 ($> 5\%$) olarak hesaplanmış. PD-L1 pozitif olan grup (IC2/3) tedavi yanıt oranları düşük ekspresyonu olan gruba göre daha yüksek bulunmuş [82]. Checkmate 275 de SP142 yöntemini kullanmış ve cut off 5% olarak almış ancak tedavi yanıtında PD-L1 pozitifliği ile ilişki gösterilememiş [86]. KEYNOTE-045 CPS ile PD-L1 ekspresyon yüzdesi hesaplanmış olup tümör hücreleri ile tümörü infiltre eden immün hücreler karşılaştırıldığında sağkalım için negatif prediktif olarak görülmüş [87]. Tüm bunlara bakıldığında PD-L1 ekspresyonunun analiz, cut off noktası ve klinik sonuçlarının varyasyon göstermesi nedeni ile immünoterapi yanıtını öngörmede güvenilir değildir [88].

mRNA alt grupları: Kanser genom atlası tarafından 4 tane mRNA alt grubu tanımlanmıştır. Küme I-II daha çok luminal A tipi meme kanserlerine benzerken, tip I papiller morfoloji gösterir, küme III ve IV ise baş boyun ve bazal hücreli meme kanserine benzer şekilde skuamöz diferensiyasyon gösterir. T efektör ve stromal gen ekspresyonu da 3'e ayrılır immün fakir grupta düşük T efektör ekspresyonu olup luminal I benzer immün-inflama grup ise yüksek T efektör ekspresyonu ve düşük stromal ekspresyon luminal II ile benzerlik gösterir, immün suprese grup ise yüksek T efektör ve stromal ekspresyon ile bazal alt tipe benzerlik gösterir. İnflame fenotip yüksek CD8+ infiltrasyonu ile karakterizedir ve immünoterapiye daha iyi yanıt verir [92, 93].

Yüksek Mutasyon Yüğü: Yüksek mutasyon yükünün de immünoterapide pozitif prediktif faktör olarak öngörülebileceği düşünülüyor.

Ayrıca ECOG, gen işaretleri, nodal hastalık durumu da araştırılan prognostik etkenlerdendir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Populasyonu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji kliniği ve Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği ile Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği olmak üzere 3 farklı merkezde 2005 ile 2017 yılları arasında TNM sınıflamasına göre metastatik (M1) mesane kanseri tanısıyla izlenmiş 103 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Veriler hastanelerin elektronik veritabanları ve arşiv kayıtları incelenerek elde edilmiştir.

3.2. Değişkenler ve İzlem Parametreleri

Hastalara ait dosyalardan yaş, cinsiyet, tanı tarihi, sistektomi tarihi, primer tümör lokalizasyonu histolojik tip, evre, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon varlığı, hastalık nüksü ve ölüm tarihleri; KT alan hastalarda verilen rejimin tipi, uygulanan kür sayısı ve ortaya çıkan toksisiteye dair bilgiler ile tanı ve nüks dönemlerindeki laboratuvar değerleri (hemogram, kalsiyum, kreatin, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, albumin, sodyum ve potasyum) elde edilmiştir. Genel sağkalım süresinin belirlenmesinde, metastatik hastalık tanısı aldığı tarih ile ölüm veya son kontrol tarihi arasındaki süre dikkate alınmıştır. Bu parametreler kullanılarak nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve prognostik nutrisyonel indeks (PNI) hesaplanmıştır.

PNI serum albumin ve total lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanan bir oran olup daha çok perioperatif immunnutrisyonel durumu ve postoperatif komplikasyonları değerlendirmek için tanımlanmıştır [94]. $[10 \times \text{serum albümin (g/dL)} + 0,05 \times \text{total lenfosit sayısı}]$ formülü ile hesaplanır. Malign solid kanserlerin uzun dönem sonlanımda hastanın nutrisyonel ve immunolojik durumunun ilişkisinin kanıtlarının artmıştır. Bunlara ek olarak PNI tumorogenezis ve kanser progresyonu ile ilişkili immun reaksiyonu göstermesi, solid kanserlerde prognostik faktör olarak kullanımını

gündeme getirmiş olup kolorektal kanser, gastrik kanser, malign plevral mezotelyoma, hepatoselluler kanser, pankreatik kanser arasındaki ilişki tanımlanmıştır [95, 96, 97, 98, 99].

3.3. İstatiksel Analiz

Veriler IBM SPSS 20.0 programına girilmiş ve istatistiksel analizler yinebu program kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. İki bağımsız grup arasında karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır. Sürekli veriler ortalama değer±standart sapma, kategorik değişkenler ise n ve yüzde değerleri ile verilmiştir. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile yapılmıştır. Sağkalım verilerinde gruplar arası karşılaştırmalarda log-rank testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Sağkalım üzerine etkili olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla ileri doğru adımsal (stepwise) cox regresyon analizi kullanılmıştır. Bu analize hastaların komorbidite durumu, ECOG performans durumu, lenfosit/nötrofil oranı, albumin düzeyi dahil edilmiştir. İstatistiksel olarak $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

3.4. Etik Standartlar

Bu çok merkezli çalışma için Ankara üniversitesi tıp fakültesi etik kurulundan, 14/01/2019 tarihli 01-98-19 nolu etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamızda Helsinki Bildirgesi etik kurallarına riayet edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Karakteristikleri

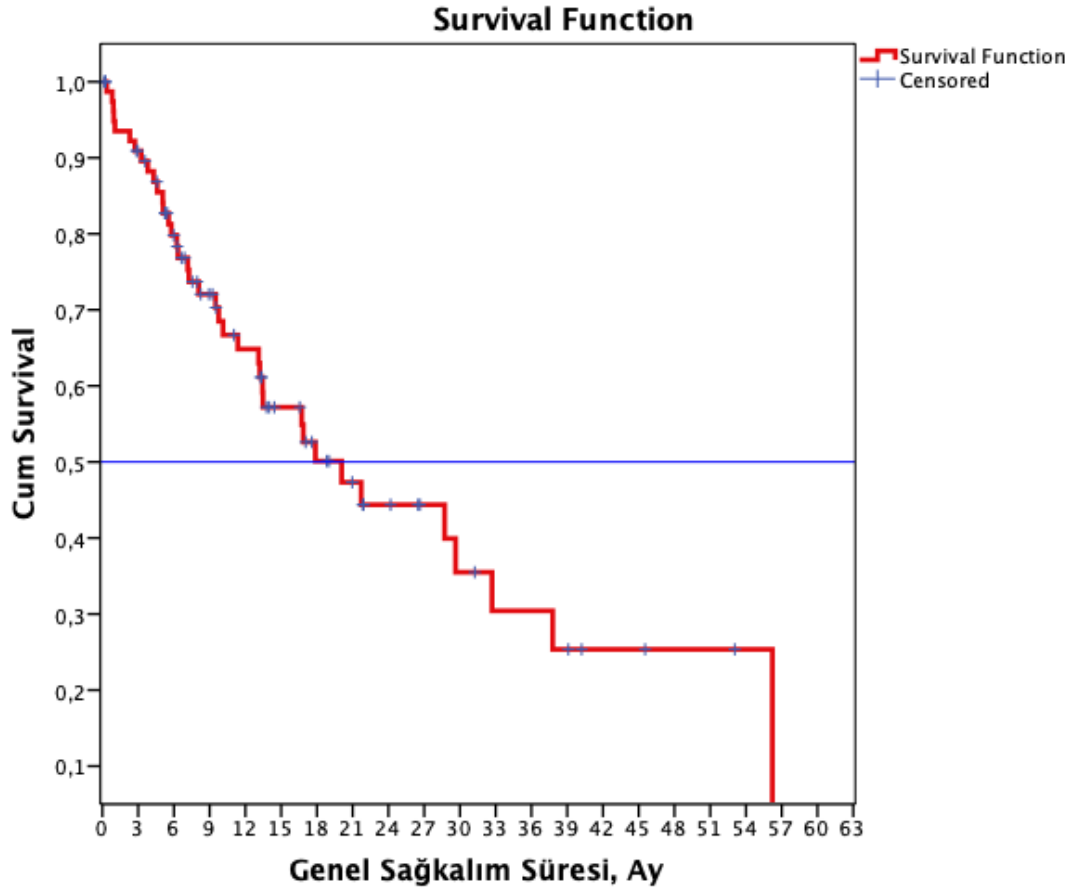
2005-2017 yılları arasında tanı almış toplam 103 metastatik mesane kanseri hastası çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların ortanca yaşı 63 tür (35-87). Hastaların 8'i kadındır. Hastaların %32'si nin geçmişte sigara öyküsü olup %25,2'si halen sigara kullanmaktadır; %9,7'si ise hiç sigara kullanmamıştır. 45 hastanın tanı anında komorbiditesi mevcuttur. Komorbiditelere tek tek bakıldığında 23 (%22,3) hastanın hipertansiyonu, 16 (%15,5) hastanın diyabetes mellitusu, 8 (%7,8) hastanın KOAH'ı mevcuttur. Hastaların primer tümör lokalizasyonlarına bakıldığında %10,7'si sağ lateral duvarda iken %10,7'si ise sol lateral duvardadır. Hastaların patoloji incelemesinde 69'u (%67,0) grad 3 iken; 3'ü (%2,9) grad 1'dir. En sık rastlanan histolojik alt tip ürotelyal karsinomdur. Tanısal TUR-M'inde 56 (%54,4) hastada transisyonel/papiller/ürotelyal karsinom, 9 (%8,7) hastada skuamoz diferensiyasyon, 3 (%2,9) hastada nöroendokrin/küçük hücreli karsinom raporlanmıştır. Tanı anında 13 hastada prostat adenokarsinomu saptanmıştır.

