

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÜST ÜRİNER SİSTEM ÜROTELYAL HÜCRELİ
KARSİNOMLARDA FBLN2 VE MİKROSATELLİT
İNSTABİLİTE (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2)
İMMÜNHİSTOKİMYASAL BİYOBELİRTEÇLERİNİN
EKSPRESYONLARININ PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. SABUHİ ALISHOV**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AHMET BORA KÜPELİ**

**ANKARA
EYLÜL 2022**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÜST ÜRİNER SİSTEM ÜROTELYAL HÜCRELİ
KARSİNOMLARDA FBLN2 VE MİKROSATELLİT
İNSTABİLİTE (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2)
İMMÜNHİSTOKİMYASAL BİYOBELİRTEÇLERİNİN
EKSPRESYONLARININ PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. SABUHİ ALISHOV**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AHMET BORA KÜPELİ**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2021-7269 proje numarası ile desteklenmiştir

**ANKARA
EYLÜL 2022**

KABUL VE ONAY SAYFASI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Sabuhi ALISHOV
Baba Adı	Firudin
Doğum Yeri/Tarihi	Bakü/1982
Diploma Tarihi / Diploma No	25.07.2009
Mezun Olduğu Fakülte	Azerbaycan Tıp Üniversitesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Üroloji Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 4
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

Üst Üriner Sistem Ürotelyal Hücreli Karsinomlarda FBLN2 Ve Mikrosatellit İnstabilite (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) İmmünohistokimyasal Biyobelirteçlerinin Ekspresyonlarının Prognostik Önemi

JÜRİ KARARI:

Dr. ALISHOV'un "Üst Üriner Sistem Ürotelyal Hücreli Karsinomlarda FBLN2 ve Mikrosatellit İnstabilite (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) İmmünohistokimyasal Biyobelirteçlerinin Ekspresyonlarının Prognostik Önemi" isimli tezi tamamlanmış ve jüri kararıyla uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 25.10.2022

JÜRİ ÜYELERİ:

BASKAN
Prof. Dr. Metin ÖNARAN

ÜYE
Prof. Dr. Ahmet Bora KÜPELİ (Tez Danışmanı)

ÜYE
Prof. Dr. Çağrı Mehmet GÖĞÜŞ

TEŞEKKÜR

Hayatımın en önemli ve en yaratıcı, 5 yılında bana bu sanatı öğreten, bilgi ve becerilerini tereddüt etmeden aktaran, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, saygıyı ve övgüyü sonuna kadar hak eden, başta saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Ahmet Bora KÜPELİ olmakla, ana bilim dalı başkanı Prof. Dr. Rafet Turgut ALKİBAY'a, çok değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Özgür TAN'a, Prof. Dr. Tevfik Sinan SÖZEN'e, Prof. Dr. İlker ŞEN'e, Prof. Dr. Ali ATAN'a, Prof. Dr. Ali ÜNSAL'a, Prof. Dr. Metin ONARAN'a, Prof. Dr. Fazlı POLAT'a, Prof. Dr. Özdemir Serhat GÜROCAK'a, Prof. Dr. Süleyman YEŞİL'e,

Eğitimimde gelişleri ile ayrı bir boyut oluşturan, Öğr. Üye. Dr. Serhat ÇETİN'e, Öğr. Üye. Dr. Ender Cem BULUT'a ve beraberinde tezimin istatistiğinde hiç tereddüt etmeden yardımcı olan Öğr. Üye. Dr. Murat Yavuz KOPARAL'a,

Tez konusunun belirlenmesinde ve süreç içinde olan katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. İpek Işık GÖNÜL'e ve tüm süreç boyunca mikroskop arkasında bana öğreterek yardımcı olan Öğr. Üye. Dr. Betül ÖĞÜT'e, patoloji laboratuvarının emektarı İlknur GÜNDÜZ'e

Tanımaktan ve beraber çalışmaktan mutlu olduğum eş kıdemlilerim Fırat Çağlar BUDAK, Ahmet OLGUN ve omuz-omuza çalıştığım, 5 sene boyunca ailemden daha çok zaman geçirdiğim diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Ana bilim dalımızın demirbaşları, kliniğimizin göz bebekleri, geceli-gündüzlü her zaman yanımda olan tüm sekreter, hemşire, sağlık personeli dostlarıma ve ameliyathanenin olmazsa olmaz, varlığı ile güven veren tüm ekibine,

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2021-7269 proje numarası ile desteklenmiştir. Bu eşsiz destekleri için Rektörlüğümüzün Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon birimine,

Beni büyüten, bu günlere getiren, bana her zaman destek veren ve hiçbir zaman bana olan güvenini kaybetmeyen, pes ettiğim yerde tekrar umutlandıran, cennetim olan Anneme,

Ayrıca bu yıllarda aile olarak bize hep destek olan, her zaman saygı ve sevgi duyduğum eşimin değerli anne ve babasına,

Tıp hayatımın ilk zamanlarından yanımda olan, her zaman büyük fedakarlıklar yapan, hayatın bana bir lütfu olan, ömür gün yoldaşıma, çocukluk anılarından çaldığım için bana hiç küsmeyen, hayatımı anlamlandıran canım oğlum ve biricik kızıma,

En kalbi duygularımla teşekkür ederim!

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Epidemiyoloji	4
2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	4
2.2.1. Sigara	4
2.2.2. Aristoloşik asit	5
2.2.3. Arsenik	5
2.2.4. Balkan endemik nefropatisi	5
2.2.5. Aromatik aminler	6
2.2.6. Analjezik	6
2.2.7. Ürolitiazis, İdrar Yolu Enfeksiyonu (İYE) ve diğer faktörler	6
2.3. Patoloji	7
2.3.1 Papiller ürotelyal neoplazmlar	7
2.3.2. Papiller ürotelyal karsinom	8
2.3.3. Karsinoma İn Situ (CIS).....	8
2.3.4. İnvaziv ürotelyal karsinom.....	9
2.3.5. Varyant histolojik tipler	9
2.4. Genetik.....	10

2.5. Mesane Tümörü İlişkisi	11
2.6. Tanı	12
2.6.1. Semptomlar.....	12
2.6.2. Bilgisayarlı tomografi	12
2.6.3. Manyetik rezonans (MR) ürografi	13
2.6.4. Sitoloji	13
2.6.5. Üreterorenoskopi	14
2.6.6. Uzak metastaz tanısı	14
2.7. Tümör Derecesi ve Evrelemesi	15
2.7.1. Tümör Derecesi	15
2.7.2. Evrelendirme	15
2.8. Prognostik faktörler	17
2.8.1. Hastayla İlgili Faktörler	17
2.8.2. Tümörle İlgili Faktörler.....	18
2.9. Risk Sınıflaması.....	21
2.10. Hastalık Yönetimi	23
2.10.1. Düşük riskli lokalize non-metastatik hastalık.....	23
2.10.2. Yüksek Riskli Non Metastatik Hastaların Tedavisi.....	25
2.10.3. Metastatik hastalık	27
2.11. İzlem	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	31
4. BULGULAR.....	35
4.1. Demografik ve klinikopatolojik veriler	35
4.2. Sağkalım analizleri	41
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	56

7. KAYNAKLAR.....	58
8. ÖZET	68
9. SUMMARY	70
11. ÖZGEÇMİŞ.....	72



SİMGELER VE KISALTMALAR

ASA: American Society of Anesthesiologists

BCG: Bacillus Calmette-Guerin

BT: Bilgisayarlı tomografi

CCI: Charlson Komorbidite İndeksi

CIS: Karsinoma İn Situ

CSS: Kansere özgü sağkalımın

DNA: Deoksiribonükleik Asit

ECM: Ekstraselüler matriks

FBLN2: Fibulin2

FDG-PET/BT: ¹⁸ F-Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

FGFR: Fibroblast büyüme faktörü reseptörleri

HBYS: Hasta Bilgi Yönetim Sistemi

HG: High grade (yüksek dereceli)

HNPCC: Herediter Non Polipoz Kolorektal Kanser

İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu

LG: Low grade (düşük dereceli)

LN: Lenf nodları

LND: Lenf nodu diseksiyonu

LNİ: Lenf nodu invazyonu

LVİ: Lenfovasküler invazyon

MMR: Mismatch repair

MR: Manyetik rezonans

MSİ: Mikrosatellit instabilite

OS: Genel sağkalım

PD1: Programlanmış ölüm-1

PD-L1: Programlanmış ölüm ligandı-1

PFS: Progresyon free sağkalım

PS: Performans skoru

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

RNU: Radikal Nefroüretrektomi

TCC: Transizyonel hücreli karsinom

TNM: Tümör, lenf nodu, metastaz

URS: Üreteroskopi

UTUC: Upper Tract Urothelial Carcinoma

ÜK: Ürotelyal karsinomlar

ÜSÜK: Üst Sistem Ürotelyal Karsinomlar

ÜÜS: Üst Üriner Sistem

VH: Varyant histoloji

TABLÖLAR

Tablo 1. ÜSÜK sınıflandırılması.....	16
Tablo 2. Risk sınıflandırması	22
Tablo 3. Olguların demografik ve klinikopatolojik verileri.....	38
Tablo 4. FBLN2 ekspresyonunun değişkenlerle ilişkisi.....	39
Tablo 5. FBLN2 yaygınlığının değişkenlerle ilişkisi	40
Tablo 6. MSI olan hastalarımız	44

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tümör dokularında FBLN2 ekspresyonu.	33
Şekil 2. Tümör dokularında MSI gen kaybı.	33
Şekil 3. FBLN2 boyanma şiddetinin hastalıksız sağkalımla ilişkisi.	42
Şekil 4. FBLN2 boyanma şiddetinin genel sağkalımla ilişkisi.	42
Şekil 5. FBLN2 yaygınlığının hastalıksız sağkalımla ilişkisi.	43
Şekil 6. FBLN2 yaygınlığının genel sağkalımla ilişkisi.	43
Şekil 7. MLH1_PMS2 gen çifti kaybının hastalıksız sağkalımla ilişkisi.	45
Şekil 8. MLH1_PMS2 gen çifti kaybının genel sağkalımla ilişkisi.	46
Şekil 9. MSH2_MSH6 gen çifti kaybının hastalıksız sağkalımla ilişkisi.	47
Şekil 10. MSH2_MSH6 gen çifti kaybının genel sağkalımla ilişkisi.	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner sistem değişici epitel tümörleri dünyada erkeklerde dördüncü kadınlarda sekizinci sıklıkta görülen ve sıklığı da giderek artan maligniteler arasındadır. Bu tümörlerin %95'i mesaneden kaynaklanmakla birlikte yaklaşık %5'i üst üriner sistemden köken almakta ve standart tedavi olarak öncelikle radikal nefroüretrektomi gibi cerrahi tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (1). Diğer yandan tanı anında üst sistem ürotelyal karsinomlar (ÜSÜK) çoğunlukla multifokal olarak gözükmekte, üriner sistemde yayılma eğilimi göstermekte, yüksek grade'li olabilmekte ve mesane kaynaklı ürotelyal karsinomlardaki %15-25'lik tanı anında invazivlik oranına karşı %50-60 oranında invaziv olarak karşımıza çıkmaktadır (2). Özellikle son 20 yılda düşük risk tümörlerde endoskopik veya böbrek koruyucu lokal tedaviler, neoadjuvan kemoterapi protokolleri ve lenf nodu diseksiyonu gibi yeni modaliteler ile survival'a katkı sağlanmaya çalışılsa da (3) pT2/pT3 hastalarda 5 yıllık survival %50, pT4 hastalarda ise %10'nun altında bulunmaktadır (4). Bütün bunlar da prognoza katkı sağlamak açısından ÜSÜK'lerin risk değerlendirmelerinin çok iyi yapılmasını zorunlu hale getirmektedir.

ÜSÜK'lerin prognozunu değerlendirmede çoğunlukla patolojik özelliklerden faydalanılmakta, hatta bununla ilgili çeşitli nomogramlar kullanılarak kanser spesifik survival tahmin edilmeye çalışılmaktadır. Non-invazif tümörler düz, papiller veya inverted olarak üç grupta toplanabilmekte ancak benzer morfolojik özellikler göstermektedir (4). İnvazif tümörlerde ise neoplastik hücreler lamina propria'yı yuvalar, kordonlar, trabeküller, küçük kümeler veya tek tek hücreler şeklinde invaze etmekte ve bir desmoplastik veya mixoid stroma ile birbirlerinden

ayrılmaktadır (5). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ekstraselüler matriksin (ECM) de tümör gelişiminde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir.

ECM farklı özelliklere sahip fibröz proteinler, proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar ve glikoproteinler gibi makromoleküllerden oluşan karmaşık bir ağ oluşumudur. ECM'de ve bazal membranlarda bulunan ve 3p25.1 kromozomunda yerleşen Fibulin 2 (FBLN2) geni ile kontrol edilen FBLN2 homodimerik kompleksler oluşturarak matriksin stabilizasyonunda rol oynamaktadır (6). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda FBLN2'nin akciğer ve pankreas kanserlerinde prekanseroz olarak, meme kanseri ve nazofaringeal karsinomda ise tümör supresör olarak rolü olduğu düşünülmektedir (7-10). Ürotelyal karsinomdaki rolü ile ilgili çok az çalışma olmakla beraber, FBLN2'nin tümör dokusunda fazla eksprese olmasının tümörün invazivliği ve metastatik olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (11).

Ayrıca birçok tümörlerde (kolorektal kanserler ve endometrial kanserler) mikrosatellit instabilite (MSI) biyobelirteçlerinin (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) prognostik önemlerinin olduğu bilinmekte ve günümüzde rutin kullanılmaktadır (12, 13). Bununla ilgili yapılan çalışmalarda tümör dokusunda bulunan MSI statüsünün ürotelyal kanserler için de prognostik önemlerinin olduğu görülmesine rağmen rutin uygulamaya girmeleri için daha fazla çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (14).

Bu çalışmada amacımız retrospektif olarak ÜSÜK nedeniyle radikal nefroüretarektomi (RNU) yapılmış hastaların patoloji arşiv materyallerinde FBLN2 ve mikrosatellit instabilite (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) biyobelirteçlerinin

immünhistokimyasal ekspresyonlarının hastalığın prognozu üzerine olan etkilerini araştırmak olacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Üreteri ve renal pelvisi tutmakta olan üst üriner sistem ürotelyal tümörleri göreceli olarak nadir bulunur, tüm renal tümörlerin yüzde 5-7'sini ve tüm ürotelyal tümörlerin ise yaklaşık yüzde 5-10 oranını teşkil etmektedir. ÜSÜK insidansı tipik olarak erkeklerde üç kat daha yüksektir ve en yüksek insidansı 70-90 yaş arası bireylerde görülmektedir (7). Çoğu ÜSÜK saf ürotelyal karsinom olarak kabul edilse de, vakaların yaklaşık %24'ünde varyant histoloji (VH) rapor edilmektedir (15). Mesane kanserlerinin %75'inde tanı anında kas invazyonu görülmezken, ÜSÜK'lerin 2/3'ü tanı anında invaziv olarak karşımıza çıkmaktadır (16). Bu durumda standart tedavi olarak mesane kafını da çıkarmakla radikal nefroüretrektomi uygulanmaktadır.

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Anilin boya işçileri, sigara kullanımı, analjezik kötüye kullananlar, Balkan endemik nefropatisinin olduğu coğrafi bölgelerin sakinleri vs. gibi popülasyonların üst sistem ürotelyal kanserleri açısından çok daha yüksek risk altında olduğu bilinmektedir.

2.2.1. Sigara

Sigara içmenin ÜSÜK geliştirme riskini 2,5-7 kat artırdığı bilinmektedir. ÜSÜK gelişimi ile sigara kullanımı ile arasındaki ilişki, içeriğindeki birçok toksik

madde (aromatik aminler, benzopiren, dimetilbenzantrasen) ile ilgilidir. Aromatik aminler, vücutta metabolize edilerek kanserojen aktivitesi olan n -hidroksialanin'e dönüşmekte ve böylelikle kanser gelişimini tetiklemektedir (17).

2.2.2. Aristoloşik asit

Tüm aristoloşik bazlı bitkilerin bir bileşeni olan aristoloşik asidin, ÜSÜK ile ilişkili güçlü bir nefrotoksin ve insan kanserojeni olduğu bilinmektedir. Çalışmalar, Aristolochia fangchi ve Aristolochia clematis bitkilerinde bulunan aristoloşik asidin bir türevi olan 7-Aristolactamin, p53'ün 139. kodonunda spesifik bir mutasyona neden olduğunu ve nefropati gelişimini indüklediğini, bununla da kanserojen etki oluşturduğunu göstermiştir (18).

2.2.3. Arsenik

Tayvan gibi endemik bölgelerde arsenik içeren suyun kullanımına bağlı kara ayak hastalığı görülmekte, ayrıca çalışmalarla bölgede alışılmadık derecede yüksek bir ÜSÜK insidansı olduğu bilinmektedir. Ve bu durumun arsenik ile kirlenmiş suyun kullanımından kaynaklandığı düşünülmektedir (19).

2.2.4. Balkan endemik nefropatisi

Balkan endemik nefropatisi, zaman içinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen, iki taraflı, yavaş seyirli tübülointerstisyel bir hastalıktır. Balkan endemik nefropatisinin Bosna, Bulgaristan, Hırvatistan, Romanya ve Sırbistan gibi Balkan ülkelerinde Tuna Nehri'nin kolları boyunca sadece belirli endemik kırsal alanları

etkilediği bilinmektedir. Balkan endemik nefropati bölgesindeki ÜSÜK hastalarının genellikle daha genç olduğu, böbrek yetmezliğinin daha sık görüldüğü, daha düşük derece ve evrelere sahip olduğu, daha sık bilateral ve multiple tümörlerle görüldüğü bilinmektedir (20).

2.2.5. Aromatik aminler

Tekstil, boya, kimya, petrokimya ve kömür gibi endüstrilerde kullanılan Benzidin ve β -naftalin de içeren aromatik aminler, ÜSÜK gibi “amino tümörler” olarak bilinen tümörlerin gelişmesinden sorumlu kanserojenlerdir. Aromatik aminlere maruz kalmanın, ÜSÜK gelişme riskinin tahmini olarak 8.3 kat arttırdığı ve bu yüzden sanayileşmiş ülkelerde yasaklandığı bilinmektedir (21).