4.2. İzlem ve Metastazlar

Tanı ve izlem süresini içine alan süreçte 43 (%41,7) hastada akciğer metastazı, 5 (%4,9) hastada beyin metastazı, 26 (%25,2) hastada karaciğer metastazı, 39 (%37,9) hastada kemik metastazı, 35 (%34) hastada yumuşak doku metastazı izlenmiştir. Hastaların yaklaşık %25 sinde ise tanı anında metastaz vardır.

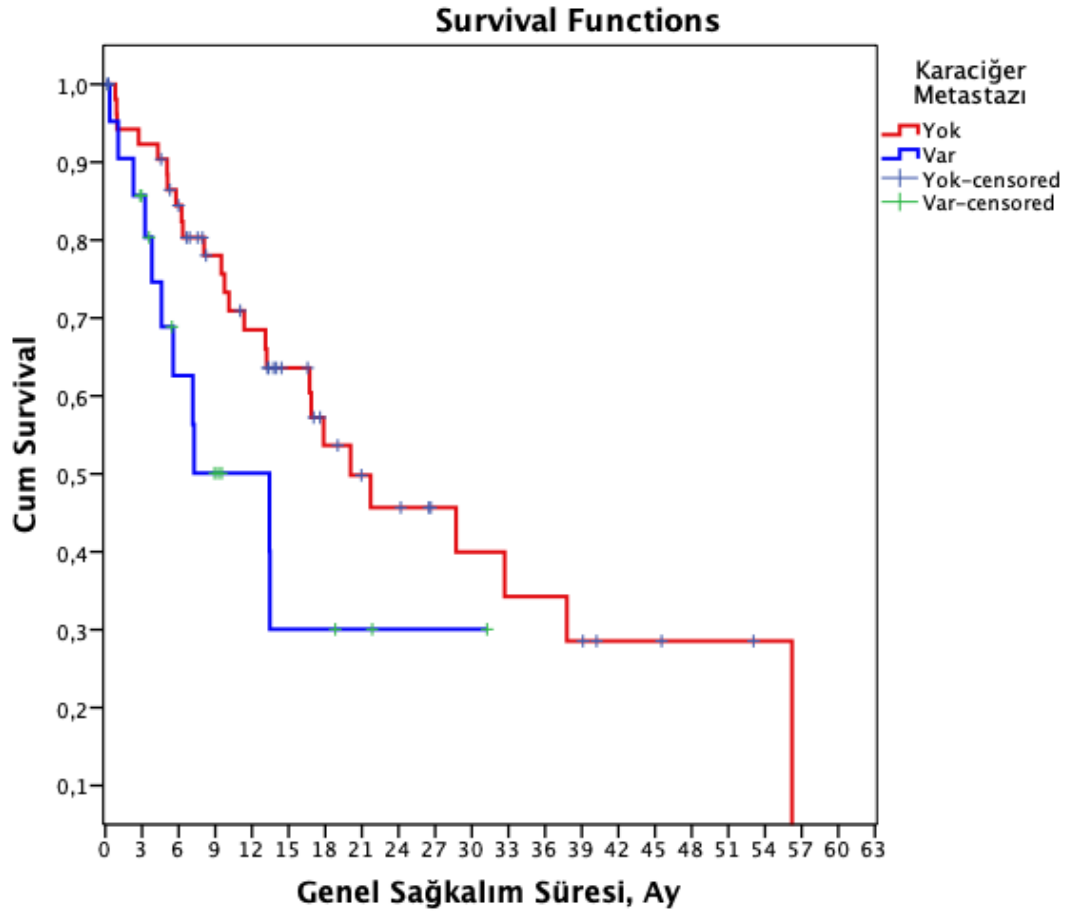
4.3. Prognostik Etkenler

Ortanca sağkalım oranı 20 ay (%95 GA: 11,3-28,8) olarak hesaplanmıştır.



Şekil 1. Genel Sağkalım Süresi

Metastaz sıklığı ile sağkalım karşılaştırıldığında metastaz sayısı arttıkça sağkalımın azaldığı görülmektedir. Karaciğer metastazının mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür. Hastaların %25,2'sinde karaciğer metastazı izlenmiştir. Karaciğer metastazı olan hastalarda ortalama sağkalım 13,437 (GA %95 3,4-23,3) ay olup, karaciğer metastazı olmayanlarda ise ortalama sağkalım 20,074 ay olarak hesaplanmıştır (%95 GA:8,8-31,2; P=0,06).



Şekil 2. Karaciğer Metastazı Olanlarda Genel Sağkalım Süresi

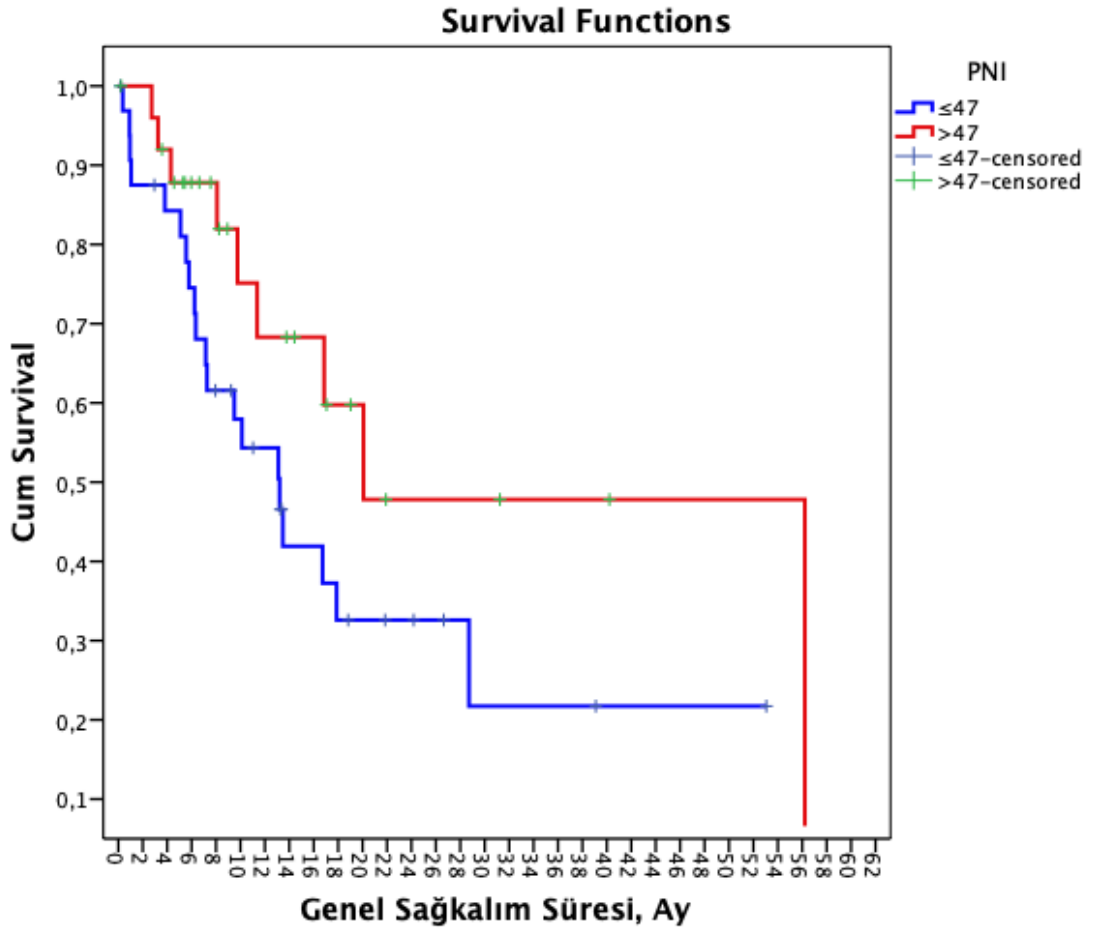
Hastaların %41,7'sinde akciğer metastazı izlenmiş olup, metastazı olanlarda ortalama sağkalım 20,0 ay iken metastazı olmayanlarda ortalama sağkalım 17,8 ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,69$).

Hastaların %37,9'unda kemik metastazı izlenmiştir. Kemik metastazı olanlarda ortalama sağkalım 13,4 ay iken, kemik metastazı olmayanlarda ortalama sağkalım 28,7 ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,248$).

Tablo 5. Metastaz oranları ve genel sağkalım

Metastaz yeri	Hasta sayısı	%	Genel Sağkalım	P
Karaciğer	26	25,2	13,4 (%95 GA:3,4-23,3)	0,06
Akciğer	43	41,7	20,0 (%95 GA:7,1-32,9)	0,690
Kemik	39	37,9	13,4 (%95 GA:2,2-24,7)	0,248

Çalışmamızda ortalama PNI 47 olarak hesaplanmıştır. Veri yetersizliğinden ötürü sadece 59 hasta analize katılabılmıştır. Sağkalım analizinde PNI mesane kanseri için bağımsız bir prognostik etken olarak görülmüştür. Düşük PNI (<47) olan hastalarda mortalite riski yüksek PNI (>47) olanlara göre önemli oranda artmıştır. Ortanca sağkalım oranı düşük PNI (<47) olan grupta 13,2 ay (%95 GA:8,6-17,7) yüksek PNI (>47) olan grupta 20,074 ay (%95 GA:1-39) olarak hesaplanmıştır (P = 0.085; HR 2,9).



Şekil 3. PNI ilişkili Sağkalım Süresi

Çalışmamızda albumin cut off 3,5 g/dL olarak alınmıştır. Albumin değeri <3,5g/dL olanlarda ortalama sağkalım 13,4 ay (%95 GA:2,7-24,1); >3,5g/dL olanlarda ise ortalama sağkalım 16,8 (%95 GA:8,2-25,4) olarak hesaplanmıştır (p=0,398; HR:0,7).

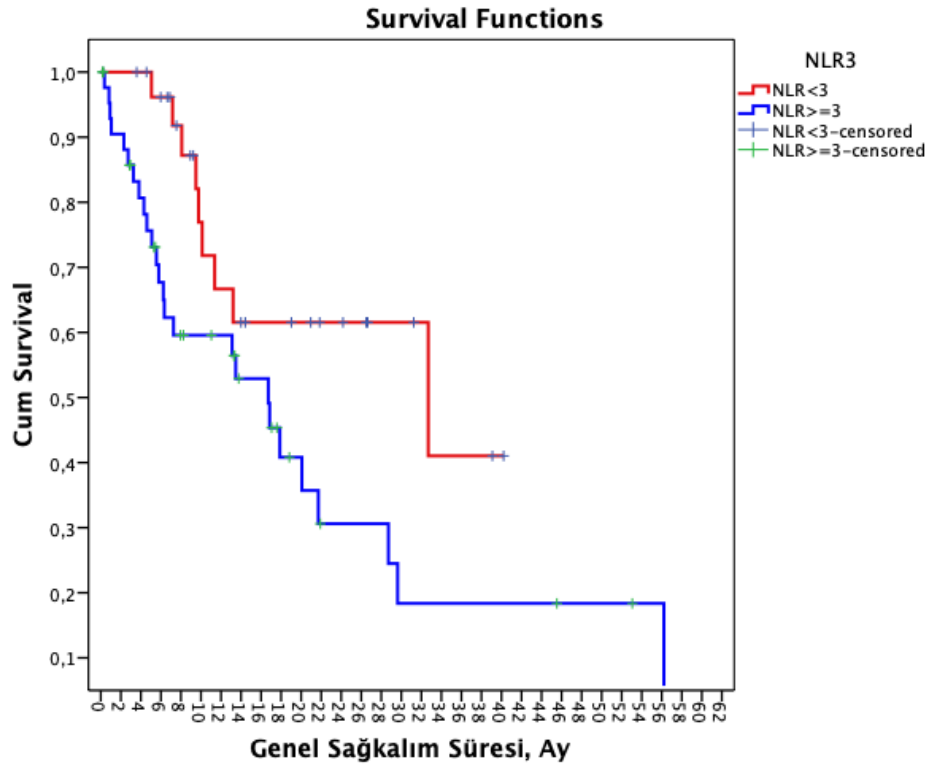
Çalışmamızda hemoglobn cut off 10 g/dL olarak alınmıştır. Hemoglobin değeri <10 g/dL olanlarda ortalama sağkalım 13,4 ay (%95 GA:0-32,1); >10g/dL olanlarda ise ortalama sağkalım 17,8 ay (%95 GA:9,9-25,8) olarak hesaplanmıştır (p=0,532; HR:0,3).

Çalışmamızda lenfosit sayısı cut off 1500/mL olarak alınmıştır. Lenfosit değeri <1500/mL olanlarda ortalama sağkalım 13,4 ay (%95 GA:0,2-26,6); lenfosit değeri >1500/mL olanlarda ise ortalama sağkalım 20,0 ay (%95 GA:3,8-36,2) olarak hesaplanmıştır (p=0,126; HR:2,3).

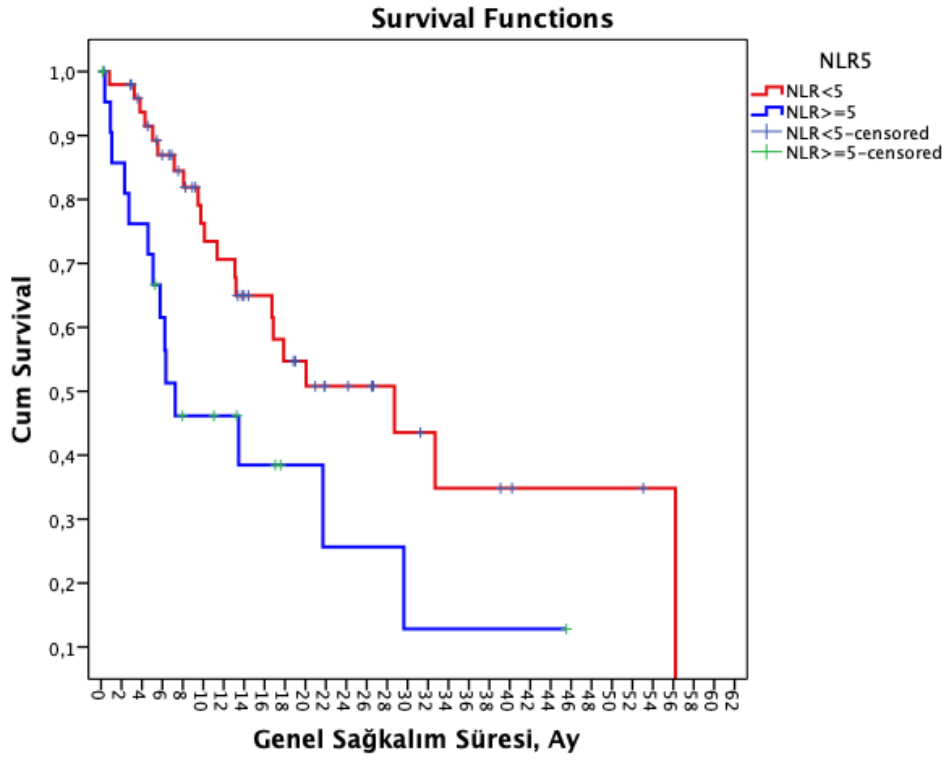
Çalışmamızda nötrofil sayısı cut off 7700/mL olarak alınmıştır. Nötrofil sayısı <7700/mL olanlarda ortalama sağkalım 21,7 ay (%95 GA:8,7-34,6); nötrofil sayısı >7700/mL olanlarda ortalama sağkalım 16,5 ay (%95 GA:0-18,3) olarak hesaplanmıştır (p=0,106; HR:2,6).