2.2.6. Analjezik

Çeşitli analjezik preparatlarda kullanılan fenasetin düzenli tüketildiğinde ÜSÜK için bir risk faktörü olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Fenasetin ile ilişkili karsinogenezi açıklamak için iki karşıt hipotez vardır. Birinci hipotez fenasetinin aromatik aminlere benzer şekilde doğrudan mutajenik olduğunu savunurken, diğeri fenasetinin papiller nekroza neden olduğu ve nefrotoksisiteyi indükleyerek dolaylı olarak karsinogeneze neden olduğunu savunmaktadır (22).

2.2.7. Ürolitiazis, İdrar Yolu Enfeksiyonu (İYE) ve diğer faktörler

Toplayıcı sistemde konkrement olması, ürotelyumda kronik tahrişe ve iltihaplanmaya neden olabilmekte, ayrıca tıkanıklık oluşturarak staza neden

olabilmekte ve bununla da tümör proliferasyonunu tetikleyebilmektedir. Taş öyküsü olan olgularda ÜSÜK geliştirmenin Rölatif Riskinin (RR) 1,2 ila 2,5 arasında olduğu ve olguların yaklaşık yarısının skuamöz hücreli karsinomlar olduğu bilinmektedir (23).

Kronik İYE'ler, ürotelyumu zayıflatarak karsinogenezi tetikleyebilmekte ve bu grup olgularda ÜSÜK geliştirmenin tahmini riskinin (OR) 1.5-2 olduğu bilinmektedir (24).

Çay, kahve, bazı kemoterapi ilaçları (siklofosfamid, ifosfamid) ve radyoterapi gibi faktörlerin de ürotelyal karsinom riskini arttırdığı düşünölmekle beraber bu gibi faktörleri ayrıntılı araştıran çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (25).

2.3. Patoloji

2.3.1 Papiller ürotelyal neoplazmlar

İnverted papillom

Genelde sesil görönlümlü (sapsız), polipoid, düzgün yüzeyli, iyi huylu tümör oluşumlarıdır. Nadir de olsa papillom içerisinde veya yakınında ürotelyal karsinom görölebilmektedir (26).

Papillom

Tek, papiller ve iyi huylu tümörler olduğu bilinmekle beraber üst ürotelyumda nadir izlenmektedir.

Düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazmlar

Üst üriner sistemde dallanan papiller yapılardan oluşan, büyümüş hücre çekirdekleri olmasına rağmen minimal düzeyde pleomorfizm görülen nadir tümörlerdir.

2.3.2. Papiller ürotelyal karsinom

Papiller ürotelyal karsinomlar egzofitik, papiller, dallanan şekilli ve malign epitel hücrelerden oluşarak pleomorfizm, hücrelerde oryantasyon kaybı, mitoz ve nukleol belirginliği görülen malign tümörlerdir (24).

2.3.3. Karsinoma İn Situ (CIS)

Yüksek dereceli olmakla beraber, bu hücrelerin çekirdekleri belirgin, geniş, pleomorfik ve hiperkromatik görünümlü olmaktadır (24). Üst sistemde hem tek başına hem de papiller veya invaziv kanserle beraber görülebilmektedir. Bazı çalışmalar, mesane kanseri nedeniyle radikal sistektomi uygulanan hastaların %25'nin distal üreterlerinde CIS görülebileceğini bildirmektedir. Üst üriner sistemden alınan (tercihen iki kez) idrar sitoloji örneğinin pozitif çıkması, mesane ve prostatik üretradan alınan rastgele biyopsilerin negatif çıkması ve radyolojik görüntülemelerle tümörün görüntülenememesi üst üriner sistem CIS tanısını doğrulamak için yeterli olmaktadır (27).

2.3.4. İnvaziv ürotelyal karsinom

ÜSÜK'ün mesane kanseri ile benzer özellik gösterdiği organın duvarına invazyonuna göre evrelendirildiği ve patolojik evresinin büyük öneme sahip bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir. CIS ve Ta tümörler sadece mukozayla sınırlıyken, T1 tümörlerin subepitelyal bağ dokusuna invaze olduğu, T2 tümörlerin kas dokusunu infiltre ettiği, T3 tümörlerin kas dokusunu geçerek periüretal, peripelvik yağ dokusuna veya renal parankime invaze olduğu, T4 tümörlerin ise komşu organlara veya böbreği geçerek perinefrik yağ dokusuna sıçramış olduğu görülmektedir.

2.3.5. Varyant histolojik tipler

Varyant histoloji, üst üriner sistemde gelişen ÜK'nın yaklaşık %9-25'inde (çalışmalara göre) görülmekle birlikte bu varyantların daha kötü prognoza sahip yüksek dereceli tümörler olduğu bilinmektedir (15, 26, 28). Skuamöz, glandüler, sarkomatoid ve mikropapiller tip varyantlar genelde daha yaygın izlenmektedir. Üst üriner sistemin skuamöz hücreli karsinomu, piyelokaliks tümörlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmakta ve üreterlerde daha az görülmektedir. Üriner sistemin skuamöz hücreli karsinomunun kronik inflamatuvar hastalıklar ve ürolitiazisten kaynaklanan enfeksiyonlarla ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Adenokarsinom, nöroendokrin karsinomlar, mikrositik karsinom, lenfoepitelyoma vb. diğer karşılaşılan varyant histoloji tipleridir (5, 29).

2.4. Genetik

ÜSÜK'lerle ilişkili olan FGFR3, KMT2D, KDM6A, STAG2, CDKN2A, TP53, CREBBP, KMT2C CCND1, ERBB2, ERBB3 ve KRAS gibi birçok genlerde mutasyonlar karşımıza çıkmaktadır. Çok sayıda çalışma, bu mutasyonlar ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş, FGFR3 mutasyonlarının genelde düşük dereceli (LG) tümörlerde görüldüğü, TP53 mutasyonlarının yüksek dereceli (HG) tümörlerde izlendiği, KDM6A ve KMT2D'deki mutasyonların ise hem düşük hem de yüksek dereceli ÜSÜK'lerde yaygın olarak saptandığı sonucuna varmıştır. Ayrıca FGFR3 mutasyonlu tümörlerin patolojisi genellikle pTa/pT1/pT2 iken, TP53, CCND1, ERBB2, ERBB3 ve KRAS mutasyonları olan tümörlerin patolojisi ise daha çok pT3/pT4 olarak izlenmektedir (30, 31).

Lynch sendromu (yani, herediter non polipoz kolorektal kanser HNPCC), DNA onarım (Mismatch repair MMR) genlerindeki (MLH1, MSH2, MSH6 veya PMS2) mutasyonların neden olduğu otozomal dominant bir multiorgan kanser sendromudur. HNPCC sendromunda kolorektal kansere ek olarak endometriyal kanser, yumurtalık kanseri, ince bağırsak kanseri, safra yolu kanseri, mide kanseri, pankreas kanseri, cilt kanseri, beyin kanseri ve genitoüriner kanserler görülebilmektedir. ÜSÜK, HNPCC sendromunda en sık görülen üçüncü malignite olmakla birlikte, HNPCC'den etkilenen hastaların yaşam boyu ÜSÜK geliştirme riskinin genel popülasyona göre 22 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (32, 33).

2.5. Mesane Tümörü İlişkisi

ÜK'nın önemli bir özelliği, üriner sistem boyunca birden fazla odakta eşzamanlı olarak tümör oluşabilmesidir. Çalışmalar, mesane tümörü öyküsü olan hastalarda takip süresinin uzaması, CIS veya yüksek dereceli tümör görülmesi ile ÜSÜK gelişme riski arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Çalışmalardan birinde radikal sistektomi yapılmış 3000 hastada %2-8 oranında üst üriner sistem tümörü geliştiği gösterilmiştir (34, 35). Sonuç olarak mesane tümörü olan hastalarda izlem süresi, tümör evresi ve derecesi ile orantılı olarak artan üst üriner sistem tümörü gelişme riski bulunması nedeniyle yüksek risk derecesine sahip mesane kanseri durumlarında, üst üriner sistemin görüntülenmesi rutin olan takibin bir bölümü olarak yılda bir defa yapılmalıdır (36).

Mesane tümörü olan hastalarda ÜSÜK gelişebileceği gibi primer ÜSÜK hastalarında da mesane tümörü gelişebilmesi mümkündür. Çeşitli çalışmalar, ÜSÜK hastalarında yaklaşık %13 ila %47 oranında mesanede nüks geliştirdiğini göstermiştir (37, 38). Mevcut verilerin bir meta-analizi, RNU'dan sonra mesane rekürrensının önemli öngörücülerini belirleyerek üç kategoride sınıflama tanımlamıştır (39).

1. Erkek cinsiyet, mesane kanseri öyküsü, sigara kullanımı ve ameliyat öncesi kronik böbrek hastalığı gibi hastaya özgü faktörler.
2. Pozitif preoperatif idrar sitolojisi, tümör derecesi, üreter yerleşimli olması, multifokalite, tümör çapı, invaziv pT evresi ve nekroz gibi tümöre özgü faktörler (40)

3. Laparoskopik yaklaşım, ekstravezikal mesane kafının çıkarılması ve pozitif cerrahi sınırlar gibi tedaviye özgü faktörler (36).

Ek olarak, tanısal URS'nin yapılması, RNU'dan sonra mesane nüksü geliştirme riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmektedir. Sonuç olarak, üreter yerleşimli ve HG tümörleri olan hastalarda renal pelvis yerleşimli ve LG tümörleri olan hastalara karşı RNU'dan sonra mesane tümörü gelişme riski iki kat daha yüksek izlenmektedir (37, 38).

2.6. Tanı

2.6.1. Semptomlar

ÜSÜK tanısı insidental olarak veya semptomla ilişkili olarak konulabilmektedir. Mikroskopik veya makroskopik hematüri (%70-80) en yaygın görülen semptomlar (39) olmasına karşın, pıhtı veya tümör dokusu obstrüksiyonuna bağlı yan ağrısı, vakaların yaklaşık %20-32'sinde görülebilmektedir (40). ÜSÜK ile ilişkili sistemik semptomların olması (anoreksiya, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, ateş, gece terlemesi veya öksürük dahil), daha kötü bir prognozla ilişkili olabilmekte ve metastazların değerlendirilmesini gerektirmektedir.

2.6.2. Bilgisayarlı tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) ürografinin mevcut görüntüleme teknikleri arasında en yüksek tanısal doğruluğa sahip olduğu bilinmektedir. 1.233 hastayı içeren 13 çalışmanın meta-analizi, ÜSÜK tanısı için BT ürografinin duyarlılığının %92 (CI: 0.85-0.96) ve özgüllüğünün %95 (CI: 0.88-0.98) olduğunu gösterse de,

düz lezyonlar genellikle BT ile görülememektedir (41). Ayrıca büyümüş LN ve ÜSÜK metastazları varlığı BT ile yüksek oranlarda tespit edilebilmektedir.

2.6.3. Manyetik rezonans (MR) ürografi

Manyetik rezonans (MR) ürografi, Bilgisayarlı tomografi (BT) ürografisi uygulanamayan hastalarda, genellikle radyasyon veya iyotlu kontrast maddelerin kontrendike olduğu durumlarda uygulanmaktadır. 2 cm'den büyük tümörler için kontrast enjeksiyonundan sonra MR ürografinin duyarlılığının %75 olduğu bilinmektedir (42). Nefrojenik sistemik fibroz riskinden dolayı şiddetli böbrek yetmezliği (<30 ml/dk kreatinin klirensi) olan hastalarda gadolinyum bazlı kontrast madde ile MR ürografinin kullanımının sınırlandırılması önerilmektedir. BT ürografisinin MR ürografiye kıyasla ÜSÜK tanısı ve evrelemesi için daha duyarlı ve özgül olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (42).

2.6.4. Sitoloji

Üretrosistoskopinin eşlik eden mesane kanserini ekarte edebilmek için ÜSÜK tanısının ayrılmaz bir parçası olarak uygulanması önerilmektedir (43). Anormal sitoloji varlığı, mesane sistoskopisi normal olduğunda ve mesanenin ve prostatik üretranın rastgele biyopsilerinde CIS yokluğunda yüksek dereceli ÜSÜK'ü düşündürebilmektedir (44). Sitoloji, ÜSÜK için mesane tümörlerinde olduğundan daha az duyarlıdır ve etkilenen üst yol için seçici olarak gerçekleştirildiğinde yıkama sitolojisinin kanserlerin %91'ine kadarını saptadığı görülmüştür (45). Sitolojik örneklerin bozulmasına neden olabileceğinden,

retrograd üreteropyelografi için kontrast madde uygulanmasından önce toplayıcı sistem ve üreter lümeninden alınan yıkama sitolojisi tercih edilmektedir.

2.6.5. Üreterorenoskopi

Fleksibl üreterorenoskopi (FURS) üreter, renal pelvis ve toplayıcı sistemin görüntülenerek tümörün varlığının, görünümünün ve boyutunun değerlendirilmesi, şüpheli lezyonların biyopsisi ve seçici üreteral sitoloji örnekleme için kullanılmaktadır. Tümörün invazivliği bu yöntemle değerlendirilemese de üreteroskopi sırasında alınan biyopsiler, vakaların %90'ından fazlasında tümör derecesini belirleyebilmektedir. RNU öncesi tanısal URS ve biyopsi uygulanmasının biyopsi yapılmaması ile karşılaştırılan bir meta-analizde, intravezikal nüks riskinin arttırdığı bulunmuştur (46).

2.6.6. Uzak metastaz tanısı

Bilgisayarlı tomografi

BT, herhangi bir tedaviden önce uzak metastazların ekarte edilmesi ve evrelemesi için tercih edilen tanı tekniğidir. Bir SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) analizi, hastaların yaklaşık %9'unun uzak metastazlarla başvurduğunu göstermiştir (47).

¹⁸F-Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (FDG-PET/BT)

FDG-PET/BT'nin cerrahi olarak tedavi edilen ÜSÜK hastalarında nodal metastaz tespiti için kullanımına ilişkin retrospektif çok merkezli bir yayında, %82'lik duyarlılık ve %84'lük özgüllük bildirilmiş ve FDG-PET/BT'deki şüpheli LN'ler varlığının, daha kötü nüksüz sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (48).

2.7. Tümör Derecesi ve Evrelemesi

2.7.1. Tümör Derecesi

ÜK'larda düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi, düşük dereceli karsinom ve yüksek dereceli karsinom şeklinde bir derecelenme görülmesine karşın üst üriner sistemde düşük malign potansiyelli tümörler genellikle görülmemektedir (49).

2.7.2. Evrelendirme

ÜSÜK ile mesane karsinomunun sınıflandırılması ve morfolojisi benzer olmasına rağmen tanı anında yeterli numune alınmasında olan zorluk nedeniyle ÜSÜK'lerde invaziv olan ve invaziv olmayan tümörler arasında ayırım yapmak genelde zordur. ÜSÜK için TNM sınıflandırması kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma tablo 1 üzerinde gösterilmiştir.

Tablo 1. ÜSÜK sınıflandırılması

Primer	Tümör
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
Ta	Papiller noninvaziv karsinom
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör subepitelyal bağ dokusuna yayılmış
T2	Tümör kasa yayılmış
T3	Tümör periüreteral yağ dokusuna yayılmış (üreter için) Tümör kas dokusunu geçip peripelvik yağ dokusuna veya renal parankime yayılmış (renal pelvis için)
T4	Tümör komşu organlara veya böbrek yoluyla perinefrik yağ dokusu içine yayılmış
Lenf Nodu (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek lenf noduna metastaz, 2 cm ve daha küçük
N2	Tek lenf noduna metastaz 2cm'den büyük, veya birden fazla lenf noduna metastaz mevcut
Uzak Metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut
AJCC Evreleme Sistemi	TNM Sınıflandırma Sistemi
0	TO
I	Ta, T is, T1, NO, MO
II	T2, NO, MO
III	T3, NO, MO
IV	T4 veya herhangi bir T, N+, M0, ve ya herhangi bir T, herhangi bir N, M1

2.8. Prognostik faktörler

2.8.1. Hastayla İlgili Faktörler

Yaş ve cinsiyet

RNU sırasındaki ileri yaş, kansere özgü sağkalımın (CSS) azalmasıyla bağımsız olarak ilişkili olduğu, ancak cinsiyetin ÜSÜK prognozu üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı bilinmektedir (50).

Etnik köken

ABD popülasyonuna dayalı bazı çalışmalar, Afrikan-Amerikan hastaların diğer etnik kökenlerden daha kötü sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir (51).

Sigara tüketimi

Tanı anında sigara içiyor olmanın hastalığın tekrarlaması, mortalite ve RNU sonrası intravezikal nüks riskini arttırdığı ve sigarayı bırakmanın kanser kontrolünü iyileştirdiği bilinmektedir (52).

Ameliyatın gecikmesi

İnvaziv bir tümörün teşhisi ile çıkarılması arasındaki gecikme, hastalığın ilerleme riskini artırabileceği için RNU ile ilgili bir karar verildikten sonra, prosedürün mümkün olduğunca 3 ay içinde gerçekleştirilmesi önerilmektedir (53).

Diğer faktörler

Komorbidite ve performans endekslerinin (örneğin, American Society of Anesthesiologists (ASA), performans skoru (PS) ve Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)) sağkalım sonuçları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Daha yüksek ASA puanı, zayıf performans skoru (PS), obezite ve daha yüksek vücut kitle indeksi varlığının RNU'dan sonra daha kötü CSS'ye yol açtığı bilinmektedir (54). Tedavi öncesi yüksek nötrofil-lenfosit oranı, düşük albümin, yüksek C-reaktif protein, modifiye Glasgow skoru, yüksek De-Ritis oranı (aspartat transaminaz/alanin transaminaz), bozulmuş böbrek fonksiyonu ve yüksek fibrinojen gibi çeşitli kan bazlı biyobelirteçler, lokal olarak ilerlemiş hastalık ve kansere özgü mortalite ile ilişkilendirilmiştir (55).