Çalışmamızda platelet sayısı 400.000/mL cut off olarak kabul edilmiştir. Platelet sayısı <400.000 olanlarda ortalama genel sağkalım 17,8 ay (%95 GA:2,3-33,3); platelet sayısı >400.000 olanlarda ortalama genel sağkalım 16,7 ay (%95 GA:0-40,3) olarak hesaplanmıştır (P=0,372).

NLR (nötrofil lenfosit oranı) 3 ve 5 olmak üzere iki farklı cut-off değerinde toplam 73 hastada analiz edilmiştir. NLR 3 cut off olarak alındığında 29 hastada NLR<3 iken 44 hastada NLR>3 tür. NLR <3 olanlarda ortalama genel sağkalım 32,6 (%95 GA:0-66,6); NLR>3 olanlarda ortalama genel sağkalım 16,7 (%95 GA:11,6-21,8) olarak hesaplanmış olup sağkalım üzerinde prognostik etken olarak anlamlı bulunmuştur. (P=0,025). NLR 5 cut off olarak alındığında ise NLR <5 olanlarda ortalama genel sağkalım 28,7 ay (%95 GA:12,7-44,7); NLR>5 olanlarda ortalama genel sağkalım 7,2 ay (%95 GA:0-16) olarak hesaplanmış olup sağkalım üzerinde anlamlı prognostik etken olarak bulunmuştur (P=0,016).



Şekil 4. NLR3 Oranına Göre Genel Sağkalım Süresi



Şekil 5. NLR5 Oranına Göre Genel Sağkalım Süresi

Çok değişkenli analizde literatürde daha önce de tanımlanmış olan prognostik faktörler (PNİ, albumin, hemoglobin, lenfosit, nötrofil, platelet, NLR 5, ECOG) değerlendirilmiştir.

Risk faktörünün mevcut olması halinde 1 puan verilerek risk skorlaması elde edilmiştir. 0 puan alan grupta genel sağ kalım 36,6 ay (%95GA: 4,9-60,4) iken 1 puan alan grup bulunmadığı için sağ kalım hesaplanamamış olup; 2 puan alan grupta ortalama genel sağkalım 20 ay (%95 GA:15,4-24,7), 3 puan alan grupta ortalama genel sağkalım 6,2 ay (%95 GA:2,7-9,7), 4 puan alan grupta ortalama genel sağkalım 5,7 ay (%95 GA:3,8-7,6), 5 puan alan grupta ortalama genel sağkalım 3,8 (%95 GA:0-14,7) olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre skor artışının sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (P=0,028; HR: 5).

Hastalar risk skoruna göre iyi, orta ve kötü olmak üzere 3 gruba ayrıldığında gruplar arasında belirgin sağ kalım farkı gözlenmiştir. 0 veya 1 risk faktörü bulunması iyi grubu, 2 risk faktörü bulunması orta grubu ; 3 veya daha fazla risk faktörü bulunması kötü grubu oluşturmaktadır.

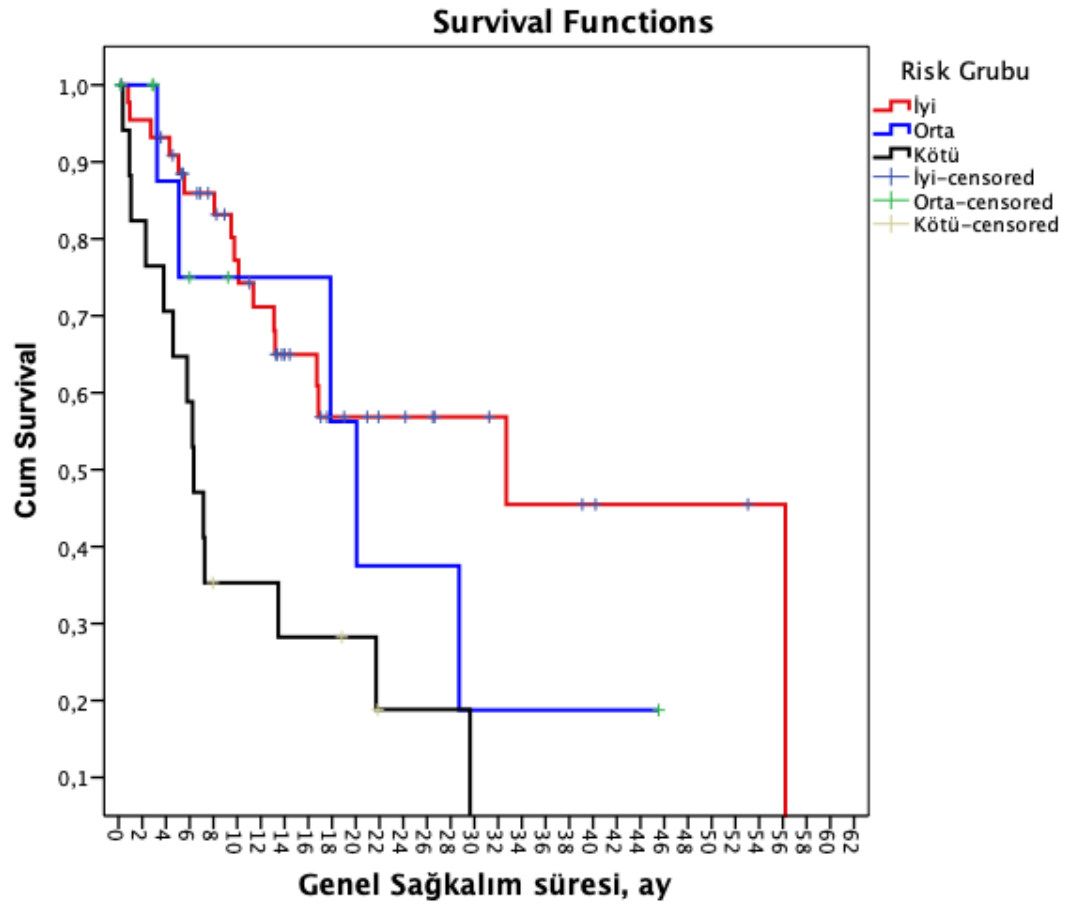
Tablo 6. Risk Skorlaması

Risk Grubu	Genel Sağ kalım Süresi	Standart Sapma	P
İyi	33,3 (%95 GA:15,8-49,4)	4,4	
Orta	22,0 (%95 GA:11,3-32,8)	5,4	
Kötü	11,2 (%95 GA:5,9-16,5)	2,7	
Genel	25,6 (%95 GA:19,2-32)	3,2	0,002

İyi: 0 veya 1 risk faktörü

Orta: 2 risk faktörü

Kötü: 3 veya daha fazla risk faktörü bulunması



Şekil 6. Risk Grubuna Göre Genel Sağkalım Süresi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda metastatik ürotelyal kanserlerde sağkalım ile ilişkili faktörler değerlendirilmiş olup, hasta komorditeleri, metastazları ve inflamatuvar parametreleri (NLR, nötrofil, lenfosit, albumin, trombosit) gözüne alınarak değerlendirilmiştir. NLR oranı 3 ve 5 olmak üzere 2 farklı cut off da çalışılmış olup cut off 5 olarak alındığında daha sensitive olarak değerlendirilmiştir. Yaptığımız çalışma daha önceki çalışmaları doğrular nitelikte olup metastatik hastalarda da NLR oran artışının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Daha önce tanımlanan risk skorlamalarına ek olarak tarafımızca ECOG performans statüsü, albumin, hemoglobin, PNI, nötrofil, lenfosit ve NLR oranı kullanılarak yeni bir skorlaması tanımlanmıştır. Düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılarak sağkalım üzerinde anlamlı bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda lokal ileri ve sisplatin tedavisi alan hastalar değerlendirilmiş olup, bizim çalışmamızda ise metastatik hastalar alınmış ve tedaviden bağımsız değerlendirilmiştir.

Mesane kanseri yüksek prevalans ve rekurrens hızı ile giden heterojen bir hastalık olup hastalığın muhtemel seyrini, süresini öngörme ve risk değerlendirilmesi tedavi kararında önemli olduğu için, prognoz üzerinde çok sayıda çalışma yapılmaktadır [100]. Genellikle tedavi kararı hastaların risk kategorileri baz alınarak verilir. Kanser evrelemesi basit ve yaygın kullanılan bir yöntem sunar. Ancak kemoterapi yanıtı, sağkalımı değerlendirmede ve prognozu öngörmeye yetersiz olması nedeni ile yeni prosnostik faktörler tanımlanmaya çalışılmaktadır.