2.8.2. Tümörle İlgili Faktörler

Patolojik evre, mesane karsinomuna benzer şekilde renal pelvisin ürotelyal neoplazmaları için de hayatta kalmanın en güçlü belirleyicisi olmakla beraber histolojik derece, cerrahi sınır durumu ve vasküler invazyon diğer önemli prognostik değişkenlerdir (56).

Tümör Evresi

Evre, üst üriner sistem ürotelyal karsinomlu hastalar için sağ kalım oranının en önemli olan öngörü etkeni olmakla birlikte en sık kullanılan evreleme uygulamasının TNM sistemi olduğu bilinmektedir. Kas duvarına invaze olan üst üriner sistem ÜK'nın kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir. Büyük bir

Hollanda ÜSÜK serisinde, 5 yıllık kansere özgü sağ kalım (CSS), kasa invaze olmayan tümörler için %86, kasa invaziv organa sınırlı tümörler için %70 ve lokal olarak ilerlemiş tümörler için %44 olarak görülmüştür (57).

Tümör derecesi

Son dönemlerde tümör derecelemesi yüksek derece ve düşük derece olarak gruplandırılmakta ve tümör derecesi yükseldikçe prognozun kötüleştiği bilinmektedir.

Lokasyon ve tümör sayısı

ÜSÜK yerleşimi ile ilgili yapılan çalışmalarda üreteral yerleşimli ve multifokal tümörleri olan hastaların prognozunun, renal pelvis yerleşimli ve tek odakta tümörleri olan hastaların prognozundan daha kötü olduğu gösterilmiştir.

Hidronefroz

Tümör nedeniyle hidronefroz varlığının ilerlemiş hastalık belirtisi olduğu ve kötü onkolojik sonuç ile ilişkili olduğu bilinmektedir (58).

Tümör boyutu

Artan tümör boyutu hem üreteral hem de renal pelvis yerleşimli ÜSÜK'lerde daha yüksek kas invazivliği ve organa sınırlı olmayan hastalık riski ile ilişkilidir. Metastatik olmayan ÜSÜK nedeniyle RNU yapılmış 932 hastayı içeren geniş bir çok merkezli retrospektif çalışmada, evre pT2'den yüksek olan ÜSÜK'lü

hastaları belirlemede tümör boyutunun 2 cm'nin en iyi eşik değeri olduğu gösterilmiştir (59).

Varyant histoloji

Histolojik varyantların daha kötü kansere özgü sağkalım (CSS), daha kötü genel sağkalım (OS) ve sık hastalık rekurrensi ile ilişkili olduğu gösterilmekte ve mikropapiller, skuamöz ve sarkomatoid tiplerin en sık görülen varyantlar olduğu bilinmektedir (54).

Lenf nodu tutulumu

Lenf nodu tutulumunun yoğunluğu (cut-off %30) ve ektranodal uzanım olması, lenf nodu pozitif hastalarda sağkalım sonuçlarının güçlü öngörücüleri olarak kabul görmekte ve nodal metastazlı hastaların cerrahiden sonra kötü sağkalım gösterdiği bilinmektedir. RNU sırasında gerçekleştirilen lenf nodu diseksiyonunun (LND) iyileştirici rolü tartışmalı olmasına rağmen optimal tümör evrelemesine izin verdiği düşünülmektedir (60).

Lenfovasküler invazyon

İnvaziv ÜSÜK'ün yaklaşık %20'sinde Lenfovasküler invazyon (LVI) mevcut olmakta ve hayatta kalmanın bağımsız bir öngörücüsü olarak kabul edilmektedir. LVI'nin, tümör derecesi, evresi, LN tutulumu ve tümör nekrozuyla uyumlu olduğu bilindiği, bu nedenle de LVI durumunun tüm ÜSÜK örneklerinin patolojik raporlarında özel olarak bildirilmesi önerilmektedir (61).

Cerrahi sınır

Pozitif yumuşak doku cerrahi sınırının RNU'dan sonra daha yüksek hastalık nüksü ile ilişkili olduğu bilinmekte ve bu nedenle patoloğların üreteral transeksiyon, mesane kafi ve tümör çevresinde pozitif sınırlar araması ve raporlaması önerilmektedir (62).

CIS varlığı

Mesane kanserlerinde olduğu gibi, organa sınırlı ÜSÜK'de eşlik eden CIS varlığının kötü prognoz, gelecekte invaziv üst idrar yolu tümörünün gelişimiyle ve daha yüksek nüks riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (63).

Diğer faktörler

Peri-pelvik yağ dokusunun makroskopik infiltrasyonu veya invazyonu, renal parankimin mikroskobik infiltrasyonuna kıyasla RNU'dan sonra daha yüksek bir hastalık nüksü riski göstermektedir (63). Tümör içerisinde geniş nekroz alanı varlığı (tümör alanının $> \%10$ 'u) da RNU uygulanan hastalarda bağımsız bir prognostik öngörücü olarak kabul edilmektedir (63).

2.9. Risk Sınıflaması

ÜSÜK'lerde tümör evresini klinik olarak değerlendirmek zor olduğundan, böbrek koruyucu tedaviden yararlanma olasılığı (aşırı tedaviden kaçınmak için) daha yüksek olan hastaları ve radikal olarak tedavi edilmesi gereken hastaları belirlemek için ÜSÜK'leri düşük ve yüksek riskli olmakla "risk sınıflandırması"

yapmak yararlı olabilmektedir (64). Bahsi geçen risk grupları tablo 2 üzerinde gösterilmiştir.

Tablo 2. Risk sınıflandırması

Yüksek Riskli ÜSÜK	
Klinik Faktörler	Hidronefroz
	Yüksek-Grade Tümör
	Yüksek-Grade Sitoloji
	Tümör Boyutu >1 cm
	İnvaziv Görünüm
	Multifokal
	Endoskopik Tedaviye Yanıt Vermeyen Düşük Risk ÜSÜK
Hastaya Ait Faktörler	Mesane TCC'ye bağlı olarak Sistektomi Yapılmış olma
	Sigara
Düşük Riskli ÜSÜK	
Klinik Faktörler	Düşük-Grade Üreteroskopik Biyopsi
	Düşük-Grade Sitoloji
	Tümör Boyutu <1cm
	Noninvaziv Görünüm
	Tek Odak

2.10. Hastalık Yönetimi

2.10.1. Düşük riskli lokalize non-metastatik hastalık

Böbrek koruyucu cerrahi

Düşük riskli ÜSÜK için böbrek koruyucu cerrahinin onkolojik sonuçlardan ödün vermeden radikal cerrahi ile ilişkili morbiditeyi (ör. böbrek fonksiyon kaybı) azalttığı bilinmektedir (65). Bu nedenle böbrek koruyucu cerrahinin, kontralateral böbreğin durumundan bağımsız olarak tüm düşük riskli vakalarda tartışılması, ayrıca ciddi böbrek yetmezliği olan veya soliter böbreği olan seçilmiş yüksek riskli hastalarda bile düşünülebileceği önerilmektedir.

Üreteroskopi (URS)

Hastanın, tekrar tedavi ihtiyacı konusunda bilgilendirilmesi ve erken Re-URS'ye ve sıkı takibe uymaya istekli olması halinde klinik olarak düşük riskli kanserli hastalarda endoskopik tedavinin düşünülebileceği (65), ancak risk sınıflandırmasının ve tümör biyopsilerinin optimal olmayan performansı nedeniyle, endoskopik tedavide hastalığın ilerleme riskinin devam ettiğinin göz önünde bulundurulması önerilmektedir.

Perkütan erişim

Fleksibl URS ile erişilemeyen veya yönetilmesi zor olan alt kaliks sistemindeki düşük riskli ÜSÜK için perkütan erişimle tedavi önerilebilmekte, ancak perkütan erişimle tümörün ekilme riski bulunduğu ve yeni gelişmiş

endoskopik aletlerin (daha fazla distal uç defleksiyonu olan) mevcudiyeti nedeniyle bu yaklaşım son dönemlerde daha az kullanılmaktadır (66).

Üreter rezeksiyonu

Geniş cerrahi sınırlara sahip segmental üreter rezeksiyonu, ipsilateral böbreği korurken aynı zamanda yapılan lenfadenektomi ile beraber evreleme ve derecelendirme için yeterli patolojik örnekler sağlamaktadır. Üreterin proksimal üçte ikisinin segmental rezeksiyonu, distal üretere göre daha kötü prognoz oranları ile ilişkili görülmektedir (67). Distal üreterdeki tamamen endoskopik olarak çıkarılamayan düşük ve yüksek riskli tümörler için böbrek fonksiyonunu korumak amacıyla (zorunlu bir endikasyon durumunda) üreteroneosistostomi uygulanarak distal üreterektomi önerilmektedir (67). İleal-üreter yapılarak total üreterektomi teknik olarak mümkündür, ancak sadece böbrek koruyucu prosedürün zorunlu olduğu ve tümörün düşük riskli olduğu seçilmiş vakalarda uygun olduğu belirtilmektedir (68).

Topikal ajanların üst üriner sisteme verilmesi

Tam tümör eradikasyonundan sonra perkütan nefrostomi yoluyla üst üriner sisteme Bacillus Calmette-Guerin (BCG) veya mitomisin C'nin antegrad instilasyonu, böbrek koruyucu tedaviden sonra CIS ve kanser progresyonu için çalışılmış ve etkin olabileceği düşünülmektedir. Açık uçlu mono J üreter kateteri ile retrograd olarak da uygulanabildiği gibi bazı çalışmalarda double-J stentten elde edilen reflü denenmiş, ancak bu yöntemle ilaç çoğunlukla renal pelvise ulaşmadığından bu yaklaşımın optimal olmadığı bildirilmektedir. İnstilasyon

sırasında olası üreter obstrüksiyonu ve olası pyelovenöz reflü nedeniyle aynı anda hem antegrad hem de retrograd yaklaşım tehlikeli olabilmekte ve ilaç ekstrevasiyonundan kaçınmak için instilasyon başlamadan önce retrograd bir pyelografi önerilmektedir (69).

2.10.2. Yüksek Riskli Non Metastatik Hastaların Tedavisi

Cerrahi yöntemler

Açık Radikal Nefroüretrektomi: Mesane kafi eksizyonu ile açık RNU, tümörün yerleşiminden bağımsız olarak yüksek riskli ÜSÜK'lerin standart tedavisi, tümör ekilmesini önleyen onkolojik ilkelere göre uygulanmaktadır (70).

Minimal invaziv radikal nefroüretrektomi: Minimal invaziv cerrahinin avantajları olsa da pnömoperitoneal ortamda büyük tümörlerin manipülasyonunu takiben trokar yolu boyunca metastatik yayılım olabileceği bildirilmektedir (71). Üriner sistemin açılmamasına dikkat edilmesi, aletler ve tümör arasında doğrudan temastan kaçınılması, böbrek ve üreterin mesane kafi ile birlikte çıkarılması, tümörün morselasyonundan kaçınılması ve tümör ekstraksiyonu için bir endobag kullanılması gibi alınacak önlemler ile tümör dökülmesi ve ekilmesi riski azaltıla bilir. Daha kötü onkolojik sonuçlar nedeniyle invaziv ve büyük (T3/T4 ve/veya N+/M+) tümörlerin, minimal invaziv RNU için kontrendikasyon olduğu önerilmektedir (72). Sonuç olarak laparoskopik ve robot yardımlı laparoskopik RNU, katı onkolojik ilkelere bağlı kalındığında ve deneyimli ellerde onkolojik sonuçlarının açık yaklaşımla benzer olmasını düşündüren son verilere göre güvenli olduğu düşünülmektedir (73, 74).

Mesane kafi yönetimi: Distal üreterin ve orifisinin rezeksiyonu, bu alanda ve mesanede önemli bir oranda tümör nüksü riski olduğundan

gerçekleştirilmektedir ve bunun mesanede tümör nüksünü azalttığı bilinmektedir (69).

Lenf nodu diseksiyonu: Bir LND standart kullanımının, hastanın sağkalımı üzerinde büyük bir etkisi olduğu, CSS'yi iyileştirdiği ve lokal nüks riskini azalttığı bilinmektedir. Ameliyat öncesi tümör evrelemesi yanlış sonuçlar verebileceğinden klinik ve patolojik olarak lenf nodu negatif olsa da yüksek riskli metastatik olmayan ÜSÜK'ü RNU planlanan tüm hastalara standart olarak LND önerilmektedir. Lakin LN metastazı riskinin düşük olması nedeniyle Ta/T1 ÜSÜK vakalarında lenf nodu diseksiyonu gereksiz görülmektedir (75).

Neoadjuvan sistemik tedavi

Ameliyatla renal fonksiyon kaybetmeden önce sistemik tedavi edilen hastalarda neoadjuvan kemoterapinin rolünü değerlendiren birkaç retrospektif çalışma, umut verici patolojik evre düşürme ve tam yanıt oranları göstermiştir. 800'den fazla hastayı kapsayan sistematik bir meta-analizde, neoadjuvan kemoterapi, hastaların %43'ünde patolojik kısmi yanıt ve hastaların %33'ünde evrelemede düşüş, ayrıca tek başına RNU ile karşılaştırıldığında bir OS, CSS yararı, daha düşük hastalık nüksü ve daha düşük mortalite oranları göstermiştir (76, 77).

Adjuvan sistemik tedavi

Kemoterapi: RNU'dan sonraki 90 gün içinde başlatılan adjuvan gemsitabin-sisplatin kombinasyon kemoterapisinin faydasını değerlendiren bir faz III prospektif randomize çalışma (n = 261), pT2–pT4, N (herhangi bir) veya LN-pozitif (pT herhangi biri, N1–3) M0 ÜSÜK olan hastalarda hastalıksız sağkalımda önemli bir iyileşme bildirmiştir (78). İlerlemiş ÜSÜK için adjuvan kemoterapi kullanmanın ana sınırlaması, cerrahi prosedürün böbrek fonksiyonunu etkilemesi muhtemel

olduğu göz önüne alındığında, RNU'dan sonra tam doz sisplatin bazlı rejimin uygulanabilir olamaya bilmesidir (78).

İmmünoterapi: Kasa invaziv yüksek riskli hastalarda neoadjuvan veya adjuvan olarak Atezolizumab, Durvalumab, Pembrolizumab, Nivolumab vs. gibi yeni geliştirilmiş immün checkpoint inhibitörleri kullanılabilir. Radikal cerrahi geçirmiş yüksek riskli kas invaziv ÜK'lı hastaları içeren bir faz 3, çok merkezli, çift kör RKÇ'de, adjuvan nivolumab tedavi popülasyonunda plaseboya kıyasla hastalıksız sağkalımı iyileştirdiği görülmüştür (20,8'e karşı 10,8 ay). Tedaviye bağlı yan etkiler (≥ 3 derece), nivolumab grubunun %17,9'unda ve plasebo grubunun %7,2'sinde izlenmiştir (79).

Radikal nefroüretrektomi sonrası adjuvan radyoterapi

Adjuvan radyasyon tedavisi, cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra lokal-bölgesel hastalığı kontrol etmek için önerilse de verilerin ve sonuçların yetersiz, kemoterapiye katma değeri tartışmalı olduğu düşünülmektedir (80).

Ameliyat sonrası mesane instilasyonu

ÜSÜK için RNU'dan sonra mesane nüksü oranı %22-47 olarak görülmektedir (64, 69). İki meta-analiz derlemesinde (81, 82) ameliyattan sonra 2-10 gün içinde tek bir intravezikal kemoterapi dozunun (mitomisin C) RNU sonrası ilk yıllarda mesane tümörü nüksü riskini azalttığını göstermektedir.

2.10.3. Metastatik hastalık

Cerrahi tedaviler

Radikal nefroüretrektomi: Metastatik ÜSÜK'ü hastaların tedavisinde kanıtların sınırlı olmasına rağmen RNU'nun, özellikle tek metastazlı ve sisplatin bazlı kemoterapi almaya yetecek kadar uygun olan seçilmiş hastalarda OS yararı sağlayabileceği düşünülmektedir (83).

Metastazektomi: İlerlemiş metastatik hastalarda metastazektominin rolünü destekleyen ÜSÜK'e özgü bir çalışma olmamasına karşın, yaşam beklentisi 6 aydan fazla olan seçilmiş hastalarda metastatik lezyonların rezeksiyonunun güvenli ve onkolojik olarak faydalı olabileceği düşünülmektedir (84).

Sistemik tedaviler

Birinci basamak tedavi

Mesane kanseri literatüründen ve küçük, tek merkezli ÜSÜK çalışmalarından elde edilen veriler sisplatinin metastatik ÜSÜK'ün birinci basamak tedavisi olarak etkili olduğunu göstermekte ve sisplatin tolere edecek kadar uygun olan ileri veya metastatik hastalarda standart olarak uygulanmaktadır. En yaygın kullanılanları gemitabin ve sisplatin olmasına rağmen, sisplatin içeren birçok kemoterapi rejimi uygulanmaktadır (85). Sisplatin için uygun olmayan hastalarda karboplatin bazlı kemoterapi önerilmekte ve gemitabinli karboplatin rejimi tercih edilmektedir (86). Birinci basamak platin bazlı tedaviden sonra idame tedavisi olarak avelumab kullanımının, çalışmalarla en iyi destekleyici bakıma kıyasla OS'yi önemli ölçüde uzattığını göstermiştir (87). Benzer şekilde, birinci basamak platin bazlı kemoterapide en azından stabil hastalık elde eden metastatik ÜK'lı 108 hastayı içeren bir faz II çalışmada, idame pembrolizumab, plaseboya kıyasla Progresyon Free Sağkalımı (PFS) iyileştirdiği görülmüştür (5.4'e karşı 3.0 ay) (88). Ayrıca günümüzde Pembrolizumab, Atezolizumab ve Durvalumab PD-L1 pozitif olan ve sisplatin bazlı kemoterapiye uygun olmayan hastalar için alternatif seçenek olarak sunulmaktadır, ancak RKÇ'ler kemoterapiye kıyasla anlamlı bir üstünlük

gösterememişlerdir (85, 89). Metastatik, sisplatine uygun ve sisplatine uygun olmayan ÜK'sı olan ve bunların 312'sine (%26) ÜSÜK tanısı konan 1.213 hastayı içeren bir faz III RKÇ'den elde edilen veriler, atezolizumabın platin bazlı kemoterapi ile kombinasyonunun hem PFS'yi hem de OS'yi uzattığını göstermiştir (89).

İkinci basamak tedavi

İmmünoterapi: İlerlemiş ÜK için daha önce platin bazlı kemoterapi almış 542 hastayı içeren bir faz III RKÇ, pembrolizumabın ikinci basamak kemoterapiye (araştırmacının paklitaksel, dosetaksel veya vinflunin seçimi) kıyasla ölüm riskini azalta bileceğini göstermiştir. ÜSÜK alt grubunda (n = 75, %13.8), OS yararı daha büyük görülmekteydi (90).

Yeni ajanlar: Fibroblast büyüme faktörü reseptörleri (FGFR) inhibitörlerinden olan Erdafitinib, birinci basamak kemoterapiden sonra progresyon gösteren lokal olarak ilerlemiş veya metastatik ve bir FGFR DNA genomik değişiklikleri barındıran (FGFR2 veya 3 mutasyonları veya FGFR3 füzyonları) ÜK'lı 99 hastada yapılan bir faz II çalışmasında %40 yanıt oranı görülmüştür (91). Bu çalışma, %43 yanıt oranı gösteren visceral metastazları olan 23 ÜSÜK hastasını da içermektedir.

Başka bir grup ajan olan Antikor ilaç konjugatları (ADC) son dönemlerde kullanılmaya başlasa da deneme aşamasında olduğu bilinmektedir. Bir faz II çalışmasına, PD-1 veya PD-L1 inhibitörleri ile tedaviden sonra ilerleyen metastatik ÜK'lı 89 hastaya (%43'ünde ÜSÜK vardı) antikor ilaç konjugatı enfortumab vedotin verilmiş ve hastaların %20'sinde tam yanıt elde edilmiştir (92).

Üçüncü basamak tedavi

Kemoterapi ve immün checkpoint tedavilerine rağmen hastalığı ilerlemekte olan ÜSÜK'lü hastalara etkileri tam olarak kanıtlanmış olmasa da 3. basamak tedavi olarak antikor-ilaç konjugatı olan sacituzumab govitekan ve ramucirumab (dosataksel ile kombine) gibi ilaçlar denenmektedir (93).

2.11. İzlem

ÜSÜK hastaları ameliyattan sonraki döneminde nüks ve ölüm riski bulunduğundan metakron mesane tümörlerini (olasılık zamanla artar), lokal nüksü ve uzak metastazları saptamak için sıkı takip uygulanmaktadır (94). Mesane tümörü vakalarında olduğu gibi ilk sene 3 ayda bir, ikinci ve üçüncü senelerde ise 6 ayda bir, sonrasında senelik muayenelerle takip edilmelidir. Kontroller sırasında sitolojik, sistoskopik, üreteroskopik ve akciğeri de kapsayacak şekilde radyolojik tetkikler yapılmalıdır. Böbrek koruyucu cerrahi yapıldığında, yüksek hastalık nüksü ve 5 yıldan sonra bile RNU'ya ilerleme ihtimali nedeniyle ipsilateral Üst Üriner Sistem (ÜÜS) dikkatli ve uzun süreli takip gerektirmektedir. Endoürolojik gelişmelere rağmen, böbrek koruyucu tedavi sonrası takip zor ve tekrarlayan endoskopik prosedürler gerektirmektedir. Böbrek koruyucu cerrahiyi takiben mesane kanserinde yapıldığı gibi, primer endoskopik tedaviden sonra 6 ila 8 hafta içinde erken tekrarlanan (ikinci bakış) üreteroscopi önerilmektedir (95).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Etik kurul onayı

Bu çalışma 24/03/2021 tarihinde Gazi Üniversitesi Hastanesi etik kurulu toplantısında 314 No'lu karar ile onaylanmış ve Gazi üniversitesi rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2021-7269 proje numarasıyla desteklenmiştir.

Hastalar ve veriler

Temmuz 2008 tarihinden Temmuz 2021 tarihine kadar kliniğimizde ÜSÜK nedeniyle Radikal Nefroüretrektomi ameliyatı yapılmış 105 hasta tarandı. Klinik ve patoloji verilerine ulaşabildiğimiz toplam 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar retrospektif olarak HBYS sistemi üzerinden ve ameliyat döneminde anabilim dalımızda her hasta için tutulan onkoloji dosyaları üzerinden tarandı.

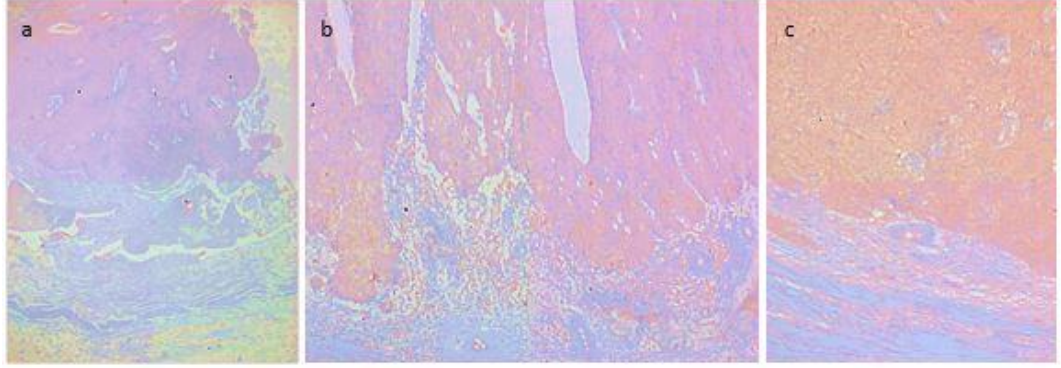
Çalışma tasarımı

Hem HBYS üzerinden hem de ameliyat döneminde anabilim dalımızda her hasta için tutulan ve tüm takipleri eklenmiş olan onkoloji dosyaları üzerinden taranarak klinik, patolojik ve demografik bilgilerine ulaşılan 105 radikal nefroüretrektomi yapılmış hasta tarandı. Patoloji arşiv materyallerine ulaşılan, materyalinde malign epitelyal tümör görülen ve hasta veya yakınlarına ulaşabildiğimiz 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Demografik, klinik ve patolojik veriler SPSS dosya üzerinde toplandı. Takibinde çalışmaya dahil edilmiş hastaların

patoloji arşivinden parafin bloklarına ulaşıldı ve Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarı tarafından örnekler hazırlanarak boyamalar yapıldı. Ardından Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi olan tek patolog tarafından incelenerek sonuçlar dosya halinde listelendi. Tüm veriler kodlaştırılarak SPSS dosya üzerinde toplandı.

Patoloji

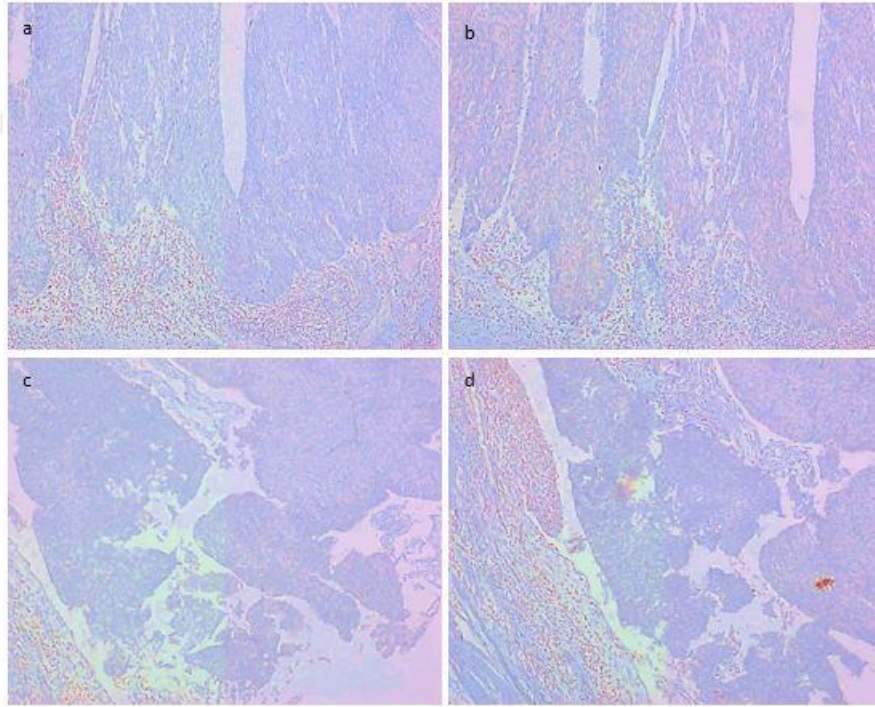
Klinik olarak seçilen hastaların ameliyat materyallerinden örneklenen dokularından hazırlanan hematoksilen & eozin boyalı preparatlar arşivden çıkarılarak tek patolog tarafından tekrar incelenmiş, tümör hücrelerinin en yoğun ve nekrozun en az olduğu tümör dokusu içeren parafin bloklar seçilmiştir. Formalin ile fikse, parafine gömülü dokulara ait 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler pozitif şarjlı lamlara alınmıştır. MLH1 (Ventana, M1 klonu, Roche Diagnostics), MSH2 (Ventana, G219-1129 klonu), MSH6 (Ventana, SP93 klonu), PMS2 (Ventana, A16-4 klonu) ve FBLN-2 (Abcam, Poliklonal, ab234993, 1/100 dilüsyon) ekspresyonlarını belirlemek için, Ultraview Universal DAB Detection Kit kullanılarak streptacidin-biyotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak, otomatik immünhistokimyasal boyama yöntemi ile Ventana Benchmark XT cihazında boyama yapılmıştır. MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 için kontrol olarak tümör çevresinde izlenen lenfoid ve endotelial hücreler, FBLN 2 için plasenta kullanılmıştır. MSH2, MSH6, PMS2 ve MLH1 antikorları için değerlendirme yapılırken tümör hücrelerindeki ekspresyon kaybı araştırılmıştır. FBLN 2 antikoruna için immünhistokimyasal ekspresyon değerlendirilirken, boyanmanın şiddeti (0: Boyanma yok, 1: Hafif şiddette boyanma, 2: Şiddetli boyanma) ve yaygınlığına (% olarak) göre skorelama yapılmıştır.



Şekil 1. Tümör dokularında FBLN2 ekspresyonu.

a. Fibulin 2 ekspresyonu izlenmedi, (skor 0). **b.** Tümör hücrelerinde hafif fibulin 2 ekspresyonu izlendi, (skor 1). **c.** Tümör hücrelerinde şiddetli ekspresyon, (skor2).

(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD)



Şekil 2. Tümör dokularında MSI gen kaybı.

a. Tümör hücrelerinde MLH1 kaybı. Tümör hücrelerinin çevresinde izlenen lenfositlerde nükleer ekspresyon görülmüş, tümör hücrelerinde ekspresyon izlenmemiştir. **b.** Aynı olguda PMS2 kaybı. **c.** Tümör hücrelerinde MSH2 kaybı. **d.** Aynı olguda MSH6 kaybı.

(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD)

İstatistik

FBLN2 ekspresyonu ile çeşitli klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişki Pearson'ın ki-kare testi ve Mann Whitney u testi kullanılarak değerlendirildi. Son nokta olarak hastalıksız ve genel sağkalım süreleri değerlendirildi. Bunun için Kaplan-Meier testi kullanıldı. İstatistiksel analizler için SPSS Statistics V.20.0 (Statistical package for the Social Sciences) yazılımı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Sürekli normal dağılan değişkenler, ortalama değer $\pm$ standart sapma olarak rapor edildi. Sürekli normal dağılmayan değişkenler, medyan değerler ve minimum-maksimum olarak verildi. Genel sağkalım aralıkları, ameliyattan son klinik değerlendirmeye veya hastanın ölümüne kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastalıksız sağkalım ise ameliyattan sonra ilk nüks veya metastaz görülene kadar geçen süre olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve klinikopatolojik veriler

Çalışmaya alınan toplam 55 hastanın 41'i (%74,5) erkek, 14'ü (%25,5) kadın olup, bu hastaların yaş ortancasının 65,0 (37,0-83,0) olduğu görüldü. Hastalarımızın hiçbiri ameliyattan önce kemoterapi veya radyoterapi almamıştı. Hastalarımızın demografik ve klinikopatolojik özellikleri tablo 3 üzerinde gösterilmiştir.

Preoperatif veriler arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, Amerikan Anesteziyoloji Derneği skoru (ASA), ameliyat öncesi görüntüleme, hidronefroz ve taş varlığı, ek hastalık, sigara içme ve mesane tümörü öyküsü yer aldı. Hastalarımızın 43'ünde (%78,2) tanı anında sigara kullanımı öyküsü mevcutken, 12 (%21,8) hastanın sigara kullanmadığı anlaşıldı. Hastalarımızın VKİ 27,9 (20,8-43,0) medyan değerine sahipti. 22 (%40) hastanın preop görüntülemelerinde tümör nedeniyle hidronefroz olduğu görüldü. Hastalarımızın 12'si (%21,8) tanı anına kadar mesane tümörü ile takipliydi, 17 (%30,9) hastamızda ise nefroüretrektomi sonrası takip döneminde mesane tümörü saptandı.

İntraoperatif veriler cerrahi yaklaşımı (açık ve laparoskopik), ameliyat tarafını ve komplikasyonları içeriyordu. Ameliyat, radikal nefroüretrektomi ve eşzamanlı mesane kafının çıkarılması şeklinde laparoskopik veya açık teknik uygulanarak farklı birkaç cerrah tarafından yapıldı. Ameliyat öncesi radyolojik yöntemlerle saptanan büyümüş lenf nodları veya intraoperatif olarak saptanan lenf nodları ayrıca rezeke edildi. Tüm cerrahi spesimenler, kurumumuzun genitoüriner

patologları tarafından değerlendirilmişti. 55 hastanın 26'sına (%47,3) laparoskopik teknik uygulanmışken, 29 (%52,7) hastaya açık Radikal Nefroüretrektomi ve eşzamanlı mesane kafi eksizyonu tekniği uygulanmıştı. 31 (%56,4) hastaya sol taraflı, 22 (%40) hastaya sağ taraflı ameliyat uygulanmışken, 2 (%3,6) hastada bilateral tümör olması nedeniyle bilateral ameliyat uygulanmıştı.

Patolojik veriler olarak patolojik evre, tümörün en büyük boyutu, tümör yerleşimi (böbrek pelvisi, üreter), tümör sayısı, tümör derecesi, LVI, PNI, tümör histolojisi ve lenf nodu (LN) tutulumu kaydedildi. 47 (%85,4) hastanın patolojisinde papiller ürotelyal karsinom, 6 (%11) hastada skuamoz hücreli, bir (%1,8) hastada dev hücreli, bir (%1,8) hastada ise mikropapiller varyant histoloji saptandı. Hastalarımızın 34'ünde (%61,8) tümör renal pelvis yerleşimliken, 12'sinde (%21,8) üreter yerleşimli, 9'unda (%16,4) ise eş zamanlı renal pelvis ve üreter yerleşimliydi. 44 (%80) hastada tümör tek odaklı izlenirken, 11 (%20) hastada multiple tümör izlendi. 22 (%40) hastada non invaziv (Ta-T1) tümör görülürken, 33 (%60) hastada invaziv (T2-T4) tümör görüldü. 23 (%41,8) hastanın tümörünün düşük dereceli olduğu, 32 (%58,2) hastanın tümörünün ise yüksek dereceli olduğu saptandı. 40 (%72,7) hastanın patoloji örneklerinde LVI yokken, 15 (%27,3) hastanın örneklerinde LVI izlendi. 43 (%78,2) hastanın patoloji örneklerinde PNI yokken, 12 (%21,8) hastanın örneklerinde ise PNI olduğu görüldü.

Ameliyat sonrası veriler, adjuvan kemoterapiyi, adjuvan radyoterapiyi, nüks ve metastazı, ölüm, hastalıksız ve genel sağkalım sürelerini içeriyordu. Nüks, mesane veya ameliyat lojunda oluşan tümör olarak tanımlandı. Metastaz, hastalıkların üriner sistem dışında nüks etmesi olarak tanımlandı. Hiçbir hastaya

neoadjuvan kemoterapi veya radyoterapi uygulanmamıştı, ancak hastalık progresyonu olan hastalara ameliyattan sonraki süreçte adjuvan KT ve RT uygulandı.

Postop takip döneminde lokal nüks, mesane tümörü veya metastaz izlenmesi hastalığın rekurrensi olarak kabul edildi ve hastalıksız sağkalım süresi buna göre belirlendi. 55 hastadan 30'da (%54,5) ameliyat sonrası takiplerde metastaz veya nüks görüldü. Ve hastalarımızın medyan hastalıksız sağkalım süresinin 15,0 ay (0-137,0) olduğu görüldü. Hastalık progresyonu görülen hastalarımız KT ve RT tedavileri almışlardı.

Retrospektif taramada çalışmaya dahil edilen 55 hastanın 25'nin (%45,5) halen hayatta olduğu, 30'nun (%54,5) ise çeşitli nedenlerle hayatını kaybettiği anlaşıldı. Hayatını kaybettiği belirlenen 30 hastanın 15'nin (%50) ürotelyal karsinom, 7'nin (%23,3) koroner arter hastalığı, 2'nin (%6,6) serebrovasküler hastalık, 6'nın (%20) ise çeşitli nedenlerle hayatını kaybettiği belirlendi. Çalışmaya dahil olan hastaların tanı sonrası medyan genel sağkalım süresinin 40,0 ay (3,0-139,0) olduğu görüldü.

Patoloji arşivden elde edilen parafin bloklardan hazırlanan materyaller FBLN2 ve MSI antikorları ile boyama yapılarak patoloji anabilim dalımızın tek patoloğu tarafından değerlendirildi. Hastalar, FBLN2 antikor ile boyanma şiddetine göre boyanma yok, hafif şiddetli ve şiddetli boyanma olmakla 3 gruba ayrıldı.