Bajorin ve ark. nonrezektabl ve metastatik ürotelyal kanserlerde düşük Karnofsky Performans Statüsü ve viseral metastaz varlığı olmak üzere 2 risk faktörü tanımlayarak hastaları risk gruplarına ayırıp genel sağkalımı değerlendirmiştir. Metastatik ve lokal ileri hastalarda MVAC tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirilmiş; Karnofsky performans statüsü %80 altında olan ve viseral metastazı (karaciğer, akciğer, kemik) biri bulunanlarda sağkalım azaldığı gözlemlenmiş olup, bu 2 durum bağımsız risk faktörü olarak tanımlamıştır [101]. Sadece metastaz varlığının değil sayısının da prognostik değeri olduğu belirtilmiştir. Ayrıca daha sonra

yapılan çalışmalarda hastaların performans statüsü ve metastazları dışında komorbiditelerinin de progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için bağımsız birer risk faktörü olduğu gösterilmiştir [102, 103].

Apolo ve ark. ise metastatik ürotelyal kanserlerde Bajorin'in çalışmalarının devamı niteliğinde sağkalım ile ilişkili yeni bir nomogram tanımlamıştır. Albumin, hemoglobin, KPS ve viseral metastazı içeren bu nomogramda 1,2 ve 5 yıllık genel sağkalımlara bakılmıştır [104]. Dört değişkenli bu model Bajorin'in iki değişkenli modeli ile karşılaştırıldığında, yeni geliştirilen model için olumlu ayrımda bulunulmuş. Galsky ve ark. da viseral metastaz sayısı, lökosit sayısı, ECOG performans statüsü, primer tümör lokalizasyonu ve lenf nodu metastaz durumunu içeren benzer bir tedavi öncesi nomogram tanımlamış [105].

Bellmunt ve ark. tarafından platin tedavisine refrakter 370 hasta kullanılarak ECOG performans durumu (>0 olması), hemoglobin düzeyi ($<10\text{mg/dL}$) ve karaciğer metastaz durumuna göre 4 risk grubu tanımlanmış olup genel sağkalım ilişkisi anlamlı bulunmuştur. Risk faktörü bulunmasına göre 4 gruba ayrıldığında 0,1,2 ve 3 olarak gruplandırılmış olup ortan genel sağkalım oranları sırası ile 14,2 ay (%95 GA:10,6-19,2); 7,3 ay (%95 GA:5,7-8); 3,8 ay (%95 GA: 3-4,6); 1,7 ay (%95 GA: 0,7-3,2) olarak hesaplanmıştır ($p<0,0001$), [106].

Niegisch ve ark. gemsitabin-paklitaksel (GP) olmak üzere ikinci sıra tedavi alan 102 hasta ile yapılmış faz III çalışmada Bellmunt ve ark. tarafından tanımlanan; performans durumu, hepatik metastaz varlığı ve hemoglobin düzeyini içeren bir prognostik skorlama sistemine göre değerlendirmişlerdir. GP kohortunun temel parametrelerinin faz III vinflunin ve en iyi destekleyici bakımı alan hastalarla karşılaştırılmış, genel sağ kalım ve tedavi yanıt oranları tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ile gösterilmiştir. Bellmunt ve ark. tarafından tanımlanan risk skorlamasına göre sınıflandırılan hastaların ortanca genel sağkalımları log-rank ile karşılaştırıldığında düşük riskli grupta 11,8 ay (%95 GA:6,3-17,3); orta riskli grupta 8,1 ay (%95 GA:4,8-11,4); yüksek riskli grupta 3,2 ay (%95 GA:0-7,9) olarak hesaplanmıştır. Buna göre tanımladıkları risk skorlaması farklı bir tedavi alan sınırlı

bir hasta grubunda çalışılmış olmakla birlikte ikinci basamak tedavi sürecine entegre kullanılmasını önermektedirler [107].

ERCC-1 (eksizyon tamir çapraz tamamlayıcı grup 1) nukleatoid eksizyon tamir (NER) yolağında kritik bir role sahiptir. Çevresel ve mesleki karsinojenlerin sebep olduğu DNA adduksiyonları öncelikle NER yolağı tarafından tamir edilir. Preklinik ve klinik çalışmalar farklı kanser tiplerinde platin bileşiklerine cevabı ERCC-1 ile ilişkilendirmişlerdir. Ürün ve ark. tarafından yapılan metaanaliz çalışmasında platin bazlı rejim ile tedavi edilen ileri evre ürotelyal kanserlerde ERCC-1 prognostik faktör olarak sağkalım üzerine etkinliği değerlendirilmiştir. 13 farklı çalışmadan alınan ve 1473 hasta ile yapılan analizde; ERCC-1 pozitifliğinin progresyonsuz sağkalımı azalttığı (%95 GA:1,13-1-2,11; p=0,006 HR:1,54) saptanırken, genel sağkalım üzerinde anlamlı değişiklik izlenmemiş (%95 GA:0,93-2,88; p=0,09 HR:1,63) Moleküler analizlerin uygun tedavi seçimi olarak öngörü sağlayabileceği belirtilmekle beraber, tedavide platin ile tedavi edilen hastalarda prediktif bir biyomarker olarak kullanılmadan önce profpektif ERCC-1 değeri ile birlikte NER ve diğer DNA tamir yolaklarının değerlendirildiği çalışmalar yapılması önerilmiştir [108].

Hastaların komorbidite ve metastazlarının yanı sıra, kanser hastalarında izlenen konak inflamatuvar yanıtının da prognostik değeri olabileceği düşünülmektedir. Önceki çalışmalarda negatif akut faz reaktını albuminin düşüklüğünün mortaliteyi arttırdığının gösterilmiş olması bunu doğrular niteliktedir. Nakagawa da tanımladığı dört değişkenli risk skorlamasında CRP yi de değerlendirmiş ve yüksekliğinin mortalite üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [109]. Ancak Bajorin ve sonrasında yapılan bu çalışmaların genellikle sisplatin ile tedavi edilen sistektomi sonrası rekürrens olan hastalarla yapılmış olması sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

Sistemik inflamasyon karsinogenesisde ve kanser progresyonunda yaygın görülen bir konak reaksiyondur. İlk kez 1863'de Virchow tarafından neoplastik dokularda lökosit infiltrasyonu gösterilmiş olup, kanser ile ilişkilendirerek, lenforetiküler infiltratların kronik inflamasyon alanında kanser kökenini yansıttığını söylemiştir [110]. Bu gün ise inflamasyon markerları yüksekliği bazı solid kanserlerle (kolon kanseri, özefagial kanserler, pankreas kanseri) ilişkilendirilmiştir [111]. Lökositoz ve

CRP yüksekliği sistemik inflamasyonu değerlendirmek için oldukça hassas yöntemler olmakla beraber nonspesifiktir. Trombositoz ve anemi de sistemik inflamasyonla ilgili indekslerdir. Bu konuda çok sayıda çalışma yapılmakla birlikte son yıllarda lkositozdan öte nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, lenfosit-monosit oranı gibi inflamatuvar marker çalışmaları ne çıkmıştır. Bunlar içerisinde ise nötrofil-lenfosit oranı ilk sırayı almaktadır. Pek çok solid kanserde prognoz üzerinde anlamlı bulunmuştur [112, 113].

Ntrofilin kanser patogenezindeki rolü multifaktöriyel olup tam olarak anlaşılamamıştır. Tümör başlangıcı, proliferasyonu ve metastazında rol alır. Tümör başlangıcını reaktif oksijen ürünleri, reaktif nitrojen ürünleri ve proteazların salınımını uyarak yapar. Ayrıca immunsistemin baskılanması ile tümör proliferasyonu kolaylaştırır [114]. Bu nedenle nötrofil sayısının artmasının kötü prognostik etken olabileceği dşnlmş olup bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Nötrofil-lenfosit oranı üzerinden yapılan çalışmalarda daha önce de söylediğimiz gibi bir çok erken ve ileri evre solid kanserde kötü prognostik faktör olduğunu göstermiştir [114].

Ürotelyal kanserlerde de erken evre, ileri evre ve metastatik hastalarda son yıllarda yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Bunlara bakılarak yüksek NLR oranının ürotelyal kanser prgonozunda bağımsız bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Ancak Albayrak ve arkadaşları non-invaziv hastalarda yaptıkları çalışmada NLR oranını yaşa göre dzelttiklerinde sonucun anlamsız olduğu görülmüş [115].

Meta analizler NLR nin sadece genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve etkilemediği ayrıca LVI durumu, yüksek T evresi ve tümör evresi üzerinde de etkili olduğunu göstermiştir. alışmalar arasında önemli heterojenite olması nedeni ile subgrup analizleri yapılmıştır. alışmalar NLR oran artışının genel sağkalım, progresyonsuz sağ kalımı azalttığını göstermiştir. Ancak kansere özgü sağkalım arasında analizler arasında farklılıklar vardır. Ayrıca çalışmalarda kabul edilen cut-off değerleri farklı olup bununla ilgili bir görüş birliğine varılamamıştır. Cut-off değerleri 2-5 arasında değişmektedir [116, 117, 118].

6. SONUÇ

Metastatik ürotelyal kanser hastalarında prognoz değerlendirmede ekonomik, tekrarlanabilir ve kolay ulaşılabilir inflamatuvar marker, indeksler ve hasta performans skalası ile bir skarlama sistemi tanımlanmıştır. Bu skarlama sistemi metastatik ürotelyal kanser hastaların genel sağkalımlarını öngörmeye kullanılabilecek bir skarlama sistemi olarak değerlendirilmiştir. Gelecekte skarlama sistemimizin ileri dönem klasik tedavilere refrakter hastalarda ve daha geniş hasta gruplarında sağ kalım üzerindeki prognostik etkilerini değerlendirmek amacıyla daha fazla çalışma yapılabilir.

6.1. Kısıtlılıklar

Çalışmamız retropsektif olup göreceli küçük bir hasta grubunda çalışılmıştır. Hastaların bir kısmında kan değerlerinin tamamına ulaşamamıştır. Hasta sayısının az olması, verilerde taranan parametrelerin hepsinin bulunmaması da çalışmanın diğer kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- [1] D. M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, and P. Pisani, "Global Cancer Statistics, 2002," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 55, no. 2, pp. 74–108, 2005.
- [2] D. M. Parkin, "The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002," *Int. J. Cancer*, vol. 118, no. 12, pp. 3030–3044, 2006.
- [3] T.C Sağlık Bakanlığı, "Türkiye Kanser İstatistikleri," *Türkiye Halk Sağlığı Kurumu*, p. www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istati, 2017.
- [4] K. Inamura, "Bladder cancer: New insights into its molecular pathology," *Cancers (Basel)*, vol. 10, no. 4, 2018.
- [5] M. G. K. Cumberbatch *et al.*, "Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018," *Eur. Urol.*, vol. 74, no. 6, pp. 784–795, 2018.
- [6] M. G. Cumberbatch, M. Rota, J. W. F. Catto, and C. La Vecchia, "The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks," *Eur. Urol.*, vol. 70, no. 3, pp. 458–466, 2016.
- [7] M. G. K. Cumberbatch, A. Cox, D. Teare, and J. W. F. Catto, "Contemporary occupational carcinogen exposure and bladder cancer," *JAMA Oncol.*, vol. 1, no. 9, pp. 1282–1290, 2015.
- [8] H. Al-Ahmadie and G. Iyer, "Updates on the Genetics and Molecular Subtypes of Urothelial Carcinoma and Select Variants," *Surg. Pathol. Clin.*, vol. 11, no. 4, pp. 713–723, 2018.
- [9] J. N. Weinstein *et al.*, "Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma," *Nature*, vol. 507, no. 7492, pp. 315–322, 2014.
- [10] L. B. Alexandrov *et al.*, "Signatures of mutational processes in human cancer," *Nature*, vol. 500, no. 7463, pp. 415–421, 2013.

- [11] J. B. da Costa, E. A. Gibb, T. K. Nykopp, M. Mannas, A. W. Wyatt, and P. C. Black, "Molecular tumor heterogeneity in muscle invasive bladder cancer: Biomarkers, subtypes, and implications for therapy," *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.*, vol. 000, 2018.
- [12] A. Lusch *et al.*, "Comparison of optics and performance of a distal sensor high definition cystoscope, a distal sensor standard definition cystoscope, and a fiberoptic cystoscope," *Urology*, vol. 82, no. 6, pp. 1226–1230, 2013.
- [13] S. Abrol *et al.*, "Can CT Virtual Cystoscopy Replace Conventional Cystoscopy in Early Detection of Bladder Cancer?," *Adv. Urol.*, vol. 2015, 2015.
- [14] J. Schmidt *et al.*, "Diagnostic and prognostic value of bladder cancer-related transcript markers in urine," *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 142, no. 2, pp. 401–414, 2016.
- [15] I. A. Sokolova *et al.*, "The development of a multitarget, multicolor fluorescence in situ hybridization assay for the detection of urothelial carcinoma in Urine," *J. Mol. Diagnostics*, vol. 2, no. 3, pp. 116–123, 2000.
- [16] O. H., "Advances in bladder cancer," *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 5, no. 3, pp. 574–580, 1993.
- [17] P. Martingano *et al.*, "64-Slice CT urography: 30 months of clinical experience.," *Radiol. Med.*, vol. 115, no. 6, pp. 920–35, 2010.
- [18] S. Hafeez and R. Huddart, "Advances in bladder cancer imaging," *BMC Med.*, vol. 11, no. 1, 2013.
- [19] T. A. *et al.*, "Dynamic MRI of bladder cancer: Evaluation of staging accuracy," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 184, no. 1, pp. 121–127, 2005.
- [20] S. Harkirat, S. Anand, and M. Jacob, "Forced diuresis and dual-phase F-fluorodeoxyglucose-PET/CT scan for restaging of urinary bladder cancers.," *Indian J. Radiol. Imaging*, vol. 20, no. 1, pp. 13–19, 2010.

- [21] A. Castaño and M. S. Maurer, "HHS Public Access," vol. 20, no. 2, pp. 163–178, 2015.
- [22] M. B. Amin *et al.*, "The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more 'personalized' approach to cancer staging," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 67, no. 2, pp. 93–99, 2017.
- [23] A. González del Alba *et al.*, "Recent advances in genitourinary tumors: A review focused on biology and systemic treatment," *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 113, pp. 171–190, 2017.
- [24] M. Lázaro *et al.*, "SEOM Clinical Guideline for treatment of muscle-invasive and metastatic urothelial bladder cancer (2016)," *Clin. Transl. Oncol.*, vol. 18, no. 12, pp. 1197–1205, 2016.
- [25] E. J. A. Romo, "Mosén Sol y Portugal (1894-1901): Una historia de amor y desencuentro," *Lusit. Sacra*, vol. 24, no. 21, pp. 153–178, 2011.
- [26] C. N. Sternberg *et al.*, "Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours," *Eur. J. Cancer*, vol. 42, no. 1, pp. 50–54, 2006.
- [27] H. Von Der Maase, "Gemcitabine in locally advanced and/or metastatic bladder cancer," *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 34, no. 3, pp. 175–184, 2000.
- [28] J. Bellmunt *et al.*, "Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/ gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC intergroup study 30987," *J. Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 10, pp. 1107–1113, 2012.
- [29] M. D. Galsky *et al.*, "Treatment of patients with metastatic urothelial cancer 'Unfit' for cisplatin-based chemotherapy," *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 17, pp. 2432–2438, 2011.

- [30] M. D. Galsky *et al.*, “Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma,” *Ann. Oncol.*, vol. 23, no. 2, pp. 406–410, 2012.
- [31] S. Narayanan, L. C. Harshman, and S. Srinivas, “Second-Line Therapies in Metastatic Urothelial Carcinoma,” *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 29, no. 2, pp. 341–359, 2015.
- [32] J. Bellmunt *et al.*, “Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 27, pp. 4454–4461, 2009.
- [33] K. Holmsten *et al.*, “Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: A Nordic retrospective multicenter analysis,” *Oncol. Lett.*, vol. 12, no. 2, pp. 1293–1300, 2016.
- [34] G. Sonpavde, C. N. Sternberg, J. E. Rosenberg, N. M. Hahn, M. D. Galsky, and N. J. Vogelzang, “Second-line systemic therapy and emerging drugs for metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelium,” *Lancet Oncol.*, vol. 11, no. 9, pp. 861–870, 2010.
- [35] C. Oing, M. Rink, K. Oechsle, C. Seidel, G. Von Amsberg, and C. Bokemeyer, “Second Line Chemotherapy for Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma: Vinflunine and beyond - A Comprehensive Review of the Current Literature,” *J. Urol.*, vol. 195, no. 2, pp. 254–263, 2016.
- [36] T. Ohishi, F. Koga, and T. Migita, “Bladder cancer stem-like cells: Their origin and therapeutic perspectives,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 17, no. 1, pp. 1–20, 2015.
- [37] D. Fang and H. Kitamura, “Cancer stem cells and epithelial–mesenchymal transition in urothelial carcinoma: Possible pathways and potential therapeutic approaches,” *Int. J. Urol.*, vol. 25, no. 1, pp. 7–17, 2018.
- [38] A. G. Robertson *et al.*, “HHS Public Access bladder cancer,” vol. 171, no. 3, pp. 540–556, 2018.