Tablo 3. Olguların demografik ve klinikopatolojik verileri

Parametreler	Değerler
Yaş (median (min.-max.))	65,0 (37,0-83,0)
Cinsiyet (%) Erkek Kadın	41 (%74.5) 14 (%25.5)
VKİ (median (min.-max.))	27,9 (20,8-43,0)
Tümör şekli (%) Papiller Sesil	46 (%83.6) 9 (%16.4)
Tümör derecesi (%) High Low	32 (%58.2) 23 (%41.8)
Tümör patolojisi (%) Ta T1 T2-4	16 (%29.1) 6 (%10.9) 33 (%60)
Tümör lokasyonu (%) Renal pelvis Üreter Pelvis+üreter	34 (%61.8) 12 (%21.8) 9 (%16.4)
Tümör multifokalitesi (%) Tek Multiple	44 (%80) 11 (%20)
Tümör tarafı (%) Sağ Sol Bilateral	22 (%40) 31 (%56.4) 2 (%3.6)
Hidronefroz varlığı (%) Var Yok	22 (%40) 33 (%60)
Metastaz (%) Var Yok	15 (%27.3) 40 (%72.7)
Nodal tutulum (%) Var Yok	8 (%14.5) 47 (%85.5)
LVİ (%) Var Yok	15 (%27.3) 40 (%72.7)
PNİ (%) Var Yok	12 (%21.8) 43 (%78.2)
Lokal nüks (%) Var Yok	24 (%43.6) 31 (%56.4)
Ölüm (%) Var Yok	30 (%54.5) 25 (%45.5)
Mesane tm varlığı (%) Yok Nüx'den önce Nüx'den sonra	26 (%47.3) 12 (%21.8) 17 (%30.9)
Sigara (%) İçiyor İçmiyor	43 (%78.2) 12 (%21.8)

Tablo 4. FBLN2 ekspresyonunun değişkenlerle ilişkisi

	EKSPRESYON YOK 0 (N=23) (%41.8)	EKSPRESYON VAR 1 (N=32) (%58.2)	Total (N=55)	p value
CİNSİYET				0.592
Kadın	5 (21.7%)	9 (28.1%)	14 (25.5%)	
Erkek	18 (78.3%)	23 (71.9%)	41 (74.5%)	
YAŞ				0.009
Median (Range)	63,0 (37,0-72,0)	69,0 (49,0-83,0)	65,0 (37,0-83,0)	
TM. LOKASYONU				0.374
Pelvis	12 (52.2%)	22 (68.8%)	34 (61.8%)	
Üreter	7 (30.4%)	5 (15.6%)	12 (21.8%)	
Pelvis+üreter	4 (17.4%)	5 (15.6%)	9 (16.4%)	
MULTİFOKALİTE				0.339
Tek	17 (73.9%)	27 (84.4%)	44 (80.0%)	
Multiple	6 (26.1%)	5 (15.6%)	11 (20.0%)	
TM. PATOLOJİSİ				0.285
Ta	9 (39.1%)	7 (21.9%)	16 (29.1%)	
T1	3 (13.0%)	3 (9.4%)	6 (10.9%)	
T2-4	11 (47.8%)	22 (68.8%)	33 (60.0%)	
TM. DERECEŚİ				0.061
Low	13 (56.5%)	10 (31.2%)	23 (41.8%)	
High	10 (43.5%)	22 (68.8%)	32 (58.2%)	
LVİ				0.435
Yok	18 (78.3%)	22 (68.8%)	40 (72.7%)	
Var	5 (21.7%)	10 (31.2%)	15 (27.3%)	
PNİ				0.500
Yok	19 (82.6%)	24 (75.0%)	43 (78.2%)	
Var	4 (17.4%)	8 (25.0%)	12 (21.8%)	
TM. ÇAPI cm				0.191
Median (Range)	3.5 (1.5-12.5) cm	5.4 (1.5-22) cm	5.0 (1.5-22.0) cm	
NODAL METASTAZ				0.297
Yok	21 (91.3%)	26 (81.2%)	47 (85.5%)	
Var	2 (8.7%)	6 (18.8%)	8 (14.5%)	

Tablo 5. FBLN2 yaygınlığının değişkenlerle ilişkisi

	0 VE %50 ALTI BOYANMIŞ 1 (N=28) (%50.9)	%50 VE ÜSTÜ BOYANMIŞ 2 (N=27) (%49.1)	Total (N=55)	p value
CİNSİYET				0.188
Kadın	5 (17.9%)	9 (33.3%)	14 (25.5%)	
Erkek	23 (82.1%)	18 (66.7%)	41 (74.5%)	
YAŞ				0.003
Median (Range)	63,0 (37,0-74,0)	71,0 (49,0-83,0)	65,0 (37,0-83,0)	
TM. LOKASYONU				0.185
Pelvis	14 (50.0%)	20 (74.1%)	34 (61.8%)	
Üreter	8 (28.6%)	4 (14.8%)	12 (21.8%)	
Pelvis+üreter	6 (21.4%)	3 (11.1%)	9 (16.4%)	
MULTİFOKALİTE				0.106
Tek	20 (71.4%)	24 (88.9%)	44 (80.0%)	
Multiple	8 (28.6%)	3 (11.1%)	11 (20.0%)	
TM. PATOLOJİSİ				0.557
Ta	9 (32.1%)	7 (25.9%)	16 (29.1%)	
T1	4 (14.3%)	2 (7.4%)	6 (10.9%)	
T2-4	15 (53.6%)	18 (66.7%)	33 (60.0%)	
TM. DERECEŚİ				0.210
Low	14 (50.0%)	9 (33.3%)	23 (41.8%)	
High	14 (50.0%)	18 (66.7%)	32 (58.2%)	
LVİ				0.322
Yok	22 (78.6%)	18 (66.7%)	40 (72.7%)	
Var	6 (21.4%)	9 (33.3%)	15 (27.3%)	
PNİ				0.469
Yok	23 (82.1%)	20 (74.1%)	43 (78.2%)	
1var	5 (17.9%)	7 (25.9%)	12 (21.8%)	
TM. ÇAPI cm				0.433
Median (Range)	5.15 (1.5-15)	5.0 (1.9-22)	5.0 (1.5-22.0)	
NODAL METASTAZ				0.412
Yok	25 (89.3%)	22 (81.5%)	47 (85.5%)	
Var	3 (10.7%)	5 (18.5%)	8 (14.5%)	

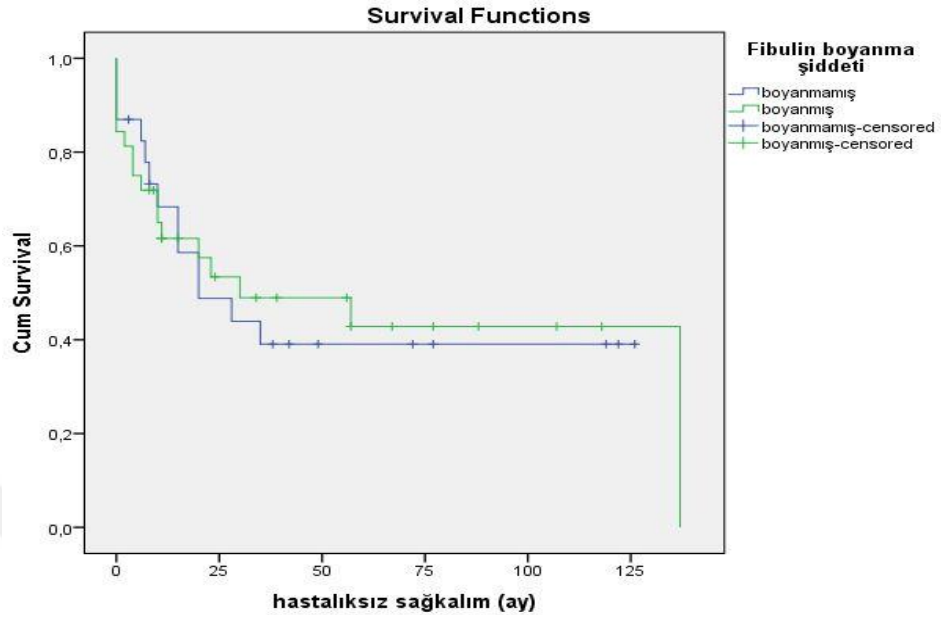
İstatiksel analizde ise hastalar ekspresyon yok ve ekspresyon var şeklinde gruplandırıldı. 32 (%58,2) hastada FBLN2 ekspresyonu izlenmişken, 23 (%41,8) hastada FBLN2 ekspresyonu izlenmedi. FBLN2 yaygınlığı ise yüzdelerle ifade edilmiştir. İstatistik analizde ise %50'nin altı boyananlar (boyanmamışlar dahil) ve %50 ve üstü boyanmışlar olarak 2 grupta değerlendirildi.

FBLN2'nin boyanma şiddetinin hastaların klinikopatolojik verileri ile karşılaştırmalı analizinde anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 4). Sadece hastaların yaşı ile yapılan analizde daha yüksek yaşlarda FBLN2'nin eksprese olduğu sonucu alındı ($p<0.009$). FBLN2 ekspresyonu olan hastaların ortalanca yaşı 63,0 (37,0-72,0) olarak izlenirken, ekspresyon olmayan hastaların ortalanca yaşı 69,0 (49,0-83,0) olarak izlendi.

FBLN2'nin tümör dokularında boyama yaygınlığının klinikopatolojik değişkenlerle karşılaştırmalı analizine baktığımızda anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 5). FBLN2 boyama şiddetinde olduğu gibi sadece yaş değişkeni üzerinde hastaların yaşı arttıkça boyama yaygınlığının da arttığı görüldü. FBLN2 yaygınlığı 0 ve %50'nin altı olan hastaların ortalanca yaşı 63,0 (37,0-74,0) iken, yaygınlığı %50 ve üzeri olan hastaların ortalanca yaşı 71,0 (49,0-83,0) olarak görüldü ($p<0.003$).

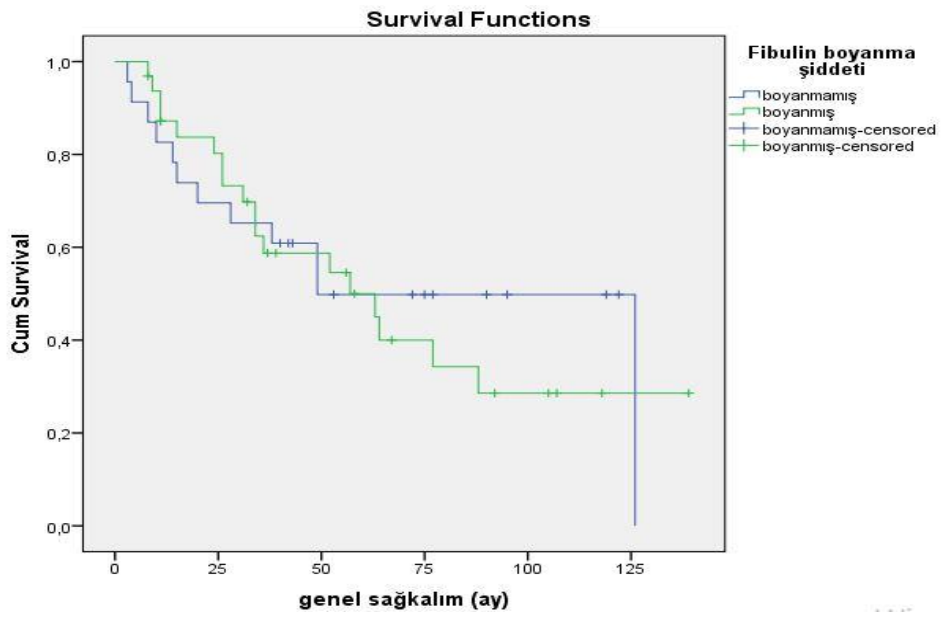
4.2. Sağkalım analizleri

Kaplan-Meier yöntemi ile Log Rank testi yapılarak FBLN2'nin boyanma şiddetinin hastalıksız ve genel sağkalıma etkisinin analizini yaptık. Yapılan sağkalım analizin sonucunda hem genel sağkalıma hem de hastalıksız sağkalıma



Şekil 3. FBLN2 boyanma şiddetinin hastalıksız sağkalımla ilişkisi.

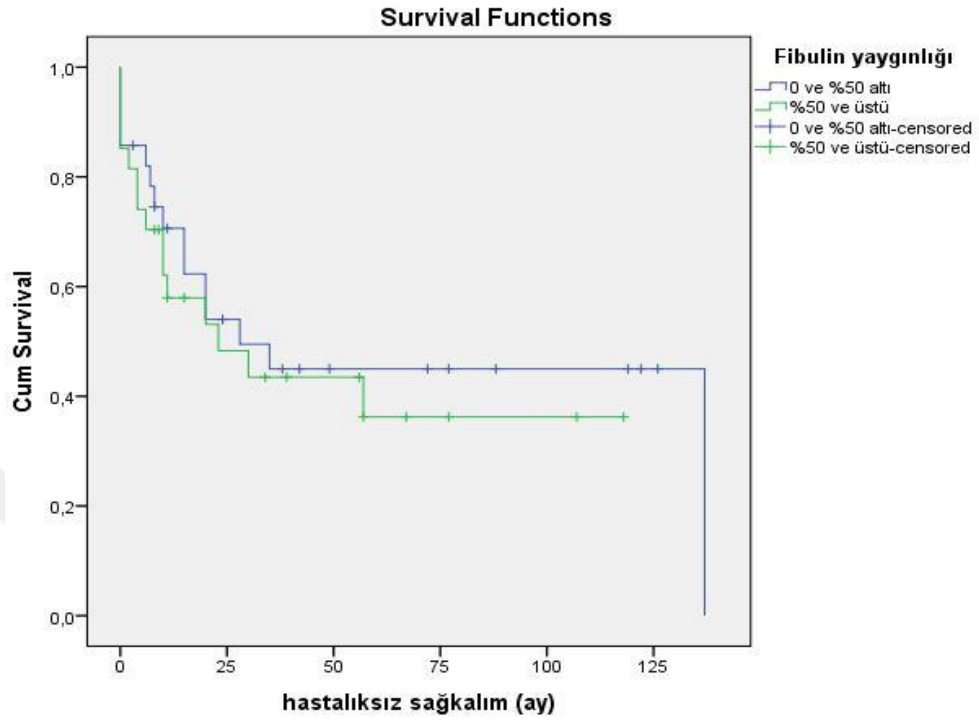
P=0,835



Şekil 4. FBLN2 boyanma şiddetinin genel sağkalımla ilişkisi.

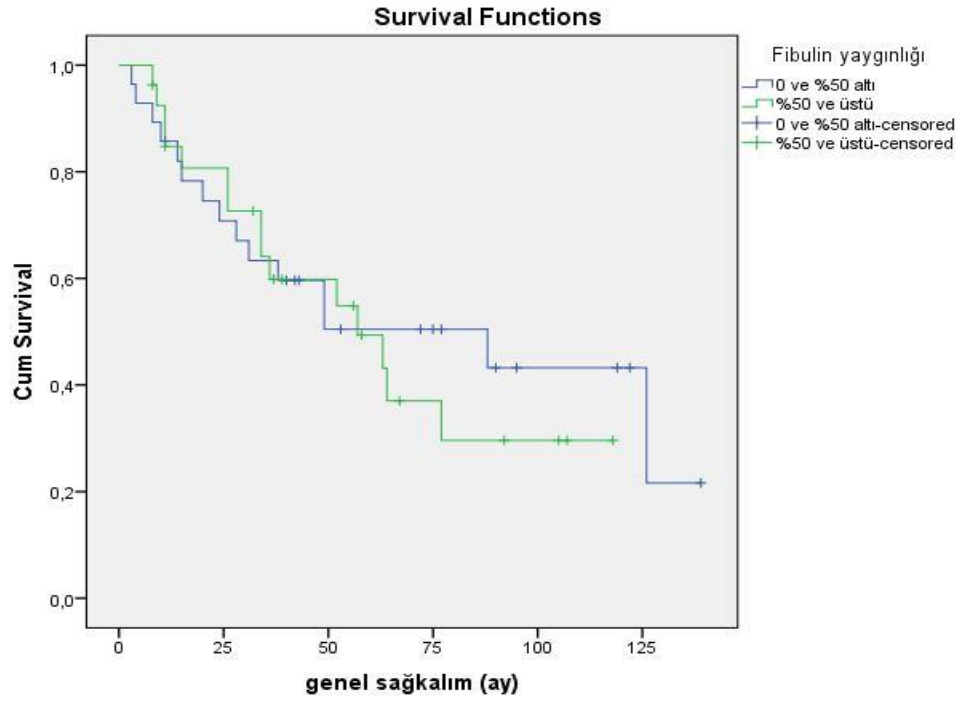
P=0,759

FBLN2 ekspresyonunun etkisinin olmadığı görüldü (şekil 3 ve 4). Benzer şekilde Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak Log Rank testi ile sağkalım analizi FBLN2 yaygınlığı için de yapıldı. Benzer olarak burada da hem hastalıksız hem de genel sağkalıma FBLN2 yaygınlığının etkisinin olmadığı sonucuna vardık (şekil 5 ve 6).



Şekil 5. FBLN2 yaygınlığının hastaliksız sağkalımla ilişkisi.

P=0,593



Şekil 6. FBLN2 yaygınlığının genel sağkalımla ilişkisi.

P=0,692

MSİ için sağkalım analizleri

Bizim çalışmada 55 hastadan sadece 3 (%5,4) hastada gen kaybı görüldü (Tablo 10). 2 hastada MLH1/PMS2 gen çifti kaybı izlendi. Diğer hastada ise MSH2/MSH6 gen çifti kaybı izlendi. Sadece 3 hastada gen kaybı izlendiği için hastaların klinikopatolojik verileri ile gen kaybı arasında ilişkinin analizinde bazı sonuçlar anlamlı çıksa da hasta sayısının çok az olması nedeniyle bu sonuçlar anlamlı kabul edilmedi. Bu 3 hasta ile ilgili demografik ve klinikopatolojik bilgiler bu şekildedir.

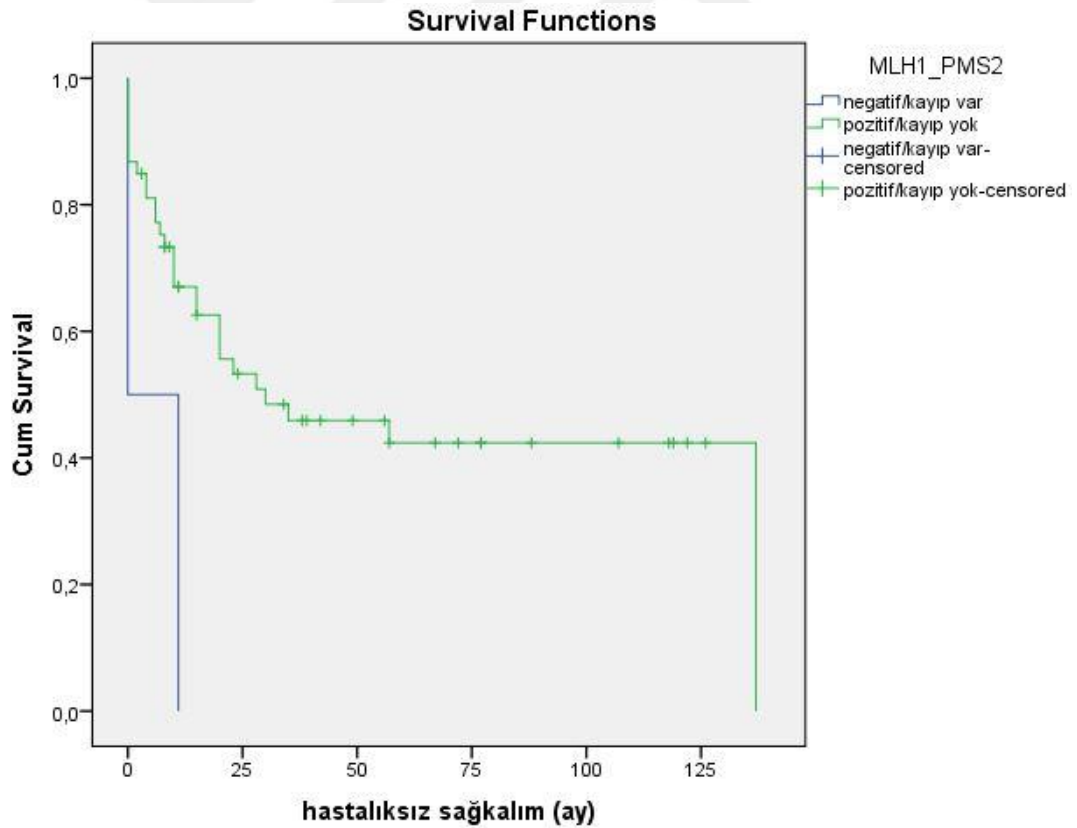
	MSH2	MSH6	MLH1	PMS2
Hasta 1			+	+
Hasta 2	+	+		
Hasta 3			+	+

Tablo 6. MSİ olan hastalarımız

Her 3 hastamıza açık teknikle radikal nefroreterektomi ve eşzamanlı mesane kaf eksizyonu uygulanmıştı. MSH2/MSH6 gen ikilisinin kaybı izlenen tek hasta 65 yaşında, sigara kullanımı ykws olan bir erkektir. Sağ reterinde hidroreteronefroza neden olan 22 mm'lik tümörü olan hastanın patolojisi T1, düşük dereceli ürotelyal karsinom olarak raporlandı. Nodal tutulum, PNI ve LVI izlenmedi. Hastamız, metastaz ve lokal nüks olmadan takip edildi. 49 aylık takip sonrasında hasta KAH nedeniyle kaybedildi.

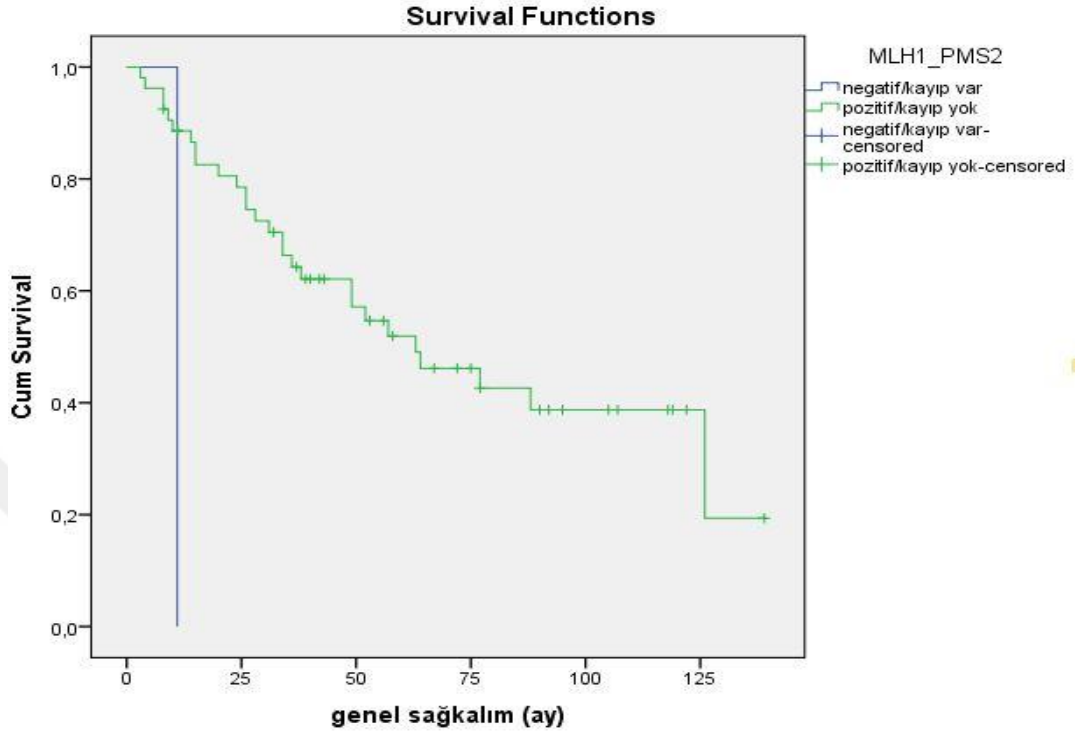
MLH1/PMS2 gen ikilisinin kaybı izlenen 2 hastanın ilki sigara kullanım ykws ve sağ böbrekte taş ykws olan 60 yaşında bir erkek hastaydı. Sağ

 reterinde hidro reteronefroza neden olan tek, 8 cm'lik tümörü vardı. Tümör patolojisi invaziv ve high grade skuamoz diferensasyon gösteren papiller ürotelyal karsinom olarak rapor edildi. Hastamızda postop takip döneminde lokal nüks ve metastaz gelişmiş, bu nedenle de kemoterapi almıştı. 11 aylık takip sonrasında kansere bağlı hayatını kaybetmiştir. Diğeri, sigara kullanım öyküsü olan 72 yaş erkek bir hastaydı. Bilateral renal pelviste 5,5 cm'lik tümörü vardı. Patolojisi, invaziv, high grade, PNI ve LVI invazyonu olan papiller ürotelyal karsinom olarak raporlandı. Takip sürecinde hastada metastaz gelişmiş ve üzerine kemoterapi almıştı. Ama 11 aylık takip sonrasında kansere bağlı hayatını kaybetmiştir.



şekil 7. MLH1_PMS2 gen çifti kaybının hastalıksız sağkalımla ilişkisi.

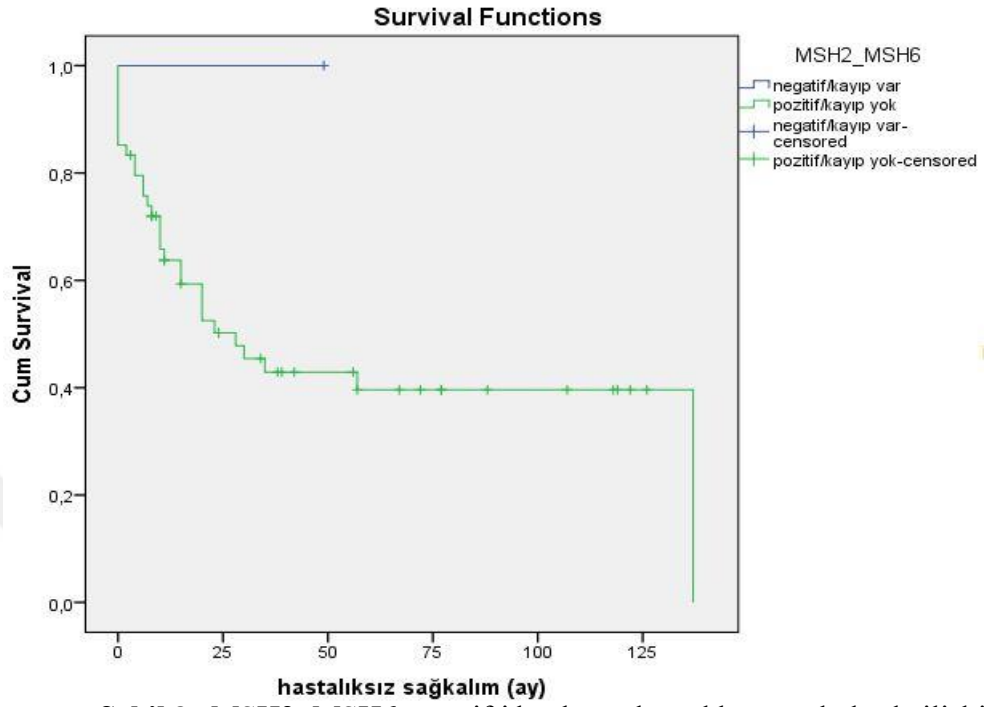
P=0,044



Şekil 8. MLH1_PMS2 gen çifti kaybının genel sağkalımla ilişkisi.

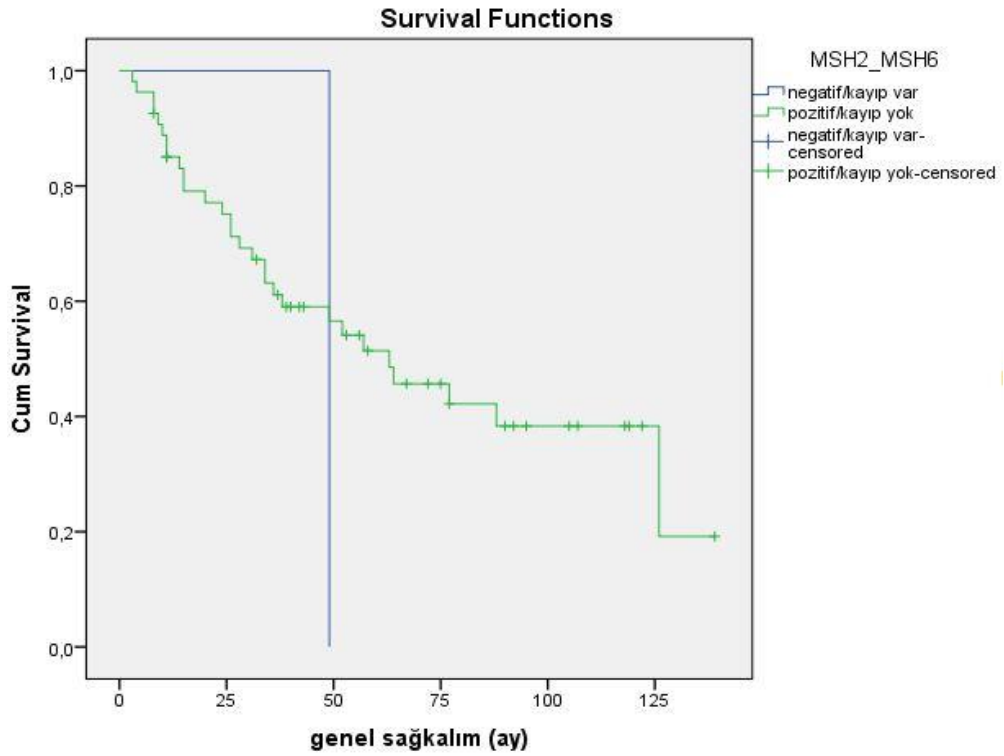
P=0,002

Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak Log Rank testi ile yapılan sağkalım analizi sonucunda hastalıksız sağkalım ile MLH1_PMS2 gen çifti kaybının zayıf ilişkili olduğu ($p<0.044$) izlendi (şekil 7). Gen kaybı olan hastaların hastalıksız sağkalım süresi 0,0 ve 11,0 ay olmasına karşın diğer grubun ortalama hastalıksız sağkalım süresi 30,0 ay (0,0-70,0) oldu. Ama toplam 55 hastadan 2 (%3,6) hasta olması nedeniyle bu sonucun anlamlı olmadığını düşünmekteyiz. Genel sağkalım için yapılan analizde ise MLH1_PMS2 gen çifti kaybının güçlü ilişkisi ($p<0.002$) olduğu sonucu alındı (şekil 8). Gen kaybı olan 2 hastanın genel sağkalım süreleri 11 ay olmasına karşın, diğer grubun ortalama genel sağkalım süreleri 63,0 ay (34,5-91,4) Bu sonucun, gen kaybı olan hasta sayımızın 2 hasta ile sınırlı olması nedeniyle istatistiksel anlamlı olmasına rağmen yeterli olmadığını düşünmekteyiz.



Şekil 9. MSH2_MSH6 gen çifti kaybının hastalıksız sağkalımla ilişkisi.

P=0,356



Şekil 10. MSH2_MSH6 gen çifti kaybının genel sağkalımla ilişkisi.

P=0,579

MSH2_MSH6 gen çifti için de Kaplan-Meier yöntemi ile Log Rank sağkalım analizi yapıldı (şekil 9 ve 10). Bu gen çifti kaybı olan hasta tek olduğu için burada yapılan analizler beklendiği üzere anlamlı sonuçlar vermedi. Hem hastalıksız sağkalım hem de genel sağkalım üzerine yapılan analizde de benzer sonuçlar alındı.



5. TARTIŞMA

Üst üriner sistem ürotelyal hücreli karsinomlar, tüm ürotelyal karsinomların %5'ni oluşturmakta ve 5 yıllık sağkalımı pTa için %10'un, pT2/pT3 için %50'nin altında görülmektedir (1, 4, 96). Düşük bir prognoza sahip olmakla birlikte ÜSÜK'lerde prognoza etki edecek çalışmalar literatürde oldukça sınırlıdır. Klinik olarak hasta yaşı, tümör şekli, sitoloji pozitifliği, biyopsi tümör grade'i ve hidronefroz varlığı, patolojik olarak da tümör evresi, tümör grade'i, CİS varlığı, LVİ varlığı ve LNİ varlığı, en önemli prognostik prediktif faktörler olmakla birlikte yeni biyobelirteçlerin arayışı devam etmektedir (97). Ayrıca ÜSÜK'lerde genetik belirteçler hakkında da çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Mikrosatellite instabilite, promotör hipermetilasyon, fibroblast growth factor receptor 3 ve PD-L1 gibi çalışılan markerler olmasına rağmen bu belirteçler de yeterli prognostik öngörü sağlamamaktadır. Biz de bu çalışmada, özellikle kolorektal kanserlerde prognostik değeri olduğu gösterilmiş olan MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 ve FBLN2'nin ÜSÜK'lerdeki yerini araştırarak, survival'ı öngörmeye umut verecek yeni bir marker bulmayı amaçladık.

ECM, farklı fiziksel ve biyokimyasal özelliklere sahip proteinler, proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar ve glikoproteinlerden ibaret makromoleküllerin karmaşık bir ağından oluşur. Sadece doku bütünlüğünü desteklemekle kalmaz, aynı zamanda yapışma, göç, çoğalma ve farklılaşma gibi hücre fonksiyonlarını da düzenler. Çeşitli nedenlerle ECM yapısının bozulması kanser hücrelerinin invazyonu ve progresyonuna etki edebilmektedir (6). Bu da hücrel transformasyonu ve metastazı engelleyen fonksiyonların bozulmasıyla sonuçlanabilmektedir (98). Fibulinlerin, bir glikoprotein ailesi olarak elastik ECM

lifleri ve bazal membranlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. FBLN2 doku farklılığına bağlı olarak, bir proonkojen veya bir tümör baskılayıcı olarak hareket edebilmektedir.

FBLN2 daha önce akciğer kanseri, nazofarinks kanserleri ve meme kanserlerinde çalışılmıştır. Baird ve ark. 46 primer akciğer adenokarsinomlarında FBLN2'nin malign progresyonu ilerletebileceğini ve kolajen çapraz bağlarına tümör hücrelerinin yapışmasını teşvik edebileceğini göstermiştir. 46 örneğin tamamında FBLN2 ekspresyonu izlenmiş, ayrıca bu örnekler, in vitro olarak FBLN2 eksik olan normal akciğer dokusu ile de kıyaslanmıştır. Sonuç olarak tümör dokularına kıyasla, FBLN2 eksik olan normal doku kültürlerinde hücrelerin daha az çoğaldığı, daha az koloni oluşturduğu ve hücre migrasyonunun daha az olduğu gözlemlenmiştir (7). Nazofaringeal kanserlerde ise Law ve ark. FBLN2'nin bir tümör baskılayıcı olduğunu ve antianjiyogenik etkilerinin olduğunu bulmuştur. Bu çalışmada 30 nazofarinks biyopsi incelemesinin 14'ünde (%46,7) normal dokularla kıyasta tümör dokularında FBLN2'nin oldukça az düzeyde eksprese edildiği görülmüştür. Ayrıca in vitro hücre kültürleri ile yaptıkları deneylerde de FBLN2'nin hücre migrasyonunu, çoğalmasını ve anjiyogenezi inhibe ettiği sonucuna varmışlardır (8). Tan ve ark. 23 meme kanseri olan kadın hastanın dahil olduğu çalışmada, her kadından 2 örnek olmakla 46 biyopsi almışlar. Patoloji örneklerinde FBLN2'nin normal dokularda eksprese edildiği, meme kanser dokularında ise azaldığı izlenmiştir. Araştırma sonucunda, meme dokusunda FBLN2'nin bazal membran ile birlikte kanser hücrelerinin yayılmasını önlediği sonucuna varmışlardır. Nebraska üniversitesinde in vitro meme kanseri hücre kültüründe yapılan başka bir çalışmada da FBLN2 ekspresyonunun azalmasının kanser infiltrasyonunu ve hücre migrasyonunu kolaylaştırabileceği gösterilmiştir.