- [39] N. Houédé and P. Pourquier, “Targeting the genetic alterations of the PI3K-AKT-mTOR pathway: Its potential use in the treatment of bladder cancers,” *Pharmacol. Ther.*, vol. 145, pp. 1–18, 2015.
- [40] E. Chiong *et al.*, “NIH Public Access,” vol. 17, no. 9, pp. 2863–2873, 2014.
- [41] B. A. Carneiro, J. J. Meeks, T. M. Kuzel, M. Scaranti, S. A. Abdulkadir, and F. J. Giles, “Emerging therapeutic targets in bladder cancer,” *Cancer Treat. Rev.*, vol. 41, no. 2, pp. 170–178, 2015.
- [42] J. B. Aragon-ching and D. L. Trump, “Targeted therapies in the treatment of urothelial cancers,” *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.*, vol. 35, no. 7, pp. 465–472, 2017.
- [43] M. Hussain, S. Daignault, N. Agarwal, P. D. Grivas, A. O. Siefker-radtker, and I. Puzanov, “A Randomized Phase 2 Trial of Gemcitabine / Cisplatin With or Without Cetuximab in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma,” 2014.
- [44] P. N. L. Jr *et al.*, “Trastuzumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Gemcitabine in Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 / neu – Positive Urothelial Carcinoma : Results of a Multicenter Phase II National Cancer Institute Trial,” vol. 25, no. 16, 2019.
- [45] Y. Wong *et al.*, “Phase II Trial of Cetuximab With or Without Paclitaxel in Patients With Advanced Urothelial Tract Carcinoma,” vol. 30, no. 28, pp. 3545–3551, 2012.
- [46] T. Powles *et al.*, “Phase III, double-blind, randomized trial that compared maintenance lapatinib versus placebo after first-line chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 1/2-positive metastatic bladder cancer,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 35, no. 1, pp. 48–55, 2017.
- [47] Y. Tang *et al.*, “Afatinib inhibits proliferation and invasion and promotes apoptosis of the T24 bladder cancer cell line,” *Exp. Ther. Med.*, vol. 9, no. 5, pp. 1851–1856, 2015.

- [48] N. J. Choudhury *et al.*, “Afatinib activity in platinum-refractory metastatic urothelial carcinoma in patients with ERBB alterations,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 34, no. 18, pp. 2165–2171, 2016.
- [49] C. Yang, K. Chu, and W. Yeh, “The expression of vascular endothelial growth factor in transitional cell carcinoma of urinary bladder is correlated with cancer progression,” vol. 22, pp. 1–6, 2004.
- [50] N. M. Hahn *et al.*, “Phase II trial of cisplatin, gemcitabine, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Hoosier oncology group GU 04-75,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 12, pp. 1525–1530, 2011.
- [51] P. Twardowski, W. M. Stadler, P. Frankel, and P. N. Lara, “NIH Public Access,” vol. 76, no. 4, pp. 923–926, 2011.
- [52] D. P. Petrylak *et al.*, “Docetaxel as monotherapy or combined with ramucirumab or icrucumab in second-line treatment for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: An open-label, three-arm, randomized controlled Phase II trial,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 34, no. 13, pp. 1500–1509, 2016.
- [53] D. Petrylak *et al.*, “Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): a randomised, double-blind, phase 3 trial,” *Lancet*, vol. 390, no. 10109, pp. 2266–2277, 2017.
- [54] J. Wen, H. Z. Li, Z. G. Ji, and J. Jin, “Human urothelial carcinoma cell response to Sunitinib malate therapy in vitro,” *Cancer Cell Int.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–7, 2015.
- [55] P. D. Grivas *et al.*, “Double-blind, randomized, phase 2 trial of maintenance sunitinib versus placebo after response to chemotherapy in patients with advanced urothelial carcinoma,” *Cancer*, vol. 120, no. 5, pp. 692–701, 2014.
- [56] J. R.J. *et al.*, “Randomized phase II study investigating pazopanib versus weekly paclitaxel in relapsed or progressive urothelial cancer,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 35, no. 16, pp. 1770–1777, 2017.

- [57] M. S. Lawrence *et al.*, “Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes,” *Nature*, vol. 499, no. 7457, pp. 214–218, 2013.
- [58] J. E. Rosenberg and G. Iyer, “Novel therapies in urothelial carcinoma: a biomarker-driven approach,” *Ann. Oncol.*, vol. 30, no. 10, pp. 1107–1113, 2018.
- [59] N. Hacohen, E. F. Fritsch, and T. A. Carter, “Getting Personal with Neoantigen-Based Therapeutic Cancer Vaccines,” pp. 11–15, 2013.
- [60] S. L. Topalian, C. G. Drake, and D. M. Pardoll, “Perspective Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy,” *Cancer Cell*, vol. 27, no. 4, pp. 450–461, 2015.
- [61] B. T. Fife and J. A. Bluestone, “Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways,” *Immunol. Rev.*, vol. 224, no. 1, pp. 166–182, 2008.
- [62] T. Okazaki and T. Honjo, “The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance,” *Trends Immunol.*, vol. 27, no. 4, pp. 195–201, 2006.
- [63] A. Schmidt, N. Oberle, and P. H. Krammer, “Molecular mechanisms of treg-mediated cell suppression,” *Front. Immunol.*, vol. 3, no. MAR, pp. 1–20, 2012.
- [64] J. Brahmer *et al.*, “HHS Public Access,” vol. 373, no. 2, pp. 123–135, 2016.
- [65] D. F. McDermott *et al.*, “Survival, durable response, and long-term safety in patients with previously treated advanced renal cell carcinoma receiving nivolumab,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, no. 18, pp. 2013–2020, 2015.
- [66] J. A. Sosman *et al.*, “new england journal,” pp. 711–723, 2010.
- [67] A. Tripathi and E. R. Plimack, “Immunotherapy for Urothelial Carcinoma: Current Evidence and Future Directions,” *Curr. Urol. Rep.*, vol. 19, no. 12, 2018.

- [68] G. Redelman-Sidi, M. S. Glickman, and B. H. Bochner, "The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer-A current perspective," *Nat. Rev. Urol.*, vol. 11, no. 3, pp. 153–162, 2014.
- [69] N. M. Gandhi, A. Morales, and D. L. Lamm, "Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for genitourinary cancer," *BJU Int.*, vol. 112, no. 3, pp. 288–297, 2013.
- [70] A. Ghasemzadeh *et al.*, "HHS Public Access," vol. 22, no. 4, pp. 793–801, 2017.
- [71] A. Ganesan, T. Chul, and K. H. Barakat, "BBA - General Subjects Revealing the atomistic details behind the binding of B7 – 1 to CD28 and CTLA-4 : A comprehensive protein-protein modelling study," *BBA - Gen. Subj.*, vol. 1862, no. 12, pp. 2764–2778, 2018.
- [72] B. Rowshanravan, N. Halliday, and D. M. Sansom, "CTLA-4: A moving target in immunotherapy," *Blood*, vol. 131, no. 1, pp. 58–67, 2018.
- [73] U. A. Ramagopal *et al.*, "Structural basis for cancer immunotherapy by the first-in-class checkpoint inhibitor ipilimumab," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 114, no. 21, pp. E4223–E4232, 2017.
- [74] M. D. Galsky *et al.*, "Phase 2 Trial of Gemcitabine, Cisplatin, plus Ipilimumab in Patients with Metastatic Urothelial Cancer and Impact of DNA Damage Response Gene Mutations on Outcomes," *Eur. Urol.*, vol. 73, no. 5, pp. 751–759, 2018.
- [75] M. E. Keir *et al.*, "Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance," *J. Exp. Med.*, vol. 203, no. 4, pp. 883–895, 2006.
- [76] Y. Ishida, Y. Agata, K. Shibahara, and T. Honjo, "Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death," vol. 1, no. 1, pp. 3887–3895, 1992.
- [77] D. L. Barber *et al.*, "Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection," *Nature*, vol. 439, no. 7077, pp. 682–687, 2006.