Bu çalışmada FBLN2'den yoksun hücre kültürlerine yeniden FBLN2 verilmesiyle hücre migrasyonunun ve invazyonunun azaldığı, ancak hücre büyüme ve yapışma özelliklerinde değişiklik olmadığı izlenmiştir (9, 10).

Diğer yandan, fibulin ailesinden FBLN1, FBLN3 ve FBLN5 ÜK'larda birkaç çalışmada araştırılmasına rağmen (99-101), FBLN2 ile ilgili literatürde sadece bir yayın bulunmaktadır. Bu çalışmada da Wei-Ming Li ve ark. Tayvan'da yaptıkları çalışmada 340 ÜSÜK ve 295 mesane ÜK hastasının patoloji materyallerinde yüksek FBLN2 immünoaktivitesi gözlemlemişlerdir. Yüksek FBLN2 immünoekspresyonunun, yüksek tümör evresi ve derecesi, PNI, LVI, lenf nodu metastazı ve yüksek mitotik hız gibi agresif özellikleri ile, hastalığın progresyonu ve metastaz gelişimi ile önemli ilişkisi olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada, yüksek FBLN2 eksprese eden tümörleri olan hastaların %29,4'ü hastalık nedeniyle kaybedilirken, düşük FBLN2 eksprese eden tümörleri olan hastaların sadece %6,5'i ÜSÜK'e bağlı kaybedildiği saptanmıştır. Ayrıca, yüksek FBLN2 eksprese eden tümörlerin %32,9'u metastaz geliştirirken, düşük FBLN2 eksprese eden tümörlere sahip hastaların sadece %8,2'si metastaz geliştirmiştir. Kaplan-Meier analiziyle yüksek FBLN2 ekspresyonunun daha kötü hastalıklı sağkalım ($p < 0.0001$) ve daha kötü metastazsız sağkalım ($p < 0.0001$) ile anlamlı bir ilişkisi gösterilmiştir. Sonuç olarak da, bu bulguların erken radikal cerrahi, sistemik kemoterapi veya immünoterapi ve agresif ÜK yönetimini belirleyebileceği kanısına varmışlardır (11).

Biz de benzer şekilde FBLN2 immünoekspresyonunun tümör evresi ve derecesi, PNI, LVI, lenf nodu metastazı, tümör yerleşimi, çokluğu, çapı gibi agresif ÜSÜK özellikleri ile ilişkisini araştırmaya çalıştık. Araştırma sonunda, tümör

dokularında FBLN2 ekspresyonunun ve patoloji materyalinde boyanma yaygınlığının hastaların genel ve hastalıksız sağkalımla ilişkisinin olmadığını gördük. Literatürdeki diğer çalışmadan farklı sonuç almamızın çeşitli nedenleri olabilir. Bunlardan birincisi hasta sayısının diğer çalışmada toplam 635 hasta olup bunlardan 340'ı ÜSÜK hastası olmasına karşın bizim çalışmamızda ÜSÜK hasta sayısı 55 ile sınırlı kalmasıdır. Hasta sayısındaki bu fark istatistiksel sonuçlara etki etmiş olabilir. Diğer bir nokta Li ve ark'nın çalışmasında Biorbyt markalı orb69091 kodlu kit kullanılırken, bizim çalışmamızda ise ABCAM markalı ab234993 kodlu kit kullanılmıştır. Farklı kitler, boyamada farklı sonuçlar saptanmasına neden olmuş olabilmektedir. Yine diğer çalışmada monoklonal antikor kullanılırken, bizim çalışmamızda ise poliklonal bir antikor kullanılmıştır ki, bu da boyama sonuçlarına direkt etkisi olan bir faktör olabilir.

Mikrosatellitler, insan genomunun yaklaşık %3'ünü oluşturan tekrarlayan DNA dizileridir. Mismatch Repair (MMR) adı verilen normal doku DNA onarım sistemi, DNA replikasyon hatalarını düzeltebilir. MMR sistemi MLH1, PMS1, PMS2, MSH2, MLH3 ve MSH6 proteinlerini içerir (102). Ökaryotlarda, MSH2/MSH6 (MutS α) ve MSH2/MSH3 (MutS β) heterodimerleri tarafından replikasyon hatalarının ilk tespiti yapılır ve ardından MLH1/PMS2 kompleksi ile DNA MMR sistemi tarafından düzeltilir. Mutasyona uğramış DNA kısmını bozar ve yeniden sentezi başlatır (12). Ancak, tümör hücrelerinde MMR genlerinin olmaması veya replikasyon onarımı sürecindeki kusurlar nedeniyle gen mutasyonu olasılığı artar. Bu bozukluğun görülme sıklığı yayınlara göre yaklaşık %4 ila %27 arasında değişmektedir. Bu, mekanizma ilk olarak herediter non polipozis kolorektal karsinomalı (HNPCC) hastalardan alınan tümörlerde tanımlanmıştır. Bu tümörler neredeyse her zaman yüksek MSI ile bulunur. MLH1, MSH2, MSH6 ve

PMS2 bilinen Lynch sendromuyla ilişkili mutasyonların %95'inden sorumludur. Ayrıca bu genetik mutasyona sahip hastalarda kolorektal dışı tümörler sıkça görülmektedir. (13, 32, 103, 104).

HNPCC'li hastalarda görülen başka bir bulgu da bu hastalardaki ÜSÜK görülme sıklığının normalden fazla olmasıdır (105-107). HNPCC'li hastaların yaklaşık %5'de ÜSÜK görülebilmektedir. Bu hastaların aile üyelerinde yapılan çalışmalar, genel popülasyona göre ÜSÜK insidansının 14 ila 22 kat arttığını ve normalden 10-15 yıl daha erken gelişebileceğini göstermiştir (105). 2016 yılında Harper ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 214 hasta analiz edilmiş ve 14(%7) hastada MSI izlenmiştir. Hastaların 12'sinde (%86) MSH2 ve MSH6 kaybı, 2'sinde (%14) ise izole MSH6 kaybı görülmüştür. Hiçbir hastada MLH1 ve PMS2 kaybı olmamıştır. Bu hastaların da 9 (%64)'ünün Lynch sendromu ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca 2 hastada ek olarak endometriyum kanseri, bir hastada ise kolorektal karsinom görülmüştür. Roupert ve ark. 2003 yılında yayınladıkları makalede ÜSÜK tanısı alan 164 hastadan 27'sinde (%16) gen kaybı izlemiştir. Bu hastalar ek genetik analize tabi tutulmuş ve 3 hastada MSH2 mutasyonu saptanmıştır. Sonuç olarak tüm hastalarda MSI testi yapılması gerektiğini, yaklaşık vakaların %40'ında pozitif olduğunu göstermişlerdir. Özellikle olgularının %16'sında olduğu gibi MSI düzeyi yüksekse, hasta 60 yaşın altındaysa ve aile öyküsünde HNPCC ile ilişkili kanser varsa kalıtsal kanserden şüphelenilebileceğini vurgulamışlardır.

HNPCC ile ÜSÜK arasındaki bu ilişkinin gösterilmesiyle ÜSÜK'ün prognozunda da MSI'nin etkili olabileceği düşünülmüş ve bununla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır (14, 108, 109). Bunların içinde Urakami ve ark. 143 ÜSÜK

hastasını MSI için taramış ve toplam 7(%5) hastada gen kaybı görmüşlerdir. Bir vakada MLH1/PMS2 kaybı, beş vakada MSH2/MSH6 kaybı ve bir vakada izole MSH6 kaybı izlenmiştir. MSH2/MSH6 kaybı olan iki hasta daha ileri genetik analize tabi tutulmuş ve her iki hastada da MSH2 germ hattı mutasyonu olduğu belirlenmiştir. Sobrino ve ark. yaptığı ürotelyal karsinom tanısı olan 139 olguluk bir çalışmada hastalarının yaklaşık %10,3’de (13 hasta) MSI izlemiştir. Bu çalışmada erkek, tanı anında mesane veya üreter yerleşimli tümörü olan, lamina propriaya infiltre olmayan papiller histolojik paternli veya infiltre tümör olması durumunda perivezikal dokulara infiltre olan hastalarda MSI olasılığının yüksek olduğu saptanmıştır. Klinik veriler ve histopatolojik özelliklerin kombinasyonu, MSI olabilme ihtimali yüksek olan hastaların erken tanımlanmasına izin verebileceği sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmada MMR gen kaybı sadece 3 hastada izlendi. Bir hastada MSH2/MSH6 gen çifti kaybı, 2 hastada ise MLH1/PMS2 gen çifti kaybı izlendi. Her 3 hastamız da sigara kullanım öyküsü olan erkek hastalardı. Diğer çalışmalarda MSI varlığının ÜSÜK’lerde anlamlı sonuçlar göstermesine karşın, bizim hasta sayımızın az olmasının bu anlamlı ilişkiyi göstermemize engel olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak FBLN2, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 gibi biyobelirteçlerin ÜSÜK’lerdeki yeri ile ilgili yaptığımız bu çalışmada anlamlı bir ilişki saptayamamamıza rağmen, bu tümörlerde prognoza ilişkin yeterli veri bulunmaması nedeniyle, hem daha yüksek hasta sayısına sahip, hem de diğer farklı biyobelirteçleri içeren çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.



6. SONUÇ

Üst üriner sistem ürotelyal hücreli karsinomlar her türlü tedaviye rağmen progresif seyreden ve metastaz ve rekürrensler ile yüksek mortaliteye sahip bir ürolojik kanserdir. Bu hastalığın prognozunu öngörmeye günümüzde en çok patolojik parametrelerden faydalanmakta, ancak tümörün invaziv karakterini, metastaz kabiliyetini ve mortalitesini öngörecektir net bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Prognozu öngörmeye atılacak her yeni adım, bu hastaların tedavi ve takip protokollerini değiştirebilir ve surveyi uzatmada etkili olabilir. Bu açıdan, bugüne kadar yapılan çalışmalarda çalışılan kriterler ve nomogramlar dışında yeni biyobelirteçlerin bulunması kritik bir öneme sahip olup, bizim çalışmamızın da başlangıç amacını oluşturmaktadır.

Yapılan birçok çalışmada ECM'nin organogenez ve doku hemostazını düzenlemek gibi önemli bir görevi olduğu gösterilmiştir. ECM'nin içeriğinde bulunan FBLN2'nin de kanser dokusunda yüksek veya düşük ekspresyonu, kanser invazivliğinin ve metastaz gelişiminin üzerinde destekleyici veya inhibe edici etkisi olduğu bilinmektedir. Aynı şekilde MSI durumunun da kanser prognozunda önemli etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Biz de bu çalışmada retrospektif olarak ÜSÜK hastalarının tümör dokularında FBLN2 ekspresyonunun ve MSI durumunun hastalığın prognozuna etkisini, takiplerde metastaz ve nüksü öngörebilme ihtimalini araştırarak prognoza katkı sağlamaya çalıştık. Ancak sonuç olarak hem FBLN2 ekspresyonunun hem de MSI durumunun tümörün patolojik özellikleri ile ilişkisinin olmadığını saptadık. Yine bu parametrelerin hastalarımızın genel ve hastalısız sağkalım üzerinde anlamlı etkisi olmadığını gördük. Sonuç olarak; FBLN2 ekspresyonu için standart bir immün boyama ve puanlama sisteminin

bulunmaması ve hasta sayımızın az olması gibi, çalışmamızda çeşitli kısıtlayıcı faktörlerin bulunması nedeniyle çok belirgin bir prediktif öngörü elde edemedik. Bununla birlikte yüksek derecede invaziv karakterle seyreden bu hastalarda surveyi uzatmak için yeni biyobelirteçlerin bulunması, bunlarla ilgili çok merkezli, yüksek hasta sayısı ile, prospektif, randomize çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):7-30.
2. Baard J, De Bruin DM, Zondervan PJ, Kamphuis G, De La Rosette J, Laguna MP. Diagnostic dilemmas in patients with upper tract urothelial carcinoma. *Nature Reviews Urology*. 2017;14(3):181-91.
3. Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. *European urology*. 2018;73(1):111-22.
4. Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Cheng L. Morphological classification and definition of benign, preneoplastic and non-invasive neoplastic lesions of the urinary bladder. *Histopathology*. 2008;53(6):621-33.
5. Mazzucchelli R, Scarpelli M, Galosi A, Di Primio R, Lopez-Beltran A, Cheng L, et al. Pathology of upper tract urothelial carcinoma with emphasis on staging. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2014;27(4):509-16.
6. Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *Journal of cell biology*. 2012;196(4):395-406.
7. Baird BN, Schliekelman MJ, Ahn Y-H, Chen Y, Roybal JD, Gill BJ, et al. Fibulin-2 is a driver of malignant progression in lung adenocarcinoma. *PloS one*. 2013;8(6):e67054.
8. Law E, Cheung A, Kashuba V, Pavlova T, Zabarovsky E, Lung H, et al. Anti-angiogenic and tumor-suppressive roles of candidate tumor-suppressor gene, Fibulin-2, in nasopharyngeal carcinoma. *Oncogene*. 2012;31(6):728-38.
9. Tan H, Zhang J, Fu D, Zhu Y. Loss of fibulin-2 expression is involved in the inhibition of breast cancer invasion and forms a new barrier in addition to the basement membrane. *Oncology letters*. 2017;14(3):2663-8.
10. Yi C-H, Smith DJ, West WW, Hollingsworth MA. Loss of fibulin-2 expression is associated with breast cancer progression. *The American journal of pathology*. 2007;170(5):1535-45.
11. Li W-M, Chan T-C, Huang SK-H, Wu W-J, Ke H-L, Liang P-I, et al. Prognostic utility of FBLN2 expression in patients with urothelial carcinoma. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:570340.
12. Kim T-M, Laird PW, Park PJ. The landscape of microsatellite instability in colorectal and endometrial cancer genomes. *Cell*. 2013;155(4):858-68.
13. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2073-87. e3.

14. Sobrino-Reig E, Meizoso T, García J, Varillas-Delgado D, Martin YB. Morphological predictors for microsatellite instability in urothelial carcinoma. *Diagnostic Pathology*. 2021;16(1):1-10.
15. Rink M, Robinson BD, Green DA, Cha EK, Hansen J, Comploj E, et al. Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *The Journal of urology*. 2012;188(2):398-404.
16. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, Breda A, Rodriguez-Faba O, Villavicencio-Mavrich H. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World Journal of Urology*. 2013;31(1):141-5.
17. Pommer W, Bronder E, Klimpel A, Helmert U, Greiser E, Molzahn M. Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999;14(12):2892-7.
18. Arlt VM, Stiborová M, vom Brocke J, Simoes ML, Lord GM, Nortier JL, et al. Aristolochic acid mutagenesis: molecular clues to the aetiology of Balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer. *Carcinogenesis*. 2007;28(11):2253-61.
19. Yang M-H, Chen K-K, Yen C-C, Wang W-S, Chang Y-H, Huang WJ-S, et al. Unusually high incidence of upper urinary tract urothelial carcinoma in Taiwan. *Urology*. 2002;59(5):681-7.
20. Dragicevic D, Djokic M, Pekmezovic T, Micic S, Hadzi-Djokic J, Vuksanovic A, et al. Survival of patients with transitional cell carcinoma of the ureter and renal pelvis in Balkan endemic nephropathy and non-endemic areas of Serbia. *BJU international*. 2007;99(6):1357-62.
21. Shinka T, Miyai M, Sawada Y, Inagaki T, Okawa T. Factors Affecting the Occurrence of Urothelial Tumors in Dye Workers Exposed to Aromatic Mines. *International journal of urology*. 1995;2(4):243-8.
22. Stewart JH, Hobbs JB, McCredie MR. Morphologic evidence that analgesic-induced kidney pathology contributes to the progression of tumors of the renal pelvis. *Cancer*. 1999;86(8):1576-82.
23. Chow W-H, Gridley G, Linet MS, Pennello GA, Fraumeni Jr JF, Lindblad P, et al. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997;89(19):1453-7.
24. Akdoğan B. Üst Üriner sistemin ürotelyal tümörleri: epidemiyoloji, tanı, sınıflandırma ve prognostik faktörler. *Üroonkoloji Kitabı*. 1:389-400.
25. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU international*. 2009;104(10):1436-40.

26. Rolim I, Henriques V, Rolim N, Blanca A, Marques RC, Volavšek M, et al. Clinicopathologic analysis of upper urinary tract carcinoma with variant histology. *Virchows Archiv*. 2020;477(1):111-20.
27. Cimadamore A, Scarpelli M, Santoni M, Cheng L, Lopez-Beltran A, Montironi R. Upper urinary tract urothelial carcinoma and its variants: transition from morphology to personalized molecular characterization in diagnosis, prognosis, and therapy. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2018;18(12):1021-8.
28. Kim JK, Moon KC, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH, editors. Variant histology as a significant predictor of survival after radical nephroureterectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2017: Elsevier.
29. Deuker M, Stolzenbach LF, Ruvolo CC, Nocera L, Tian Z, Roos FC, et al. Upper urinary tract tumors: variant histology versus urothelial carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2021;19(2):117-24.
30. Sfakianos JP, Cha EK, Iyer G, Scott SN, Zabor EC, Shah RH, et al. Genomic characterization of upper tract urothelial carcinoma. *European urology*. 2015;68(6):970-7.
31. Nassar AH, Umeton R, Kim J, Lundgren K, Harshman L, Van Allen EM, et al. Mutational analysis of 472 urothelial carcinoma across grades and anatomic sites. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(8):2458-70.
32. Watson P, Riley B. The tumor spectrum in the Lynch syndrome. *Familial cancer*. 2005;4(3):245-8.
33. Watson P, Lynch H. The tumor spectrum in HNPCC. *Anticancer research*. 1994;14(4B):1635-9.
34. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet-Perez J, Vicente-Rodriguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *The Journal of urology*. 2000;164(4):1183-7.
35. Solsona E, Iborra I, Ricos J, Dumont R, Casanova J, Calabuig C. Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): its impact on management. *Urology*. 1997;49(3):347-52.
36. Seisen T, Granger B, Colin P, Leon P, Utard G, Renard-Penna R, et al. A systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to intravesical recurrence after radical nephroureterectomy to treat upper tract urothelial carcinoma. *European urology*. 2015;67(6):1122-33.
37. Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T, Rehak P, Langner C. Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. *BJU international*. 2006;98(6):1181-6.