- [78] D. M. Pardoll, “The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy,” vol. 12, no. April, 2012.
- [79] R. S. Herbst *et al.*, “Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients,” *Nature*, vol. 515, no. 7528, pp. 563–567, 2014.
- [80] T. Powles *et al.*, “MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer,” *Nature*, vol. 515, no. 7528, pp. 558–562, 2014.
- [81] H. Katz, E. Wassie, and M. Alsharedi, “Checkpoint inhibitors: the new treatment paradigm for urothelial bladder cancer,” *Med. Oncol.*, vol. 34, no. 10, pp. 1–11, 2017.
- [82] J. E. Rosenberg *et al.*, “Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial,” *Lancet*, vol. 387, no. 10031, pp. 1909–1920, 2016.
- [83] T. Powles *et al.*, “Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial,” *Lancet*, vol. 391, no. 10122, pp. 748–757, 2018.
- [84] C. Massard *et al.*, “Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 34, no. 26, pp. 3119–3125, 2016.
- [85] C. R. Heery *et al.*, “Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIN Solid Tumor): a phase 1a, multicohort, dose-escalation trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 18, no. 5, pp. 587–598, 2017.
- [86] P. Sharma *et al.*, “Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 17, no. 11, pp. 1590–1598, 2016.

- [87] P. Sharma *et al.*, “Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 18, no. 3, pp. 312–322, 2017.
- [88] M. S. Farina, K. T. Lundgren, and J. Bellmunt, “Immunotherapy in Urothelial Cancer: Recent Results and Future Perspectives,” *Drugs*, vol. 77, no. 10, pp. 1077–1089, 2017.
- [89] J. Bellmunt *et al.*, “Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, no. 11, pp. 1015–1026, 2017.
- [90] A. V. Balar *et al.*, “First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study,” *Lancet Oncol.*, vol. 18, no. 11, pp. 1483–1492, 2017.
- [91] J. Bellmunt *et al.*, “Association of PD-L1 expression on tumor-infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma,” *Ann. Oncol.*, vol. 26, no. 4, pp. 812–817, 2015.
- [92] A. Burgess, K. Shah, O. Hough, and K. Hynynen, “HHS Public Access,” vol. 15, no. 5, pp. 477–491, 2016.
- [93] L. F. Campesato, R. Barroso-sousa, L. Jimenez, and A. A. Camargo, “Comprehensive cancer-gene panels can be used to estimate mutational load and predict clinical benefit to PD-1 blockade in clinical practice,” *Oncotarget*, vol. 6, no. 33, 2015.
- [94] S. Hong *et al.*, “The prognostic nutritional index (PNI) predicts overall survival of small-cell lung cancer patients,” *Tumor Biol.*, vol. 36, no. 5, pp. 3389–3397, 2015.
- [95] B. J. Bolwell, “Bone marrow transplantation: Updated indications,” *Cleve. Clin. J. Med.*, vol. 57, no. 4, pp. 315–316, 1990.

- [96] T. Ikeya *et al.*, “Maintenance of the nutritional prognostic index predicts survival in patients with unresectable metastatic colorectal cancer,” *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 141, no. 2, pp. 307–313, 2014.
- [97] K. Migita *et al.*, “The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 20, no. 8, pp. 2647–2654, 2013.
- [98] Z. H. Yao *et al.*, “Prognostic nutritional index predicts outcomes of malignant pleural mesothelioma,” *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 139, no. 12, pp. 2117–2123, 2013.
- [99] D. S. Wang *et al.*, “Comparison of the prognostic values of various inflammation based factors in patients with pancreatic cancer,” *Med. Oncol.*, vol. 29, no. 5, pp. 3092–3100, 2012.
- [100] L. A. Kluth *et al.*, “Prognostic and Prediction Tools in Bladder Cancer: A Comprehensive Review of the Literature,” *Eur. Urol.*, vol. 68, no. 2, pp. 238–253, 2015.
- [101] B. D. F. Bajorin *et al.*, “Outcome of Therapy,” *October*, vol. 17, no. 10, pp. 3173–3181, 1999.
- [102] T. Wilcox and A. Hirshkowitz, “NIH Public Access,” vol. 85, no. 0 1, pp. 1–27, 2015.
- [103] M. R. *et al.*, “Comorbidity and performance indices as predictors of cancer-independent mortality but not of cancer-specific mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder,” *Eur. Urol.*, vol. 62, no. 4, pp. 662–670, 2012.
- [104] A. B. Apolo *et al.*, “Prognostic model for predicting survival of patients with metastatic urothelial cancer treated with cisplatin-based chemotherapy,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 105, no. 7, pp. 499–503, 2013.

- [105] M. D. Galsky *et al.*, “Nomogram for predicting survival in patients with unresectable and/or metastatic urothelial cancer who are treated with cisplatin-based chemotherapy,” *Cancer*, vol. 119, no. 16, pp. 3012–3019, 2013.
- [106] J. Bellmunt *et al.*, “Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, no. 11, pp. 1850–1855, 2010.
- [107] G. Niegisch, R. Fimmers, R. Siener, S. I. Park, and P. Albers, “Prognostic factors in second-line treatment of urothelial cancers with gemcitabine and paclitaxel (German Association of Urological Oncology Trial AB20/99),” *Eur. Urol.*, vol. 60, no. 5, pp. 1087–1096, 2011.
- [108] Y. Urun, J. J. Leow, A. P. Fay, L. Albiges, T. K. Choueiri, and J. Bellmunt, “ERCC1 as a prognostic factor for survival in patients with advanced urothelial cancer treated with platinum based chemotherapy: A systematic review and meta-analysis,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 120, pp. 120–126, Dec. 2017.
- [109] T. Nakagawa *et al.*, “Prognostic risk stratification of patients with urothelial carcinoma of the bladder with recurrence after radical cystectomy,” *J. Urol.*, vol. 189, no. 4, pp. 1275–1281, 2013.
- [110] F. Balkwill and A. Mantovani, “Inflammation and cancer: Back to Virchow?,” *Lancet*, vol. 357, no. 9255, pp. 539–545, 2001.
- [111] W. He *et al.*, “Do inflammatory markers predict prognosis in patients with synchronous colorectal cancer?,” *Med. (United States)*, vol. 96, no. 17, 2017.
- [112] F. Elyasinia, M. R. Keramati, F. Ahmadi, S. Rezaei, M. Ashouri, and R. Parsaei, “Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Different Stages of Breast Cancer,” 2017.

- [113] M. Deng, X. Ma, X. Liang, C. Zhu, and M. Wang, “Are pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet- lymphocyte ratio useful in predicting the outcomes of patients with small-cell lung cancer ?,” vol. 8, no. 23, pp. 37200–37207, 2017.
- [114] A. Ocana, C. Nieto-jiménez, A. Pandiella, and A. J. Templeton, “Neutrophils in cancer : prognostic role and therapeutic strategies,” pp. 1–7, 2017.
- [115] S. Albayrak *et al.*, “Can the neutrophil-to-lymphocyte ratio be used to predict recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer?,” *Kaohsiung J. Med. Sci.*, vol. 32, no. 6, pp. 327–333, 2016.
- [116] Top, “Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in urothelial carcinoma of the upper urinary tract and bladder: a systematic review and meta-analysis,” vol. 8, no. 37, pp. 1–12, 2017.
- [117] Y. Wei, Y. Z. Jiang, and W. H. Qian, “Prognostic role of NLR in urinary cancers: A meta-analysis,” *PLoS One*, vol. 9, no. 3, pp. 1–6, 2014.
- [118] M. Marchioni *et al.*, “High Neutrophil-to-lymphocyte Ratio as Prognostic Factor in Patients Affected by Upper Tract Urothelial Cancer : A Systematic Review,” *Clin. Genitourin. Cancer*, vol. 15, no. 3, p. 343–349.e1, 2017.

EK

ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metastatik Ürotelyal Kansерlerde Sağkalımla İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Yüksel ÜRÜN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Onkoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz: Vaka Raporu Serisi					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

(Signature)

Funda BAYKAL KILIÇ
AÜTF-Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Asıl Üyedir

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Metastatik Ürotelyal Kanserlerde Sağkalımla İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Levent YAZICIOĞLU	Kalp ve Damar Cerrahisi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Serap SİVRİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Derya GÖKMEN	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Pınar HURİ	Biyomedikal Mühendisliği	A.Ü. Mühendislik Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	H.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
İffet BERKTAŞ	Matematik Mühendisliği	Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	

*:Toplantıda Bulunma

Funda BAYKAL KILIÇ
A.Ü.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
A.Ü. Başkanı

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.