38. Raman JD, Ng CK, Boorjian SA, Vaughan Jr ED, Sosa RE, Scherr DS. Bladder cancer after managing upper urinary tract transitional cell carcinoma: predictive factors and pathology. *BJU international*. 2005;96(7):1031-5.
39. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology*. 1998;52(4):594-601.
40. Baard J, Cormio L, Cavadas V, Alcaraz A, Shariat SF, de la Rosette J, et al. Contemporary patterns of presentation, diagnostics and management of upper tract urothelial cancer in 101 centres: The Clinical Research Office of the Endourological Society Global upper tract urothelial carcinoma registry. *Current Opinion in Urology*. 2021;31(4):354-62.
41. Janisch F, Shariat SF, Baltzer P, Fajkovic H, Kimura S, Iwata T, et al. Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *World journal of urology*. 2020;38(5):1165-75.
42. Takahashi N, Glockner JF, Hartman RP, King BF, Leibovich BC, Stanley DW, et al. Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *The Journal of urology*. 2010;183(4):1330-6.
43. Soria F, Shariat SF, Lerner SP, Fritsche H-M, Rink M, Kassouf W, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World journal of urology*. 2017;35(3):379-87.
44. Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DF. *The Paris system for reporting urinary cytology*: Springer; 2016.
45. Malm C, Grahm A, Jaremko G, Tribukait B, Brehmer M. Diagnostic accuracy of upper tract urothelial carcinoma: how samples are collected matters. *Scandinavian journal of urology*. 2017;51(2):137-45.
46. Sharma V, Miest TS, Juvet TS, Toussi A, Packiam V, Chamie K, et al. The impact of upper tract urothelial carcinoma diagnostic modality on intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: a single institution series and updated meta-analysis. *The Journal of urology*. 2021;206(3):558-67.
47. Ruvolo CC, Nocera L, Stolzenbach LF, Wenzel M, Califano G, Tian Z, et al. Tumor Size Predicts Muscle-invasive and Non-organ-confined Disease in Upper Tract Urothelial Carcinoma at Radical Nephroureterectomy. *European Urology Focus*. 2021.
48. Voskuilen CS, Schweitzer D, Jensen JB, Nielsen AM, Joniau S, Muilwijk T, et al. Diagnostic value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography for lymph node staging in patients with upper tract urothelial carcinoma. *European urology oncology*. 2020;3(1):73-9.

49. Sauter G, Algaba F, Amin M, Busch C, Chevillet J, Gasser T, et al. Tumours of the urinary system. World Health Organization classification of tumours pathology and genetics: tumours of the urinary system and male genital organs. 2004;89-157.
50. Mori K, Mostafaei H, Enikeev DV, Lysenko I, Quhal F, Kimura S, et al. Differential effect of sex on outcomes after radical surgery for upper tract and bladder urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of urology*. 2020;204(1):58-62.
51. Singla N, Fang D, Su X, Bao Z, Cao Z, Jafri SM, et al. A multi-institutional comparison of clinicopathological characteristics and oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma in China and the United States. *The Journal of urology*. 2017;197(5):1208-13.
52. Rink M, Xylinas E, Margulis V, Cha EK, Ehdaie B, Raman JD, et al. Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *European urology*. 2013;63(6):1082-90.
53. Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, Wolf Jr JS. Long-term outcomes of immediate versus delayed nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Journal of endourology*. 2012;26(5):566-73.
54. Mori K, Janisch F, Parizi MK, Mostafaei H, Lysenko I, Kimura S, et al. Prognostic value of variant histology in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of urology*. 2020;203(6):1075-84.
55. Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Compérat E, Cowan N, Gontero P, editors. Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma, EAU Guidelines. Edn presented at the EAU Annual Congress Amsterdam; 2020.
56. Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter VE. Urothelial Carcinoma of the Renal Pelvis: A Clinicopathologic Study of 130 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2004;28(12):1545-52.
57. van Doeveren T, van der Mark M, van Leeuwen PJ, Boormans JL, Aben KK. Rising incidence rates and unaltered survival rates for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a Dutch population-based study from 1993 to 2017. *BJU international*. 2021;128(3):343.
58. Messer JC, Terrell JD, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, et al., editors. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2013: Elsevier.
59. Foerster B, Abufaraj M, Mari A, Seisen T, Bandini M, Schweitzer D, et al. The performance of tumor size as risk stratification parameter in upper tract urothelial carcinoma (UTUC). *Clinical genitourinary cancer*. 2021;19(3):272. e1-e7.

60. Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A, Lotan Y, Margulis V, Shariat SF, et al. Lymphadenectomy at the time of nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer. *European urology*. 2011;60(4):776-83.
61. Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Mikami S, Lotan Y, et al. Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(4):612.
62. Colin P, Ouzzane A, Yates DR, François A, Pignot G, Arvin-Berod A, et al. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(11):3613-20.
63. Roscigno M, Cha EK, Rink M, Seitz C, Novara G, Chromecki TF, et al. International validation of the prognostic value of subclassification for AJCC stage pT3 upper tract urothelial carcinoma of the renal pelvis. *BJU international*. 2012;110(5):674-81.
64. Seisen T, Colin P, Roupret M. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nature Reviews Urology*. 2015;12(3):155-66.
65. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Babjuk M, et al. Oncologic outcomes of kidney-sparing surgery versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the EAU non-muscle invasive bladder cancer guidelines panel. *European urology*. 2016;70(6):1052-68.
66. Rouprêt M, Traxer O, Tligui M, Conort P, Chartier-Kastler E, Richard F, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *European urology*. 2007;51(3):709-14.
67. Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Shariat SF, Budaus L, et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. *The Journal of urology*. 2010;183(4):1324-9.
68. Ou Y-C, Hu C-Y, Cheng H-L, Yang W-H. Long-term outcomes of total ureterectomy with ileal-ureteral substitution treatment for ureteral cancer: a single-center experience. *BMC urology*. 2018;18(1):1-7.
69. Xylinas E, Rink M, Cha EK, Clozel T, Lee RK, Fajkovic H, et al. Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *European urology*. 2014;65(1):210-7.
70. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*. 2009;115(6):1224-33.
71. Ong AM, Bhayani SB, Pavlovich CP. Trocar site recurrence after laparoscopic nephroureterectomy. *The Journal of Urology*. 2003;170(4 Part 1):1301-.

72. Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig J-L, Bruins HM, Yuan CY, Lam T, et al. Oncological outcomes of laparoscopic nephroureterectomy versus open radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an European Association of Urology guidelines systematic review. *European urology focus*. 2019;5(2):205-23.
73. Ni S, Tao W, Chen Q, Liu L, Jiang H, Hu H, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *European urology*. 2012;61(6):1142-53.
74. Clements MB, Krupski TL, Culp SH. Robotic-assisted surgery for upper tract urothelial carcinoma: a comparative survival analysis. *Annals of surgical oncology*. 2018;25(9):2550-62.
75. Dominguez-Escrig JL, Peyronnet B, Seisen T, Bruins HM, Yuan CY, Babjuk M, et al. Potential benefit of lymph node dissection during radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *European urology focus*. 2019;5(2):224-41.
76. Liao RS, Gupta M, Schwen ZR, Patel HD, Kates M, Johnson MH, et al. Comparison of pathological stage in patients treated with and without neoadjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma. *The Journal of Urology*. 2018;200(1):68-73.
77. Meng X, Chao B, Vijay V, Silver H, Margolin EJ, Balar A, et al. High response rates to neoadjuvant chemotherapy in high-grade upper tract urothelial carcinoma. *Urology*. 2019;129:146-52.
78. Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, Godoy G, Chen M, Smaldone MC, et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. *European urology*. 2010;58(4):581-7.
79. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(22):2102-14.
80. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, Karakiewicz PI, Seebacher V, et al., editors. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2019: Elsevier.
81. Fang D, Li X-S, Xiong G-Y, Yao L, He Z-S, Zhou L-Q. Prophylactic intravesical chemotherapy to prevent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Urologia internationalis*. 2013;91(3):291-6.
82. Hwang EC, Sathianathan NJ, Jung JH, Kim MH, Dahm P, Risk MC. Single-dose intravesical chemotherapy after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(5).

83. Moschini M, Xylinas E, Zamboni S, Mattei A, Niegisch G, Evan YY, et al. Efficacy of surgery in the primary tumor site for metastatic urothelial cancer: analysis of an international, multicenter, multidisciplinary database. *European urology oncology*. 2020;3(1):94-101.
84. Lemke E, Sahasrabudhe D, Guancial E, Bylow K, Johnson S, Messing E, et al. The Role of Metastasectomy in Urothelial Carcinoma: Where Are We in 2020? *Clinical Genitourinary Cancer*. 2020;18(4):e478-e83.
85. Powles T, Csősz T, Özgüroğlu M, Matsubara N, Géczi L, Cheng SY, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(7):931-45.
86. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(2):191.
87. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Maintenance avelumab+ best supportive care (BSC) versus BSC alone after platinum-based first-line (1L) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 phase III interim analysis. *American Society of Clinical Oncology*; 2020.
88. Galsky MD, Mortazavi A, Milowsky MI, George S, Gupta S, Fleming MT, et al. Randomized double-blind phase II study of maintenance pembrolizumab versus placebo after first-line chemotherapy in patients with metastatic urothelial cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(16):1797.
89. Galsky MD, Arija JÁA, Bamias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10236):1547-57.
90. Bellmunt J, De Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(11):1015-26.
91. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(4):338-48.
92. Evan YY, Petrylak DP, O'Donnell PH, Lee J-L, van der Heijden MS, Loriot Y, et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(6):872-82.
93. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, Kalebasty AR, Loriot Y, Fléchon A, et al. TROPHY-U-01: A phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based

chemotherapy and checkpoint inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(22):2474-85.

94. Rosiello G, Palumbo C, Knipper S, Pecoraro A, Luzzago S, Deuker M, et al. Contemporary conditional cancer-specific survival after radical nephroureterectomy in patients with nonmetastatic urothelial carcinoma of upper urinary tract. *Journal of Surgical Oncology*. 2020;121(7):1154-61.

95. Villa L, Cloutier J, Letendre J, Ploumidis A, Salonia A, Cornu J-N, et al. Early repeated ureteroscopy within 6–8 weeks after a primary endoscopic treatment in patients with upper tract urothelial cell carcinoma: preliminary findings. *World Journal of Urology*. 2016;34(9):1201-6.

96. Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma: 2015 update. *European urology*. 2015;68(5):868-79.

97. Lughezzani G, Burger M, Margulis V, Matin SF, Novara G, Roupret M, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *European urology*. 2012;62(1):100-14.

98. Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2014;15(12):786-801.

99. Xiao W, Wang J, Li H, Xia D, Yu G, Yao W, et al. Fibulin-1 is epigenetically down-regulated and related with bladder cancer recurrence. *BMC cancer*. 2014;14(1):1-12.

100. Han A, Veeneman B, El-Sawy L, Day K, Day M, Tomlins S, et al. Fibulin-3 promotes muscle-invasive bladder cancer. *Oncogene*. 2017;36(37):5243-51.

101. Hu Z, Ai Q, Xu H, Ma X, Li H-z, Shi T-p, et al., editors. Fibulin-5 is down-regulated in urothelial carcinoma of bladder and inhibits growth and invasion of human bladder cancer cell line 5637. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2011: Elsevier.

102. Rouprêt M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *European urology*. 2008;54(6):1226-36.

103. Peltomäki P. Lynch syndrome genes. *Familial cancer*. 2005;4(3):227-32.

104. Echle A, Grabsch HI, Quirke P, van den Brandt PA, West NP, Hutchins GG, et al. Clinical-grade detection of microsatellite instability in colorectal tumors by deep learning. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1406-16. e11.

105. Sijmons R, Kiemeny L, Witjes J, Vasen H. Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: risks and screening options. *The Journal of urology*. 1998;160(2):466-70.

106. Harper HL, McKenney JK, Heald B, Stephenson A, Campbell SC, Plesec T, et al. Upper tract urothelial carcinomas: frequency of association with mismatch repair protein loss and lynch syndrome. *Modern Pathology*. 2017;30(1):146-56.
107. Roupret M, Catto J, Coulet F, Azzouzi A, Amira N, Karmouni T, et al. Microsatellite instability as indicator of MSH2 gene mutation in patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Journal of medical genetics*. 2004;41(7):e91-e.
108. Urakami S, Inoshita N, Oka S, Miyama Y, Nomura S, Arai M, et al. Clinicopathological characteristics of patients with upper urinary tract urothelial cancer with loss of immunohistochemical expression of the DNA mismatch repair proteins in universal screening. *International Journal of Urology*. 2018;25(2):151-6.
109. Ericson KM, Isinger AP, Isfoss BL, Nilbert MC. Low frequency of defective mismatch repair in a population-based series of upper urothelial carcinoma. *BMC cancer*. 2005;5(1):1-8.

8. ÖZET

ÜST ÜRİNER SİSTEM ÜROTELYAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA FBLN2 VE MİKROSATELLİT İNSTABİLİTE (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) İMMÜNHİSTOKİMYASAL BİYOBELİRTEÇLERİNİN EKSPRESYONLARININ PROGNOSTİK ÖNEMİ

Üst üriner sistem ürotelyal hücreli karsinom dünyada sık görülen ve insidansı giderek artan, tanı anında büyük oranda invaziv olarak karşımıza çıkan ve yüksek mortaliteye sahip bir malignitedir. Birçok malignitenin gelişmesinde ve progresyonunda ECM'nin ve MSI durumunun önemli rol oynadığı ve bu hastaların prognozunu öngörebileceği son zamanlarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda ÜSÜK hastalarının tümör dokularında ECM bileşenlerinden biri olan FBLN2 ekspresyonunun ve MSI durumunun hastalığın prognozuna etkisini, takiplerde metastaz ve nüksü öngörebilme ihtimalini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 2008-2021 yılları arasında kliniğimizde radikal nefroüretrektomi ameliyatı olan ve verilerine ulaşabildiğimiz 55 hasta dahil edildi. Kurumumuzun patoloji arşivinden hastalarımızın materyallerine ulaşıldı ve kanser dokusu içeren materyaller hazırlanarak FBLN2 ve MSI immünhistokimya boyamaları yapıldı. FBLN2, boyanma şiddeti ve yaygınlığına göre raporlandı. FBLN2 boyanma şiddeti boyanmamışlar ve boyanmışlar şeklinde kategorize edildi. FBLN2 yaygınlığı tümör alanın %0-50'nin altı boyanmışlar ve %50 ve üstü boyanmışlar şeklinde gruplandırıldı. MSI ise gen kaybı olup olmaması şeklinde 2 grupta kategorize edildi.

FBLN2 şiddeti ve yaygınlığı ile hastaların klinikopatolojik verileri arasında istatistiksel analizler yapılarak anlamlı ilişki bulunamadı. Ayrıca FBLN2 ekspresyonunun hastaların hem hastalıksız hem de genel sağkalımları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı. Benzer şekilde FBLN2 yaygınlığının da sağkalım sonuçları ile anlamlı ilişkisi olmadığı görüldü. MSI için yapılan analizde bazı anlamlı sonuçlar alınsa da hasta sayımızın çok az olması nedeniyle anlamlı olarak kabul edilemeyeceğini düşündük.

ÜSÜK, geliştirilen tedavi seçeneklerine rağmen hala prognozu istenilen düzeyde iyileştirilemediğinden hastalığın prognozunu tahmin etmeye yönelik birçok biyobelirteçlerin araştırılması devam etmekte olan bir hastalıktır. Bunun için daha anlamlı sonuçlara ulaşabilmek adına ileriye yönelik, geniş hasta sayısına sahip, çok merkezli, randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ürotelyal karsinom, FBLN2 (Fibulin2), MSI (mikrosatellit instabilitesi)

9. SUMMARY

THE PROGNOSTIC IMPORTANCE OF EXPRESSIONS OF FBLN2 AND MICROSATELLIT INSTABILITY (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2) IMMUNOHISTOCHEMICAL BIOMARKERS IN UPPER URINARY TRACT UROTHELIAL CELL CARCINOMAS

Upper urinary tract urothelial cell carcinoma is a common malignancy in the world with an increasing incidence, which is highly invasive at the time of diagnosis and has a high mortality. Recent studies have shown that ECM and MSI play an important role in the development and progression of many malignancies and can predict the prognosis of these patients. In our study, we aimed to investigate the effect of FBLN2 expression, which is one of the ECM components, and MSI status, on the prognosis of the disease in the tumor tissues of UTUC patients, and the possibility of predicting metastasis and recurrence in the follow-up.

55 patients who underwent radical nephroureterectomy in our clinic between 2008 and 2021 and whose data we could access were included in the study. The materials of our patients were accessed from the pathology archive of our institution, and materials containing cancer tissue were prepared and FBLN2 and MSI immunohistochemistry staining was performed. FBLN2 staining was reported according to severity and extent. FBLN2 staining intensity was categorized as unstained and stained. The extent of FBLN2 was grouped as 0-50% staining below the tumor area and 50% and above staining. MSI, on the other hand, was categorized in 2 groups as gene loss or not.

No significant correlation was found between the severity and prevalence of FBLN2 and the clinicopathological data of the patients by statistical analysis. In addition, no statistically significant relationship was found between FBLN2 expression and both disease-free and overall survival of the patients. Similarly, the prevalence of FBLN2 was not found to be significantly associated with survival outcomes. Although some significant results were obtained in the analysis for MSI, we thought that it could not be considered significant due to the small number of patients.

Although the prognosis of UTUC cannot be improved at the desired level despite the treatment options developed, many biomarkers to predict the prognosis of the disease are still being investigated. For this, prospective, multicenter, randomized studies with a large number of patients are needed in order to achieve more meaningful results.

Keywords: Urothelial carcinoma, FBLN2 (Fibulin2), MSI (microsatellite instability)

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Sabuhi

Soyadı: ALISHOV

Doğum Yeri ve Tarihi: Bakü, Azərbaycan / 17.11.1982

Eğitimi: (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru): 2009 Azərbaycan Tıp
Universitesi

Yabancı Dili: İngilizce, Rusca